



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874339 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：108144813

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61K31/426 (2006.01)

A61K9/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/07 美國

62/776,763

2019/03/11 美國

62/816,674

(71)申請人：美商紐羅克里生物科學有限公司 (美國) NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：法貝 羅勃 H FARBER, ROBERT H. (US)；洛文 高登 拉斐爾 LOEWEN, GORDON RAPHAEL (CA)；張曉平 ZHANG, XIAOPING (CN)；奇麗 納迪 GIRI, NAGDEEP (US)；陳 瑾秀 林 CHAN, JEAN L. (US)；史登 斯考特 STIRN, SCOTT (US)；賽遏斯 布萊恩 SAYERS, BRIAN (US)；泰勒 葛萊姆 TAYLOR, GRAEME (GB)；科斯達 克麗斯汀娜 瑪麗 COSTA, CHRISTINA MARIE (US)；帕克斯 史黛西 PARKS, STACY (US)；維克瑞 安東尼 D VICKERY, ANTHONY D. (US)；道寧 奎斯蒂 M DOWNING, KRISTIE M. (US)；悠哈 金 戈希 IYOHA, KINGLSEY (GB)；紐溫雅 瓊斯 艾燕妲 NGWENYA-JONES, AYANDA (GB)；查瑞爾 安 CHARLIER, ANNE (FR)；梅東 葛文德 辛 MEHTON, GURVINDER SINGH (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/112642A1

WO 2016/156576A1

網路文獻 ADINA F. TURCU ET AL, "Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, US, (20160301), vol. 101, no. 3, pages 1174-1180.

審查人員：蔡明憲

申請專利範圍項數：59 項 圖式數：28 共 245 頁

(54)名稱

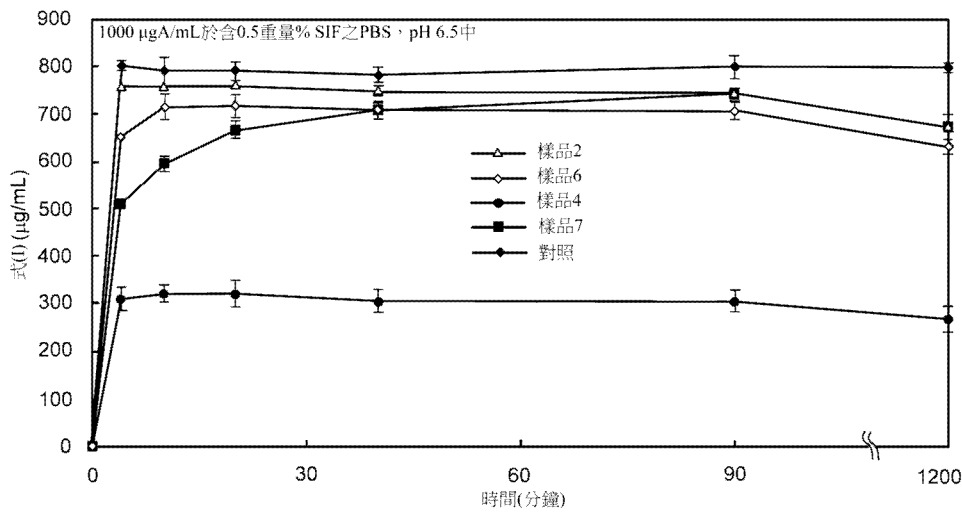
用於治療先天性腎上腺增生之 CRF1 受體拮抗劑、醫藥配方及其固體形式

(57)摘要

本發明提供關於治療有需要之個體之先天性腎上腺增生之方法，其包含投與 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺(式 I) 或其醫藥學上可接受之鹽。進一步提供 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥配方及固體形式，及其在治療先天性腎上腺增生(CAH)中之用途。

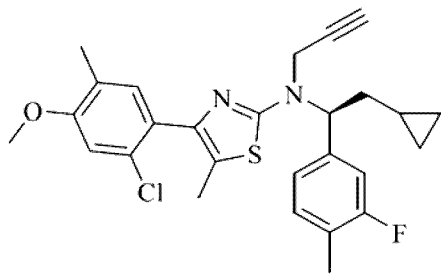
Provided are methods related to treating congenital adrenal hyperplasia in a subject in need thereof comprising administering 4-(2-chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]-5-methyl-N-prop-2-ynyl-1,3-thiazol-2-amine (Formula I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Further provided are pharmaceutical formulations and solid forms of 4-(2-chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]-5-methyl-N-prop-2-ynyl-1,3-thiazol-2-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and their use in the treatment of congenital adrenal hyperplasia (CAH).

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)



公告本

I874339

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療先天性腎上腺增生之CRF1受體拮抗劑、醫藥配方及其固體形式

【英文發明名稱】

CRF1 RECEPTOR ANTAGONIST, PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND SOLID FORMS THEREOF FOR THE TREATMENT OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

【中文】

本發明提供關於治療有需要之個體之先天性腎上腺增生之方法，其包含投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽。進一步提供4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥配方及固體形式，及其在治療先天性腎上腺增生(CAH)中之用途。

【英文】

Provided are methods related to treating congenital adrenal hyperplasia in a subject in need thereof comprising administering 4-(2-chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]-5-methyl-N-prop-2-ynyl-1,3-thiazol-2-amine (Formula I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Further provided are pharmaceutical formulations and solid forms of 4-(2-

chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]-5-methyl-N-prop-2-ynyl-1,3-thiazol-2-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and their use in the treatment of congenital adrenal hyperplasia (CAH).

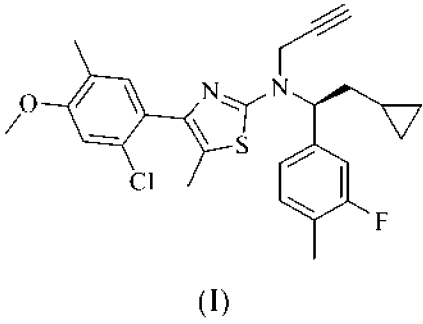
【指定代表圖】

圖1

【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】

用於治療先天性腎上腺增生之CRF1受體拮抗劑、醫藥配方及其固體形式

【英文發明名稱】

CRF1 RECEPTOR ANTAGONIST, PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND SOLID FORMS THEREOF FOR THE TREATMENT OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

【技術領域】

【0001】本發明係關於用於治療先天性腎上腺增生(CAH)之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噁唑-2-胺，或其醫藥學上可接受之鹽。本發明另外係關於4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噁唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥配方及固體形式，及其在治療先天性腎上腺增生(CAH)中之用途。

【先前技術】

【0002】典型先天性腎上腺增生(CAH)為包括一組導致酶缺乏之常染色體隱性病症的疾病，該酶缺乏由於21-羥化酶缺乏(一種導致極少或無皮質醇生物合成之病況)而改變腎上腺類固醇產生。不存在皮質醇之一種臨床表現為缺乏垂體促腎上腺皮質激素(ACTH)分泌之回饋抑制。增加之ACTH含量引起腎上腺增生且酶突變使得皮質醇前驅體類固醇分流至替代路徑。最值得注意的是，雄激素分流導致女性之男性化及其他發育併發症，且ACTH之過度積聚與男性形成睪丸腎上腺剩餘瘤相關。另外，由於

相同酶(21-羥化酶)係用於鹽皮質激素生物合成路徑，許多此等患者遭受醛固酮缺乏，其可導致脫水及死亡(由於失鹽)。基於新生兒篩檢，美國一般人群中之典型21-羥化酶缺乏CAH之流行率已記錄為1:10,000至1:20,800 (Trakakis等人, 「An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia」, *Gynecol. Endocrinol.* (2010) 26(1):63-71; Hertzberg等人, 「Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States」, *J. Pediatr.* (2011) 159(4):555-560)。

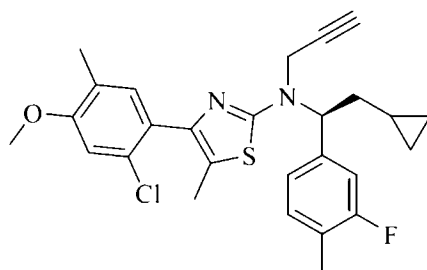
【0003】出生至青春期的嬰兒患者，且尤其女性似乎為CAH患者之最脆弱群體且代表醫療需求最未得到滿足之患者子群(Cheng及Speiser, 「Treatment outcomes in congenital adrenal hyperplasia」, *Adv. Pediatr.* (2012) 59(1):269-281; Merke及Poppas, 「Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia」, *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2013) 1(4):341-352)。此等較年輕患者中之過度雄激素產生導致性早熟及腎上腺初征、骨架成熟模式變化、由生長板過早融合引起之身材矮小以及顯著多毛症及痤瘡問題。儘管經由基於糖皮質激素(例如氫皮質酮)及鹽皮質激素(例如氟氫可體松)之生理給藥的類固醇替代策略恰當確保了存活率，但此等劑量通常不足以抑制ACTH積聚以及孕激素及雄激素(例如17-羥基孕酮[17-OHP]、雄烯二酮及辜固酮)的過度產生。雄激素過量之不受控症狀實際上對此等患者之日常功能及發育具有實質性影響。

【0004】當前，外源性皮質類固醇為治療患有典型CAH之患者的照護標準。此治療用於糾正皮質醇缺乏及降低過量的ACTH含量及雄激素過量。然而，抑制ACTH所需之類固醇使用的劑量及持續時間通常遠高於用

於單獨的皮質醇替代之正常生理含量(如在患有阿狄森氏病之患者中)。此增加的暴露於糖皮質激素可對於CAH患者導致醫原性庫欣氏症候群、心血管風險因素增加、葡萄糖不耐、生長速度減緩及骨礦物質密度降低(Elnecave等人, 「Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency」, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* (2008) 21(12):1155-1162 ; King等人, 「Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia」, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2006) 91(3):865-869 ; Migeon及Wisniewski, 「Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations」, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (2001) 30(1):193-206)。

【0005】促皮質素釋放因子(CRF)為直接釋放至垂體門脈中之下丘腦激素且作用於垂體前葉中之促皮質激素細胞上的特異性促皮質素釋放因子1 (CRF1)受體以刺激ACTH釋放。已顯示阻斷此等受體會減少動物及人類中之ACTH釋放。因此，阻斷CRF1受體之化合物具有直接抑制CAH中發生之過度ACTH釋放且因此允許在使用更低、更生理劑量之氫皮質酮時標準化雄激素產生的潛能。

【0006】式(I)化合物



(I)

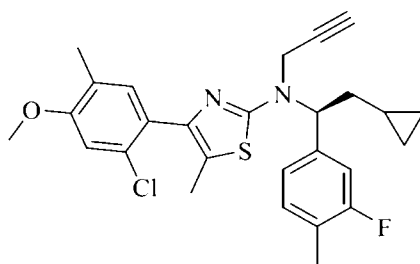
4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺為選擇性CRF1受體拮抗劑。式(I)化合物可根據美國專利第6,586,456號及第8,314,249號中所述之方法製備，該等專利各自以全文引用之方式併入本文中。式(I)化合物為具有低生物可用性之低溶解度化合物。部分歸因於式(I)化合物之低溶解度，調配式(I)化合物之嘗試已證實為困難的，尤其對於適合於小兒投藥之配方而言。

【0007】因此，需要避免與皮質類固醇療法相關之嚴重併發症的CAH治療。亦需要具有增加之生物可用性的式(I)化合物配方且需要適合於小兒投藥之式(I)化合物配方。本發明方法之配方幫助滿足此等及其他需要。

【發明內容】

【0008】本文提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)式(I)化合物：



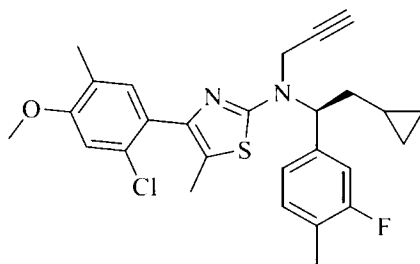
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b)油相媒劑、乳化劑、非離子界面活性劑及增溶劑中之一或多者。

【0009】本文提供呈口服溶液劑型之醫藥組合物，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)

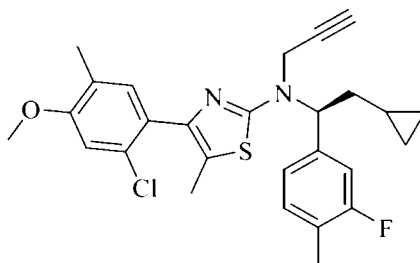
或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)甜味劑、抗氧化劑及調味劑中之一或多者；以及

(c)液體媒劑。

【0010】本文亦提供本發明之醫藥組合物(例如本發明之呈口服溶液劑型的醫藥組合物)，其用於療法，例如用於本文所揭示之方法中之任一者。

【0011】本文提供一種治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法，其包含投與具有式(I)之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】本文亦提供用於治療個體之先天性腎上腺增生之方法的化合物，其為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】本文亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化

合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於製造用於治療個體之先天性腎上腺增生之方法的藥物。

【0014】 本文提供一種治療有需要之個體之先天性腎上腺增生的方法，其包含以足以降低個體中選自以下之一或多種生物標記之含量的量投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽：(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0015】 本文亦提供用於治療個體之先天性腎上腺增生之方法的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以足以降低個體中選自以下之一或多種生物標記之含量的量投與：(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0016】 本文亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於治療個體之先天性腎上腺增生之方法的藥物，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以足以降低個體中選自以下之一或多種生物標記之含量的量投與：(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0017】 在一些實施例中，生物標記中之任一者之含量的降低係如下測定：藉由比較如在投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫

藥學上可接受之鹽之前一天的週日性釋放期間所量測之生物標記含量及在投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之後一天的週日性釋放期間所量測之生物標記含量。在一些實施例中，週日性釋放發生於2 a.m.與10 a.m.之間的數小時。

【0018】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係在生物標記之週日性釋放之前三至八小時投與。

【0019】在一些實施例中，17-羥基孕酮含量降低了至少25%。在一些實施例中，17-羥基孕酮含量降低了至少50%。

【0020】在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低了至少25%。在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低了至少40%。在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低了至少50%。

【0021】在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少25%。在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少30%。在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少50%。

【0022】在一些實施例中，17-羥基孕酮含量降低了至少50%且雄烯二酮含量降低了至少50%。

【0023】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於約50 mg或約100 mg 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺游離鹼之量每日投與一次。

【0024】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺係以游離鹼形式投與。

【0025】本文提供一種減輕患有典型先天性腎上腺增生之個體之一或多種選自多毛症、早熟症、生育問題、痤瘡及生長障礙之症狀之嚴重度的方法，其包含以足以降低個體中之雄烯二酮含量的量投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，生長障礙係選自加速之身高速度、加速之體重速度或加速之骨齡中之一或多者。

【0026】本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於減輕患有典型先天性腎上腺增生之個體之一或多種選自多毛症、早熟症、生育問題、痤瘡及生長障礙之症狀之嚴重度的方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以足以降低個體中之雄烯二酮含量的量投與。

【0027】本文亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於減輕患有典型先天性腎上腺增生之個體之一或多種選自多毛症、早熟症、生育問題、痤瘡及生長障礙之症狀之嚴重度的方法之藥物，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以足以降低個體中之雄烯二酮含量的量投與。

【0028】在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少25%。在一些

實施例中，雄烯二酮含量降低了至少30%。在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少50%。

【0029】 本文提供一種降低患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種先天性腎上腺增生生物標記之含量的方法，其包含向個體投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 本文亦提供用於降低患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種先天性腎上腺增生生物標記之含量之方法的化合物，其為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 本文亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於降低患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種先天性腎上腺增生生物標記之含量之方法的藥物。

【0032】 在一些實施例中，一或多種先天性腎上腺增生生物標記係選自(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0033】 本文提供一種降低向患有先天性腎上腺增生之個體投與以控制先天性腎上腺增生之皮質類固醇之劑量的方法，其包含向個體投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，皮質類固醇為糖皮質激素。

【0034】本文亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於降低向患有先天性腎上腺增生之個體投與之皮質類固醇之劑量的方法。

【0035】本文亦提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於降低向患有先天性腎上腺增生之個體投與之皮質類固醇之劑量之方法的藥物。

【0036】本文提供一種減輕患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種糖皮質激素治療副作用之嚴重度的方法，其包含向個體投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中該副作用係選自骨質疏鬆、骨缺血性壞死、肌病、高血糖症、糖尿病、血脂異常、體重增加、庫興症候群(Cushing syndrome)、庫興樣特徵、生長抑制、腎上腺抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸道出血、內臟穿孔、肝脂肪變性、胰臟炎、高血壓、冠心病、缺血性心臟病、心臟衰竭、皮膚疏鬆症、皮膚萎縮、淤斑、紫癜、糜爛、紋、傷口癒合延遲、容易挫傷、痤瘡、多毛症、脫髮、情緒變化、抑鬱、欣快症、情緒不穩定、易怒、靜坐不能、焦慮、認知障礙、精神病、癡呆、譫妄、白內障、青光眼、上瞼下垂、瞳孔散大、機會性眼部感染、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、細胞介導之免疫性的抑制、易受感染及潛在感染再活化。

【0037】本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯

基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於減輕患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種糖皮質激素治療副作用之嚴重度的方法，其中該副作用係選自骨質疏鬆、骨缺血性壞死、肌病、高血糖症、糖尿病、血脂異常、體重增加、庫興症候群、庫興樣特徵、生長抑制、腎上腺抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸道出血、內臟穿孔、肝脂肪變性、胰臟炎、高血壓、冠心病、缺血性心臟病、心臟衰竭、皮膚疏鬆症、皮膚萎縮、淤斑、紫癍、糜爛、紋、傷口癒合延遲、容易挫傷、痤瘡、多毛症、脫髮、情緒變化、抑鬱、欣快症、情緒不穩定、易怒、靜坐不能、焦慮、認知障礙、精神病、癡呆、譫妄、白內障、青光眼、上瞼下垂、瞳孔散大、機會性眼部感染、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、細胞介導之免疫性的抑制、易受感染及潛在感染再活化。

【0038】本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於減輕患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種糖皮質激素治療副作用之嚴重度之方法的藥物，其中該副作用係選自骨質疏鬆、骨缺血性壞死、肌病、高血糖症、糖尿病、血脂異常、體重增加、庫興症候群、庫興樣特徵、生長抑制、腎上腺抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸道出血、內臟穿孔、肝脂肪變性、胰臟炎、高血壓、冠心病、缺血性心臟病、心臟衰竭、皮膚疏鬆症、皮膚萎縮、淤斑、紫癍、糜爛、紋、傷口癒合延遲、容易挫傷、痤瘡、多毛症、脫髮、情緒變化、抑鬱、欣快症、情緒不穩定、易怒、靜坐不能、焦慮、認知障礙、精神病、癡呆、譫妄、白內障、青光眼、上瞼下垂、瞳孔散大、機會性眼部感染、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、細胞介導之

免疫性的抑制、易受感染及潛在感染再活化。

【0039】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以相比於投藥之前的17-羥基孕酮(17-OHP)含量，足以降低該含量至少50%之量投與。

【0040】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以相比於投藥之前的雄烯二酮含量，足以降低該含量至少30%之量投與。

【0041】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以如下量投與：(a)相比於投藥之前的17-羥基孕酮(17-OHP)含量，足以降低該含量至少50%；及(b)相比於投藥之前的雄烯二酮含量，足以降低該含量至少30%。

【0042】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於約25 mg至約150 mg 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺游離鹼之量每日投與一次。

【0043】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於約50 mg或約100 mg 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-

炔基-1,3-噻唑-2-胺游離鹼之量每日投與一次。

【0044】 在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺係以游離鹼形式投與。

【0045】 本文提供一種治療個體之先天性腎上腺增生的方法，其包含

(i)量測選自以下之一或多種生物標記的含量：獲自個體之生物樣品中之(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮；

(ii)分析一或多種生物標記之含量以確定相比於未患先天性腎上腺增生之健康個體，一或多種生物標記之含量是否升高；及

(iii)若確定個體之一或多種生物標記之含量升高，則向個體投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0046】 本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於治療個體之先天性腎上腺增生的方法，該方法包含

(i)量測選自以下之一或多種生物標記的含量：獲自個體之生物樣品中之(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮；

(ii)分析一或多種生物標記之含量以確定相比於未患先天性腎上腺增生之健康個體，一或多種生物標記之含量是否升高；及

(iii)若確定個體之一或多種生物標記之含量升高，則向個體投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0047】 本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於治療個體之先天性腎上腺增生之方法的藥物，其中該方法包含：

(i)量測選自以下之一或多種生物標記的含量：獲自個體之生物樣品中之(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮；

(ii)分析一或多種生物標記之含量以確定相比於未患先天性腎上腺增生之健康個體，一或多種生物標記之含量是否升高；及

(iii)若確定個體之一或多種生物標記之含量升高，則向個體投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0048】 在一些實施例中，該方法進一步包含(iv)在投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之後，量測獲自個體之生物樣品中之一或多種生物標記之含量，以確定與步驟(i)之量測值相比，個體之一或多種生物標記之含量是否降低。在一些實施例中，該方法進一步包含(v)若個體之一或多種生物標記之含量降低，則繼續投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0049】在一些實施例中，步驟(i)及(iv)係以類似方式且在相同日時間窗口內對獲自個體之生物樣品進行。在一些實施例中，步驟(i)及(iv)係在2 a.m至10 a.m.之日時間窗口內對獲自個體之生物樣品進行。在一些實施例中，步驟(i)及(iv)係在6 a.m至10 a.m.之日時間窗口內對獲自個體之生物樣品進行。

【0050】在一些實施例中，步驟(i)及(iv)包含量測選自以下之至少兩種生物標記之含量：(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0051】在一些實施例中，步驟(i)及(iv)包含量測(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮之含量。

【0052】在一些實施例中，步驟(i)包含量測17-羥基孕酮(17-OHP)之含量，其中當17-羥基孕酮(17-OHP)之含量為大於或等於1,000 ng/dL時，其為升高的。

【0053】在一些實施例中，步驟(i)包含量測雄烯二酮之含量，其中當雄烯二酮之含量為大於200 ng/dL時，其為升高的。

【0054】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於約25 mg至約150 mg 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺游離鹼之量每日投與一次。在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於約50 mg或約100 mg 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-

4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺游離鹼之量每日投與一次。在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺係以游離鹼形式投與。

【0055】 本文提供一種治療有需要之個體之先天性腎上腺增生(CAH)的方法，其包含向個體投與治療有效量之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中個體處於進食狀態。

【0056】 本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於治療個體之先天性腎上腺增生(CAH)的方法，其中個體處於進食狀態。

【0057】 本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於治療個體之先天性腎上腺增生(CAH)之方法的藥物，其中個體處於進食狀態。

【0058】 在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係與營養組合物一起向個體投與。在一些實施例中，營養組合物為液體膳食補充劑，其包含約1500卡/公升，且熱量分佈為約14.7%蛋白質、約32%脂肪及約53.3%碳水化合物。在一些實施例中，營養組合物係以約8液盎司之量投與。在一些實施例中，營養組合物係在投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基

苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘內投與。

【0059】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係與營養組合物一起向個體投與。在一些實施例中，營養組合物為包含1500卡/公升且熱量分佈為14.7%蛋白質、32%脂肪及53.3%碳水化合物的液體膳食補充劑。在一些實施例中，營養組合物係以約8液盎司之量投與。在一些實施例中，營養組合物係在投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘內投與。

【0060】在一些實施例中，投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽展現正向的食物影響。在一些實施例中，正向的食物影響係針對比較在進食及禁食狀態下經口投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽時的 $C_{\max}$ 、AUC或其組合來量測。

【0061】在一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約5至約10。

【0062】本文提供一種降低個體之糖皮質激素負荷的方法，如在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後所量測，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-

甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其中糖皮質激素負荷降低係相對於在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素負荷。

【0063】本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於降低個體之糖皮質激素負荷的方法，其中糖皮質激素負荷降低係相對於在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素負荷。

【0064】本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於降低個體之糖皮質激素負荷之方法的藥物，其中糖皮質激素負荷降低係相對於在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素負荷。

【0065】本文提供一種改善患有典型先天性腎上腺增生之個體之選自以下之一或多種症狀的方法：生活品質、疲勞、睡眠、胰島素抗性、葡萄糖耐受性、葡萄糖控制、血脂異常、高脂質血症、骨礦物質密度、骨骼轉換、脂肪量、體重、中心型肥胖、血壓、多毛症嚴重度、月經週期性、睪丸腎上腺剩餘瘤控制及生育力，該方法包含投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中症狀在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後改善，其中一或多種症狀之改善係相對於在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的一或多種症狀之狀態。

【0066】本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯

基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，其用於改善患有典型先天性腎上腺增生之個體之選自以下之一或多種症狀的方法：生活品質、疲勞、睡眠、胰島素抗性、葡萄糖耐受性、葡萄糖控制、血脂異常、高脂質血症、骨礦物質密度、骨骼轉換、脂肪量、體重、中心型肥胖、血壓、多毛症嚴重度、月經週期性、睪丸腎上腺剩餘瘤控制及生育力，其中症狀在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後改善，其中一或多種症狀之改善係相對於在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的一或多種症狀之狀態。

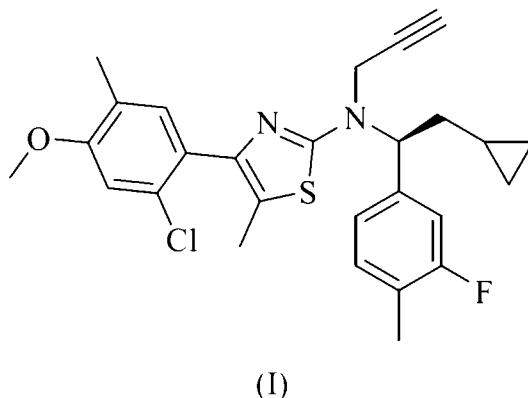
【0067】 本文亦提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，用於製造用於改善患有典型先天性腎上腺增生之個體之選自以下之一或多種症狀之方法的藥物：生活品質、疲勞、睡眠、胰島素抗性、葡萄糖耐受性、葡萄糖控制、血脂異常、高脂質血症、骨礦物質密度、骨骼轉換、脂肪量、體重、中心型肥胖、血壓、多毛症嚴重度、月經週期性、睪丸腎上腺剩餘瘤控制及生育力，其中症狀在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後改善，其中一或多種症狀之改善係相對於在投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的一或多種症狀之狀態。

【0068】 本文亦提供用於療法，例如用於本文所揭示之任何方法的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺。

【0069】 本文亦提供4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙

基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於本文所揭示之任何方法的藥物。

【0070】本文亦提供一種噴霧乾燥分散劑，其含有具有式(I)之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺：



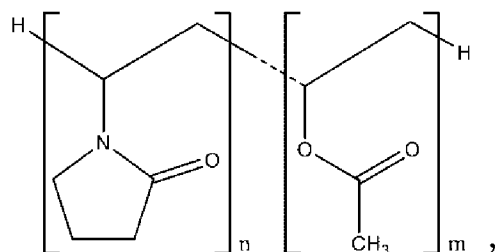
或其醫藥學上可接受之鹽，及聚合物。在一些實施例中，聚合物係選自中性聚合物、腸溶聚合物及吡咯啉酮聚合物。在一些實施例中，式(I)化合物與聚合物之重量比為約1:9至約1:1。

【0071】在一些實施例中，聚合物為中性聚合物。在一些實施例中，中性聚合物係選自羥丙基甲基纖維素(HPMC)及羥乙基纖維素(HEC)。

【0072】在一些實施例中，聚合物為腸溶聚合物。在一些實施例中，腸溶聚合物係選自丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、胺基甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸銨基烷基酯共聚物及甲基丙烯酸共聚物。

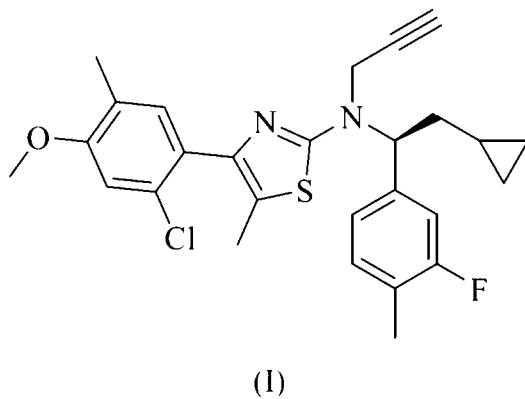
【0073】在一些實施例中，聚合物為吡咯啉酮聚合物。在一些實施例中，吡咯啉酮聚合物係選自聚乙烯吡咯啉酮(PVP)及聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯(PVP/VA)。在一些實施例中，吡咯啉酮聚合物為PVP/VA。在一

些實施例中，共聚物包含重量比為約40:60至約60:40之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯。在一些實施例中，共聚物包含重量比為約60:40之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯。在一些實施例中，共聚物具有以下結構：

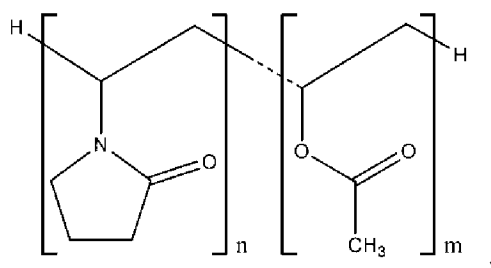


其中n之值為m之值的約1至約2倍。在一些實施例中，共聚物為共聚維酮，其中n之值為m之值的約1.16倍。在一些實施例中，共聚物為具有約45,000至約70,000之平均分子量的共聚維酮。

【0074】本文提供一種噴霧乾燥分散劑，其包含具有式(I)之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺：



或其醫藥學上可接受之鹽；及聚合物，該聚合物為具有以下結構之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物：



其中n之值為m之值的約1至約2倍，且共聚物包含重量為約60:40之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯；且其中式(I)化合物與共聚物之重量比為約1:1至約1:9。

【0075】在本發明之噴霧乾燥分散劑之一些實施例中，式(I)化合物及聚合物共同形成均質粒子。在一些實施例中，粒子之粒度分佈 D_{50} 為約5 μm 至約100 μm 。在一些實施例中，粒子之粒度分佈 D_{50} 為約10 μm 至約50 μm 。在一些實施例中，粒子之粒度分佈 D_{50} 為約15 μm 至約30 μm 。

【0076】在一些實施例中，式(I)化合物與聚合物之重量比為約1:1.5至約1:9。在一些實施例中，式(I)化合物與聚合物之重量比為約1:2.5至約1:4。在一些實施例中，式(I)化合物與聚合物之重量比為約1:3。

【0077】在一些實施例中，粒子之殘餘溶劑含量為小於約2重量%。在一些實施例中，粒子之殘餘溶劑含量為小於約1重量%。在一些實施例中，粒子之殘餘溶劑含量為約0.5重量%或更小。

【0078】在一些實施例中，分散劑中之式(I)化合物為基本上非晶形的。

【0079】本文亦提供一種製備本發明之噴霧乾燥分散劑之方法，其包含：將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及聚合物溶解於有機溶劑中以形成溶液；及對溶液噴霧乾燥以產生噴霧乾燥分散劑，其中噴霧乾燥形成式(I)化合物及聚合物之均質粒子。

【0080】在一些實施例中，方法包含在形成噴霧乾燥分散劑之後，

藉由乾燥噴霧乾燥分散劑來移除有機溶劑。在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑經對流盤式乾燥器乾燥。在一些實施例中，有機溶劑為丙酮。

【0081】在一些實施例中，噴霧乾燥器入口溫度為約60°C至約80°C。在一些實施例中，噴霧乾燥器入口溫度為約72°C。

【0082】在一些實施例中，噴霧乾燥器出口溫度為約25°C至約45°C。在一些實施例中，噴霧乾燥器出口溫度為約35°C。

【0083】在一些實施例中，均質粒子包含小於約0.2 g/mL之容積密度。在一些實施例中，均質粒子包含小於約0.15 g/mL之容積密度。

【0084】在一些實施例中，均質粒子包含小於約0.3 g/mL之振實密度。在一些實施例中，均質粒子包含小於約0.25 g/mL之振實密度。

【0085】本文亦提供一種醫藥組合物，其包含本發明之噴霧乾燥分散劑及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑係以組合物之約20%至約90% w/w之量存在。在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑係以組合物之約40%至80% w/w之量存在。

【0086】在一些實施例中，醫藥賦形劑係選自由填充劑、潤滑劑以及其組合組成之群。在一些實施例中，填充劑選自由黏合劑、稀釋劑、崩解劑、助滑劑、界面活性劑以及其組合組成之群。

【0087】在一些實施例中，醫藥組合物係以單位劑型調配，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約5 mg至約200 mg之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約75 mg至約150 mg之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之量存在。

【0088】在一些實施例中，醫藥組合物係調配為錠劑、膠囊、藥囊、散劑、顆粒劑、包衣粒子、包衣錠劑、腸溶包衣錠劑、腸溶包衣膠囊、融化條或融化膜。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物經包衣。

【0089】在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑經調配以用於經口投與且在經口投與時展現正向的食物影響。在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為約5至約10。在一些實施例中，其中噴霧乾燥分散劑在進食狀態下之 C_{max} 與在禁食狀態下之 C_{max} 之比為約5至約10。

【0090】本文亦提供製備醫藥組合物之方法，其包含將本發明之噴霧乾燥分散劑與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0091】本文亦提供治療有需要之個體之先天性腎上腺增生(CAH)之方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物。

【0092】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物，其用於治療個體之先天性腎上腺增生(CAH)的方法。

【0093】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑之用途，其用於製造用於治療個體之先天性腎上腺增生(CAH)之方法的藥物。

【0094】在一些實施例中，向處於進食狀態之個體投與噴霧乾燥分散劑或醫藥組合物。在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑或醫藥組合物與營養組合物一起向個體投與。在一些實施例中，營養組合物為包含約1000

至約2000卡/公升且脂肪含量大於30%之液體膳食補充劑。在一些實施例中，營養組合物為包含1500卡/公升且熱量分佈為14.7%蛋白質、32%脂肪及53.3%碳水化合物的液體膳食補充劑。在一些實施例中，營養組合物係以約8液盎司之量投與。在一些實施例中，營養組合物係在投與噴霧乾燥分散劑或醫藥組合物的30分鐘內投與。

【0095】在一些實施例中，投與噴霧乾燥分散劑或醫藥組合物展現正向的食物影響。在一些實施例中，正向的食物影響係針對比較在進食及禁食狀態下經口投與噴霧乾燥分散劑或醫藥組合物時的 $C_{\max}$ 、AUC或其組合來量測。在一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為約10至約20。在一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約10至約20。

【0096】在所揭示之方法之一些實施例中，個體為小兒個體。

【0097】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物，其用於療法，例如用於本文所揭示之任何方法。

【0098】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑之用途，其用於製造用於本文所揭示之任何方法的藥物。

【0099】本文亦提供治療有需要之個體之先天性腎上腺增生(CAH)之方法，其包含向個體投與本發明之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0100】本文亦提供本發明之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含治

療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療個體之先天性腎上腺增生(CAH)的方法。

【0101】本文亦提供本發明之醫藥組合物之用途，其中醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於製造用於治療個體之先天性腎上腺增生(CAH)之方法的藥物。

【0102】本文亦提供本發明之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法，例如用於本文所揭示之任何方法。

【0103】本文亦提供本發明之醫藥組合物之用途，其中醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製造用於本文所揭示之任何方法的藥物。

【0104】本文亦提供改良個體中式(I)化合物之胃腸道吸收的方法，其包含向個體經口投與治療有效量之本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物，其中該改良係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物。

【0105】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物，其用於改良個體中式(I)化合物之胃腸道吸收的方法，其中該改良係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物。

【0106】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑之用途，其用於製造用於改良個體中式(I)化合物之胃腸道吸收之方法的藥物，其中該改良係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物。

【0107】在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0108】本文亦提供增進個體中式(I)化合物之口服生物可用性之方法，其包含向個體經口投與治療有效量之本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物，其中該增進係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物。

【0109】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑或包含本發明之噴霧乾燥分散劑之醫藥組合物，其用於增進個體中式(I)化合物之口服生物可用性的方法，其中該增進係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物。

【0110】本文亦提供本發明之噴霧乾燥分散劑之用途，其用於製造用於增進個體中式(I)化合物之口服生物可用性之方法的藥物，其中該增進係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物。

【0111】在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0112】本文亦提供結晶鹽，其為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，對甲苯磺酸鹽。

【0113】本文亦提供用於療法，例如用於本文所揭示之任何方法的結晶鹽，其為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，對甲苯磺酸鹽。

【0114】本文亦提供結晶鹽之用途，該結晶鹽為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，對甲苯磺酸鹽，用於製造用於本文所揭示之任何方法的藥物。

【0115】本文提供之方法、製程、配方及用途之其他特徵及優點將

自以下實施方式及圖式以及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0116】

圖1展示若干噴霧乾燥分散劑配方在含0.5重量%模擬腸液(SIF)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，pH 6.5中之溶解效能。

圖2展示在用於膜通量分析之 μ Diss ProfilerTM中整合的豎直膜通量單元。

圖3展示若干噴霧乾燥分散劑配方及式(I)化合物在含0.5重量% SIF之PBS，pH 6.5中之非下沉溶解資料。

圖4為展示1 mg /mL GB/IB 0.5重量% SIF劑量之式(I)化合物及各種噴霧乾燥分散劑配方隨時間推移之膜通量的圖式。實線指示通量($\mu\text{g min}^{-1}\text{cm}^{-2}$)且虛線指示0.5% SIF中之濃度($\mu\text{g /mL}$)。

圖5為用於製備1000 g批量之含有25%式(I)化合物及75% PVP/VA 64之SDD之噴霧乾燥製造製程的流程圖。

圖6A及圖6B為展示狗中之生物可用性及食物影響研究之藥物動力學結果的線圖。圖6A展示來自群體1之結果且圖6B展示來自群體2之結果。

圖7為展示健康成人個體中之式(I)化合物之藥物動力學及食物影響之1期研究之研究設計的流程圖。

圖8A及圖8B分別為展示在健康成人個體中在禁食及進食條件下之式(I)化合物之平均血漿濃度相對於時間曲線的線圖。

圖9A-圖9C為在禁食及進食條件下在健康成人個體中之式(I)化合物之藥物動力學的意大利麵條圖。圖9A展示 $\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$ 值。圖9B展示 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 值。圖9C展示 C_{max} 值。

圖10為展示健康成人個體中之式(I)化合物之生物可用性、藥物動力學及食物影響之1期研究之研究設計的流程圖。

圖11展示在患有先天性腎上腺增生之成人個體中之式(I)化合物之2期研究的研究設計。

圖12A及圖12B展示針對治療前基線(圓圈)、第1天(方形)及第14天(三角形)在每個時間點標繪之所有8個群體1個體之促腎上腺皮質激素(ACTH)(圖12A)及17-羥基孕酮(17-OHP)(圖12B)的算術平均值。

圖13A及圖13B展示針對治療前基線(圓圈)、第1天(方形)及第14天(三角形)在每個時間點標繪之所有8個群體1個體之雄烯二酮(圖13A)及睾固酮(圖13B)的算術平均值。

圖14A及圖14B展示在給藥後8、10及12小時之時間點處ACTH的降低。圖14A展示相比於基線在每個時間點的值。圖14B展示跨越所有三個時間點之平均值。

圖15A及圖15B展示在給藥後8、10及12小時之時間點處17-OHP的降低。圖15A展示相比於基線在每個時間點的值。圖15B展示跨越所有三個時間點之平均值。

圖16A及圖16B展示在給藥後8、10及12小時之時間點處雄烯二酮的降低。圖16A展示相比於基線在每個時間點的值。圖16B展示跨越所有三個時間點之平均值。

圖17A展示在式(I)化合物50 mg劑量qhs之後的血漿ACTH平均血液濃度(群體1；n=8)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。ACTH正常範圍：女性6至58 pg/mL；男性7至69 pg/mL。

圖17B展示在式(I)化合物50 mg劑量qhs之後的血清17-OHP平均血液

濃度(群體1；n=8)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。

17-OHP正常範圍：女性<207 ng/dL；男性<139 ng/dL。

圖17C展示在式(I)化合物50 mg劑量qhs之後的血清雄烯二酮平均血液濃度(群體1；n=8)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。雄烯二酮正常範圍：女性26至214 ng/mL；男性33至134 ng/mL。

圖18A展示在式(I)化合物100 mg劑量qhs之後的血漿ACTH平均血液濃度(群體2；n=4)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。ACTH正常範圍：女性6至58 pg/mL；男性7至69 pg/mL。

圖18B展示在式(I)化合物100 mg劑量qhs之後的血清17-OHP平均血液濃度(群體2；n=4)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。17-OHP正常範圍：女性<207 ng/dL；男性<139 ng/dL。

圖18C展示在式(I)化合物100 mg劑量qhs之後的血清雄烯二酮平均血液濃度(群體2；n=4)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。雄烯二酮正常範圍：女性26至214 ng/mL；男性33至134 ng/mL。

圖19A展示在與晚餐一起的式(I)化合物100 mg劑量之後的血漿ACTH平均血液濃度(群體3)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。ACTH正常範圍：女性6至58 pg/mL；男性7至69 pg/mL。

圖19B展示在與晚餐一起的式(I)化合物100 mg劑量之後的血清17-OHP平均血液濃度(群體3)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。17-OHP正常範圍：女性<207 ng/dL；男性<139 ng/dL。

圖19C展示在與晚餐一起的式(I)化合物100 mg劑量之後的血清雄烯二酮平均血液濃度(群體3)。誤差條表示各上午窗口時間點之平均值之標準誤差。雄烯二酮正常範圍：女性26至214 ng/mL；男性33至134

ng/mL。

圖20為展示用於形成式(I)化合物之50 mg膠囊之製造製程的流程。

圖21為展示用於形成式(I)化合物之50 mg膠囊之製造製程的替代流程。

圖22A及圖22B為展示用於形成式(I)化合物之SDD顆粒之製造製程的流程。

圖23為展示用於形成式(I)化合物之50 mg/mL液體配方1之製造製程的流程。

圖24為展示用於形成式(I)化合物之50 mg/mL液體配方2之製造製程的流程。

圖25為式(I)化合物游離鹼結晶形式I之XRPD光譜。

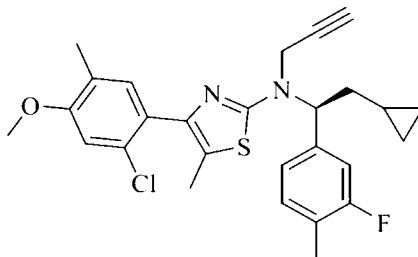
圖26為式(I)化合物游離鹼結晶形式I之DSC光譜。

圖27為式(I)化合物甲苯磺酸鹽結晶形式1之XRPD光譜。

圖28為式(I)化合物甲苯磺酸鹽結晶形式1之DSC及TGA光譜。

【實施方式】

【0117】如本文所述，具有式(I)之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽為已發現可有效治療先天性腎上腺增生之

選擇性CRF1受體拮抗劑。特定言之，已發現式(I)化合物有效減少與先天性腎上腺增生相關之若干生物標記。

【0118】新生兒CAH篩檢係藉由免疫分析進行，以量測在生命之前72小時內獲得之足跟毛細血管血標本中之17-OHP含量。藉由市售之解離增強型鐳系螢光免疫分析(DELFIA；PerkinElmer, Waltham Massachusetts)分析血液樣品之17-OHP (White等人, *J. Pediatr.* 163:10-12 (2013))。使用生物化學及分子基因測試方法，在生命之第8與14天之間進行之第二層篩檢測試被美國的九個州採用且被另外五個州強烈推薦。生物化學方法包括藉由有機溶劑萃取或液相層析繼之以串聯質譜之免疫分析，以量測17-OHP、雄烯二酮及21-脫氧皮質醇與皮質醇之類固醇比(參見例如Speiser等人, *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010:494173, 2010)。遺傳篩選尋找與CAH相關之CYP21A2突變。儘管未在美國廣泛採用，但添加第二篩選可潛在地改良總篩選過程之敏感性，其中單獨的第一篩選之敏感性為大致72%。

【0119】在不存在來自新生兒篩檢之結果的情況下，患有經典CAH之女嬰通常由於性器官不明確之存在而經鑑別。男嬰在出生時具有正常生殖器且因此不進行診斷，除非進行新生兒篩檢或其他醫學併發症引起關注。起初未診斷患有CAH且遭受失鹽形式之疾病的嬰兒隨後在生命之前幾週內體重增加緩慢、嘔吐、高鉀血症及低鈉血症之情形下經診斷。

【0120】CAH治療係基於自嬰兒期至成人期之診斷使用各種藥物使激素及類固醇含量標準化。糖皮質激素為CAH中之當前標準治療且使用於校正內源性皮質醇不足並減小來自垂體之驅動增加之雄激素產生的升高之ACTH含量兩者。不同於皮質醇替代物足夠之阿狄森氏病(腎上腺功能

不全)之治療，CAH的治療亦必須減少ACTH產生，以亦控制後續雄激素過量。因此，糖皮質激素治療之目標包括皮質醇替代及ACTH抑制以預防女性之男性化及月經紊亂，及抑制男性之睪丸腎上腺剩餘瘤。需要鹽皮質素替代以達成保持患有鹽耗形式CAH的彼等患者之常規血壓、電解質平衡及體積狀態之正常血漿腎素活性。

【0121】糖皮質激素治療方案必須支持正常生理且亦確保在可引起較強壓力反應(例如，間發疾病、鍛煉、低血壓)之事件期間可獲得足夠皮質醇。亦需要小心監測以避免產生歸因於致力於充分抑制雄激素產生之糖皮質激素過量治療的醫源性庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)，或歸因於治療不足之阿狄森氏病症候群(Addisonian syndrome)。

【0122】使用鹽皮質激素過量治療可造成高血壓，而治療不足可引起低血壓、鹽損失、疲乏及對糖皮質激素增加之需求。監測治療功效之典型實驗室測試包括量測17-OHP、雄烯二酮、睪固酮、腎素活性及電解液之血漿濃度。

患有CAH之成人患者發生心血管疾病，包括肥胖、高血壓及胰島素抗性之風險因素增加(參見例如Kim等人, *Semin. Reprod. Med.* 27(4):316-21 (2009))。一大群小兒及成人CAH患者(n=244)之研究展示患者被開具多種糖皮質激素治療方案處方，但仍頻繁遭受不佳激素控制及前述不良結果(參見例如Finkelstein等人, *J. Clin. Endocrinol Metab.* 97(12):4429-38 (2012))。

【0123】CAH治療包括使用糖皮質激素(通常兒童中使用氫皮質酮但通常成年人中使用諸如地塞米松(dexamethasone)之具有狹窄治療指數的更有效試劑)及必要時對鹽耗型使用鹽皮質激素(通常氟氫可體松

(fludrocortisone))來校正皮質醇不足的努力。然而，為達成過量雄激素之足夠抑制所需之糖皮質激素劑量通常充分高於如在患有阿狄森氏病之患者中單獨用於皮質醇替代之正常生理學劑量。此增加之糖皮質激素暴露可對於CAH患者導致醫原性庫欣氏症候群、心血管風險因素增加、葡萄糖不耐及骨礦物質密度降低(參見例如Elnecave等人, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 21:1155-62 (2008); King等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(3):8656-59 (2006); Migeon等人, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30:193-206 (2001))。最近，先天性腎上腺增生之臨床管理之最佳實踐公佈於*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Speiser, P.W.等人 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018年11月, 103(11): 1-46)中。此文章以全文引用之方式併入本文中。

【0124】促皮質素釋放因子(CRF)自綿羊下丘腦分離且鑑別為41個胺基酸之肽。已發現CRF產生內分泌、神經及免疫系統功能之深遠改變。咸信CRF為促腎上腺皮質激素(「ACTH」)、 β -內啡肽及來自垂體前葉之其他阿黑皮素原(「POMC」)衍生肽之基礎及應力誘導釋放的主要生理調節因子(參見例如Vale等人, *Science* 213:1394-1397, 1981)。CRF分泌造成ACTH自垂體前葉中之促腎上腺皮質激素細胞經由與CRF1受體結合而釋放，該受體為G蛋白偶聯受體之B類族的成員。

【0125】歸因於CRF的生理重要性，具有顯著CRF₁受體結合活性且能夠拮抗CRF₁受體之生物活性小分子的開發仍為合乎需要的目標且已成為對於治療焦慮症、抑鬱症、大腸急躁症、創傷後壓力症及藥物濫用之持續研究及開發之主題。

【0126】在下丘腦促皮質素釋放因子(corticotropin-releasing

factor，CRF)之控制下，垂體激素ACTH刺激膽固醇吸收且驅動腎上腺中之孕烯醇酮引發類固醇生成之合成。腎上腺皮質包含三個區域，該等區域產生相異類激素，該等激素中之多種由ACTH動員膽固醇通過此路徑驅動。由於突變或缺失之此等酶中之缺陷造成基質濃度增加。在由21-羥化酶基因(CYP21A2)中之突變或缺失產生之CAH的最常見形式中，強力雄激素由於類固醇前驅體、孕酮及17-羥基孕酮(17-OHP)之積聚而由腎上腺產生。在此等情況下，17-OHP血漿含量可達至正常濃度之10至1000倍。此等增加引起過度產生雄激素，特定而言雄烯二酮、辜固酮及雙氫辜酮(dihydroxytestosterone)，造成女性之男性化。另外，CAH中之21-羥化酶不足造成糖皮質激素及鹽皮質激素，特定而言皮質醇及醛固酮的不充分生物合成。皮質醇為下丘腦CRF分泌及垂體ACTH釋放之關鍵負回饋調節子。糖皮質激素合成及釋放之缺乏消除對丘腦下部及垂體之限制，此造成ACTH含量增加。過度ACTH刺激造成束狀帶(zona fasciculata)及網狀層(zona reticularis)之肥大，引起腎上腺增殖。

定義

【0127】除非另作定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所瞭解相同的含義。本文中描述方法及材料以用於本發明；亦可使用此項技術中已知的其他適合的方法及材料。該等材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制性。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫條目及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。在有衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

【0128】在DSC、TGA或T_g之值(用℃報導)之前的術語「約」具有

$\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之可允許變化。在所有其他情況下，除非另外規定，否則在陳述值之前的術語「約」包括陳述值且亦包括陳述值之 $\pm 20\%$ ，且包括陳述值之 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 及 $\pm 1\%$ 之更特定值。

【0129】為了提供更簡潔描述，本文中之一些定量表述敘述為在約量X至約量Y範圍內。應理解，當敘述範圍時，該範圍不限於敘述之上限及下限，而是包括約量X至約量Y之完整範圍，或其中之任何範圍。

【0130】「室溫」或「RT」係指典型實驗室的环境溫度，其通常為約 25°C 。

【0131】「噴霧乾燥」係指自溶液或漿料產生乾燥粉末之方法。溶液或漿料經熱氣(例如空氣或氮氣)霧化或快速乾燥，使得溶劑快速且均一地蒸發。「噴霧乾燥分散劑」係指獲自噴霧乾燥過程之粉末。

【0132】術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括在生物學上或在其他方面無不良作用的任何及所有溶劑、共溶劑、複合劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中所熟知。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療配方中。配方中亦可合併補充活性成分。另外，可包括各種賦形劑，諸如此項技術中常用的賦形劑。此等及其他此類化合物描述於文獻中，例如 Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ中。在醫藥組合物中包括各種組分之考慮因素描述於例如 Gilman 等人 (編) (2010); *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第12版, The McGraw-Hill Companies 中。

【0133】如本文所用之「個體」意謂人類或非人類哺乳動物，例如

犬、貓、小鼠、大鼠、牛、綿羊、豬、山羊、非人類靈長類動物或禽類，例如雞，以及任何其他脊椎動物或無脊椎動物。在一些實施例中，個體為人類。

【0134】在一些實施例中，個體已經歷及/或展現所治療及/或預防之疾病或病症的至少一種症狀。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷為患有先天性腎上腺增生(CAH)。在一些實施例中，個體疑似患有CAH。在一些實施例中，個體具有指示個體患有CAH之臨床記錄(及指示個體應用本文所提供之組合物中之任一者治療之視情況存在之臨床記錄)。在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0135】如本文所用，術語「小兒個體」係指在診斷或治療時，年齡小於21週歲之個體。術語「小兒」可進一步分成多個亞群，包括：新生兒(自出生至生命第一個月)；嬰兒(1個月直至兩歲)；兒童(兩歲直至12歲)；及青少年(12歲至21歲(直至但不包括第二十二個生日))。Berhman等人, *Textbook of Pediatrics*, 第15版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph等人, *Rudolph's Pediatrics*, 第21版 New York: McGraw-Hill, 2002；及Avery等人, *Pediatric Medicine*, 第2版 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，小兒個體為出生至生命之前28天、29日齡至小於兩週歲、兩週歲至小於12週歲，或12週歲至21週歲(直至但不包括第二十二個生日)。在一些實施例中，小兒個體為出生至生命之前28天、29日齡至小於1週歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於1週歲、1週歲至小於2週歲、2週歲至小於3週歲、2週歲至小於七週歲、3週歲至小於5週歲、5週歲至小於10週歲、6週歲至小於13週歲、10週歲至小於15週歲，或15週歲至小於22週歲。

歲。

【0136】如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性或姑息性措施。有益或所需臨床結果包括但不限於與疾病或病症或病狀相關之症狀的完全或部分緩解、疾病程度之減輕、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病病況(例如疾病之一或多種症狀)改善或緩和，以及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。

「治療」亦可意謂與不接受治療之預期存活期相比延長存活期。

【0137】如本文所用，術語「預防」意謂預防如本文所述之疾病或病況之全部或部分發作、復發或擴散，或其症狀。

【0138】術語「投藥」或「投與」係指一種將一劑化合物或醫藥配方給與脊椎動物或無脊椎動物(包括哺乳動物、禽類、魚或兩棲動物)的方法。較佳投藥方法可取決於各種因素，例如醫藥配方之組分、疾病部位及疾病嚴重度而變化。

【0139】如本文所用，「治療有效量」為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量，或包含式(I)化合物之醫藥組合物之量，其足以達成所需效應且可根據疾病病況之性質及嚴重度及化合物之效能而變化。治療作用為疾病之一或多種症狀在一定程度上的緩解，且可包括疾病治癒。「治癒」意謂活動性疾病之症狀消除。然而，即使治癒達成之後，疾病亦可能存在某些長期或持久性影響(諸如廣泛組織損傷)。

【0140】術語「非晶形」意謂呈非結晶狀態之固態的固體。非晶形固體為分子之無序排列且因此不具有可辨別晶格或單位晶胞且因此不具有可定義長程有序。固體之固態形式可藉由偏光顯微術、X射線粉末繞射(XRPD)、差示掃描熱量測定(DSC)或熟習此項技術者已知之其他標準技

術測定。

【0141】如本文所用，「日時間窗口」係指由窗口開始時間及窗口終止時間定義之一段時間。此等時間全部係指獲取樣品之當地時間。當提及獲自個體之樣品時，片語「相同日時間窗口」意謂例如將在8:15 a.m.獲取之樣品及在9:15 a.m.獲取之樣品視為放入例如2 a.m.至10 a.m.或6 a.m.至10 a.m.之相同日時間窗口中。

方法

【0142】本發明係關於治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法。方法包括向個體投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包括向個體投與治療有效量的包括聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之本發明之SDD。在一些實施例中，方法包括向個體投與治療有效量的含有SDD之本發明之醫藥組合物，該SDD包括聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】本文提供一種治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法，其包含投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以標準化或部分標準化與先天性腎上腺增生相關之生物標記的含量。在一些實施例中，標準化或部分標準化生物標記含量包含相比於未患CAH之個體降低經升高之生物標記的含量或提高經降低之生物標記的含量。

【0144】本文提供一種治療有需要之個體之先天性腎上腺增生的方法，其包含以足以降低與先天性腎上腺增生相關之一或多種生物標記之含量的量投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，生物標記係選自個體中之(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0145】在一些實施例中，生物標記中之任一者(例如17-OHP、ACTH及雄烯二酮中之任一者)之含量的降低係如下測定：藉由比較如在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前一天的週日性釋放期間所量測之生物標記含量及如在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後一天的週日性釋放期間所量測之生物標記含量。在投與式(I)化合物之前一天適用於在至少過去24小時內先前尚未投與式(I)化合物之個體。

【0146】在一些實施例中，與CAH相關之生物標記的週日性釋放發生於2 a.m.與10 a.m.之間的數小時。在其他實施例中，與CAH相關之生物標記的週日性釋放發生於6 a.m.與10 a.m.之間的數小時。

【0147】在本文所揭示之任何方法之一些實施例中，式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽係在夜間向個體投與或在睡覺之前投與(亦即，就寢時間投與)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在生物標記之週日性釋放之前三至八小時投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在生物標記之週日性釋放之前六至八小時投與。在週日性釋放之前投藥可適於換班工人(例如在夜間工作且在白天睡覺之工人)，在此情況下投藥將不一定在夜間發生。投藥因此取決於生物標記之預期週日性釋放，且可視個人(亦即，個體、患者)之特定工作及睡眠模式而變化。

【0148】在本文所提供之方法之一些實施例中，相比於投藥前含量，17-羥基孕酮含量降低了至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少55%或至少60%。在一些實施例中，17-羥基孕酮含量降低了至少25%。在一些實施例中，17-羥基孕酮含量降低了至少50%。在本文所提供之方法之一些實施例中，相比

於投藥前含量，17-羥基孕酮含量降低了約10%至約90%、約15%至約90%、約20%至約90%、約25%至約90%、約30%至約90%、約35%至約90%、約40%至約90%、約50%至約90%、約55%至約90%、或約60%至約90%。

【0149】在一些實施例中，17-羥基孕酮含量降低至對於未患CAH之個體預期之17-羥基孕酮含量範圍內，亦即小於1,000 ng/dL或小於200 ng/dL。

【0150】在本文所提供之方法之一些實施例中，相比於投藥前含量，促腎上腺皮質激素含量降低了至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少55%或至少60%。在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低了至少25%。在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低了至少40%。在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低了至少50%。

【0151】在本文所提供之方法之一些實施例中，相比於投藥前含量，促腎上腺皮質激素含量降低了約10%至約90%、約15%至約90%、約20%至約90%、約25%至約90%、約30%至約90%、約35%至約90%、約40%至約90%、約50%至約90%、約55%至約90%、或約60%至約90%。

【0152】在一些實施例中，促腎上腺皮質激素含量降低至對於未患CAH之個體預期之促腎上腺皮質激素含量範圍內。

【0153】在本文所提供之方法之一些實施例中，相比於投藥前含量，雄烯二酮含量降低了至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少55%或至少60%。在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少25%。在一些實施例中，雄烯二酮含

量降低了至少30%。在一些實施例中，雄烯二酮含量降低了至少50%。

【0154】在本文所提供之方法之一些實施例中，相比於投藥前含量，雄烯二酮含量降低了約10%至約90%、約15%至約90%、約20%至約90%、約25%至約90%、約30%至約90%、約35%至約90%、約40%至約90%、約50%至約90%、約55%至約90%、或約60%至約90%。

【0155】在一些實施例中，雄烯二酮含量降低至對於未患CAH之個體預期之雄烯二酮含量範圍內，亦即小於200 ng/dL。

【0156】本文亦提供一種減輕患有典型先天性腎上腺增生之個體之一或多種選自多毛症、早熟症、生育問題、痤瘡及生長障礙之症狀之嚴重度的方法，其包含以足以降低個體中之一或多種CAH生物標記，例如降低個體中之雄烯二酮的量投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。生長障礙可指例如加速之身高速度、加速之體重速度及/或加速之骨齡。

【0157】本文提供一種降低患有先天性腎上腺增生之個體中之一或多種先天性腎上腺增生生物標記之含量的方法，其包含向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，一或多種先天性腎上腺增生生物標記係選自(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0158】本文提供一種降低向患有先天性腎上腺增生之個體投與以控制先天性腎上腺增生之皮質類固醇之劑量的方法，其包含向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，皮質類固醇為糖皮質激素。

【0159】本文亦提供一種減輕患有先天性腎上腺增生之個體之一或多種糖皮質激素治療副作用之嚴重度的方法，其包含向個體投與式(I)化

合物或其醫藥學上可接受之鹽。糖皮質激素治療之長期效應在此項技術中有充分文檔記錄(參見例如Oray, M.等人 (2016): Long-term effect of glucocorticoids, *Expert Opinion on Drug Safety*. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743)。此類副作用與每一生物系統相關，例如肌肉骨骼(例如骨質疏鬆、骨缺血性壞死及肌病)、內分泌及代謝(例如高血糖症、糖尿病、血脂異常、體重增加、庫興症候群、庫興樣特徵、生長抑制、腎上腺抑制)、胃腸道(例如胃炎、消化性潰瘍、胃腸道出血、內臟穿孔、肝脂肪變性、胰臟炎)、心血管(例如高血壓、冠心病、缺血性心臟病、心臟衰竭)、皮膚病學(例如皮膚疏鬆症、皮膚萎縮、淤斑、紫癍、糜爛、紋、傷口癒合延遲、容易挫傷、痤瘡、多毛症及脫髮)、神經精神病學(例如情緒變化、抑鬱、欣快症、情緒不穩定、易怒、靜坐不能、焦慮、認知障礙、精神病、癡呆及譫妄)、眼科學(例如白內障、青光眼、上瞼下垂、瞳孔散大、機會性眼部感染及中心性漿液性脈絡膜視網膜病變)及免疫學(例如細胞介導之免疫性的抑制、易受感染及潛在感染再活化)。

【0160】因此，在一些實施例中，糖皮質激素治療副作用係選自骨質疏鬆、骨缺血性壞死、肌病、高血糖症、糖尿病、血脂異常、體重增加、庫興症候群、庫興樣特徵、生長抑制、腎上腺抑制、胃炎、消化性潰瘍、胃腸道出血、內臟穿孔、肝脂肪變性、胰臟炎、高血壓、冠心病、缺血性心臟病、心臟衰竭、皮膚疏鬆症、皮膚萎縮、淤斑、紫癍、糜爛、紋、傷口癒合延遲、容易挫傷、痤瘡、多毛症、脫髮、情緒變化、抑鬱、欣快症、情緒不穩定、易怒、靜坐不能、焦慮、認知障礙、精神病、癡呆、譫妄、白內障、青光眼、上瞼下垂、瞳孔散大、機會性眼部感染、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、細胞介導之免疫性的抑制、易受感染、潛

在感染再活化及其任何組合。

【0161】本文提供一種治療個體之先天性腎上腺增生的方法，其包含

(i) 量測選自以下之一或多種生物標記的含量：獲自個體之生物樣品中之(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮；

(ii) 分析一或多種生物標記之含量以確定相比於未患先天性腎上腺增生之健康個體，一或多種生物標記之含量是否升高；及

(iii) 若確定個體之一或多種生物標記之含量升高，則向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0162】在一些實施例中，該方法進一步包含(iv)在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後，量測獲自個體之生物樣品中之一或多種生物標記的含量以確定相比於步驟(i)之量測值，個體之一或多種生物標記之含量是否降低。在一些實施例中，該方法進一步包含(v)若個體之一或多種生物標記之含量降低，則繼續投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0163】在一些實施例中，步驟(i)及(iv)係以類似方式且在相同日時間窗口內對獲自個體之生物樣品進行。在一些實施例中，步驟(i)及(iv)係在2 a.m至10 a.m.之日時間窗口內對獲自個體之生物樣品進行。在一些實施例中，步驟(i)及(iv)係在6 a.m至10 a.m.之日時間窗口內對獲自個體之生物樣品進行。

【0164】在一些實施例中，步驟(i)及(iv)包含量測選自以下之至少兩種生物標記之含量：(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素

(ACTH)；及(c)雄烯二酮。

【0165】在一些實施例中，步驟(i)及(iv)包含量測(a) 17-羥基孕酮(17-OHP)；(b)促腎上腺皮質激素(ACTH)；及(c)雄烯二酮之含量。

【0166】在一些實施例中，步驟(i)包含量測17-羥基孕酮(17-OHP)之含量，其中當17-羥基孕酮(17-OHP)之含量為大於或等於1,000 ng/dL時，其為升高的。

在一些實施例中，步驟(i)包含量測雄烯二酮之含量，其中當雄烯二酮之含量為大於200 ng/dL時，其為升高的。

【0167】在本發明方法之一些實施例中，式(I)化合物係以等效於約25 mg至約150 mg式(I)化合物游離鹼之量投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於約50或約100 mg式(I)化合物游離鹼之量投與。

在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(I)化合物係以游離鹼形式投與。

【0168】在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(I)化合物係每日投與一次。

【0169】本文亦提供治療小兒個體之CAH的方法。方法包括向小兒個體投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包括向小兒個體投與治療有效量的本發明之SDD，該SDD包括聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包括向小兒個體投與治療有效量的含有SDD之本發明之醫藥組合物，該SDD包括聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，小兒個體為新生兒。在一些實施例中，小兒個體為嬰兒。在一些實

施例中，小兒個體為兒童。在一些實施例中，小兒個體為青少年。

【0170】 在本發明方法之一些實施例中，向處於進食狀態之個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，術語「進食狀態」係指自攝入食物或營養組合物之前約1小時至攝入食物或營養組合物之後約1小時投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，術語「禁食狀態」係指在攝入食物或營養組合物與投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之間至少兩小時的間隔。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與食物或營養組合物，諸如營養補充物或配方、代餐飲料、液體膳食補充劑或高熱量液體餐一起向個體投與。在一些實施例中，在個體攝入食物或營養組合物之前約1小時內向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在個體攝入食物或營養組合物之後約1小時內向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。適合之營養組合物之實例包括但不限於嬰兒配方食品、膳食補充劑、膳食替代品及復水組合物。在一些實施例中，食物為含有濃縮熱量及蛋白質之產品。在一些實施例中，營養組合物為用於腸內及非經腸補充嬰兒之組合物、專業嬰兒配方食品、老年人補充劑及用於具有胃腸道困難及/或吸收障礙者之補充劑。成人及小兒營養配方為此項技術中熟知及市售的(例如獲自Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus, Ohio之Similac®、Ensure®、Jevity®及Alimentum®)。

【0171】 在一些實施例中，營養組合物呈液體形式。當呈液體形式時，營養組合物之能量密度可在約0.6 Kcal至約3 Kcal/mL範圍內變化。在一些實施例中，營養組合物呈固體或粉末狀形式。當呈固體或粉末狀形式時，營養補充劑可含有約1.2至大於9 Kcal/g，諸如約3至7 Kcal/g。

【0172】在一些實施例中，營養組合物為代餐棒。實例包括PowerBar®、Glucerna®棒、Choice DM®棒、Ensure®棒及Boost®棒。在一些實施例中，營養組合物為營養奶昔或代餐飲料。市售實例包括Ensure®商標成人產品(諸如Ensure® Original、Ensure® Plus、Ensure® Enlive、Ensure® High Protein、Ensure® Clear及Ensure® Light)、Glucerna®、Choice DM®、Slim Fast®、Pediasure®、Glytrol®及Resource®。在一些實施例中，營養組合物為Ensure® Plus。在一些實施例中，營養組合物為香草味Ensure® Plus。Ensure Plus®為高熱量液體膳食補充劑，其含有1500卡/公升，熱量分佈為14.7%蛋白質、32%脂肪及53.3%碳水化合物。

【0173】在所揭示之方法之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與8液盎司(237 mL)Ensure® Plus一起向個體投與。在一些實施例中，Ensure® Plus為香草味的。

【0174】在方法之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在投與營養組合物之後向個體投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在投與營養組合物之前向個體投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽洗浴投與營養組合物同時向個體投與。

【0175】在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，接著投與營養組合物。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘、約30分鐘、約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘或約60分鐘，或在由前述值中之任一者定義之範圍內投與營養組合物。在

一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘、25分鐘、30分鐘、35分鐘、40分鐘、45分鐘或60分鐘，或在由前述值中之任一者定義之範圍內投與營養組合物。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的30分鐘內投與營養組合物。在所揭示之方法之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與8液盎司(237 mL)Ensure® Plus一起向個體投與。在一些實施例中，Ensure® Plus為香草味的。

【0176】 在一些實施例中，向個體投與營養組合物，接著投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在投與營養組合物之後約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘、約30分鐘、約35分鐘、約40分鐘、約45分鐘或約60分鐘，或在由前述值中之任一者定義之範圍內投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在投與營養組合物之後1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘、25分鐘、30分鐘、35分鐘、40分鐘、45分鐘或60分鐘，或在由前述值中之任一者定義之範圍內投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在投與營養組合物的30分鐘內投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在所揭示之方法之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與8液盎司(237 mL) Ensure® Plus一起向個體投與。在一些實施例中，Ensure® Plus為香草味的。

【0177】 在方法之一些實施例中，在以進食狀態相對於禁食狀態投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之間觀測到食物影響。如本文所用，術語「食物影響」係指當式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽經口，伴隨食物或在進食狀態下向個體投與時活性物質之AUC (曲線下面積

AUC_(0-t)及/或AUC_(0-∞)或C_{max} (最大血漿濃度或峰值血漿濃度)相比於在禁食狀態下投與相同式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽時之相同值的相對差異。食物影響(F)計算為：

$$F\% = [(X_{\text{fasted}} - X_{\text{fed}}) / X_{\text{fasted}}] \times 100$$

其中X_{fed}及X_{fasted}分別為在進食及禁食狀態下之AUC (AUC_(0-t)及/或AUC_(0-∞))或C_{max}之值。在一些實施例中，當在進食狀態下向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，觀測到增加或正向的食物影響。在一些實施例中，投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽產生增加或正向的食物影響，從而相比於禁食狀態，當在進食狀態下經口投與時觀測到增加之C_{max}及/或AUC。

【0178】在方法之一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為約5至約10，諸如約5至約9、約5至約8、約5至約7、約5至約6、約6至約10、約6至約9、約6至約8、約6至約7、約7至約10、約7至約9、約7至約8、約8至約10、約8至約9或約8至約10。在一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為約5、約6、約7、約8、約9或約10，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。在方法之一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為約10至約20。

【0179】在方法之一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為5至10，諸如5至9、5至8、5至7、5至6、6至10、6至9、6至8、6至7、7至10、7至9、7至8、8至10、8至9或8至10。在一些實施例中，進食狀態下之AUC與禁食狀態下之AUC之比為5、6、7、8、9或10，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。

【0180】在方法之一些實施例中，進食狀態下之C_{max}與禁食狀態下

之 $C_{\max}$ 之比為約5至約10，諸如約5至約9、約5至約8、約5至約7、約5至約6、約6至約10、約6至約9、約6至約8、約6至約7、約7至約10、約7至約9、約7至約8、約8至約10、約8至約9或約8至約10。在一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約5、約6、約7、約8、約9或約10，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。在一些實施例中，相比於禁食狀態，進食狀態下之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之平均 $C_{\max}$ 高約1.5至約3倍。在方法之一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為5至10，諸如5至9、5至8、5至7、5至6、6至10、6至9、6至8、6至7、7至10、7至9、7至8、8至10、8至9或8至10。在一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為5、6、7、8、9或10，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。在一些實施例中，相比於禁食狀態，進食狀態下之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之平均 $C_{\max}$ 高1.5至3倍。在一些實施例中，相比於禁食狀態，進食狀態下之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之平均 $C_{\max}$ 高約2倍。在方法之一些實施例中，進食狀態下之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約10至約20。

【0181】 在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係與餐食一起向個體投與。在一些實施例中，餐食為高脂、高熱量餐食。在一些實施例中，餐食為低脂、低熱量餐食。在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係在開始用餐之後的大致5分鐘內投與。在一些實施例中，餐食為晚

餐。在一些實施例中，餐食為早餐。

【0182】 在一些實施例中，進食狀態伴隨高脂餐食。在一些實施例中，進食狀態伴隨低脂餐食。FDA已提供關於高脂及低脂餐食之草案指南 (「Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry」, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2019年2月, Clinical Pharmacology)。表1顯示由FDA指南提供之測試餐食定義。

表1

餐食類型	總Kcal	脂肪		
		Kcal	公克	%
高脂	800-1000	500-600	55-65	50
低脂	400-500	100-125	11-14	25

【0183】 由FDA指南提供之高脂餐食的組成描繪於表2中。

表2.高脂餐食之組成*

總熱量	800-1000
來自蛋白質之熱量	150
來自碳水化合物之熱量	250
來自脂肪之熱量	500-600
高脂早餐之實例	• 兩個在黃油中油炸的雞蛋 • 兩條培根 • 兩片帶有黃油的土司麵包 • 四盎司煎薯餅 • 八盎司全脂牛奶

*50%的熱量來源於脂肪。若維持含量、體積及黏度，則可對此餐食進行替代。

【0184】 由FDA指南提供之低脂餐食的組成描繪於表3中。

表3.低脂餐食之組成

總熱量	400-500
脂肪(g)	250
來自脂肪之熱量%	25
低脂早餐之實例*	• 八盎司牛奶(1%脂肪) • 一個煮蛋 • 一包用水製成的調味即食燕麥片

*此低脂早餐含有387卡且具有10公克脂肪。

【0185】 在一些實施例中，高脂餐食含有800-1000總Kcal及500-600脂肪Kcal。在一些實施例中，低脂餐食含有400-500總Kcal及100-125脂肪Kcal。

【0186】 本文亦提供改良個體中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之胃腸道吸收的方法。方法包括向個體經口投與本發明之醫藥組合物，其中該改良係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0187】 本文亦提供增進個體中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之口服生物可用性的方法。方法包括向個體經口投與本發明之醫藥組合物，其中該增進係相對於經口投與尚未製備為噴霧乾燥分散劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0188】 在本文所提供之方法之一些實施例中，個體為小兒個體。

【0189】 本文亦提供治療有需要之個體之先天性腎上腺增生(CAH)之方法，其包含向個體投與本發明之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物為脂質半固體配方。在一些實施例中，醫藥組合物為液體配方。在一些實施例中，醫藥組合物係向處於進食狀態之個體投與。

【0190】 本文亦提供本發明之醫藥組合物，其用於治療個體之先天

性腎上腺增生(CAH)的方法。在一些實施例中，個體處於進食狀態。

【0191】在一些實施例中，醫藥組合物與營養組合物一起向個體投與。在一些實施例中，營養組合物為包含約1000至約2000卡/公升且脂肪含量大於約30%之液體膳食補充劑。在一些實施例中，營養組合物為包含1500卡/公升且熱量分佈為14.7%蛋白質、32%脂肪及53.3%碳水化合物的液體膳食補充劑。在一些實施例中，營養組合物係以約6至約12液盎司之量投與。在一些實施例中，營養組合物係以約8液盎司之量投與。在一些實施例中，營養組合物係在投與醫藥組合物之30分鐘內投與。

【0192】在一些實施例中，醫藥組合物展現正向的食物影響。在一些實施例中，正向的食物影響係針對比較在進食及禁食狀態下經口投與醫藥組合物時，式(I)化合物之 $C_{\max}$ 、AUC或其組合來量測。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約10至約20。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約10至約20。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約1至約4或約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約1至約4或約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約1至約4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約1至約4。在一些實施例

中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約1.5至約3。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約1.5至約3。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為1至4或5至10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為1至4或5至10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為1至4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為1至4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為1.5至3。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為1.5至3。

【0193】在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0194】在一些實施例中，醫藥組合物經調配以用於經口投與且在經口投與時展現正向的食物影響。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為約5至約10。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約5至約10。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為約10至約20。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約10至約20。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為約1至約4或約5至約10。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約1至約4或約5至約10。在一些實施例中，式(I)化合

物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為約1至約4。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約1至約4。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為約1.5至約3。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為約1.5至約3。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為1至4或5至10。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為1至4或5至10。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為1至4。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為1至4。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之AUC與在禁食狀態下之AUC之比為1.5至3。在一些實施例中，式(I)化合物在進食狀態下之 $C_{\max}$ 與在禁食狀態下之 $C_{\max}$ 之比為1.5至3。

【0195】 在一些實施例中，醫藥組合物係與餐食一起向個體投與。在一些實施例中，餐食為高脂餐食。在一些實施例中，餐食為低脂餐食。在一些實施例中，醫藥組合物係在開始用餐之後的約5分鐘內投與。在一些實施例中，餐食為晚餐。在一些實施例中，餐食為早餐。

【0196】 在一些實施例中，投與醫藥組合物展現正向的食物影響。在一些實施例中，正向的食物影響係針對比較在進食及禁食狀態下經口投與醫藥組合物時，式(I)化合物之 $C_{\max}$ 、AUC或其組合來量測。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約5至約10。在一些實施例

中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約10至約20。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約10至約20。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約1至約4或約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約1至約4或約5至約10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約1至約4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約1至約4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為約1.5至約3。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為約1.5至約3。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為1至4或5至10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為1至4或5至10。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為1至4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為1至4。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之AUC與禁食狀態下之式(I)化合物之AUC之比為1.5至3。在一些實施例中，進食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 與禁食狀態下之式(I)化合物之 $C_{\max}$ 之比為1.5至3。

【0197】為避免疑問，本文亦提供對應式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之對應醫藥組合

物，其用於對應方法，如本文所述。

【0198】 為避免疑問，本文亦提供對應式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造用於對應方法之藥物中的用途，如本文所述。

【0199】 為避免疑問，本文亦提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之對應醫藥組合物用於製造用於對應方法之藥物中的用途，如本文所述。

糖皮質激素負荷、腎上腺雄激素及前驅體之降低

【0200】 糖皮質激素為一類皮質類固醇，皮質類固醇為一類類固醇激素。糖皮質激素為與存在於幾乎每一脊椎動物細胞中之糖皮質激素受體結合的皮質類固醇。在一些實施例中，個體同時接受一劑糖皮質激素。在一些實施例中，糖皮質激素係選自皮質醇(氫皮質酮)、可體松、普賴蘇、普賴蘇穠、甲普賴蘇穠、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、乙酸氟氫可體松及乙酸去氧皮質固酮。在一些實施例中，糖皮質激素為皮質醇(氫皮質酮)。在一些實施例中，糖皮質激素為可體松。在一些實施例中，糖皮質激素為普賴蘇。在一些實施例中，糖皮質激素為地塞米松。

【0201】 在一些實施例中，糖皮質激素劑量係以氫皮質酮當量量測。在一些實施例中，糖皮質激素劑量係量測為以氫皮質酮當量計之生理劑量之正常值上限的倍數。任何糖皮質激素可以與正常皮質醇產量提供大致相同糖皮質激素效應之劑量給與；此稱為生理、替代或維持劑量。

【0202】 在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後量測之生理劑量。在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後

量測之約4至約12毫克/平方公尺/天的生理劑量。在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後量測之約4至約9毫克/平方公尺/天的生理劑量。在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後量測之小於約8毫克/平方公尺/天的生理劑量。

【0203】在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後量測之生理劑量。在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後量測之約4至約12毫克/平方公尺/天的生理劑量。在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後量測之約4至約9毫克/平方公尺/天的生理劑量。在一些實施例中，糖皮質激素劑量為在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後量測之小於約8毫克/平方公尺/天的生理劑量。

【0204】在一些實施例中，向個體同時給與之糖皮質激素劑量為氫皮質酮當量之正常生理劑量。在一些實施例中，向個體同時給與之糖皮質激素劑量係在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後確定。在一些實施例中，向個體同時給與之糖皮質激素劑量係在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後確定。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約2至約16毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約4至約12毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約5至約11毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約

6至約10毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約7至約9毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約4至約9毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約8毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約12毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為小於約8毫克/平方公尺/天。在一些實施例中，氫皮質酮當量之正常生理劑量為約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15或約16毫克/平方公尺/天，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。

【0205】 在一些實施例中，向個體同時給與之糖皮質激素劑量為氫皮質酮當量之正常生理劑量的正常值上限。在一些實施例中，向個體同時給與之糖皮質激素劑量係在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後確定。在一些實施例中，向個體同時給與之糖皮質激素劑量係在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後確定。在一些實施例中，正常值上限為正常生理劑量之1.5倍。在一些實施例中，正常值上限為正常生理劑量之約1.5倍。在一些實施例中，正常值上限為正常生理劑量之約1.5倍。在一些實施例中，正常值上限為正常生理劑量之約2倍。在一些實施例中，正常值上限為正常生理劑量之約2.5倍。在一些實施例中，正常值上限為正常生理劑量之約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9或約3.0倍，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。

【0206】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約10%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約20%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約30%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約40%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約50%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約60%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約70%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了小於約20%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合

物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約20%至約50%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了大於約50%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激素劑量。

【0207】 在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約10%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約20%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約30%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約40%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化

合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約50%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約60%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約70%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了小於約20%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了約20%至約50%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體之糖皮質激素劑量降低了大於約50%，其中糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素劑量。

【0208】 在一些實施例中，個體之糖皮質激素劑量在由前述值中之

任一者定義之範圍內降低。

【0209】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量降低了至少25%，其中17-羥基孕酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的17-羥基孕酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量降低了至少50%，其中17-羥基孕酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的17-羥基孕酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量小於正常值上限之1.5倍。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量在正常限度內。

【0210】在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量降低了至少約25%，其中17-羥基孕酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的17-羥基孕酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量降低了至少約50%，其中17-羥基孕酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的17-羥基孕酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量小於正常值上限之約1.5倍。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量在正常限度內。

【0211】在一些實施例中，個體之17-羥基孕酮含量在由前述值中之任一者定義之範圍內降低。

【0212】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，促腎上腺皮質激素含量降低了至少25%，其中促腎上腺皮質激素含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的促腎上腺皮質激素含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，促腎上腺皮質激素含量降低了至少40%，其中促腎上腺皮質激素含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的促腎上腺皮質激素含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，促腎上腺皮質激素含量降低了至少50%，其中促腎上腺皮質激素含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的促腎上腺皮質激素含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，促腎上腺皮質激素含量小於正常值上限之1.5倍。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，促腎上腺皮質激素含量在正常限度內。

【0213】在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，促腎上腺皮質激素含量降低了至少約25%，其中促腎上腺皮質激素含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的促腎上腺皮質激素含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，促腎上腺皮質激素含量降低了至少約40%，其中促腎上腺皮質激素含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽之醫藥組合物之前的促腎上腺皮質激素含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，促腎上腺皮質激素含量降低了至少約50%，其中促腎上腺皮質激素含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的促腎上腺皮質激素含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，促腎上腺皮質激素含量小於正常值上限之約1.5倍。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，促腎上腺皮質激素含量在正常限度內。

【0214】在一些實施例中，個體之促腎上腺皮質激素含量在由前述值中之任一者定義之範圍內降低。

【0215】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，雄烯二酮含量降低了至少25%，其中雄烯二酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，雄烯二酮含量降低了至少30%，其中雄烯二酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，雄烯二酮含量降低了至少50%，其中雄烯二酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，雄烯二酮含量小於正常值上限之1.5倍。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，雄烯二酮含量在正常限度內。

【0216】 在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，雄烯二酮含量降低了至少約25%，其中雄烯二酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，雄烯二酮含量降低了至少約30%，其中雄烯二酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，雄烯二酮含量降低了至少約50%，其中雄烯二酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，雄烯二酮含量小於正常值上限之約1.5倍。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，雄烯二酮含量在正常限度內。

【0217】 在一些實施例中，個體之雄烯二酮含量在由前述值中之任一者定義之範圍內降低。

【0218】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，辜固酮含量降低了至少25%，其中辜固酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的辜固酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，辜固酮含量降低了至少30%，其中辜固酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的辜固酮含量。在一些實施例

中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，鞣固酮含量降低了至少50%，其中鞣固酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的鞣固酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，鞣固酮含量小於正常值上限之1.5倍。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，鞣固酮含量在正常限度內。

【0219】 在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，鞣固酮含量降低了至少約25%，其中鞣固酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的鞣固酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，鞣固酮含量降低了至少約30%，其中鞣固酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的鞣固酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，鞣固酮含量降低了至少約50%，其中鞣固酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的鞣固酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，鞣固酮含量小於正常值上限之約1.5倍。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，鞣固酮含量在正常限度內。

【0220】 在一些實施例中，個體之鞣固酮含量在由前述值中之任一者定義之範圍內降低。

【0221】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量降低了至少50%且雄烯二酮含量降低了至少50%，其中17-羥基孕酮含量及雄烯二酮含量之降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的17-羥基孕酮含量及雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量小於正常值上限之1.5倍且雄烯二酮含量小於正常值上限之1.5倍。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，17-羥基孕酮含量在正常限度內且雄烯二酮含量在正常限度內。

【0222】 在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量降低了至少約50%且雄烯二酮含量降低了至少約50%，其中17-羥基孕酮含量及雄烯二酮含量之降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的17-羥基孕酮含量及雄烯二酮含量。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量小於正常值上限之約1.5倍且雄烯二酮含量小於正常值上限之約1.5倍。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，17-羥基孕酮含量在正常限度內且雄烯二酮含量在正常限度內。

【0223】 在一些實施例中，個體之17-羥基孕酮及雄烯二酮含量在由前述值中之任一者定義之範圍內降低。

【0224】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體展現糖皮質激素負荷降低，其中糖皮質激素負荷降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的糖皮質激

素負荷。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後改善選自以下之一或多種症狀：生活品質、疲勞、睡眠、胰島素抗性、葡萄糖耐受性、葡萄糖控制、血脂異常、高脂質血症、骨礦物質密度、骨骼轉換、脂肪量、體重、中心型肥胖、血壓、多毛症嚴重度、月經週期性、睪丸腎上腺剩餘瘤控制及生育力，其中一或多種症狀之改善係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的一或多種症狀之狀態。

【0225】在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後，個體展現糖皮質激素負荷降低，其中糖皮質激素負荷降低係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的糖皮質激素負荷。在一些實施例中，在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之時段之後改善選自以下之一或多種糖皮質激素負荷症狀：生活品質、疲勞、睡眠、胰島素抗性、葡萄糖耐受性、葡萄糖控制、血脂異常、高脂質血症、骨礦物質密度、骨骼轉換、脂肪量、體重、中心型肥胖、血壓、多毛症嚴重度、月經週期性、睪丸腎上腺剩餘瘤控制及生育力，其中一或多種症狀之改善係相對於在投與包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之前的一或多種症狀之狀態。

【0226】在一些實施例中，如藉由個體中之EuroQol 5維5級(EQ-5D-5L)所量測之生活品質在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後改善，其中EuroQol 5維5級(EQ-5D-5L)之改善係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的EuroQol 5維5級(EQ-5D-5L)結果。

【0227】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之疲勞降低，其中疲勞降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的疲勞。

【0228】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之睡眠增加，其中睡眠增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的睡眠。

【0229】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之胰島素抗性降低，其中胰島素抗性降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的胰島素抗性。

【0230】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之葡萄糖耐受性降低，其中葡萄糖耐受性降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的葡萄糖耐受性。

【0231】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之葡萄糖控制增加，其中葡萄糖控制增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的葡萄糖控制。

【0232】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之反映血脂異常之脂質含量降低，其中脂質含量降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的脂質含量。

【0233】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之反映高脂質血症之脂質含量降低，其中脂質含量降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的脂質含量。

【0234】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之骨礦物質密度增加，其中骨礦物質密度增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的骨礦物質密度。

【0235】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之骨骼轉換增加，其中骨骼轉換增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的骨骼轉換。

【0236】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之脂肪量降低，其中脂肪量降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的脂肪量。

【0237】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之體重降低，其中體重降低係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的體重。

【0238】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之中心型肥胖減少，其中中心型肥胖減少係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的中心型肥胖。

【0239】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之血壓增加，其中血壓增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的血壓。

【0240】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之多毛症嚴重度減輕，其中多毛症嚴重度減輕係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的多毛症嚴重度。

【0241】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之月經週期性增加，其中月經週期性增加係相對於

在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的月經週期性。

【0242】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之睪丸腎上腺剩餘瘤控制提高，其中睪丸腎上腺剩餘瘤控制提高係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的睪丸腎上腺剩餘瘤控制。

【0243】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之生育力提高，其中生育力提高係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的生育力。

【0244】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之促性腺激素含量增加，其中促性腺激素含量增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的促性腺激素含量。

【0245】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之孕酮含量增加，其中孕酮含量增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的孕酮含量。

【0246】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之精液含量增加，其中精液含量增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的精液含量。

【0247】在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時段之後，個體之促黃體生成激素(LH)含量增加，其中LH含量增加係相對於在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的LH含量。

【0248】在一些實施例中，投與時段為至少約4週。在一些實施例中，投與時段為至少約24週。在一些實施例中，投與時段為至少約一年。

在一些實施例中，投與時段為至少4週。在一些實施例中，投與時段為至少24週。在一些實施例中，投與時段為至少一年。在一些實施例中，投與時段為小於約1天。在一些實施例中，投與時段為約1、2、3、4、5、6或7天，或在前述值中之任一者之範圍內。在一些實施例中，投與時段為約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週，或在前述值中之任一者之範圍內。在一些實施例中，投與時段為約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或在前述值中之任一者之範圍內。應理解，比較量測較佳在上午期間進行。

【0249】 在一些實施例中，個體為小兒個體。在一些實施例中，小兒個體為小於或等於六歲。在一些實施例中，小兒個體為大於六歲且小於十一歲。在一些實施例中，小兒個體為大於十歲且小於十五歲。在一些實施例中，小兒個體為大於十四歲且小於十九歲。

【0250】 在一些實施例中，個體為成人個體。在一些實施例中，個體為大於十八歲。在一些實施例中，個體為女性。在一些實施例中，個體為男性。

【0251】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以本文所述之醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以實例9中所述之醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以實例11中所述之醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以實例12中所述之醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以實例13中所述之醫藥組合物形式投與。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以鹽酸鹽或對甲苯磺酸鹽之形式投與。

【0252】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以本文所述之對甲苯磺酸鹽之形式投與。

【0253】為避免疑問，本文亦提供對應式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之對應醫藥組合物，其用於對應方法，如本文所述。

【0254】為避免疑問，本文亦提供對應式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造用於對應方法之藥物中的用途，如本文所述。

【0255】為避免疑問，本文亦提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之對應醫藥組合物用於製造用於對應方法之藥物中的用途，如本文所述。

對甲苯磺酸鹽

【0256】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，對甲苯磺酸鹽。

【0257】在一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，對甲苯磺酸鹽為結晶鹽。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有形式1。

【0258】在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有基本上如圖27中所示之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有基本上如圖28中所描繪之DSC熱分析圖。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽

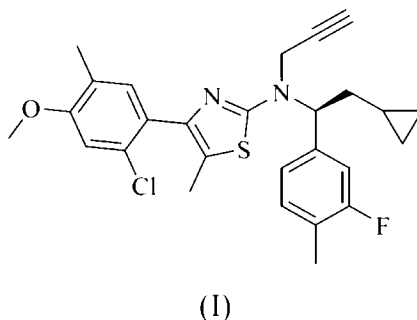
具有基本上如圖28中所描繪之熱重量分析(TGA)熱分析圖。

【0259】在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有至少一個選自9.1、11.3、13.2、16.3及21.1°之X射線粉末繞射(XRPD)峰(就 2θ ($\pm 0.2^\circ$)而言)。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有至少兩個選自9.1、11.3、13.2、16.3及21.1°之X射線粉末繞射(XRPD)峰(就 2θ ($\pm 0.2^\circ$)而言)。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有至少三個選自9.1、11.3、13.2、16.3及21.1°之X射線粉末繞射(XRPD)峰(就 2θ ($\pm 0.2^\circ$)而言)。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有至少四個選自9.1、11.3、13.2、16.3及21.1°之X射線粉末繞射(XRPD)峰(就 2θ ($\pm 0.2^\circ$)而言)。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽在9.1、11.3、13.2、16.3及21.1°處具有特徵X射線粉末繞射(XRPD)峰(就 2θ ($\pm 0.2^\circ$)而言)。在一些實施例中，對甲苯磺酸結晶鹽具有吸熱峰，其在差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖中於約156°C (22.2 J/g)處開始熔融。

脂質半固體配方

【0260】本文提供脂質半固體配方，其為包含以下之醫藥組合物：

(a)式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b)油相媒劑、乳化劑、非離子界面活性劑及增溶劑中之一或多者。

【0261】在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約1

重量%至約20重量%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約5重量%至約15重量%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約10重量%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20重量%，或在前述值中之任一者之範圍內的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0262】在一些實施例中，醫藥組合物包含油相媒劑。油相媒劑為不可與水充分混溶之溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1重量%至約50重量%之油相媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20重量%至約50重量%之油相媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約35重量%至約45重量%之油相媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約39重量%之油相媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45重量%，或在前述值中之任一者之範圍內的油相媒劑。

【0263】在一些實施例中，油相媒劑係選自中鏈三酸甘油酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、橄欖油、大豆油、玉米油及二乙二醇單乙醚。在一些實施例中，油相媒劑為中鏈三酸甘油酯。在一些實施例中，中鏈三酸甘油酯為Labrafac™ Lipophile WL1349。在一些實施例中，中鏈三酸甘油酯為Miglyol 812N。

【0264】在一些實施例中，醫藥組合物包含乳化劑。乳化劑為充當乳液穩定劑之化合物或物質。在一些實施例中，醫藥組合物包含約5重量

%至約50重量%之乳化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10重量%至約30重量%之乳化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約15重量%至約25重量%之乳化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20重量%之乳化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30重量%，或在前述值中之任一者之範圍內的乳化劑。

【0265】在一些實施例中，乳化劑係選自中鏈三酸甘油酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、橄欖油、大豆油、玉米油及二乙二醇單乙醚。在一些實施例中，乳化劑為丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯。在一些實施例中，丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯為Labrafac™ PG。

【0266】在一些實施例中，醫藥組合物包含非離子界面活性劑。非離子界面活性劑為具有親水性頭部及疏水性尾部之物質，疏水性尾部不具有作為添加以改良溶解度或乳液特性之配方組分的電荷。在一些實施例中，醫藥組合物包含約5重量%至約50重量%之非離子界面活性劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10重量%至約30重量%之非離子界面活性劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約15重量%至約25重量%之非離子界面活性劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約19重量%之非離子界面活性劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30重量%，或在前述值中之任一者之範圍內的非離子界面活性劑。

【0267】在一些實施例中，非離子界面活性劑係選自油醯基聚乙二醇-6甘油酯、亞油醯基聚乙二醇-6甘油酯、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、月桂酸聚乙二醇甘油酯、月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯、泊洛沙姆、

PEG-32硬脂酸酯及PEG-32氫化棕櫚甘油酯。在一些實施例中，非離子界面活性劑為月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯。在一些實施例中，月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯為Gelucire® 44/14。

【0268】在一些實施例中，醫藥組合物包含增溶劑。增溶劑為有助於溶解式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1重量%至約50重量%之增溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1重量%至約20重量%之增溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約5重量%至約15重量%之增溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約11重量%之增溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20重量%，或在前述值中之任一者之範圍內的增溶劑。

【0269】在一些實施例中，增溶劑係選自油醯基聚乙二醇-6甘油酯、亞油醯基聚乙二醇-6甘油酯、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、維生素E聚乙二醇丁二酸酯、月桂酸聚乙二醇甘油酯、月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯及泊洛沙姆。在一些實施例中，增溶劑為維生素E聚乙二醇丁二酸酯。在一些實施例中，維生素E聚乙二醇丁二酸酯為Kolliphor® TP GS。在一些實施例中，維生素E聚乙二醇丁二酸酯為維生素E/TPGS 260。

【0270】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)油相媒劑；

(c)乳化劑；

(d)非離子界面活性劑；及

(e)增溶劑。

【0271】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約5重量%至約15重量%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約35重量%至約45重量%之油相媒劑；

(c)約15重量%至約25重量%之乳化劑；

(d)約15重量%至約25重量%之非離子界面活性劑；及

(e)約5重量%至約15重量%之增溶劑。

【0272】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約10重量%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約39重量%之油相媒劑；

(c)約20重量%之乳化劑；

(d)約19重量%之非離子界面活性劑；及

(e)約11重量%之增溶劑。

【0273】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺；

(b)中鏈三酸甘油酯組分；

(c)丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯組分；

(d)月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯組分；及

(e)維生素E聚乙二醇丁二酸酯組分。

【0274】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)約5重量%至約15重量%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺；

(b)約35重量%至約45重量%之中鏈三酸甘油酯；

(c)約15重量%至約25重量%之丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯；

(d)約15重量%至約25重量%之月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯；及

(e)約5重量%至約15重量%之維生素E聚乙二醇丁二酸酯。

【0275】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)約10重量%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺；

(b)約39重量%之中鏈三酸甘油酯；

(c)約20重量%之丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯；

(d)約19重量%之月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯；及

(e)約11重量%之維生素E聚乙二醇丁二酸酯。

【0276】 在一些實施例中，脂質半固體醫藥組合物在約45℃下之黏度為約15至約40厘泊。在一些實施例中，脂質半固體醫藥組合物在約45℃下之黏度為約26至約30厘泊。在一些實施例中，脂質半固體醫藥組合物在約60℃下之黏度為約5至約25厘泊。在一些實施例中，脂質半固體醫藥組合物在約60℃下之黏度為約14至約18厘泊。

【0277】 在一些實施例中，醫藥組合物不包含甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉、玉米澱粉、羥丙基甲基纖維素及硬脂酸鎂之組合。

【0278】在一些實施例中，醫藥組合物不包含甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉、玉米澱粉、羥丙基甲基纖維素及硬脂酸鎂中之至少一者。

【0279】在一些實施例中，醫藥組合物包含呈結晶形式之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含呈非晶形式之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含游離鹼形式之式(I)化合物。在一些實施例中，式(I)化合物之結晶形式為形式I。

【0280】在一些實施例中，醫藥組合物係以單位劑型調配，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約5 mg至約200 mg之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約75 mg至約150 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約50 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約100 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約25 mg之量存在於單位劑型中。

【0281】在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑、膠囊、藥囊、散劑、顆粒劑、包衣粒子、包衣錠劑、腸溶包衣錠劑、腸溶包衣膠囊、融化條或融化膜形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，劑型經包衣。

【0282】一些實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，其包含：

- (a)加熱油相媒劑、乳化劑、非離子界面活性劑及增溶劑之混合物；
- (b)混合步驟(a)之混合物直至獲得均質混合物；及

(c)混合式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與步驟(b)之均質混合物直至式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解，形成組合物。

【0283】 在一些實施例中，該方法進一步包含：

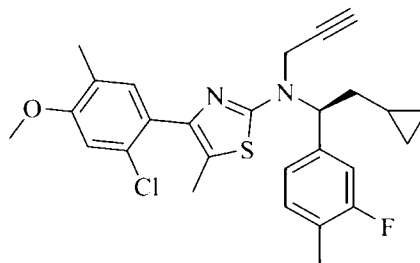
(d)將步驟(c)之組合物囊封於膠囊殼中以形成膠囊；及

(e)在密封劑及密封溶劑之混合物中密封步驟(d)之膠囊。

液體配方

【0284】 本文提供呈口服溶液劑型之醫藥組合物，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)甜味劑、抗氧化劑及調味劑中之一或多者；以及

(c)液體媒劑。

【0285】 在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約1 w/v%至約50 w/v%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約1 w/v%至約10 w/v%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約5 w/v%之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，醫藥組合物包含約1、2、3、4、5、6、7、8、9或10 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0286】在一些實施例中，醫藥組合物包含甜味劑。甜味劑為添加以改良口味的配方組分。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.01 w/v%至約1.5 w/v%之甜味劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1 w/v%至約0.5 w/v%之甜味劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.15 w/v%之甜味劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1、0.2、0.3、0.4或0.5 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的甜味劑。

【0287】在一些實施例中，甜味劑係選自糖精、蔗糖、蔗糖素、阿斯巴甜、右旋糖、果糖、麥芽糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇及愛德萬甜(avantame)。在一些實施例中，甜味劑為糖精。

【0288】在一些實施例中，醫藥組合物包含抗氧化劑。抗氧化劑為包括以藉由預防氧化而改良穩定性之配方組分。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.01 w/v%至約1.5 w/v%之抗氧化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1 w/v%至約0.5 w/v%之抗氧化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.17 w/v%之抗氧化劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1、0.2、0.3、0.4或0.5 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的抗氧化劑。

【0289】在一些實施例中，抗氧化劑係選自丁基化羥基甲苯、維生素E TPGS、丁基化羥基大茴香醚、抗壞血酸、卵磷脂、第三丁基對苯二酚及檸檬酸。在一些實施例中，抗氧化劑為丁基化羥基甲苯。

【0290】在一些實施例中，醫藥組合物包含調味劑。調味劑為添加以經由芳族物遮蔽味覺之配方組分。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.01 w/v%至約0.5 w/v%之調味劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之調味劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約

0.10 w/v%之調味劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19或0.2 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的調味劑。

【0291】在一些實施例中，調味劑係選自FONA橙味調味劑(orange flavor)、FONA Juicy Flavor、FONA Grape Flavor、Firmenich SA Lemon Flavor、Firmenich Tetrarome Orange Flavor、IFF Cherry Flavor及IFF Grape Flavor。在一些實施例中，調味劑為FONA橙味調味劑。

【0292】液體媒劑為能夠出於以口服給藥溶液形式遞送之目的溶解或部分溶解式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約50 w/v%至約99.9 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約90 w/v%至約99 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約92 w/v%至約97 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約94.6 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約90、91、92、93、94、95、96、97、98或99 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的液體媒劑。

【0293】在一些實施例中，液體媒劑係選自中鏈三酸甘油酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、橄欖油、大豆油、玉米油及二乙二醇單乙醚。在一些實施例中，液體媒劑為中鏈三酸甘油酯。在一些實施例中，中鏈三酸甘油酯為Labrafac Lipophile WL1349。

【0294】在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含界面活性劑。界面活性劑為添加以改良溶解度或乳液特性之配方組分。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1 w/v%至約50 w/v%之界面活性劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10 w/v%至約30 w/v%之界面活性劑。在一些實施例

中，醫藥組合物包含約20 w/v%之界面活性劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的界面活性劑。

【0295】在一些實施例中，界面活性劑係選自油醯基聚乙二醇-6甘油酯、亞油醯基聚乙二醇-6甘油酯、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、維生素E聚乙二醇丁二酸酯、月桂酸聚乙二醇甘油酯(Gelucire)、月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯、月桂基硫酸鈉、泊洛沙姆(Poloxamer)、玉米油PEG-6酯及氫化棕櫚/棕櫚仁油PEG-6酯。在一些實施例中，界面活性劑為油醯基聚乙二醇-6甘油酯。在一些實施例中，油醯基聚乙二醇-6甘油酯為LABRAFIL M 1944 CS。

【0296】在一些實施例中，醫藥組合物包含約50 w/v%至約90 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約70 w/v%至約80 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約75 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約74.6 w/v%之液體媒劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80 w/v%，或在前述值中之任一者之範圍內的液體媒劑。

【0297】在一些實施例中，液體媒劑係選自中鏈三酸甘油酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、橄欖油、大豆油、玉米油及二乙二醇單乙醚。在一些實施例中，液體媒劑為中鏈三酸甘油酯。在一些實施例中，中鏈三酸甘油酯為Labrafac Lipophile WL1349。

【0298】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基

苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，或其醫藥學上可接受之鹽；

- (b)甜味劑；
- (c)抗氧化劑；
- (d)調味劑；及
- (e)液體媒劑。

【0299】在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含界面活性劑。

【0300】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

- (b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之甜味劑；
- (c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之抗氧化劑；
- (d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之調味劑；及
- (e)約92 w/v%至約97 w/v%之液體媒劑。

【0301】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

- (b)約0.15 w/v%之甜味劑；
- (c)約0.17 w/v%之抗氧化劑；
- (d)約0.1 w/v%之調味劑；及
- (e)約94.6 w/v%之液體媒劑。

【0302】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之甜味劑；

(c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之抗氧化劑；

(d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之調味劑；

(e)約15 w/v%至約25 w/v%之界面活性劑；及

(f)約70 w/v%至約80 w/v%之液體媒劑。

【0303】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.15 w/v%之甜味劑；

(c)約0.17 w/v%之抗氧化劑；

(d)約0.1 w/v%之調味劑；

(e)約20 w/v%之界面活性劑；及

(f)約75 w/v%之液體媒劑。

【0304】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺，或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)糖精；

- (c) 丁基化羥基甲苯；
- (d) FONA 橙味調味劑；及
- (e) 中鏈三酸甘油酯。

【0305】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含油醯基聚乙二醇-6 甘油酯。

【0306】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

- (b) 約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之糖精；
- (c) 約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之丁基化羥基甲苯；
- (d) 約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之FONA 橙味調味劑；及
- (e) 約92 w/v%至約97 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【0307】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 按游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

- (b) 約0.15 w/v%之糖精；
- (c) 約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯；
- (d) 約0.1 w/v%之FONA 橙味調味劑；及
- (e) 約94.6 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【0308】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-

5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之糖精；

(c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之FONA橙味調味劑；

(e)約15 w/v%至約25 w/v%之油醯基聚乙二醇-6甘油酯；及

(f)約70 w/v%至約80 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【0309】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)按游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.15 w/v%之糖精；

(c)約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.1 w/v%之FONA橙味調味劑；

(e)約20 w/v%之油醯基聚乙二醇-6甘油酯；及

(f)約75 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【0310】 在一些實施例中，醫藥組合物包含游離鹼形式之式(I)化合物。

【0311】 在一些實施例中，醫藥組合物係以單位劑型調配，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以按游離鹼之重量計約5 mg/mL至約200 mg/mL之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約75 mg/mL至約150 mg/mL之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按

游離鹼之重量計約50 mg/mL之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約100 mg/mL之量存在於單位劑型中。

【0312】在一些實施例中，液體醫藥組合物在約25°C下之黏度為約1至約50厘泊。

【0313】一些實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，其包含：

- (a)混合液體媒劑與甜味劑；
- (b)混合步驟(a)之混合物與抗氧化劑及調味劑；
- (c)混合式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與步驟(b)之混合物；及
- (d)混合步驟(c)之混合物與額外部分的液體媒劑。

【0314】方法之步驟(a)包含混合液體媒劑與甜味劑及界面活性劑。

噴霧乾燥分散劑

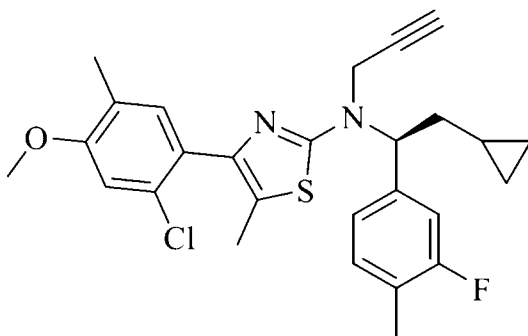
【0315】本發明之方法及用途可包含投與4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽之噴霧乾燥分散劑(SDD)，及使用SDD治療先天性腎上腺增生(CAH)。

【0316】在一些實施例中，若SDD展現一或多種特性，包括例如：

- (1)固體分散劑為基本上均質的；(2)藥物為基本上非晶形的；(3) SDD具有相對較高藥物負載；及(4) SDD具有低殘餘溶劑含量，則達成低溶解度藥物於噴霧乾燥分散劑中之水性環境中的濃度及生物可用性增強。在一些實施例中，當向水性環境投與時，分散劑提供水性環境中至少臨時溶解之藥物濃度，其大於相同環境中之藥物之結晶形式之溶解度。水性環境可例如為活體外環境，諸如溶解測試介質(例如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液)，

或活體內環境，諸如動物(例如人類)之胃腸(GI)道。在一些實施例中，水性環境為下胃腸道，諸如小腸及大腸。

【0317】本發明提供噴霧乾燥分散劑，其含有聚合物及具有式(I)結構之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，SDD包括選自中性聚合物、腸溶聚合物及吡咯啉酮聚合物之聚合物。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為約1:1至約1:9。

【0318】在一些實施例中，聚合物為中性聚合物。舉例而言，聚合物不含任何帶電官能基。在一些實施例中，中性聚合物為纖維素聚合物。舉例而言，纖維素聚合物可為具有至少一個酯及/或醚鍵聯取代基之聚合物，其中聚合物對於各取代基具有至少0.05之取代度。適合之中性聚合物之實例包括但不限於羥丙基甲基纖維素(HPMC)及羥乙基纖維素(HEC)。

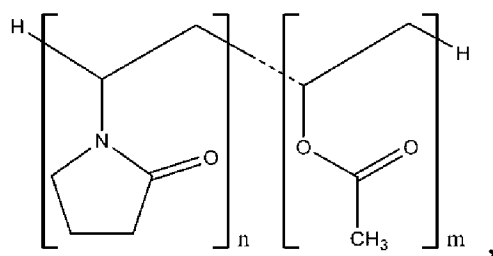
【0319】在一些實施例中，聚合物為腸溶聚合物。如本文所用，「腸溶聚合物」為在展現小於約7之pH之酸性條件下基本上不溶及/或基本上穩定，且在展現約7或更大之pH之條件下基本上可溶或可分解之聚合物質。適合之腸溶聚合物之實例包括但不限於羧甲基乙基纖維素(CMEC)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)、丁二酸乙酸纖維素(CAS)、鄰苯二甲酸甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥甲基乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素

(HPMCP)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、鄰苯二甲酸聚乙
 烯醇、鄰苯二甲酸聚乙烯基丁醛、鄰苯二甲酸聚乙烯基縮醛、乙酸乙烯酯
 /順丁烯二酸酐之共聚物、乙烯基丁醚/順丁烯二酸酐之共聚物、苯乙烯/順
 丁烯二酸單酯之共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸之共聚物、苯乙烯/丙
 烯酸之共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸/丙烯酸辛酯之共聚物、甲基丙烯酸/
 甲基丙烯酸甲酯之共聚物、胺基甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸鉍基烷
 基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物及其混合物。在一些實施例中，腸溶聚合
 物係選自丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、鄰苯二甲酸乙酸纖維
 素(CAP)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、胺基甲基丙烯酸酯共
 聚物、甲基丙烯酸鉍基烷基酯共聚物及甲基丙烯酸共聚物。在一些實施例
 中，腸溶聚合物為由Evonik Industries (Essen , Germany)出售之
 Eudragit®聚合物。在一些實施例中，腸溶聚合物為胺基甲基丙烯酸酯共
 聚物。在一些實施例中，胺基甲基丙烯酸酯共聚物為Eudragit® E
 PO/100。在一些實施例中，腸溶聚合物為甲基丙烯酸鉍基烷基酯共聚
 物。在一些實施例中，甲基丙烯酸鉍基烷基酯共聚物為Eudragit®
 RLPO。在一些實施例中，腸溶聚合物為甲基丙烯酸共聚物。在一些實施
 例中，甲基丙烯酸共聚物為Eudragit® L100或Eudragit® S100。

【0320】在一些實施例中，聚合物為吡咯啉酮聚合物。舉例而言，
 吡咯啉酮聚合物可為乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP)或
 聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯(PVP/VA)，包括PVP之均聚物及共聚物以及
 N-乙烯吡咯啉酮之均聚物及共聚物。在一些實施例中，吡咯啉酮聚合物為
 PVP/VA。在一些實施例中，PVP/VA為1-乙烯基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯
 酯之共聚物。在一些實施例中，共聚物含有比率為約30:70至約70:30重

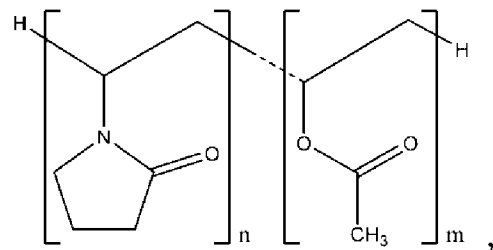
量，諸如約40:60至約60:40重量，或約45:55至約55:45重量之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯。在一些實施例中，共聚物含有比率為約30:70、約35:65、約40:60、約45:55、約50:50、約55:45、約60:40、約65:35或約70:30重量之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯。在一些實施例中，共聚物含有比率為約60:40重量之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯。

【0321】在一些實施例中，吡咯啉酮聚合物具有以下結構：



其中n之值為m之值的約1至約2倍。舉例而言，n之值可為m之值的約1、約1.05、約1.1、約1.15、約1.16、約1.2、約1.25、約1.3、約1.35、約1.4、約1.45、約1.5、約1.55、約1.6、約1.65、約1.7、約1.75、約1.8、約1.85、約1.9、約1.95或約2倍，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的值。在一些實施例中，n之值為m之值的約1.16倍。在一些實施例中，共聚物為共聚維酮，且n之值為m之值的約1.16倍。

【0322】在一些實施例中，吡咯啉酮聚合物具有以下結構：



其中n之值為m之值的1至2倍。舉例而言，n之值可為m之值的1、1.05、1.1、1.15、1.16、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95或2倍，或在由前述

值中之任一者定義之範圍內的值。在一些實施例中， n 之值為 m 之值的1.16倍。在一些實施例中，共聚物為共聚維酮，且 n 之值為 m 之值的1.16倍。

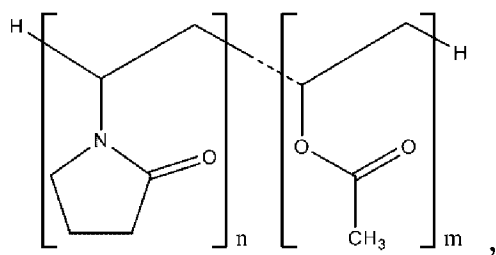
【0323】 在一些實施例中，用於所揭示之SDD中之聚合物係以相對於含有等量之結晶型式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，但無聚合物之對照組合物，足以增加使用環境(例如水性環境)中非晶型式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之最大藥物濃度的量存在。在一些實施例中，一旦SDD引入至使用環境(例如水性環境)中，相對於對照組合物，聚合物增加式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的水性濃度。應理解，對照組合物不含將顯著影響式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之溶解度的增溶劑或其他組分，且式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在對照組合物中呈固體形式。

【0324】 在SDD之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為約1:1至約1:9。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比可為約1:1至約1:8、約1:1至約1:7、約1:1至約1:6、約1:1至約1:5、約1:1至約1:4、約1:1至約1:3、約1:1至約1:2、約1:1至約1:1.5、約1:1.5至約1:9或約1:2.5至約1:4。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為約1:9、約1:8、約1:7.5、約1:7、約1:6、約1:5、約1:4、約1:3、約1:2.5、約1:2、約1:1.5或約1:1，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的重量比。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為約1:9。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為約1:1.5。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽與聚合物之重量比為約1:1。

【0325】在SDD之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為1:1至1:9。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比可為1:1至1:8、1:1至1:7、1:1至1:6、1:1至1:5、1:1至1:4、1:1至1:3、1:1至1:2、1:1至1:1.5、1:1.5至1:9或1:2.5至1:4。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為1:9、1:8、1:7.5、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2.5、1:2、1:1.5或1:1，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的重量比。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為1:9。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為1:1.5。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量比為1:1。

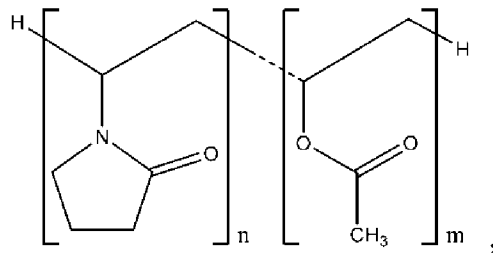
【0326】在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及聚合物，該聚合物為具有以下結構之1-乙基基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物：



其中n之值為m之值的約1至約2倍，且共聚物含有比率為約60:40重量之1-乙基基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯，且式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與共聚物之重量比為約1:1至約1:9。

【0327】在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及聚合物，該聚合物為具有以下結構之1-乙基基-2-

吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物：



其中n之值為m之值的1至2倍，且共聚物含有比率為60:40重量之1-乙
烯基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯，且式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽
與共聚物之重量比為1:1至1:9。

【0328】在SDD之一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受
之鹽及聚合物一起形成均質粒子。在一些實施例中，粒子為包括式(I)化
合物或其醫藥學上可接受之鹽及聚合物之基本上均質的組合物。如本文所
用，「基本上均質」意謂式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽儘可能均質
地分散於整個聚合物中，且可視為呈式(I)化合物或其醫藥學上可接受之
鹽分散於聚合物中之固體溶液形式。儘管分散劑可具有式(I)化合物或其
醫藥學上可接受之鹽之一些集中域，但分散劑本身具有單一玻璃轉化溫度
(T_g)，其表明分散劑為基本上均質的。此與式(I)化合物或其醫藥學上可接
受之鹽之純非晶形粒子，及純非晶形聚合物粒子之簡單物理混合物形成對
比，該混合物一般顯示兩個相異的 T_g ，一個為式(I)化合物或其醫藥學上
可接受之鹽之 T_g ，且一個為聚合物之 T_g 。如本文所用，「 T_g 」為特徵溫
度，其中玻璃狀材料在逐漸加熱後經歷自玻璃狀態至橡膠狀態的相對快速
(例如10至100秒)物理變化。

【0329】在一些實施例中，粒子之粒度分佈(D值， D_{50})為約5 μm 至
約100 μm ，諸如約5 μm 至約95 μm 、約5 μm 至約90 μm 、約5 μm 至約85
 μm 、約5 μm 至約80 μm 、約5 μm 至約75 μm 、約5 μm 至約70 μm 、約5

μm至約65 μm、約5 μm至約60 μm、約5 μm至約55 μm、約5 μm至約50 μm、約5 μm至約45 μm、約5 μm至約40 μm、約5 μm至約35 μm、約5 μm至約30 μm、約5 μm至約25 μm、約5 μm至約20 μm、約5 μm至約15 μm、約5 μm至約10 μm、約10 μm至約100 μm、約10 μm至約95 μm、約10 μm至約90 μm、約10 μm至約85 μm、約10 μm至約80 μm、約10 μm至約75 μm、約10 μm至約70 μm、約10 μm至約65 μm、約10 μm至約60 μm、約10 μm至約55 μm、約10 μm至約50 μm、約10 μm至約45 μm、約10 μm至約40 μm、約10 μm至約35 μm、約10 μm至約30 μm、約10 μm至約25 μm、約10 μm至約20 μm、約10 μm至約15 μm、約15 μm至約100 μm、約15 μm至約95 μm、約15 μm至約90 μm、約15 μm至約85 μm、約15 μm至約80 μm、約15 μm至約75 μm、約15 μm至約70 μm、約15 μm至約65 μm、約15 μm至約60 μm、約15 μm至約55 μm、約15 μm至約50 μm、約15 μm至約45 μm、約15 μm至約40 μm、約15 μm至約35 μm、約15 μm至約30 μm、約15 μm至約25 μm、約15 μm至約20 μm、約20 μm至約100 μm、約20 μm至約95 μm、約20 μm至約90 μm、約20 μm至約85 μm、約20 μm至約80 μm、約20 μm至約75 μm、約20 μm至約70 μm、約20 μm至約65 μm、約20 μm至約60 μm、約20 μm至約55 μm、約20 μm至約50 μm、約20 μm至約45 μm、約20 μm至約40 μm、約20 μm至約35 μm、約20 μm至約30 μm、約20 μm至約25 μm、約25 μm至約100 μm、約25 μm至約95 μm、約25 μm至約90 μm、約25 μm至約85 μm、約25 μm至約80 μm、約25 μm至約75 μm、約25 μm至約70 μm、約25 μm至約65 μm、約25 μm至約60 μm、約25 μm至約55 μm、約25 μm至約50 μm、約25 μm至約45 μm、約25 μm至約40 μm、約25 μm至約35

μm 、約25 μm 至約30 μm 、約30 μm 至約100 μm 、約30 μm 至約95 μm 、約30 μm 至約90 μm 、約30 μm 至約85 μm 、約30 μm 至約80 μm 、約30 μm 至約75 μm 、約30 μm 至約70 μm 、約30 μm 至約65 μm 、約30 μm 至約60 μm 、約30 μm 至約55 μm 、約30 μm 至約50 μm 、約30 μm 至約45 μm 、約30 μm 至約40 μm 、約30 μm 至約35 μm 、約35 μm 至約100 μm 、約35 μm 至約95 μm 、約35 μm 至約90 μm 、約35 μm 至約85 μm 、約35 μm 至約80 μm 、約35 μm 至約75 μm 、約35 μm 至約70 μm 、約35 μm 至約65 μm 、約35 μm 至約60 μm 、約35 μm 至約55 μm 、約35 μm 至約50 μm 、約35 μm 至約45 μm 、約35 μm 至約40 μm 、約40 μm 至約100 μm 、約40 μm 至約95 μm 、約40 μm 至約90 μm 、約40 μm 至約85 μm 、約40 μm 至約80 μm 、約40 μm 至約75 μm 、約40 μm 至約70 μm 、約40 μm 至約65 μm 、約40 μm 至約60 μm 、約40 μm 至約55 μm 、約40 μm 至約50 μm 、約40 μm 至約45 μm 、約45 μm 至約100 μm 、約45 μm 至約95 μm 、約45 μm 至約90 μm 、約45 μm 至約85 μm 、約45 μm 至約80 μm 、約45 μm 至約75 μm 、約45 μm 至約70 μm 、約45 μm 至約65 μm 、約45 μm 至約60 μm 、約45 μm 至約55 μm 、約45 μm 至約50 μm 、約50 μm 至約100 μm 、約50 μm 至約95 μm 、約50 μm 至約90 μm 、約50 μm 至約85 μm 、約50 μm 至約80 μm 、約50 μm 至約75 μm 、約50 μm 至約70 μm 、約50 μm 至約65 μm 、約50 μm 至約60 μm 、約50 μm 至約55 μm 、約55 μm 至約100 μm 、約55 μm 至約95 μm 、約55 μm 至約90 μm 、約55 μm 至約85 μm 、約55 μm 至約80 μm 、約55 μm 至約75 μm 、約55 μm 至約70 μm 、約55 μm 至約65 μm 、約55 μm 至約60 μm 、約60 μm 至約100 μm 、約60 μm 至約95 μm 、約60 μm 至約90 μm 、約60 μm 至約85 μm 、約60 μm 至約80

μm 、約60 μm 至約75 μm 、約60 μm 至約70 μm 、約60 μm 至約65 μm 、約65 μm 至約100 μm 、約65 μm 至約95 μm 、約65 μm 至約90 μm 、約65 μm 至約85 μm 、約65 μm 至約80 μm 、約65 μm 至約75 μm 、約65 μm 至約70 μm 、約70 μm 至約100 μm 、約70 μm 至約95 μm 、約70 μm 至約90 μm 、約70 μm 至約85 μm 、約70 μm 至約80 μm 、約70 μm 至約75 μm 、約75 μm 至約100 μm 、約75 μm 至約95 μm 、約75 μm 至約90 μm 、約75 μm 至約85 μm 、約75 μm 至約80 μm 、約80 μm 至約100 μm 、約80 μm 至約95 μm 、約80 μm 至約90 μm 、約80 μm 至約85 μm 、約85 μm 至約100 μm 、約85 μm 至約95 μm 、約85 μm 至約90 μm 、約90 μm 至約100 μm 、約90 μm 至約95 μm 或約95 μm 至約100 μm 。在一些實施例中， D_{50} 為約5 μm 、約10 μm 、約15 μm 、約16 μm 、約20 μm 、約25 μm 、約30 μm 、約35 μm 、約40 μm 、約45 μm 、約50 μm 、約55 μm 、約60 μm 、約65 μm 、約70 μm 、約75 μm 、約80 μm 、約85 μm 、約90 μm 、約95 μm 或約100 μm 。在一些實施例中， D_{50} 為約10 μm 、約11 μm 、約12 μm 、約13 μm 、約14 μm 、約15 μm 、約16 μm 、約17 μm 、約18 μm 、約19 μm 或約20 μm ，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的值。在一些實施例中， D_{50} 值為約16 μm 。 D_{50} 值可藉由熟習此項技術者熟知之習知粒度量測技術來量測。此類技術包括例如沈降場流份化、光子關聯光譜法、光散射、雷射繞射及圓盤離心。

【0330】 在一些實施例中，粒子之粒度分佈(D 值， D_{50})為5 μm 至100 μm ，諸如5 μm 至95 μm 、5 μm 至90 μm 、5 μm 至85 μm 、5 μm 至80 μm 、5 μm 至75 μm 、5 μm 至70 μm 、5 μm 至65 μm 、5 μm 至60 μm 、5 μm 至55 μm 、5 μm 至50 μm 、5 μm 至45 μm 、5 μm 至40 μm 、5 μm 至35

[illegible]

μm 、35 μm 至60 μm 、35 μm 至55 μm 、35 μm 至50 μm 、35 μm 至45
 μm 、35 μm 至40 μm 、40 μm 至100 μm 、40 μm 至95 μm 、40 μm 至90
 μm 、40 μm 至85 μm 、40 μm 至80 μm 、40 μm 至75 μm 、40 μm 至70
 μm 、40 μm 至65 μm 、40 μm 至60 μm 、40 μm 至55 μm 、40 μm 至50
 μm 、40 μm 至45 μm 、45 μm 至100 μm 、45 μm 至95 μm 、45 μm 至90
 μm 、45 μm 至85 μm 、45 μm 至80 μm 、45 μm 至75 μm 、45 μm 至70
 μm 、45 μm 至65 μm 、45 μm 至60 μm 、45 μm 至55 μm 、45 μm 至50
 μm 、50 μm 至100 μm 、50 μm 至95 μm 、50 μm 至90 μm 、50 μm 至85
 μm 、50 μm 至80 μm 、50 μm 至75 μm 、50 μm 至70 μm 、50 μm 至65
 μm 、50 μm 至60 μm 、50 μm 至55 μm 、55 μm 至100 μm 、55 μm 至95
 μm 、55 μm 至90 μm 、55 μm 至85 μm 、55 μm 至80 μm 、55 μm 至75
 μm 、55 μm 至70 μm 、55 μm 至65 μm 、55 μm 至60 μm 、60 μm 至100
 μm 、60 μm 至95 μm 、60 μm 至90 μm 、60 μm 至85 μm 、60 μm 至80
 μm 、60 μm 至75 μm 、60 μm 至70 μm 、60 μm 至65 μm 、65 μm 至100
 μm 、65 μm 至95 μm 、65 μm 至90 μm 、65 μm 至85 μm 、65 μm 至80
 μm 、65 μm 至75 μm 、65 μm 至70 μm 、70 μm 至100 μm 、70 μm 至95
 μm 、70 μm 至90 μm 、70 μm 至85 μm 、70 μm 至80 μm 、70 μm 至75
 μm 、75 μm 至100 μm 、75 μm 至95 μm 、75 μm 至90 μm 、75 μm 至85
 μm 、75 μm 至80 μm 、80 μm 至100 μm 、80 μm 至95 μm 、80 μm 至90
 μm 、80 μm 至85 μm 、85 μm 至100 μm 、85 μm 至95 μm 、85 μm 至90
 μm 、90 μm 至100 μm 、90 μm 至95 μm 或95 μm 至100 μm 。在一些實施例
 中， D_{50} 為5 μm 、10 μm 、15 μm 、16 μm 、20 μm 、25 μm 、30 μm 、35
 μm 、40 μm 、45 μm 、50 μm 、55 μm 、60 μm 、65 μm 、70 μm 、75

μm 、80 μm 、85 μm 、90 μm 、95 μm 或100 μm 。在一些實施例中， D_{50} 為10 μm 、11 μm 、12 μm 、13 μm 、14 μm 、15 μm 、16 μm 、17 μm 、18 μm 、19 μm 或20 μm ，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的值。在一些實施例中， D_{50} 值為16 μm 。 D_{50} 值可藉由熟習此項技術者熟知之習知粒度量測技術來量測。此類技術包括例如沈降場流份化、光子關聯光譜法、光散射、雷射繞射及圓盤離心。

【0331】本發明之SDD具有低殘餘溶劑含量。如本文所用，「殘餘溶劑含量」係指在噴霧乾燥之後，緊接在自噴霧乾燥器離開之後存在於SDD中之溶劑的量。SDD中溶劑之存在降低了分散劑之玻璃轉化溫度(T_g)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽於SDD中之移動性及其相分離及結晶之傾向隨著SDD中之殘餘溶劑的量降低而降低。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為不超過約10重量%，諸如不超過約5重量%，或不超過約1重量%。舉例而言，SDD之殘餘溶劑含量為約2重量%、約1.9重量%、約1.8重量%、約1.7重量%、約1.6重量%、約1.5重量%、約1.4重量%、約1.3重量%、約1.2重量%、約1.1重量%、約1重量%、約0.9重量%、約0.8重量%、約0.7重量%、約0.6重量%、約0.5重量%或更小。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為小於約2重量%。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為小於約1重量%。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為約0.5重量%或更小。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為不超過10重量%，諸如不超過5重量%，或不超過1重量%。舉例而言，SDD之殘餘溶劑含量可為2重量%、1.9重量%、1.8重量%、1.7重量%、1.6重量%、1.5重量%、1.4重量%、1.3重量%、1.2重量%、1.1重量%、1重量%、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5

重量%或更小。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為小於2重量%。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為小於1重量%。在一些實施例中，SDD之殘餘溶劑含量為0.5重量%或更小。

【0332】 在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為基本上非晶形的。如本文所用，「基本上非晶形」意謂呈非晶形式之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量為至少60重量%且存在之結晶形式的量不超過20重量%。分散劑中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為「幾乎完全非晶形的」，意謂至少90重量%之藥物為非晶形的，且呈結晶形式之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量不超過10重量%。結晶藥物之量可藉由粉末X射線繞射(PXRD)、掃描電子顯微鏡(SEM)分析、差示掃描熱量測定(DSC)、偏光顯微術(PLM)或用於偵測結晶材料之任何其他標準定量或定性量度來量測。不希望受任何理論束縛，咸信非晶形，或非結晶形式與聚合物組合使得更易於在所需位置，例如腸中溶解及吸收，使得生物可用性相比於無聚合物之式(I)化合物的結晶形式得以增強。

製備噴霧乾燥分散劑之方法

【0333】 本發明提供製備含有聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之噴霧乾燥分散劑(諸如本文所述之SDD)的方法。在一些實施例中，方法包括將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及聚合物溶解於有機溶劑中以形成溶液；及對溶液噴霧乾燥以產生噴霧乾燥分散劑，其中噴霧乾燥形成式(I)化合物及聚合物之均質粒子。在一些實施例中，藉由噴霧乾燥獲得之產物經乾燥以移除溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，有機溶劑為丙酮。

【0334】本文揭示之SDD可藉由噴霧乾燥包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種聚合物及適當溶劑或溶劑混合物之混合物而獲得。噴霧乾燥涉及霧化含有例如固體及溶劑或溶劑混合物之液體混合物及移除溶劑或溶劑混合物。霧化可例如經由雙流體或壓力或電音波噴嘴或在旋轉圓盤上進行。

【0335】噴霧乾燥將液體進料轉化為乾燥顆粒形式。在一些實施例中，噴霧乾燥涉及將液體進料溶液霧化為液滴噴霧及使液滴與熱空氣或氣體在乾燥腔室中接觸。待噴霧乾燥之組合物可為任何可使用所選噴霧乾燥設備霧化之溶液、粗粒懸浮液、漿料、膠體分散劑或漿料。在一些實施例中，組合物為透明且不含未溶解固體之溶液。在一些實施例中，噴霧係藉由旋轉(轉輪)或噴嘴霧化器產生。水分自液滴蒸發及形成乾燥粒子在受控之溫度及氣流條件下進行。市售類型之設備可用於進行噴霧乾燥。舉例而言，商業噴霧乾燥器係由Buchi Ltd.及Niro (例如由Niro製造之噴霧乾燥器之PSD生產線)製造。噴霧乾燥之技術及方法亦可見於*Perry's Chemical Engineering Handbook*, 第6版, R. H. Perry, D. W. Green及J. O. Maloney編, McGraw-Hill Book Co. (1984); 及Marshall, 「Atomization and Spray-Drying」 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)中。

【0336】在一些實施例中，噴霧乾燥係在約40℃至約100℃，例如約60℃至約80℃，或約70℃至約75℃之入口溫度下進行。在一些實施例中，噴霧乾燥係在約40℃、約45℃、約50℃、約55℃、約60℃、約70℃、約72℃、約75℃、約80℃、約85℃、約90℃、約95℃或約100℃，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的入口溫度進行。在一些實施例中，入口溫度為約60℃至約80℃。在一些實施例中，噴霧乾燥係在約61℃、

約63℃、約65℃、約67℃、約69℃、約71℃、約73℃、約75℃、約77℃、約79℃、約81℃、約83℃或約85℃，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的入口溫度下進行。在一些實施例中，入口溫度為約72℃。

【0337】在一些實施例中，噴霧乾燥係在40℃至100℃，例如60℃至80℃，或70℃至75℃之入口溫度下進行。在一些實施例中，噴霧乾燥係在40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、70℃、72℃、75℃、80℃、85℃、90℃、95℃或100℃，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的入口溫度下進行。在一些實施例中，入口溫度為60℃至80℃。在一些實施例中，噴霧乾燥係在61℃、63℃、65℃、67℃、69℃、71℃、73℃、75℃、77℃、79℃、81℃、83℃或85℃，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的入口溫度下進行。在一些實施例中，入口溫度為72℃。

【0338】在一些實施例中，噴霧乾燥係在約20℃至約75℃，例如約25℃至約50℃，或約30℃至約40℃之出口溫度下進行。在一些實施例中，噴霧乾燥係在約20℃、約25℃、約30℃、約35℃、約40℃、約45℃、約50℃、約55℃、約60℃、約65℃、約70℃或約75℃，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的出口溫度下進行。在一些實施例中，出口溫度為約25℃至約45℃。在一些實施例中，噴霧乾燥係在約24℃、約26℃、約28℃、約30℃、約32℃、約34℃、約36℃、約38℃、約40℃、約42℃、約44℃或約46℃，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的出口溫度下進行。在一些實施例中，出口溫度為約35℃。

【0339】在一些實施例中，噴霧乾燥係在20℃至75℃，例如25℃至50℃，或30℃至40℃之出口溫度下進行。在一些實施例中，噴霧乾燥係在20℃、25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、

70°C 或 75°C，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的出口溫度下進行。在一些實施例中，出口溫度為 25°C 至 45°C。在一些實施例中，噴霧乾燥係在 24°C、26°C、28°C、30°C、32°C、34°C、36°C、38°C、40°C、42°C、44°C 或 46°C，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的出口溫度下進行。在一些實施例中，出口溫度為 35°C。

【0340】在一些實施例中，該方法涉及在形成噴霧乾燥分散劑之後移除有機溶劑。在一些實施例中，有機溶劑係藉由乾燥 SDD 而移除。在一些實施例中，二次乾燥方法，諸如流化床乾燥、真空乾燥、塔盤乾燥、微波乾燥、轉鼓乾燥或雙錐形真空乾燥用於移除殘餘溶劑(諸如有機溶劑)或將其降低至醫藥學上可接受之水準。在一些實施例中，SDD 經對流盤式乾燥器乾燥。

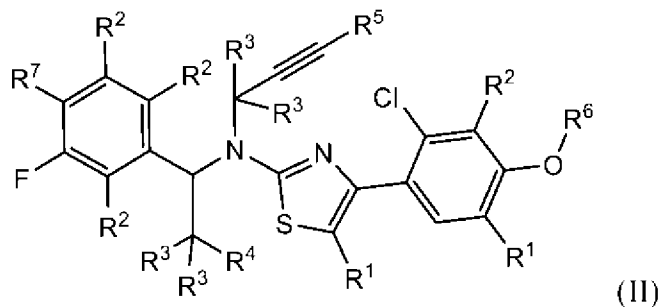
【0341】在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的容積密度為小於約 0.2 g/mL，或小於約 0.15 g/mL。在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的容積密度為約 0.19 g/mL、約 0.18 g/mL、約 0.17 g/mL、約 0.16 g/mL、約 0.15 g/mL、約 0.14 g/mL、約 0.13 g/mL、約 0.12 g/mL、約 0.11 g/mL、約 0.1 g/mL、約 0.09 g/mL、約 0.08 g/mL、約 0.07 g/mL、約 0.06 g/mL 或約 0.05 g/mL，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的容積密度為小於 0.2 g/mL，或小於 0.15 g/mL。在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的容積密度為 0.19 g/mL、0.18 g/mL、0.17 g/mL、0.16 g/mL、0.15 g/mL、0.14 g/mL、0.13 g/mL、0.12 g/mL、0.11 g/mL、0.1 g/mL、0.09 g/mL、0.08 g/mL、0.07 g/mL、0.06 g/mL 或 0.05 g/mL，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。如本文所用，術語「容

積密度」係指粉末之特性且定義為材料之許多粒子之質量除以其佔據之總體積。總體積包括粒子體積、粒子間空隙體積及內部孔隙體積。

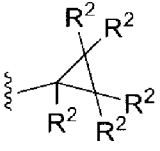
【0342】在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的振實密度(tapped density)為小於約0.3 g/mL，或小於約0.25 g/mL。在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的振實密度為約0.29 g/mL、約0.28 g/mL、約0.27 g/mL、約0.26 g/mL、約0.25 g/mL、約0.24 g/mL、約0.23 g/mL、約0.22 g/mL、約0.21 g/mL、約0.2 g/mL或約0.19 g/mL，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的振實密度為小於0.3 g/mL，或小於0.25 g/mL。在一些實施例中，藉由本發明方法產生之均質粒子的振實密度為0.29 g/mL、0.28 g/mL、0.27 g/mL、0.26 g/mL、0.25 g/mL、0.24 g/mL、0.23 g/mL、0.22 g/mL、0.21 g/mL、0.2 g/mL或0.19 g/mL，或在由前述值中之任一者定義之範圍內。如本文所用，術語「振實密度(tap density/tapped density)」係指粉末密度之量度。藥物粉末之振實密度係使用振實密度測試儀測定，其經設定為以固定衝擊力及頻率敲緊粉末。根據USP方法之振實密度係藉由敲緊數目之線性進展來測定。

氕化合物

【0343】本文亦揭示具有下式(II)之結構的化合物：



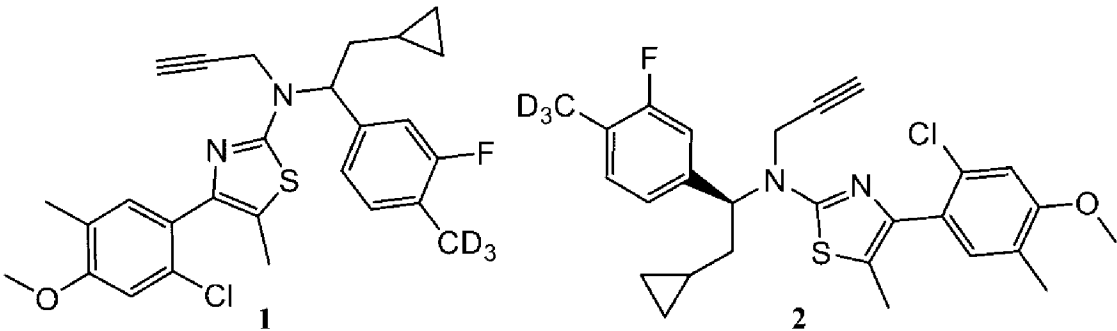
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

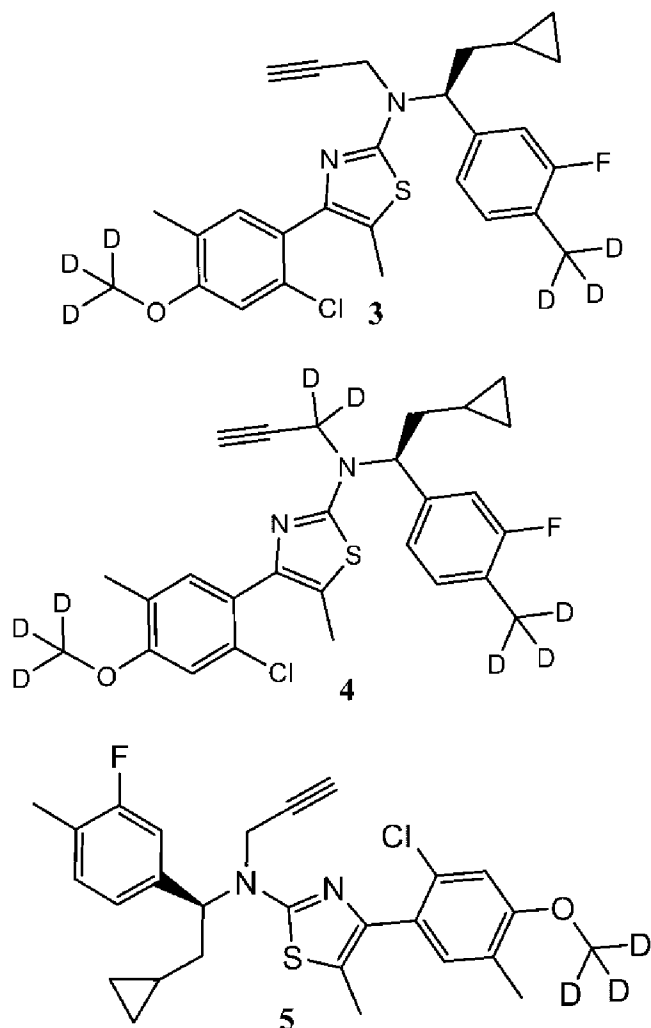
各R¹獨立地為C(R^A)₃；
各R^A獨立地為氫或氖；
各R²獨立地為氫或氖；
各R³獨立地為氫或氖；
R⁴為；R⁵為氫或氖；

R⁶為C(R^A)₃；且
R⁷為C(R^B)₃，其中R^A、R^B、R²、R³及R⁵中之至少一者為氖。

【0344】關於本文所提供之化合物，當特定原子位置指定為具有氖或「D」或「d」時，應理解在彼位置處氖之豐度基本上超過氖之天然豐度(其為約0.015%)。在某些實施例中，指定為具有氖之位置在各指定氖位置處的最小同位素增濃因素通常為至少3500 (52.5%氖併入)、至少4000 (60%氖併入)、至少4500 (67.5%氖併入)、至少5000 (75%氖併入)、至少5500 (82.5%氖併入)、至少6000 (90%氖併入)、至少6333.3 (95%氖併入)、至少6466.7 (97%氖併入)、至少6600 (99%氖併入)或至少6633.3 (99.5%氖併入)。

【0345】在一些實施例中，式(II)化合物可為以下中之一者或其醫藥學上可接受之鹽：





醫藥組合物

【0346】 本文揭示之方法及用途可包含投與醫藥組合物形式之式(I)化合物。

【0347】 在本文所述之方法之一些實施例中，4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽係在進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物中投與。

【0348】 本文亦提供用於本文所述之任一方法之醫藥組合物，該醫藥組合物包含4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受

之鹽。

【0349】在一些實施例中，本文所述之方法及用途包含投與不包含式(I)化合物之噴霧乾燥分散劑的醫藥組合物，如例如實例1中所指定。因此，在一些實施例中，醫藥組合物不包含以下聚合物中之任一者：丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素-L (HPMCAS-L)；聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯64 (PVP/VA 64)；HPMCAS-M；及甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)(Eudragit® L100)。

【0350】在一些實施例中，本文所述之方法及用途包含投與不為實例9中所述之參考配方的醫藥組合物。因此，在一些實施例中，醫藥組合物不包含選自以下之賦形劑中之至少三者：辛酸/癸酸三甘油酯(Labrafac® Lipophile, Gattefossé, France)；丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(Labrafac® PG, Gattefossé, France)；油醯基聚乙二醇-6甘油酯(Labrafil® M 1944 CS, Gattefossé, France)；聚山梨醇酯20；聚乙二醇蓖麻油(Kolliphor® RH 40, BASF, Germany)；聚乙二醇15羥基硬脂酸酯(Kolliphor® HS 15, BASF, Germany)；月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯(Gelucire® 44/14, Gattefossé, France)；d- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)；及二乙二醇單乙醚(Transcutol®, Gattefossé, France)。

【0351】在一些實施例中，本文所述之方法及用途包含投與作為實例9中所述之配方的醫藥組合物。在一些實施例中，本文所述之方法及用途包含投與作為實例11中所述之配方的醫藥組合物。在一些實施例中，本文所述之方法及用途包含投與作為實例12中所述之配方的醫藥組合物。在一些實施例中，本文所述之方法及用途包含投與作為實例13中所述之配方的醫藥組合物。

【0352】 在一些實施例中，醫藥組合物包括含有聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之噴霧乾燥分散劑。

【0353】 在一些實施例中，醫藥組合物包括包含式(I)化合物及一種或多種醫藥學上可接受之賦形劑的SDD。在一些實施例中，SDD以如下量存在於醫藥組合物中：組合物之約20%至約90% w/w，諸如組合物之約20%至約85%、約20%至約80%、約20%至約75%、約20%至約70%、約20%至約65%、約20%至約60%、約20%至約55%、約20%至約50%、約20%至約45%、約20%至約40%、約20%至約35%、約20%至約30%、約20%至約25%、約25%至約90%、約25%至約85%、約25%至約80%、約25%至約75%、約25%至約70%、約25%至約65%、約25%至約60%、約25%至約55%、約25%至約50%、約25%至約45%、約25%至約40%、約25%至約35%、約25%至約30%、約30%至約90%、約30%至約85%、約30%至約80%、約30%至約75%、約30%至約70%、約30%至約65%、約30%至約60%、約30%至約55%、約30%至約50%、約30%至約45%、約30%至約40%、約30%至約35%、約35%至約90%、約35%至約85%、約35%至約80%、約35%至約75%、約35%至約70%、約35%至約65%、約35%至約60%、約35%至約55%、約35%至約50%、約35%至約45%、約35%至約40%、約40%至約90%、約40%至約85%、約40%至約80%、約40%至約75%、約40%至約70%、約40%至約65%、約40%至約60%、約40%至約55%、約40%至約50%、約40%至約45%、約45%至約90%、約45%至約85%、約45%至約80%、約45%至約75%、約45%至約70%、約45%至約65%、約45%至約60%、約45%至約55%、約45%至約50%、約50%至約90%、約50%至約85%、約50%至約80%、約50%至約75%、約

50%至約70%、約50%至約65%、約50%至約60%、約50%至約55%、約55%至約90%、約55%至約85%、約55%至約80%、約55%至約75%、約55%至約70%、約55%至約65%、約55%至約60%、約60%至約90%、約60%至約85%、約60%至約80%、約60%至約75%、約60%至約70%、約60%至約65%、約65%至約90%、約65%至約85%、約65%至約80%、約65%至約75%、約65%至約70%、約70%至約90%、約70%至約85%、約70%至約80%、約70%至約75%、約75%至約90%、約75%至約85%、約75%至約80%、約80%至約90%、約80%至約85%或約85%至約90% w/w。在一些實施例中，SDD以組合物之約40%至約90% w/w之量存在。在一些實施例中，SDD以組合物之約40%至約80% w/w之量存在。在一些實施例中，SDD以組合物之約60%至約80% w/w之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，SDD以組合物之約80% w/w之量存在。在一些實施例中，SDD以組合物之約1%至約20% w/w，諸如組合物之約13% w/w之量存在於醫藥組合物中。

【0354】 在一些實施例中，醫藥組合物包括包含式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的SDD。在一些實施例中，SDD以如下量存在於醫藥組合物中：組合物之20%至90% w/w，諸如組合物之20%至85%、20%至80%、20%至75%、20%至70%、20%至65%、20%至60%、20%至55%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至35%、20%至30%、20%至25%、25%至90%、25%至85%、25%至80%、25%至75%、25%至70%、25%至65%、25%至60%、25%至55%、25%至50%、25%至45%、25%至40%、25%至35%、25%至30%、30%至90%、30%至85%、30%至80%、30%至75%、30%至70%、30%至65%、30%至60%、30%至

55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%、30%至35%、35%至90%、35%至85%、35%至80%、35%至75%、35%至70%、35%至65%、35%至約60%、35%至55%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至90%、40%至85%、40%至80%、40%至75%、40%至70%、40%至65%、40%至60%、40%至55%、40%至50%、40%至45%、45%至90%、45%至85%、45%至80%、45%至75%、45%至70%、45%至65%、45%至60%、45%至55%、45%至50%、50%至90%、50%至85%、50%至80%、50%至75%、50%至70%、50%至65%、50%至60%、50%至55%、55%至90%、55%至85%、55%至80%、55%至75%、55%至70%、55%至65%、55%至60%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至90%、65%至85%、65%至80%、65%至75%、65%至70%、70%至90%、70%至85%、70%至80%、70%至75%、75%至90%、75%至85%、75%至80%、80%至90%、80%至85%或約85%至90%。在一些實施例中，SDD以組合物之40%至90% w/w之量存在。在一些實施例中，SDD以組合物之40%至80% w/w之量存在。在一些實施例中，SDD以組合物之60%至80% w/w之量存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，SDD以組合物之80% w/w之量存在。在一些實施例中，SDD以組合物之約1%至約20% w/w，諸如組合物之約13% w/w之量存在於醫藥組合物中。

【0355】在本文所揭示之醫藥組合物(例如包括SDD之組合物)之一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑選自由以下組成之群：填充劑、潤滑劑以及其組合。在一些實施例中，醫藥賦形劑係選自由以下組成之群：助滑劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑及其組合。

【0356】在一些實施例中，醫藥組合物包括填充劑。在一些實施例中，填充劑係選自黏合劑、稀釋劑、崩解劑、助流劑、界面活性劑以及其組合。

【0357】在一些實施例中，填充劑包括醣(例如糖、澱粉及纖維素)、明膠、碳酸鈣及合成聚合物(例如聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188，聚氧乙烯及聚氧丙烯之共聚物))。例示性填充劑包括但不限於葡萄糖、蔗糖、乳糖、澱粉(包括改質澱粉，諸如乙醇酸澱粉鈉(例如Explotab®))、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇(例如Pardeck® M 200 (平均粒度為約50 μm 至約500 μm 之甘露糖醇)或Pardeck® M 100 (平均粒度為小於212 μm 之甘露糖醇))、纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、磷酸氫二鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸、氫化植物油、礦物油、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、膠態二氧化矽、苯甲酸鈉、油酸鈉、乙酸鈉、褐藻酸、海藻酸鹽(例如海藻酸鈉)、矽酸鈣及離子交換樹脂。例示性纖維素填充劑包括微晶纖維素(例如Avicel® PH-101 (平均粒度為大致50 μm 之微晶纖維素)或Avicel® PH 200 (平均粒度為大致180 μm 之微晶纖維素))、甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。例示性填充劑包括交聯聚乙烯吡咯啉酮，諸如平均粒度為90 μm 至130 μm)或平均粒度為10 μm 至30 μm)。當在本文所述之醫藥組合物中調配時，熟習此項技術者已知之其他填充劑亦考慮為適用的。

【0358】在一些實施例中，填充劑為黏合劑。黏合劑包括將活性醫藥成分(例如含有聚合物及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的噴霧乾

燥分散劑)及非活性成分在黏結混合物中保持在一起的藥劑。例示性黏合劑包括但不限於葡萄糖、蔗糖、乳糖、澱粉(包括改質澱粉, 諸如乙醇酸澱粉鈉(例如Explotab®))、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇(例如Parteck® M 200 (平均粒度為約50 μm 至約500 μm 之甘露糖醇)或Parteck® M 100 (平均粒度為小於212 μm 之甘露糖醇))、明膠、黃蓍膠、阿拉伯膠、纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及乙醇酸澱粉鈉。例示性纖維素填充劑包括微晶纖維素(例如Avicel® PH-101 (平均粒度為大致50 μm 之微晶纖維素)或Avicel® PH 200 (平均粒度為大致180 μm 之微晶纖維素))、纖維素醚、甲基纖維素、乙基纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、羧甲基纖維素澱粉鈉、羟丙基纖維素及羟丙基甲基纖維素。例示性聚乙烯吡咯啉酮填充劑包括交聯聚乙烯吡咯啉酮, 諸如Kollidon® CL (平均粒度為90 μm 至130 μm 之交聯聚維酮)或Kollidon® CL-SF (平均粒度為10 μm 至30 μm 之交聯聚維酮)。當在本文所述之組合物中調配時, 熟習此項技術者已知之其他黏合劑亦考慮為適用的。

【0359】 在一些實施例中, 填充劑為稀釋劑。適合之稀釋劑包括但不限於乳糖、甘露糖醇、異麥芽酮糖醇、蔗糖、右旋糖及山梨糖醇。

【0360】 在一些實施例中, 填充劑為崩解劑。崩解劑包括促進配方於水性環境中分解, 例如以促進活性醫藥成分(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)更快速釋放之任何藥劑。例示性崩解劑包括但不限於澱粉及改質澱粉(諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、乙醇酸澱粉鈉或交聯羧甲纖維素鈉)、褐藻酸、海藻酸鹽(諸如海藻酸鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、膨潤土、甲基纖維素、瓊脂、羧甲基纖維素、交聯聚維酮、酸-碳酸鹽泡騰系統(諸如檸檬酸與碳酸氫鹽)及離子交換樹脂。當在本文所述之組合物中調

配時，熟習此項技術者已知之其他崩解劑亦考慮為適用的。

【0361】在一些實施例中，醫藥組合物包含崩解劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1 w/w%至約30 w/w%之崩解劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約5 w/w%至約15 w/w%之崩解劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10 w/w%之崩解劑。在一些實施例中，崩解劑係選自交聯羧甲纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、交聯聚維酮及碳酸氫鈉。在一些實施例中，崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。

【0362】在一些實施例中，填充劑為助滑劑。助滑劑可用於改良粉末或顆粒或兩者之流動性。助滑劑包括但不限於聚矽氧二氧化物，諸如膠態二氧化矽或水合二氧化矽、矽酸鎂、鋁偏矽酸鎂、滑石、澱粉、矽酸鈣、輕質無水矽酸及二氧化矽氣凝膠。

【0363】在一些實施例中，醫藥組合物包含助滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1 w/w%至約5 w/w%之助滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1 w/w%至約1 w/w%之助滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.67 w/w%之助滑劑。在一些實施例中，助滑劑係選自矽酸鈣、二氧化矽及滑石。在一些實施例中，助滑劑為矽酸鈣。

【0364】在一些實施例中，填充劑為界面活性劑、濕潤劑、增溶劑或其組合。實例包括但不限於單硬脂酸甘油酯、十六醇硬脂醇、聚西托醇乳化蠟、脫水山梨糖醇酯、聚氧化乙烯烷基醚(例如聚乙二醇醚，諸如聚西托醇1000)、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Tween®)、聚氧化乙烯硬脂酸酯、十二烷基硫酸鈉、泰洛沙泊(tyloxapol)(烷基芳基聚醚醇型非離子液態聚合物，亦稱為四丁酚醛(superinone)或曲拉通(triton))。其他實例包括但不限於泊洛沙姆，諸如

Pluronic® F68、F127及F108，其為環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段共聚物；及泊洛沙明(polyxamines)，諸如Tetronic® 908 (亦稱為Poloxamine® 908)，其為衍生自將環氧丙烷及環氧乙烷依序添加至乙二胺之四官能性嵌段共聚物(購自BASF)；聚葡萄糖；卵磷脂；磺基丁二酸鈉之二烷基酯，諸如Aerosol® OT，其為磺基丁二酸鈉之二辛基酯(購自American Cyanimid)；Duponol® P，其為月桂基硫酸鈉(購自DuPont)；Triton® X-200，其為烷基芳基聚醚磺酸酯(購自Rohm and Haas)；Tween® 20及Tween® 80，其為聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(購自ICI Specialty Chemicals)；Carbowax™ 3550及934，其為聚乙二醇(購自Union Carbide)；Crodesta™ F-110，其為蔗糖硬脂酸酯及蔗糖二硬脂酸酯之混合物，及Crodesta™ SL-40 (均購自Croda Inc.)；及SA90HCO，其具有化學式 $C_{18}H_{37}-CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 。

【0365】在一些實施例中，醫藥組合物包含填充劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約30 w/w%至約99 w/w%之填充劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約50 w/w%至約90 w/w%之填充劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約75.5 w/w%之填充劑。在一些實施例中，填充劑係選自甘露糖醇、微晶纖維素、乳糖、澱粉、異麥芽酮糖醇、矽化微晶纖維素、磷酸二鈣、麥芽糊精及其組合。在一些實施例中，填充劑為甘露糖醇及微晶纖維素之組合。在一些實施例中，醫藥組合物包含約30 w/w%至約80 w/w%之甘露糖醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約50 w/w%至約60 w/w%之甘露糖醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約56 w/w%之甘露糖醇。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1 w/w%至約50 w/w%之微晶纖維素。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10 w/w%至約30 w/w%之

微晶纖維素。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20 w/w%之微晶纖維素。在一些實施例中，醫藥組合物包含約56 w/w%之甘露糖醇及約20 w/w%之微晶纖維素。

【0366】在一些實施例中，醫藥組合物包括潤滑劑。潤滑劑為添加至醫藥配方以減少加工期間之摩擦及預防成分結塊在一起之試劑。例示性潤滑劑包括但不限於滑石、澱粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸、植物硬脂酸甘油酯、己二酸、蠟質脂肪酸(諸如二十二烷酸甘油酯)、氫化植物油(hydrogenated vegetable oil)、礦物油、聚乙二醇、石鬆、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸鈉、氯化鈉、氫化植物油(sterotex)、單硬脂酸甘油酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉、膠態二氧化矽、苯甲酸鈉、油酸鈉及乙酸鈉。當在本文所述之組合物中調配時，熟習此項技術者已知之其他潤滑劑亦考慮為適用的。

【0367】在一些實施例中，醫藥組合物包含潤滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1 w/w%至約10 w/w%之潤滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1 w/w%至約1 w/w%之潤滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.5 w/w%之潤滑劑。在一些實施例中，醫藥潤滑劑係選自硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸月桂基硫酸鈉、油酸鈉、二十二烷酸甘油酯及滑石。在一些實施例中，潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0368】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及聚合物之噴霧乾燥分散劑；

(b)助滑劑；

(c)填充劑；及

(d)崩解劑。

【0369】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)約1 w/w%至約20 w/w%之包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及聚合物之噴霧乾燥分散劑；

(b)約0.1 w/w%至約1 w/w%之助滑劑；

(c)約50 w/w%至約90 w/w%之填充劑；及

(d)約5 w/w%至約0.2 w/w%之崩解劑。

【0370】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)約13 w/w%之包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及聚合物之噴霧乾燥分散劑；

(b)約0.67 w/w%之助滑劑；

(c)約75.5 w/w%之填充劑；及

(d)約10 w/w%之崩解劑。

【0371】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)實例3之噴霧乾燥分散劑；

(b)矽酸鈣；

(c)甘露糖醇及微晶纖維素之組合；及

(d)交聯羧甲纖維素鈉。

【0372】在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)約1 w/w%至約20 w/w%之實例3之噴霧乾燥分散劑；

(b)約0.1 w/w%至約1 w/w%之矽酸鈣；

(c)約50 w/w%至約60 w/w%之甘露糖醇及約10 w/w%至約30 w/w%

之微晶纖維素；及

(d)約5 w/w%至約0.2 w/w%之交聯羧甲纖維素鈉。

【0373】 在一些實施例中，醫藥組合物包含：

(a)約13 w/w%之實例3之噴霧乾燥分散劑；

(b)約0.67 w/w%之矽酸鈣；

(c)約56 w/w%之甘露糖醇及約20 w/w%之微晶纖維素；及

(d)約10 w/w%之交聯羧甲纖維素鈉。

【0374】 額外賦形劑可包括於本發明之醫藥配方中。賦形劑之另外的實例包括但不限於顏料、著色劑、調味劑、防腐劑及甜味劑。可添加調味劑及著色劑以改良配方之味覺或外觀。用於醫藥組合物之防腐劑之實例為芳族醇，諸如苯甲醇或酚醇；抗氧化劑，諸如維生素A、維生素E、維生素C及硒；胺基酸，諸如半胱胺酸及甲硫胺酸；檸檬酸及檸檬酸鈉；或合成防腐劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯。可添加甜味劑以使得成分更可口，尤其在咀嚼錠或如糖漿之液體中。

【0375】 亦提供製備醫藥組合物，諸如本發明之醫藥組合物的方法。在一些實施例中，方法包括將本文所述之噴霧乾燥分散劑與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，例如本文所述之醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0376】 在一些實施例中，製備醫藥組合物之方法包含：

(a)摻合本文所述之噴霧乾燥分散劑與助滑劑；

(b)進一步摻合步驟(a)之摻合物與填充劑及崩解劑；

(c)篩選步驟(b)之摻合物以使聚集體破碎及促進摻合物均一性；

(d)進一步摻合步驟(c)之顆粒內摻合物；

(e)經由輥壓壓實步驟(d)之顆粒內摻合物以形成顆粒；及

(f)將來自輥壓之帶狀物研磨為步驟(e)之顆粒。

【0377】 在一些實施例中，噴霧乾燥分散劑為實例3中所述之噴霧乾燥分散劑。

【0378】 本發明之醫藥組合物經調配以用於經口投藥。在製備呈口服劑型形式之組合物時，可使用常用醫藥學介質中之任一者。對於固體口服製劑，諸如散劑、膠囊、囊片、膠囊錠及錠劑，適合之載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。適合之黏合劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠)或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。

【0379】 口服醫藥劑型可為固體、凝膠或液體。在一些實施例中，該劑型為固體劑型。在一些實施例中，固體劑型為丸劑、錠劑、膠囊、囊片、膠囊錠、顆粒劑、散劑、藥囊、融化條或融化膜。在一些實施例中，固體劑型經包衣。在一些實施例中，包衣為腸溶衣、糖衣或薄膜衣。在一些實施例中，固體劑型為包衣粒子、包衣錠劑、腸溶包衣錠劑或腸溶包衣膠囊。固體劑型為丸劑或錠劑。口服錠劑之類型包括經壓縮、可咀嚼之口含錠及可包覆腸溶包衣之錠劑、糖衣錠劑或膜衣錠劑。在一些實施例中，醫藥組合物調配為膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物調配為散劑、溶液或懸浮液(例如在碳酸伸丙酯、植物油、PEG's、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)，或囊封於膠囊(明膠或纖維素基膠囊)中。膠囊可為硬明膠膠囊或軟明膠膠囊，而顆粒及散劑可以與熟習此項技術者已知之其他成分組合之

非發泡或發泡形式提供。

【0380】本發明之醫藥組合物可每劑量單位(例如錠劑、膠囊、散劑及其類似物)含有遞送如上文所述之有效劑量所必需之量的活性成分。

【0381】在一些實施例中，本發明之醫藥組合物係以單位劑型調配。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約5 mg至約200 mg之量存在於單位劑型中。舉例而言，單位劑型中之約5 mg至約175 mg、約5 mg至約150 mg、約5 mg至約125 mg、約5 mg至約100 mg、約5 mg至約75 mg、約5 mg至約50 mg、約5 mg至約25 mg、約25 mg至約200 mg、約25 mg至約175 mg、約25 mg至約150 mg、約25 mg至約125 mg、約25 mg至約100 mg、約25 mg至約75 mg、約25 mg至約50 mg、約50 mg至約200 mg、約50 mg至約175 mg、約50 mg至約150 mg、約50 mg至約125 mg、約50 mg至約100 mg、約50 mg至約75 mg、約75 mg至約200 mg、約75 mg至約175 mg、約75 mg至約150 mg、約75 mg至約125 mg、約75 mg至約100 mg、約100 mg至約200 mg、約100 mg至約175 mg、約100 mg至約150 mg、約100 mg至約125 mg、約125 mg至約200 mg、約125 mg至約175 mg、約125 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約150 mg至約175 mg或約175 mg至約200 mg。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約25 mg至約125 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約75 mg至約150 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約5 mg、約10 mg、約25 mg、約35 mg、約50 mg、約65 mg、約75 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg，或在由前述值中之任一者定義之

範圍內的量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約25 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以5 mg至250 mg之量存在於單位劑型中。舉例而言，單位劑型中之5 mg至175 mg、5 mg至150 mg、5 mg至125 mg、5 mg至100 mg、5 mg至75 mg、5 mg至50 mg、5 mg至25 mg、25 mg至200 mg、25 mg至175 mg、25 mg至150 mg、25 mg至125 mg、25 mg至100 mg、25 mg至75 mg、25 mg至50 mg、50 mg至200 mg、50 mg至175 mg、50 mg至150 mg、50 mg至125 mg、50 mg至100 mg、50 mg至75 mg、75 mg至200 mg、75 mg至175 mg、75 mg至150 mg、75 mg至125 mg、75 mg至100 mg、100 mg至200 mg、100 mg至175 mg、100 mg至150 mg、100 mg至125 mg、125 mg至200 mg、125 mg至175 mg、125 mg至150 mg、150 mg至200 mg、150 mg至175 mg或175 mg至200 mg。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以25 mg至125 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以75 mg至150 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以5 mg、10 mg、25 mg、35 mg、50 mg、65 mg、75 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg或200 mg，或在由前述值中之任一者定義之範圍內的量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以50 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係以100 mg之量存在於單位劑型中。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物係調配為錠劑。在一些實施例中，錠劑包覆有包衣。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物係調配為膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物呈藥囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈顆粒形式。

【0382】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約25 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約50 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約75 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約100 mg之劑量投與。

【0383】在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約25 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約50 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約75 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約100 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量投與。

【0384】在一些實施例中，醫藥組合物包含按游離鹼之重量計約25 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含按游離鹼之重量計約50 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含按游離鹼之重量計約75 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含按游離鹼之重量計約100 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0385】如本發明中所述之醫藥組合物中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量可在每日每個成人約1.0 mg至約10,000 mg，或更高，或其中之任何範圍的廣泛範圍內變化。對於經口投藥，組合物可以含有例如約0.01 mg、約0.05 mg、約0.1 mg、約0.5 mg、約1.0 mg、約2.5 mg、約5.0 mg、約10.0 mg、約15.0 mg、約25.0 mg、約50.0 mg、約75.0 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250或約500 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之錠劑形式提供，以針對待治療之個體進行劑量之症狀調節。在一些實施例中，有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以如下之劑量水準供應：每日每kg體重約0.1 mg至約1000 mg，或其中之任何範圍，例如該範圍可為每日每kg體重約0.5 mg至約500 mg、約1.0 mg至約250 mg、約0.1 mg至約100 mg、約0.1 mg至約50.0 mg、每日每kg體重約0.1 mg至約15.0 mg、每日每kg體重約0.5 mg至約7.5 mg，或其中之任何量至範圍。在一些實施例中，有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以如下之劑量水準供應：每日每kg體重0.1 mg/kg至1000mg，或其中之任何範圍，例如該範圍可為每日每kg體重0.5 mg至500 mg、1.0 mg至250 mg、0.1 mg至100 mg、0.1 mg至50.0mg，每日每kg體重0.1 mg/kg至15.0mg，每日每kg體重0.5 mg至7.5 mg，或其中之任何量至範圍。如本文所提供之醫藥組合物可以每日1至4次之方案或以每日單次劑量投與。

【0386】在一些實施例中，按游離鹼之重量計，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量為約25 mg。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量為約50 mg。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之

日劑量為約75 mg。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量為約100 mg。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量為約150 mg。在一些實施例中，按游離鹼之重量計，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量為約200 mg。

【0387】在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約25 mg之劑量每日投與兩次。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約50 mg之劑量每日投與兩次。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約75 mg之劑量每日投與兩次。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按游離鹼之重量計約100 mg之劑量每日投與兩次。

【0388】在一些實施例中，醫藥組合物之日劑量為按游離鹼之重量計約25 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物之日劑量為按游離鹼之重量計約50 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物之日劑量為按游離鹼之重量計約75 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物之日劑量為按游離鹼之重量計約100 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物之日劑量為按游離鹼之重量計約150 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物之日劑量為按游離鹼之重量計約200 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0389】在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約25

mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日投與兩次。在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約50 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日投與兩次。在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約75 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日投與兩次。在一些實施例中，醫藥組合物係以按游離鹼之重量計約100 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日投與兩次。

【0390】在一些實施例中，方法包含投與醫藥組合物之日劑量，該日劑量包含按游離鹼之重量計約25 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包含投與醫藥組合物之日劑量，該日劑量包含按游離鹼之重量計約50 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包含投與醫藥組合物之日劑量，該日劑量包含按游離鹼之重量計約75 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包含投與醫藥組合物之日劑量，該日劑量包含按游離鹼之重量計約100 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包含投與醫藥組合物之日劑量，該日劑量包含按游離鹼之重量計約150 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包含投與醫藥組合物之日劑量，該日劑量包含按游離鹼之重量計約200 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0391】在一些實施例中，方法包含以按游離鹼之重量計約25 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日兩次投與醫藥組合物。在一些實施例中，方法包含以按游離鹼之重量計約50 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日兩次投與醫藥組合物。在一些實施例中，方法包含以按游離鹼之重量計約75 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽之劑量每日兩次投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，方法包含以按游離鹼之重量計約100 mg之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量每日兩次投與醫藥組合物。

【0392】與正在治療之特定個體相關之因素，包括個體年齡、體重、飲食及投與次數，可能需要調整劑量。在一些實施例中，個體為人類成人。在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0393】熟習此項技術者將認識到，使用已知及公認的合宜細胞及/或動物模型進行之活體內與活體外試驗均預測測試化合物治療或預防所指定病症之能力。熟習此項技術者將進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中熟知的方法完成人類臨床試驗，包括在健康個體及/或罹患既定病症之個體中進行之首次用於人類的劑量範圍及功效試驗。舉例而言，確定用於小兒個體之恰當劑量可使用已知方法來確定，包括體重、年齡及模型，諸如Simcyp®小兒模擬建模(CERTARA, Princeton, N.J.)，其可用於確立藥物動力學給藥方法，該方法考慮個體年齡、式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之清除路徑的個體發生(ontogeny)及體表面積(BSA)。

【0394】在一些實施例中，本發明之醫藥組合物保持穩定至少3個月。在一些實施例中，醫藥組合物保持穩定至少6個月。在一些實施例中，醫藥組合物保持穩定至少9個月。在一些實施例中，醫藥組合物保持穩定至少12個月。舉例而言，相比於製造之後的原始組合物，組合物不展現外觀、pH、雜質%、活性(如藉由活體外分析所量測)或容積滲透濃度隨時間推移之變化(例如大於5%)，例如至少3個月、6個月、9個月或至少12個月。在一些實施例中，相比於製造之後的原始醫藥組合物，醫藥組合物不展現外觀、pH、雜質%、活性(如藉由活體外分析所量測)或容積滲透濃

度中之一或多者隨時間推移(例如至少12個月)之顯著變化，如藉由人用醫藥註冊技術要求統一國際會議(ICH)所定義。

套組

【0395】亦提供套組。通常，套組包括一或多種如本文所述之醫藥組合物，例如含有例如實例1-4中所述之噴霧乾燥分散劑，或實例9中所述之配方的醫藥組合物。在某些實施例中，套組可包括一或多個遞送系統，例如用於遞送或投與如本文所提供之醫藥組合物，及套組之使用說明書(例如關於治療個體之說明書)。在一些實施例中，套組可包括如本文所述之醫藥組合物及指示待向患有先天性腎上腺增生之個體投與之含量的標籤。本文提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之實際劑量取決於特定配方、患者體重及待治療之病況。

實例

實例1：含有式(I)化合物及各種聚合物之噴霧乾燥分散劑配方

噴霧乾燥分散劑配方

【0396】製備一系列含有式(I)化合物及聚合物之噴霧乾燥分散劑(SDD)配方。SDD配方包括：(1) 10%式(I)化合物/90%丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素-L (HPMCAS-L)；(2) 25%式(I)化合物/75% HPMCAS-L；(3) 40%式(I)化合物/60% HPMCAS-L；(4) 25%式(I)化合物/75%聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯64 (PVP/VA 64)；(5) 25%式(I)化合物/60% Cabosil (煙霧狀二氧化矽)/15% HPMCAS-L；(6) 25%式(I)化合物/75% HPMCAS-M；及(7) 25%式(I)化合物/75%甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1) (Eudragit® L100)。

【0397】PVP/VA聚合物為1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共

聚物，其中1-乙烯基-2-吡咯啉酮:乙酸乙烯酯之重量比為60:40且平均分子量為45,000-70,000 (共聚維酮，以Kollidon® VA 64, BASF, Florham Park, NJ形式出售)。HPMCAS為乙酸及羥丙基甲基纖維素之單丁二酸酯之混合物，該單丁二酸酯為L級(HPMCAS-L)，具有5-9%之乙醯基含量、14-18%之丁二醯基含量、20-24%之甲氧基含量及5-9%之羥丙氧基含量(由Shin-Etsu, Japan出售)；或M級(HPMCAS-M)，具有7-11%之乙醯基含量、10-14%之丁二醯基含量、21-25%之甲氧基含量及5-9%之羥丙氧基含量(由Shin-Etsu, Japan出售)。

溶解效能

【0398】測試若干上文所述之SDD配方之溶解效能(參見圖1)。在含0.5重量%模擬腸液(SIF)之PBS，pH 6.5中測試1000 µgA/mL之各SDD。測試樣品5、10、20、45、90及1200分鐘。含有10%式(I)化合物之脂質配方用作對照。結果展示於下表4中。

表4.各種SDD之溶解資料

樣品	C _{max90} (µg/mL)	AUC ₉₀ (min*µg/mL)	C _{max90} (µg/mL)	Ultra ₉₀ (µg/mL)	C ₁₂₀₀ (µg/mL)	Ultra ₁₂₀₀ (µg/mL)
2	762	66,080	743	210	671	166
4	322	27,330	306	109*	268	199
6	718	62,240	708	202	632	217
7	742	60,600	742	113*	674	194
對照	802	69,580	800	253	799	270

*複本之間的變化性大，丟棄高值

非下沉溶解

【0399】針對若干上文所述之SDD配方進行膜通量分析(參見例如Stewart等人, Mol. Pharm. (2017) 14:2032-2046)且收集非下沉溶解資料且相比於式(I)化合物及若干參考配方，包括半固體脂質配方(參考配方1)

及兩種自乳化藥物遞送系統(SEDDES)配方(參考配方2及3)。參考配方之組分展示於下表5中，且除式(I)化合物以外亦包括辛酸/癸酸三甘油酯(Labrafac® Lipophile, Gattefossé, France)；丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(Labrafac® PG, Gattefossé, France)；油 醯 基 聚 乙 二 醇-6甘 油 酯(Labrafil® M 1944 CS, Gattefossé, France)；聚山梨醇酯20；聚乙二醇蓖麻油(Kolliphor® RH 40, BASF, Germany)；聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(Kolliphor® HS 15, BASF, Germany)；月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯(Gelucire® 44/14, Gattefossé, France)；d- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)；及二乙二醇單乙醚(Transcutol®, Gattefossé, France)。

表5.參考配方(膠囊)

配方(mg/caps)	參考配方1	參考配方2	參考配方3
式(I)	50.0	50.0	50.0
Labrafac® Lipophile	196.0	100.0	100.0
Labrafac® PG	102.0	-	-
Labrafil® M 1944 CS	-	135.0	46.0
聚山梨醇酯20	-	-	89.9
Kolliphor® RH 40	-	-	100.0
Kolliphor® HS 15	-	165.0	-
Gelucire® 44/14	95.0	-	-
TPGS	57.0	-	65.0
Transcutol®	-	50.0	50.0
總計	500.0	500.0	500.0

【0400】該分析經由UV光譜法(μ Diss ProfilerTM, Pion Inc., Billerica, MA)量測跨越模擬胃及腸壁之通量。簡言之，如下進行分析。將由供體區室及接收區室組成且由Accurel PP 1E (55%多孔，100 μ m厚)聚丙烯膜(3M, Maplewood, MN)分離之豎直膜通量單元(圖2)用由溶解於十二烷中之20% w/w磷脂組成之50 μ L Pion GIT-0脂質溶液(Pion Inc., Billerica, MA)浸漬且附接至接收容器。供體及接收區室均藉由磁攪拌來

攪拌。接收區室含有塑膠間隔件及格柵以將攪拌棒提昇至高於膜。藉由直接預稱取至供體容器中及隨後添加溶解介質將樣品引入至供體容器中。一旦將溶解介質添加至供體容器，將接收容器插入至供體容器中且藉由塑膠套管豎直懸浮於高於供體區室5 mm處。對於此分析，模擬胃(進料)介質為0.1 N HCl，pH 2且包括200 µgA/mL之各SDD，且模擬腸(接收)介質為含0.5重量% SIF之PBS，pH 6.5且包括100 µgA/mL之各SDD。分析之溫度維持於44.5℃。連接至Rainbow UV光譜儀(Pion Inc.)系統之UV探針(10 mm路徑長度)用於測定接收容器中之表觀藥物濃度。用拋棄式移液管移除供體區室之樣品用於離心，接著對上清液進行HPLC及DLS分析。結果展示於圖3及下表6中。

表6.非下沉溶解資料

樣品	C _{max} GB (µg/mL)	C _{max} 90 IB (µg/mL)	AUC _{4-90IB} (min*µg/mL)	C ₉₀ (µg/mL)	Ultra90 (µg/mL)	C ₁₂₀₀ (µg/mL)
式(I)	0	1	10	0	0	3
1	6	80	6,800	80	79	90
2	17	74	6,240	73	73	86
4	6	4	200	4	5	36
5	23	55	3,180	55	54	83
6	35	71	6,070	71	77	83
參考配方1	205	109	9,050	109	-	-
參考配方2	249	120	10,160	120	-	-
參考配方3	218	107	9,100	107	-	-

【0401】亦確定1 mg/mL胃障壁/腸障壁(GB/IB) 0.5重量% SIF劑量之式(I)化合物及噴霧乾燥分散劑(2) 25%式(I)化合物/75% HPMCAS-L及(4) 25%式(I)化合物/75% PVP/VA 64之膜通量。結果在圖4中展示為接收濃度相對於時間及通量相對於時間(接收濃度×體積/表面積之光滑微商)。

實例2：含有25%式(I)化合物及75%聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯(PVP/VA)聚合物之噴霧乾燥分散劑的表徵

SDD 穩定性篩選

【0402】測試實例1中描述之若干SDD之化學及物理穩定性。進行濕式SDD穩定性研究，其中樣品儲存於5℃及25℃下。在儲存1週及2週之後獲取量測值。結果展示於下表7中。滯留時間為32.36 min之管柱與式(I)化合物相關。

表7.濕式SDD穩定性資料

滯留時間(min)			11.04	16.79	17.26	30.94	32.26			
相對滯留時間			0.34	0.52	0.53	0.96	1.00			
	儲存溫度	時間點						總雜質	效能 (mgA/g)	標準差
Ref. Std.						0.37	99.63	0.37		
式(I)						0.26	99.74	0.26		
樣品1		初始		0.13	0.16	0.25	99.46	0.54	100	1.3
	5℃	1週		0.03	0.03	0.26	99.69	0.31	99	0.0
		2週		0.12	0.16	0.28	99.45	0.55	99	0.5
	25℃	1週		0.03	0.04	0.26	99.67	0.33	99	0.3
		2週		0.21	0.27	0.28	99.24	0.76	98	0.8
樣品2		初始	<LOQ	0.07	0.08	0.26	99.59	0.41	247	0.3
	5℃	1週	<LOQ	0.02	0.03	0.26	99.70	0.30	248	1.3
		2週	<LOQ	0.22	0.27	0.27	99.24	0.76	246	0.3
	25℃	1週	<LOQ	0.02	0.03	0.26	99.69	0.31	248	0.9
		2週	<LOQ	0.23	0.28	0.26	99.23	0.77	246	1.4

LOQ=定量極限

【0403】亦進行溶液穩定性研究，其中樣品儲存於5℃及25℃下。在儲存1週及2週之後獲取量測值。結果展示於下表8中。滯留時間為32.36 min之管柱與式(I)化合物相關。

表8.SDD溶液穩定性資料

滯留時間(min)			31.51	32.26	
相對滯留時間			0.97	1.00	
	儲存溫度	時間點			總雜質
Ref. Std.			0.74	99.26	0.74
式(I)			0.26	99.74	0.26
樣品1		初始	0.33	99.67	0.33
	5°C	2週	0.29	99.71	0.29
	25°C	2週	0.38	99.62	0.38
樣品2		初始	0.25	99.75	0.25
	5°C	2週	0.26	99.74	0.26
	25°C	2週	0.33	99.67	0.33

【0404】亦對含有25%式(I)化合物及75% PVP/VA 64之SDD進行穩定性研究，其中樣品儲存於5°C（密閉，具有乾燥劑）、25°C（60% RH，密閉，具有乾燥劑）及30°C（65% RH，密閉，具有乾燥劑）下。在儲存1個月、2個月、3個月、6個月及12個月之後獲取量測值。在儲存12個月之後未觀測到純度變化。結果展示於下表9中。滯留時間為30.2 min之管柱與式(I)化合物相關。

表9.SDD穩定性資料

滯留時間 (min)			28.7	30.2		
相對滯留時間			0.95	1.00		
	儲存條件	時間點			總雜質	效能 (mgA/g)
結晶式(I)			0.26	99.74	0.26	1001
樣品4 (25%式(I):75% PVP/VA 64)		初始	0.26	99.74	0.26	245
	5°C (密閉，具有乾燥劑)	1個月	0.25	99.75	0.25	247
		2個月	0.25	99.75	0.25	244
		3個月	0.26	99.74	0.26	246
		6個月	0.25	99.75	0.25	245
		12個月	0.25	99.75	0.25	248
	25°C/60% RH (密閉，具有乾燥劑)	1個月	0.25	99.75	0.25	245
		2個月	0.25	99.75	0.25	247
		3個月	0.25	99.75	0.25	246
		6個月	0.25	99.75	0.25	242
		12個月	0.25	99.75	0.25	245
	30°C/65% RH (密閉，具有乾燥劑)	1個月	0.25	99.75	0.25	249
		2個月	0.25	99.75	0.25	242
		3個月	0.25	99.75	0.25	246
		6個月	0.25	99.73	0.25	243
		12個月	0.25	99.75	0.25	242

【0405】儘管樣品1及2在儲存約2週之後顯示降解，但發現含有25%式(I)化合物及75% PVP/VA 64之SDD (樣品4)在化學及物理上均穩定且如下所述地進一步篩選及表徵。

25% 式(I)/75% PVP/VA 64 SDD 製程參數篩選製造第1輪

【0406】在具有100 kg/hr乾燥氣體容量之醫學噴霧乾燥器(PSD-1)上製備25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD。製造概述顯示於下表10中。

表10.製程參數之製造概述

配方	25%式(I):75% PVP/VA 64
固體負載量(wt%)	10
分批量(kg)	1.5
溶劑	丙酮
霧化器(壓旋式)	SK 80-16
溶液流動速率(g/min)	160
霧化壓力(psig)	480
入口溫度(°C)	94
出口溫度(°C)	40
計算之出口丙酮飽和度(% RS)	6.2
乾產率(%)	73

【0407】基於第一輪製程篩選中觀測到的73%產率，進行三次噴霧以調查降低溶液輸送量及出口溫度對產品產率之影響。所有噴霧在110 g/min之降低之流動速率下進行。出口溫度在40°C (批次A)、35°C (批次B)及30°C (批次C)處變化。降低出口溫度，同時維持低出口丙酮飽和度以增加腔室出口溫度與濕式SDD T_g之間的差異，從而提高產品產率。在所有製造商之間清潔噴霧乾燥器腔室及出口管道系統。製造概述顯示於表11中。

表11.製程參數之製造概述(1.5 kg分批量)

描述	低流動速率	低流動速率/ 低出口溫度	低流動速率/更 低出口溫度
批次	A	B	C
固體負載量(wt%)	10	10	10
分批量(kg)	1.5	1.5	1.5
溶劑	丙酮	丙酮	丙酮
霧化器(壓旋式)	Steinen A75	Steinen A75	Steinen A75
溶液流動速率(g/min)	110	110	110
霧化壓力(psig)	275	285	285
入口溫度(°C)	79	72	63
出口溫度(°C)	40	35	30
計算之出口丙酮飽和度(% RS)	4.3	5.2	6.4
計算之濕式SDD T _g (°C)	72	71	69
乾產率(%)	55	80	43

【0408】發現用於批次B之條件給出最高產率。接著在與批次B相同之加工條件下進行一次額外噴霧，同時將分批量自1.5 kg增加至3.5 kg，以評估製程一致性及確定產品產率是否將繼續隨時間推移提高。此批次之平均化製程條件展示於表12中。

表12.製程參數之製造概述(1.5 kg及3.5 kg分批量)

描述	低流動速率/低出口溫度	低流動速率/低出口溫度/更大分批量
批次	B	D
固體負載量(wt%)	10	10
分批量(kg)	1.5	3.5
溶劑	丙酮	丙酮
霧化器(壓旋式)	Steinen A75	Steinen A75
溶液流動速率(g/min)	110	110
霧化壓力(psig)	285	285
入口溫度(°C)	72	72
出口溫度(°C)	35	35
計算之出口丙酮飽和度(% RS)	5.2	5.2
計算之濕式SDD T _g (°C)	71	71
乾產率(%)	80	84

【0409】相比於3.5 kg批料(批次B)之80%產率，1.5 kg分批量(批次D)在84%產率下噴霧。

25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD製程參數篩選表徵

【0410】製造以評估製程參數之25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD係針對粉末特性、效能以及物理及化學特性進行表徵。測試包括根據Malvern之粒度分佈、測定容積密度及振實密度、微量離心溶解、調節之差示掃描熱量測定(mDSC)、粉末x射線繞射(PXRD)、掃描電子顯微鏡(SEM)及分析及相關物質。結果未在批次之間顯示任何顯著差異。

【0411】25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD之粒度分佈(PSD)及列表之粉末特性資料展示於表13中。觀測到所有25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD

均具有極類似PSD，D₅₀為大致16 μm。觀測到所有25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD均具有低容積密度及振實密度。

表13.製程參數篩選PVP/VA-64 SDD之粉末特性

樣品	批次	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	D _(3,2) (μm)	D _(4,3) (μm)	跨度	容積 密度 (g/mL)	振實 密度 (g/mL)
40℃出口	A	5	15	34	8	17	1.93	0.12	0.25
35℃出口	B	5	16	36	9	19	1.97	0.11	0.23
30℃出口	C	5	15	32	7	17	1.86	0.12	0.27
35℃出口，3.5 kg批料	D	5	16	38	9	19	1.98	0.12	0.24

【0412】分析了3.5 kg分批量批次且相比於製程參數批次A。此等批次中之每一者的溶解效能類似。溶解快速到達C_{max}且高游離藥物持續90分鐘。此等資料展示於表14中。

表14.批次A (1.5 kg分批量)相對於批次D (3.5 kg分批量)之溶解效能

樣品	C _{max90} (μg/mL)	AUC ₉₀ (min*μg/mL)	C ₉₀ (μg/mL)	Ultra ₉₀ (μg/mL)
批次A	447	37,740	437	319
批次D	437	37,120	433	301

【0413】亦藉由DSC、PXRD及SEM評估25%式(I)/75% PVP/VA 64 SDD。DSC熱分析圖顯示84℃處之單一T_g，表明均質分散劑。PXRD繞射圖未顯示SDD中結晶之跡象。SEM影像顯示具有一些破碎粒子及一些極小粒子之充氣球體形態。

【0414】對批次B進行額外測試，其包括評估噴霧溶液及二次乾燥之前的SDD (濕式SDD)之化學/物理穩定性，以確立最大過程內保持時間。亦評估對流盤式乾燥器中隨二次乾燥時間而變之殘餘丙酮濃度以指定塔盤

乾燥條件，以確保SDD在低於關於丙酮之人用醫藥技術要求統一國際會議(ICH)指南下乾燥。

【0415】藉由經24小時時段在盤式乾燥器中乾燥濕式SDD及收集樣品來評估隨乾燥時間而變之殘餘丙酮含量。在40°C/15%相對濕度(RH)下乾燥濕式SDD且觀測到截至四小時在低於ICH丙酮指南(0.5重量%，5000 ppm)下乾燥。

【0416】噴霧溶液保持時間係藉由製備含有2.5重量%式(I)化合物、7.5重量% PVP/VA 64及90重量%丙酮之代表性溶液來測定。首先分析此等溶液之相關物質且接著在5°C及25°C下老化。持續14天週期性地獲取等分試樣且分析相關物質。結果顯示在任何條件下經過14天，雜質概況無變化。

【0417】在儲存於5°C及25°C下1週及2週之後分析濕式SDD之雜質且相比於進入的式(I)化合物及緊接在噴霧乾燥之後二次乾燥之SDD的雜質概況。雜質概況與初始乾燥樣品及經過2週儲存之進入的式(I)化合物類似。

【0418】藉由DSC、PXRD及SEM對濕式SDD穩定性樣品進行物理穩定性表徵。DSC熱分析圖顯示81°C處之單一 T_g ，表明無相分離之均質分散劑。在儲存於任何條件下之後，PXRD繞射圖未顯示任何結晶跡象。SEM影像顯示具有一些破碎粒子之大多充氣球體的典型形態。

實例3：製備1000 g批量之含有25%式(I)化合物及75% PVP/VA 64之噴霧乾燥分散劑

【0419】如關於1.5 kg及3.5 kg批料在實例2中所描述地製備1000 g批量之含有25%式(I)化合物及75% PVP/VA 64之噴霧乾燥分散劑。簡言

之，將丙酮(總混合物之90% (w/w))添加至混合槽，接著添加250.0 g式(I)化合物(總混合物之2.5% (w/w))。將混合物在暗處在15°C至27°C之溫度範圍內混合30分鐘。在混合時段結束時，溶液為透明的且不含未溶解的固體。接著添加PVP/VA 64 (750.0 g，總混合物之7.5% (w/w))，且再將混合物在暗處在15°C至27°C之溫度範圍內攪拌30分鐘。在混合時段結束時，溶液為透明的且不含未溶解的固體。

【0420】溶液在乾燥腔室中泵送及霧化。在具有100 kg/hr乾燥氣體容量之醫學噴霧乾燥器(PSD-1)中製備噴霧乾燥分散劑。入口溫度設定於75°C (在60°C-90°C之間變化)。出口溫度設定於35°C (在32°C-38°C之間變化)。進料壓力設定於280 psig (在230-330 psig之間變化)。進料速率設定於110 g/min (在90-130 g/min之間變化)。噴霧乾燥粉末接著在床深度為 ≤ 2.5 cm之對流盤式乾燥器中在40°C ($\pm 5^\circ\text{C}$)及15%相對濕度($\pm 10\%$)下於琥珀燈下乾燥24小時。乾燥之後的殘餘丙酮為 < 0.5 重量% (5000 ppm)。圖5為製造製程之流程圖。

實例4：製備供臨床使用之式(I)化合物之噴霧乾燥分散劑配方

【0421】將如上文所述製備的含有25%式(I)化合物及75% PVP/VA 64之噴霧乾燥分散劑(SDD)調配為懸浮液或膠囊以供臨床使用。

懸浮液製備

【0422】如下製備含有50 mg SDD之懸浮液。30 mL琥珀色給藥瓶在天平上稱皮重。接著將200.0 mg SDD (50 mgA) $\pm 5\%$ 稱取至給藥瓶中。使用10 mL注射器，將5.0 mL水(純化，USP)添加至給藥瓶且將瓶加蓋且適度地振盪30秒。將SDD懸浮液在使用之前在2-8°C下儲存於琥珀小瓶中，且在製備之24小時內給藥。

膠囊製備

【0423】將0號空硬明膠膠囊(Capsugel, Morristown, NJ)置於天平上且記錄重量。接著將200.0 mg SDD (50 mgA)±5%稱取至稱重紙或等效物上。使用用於0號膠囊之ProFunnel裝置將所有內容物轉移至膠囊。將填充膠囊置於天平上且記錄重量。自填充重量減去空膠囊重量，確保膠囊內之SDD的重量為200.0 mg SDD±5%，或190.0 mg至210.0 mg。將膠囊在頭端牢固封閉，確保其正好嵌入。將膠囊在使用之前在2-8℃下儲存於琥珀小瓶中，且在製備之24小時內給藥。

實例5：狗相對生物可用性及食物影響研究

【0424】製備以懸浮液形式在0.25%甲基纖維素中調配之四種噴霧乾燥分散劑(SDD)：(1) 25%式(I)化合物/75% HPMCAS-L；(2) 10%式(I)化合物/90% HPMCAS-L；(3) 25%式(I)化合物/75%甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)(Eudragit® L100)；及(4) 25%式(I)化合物/75% PVP/VA 64。臨床膠囊配方製備為參考配方(來自上表5之參考配方1)。

【0425】在六個階段中向狗(兩個群體，每個群體六隻狗)給藥，包括禁食狀態階段及進食階段(高脂飲食)，在3向交叉設計中每隻狗50 mg劑量的SDD或參考中之一者。在各階段之間具有3天清除。所有配方均具有良好耐受性。研究設計展示於下表15中。

表15.研究設計

第1組	階段1 (禁食)	階段2 (進食)	階段3 (禁食)	階段4 (進食)	階段5 (禁食)	階段6 (進食)
狗1001	參考	參考	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2
狗1002	參考	參考	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2
狗2001	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2	參考	參考
狗2002	SDD 1	SDD 1	SDD 2	SDD 2	參考	參考
狗3001	SDD 2	SDD 2	參考	參考	SDD 1	SDD 1
狗3002	SDD 2	SDD 2	參考	參考	SDD 1	SDD 1

第2組	階段1 (禁食)	階段2 (進食)	階段3 (禁食)	階段4 (進食)	階段5 (禁食)	階段6 (進食)
狗4001	參考	參考	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4
狗4002	參考	參考	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4
狗5001	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4	參考	參考
狗5002	SDD 3	SDD 3	SDD 4	SDD 4	參考	參考
狗6001	SDD 4	SDD 4	參考	參考	SDD 3	SDD 3
狗6002	SDD 4	SDD 4	參考	參考	SDD 3	SDD 3

【0426】計算自0小時外推至無限之血漿濃度對時間曲線下面積 (AUC_{0-∞})、最大血漿濃度(C_{max})、表觀終末半衰期(t_{1/2})及達到最大血漿濃度之時間(t_{max})。結果展示於下表16以及圖6A及圖6B中。

表16.藥物動力學結果

組	形式	禁食[平均值(%CV)]		進食[平均值(%CV)]		進食/禁食之比 [平均值(%CV)]	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	C _{max}	AUC
1 (N=4)*	Ref	652 (55.5)	5170 (69.4)	3650 (19.5)	20100 (22)	6.9 (48)	5.5 (69.2)
	SDD 1	524 (62.7)	2870 (62.9)	5760 (25.6)	22800 (14.6)	15.4 (66.9)	8 (89.6)
	SDD 2	487 (45.7)	3950 (26.4)	4220 (27.4)	18100 (26.8)	16.5 (40.7)	6.3 (34.6)
2 (N=6)	Ref	854 (40.2)	5520 (59.1)	4220 (27.4)	18100 (26.8)	5.8 (46.5)	4.1 (49.2)
	SDD 3	453 (28.3)	2830 (21.6)	5320 (13.5)	23800 (26.1)	12.6 (30.3)	8.6 (22.2)
	SDD 4	353 (20.1)	1840 (21.9)	3060 (20.7)	17200 (20.5)	8.9 (29.3)	8.4 (46.1)

*自概括統計排除動物2001及2002，因為在所有3個進食階段中嘔吐，其導致暴露明顯更低

【0427】結果顯示t_{1/2}及t_{max}在配方之間類似，且在進食與禁食狀態之間類似。在高脂餐食之進食狀態下，暴露增加且動物間變化性降低。食

物影響在噴霧乾燥分散劑配方之情況下更顯著，尤其對於峰值暴露($C_{\max}$)而言。

【0428】相比於參考形式，SDD 4 (25%式(I)化合物/75% PVP/VA 64)似乎具有較低動物間變化性、較低禁食狀態下之暴露及略微較低 $C_{\max}$ ，但進食狀態下之AUC為相對類似的。

實例6：評估藥物動力學、食物對藥物動力學之影響及式(I)化合物於健康成人個體中之安全性的1期研究

【0429】設計本研究以評估式(I)化合物之藥物動力學(PK)以及評估進食條件對式(I)化合物之PK的影響。選擇50 mg劑量用於此研究，因為其在完成之1期及2期試驗的測試劑量範圍內且在彼等研究中具有良好耐受性。研究目標為：評估50 mg式(I)化合物於健康成人個體中之PK；評估食物對50 mg式(I)化合物之PK的影響；及評估50 mg式(I)化合物之安全性及耐受性。

研究設計

【0430】此為在16個18至55歲之健康男性及女性成人個體中之PK及食物對式(I)化合物之PK之影響的1期、開放標記、隨機化、2階段交叉研究。

【0431】在提供知情同意書之後，在治療期1之第1天之前至多28天關於參與研究之合格性篩選個體。符合條件的個體在第-1天入住臨床單位且隨機分至2個治療序列之一(16個個體[8個男性及8個女性]；參見下表17)。在各治療期第1天，個體在禁食或進食條件下接受50 mg式(I)化合物之單次劑量。在劑量之間相隔21天。

表17.治療序列

治療序列	治療期I	治療期2
1	式(I) - 禁食	式(I) - 進食
2	式(I) - 進食	式(I) - 禁食

【0432】個體需要在第-1天在登記之前禁食至少4小時。在禁食條件下，個體需要在給藥之前禁食隔夜(至少10小時)且在給藥之後再繼續禁食4小時。在進食條件下，個體需要禁食隔夜(至少10小時)且接著與研究藥物一起攝取液體膳食補充劑(在30分鐘內攝入液體膳食補充劑)，且在給藥之後的4小時內不攝入任何其他食物。在兩個治療期內，在給藥之前1小時直至給藥之後2小時不允許喝水，除了提供用於研究藥物給藥之水/液體膳食補充劑。香草味Ensure Plus®係用作液體膳食補充劑。

【0433】在各治療期之第1天，給與個體50 mg式(I)化合物。在呆在室內期間的36小時時段內採集血液樣品用於PK分析。個體在給藥當天呆在單位內且在各治療期之第2天在完成所有要求的程序之後離開。在各治療期之第8及15天上午，個體經門診返回至臨床單位進行PK血液樣品採集及安全性評估。在治療期1之第21天，個體到達研究點且在晚上完成第21天評估，且其在研究點留宿隔夜且在第二天開始治療期2之第1天。在治療期2之第22天(治療期2給藥之後21±2天)或在提早終止時進行最終隨訪研究問診。

【0434】在各治療期內，在給藥之前45分鐘內，且在給藥之後大致30分鐘，及1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、36、168、336及504小時採集血液樣品用於PK分析。

【0435】在整個研究中之預定時間進行安全性評估(包括臨床安全性實驗室測試、生命徵象量測、體檢及心電圖(ECG))。在整個研究中監測

不良事件(AE)及伴隨藥物治療使用。圖7說明研究設計。

測試產品、劑量及投藥模式

【0436】式(I)化合物作為含有50 mg游離鹼等效物形式之式(I)化合物的囊封、脂質半固體供應，用於經口投藥。個體在禁食條件下用大致240 mL水吞服單一膠囊。個體在進食條件下用具有至多額外120 mL水之液體膳食補充劑(Ensure Plus® [237 mL容器])吞服單一膠囊。

治療持續時間

【0437】各成人個體之研究參與持續時間為大致10週，包括至多28天之篩選、相隔21天之2天給藥及在治療期2內接受最後一劑研究藥物之後21天的最終隨訪研究問診。

評估標準

藥物動力學

【0438】針對式(I)化合物計算以下血漿PK參數：

- 自0小時至最後可量測濃度之血漿濃度對時間曲線下面積($AUC_{0-t_{last}}$)
- 0至24小時之血漿濃度對時間曲線下面積(AUC_{0-24})
- 自0小時外推至無限之血漿濃度對時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)
- 最大血漿濃度(C_{max})
- 達到最大血漿濃度之時間(t_{max})
- 給藥時間與出現可量測測試物之時間之間的延遲時間(T_{lag})
- 表觀終末半衰期($t_{1/2}$)
- 表觀終末速率常數(λ_z)
- 表觀平均滯留時間(MRT)
- 式(I)化合物之經化代謝物與式(I)化合物之母體藥物的莫耳AUC比

【0439】僅針對式(I)化合物計算以下血漿PK參數：

- 經口投藥之後的表觀總清除率(CL/F)
- 經口投藥之後的末期期間的表觀分佈體積(V_z/F)

安全性

【0440】在整個研究中監測安全性且包括以下評估：

- 不良事件(AE)
- 臨床實驗室測試(血液學、凝血、臨床化學及尿檢)
- 生命徵象量測(包括立位血壓及脈搏率)
- 體檢
- 12導程心電圖(ECG)

統計方法

【0441】參數係使用非室方法計算且藉由使用描述性統計之條件(進食或禁食)概述。針對式(I)化合物及式(I)化合物之羥化代謝物之 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 及 C_{max} 之進食條件下相對於禁食條件下之比計算雙側90%信賴區間。

【0442】安全性資料係藉由描述性統計來概述。

藥物動力學

藥物動力學評估

【0443】在各治療期內之以下時間採集PK血漿樣品用於分析式(I)化合物及式(I)化合物之羥化代謝物：

- 第1天：在給藥之前45分鐘內，及在給藥之後大致30分鐘，及1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12及16小時。
- 第2天：在給藥之後大致24及36小時。

- 第8天：在給藥之後大致168小時。
- 第15天：在給藥之後大致336小時。
- 在給藥之後大致504小時(對於治療期1，在治療期2之第1天的給藥前樣品之前至少30分鐘(上午)採集此樣品)。
- 提早終止之個體的最終研究問診：1個樣品。

【0444】在預定取樣時間之5分鐘內採集第1天之血液樣品(除給藥前樣品以外)。在預定取樣時間之2小時內採集第2、8及15天之血液樣品。治療期2之504小時血液樣品具有 ± 2 天窗口。自提早終止之個體收集PK樣品。記錄以小時及分鐘為單位的精確取樣時間。

生物分析方法

【0445】由inVentiv Health, Princeton NJ按照良好實驗室實踐(GLP)及相關標準操作程序(SOP)分析血漿樣品之式(I)化合物及其羥化代謝物。

【0446】根據證實之方法使用串聯質譜以正離子模式定量血漿樣品中式(I)化合物及式(I)化合物之羥化代謝物的濃度。針對分別在5.00至2500 ng/mL及0.500與250 ng/mL之濃度範圍內分析25.0 μ L二鉀乙二胺四乙酸(K_2 -EDTA)人類血漿樣品中之式(I)化合物及式(I)化合物之羥化代謝物來證實此方法。所有分析結果均在可接受限度內。在此研究中針對兩種分析物均成功地進行已測樣品再分析(ISR)。

結果

藥物動力學結果

【0447】登記了八個男性及八個女性個體。平均年齡為37.1歲(範圍，21至55歲)。大多數個體為白人(93.8%)及西班牙裔(81.3%)。篩選時

之平均體重為160.28 lbs (範圍，102.0至222.2 lbs)且平均BMI為25.50 kg/m² (範圍，20.7至30.5 kg/m²)。隨機分組就人口統計資料及基線特徵而言為非常平衡的。

【0448】所有16個個體均包括於安全性分析集中。未自安全性分析集排除任何個體且未自分析排除任何個體之PK資料。

【0449】式(I)化合物在禁食及進食條件下之平均血漿濃度相對於時間曲線分別呈現於圖8A及圖8B中。在禁食及進食條件下經口投與之後，式(I)化合物均被緩慢吸收。禁食條件下之平均血漿濃度低於進食條件下。

【0450】在禁食及進食條件下用式(I)化合物治療後的式(I)化合物之PK參數概述於下表18中，其中AUC₀₋₂₄=0至24小時之血漿濃度對時間曲線下面積，AUC_{0-tlast}=0小時至最後可量測濃度之AUC，AUC_{0-∞}=自0小時外推至無限之AUC，CL/F=經口投藥之後的表觀總清除率，CV=變異係數，C_{max}=最大血漿濃度，CV (%)=變異係數，max=最大值，min=最小值，MRT=表觀平均滯留時間，PK=藥物動力學，SD=標準差，t_{1/2}=表觀終末半衰期，T_{lag}=給藥時間與出現可量測測試物之時間之間的延遲時間，t_{max}=達到最大血漿濃度之時間，VZ/F=經口投藥之後的末期期間的表觀分佈體積。

【0451】t_{max}、T_{lag}、t_{1/2}、MRT及Vz/F之PK資料係捨入為2個有效數字，且所有其他參數(AUC₀₋₂₄、AUC_{0-tlast}、AUC_{0-∞}、C_{max}及CL/F)係捨入為3個有效數字。若在末位有效數字右側之數位≥5，則將其上捨入，且若在其右側之數位≤4，則將其下捨入。

表18.式(I)PK參數之概述(安全性分析集)

參數 統計量	禁食 式(I) (50 mg) (N=16)	進食 式(I) (50 mg) (N=15)
AUC₀₋₂₄ (ng×hr/mL) 平均值(SD) 幾何CV%	5590 (2230) 32.7	9950 (2540) 26.2
AUC_{0-tlast} (ng×hr/mL) 平均值(SD) 幾何CV%	8020 (5110) 53.6	16200 (5450) 39.7
AUC_{0-∞} (ng×hr/mL) 平均值(SD) 幾何CV%	9440 (2990) [n=7] 39.7	17800 (4990) [n=12] 28.1
C_{max} (ng/mL) 平均值(SD) 幾何CV%	731 (301) 36.6	1550 (392) 24.2
t_{max} (小時) 中值(min, max)	6.0 (3.0, 6.0)	5.0 (3.0, 6.0)
T_{lag} (小時) 平均值(SD)	0.63 (0.22)	0.94 (0.37)
t_{1/2} (小時) 平均值(SD) 幾何CV%	33 (17) [n=7] 99	42 (6.8) [n=12] 15
MRT (小時) 平均值(SD) 幾何CV%	28 (11) [n=7] 49	30 (5.0) [n=12] 16
CL/F (L/hr) 平均值(SD) 幾何CV%	6.0 (2.7) [n=7] 40	3.0 (0.82) [n=12] 28
VZ/F (L) 平均值(SD) 幾何CV%	240 (120) [n=7] 67	180 (57) [n=12] 30

【0452】如上表18中所見，相比於禁食條件下，在進食條件下投與 50 mg式(I)化合物產生式(I)化合物之更高的平均C_{max} (高大致2倍；1550 相對於731 ng/mL)、更長的t_{1/2} (42相對於33小時)、略微更短的中值t_{max} (5.0相對於6.0小時)及更高的平均AUC_{0-∞} (高大致2倍；17800相對於9440

ng×hr/mL)。進食相對於禁食條件之C_{max}及AUC_{0-tlast}的式(I)化合物幾何平均比分別為218.6%及215.2%，表明當與食物一起投與時，式(I)化合物吸收大了大致2倍。C_{max}（分別為187.4%及255.1%）及AUC_{0-tlast}（分別為182.9%及253.1%）之90%信賴區間(CI)上界及下界均在80.00%至125.00%之「無效」範圍之外，表明存在對於式(I)化合物暴露之食物影響。

【0453】T_{lag}及t_{max}值之頻率分佈分別呈現於表19及表20中。式(I)化合物AUC_{0-tlast}、AUC_{0-∞}及C_{max}之意大利麵條圖(Spaghetti plot)分別展示於圖9A、圖9B及圖9C中。

表19.治療所致之血漿式(I) T_{lag}值的頻率分佈(安全性分析集)

T _{lag} (hr)	統計量	禁食 (式(I) 50 mg) (N=16)	進食 (式(I) 50 mg) (N=15)
0.50	n (%)	11 (68.8%)	3 (20.0%)
0.53	n (%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
0.55	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
1.00	n (%)	4 (25.0%)	8 (53.3%)
1.02	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
1.03	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
2.00	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)

表20.治療所致之血漿式(I) T_{max}值的頻率分佈(安全性分析集)

T _{max} (hr)	統計量	禁食 (式(I) 50 mg) (N=16)	進食 (式(I) 50 mg) (N=15)
3.00	n (%)	1 (6.3%)	2 (13.3%)
4.02	n (%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
5.00	n (%)	4 (25.0%)	8 (53.3%)
5.03	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
5.05	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
6.00	n (%)	10 (62.5%)	2 (13.3%)
6.02	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)

【0454】在禁食及進食條件下經口投與之後，式(I)化合物被緩慢吸

收。在禁食條件下，平均式(I)化合物C_{max}比進食條件下低大致53% (731相對於1550 ng/mL)。由於消除期延長，對於一些式(I)化合物濃度-時間曲線無法測定t_{1/2}值且因此無法測定AUC_{0-∞}值。對於可測定AUC_{0-∞}之彼等個體，禁食條件下之平均AUC_{0-∞}比進食條件下低大致47% (9440相對於17800 ng×hr/mL)。禁食條件下之平均AUC_{0-tlast}比進食條件下低大致50% (8020相對於16200 ng×hr/mL)。對於可測定t_{1/2}之彼等個體，禁食條件下之中值t_{max}比進食條件下略微更長(6.0相對於5.0小時)，且禁食條件下之平均t_{1/2}比進食條件下更短(33相對於42小時)。相比於禁食條件，進食條件下之AUC、C_{max}、t_{1/2}及MRT之式(I)化合物PK變化性(幾何CV%)更低。

【0455】在進食相對於禁食條件下用式(I)化合物治療後，式(I)化合物之AUC_{0-tlast}及C_{max}之幾何平均比及相關90% CI係提供於下表21中，其中AUC_{0-tlast}=0小時至最後可量測濃度之AUC，C_{max}=最大血漿濃度，且PK=藥物動力學。

表21.進食相對於禁食條件下之PK暴露參數的式(I)幾何平均比(安全性分析集)

參數	比 ^a (%) (進食相對於禁食條件)	90%信賴區間 ^b
AUC _{0-tlast} (ng×hr/mL)	215.2	182.9, 253.1
C _{max} (ng/mL)	218.6	187.4, 255.1

^a 幾何最小二乘均數之比係基於使用對數變換(底10)資料之混合模型。

^b 幾何平均比之90%信賴區間係基於使用對數變換(底10)資料之最小二乘均數。

【0456】進食相對於禁食條件之C_{max}及AUC_{0-tlast}的式(I)化合物幾何平均比分別為218.6%及215.2%，表明當與食物一起投與時，式(I)化合物

吸收大了大致2倍。 $C_{\max}$ (187.4%，255.1%)及 $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (182.9%，253.1%)之90% CI上界及下界均在80.00%至125.00%之「無效」範圍之外，表明存在對於式(I)化合物暴露之食物影響。由於 $AUC_{0-\infty}$ 值缺失，未使用 $AUC_{0-\infty}$ 值評估對於總暴露之食物影響。

結論

【0457】相比於禁食條件下，在進食條件下投與50 mg式(I)化合物產生式(I)化合物之更高的平均 $C_{\max}$ (高大致2倍；1550相對於731 ng/mL)、更長的 $t_{1/2}$ (42相對於33小時)、略微更短的中值 $t_{\max}$ (5.0相對於6.0小時)及更高的平均 $AUC_{0-\infty}$ (高大致2倍；17800相對於9440 ng×hr/mL)。進食相對於禁食條件之 $C_{\max}$ 及 $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ 的式(I)化合物幾何平均比分別為218.6%及215.2%，表明當與食物一起投與時，式(I)化合物吸收大了大致2倍。 $C_{\max}$ (187.4%，255.1%)及 $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (182.9%，253.1%)之90% CI上界及下界均在80.00%至125.00%之「無效」範圍之外，表明存在對於式(I)化合物暴露之食物影響。在式(I)化合物之羥化代謝物的情況下觀測到類似結果。總體而言，此等結果表明當在禁食或進食條件下投與時，50 mg式(I)化合物在健康個體中具有良好耐受性，且當式(I)化合物與食物一起攝入時，總AUC及 $C_{\max}$ 增加。

實例7：評估相對生物可用性、食物對藥物動力學之影響及式(I)化合物配方於健康成人個體中之安全性的1期研究

【0458】設計1期研究以比較50 mg劑量之不同式(I)化合物配方之相對生物可用性以及評估禁食及進食條件對式(I)化合物之藥物動力學(PK)的影響。選擇50 mg劑量用於此研究，因為其在完成之1期及2期試驗的測試劑量範圍內且在彼等研究中具有良好耐受性。研究目標為：評估50 mg

式(I)化合物配方於健康成人個體中之PK及比較該等配方於健康成人個體中之相對生物可用性；評估食物對50 mg式(I)化合物配方之PK的影響；及評估50 mg式(I)化合物配方之安全性及耐受性。

研究設計

【0459】此為在健康成人個體中之相對生物可用性及食物對50 mg式(I)化合物之PK之影響的1期、開放標記、隨機化、三階段交叉研究。在治療期1及治療期2內，個體將在進食條件下接受以囊封之脂質半固體(參考)形式投與之單次劑量的50 mg式(I)化合物及2種不同噴霧乾燥分散劑(SDD)測試配方(懸浮液或膠囊)之一，且在治療期內，三個個體將在禁食條件下接受相同SDD測試配方。

【0460】總共36個健康成人個體將隨機分為4個治療序列之一(每個序列9個個體；每個序列之男性及女性分佈大致相等；參見下表22)。在各劑量之間將相隔21天。

表22.治療序列

治療序列	治療期1 (進食)	治療期2 (進食)	治療期3 (禁食)
1	參考	SDD懸浮液	SDD懸浮液
2	SDD懸浮液	參考	SDD懸浮液
3	參考	SDD膠囊	SDD膠囊
4	SDD膠囊	參考	SDD膠囊

【0461】在提供知情同意書之後，將關於參與研究之合格性篩選個體。將在治療期1之第1天之前至多28天開始篩選。符合條件的個體將在第-1天入住臨床單位，且在治療期1之第1天隨機分至4個治療序列之一。在治療期1及2期間，個體將禁食隔夜(至少10小時)且接著與研究藥物一起攝取液體膳食補充劑(香草味Ensure Plus®，237 mL容器)，且在給藥之後4小時不攝入任何其他食物。在治療期3期間，個體將在給藥之前禁食隔夜

(至少10小時)且在給藥之後再繼續禁食4小時。在所有治療期內，在給藥之前1小時直至給藥之後2小時將不允許喝水，除了提供用於研究藥物給藥之水/液體膳食補充劑。

【0462】在各治療期之第1天，將給與個體50 mg式(I)化合物且採集血液樣品用於PK分析。個體將在治療期3之第1天的研究藥物攝取之後完成口味滿意度調查表(僅針對在禁食條件下接受SDD懸浮液之個體)。個體將在給藥當天呆在單位內且將在各治療期之第2天在完成所有要求的程序(包括採集36小時PK樣品)之後離開。在各治療期之第8及15天上午，個體將經門診返回至臨床單位進行PK血液樣品採集及安全性評估。在治療期1及治療期2之第21天，個體將到達研究點且完成第21天評估，且其將在研究點留宿隔夜且在第二天開始治療期2或治療期3之第1天。將在治療期3之第22天(治療期3給藥之後 21 ± 2 天)或在提早終止時進行最終隨訪研究問診。

【0463】將在整個研究中之預定時間採集/進行用於PK分析之血液樣品及安全性評估。研究設計示意圖顯示於圖10中。

治療持續時間

【0464】各健康成人個體之研究參與的預期持續時間將為大致13週，包括至多28天之篩選、各相隔21天之3個劑量及在治療期3期間接受最後一劑研究藥物之後21天的最終隨訪研究問診。

測試產品、劑量及投藥模式

【0465】式(I)化合物將作為用於經口投藥之兩種不同測試配方供應：作為構成懸浮液(20 mL)之瓶中粉末及作為粉末填充之膠囊。式(I)化合物測試配方將含有50 mg游離鹼等效物形式之式(I)化合物。在治療期1

或2期間，個體必須用具有額外100 mL水(SDD膠囊配方)或具有額外80 mL水(SDD懸浮液配方)之液體膳食補充劑(Ensure Plus® [237 mL容器])吞服研究藥物。在治療期3期間，個體必須用330 mL水(SDD膠囊配方)或310 mL水(SDD懸浮液配方)吞服研究藥物。

參考療法、劑量及投藥模式

【0466】式(I)化合物參考配方(囊封之脂質半固體配方)將作為用於經口投藥之膠囊供應。式(I)化合物參考膠囊將含有50 mg游離鹼等效物形式之式(I)化合物。在治療期1或2期間，個體必須用具有額外100 mL水之液體膳食補充劑(Ensure Plus [237 mL容器])吞服單一膠囊。

評估標準

藥物動力學

【0467】將在給藥之前45分鐘內，且在給藥之後大致30分鐘，及1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、36、168、336及504小時採集血液樣品用於評估式(I)化合物及代謝物之血漿濃度。

【0468】將針對式(I)化合物及代謝物計算以下血漿PK參數：

- 0小時至最後可量測濃度之血漿濃度對時間曲線下面積($AUC_{0-t_{last}}$)
- 自0小時外推至無限之血漿濃度曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)
- 最大血漿濃度(C_{max})
- 達到最大血漿濃度之時間(t_{max})
- 給藥時間與出現可量測測試物之時間之間的延遲時間(T_{lag})
- 表觀終末半衰期($t_{1/2}$)
- 表觀終末速率常數(λ_z)
- 表觀平均滯留時間(MRT)

- 式(I)化合物之初級代謝物與母體藥物之莫耳AUC比

【0469】將僅針對式(I)化合物計算以下血漿PK參數：

- 經口投藥之後的表觀總清除率(CL/F)
- 經口投藥之後的末期期間的表觀分佈體積(V_z/F)

其他評估

【0470】將進行口味滿意度問卷調查。

安全性評估

【0471】將在整個研究中監測安全性且將包括以下評估：

- AE
- 臨床實驗室測試(血液學、凝血、臨床化學及尿檢)
- 生命徵象量測(包括立位血壓及脈搏率)
- 體檢
- 12導程心電圖(ECG)

統計方法

【0472】將使用非室方法計算且藉由使用描述性統計之配方概述藥物動力學參數。將針對進食條件下之式(I)化合物及代謝物之AUC_{0-∞}、AUC_{0-t_{last}}及C_{max}之各測試配方(SDD懸浮液及SDD膠囊)相對於參考配方之比計算雙側90%信賴區間。另外，將針對式(I)化合物及代謝物之AUC_{0-∞}、AUC_{0-t_{last}}及C_{max}之禁食條件相對於進食條件下之各測試配方之比計算雙側90%信賴區間。

【0473】將藉由描述性統計來概述安全性及口味滿意度調查表資料。

結果

藥物動力學結果

【0474】藥物動力學結果展示於下表23-26中。

表23：血漿藥物動力學參數概述(安全性分析集-SDD懸浮液組)

	式(I)化合物血漿濃度		
參數(單位) 統計量	參考將囊 (進食) (N=18)	SDD懸浮液 (進食) (N=18)	SDD懸浮液 (禁食) (N=18)
AUC_{0-tlast} (ng×hr/mL)			
平均值(SD)	16600 (7880)	5980 (3960)	737 (417)
幾何CV(%)	46.8	72.8	68.7
AUC_{0-∞} (ng×hr/mL)			
平均值	17400 (8010)	6500 (4180)	893 (480)
幾何CV(%)	45.4	71.7	60.1
C_{max} (ng/mL)			
平均值(SD)	1480 (506)	672 (323)	72.3 (44.9)
幾何CV(%)	32.1	57.9	57.5
t_{max} (hr)			
中值(min,max)	5.0 (3.0, 6.0)	5.0 (5.0, 10)	7.0 (5.0, 12)
T_{lag} (hr)			
平均值(SD)	1.0 (0.31)	0.85 (0.29)	1.2 (0.65)
t_{1/2} (hr)			
平均值(SD)	50 (20)	19 (6.1)	9.0 (0.46)
幾何CV(%)	140	93	23
MRT (hr)			
平均值(SD)	36 (43)	23 (24)	17 (2.9)
幾何CV(%)	84	62	18
CL/F (L/hr)			
平均值(SD)	3.4 (1.4)	11 (8.0)	80 (54)
幾何CV(%)	45	72	63
V_z/F (L)			
平均值(SD)	180 (260)	210 (140)	970 (560)
幾何CV(%)	93	77	53
T_{last} (hr)			
平均值(SD)	170 (140)	77 (110)	31 (7.6)
幾何CV(%)	120	92	30

表24：根據配方及進食相對於禁食之藥物動力學暴露參數的幾何平均比(安全性分析集-SDD懸浮液組)

分析物 參數(單位)	治療比較	比(%)	90% CI
式(I)化合物			
AUC _{0-tlast} (ng×hr/mL)	SDD懸浮液(進食)相對於參考膠囊(進食)	32.2	(26.4%, 39.4%)
AUC _{0-∞} (ng×hr/mL)	SDD懸浮液(進食)相對於參考膠囊(進食)	33.5	(27.7%, 40.6%)
C _{max} (ng/mL)	SDD懸浮液(進食)相對於參考膠囊(進食)	42.2	(34.8%, 51.2%)
AUC _{0-tlast} (ng×hr/mL)	SDD懸浮液(禁食)相對於參考膠囊(進食)	4.4	(3.4%, 5.7%)
AUC _{0-∞} (ng×hr/mL)	SDD懸浮液(禁食)相對於參考膠囊(進食)	5.0	(3.8%, 6.5%)
C _{max} (ng/mL)	SDD懸浮液(禁食)相對於參考膠囊(進食)	4.5	(3.8%, 5.4%)

表25：血漿藥物動力學參數概述(安全性分析集-SDD膠囊組)

參數(單位) 統計量	式(I)化合物血漿濃度		
	參考膠囊 (進食) (N=18)	SDD膠囊 (進食) (N=18)	SDD膠囊 (禁食) (N=17)
AUC _{0-tlast} (ng×hr/mL)			
平均值(SD)	19500 (7960)	9470 (4670)	1840 (1650)
幾何CV(%)	50.4	48.0	78.7
AUC _{0-∞} (ng×hr/mL)			
平均值	20100 (7850)	10000 (4610)	2120 (1830)
幾何CV(%)	47.1	44.9	73.7
C _{max} (ng/mL)			
平均值(SD)	1770 (494)	1110 (449)	143 (110)
幾何CV(%)	25.7	44.5	74.1
t _{max} (hr)			
中值(min,max)	5.0 (5.0, 8.0)	5.0 (3.0, 6.0)	7.0 (6.0, 12)
T _{lag} (hr)			
平均值(SD)	1.0 (0.38)	1.3 (0.49)	1.2 (0.88)
t _{1/2} (hr)			
平均值(SD)	35 (18)	26 (20)	14 (11)
幾何CV(%)	69	98	49
MRT (hr)			
平均值(SD)	28 (12)	25 (14)	21 (9.2)
幾何CV(%)	45	55	31
CL/F (L/hr)			

平均值(SD)	3.0 (1.5)	5.9 (2.4)	36 (18)
幾何CV(%)	47	45	74
Vz/F (L)			
平均值(SD)	130 (61)	190 (140)	630 (380)
幾何CV(%)	47	75	72
T_{last} (hr)			
平均值(SD)	170 (96)	100 (89)	44 (32)
幾何CV(%)	91	100	39

表26：根據配方及進食相對於禁食之藥物動力學暴露參數的幾何平均比(安全性分析集-SDD懸浮液組)

分析物 參數(單位)	治療比較	比(%)	90% CI
式(I)化合物			
AUC _{0-tlast} (ng×hr/mL)	SDD膠囊(進食)相對於參考膠囊(進食)	48.2	(41.4%, 56.1%)
AUC _{0-∞} (ng×hr/mL)	SDD膠囊(進食)相對於參考膠囊(進食)	49.7	(43.1%, 57.2%)
C _{max} (ng/mL)	SDD膠囊(進食)相對於參考膠囊(進食)	59.8	(51.7%, 69.2%)
AUC _{0-tlast} (ng×hr/mL)	SDD膠囊(禁食)相對於參考膠囊(進食)	8.0	(5.7%, 11.2%)
AUC _{0-∞} (ng×hr/mL)	SDD膠囊(禁食)相對於參考膠囊(進食)	9.0	(6.6%, 12.4%)
C _{max} (ng/mL)	SDD膠囊(禁食)相對於參考膠囊(進食)	6.7	(4.9%, 9.2%)

實例8：患有先天性腎上腺增生之成人個體中之式(I)化合物的2期研究

【0475】設計2期研究以評估式(I)化合物於患有典型先天性腎上腺增生(CAH)之成人個體中之安全性、耐受性、藥物動力學(PK)及藥效動力學(PD)。研究目標為：評估兩個遞增劑量之式(I)化合物於患有CAH之成人個體中之安全性及耐受性；評估重複劑量之式(I)化合物對患有CAH之成人個體中之PD生物標記之內源性含量的影響；及評估在每夜投與重複劑量之式(I)化合物之後的血漿暴露。

【0476】針對此研究選擇之較低劑量強度，50 mg式(I)化合物在健康志願者中之單次及重複劑量安全性及PK研究中均具有良好耐受性。至多100 mg之劑量亦在健康志願者中之單次劑量及重複劑量1期研究中，且

重要的是，在患有嚴重抑鬱症之非老年男性及女性個體的大規模2期研究中具有良好耐受性，該等個體在8週、雙盲治療期內接受式(I)化合物。此外，使用預測之 $C_{\max}$ 及AUC，在所選式(I)化合物劑量下之預期穩態暴露由迄今為止進行之非臨床毒理學研究定義的可接受安全裕度內。

研究設計

【0477】設計2期、開放標記、多劑量、劑量遞增研究以評估式(I)化合物在大致30個具有典型21-羥化酶缺乏CAH之經記錄醫療診斷之成年男性及女性個體(18至50歲)中的安全性、耐受性、PK及PD。研究將包括依序群體設計，其具有四個式(I)化合物劑量群體：50 mg及100 mg，其中各劑量連續投與14日：

- 群體1：50 mg式(I)化合物，每日一次，與一瓶香草味Ensure Plus® (約237 mL)一起，在大致2200小時處。
- 群體2：100 mg式(I)化合物，每日一次，與一瓶香草味Ensure Plus® (約237 mL)一起，在大致2200小時處。
- 群體3：100 mg式(I)化合物，每日一次，與晚餐一起，在大致1900小時處。
- 群體4：100 mg式(I)化合物，每日兩次，與早餐一起在大致0700小時處，及與晚餐一起在大致1900小時處。

【0478】在自群體1前進至群體2之前，將存在大致2週時段來評估安全性及耐受性資料。先前完成群體1或群體2中之當前研究的個體可重新登記以參與群體3或4 (除新個體以外)。下表27描繪劑量群體、劑量及每個群體之個體數目。

表27.劑量群體、劑量及個體數目

群體	式(I)化合物劑量	大致給藥時間	個體數目
1	50 mg	2200小時	8-10
2	100 mg	2200小時	8-10
3	100 mg	1900小時	8-10
4	100 mg	0700及1900小時	至多8

【0479】將持續至多大致3週(第-28天至第-8天)關於參與研究之合格性篩選個體。重新登記且自從其在此研究中之上次問診具有針對CAH之穩定藥物治療方案的個體不必進行篩選；重新登記且其針對CAH之藥物治療方案已改變之個體必須進行第二次篩選問診。在篩選期間，個體將在上午在0700與1000小時之間(在氫皮質酮之第一次上午劑量之前)提供單一血液樣品，以測定其17-羥基孕酮(17-OHP)含量以進入研究。

【0480】篩選17-OHP含量 $\geq 1,000$ ng/dL之符合條件的個體將入住研究中心1夜，且在第-7天晚上開始的24小時時段內採集基線系列PD樣品。將在大致2145、2300、2400、0100、0200、0400、0600、0800、1000、1200、1400、1600及2200小時採集基線系列PD樣品。將在第-6天採集1000小時PD樣品之後投與個體之類固醇治療之常用上午劑量。個體將在第-6天在採集最後一個PD樣品之後離開。

【0481】各劑量群體內之個體將在第1及14天(給藥之第一天及最後一天)入住研究中心。個體將在第1天採集血液樣品用於CYP21A2基因分型。將在第1天在第一劑研究藥物之前收集基線安全性評估資料。對於群體1及2，研究藥物(50或100 mg式(I)化合物)將在大致2200小時處投與，且對於群體3及4，研究藥物將在大致1845、2000、2100、2200、2300、2400、0100、0200、0400、0600、0800、1000、1200、1400、1800、1900及2200小時處投與。將在第-6天採集1000小時PD樣品之後投與個體

之類固醇治療之常用上午劑量。個體將在第-6天在採集最後一個PD樣品之後離開。

【0482】群體1及2中之個體將在第1及14天(給藥之第一天及最後一天)入住研究中心。個體將在第1天採集血液樣品用於細胞色素P450 (CYP) 21A2基因分型。將在第1天在第一劑研究藥物之前收集基線安全性評估資料。將在大致2200小時處投與研究藥物(50 mg或100 mg式(I)化合物)。將在第2天在採集給藥後12小時之PK/PD樣品之後(在大致1000小時處)及在第15天在採集給藥後16小時之PK/PD樣品之後(在大致1400小時處)投與個體之並行類固醇治療之常用上午劑量。個體將在第2及15天晚上在完成彼等天數之所有研究相關程序之後離開研究中心。在第2天之此離開之前，將在研究中心於大致2200小時處投與研究藥物。接著將在第3至13天在家每晚於大致2200小時處自投與研究藥物。個體將在第3至14天在大致1000小時處服用其並行類固醇治療之常用上午劑量。在治療期間之第7天，將在研究中心經門診進行PK、PD及安全性評估。

【0483】群體3及4中之個體將在第1天採集血液樣品用於CYP21A2基因分型(僅對於先前未參與群體1或2之個體)。將在第1天在第一劑研究藥物之前收集基線安全性評估資料。對於群體3，將在第1至13天於大致1900小時處與各個體之晚餐一起在家投與研究藥物(100 mg式(I)化合物)。對於群體4，將在第2至14天於大致0700小時處與各個體之早餐一起且在第1至13天於大致1900小時處與各個體之晚餐一起在家投與研究藥物(100 mg式(I)化合物)。對於兩個群體，第14天夜晚劑量均將在研究點投與。個體將在第1至14天於大致1000小時處服用其並行類固醇治療之常用上午劑量。在治療期間之第7天，將在研究中心經門診進行PK、PD及安

全性評估。個體將在第14天(給藥之最後一天)入住研究中心。在第14天，個體將在研究中心於大致1900小時處與標準(中等脂肪/中等熱量)晚餐一起接受研究藥物。將在第15天於大致1400小時處採集PK/PD樣品之後投與個體之並行類固醇治療之常用上午劑量。個體將在第15天晚上在完成所有研究相關程序之後離開研究中心。

【0484】對於所有群體，第21、28及35天之隨訪問診將在研究中心或個體的家中由合格的家庭保健提供者進行(基於個體的偏好)。將在最後一劑研究藥物之後大致5週(在第49天或提早終止)於研究點進行最終研究問診。將存在-8小時(對於第7天)、-8小時/+3天(對於第21、28及35天)及+7天(對於最終研究問診)之問診窗口。將在整個研究中之預定時間評估安全性、耐受性、PK及PD。研究設計示意圖顯示於圖11中。

劑量遞增程序

【0485】群體1將由大致8至10個個體組成，該等個體將持續14天於大致2200小時處接受50 mg式(I)化合物之日劑量(個體將在第1、2及14天於研究點接受研究藥物，且在第3至13天在家自投與研究藥物)。在群體1中之所有個體完成第15天評估之後，醫學監查員將審核累積安全性及耐受性結果，以確保不存在前進至100 mg劑量(群體2及3)之安全性問題，及確定是否已達到最大耐受劑量(MTD)。若達到MTD，則將不進行劑量遞增。在群體1與2之間將存在大致2週時段，以容納此安全性審核。將在前進至100 mg每日兩次劑量(群體4)之前使用類似程序。

【0486】若醫學監察員確定前進至100 mg式(I)化合物為安全的，則將持續14天向群體2中之個體每日投與100 mg式(I)化合物。群體3及4之給藥可與群體2同時開始。

【0487】在對於任何群體之14天給藥期內，若一或多個個體經歷重度或嚴重不良事件(AE)，或若AE之類型、頻率或嚴重度變為不可接受的，則給藥可推遲或停止。若給藥推遲，則醫學監察員將在允許任何其他個體接受研究藥物之前審核所有可用的安全性、耐受性及PK資料。

研究群體

【0488】將登記大致30個具有典型21-羥化酶缺乏CAH之經記錄醫療診斷的成年男性及女性個體(18至50歲)，其滿足所有方案合格性標準。先前完成群體1或群體2中之當前研究的個體可重新登記以參與群體3或4 (除新個體以外)。

治療持續時間

【0489】各個體之研究參與的預期持續時間為大致11週，包括至多大致3週篩選、24小時PD基線時段(在給藥之第一天之前大致7天)、14天給藥及大致5週之追蹤期。對於重新登記之個體，研究之總持續時間將為另外的8至11週。

測試產品、劑量及投藥模式

【0490】式(I)化合物將作為含有50 mg式(I)化合物游離鹼之膠囊供應，用於經口投藥(參見例如如實例9中所述之參考1配方)。式(I)化合物之劑量為50 mg及100 mg，以口服膠囊形式投與。群體1及2之各劑研究藥物係與一瓶香草味Ensure Plus® (約237 mL)一起投與。群體3之各劑研究藥物與各個體之晚餐一起於大致1900小時處投與。群體4之各劑研究藥物與各個體之早餐一起於大致1900小時處投與(亦即，200 mg之總日劑量)。

評估標準

群體1及2

【0491】將在第-7至-6天於大致2145、2300、2400、0100、0200、0400、0600、0800、1000、1200、1400、1600及2200小時處採集血液樣品來評估24小時PD基線。將在第1至2天及第14至15天於：給藥前15分鐘及給藥後1、2、3、4、6、8、10、12、14、16、20及24小時；第7天(於給藥後大致24小時)；第21、28及35天(於給藥後大致168、336及504小時)；及最終研究問診時(第49天或提早終止)採集血液樣品來評估式(I)化合物之PK及PD參數。

群體3及4

【0492】將在第-7至-6天於大致1845、2000、2100、2200、2300、2400、0100、0200、0400、0600、0800、1000、1200、1400、1800、1900及2200小時處採集血液樣品來評估24小時PD基線。將在第14至15天於以下時間採集血液樣品來評估式(I)化合物之PK及PD參數(除非另外規定，否則對於群體4，所有時間均相對於夜晚給藥)：給藥前15分鐘及給藥後1、2、3、4、5、6、7、9、11、13、15、17、19、23、24及27小時；第7天(對於群體3為給藥後24小時，或對於群體4為上午劑量之後12小時但在夜晚劑量之前)；第21、28及35天(給藥後大致168、336及504小時)；及最終研究問診時(第49天或提早終止)。

藥物動力學

【0493】將針對式(I)化合物及代謝物計算以下血漿PK參數：

- 自0小時至最後可量測濃度之血漿濃度對時間曲線下面積($AUC_{0-tlast}$)
- 0至24小時之血漿濃度對時間曲線下面積(AUC_{0-24})
- 最大血漿濃度(C_{max})
- 達到最大血漿濃度之時間(t_{max})

- 給藥時間與出現可量測測試物之時間之間的延遲時間(T_{lag})
- 終末半衰期($t_{1/2}$)
- 表觀終末速率常數(λ_z)
- 表觀平均滯留時間(MRT)

【0494】僅針對第14天之額外PK參數：

- 平均穩態血漿濃度(C_{avg})
- 穩態波動% (波動%)
- 穩態積聚指數
- 經口投藥之後的表觀總清除率(CL/F)(僅式(I)化合物)

藥效動力學

【0495】主要：來自0600、0800及1000小時樣品(來自群體1及2之給藥後8、10及12小時樣品及來自群體3及4之給藥後11、13及15小時樣品之上午17-OHP (血清；ng/dL)。

【0496】次要：在所有其他時間之17-OHP、雄烯二酮(血清；ng/dL)、睪固酮(血清；ng/dL)、皮質醇(血清； μ g/dL)及促腎上腺皮質激素(血漿ACTH；pg/mL)。

安全性

【0497】將在整個研究中監測安全性及耐受性且將包括以下評估：

- 不良事件
- 臨床實驗室測試-臨床化學(包括肌酸激酶、肌血球素、總膽紅素及結合膽紅素)、血液學、凝血(凝血酶原時間、aPTT、d-二聚體、纖維蛋白原)及尿檢(包括定量肌血球素、管型及晶體)
- 生命徵象

- 體檢(包括肌肉骨骼檢查)
- 12導程心電圖(ECG)
- 哥倫比亞-自殺嚴重度評定量表(C-SSRS)
- 簡明精神病等級量表(BPRS)

統計方法

【0498】將使用描述性統計概述各劑量群體(50 mg及100 mg式(I)化合物)內之安全性、PK及PD變數。PD量測結果之概述將包括所觀測值及相對於給藥前之變化。

結果

藥物動力學結果

【0499】八個個體(四個男性及四個女性)在此研究中登記且完成群體1。研究參與者之年齡、性別及BMI資訊顯示於下表28中。

表28.群體1個體

個體標識	年齡 (歲)	性別 (男性/女性)	BMI (kg/m ²)
001	37	女性	24.9
002	25	女性	32.0
003	49	男性	37.2
004	36	男性	25.0
005	27	女性	25.5
006	19	男性	21.7
007	25	男性	27.5
008	31	女性	34.4

【0500】個體持續14天於大致2200小時(約10 p.m.或就寢時間)處接受50 mg式(I)化合物之日劑量。針對治療前基線、第1天及第14天在各時間

點標繪所有8個群體1個體之ACTH (圖12A)及17-OHP (圖12B)的算術平均值。第1天及第14天之ACTH及17OHP濃度分佈均顯示相比於基線平均分佈之明顯降低。式(I)化合物之T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之群體1平均PK參數展示於下表29中。此等PK參數與來自健康志願者之1期研究的觀測結果一致。

表29.T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之群體1平均PK參數

	第1天			第14天		
	T _{max}	C _{max}	AUC ₂₄	T _{max}	C _{max}	AUC ₂₄
平均值	5.4	1305	10,292	4.4	1349	14,297
CV%	30	25	24	32	15	24

【0501】式(I)化合物在給藥第1天之T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之群體1及群體2平均PK參數的額外量測結果展示於下表30中。

表30：給藥第1天之T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之平均PK參數

	群體1 50 mg- Ensure			群體2 100 mg-Ensure		
第1天	T _{max} * (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₂₄ (h*ng/ml)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₂₄ (h*ng/ml)
幾何平均值	6	1,270	10,411	4	2,370	24,725
CV%	-	25	24	-	21	42
N	8	8	8	8	4	4

*中值

【0502】式(I)化合物在給藥第14天之T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之群體1、群體2及群體3平均PK參數的額外量測結果展示於下表31中。

表31：給藥第14天之T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之平均PK參數

	群體1 50 mg- Ensure			群體2 100 mg-Ensure			群體3 100 mg w/晚餐		
第14天	Tmax* (h)	Cmax (ng/ml)	AUC24 (h*ng/ml)	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC24 (h*ng/ml)	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC24 (h*ng/ml)
幾何平均值	4	1,335	14,070	4	3,379	35,416	3	3,650	34,706
CV%		15	24		31	37		32	15
N	8	8	8	6	6	6	8	8	8

*中值

【0503】針對治療前基線、第1天及第14天在各時間點標繪所有8個群體1個體之雄烯二酮(圖13A)及辜固酮(圖13B)的算術平均值。第1天及第14天之雄烯二酮濃度分佈顯示相比於基線平均分佈之明顯降低。

【0504】當僅僅聚焦於6:00 a.m.至10:00 a.m.之關鍵上午窗口時段(給藥後8、10及12小時處之時間點)時，ACTH含量顯示第1及14天之3個時間點中之每一者處自基線之顯著降低(圖14A)。跨越所有三個時間點之算術平均值顯示第1天及第14天時自基線之 $\geq 50\%$ 降低(圖14B)。

【0505】當僅僅聚焦於6:00 a.m.至10:00 a.m.之關鍵上午窗口時段(給藥後8、10及12小時處之時間點)時，17-OHP含量顯示第1及14天之3個時間點中之每一者處自基線之顯著降低(圖15A)。跨越所有三個時間點之算術平均值顯示第1天及第14天時自基線之 $\geq 40\%$ 降低(圖15B)。

【0506】當僅僅聚焦於6:00 a.m.至10:00 a.m.之關鍵上午窗口時段(給藥後8、10及12小時處之時間點)時，雄烯二酮含量顯示第1及14天之3個時間點中之每一者處自基線之顯著降低(圖16A)。跨越所有三個時間點之算術平均值顯示第1天及第14天時自基線之 $\geq 30\%$ 降低(圖16B)。

【0507】群體1中17-OHP及雄烯二酮之降低的概述顯示於表32中。另外，三個個體之雄烯二酮含量係藉由以個體標識號001、002及006治療三個個體來標準化)。

表32.在上午窗口(6 a.m.至10 a.m.)之各時間點處17-OHP及雄烯二酮之降低的群體1概述

個體標識	性別/年齡	給藥日	17-OHP自基線之變化%			雄烯二酮自基線之變化%		
			6 AM	8 AM	10 AM	6 AM	8 AM	10 AM
001	F/37	D1	-61.4	14.7	-24.1	-42.0	2.0	-19.5
		D14	-90.3	-67.2	-37.2	-84.6	-58.6	-55.1

002	F/25	D1	-96.0	-95.5	45.4	-68.0	-66.7	-21.7
		D14	-37.7	-58.6	-24.9	-34.2	-47.8	-38.7
003	M/49	D1	-11.8	-46.6	-34.0	-13.4	-47.1	-22.7
		D14	-24.5	-5.2	-22.9	-7.5	-10.8	-16.0
004	M/36	D1	-13.7	17.1	10.1	4.5	15.9	3.0
		D14	-53.6	-46.8	-35.8	-13.8	-15.2	-21.2
005	F/27	D1	-24.4	-83.6	-52.2	-35.6	-50.3	-33.5
		D14	-78.8	-95.1	-86.3	26.7	-13.7	-10.9
006	M/19	D1	-5.1	-1.1	-97.8	-10.0	-18.5	-78.9
		D14	-25.4	-20.4	-98.3	-67.8	-62.7	-92.1
007	M/25	D1	-50.0	-28.0	-27.4	-24.8	-30.0	-15.8
		D14	14.9	4.0	-7.1	-4.8	-36.8	-30.2
008	F/31	D1	-64.5	-80.7	-92.8	-12.2	7.0	-9.3
		D14	-59.0	-65.2	-89.1	74.5	99.4	59.2

表33.在第1及14天各個體之T_{max}、C_{max}及AUC₂₄之PK參數的群體1

概述

	第1天			第14天		
個體標識	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₂₄ (h*ng/ml)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₂₄ (h*ng/ml)
001	6	1830	14,487	6	1570	20,863
002	6	1210	11,829	4	1610	15,494
003	6	1060	11,068	3	1310	15,599
004	4	1670	9,669	3	1160	10,180
005	8	961	9,266	6	1550	15,130
006	4	1030	6,574	3	1090	10,288
007	6	1550	8,239	6	1170	12,880
008	3	1130	11,209	4	1330	13,944
平均值	5.4	1305	10,292	4.4	1349	14,297
CV%	30	25	24	32	15	24
N	8	8	8	8	8	8

【0508】在每日投與式(I)化合物一次之14天之後，群體1-3中之大多數參與者顯示腎上腺雄激素及前驅體之血清濃度降低。群體1中自基線之

平均變化($\pm$ 標準差)為如下：17-OHP， -2341.0 ± 1535.0 ng/dL；雄烯二酮， -98.4 ± 98.7 ng/dL；及ACTH， -157.0 ± 194.9 pg/mL。群體2 (17-OHP， -4406.0 ± 5516.1 ；雄烯二酮， -362.8 ± 354.0 ；ACTH， -180.9 ± 155.2)及群體3 (17-OHP， -4760.1 ± 4018.2 ；雄烯二酮， -210.9 ± 188.6 ；ACTH， -358.9 ± 177.6)中之平均降低更大，表明可能的劑量反應。圖17A-17C、18A-18C及19A-19C分別描繪來自群體1、2及3之結果。

概述

【0509】來自此進行中的II期開放標記研究之結果展示用式(I)化合物治療14天之群體1中大於50%之CAH患者的17-羥基孕酮(17-OHP)及促腎上腺皮質激素(ACTH)含量自基線降低至少50% (亦即，在至少一個上午窗口時間點期間，群體1中8個患者中之6個的17-OHP含量自基線降低 $\geq 50\%$ ，參見例如表32)。亦在其他生物標記，包括雄烯二酮中觀測到有意義的降低(亦即，在至少一個上午窗口時間點期間，此等患者中之4個的雄烯二酮含量亦自基線降低 $\geq 50\%$ ，參見例如表32)。相比於群體1，用雙倍劑量之式(I)化合物治療之群體2及3中之生物標記的降低更大，表明可能的劑量反應。另外，式(I)化合物具有良好耐受性，報導的輕度不良事件(AE)(例如頭痛、排卵疼痛、疲勞、局部感染(腳趾)、頭暈、噁心、URI、挫傷，其中最常見的為頭痛)之數目相對較少。未自常規實驗室、生命體徵或心電圖發現臨床上顯著的發現。

實例9：式(I)化合物之參考配方1

【0510】表34A及34B顯示如在以上實例6及8中所述之臨床研究中所用之式(I)化合物之參考配方1。例示性製造製程顯示於圖20中。另一例示性製造製程顯示於圖21中。

表34A：

組分	品質標準	功能	50 mg膠囊	
			重量(毫克/ 單位)	% (w/w)
式(I)化合物，游離鹼	內部	活性成分	50.0	10.0
中鏈三酸甘油酯(Labrafac TM Lipophile WL1349)	NF	油相媒劑	196.0	39.2
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯， (LabrafacTM PG)	NF	乳化劑	102.0	20.4
月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯 (Gelucire® 44/14)	NF	非離子界面活性劑 及增溶劑	95.0	19.0
維生素E聚乙二醇丁二酸酯 (Kolliphor® TPGS)	USP/NF	增溶劑	57.0	11.4
總乳液重量			500.0	100.0
明膠膠囊殼#00號，Swedish Orange帽/體；(Coni-Snap®)	非藥典	膠囊殼	--	--
明膠粉末，220 Bloom	USP	膠囊殼密封劑	--	--
純化水	USP	膠囊殼密封溶劑	--	--

表34B：

組分	品質標準	功能	50 mg膠囊	
			重量(毫克/ 單位)	% (w/w)
式(I)化合物，游離鹼	內部	活性成分	50.0	10.0
中鏈三酸甘油酯(辛酸:癸酸60:40； Miglyol 812N)	Ph. Eur./NF	媒劑	195.85	39.2
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯， (LabrafacTM PG)	Ph. Eur.	媒劑	102.15	20.4
月桂醯基聚乙二醇甘油酯1500型-月 桂醯基聚氧甘油酯1500型(Gelucire® 44/14)	Ph. Eur./NF	界面活性劑	95.0	19.0
維生素E聚乙二醇丁二酸酯，260 mg/g d-α生育酚(維生素E/TPGS 260)	NF	界面活性劑	57.0	11.4
總乳液重量			500.0	100.0
Orange不透明硬膠囊，0號，由明 膠、二氧化鈦及氧化鐵紅構成 (Swedish Orange®)	非藥典	膠囊殼	--	--
乙醇(96%)及純化水	USP	膠囊殼密封溶劑	--	--

實例10：評估Ensure Plus、Ensure Pudding、牛奶及高脂餐食對參考膠囊之影響的研究

研究設計

【0511】此為評估具有不同水準之脂肪及熱量含量之食物對式(I)化合物於健康成人個體中之PK、安全性及耐受性之影響的1期、開放標記、隨機化、四時段交叉研究。

【0512】總共16個健康成人個體(8個男性及8個女性)將隨機分至4個治療序列之一(每個序列4個個體[每個序列2個男性及2個女性]；參見下表35)。在各治療期內，個體將根據隨機分組方案接受與適當餐食一起投與之100 mg式(I)化合物之單次劑量。在各劑量之間將存在至少21天之清除。

表35：

治療序列	治療期1	治療期2	治療期3	治療期4
1	參考餐食	測試餐食1	測試餐食2	測試餐食3
2	測試餐食1	測試餐食3	參考餐食	測試餐食2
3	測試餐食2	參考餐食	測試餐食3	測試餐食1
4	測試餐食3	測試餐食2	測試餐食1	參考餐食

參考餐食：香草味Ensure Plus® 測試餐食1：低脂、低熱量含量餐食
1 測試餐食2：低脂、低熱量含量餐食2

測試餐食3：標準高脂、高熱量含量餐食

【0513】在提供知情同意書之後，將關於參與研究之合格性篩選個體。將在治療期1之第1天之前至多28天開始篩選。符合條件的個體將在第-1天入住臨床單位，且在治療期1之第1天隨機分至4個治療序列之一。在各治療期內，個體將禁食隔夜(至少10小時)直至根據隨機分組方案開始配餐，且在大致0800小時攝取研究藥物。個體必須在規定時段內完成整

個用餐且不應在給藥之後的4小時內攝入任何其他食物。對於所有治療期，在給藥之前1小時直至給藥之後2小時將不允許喝水，除了與研究藥物給藥及計劃餐食一起提供之水。

【0514】在各治療期之第1天，將給與個體100 mg式(I)化合物。將在呆在室內期間的36小時時段內採集血液樣品用於PK分析。在各治療期內，個體將在給藥當天呆在診所且將在第2天在完成所有要求的程序之後離開。在各治療期之第8及15天上午，個體將返回至診所進行門診就診，進行PK血液樣品採集及安全性評估。在治療期1至3之第21天，個體將到達研究點且完成第21天評估，且其將在研究點留宿隔夜且在第二天開始後續治療期之第1天。將在治療期4之第22天(治療期4給藥之後 21 ± 2 天)或在提早終止時進行最終隨訪研究問診。

【0515】在整個研究中之預定時間進行用於PK d/之血液樣品。

研究群體

【0516】將登記十六個滿足所有方案合格性標準之18至55歲(包括端點)的健康成人個體(8個男性及8個女性)。

治療持續時間

【0517】各健康成人個體之研究參與的預期持續時間將為大致16週，包括至多28天之篩選、在連續劑量之間相隔至少21天之4天給藥及在治療期4期間接受最後一劑研究藥物之後21天(± 2 天)的最終隨訪研究問診。

測試產品、劑量及投藥模式

【0518】式(I)化合物將作為用於經口投與之膠囊(囊封之脂質半固體配方，例如實例9)供應。式(I)化合物膠囊將含有50 mg游離鹼等效物形式

之式(I)化合物。在各治療期內，個體將與餐食及水一起接受研究藥物之兩個50 mg膠囊(100 mg)，如由隨機分組方案所定義。如下投與食物、水及研究藥物：

參考餐食：將在開始液體膳食補充劑(亦即，Ensure Plus® [237 mL 容器])及額外120 mL用於研究藥物給藥之水之後大致5分鐘投與研究藥物之兩個膠囊。

測試餐食1：將在開始低脂、低熱量餐食1與120 mL用於研究藥物給藥之水之後大致5分鐘投與研究藥物之兩個膠囊。

測試餐食2：將在開始低脂、低熱量餐食2與120 mL用於研究藥物給藥之水之後大致5分鐘投與研究藥物之兩個膠囊。

測試餐食3：將在開始高脂、高熱量餐食與120 mL用於研究藥物給藥之水之後大致30分鐘投與研究藥物之兩個膠囊。

評估標準

藥物動力學

【0519】將在給藥之前45分鐘內，且在給藥之後大致30分鐘，及1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24、36、168、336及504小時採集血液樣品用於評估式(I)化合物及代謝物之血漿濃度。

【0520】將針對式(I)化合物及代謝物計算以下血漿PK參數：

- 自0小時至最後可量測濃度之血漿濃度對時間曲線下面積($AUC_{0-t_{last}}$)
- 自0小時外推至無限之血漿濃度對時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)
- 最大血漿濃度(C_{max})
- 達到最大血漿濃度之時間(t_{max})
- 給藥時間與出現可量測測試物之時間之間的延遲時間(T_{lag})

- 表觀終末半衰期($t_{1/2}$)
- 表觀終末速率常數(λ_z)
- 表觀平均滯留時間(MRT)
- 式(I)化合物之初級代謝物與母體藥物之莫耳AUC比。將僅針對式

(I)化合物計算以下血漿PK參數：

- 經口投藥之後的表觀總清除率(CL/F)
- 經口投藥之後的末期期間的表觀分佈體積(V_z/F)

安全性評估

【0521】將在整個研究中監測安全性且將包括以下評估：

- 不良事件(AE)
- 臨床實驗室測試(血液學、凝血、臨床化學及尿檢)
- 生命徵象量測(包括立位血壓及脈搏率)
- 體檢
- 12導程心電圖(ECG)

統計方法

【0522】將使用非室方法計算且藉由使用描述性統計之餐食類型(測試餐食/參考餐食)概述藥物動力學參數。將針對式(I)化合物及代謝物之 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 及 C_{max} 之各測試餐食相對於參考餐食之比計算雙側90%信賴區間。

【0523】將藉由描述性統計來概述安全性資料。

結果

藥物動力學結果

【0524】藥物動力學結果展示於下表36中。

表36：血漿藥物動力學參數概述

參數(單位) 統計量	式(I)化合物血漿濃度			
	Ensure Plus (進食) (N=18)	Ensure Pudding (進食) (N=18)	全脂牛奶 (進食) (N=17)	高脂餐食 (進食) (N=17)
AUC_{0-tlast} (ng×hr/mL)				
平均值(SD)	36703 (17400)	34077 (11597)	35561 (15866)	55487 (23242)
幾何CV(%)	58	39.7	44.6	41.9
AUC_{0-∞} (ng×hr/mL)				
平均值	45386 (19648)	40037 (9515)	46737 (17395)	63755 (19139)
幾何CV(%)	43.3	23.8	38.8	31
C_{max} (ng/mL)				
平均值(SD)	3090 (1070)	3038 (984)	2835 (1005)	4336 (1938)
幾何CV(%)	39.7	34.9	34.5	53.6
t_{max} (hr)				
中值(min,max)	5.0 (2.0, 10.0)	5.0 (4.0, 6.0)	5.0 (4.0, 7.0)	5.0 (4.0, 7.0)
T_{lag} (hr)				
平均值(SD)	0.38 (0.46)	0.20 (0.25)	0.16 (0.31)	0.29 (0.37)
t_{1/2} (hr)				
平均值(SD)	361 (263)	373 (196)	373 (143)	326 (120)
幾何CV(%)	61.1	48.6	37.1	33.8
CL/F (L/hr)				
平均值(SD)	2.49 (0.956)	2.636 (0.659)	2.427 (0.975)	1.706 (0.526)
幾何CV(%)	41.2	24.8	38.8	31.1
V_z/F (L)				
平均值(SD)	1254 (906)	1414 (720)	1308 (627)	816 (378)
幾何CV(%)	72.7	58.4	61.3	54.9

實例11：式(I)化合物之噴霧乾燥分散劑顆粒配方(SDD-G)

【0525】表37顯示使用根據上文實例3製備之SDD的式(I)化合物之顆粒配方。例示性製造製程顯示於圖22A及圖22B中。

表37：

組分	品質標準	功能	50 mg藥囊		批重(g)
			重量(毫克/ 單位)	% (w/w)	
實例3，SDD	內部	藥物物質	200.0	13.33	40
矽酸鈣(ZEOPHARM 250)	NF	助滑劑	10.0	0.67	2
甘露糖醇(Pearlitol 200SD)	NF / EP / JP	填充劑	832.5	55.5	166.5
微晶纖維素(Avicel PH-102)	NF / EP / JP	填充劑	300.0	20.0	60
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol®) SD711	NF / EP / JP	崩解劑	150.0	10.0	30
硬脂鹽反丁烯二酸鈉	NF / EP / JP	潤滑劑	7.5	0.5	1.5
總計			1500	100.0	300

實例12：式(I)化合物之液體配方1

【0526】表38顯示式(I)化合物游離鹼之液體配方1。例示性製造製程顯示於圖23中。

表38：

組分	品質標準	功能	50 mg/mL口服溶液		批重(g)
			重量 (mg/mL)	% (w/v)	
式(I)化合物FB	內部	藥物物質	50.0	5	20.03
糖精	NF / EP	甜味劑	1.5	0.15	0.61
丁基化羥基甲苯	NF / EP	抗氧化劑	1.7	0.17	0.69
FONA橙味調味劑	NF	調味劑	1.0	0.1	0.41
Labrafac Lipophile WL1349	NF / EP	液體媒劑	至1 mL	94.58	358.87
總計			1 mL	100.0	380.6

實例13：式(I)化合物之液體配方2

【0527】表39顯示式(I)化合物游離鹼之液體配方2。例示性製造製程顯示於圖24中。

表39：

組分	品質標準	功能	50 mg/mL口服溶液		批重(g)
			重量 (mg/mL)	% (w/v)	
式(I)化合物FB	內部	藥物物質	50.0	5	20.17
糖精	NF / EP	甜味劑	1.5	0.15	0.61
丁基化羥基甲苯	NF / EP	抗氧化劑	1.7	0.17	0.68
LABRAFIL M 1944 CS	NF / EP	界面活性劑	200.0	20	80.16
FONA橙味調味劑	NF	調味劑	1.0	0.1	0.40
Labrafac Lipophile WL1349	NF / EP	液體媒劑	至1 mL	74.58	278.68
總計			1 mL	100.0	380.7

實例14：評估不同式(I)化合物原型配方於健康成人個體中之藥物動力學、相對生物可用性、食物影響、安全性及耐受性之I期、開放標記研究。

方法

【0528】此為健康成人個體中之單中心、開放標記、隨機化、單次劑量4期交叉研究，其經設計以調查以下各者之藥物動力學(PK)及安全性：至多4種式(I)化合物液體脂質原型配方(式(I)化合物口服溶液，原型配方，50 mg/mL)、式(I)化合物噴霧乾燥分散劑配方(式(I)化合物噴灑顆粒，25-50 mg)及式(I)化合物，50 mg膠囊(參考)。計劃登記36個個體，分配為3個群體，每個群體12個個體，及6個子群體，每個子群體6個個體。在此6個子群體中之每一者中，6個個體將分至其中在多個進食或禁食狀態下在4個給藥期(給藥期1至4)內投與單次經口劑量之研究性藥品(IMP)的3個子群體之一，或分至其中僅在進食狀態下在2個給藥期(給藥期1及2)中投與單次經口劑量之IMP的3個子群體之一。在各子群體內，個體亦將在給藥期1中投與IMP之第一劑量之前隨機分至以下治療序列之一(表40)：

表40：

子群體	序列	個體數目	給藥期之總數	方案			
				給藥期1	給藥期2	給藥期3	給藥期4
1A	ABEF	3	4	方案A	方案B	方案E	方案F
	BAEF	3	4	方案B	方案A	方案E	方案F
1B	AB	3	2	方案A	方案B	N/A	N/A
	BA	3	2	方案B	方案A	N/A	N/A
2A	ADEF	3	4	方案A	方案D	方案E	方案F
	DAEF	3	4	方案D	方案A	方案E	方案F
2B	AD	3	2	方案A	方案D	N/A	N/A
	DA	3	2	方案D	方案A	N/A	N/A
3A	ACEF	3	4	方案A	方案C	方案E	方案F
	CAEF	3	4	方案C	方案A	方案E	方案F
3B	AC	3	2	方案A	方案C	N/A	N/A
	CA	3	2	方案C	方案A	N/A	N/A

【0529】在知情同意下，個體將同意參與2個研究期或4個研究期。一次置於子群體中，個體接受研究治療之次序將基於以上排程隨機化。

【0530】個體將以根據各子群體內之隨機化排程的次序在至多4個時段內接受至多4個方案。

【0531】可藉由在禁食狀態下或在替代餐食(例如高脂、標準或輕早餐等)之後投藥而在給藥期3及4中研究不同膳食狀態對式(I)化合物之PK的影響。

【0532】提議的方案呈現於下表41中：

表41：

方案	研究性藥品	劑量	投與途徑	膳食狀態
A	式(I)化合物，50 mg 膠囊(參考)	50 mg	口服	進食(Ensure Plus)
B	式(I)化合物口服溶 液，原型配方1，50 mg/mL	50 mg	口服	進食(Ensure Plus)
C	式(I)化合物口服溶 液，原型配方2，50 mg/mL	50 mg	口服	進食(Ensure Plus)
D	式(I)化合物噴灑顆 粒，25-50 mg	50 mg	口服	進食(Ensure Plus)
E	式(I)化合物口服溶 液，原型配方1	100 mg	口服	進食(Ensure Plus)
F	式(I)化合物口服溶 液，噴灑顆粒	50 mg	口服	進食(替代餐食)

研究設計：

【0533】將在給藥期1中之IMP之第一劑量之前至多28天關於參與研究之合格性篩選個體。各研究期將遵循相同研究設計。個體將在投與IMP之前的晚上(第-1天)入住臨床單位。對於給藥期1及2 (方案A及方案B、C或D中之一者)，所有個體將在上午根據隨機化排程在進食狀態下與液體膳食補充劑(Ensure Plus)一起接受式(I)化合物配方。對於給藥期3及4 (方案E及F)，個體將在上午根據隨機化排程在進食狀態下與液體膳食補充劑一起或在替代膳食狀態(禁食或替代餐食)下接受式(I)化合物配方。將在第1天在基於邏輯要求適當的個體之間的時間間隔(大致10分鐘)下進行IMP投與。餐食將跨越時段針對各治療方案標準化。

【0534】個體將呆在臨床單位內直至給藥後36小時，此時其將離開。個體將在給藥後168小時(7天)及336小時(14天)返回至臨床單位進行PK血液樣品及安全性評估。IMP給藥時刻之間的最小清除將為給藥期1與

2之間的14天，及給藥期2與3之間以及給藥期3與4之間的21天或更長時間以容納中期資料審核。

【0535】在最終問診後18至24天將進行電話回訪以確保個體持續健康。

【0536】在所有群體完成給藥期2之後，將進行中期資料審核，在此期間將審核PK及安全性資料，加上任何相關新出現的化學、製造及控制(CMC)穩定性研究資訊，以確定在給藥期3 (方案E)中投與IMP之配方、劑量水準及膳食狀態。在完成給藥期3 (投與方案E)之後將進行類似的中期審核，以確定在給藥期4 (方案F)中投與IMP之配方、劑量水準及膳食狀態。中期決策之標準將基於可用的式(I)化合物PK資料：例如 C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC(0-36)$ 、 F_{rel} 及安全性資料。

計劃之個體數目：

【0537】計劃在6個子群體中登記36個健康男性及女性(非懷孕、非哺乳期)個體，每個子群體6個個體。對於給藥期1及2，此等子群體將在2組中組合以產生3個 $n=12$ 之群體，以針對每個配方變化形式之主要目標靶向各群體中之10個可評估個體的資料。總共18個個體(來自參與給藥期1及2之子群體1A、2A及3A中之每一者之6個)將另外參與給藥期3及4，目標為最少6個可評估個體。若個體已接受IMP且已完成足夠的經計劃PK評估直至針對特定方案之給藥之後336小時(14天)以允許評估研究終點，則該個體將被視為對於該方案可評估。若個體已接受比較下之兩種IMP且具有足夠PK資料直至各方案之後14天以允許評估研究終點，則個體將被視為對於特定比較(例如食物影響、相對生物可用性)可評估。

【0538】將不替換由於IMP相關不良事件(AE)退出之個體。可視需

要在主要研究者(PI)與主辦人達成一致下替換出於其他原因退出之個體，以確保在各研究期結束時可評估個體之數目足夠。可要求給與替換個體來自前述方案之特定配方，以便獲得中期決策所需之可評估個體的最小數目及獲得滿足研究目標比較所需之任何其他方案中的資料，除了將不給與已視為次佳之任何先前給與的IMP。研究中可登記總計至多8個替換個體。可給藥之最大個體數目為總計44個。

【0539】若個體在給藥期2之後自子群體1A、2A或3A退出，則可接受的是用來自子群體1B、2B或3B之個體將其替換，其限制條件為個體簽署同意參與四個治療期之經更新的同意書。由研究者酌情處理，此類個體可能不需要經歷重複篩選程序。

研究持續時間：

【0540】對於登記以在給藥期1至4中之4個獨立時刻接受單次劑量投與的個體(子群體1A、2A及3A)，自篩選直至電話回訪之估計時間為大致15至16週。

【0541】對於登記以僅在給藥期1至2中之2個獨立時刻接受單次劑量投與之個體(子群體1B、2B及3B)，自篩選直至電話回訪之估計時間為大致8至9週。

藥物動力學評估：

【0542】將分析式(I)化合物之血漿濃度資料以由Quotient Sciences最終報導，且由Neurocrine Biosciences, Inc. (NBI)使用Phoenix WinNonlin v8.0或較新版本(Certara USA, Inc., USA)進行中期審核。NBI將負責用於中期審核之PK分析。

【0543】將使用適當非室技術對獲得之濃度時間資料進行PK分析，以在可能及適當的情況下獲得以下PK參數(表42)之估計值：

表42：

T _{lag}	第一可量測(非零)濃度之前的時間
T _{max}	達到最大血漿濃度之時間
C _{max}	最大血漿濃度
AUC _{0-tlast}	自0小時至最後可量測濃度之血漿濃度對時間曲線下面積(AUC)
AUC _{0-inf}	自0小時外推至無限之AUC
AUC _{extrap}	外推超出最後可量測濃度之AUC _{0-inf} 之百分比
λ-z	表觀末期之斜率
T _{1/2}	表觀終末半衰期
CL/F ^a	經口投藥之後的表觀總清除率
Vd/F ^a	基於單次經口投藥之後的面積的表觀分佈體積
MRT	平均滯留時間
MPR AUC _{0-tlast}	基於AUC _{0-tlast} 之代謝物與母體之比
MPR AUC _{0-inf}	基於AUC _{0-inf} 之代謝物與母體之比

口味評估：

【0544】將使用設計用於此目的且視需要針對此特定研究調試之調查表來評估各IMP配方及媒劑(例如Ensure Plus，軟食)的口味。

【0545】調查表將要求個體以6分標度對氣味、甜味、苦味、味道、口感及餘味之可接受性進行評級，及獨立於任何前述配方以5分標度對各IMP配方之整體體驗進行評級。

統計方法：

【0546】將提供所有安全性資料、PK評估及口味調查表資料之描述概述。將不對安全性或口味調查表資料進行假設測試。

給藥期1及2-分別對於各群體

相對生物可用性

【0547】將對自然對數轉換之式(I)化合物PK參數(AUC(0-tlast)、AUC(0-inf)及Cmax)進行統計建模，以使用混合效應模型(以針對方案、時段及序列之項作為固定效應及以序列內之個體作為隨機效應)評估相對

生物可用性(Frel)。將呈現所關注之相關比較，亦即以下各者之間的幾何平均比(GMR)及90%信賴區間(CI)：原型配方(式(I)化合物口服溶液，原型配方1，50 mg/mL，例如實例12；式(I)化合物口服溶液，原型配方2，50 mg/mL，例如實例13；及式(I)化合物噴灑顆粒，25-50 mg，例如實例11 [分別為方案B、C及D])中之每一者與式(I)化合物，50 mg膠囊，例如實例9 (參考；方案A)。

所有給藥期(給藥期1至4)

食物影響

【0548】將對式(I)化合物PK參數AUC(0-tlast)、AUC(0-inf)及Cmax進行統計建模以評估食物影響(若相關)。使用混合效應模型(以針對膳食狀態(及餐食類型，若可行)之項作為固定效應及以個體作為隨機效應)分析自然對數轉換之PK參數的生物可用性。將呈現所關注之相關比較的幾何平均比及90% CI，其中該比係定義為禁食/進食或測試餐食/參考餐食(若可行)。

相對生物可用性

【0549】將對自然對數轉換之式(I)化合物PK參數(AUC(0-tlast)、AUC(0-inf)及Cmax)進行統計建模，以使用混合效應模型(以針對方案之項作為固定效應及以個體作為隨機效應)評估相對生物可用性。將呈現所關注之相關比較，亦即原型配方(方案E及F，在完成給藥期2及3之後藉由中期檢閱測定之IMP)中之每一者與式(I)化合物，50 mg膠囊(參考；方案A)之間的幾何平均比及90% CI。

結果

【0550】初步PK資料概述於下表43中：

表43：來自給藥期1及2之初步資料

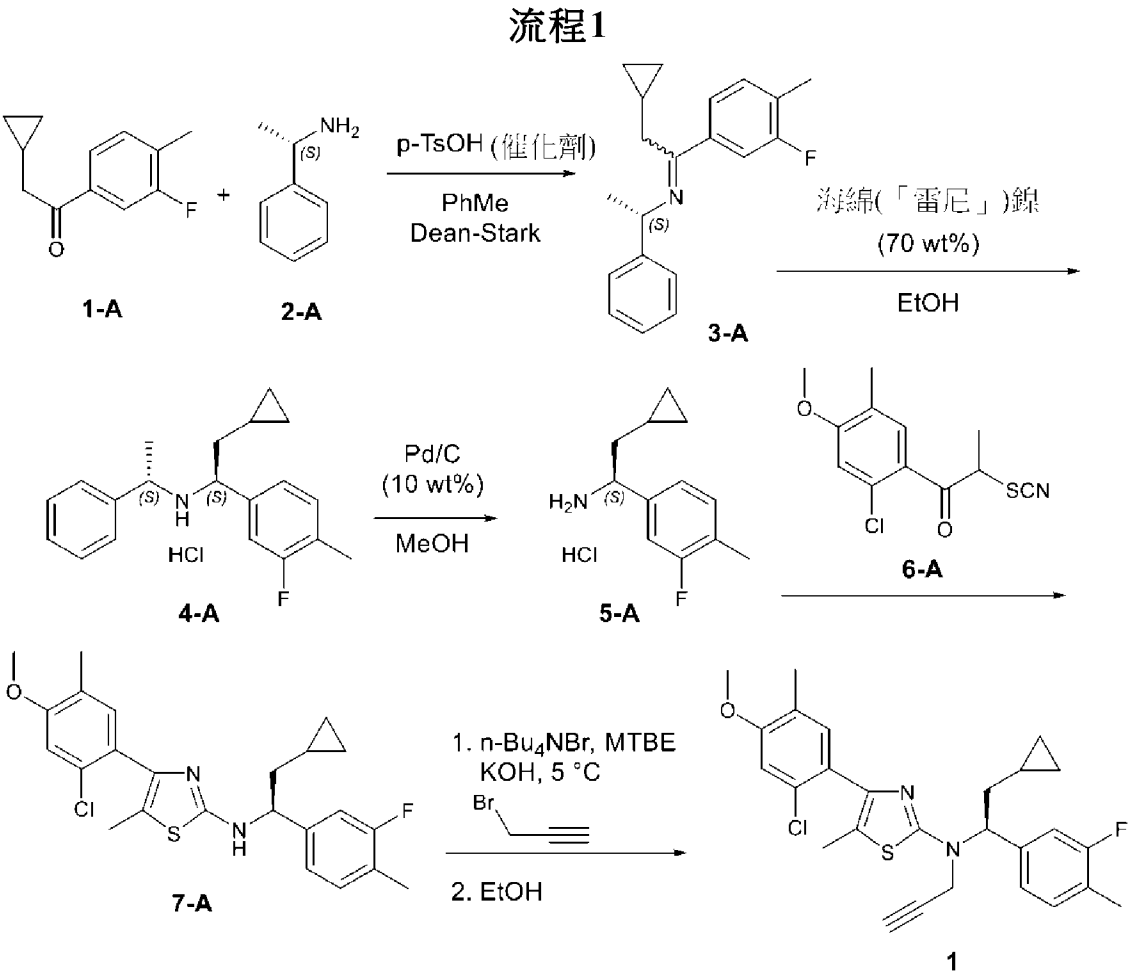
	A-參考	B-口服溶液1	C-口服溶液2	D- SDD顆粒
N	35	12	12	12
Tmax * (h)	5 (2,6)	6 (5,7)	5 (5,7)	5 (5,7)
Cmax (ng/ml)	1361 (33)	790 (31)	1082 (46)	1075 (35)
AUC36 (h*ng/ml)	9452 (30)	5556 (34)	7582 (37)	6691 (41)

*針對AUC及Cmax之幾何平均值/CV%；針對Tmax之中值

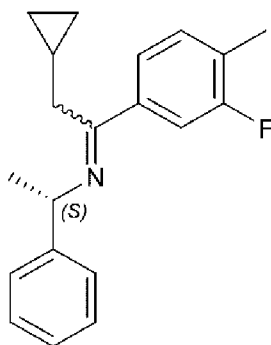
實例15.式(I)化合物結晶游離鹼形式I

實例15A

流程1：製備4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔-1-基)-2-噻唑胺(式(I)化合物，形式I)



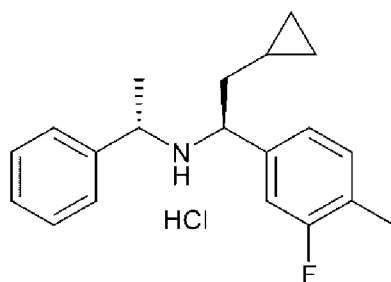
步驟1：製備(*S*)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)-*N*-(1-苯乙基)乙-1-亞胺
(化合物3-A)



化合物3-A

【0551】將2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-酮(1-A，150.7 kg，1當量，呈甲苯中之27.6% w/w溶液形式，實例15C)、(*S*)-(-)-1-苯乙胺(2-A，112.9 kg，1.19當量)及對甲苯磺酸(7.4 kg，0.05當量)之混合物在110-120℃下在以Dean-Stark構形安裝之反應器中回流23-25小時。接著在125-135℃下於大氣壓下移除溶劑，直至蒸餾停止且添加一部分甲苯(275 kg，2.24 w/w)以獲得懸浮液。將懸浮液在110-120℃下回流23-25小時。將混合物冷卻至22℃且用NH₄Cl水溶液(10%，301.2 kg，0.72當量)洗滌兩次且用NaHCO₃水溶液(5%，301.2 kg，0.23當量，檢查pH 8-9)洗滌一次。在125-135℃及大氣壓下移除溶劑至256 L之目標體積，經矽藻土過濾混合物，用甲苯(25 kg)洗滌濾餅。含有化合物3-A之所得混合物不經分離而直接用於下一步驟。產率係藉由校正樣品之LOD及GC-FID純度來測定(208.4 kg，90.0%校正，0.89%化合物2-A)。EI-MS: 294.1 [M-H]⁺，190.1 [M-C₆H₅CH(CH₃)]⁺，105.1 [C₆H₅CH(CH₃)]⁺。

步驟2：製備(*S*)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)-*N*-((*S*)-1-苯乙基)乙-1-胺鹽酸鹽(化合物4-A)

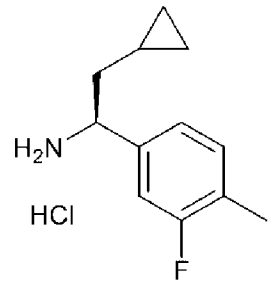


化合物4-A

【0552】將海綿鎳催化劑(144 kg，0.70 w/w，以水中之50% w/w懸浮液顯示運送)添加至氫化反應器，該氫化反應器配備有能夠自內部質量頂部移除材料之汲取管，從而使引入之水的量最小化。丟棄上清液，添加乙醇(329.3 kg，1.58 w/w，無水)，攪拌懸浮液且接著使其沈降。再重複此過程四次且檢查上清液之Karl Fisher (KF)($\leq 1\%$ H₂O w/w)。將化合物3-A (208.4 kg，1當量，呈甲苯中之62.6%溶液形式)添加至氫化反應器中之混合物中，且乙醇(387.6 kg，1.86 w/w)用於將添加燒瓶沖洗至氫化反應器中。氫化反應器用氮氣(2巴)加壓/減壓兩次且用氮氣(5巴)加壓/減壓兩次，接著用氮氣(9.8-10.2巴)加壓，且加熱至33-37°C且攪拌17-19小時。該系統用氮氣(1巴)減壓/加壓三次且懸浮液經過濾且用乙醇(493.8 kg，2.37 w/w)洗滌三次。添加HCl (濃，83.4 kg，1.07當量)且將混合物在20-24°C下攪拌25-35分鐘。混合物係藉由在78-80°C及大氣壓下蒸餾以移除水來濃縮，餾出物目標體積為1167 L (5.6 L/kg，化合物3-A)且檢查溶液之KF ($\leq 1.5\%$ H₂O w/w)。將混合物在48-52°C下攪拌55-65分鐘，接著在68-72°C下攪拌55-65分鐘，接著以12°C/h之速率冷卻至20-24°C且攪拌25-35分鐘，接著以10°C/h之速率冷卻至0-4°C且攪拌55-65分鐘。過濾懸浮液，將濾餅用預冷卻乙醇(329.2 kg，1.58 w/w，0°C)洗滌兩次，且在40°C下乾燥收集之固體，獲得化合物4-A (156.5 kg，66.4%未校正)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.33 - -0.06 (m, 2 H) 0.11 - 0.31 (m,

3 H) 1.57 (d, $J=6.57$ Hz, 3 H) 1.95 (br t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 2.26 (d, $J=1.26$ Hz, 3 H) 3.68 (br d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 3.92 (br t, $J=6.44$ Hz, 1 H) 6.98 (dd, $J=7.71, 1.14$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.37 - 7.50 (m, 5 H). ESI-MS: 298.2 m/z $[M+H]^+$ 。

步驟3：製備(S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(化合物5-A)

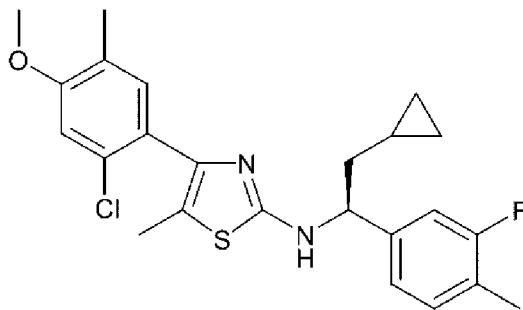


化合物5-A

【0553】將化合物4-A (156.5 kg，1.00當量)及Pd/C (7.8 kg，10% Pd基礎)添加至惰性化氫化反應器。反應器接著用氮氣(2巴)加壓/減壓兩次且接著添加甲醇(494.5 kg，3.16 w/w)。反應器用氮氣(2巴)減壓/加壓三次，接著用氫氣(5巴)減壓/加壓三次，用氫氣(9.8-10.2巴)加壓，加熱至58-62℃且攪拌7-9小時。將反應混合物冷卻至20-24℃。反應器用氮氣(1巴)減壓/加壓三次且將懸浮液過濾且用甲醇(492.9 kg，3.15 w/w)洗滌三次。將溶液在63-67℃及大氣壓下濃縮至1408 L (9.0 L/kg 化合物4-A)之餾出物目標體積。添加正庚烷(1173.8 kg，7.5 w/w)且將混合物在65-80℃及大氣壓下以Dean-Stark構形回流，以移除甲醇。將懸浮液冷卻至31-35℃且過濾，將濾餅用正庚烷(147.1 kg，0.94 w/w)洗滌，且在40℃下乾燥固體(101.0 kg，93.8%未校正，99.2% *ee*)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.12 - 0.14 (m, 2 H) 0.26 - 0.42 (m, 2 H) 0.44 - 0.55 (m, 1 H) 1.70 - 1.83 (m, 2 H) 2.23 (d, $J=1.52$ Hz, 3 H) 4.24 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.40 (dd, $J=10.99, 1.39$ Hz, 1

H). ESI-MS: 194.2 $[M+H]^+$, 177.0 $[M-NH_2]^+$ 。

步驟4：製備(*S*)-4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-*N*-(2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基)-5-甲基噻唑-2-胺(化合物7-A)

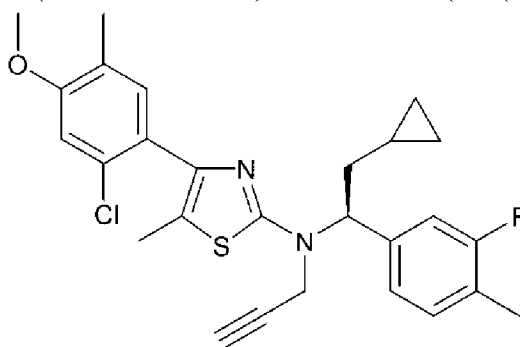


化合物7-A

【0554】將正庚烷(146 kg)、水(142 kg)、化合物5-A (57.4 kg)及氫氧化鈉水溶液(30% w/w, 41.0 kg)之混合物在一起攪拌。分配該等層，且移除水層。有機層用水(170 kg)洗滌且分配該等層。使用正庚烷(40 kg)沖洗來留出有機層且將正庚烷(145 kg)及1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-2-硫氰基丙-1-酮 (6-A, 66.1 kg)添加至反應器中且加熱至85°C。含有化合物5-A之游離鹼的先前留出之有機層在84-85°C下添加至反應器中且用正庚烷(20 kg)沖洗。將所得混合物在83°C下攪拌2小時。隨後，藉由在55°C下之四次放拿(put-and-take)添加/真空蒸餾甲醇(180 kg)將溶劑轉變為甲醇，其中反應器中剩餘之目標體積為287 L。將懸浮液冷卻至5°C且經4小時於5-10°C下添加水(570 kg)，其中極緩慢地添加前60 kg。懸浮液在°C下老化2小時且接著藉由過濾分離，且用甲醇/水之混合物(91/115 kg)，且接著用甲醇/水之混合物(134/57 kg)洗滌。將黃色固體在25°C及1毫巴下乾燥17小時，接著在40°C及1毫巴下乾燥22小時，獲得化合物7-A (97.4 kg, 87.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.01 - 0.14 (m, 2 H) 0.29 - 0.42 (m, 2 H) 0.61 - 0.73 (m, 1 H) 1.47 (dt, *J*=13.83,

6.85 Hz, 1 H) 1.76 (dt, $J=13.89$, 7.20 Hz, 1 H) 2.00 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.19 (d, $J=1.01$ Hz, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.54 (q, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=0.76$ Hz, 1H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.89 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H). ESI-MS: 445.3 m/z $[M+H]^+$ 。

步驟5：製備4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔-1-基)-2-噻唑胺(式(I)化合物)



式(I)化合物

【0555】將MTBE (279 kg)、溴化四正丁基銨(10.5 kg)及化合物7-A (95.4 kg)之混合物在60°C 外部溫度下加熱30分鐘且接著冷卻至0°C。在0-5°C下添加氫氧化鉀水溶液(52.4% w/w, 364 kg)及炔丙基溴(39.4 kg, 呈甲苯中之80% w/w溶液形式, 1.19當量)且將雙相混合物在劇烈攪拌下於4-6°C下老化14.5小時。隨後, 添加水(191 kg)且排出水層。在20°C下將有機層用水(382 kg)洗滌兩次且用乙酸水溶液(5.26% w/w, 190 kg)洗滌一次。將混合物精緻過濾, 用乙醇(11 kg)沖洗且接著藉由在25-30°C (對於第一循環)且接著35-40°C下之3次放拿添加/真空蒸餾乙醇(300 kg)將溶劑轉變為乙醇, 其中反應器中剩餘之各循環之目標體積為250 L。添加乙醇(164 kg)且將混合物在60°C 外部下加熱0.5小時, 隨後將其於1小時內冷卻至25°C 且用真實的式(I)化合物(0.340 kg)接種, 該化合物可如下文實例15B中所述地製備。將懸浮液老化5小時, 在2小時內冷卻至0°C, 老化12

小時，過濾且用預先冷卻至0℃之乙醇(各24 kg)洗滌兩次。將白色固體在40℃及1毫巴下乾燥19小時，以產生80.15 kg式(I)化合物，形式I (77.2%產率)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.14 (qt, *J*=8.59, 4.42 Hz, 2 H) 0.29 - 0.48 (m, 2 H) 0.61 - 0.82 (m, 1 H) 1.89 (dt, *J*=14.08, 6.98 Hz, 1 H), 2.07 (br d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.20 (d, *J*=1.01 Hz, 3 H) 3.11 (t, *J*=2.27 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.94 - 4.22 (m, 2 H) 5.26 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.10 - 7.36 (m, 4 H). ESI-MS: 483.2 *m/z* [M+H]⁺。

【0556】結晶游離鹼式(I)化合物，形式I之結晶度係藉由XRPD (圖25，表44)確認且藉由DSC (圖26)進一步支持，表明結晶化合物在約84.4℃ (71.9 J/g)處開始熔融。結晶游離鹼之TGA展現歸因於溶劑/H₂O之約0.6%重量損失。

表44.式(I)化合物結晶游離鹼形式I之XRPD峰值資料

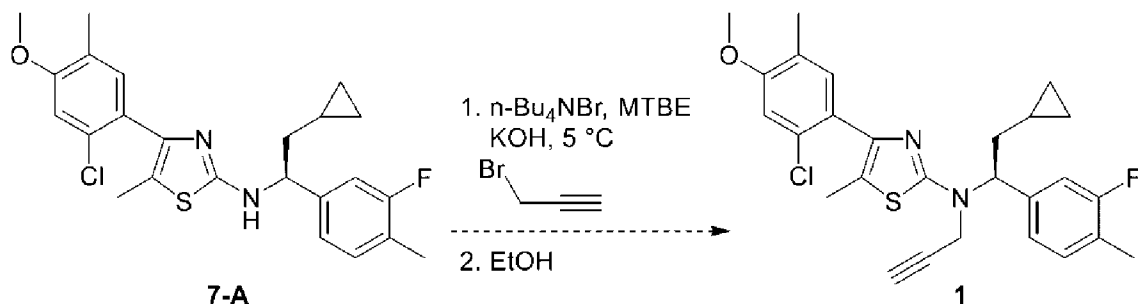
2θ (°)	高度(cps)
5.901(15)	1221(101)
10.367(11)	1280(103)
11.762(13)	1377(107)
12.582(11)	1591(115)
13.802(2)	7326(247)
14.1541(16)	20179(410)
15.173(14)	449(61)
15.854(7)	2906(156)
16.746(5)	5113(206)
18.366(7)	1171(99)
19.586(2)	27789(481)
20.100(4)	10759(299)
20.794(4)	5441(213)
21.730(5)	7125(244)
22.239(7)	10370(294)
23.056(11)	3482(170)

2θ (°)	高度(cps)
23.714(7)	2300(138)
24.115(7)	8402(265)
25.666(4)	26173(467)
26.296(6)	1505(112)
26.752(4)	9919(288)
27.264(7)	1016(92)
27.874(7)	2092(132)
28.623(3)	10560(297)
29.546(6)	5811(220)
30.025(3)	2248(137)
30.737(10)	1333(105)
31.017(19)	1406(108)
31.588(10)	2292(138)
31.809(8)	2212(136)
32.126(13)	593(70)
33.200(16)	839(84)
33.613(13)	2996(158)
33.914(13)	1156(98)
34.276(16)	1008(92)
34.564(12)	1056(94)
35.397(18)	816(82)
36.073(10)	1928(127)
36.67(3)	562(68)
37.347(9)	1553(114)
37.776(12)	1573(114)
39.070(7)	1890(125)
39.743(15)	1042(93)
40.643(9)	2808(153)
41.106(8)	1107(96)
41.984(11)	2686(150)
42.376(16)	986(91)
42.901(16)	492(64)
43.543(10)	4744(199)
44.419(16)	2810(153)

實例15B

製備4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1*S*)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯

基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔-1-基)-2-噻唑胺(式(I)化合物，晶種批料)

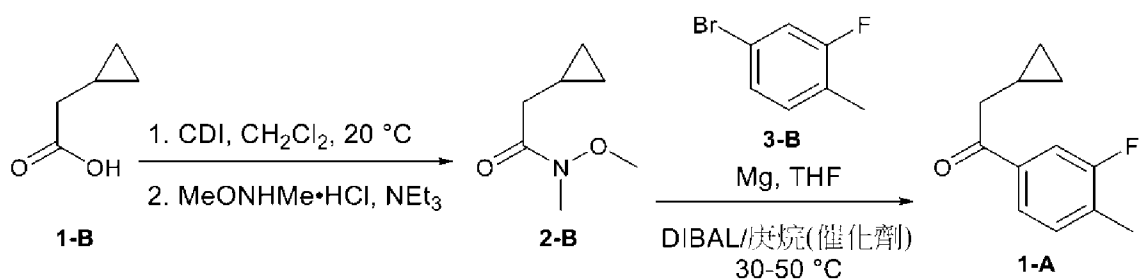


【0557】將冷卻至0℃之MTBE、溴化四正丁基銨及化合物7-A之混合物用氫氧化鉀水溶液及炔丙基溴處理，將溫度維持於0-5℃。將所得雙相混合物在4-6℃下老化23小時。隨後，添加水及MTBE且排出水層。在20℃下將有機層用水洗滌兩次且用乙酸水溶液洗滌一次。添加乙醇且接著藉由35-40℃下之3次放拿添加/真空蒸餾乙醇將溶劑轉變為乙醇，容器中剩餘各循環之目標體積，除了第三循環，其中將混合物濃縮至乾燥。將乙醇添加至容器且將混合物在60℃外部下加熱0.5小時，隨後將其於1小時內冷卻至20℃且老化18小時，得到懸浮液。將懸浮液冷卻至0℃，老化6小時，過濾且用預先冷卻至0℃之乙醇洗滌兩次，獲得固體。將固體在40℃下於真空中乾燥，獲得式(I)化合物。

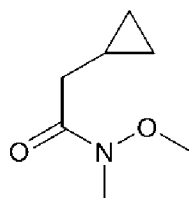
實例15C

流程2：製備2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-酮(化合物1-A)

流程2



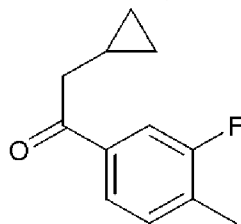
步驟1：製備2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(化合物2-B)



化合物2-B

【0558】將1,1'-羰基二咪唑(152.6 kg，1.01當量)於DCM (682 kg，513 L，7.3 w/w相對於2-環丙基乙酸)中之懸浮液經至少1小時用2-環丙基乙酸(1-B，93.6 kg，1當量)於DCM (248 kg，186 L，2.65 w/w)中之溶液處理，將溫度保持於 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 且補償顯著起泡。將所得混合物在 22°C 下攪拌15分鐘且接著逐份添加*N,O*-二甲基羥胺 $\cdot\text{HCl}$ (93.3 kg，1.03當量)，將溫度保持於 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 。隨後，在 $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 下將三乙胺(46.4 kg，0.49當量)添加至攪拌混合物。將所得混合物在 22°C 下攪拌至少1小時。將混合物用 KHSO_4 溶液(0.24 M，357.1 kg，0.09當量)洗滌一次，用 KHSO_4 溶液(0.40 M，365.4 kg，0.15當量)洗滌一次，用 KHSO_4 溶液(0.80 M，384.5 kg，0.30當量)洗滌一次，且用 NaHCO_3 溶液(0.60 M，393.1 kg，0.24當量)洗滌一次。藉由三次放拿THF (166.6 kg，1.78 w/w)及真空蒸餾($50\text{-}60^{\circ}\text{C}$ ，至最小體積/直至蒸餾停止)移除殘餘DCM。添加THF (333.2 kg，3.56 w/w)且產率係藉由校正樣品之LOD及GC-FID純度來測定(131.5 kg，98.2%校正)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -0.01 - 0.03 (m, 2H) 0.32 - 0.36 (m, 2H) 0.81 - 0.90 (br m, 1H) 2.18 (d, $J=6.80$ Hz, 2H) 2.97 (s, 3 H) 3.53 (s, 3H). ESI-MS: 144.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2：製備2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-酮(化合物1-A)



化合物1-A

【0559】將Mg (切屑，28.6 kg，1.37當量)懸浮於THF (244.7 kg，2.0 w/w)中且在30°C下逐滴添加DIBAL-H (1 M於正庚烷中，18.9 kg，0.03當量)。將所得混合物在30°C下攪拌至少10分鐘且接著經至少30分鐘在30-50°C下添加4-溴-2-氟-1-甲基苯(3-B，純，21.1 kg，0.13當量)。隨後，在30-50°C下經3小時或更長時間用4-溴-2-氟-1-甲基苯(3-B，191.6 kg，1.18當量)於THF (414.5 kg, 3.37 w/w)中之溶液處理混合物。將混合物在30°C下攪拌至少1小時。隨後，在15-25°C下經至少1小時用2-環丙基-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺(2-B，123.0 kg，1當量，THF中之25.9% w/w溶液)處理混合物。將所得混合物在20-25°C下攪拌至少1小時。接著在10-25°C下用HCl水溶液(3 M，10.3% w/w，668.9 kg，2.24當量)處理攪拌混合物且將所得混合物攪拌至少2小時(檢查pH 3.0-3.5)。分離該等層，且將水層與庚烷(290.3 kg，2.36 w/w)合併。分離該等層，且將有機層用NaHCO₃溶液(0.63 M，211.6 kg，0.15當量)洗滌一次且用NaCl溶液(2.57 M，213.0 kg，0.55當量)洗滌一次。如下移除殘餘溶劑：藉由58-62°C下之真空蒸餾直至蒸餾停止，且接著藉由107-117°C下之一次放拿甲苯(275.5 kg，2.24 w/w)直至蒸餾停止。添加甲苯(275.5 kg，2.24 w/w)且產率係藉由校正樣品之LOD及GC-FID純度來測定(150.7 kg，91.3%校正)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.07 - 0.21 (m, 2 H) 0.40 - 0.54 (m, 2 H) 1.02 (ttt, *J*=8.16, 8.16, 6.68, 6.68, 4.86, 4.86 Hz, 1 H) 2.30 (d, *J*=1.77 Hz, 3 H) 2.91 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 7.44 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.57 - 7.78 (m, 2 H). ESI-MS: 193.1 [M+H]⁺。

實例16：式(I)化合物結晶甲苯磺酸鹽形式1

【0560】將大致20 mg式(I)化合物稱取至小瓶中。使用正排量吸

管，將250 μL溶劑(IPA)連同攪拌棒添加至小瓶。將小瓶置於Reacti-Therm混合器上之鋁塊中且加熱至60℃後維持約1小時。將莫耳當量之對甲苯磺酸添加至小瓶(20 μL之2 M水溶液)且將其攪拌。將樣品緩慢冷卻至室溫，連同輕微氮氣用於蒸發。收集沈澱物，使其乾燥隔夜，且接著藉由XRPD、DSC及TGA分析。

【0561】結晶甲苯磺酸鹽形式1之結晶度係藉由XRPD (圖27，表45)確認且藉由DSC (圖28)進一步支持，表明結晶化合物在約156℃ (22.2 J/g)處開始熔融。結晶化合物之TGA提供於圖28中，且展現歸因於溶劑/H₂O之約0.5%重量損失。

表45.式(I)化合物結晶甲苯磺酸鹽形式1之XRPD峰值資料

2θ (°)	高度(cps)
8.112(9)	957(89)
9.124(2)	12296(320)
9.471(2)	4519(194)
10.525(3)	8507(266)
11.316(3)	10211(292)
13.182(5)	6158(227)
13.494(6)	1598(115)
14.249(9)	2197(135)
15.208(9)	1746(121)
15.711(7)	1437(109)
16.252(5)	5723(218)
16.692(3)	3848(179)
17.540(4)	1578(115)
19.031(6)	6774(238)
19.265(4)	6491(233)
19.499(10)	3152(162)
20.401(3)	8581(267)
20.656(4)	3040(159)
21.142(3)	11498(310)
21.703(6)	4979(204)
21.870(11)	5331(211)

2θ (°)	高度(cps)
22.277(5)	3701(176)
22.769(3)	10159(291)
23.297(3)	14954(353)
23.532(4)	3597(173)
23.810(3)	9590(283)
24.73(2)	2325(139)
25.47(4)	1704(119)
26.087(5)	2413(142)
26.71(3)	422(59)
27.210(6)	1648(117)
27.593(5)	2825(153)
28.472(4)	6417(231)
29.51(3)	1423(109)
29.98(3)	849(84)
30.63(6)	1262(103)
30.77(3)	1121(97)
31.577(3)	5563(215)
32.74(4)	874(85)
33.73(4)	1111(96)
34.415(13)	2054(131)
34.799(11)	706(77)
35.139(15)	1320(105)
35.682(16)	1028(93)
38.39(4)	751(79)
39.743(17)	1790(122)
40.219(16)	762(80)
41.23(3)	925(88)
43.16(3)	1540(113)
44.288(12)	1142(98)

其他實施例

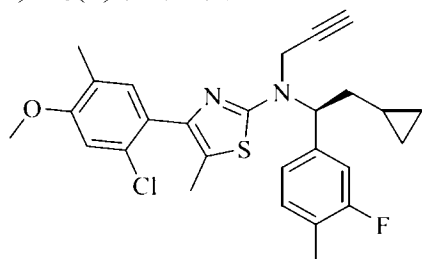
【0562】應理解，前述描述意欲說明且不限制本發明之範疇，其由所附申請專利範圍之範疇界定。其他態樣、優點及修改屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種呈口服溶液劑型之醫藥組合物，其包含：

(a)式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)糖精；

(c)丁基化羥基甲苯；

(d)調味劑；以及

(e)中鏈三酸甘油酯。

【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含按游離鹼之重量計約1 w/v%至約50 w/v%之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含按該游離鹼之重量計約1 w/v%至約10 w/v%之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含按該游離鹼之重量計約5 w/v%之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.01 w/v%至約1.5 w/v%之糖精。

【第6項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.1 w/v%至約0.5 w/v%之糖精。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.15 w/v%之糖精。

【第8項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.01 w/v%至約1.5 w/v%之丁基化羥基甲苯。

【第9項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.1 w/v%至約0.5 w/v%之丁基化羥基甲苯。

【第10項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯。

【第11項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.01 w/v%至約0.5 w/v%之該調味劑。

【第12項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之該調味劑。

【第13項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約0.10 w/v%之該調味劑。

【第14項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該調味劑係選自FONA 橙味調味劑(orange flavor)、FONA Juicy Flavor、FONA Grape Flavor、Firmenich SA Lemon Flavor、Firmenich Tetrarome Orange Flavor、IFF Cherry Flavor及IFF Grape Flavor。

【第15項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該調味劑為FONA橙味調味劑。

【第16項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約50 w/v%至約99.9 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第17項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約92 w/v%至約97 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第18項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約94.6 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第19項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該中鏈三酸甘油酯為Labrafac Lipophile WL1349。

【第20項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其進一步包含界面活性劑。

【第21項】

如請求項20之醫藥組合物，其包含約1 w/v%至約50 w/v%之該界面活性劑。

【第22項】

如請求項20之醫藥組合物，其包含約10 w/v%至約30 w/v%之該界面活性劑。

【第23項】

如請求項20之醫藥組合物，其包含約20 w/v%之該界面活性劑。

【第24項】

如請求項20之醫藥組合物，其中該界面活性劑係選自油醯基聚乙二醇-6甘油酯、亞油醯基聚乙二醇-6甘油酯、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、維生素E聚乙二醇丁二酸酯、月桂酸聚乙二醇甘油酯、月桂醯基聚乙二醇-32甘油酯、月桂基硫酸鈉、泊洛沙姆、玉米油PEG-6酯及氫化棕櫚/棕櫚仁油PEG-6酯。

【第25項】

如請求項20之醫藥組合物，其中該界面活性劑為油醯基聚乙二醇-6甘油酯。

【第26項】

如請求項24之醫藥組合物，其中該油醯基聚乙二醇-6甘油酯為LABRAFIL M 1944 CS。

【第27項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約70 w/v%至約80

w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第28項】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其包含約75 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第29項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之糖精；

(c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之調味劑；及

(e)約92 w/v%至約97 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第30項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.15 w/v%之糖精；

(c)約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.1 w/v%之調味劑；及

(e)約94.6 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第31項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

- (a)按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；
- (b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之糖精；
- (c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之丁基化羥基甲苯；
- (d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之調味劑；
- (e)約15 w/v%至約25 w/v%之界面活性劑；及
- (f)約70 w/v%至約80 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第32項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

- (a)按該游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；
- (b)約0.15 w/v%之糖精；
- (c)約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯；
- (d)約0.1 w/v%之調味劑；
- (e)約20 w/v%之界面活性劑；及
- (f)約75 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第33項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

- (a)按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-

炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之糖精；

(c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之FONA橙味調味劑；及

(e)約92 w/v%至約97 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第34項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.15 w/v%之糖精；

(c)約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.1 w/v%之FONA橙味調味劑；及

(e)約94.6 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第35項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約4 w/v%至約6 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之糖精；

(c)約0.1 w/v%至約0.2 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.05 w/v%至約0.2 w/v%之FONA橙味調味劑；

(e)約15 w/v%至約25 w/v%之油醯基聚乙二醇-6甘油酯；及

(f)約70 w/v%至約80 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第36項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：

(a)按該游離鹼之重量計，約5 w/v%之4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙-2-炔基-1,3-噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)約0.15 w/v%之糖精；

(c)約0.17 w/v%之丁基化羥基甲苯；

(d)約0.1 w/v%之FONA橙味調味劑；

(e)約20 w/v%之油醯基聚乙二醇-6甘油酯；及

(f)約75 w/v%之中鏈三酸甘油酯。

【第37項】

如請求項1至4及29至36中任一項之醫藥組合物，其包含游離鹼形式之該式(I)化合物。

【第38項】

如請求項1至4及29至36中任一項之醫藥組合物，其以單位劑型調配，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按該游離鹼之重量計約5 mg/mL至約200 mg/mL之量存在。

【第39項】

如請求項38之醫藥組合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按該游離鹼之重量計約75 mg/mL至約150 mg/mL之量存在。

【第40項】

如請求項38之醫藥組合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽係以按該游離鹼之重量計約50 mg/mL之量存在。

【第41項】

如請求項38之醫藥組合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以按該游離鹼之重量計約100 mg/mL之量存在。

【第42項】

一種製備如請求項1至41中任一項之醫藥組合物之方法，其包含：

(a)混合中鏈三酸甘油酯與糖精；

(b)混合步驟(a)之混合物與丁基化羥基甲苯及調味劑；

(c)混合式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與步驟(b)之混合物；及

(d)混合步驟(c)之混合物與額外部分的中鏈三酸甘油酯。

【第43項】

一種如請求項1至41中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造治療有需要的個體之先天性腎上腺增生(CAH)的醫藥品。

【第44項】

如請求項43之用途，其中該個體同時接受一劑糖皮質激素。

【第45項】

如請求項44之用途，其中該糖皮質激素係選自皮質醇(氫皮質酮)、可體松(cortisone)、普賴蘇(prednisone)、普賴蘇穠(prednisolone)、甲普賴蘇穠(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、乙酸氟氫可體松及乙酸去氧皮質固酮。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該糖皮質激素為皮質醇(氫皮質酮)。

【第47項】

如請求項44之用途，其中該治療包含降低向該個體投與之該糖皮質激素之劑量。

【第48項】

如請求項47之用途，其中在投與該醫藥組合物之時段之後，該個體之該糖皮質激素劑量降低了小於約20%，其中該糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與該醫藥組合物之前的該糖皮質激素劑量。

【第49項】

如請求項47之用途，其中在投與該醫藥組合物之時段之後，該個體之該糖皮質激素劑量降低了約20%至約50%，其中該糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與該醫藥組合物之前的該糖皮質激素劑量。

【第50項】

如請求項47之用途，其中在投與該醫藥組合物之時段之後，該個體之該糖皮質激素劑量降低了約10%，其中該糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與該醫藥組合物之前的該糖皮質激素劑量。

【第51項】

如請求項47之用途，其中在投與該醫藥組合物之時段之後，該個體之該糖皮質激素劑量降低了大於約50%，其中該糖皮質激素劑量之降低係相對於在投與該醫藥組合物之前的該糖皮質激素劑量。

【第52項】

如請求項43之用途，其中該醫藥組合物係向處於進食狀態之該個體投與。

【第53項】

如請求項43之用途，其中該個體為小兒個體。

【第54項】

如請求項53之用途，其中該小兒個體為小於或等於六歲。

【第55項】

如請求項53之用途，其中該小兒個體為大於六歲且小於十一歲。

【第56項】

如請求項53之用途，其中該小兒個體為大於十歲且小於十五歲。

【第57項】

如請求項53之用途，其中該小兒個體為大於十四歲且小於十九歲。

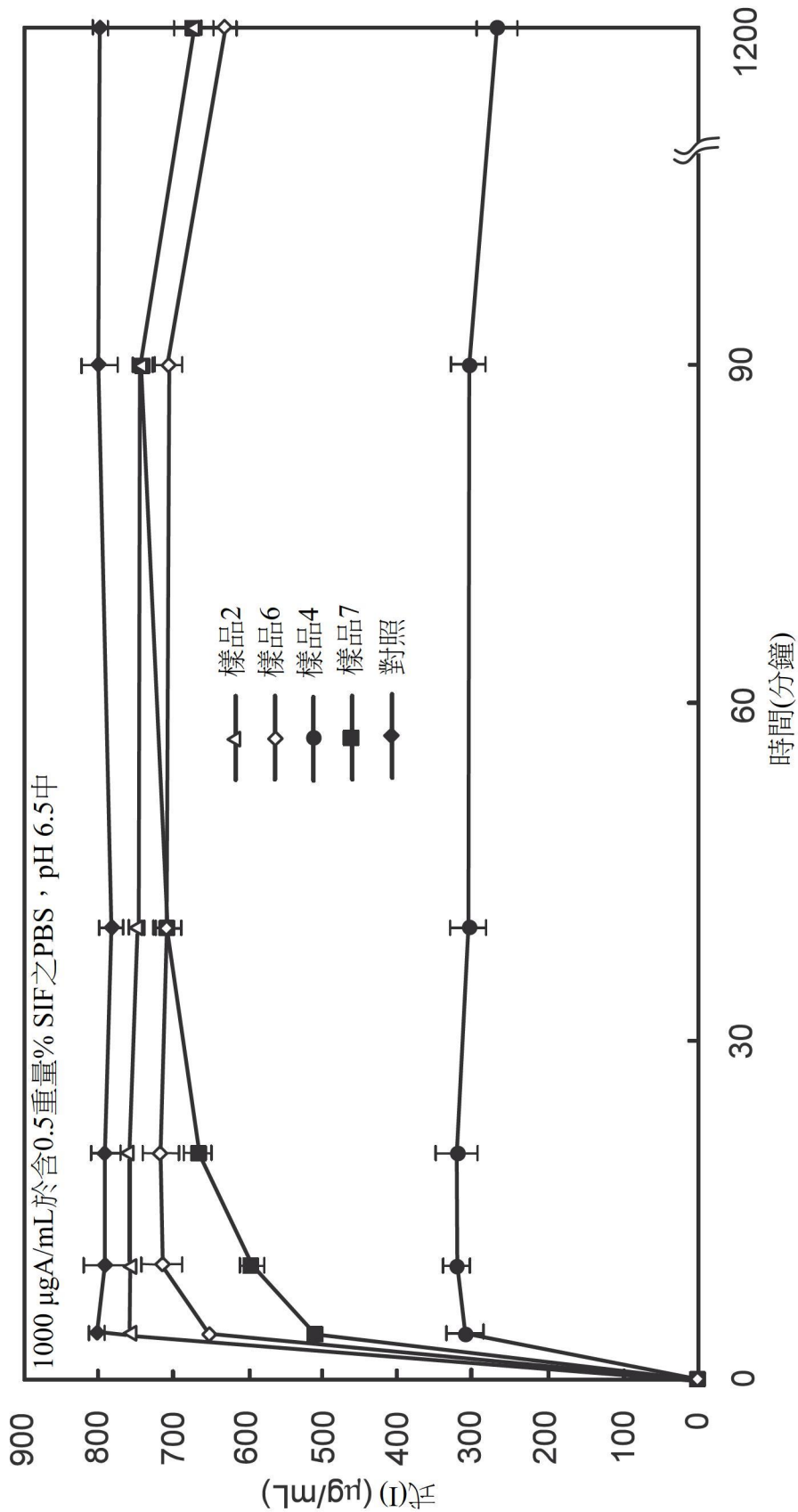
【第58項】

如請求項53之用途，其中該個體為女性。

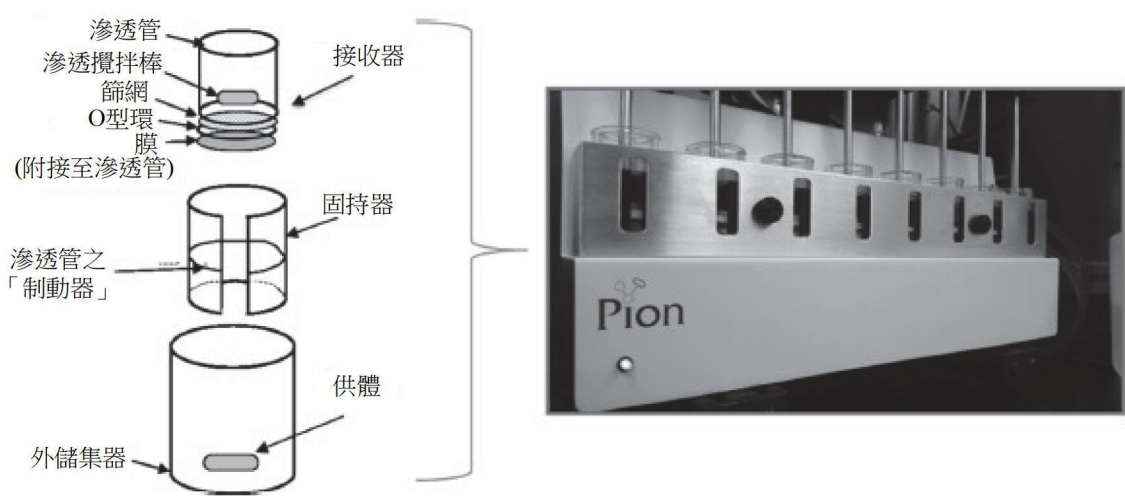
【第59項】

如請求項53之用途，其中該個體為男性。

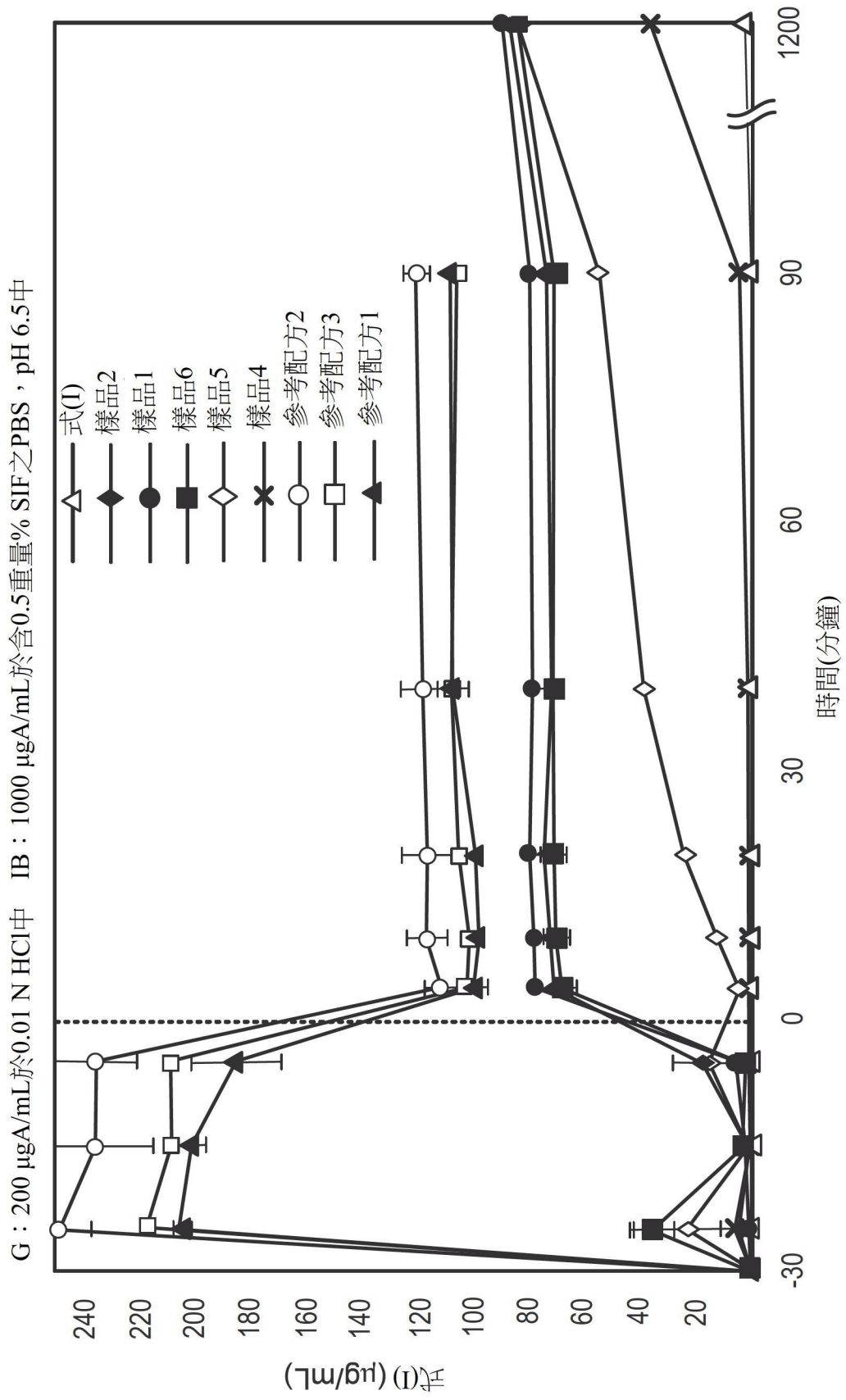
【發明圖式】



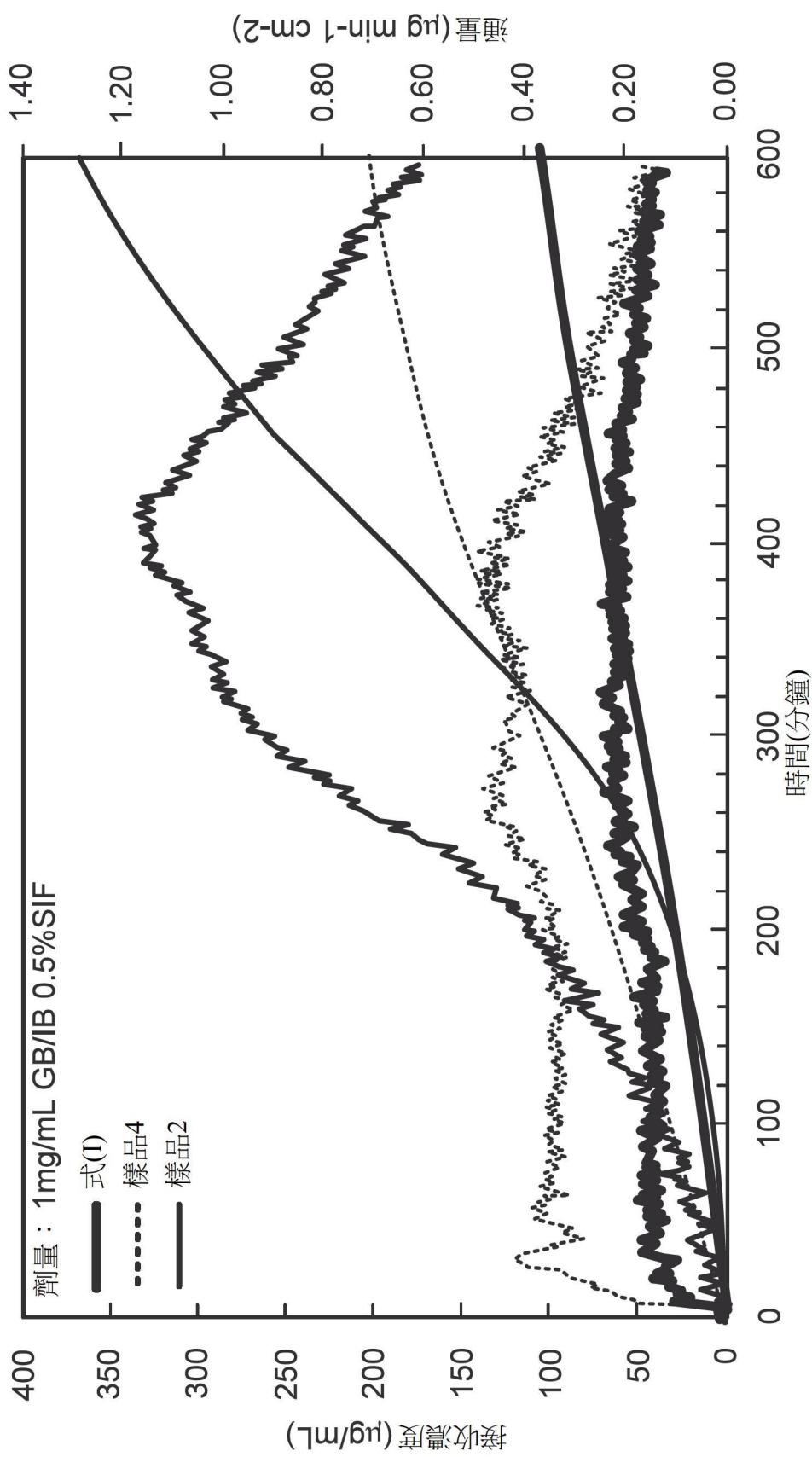
【圖1】



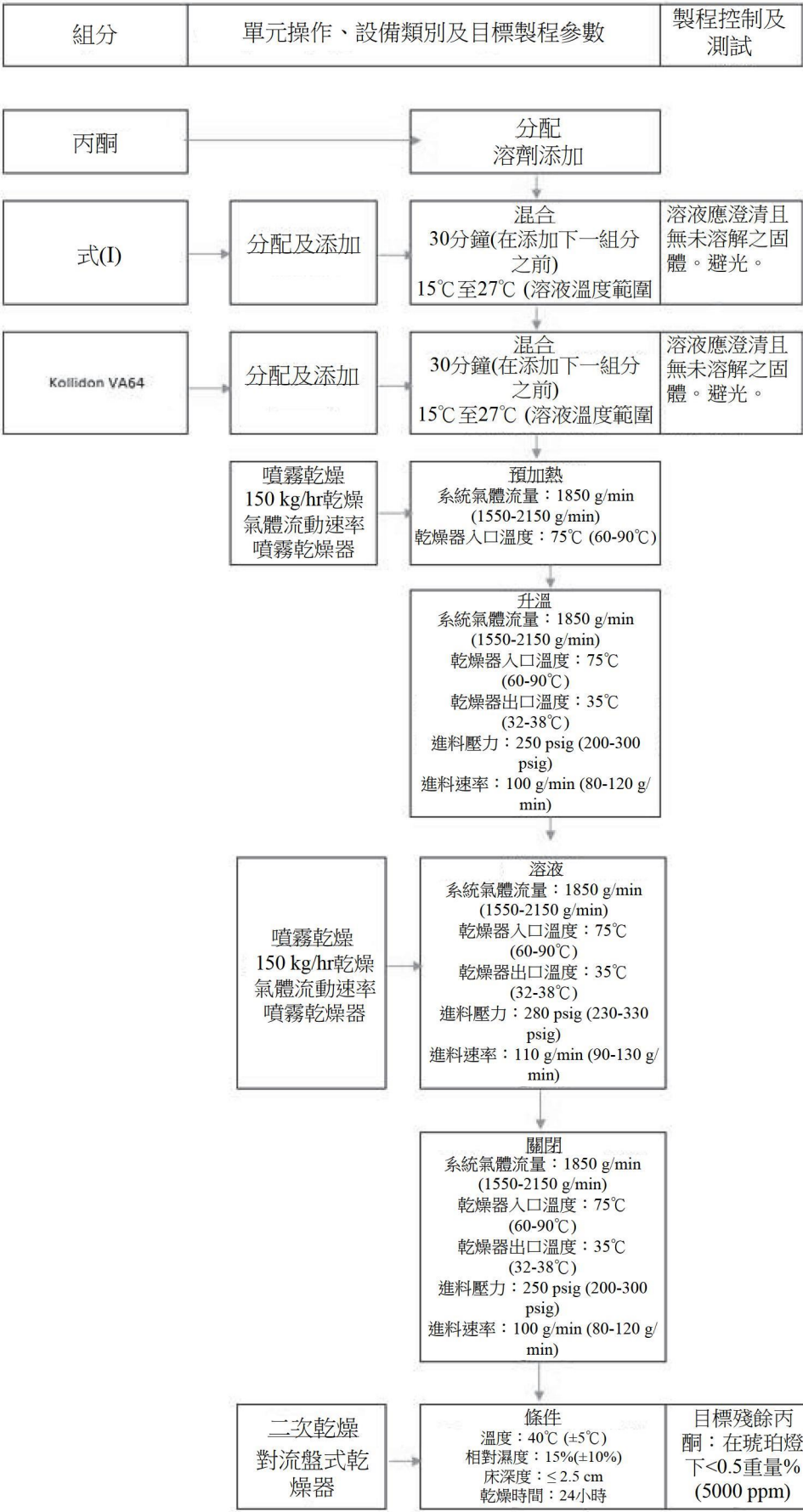
【圖2】



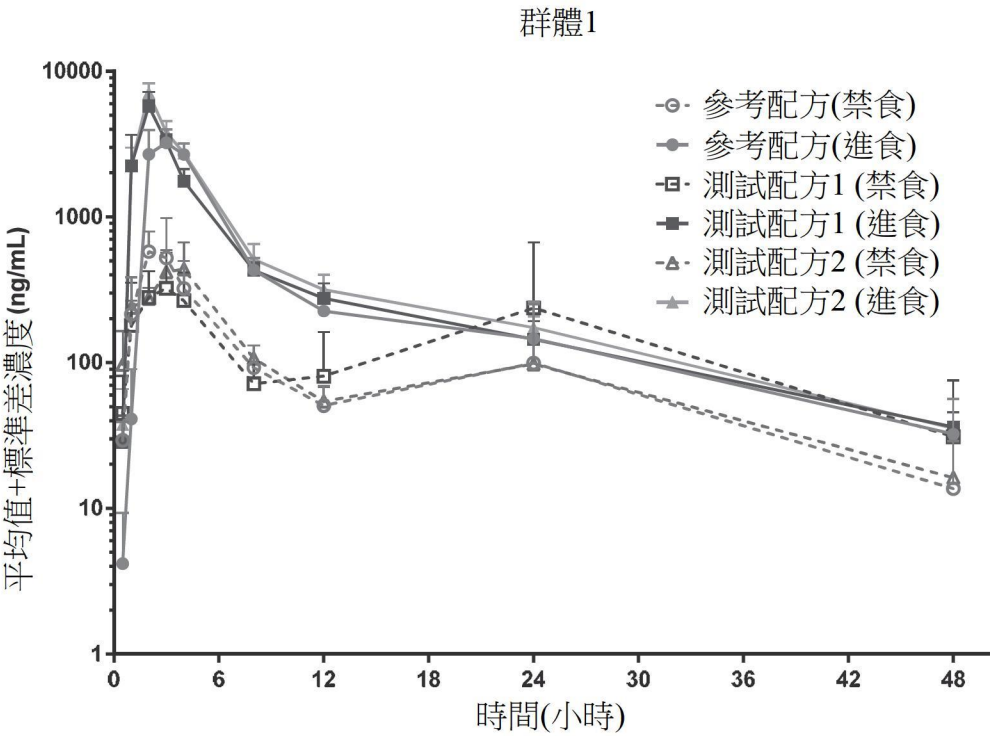
【圖3】



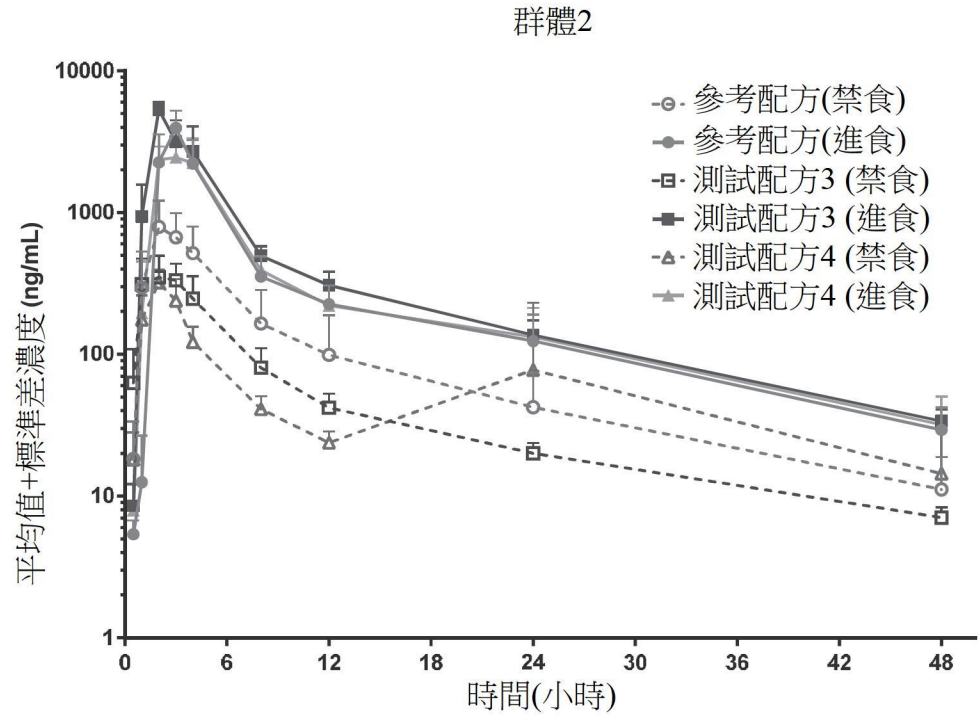
【圖4】



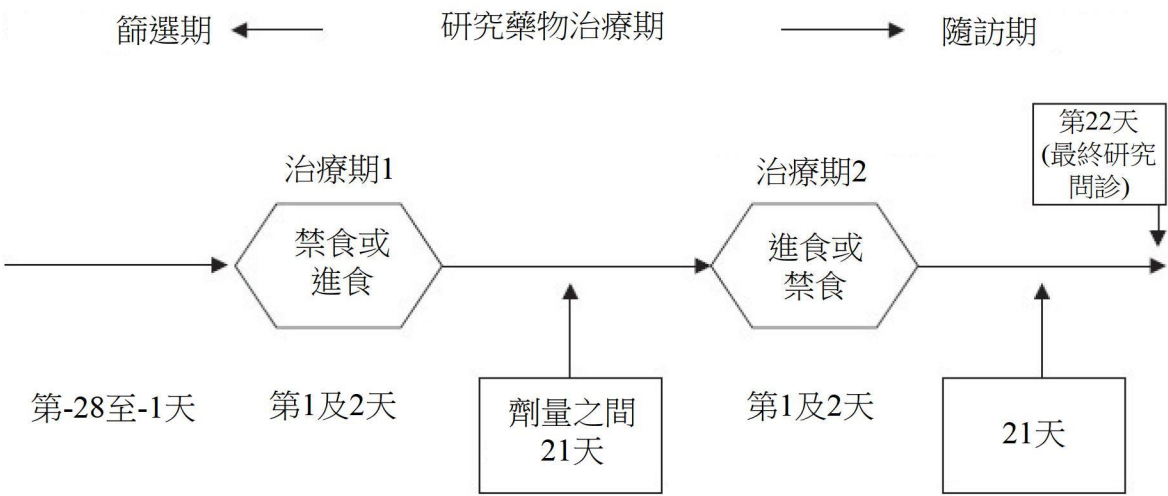
【圖5】



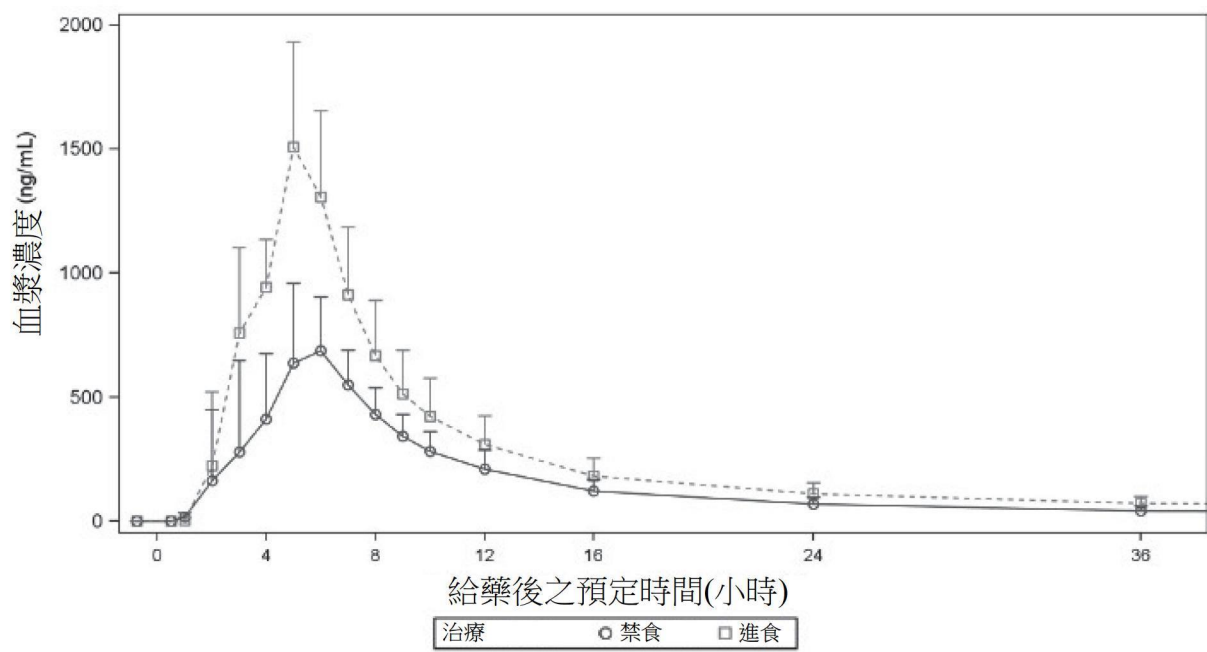
【圖6A】



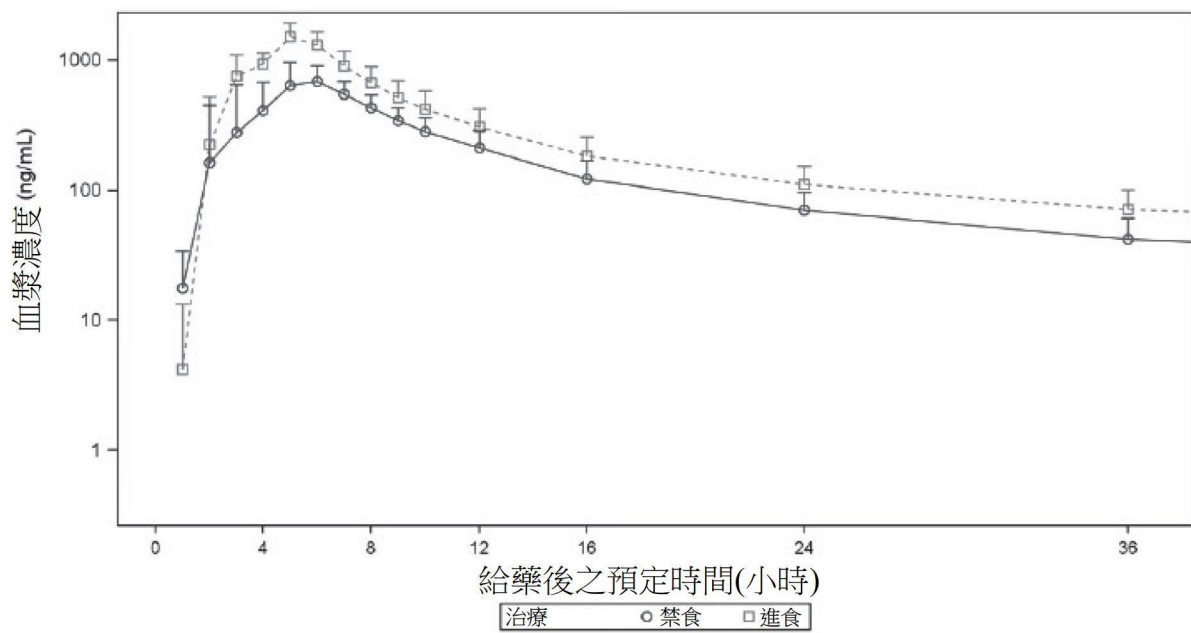
【圖6B】



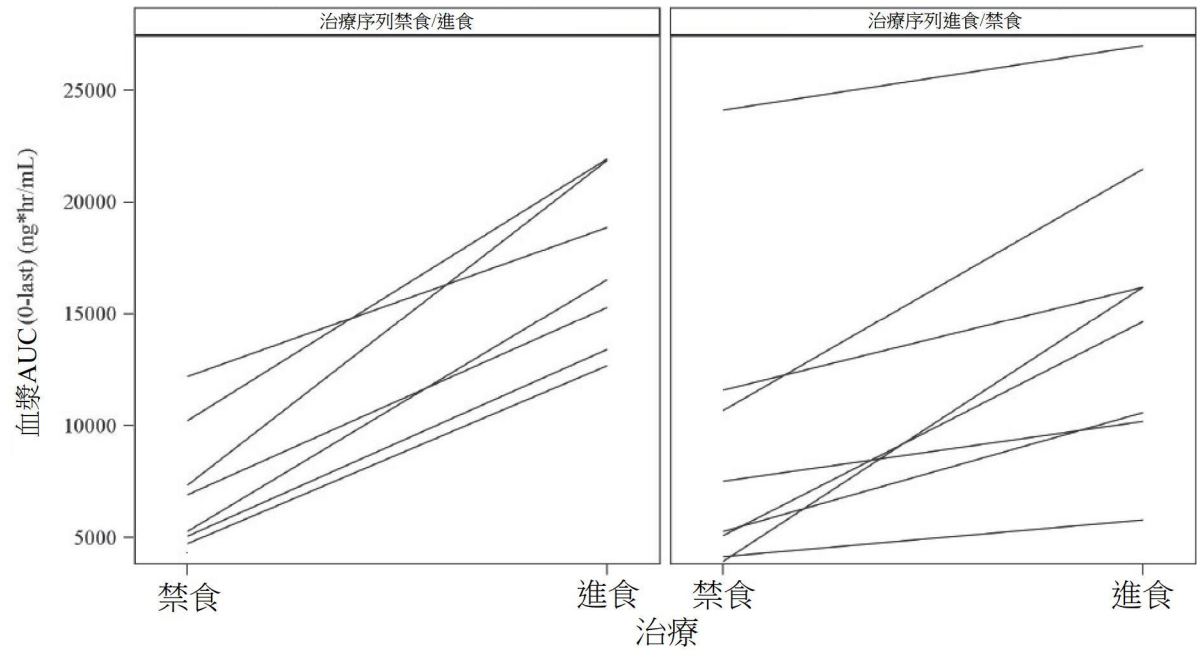
【圖7】



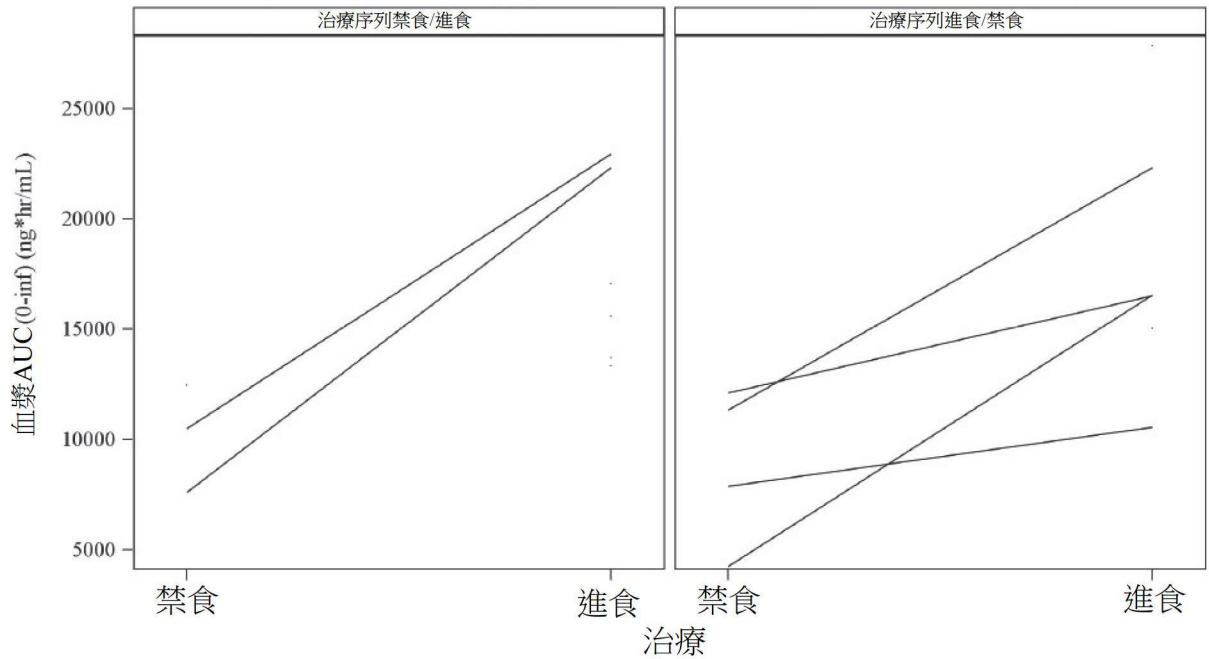
【圖8A】



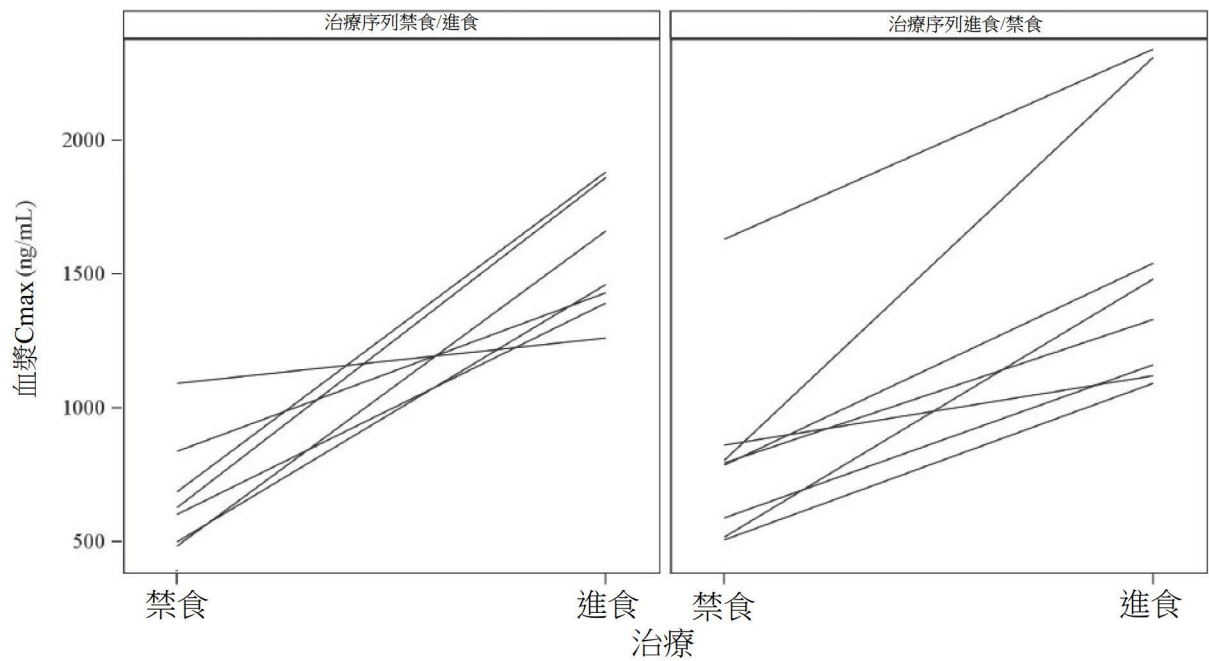
【圖8B】



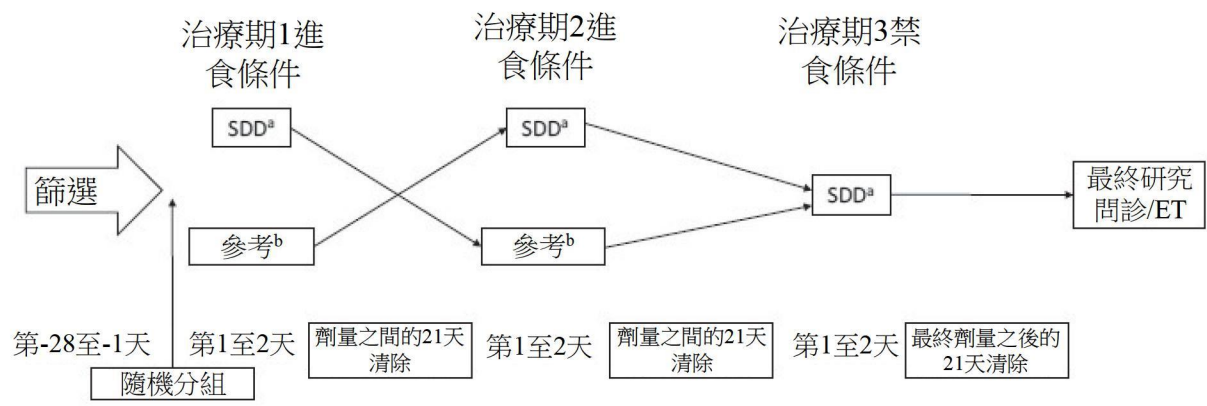
【圖9A】



【圖9B】

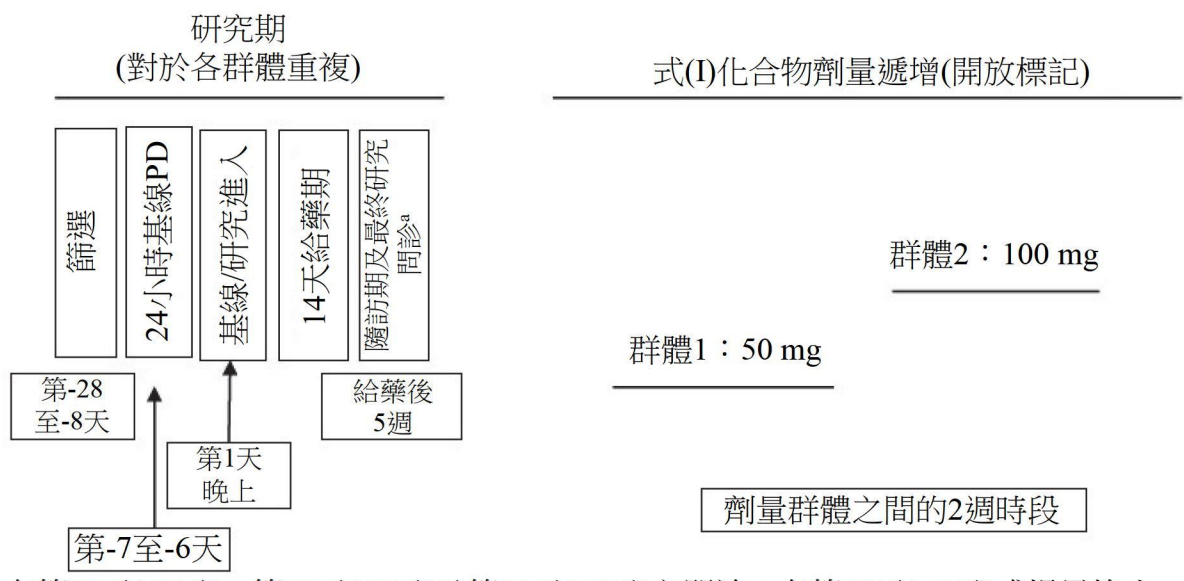


【圖9C】



a SDD=式(I)化合物噴霧乾燥分散劑(懸浮液或膠囊配方)。
b 參考配方=式(I)化合物囊封、脂質半固體。

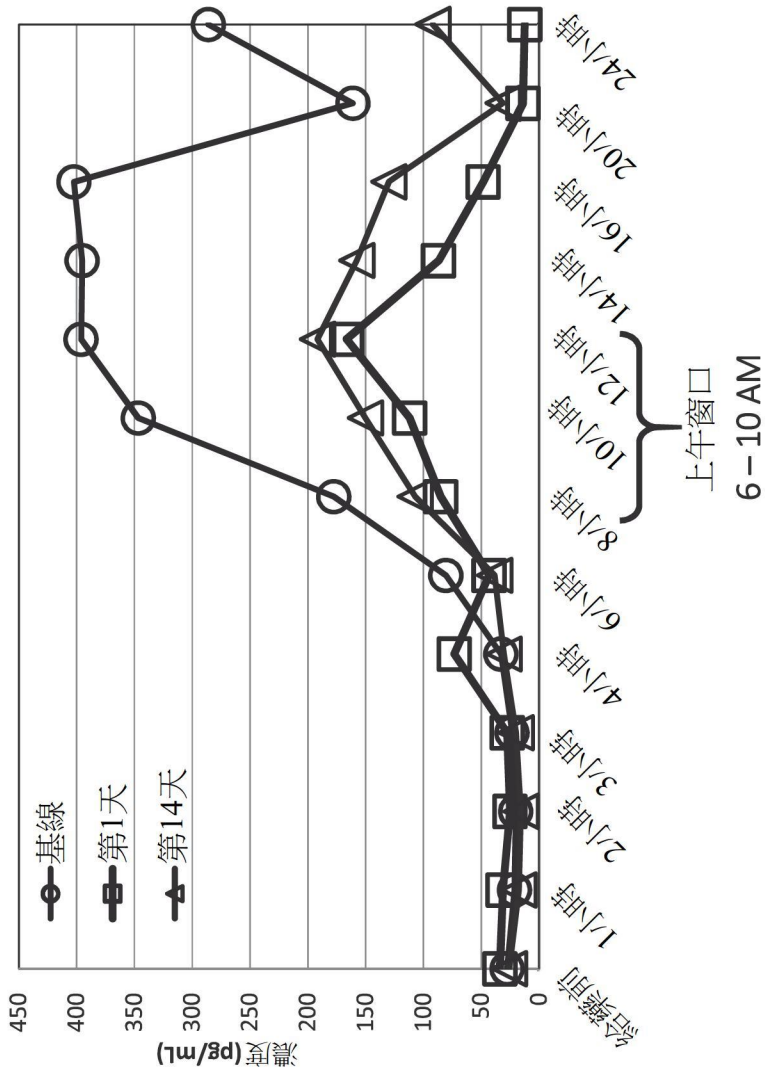
【圖10】



^a在第21天(+3天)、第28天(+3天)及第35天(+3天)之間診；在第49天(+7天)或提早終止時之最終研究問診。
PD=藥物動力學。

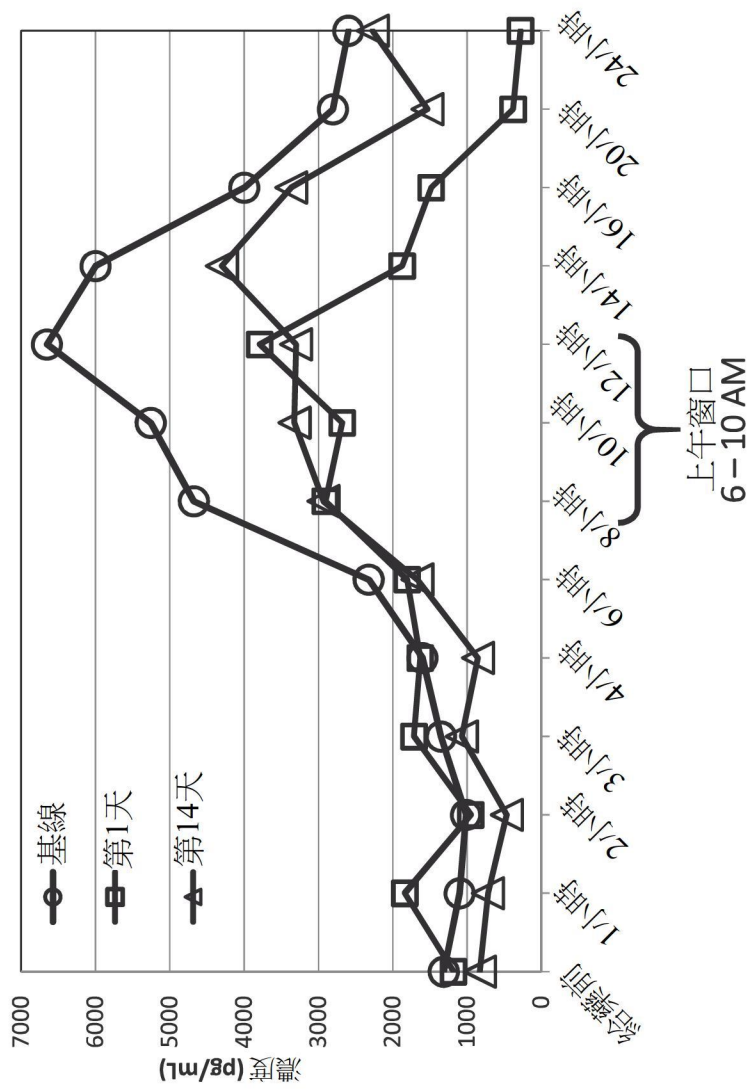
【圖11】

ACTH--平均值，所有個體



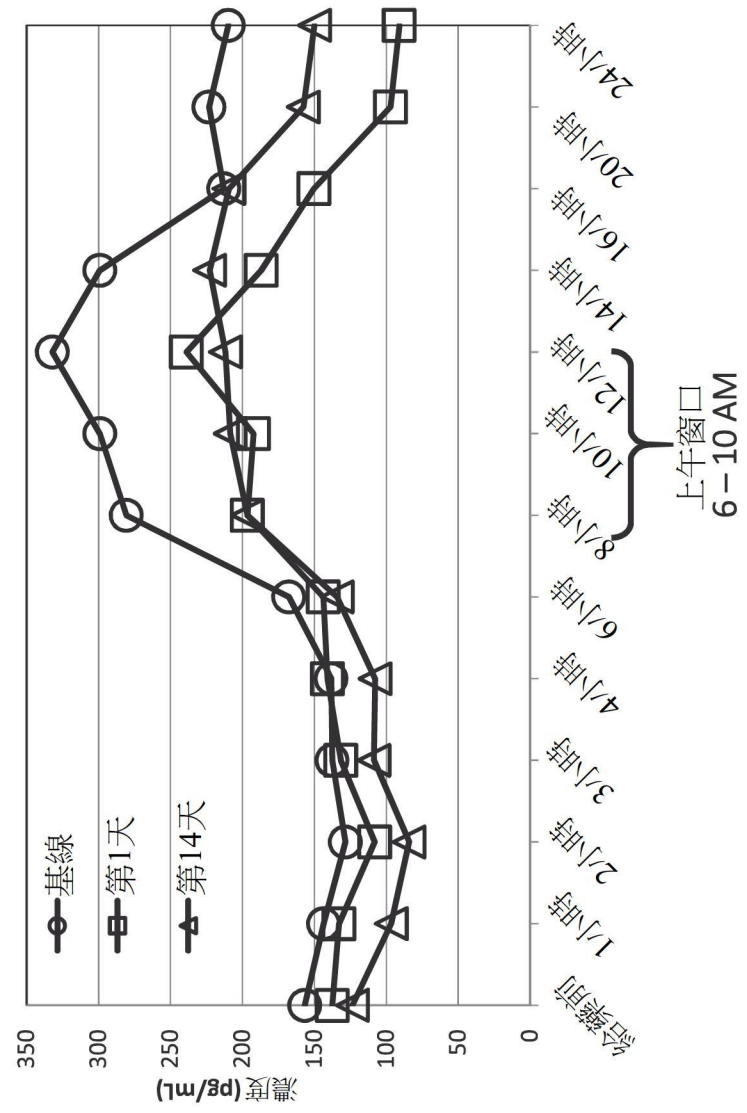
【圖12A】

17-OHP--平均值，所有個體



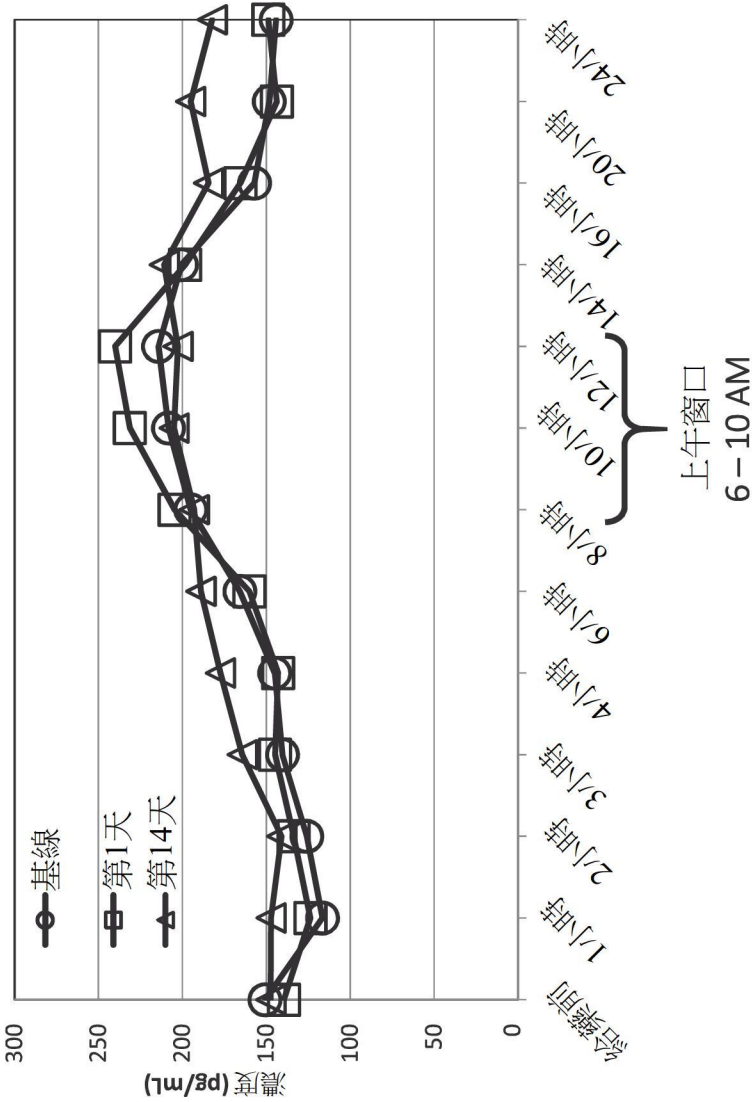
【圖12B】

雄烯二酮---平均值，所有個體

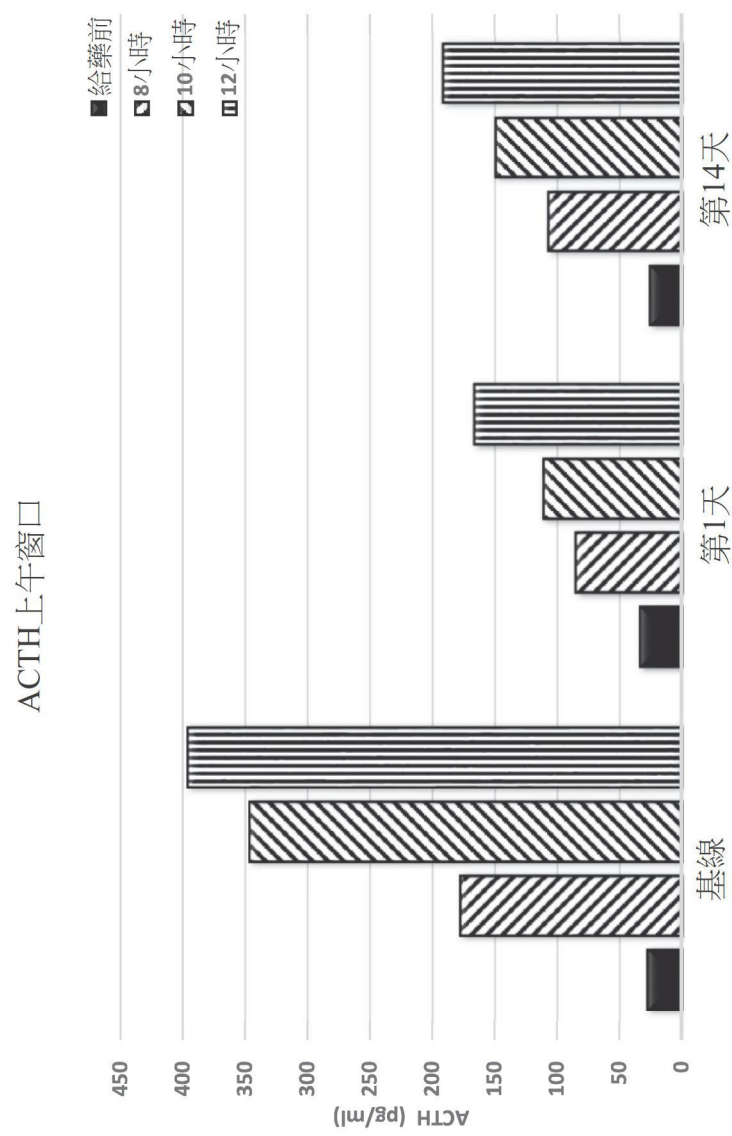


【圖13A】

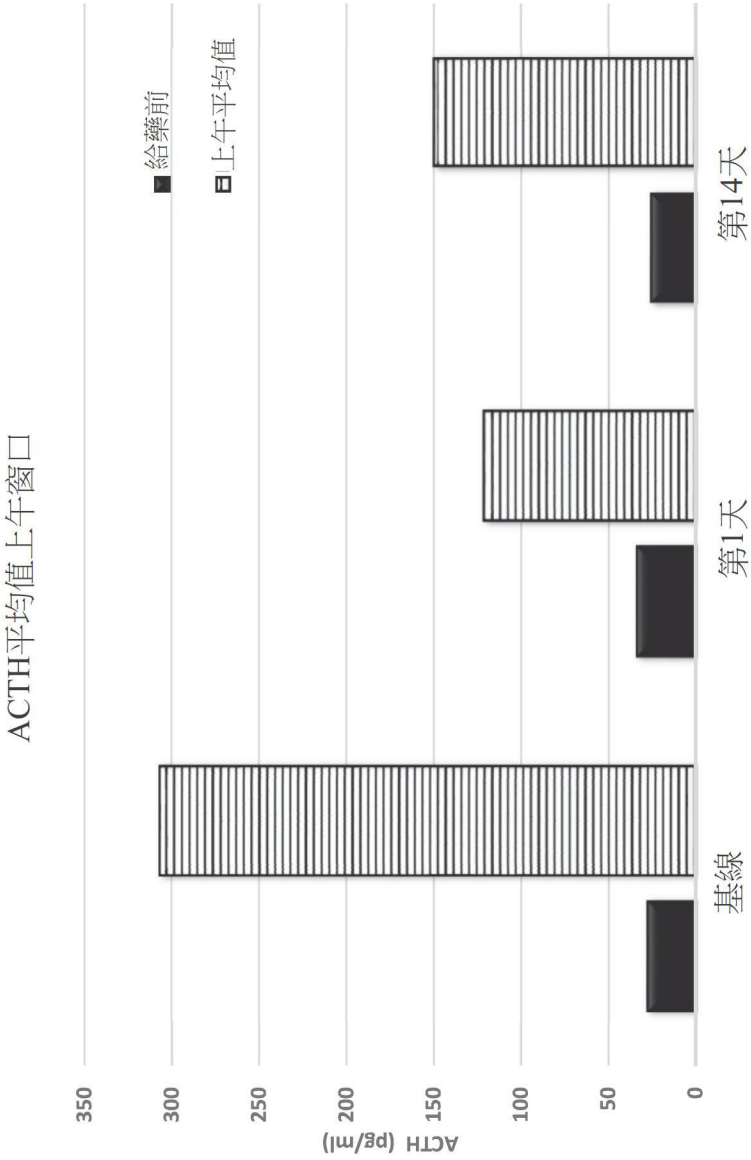
羧固酮--平均值，所有個體



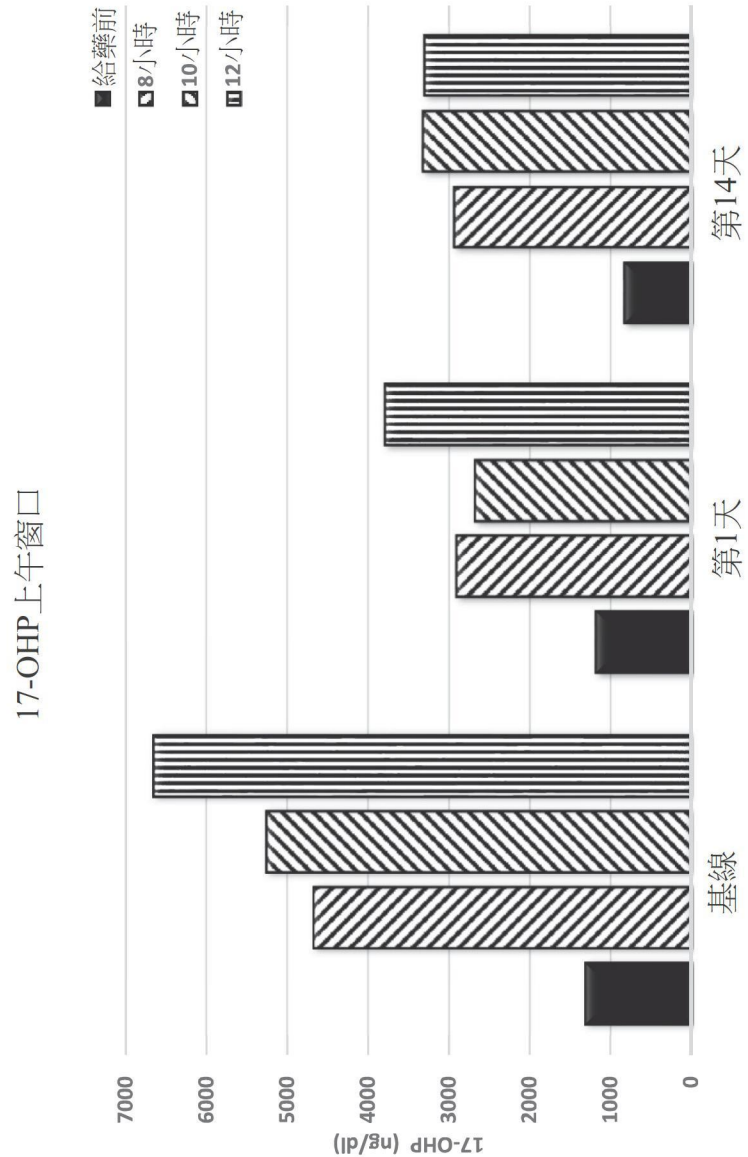
【圖13B】



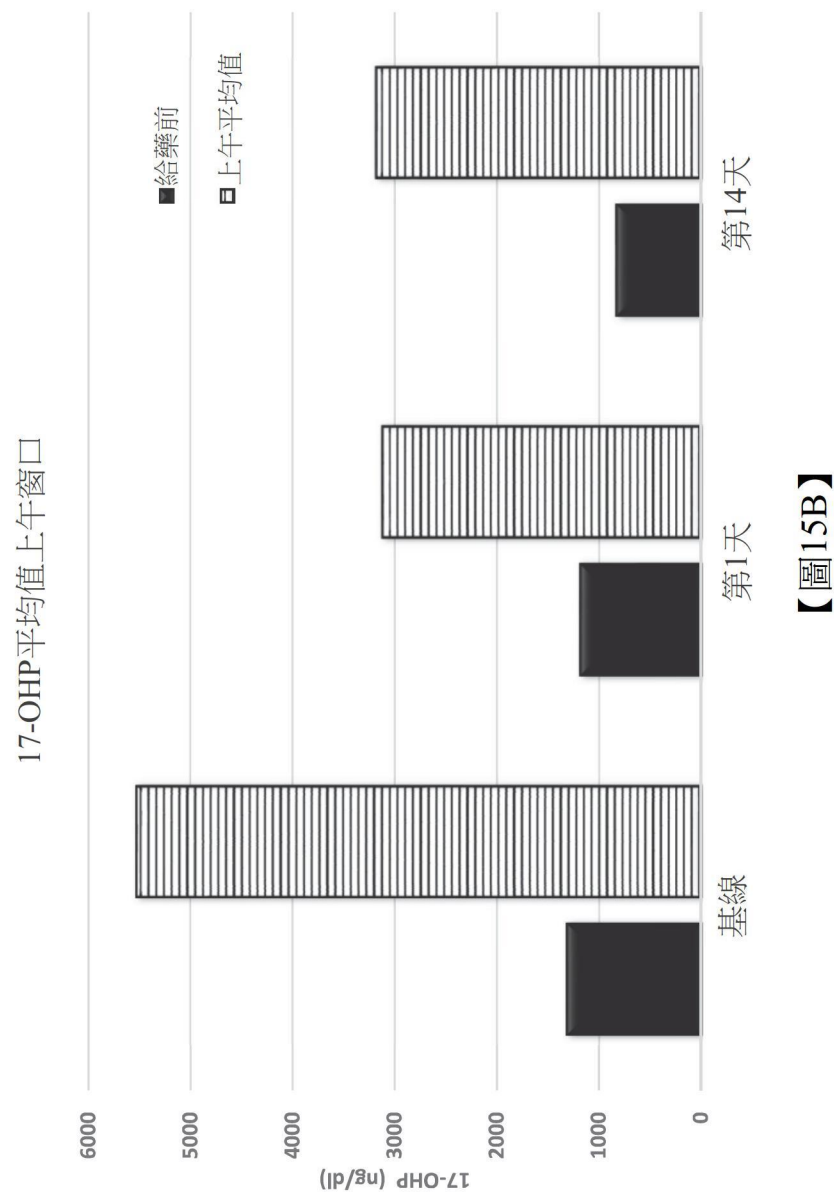
【圖14A】

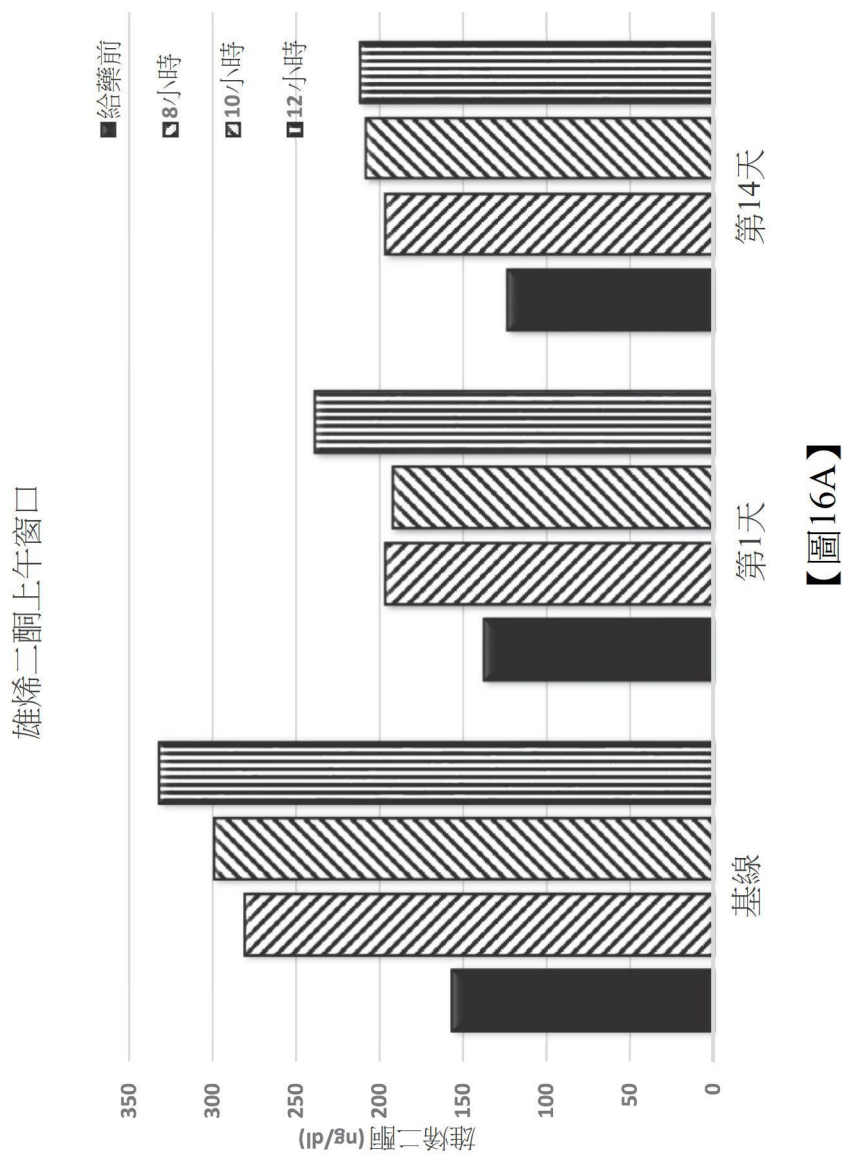


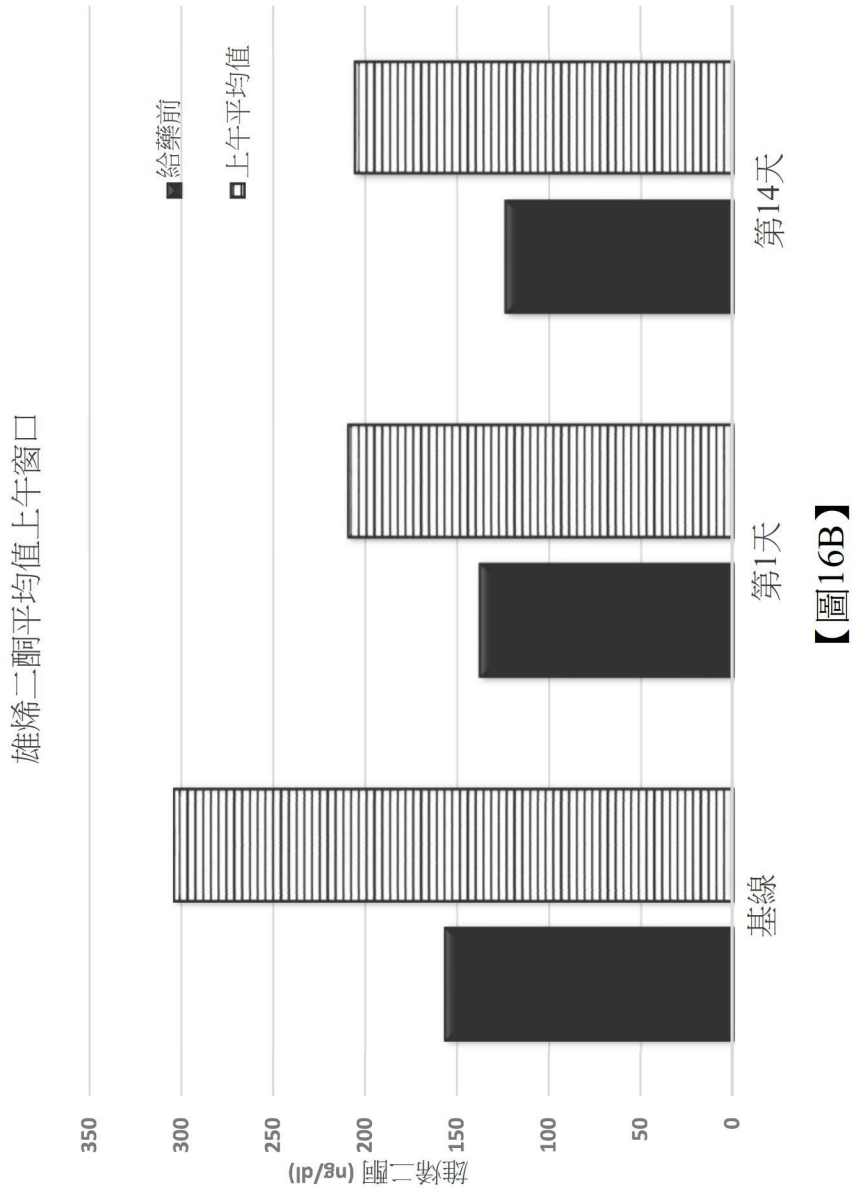
【圖14B】



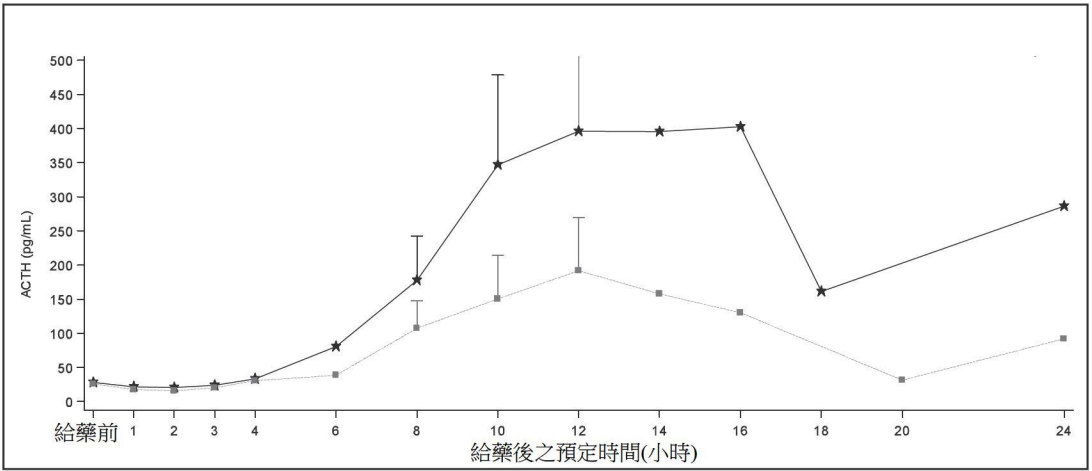
【圖15A】



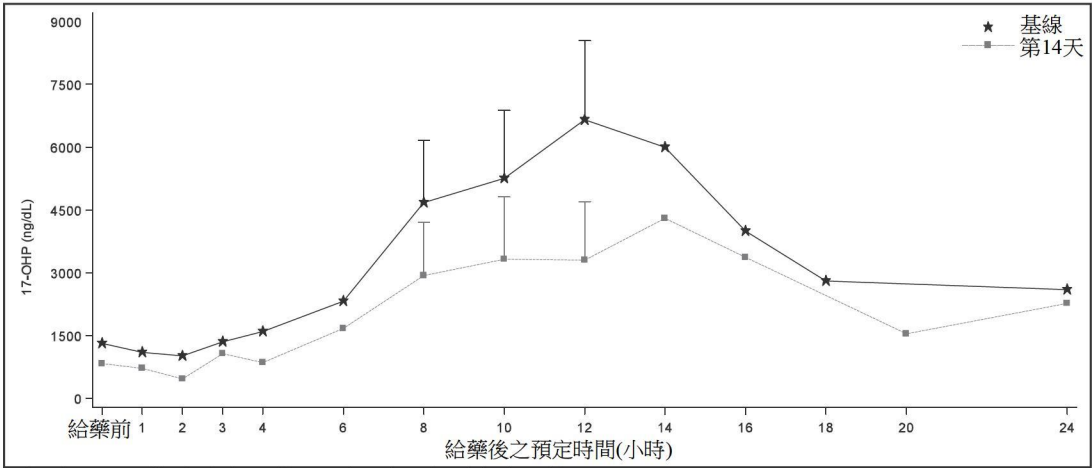




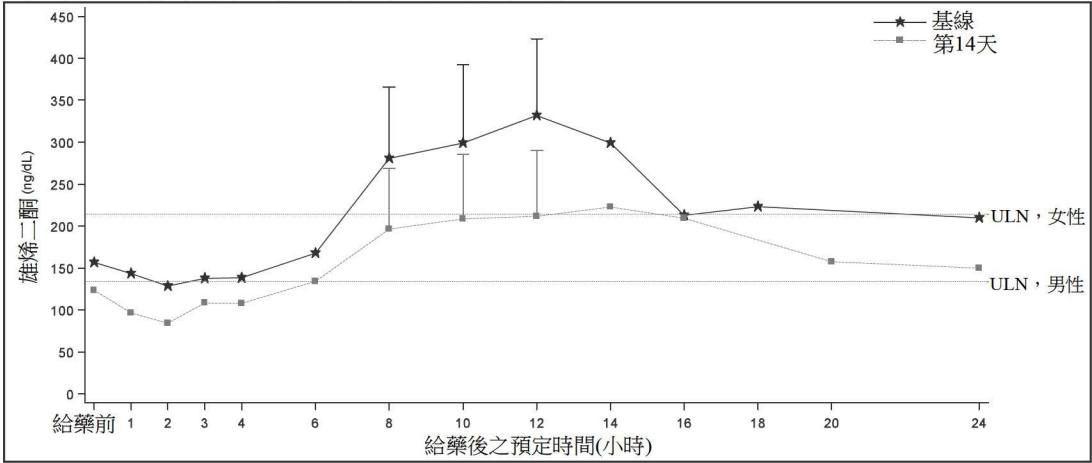
【圖16B】



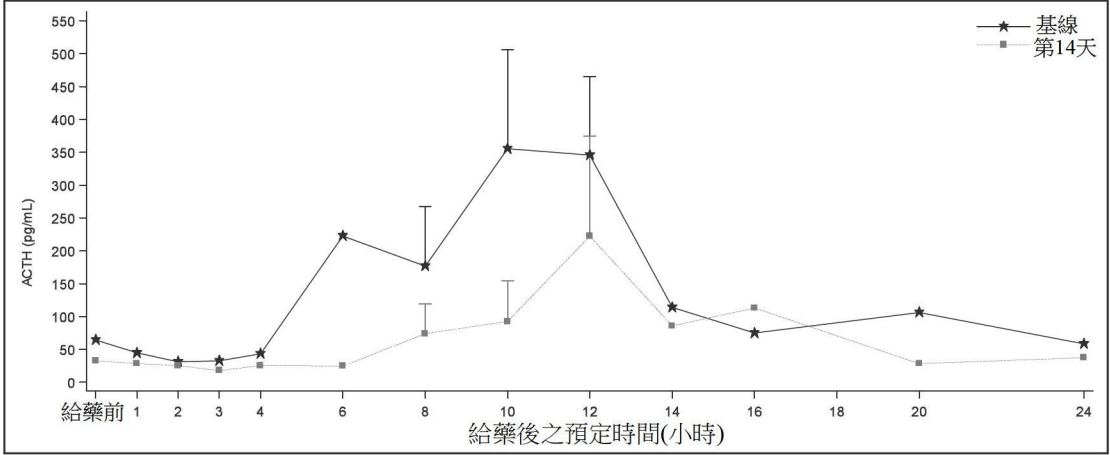
【圖17A】



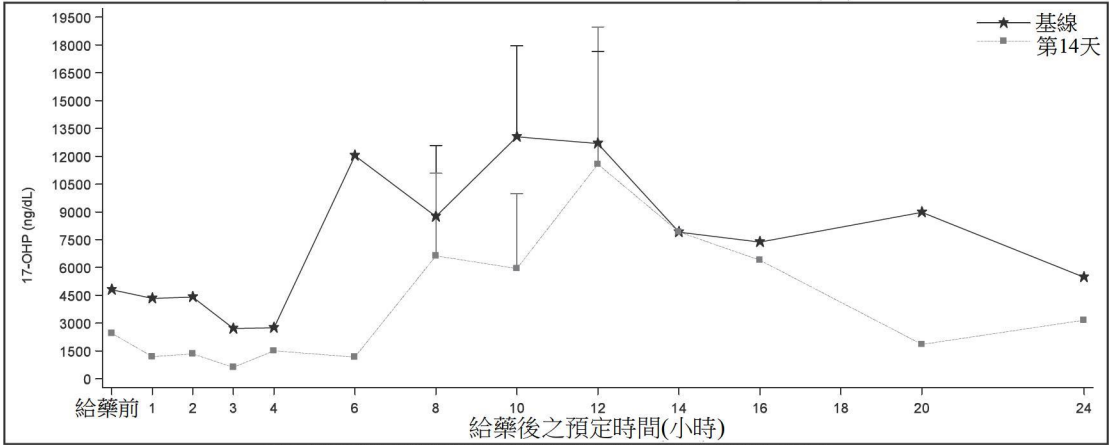
【圖17B】



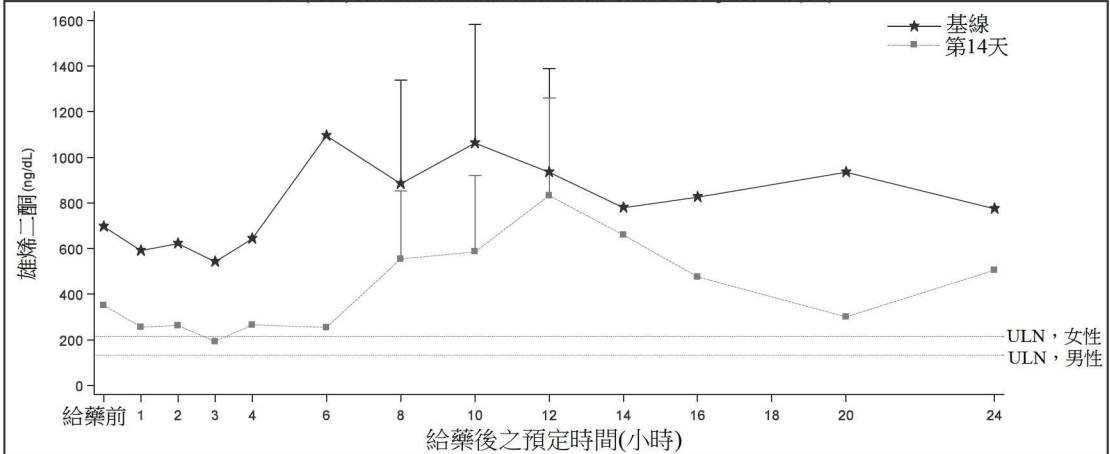
【圖17C】



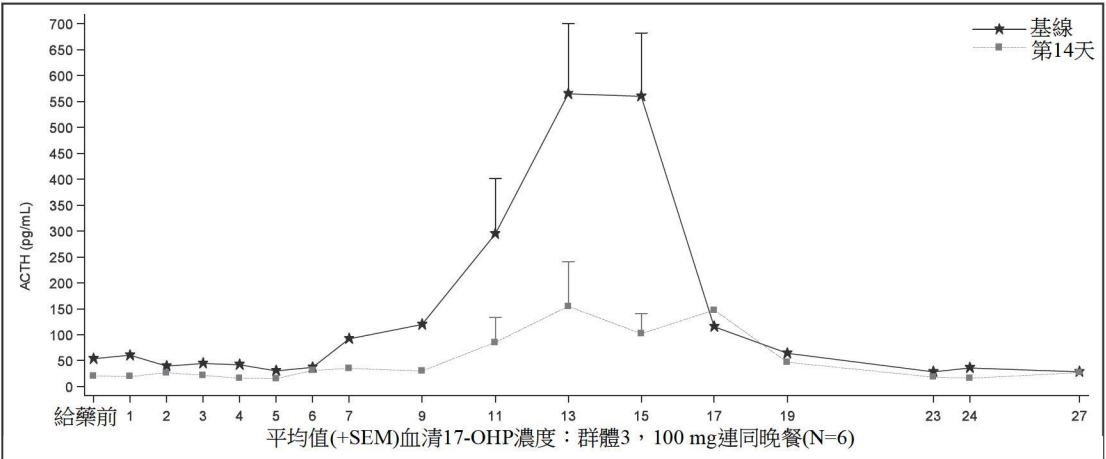
【圖18A】



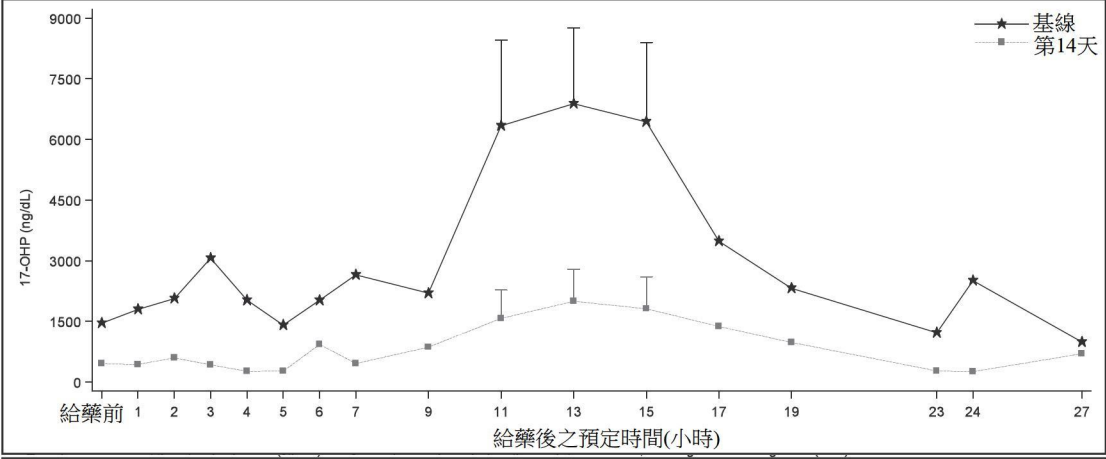
【圖18B】



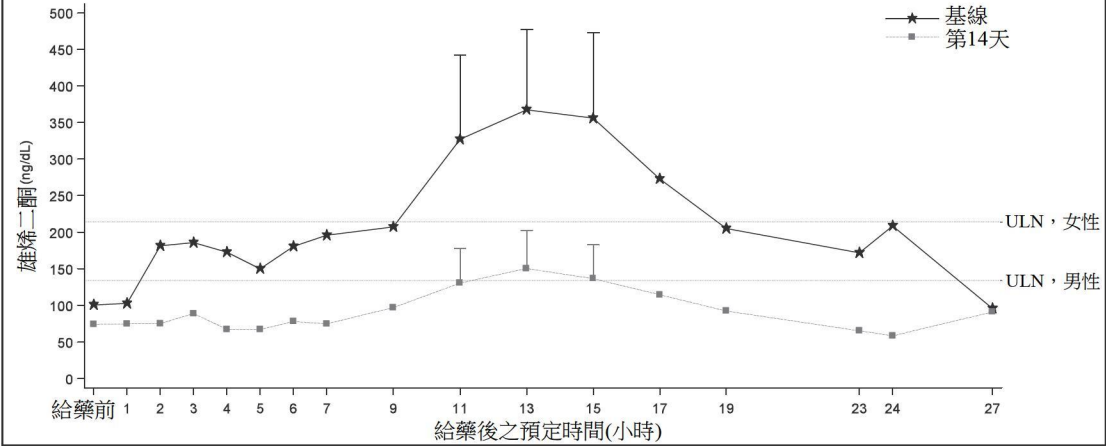
【圖18C】



【圖19A】

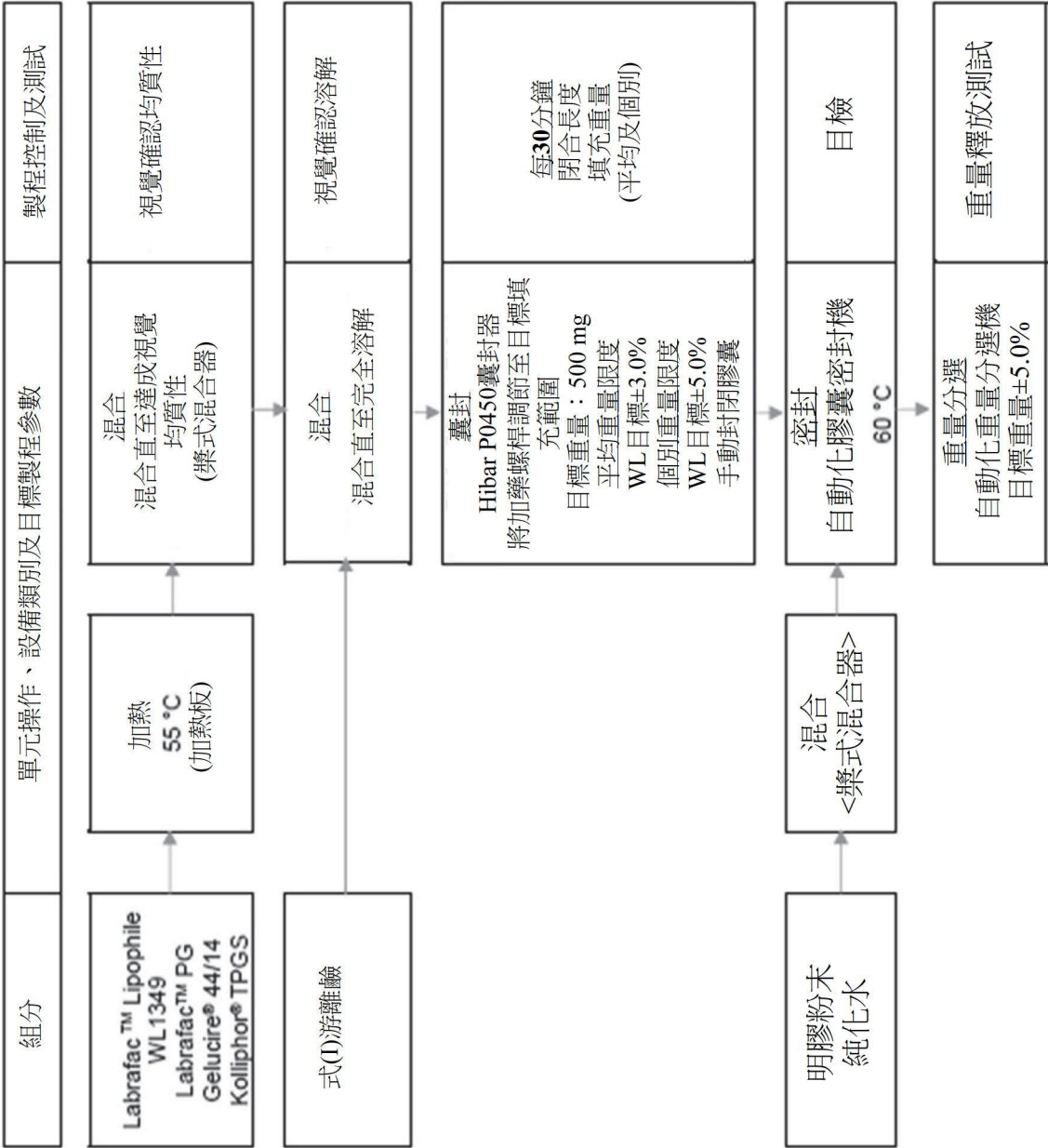


【圖19B】



【圖19C】

製造製程流程圖：

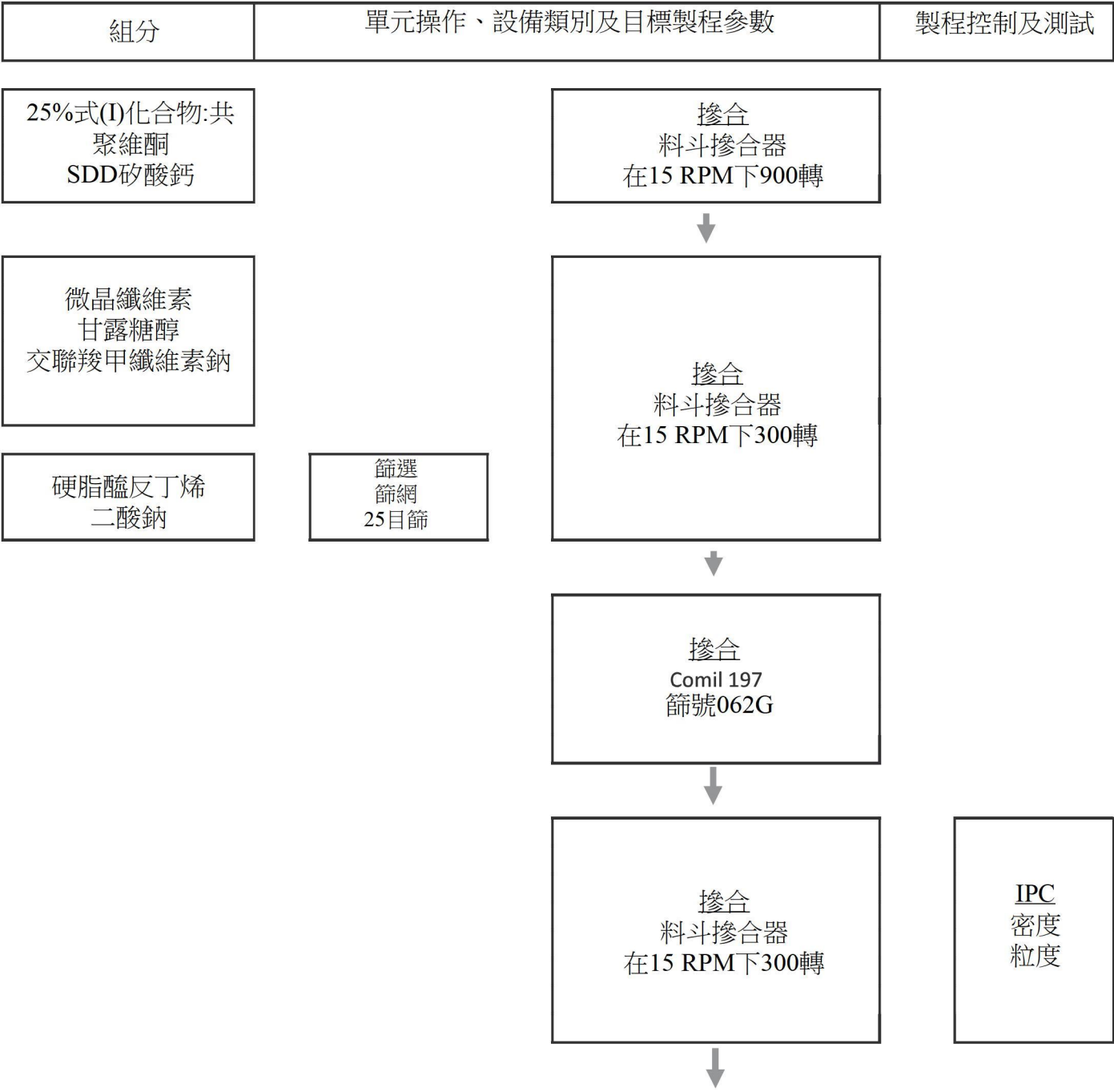


【圖20】

組分	操作	步驟	製程測試及檢查
維生素E/TPGS 260 Gelucire 44-14	組分稱重	1	
	加熱(55±5℃)	2	- 溫度 - 外觀
	各自獨立地摻合(55±5℃)，接著稱重	3	- 溫度 - 外觀
Miglyol 812N Labrafac PG	混合(55±5℃)	4	- 溫度 - 速度及持續時間
式(I)化合物	混合(55±5℃)	5	- 溫度 - 速度及持續時間 - 外觀
Orange不透明硬 膠囊	填充(45±2℃)	6	- 溫度 - 膠囊特徵
純化水* 乙醇*	製備密封溶液	7	
	密封-乾燥	8	外觀
	檢查	9	- 洩漏測試 - 外觀

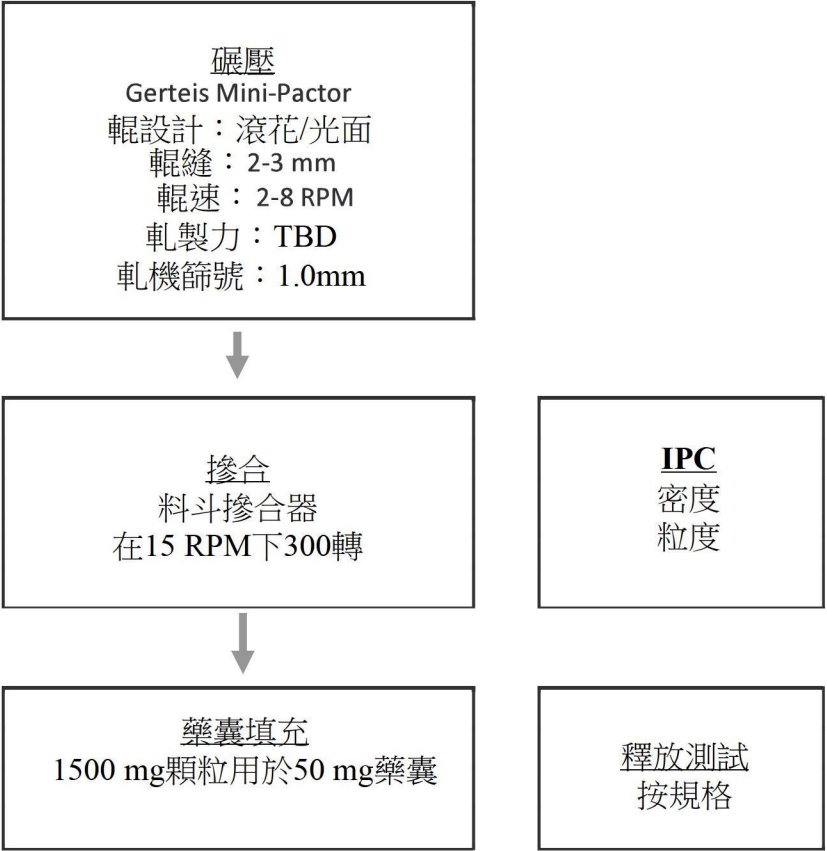
* 可包含於準備好投入製造使用之水醇溶液中

【圖21】

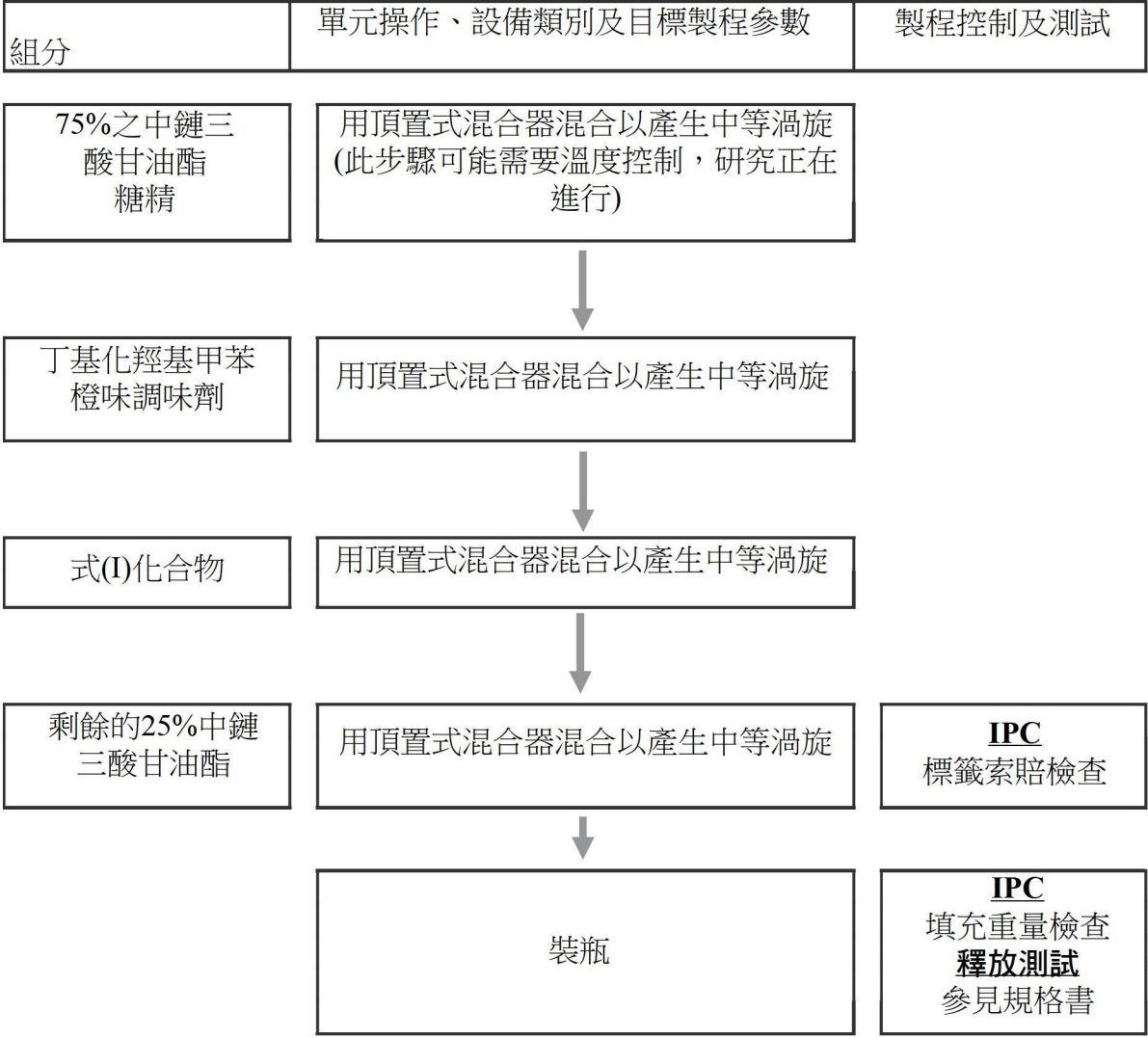


【圖22A】

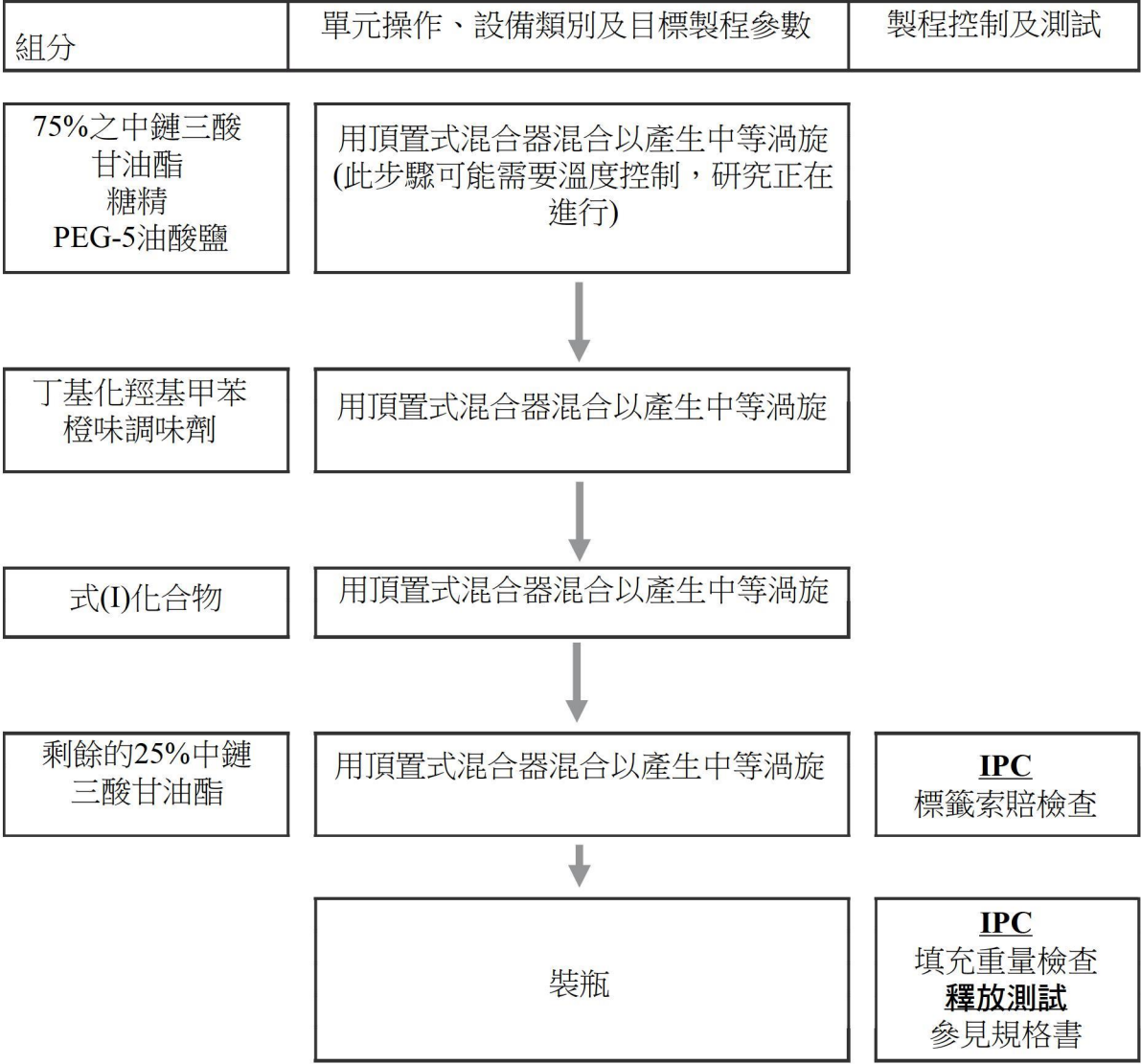
組分	單元操作、設備類別及目標製程參數	製程控制及測試
----	------------------	---------



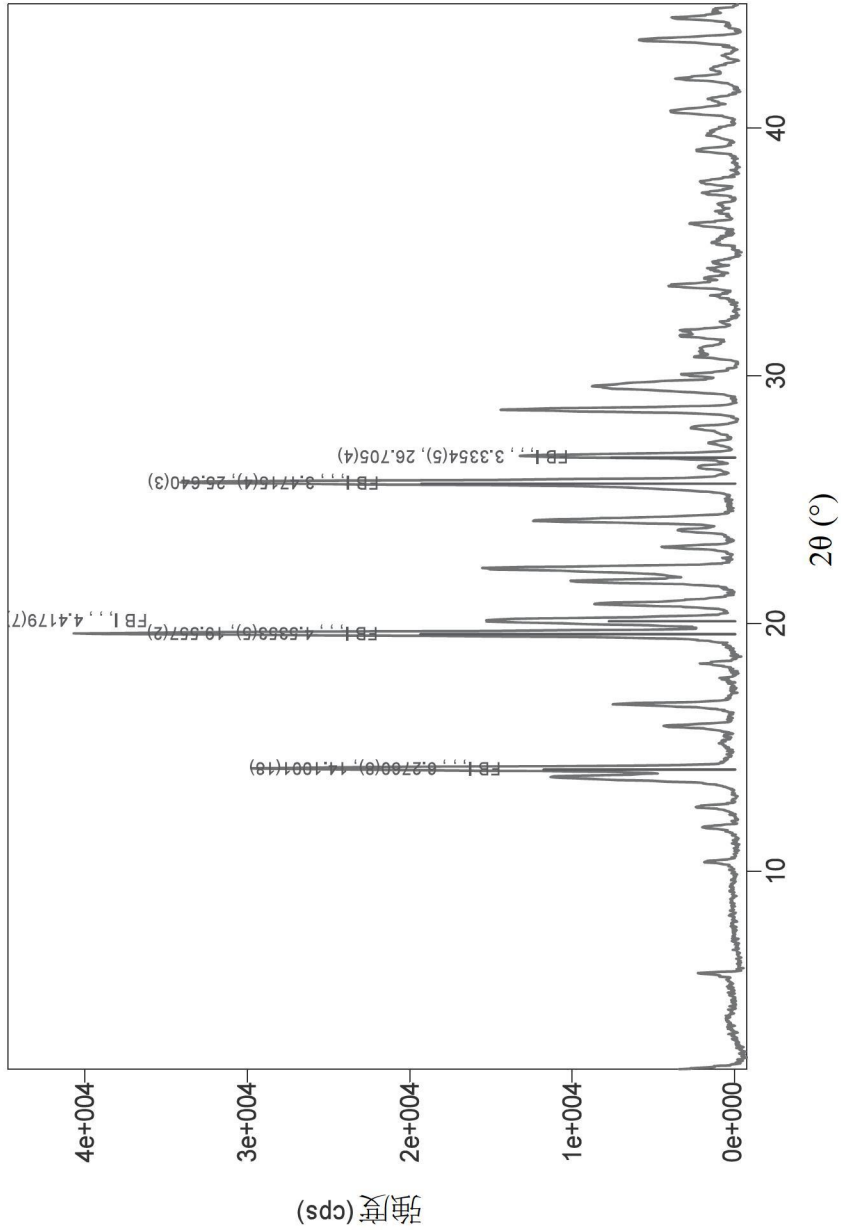
【圖22B】



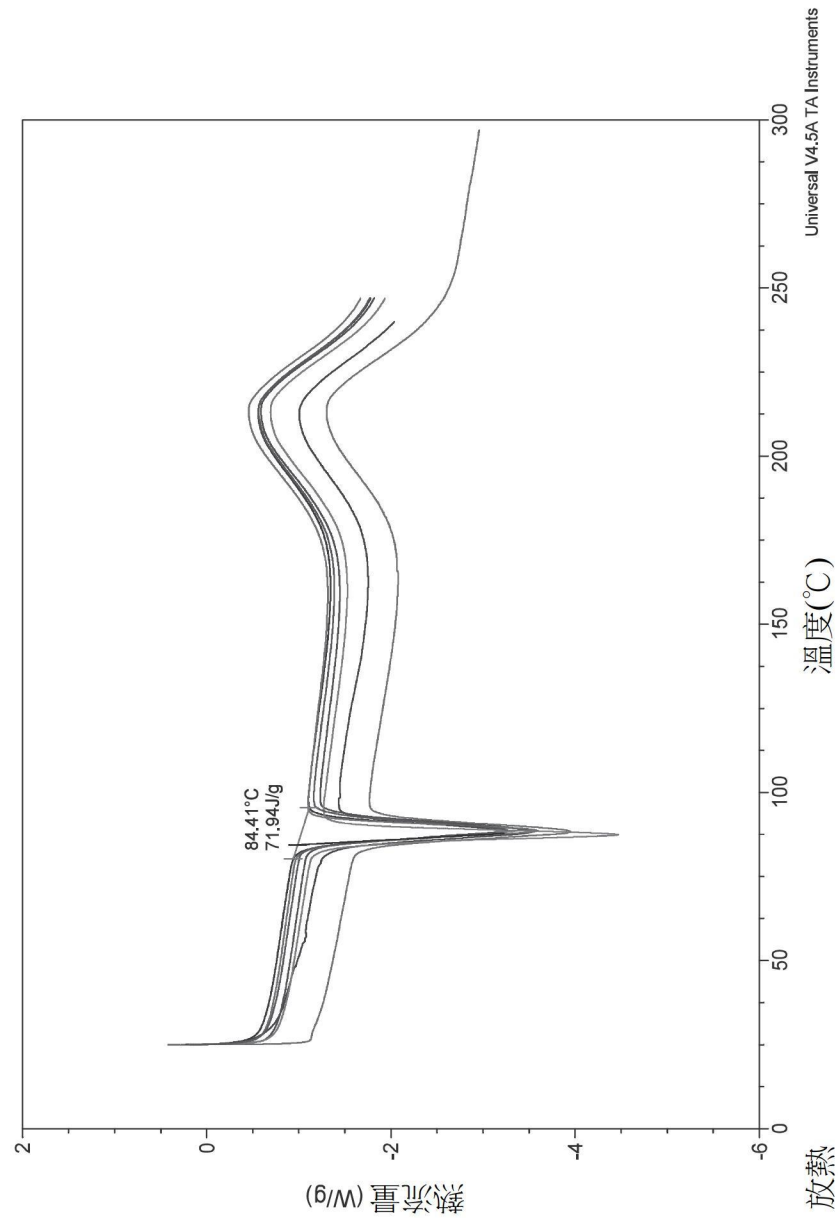
【圖23】



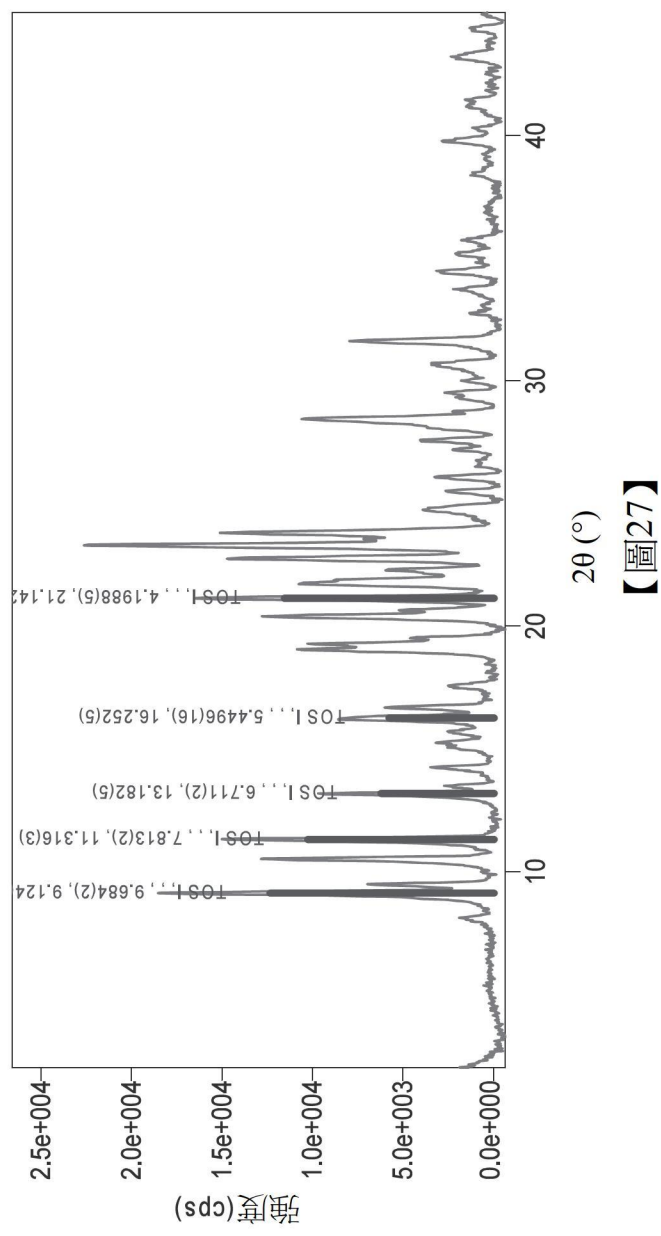
【圖24】



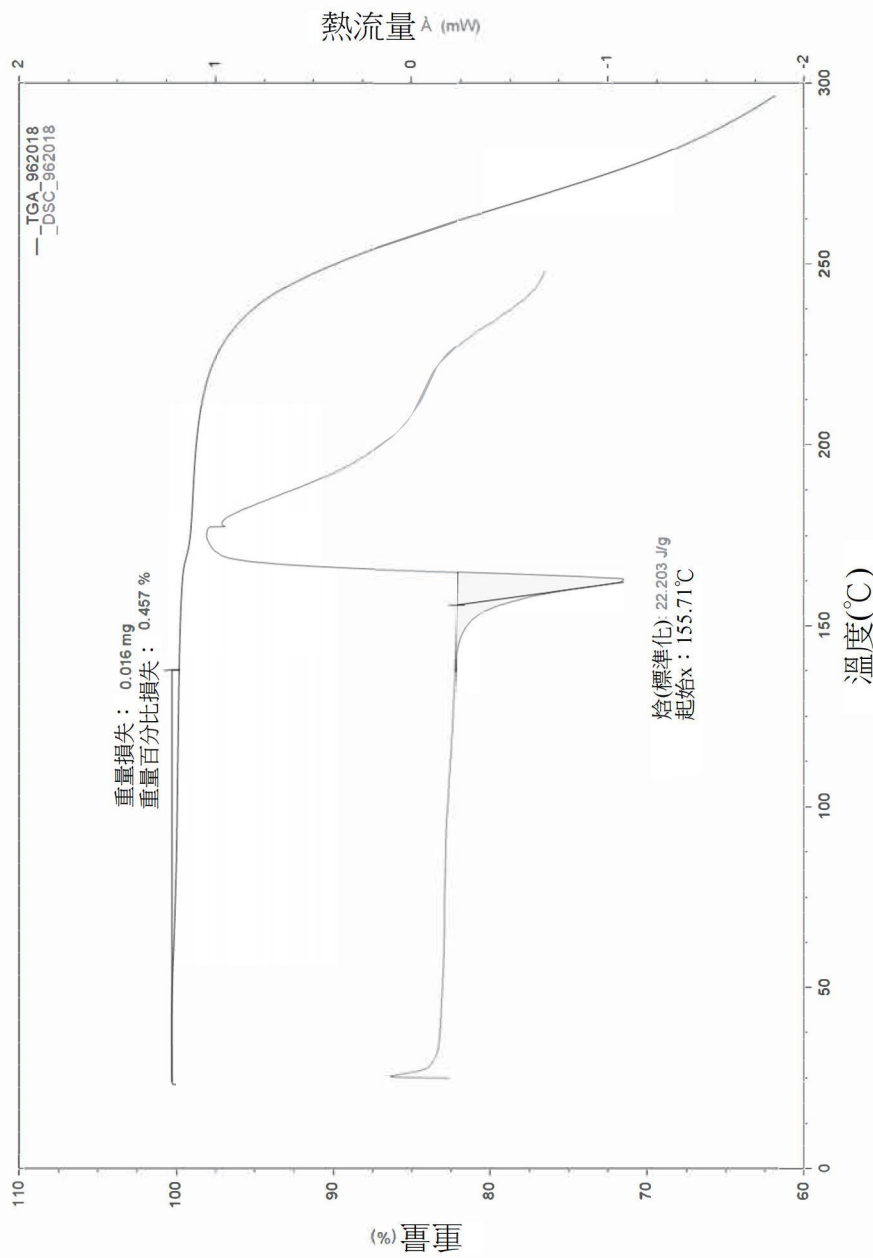
【圖25】



【圖26】



【圖27】



【圖28】