



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202216704 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：110123951

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/30 美國

63/046,304

2020/06/30 美國

63/046,309

2021/05/07 美國

17/314,538

(71)申請人：法商波克賽爾公司 (法國) POXEL SA (FR)

法國

(72)發明人：納法爾 勞爾 法蘭柯斯 法樂禮 NAVARRE, LAURE FRANCOISE VALERIE

(FR)；葛迪特 伊莫林 GARDETTE, EMELINE (FR)；波爾茲 賽巴斯丁 BOLZE,

SEBASTIEN (FR)；德韋特 席拉 DEWITT, SHEILA (US)；賈克斯 文森

JACQUES, VINCENT (BE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：22 共 142 頁

(54)名稱

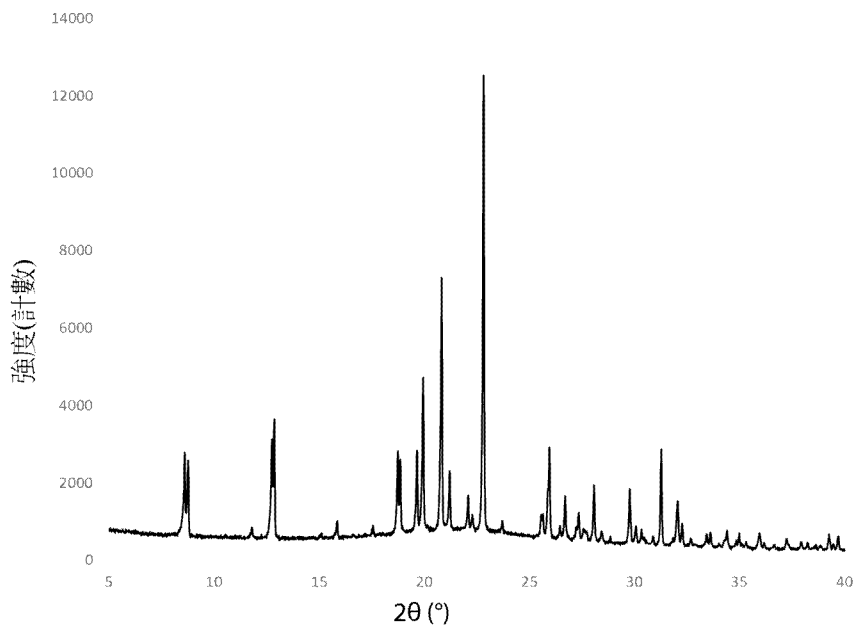
富含氘之吡格列酮的晶型

(57)摘要

本文提供富含氘之(R)-吡格列酮的晶型及其組合物。本文亦提供使用富含氘之(R)-吡格列酮的晶型及其組合物之方法。

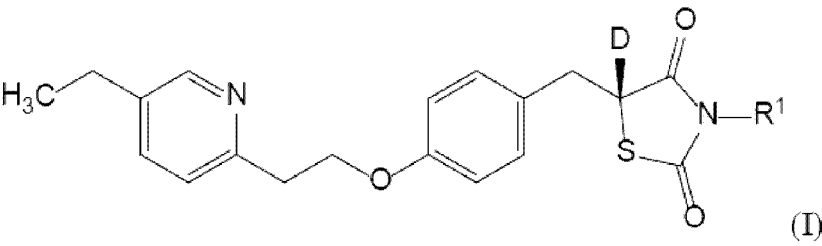
Provided herein are crystalline forms of deuterium-enriched (R)-pioglitazone and compositions thereof. Also provided herein are methods of using the crystalline forms of deuterium-enriched (R)-pioglitazone and compositions thereof.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

富含氘之吡格列酮的晶型

[(英文發明名稱)]

CRYSTALLINE FORMS OF DEUTERIUM ENRICHED
PIOGLITAZONE

[(中文)]

本文提供富含氘之(*R*) 吡格列酮的晶型及其組合物。本文亦提供使用
富含氘之(*R*) 吡格列酮的晶型及其組合物之方法。

[(英文)]

Provided herein are crystalline forms of deuterium enriched (*R*)
pioglitazone and compositions thereof. Also provided herein are methods
of using the crystalline forms of deuterium enriched (*R*) pioglitazone and
compositions thereof.

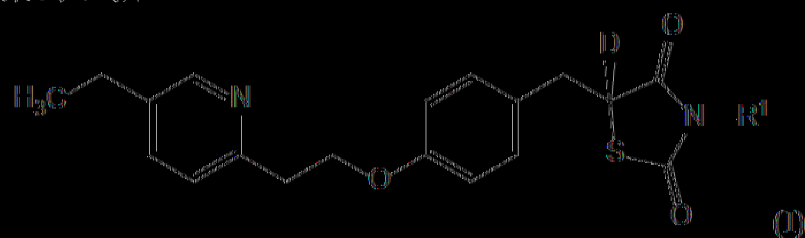
[(指定代表圖)]

圖1A

[(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】

富含氘之吡格列酮的晶型

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF DEUTERIUM-ENRICHED
PIOGLITAZONE

【技術領域】

【0001】 本文提供富含氘之(*R*)-吡格列酮的晶型及其組合物。本文亦提供使用富含氘之(*R*)-吡格列酮的晶型及其組合物之方法。

【先前技術】

【0002】 四氫噻唑二酮(TZD)係一種抗糖尿病藥物，其使身體對胰島素敏感。根據經驗發現此等化合物係過氧化物酶體增植物活化受體(PPAR) (包括PPAR- γ (PPAR γ), 一種驅動與脂肪生成、脂質代謝、先天免疫功能及代謝穩態相關之寬泛轉錄程式之配位體活化核受體)之促效劑(參見，例如，J. Clin. Invest. 2000，106，1305至1307，Trends Endocrinol. Metab. 2012，23，205至215)。因此，迄今為止，TZD之抗糖尿病作用機制歸因於與PPAR γ 之結合及活化其(參見，例如，J Biol Chem 1995，270，12953至12956，Nat Med 2013，19，557至566)。

【0003】 調節PPAR之治療劑已商業化用於治療醫學病症，諸如代謝病症。一個此類實例係TZD，鹽酸吡格列酮，其已經美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration)批准作為飲食及運動之輔助手段以改良多種臨床環境中患有2型糖尿病的成年之血糖控制。鹽酸吡格列酮以註冊商標ACTOS[®]銷售及ACTOS[®]之處方資訊解釋吡格列酮係

PPAR γ 之促效劑。已報告ACTOS[®]之與PPAR γ 有關之不良副作用，包括例如體重增加、水腫及骨折發生率增加。

【0004】 然而，新出現的遺傳及藥理學證據表明，TZD發揮其許多獨立於PPAR γ 活化之有益效應(參見Biochem. Pharmacol. 2005，70，177至188)。例如，儘管PPAR γ 之組織特異性缺失，但肝臟及骨骼肌仍對TZD具有反應(參見J Clin Invest 2003，112，608至618，J Biol Chem 2012，287，23537至23548)，及羅格列酮(rosiglitazone)之全身胰島素致敏效應於成熟脂肪細胞中在PPAR γ 缺失時持續存在(參見Mol Cell Biol 2018，38，e00677-17)。藥理學證據亦表明，TZD具有PPAR γ 獨立效應。其可在一個時間尺度上急性改變代謝穩態，該時間尺度可能過於快而無法藉由寬泛基因表現變化驅動(參見Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006，291，E175-81)，及幾個活體外及活體內實驗已顯示，針對PPAR γ 之等級次序親和力並不總是與功效相關(參見Biochem. Pharmacol. 2005，70，177至188)。吡格列酮及其他TZD亦已顯示具有抗發炎活性，此似乎至少部分係藉由不涉及PPAR之機制介導(Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 2002，1，243至248)。

【0005】 最近的工作顯示，TZD之PPAR γ 獨立效應中大多數可歸因於粒線體丙酮酸載體(MPC) (一種粒線體內膜轉運體，其負責將葡萄糖衍生之丙酮酸自細胞質吸收至粒線體基質中)之抑制(參見Biochim. Biophys. Acta - Mol Cell Res，2016，1863，2436至2442)。TZD係在臨床相關濃度下MPC活性之急性、特異性抑制劑(參見Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2013，110，5422至5427)。TZD亦抑制粒線體複合體I (參見Diabetes 2004，53，1052至1059)，儘管在相對於對於MPC之效應的更高且可能超

生理之濃度下。儘管吡格列酮在患有T2DM的人類中使用數十年，但吡格列酮之標靶之戲目及其確切作用機制直到現在才開始被解開。

【0006】 所有TZD (包括吡格列酮)均係對映異構體之混合物且特徵在於存在對掌性中心。該對掌性中心易於快速、非酶促逆轉構型。因此，對掌性中心之不穩定性阻止開發TZD之對映異構體之間差異化藥理學之潛力。例如，雖然羅格列酮之左手旋(left-handed) (或(S))-對映異構體經識別為最強效PPAR γ 促效劑，但(S)-羅格列酮迅速經平衡以產生(R)-及(S)-羅格列酮之1:1混合物，從而防止對映異構體之進一步活體內表徵(參見Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3657-8)。此外，在大鼠慢性阻塞性肺病模型中，顯示吡格列酮之抗發炎效應與(R)-對映異構體獨特相關。此僅在對映異構體在酸性溶液中穩定後才達成，接著進行立即鼻內給藥，此限制研究時程期間之逆轉(參見國際專利申請案WO2010015818A1)。

【0007】 由於罹患病症(諸如以上提及的彼等病症)的患者數量不斷增加，及現有療法之局限性，諸如不良副作用，故需要新穎治療劑來治療其中PPAR γ 之調節、抗發炎及/或MPC活性預計係有益的醫學病症。

【0008】 使用吡格列酮之富含氘之對映異構體治療此類醫學病症獲得大量關注，因為據信與吡格列酮相比，其可提供另外治療功效且降低副作用之比率及嚴重度。最近，已報告吡格列酮之富含氘之(R)及/或(S)-對映異構體之獨特藥理學及藥物動力學特性之表徵(參見Hepatol. Commun. 2021年4月10日, doi.org/10.1002/hep4.1723)。臨床前研究證實，(R)-吡格列酮在非酒精性脂肪肝炎(NASH)中保留吡格列酮之功效，包括降低之肝臟三酸甘油酯、游離脂肪酸、膽固醇、脂肪變性、發炎、肝細胞腫大及纖維化。儘管兩種對映異構體均抑制MPC，但富含氘之(R)-吡格列酮

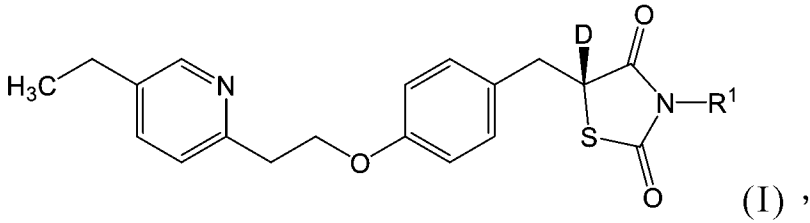
(PXL065)顯示有限至無的PPAR γ 活性，而(S)-吡格列酮似乎負責PPAR γ 活性及相關體重增加。在臨床前小鼠模型中，兩種對映異構體均降低血漿葡萄糖及肝纖維化至與吡格列酮相同的程度。在1a期臨床研究中，證實PXL065 (7.5、22.5、30 mg)之安全性及耐受性以及與45 mg Actos[®]相比優先暴露於(R)-對映異構體。此等結果得出的結論是，預計PXL065在低於22.5 mg之劑量下展現等於或大於45 mg吡格列酮之對NASH之功效而無潛在有害之體重增加及水腫。

【0009】 然而，開發此等富含氘之吡格列酮對映異構體的固體形式，提供製造具有所需功效之市售藥物產品所必需的物理化學性質仍為一項重大挑戰。此係由於任何給定化合物之固體形式篩選結果之不可預測性及所發現之任何固體形式之物理化學性質之後續不可預測性。因此，需要富含氘之吡格列酮衍生物的新穎固體形式，其達成提供優於吡格列酮之優異功效所必需的所需物理化學性質。

【發明內容】

【0010】 在一個態樣中，本發明提供富含氘之(R)-吡格列酮(PXL065)的鹽形式(例如結晶鹽形式)。

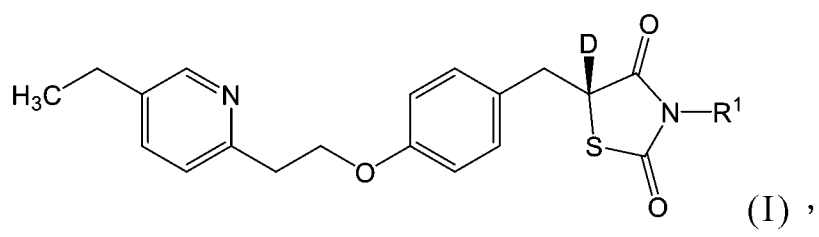
【0011】 在本發明各種實施例中，一種式(I)之富含氘之化合物之氘化氘鹽：



其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4。

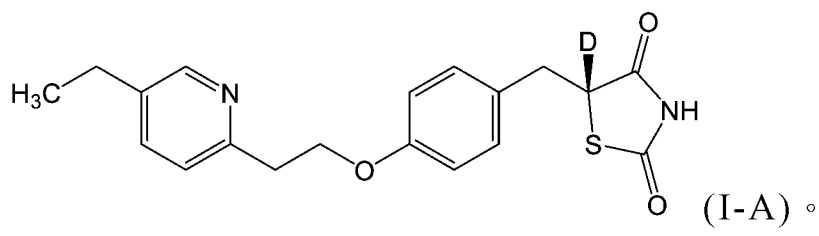
【0012】 在本發明各種實施例中，一種式(I)之富含氘之化合物之結

晶氯化氘鹽：

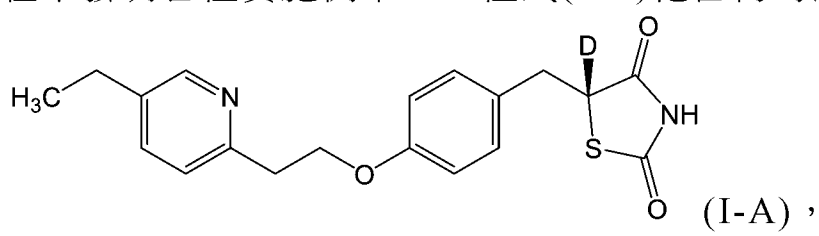


其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°及26.0° ± 0.2°。

【0013】 在本發明各種實施例中，一種式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽：



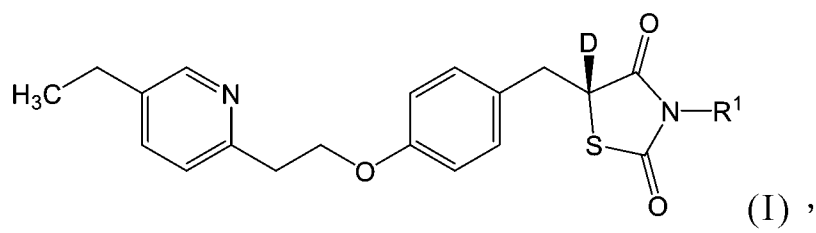
【0014】 在本發明各種實施例中，一種式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽



其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°及26.0° ± 0.2°。

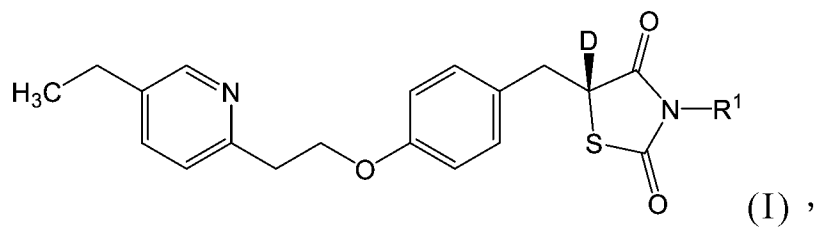
【0015】 在另一個態樣中，本發明提供醫藥材料，其包含富含氘之(R)-吡格列酮的結晶鹽(例如，氯化氘鹽、鹽酸鹽)顆粒。

【0016】 在本發明各種實施例中，該醫藥材料包含式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒



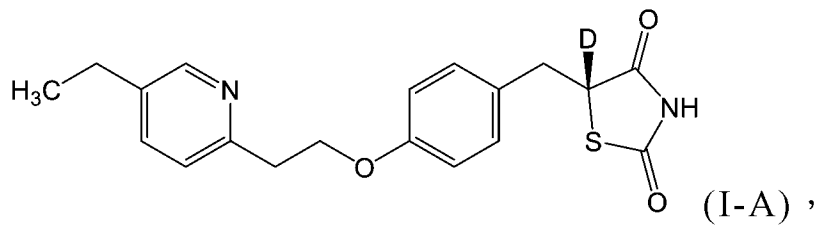
其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且其中該組合物中的該等顆粒具有選自六方、棒狀及其組合之晶體形狀。

【0017】 在本發明各種實施例中，該醫藥材料包含式(I)之富含氘之化合物的結晶氫化氘鹽顆粒



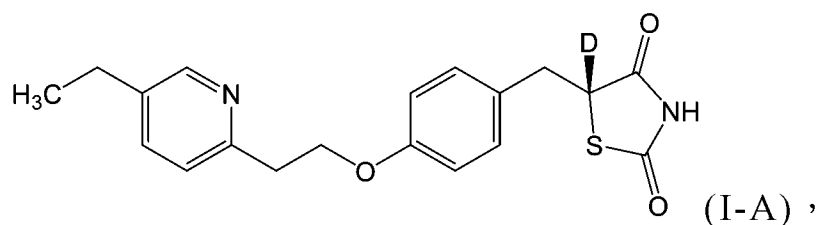
其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且其中該等顆粒具有以約10 μm至約800 μm較佳低於500 μm之d(0.9)定義的粒度分佈。

【0018】 在本發明各種實施例中，該醫藥材料包含式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



其中該組合物中的該等顆粒具有針狀晶體形狀。

【0019】 在本發明各種實施例中，該醫藥材料包含式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



其中該等顆粒具有以約10 μm 至約800 μm 較佳低於500 μm 之d(0.9)定義的粒度分佈。

【0020】 在另一個態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本文描述的富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶鹽或本文描述的醫藥材料及醫藥上可接受之賦形劑。在各種實施例中，該等醫藥組合物包含富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽及醫藥上可接受之賦形劑。在各種實施例中，該等醫藥組合物包含富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【0021】 在另一個態樣中，本發明提供富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶鹽形式、醫藥材料及醫藥組合物，其可用於治療本文描述的各种病狀、疾病及病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係代謝病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係2型糖尿病及/或非酒精性脂肪肝炎。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係神經病症。在一些實施例中，該神經病症係腎上腺腦白質失養症或腎上腺脊髓神經病變。

【圖式簡單說明】

【0022】 圖1A係富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽之示例性X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0023】 圖1B係富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽之示例性X射線粉末繞射(XRPD)圖，與吡格列酮的結晶鹽酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖重疊。

【0024】 圖2係富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽在(A) 10x放

第 7 頁(發明說明書)

大倍數及(B) 20x放大倍數下之示例性光學顯微照片。

【0025】 圖3係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽之示例性差示掃描量熱法(DSC)曲線。

【0026】 圖4A係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽之示例性熱重分析(TGA)曲線。

【0027】 圖4B係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽之示例性熱重質譜(TGMS)曲線圖。

【0028】 圖5係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽的示例性質子核磁共振(^1H -NMR)光譜。

【0029】 圖6係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽之示例性X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0030】 圖7係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽在(A) 10x放大倍數及(B) 20x放大倍數下之示例性光學顯微照片。

【0031】 圖8係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽之示例性差示掃描量熱法(DSC)曲線。

【0032】 圖9A係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽之示例性熱重分析(TGA)曲線。

【0033】 圖9B係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽之示例性熱重質譜(TGMS)曲線圖。

【0034】 圖10係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽之示例性 ^1H -NMR光譜。

【0035】 圖11係富含氬之(R)-吡格列酮的結晶游離鹼之示例性X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0036】 圖12係富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式之示例性差示掃描量熱法(DSC)曲線。

【0037】 圖13A係富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式之示例性熱重分析(TGA)曲線。

【0038】 圖13B係富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式之示例性熱重質譜(TGMS)曲線圖。

【0039】 圖14係富含氘之(*R*)-吡格列酮之結晶DCI及HCl鹽、富含氘之吡格列酮之結晶DCI鹽及吡格列酮之結晶HCl鹽之pH-依賴性溶解度譜之重疊。

【0040】 圖15係具有不同粒度分佈(PSD) (單位為 μm)的活性醫藥成分(API)批次之錠劑硬度(N)與壓縮力(kN)之示例性曲線圖。

【0041】 圖16係在不同壓錠速度下具有不同粒度分佈(PSD) (單位為 μm)的API批次之錠劑硬度(N)與壓縮力(kN)之示例性曲線圖。

【0042】 圖17係犬中PXL065 (富含氘之(*R*)-吡格列酮)劑量之隨時間的推移總吡格列酮(氘化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)之血漿含量之示例性曲線圖。

【0043】 圖18係犬中PXL061 (富含氘之吡格列酮)劑量之隨時間的推移總吡格列酮(氘化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)之血漿含量之示例性曲線圖。

【0044】 圖19係犬中PXL064 (富含氘之(*S*)-吡格列酮)劑量之隨時間的推移總吡格列酮(氘化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)之血漿含量之示例性曲線圖。

【0045】 圖20係犬中吡格列酮及PXL065之劑量之隨時間的推移總

吡格列酮(氬化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)之血漿含量之示例性曲線圖。

【0046】 圖21係人類中富含氬之(*R*)-總吡格列酮的結晶鹽酸鹽(22.5 mg劑量)及Actos[®] (吡格列酮HCl，45 mg劑量)之總吡格列酮(氬化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)劑量標準化暴露曲線之重疊，如實例11中所進一步描述。

【0047】 圖22係人類中富含氬之(*R*)-總吡格列酮的結晶鹽酸鹽(15 mg及30 mg劑量)及Actos[®] (吡格列酮HCl，45 mg劑量)之總吡格列酮(氬化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)劑量標準化暴露曲線之重疊，如實例12中所進一步描述。

【實施方式】

相關申請案

【0048】 本申請案主張2021年5月7日申請之美國專利申請案序號17/314,538、2020年6月30日申請之美國臨時專利申請案序號63/046,304及2020年6月30日申請之美國臨時專利申請案序號63/046,309之權益及優先權，各專利申請案之全部內容係以引用之方式併入本文中。

【0049】 如本文所一般描述，本發明提供富含氬之(*R*)-吡格列酮的醫藥上可接受之鹽(例如富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶鹽)，在本文中亦稱為式I化合物、包含其之醫藥組合物、及使用富含氬之(*R*)-吡格列酮的鹽形式來治療有此需要的個體之醫學病狀、疾病及病症(例如神經病症、癌症、呼吸病症、代謝病症、肝炎、心血管疾病、發炎病症、免疫介導之病症、皮膚病症或皮膚缺陷)之方法。特別地，本發明提供與市售吡格列酮鹽酸鹽(Actos[®])相比具有出人意料地改良之在生理學相關pH下之溶解度及

活體內生物利用度的富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶鹽酸鹽及氯化氬鹽。

定義

【0050】 為了便於理解本發明，下文定義許多術語及片語。

【0051】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬技術之一般技術者通常所理解相同的含義。本文使用的縮寫具有其在化學及生物技術中的習知含義。根據化學技術中已知的化學價的標準規則建構本文闡述的化學結構及式。

【0052】 在通篇描述中，在組合物及套組描述作具有、包括或包含特定組分之情況下，或在製程及方法描述作具有、包括或包含特定步驟之情況下，另外經考慮的係存在基本上由或由所列舉組分組成之本發明之組合物及套組，及存在基本上由或由所列舉製程步驟組成之根據本發明之製程及方法。

【0053】 在本申請案中，在要素或組分據稱包括在及/或選自所列舉的要素或組分的清單之情況下，應理解，該要素或組分可係所列舉的要素或組分中之任何一者，或該要素或組分可選自由所列舉的要素或組分中之兩者或更多者組成之群。

【0054】 此外，應理解，本文描述的組合物或方法之要素/或特徵可以多種方式組合而不脫離本發明之精神及範疇，無論是本文中明確還是暗指的。例如，在提及特定化合物之情況下，除非從上下文另有理解，否則該化合物可用於本發明組合物之各種實施例及/或本發明方法中。換言之，在本申請案中，已以某種方式描述及描繪實施例以能使書寫及繪製清晰且簡潔申請案，但意圖且將明瞭，該等實施例可在不脫離本教示及發明下以各種方式組合或分離。例如，應明瞭，本文描述及描繪的所有特徵可

適用於本文描述及描繪的發明之所有態樣。

【0055】冠詞「一(a)」及「一個(an)」在本發明中用於指該冠詞之一個或超過一個(亦即至少一個)語法對象，除非上下文不合適。例如，「一要素」意指一個要素或超過一個要素。

【0056】除非另有指示，否則術語「及/或」在本發明中用於意指「及」或「或」。

【0057】應理解，除非從上下文及使用中另外理解，否則表述「...中之至少一者」單獨地包括該表述之後的所列舉對象中之各者及所列舉的對象中之兩者或更多者之各種組合。除非從上下文另有理解，否則該表述「及/或」搭配三個或更多個所列舉的對象時應理解為具有相同含義。

【0058】除非另有明確說明或從上下文中理解，否則使用術語「包括(include/includes/including)」、「具有(have/has/having)」、「包含(contain/contains/containing)」(包括其語法等效物)應一般理解為開放式及非限制性的，例如，不排除另外未列舉的要素或步驟。

【0059】在術語「約」使用在定量值之前之情況下，除非另有明確說明，否則本發明亦包括特定定量值本身。如本文所用，除非另有指示或從上下文推斷，否則術語「約」係指相對標稱值的 $\pm 10\%$ 變化。

【0060】在本說明書的不同地方，變數或參數係以組或範圍揭示。其具體希望本描述包括此等組及範圍之成員中之每個單獨子組合。例如，在0至40的範圍內之整數具體意圖單獨揭示0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39及40，及在1至20的範圍內之整數具體意圖單獨揭示1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19及20。

【0061】 使用任何及所有實例或本文中的示例性語言(例如「諸如」或「包括」)僅意圖更佳地說明本發明而不對本發明之範疇構成限制，除非有所主張。本說明書中的任何語言均不應解釋為指示任何未主張的要素為對於本發明之實務係必不可少的。

【0062】 氘，其在本文中亦可稱為 ^2H 及/或D，係 ^1H 氫之穩定、非放射性同位素且具有2.014之原子量。氫自然中以同位素 ^1H 氫(亦即氕)、氘(^2H)及氚(^3H)之混合物存在。氘之天然豐度為約0.015%。熟習此項技術者知曉，在具有H原子之所有化學化合物中，該H原子實際上代表 ^1H 氫、氘(^2H)及氚(^3H)之混合物，其中約0.015%係氘。在各種實施例中，具有已經濃化為大於其約0.015%之天然豐度之氘含量的化合物被視為非天然且因此，與其非富含對應物相比係新穎的。在某些實施例中，具有已經濃化為大於其約0.015%之天然豐度之氘含量的化合物係富含氘之化合物。

【0063】 如本文所用，「總氘含量」或「總氘豐度」係指存在於分子中之氘之數目(若該分子係鹽，則亦計數抗衡離子，例如富含氘之(R)-吡格列酮的HCl或DCI鹽)。總氘含量可例如藉由 ^2H -NMR來測定。在分子(例如富含氘之吡格列酮)之對掌性中心處的氘含量可例如使用 ^1H -NMR來測定。

【0064】 一般而言，除非另有指明，否則指定百分比之組合物係以重量計。此外，若變數未伴隨定義，則以變數之先前定義為準。

【0065】 如本文所用，「醫藥組合物」或「藥物調配物」係指活性劑與惰性或活性載劑之組合，使得該組合物特別適用於活體內或離體診斷或治療用途。

【0066】 「醫藥上可接受」意指由或可由聯邦或州政府之監管機構或美國以外國家的相應機構批准，或在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他公認藥典中列出的，可用於動物，且更特定言之可用於人類。

【0067】 如本文所用，「醫藥上可接受之賦形劑」係指有助於向個體投與活性劑及/或被個體吸收之物質且可包含在本發明組合物中而不對患者造成顯著不利毒理學效應。醫藥上可接受之賦形劑之非限制性實例包括水、NaCl、生理鹽水溶液(諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液)、乳液(例如諸如油/水或水/油乳液)、乳酸化林格氏液(Ringer's)、正常蔗糖、正常葡萄糖、黏結劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、塗料、甜味劑、矯味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液(Ringer's solution))、醇、油、明膠、碳水化合物(諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉)、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙基吡咯啉及色素(colors)及類似者。此類製劑可經滅菌，且若需要，則與不會與本發明化合物有害地反應的助劑(諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓的鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳族物質及類似者)進行混合。關於賦形劑之實例，參見Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, PA (1975)。

【0068】 如本文所用，「固體劑型」意指呈固體形式之醫藥劑量，例如錠劑、膠囊、顆粒、粉末、小袋(sachet)、可復水粉末、乾粉末吸入劑及咀嚼劑(chewable)。

【0069】 如本文所用，「投與」意指個體之經口投與、呈栓劑投與、局部接觸、靜脈內投與、非經腸投與、腹膜內投與、肌肉內投與、病灶內投與、鞘內投與、顱內投與、鼻內投與或皮下投與、或植入緩慢釋放裝置(例如微型滲透泵(mini-osmotic pump))。投與係藉由任何途徑，包括

非經腸及經黏膜(例如頰、舌下、腭、牙齦、鼻、陰道、直腸或經皮)。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內。其他遞送方式包括但不限於使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼劑等。「共同投與」意指同時、恰好在投與一或多種另外療法(例如抗癌劑、化學治療劑(chemotherapeutic)或治療神經退化性疾病)之前或恰好在投與一或多種另外療法(例如抗癌劑、化學治療劑或治療神經退化性疾病)之後投與本文描述的化合物。 (R) - ^2H -吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽可單獨投與或可共同投與給患者。共同投與意欲包括同時或依序投與化合物，單獨或以組合方式(超過一種化合物或藥劑)。因此，當需要時，製劑亦可與其他活性物質進行組合(例如以減少代謝降解)。

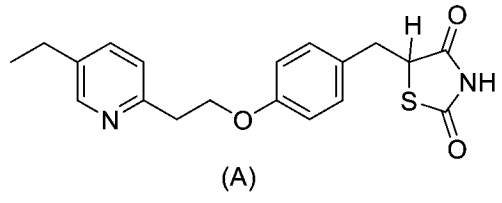
【0070】 術語「疾病」、「病症」及「病狀」在本文中可互換使用。

【0071】 如本文所用且除非另有指明，否則術語「治療(treat/treating/treatment)」涵蓋在罹患指定疾病、病症或病症的個體時發生的作用，此降低該疾病、病症或病狀之嚴重度，或延緩或減慢該疾病、病症或病狀之進展(例如「治療性治療」)。

【0072】 一般而言，化合物之「有效量」係指足以引發所需之生物反應，例如治療本文描述的病狀、疾病或病症之量。如熟習此項技術者所瞭解，本發明化合物之有效量可根據諸如所需生物學終點、化合物之藥物動力學、所治療的疾病、投與模式及個體的年齡、體重、健康及病狀之此類因素而變化。

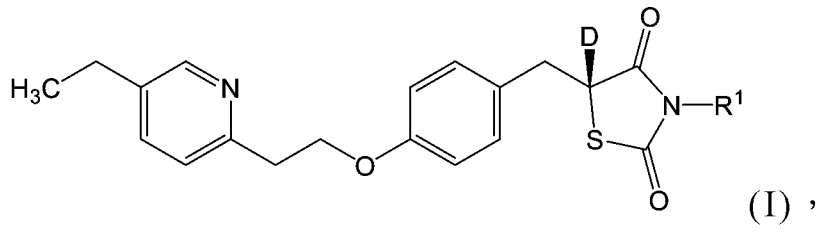
【0073】 「吡格列酮」如本文所用係指下文化合物(A)，其係 (R) -及 (S) -對映異構體之外消旋(1:1)混合物且作為本體材料在各氫原子位置處具有近似天然豐度之氘。本文中可指定吡格列酮之類似物及/或對映異構

體，例如「富含氘之(*R*)-吡格列酮」。



富含氘之(*R*)-吡格列酮

【0074】 富含氘之(*R*)-吡格列酮，如式(I)中所描繪，係MPC抑制劑：



其中R¹係H或D。

【0075】 如以上所描繪，本文描述的富含氘之(*R*)-吡格列酮在吡格列酮之對掌性中心處及視需要在化合物(例如四氫噻唑二酮氮)中的其他位置處包含氘濃化。在不希望受理論約束下，據認為在對掌性中心處的氘濃化降低或抑制吡格列酮之兩種對映異構體可相互轉化的速率。

【0076】 化學合成富含氘之(*R*)-吡格列酮及製備本文描述的結晶鹽形式之方法提供於實例1、2及3中。

【0077】 在某些實施例中，在對掌性中心處的氘豐度為約30%至約100%、約40%至約100%、約50%至約100%、約60%至約100%、約70%至約100%、約75%至約100%、約80%至約100%、約85%至約100%、約90%至約100%、約95%至約100%、約30%至約95%、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60%、約30%至約50%、約30%至約40%、約40%至約95%、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60%、約40%至約50%、約50%至約95%、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60%、約60%至約95%、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70%至約95%、約70%至約90%、約70%至約85%、約70%至約80%、約70%至約75%、約75%至約95%、約75%至約90%、約75%至約85%、約75%至約80%、約80%至約95%、約80%至約90%、約80%至約85%、約85%至約95%、約85%至約90%、或約90%至約95%。

【0078】 在某些實施例中，在對掌性中心處的氘豐度為至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%。

【0079】 在某些實施例中，在對掌性中心處的氘豐度為約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%。

【0080】 在某些實施例中，在R¹處的氘豐度為0.015%至約100%、

約10%至 約100%、 約20%至 約100%、 約30%至 約100%、 約40%至 約100%、 約50%至約100%、 約60%至約100%、 約70%至約100%、 約75%至約100%、 約80%至約100%、 約85%至約100%、 約90%至約100%、 約95%至約100%、 0.015%至約95%、 0.015%至約90%、 0.015%至約85%、 0.015%至 約80%、 0.015%至 約75%、 0.015%至 約70%、 0.015%至 約60%、 0.015%至約50%、 0.015%至約40%、 0.015%至約30%、 0.015%至約20%、 0.015%至約10%、 約10%至約95%、 約10%至約90%、 約10%至約85%、 約10%至約80%、 約10%至約75%、 約10%至約70%、 約10%至約60%、 約10%至約50%、 約10%至約40%、 約10%至約30%、 約10%至約20%、 約20%至約95%、 約20%至約90%、 約20%至約85%、 約20%至約80%、 約20%至約75%、 約20%至約70%、 約20%至約60%、 約20%至約50%、 約20%至約40%、 約20%至約30%、 約30%至約95%、 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60%、 約30%至約50%、 約30%至約40%、 約40%至約95%、 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60%、 約40%至約50%、 約50%至約95%、 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60%、 約60%至約95%、 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70%至約95%、 約70%至約90%、 約70%至約85%、 約70%至約80%、 約70%至約75%、 約75%至約95%、 約75%至約90%、 約75%至約85%、 約75%至約80%、 約80%至約95%、 約80%至約90%、 約80%至約85%、 約85%至約95%、 約85%至約90%、 或約90%至約95%。

【0081】 在某些實施例中，在R¹處的氘豐度為至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%。

【0082】 在某些實施例中，在R¹處的氘豐度為約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%。

【0083】 在某些實施例中，式(I)化合物中的總氘豐度為約0.3至約4、約0.5至約4、約1至約4、約1.2至約4、約1.3至約4、約1.4至約4、約1.6至約4、約1.8至約4、約2至約4、約2.2至約4、約2.4至約4、約2.6至約4、約2.8至約4、約3至約4、約3.2至約4、約3.4至約4、約3.6至約4、約

3.8至約4、約0.3至約3.8、約0.3至約3.6、約0.3至約3.4、約0.3至約3.2、約0.3至約3、約0.3至約2.8、約0.3至約2.6、約0.3至約2.4、約0.3至約2.2、約0.3至約2、約0.3至約1.8、約0.3至約1.6、約0.3至約1.4、約0.3至約1.2、約0.3至約1、約0.3至約0.5、約0.5至約3.8、約0.5至約3.6、約0.5至約3.4、約0.5至約3.2、約0.5至約3、約0.5至約2.8、約0.5至約2.6、約0.5至約2.4、約0.5至約2.2、約0.5至約2、約0.5至約1.8、約0.5至約1.6、約0.5至約1.4、約0.5至約1.2、約0.5至約1、約1至約3.8、約1至約3.6、約1至約3.4、約1至約3.2、約1至約3、約1至約2.8、約1至約2.6、約1至約2.4、約1至約2.2、約1至約2、約1至約1.8、約1至約1.6、約1至約1.4、約1至約1.2、約1.2至約3.8、約1.2至約3.6、約1.2至約3.4、約1.2至約3.2、約1.2至約3、約1.2至約2.8、約1.2至約2.6、約1.2至約2.4、約1.2至約2.2、約1.2至約2、約1.2至約1.8、約1.2至約1.6、約1.2至約1.4、約1.2至約1.3、約1.3至約3.8、約1.3至約3.6、約1.3至約3.4、約1.3至約3.2、約1.3至約3、約1.3至約2.8、約1.3至約2.6、約1.3至約2.4、約1.3至約2.2、約1.3至約2、約1.3至約1.8、約1.3至約1.6、約1.3至約1.4、約1.4至約3.8、約1.4至約3.6、約1.4至約3.4、約1.4至約3.2、約1.4至約3、約1.4至約2.8、約1.4至約2.6、約1.4至約2.4、約1.4至約2.2、約1.4至約2、約1.4至約1.8、約1.4至約1.6、約1.6至約3.8、約1.6至約3.6、約1.6至約3.4、約1.6至約3.2、約1.6至約3、約1.6至約2.8、約1.6至約2.6、約1.6至約2.4、約1.6至約2.2、約1.6至約2、約1.6至約1.8、約1.8至約3.8、約1.8至約3.6、約1.8至約3.4、約1.8至約3.2、約1.8至約3、約1.8至約2.8、約1.8至約2.6、約1.8至約2.4、約1.8至約2.2、約1.8至約2、約2至約3.8、約2至約3.6、約2至約3.4、約2至約3.2、約2至約3、約2至約2.8、約2至約

2.6、約2至約2.4、約2至約2.2、約2.2至約3.8、約2.2至約3.6、約2.2至約3.4、約2.2至約3.2、約2.2至約3、約2.2至約2.8、約2.2至約2.6、約2.2至約2.4、約2.4至約3.8、約2.4至約3.6、約2.4至約3.4、約2.4至約3.2、約2.4至約3、約2.4至約2.8、約2.4至約2.6、約2.6至約3.8、約2.6至約3.6、約2.6至約3.4、約2.6至約3.2、約2.6至約3、約2.6至約2.8、約2.8至約3.8、約2.8至約3.6、約2.8至約3.4、約2.8至約3.2、約2.8至約3、約3至約3.8、約3至約3.6、約3至約3.4、約3至約3.2、約3.2至約3.8、約3.2至約3.6、約3.2至約3.4、約3.4至約3.8、約3.4至約3.6、或約3.6至約3.8。在某些實施例中，式(I)化合物中的總氙豐度為約1.3至約4。在某些實施例中，式(I)化合物中的總氙豐度為約1.8至約3。

【0084】 在某些實施例中，本文描述的富含氙之(R)-吡格列酮具有約70%至約100%、約75%至約100%、約80%至約100%、約85%至約100%、約90%至約100%、約95%至約100%、約70%至約95%、約70%至約90%、約70%至約85%、約70%至約80%、約70%至約75%、約75%至約95%、約75%至約90%、約75%至約85%、約75%至約80%、約80%至約95%、約80%至約90%、約80%至約85%、約85%至約95%、約85%至約90%、或約90%至約95%之對映異構體超量。

【0085】 在某些實施例中，本文描述的富含氙之(R)-吡格列酮具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之對映異構體超量。

【0086】 在某些實施例中，本文描述的富含氙之(R)-吡格列酮具有約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、

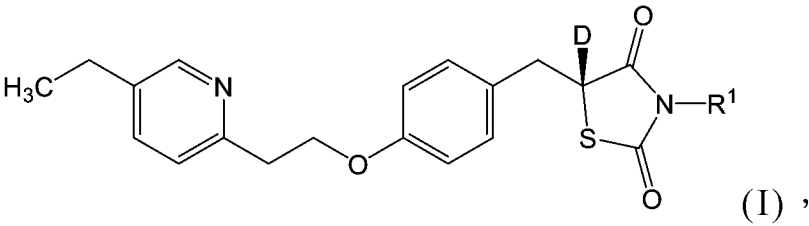
約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、
約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、
約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%之對映異構
體超量。在某些實施例中，本文描述的富含氬之(R)-吡格列酮係對映體純
的。

【0087】 在各種實施例中，本文提供富含氘之(*R*)-吡格列酮的游離鹼形式。

【0088】 在各種實施例中，本文提供富含氘之(R)-吡格列酮的醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，富含氘之(R)-吡格列酮的醫藥上可接受之鹽係氯化氘鹽。在某些實施例中，富含氘之(R)-吡格列酮的醫藥上可接受之鹽係鹽酸鹽。

富含氬之(*R*)-吡格列酮的氯化氬(DCl)鹽

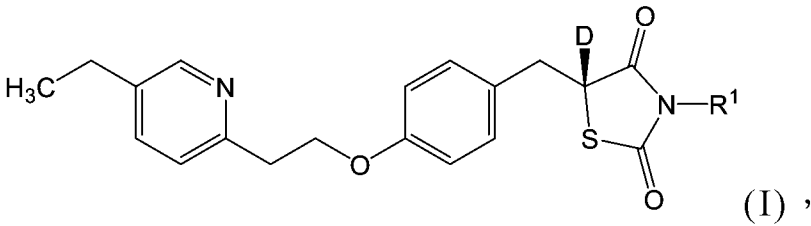
【0089】 在一個態樣中，本發明提供式(I)之富含氙之化合物的氯化氙鹽：



其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4。

【0090】 在某些實施例中，該氯化氫鹽係結晶氯化氫鹽。在某些實施例中，該結晶氯化氫鹽係無水結晶氯化氫鹽。

【0091】 在另一個態樣中，本發明提供式(I)之富含氖之化合物的結晶氯化氖鹽



其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且

其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°及26.0° ± 0.2°。

【0092】 在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：20.0° ± 0.2°、20.8° ± 0.2°及22.8° ± 0.2°。在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° ± 0.2°、20.0° ± 0.2°、20.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°及26.0° ± 0.2°。在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：8.6° ± 0.2°、8.8° ± 0.2°、12.8° ± 0.2°、12.9° ± 0.2°、15.8° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°、19.7° ± 0.2°、20.0° ± 0.2°、20.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°、26.0° ± 0.2°及31.3° ± 0.2°。

【0093】 在某些實施例中，結晶氯化氘鹽之特徵在於就繞射角2θ及視需要相對強度(表示為相對於最強峰之百分比)而言表示之X射線粉末繞射圖，如表1中所闡明。

表1 – 結晶DCI鹽之X射線粉末繞射數據(XRPD)

2θ (°)	d值(Å)	強度(%)
8.6	10.27	18
8.8	10.07	17
12.8	6.93	22
12.9	6.87	26
15.9	5.59	4
18.7	4.73	18

2θ (°)	d值(Å)	強度(%)
18.9	4.70	16
19.7	4.51	18
20.0	4.45	34
20.8	4.26	56
21.2	4.19	13
22.1	4.02	8
22.8	3.89	100
23.7	3.75	3
25.6	3.47	5
26.0	3.43	20
26.7	3.34	9
27.3	3.26	6
28.1	3.18	12
29.8	3.00	12
31.3	2.86	21
32.1	2.79	10
32.3	2.77	5
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.60	4
36.0	2.50	3

【0094】 在某些實施例中，該結晶氯化氬鹽之特徵在於實質上與圖1A中所顯示相同的X射線粉末繞射圖。

【0095】 在某些實施例中，該結晶氯化氬鹽以單斜晶系存在且具有P2₁/c空間群。在某些實施例中，該結晶氯化氬鹽之特徵在於如表2中所闡述的結晶單位晶胞參數。

表2 – 式(V)化合物的晶型之單位晶胞參數

a [Å]	10.1319 (9)
b [Å]	9.4067 (9)
c [Å]	10.3231 (6)
β [°]	94.397 (3)
V [Å ³]	980.98 (14)
Z	2
D _c [g/cm ³]	1.330

【0096】 結晶氯化氬鹽亦可根據熔點起始點之溫度來表徵。在某些實施例中，該結晶氯化氬鹽具有藉由差示掃描量熱法測定的在約190°C至約200°C之熔點起始點。在某些實施例中，該結晶氯化氬鹽具有藉由差示

掃描量熱法測定的在約191°C之熔點起始點。在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽展現具有在約200°C至約210°C之峰之熔融吸熱。在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽展現具有在約204°C之峰之熔融吸熱。在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽具有與圖3中所顯示實質上相同的差示掃描量熱曲線。

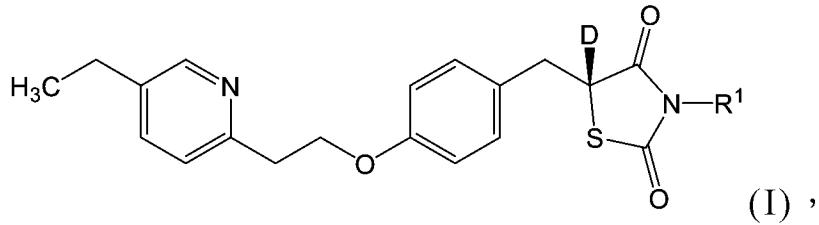
【0097】 在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽具有約70%至約100%、約75%至約100%、約80%至約100%、約85%至約100%、約90%至約100%、約95%至約100%、約70%至約95%、約70%至約90%、約70%至約85%、約70%至約80%、約70%至約75%、約75%至約95%、約75%至約90%、約75%至約85%、約75%至約80%、約80%至約95%、約80%至約90%、約80%至約85%、約85%至約95%、約85%至約90%、或約90%至約95%之化學純度。

【0098】 在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%之化學純度。

【0099】 在某些實施例中，該結晶氯化氘鹽具有約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.1%、約99.2%、約99.3%、約99.4%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、約99.9%或約100%之

化學純度。

【0100】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥材料，其包含式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒



其中R¹係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且

其中該組合物中的該等顆粒具有選自六方、棒狀及其組合之晶體形狀。

【0101】 在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm至200 μm、約20 μm至200 μm、約40 μm至200 μm、約60 μm至200 μm、約80 μm至200 μm、約100 μm至200 μm、約120 μm至200 μm、約140 μm至200 μm、約160 μm至200 μm、約180 μm至200 μm、約10 μm至180 μm、約10 μm至160 μm、約10 μm至140 μm、約10 μm至120 μm、約10 μm至100 μm、約10 μm至80 μm、約10 μm至60 μm、約10 μm至40 μm、約10 μm至20 μm、約20 μm至180 μm、約20 μm至160 μm、約20 μm至140 μm、約20 μm至120 μm、約20 μm至100 μm、約20 μm至80 μm、約20 μm至60 μm、約20 μm至40 μm、約40 μm至180 μm、約40 μm至160 μm、約40 μm至140 μm、約40 μm至120 μm、約40 μm至100 μm、約40 μm至80 μm、約40 μm至60 μm、約60 μm至180 μm、約60 μm至160 μm、約60 μm至140 μm、約60 μm至120 μm、約60 μm至100 μm、約60 μm至80 μm、約80 μm至180 μm、約80 μm至160 μm、約80 μm至140 μm、約80

μm 至120 μm 、約80 μm 至100 μm 、約100 μm 至180 μm 、約100 μm 至160 μm 、約100 μm 至140 μm 、約100 μm 至120 μm 、約120 μm 至180 μm 、約120 μm 至160 μm 、約120 μm 至140 μm 、約140 μm 至180 μm 、約140 μm 至160 μm 、或約160 μm 至180 μm 之 $d(0.1)$ 定義的粒度分佈。在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約200 μm 之 $d(0.1)$ 定義的粒度分佈。

【0102】 在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約400 μm 、約50 μm 至約400 μm 、約75 μm 至約400 μm 、約100 μm 至約400 μm 、約125 μm 至約400 μm 、約150 μm 至約400 μm 、約175 μm 至約400 μm 、約200 μm 至約400 μm 、約225 μm 至約400 μm 、約250 μm 至約400 μm 、約275 μm 至約400 μm 、約300 μm 至約400 μm 、約325 μm 至約400 μm 、約350 μm 至約400 μm 、約375 μm 至約400 μm 、約10 μm 至約375 μm 、約10 μm 至約350 μm 、約10 μm 至約325 μm 、約10 μm 至約300 μm 、約10 μm 至約275 μm 、約10 μm 至約250 μm 、約10 μm 至約225 μm 、約10 μm 至約200 μm 、約50 μm 至約375 μm 、約50 μm 至約350 μm 、約50 μm 至約325 μm 、約50 μm 至約300 μm 、約50 μm 至約275 μm 、約50 μm 至約250 μm 、約50 μm 至約225 μm 、約50 μm 至約200 μm 、約50 μm 至約175 μm 、約50 μm 至約150 μm 、約50 μm 至約125 μm 、約50 μm 至約100 μm 、約50 μm 至約75 μm 、約75 μm 至約375 μm 、約75 μm 至約350 μm 、約75 μm 至約325 μm 、約75 μm 至約300 μm 、約75 μm 至約275 μm 、約75 μm 至約250 μm 、約75 μm 至約225 μm 、約75 μm 至約375 μm 、約75 μm 至約350 μm 、約75 μm 至約325 μm 、約75 μm 至約300 μm 、約75 μm 至約275 μm 、約75 μm 至約250 μm 、約75 μm 至約225 μm 、約75 μm 至約200 μm 、約75 μm 至約175 μm 、約75 μm 至約150 μm 、約75 μm 至約125 μm 、

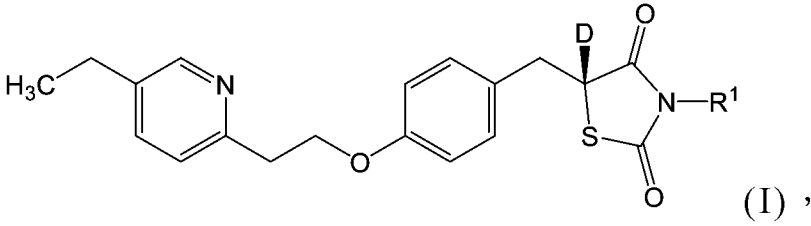
μm 、約75 μm 至約100 μm 、約100 μm 至約375 μm 、約100 μm 至約350
 μm 、約100 μm 至約325 μm 、約100 μm 至約300 μm 、約100 μm 至約275
 μm 、約100 μm 至約250 μm 、約100 μm 至約225 μm 、約100 μm 至約200
 μm 、約100 μm 至約175 μm 、約100 μm 至約150 μm 、約100 μm 至約125
 μm 、約125 μm 至約375 μm 、約125 μm 至約350 μm 、約125 μm 至約325
 μm 、約125 μm 至約300 μm 、約125 μm 至約275 μm 、約125 μm 至約250
 μm 、約125 μm 至約225 μm 、約125 μm 至約200 μm 、約125 μm 至約175
 μm 、約125 μm 至約150 μm 、約150 μm 至約375 μm 、約150 μm 至約350
 μm 、約150 μm 至約325 μm 、約150 μm 至約300 μm 、約150 μm 至約275
 μm 、約150 μm 至約250 μm 、約150 μm 至約225 μm 、約150 μm 至約200
 μm 、約150 μm 至約175 μm 、約175 μm 至約375 μm 、約175 μm 至約350
 μm 、約175 μm 至約325 μm 、約175 μm 至約300 μm 、約175 μm 至約275
 μm 、約175 μm 至約250 μm 、約175 μm 至約225 μm 、約175 μm 至約200
 μm 、約200 μm 至約375 μm 、約200 μm 至約350 μm 、約200 μm 至約325
 μm 、約200 μm 至約300 μm 、約200 μm 至約275 μm 、約200 μm 至約250
 μm 、約200 μm 至約225 μm 、約225 μm 至約375 μm 、約225 μm 至約350
 μm 、約225 μm 至約325 μm 、約225 μm 至約300 μm 、約225 μm 至約275
 μm 、約225 μm 至約250 μm 、約250 μm 至約375 μm 、約250 μm 至約350
 μm 、約250 μm 至約325 μm 、約250 μm 至約300 μm 、約250 μm 至約275
 μm 、約275 μm 至約375 μm 、約275 μm 至約350 μm 、約275 μm 至約325
 μm 、約275 μm 至約300 μm 、約300 μm 至約375 μm 、約300 μm 至約350
 μm 、約300 μm 至約325 μm 、約325 μm 至約375 μm 、約325 μm 至約350
 μm 、或約350 μm 至約375 μm 之d(0.5)定義的粒度分佈。在某些實施例

中，該等顆粒具有由約10 μm 至約400 μm 之 $d(0.5)$ 定義的粒度分佈。

【0103】 在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約800 μm 、約50 μm 至約800 μm 、約100 μm 至約800 μm 、約150 μm 至約800 μm 、約200 μm 至約800 μm 、約250 μm 至約800 μm 、約300 μm 至約800 μm 、約350 μm 至約800 μm 、約400 μm 至約800 μm 、約450 μm 至約800 μm 、約500 μm 至約800 μm 、約550 μm 至約800 μm 、約600 μm 至約800 μm 、約650 μm 至約800 μm 、約700 μm 至約800 μm 、約750 μm 至約800 μm 、約150 μm 至約750 μm 、約150 μm 至約700 μm 、約150 μm 至約650 μm 、約150 μm 至約600 μm 、約150 μm 至約550 μm 、約150 μm 至約500 μm 、約150 μm 至約450 μm 、約150 μm 至約400 μm 、約150 μm 至約350 μm 、約150 μm 至約300 μm 、約150 μm 至約250 μm 、約150 μm 至約200 μm 、約200 μm 至約750 μm 、約200 μm 至約700 μm 、約200 μm 至約650 μm 、約200 μm 至約600 μm 、約200 μm 至約550 μm 、約200 μm 至約500 μm 、約200 μm 至約450 μm 、約200 μm 至約400 μm 、約200 μm 至約350 μm 、約200 μm 至約300 μm 、約200 μm 至約250 μm 、約250 μm 至約750 μm 、約250 μm 至約700 μm 、約250 μm 至約650 μm 、約250 μm 至約600 μm 、約250 μm 至約550 μm 、約250 μm 至約500 μm 、約250 μm 至約450 μm 、約250 μm 至約400 μm 、約250 μm 至約350 μm 、約250 μm 至約300 μm 、約300 μm 至約750 μm 、約300 μm 至約700 μm 、約300 μm 至約650 μm 、約300 μm 至約600 μm 、約300 μm 至約550 μm 、約300 μm 至約500 μm 、約300 μm 至約450 μm 、約300 μm 至約400 μm 、約300 μm 至約350 μm 、約350 μm 至約750 μm 、約350 μm 至約700 μm 、約350 μm 至約650 μm 、約350 μm 至約600 μm 、約350 μm 至約550 μm 、約350 μm 至約500 μm 、約

350 μm 至約450 μm 、約350 μm 至約400 μm 、約400 μm 至約750 μm 、約400 μm 至約700 μm 、約400 μm 至約650 μm 、約400 μm 至約600 μm 、約400 μm 至約550 μm 、約400 μm 至約500 μm 、約400 μm 至約450 μm 、約450 μm 至約750 μm 、約450 μm 至約700 μm 、約450 μm 至約650 μm 、約450 μm 至約600 μm 、約450 μm 至約550 μm 、約450 μm 至約500 μm 、約500 μm 至約750 μm 、約500 μm 至約700 μm 、約500 μm 至約650 μm 、約500 μm 至約600 μm 、約500 μm 至約550 μm 、約550 μm 至約750 μm 、約550 μm 至約700 μm 、約550 μm 至約650 μm 、約550 μm 至約600 μm 、約600 μm 至約750 μm 、約600 μm 至約700 μm 、約600 μm 至約650 μm 、約650 μm 至約750 μm 、約650 μm 至約700 μm 、或約700 μm 至約750 μm 之 $d(0.9)$ 定義的粒度分佈。在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約800 μm 之 $d(0.9)$ 定義的粒度分佈。

【0104】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥材料，其包含式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒



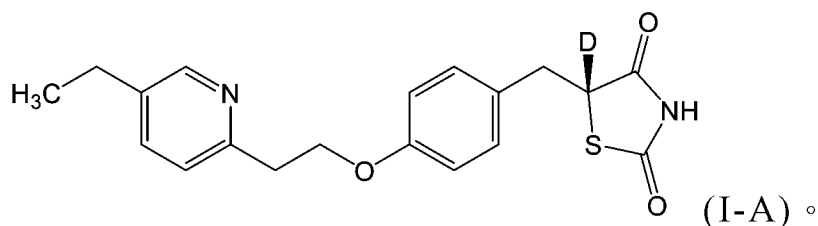
其中 R^1 係H或D，限制條件為式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且

其中該等顆粒具有以約10 μm 至約800 μm ，較佳低於500 μm 之 $d(0.9)$ 定義的粒度分佈。

富含氘之吡格列酮的鹽酸(HCl)鹽

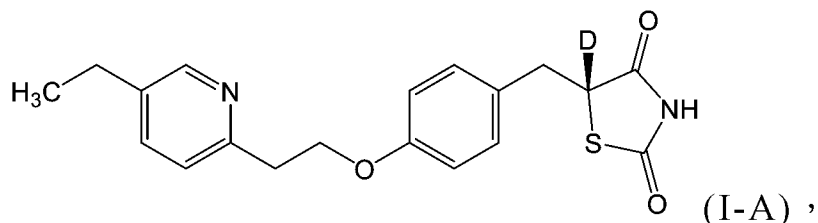
【0105】 在一個態樣中，本發明提供式(I-A)之富含氘之化合物的結

晶鹽酸鹽：



【0106】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【0107】 在各種實施例中，本發明提供式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽



其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【0108】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $8.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $31.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【0109】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽之特徵在於就繞射角2θ及視需要相對強度(表示為相對於最強峰之百分比)而言表示的X射線粉末繞射圖，如表3中所闡明。

表3 – 結晶鹽酸鹽之X射線粉末繞射數據

2θ (°)	d值(Å)	強度(%)
8.6	10.27	32
8.8	10.08	31
12.8	6.93	30
12.9	6.87	27
15.9	5.59	6
18.7	4.73	25
18.9	4.70	12
19.7	4.51	29
20.0	4.45	80
20.8	4.26	50
21.2	4.19	18
22.1	4.02	14
22.8	3.89	100
23.7	3.75	4
25.6	3.47	6
26.0	3.43	36
26.7	3.34	9
27.3	3.26	15
28.1	3.17	30
29.8	3.00	9
31.3	2.86	19
32.1	2.79	13
32.3	2.77	7
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.61	5
36.0	2.50	5

【0110】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽之特徵在於實質上與圖6中所顯示相同的X射線粉末繞射圖。

【0111】 結晶鹽酸鹽亦可根據熔點起始點之溫度來表徵。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽具有藉由差示掃描量熱法測定的在約190°C至約210°C之熔點起始點。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽具有藉由差示掃描量熱法測定的在約190°C之熔點起始點。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽展現具有在約195°C至約205°C之峰之熔融吸熱。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽展現具有在約200°C之峰之熔融吸熱。在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽具有與圖8中所顯示實質上相同的差示掃描量熱曲線。

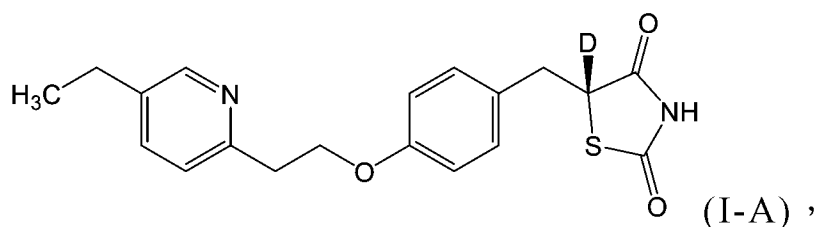
【0112】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽係無水結晶鹽酸鹽。

【0113】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽具有約70%至約100%、約75%至約100%、約80%至約100%、約85%至約100%、約90%至約100%、約95%至約100%、約70%至約95%、約70%至約90%、約70%至約85%、約70%至約80%、約70%至約75%、約75%至約95%、約75%至約90%、約75%至約85%、約75%至約80%、約80%至約95%、約80%至約90%、約80%至約85%、約85%至約95%、約85%至約90%、或約90%至約95%之化學純度。

【0114】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%之化學純度。

【0115】 在某些實施例中，該結晶鹽酸鹽具有約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.1%、約99.2%、約99.3%、約99.4%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、約99.9%或約100%之化學純度。

【0116】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥材料，其包含式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



其中組合物中的該等顆粒具有針狀晶體形狀。

【0117】 在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm至200 μm、約20 μm至200 μm、約40 μm至200 μm、約60 μm至200 μm、約80 μm至200 μm、約100 μm至200 μm、約120 μm至200 μm、約140 μm至200 μm、約160 μm至200 μm、約180 μm至200 μm、約10 μm至180 μm、約10 μm至160 μm、約10 μm至140 μm、約10 μm至120 μm、約10 μm至100 μm、約10 μm至80 μm、約10 μm至60 μm、約10 μm至40 μm、約10 μm至20 μm、約20 μm至180 μm、約20 μm至160 μm、約20 μm至140 μm、約20 μm至120 μm、約20 μm至100 μm、約20 μm至80 μm、約20 μm至60 μm、約20 μm至40 μm、約40 μm至180 μm、約40 μm至160 μm、約40 μm至140 μm、約40 μm至120 μm、約40 μm至100 μm、約40 μm至80 μm、約40 μm至60 μm、約60 μm至180 μm、約60 μm至160 μm、約60 μm至140 μm、約60 μm至120 μm、約60 μm至100 μm、約60 μm至80 μm、約80 μm至180 μm、約80 μm至160 μm、約80 μm至140 μm、約80 μm至120 μm、約80 μm至100 μm、約100 μm至180 μm、約100 μm至160 μm、約100 μm至140 μm、約100 μm至120 μm、約120 μm至180 μm、約120 μm至160 μm、約120 μm至140 μm、約140 μm至180 μm、約140 μm至160 μm、或約160 μm至180 μm之d(0.1)定義的粒度分佈。在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm至約200 μm之d(0.1)定義的粒度分佈。

【0118】 在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm至約400 μm、

約50 μm 至約400 μm 、約75 μm 至約400 μm 、約100 μm 至約400 μm 、約125 μm 至約400 μm 、約150 μm 至約400 μm 、約175 μm 至約400 μm 、約200 μm 至約400 μm 、約225 μm 至約400 μm 、約250 μm 至約400 μm 、約275 μm 至約400 μm 、約300 μm 至約400 μm 、約325 μm 至約400 μm 、約350 μm 至約400 μm 、約375 μm 至約400 μm 、約10 μm 至約375 μm 、約10 μm 至約350 μm 、約10 μm 至約325 μm 、約10 μm 至約300 μm 、約10 μm 至約275 μm 、約10 μm 至約250 μm 、約10 μm 至約225 μm 、約10 μm 至約200 μm 、約50 μm 至約375 μm 、約50 μm 至約350 μm 、約50 μm 至約325 μm 、約50 μm 至約300 μm 、約50 μm 至約275 μm 、約50 μm 至約250 μm 、約50 μm 至約225 μm 、約50 μm 至約200 μm 、約50 μm 至約175 μm 、約50 μm 至約150 μm 、約50 μm 至約125 μm 、約50 μm 至約100 μm 、約50 μm 至約75 μm 、約75 μm 至約375 μm 、約75 μm 至約350 μm 、約75 μm 至約325 μm 、約75 μm 至約300 μm 、約75 μm 至約275 μm 、約75 μm 至約250 μm 、約75 μm 至約225 μm 、約75 μm 至約200 μm 、約75 μm 至約175 μm 、約75 μm 至約150 μm 、約75 μm 至約125 μm 、約75 μm 至約100 μm 、約100 μm 至約375 μm 、約100 μm 至約350 μm 、約100 μm 至約325 μm 、約100 μm 至約300 μm 、約100 μm 至約275 μm 、約100 μm 至約250 μm 、約100 μm 至約225 μm 、約100 μm 至約200 μm 、約100 μm 至約175 μm 、約100 μm 至約150 μm 、約100 μm 至約125 μm 、約125 μm 至約375 μm 、約125 μm 至約350 μm 、約125 μm 至約325 μm 、約125 μm 至約300 μm 、約125 μm 至約275 μm 、約125 μm 至約250 μm 、

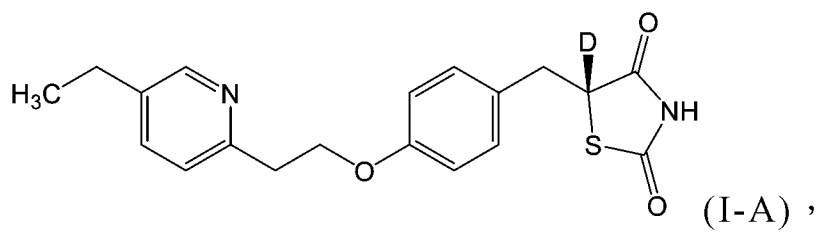
μm 、約125 μm 至約225 μm 、約125 μm 至約200 μm 、約125 μm 至約175 μm 、約125 μm 至約150 μm 、約150 μm 至約375 μm 、約150 μm 至約350 μm 、約150 μm 至約325 μm 、約150 μm 至約300 μm 、約150 μm 至約275 μm 、約150 μm 至約250 μm 、約150 μm 至約225 μm 、約150 μm 至約200 μm 、約150 μm 至約175 μm 、約175 μm 至約375 μm 、約175 μm 至約350 μm 、約175 μm 至約325 μm 、約175 μm 至約300 μm 、約175 μm 至約275 μm 、約175 μm 至約250 μm 、約175 μm 至約225 μm 、約175 μm 至約200 μm 、約200 μm 至約375 μm 、約200 μm 至約350 μm 、約200 μm 至約325 μm 、約200 μm 至約300 μm 、約200 μm 至約275 μm 、約200 μm 至約250 μm 、約200 μm 至約225 μm 、約225 μm 至約375 μm 、約225 μm 至約350 μm 、約225 μm 至約325 μm 、約225 μm 至約300 μm 、約225 μm 至約275 μm 、約225 μm 至約250 μm 、約250 μm 至約375 μm 、約250 μm 至約350 μm 、約250 μm 至約325 μm 、約250 μm 至約300 μm 、約250 μm 至約275 μm 、約275 μm 至約375 μm 、約275 μm 至約350 μm 、約275 μm 至約325 μm 、約275 μm 至約300 μm 、約300 μm 至約375 μm 、約300 μm 至約350 μm 、約300 μm 至約325 μm 、約325 μm 至約375 μm 、約325 μm 至約350 μm 、或約350 μm 至約375 μm 之d(0.5)定義的粒度分佈。在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約400 μm 之d(0.5)定義的粒度分佈。

【0119】 在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約800 μm 、約50 μm 至約800 μm 、約100 μm 至約800 μm 、約150 μm 至約800 μm 、約200 μm 至約800 μm 、約250 μm 至約800 μm 、約300 μm 至約800 μm 、約350 μm 至約800 μm 、約400 μm 至約800 μm 、約450 μm 至約800 μm 、約500 μm 至約800 μm 、約550 μm 至約800 μm 、約600 μm 至約800 μm 、約

650 μm 至約800 μm 、約700 μm 至約800 μm 、約750 μm 至約800 μm 、約
 150 μm 至約750 μm 、約150 μm 至約700 μm 、約150 μm 至約650 μm 、約
 150 μm 至約600 μm 、約150 μm 至約550 μm 、約150 μm 至約500 μm 、約
 150 μm 至約450 μm 、約150 μm 至約400 μm 、約150 μm 至約350 μm 、約
 150 μm 至約300 μm 、約150 μm 至約250 μm 、約150 μm 至約200 μm 、約
 200 μm 至約750 μm 、約200 μm 至約700 μm 、約200 μm 至約650 μm 、約
 200 μm 至約600 μm 、約200 μm 至約550 μm 、約200 μm 至約500 μm 、約
 200 μm 至約450 μm 、約200 μm 至約400 μm 、約200 μm 至約350 μm 、約
 200 μm 至約300 μm 、約200 μm 至約250 μm 、約250 μm 至約750 μm 、約
 250 μm 至約700 μm 、約250 μm 至約650 μm 、約250 μm 至約600 μm 、約
 250 μm 至約550 μm 、約250 μm 至約500 μm 、約250 μm 至約450 μm 、約
 250 μm 至約400 μm 、約250 μm 至約350 μm 、約250 μm 至約300 μm 、約
 300 μm 至約750 μm 、約300 μm 至約700 μm 、約300 μm 至約650 μm 、約
 300 μm 至約600 μm 、約300 μm 至約550 μm 、約300 μm 至約500 μm 、約
 300 μm 至約450 μm 、約300 μm 至約400 μm 、約300 μm 至約350 μm 、約
 350 μm 至約750 μm 、約350 μm 至約700 μm 、約350 μm 至約650 μm 、約
 350 μm 至約600 μm 、約350 μm 至約550 μm 、約350 μm 至約500 μm 、約
 350 μm 至約450 μm 、約350 μm 至約400 μm 、約400 μm 至約750 μm 、約
 400 μm 至約700 μm 、約400 μm 至約650 μm 、約400 μm 至約600 μm 、約
 400 μm 至約550 μm 、約400 μm 至約500 μm 、約400 μm 至約450 μm 、約
 450 μm 至約750 μm 、約450 μm 至約700 μm 、約450 μm 至約650 μm 、約
 450 μm 至約600 μm 、約450 μm 至約550 μm 、約450 μm 至約500 μm 、約
 500 μm 至約750 μm 、約500 μm 至約700 μm 、約500 μm 至約650 μm 、約

500 μm 至約600 μm 、約500 μm 至約550 μm 、約550 μm 至約750 μm 、約550 μm 至約700 μm 、約550 μm 至約650 μm 、約550 μm 至約600 μm 、約600 μm 至約750 μm 、約600 μm 至約700 μm 、約600 μm 至約650 μm 、約650 μm 至約750 μm 、約650 μm 至約700 μm 、或約700 μm 至約750 μm 之 $d(0.9)$ 定義的粒度分佈。在某些實施例中，該等顆粒具有由約10 μm 至約800 μm ，較佳低於500 μm 之 $d(0.9)$ 定義的粒度分佈。

【0120】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥材料，其包含式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



其中該等顆粒具有由約10 μm 至約800 μm ，較佳低於500 μm 之 $d(0.9)$ 定義的粒度分佈。

【0121】 在某些實施例中，組合物中的該等顆粒具有針狀晶體形狀。

【0122】 在某些實施例中，式(I-A)化合物中的總氘豐度為約0.3至約2、約0.4至約2、約0.6至約2、約0.8至約2、約1至約2、約1.2至約2、約1.4至約2、約1.6至約2、約1.8至約2、約0.3至約1.8、約0.3至約1.6、約0.3至約1.4、約0.3至約1.2、約0.3至約1、約0.3至約0.8、約0.3至約0.6、約0.3至約0.4、約0.4至約1.8、約0.4至約1.6、約0.4至約1.4、約0.4至約1.2、約0.4至約1、約0.4至約0.8、約0.4至約0.6、約0.6至約1.8、約0.6至約1.6、約0.6至約1.4、約0.6至約1.2、約0.6至約1、約0.6至約0.8、約0.8至約1.8、約0.8至約1.6、約0.8至約1.4、約0.8至約1.2、約0.8至約

1.0、約1至約1.8、約1至約1.6、約1至約1.4、約1至約1.2、約1.2至約1.8、約1.2至約1.6、約1.2至約1.4、約1.4至約1.8、約1.4至約1.6、或約1.6至約1.8。

醫藥組合物

【0123】 在一個態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含如本文所述的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，包括醫藥材料中任一者、及醫藥上可接受之賦形劑，其用於治療本文描述的病狀、疾病或病症(例如，神經病症、癌症、呼吸病症、代謝病症、肝炎、心血管疾病、發炎或免疫介導之病症、皮膚病症、傷口、皮膚缺陷等)。在某些實施例中，式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽形式係氯化氘鹽。在某些實施例中，式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽形式係鹽酸鹽。

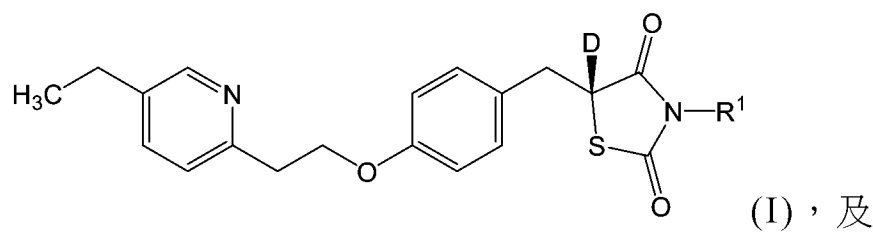
【0124】 在各種實施例中，醫藥組合物包含式I化合物的氯化氘鹽及醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，式I化合物的氯化氘鹽係結晶氯化氘鹽。

【0125】 在各種實施例中，醫藥組合物包含式I化合物的結晶氯化氘鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【0126】 在各種實施例中，醫藥組合物包含式I-A化合物的鹽酸鹽及醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，式I-A化合物的鹽酸鹽係結晶鹽酸鹽。

【0127】 在各種實施例中，醫藥組合物包含式I-A化合物的結晶鹽酸鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【0128】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含
(i)式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒

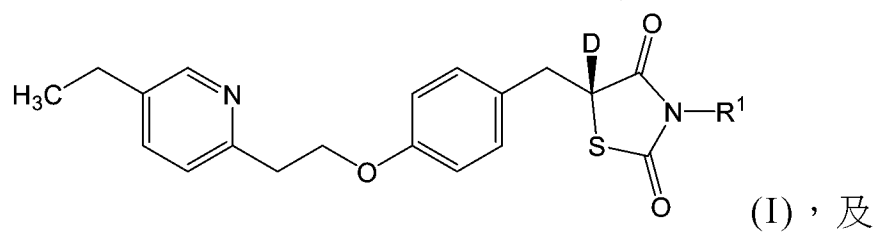


(ii)醫藥上可接受之賦形劑，

其中R¹係H或D，限制條件為R¹中的氘豐度為至少80%，且其中該組合物中的該等顆粒具有選自六方、棒狀及其組合之晶體形狀。

【0129】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含

(i)式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒

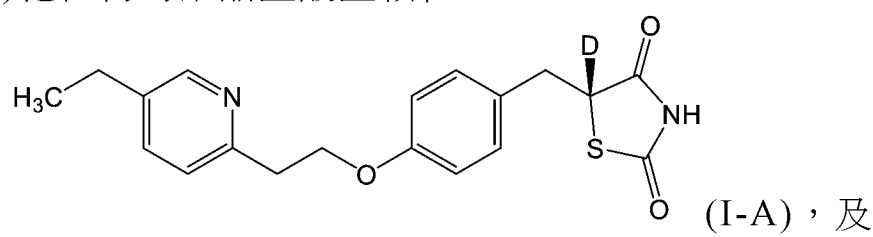


(ii)醫藥上可接受之賦形劑，

其中R¹係H或D，限制條件為R¹中的氘豐度為至少80%，且其中該等顆粒具有由約10 μm至約800 μm，較佳低於500 μm之d(0.9)定義的粒度分佈。

【0130】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含

(i)式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒

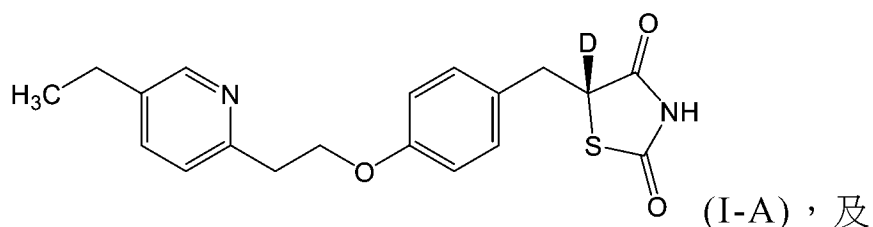


(ii)醫藥上可接受之賦形劑，

其中該醫藥組合物中的該等顆粒具有針狀晶體形狀。

【0131】 在各種實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含

(i)式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



(ii)醫藥上可接受之賦形劑，

其中該等顆粒具有由約10 μm 至800 μm ，較佳低於500 μm 之d(0.9)定義的粒度分佈。

【0132】 在某些實施例中，本文描述的醫藥組合物包含治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，本文描述的醫藥組合物包含治療有效量之式I化合物的氯化氬鹽。在某些實施例中，本文描述的醫藥組合物包含治療有效量之式I化合物的結晶氯化氬鹽。在某些實施例中，本文描述的醫藥組合物包含治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽。在某些實施例中，本文描述的醫藥組合物包含治療有效量之式I-A化合物的結晶鹽酸鹽。

【0133】 在某些實施例中，式I化合物的結晶氯化氬鹽係如本文所述的結晶氯化氬鹽。

【0134】 在某些實施例中，式I-A化合物的結晶鹽酸鹽係如本文所述的結晶鹽酸鹽。

【0135】 本文提供的醫藥組合物可藉由多種途徑投與，該等途徑包括但不限於經口(腸內)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、經皮投與、皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌肉內(IM)投與及鼻內投與。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物係經口投與。

【0136】 本文提供的醫藥組合物亦可長期地投與(「長期投與」)。長期投與係指化合物或其醫藥組合物係在一段延長之時間段內(例如在3個

月、6個月、1年、2年、3年、5年等內)投與或可無限期地繼續，例如個體的餘生。在某些實施例中，長期投與意欲在延長之時間段內提供血液中化合物之恆定含量，例如在治療窗內。

【0137】 本文提供的醫藥組合物可以單位劑型呈現以促進準確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需治療效應之預先確定量之活性物質以及適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預先測量之安瓿或注射器或在固體組合物之情況下，丸劑、錠劑、膠囊或類似者。

【0138】 儘管本文提供的醫藥組合物之描述主要係關於適合投與人類的醫藥組合物，但熟習此項技術者將理解，此類組合物一般適於投與所有種類的動物。已充分理解為使組合物適合投與給各種動物而修飾適合投與給人類的醫藥組合物，且一般熟練的獸醫藥理學家可利用尋常實驗設計及/或進行此種修飾。在醫藥組合物之調配及/或製造中之一般考量可參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott Williams & Wilkins，2005。

調配物

【0139】 醫藥組合物可用於製備個別、單一單位劑型。本文提供的醫藥組合物及劑型包含本文提供的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或對映異構體。醫藥組合物及劑型可進一步包含一或多種賦形劑。

【0140】 本文提供的醫藥組合物及劑型可包含一或多種另外活性成分。上文描述可選第二或另外活性成分之實例。

【0141】 本文提供的單一單位劑型適合經口、黏膜(例如鼻、舌下、

陰道、口頰或直腸)、非經腸(例如皮下、靜脈內、單次快速注射(bolus injection)、肌肉內或動脈內)、局部(例如滴眼劑或其他眼科製劑)、經皮(transdermal)或透皮(transcutaneous)投與患者。劑型之實例包括但不限於：錠劑；糖衣錠(caplet)；膠囊，諸如軟彈性明膠膠囊；扁囊劑(cachet)；片劑；含片(lozenge)；分散液；栓劑；粉末；氣霧劑(例如鼻噴霧劑或吸入劑)；凝膠；適合經口或黏膜投與患者的液體劑型，包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酞劑；適合非經腸投與給患者的液體劑型；滴眼劑或適合局部投與的其他眼科製劑；及無菌固體(例如結晶或非晶型固體)，其可經復水以提供適合非經腸投與給患者的液體劑型。

【0142】劑型之組成、形狀及類型通常會根據其用途而變化。例如，用於疾病之短期治療中的劑型與用於相同疾病之長期治療中的劑型相比可包含更大量之其包含的活性成分中之一者或多者。類似地，非經腸劑型與用於治療相同疾病之口服劑型相比可含有更少量之其包含的活性成分中之一者或多者。使用特定劑型的此等及其他方式將彼此不同，此將係熟習此項技術者可輕易明瞭的。參見，例如Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing，Easton PA (1990)。

【0143】在另一個態樣中，本發明醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。適宜賦形劑係熟習藥學領域者熟知的，且本文提供適宜賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適合併入醫藥組合物或劑型中取決於此項技術中熟知的多種因素，包括但不限於將劑型投與給患者的方式。例如，口服劑型(諸如錠劑)可含有不適合用於非經腸劑型的賦形劑。特定賦形劑之適用性亦可取決於劑型中的特定活性成分。例如，一些活性成分之分解

可由一些賦形劑或在暴露於水時加速。包含一級胺或二級胺之活性成分特別容易易感於此種加速分解。因此，提供含有極少(若有)乳糖其他單醣或二醣之醫藥組合物及劑型。如本文所用，術語「無乳糖」意指存在的乳糖(若有)不足以顯著增加活性成分之降解速率之量。

【0144】 無乳糖組合物可包含此項技術中熟知的賦形劑且列於例如美國藥典(USP) 25-NF20 (2002)中。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥上相容且醫藥上可接受之量之活性成分、黏結劑/填充劑及潤滑劑。在另一個態樣中，無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠化澱粉及硬脂酸鎂。

【0145】 亦提供包含活性成分之無水醫藥組合物及劑型，因為水可促進一些化合物的降解。例如，添加水(例如5%)在醫藥領域被廣泛接受作為模擬長期儲存的一種手段以測定特性，諸如調配物之儲存壽命或隨時間推移之穩定性。參見，例如，Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*，第2版，Marcel Dekker，NY，NY，1995，第379-80頁。實際上，水及熱會加速一些化合物的分解。因此，水對於調配物之效應可能非常重要，因為在調配物之製造、處理、包裝、儲存、運輸及使用期間通常會遇到水分及/或濕氣(humidity)。

【0146】 無水醫藥組合物及劑型可使用含無水或低水分之成分及低水分或低濕氣條件來製備。若預期在製造、包裝及/或儲存期間大量接觸水分及/或濕氣，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分的醫藥組合物及劑型較佳係無水的。

【0147】 應製備及儲存無水醫藥組合物使得其無水性質維持。因此，在另一個態樣中，無水組合物使用已知可防止暴露於水的材料進行包

裝使得其可包含在適宜處方套組中。適宜包裝之實例包括但不限於氣密式密封箔、塑料、劑量容器(例如小瓶)、泡罩包裝及條狀包裝(strip pack)。

【0148】亦提供包含一或多種降低活性成分分解速率的化合物之醫藥組合物及劑型。此類化合物，其在本文中稱為「穩定劑」，包括但不限於抗氧化劑，諸如抗壞血酸、pH緩衝液或鹽緩衝液。

【0149】與賦形劑之量及類型一樣，劑型中活性成分之量及特定類型可根據因素(諸如但不限於將其投與患者的途徑)而不同。在另一個態樣中，劑型包含約0.10至約500 mg之量之本文提供的化合物。劑量之實例包括但不限於0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450或500 mg。

【0150】在另一個態樣中，劑型包含1至約1000 mg、約5至約500 mg、約10至約350 mg、或約50至約200 mg之量之第二活性成分。當然，第二活性成分之特定量將取決於所使用的特定藥劑、所治療或管理的疾病或病症、及本文提供的化合物之量、及同時投與給患者的任何可選另外活性成分。

【0151】適合口服投與的醫藥組合物可呈離散劑型提供，諸如但不限於錠劑(例如可嚼錠劑)、糖衣錠、膠囊及液體(例如矯味糖漿)。此種劑型含有預先確定量之活性成分，且可藉由熟習此項技術者熟知的藥房方法來製備。一般參見，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing，Easton PA (1990)。

【0152】本文提供的口服劑型藉由根據習知醫藥配混技術將活性成分與至少一種賦形劑組合成密切混合物而製備。根據投與所需的製劑形式，賦形劑可採用多種形式。例如，適合用於口服液體或氣霧劑劑型中的

賦形劑包括但不限於水、二醇、油、醇、矯味劑、防腐劑及著色劑。適合用於固體口服劑型(例如粉末、錠劑、膠囊及糖衣錠)中的賦形劑之實例包括但不限於澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏結劑及崩解劑。

【0153】 在另一個態樣中，本發明提供為錠劑或膠囊之口服劑型，在該情況下使用固體賦形劑。在另一個態樣中，錠劑可藉由標準水性或非水性技術進行包衣。此種劑型可藉由任何藥房方法來製備。一般而言，醫藥組合物及劑型藉由將活性成分與液體載劑、經細分之固體載劑或二者均勻且密切地混合，且然後必要時將產品成型為所需呈現形式(presentation)來製備。

【0154】 例如，錠劑可藉由壓縮或模製來製備。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製視需要與賦形劑混合的呈自由流動形式之活性成分(諸如粉末或顆粒)來製備。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉狀化合物的混合物來製備。

【0155】 可用於本文提供的口服劑型中的賦形劑之實例包括但不限於黏結劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適合用於醫藥組合物及劑型中的黏結劑包括但不限於玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成膠，諸如阿拉伯膠(acacia)、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉狀黃蓍膠、瓜爾膠(guar gum)、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預膠化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如第2208號、第2906號、第2910號)、微晶纖維素及其混合物。

【0156】 微晶纖維素之適宜形式包括但不限於以AVICEL-PH-101、

AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105出售的材料(可自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA獲得)及其混合物。特定黏結劑係微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉之混合物,以AVICEL RC-581出售。適宜無水或低水分賦形劑或添加劑包括AVICEL-PH-103™及Starch 1500 LM。

【0157】 適合用於本文提供的醫藥組合物及劑型中的填充劑之實例包括但不限於滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠化澱粉及其混合物。在另一個態樣中,醫藥組合物中的黏結劑或填充劑以醫藥組合物或劑型之約50至約99重量百分比存在。

【0158】 崩解劑可用於組合物中以提供當暴露於水性環境時崩解的錠劑。含有過多崩解劑的錠劑可在儲存中崩解,而彼等含有過少錠劑可能不會以所需速率或在所需條件下崩解。因此,既不會過於多也不會過於少以不利地改變活性成分的釋放之足夠量之崩解劑可用於形成固體口服劑型。所使用的崩解劑之量根據調配物之類型而變化,且為一般技術者容易辨別的。在另一個態樣中,醫藥組合物包含約0.5至約15重量百分比之崩解劑或約1至約5重量百分比之崩解劑。

【0159】 可用於醫藥組合物及劑型中的崩解劑包括但不限於瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻素(algin)、其他纖維素、膠及其混合物。

【0160】 可用於醫藥組合物及劑型中的潤滑劑包括但不限於硬脂酸

鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。另外潤滑劑包括例如syloid®矽膠(AEROSIL200，由W.R. Grace Co.，Baltimore，MD製造)、合成二氧化矽之凝結氣溶膠(由Degussa Co.，Piano，TX銷售)、CAB-O-SIL (熱原二氧化矽產品，由Cabot Co.，Boston，MA出售)及其混合物。若完全使用，則潤滑劑可以少於約2重量百分比之其併入的醫藥組合物或劑型之量使用。

【0161】 在另一個態樣中，本發明提供一種固體口服劑型，其包含本文提供的化合物、無水乳糖、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸、膠態無水二氧化矽及明膠。

【0162】 本文提供的活性成分亦可藉由控制釋放方式或藉由一般技術者熟知的遞送裝置來投與。實例包括但不限於彼等描述於美國專利第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；及第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號及第5,733,566號中者，該等專利中之各者之全文係以引用之方式併入本文中。此類劑型可用於提供一或多種活性成分之緩慢或受控釋放，使用例如經丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球或其組合以提供不同比例之所需釋放曲線。為一般技術者已知的適宜受控釋放型調配物，包括彼等本文描述者，可容易地選擇併與本文提供的活性劑一起使用。在另一個態樣中，本發明提供適

合用於口服投與的單一單位劑型，諸如但不限於適於受控釋放的錠劑、膠囊、膠囊錠(gelcap)及糖衣錠。

【0163】 受控釋放型醫藥產品改良藥物療法優於其非受控式對應物所達成的。在另一個態樣中，本發明提供一種受控釋放型製劑於醫學治療中之用途，其特徵在於採用最少原料藥在最短時間內治癒或控制病狀。受控釋放型調配物的優點包括延長藥物活性，降低給藥頻率，及提高患者順服性。此外，受控釋放型調配物可用於影響起效(onset of action)時間或其他特性，諸如藥物之血液含量，且可因此影響副作用(例如不良效應)的發生。

【0164】 在另一個態樣中，受控釋放型調配物經設計成最初釋放一定量之藥物(活性成分)，其迅速產生所需治療或預防效應，且逐漸且持續地釋放其他量之藥物以維持該水平之治療或預防效應一段延長之時間段。在另一個態樣中，為了在體內維持恆定藥物含量，可將藥物自劑型以一定速率釋放，其將取代藥物自體內代謝及排泄之量。活性成分之受控釋放可藉由各種條件刺激，該等條件包括但不限於pH、溫度、酵素、水或其他生理條件或化合物。

【0165】 非經腸劑型可藉由各種途徑投與給患者，包括但不限於皮下、靜脈內(包括單次快速注射)、肌肉內及動脈內。非經腸劑型之投與繞過患者對抗污染物之天然防禦，且因此，在此等態樣中，非經腸劑型係無菌的或能夠在投與給患者之前進行滅菌。非經腸劑型之實例包括但不限於即用型注射溶液、待用於溶解或懸浮於醫藥上可接受之注射用媒劑中之乾燥產品、即用型注射懸浮液及乳液。

【0166】 可用於提供非經腸劑型之適宜媒劑係熟習此項技術者熟知

的。實例包括但不限於：注射用水USP；水性媒劑，諸如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、葡萄糖注射液、葡萄糖及氯化鈉注射液、及乳酸化林格氏注射液；可與水混溶之媒劑，諸如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉荳蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

【0167】 亦可將增加本文揭示的活性成分中之一者或多者之溶解度的化合物併入至非經腸劑型中。例如，環糊精及其衍生物可用於增加本文提供的化合物之溶解度。參見，例如，美國專利第5,134,127號，該專利之全文係以引用之方式併入本文中。

【0168】 本文提供的局部及黏膜劑型包括但不限於噴霧劑、氣霧劑、溶液、乳液、懸浮液、滴眼劑或其他眼科製劑、或熟習此項技術者已知的其他形式。參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版及第18版，Mack Publishing，Easton PA (1980 & 1990)；及Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第4版，Lea & Febiger，Philadelphia (1985)。適合治療口腔內黏膜組織的劑型可調配成漱口劑或口服凝膠。

【0169】 可用於提供本文涵蓋的局部及黏膜劑型的適宜賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他材料係熟習此項技術者熟知的，且取決於給定醫藥組合物或劑型將施用的特定組織。在另一個態樣中，賦形劑包含但不限於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物以形成溶液、乳液或凝膠，其係非毒性且醫藥上可接受的。亦可添加保濕劑或潤濕劑至醫藥組合物及劑型。另外成分之實例係此項技術中熟知的。參見，例如，Remington's Pharmaceutical

Sciences，第16版及第18版，Mack Publishing，Easton PA (1980 & 1990)。

【0170】亦可調整醫藥組合物或劑型之pH以改良一或多種活性成分之遞送。此外，可調整溶劑載劑之極性、其離子強度或張力以改良遞送。亦可添加化合物(諸如硬脂酸鹽)至醫藥組合物或劑型以改變一或多種活性成分之親水性或親脂性以便改良遞送。在其他態樣中，硬脂酸鹽可用作調配物之脂質媒劑、乳化劑或表面活性劑、或遞送增強劑或滲透增強劑。在其他態樣中，活性成分之鹽、溶劑合物、前藥或對映異構體可用於進一步調整所得組合物之性質。

【0171】在另一個態樣中，本文提供的活性成分不是同時或藉由相同投與途徑投與給患者。在另一個態樣中，提供可簡化適宜量之活性成分之投與的套組。

【0172】在另一個態樣中，本發明提供包含本文提供的化合物之劑型的套組。套組可進一步包括另外活性成分。

【0173】在其他態樣中，套組可進一步包括用於投與活性成分的裝置。此種裝置之實例包括但不限於注射器、滴液袋(drip bag)、貼劑及吸入器。

【0174】套組可進一步包括用於移植的細胞或血液以及可用於投與一或多種活性成分的醫藥上可接受之媒劑。例如，若活性成分以固體形式提供，該固體形式必須經復水以用於非經腸投與，則套組可包括合適媒劑之密封容器，其中可將活性成分溶解以形成無顆粒無菌溶液，該溶液適合非經腸投與。醫藥上可接受之媒劑之實例包括但不限於：注射用水USP；水性媒劑，諸如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's

Injection)、葡萄糖注射液、葡萄糖及氯化鈉注射液、及乳酸化林格氏注射液；可與水混溶之媒劑，諸如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉荳蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

【0175】 在一個態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含如本文所述的富含氬之吡格列酮的鹽酸鹽或氯化氬鹽、乳糖、羧甲基纖維素(carmellose)、羥丙甲纖維素(hypromellose)及硬脂酸鹽。

使用及治療方法

【0176】 本文提供治療病狀、疾病或病症(例如，神經病症、癌症、呼吸病症、內分泌病症、代謝病症、腎病症、肝炎、心血管疾病、發炎或免疫介導之病症、皮膚病症、傷口、皮膚缺陷等)之方法，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氬鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療病狀、疾病或病症。在各種實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氬鹽，例如如本文所述的結晶氯化氬鹽形式，以治療病狀、疾病或病症。在各種實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療病狀、疾病或病症。

【0177】 在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係神經病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係癌症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係呼吸病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係內分泌或代謝病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係代謝病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係肝炎。在某些實施例中，該病狀、疾病或

病症係心血管疾病。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係腎病。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係發炎或免疫介導之病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係皮膚病症。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係傷口。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係皮膚缺陷。

【0178】 本文亦提供調節內源性生物分子(例如三酸甘油酯、脂肪酸、碳水化合物或糖、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、細胞介素等)之量及/或功能以預防或治療本文描述的病狀、疾病或病症之方法，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如，呈本文描述的氯化氬鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以調節內源性生物分子。在各種實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氬鹽，例如如本文所述的結晶氯化氬鹽形式，以調節內源性生物分子。在各種實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以調節內源性生物分子。

【0179】 在某些實施例中，該內源性生物分子係三酸甘油酯。在某些實施例中，該內源性生物分子係脂肪酸。在某些實施例中，該內源性生物分子係碳水化合物或糖。在某些實施例中，該內源性生物分子係低密度脂蛋白。在某些實施例中，該內源性生物分子係高密度脂蛋白。在某些實施例中，該內源性生物分子係細胞介素。

(i) 治療代謝病症

【0180】 本發明之另一個態樣提供一種治療選自由以下組成之群之代謝病症或肝臟病症：非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪肝炎、病毒性肝炎、肝硬化、肝纖維化、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿

病性腎病、經糖皮質激素治療的患有先天性腎上腺增生的患者之 β 細胞耗盡胰島素抗性、多囊卵巢症候群、腦白質失養症(包括腎上腺腦白質失養症及腎上腺脊髓神經病變)、腹膜透析患者之代謝障礙(dysmetabolism)、胰島素分泌減少、棕色脂肪細胞及白色脂肪細胞分佈不當、肥胖或瘦素水平的調節不當。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療代謝病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療代謝病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療代謝病症。在某些實施例中，該代謝病症係進一步選自糖尿病之併發症。在某些實施例中，該代謝病症係非酒精性脂肪肝、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病、或經糖皮質激素治療的患有先天性腎上腺增生的患者之 β 細胞耗竭胰島素抗性。在某些實施例中，該代謝病症係非酒精性脂肪肝、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病、 β 細胞耗竭、胰島素分泌減少、棕色脂肪細胞及白色脂肪細胞分佈不當、肥胖或瘦素水平的調節不當。在某些其他實施例中，該代謝病症係非酒精性脂肪肝。在某些其他實施例中，該代謝病症係非酒精性脂肪肝炎。在某些其他實施例中，該代謝病症係II型糖尿病。在某些其他實施例中，該代謝病症係藉由B細胞再生治療的 β 細胞損失。在某些其他實施例中，該代謝病症係向心性肥胖(central obesity)、血脂異常或前期糖尿病(pre-diabete)。在某些其他實施例中，該代謝病症係多囊卵巢症候群。在某些其他實施例中，該代謝病症係腦白

質失養症，包括腎上腺腦白質失養症及腎上腺脊髓神經病變。

非酒精性脂肪肝病

【0181】 在某些實施例中，提供一種用於治療非酒精性脂肪肝病之方法，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療非酒精性脂肪肝病。經考慮該等治療方法為罹患非酒精性脂肪肝病的患者提供特定益處。示例性益處包括幾乎不發生PPAR γ 副作用(例如體重增加、水腫及/或骨質流失)同時達成患者的非酒精性脂肪肝病之改良(此可包括由於療法而減少之肝臟脂肪量)。

非酒精性脂肪肝炎

【0182】 在某些實施例中，提供一種用於治療非酒精性脂肪肝炎之方法，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽之式I或式I-A化合物，以治療非酒精性脂肪肝炎。經考慮該等治療方法為罹患非酒精性脂肪肝炎的患者提供特定益處。示例性益處包括幾乎沒有至沒有發生PPAR γ 副作用(例如，體重增加、水腫及/或骨質流失)同時達成患者的非酒精性脂肪肝炎之改良(此可包括由於療法而減少之肝臟脂肪量)。

II型糖尿病

【0183】 在某些實施例中，提供一種用於治療II型糖尿病之方法，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療II型糖尿病。經考慮該等治療方法為罹患II型糖尿病的患者提供特定益處。示例性益處包括幾乎沒有至沒有發生PPAR γ 副作用(例如體

重增加、水腫及/或骨質流失)同時達成患者的II型糖尿病之改良(此可包括患者的血糖控制之改良)。

(ii) 癌症之治療

【0184】 本發明之另一個態樣提供一種治療癌症之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療癌症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療癌症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療癌症。

【0185】 在某些實施例中，該癌症係肺癌、肝細胞癌、星形細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、腦膜瘤、肝癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸直腸癌、垂體癌、甲狀腺癌、食管癌或前列腺癌。在某些實施例中，該癌症係非小細胞肺癌或肝細胞癌。

【0186】 在某些其他實施例中，該癌症係肺癌、肝細胞癌、星形細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、腦膜瘤、肝癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、胰臟癌、結腸直腸癌、垂體癌、甲狀腺癌、食管癌、前列腺癌、鼻癌、喉部癌(throat cancer)、腎癌、乳癌、胃癌或子宮癌。在某些其他實施例中，該癌症係腦癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食管癌、白血病、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、胃癌、睪丸癌或子宮癌。在其他實施例中，該癌症係血管化腫瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經母細胞瘤、肉瘤(例如血管肉瘤或軟骨

肉瘤)、喉頭癌(larynx cancer)、腮腺癌、膽道癌、甲狀腺癌、肢端小痣性黑色素瘤、日光性角化症(actinic keratosis)、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、腺樣囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鱗癌、肛管癌、肛門癌、肛門直腸癌、星形細胞瘤、前庭大腺癌 Bartholin's gland carcinoma)、基底細胞癌、膽管癌、骨癌、骨髓癌、支氣管癌、支氣管腺癌、類癌、膽管癌、脈絡叢乳頭狀瘤/癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、透明細胞癌、結締組織癌、囊腺瘤、消化系統癌、十二指腸癌、內分泌系統癌症、內胚竇瘤、子宮內膜增生、子宮內膜間質肉瘤、子宮內膜樣腺癌、內皮細胞癌、室管膜癌、上皮細胞癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、眼眶癌(eye and orbit cancer)、女性生殖器癌、局灶性結節性增生、膽囊癌、胃竇癌、胃底癌、胃泌素瘤、膠質母細胞瘤、胰高血糖素瘤、心臟癌、血管母細胞瘤、血管內皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病(hepatic adenomatosis)、肝膽癌、肝細胞癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、迴腸癌、胰島素瘤、上皮內瘤變、上皮間鱗狀細胞瘤、肝內膽管癌、浸潤性鱗狀細胞癌、空腸癌、關節癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、盆腔癌、大細胞癌、大腸癌、平滑肌肉瘤、小痣性惡性黑色素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌、惡性黑色素瘤、惡性間皮腫瘤、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、腦膜癌、間皮癌、轉移性癌、口腔癌(mouth cancer)、黏膜上皮樣癌、多發性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神經系統癌、神經上皮腺癌、結節性黑色素瘤、非上皮皮膚癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、燕麥細胞癌、寡突膠質細胞癌、口腔癌(oral cavity cancer)、骨肉瘤、乳頭狀漿液性腺癌、陰莖癌、咽癌、垂體瘤、漿細胞瘤、假肉瘤、肺母細胞瘤、直腸癌、腎細胞癌、呼吸系統癌症、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉

瘤、漿液性癌、鼻竇癌、皮膚癌、小細胞癌、小腸癌、平滑肌癌、軟組織癌、生長抑素分泌腫瘤、脊柱癌、鱗狀細胞癌、橫紋肌癌、間皮下癌、淺表擴散黑色素瘤、T細胞白血病、舌癌、未分化癌、輸尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系統癌、子宮頸癌、子宮體癌、葡萄膜黑色素瘤、陰道癌、疣狀癌(verrucous carcinoma)、血管活性腸肽瘤(VIPoma)、外陰癌、高分化癌或威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)。

【0187】 在某些其他實施例中，該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤，諸如B細胞淋巴瘤或T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係B細胞淋巴瘤，諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤、毛細胞白血病或原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。在某些其他實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係T細胞淋巴瘤，諸如前驅T淋巴細胞淋巴瘤、周邊T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、結外自然殺手細胞/T細胞淋巴瘤、腸病型T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤、間變性大細胞淋巴瘤或周邊T細胞淋巴瘤。

(iii) 治療呼吸病症

【0188】 本發明之另一個態樣提供一種治療呼吸病症之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療呼吸病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，

以治療呼吸病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療呼吸病症。

【0189】 在某些實施例中，該呼吸病症係慢性阻塞性肺病、哮喘、支氣管炎、囊性纖維化、肺水腫、肺栓塞、肺動脈高壓、肺炎、肺類肉瘤病、矽肺病、肺纖維化、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候群、肺氣腫、慢性支氣管炎、結核病、肺癌或慢性呼吸病狀。在某些實施例中，該呼吸病症係慢性阻塞性肺病、哮喘或慢性呼吸病狀。在某些其他實施例中，該呼吸病症係慢性阻塞性肺病。又在其他實施例中，該呼吸病症係支氣管炎、囊性纖維化、肺水腫、肺栓塞、肺炎、肺類肉瘤病、矽肺病、肺纖維化、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫症候群、肺氣腫、慢性支氣管炎、結核病或肺癌。在某些實施例中，該哮喘係輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘或類固醇抗性哮喘。

(iv) 神經病症之治療

【0190】 因此，本發明之一個態樣提供一種治療神經病症之方法，該神經病症選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化症、弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、自閉症系列障礙、抑鬱症、輕度認知損傷、唐氏症候群(Down syndrome)、神經退化、腎上腺腦白質失養症、腎上腺脊髓神經病變、齊威格氏症(Zellweger's disease)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、中風、外傷性腦損傷、藥物濫用、脊髓損傷、神經元損傷、嚴重抑鬱症或躁鬱症伴代謝症候群及由功能性粒線體損傷引起之神經病症。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A

化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療神經病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療神經病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療神經病症。在某些實施例中，該神經病症係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化症、弗里德希氏共濟失調、自閉症系列障礙、抑鬱症、輕度認知損傷、神經退化、腎上腺腦白質失養症、腎上腺脊髓神經病變、亨丁頓氏症、中風、外傷性腦損傷、藥物濫用、脊髓損傷、神經元損傷及嚴重抑鬱症或躁鬱症伴代謝症候群。在某些實施例中，該神經病症係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化症、弗里德希氏共濟失調、抑鬱症、輕度認知損傷、神經退化、腎上腺腦白質失養症、腎上腺脊髓神經病變及亨丁頓氏症。在某些其他實施例中，該神經病症係阿茲海默氏症。在某些其他實施例中，該神經病症係唐氏症候群。在某些其他實施例中，該神經病症係腎上腺腦白質失養症。在某些其他實施例中，該神經病症係腎上腺脊髓神經病變。

【0191】 在某些其他實施例中，該神經病症係認知障礙，諸如認知損傷及/或記憶損傷。認知損傷可係例如與阿茲海默氏症相關之認知損傷。

【0192】 在某些實施例中，藥物濫用係嗜酒(alcohol craving)、海洛因依賴及尼古丁依賴中之一者或多者。

(v) 治療肝炎之症狀

【0193】 本發明之另一個態樣提供一種治療肝炎之症狀之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療肝炎。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療肝炎。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療肝炎。

(vi) 治療心血管疾病

【0194】 本發明之另一個態樣提供一種治療心血管疾病之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療心血管疾病。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療心血管疾病。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療心血管疾病。在某些實施例中，該心血管疾病係高血壓、高脂血症、動脈粥樣硬化、血管功能異常、血脂異常、狹窄、再狹窄、心肌梗塞、中風、顱內出血、急性冠狀動脈症候群、穩定型心絞痛或不穩定型心絞痛。在某些其他實施例中，該心血管疾病係顱內出血、急性冠狀動脈症候群、穩定型心絞痛或不穩定型心絞痛。

【0195】 在另一個態樣中，本發明提供一種用於預防患者中風之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的

醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以預防患者中風。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以預防患者中風。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以預防患者中風。

【0196】 該治療方法或預防方法可涉及處於中樞神經系統缺血性中風風險中的患者，或可涉及因心血管疾病而處於中風風險中的患者。

(vii) 減少三酸甘油酯或低密度脂蛋白之量

【0197】 本發明之另一個態樣提供一種減少患者之三酸甘油酯或低密度脂蛋白(LDL)之量之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以減少患者之三酸甘油酯或低密度脂蛋白(LDL)之量。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以減少患者之三酸甘油酯或低密度脂蛋白(LDL)之量。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以減少患者之三酸甘油酯或低密度脂蛋白(LDL)之量。

【0198】 在某些實施例中，該方法使患者之三酸甘油酯或低密度脂蛋白(LDL)之量減少至少1%、5%、10%或25%。

(viii) 增加高密度脂蛋白之量

【0199】 本發明之另一個態樣提供一種增加患者之高密度脂蛋白

(HDL)之量之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以增加患者之高密度脂蛋白(HDL)之量。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以增加患者之高密度脂蛋白(HDL)之量。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以增加患者之高密度脂蛋白(HDL)之量。

【0200】 在某些實施例中，該方法使患者之高密度脂蛋白(HDL)之量增加至少1%、5%、10%或25%。

(ix) 治療發炎或免疫介導之病症

【0201】 本發明之另一個態樣提供一種治療發炎或免疫介導之病症之方法，該發炎或免疫介導之病症選自由以下組成之群：慢性腎病、關節炎、原發性癬痕性禿髮、肺纖維化、多發性硬化症、內毒素血症、敗血症、敗血性休克、蹄葉炎、發炎性腸病、結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、類風濕性關節炎、狼瘡、重症肌無力、血管炎、慢性胰腺炎、過度增生性皮膚病症、發炎皮膚病症、鼻炎(例如過敏性鼻炎)及皮膚病狀。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療發炎或免疫介導之病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療發炎或免疫介導之病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，

例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療發炎或免疫介導之病症。在某些實施例中，該發炎或免疫介導之病症係選自由以下組成之群：慢性腎病、關節炎、原發性癬痕性禿髮、肺纖維化、多發性硬化症、內毒素血症、敗血症、敗血性休克、蹄葉炎、發炎性腸病、結腸炎、克羅恩氏病、類風濕性關節炎、狼瘡、重症肌無力、血管炎、慢性胰腺炎、過度增生性皮膚病症、發炎皮膚病症及皮膚病狀。在某些實施例中，該發炎或免疫介導之病症係選自由以下組成之群：慢性腎病、關節炎、原發性癬痕性禿髮、肺纖維化、多發性硬化症、內毒素血症、敗血症、敗血性休克、蹄葉炎、發炎性腸病、結腸炎、克羅恩氏病、類風濕性關節炎、狼瘡、重症肌無力、血管炎、慢性胰腺炎、過度增生性皮膚病症、發炎皮膚病症及皮膚病狀，在某些實施例中，該慢性腎病可係例如多囊腎病(諸如常染色體顯性或常染色體隱性)。

(x) 治療皮膚病症

【0202】 本發明之另一個態樣提供一種治療皮膚病症之方法，該皮膚病症選自由以下組成之群：銀屑病、異位性皮膚炎、粉刺、白斑病、硬皮病及皮膚惡性腫瘤。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療皮膚病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療皮膚病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療皮膚病症。在某些實施例中，該投與係藉由局部投與。

(xi) 調節促發炎細胞介素之表現

【0203】 本發明之另一個態樣提供一種調節罹患發炎病症的患者之促發炎細胞介素(例如 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 IL-17 、 IL-23 或 MCP-1)之表現之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以調節罹患發炎病症的患者之促發炎細胞介素(例如 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 或 IL-6)之表現。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以調節罹患發炎病症的患者之促發炎細胞介素(例如 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 或 IL-6)之表現。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以調節罹患發炎病症的患者之促發炎細胞介素(例如 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 或 IL-6)之表現。在某些實施例中，該促發炎細胞介素係 $\text{TNF}\alpha$ 。

【0204】 本發明之另一個態樣提供一種調節罹患發炎病症的患者之抗發炎細胞介素之表現之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以調節罹患發炎病症的患者之抗發炎細胞介素之表現。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以調節罹患發炎病症的患者之抗發炎細胞介素之表現。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以調節罹患發炎病症的患者之抗發炎細胞介素之表現。

(xii) 調節巨噬細胞功能

【0205】 本發明之另一個態樣提供一種調節罹患感染、發炎病症或自體免疫疾病的患者之巨噬細胞功能之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以調節罹患感染的患者之巨噬細胞功能。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以調節罹患感染、發炎病症或自體免疫疾病的患者之巨噬細胞功能。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以調節罹患感染的患者之巨噬細胞功能。

(xiii) 促進傷口癒合之方法

【0206】 本發明之另一個態樣提供一種促進傷口癒合之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式IA化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式IA化合物，以促進傷口癒合。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以促進傷口癒合。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以促進傷口癒合。在某些實施例中，該投與係藉由局部投與。

(xiv) 治療皮膚缺陷

【0207】 本發明之另一個態樣提供一種治療由於暴露於紫外線輻射引起之皮膚缺陷之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之

式I或式IA化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式IA化合物，以治療由於暴露於紫外線輻射引起之皮膚缺陷。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療由於暴露於紫外線輻射引起之皮膚缺陷。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療由於暴露於紫外線輻射引起之皮膚缺陷。

(xv) 調節幹細胞分化之方法

【0208】 本發明之另一個態樣提供一種調節諸如患者之幹細胞分化之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式IA化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式IA化合物，以調節諸如患者之幹細胞分化。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以調節諸如患者之幹細胞分化。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以調節諸如患者之幹細胞分化。

(xvi) 另外醫學病症

【0209】 本發明之另一個態樣提供一種治療選自由以下組成之群之病症之方法：移植排斥、肝功能損傷、羅-門二氏症候群(Rabson-Mendenhall syndrome)、多諾霍症候群(Donohue syndrome)、萊博遺傳性視神經病變(Leber hereditary optic neuropathy)、肌強直性營養不良、耳毒性、尼曼匹克症(Niemann Pick disease)、常染色體顯性視神經萎縮、脊髓延髓肌肉萎縮、莫-曲二氏症候群(Mohr-Tranebjaerg syndrome)、遺

傳性痙攣性截癱、MELAS症候群、單株免疫球蛋白沉積病(MIDD)、耳聾、接受生長激素的患者之胰島素抗性、及慢性進行性外眼肌麻痺伴粒線體肌病。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療病症。

(xvii) 預防醫學病症

【0210】 亦提供預防患者醫學病症之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以預防醫學病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以預防醫學病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以預防醫學病症。該醫學病症可係上述醫學病症中之一者或多者，諸如神經病症(例如阿茲海默氏症或帕金森氏症)、癌症(例如非小細胞肺癌或肝細胞癌)、代謝病症、心血管疾病(例如糖尿病患者之支架內再狹窄化、糖尿病患者的再梗塞或心臟移植後心臟移植血管病變)或呼吸病症(例如慢性阻塞性肺病)。

(xviii) 另外醫學用途

【0211】 本發明提供使用本文描述的化合物及固體形式用於療法(包

括再生藥物)之方法。本文亦提供治療獸醫學病症(諸如蹄葉炎)之方法。該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽，例如呈本文描述的氯化氘鹽或鹽酸鹽的式I或式I-A化合物，以治療獸醫學病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I化合物的氯化氘鹽，例如如本文所述的結晶氯化氘鹽形式，以治療獸醫學病症。在某些實施例中，該方法包括向有此需要的患者投與治療有效量之式I-A化合物的鹽酸鹽，例如本文描述的結晶鹽酸鹽形式，以治療獸醫學病症。

【0212】 在某些實施例中，本文提供的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽可呈唯一活性劑投與，或其可與其他治療活性劑(例如組合療法)組合投與。

【0213】 經考慮本文描述的本發明組合療法可在治療本文描述的特定病狀、疾病或病症及/或與此類病狀、疾病或病症相關之一或多種症狀中協同作用。進一步考慮本文提供的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽亦可用於減輕與第二治療活性劑相關之副作用且反之亦然。

【0214】 在各種實施例中，一或多種第二治療活性劑可用於本文提供的方法及組合物中。在某些實施例中，該一或多種第二治療活性劑可係大分子(例如蛋白質)或小分子(例如合成無機、有機金屬或有機分子)。

【0215】 在某些實施例中，該組合療法包括本文描述的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽及用於治療本文描述的病狀、疾病或病症(例如神經病症、癌症、呼吸病症、代謝病症、肝炎、心血管疾病、發炎或免疫介導之病症、皮膚病症、傷口、皮膚缺陷等)之第二治療活性劑。

【0216】 在某些實施例中，該第二治療活性劑可係可用於治療代謝

病症的藥劑，此類治療活性劑可包括但不限於二甲雙胍、伊格利明(imeglimin)、二肽基肽酶IV抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)或類似者)、他汀(statin) (例如HMG-CoA還原酶抑制劑，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)、普伐他汀(pravastatin)或其組合)、AMPK活化劑、甲狀腺- β 促效劑、GLP-1促效劑、GLP-2促效劑或SGLT2抑制劑。

【0217】 在某些實施例中，該第二治療活性劑係利尿劑(例如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide))。

【0218】 在某些實施例中，該第二治療活性劑可係可用於治療高血壓、糖尿病或發炎病狀的藥劑。在某些實施例中，該第二治療活性劑可係限制腎素-血管收縮素系統之活性的藥劑，諸如血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如ACE抑制劑，諸如雷米普利(ramipril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)或類似者)、血管收縮素受體阻斷劑(例如坎地沙坦(candesartan)、氯沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)或類似者)或腎素抑制劑。在某些實施例中，該第二治療劑可藉由替代手段例如 β -腎上腺素能受體阻斷劑或鈣通道阻斷劑(例如氨氯地平(amlodipine))限制高血壓。

【0219】 在某些實施例中，該第二治療活性劑係糖皮質激素促效劑。在某些實施例中，包含本文描述的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽及糖皮質激素促效劑之組合療法可用於治療發炎病症，諸如用於抑制免疫反應，預防移植排斥，及治療自體免疫疾病之療法。示例性病症包括例如類風濕性關節炎、狼瘡、重症肌無力、肌營養不良性血管炎、多發性

硬化症、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病、急性過敏反應之治療及移植排斥。

【0220】 在某些實施例中，包含本文描述的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽及增加cAMP或 β -腎上腺素能促效劑的第二治療活性劑之組合療法可用於治療腎病。示例性 β -腎上腺素能促效劑包括但不限於 β -1-腎上腺素能促效劑、 β -2-腎上腺素能促效劑、 β -3-腎上腺素能促效劑或其組合。在某些實施例中，該第二治療活性劑係去甲腎上腺素、異丙腎上腺素(isoprenaline)、多巴酚丁胺(dobutamine)、沙丁胺醇(salbutamol)、左旋沙丁胺醇(levosalbutamol)、特布他林(terbutaline)、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、間腎上腺素(metaproterenol)、非諾特羅(fenoterol)、甲磺酸比托特羅(bitolterol mesylate)、沙美特羅(salmeterol)、福莫特羅(formoterol)、班布特羅(bambuterol)、克崙特羅(clenbuterol)、茚達特羅(indacaterol)、L-796568、阿米貝隆(amibegron)、索拉格龍(solabegron)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、沙丁胺醇(albuterol)、奧西那林(metaproterenol)、阿布他明(arbutamine)、苯呋洛爾(befunolol)、溴乙醯烯丙洛爾薄荷烷(bromoacetylalprenololmenthane)、溴沙特羅(broxaterol)、西馬特羅(cimaterol)、西拉唑啉(cirazoline)、地諾帕明(denopamine)、多培沙明(dopexamine)、腎上腺素(epinephrine)、依替福林(etilefrine)、海索那林(hexoprenaline)、和烏胺(higenamine)、異他林(isoetharine)、異舒普林(isoxsuprine)、馬布特羅(mabuterol)、甲氧非那明(methoxyphenamine)、苳丙酚胺(nylidrin)、奧昔非君(oxyfedrine)、普瑞特羅(prenalterol)、雷托巴胺(ractopamine)、瑞普特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、利托

君(ritodrine)、曲托喹酚(tretoquinol)、妥布特羅(tulobuterol)、扎莫特羅(xamoterol)、齊帕特羅(zilpaterol)、淨特羅(zinterol)或其醫藥上可接受之鹽；或前述中任何者之組合。

【0221】 在某些實施例中，該組合療法包含本文描述的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽及可用於治療癌症的第二治療活性劑。可用於治療癌症的示例性第二治療活性劑包括但不限於烷基化劑、抗代謝物(例如阻礙DNA及/或RNA合成的分子)、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、腫瘤壞死因子 α 之抑制劑、抗腫瘤放射療法或程式化死亡蛋白-1 (PD-1)調節劑(例如抑制劑)。在某些實施例中，可用於治療癌症的第二治療活性劑係阿扎胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、博來黴素(bleomycin)、卡鉑、卡培他濱(capecitabine)、卡莫司汀(carmustine)、順鉑、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、道諾黴素(daunorubicin)、多烯紫杉醇(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃坡黴素(epothilone)、依託泊苷(etoposide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、伊達比星(idarubicin)、伊馬替尼(imatinib)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、巯基嘌呤、甲胺喋呤、米托蒽醌(mitoxantrone)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷洛昔芬(raloxifene)、替尼泊苷(teniposide)、替莫唑胺(temozolomide)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、伐蘆比星(valrubicin)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞

濱(vinorelbine)或其醫藥上可接受之鹽；或前述中任何者之組合。

【0222】 在某些實施例中，可用於治療癌症的第二治療活性劑係阿巴生(abraxane)；阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿卡噠唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantrene acetate)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安曲黴素(anthramycin)；天冬醯胺酸酶(asparaginase)；曲林黴素(asperlin)；阿札胞苷(azacitidine)；阿扎替帕(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯唑替哌(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安(busulfan)；放線菌素C (cactinomycin)；卡普甞酮(calusterone)；卡拉醯胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地莫格(cedefmgol)；希樂葆(celecoxib)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸雷斯托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；放線菌素(dactinomycin)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；地吡醌(diaziquone)；多烯紫杉醇(docetaxel)；多柔比星(doxorubicin)；鹽酸多

柔比星(doxorubicin hydrochloride)；雷洛昔芬(raloxifene)；檸檬酸雷洛昔芬(raloxifene citrate)；丙酸曲他雄酮(dromostanolone propionate)；偶氮黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；伊洛波塔(enloplatm)；恩普氨酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estrामustine)；雌莫司汀磷酸鈉(estrामustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法扎拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟尿苷(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flourouracil)；氟西他賓(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)；赫賽汀(herceptin)；羥基脲；鹽酸伊達比星(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；伊羅夫文(iproplatin)；伊立諾替康(irinotecan)；鹽酸伊立諾替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；拉帕替尼(lapatinib)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸甲氯芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯磁醇(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾

(menogaril)；巯基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯氨啉(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡星(mitocarcin)；絲裂紅素(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；絲裂馬菌素(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；絲裂帕菌素(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；麥考酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；培門冬酶(pegaspargase)；佩裡黴素(peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；紫萊黴素(portiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅咪酯肽(romidepsin)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；雙曲秦(simtrazene)；磷乙醯天冬胺酸鈉(sparfosate sodium)；稀疏黴素(sparsomycin)；鹽酸螺鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；幹細胞治療；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲黴素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；多西紫杉醇(taxotere)；替加氟(tegafur)；鹽酸替螺酮(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；寧

內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫烏嘌呤(thioguanine)；噻替哌(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉扎明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托籠(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；曲美沙特(trimetrexate)；葡萄糖醛酸曲美沙特(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替帕(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)或其組合。

【0223】 向患者投與本文描述的式I或式I-A化合物的醫藥上可接受之鹽及第二治療活性劑可藉由相同或不同投與途徑同時或依序進行。用於特定活性劑的特定投與途徑之適用性將取決於活性劑本身(例如其是否可經口投與而不在進入血流之前分解)及所治療的疾病。本文提供的化合物之一種投與途徑係口服。第二活性劑或成分之投與途徑係熟習此項技術者已知的。參見，例如，Physicians' Desk Reference (第60版，2006)。

實例

【0224】 為了可更充分地理解本文描述的揭示內容，闡述以下實例。提供描述於本申請案中之合成及生物實例以說明本文提供的化合物、

醫藥組合物及方法且不應以任何方式解釋為限制其範疇。

實例1：富含氘之(*R*)-吡格列酮L-二苯甲醯基酒石酸鹽之合成

【0225】 反應溫度報告為內部溫度。化學中間體、試劑及溶劑自商業來源獲得。

【0226】 過濾：藉由使用MN 617 G (快速過濾，無磷酸鹽；參照：MN 494024)及MN640m (參照：MN 203015)濾紙(除非另有說明)於PTFE布氏(Büchner)漏斗上過濾分離固體產物且以塞流法(部分；2x / 3x) (除非另有說明)用1:1 MeOD:D₂O (v/v)洗滌。

【0227】 乾燥：過濾後，首先將固體在真空中風乾幾小時(3至4小時)且然後在安裝有真空泵的50°C/42°C的乾燥烘箱中乾燥(24至72小時)。

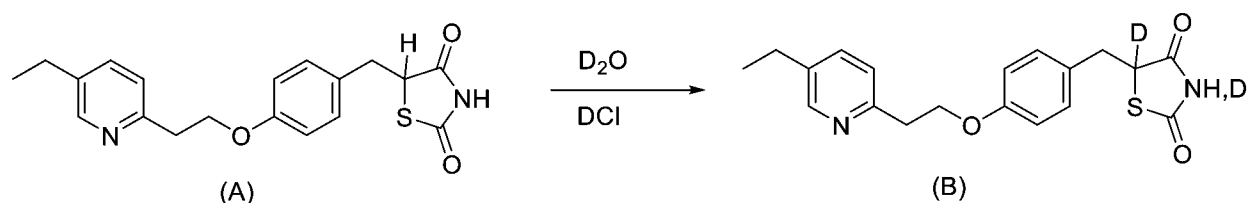
【0228】 NMR：¹H光譜記錄於Bruker Avance 300 Mhz或更高光譜儀上。在任何應用之處，化學位移參考在 δ 2.50 (DMSO-d₆)處的殘餘溶劑信號，相對於作為內部標準的TMS。

【0229】 HPLC：對於d.e.%/ e.e.%測量，將所有樣品溶解於MeOH中以製備1 mg/mL的溶液。

【0230】 用於一致性及化學純度測量之HPLC：將樣品於150 mm x 4.6 mm，5 μ m YMC triart C18管柱上運行。流動相係具有1:1 0.1M NH₄OAc:CH₃CN加上2% HOAc之等濃度溶離體系。流速為0.75 mL/min；運行時間，35分鐘；及偵測器波長，269 nm。

【0231】 在以下實例中，當呈現實例運行之詳細內容時，方括號([])中的註釋用於表示非實例運行之一部分但在另一次運行中可進行或進行之可選更改。

步驟1：外消旋富含氘之吡格列酮(化合物B)之製備



【0232】 在升高之溫度下，將吡格列酮HCl (化合物A HCl鹽)溶解於D₂O中。在90℃至100℃下攪拌至少5小時後，添加少量DCl接著冷卻降至環境溫度。將懸浮液在15℃至25℃下老化幾小時後，將產物作為化合物B DCl鹽過濾出。在該第一循環之後，在對掌性中心處約95%氫已經氘交換。

【0233】 若需要，然後將粗產物進行相同處理之第二循環以使得化合物(B)中之氘化程度進一步增加至98+%，如藉由¹H-NMR所測定。

實例運行：

【0234】 第1個氘化循環：將19.96 kg 吡格列酮(化合物(A))裝入100 L內襯玻璃之容器中。然後將79.54 kg (71.86 L；4.0當量w/w) D₂O裝入相同容器中。將反應混合物加熱且攪拌至約95℃並在該溫度下攪拌5小時。[溫度可係約90℃至約100℃ (較佳95℃)持續至少5小時。95℃或更低的溫度將導致較低氘化程度，而約95℃至約100℃之溫度效果更佳。嘗試較低量之D₂O，但反應混合物就低於4 w/w當量而言難以攪拌，且高於5 w/w當量下，氘化之增加最小。在升高之溫度下觀測到氘化程度的顯著增加直至3至4小時。]觀測到稀薄白色懸浮液並添加0.13 kg (0.10 L，0.005 v/w當量)含在D₂O中之35% DCl，且用約0.25 L D₂O (0.0125 v/w當量)沖洗轉移線。歷時約240分鐘將反應混合物冷卻至約25℃ [冷卻時間為至少3小時至約15℃至約25℃之最終溫度]。然後將反應混合物在約15℃攪拌13小時[保持時間為至少5小時，約15℃至約25℃。若冷卻超過3小時或更長時間而不是僅1小時，則所獲得的固體更易於攪拌及過濾。]於140 L不銹鋼吸濾

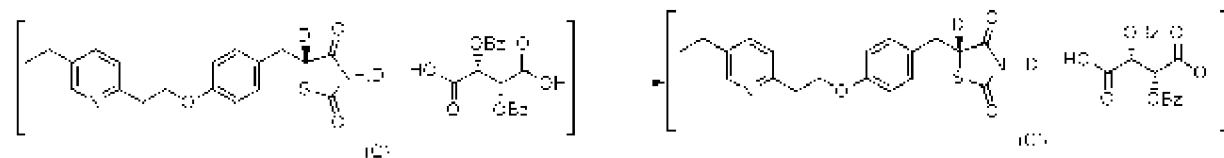
接著是相當緩慢的冷卻斜坡及延長之老化時間。最後，過濾出產物化合物(C)，用MeOD及D₂O之混合物洗滌且在真空中乾燥。

實例運行：

【0237】 將28.10 kg外消旋的富含氬之吡格列酮(化合物(B)) DCI鹽裝入1000 L玻璃容器中，接著裝入25.49 kg L,L-二苯甲醯酒石酸(1莫耳當量)及187.3 kg MeOD (230.4 L；6.67 w/w當量) [可使用0.6莫耳當量之L,L-二苯甲醯基酒石酸導致產率略低但ee%相當]。將反應混合物升溫至約60°C至約70°C (達到65°C)之溫度，且添加280.9 kg D₂O (253.7 L；10.0 w/w當量)。將反應升溫至70°C至80°C (達到76°C)，且將混合物在該溫度下攪拌至少30分鐘。獲得幾乎澄清的溶液。然後歷時66分鐘將該混合物冷卻至55°C [冷卻時間應為至少一小時至約52°C至約58°C之溫度]。然後將混合物在56°C下攪拌2小時[攪拌可在約52°C至約58°C]之溫度下進行至少2小時)，在該時間期間，添加化合物(C)之晶種(0.25 kg) [接種可係用化合物(C)或(C')之晶體]。將懸浮液冷卻至25°C持續7.5小時[冷卻至約22°C至約28°C之溫度之時間應為至少5小時]。然後將該懸浮液攪拌37小時[在22°C至28°C下攪拌應進行至少15小時])。

【0238】 於不銹鋼離心機上過濾出產物，且用D₂O (13.38 kg；12.08 L；0.48 w/w當量)及MeOD (9.82 kg；12.08 L；0.35 w/w當量)之經預混合之混合物洗滌。將該產物在氮氣蒸汽中吹乾至少1小時。然後將產物化合物(C)於Hastelloy真空盤式乾燥器上在真空中在60°C之最高溫度下乾燥。氬NMR顯示每分子約2個氬。

步驟3：將富對映體之(R)-富含氬之吡格列酮L-二苯甲醯基酒石酸鹽(化合物(C)再結晶至經再結晶之化合物(C'))



實例運行：

【0239】 製備HCl鹽衍生物：46.88 kg富對映體之(R)-富含氬之吡格列酮二苯甲醯基酒石酸鹽(化合物(C))裝入1000 L玻璃容器中，接著裝入185.6 kg MeOH (234.4 L；4.0 w/w當量)、55.0 kg D₂O (49.7 L；1.17 w/w當量)及7.1 kg含在D₂O中之35% DCl (5.6 L；0.15 w/w當量)。將反應混合物加熱至60°C至70°C(達到63°C)，且添加218.0 kg D₂O (196.9 L；4.65 w/w當量)。將反應升溫至70°C至80°C，且將混合物在該溫度下攪拌至少30分鐘。獲得幾乎澄清的溶液。然後在85分鐘內將混合物冷卻至55°C。[冷卻時間應為至少一小時]。然後將該混合物在55°C下攪拌120分鐘且添加(化合物C')晶種(0.14 kg) [攪拌可在52至58°C下進行至少2小時，在該時間期間，若需要則可添加化合物(C)或(C')之晶種]。歷時10小時50分鐘將該懸浮液冷卻至26°C [至22°C至28°C之冷卻斜坡應為至少5小時長]。然後將該懸浮液在25°C下攪拌34小時20分鐘[懸浮液應在22°C至28°C下攪拌至少15小時])。

【0240】 於不銹鋼離心機上過濾出產物，且用D₂O (17.1 kg；15.5 L；0.36 w/w當量)及MeOD (12.3 kg；15.5 L；0.26 w/w當量)之經預混合之混合物洗滌。將產物化合物(C')在氮氣蒸汽中吹乾至少1小時。然後將該產物送至HPLC用於測量光學純度。若光學純度足夠(高於91%)，則將化合物(C')於Hastelloy真空盤式乾燥器上在真空中在60°C之最高溫度下乾燥。若不足夠，則進行第二次再結晶(實際實例：93% ee；無第二次再結晶)。氬NMR顯示每分子約2個氬。

【0241】 若需要第二次或進一步再結晶，可重複以上程序且於如以上所述的Hastelloy真空盤式乾燥器上在真空中在60°C之最高溫度下分離經再結晶之材料然後乾燥。

【0242】 應注意，以下給出的詳細內容包括步驟b)及c)兩個步驟之程序。

【0243】 製備DCI鹽衍生物：需要使用僅氘化溶劑。

實例2：富含氘之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽之製備及表徵

【0244】 將278.5 g富含氘之(R)-吡格列酮L-二苯甲醯基酒石酸鹽(如在實例1中製備)、450 mL MeOD及含在D₂O中之約38% DCI (36 g，2.9當量)加熱至50°C。於安裝有陶瓷-1過濾器的布氏漏斗(100 mL)上過濾略微混濁的溶液且將濾液再加熱至50°C。然後分七份添加乙酸乙酯(1500 mL)(溫度降至30°C)且允許該混合物達到20°C。在該溫度下攪拌2小時後，藉由安裝有瓷-4過濾器的布氏漏斗(250 mL)上過濾分離富含氘之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽。用乙酸乙酯(5 x 250 mL)徹底(分批)洗滌後，將分離的濕濾餅在50°C下在真空中乾燥過夜以獲得44.6 g (Y = 89.9%)呈白色結晶物質之氯化氘鹽。對映異構體超量實測值為97.1% (HPLC)及於對掌性中心上之D-含量為99.0% (¹H-NMR)。註解：使用完全相同製程合成的其他樣品藉由²H-NMR分析且藉由²H-NMR的氘含量指示約3個氘在該分子上(一個在對掌性中心上，DCI及一個氘在可交換之NH位置上)。

【0245】 對掌性HPLC法：使樣品在250 mm x 4.6 mm，3 μm Chiralpak IC或等效物上運行。流動相係具有70:30 (v/v)己烷/IPA之等濃度溶離體系。流速為1.0 mL/min；運行時間，30分鐘；及偵測器波長，225 nm。

【0246】 ¹H-NMR法：將約5至10 mg樣品溶解於DMSO D₆中用於¹H-NMR分析。¹H-NMR分析使用Bruker Avance 300 MHz或更高光譜儀進行。

藉由X射線粉末繞射表徵

【0247】 富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽之X射線粉末繞射圖提供於圖1A中。在室溫(例如約21°C至約23°C)下，使用D8 Advance繞射儀，使用Cu K_{α1}輻射(1.54056 Å)與鎢單色器，收集X射線粉末繞射數據。使用0.016°/步，以5秒/步之掃描速度，進行固態LynxEye偵測器上之偵測器掃描。在具有0.3 mm外徑之8 mm長玻璃毛細管中分析樣品。圖1A中的X射線粉末繞射圖之列表特性提供於下表4中，其列出繞射角2θ、平面間距離d及相對強度(表示為相對於最強峰之百分比)。

表4 – 富含氬之(R)-吡格列酮的結晶氯化氬鹽之X射線粉末繞射圖數據

2θ (°)	d值(Å)	強度(%)
8.6	10.27	18
8.8	10.07	17
12.8	6.93	22
12.9	6.87	26
15.9	5.59	4
18.7	4.73	18
18.9	4.70	16
19.7	4.51	18
20.0	4.45	34
20.8	4.26	56
21.2	4.19	13
22.1	4.02	8
22.8	3.89	100
23.7	3.75	3
25.6	3.47	5
26.0	3.43	20
26.7	3.34	9
27.3	3.26	6

2θ (°)	d值(Å)	強度(%)
28.1	3.18	12
29.8	3.00	12
31.3	2.86	21
32.1	2.79	10
32.3	2.77	5
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.60	4
36.0	2.50	3

【0248】 如圖1B中所顯示，可注意到(*R*)-2H-吡格列酮HCl鹽(上跡線)之X射線粉末繞射(XRPD)圖與吡格列酮HCl鹽(下跡線)之XRPD圖不同，特別是顯示幾個峰之加倍。

藉由單晶X射線繞射表徵

【0249】 藉由單晶X射線繞射分析富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽之單晶。使用Nonius κ-CCD儀器在296 K下收集數據。

【0250】 使用HKL Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)進行數據縮減且使用Denzo及Scalepak (Otwinowski & Minor，1997)獲得晶胞參數。

【0251】 使用直接方法藉由SHELXT-2014/7 (Sheldrick, G. M.，2015a)解析富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽之晶體結構。使用SHELXL-2014/7 (Sheldrick, G. M.，2015b)藉由最小二乘全矩陣精修來精修結構。連接至C的所有H原子均包含在幾何中且保持固定熱參數。在傅立葉差圖(Fourier difference map)中發現涉及氫鍵網路中之H原子且各向同性地進行精修。

【0252】 富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽之單位晶胞參數及數據收集及結構精修方法顯示於表5中。

表5 – 富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽之單位晶胞參數及數據收集
及結構精修方法

經驗式	C ₁₉ H ₁₈ D ₃ N ₂ O ₃ S ⁺ Cl ⁻
式量	395.9
T [K]	296(2) K
λ [Å]	0.71073 Å
晶系	單斜
空間群	P2 ₁
單位晶胞尺寸	
a [Å]	10.1319(9)
b [Å]	9.4067(9)
c [Å]	10.3231(6)
β [°]	94.397(3)
V[Å ³]	980.98(14)
Z	2
D _c [g/cm ³]	1.330
μ [mm ⁻¹]	0.322
F(000)	412
晶體尺寸[mm ³]	0.45 x 0.25 x 0.18
數據收集之θ範圍[°]	2.7 → 32.6
所收集之反射	11335
獨立反射	6943 [R _{int} = 0.0191]
完成至θ = 25.242° [%]	98.7
吸收校正	積分
最大及最小透過率	0.958及0.877
數據/限制/參數	6943 / 1 / 248
基於F ² 之適合度	1.030
R ₁ , wR ₂ [I>2σ(I)]	0.0371 , 0.0962
R ₁ , wR ₂ (所有數據)	0.0444, 0.1034
Flack參數	-0.013(18)
絕對構型	R
最大微分峰及孔[e/Å ³]	0.191及-0.252

藉由光學顯微鏡表徵

【0253】 富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽之光學顯微照片顯示於圖2中。使用Leica DM 2500M光學顯微鏡獲得光學顯微照片。晶體展現六方及棒狀晶體形狀。

藉由差示掃描量熱法表徵

【0254】 富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽之差示掃描量熱法

(DSC)曲線提供於圖3中。使用熱通量DSC3+ STARe系統收集DSC數據。將樣品(~2 mg)密封在標準40 μ L鋁盤(針孔式)中，且在DSC中以10°C/min之加熱速率自25°C加熱至300°C。在測量期間，使用流速為50 mL/min之乾燥N₂氣體淨化樣品腔室。DSC曲線展現吸熱事件，對應於富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式之熔化，且起始值及峰值分別在約191°C及約202°C。

藉由熱重分析及熱重質譜表徵

【0255】 富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式之熱重分析(TGA)及熱重質譜(TGMS)數據分別提供於圖4A及圖4B中。使用經使用銦及鋁之樣品校準溫度的TGA/DSC 3+ STARe系統(Mettler-Toledo GmbH, Switzerland)收集TGA數據。將樣品稱入100 μ L鋁坩堝中且密封。密封件經針孔化，且將坩堝以10°C之加熱速率自25°C加熱至300°C。在測量期間，乾燥N₂氣體用於淨化。藉由Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Germany)質譜儀分析藉由TGA樣品於加熱時產生的揮發物。TGA及TGMS數據顯示，富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式係無水的，且在40°C與170°C之間的質量損失為0.07%，及高於190°C下發生熱分解。

藉由NMR光譜表徵

【0256】 在室溫下於500 MHz Bruker儀器上使用標準脈衝順序收集富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式之¹H-NMR光譜。富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式樣品溶解於DMSO-*d*₆中。富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式之¹H-NMR化學位移(ppm)如下：1.25 (t, 3H), 2.79 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.83 -

6.93 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 2H), 7.94 (br d, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.66 - 8.80 (m, 1H), 12.04 (s, 1H)。結晶DCI鹽之代表性¹H-NMR光譜提供於圖5中。

實例3：富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之製備及表徵

【0257】 將2.2 g富含氘之(*R*)-吡格列酮L-二苯甲醯基酒石酸鹽(如在實例1中製備)、11 mL MeOH及含在H₂O中之37% HCl (0.308 g, 2.9當量)加熱至40°C。隨後，將40 mL乙酸乙酯添加至略微混濁的溶液且允許該混合物冷卻至20°C。在該溫度下攪拌2小時後，藉由過濾(具有濾紙之P-4布氏漏斗)分離富含氘之(*R*)-吡格列酮的HCl鹽形式且用乙酸乙酯(5 x 20 mL)徹底洗滌。在50°C下在真空中乾燥過夜後，獲得1.1 g (Y = 90.9%)白色結晶物質。對映異構體超量實測值為97.2% (HPLC)及D-含量為>98% (¹H-NMR)。註解：藉由²H-NMR之氘含量指示約1個氘在該分子上，其藉由¹H-NMR證實係在對掌性中心上。

【0258】 對掌性HPLC法：使樣品在250 mm x 4.6 mm, 3 μm Chiralpak IC或等效物上運行。流動相係具有70:30 (v/v)己烷/IPA之等濃度溶離體系。流速為1.0 mL/min；運行時間，30分鐘；及偵測器波長，225 nm。

【0259】 ¹H-NMR法：將約5至10 mg樣品溶解於DMSO D₆中用於¹H-NMR分析。¹H-NMR分析使用Bruker Avance 300 MHz或更高光譜儀進行。

藉由粉末X射線繞射表徵

【0260】 富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之X射線粉末繞射圖提供於圖6中。如實施例2中所述收集X射線粉末繞射數據。圖6中的X射

線粉末繞射圖之列表特性提供於下表6中，其列出繞射角 2θ 、平面間距離 d 及相對強度(表示為相對於最強峰之百分比)。

表6 – 富含氘之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之X射線粉末繞射圖數據

2 θ (°)	d值(Å)	強度(%)
8.6	10.27	32
8.8	10.08	31
12.8	6.93	30
12.9	6.87	27
15.9	5.59	6
18.7	4.73	25
18.9	4.70	12
19.7	4.51	29
20.0	4.45	80
20.8	4.26	50
21.2	4.19	18
22.1	4.02	14
22.8	3.89	100
23.7	3.75	4
25.6	3.47	6
26.0	3.43	36
26.7	3.34	9
27.3	3.26	15
28.1	3.17	30
29.8	3.00	9
31.3	2.86	19
32.1	2.79	13
32.3	2.77	7
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.61	5
36.0	2.50	5

藉由光學顯微鏡表徵

【0261】 富含氘之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽之光學顯微照片顯示於圖7中。使用Leica DM 2500M光學顯微鏡獲得光學顯微照片。晶體展現六方及棒狀晶體形狀。

藉由差示掃描量熱法表徵

【0262】 富含氘之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之差示掃描量熱法(DSC)曲線提供於圖8中。使用描述於實例2中的方法收集DSC數據。

DSC曲線展現吸熱事件，對應於富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之熔化，且起始值及峰值分別在約190°C及約200°C。

藉由熱重分析/同時差熱分析及熱重質譜表徵

【0263】 富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之熱重分析(TGA)及熱重質譜(TGMS)數據分別提供於圖9A及圖9B中。使用描述於實例2中的方法收集TGA及TGMS。TGA及TGMS數據顯示，富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式係無水的，且在40°C與180°C之間的質量損失為0.2%，及高於220°C下發生熱分解。

藉由NMR光譜表徵

【0264】 如實例2中所述收集富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之¹H-NMR光譜。富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式樣品溶解於DMSO-*d*₆中。富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式之¹H-NMR化學位移(ppm)如下：1.25 (t, 3H), 2.79 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.83 - 6.93 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 2H), 7.94 (br d, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.66 - 8.80 (m, 1H), 12.04 (s, 1H)。結晶HCl鹽之代表性¹H-NMR光譜提供於圖10中。

實例4：富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式之製備及表徵

【0265】 富含氘之*R*-吡格列酮的游離鹼形式藉由在50°C下將來自實例2之富含氘之*R*-吡格列酮的結晶DCI鹽在水中培養2週來製備。

【0266】 如藉由HPLC測量，對映異構體超量測定為43%。所使用的HPLC法描述於實例2及3中。

【0267】 如藉由¹H-NMR測量，於對掌性中心上之D-含量測定為約66%。所使用的¹H-NMR法描述於實例2及3中。

藉由粉末X射線繞射表徵

【0268】 富含氬之*R*-吡格列酮的結晶游離鹼形式之X射線粉末繞射圖提供於圖11中。如實施例2中所述收集X射線粉末繞射數據。來自圖11中的X射線粉末繞射圖之代表性繞射峰11(以術語繞射角(2θ)表示)提供於下表7中。

表7 – 富含氬之*R*-吡格列酮的結晶游離鹼形式之X射線粉末繞射圖數據

2 θ (°)
6.2
7.8
8.6
8.8
9.2
10.3
12.4
12.9
15.1
15.6
16.3
18.6
19.6
20.0
20.8
21.4
22.6
22.8
24.0
25.0
25.6
26.4
26.9
27.4
28.1
29.1
29.5
31.1

藉由差示掃描量熱法表徵

【0269】 富含氬之*R*-吡格列酮的結晶游離鹼形式之差示掃描量熱法(DSC)曲線提供於圖12中。使用描述於實例2中的方法收集DSC數據。

DSC曲線展現吸熱事件，對應於富含氘之*R*-吡格列酮的結晶游離鹼形式之熔化，且起始值及峰值分別在約174°C及約178°C。

藉由熱重分析/同時差熱分析及熱重質譜表徵

【0270】 富含氘之*R*-吡格列酮的結晶游離鹼形式之熱重分析(TGA)及熱重質譜(TGMS)數據分別提供於圖13A及圖13B中。使用描述於實例2中的方法收集TGA及TGMS數據。TGA及TGMS數據顯示，富含氘之*R*-吡格列酮的結晶游離鹼形式係無水的，且高於160°C下發生熱分解。

藉由NMR光譜表徵

【0271】 如實例2中所述收集富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式之¹H-NMR光譜。富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式樣品溶解於DMSO-*d*₆中。富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶游離鹼形式之¹H-NMR化學位移(ppm)如下：1.20 (t, 3H), 2.56 - 2.70 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.24 - 3.33 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.88 (dd, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (br d, 1H), 7.66 (br d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)。

實例5：富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI及HCl鹽在各種有機溶劑中之溶解度

【0272】 富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽：製備該結晶物質在乙醇、甲醇、3-戊酮、2-丙醇、DMSO、第三丁基甲基醚、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙酸乙酯、丙酮、水、四氫呋喃及氯仿中之懸浮液且在室溫(約21°C至約23°C)下培養24小時。然後自各懸浮液取出母液之等分試樣且藉由HPLC分析以確定不同溶劑中富含氘之(*R*)-吡格列酮之濃度。HPLC法顯示於表8中。

表8：HPLC法

HPLC系統：			
儀器：	Agilent 1200		
偵測器1：	DAD設定為265 nm		
偵測器2：	正掃描模式下之HP1100 LC/MSD		
HPLC條件：			
自動採樣器溫度：	15°C		
管柱：	Waters Sunfire C18 (100 x 4.6 mm；3.5 μm)		
管柱溫度：	35°C		
流動池：	10 mm路徑		
梯度：	流動相A：	10 mM乙酸銨	
	流動相B：	乙腈LC/MS級	
流速：	1.0 mL/min		
梯度：	時間[分鐘]：	溶離劑A：	溶離劑B：
	0	90%	10%
	1	90%	10%
	6	10%	90%
	9	10%	90%
	12	90%	10%
運行時間：	13分鐘		
樣品：			
濃度：	約1 mg/mL		
溶劑：	10 mM乙酸銨:乙腈(50:50 v/v)		
注入體積：	5 μL		
滯留時間：	6.2分鐘		

【0273】 富含氬之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽：定性測試：(i)將約5 mg結晶HCl鹽添加至1 mL的每種溶劑(DMSO、N,N-二甲基甲醯胺、甲醇、水、乙醇、四氫呋喃、乙酸乙酯、甲苯及二氯甲烷)；(ii)然後將所得混合物在環境溫度(約21°C至約23°C)下攪拌5至10分鐘；(iii)然後目視檢查該等混合物以確定結晶HCl鹽是否已完全溶解；(iv)若結晶HCl鹽沒有完全溶解，則添加更多溶劑直至發生完全溶解。定量測試：(i)將100 mg結晶HCl鹽添加至4體積的每種溶劑(0.4 mL)二甲基甲醯胺、甲醇及DMSO；

(ii)然後將所得混合物在環境溫度(約20℃至約25℃)下攪拌5至10分鐘；
(iii)然後目視檢查該等混合物以確定結晶HCl鹽是否已完全溶解；(iv)若結晶HCl鹽沒有完全溶解，則添加更多溶劑直至發生完全溶解。

【0274】 然後針對每種溶劑使用所使用的結晶HCl鹽及溶劑之總量來計算溶解度。

【0275】 富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽在各種有機溶劑中之溶解度數據分別顯示於表9及表10中。

表9. 富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式在各種有機溶劑中之溶解度

溶劑	溶解度(mg/mL)
DMSO	225.9
N,N-二甲基甲醯胺	46.4
甲醇	45.0
水	7.7
乙醇	4.4
氯仿	2.0
四氫呋喃	1.8
3-戊酮	0.5
2-丙醇	0.5
丙酮	0.5
第三丁基甲基醚	< 0.1
乙酸乙酯	< 0.1

表10.富含氬之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式在各種有機溶劑中之溶解度

溶劑	溶解度(mg/mL)
DMSO	> 50
N,N-二甲基甲醯胺	~ 50
甲醇	~ 50
乙酸乙酯	< 5至10
乙醇	< 5至10
甲苯	< 5至10
四氫呋喃	< 5至10
二氯甲烷	< 5至10
水	< 5至10

實例6：pH對於富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽及結晶吡格列酮HCl之溶解度之效應

【0276】 在室溫(約21°C至約23°C)下在0.3至7.6之pH範圍內測定富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽形式及結晶吡格列酮HCl之pH依賴性溶解度曲線。對於富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽形式，在室溫(約21°C至約23°C)下在0.3至3.5之pH範圍內測量pH依賴性溶解度曲線。

【0277】 對於富含氬之吡格列酮的結晶DCI鹽形式，在室溫(約21°C至約23°C)下在0.7至3.5之pH範圍內測量pH依賴性溶解度曲線。

【0278】 在水或USP緩衝溶液中製備三種晶型之懸浮液。藉由添加0.1M HCl或0.1M NaOH來調整該等懸浮液之pH。為了製備具有0.5或更低之pH之懸浮液，使用1M HCl來調整pH。

【0279】 然後允許該等懸浮液在室溫(約21°C至約23°C)下平衡48小時。平衡後，藉由離心將固相與液相分離，隨後乾燥且然後藉由XRPD分析。液相(母液)中富含氬之(*R*)-吡格列酮或吡格列酮之濃度藉由HPLC測定(參見描述於實例5中的HPLC法)。

【0280】 針對四種晶型之所收集的溶解度數據顯示於表11中及富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽形式、富含氬之吡格列酮的結晶DCI鹽形式及結晶吡格列酮HCl之pH依賴性溶解度曲線之重疊呈現於圖14中。

【0281】 富含氬之(*R*)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽展現類似pH依賴性溶解度曲線：在極低pH值0.4至1.4下溶解度更高，在pH 1.4下達到最大溶解度(對於該DCI及HCl鹽，分別為4.54 mg/mL及5.25 mg/mL)。此後藉由增加pH，觀測到溶解度降低。在pH 1.6下，富含氬之(*R*)-吡格列酮

的結晶DCI鹽之溶解度降低至2.58 mg/mL，且富含氬之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽之溶解度降低至3.47 mg/mL。在2.4及3.0之pH值下，觀測到溶解度降低更為顯著(對於DCI及HCl鹽，分別為0.39 mg/mL及0.20 mg/mL)。觀測到兩種鹽在高於pH 4下幾乎不溶。

【0282】 相反地，在pH 0.7下吡格列酮HCl之最大溶解度測定為4.00 mg/mL。觀測到吡格列酮HCl之溶解度隨著溶液之pH增加而增加：pH 0.6至2.88 mg/mL及pH 1.2至0.67 mg/mL。在較高pH值下觀測到溶解度進一步降低。觀測到吡格列酮HCl在大於3之pH值下幾乎不溶。富含氬之吡格列酮的結晶DCI鹽形式呈現類似於吡格列酮HCl之行為之行為。

【0283】 對於所有四種固體形式，在0.3至0.8之pH範圍內，在平衡後未觀測到固體形式的變化。在1.2至1.4之pH範圍內，觀測到所有三種固體形式部分或完全轉化為各自的游離鹼形式。

表11. 富含氬之(R)-吡格列酮及結晶吡格列酮HCl的結晶DCI鹽形式及HCl鹽形式之pH依賴性溶解度數據

溶劑	初始懸浮液pH	酸/鹼添加後的pH	經過濾之母液pH	溶解度(mg/mL)	平衡後的固相
富含氬之(R)-吡格列酮DCI鹽					
水	-	0.3	0.4	1.60	富含氬之(R)-吡格列酮DCI鹽
水	1.4	0.5	0.6	3.01	富含氬之(R)-吡格列酮DCI鹽
水	-	0.8	0.8	3.30	富含氬之(R)-吡格列酮DCI鹽
水	1.5	1.2	1.4	4.54	富含氬之(R)-吡格列酮游離鹼
水	1.4	1.5	1.6	2.58	富含氬之(R)-吡格列酮游離鹼
水	1.4	2.5	2.4	0.39	富含氬之(R)-吡格列酮游離鹼
水	1.6	3.1	3.7	0.05	富含氬之(R)-吡格列酮游離鹼

溶劑	初始懸浮液pH	酸/鹼添加後的pH	經過濾之母液pH	溶解度(mg/mL)	平衡後的固相
乙酸鹽緩衝液	2.0	4.5	4.4	< 0.05	富含氘之(R)-吡格列酮游離鹼
水	1.5	5.5	6.8	< 0.05	富含氘之(R)-吡格列酮游離鹼
磷酸鹽緩衝液	2.3	6.6	6.5	< 0.05	富含氘之(R)-吡格列酮
磷酸鹽緩衝液	6.5	7.6	7.4	< 0.05	富含氘之(R)-吡格列酮游離鹼
富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽					
水	1.6	0.3	0.5	2.33 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.5	0.3	0.5	2.33 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.5	0.5	0.5	2.33 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.6	0.5	0.6	2.60	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	-	0.3	0.7	3.27 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.4	0.5	0.7	3.27 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	-	0.8	0.8	3.77 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.4	0.8	0.8	3.77 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.5	0.8	0.8	3.77 ^a	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.3	1.3	1.4	5.25	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.5	1.5	1.6	3.47	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.6	2.5	3.0	0.20	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
水	1.6	3.6	5.7	< 0.05	富含氘之(R)-吡格列酮HCl鹽
吡格列酮HCl鹽					
水	1.3	0.5	0.6	2.88	吡格列酮HCl鹽
水	-	0.3	0.7	4.00 ^a	吡格列酮HCl鹽
水	-	0.8	0.7	4.00 ^a	吡格列酮HCl鹽
水	1.2	1.2	1.2	0.67	吡格列酮HCl鹽 + 吡格列酮游離鹼
水	1.3	1.5	1.6	0.44	吡格列酮HCl鹽 + 吡

溶劑	初始懸浮液pH	酸/鹼添加後的pH	經過濾之母液pH	溶解度 (mg/mL)	平衡後的固相
					格列酮游離鹼
水	1.2	2.5	3.0	0.03	吡格列酮游離鹼
水	1.2	3.5	4.6	< 0.03	吡格列酮游離鹼
乙酸鹽緩衝液	1.8	4.5	4.5	< 0.03	吡格列酮游離鹼
水	1.2	5.5	5.6	< 0.03	吡格列酮游離鹼
磷酸鹽緩衝液	2.0	6.6	6.6	< 0.03	吡格列酮游離鹼
磷酸鹽緩衝液	6.0	7.6	7.6	< 0.03	吡格列酮游離鹼
富含氘之吡格列酮的結晶DCI鹽形式					
水	1.4至1.5	0.7	0.7	5.24	富含氘之吡格列酮HCl鹽
水	1.4至1.5	1.0	0.9	2.49	富含氘之吡格列酮HCl鹽 + 富含氘之吡格列酮游離鹼
水	1.4至1.5	1.2	1.1	1.63	富含氘之吡格列酮HCl鹽 + 富含氘之吡格列酮游離鹼
水	1.4至1.5	1.5	1.6	0.42	富含氘之吡格列酮游離鹼
水	1.4至1.5	3.0	3.1	<0.03	富含氘之吡格列酮游離鹼
水	1.4至1.5	4.5	4.8	<0.03	富含氘之吡格列酮游離鹼

^a平均溶解度值。

實例7：富含氘之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽之粒度分佈之測定

【0284】 使用雷射繞射法測量分別使用描述於實例2及3中的方法製備的富含氘之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽之粒度分佈。將結晶DCI鹽及HCl鹽(100 mg至200 mg)之樣品潤濕且分散於30 mL庚烷中。實驗詳細內容提供於表12中。

【0285】 HCl (研磨前及研磨後)及DCI鹽之代表性粒度分佈提供於表13中。

【0286】 使用流化空氣噴射研磨系統或等效物來研磨結晶HCl鹽。

表12.粒度分佈分析——雷射繞射法

所使用的材料及設備	
設備：	Beckman Coulter LS 13320
分散劑：	庚烷及若需要，分散劑，如Span 80 (2滴)
操作參數：	
光學型號：	Fraunhofer approximation
分散劑之折射率：	1.39
測量：	
測量時間：	10至30秒
速度攪拌：	50 ± 2 %
背景之時間測量：	30秒
遮蔽範圍：	1至25%

表13.富含氬之(R)-吡格列酮的結晶DCI鹽及HCl鹽之代表性粒度分佈

結晶DCI鹽	D10 = 64 μm D50 = 211 μm D90 = 662 μm	
結晶HCl鹽	<u>研磨前</u> D10 = 97 μm D50 = 323 μm D90 = 792 μm	<u>研磨後</u> D10 = 27 μm D50 = 139 μm D90 = 441 μm

實例8：評估對於富含氬之(R)-吡格列酮(API)的結晶HCl鹽之粒度分佈之可加工性之影響之研究

【0287】 於15 mg強度PXL065錠劑上進行研究

表14.用於本研究中之PXL065之3個微米化批次之粒度分佈：

	d10	d50	d90
批 次#1，D90 <10 μm	1 μm	3 μm	7 μm
批 次#2，D90 <20 μm	1 μm	6 μm	18 μm
批 次#3，D90 <100 μm	2 μm	17 μm	57 μm

【0288】 該錠劑包含15 mg PXL065、以及乳糖、羧甲基纖維素鈣、羧丙甲纖維素(hypromellose)及硬脂酸鎂。製造製程包括摻合、潤滑及壓縮之

步驟。3個批次之粒度分佈顯示於表14中。

流動性

【0289】 用API製造的具有D90<10 μm之摻合物更黏。

摻合物均勻度

表15：摻合物均勻度

批次	潤滑前	潤滑後
LF21026 (D90<10 μm)	96.2% (SD=0.6)	96.2% (SD= 4.5)
LF21027 (D90<20 μm)	98.4% (SD=0.7)	99.6% (SD=0.5)
LF21028 (D90<100 μm)	99.1% (SD=0.8)	100.1% (SD=0.5)

結論：

【0290】 所有三個批次之摻合均勻度(顯示於表15中)均符合要求(接受標準 = 90至110%)。然而，對於用具有D90<10 μm之API製造的摻合物，獲得較低均勻度值。由於API之黏性所致在製造期間可能會發生一些損失。

【0291】 批次LF21026之平均內含物均勻度值為<97%，而對於批次LF21027及LF21028為>97%，此與摻合物均勻度結果一致。

引伸計研究(Extensometric Study)

【0292】 目標：評估取決於壓縮力及速度的錠劑硬度(關鍵品質屬性 = CQA)演變。錠劑硬度顯示於表16中。

結論

【0293】 如圖15中所顯示，API之PSD越低，最大硬度越低。未指定錠劑硬度，且在釋放時分析資訊。

【0294】 如圖16中所顯示，自與具有D90<10 μm之API之摻合物製備的錠劑受壓錠速度變化的影響更大。

表16——錠劑硬度(單位為牛頓)

LF21026 <10µm		LF21027 <20µm		LF21028 <100µm	
停留時間(毫秒) 25 rpm	41	停留時間(毫秒) 25 rpm	39	停留時間(毫秒) 25 rpm	38
停留時間(毫秒) 50 rpm	10	停留時間(毫秒) 50 rpm	8	停留時間(毫秒) 50 rpm	8
停留時間(毫秒) 100 rpm	4	停留時間(毫秒) 100 rpm	4	停留時間(毫秒) 100 rpm	4

實例9. 犬藥物動力學(PK)研究

【0295】 本研究的目標係評估及比較吡格列酮之富含氬之(R)-及(S)-對映異構體(PXL064及PXL065)與富含氬之吡格列酮(PXL061)在藉由經口途徑(膠囊)單次投與後之藥物動力學曲線。3隻比格公犬在給藥前禁食。然後使用呈膠囊之API藉由經口途徑投與所有測試藥物。給藥方案顯示於表17中。

表17 犬PK研究之測試藥物之投與

天	投與	劑量(mg/kg)
1	PXL065	5
4	PXL064	5
8	PXL061	10

【0296】 在治療日經口投與不早於一小時後提供食物。每次投與間隔至少2天的清除期。進行血液採集以在以下時間分析d-R-吡格列酮、d-S-吡格列酮、h-R-吡格列酮及h-S-吡格列酮量化之血漿濃度及曲線下面積(AUC)：給藥前(就在給藥前)且然後在給藥後T0.25小時、T0.5小時、T1小時、T2小時、T4小時、T8小時、T12小時及T24小時。

表18.在犬中單次經口投與PXL065、PXL064、PXL061或吡格列酮後總吡格列酮及吡格列酮對映異構體之平均血漿PK參數

		T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	T _{1/2z} (h)
PXL065	總R-pio	1 [1-12]	1330 ± 676	5770 ± 2500	1.43 ^a (1.42 ; 1.43)
	總S-pio	2 [2-12]	227 ± 56.7	1240 ± 665	1.62 ^a (1.58 ; 1.65)
	總Pio	1 [1-12]	1520 ± 696	7000 ± 3150	1.46 ^a (1.45 ; 1.56)
PXL064	總R-pio	2 [2-2]	54.0 ± 48.9	203 ± 169	1.91 ^a (1.55 ; 2.26)
	總S-pio	2 [0.5-2]	538 ± 391	1200 ±852	1.75 ± 1.20
	總Pio	2 [1-2]	588 ± 441	1410 ±1020	1.73 ± 0.949
PXL061	總R-pio	1 [0.5-2]	638 ± 849	2650 ±3690	2.78 ±0.669
	總S-pio	1 [0.25-2]	683 ± 844	2150 ±3090	3.61 ±1.32
	總Pio	1 [0.25-2]	1310 ± 1700	4800 ±6780	4.03 ±1.75

AUC₀₋₂₄=自0至24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；C_{max}=最大血漿濃度；pio=吡格列酮；SD=標準偏差；t_{1/2z}=終末消除階段半衰期；t_{max}=達至最大血漿濃度之時間

註解：表顯示暴露於總吡格列酮(吡格列酮之氘化及質子化(R)-及(S)-對映異構體之總和)，

註解：除非另有指示，否則數據表示為平均值 ± SD值，但t_{max}除外，其表示為中值[最小值，最大值]。

註解：除非另有指示，否則顯示n=3之數據。

呈現n=2之數據，而不是n=3。數據呈現為平均值(個別動物值)。

平均血漿PK參數顯示於表18中，且血漿暴露及相對生物利用度顯示於表19中。

隨時間的推移之血漿PK曲線顯示於圖17至圖19中。

表19. 富含氕之(R)-吡格列酮(PXL065)及富含氕之(S)-吡格列酮(PXL064)與富含氕之吡格列酮(PXL061)相比之犬中總吡格列酮之血漿暴露(AUC₀₋₂₄)及相對生物利用度

總吡格列酮	動物數	PXL065 5 mg/kg	PXL064 5 mg/kg	PXL061 10 mg/kg
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	1001	3904	1034	12617
	1002	6904	2561	684
	1003	10193	625	1084
	平均值	7000	1410	4800
F _{rel} PXL061 vs	1001	0.619	0.164	1
	1002	20.2	7.48	1
	1003	18.8	1.15	1
	幾何平均值	6.17	1.12	1

AUC₀₋₂₄=自0至24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；F_{rel}=相對口服生物利用度；geo=幾何；總吡格列酮(吡格列酮之氕化及質子化(R)-及(S)-對映異構體之總和)

【0297】 此等研究之結果支持以下事實：與富含氕之吡格列酮(PXL061)相比，利用PXL065觀測到的總吡格列酮(質子化及氕化(R)-及(S)-對映異構體之總和)生物利用度增加，及利用富含氕之(S)-對映異構體(PXL064)未見到，這指示PXL065之生物利用度提高不是由於氕存在。

實例10. 13週犬毒理學研究

【0298】 本研究的目標係評估與吡格列酮相比在歷時13週每日經口投與(膠囊)給比格犬後富含氕之(R)-吡格列酮(PXL065)之潛在毒性及毒理動力學。四組比格犬各包括三隻或五隻動物/性別，經口投與0 (空膠囊)、1.5、5或15 mg/kg/天之PXL065 (API，一個膠囊/天) 13週；另一組提供

10 mg/kg/天之吡格列酮(API，一個膠囊/天)。在給藥期期間的不同時間點(給藥前、給藥後0.25、0.5、1、2、4、8、12及24小時)收集血液用於毒理動力學評估以便測定d-*R*-吡格列酮、d-*S*-吡格列酮、h-*R*-吡格列酮及h-*S*-吡格列酮之血漿濃度。

【0299】 此處未呈現完整毒理學評估，但基於第91天的總吡格列酮血漿濃度之相對生物利用度數據顯示於表20及圖20中。

【0300】 表20：第91天犬之平均總吡格列酮暴露

犬之吡格列酮總暴露	AUC _{0-24,ss} (ng.h/mL)	AUC _{0-24,ss} 標準化 劑量(ng.h/mL)	相對生物利用度 (%)
吡格列酮 10 mg/kg	2970 (M)	297	
	5620 (F)	562	
PXL065 5 mg/kg	10900 (M)	2180	734
	8710 (F)	1762	310

AUC_{0-24,ss} =穩態下自0至24小時之血漿濃度-時間曲線下面積；總吡格列酮(吡格列酮之氘化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)

【0301】 此等研究之結果顯示，與吡格列酮相比，利用PXL065之總吡格列酮(質子化及氘化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之總和)生物利用度增加。

實例11：評估與吡格列酮HCl (Actos[®])相比在健康人類個體中富含氘之(*R*)-吡格列酮的結晶HCl鹽(PXL065)之重複劑量的安全性、耐受性及藥物動力學之Ia期研究

目標

【0302】 本研究之主要目標係評估健康個體中PXL-065之單次經口劑量(7.5 mg、22.5及30 mg，呈膠囊)之安全性及耐受性。

本研究之次要目標係評估與Actos[®]，45 mg相比在PXL065之單次劑量後PXL065在健康個體之PK，其中特別集中於評估氘化及質子化(*R*)-及

(S)-吡格列酮二者之暴露以測定PXL065相互轉化為質子化(R)-及(S)-對映異構體(若有)的程度。

研究方法

【0303】 本研究分兩個部分進行。部分1利用開放標示、平行組設計。在篩選後的21天內，符合條件的個體進入臨床研究單元。在研究第1天，將個體隨機分配接受單次劑量之PXL065 22.5 mg (6名個體)或單次劑量之Actos[®] 45 mg (6名個體)。研究藥物之劑量在第1天約8 AM時在禁食狀態下投與。個體在劑量投與後留在臨床單位36小時。個體在第4天及第7天作為門診患者(out-patient)返回診所進行隨訪評估。在資料審查委員會(Data Review Committee ; DRC)審查第1部分中PXL065之安全性及耐受性且測定對映異構體之比較PK暴露後，6名健康個體入選第2部分。

【0304】 第2部分利用開放標示設計，其中在第1天的早晨在禁食狀態下投與單次劑量之PXL065 7.5 mg。個體在給藥後留在臨床單位至少36小時且在第4天及第7天作為門診患者返回診所進行隨訪評估。在審查PXL065 7.5 mg劑量組之安全性、耐受性及PK數據後，評估6名健康個體的另一治療組(PXL065 30 mg)。在給藥該另一組之前，由DRC進行前一組之安全性及耐受性之審查。

診斷及納入標準

【0305】 個體為健康成年男性或女性，18至40歲(含)，且身體質量指數(BMI)為 ≥ 17 至 ≤ 32 kg/m²。女性個體未懷孕或哺乳。

測試產品、劑量及投與模式

【0306】 PXL065，經口投與。劑量 = 1 x 7.5 mg膠囊、1 x 22.5 mg膠囊或1 x 30 mg膠囊。PXL065膠囊包含7.5 mg、22.5 mg或30 mg

PXL065以及乳糖。

對照產品、劑量及投與模式

【0307】 Actos[®]，經口投與。劑量 = 1 x 45 mg，錠劑。

Actos[®]以商標產品購買。45 mg錠劑包含45 mg吡格列酮HCl鹽、乳糖、羧甲基纖維素鈣、羥丙甲纖維素及硬脂酸鎂

治療之持續時間

【0308】 在第1部分中，向各個體投與單次劑量之PXL065 22.5 mg或單次劑量之Actos[®] 45 mg且在給藥後的7天評估其等。在第2部分中，向各個體投與單次劑量之PXL065 7.5 mg或30 mg且在給藥後的7天評估其等。自限制時間(第-1天)至研究訪問結束之研究總持續時間為8天。

評估標準

【0309】 安全性：研究者使用以下評估來評估安全性：身體檢查、心電圖(ECG)、生命體徵測量、臨床實驗室評估及報告或觀測到的不良事件(AE)。自限制開始至研究結束監測個體之任何AE。

藥物動力學：血漿PK參數包括但不限於計算(R)-及(S)-吡格列酮之氬化及質子化形式之 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 及 AUC_{0-inf} 。

統計方法

【0310】 一般而言，所有數據均利用描述性統計學(個體數量、平均值、標準偏差、最小值、中值及最大值)針對連續終點及分類終點之頻率及百分比進行總結。在該臨床研究之各部分中，各隊組及各隊組中的治療組分開呈現數據。

【0311】 安全性及耐受性：列出所有安全性及耐受性數據。在連續變數之情況下，描述性統計學用於按治療及時間點總結結果及自基線的變

化。

【0312】 將分類評估之值列表。根據MedDRA對不良事件(AE)進行編碼。

結果

如表21及圖21中所顯示，在健康人類個體中單次劑量投與後，與Actos[®]相比，PXL065具有改良之生物利用度。

表21：Ia期研究中人類之總吡格列酮暴露

	AUC _{inf} (h.ng/mL)	AUC _{inf} 劑量標準化(h.ng/mL/mg)	相對生物利用度 (%)
Actos [®] 45 mg	15981	355	
PXL065 22.5 mg	13896	618	174

AUC_{inf} = 自時間0至無窮之血漿濃度-時間曲線下面積；總吡格列酮(吡格列酮之氙化及質子化(R)-及(S)-對映異構體之總和)

實例12 評估與吡格列酮HCl (Actos[®])相比在健康人類個體中富含氙之(R)-吡格列酮的結晶HCl鹽(PXL065)之重複劑量之安全性、耐受性及藥物動力學的Ib期研究

目標

【0313】 本研究之主要目標係評估與吡格列酮HCl (Actos[®]) 45 mg相比，在健康個體中重複投與不同劑量之PXL065之安全性及耐受性。

【0314】 本研究之次要目標係評估與Actos[®]，45 mg相比在單次及多次投與PXL065後PXL065在健康個體之PK，其中特別集中於評估吡格列酮之氙化及質子化(R)-及(S)-對映異構體二者之暴露以測定PXL065相互轉化為質子化(R)-及(S)-對映異構體(若有)的程度。

研究方法

【0315】 個體在其研究藥物之第一次劑量前的28天內進行篩選。其

自給藥前的1天(第-1天)一直留在診所直至其最後一次劑量之試驗藥物後至少48小時(第11天)。個體在第12天(給藥後約72小時)、第13天(給藥後約96小時)、第14天(給藥後約120小時)、第15天(給藥後約144小時)返回診所進行門診評估及/或PK採樣且在最後一次給藥後10天(± 2天)進行隨訪。

【0316】 多達30名健康個體入選本試驗：

- 三(3)個PXL065劑量組：各劑量組中有8名個體(6名服藥活性劑及2名服藥安慰劑)。各劑量組由4名男性及4名女性以3:1活性劑/安慰劑比組成。
- 一(1)個Actos[®]組：6名個體(3名男性及3名女性)提供Actos[®]。該組中的任何個體均未提供安慰劑。

【0317】 組1至4之劑量水平如下(表22)：

表22. 組1至4之劑量水平

組	PXL065	Actos [®]
1	-	45
2	7.5 mg	-
3	15 mg	-
4	30 mg	-

【0318】 個體在第1天在禁食條件下接受單次口服劑量之研究藥物(7.5、15或30 mg PXL065錠劑或相匹配的安慰劑錠劑或45 mg Actos[®]錠劑)。其然後自第3天至第9天重複投與每種研究藥物7天。所有研究藥物均在禁食條件下給藥。

【0319】 將在第1天及在第9天在七次每日投與後的三個單次口服劑量之PXL065 PK參數與在第1天及在第9天在七次每日投與後的Actos[®] PK參數進行比較。

診斷及納入標準

【0320】 個體為健康成年男性或女性，18至45歲(含)，且身體質量指數(BMI)為 ≥ 18.5 至 ≤ 32 kg/m²且篩選時體重為 ≥ 60 kg。女性個體未懷孕或哺乳。

測試產品、劑量及投與模式

【0321】 PXL065，經口投與。劑量 = 1 x 7.5 mg錠劑、1 x 15 mg錠劑或1 x 30 mg錠劑。

【0322】 PXL065錠劑包含7.5 mg、15 mg或30 mg PXL065以及乳糖、羧甲基纖維素鈣、羥丙甲纖維素及硬脂酸鎂。

對照產品、劑量及投與模式

【0323】 Actos[®]，經口投與。劑量 = 1 x 45 mg，錠劑。

【0324】 Actos[®]以商標產品購買。45 mg錠劑包含45 mg吡格列酮HCl鹽、乳糖、羧甲基纖維素鈣、羥丙甲纖維素及硬脂酸鎂。

治療之持續時間

【0325】 在第1天在禁食條件下給予單次經口投與PXL065或相匹配的安慰劑或Actos[®]接著自第3天至第9天(7天)在禁食條件下每天一次多次經口投與PXL065或相匹配的安慰劑或Actos[®]。

評估標準

【0326】 藥物動力學：使用經驗證之檢定來分析血漿樣品。分析來自所有可評估之個體之樣品。未分析來自在給藥後4小時內經歷嘔吐的個體之樣品。

【0327】 血漿PK參數包括但不限於：

- 在第1天及第3天(對於PXL065組)單次給藥後：視需要各自使用隔室或非隔室方法計算吡格列酮之氘化及質子化(R)-及(S)-對映異構體的

$t_{\max}$ 、 t_{lag} 、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 、 AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{\text{ext}}\%$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 $C_{\max}/\text{劑量}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}/\text{劑量}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}/\text{劑量}$ 及MRT。

- 第4天至第9天：吡格列酮之氘化及質子化(*R*)-及(*S*)-對映異構體之 C_{trough} ；及

- 在第9天重複劑量後： $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 C_{avg} 、 t_{lag} 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 、 AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 $\%AUC_{\text{ext}}$ 、 CL_{ss}/F 、 $V_{z\text{ss}}/F$ 、MRT、PTF、 $R_{\text{ac}}(AUC_{0-24})$ 、 $R_{\text{ac}}(C_{\max})$ 、 $SR(AUC)$ 、 $C_{\max}/\text{劑量}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}/\text{劑量}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}/\text{劑量}$ 、 $AUC_{0-24}/\text{劑量}$ 。

安全性

【0328】研究者使用以下評估來評估安全性：身體檢查、生命體徵測量、臨床實驗室評估、心電圖及報告或觀測到的不良事件(AE)。自簽署知情同意書至研究結束監測個體之任何AE。

統計方法

【0329】一般而言，所有數據均利用描述性統計學(個體數量、平均值、標準偏差、最小值、中值及最大值)針對連續終點及分類終點之頻率及百分比進行總結。在臨床研究之各部分中，各隊組及各隊組中的治療組分開呈現數據。

【0330】安全性及耐受性：列出所有安全性及耐受性數據。在連續變數之情況下，描述性統計學用於按治療及時間點總結結果及自基線的變化。將分類評估之值列表。根據MedDRA對不良事件(AE)進行編碼。

結果

【0331】藥物動力學結果：與Actos[®]相比，PXL065在人類中之相對生物利用度增加55%至65% (參見表23及圖18)。

表23. PXL065及Actos[®]在人類中之藥物動力學參數

人類中之總吡格列 酮暴露	AUC _{0-24,ss} (h*ng/mL)	AUC _{0-24,ss} 劑量 標準化 (h*ng/mL/mg)	相對生物利用度 (%)
Actos [®] 45 mg	12567	279	-
PXL065 15 mg	6505	434	155
PXL065 30 mg	13802	460	165

如表23及圖22中所顯示，在健康人類個體中重複劑量投與後，與Actos[®]相比，PXL065具有改良之生物利用度。

【0332】 綜合起來，來自以上在實例9至12中描述的兩項犬及兩項人類PK研究的結果顯示，與吡格列酮相比，利用PXL065之總吡格列酮(質子化及氘化(R)-及(S)-對映異構體之總和)的生物利用度係獨立於調配物(膠囊或錠劑)。

以引用之方式併入

【0333】 本申請案係關於各種已頒布的專利、已公開的專利申請案、期刊文章及其他公開案，所有該等案係以引用之方式併入本文中。若任何併入的參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。此外，落在先前技術中的本發明任何特定實施例可明確地從申請專利範圍之任何一者或多者中排除。因為認為此類實施例係一般技術者已知的，故即使在本文中沒有明確闡述排除，其亦可被排除。本發明任何特定實施例可出於任何原因從任何申請專利範圍中排除，無論是否與先前技術的存在有關。

等效物

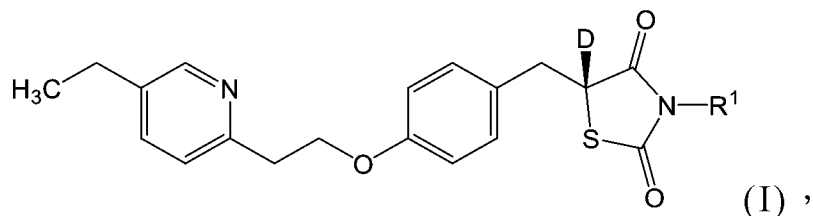
【0334】 在不脫離本發明之精神或基本特徵下，本發明可以其他特定形式實施。因此，前述實施例在所有態樣中均應被視為例示性而非限制本文描述的本發明。因此，本發明之範疇由隨附申請專利範圍而不是由前

述描述指示，且在申請專利範圍之等效之含義及範圍內的所有變化均意圖包含在其中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)之富含氘之化合物的氯化氘鹽：



其中R¹係H或D，限制條件為該式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4。

【請求項2】

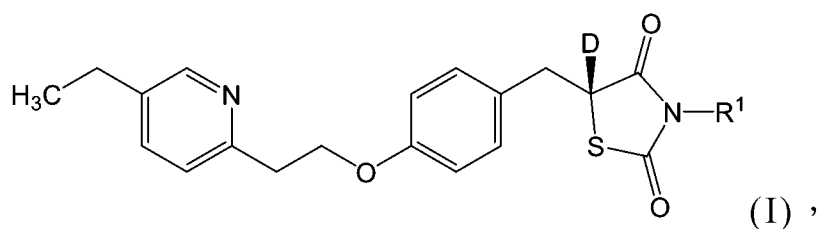
如請求項1之氯化氘鹽，其中該氯化氘鹽係結晶氯化氘鹽。

【請求項3】

如請求項1或2之氯化氘鹽，其中該結晶氯化氘鹽係無水結晶氯化氘鹽。

【請求項4】

一種式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽，



其中R¹係H或D，限制條件為該式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且

其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°及26.0° ± 0.2°。

【請求項5】

如請求項4之結晶氯化氘鹽，其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在

以下繞射角(2 θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：8.6° $\pm$ 0.2°、8.8° $\pm$ 0.2°、12.8° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、15.8° $\pm$ 0.2°、18.8° $\pm$ 0.2°、18.9° $\pm$ 0.2°、19.7° $\pm$ 0.2°、20.0° $\pm$ 0.2°、20.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、26.0° $\pm$ 0.2°及31.3° $\pm$ 0.2°。

【請求項6】

如請求項4至5中任一項之結晶氯化氘鹽，其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於與圖1A中所顯示實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【請求項7】

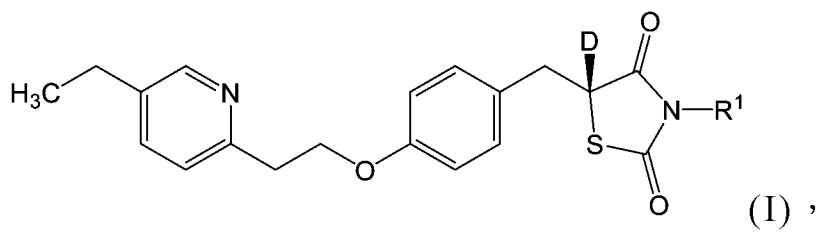
如請求項4至6中任一項之結晶氯化氘鹽，其中該結晶氯化氘鹽具有如藉由差示掃描量熱法所測定的約190°C至約200°C之熔點起始點。

【請求項8】

如請求項4至7中任一項之結晶氯化氘鹽，其中該結晶氯化氘鹽係無水結晶氯化氘鹽。

【請求項9】

一種醫藥材料，其包含式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒



其中R¹係H或D，限制條件為該式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且

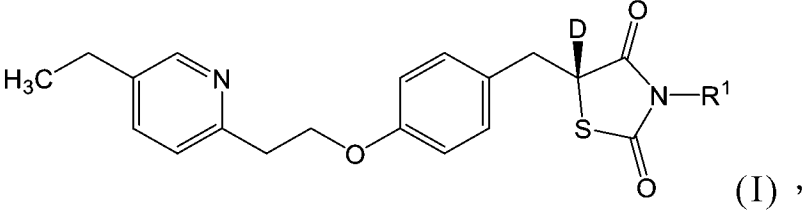
其中該組合物中的該等顆粒具有選自六方、棒狀及其組合之晶體形狀。

【請求項10】

如請求項9之醫藥材料，其中該等顆粒具有以約10 μm 至約800 μm ，較佳低於500 μm 的d(0.9)定義之粒度分佈。

【請求項11】

一種醫藥材料，其包含式(I)之富含氘之化合物的結晶氯化氘鹽顆粒



其中R¹係H或D，限制條件為該式(I)化合物中之總氘豐度為約1.3至約4，且

其中該等顆粒具有以約10 μm 至約800 μm ，較佳低於500 μm 的d(0.9)定義之粒度分佈。

【請求項12】

如請求項9至11中任一項之醫藥材料，其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2 θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°及26.0° $\pm$ 0.2°。

【請求項13】

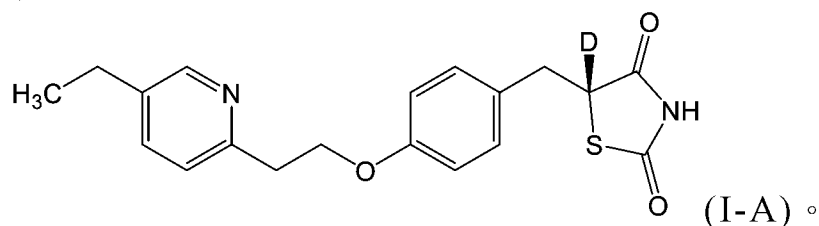
如請求項9至12中任一項之醫藥材料，其中該結晶氯化氘鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2 θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：8.6° $\pm$ 0.2°、8.8° $\pm$ 0.2°、12.8° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、15.8° $\pm$ 0.2°、18.8° $\pm$ 0.2°、18.9° $\pm$ 0.2°、19.7° $\pm$ 0.2°、20.0° $\pm$ 0.2°、20.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、26.0° $\pm$ 0.2°及31.3° $\pm$ 0.2°。

【請求項14】

如請求項9至13中任一項之醫藥材料，其中該結晶氯化氘鹽係無水結晶氯化氘鹽。

【請求項15】

一種式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽：



【請求項16】

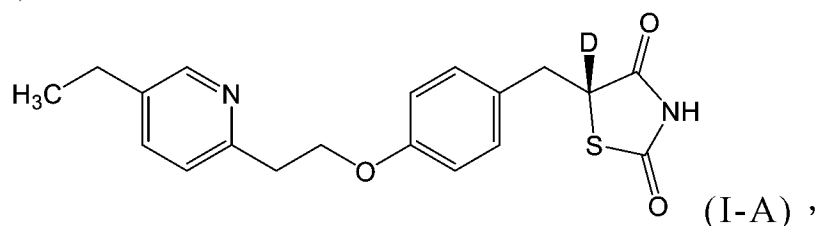
如請求項15之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【請求項17】

如請求項15之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【請求項18】

一種式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽：



其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖： $8.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 8.8°

$\pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $31.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於與圖6中所顯示實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【請求項21】

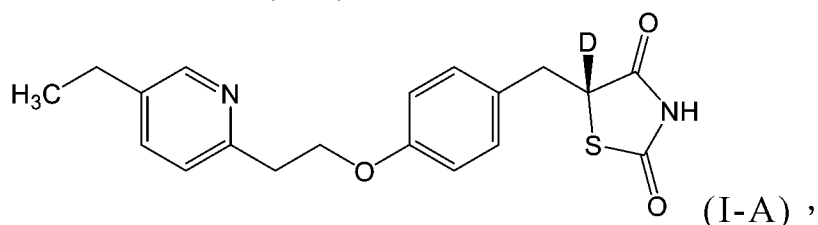
如請求項15至20中任一項之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽具有如藉由差示掃描量熱法所測定的約 190°C 至約 210°C 之熔點起始點。

【請求項22】

如請求項15至21中任一項之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽為無水結晶鹽酸鹽。

【請求項23】

一種醫藥材料，其包含式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



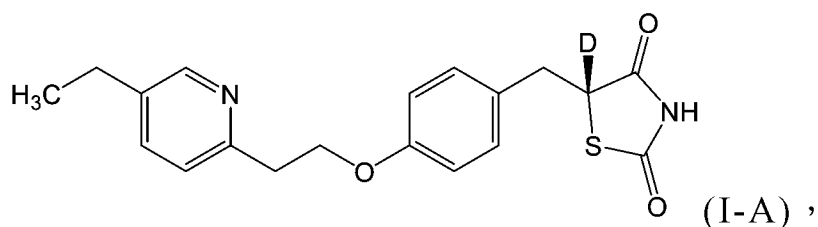
其中該組合物中的該等顆粒具有針狀晶體形狀。

【請求項24】

如請求項23之醫藥材料，其中該等顆粒具有以約 $150\text{ }\mu\text{m}$ 至約 $800\text{ }\mu\text{m}$ ，較佳低於 $500\text{ }\mu\text{m}$ 的 $d(0.9)$ 定義之粒度分佈。

【請求項25】

一種醫藥材料，其包含式(I-A)化合物的結晶鹽酸鹽顆粒



其中該等顆粒具有以約10 μm 至約800 μm ，較佳低於500 μm 的d(0.9)定義之粒度分佈。

【請求項26】

如請求項25之醫藥材料，其中該組合物中的該等顆粒具有針狀晶體形狀。

【請求項27】

如請求項23至26中任一項之醫藥材料，其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2 θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：15.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°及26.0° $\pm$ 0.2°。

【請求項28】

如請求項23至27中任一項之醫藥材料，其中該結晶鹽酸鹽之特徵在於包含在以下繞射角(2 θ)處之峰的X射線粉末繞射圖：8.6° $\pm$ 0.2°、8.8° $\pm$ 0.2°、12.8° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、15.8° $\pm$ 0.2°、18.8° $\pm$ 0.2°、19.7° $\pm$ 0.2°、20.0° $\pm$ 0.2°、20.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、26.0° $\pm$ 0.2°、28.1° $\pm$ 0.2°及31.3° $\pm$ 0.2°。

【請求項29】

如請求項23至28中任一項之醫藥材料，其中該結晶鹽酸鹽係無水結晶鹽酸鹽。

【請求項30】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之氯化氘鹽、如請

求項4至8中任一項之結晶氯化氘鹽或如請求項9至14中任一項之醫藥材料及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項31】

一種醫藥組合物，其包含如請求項15至22中任一項之結晶鹽酸鹽或如請求項23至29中任一項之醫藥材料及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項32】

一種治療有此需要的患者之代謝病症之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項1至3中任一項之氯化氘鹽、如請求項4至8中任一項之結晶氯化氘鹽、如請求項9至14中任一項之醫藥材料或如請求項30之醫藥組合物。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該代謝病症係多囊卵巢症候群。

【請求項34】

一種治療有此需要的患者之2型糖尿病之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項1至3中任一項之氯化氘鹽、如請求項4至8中任一項之結晶氯化氘鹽、如請求項9至14中任一項之醫藥材料或如請求項30之醫藥組合物。

【請求項35】

一種治療有此需要的患者之非酒精性脂肪肝炎之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項1至3中任一項之氯化氘鹽、如請求項4至8中任一項之結晶氯化氘鹽、如請求項9至14中任一項之醫藥材料或如請求項30之醫藥組合物。

【請求項36】

一種治療有此需要的患者之非酒精性脂肪肝病之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項1至3中任一項之氯化氘鹽、如請求項4至8中任一項之結晶氯化氘鹽、如請求項9至14中任一項之醫藥材料或如請求項30之醫藥組合物。

【請求項37】

一種治療有此需要的患者之神經病症之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項1至3中任一項之氯化氘鹽、如請求項4至8中任一項之結晶氯化氘鹽、如請求項9至14中任一項之醫藥材料或如請求項30之醫藥組合物。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該神經病症係腎上腺腦白質失養症或腎上腺脊髓神經病變。

【請求項39】

一種治療有此需要的患者之代謝病症之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項15至22中任一項之結晶鹽酸鹽、如請求項23至29中任一項之醫藥材料或如請求項31之醫藥組合物。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該代謝病症係多囊卵巢症候群。

【請求項41】

一種治療有此需要的患者之2型糖尿病之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項15至22中任一項之結晶鹽酸鹽、如請求項23至29中任一項之醫藥材料或如請求項31之醫藥組合物。

【請求項42】

一種治療有此需要的患者之非酒精性脂肪肝炎之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項15至22中任一項之結晶鹽酸鹽、如請求項23至29中任一項之醫藥材料或如請求項31之醫藥組合物。

【請求項43】

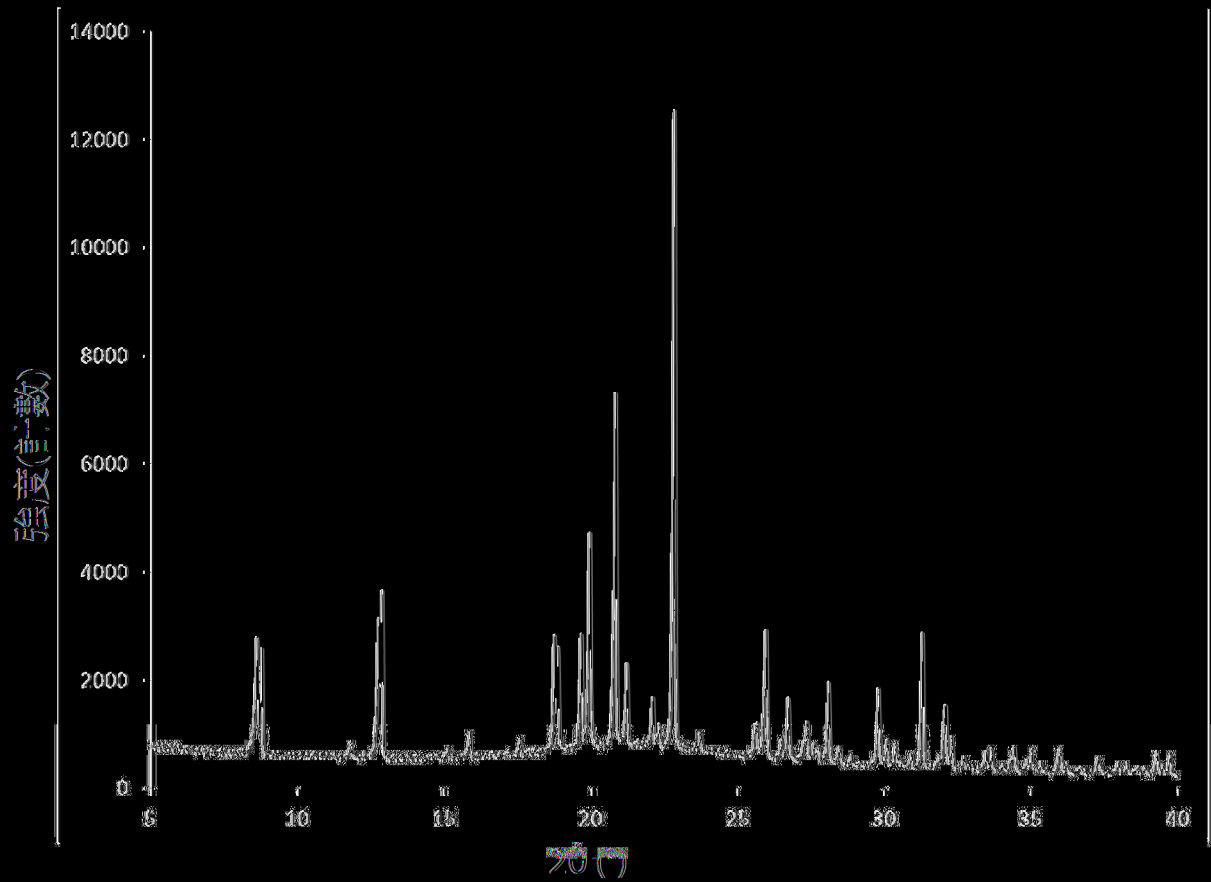
一種治療有此需要的患者之非酒精性脂肪肝病之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項15至22中任一項之結晶鹽酸鹽、如請求項23至29中任一項之醫藥材料或如請求項31之醫藥組合物。

【請求項44】

一種治療有此需要的患者之神經病症之方法，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項15至22中任一項之結晶鹽酸鹽、如請求項23至29中任一項之醫藥材料或如請求項31之醫藥組合物。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該神經病症係腎上腺腦白質失養症或腎上腺脊髓神經病變。



(圖1A)

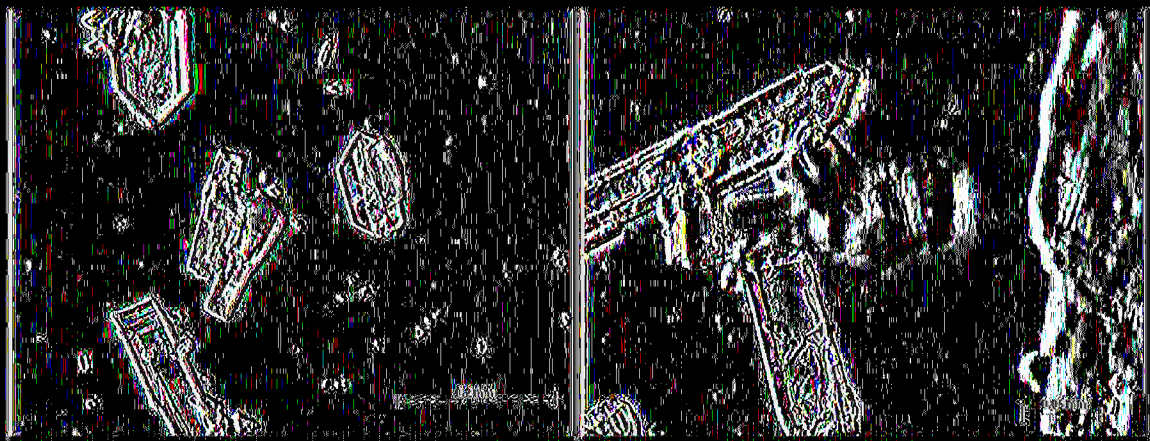
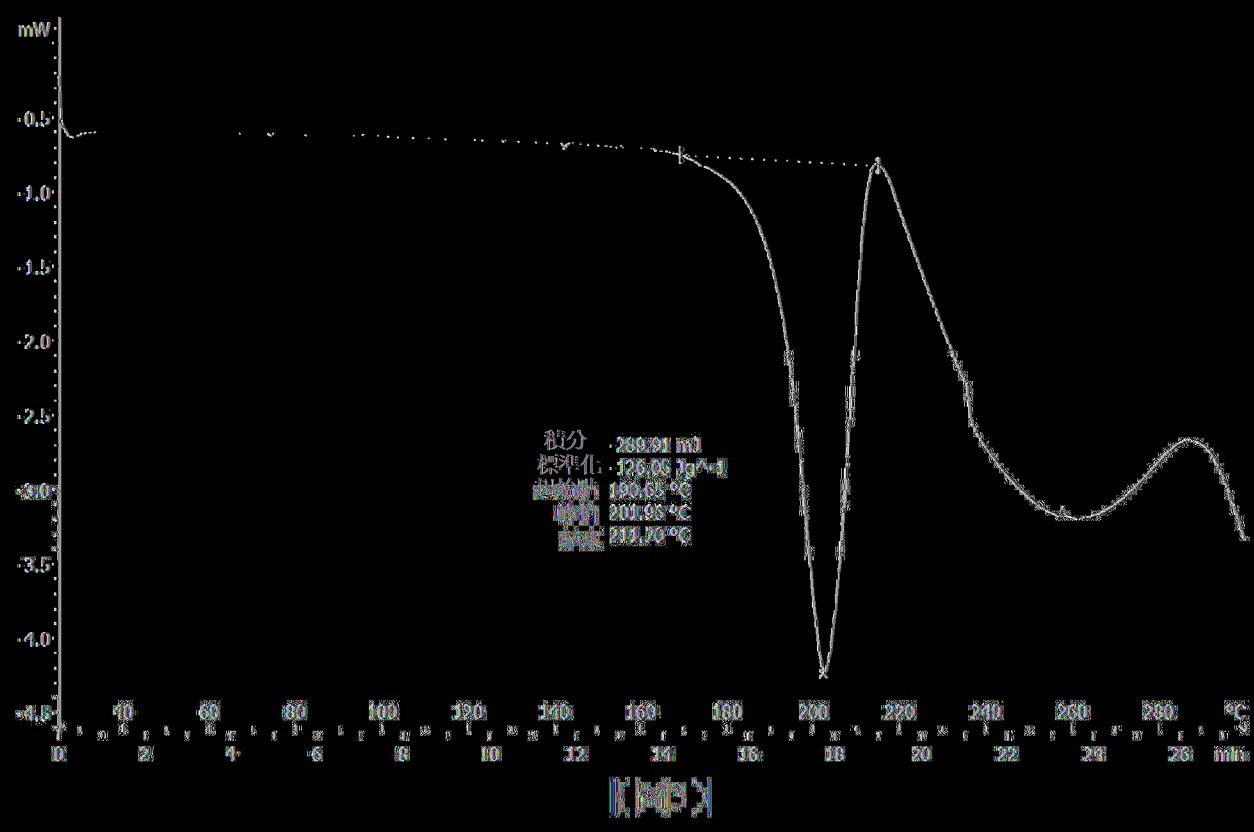
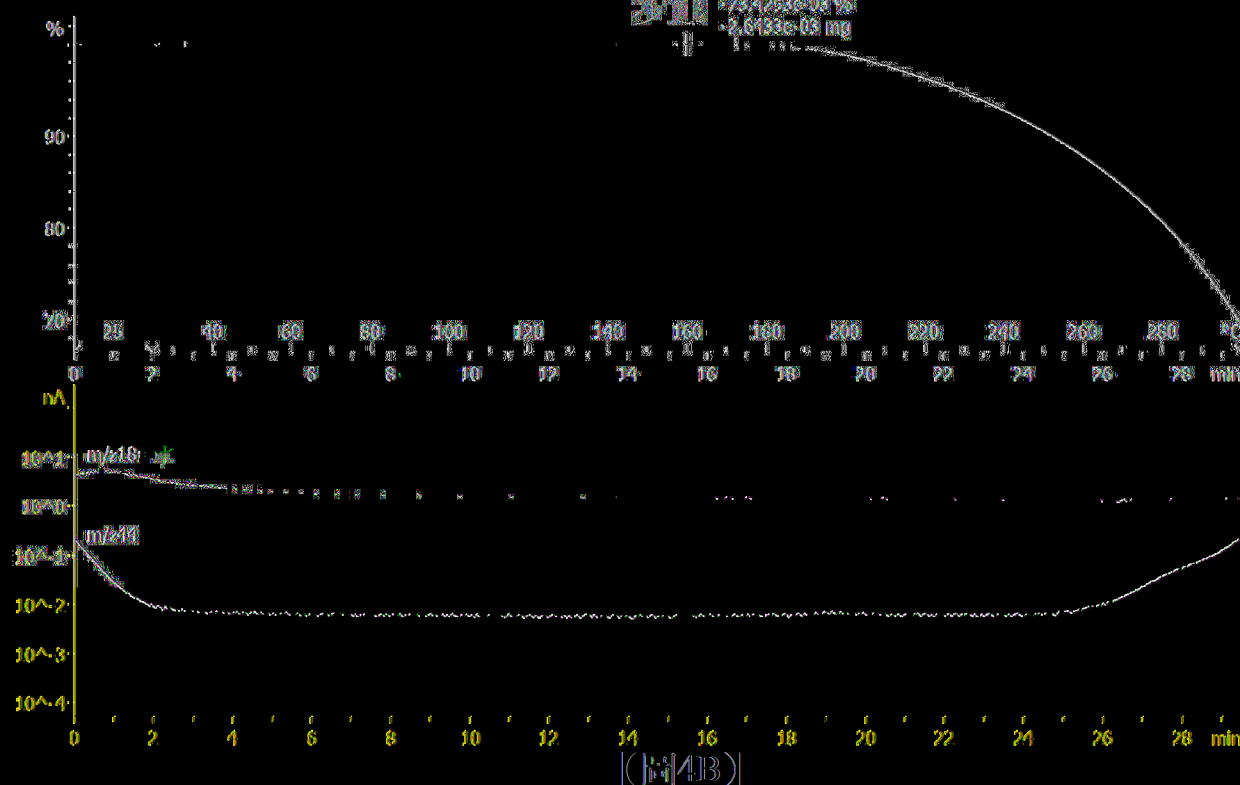
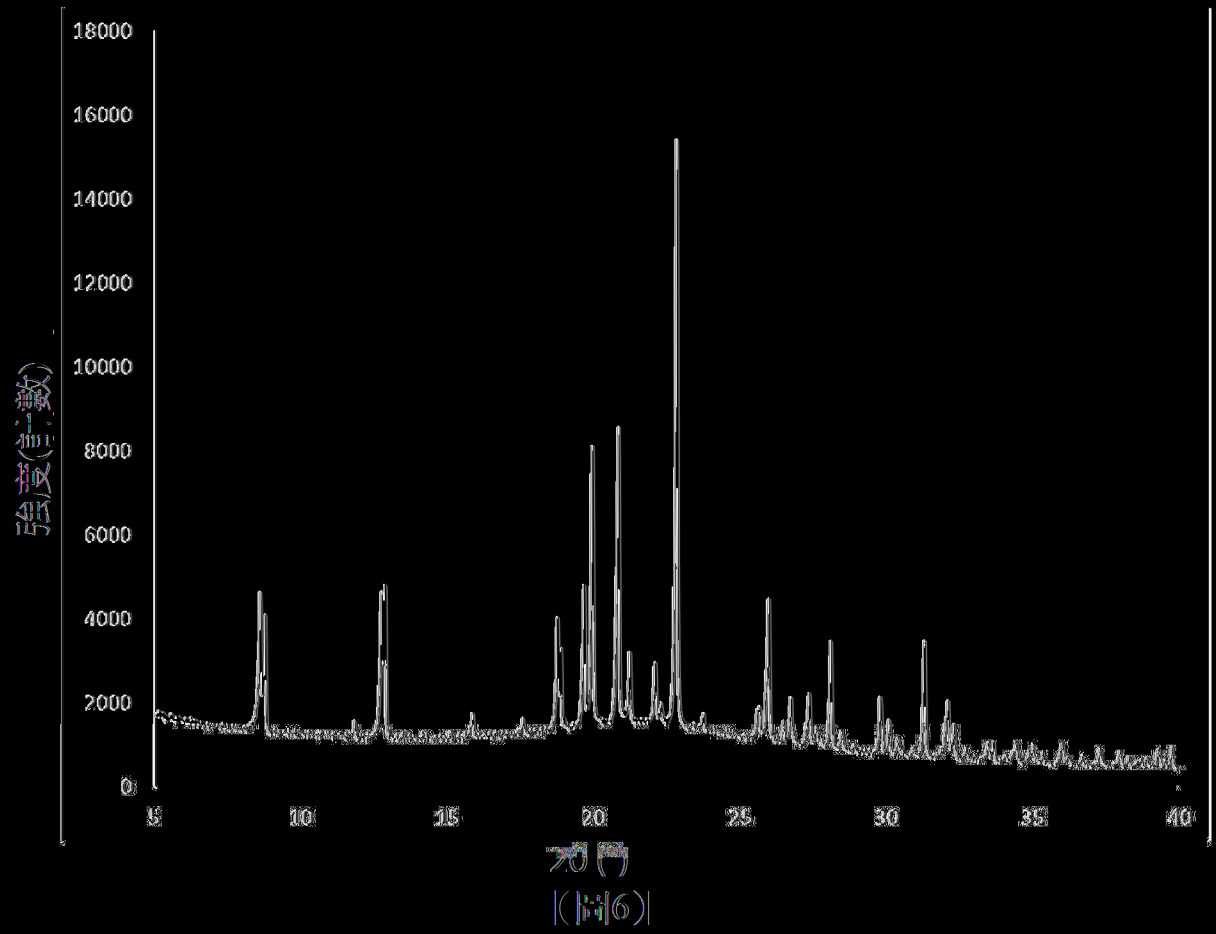
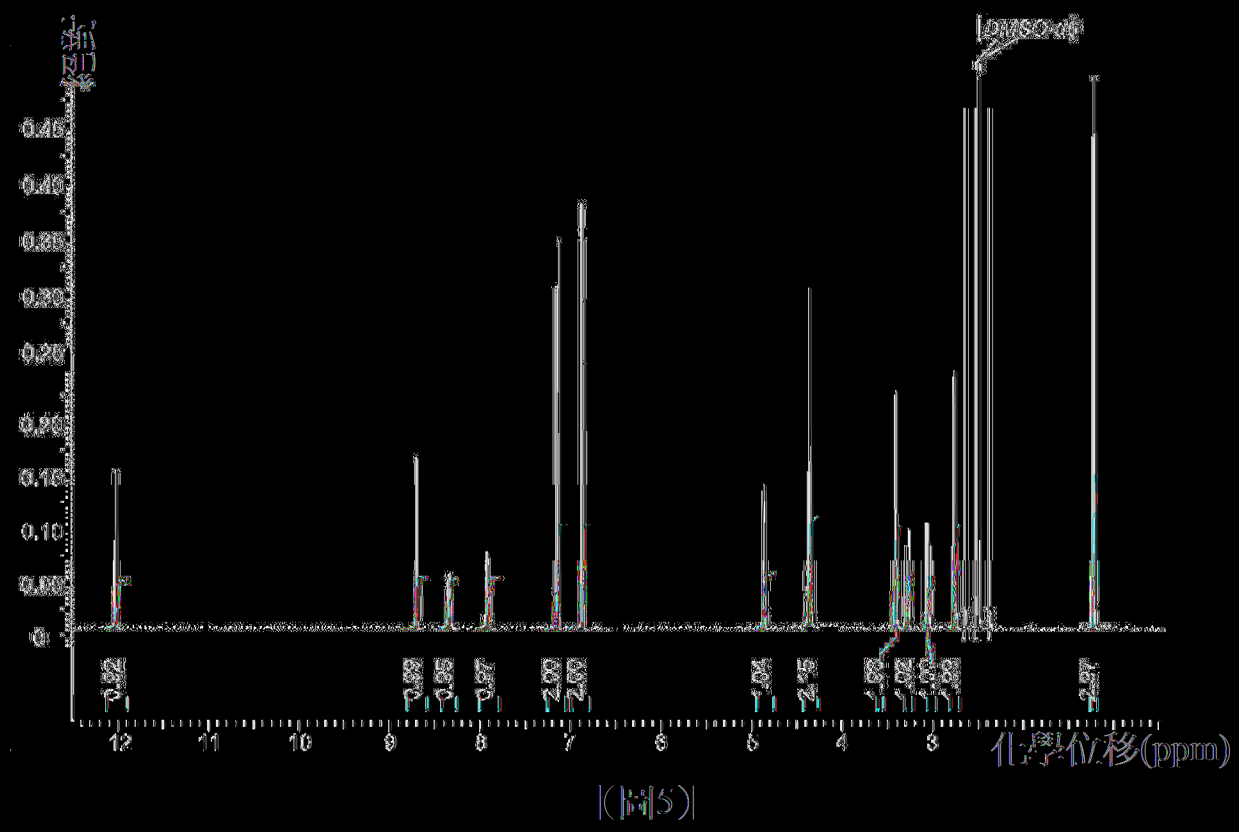


圖2

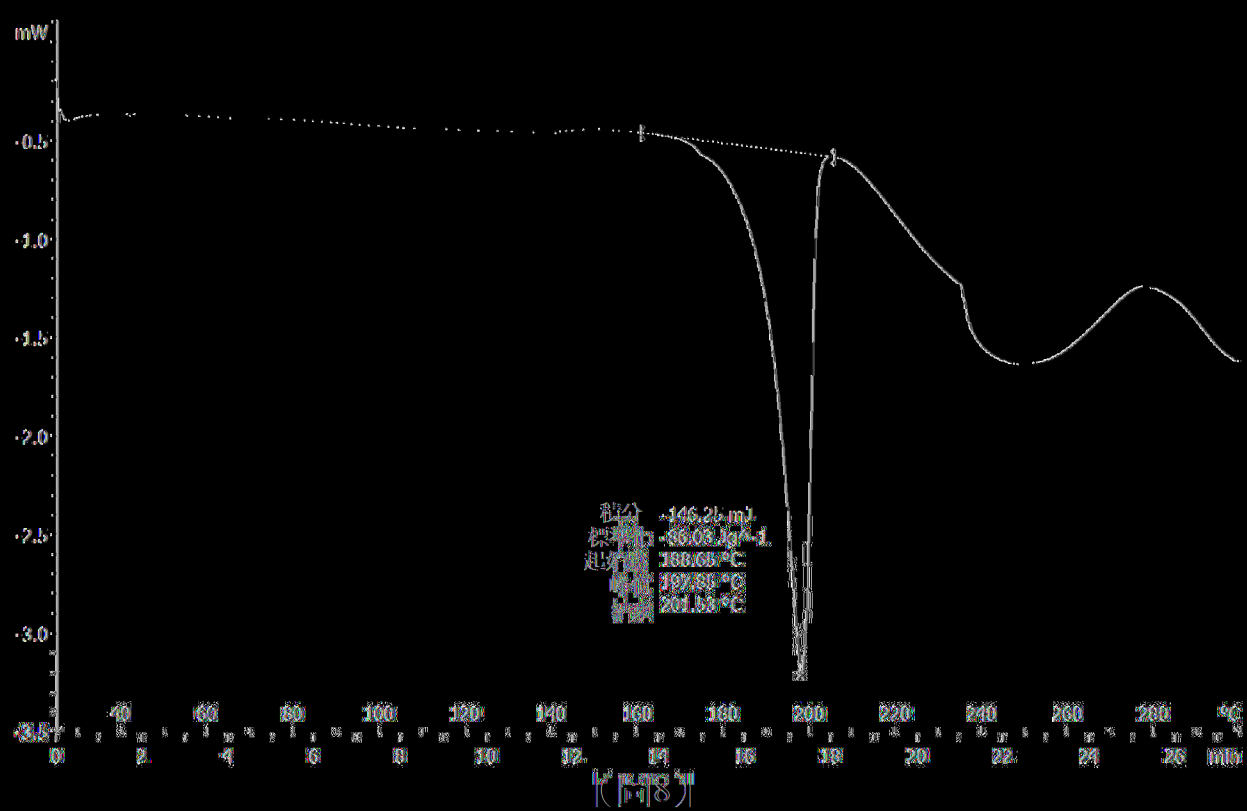


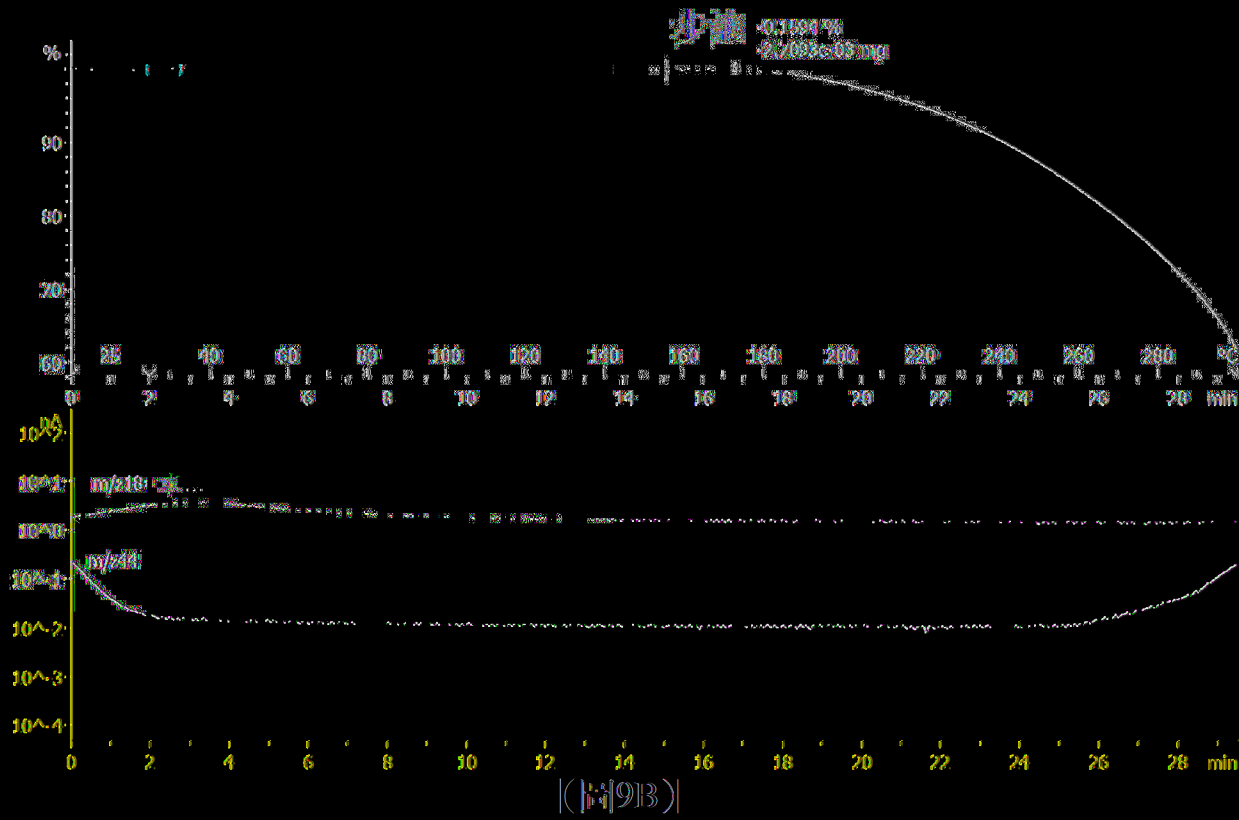
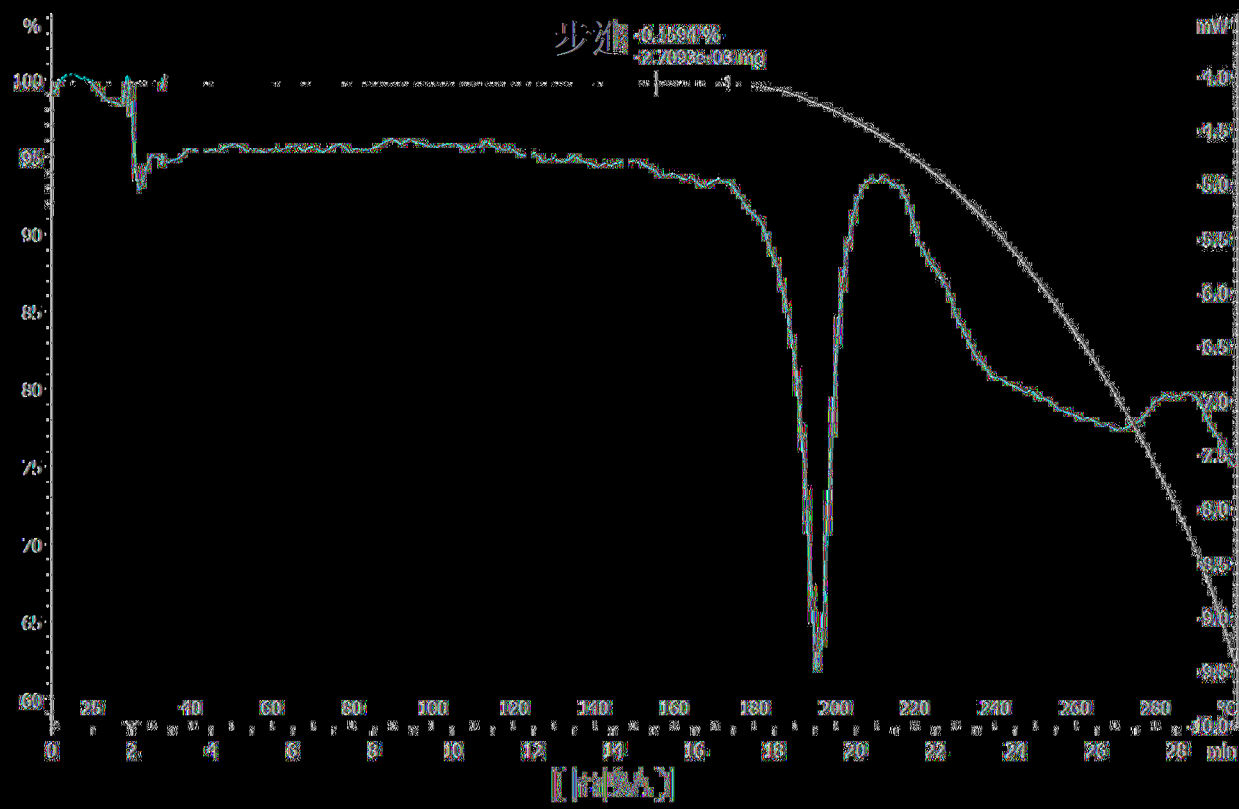


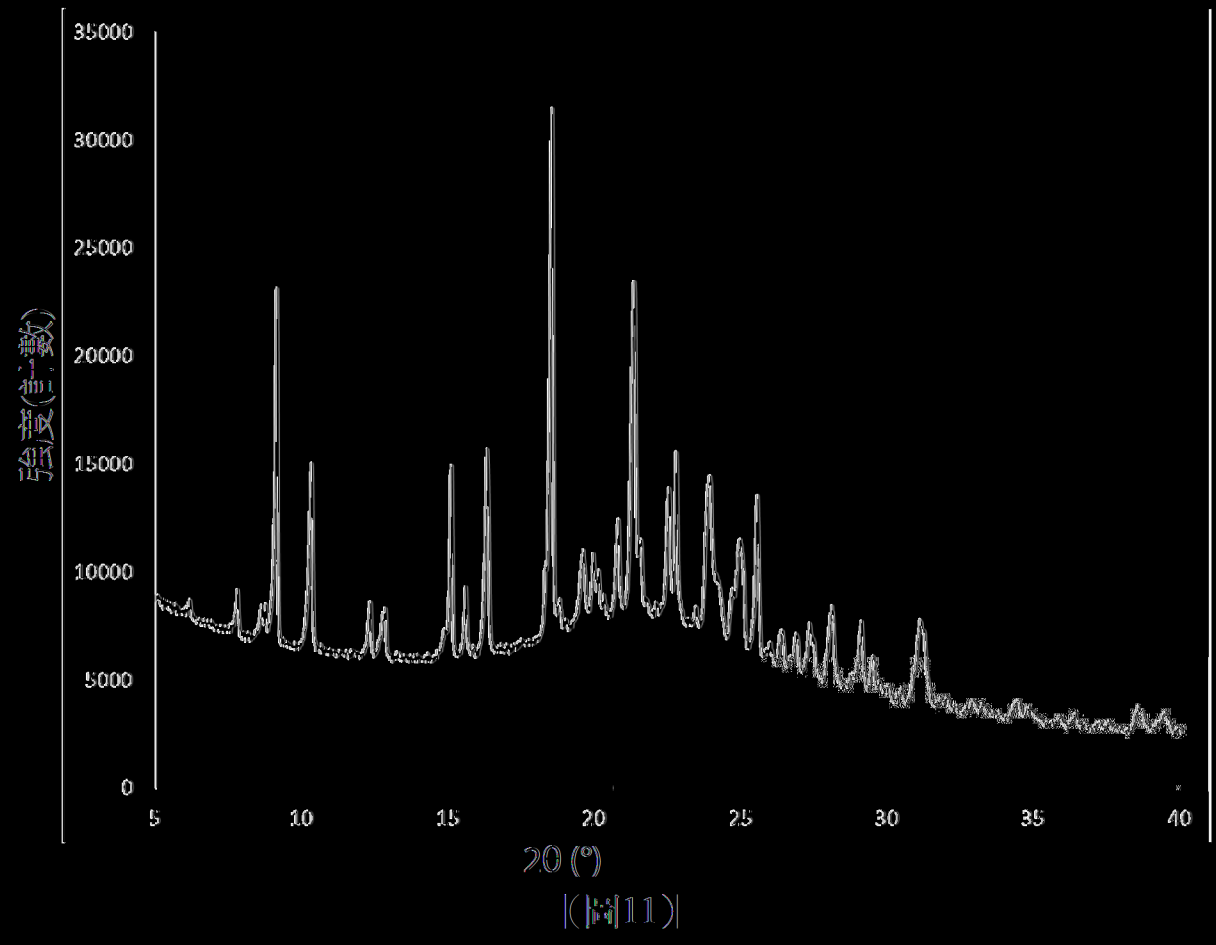
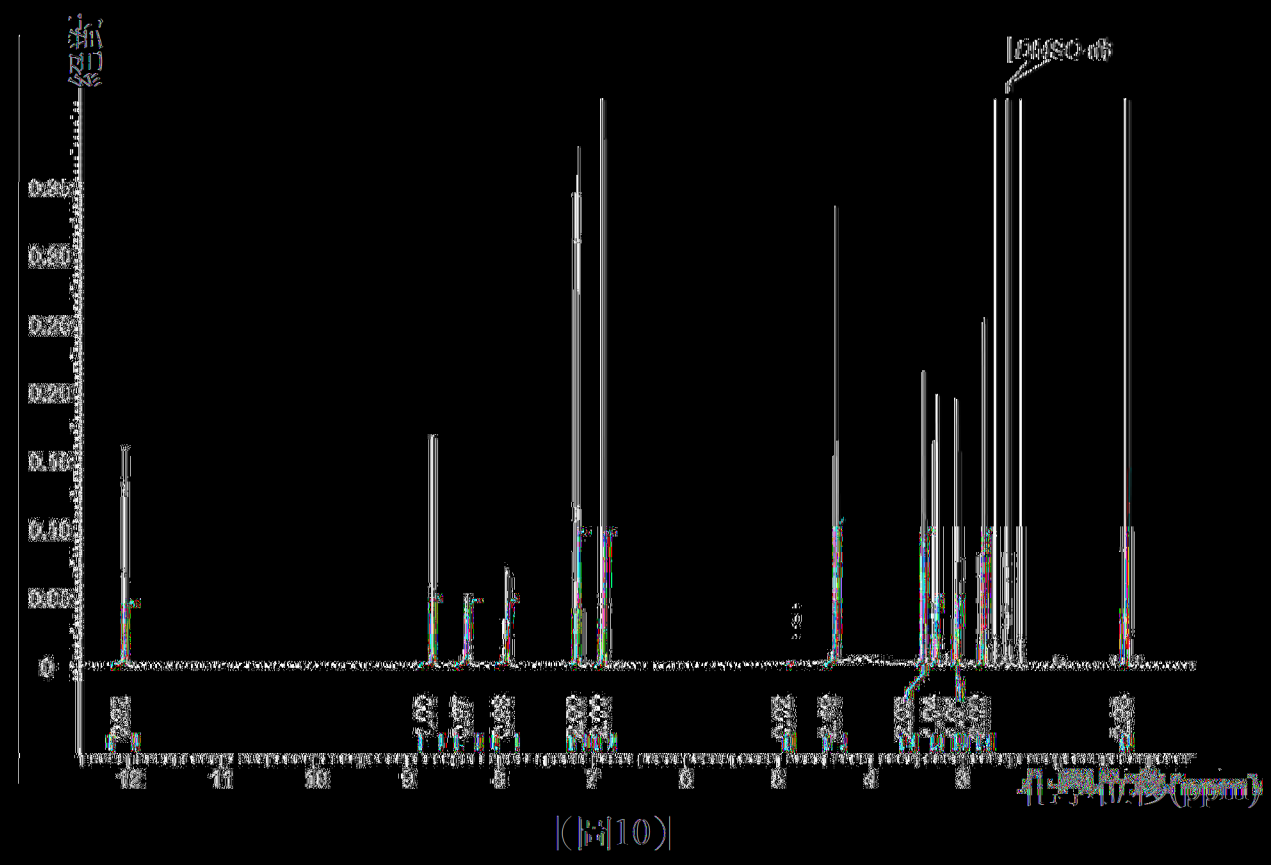


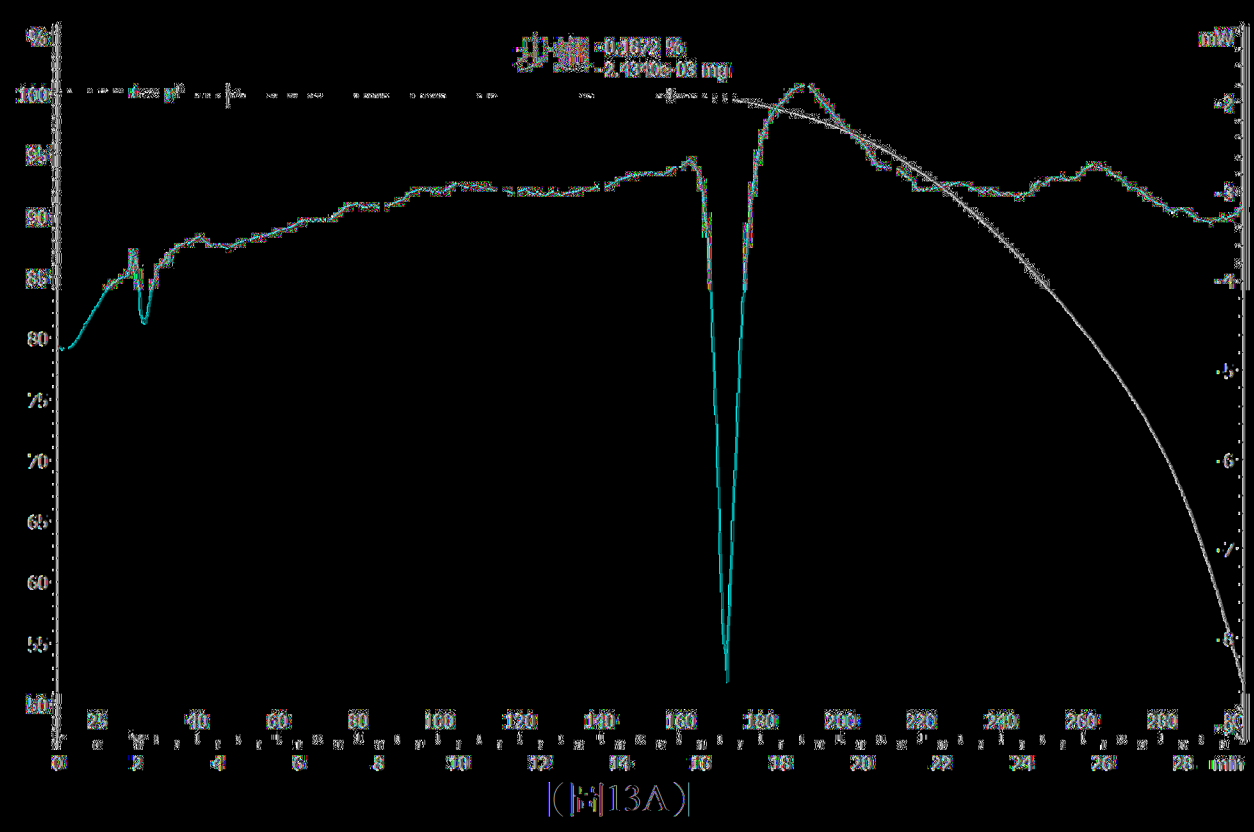


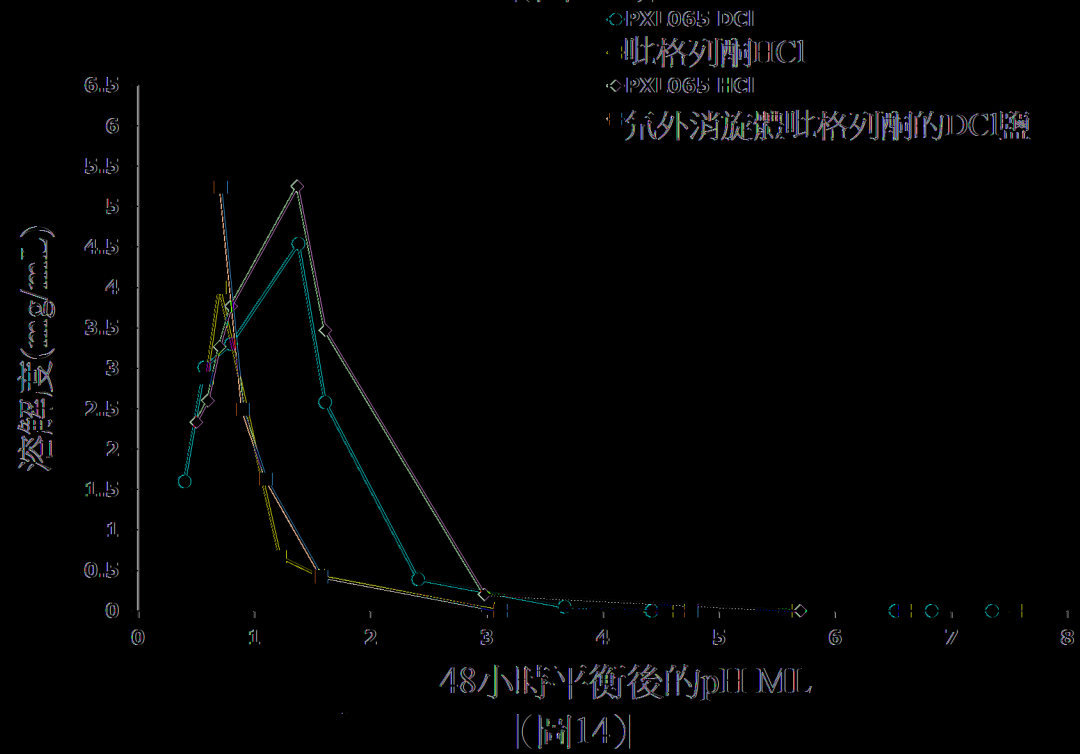
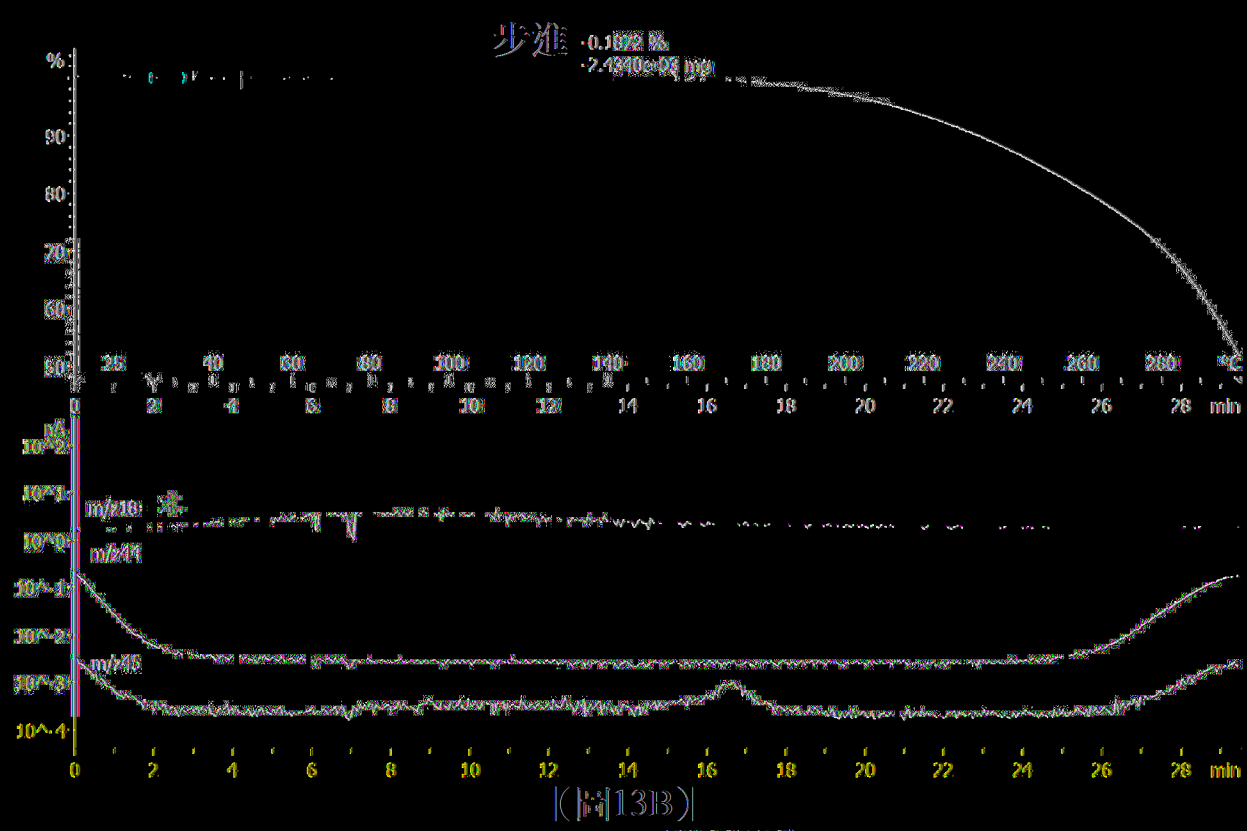
(圖1)

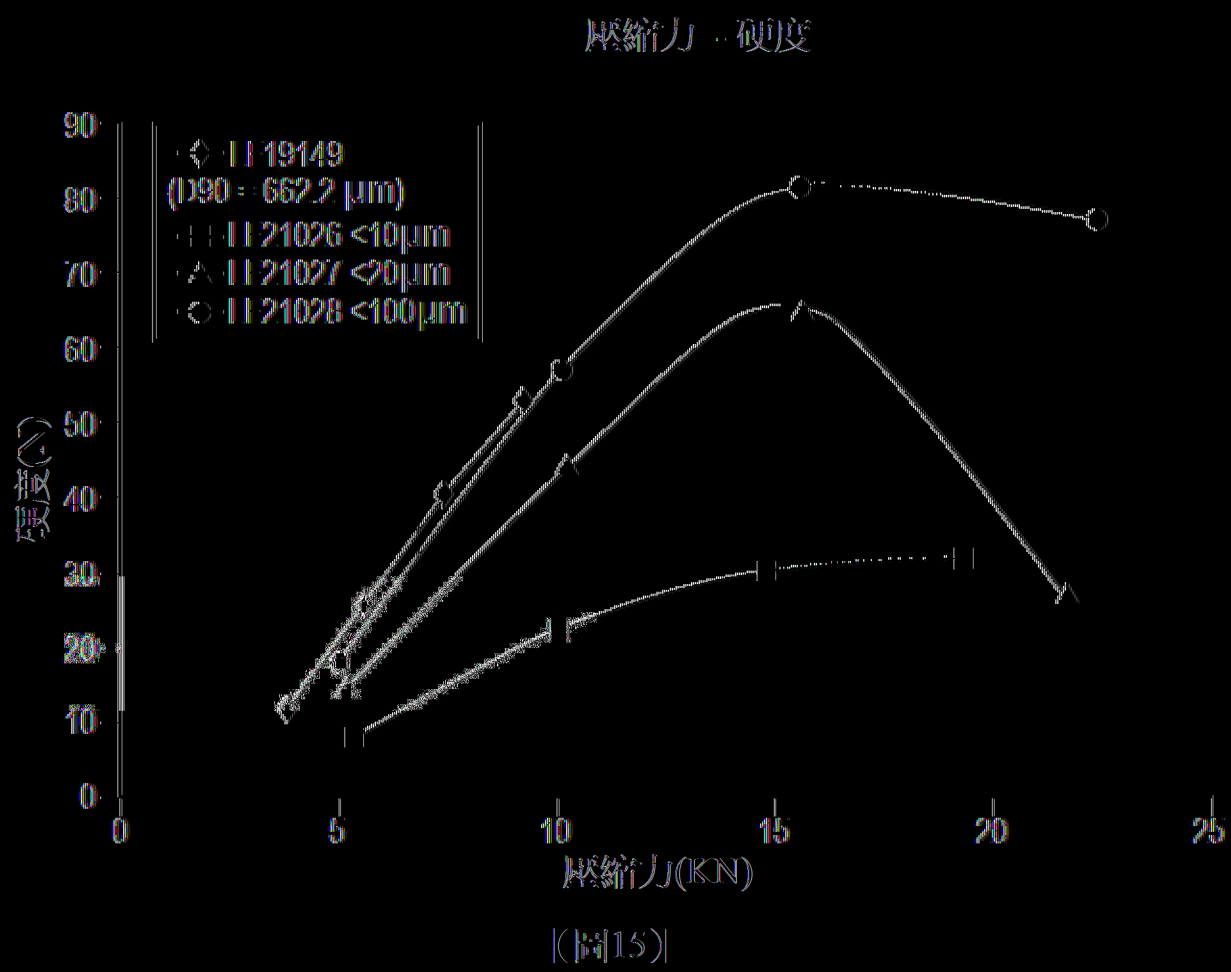


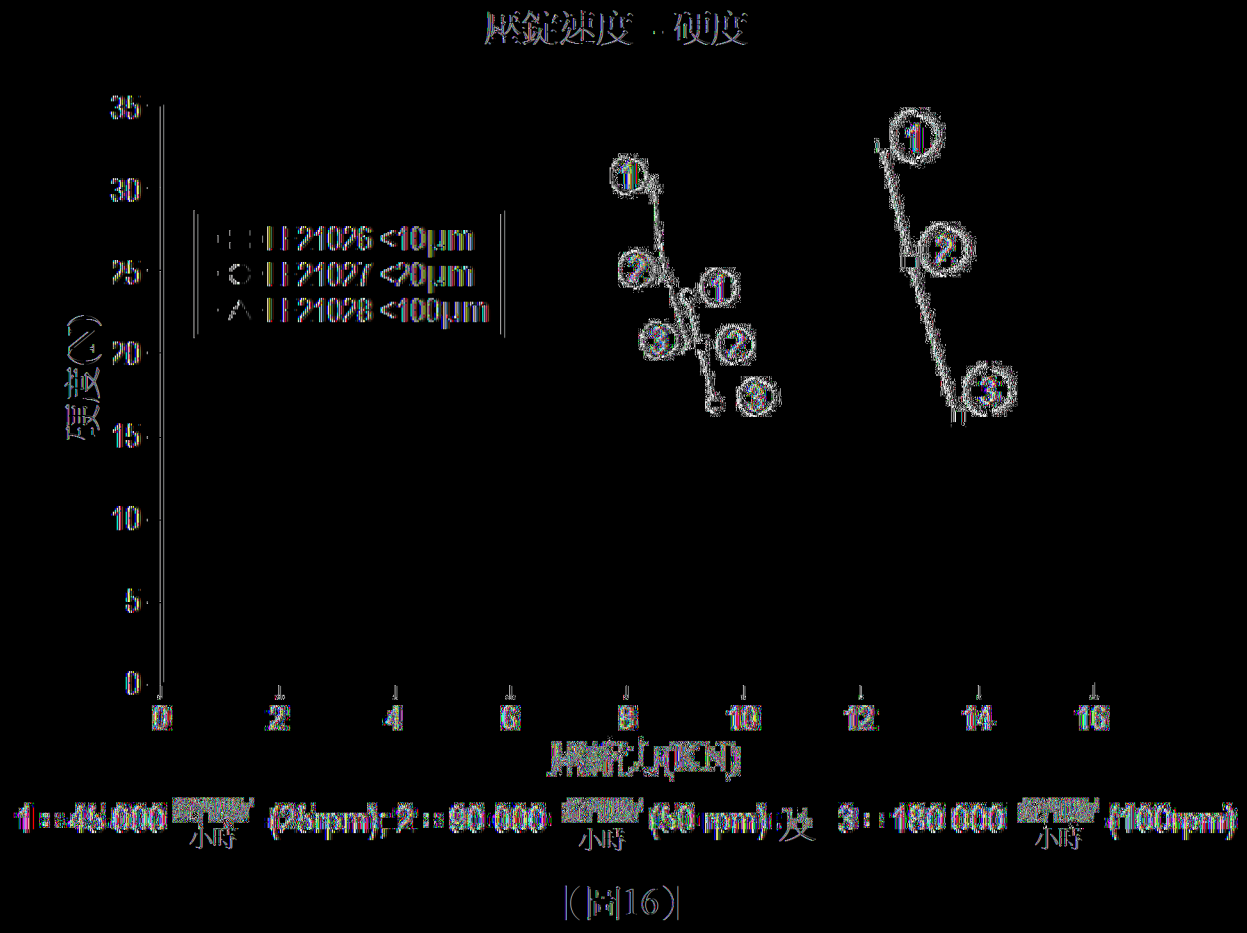


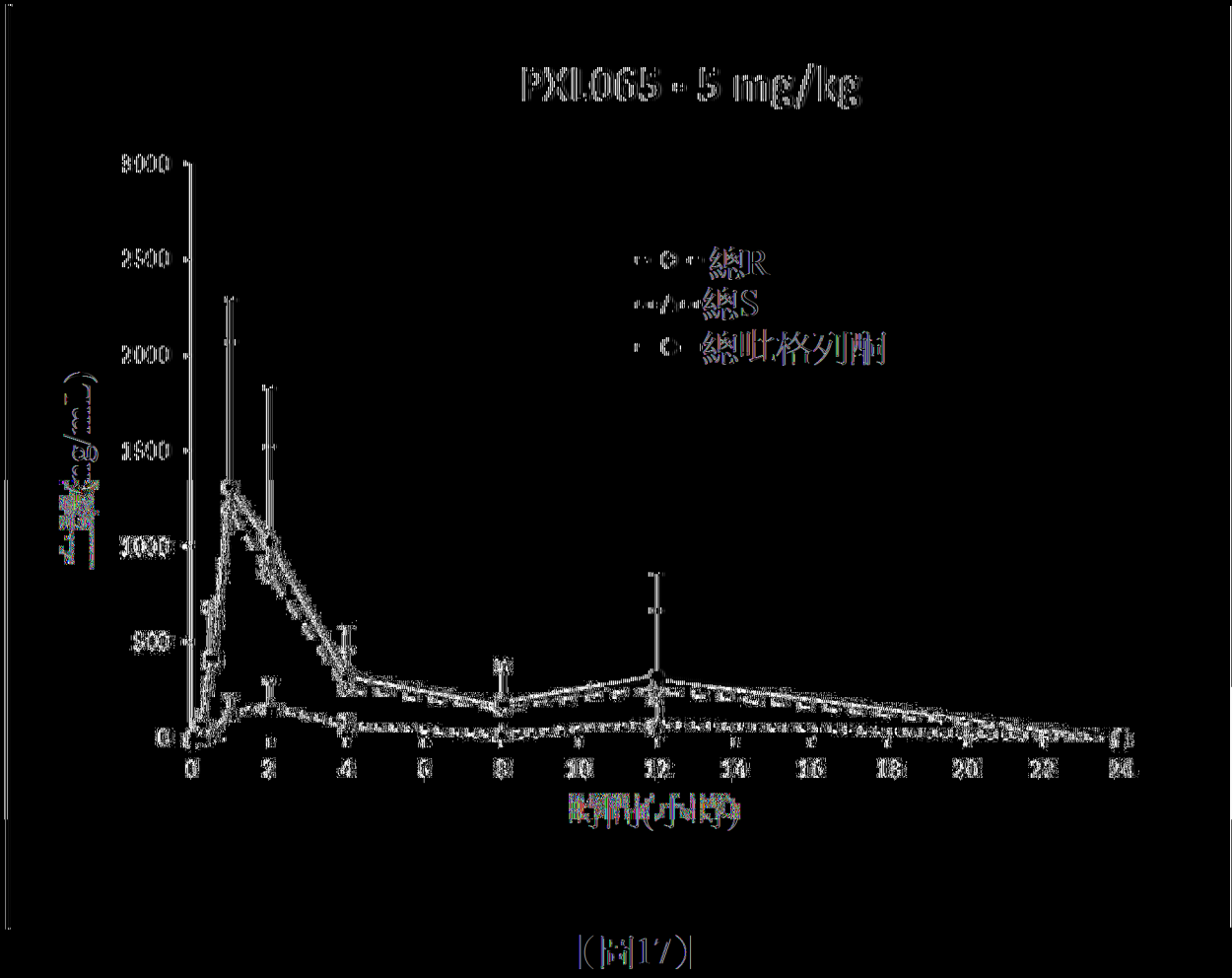


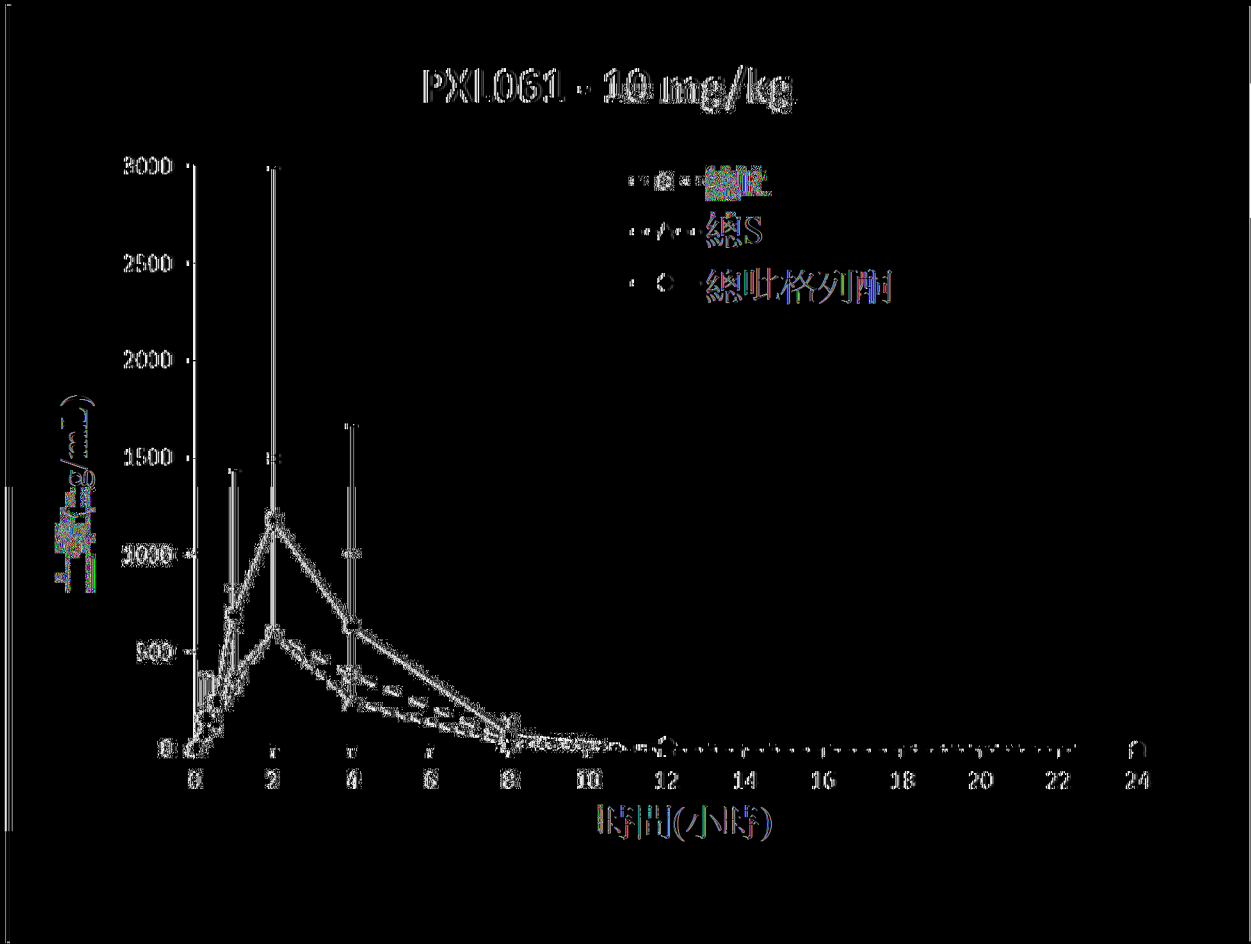




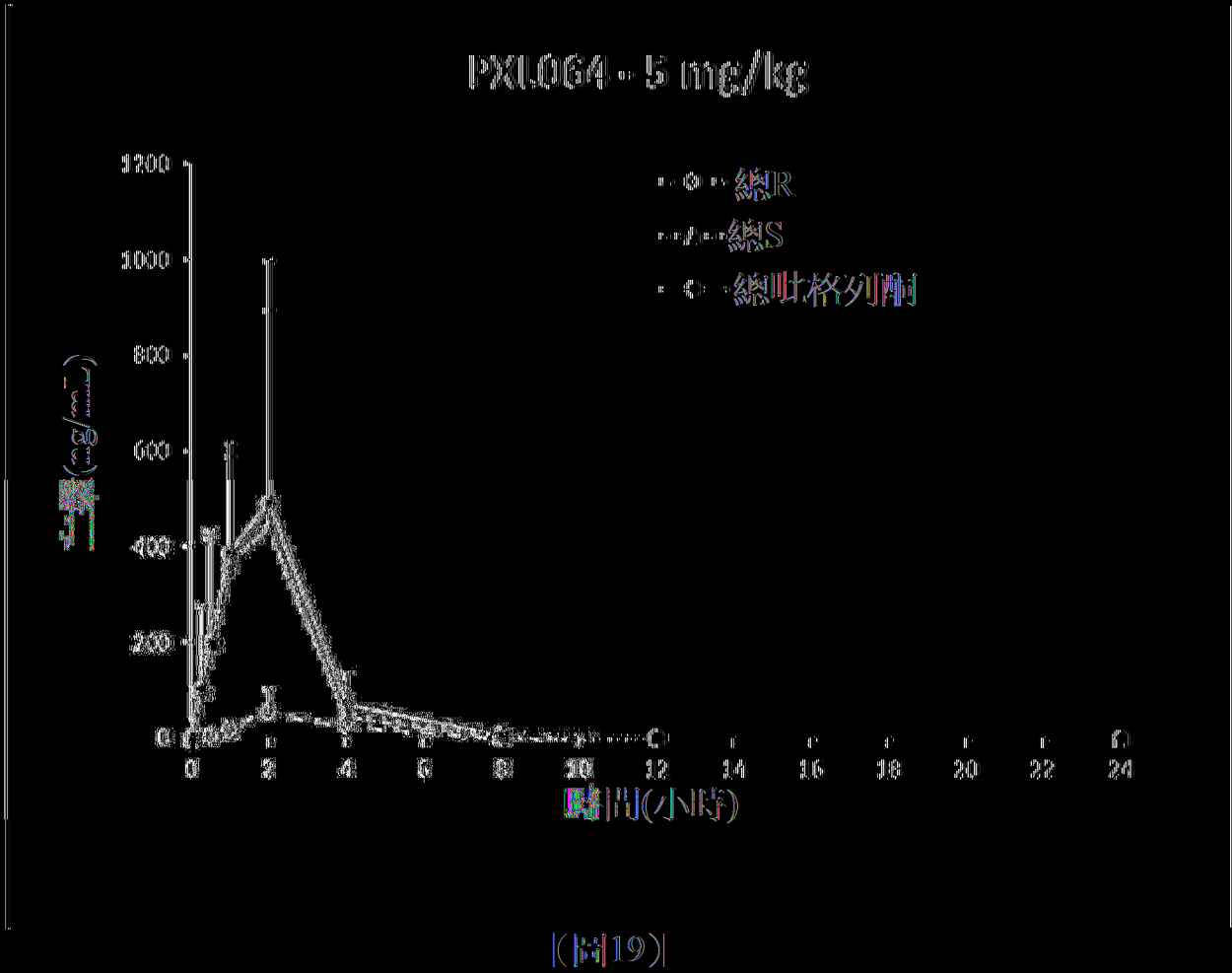


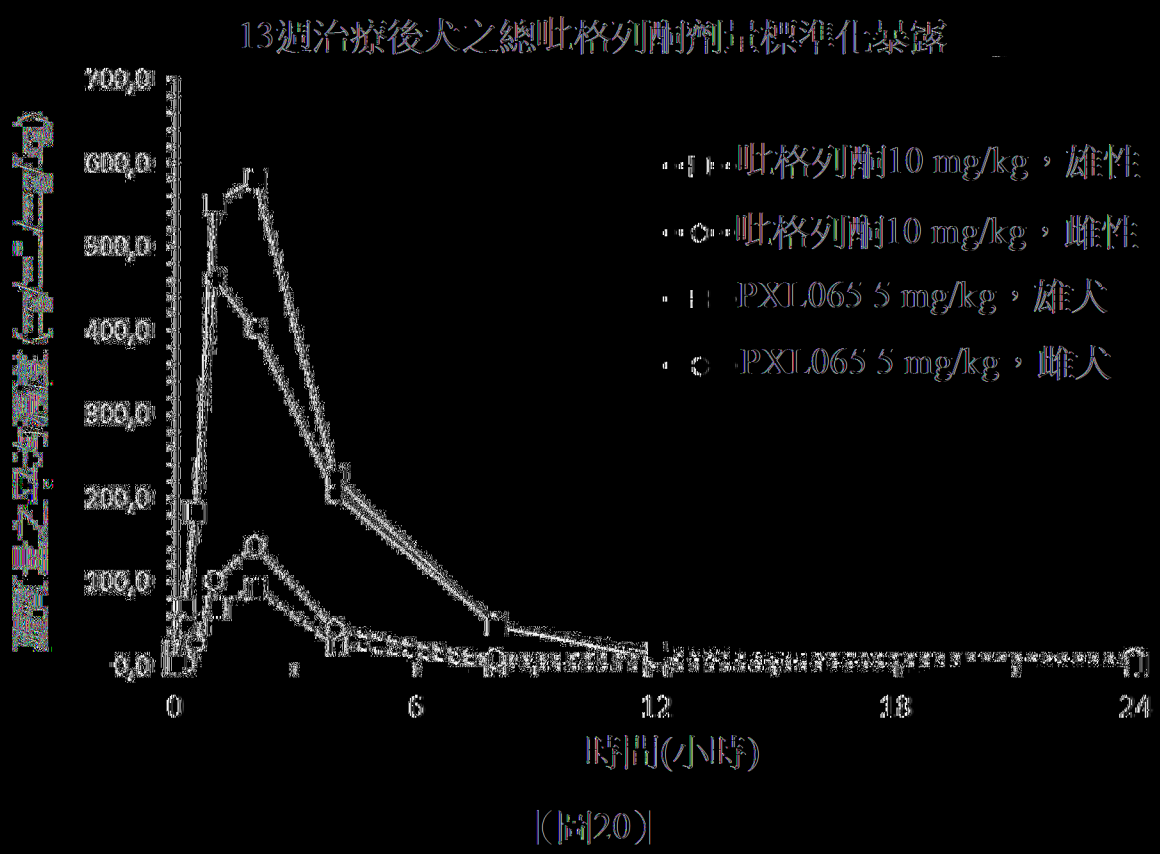




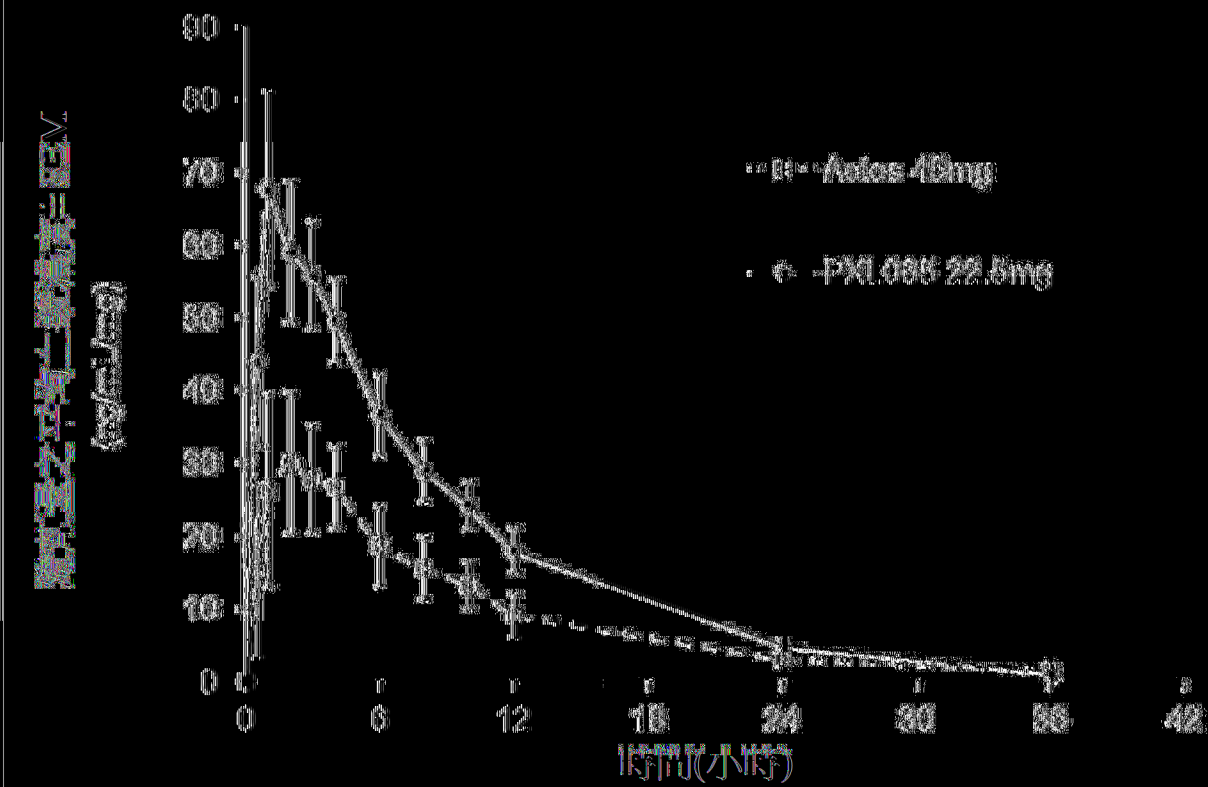


[(18)]





人類之總吐格列酮劑量標準化暴露



|(圖21)|

