(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-533332
(P2024-533332A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/107(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/107	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/14 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｐ	*15/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全104頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-515131(P2024-515131)
(86)(22)出願日　令和4年9月7日(2022.9.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月2日(2024.5.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/042701
(87)国際公開番号　WO2023/038933
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　63/241,705
(32)優先日　令和3年9月8日(2021.9.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521395746
プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国， ノースカロライナ州，ピッツボロ， モゼイク ブールバード １２０， スイート １２０－３
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　シャープ， マシュー， ジェイ．
アメリカ合衆国， ノースカロライナ州，ピッツボロ， モゼイク ブールバード
最終頁に続く

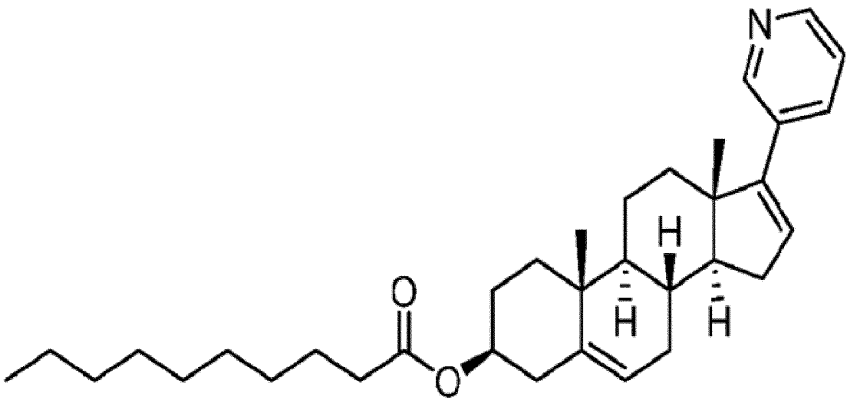
(54)【発明の名称】　経口アビラテロン製剤

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、例えば、性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害、例えば前立腺がん、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症を有する対象への経口投与のための、経口アビラテロンプロドラッグ製剤、関連する方法及びキットである。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）デカン酸アビラテロン及び（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムを含む医薬組成物であって、デカン酸アビラテロンが、以下の構造：
【化１】

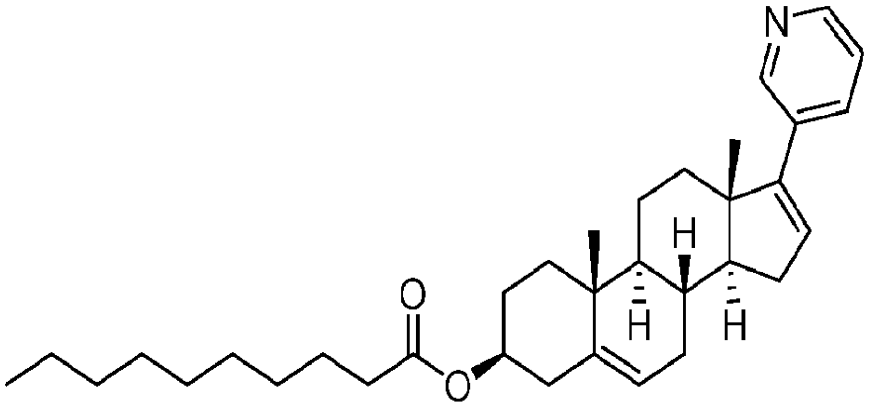


デカン酸アビラテロン

を有し、前記医薬組成物が、デカン酸アビラテロンの経口送達用に製剤化されている、医薬組成物。
【請求項２】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、（１）トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルと、（２）ポリグリセリルエステル及び／又はポリオキシグリセリドを含む界面活性剤とを含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、トリグリセリドを含む、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９、又はカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド）を含む、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、モノグリセリド及び／又はジグリセリドを含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、プロピレングリコールエステルを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）及び／又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２若しくはラウログリコール（商標）９０）を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、ポリグリセロールエステルを含む界面活性剤を

含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む界面活性剤を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、ポリオキシグリセリドを含む界面活性剤を含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）、オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）又はラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）を含む界面活性剤を含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記デカン酸アビラテロンが、約１ｍｇ／ｇ～約２５０ｍｇ／ｇ、例えば約２０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で、前記脂質ベースの薬物送達システムにおいて分散している、例えば均一に分散又は溶解している、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
カプセル剤（例えば、ソフトゲルカプセル剤）のような経口剤形の形態で製剤化されている、請求項１～１３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
（１）前記医薬組成物が室温で安定して貯蔵されること、（２）デカン酸アビラテロンの回収が、前記医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること、及び（３）哺乳動物に経口投与する際、前記医薬組成物が、例えば、本明細書に記載されている前立腺がんのような本明細書に記載されている疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを前記哺乳動物に送達することが可能であること、のうちの１つ又は複数により特徴付けられている、請求項１～１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える経口生物学的利用能を有する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
約１０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物であって、前記脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～８０重量％の量の脂質；及び（ｂ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約２０～９０重量％の量の１つ又は複数の非イオン性界面活性剤を含み、デカン酸アビラテロンが、以下の構造：

【化２】



デカン酸アビラテロン

を有する、医薬組成物。

【請求項１８】

前記脂質が、前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～約５０重量％、例えば約２０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）を含む、請求項１７に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

前記脂質が、前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～約５０重量％、例えば約２０～４０重量％の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含む、請求項１７又は１８に記載の医薬組成物。

【請求項２０】

前記脂質が、前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～約５０重量％、例えば約２０～４０重量％の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２若しくはラウログリコール（商標）９０）をさらに含む、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２１】

前記脂質ベースの薬物送達システムが、２つ以上、例えば２つ又は３つの非イオン性界面活性剤を含む、請求項１７～２０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２２】

前記１つ又は複数の非イオン性界面活性剤が、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）及び／又はオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む、請求項１７～２１のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記１つ又は複数の非イオン性界面活性剤が、オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）及び／又はラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）をさらに含む、請求項１７～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で前記脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み、前記脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例

えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；並びに（ｄ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含む、請求項１７～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で前記脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み、前記脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）及び／又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２又はラウログリコール（商標）９０）を含む、請求項１７～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で前記脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み、前記脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約０～４０重量％の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）前記脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～４０重量％の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む、請求項１７～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

本明細書の実施例のいずれかに記載されているビヒクルを含む、請求項１７に記載の医薬組成物。

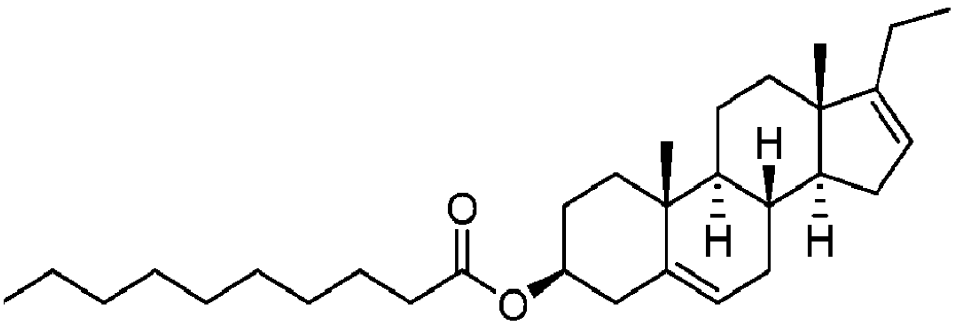
【請求項２８】

カプセル剤（例えば、ソフトゲルカプセル剤）の形態のような経口投与用に製剤化されている、請求項１７～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２９】

（１）前記医薬組成物が、室温で安定して貯蔵されること、（２）デカン酸アビラテロンの回収が、前記医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること、及び（３）哺乳動物に経口投与する際、前記医薬組成物が、例えば、本明細書に記載されている前立腺がんのような本明細書に記載されている疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを前記哺乳動物に送達することが可能であること、のうちの１つ又は複数により特徴付けられている、請求項１７～２５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項３０】
ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える経口生物学的利用能を有する、請求項１７～２９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記脂質ベースの薬物送達システムが、自己分散型薬物送達システム、例えば自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
哺乳動物に経口投与する際、デカン酸アビラテロンの少なくとも一部が、リンパ系を通して吸収されている、請求項１～３１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記デカン酸アビラテロンが、実質的に純粋であり、例えば重量で少なくとも９５％、好ましくは少なくとも９８％、例えば約９８．５％、約９９％、約９９．５％、又はそれ以上の純度を有するとして特徴付けられる、請求項１～３２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記デカン酸アビラテロンが、１重量％未満（例えば、０．５重量％未満、例えば０．３重量％未満、０．２重量％未満、又は０．１重量％未満）の式：
【化３】



を有するエチルプラステロンデカノエートを有するとして特徴付けられる、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記デカン酸アビラテロンが、検出可能な量のエチルプラステロンデカノエートを有しないとして特徴付けられる、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記デカン酸アビラテロンが、５０ｐｐｍ未満のパラジウムの含有量を有するとして特徴付けられる、請求項３３～３５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
前記デカン酸アビラテロンが、１０ｐｐｍ未満のパラジウムの含有量を有するとして特徴付けられる、請求項３３～３５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
それを必要とする対象の疾患又は障害を処置又は予防する方法であって、有効量の請求項１～３７のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与するステップを含み、前記疾患又は障害が、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及びグルココルチコイド過剰に起因する症候群から選択される、方法。
【請求項３９】
前記疾患又は障害が、前立腺がん、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がん、膀胱がん、肝細胞癌、肺がん、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、クッシング症候群、クッシング病、古典的又は非古典的な先天性副腎過形成、思春期早発症、男性型多毛症、及びその組合せか

ら選択される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記疾患又は障害が、性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんである、請求項３８に記載の方法。
【請求項４１】
前記性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんが、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、又はアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽細胞腫である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記疾患又は障害が、前立腺がんである、請求項３８に記載の方法。
【請求項４３】
前立腺がんを有する前記対象が、例えば根治的前立腺摘除に続く前立腺特異抗原の量の上昇を有するとして特徴付けられる、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記前立腺がんが、限局性前立腺がん、例えばハイリスクな限局性前立腺がんである、請求項４２に記載の方法。
【請求項４５】
前記前立腺がんが、転移性去勢感受性前立腺がん、非転移性去勢感受性前立腺がん、非転移性去勢抵抗性前立腺がん、又は転移性去勢抵抗性前立腺がんである、請求項４２に記載の方法。
【請求項４６】
前記前立腺がんが、新たに診断されたハイリスクな転移性ホルモン感受性前立腺がんである、請求項４２に記載の方法。
【請求項４７】
前記前立腺がんが、転移性去勢抵抗性前立腺がん（ｍＣＲＰＣ）であり、前記対象が、アンドロゲン剥奪療法の失敗の後で無症候性又は軽度な症候性であり、前記対象において化学療法が未だに臨床的に適応でない、請求項４２に記載の方法。
【請求項４８】
前記前立腺がんが、転移性去勢抵抗性前立腺がん（ｍＣＲＰＣ）であり、前記対象の疾患が、タキサンに基づく、例えばドセタキセルに基づく化学療法レジメンにおいて、又はその後に進行している、請求項４２に記載の方法。
【請求項４９】
前記前立腺がんが、難治性前立腺がんである、請求項４２に記載の方法。
【請求項５０】
放射線療法又は外科手術で前記対象を処置するステップをさらに含む、請求項３８～４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
抗がん剤、ホルモンアブレーション剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗新生物剤、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、挿入剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝学的治療薬、又はその組合せから選択される１つ又は複数の他の薬剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される１つ又は複数の薬剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
化学療法薬、ホルモン補充薬、又はホルモンアブレーション薬から選択される１つ又は複数の他の薬剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～５２のいずれ

か一項に記載の方法。
【請求項５４】
アンドロゲン剥奪療法で前記対象を処置するステップをさらに含む、請求項３８～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記対象が、非去勢対象である、請求項３８～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記対象が、前記対象において血清テストステロンレベルを低下させるのに効果的な量でゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／又はアンタゴニストで処置されない、請求項３８～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記対象が、ブセレリン、リュープロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン及びトリプトレリンから選択される薬物で処置されない、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記対象が、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクス、及びレルゴリクスから選択される薬物で処置されない、請求項５６に記載の方法。
【請求項５９】
前記対象が、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに対して感受性があるか、又はその他の形で不耐性である、請求項５５～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記対象が、グルココルチコイド補充療法で処置されない、請求項５５～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、例えばニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブを前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
第１世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えばプロキサルトアミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドを前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
第２世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、アパルタミド、ダロルタミド又はエンザルタミド）を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
第３世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えばＮ末端ドメイン阻害剤）又はアンドロゲン受容体分解剤分子を、単独で又は１つ若しくは複数の第１世代若しくは第２世代アンドロゲン受容体アンタゴニストと組み合わせて、前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
化学療法剤、例えばタキサンに基づく化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）又は白金に基づく化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
免疫療法を前記対象に投与するステップ、例えばシプリューセル－Ｔ、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗ＰＤ－１抗体、例えばペムブロリズマブ若しくはニボルマブ、

若しくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えばアベルマブ若しくはアテゾリズマブ）、又は抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）などを投与するステップをさらに含む、請求項３８～６５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６７】

二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）療法、例えばブリナツモマブ又はソリトマブを前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６８】

キナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、オパガニブなどを前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６９】

骨保護剤（例えば、デノスマブ、ゾレドロン酸）を前記対象に投与するステップをさらに含み、前記対象が骨転移を伴う前立腺がん（例えば、ＣＲＰＣ）を有するとして特徴付けられる、請求項３８～６８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７０】

１）抗ＩＬ２３標的化モノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ；２）セレニウム、例えば亜セレン酸ナトリウム；３）ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ２８１６１２６、又はタゼメトスタット；４）ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ；６）ブロモドメイン及びエクストラ末端ドメイン（ＢＥＴ）阻害剤、例えば、ＣＣＳ１４７７、ＩＮＣＢ０５７６４３、アロブレシブ、ＺＥＮ－３６９４、又はモリブレシブ（ＧＳＫ５２５７６２）；７）抗ＣＤ１０５抗体、例えば、ＴＲＣ１０５又はカロツキシマブ；８）ニクロサミド；９）Ａ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えば、ＡＺＤ４６３５；１０）ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＡＺＤ－８１８６、ブパルリシブ、又はダクトリシブ；１１）さらなる非ステロイド性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤、例えばセビテロネル；１２）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン；１３）ナビトクラクス；１４）ＨＳＰ９０阻害剤、例えば、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）；１５）ＨＳＰ２７阻害剤、例えば、ＯＧＸ－４２７；１６）５－アルファ－レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド；１７）メトホルミン；１８）ＡＭＧ－３８６；１９）デキストロメトルファン；２０）テオフィリン；２１）ヒドロキシクロロキン；並びに２２）レナリドミドから選択される治療剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～６９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７１】

ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（アネクセレクト）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、例えばＣＤＫ１、２、４、５、６、７、又は９阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩカッパＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１調節因子、レムールチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）調節因子、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）調節因子、ｃ－ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）調節因子、ビッグＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）調節因子、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）調節因子、及びその組合せから選択される１つ又は複数のキナーゼ調節因子を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項３８～７０のいずれか一項に記載の方法。

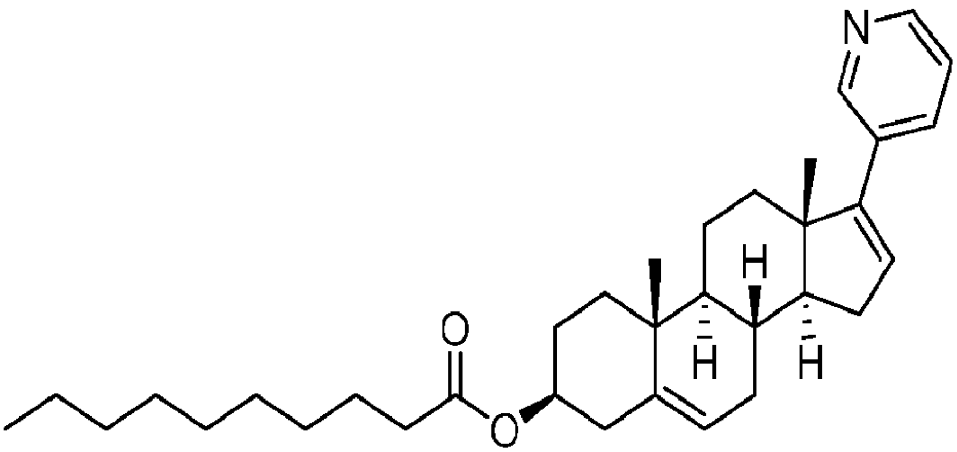
【請求項７２】

前記対象が、前記医薬組成物を投与する前に、化学療法を未実施であるか、又はホルモン療法を未実施である、請求項３８～７１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７３】

前記対象が、前立腺摘除を受けていない、請求項３８～７２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７４】
前記対象が、放射線療法、例えば、体幹部定位放射線療法、中性子照射で処置される、請求項３８～７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
前記対象が、ラジウム２２３を投与される、請求項３８～７４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７６】
前記疾患又は障害が、乳がん、例えば、分子アポクリンＨＥＲ２陰性乳がん、転移性乳がん、例えばＥＲ＋転移性乳がん、ＥＲ＋及びＨＥＲ２陰性乳がん、ＡＲ＋トリプルネガティブ乳がんなどである、請求項３８に記載の方法。
【請求項７７】
アロマターゼ阻害剤、例えば、エクセメスタンを前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
前記疾患又は障害が、２１－ヒドロキシラーゼ欠損症に関連している、請求項３８に記載の方法。
【請求項７９】
前記医薬組成物が、経口投与される、請求項３８～７８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
前記医薬組成物が、１日１回から週に１回の範囲、例えば１日１回又は２日若しくは３日に１回、前記対象に投与される、請求項３８～７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
前記医薬組成物が、食事を伴って、又は食事を伴わずに、前記対象に投与される、請求項３８～８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
（ａ）デカン酸アビラテロン；（ｂ）脂質；及び（ｃ）非イオン性界面活性剤を含む、エマルジョンであって、前記エマルジョンの脂質相が、前記脂質に分散させたデカン酸アビラテロンを含み、デカン酸アビラテロンが、以下の構造：
【化４】



デカン酸アビラテロン

を有する、エマルジョン。
【請求項８３】
前記脂質が、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）を含む、請求項８２に記載のエマルジョン。

【請求項８４】
前記脂質が、グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含む、請求項８２又は８３に記載のエマルジョン。
【請求項８５】
前記脂質が、モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２若しくはラウログリコール（商標）９０）をさらに含む、請求項８２～８４のいずれか一項に記載のエマルジョン。
【請求項８６】
２つ以上、例えば２つ又は３つの非イオン性界面活性剤を含む、請求項８２～８５のいずれか一項に記載のエマルジョン。
【請求項８７】
前記非イオン性界面活性剤が、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）及び／又はオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む、請求項８２～８６のいずれか一項に記載のエマルジョン。
【請求項８８】
前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）及び／又はラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）をさらに含む、請求項８７に記載のエマルジョン。
【請求項８９】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の医薬組成物を水と混合することにより製造された、エマルジョン。
【請求項９０】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与することにより製造された、エマルジョン。
【請求項９１】
それを必要とする対象の疾患又は障害を処置又は予防する方法であって、有効量の請求項８２～９０のいずれか一項に記載のエマルジョンを前記対象に投与するステップを含み、前記疾患又は障害が、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及びグルココルチコイド過剰に起因する症候群から選択される、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
[001]本開示は、アビラテロンプロドラッグの新規な経口製剤に一般的に関する。本開示は、様々ながん（例えば前立腺がん、膀胱がん、肝細胞癌、肺がん、乳がん、子宮内膜がん、及び卵巣がんなど）を含むアンドロゲン若しくはエストロゲンホルモン依存性良性若しくは悪性障害、又はアンドロゲン受容体誘発性がんに罹患している患者への投与のため、並びにアンドロゲンの過剰産生に起因する（古典的及び非古典的の両方の先天性副腎過形成、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、思春期早発症、男性型多毛症などを含む）、又はクッシング症候群若しくはクッシング病のような状態でのグルココルチコイド、典型的にはコルチゾールの過剰産生に起因する非腫瘍性症候群の処置のためのような広範囲な適用を対象とする。
【背景】
【０００２】
[002]アビラテロン（（３β）－１７－（ピリジン－３－イル）アンドロスター５,１６－ジエン－３－オール；ＣＡＳ番号：１５４２２９－１９－３；式：$C_{24}H_{31}NO$；分子量：３４９．５ｇ／ｍｏｌ）は、ＣＹＰ１７Ａ１の阻害剤（コレステロール、ステロイド及び他の脂質の合成を触媒する酵素のシトクロムＰ４５０スーパーファミリーのメ

ンバーであり、薬物代謝に関与する）である。ＣＹＰ１７Ａ１は、１７α－ヒドロキシラーゼ活性及び１７，２０－リアーゼ活性の両方を有する。アビラテロンは、ＣＹＰ１７Ａ１の１７α－ヒドロキシラーゼ及び１７，２０－リアーゼ酵素活性の両方を強力に、選択的に阻害する。ＣＹＰ１７Ａ１の１７α－ヒドロキシラーゼ活性は、コルチゾールのようなグルココルチコイドの産生に必要である。しかし、ＣＹＰ１７Ａ１のヒドロキシラーゼ及び１７，２０－リアーゼ活性の両方とも、１７α－ヒドロキシプレグネノロンの性ステロイド前駆体、デヒドロエピアンドロステロンへの変換を通したアンドロゲン性（例えば、アンドロステンジオン、テストステロン、及びジヒドロテストステロン）並びにエストロゲン性（エストロン、エストラジオール、エストラトリオール）ステロイドの産生に必要であり、図１を参照されたい。ゆえに、アビラテロンは、生殖腺（主に精巣及び卵巣）で、並びに生殖腺外（例えば、副腎及び腫瘍それ自体）でアンドロゲン及びエストロゲンの合成に干渉する。

【０００３】

[003]アビラテロンそれ自体は吸収性が低いが、酢酸アビラテロンプロドラッグとして経口投与することができる。酢酸アビラテロンもまた吸収性が低いが、酢酸エステルプロドラッグの切断に続く血流への吸収性が低いアビラテロンに消化管で変換され得る。酢酸アビラテロン（（３β）－１７－（３－ピリジル）アンドロスター５、酢酸エステル；ＣＡＳ番号１５４２２９－１８－２）は、商品名ザイティガ（Ｚｙｔｉｇａ）（登録商標）で去勢抵抗性又は去勢感受性前立腺がんの処置に対して米国で承認されている。酢酸アビラテロンもまた、現在では世界的に利用可能である。

【０００４】

[004]経口投与された酢酸アビラテロンプロドラッグが消化管で著しく吸収されないこと（及び、小さいプロドラッグが血漿で検出され得ること）が知られている。代わりに、酢酸アビラテロンが、アビラテロン過飽和の生成をもたらす膣内環境でアビラテロンに加水分解され、アビラテロン吸収に対する強力な駆動力の創出に関与することを示している（Ｓｔａｐｐａｅｒｔｓら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ ９０：１、２０１５年）。

【０００５】

[005]アビラテロンが副腎によるステロイドの正常な生理的な産生を遮断するので、アビラテロンのプロドラッグ製剤は、副腎機能不全を防ぐために低用量のステロイドの投与と共に通常は処方される。実際に、ザイティガ（登録商標）（２５０ｍｇ錠剤）は、転移性去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）患者及び転移性去勢感受性前立腺がん（ＣＳＰＣ）患者の処置に対してプレドニゾンと組み合わせる場合のみ米国で承認されている。ザイティガ（登録商標）で提供される処方情報では、ＣＲＰＣ患者に対して１日２回又はＣＳＰＣ患者に対して１日１回経口投与されるプレドニゾン（５ｍｇ）と組み合わせて、１日１回１，０００ｍｇ（４×２５０ｍｇ錠剤）の経口投与が奨励される。欧州では、ザイティガ（登録商標）の使用は、プレドニゾン又はプレドニゾロンのいずれかと組み合わせる場合のみ承認されている。

【０００６】

[006]食事を伴う酢酸アビラテロンの投与が酢酸アビラテロンの吸収を増大する（したがって、増大した可変性が高い曝露をもたらす可能性があり、心血管の副作用及び／又は肝細胞毒性などを含む様々な副作用を潜在的に引き起こし得る）ので、プロドラッグは、食事の少なくとも１時間前又は２時間後の空の胃で消費されなければならない。実際に、ザイティガ（登録商標）に対する処方情報では、空の胃で摂取しなければならず、経口投薬の少なくとも２時間前及び経口投薬の少なくとも１時間後に食事しなければならないと記載されている。

【０００７】

[007]処方情報では、転移性ＣＲＰＣの患者におけるザイティガ（登録商標）の１，０００ｍｇの１日経口用量に対して、アビラテロンの定常状態C_{max}値が２２６±１７８ｎｇ／ｍＬ（平均値±ＳＤ）であり、その曲線下面積（ＡＵＣ）値が１１７３±６９０ｎ

ｇ．ｈｒ／ｍＬ（平均値±ＳＤ）であったと説明されている。健康な対象におけるザイティガ（登録商標）の単回用量（１，０００ｍｇ）交差試験では、アビラテロンの全身曝露が、ザイティガ（登録商標）を食事と共に投与した場合に増大したことを見出された。特に、アビラテロンのC_{max}及びＡＵＣ値は、ザイティガ（登録商標）が低脂肪食（７％脂肪、３００カロリー）と共に投与された場合、それぞれおよそ７倍及び５倍高く、ザイティガ（登録商標）が高脂肪食（５７％脂肪、８２５カロリー）と共に投与された場合、それぞれおよそ１７倍及び１０倍高かった。

【０００８】

[008]プロドラッグ酢酸アビラテロンの現在承認されている固体経口剤形は、いくつかの短所を有する。例えば、患者に対して大きな一日丸剤負荷量（１日１回４×２５０ｍｇ錠剤）を必要とする非常に低い生物学的利用能を有する。加えて、低い生物学的利用能と大きい食事効果との組合せにより患者で可変性が高い血液レベルを引き起こす。さらに、アビラテロンが迅速に排除されるので、この承認された投薬レジメンは、アビラテロンの１日C_{min}をもたらし、転移性ＣＲＰＣ患者における治療効果の喪失に関連すると考えられている。

【０００９】

［概要］

[009]本開示は、例えば、性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、並びに／又はアンドロゲン及び／若しくはグルココルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象の処置における、新規な経口アビラテロンプロドラッグ製剤、及び経口アビラテロンプロドラッグ製剤の使用方法に一般的に関する。

【００１０】

[010]２０２０年１０月６日にＰｒｏｐｅｌｌａ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．が発行した米国特許第１０，７９２，２９２Ｂ２号、並びに２０２０年９月２日に出願した米国仮特許出願第６３／０７３，５０２号及び２０２１年２月１５日に出願した同６３／１４９，５５０号は、例えば、酢酸アビラテロンの経口投与で観察される１日C_{min}レベルより高い継続的な血漿曝露、例えば、アビラテロンプロドラッグ製剤の投与に続く少なくとも１週間、典型的に少なくとも２週間、最大で１０週間以上、生物学的利用能の増大、食事効果の排除、丸剤負荷量の低減、投薬頻度の低下、及びアビラテロンの持続的で効果的な血漿レベルをもたらす現在市販されているザイティガ（登録商標）錠剤にわたるブレイクスルーとして、有用なアビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロンを記載する。新規なアビラテロンプロドラッグ及びその製剤が、性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象を処置するための、週に１回、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、又はそれより低い頻度での投薬に好適であることが実証された。

【００１１】

[011]本開示は、適切な脂質ベースの薬物送達システムで、デカン酸アビラテロンが、血漿アビラテロン濃度に基づく良好から優秀の経口生物学的利用能を伴って経口的に生物学的利用可能であり得、血清アンドロゲンレベルの低下のような血清ステロイドレベルの調節するためのアビラテロンの効果的な血漿濃度を達成することができることに部分的に基づいている。生物学的利用能の向上を伴って、本明細書の経口デカン酸アビラテロン製剤は、１日１回から週に１回の範囲、例えば１日１回又は２日若しくは３日に１回の投薬頻度に適している。本明細書に示す通り、本明細書の医薬組成物の単回経口投与は、２４時間以上の期間、ＣＹＰ１７Ａ１の持続的な阻害を達成することができる。ゆえに、本開示は、本明細書に記載される様々な疾患又は障害、例えば本明細書に記載される前立腺がんを処置するためにアビラテロンプロドラッグ、例えばアビラテロン親油性エステル、特にデカン酸アビラテロンを投与するための代替的な方法を提供するが、これも、現在市販されているザイティガ（登録商標）錠剤と比較して有利であり得る。

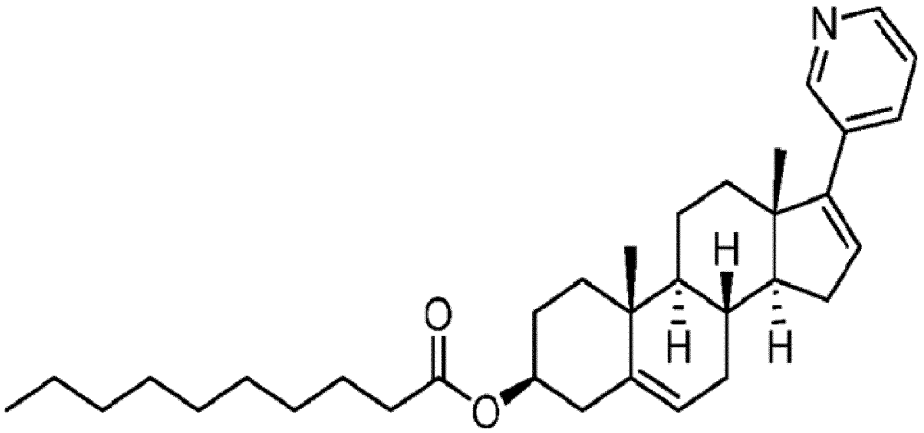
【００１２】

[012]一部の実施形態では、本開示は、以下の例示的な実施形態を提供する。

【００１３】

［１］（ａ）デカン酸アビラテロン；及び（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムを含む医薬組成物であって、デカン酸アビラテロンが、以下の構造：

【化１】



デカン酸アビラテロン

を有し、医薬組成物が、デカン酸アビラテロンの経口送達用に製剤化されている、医薬組成物。

【００１４】

［２］脂質ベースの薬物送達システムが、（１）トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステル；並びに（２）ポリグリセリルエステル及び／又はポリオキシグリセリドを含む界面活性剤を含む、［１］に記載の医薬組成物。

【００１５】

［３］脂質ベースの薬物送達システムが、トリグリセリドを含む、［１］又は［２］に記載の医薬組成物。

【００１６】

［４］脂質ベースの薬物送達システムが、中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（Ｌａｂｒａｆａｃ）（商標）リポファイルＷＬ１３４９、又はカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド）を含む、［１］又は［２］に記載の医薬組成物。

【００１７】

［５］脂質ベースの薬物送達システムが、モノグリセリド及び／又はジグリセリドを含む、［１］～［４］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００１８】

［６］脂質ベースの薬物送達システムが、グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（Ｍａｉｓｉｎｅ）（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む、［１］～［４］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００１９】

［７］脂質ベースの薬物送達システムが、プロピレングリコールエステルを含む、［１］～［６］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２０】

［８］脂質ベースの薬物送達システムが、モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）及び／又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプ

ムルＰＧ－１２若しくはラウログリコール（Ｌａｕｒｏｇｌｙｃｏｌ）（商標）９０）を含む、［１］～［６］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２１】

［９］脂質ベースの薬物送達システムが、ポリグリセロールエステルを含む界面活性剤を含む、［１］～［８］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２２】

［１０］脂質ベースの薬物送達システムが、オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む界面活性剤を含む、［１］～［８］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２３】

［１１］脂質ベースの薬物送達システムが、ポリオキシグリセリドを含む界面活性剤を含む、［１］～［１０］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２４】

［１２］脂質ベースの薬物送達システムが、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）、オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（Ｌａｂｒａｆｉｌ）（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）又はラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）を含む界面活性剤を含む、［１］～［１０］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２５】

［１３］デカン酸アビラテロンが、約１ｍｇ／ｇ～約２５０ｍｇ／ｇ、例えば、約２０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で、脂質ベースの薬物送達システムにおいて分散している、例えば均一に分散又は溶解している、［１］～［１２］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２６】

［１４］カプセル剤（例えば、ソフトゲルカプセル剤）のような経口剤形の形態で製剤化されている、［１］～［１３］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２７】

［１５］以下：（１）医薬組成物が、室温で安定して貯蔵されること；（２）デカン酸アビラテロンの回収が、医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること；及び（３）哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、本明細書に記載されている前立腺がんのような本明細書に記載されている疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であることのうちの１つ又は複数により特徴付けられている、［１］～［１４］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

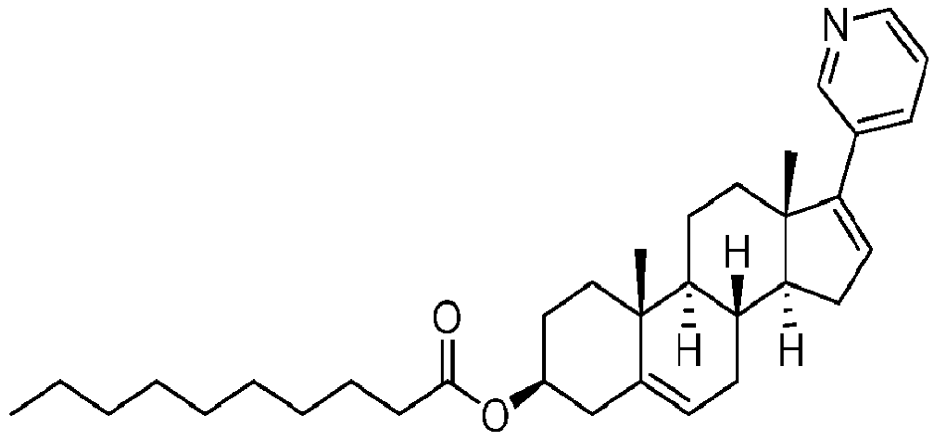
【００２８】

［１６］ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える経口生物学的利用能を有する、［１］～［１４］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００２９】

［１７］約１０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物であって、脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～８０重量％の量の脂質；及び（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～９０重量％の量の１つ又は複数の非イオン性界面活性剤を含み、デカン酸アビラテロンが、以下の構造：

【化２】



デカン酸アビラテロン

を有する、医薬組成物。

【００３０】

［１８］脂質が、例えば、脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～約５０重量％、例えば約２０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）を含む、［１７］に記載の医薬組成物。

【００３１】

［１９］脂質が、例えば、脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～約５０重量％、例えば約２０～４０重量％の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含む、［１７］又は［１８］に記載の医薬組成物。

【００３２】

［２０］脂質が、脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～約５０重量％、例えば約２０～４０重量％の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、若しくはラウログリコール（商標）９０）をさらに含む、［１７］～［１９］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３３】

［２１］脂質ベースの薬物送達システムが、２つ以上、例えば２つ又は３つの非イオン性界面活性剤を含む、［１７］～［２０］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３４】

［２２］１つ又は複数の非イオン性界面活性剤が、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）及び／又はオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む、［１７］～［２１］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３５】

［２３］１つ又は複数の非イオン性界面活性剤が、オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）及び／又はラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）をさらに含む、［１７］～［２２］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３６】

［２４］約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み、脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約

１０～３０重量％の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；並びに（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含む、［１７］～［２３］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３７】

［２５］約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み、脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）及び／又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０）を含む、［１７］～［２３］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３８】

［２６］約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み、脂質ベースの薬物送達システムが、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約０～４０重量％の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０％～４０重量％の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$Ｃ_{18:2}$）及びオレイン酸（$Ｃ_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む、［１７］～［２３］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００３９】

［２７］本明細書の実施例のいずれかに記載されているビヒクルを含む、［１７］に記載の医薬組成物。

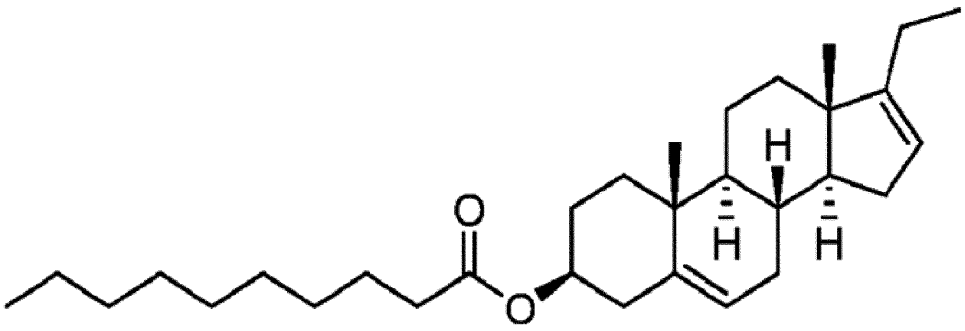
【００４０】

［２８］カプセル剤（例えば、ソフトゲルカプセル剤）の形態のような経口投与用に製剤化されている、［１７］～［２７］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００４１】

［２９］以下：（１）医薬組成物が、室温で安定して貯蔵されること；（２）デカン酸アビラテロンの回収が、医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること；及び（３）哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、本明細書に記載されている前立腺がんのような本明細書に記載されている疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であることのうちの１つ又は複数により特徴付けられている、［１７］～［２８］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。

【００４２】
［３０］ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える経口生物学的利用能を有する、［１７］～［２９］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。
【００４３】
［３１］脂質ベースの薬物送達システムが、自己分散型薬物送達システム、例えば自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムである、［１］～［３０］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。
【００４４】
［３２］哺乳動物に経口投与する際、デカン酸アビラテロンの少なくとも一部が、リンパ系を通して吸収されている、［１］～［３１］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。
【００４５】
［３３］デカン酸アビラテロンが、実質的に純粋であり、重量で少なくとも９５％、好ましくは、少なくとも９８％、例えば約９８．５％、約９９％、約９９．５％、又はそれ以上の純度を有するとして特徴付けられる、［１］～［３２］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。
【００４６】
［３４］デカン酸アビラテロンが、１重量％未満（例えば、０．５重量％未満、例えば０．３重量％未満、０．２重量％未満、又は０．１重量％未満）の式：
【化３】



を有するエチルプラステロンデカノエートを有するとして特徴付けられる、［３３］に記載の医薬組成物。
【００４７】
［３５］デカン酸アビラテロンが、検出可能な量のエチルプラステロンデカノエートを有しないとして特徴付けられる、［３３］に記載の医薬組成物。
【００４８】
［３６］デカン酸アビラテロンが、５０ｐｐｍ未満のパラジウムの含有量を有するとして特徴付けられる、［３３］～［３５］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。
【００４９】
［３７］デカン酸アビラテロンが、１０ｐｐｍ未満のパラジウムの含有量を有するとして特徴付けられる、［３３］～［３５］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物。
【００５０】
［３８］それを必要とする対象の疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、有効量の［１］～［３７］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物を対象に投与するステップを含み、疾患又は障害が、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及びグルココルチコイド過剰に起因する症候群から選択される、方法。
【００５１】
［３９］疾患又は障害が、前立腺がん、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がん、膀胱がん、

肝細胞癌、肺がん、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、クッシング症候群、クッシング病、古典的又は非古典的な先天性副腎過形成、思春期早発症、男性型多毛症、及びその組合せから選択される、［３８］に記載の方法。

【００５２】

［４０］疾患又は障害が、性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんである、［３８］に記載の方法。

【００５３】

［４１］性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんが、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、又はアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽細胞腫である、［４０］に記載の方法。

【００５４】

［４２］疾患又は障害が、前立腺がんである、［３８］に記載の方法。

【００５５】

［４３］前立腺がんを有する対象が、例えば根治的前立腺摘除に続く前立腺特異抗原の量の上昇を有するとして特徴付けられる、［４２］に記載の方法。

【００５６】

［４４］前立腺がんが、限局性前立腺がん、例えばハイリスクな限局性前立腺がんである、［４２］に記載の方法。

【００５７】

［４５］前立腺がんが、転移性去勢感受性前立腺がん、非転移性去勢感受性前立腺がん、非転移性去勢抵抗性前立腺がん、又は転移性去勢抵抗性前立腺がんである、［４２］に記載の方法。

【００５８】

［４６］前立腺がんが、新たに診断されたハイリスクな転移性ホルモン感受性前立腺がんである、［４２］に記載の方法。

【００５９】

［４７］前立腺がんが、転移性去勢抵抗性前立腺がん（ｍＣＲＰＣ）であり、対象が、アンドロゲン剥奪療法の失敗の後で無症候性又は軽度な症候性であり、対象において化学療法が未だに臨床的に適応でない、［４２］に記載の方法。

【００６０】

［４８］前立腺がんが、転移性去勢抵抗性前立腺がん（ｍＣＲＰＣ）であり、対象の疾患が、タキサンに基づく、例えばドセタキセルに基づく化学療法レジメンにおいて、又はその後に進行している、［４２］に記載の方法。

【００６１】

［４９］前立腺がんが、難治性前立腺がんである、［４２］に記載の方法。

【００６２】

［５０］放射線療法又は外科手術で対象を処置するステップをさらに含む、［３８］～［４９］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６３】

［５１］抗がん剤、ホルモンアブレーション剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗新生物剤、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、挿入剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝学的治療薬、又はその組合せから選択される１つ又は複数の他の薬剤を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［５０］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６４】

［５２］ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される１つ又は複数の薬剤を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［５１］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６５】

［５３］化学療法薬、ホルモン補充薬、又はホルモンアブレーション薬から選択される１つ又は複数の他の薬剤を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［５２］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６６】

［５４］アンドロゲン剥奪療法で対象を処置するステップをさらに含む、［３８］～［５３］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６７】

［５５］対象が、非去勢対象である、［３８］～［５３］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６８】

［５６］対象が、対象において血清テストステロンレベルを低下させるのに効果的な量でゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／又はアンタゴニストで処置されない、［３８］～［５３］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００６９】

［５７］対象が、ブセレリン、リュープロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン及びトリプトレリンから選択される薬物で処置されない、［５６］に記載の方法。

【００７０】

［５８］対象が、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクス、及びレルゴリクスから選択される薬物で処置されない、［５６］に記載の方法。

【００７１】

［５９］対象が、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに対して感受性があるか、又はその他の形でアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに不耐性である、［５５］～［５８］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７２】

［６０］対象が、グルココルチコイド補充療法で処置されない、［５５］～［５９］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７３】

［６１］ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、例えば、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブを対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６０］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７４】

［６２］第１世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、プロキサルトアミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドを対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６１］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７５】

［６３］第２世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、アパルタミド、ダロルタミド又はエンザルタミド）を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６２］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７６】

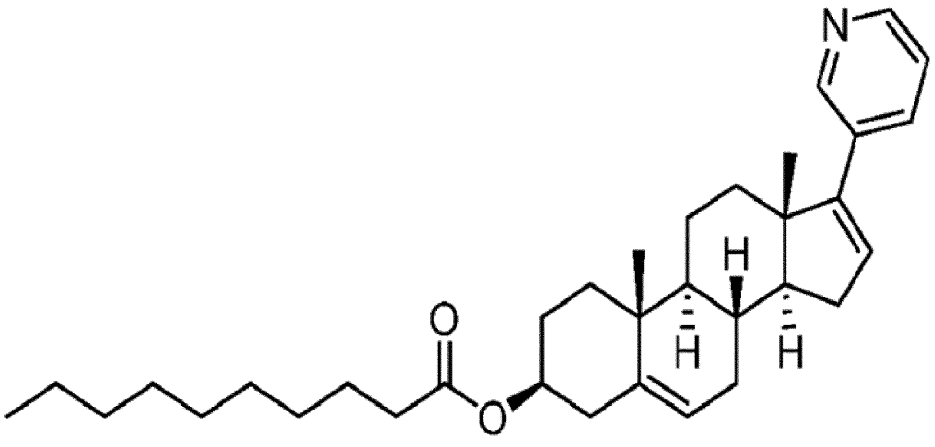
［６４］第３世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えばＮ末端ドメイン阻害剤）又はアンドロゲン受容体分解剤分子を、単独で又は１つ若しくは複数の第１世代若しくは第２世代アンドロゲン受容体アンタゴニストと組み合わせて、対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６３］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７７】

［６５］化学療法剤、例えばタキサンに基づく化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）又は白金に基づく化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６４］のいずれか一実施形態に記載の方法。

【００７８】
［６６］免疫療法を対象に投与するステップ、例えばシプリューセル－Ｔ、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗ＰＤ－１抗体、例えばペムブロリズマブ若しくはニボルマブ、若しくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えばアベルマブ若しくはアテゾリズマブ）、又は抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）などを投与するステップをさらに含む、［３８］～［６５］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００７９】
［６７］二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）療法、例えばブリナツモマブ又はソリトマブを対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６６］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８０】
［６８］キナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、オパガニブなどを対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６７］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８１】
［６９］骨保護剤（例えば、デノスマブ、ゾレドロン酸を対象に投与するステップをさらに含み、対象が、骨転移を伴う前立腺がん（例えば、ＣＲＰＣ）を有するとして特徴付けられる、［３８］～［６８］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８２】
［７０］１）抗ＩＬ２３標的化モノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ；２）セレニウム、例えば亜セレン酸ナトリウム；３）ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ２８１６１２６、又はタゼメトスタット；４）ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ；６）ブロモドメイン及びエクストラ末端ドメイン（ＢＥＴ）阻害剤、例えば、ＣＣＳ１４７７、ＩＮＣＢ０５７６４３、アロブレシブ、ＺＥＮ－３６９４、又はモリブレシブ（ＧＳＫ５２５７６２）；７）抗ＣＤ１０５抗体、例えば、ＴＲＣ１０５又はカロツキシマブ；８）ニクロサミド；９）Ａ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えば、ＡＺＤ４６３５；１０）ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＡＺＤ－８１８６、ブパルリシブ、又はダクトリシブ；１１）さらなる非ステロイド性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤、例えばセビテロネル；１２）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン；１３）ナビトクラクス；１４）ＨＳＰ９０阻害剤、例えば、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）；１５）ＨＳＰ２７阻害剤、例えば、ＯＧＸ－４２７；１６）５－アルファ－レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド；１７）メトホルミン；１８）ＡＭＧ－３８６；１９）デキストロメトルファン；２０）テオフィリン；２１）ヒドロキシクロロキン；並びに２２）レナリドミドから選択される治療剤を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［６９］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８３】
［７１］ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（アネクセレクト（ａｎｅｘｅｌｅｋｔｏ））阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、例えばＣＤＫ１、２、４、５、６、７、又は９阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩカッパＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１調節因子、レムールチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）調節因子、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）調節因子、ｃ－ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）調節因子、ビッグＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）調節因子、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）調節因子、及びその組合せから選択される１つ又は複数のキナーゼ調節因子を対象に投与するステップをさらに含む、［３８］～［７０］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８４】
［７２］対象が、医薬組成物を投与する前に、化学療法を未実施であるか、又はホルモ

ン療法を未実施である、［３８］～［７１］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８５】
［７３］対象が、前立腺摘除を受けていない、［３８］～［７２］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８６】
［７４］対象が、放射線療法、例えば、体幹部定位放射線療法、中性子照射で処置される、［３８］～［７３］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８７】
［７５］対象が、ラジウム２２３を投与される、［３８］～［７４］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００８８】
［７６］疾患又は障害が、乳がん、例えば、分子アポクリンＨＥＲ２陰性乳がん、転移性乳がん、例えばＥＲ＋転移性乳がん、ＥＲ＋及びＨＥＲ２陰性乳がん、ＡＲ＋トリプルネガティブ乳がんなどである、［３８］に記載の方法。
【００８９】
［７７］アロマターゼ阻害剤、例えばエクセメスタンを対象に投与するステップをさらに含む、［７６］に記載の方法。
【００９０】
［７８］疾患又は障害が、２１－ヒドロキシラーゼ欠損症に関連している、［３８］に記載の方法。
【００９１】
［７９］医薬組成物が、経口投与される、［３８］～［７８］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００９２】
［８０］医薬組成物が、１日１回から週に１回の範囲、例えば１日１回又は２日若しくは３日に１回、対象に投与される、［３８］～［７９］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００９３】
［８１］医薬組成物が、食事を伴って、又は食事を伴わずに、対象に投与される、［３８］～［８０］のいずれか一実施形態に記載の方法。
【００９４】
［８２］（ａ）デカン酸アビラテロン；（ｂ）脂質；及び（ｃ）非イオン性界面活性剤を含む、エマルジョンであって、エマルジョンの脂質相が、脂質に分散させたデカン酸アビラテロンを含み、デカン酸アビラテロンが、以下の構造：
【化４】



デカン酸アビラテロン

を有する、エマルジョン。
【００９５】
［８３］脂質が、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）を含む、［８２］に記載のエマルジョン。
【００９６】
［８４］脂質が、グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含む、［８２］又は［８３］に記載のエマルジョン。
【００９７】
［８５］脂質が、モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２若しくはラウログリコール（商標）９０）をさらに含む、［８２］～［８４］のいずれか一実施形態に記載のエマルジョン。
【００９８】
［８６］２つ以上、例えば２つ又は３つの非イオン性界面活性剤を含む、［８２］～［８５］のいずれか一実施形態に記載のエマルジョン。
【００９９】
［８７］非イオン性界面活性剤が、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）及び／又はオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む、［８２］～［８６］のいずれか一実施形態に記載のエマルジョン。
【０１００】
［８８］界面活性剤が、オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）及び／又はラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）をさらに含む、［８７］に記載のエマルジョン。
【０１０１】
［８９］［１］～［３７］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物を水と混合することにより製造された、エマルジョン。
【０１０２】
［９０］［１］～［３７］のいずれか一実施形態に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与することにより製造された、エマルジョン。
【０１０３】
［９１］それを必要とする対象の疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、有効量の［８２］～［９０］のいずれか一実施形態に記載のエマルジョンを対象に投与するステップを含み、疾患又は障害が、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及びグルココルチコイド過剰に起因する症候群から選択される、方法。
【０１０４】
[013]本開示の実施形態は、前立腺がんのような性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんの処置を含む性ホルモン依存性障害及び腫瘍学の分野における長期間の切実な必要性を満たすことができる。本開示の実施形態はまた、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症の処置の分野における長期間の切実な必要性も満たすことができる。本開示の実施形態は、新規な経口アビラテロンプロドラッグ製剤、経口アビラテロンプロドラッグ製剤の製造方法、経口アビラテロンプロドラッグ製剤を使用する処置の方法、及び前立腺がんを含む様々な障害に対する療法を必要とする対象への製剤の簡便な投与のためのキットを提供することにより、酢酸アビラテロンの先行技術の製剤（市販されている経口剤形を含む）の主要な短所及び欠点を克服することができる。
【０１０５】
[014]ゆえに、以下の本発明の詳細な説明をより良好に理解し、当技術分野への本貢献

がより良好に評価することができるように、特徴をむしろ広範に概説している。もちろん、以下にさらに記載される追加の特徴も存在する。実際に、上記の一般的な説明及び以下の詳細な説明の両方とも例示的で説明的であり、本開示のさらなる説明を提供することを意図することは理解すべきである。

【０１０６】

[015]本態様では、少なくとも１つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明が、以下の説明に記載されるか又は図面に図示される構造の詳細及び構成要素の配置に本出願を限定しないことは理解すべきである。本発明は、他の実施形態が可能であり、様々な手法で実施し、実行することが可能である。また、本明細書で利用される語法及び専門用語が説明を目的とし、限定するものと考えるべきではないと理解すべきである。

【０１０７】

[016]このように、当業者は、本開示が基づく概念が、本開示のいくつかの目的を実行するための他の製剤、方法、系、キット、及び組成物の設計のために基本として容易に利用することができることを理解する。したがって、本開示の精神及び範囲から逸脱しない範囲で、同等の構造が本開示に含まれることが重要である。

【０１０８】

[017]添付の図面は、さらなる理解を提供するために含まれ、本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成し、いくつかの実施形態を図示し、説明と共に原理を説明する。

【図面の簡単な説明】

【０１０９】

【図１】アンドロゲン、エストロゲン、グルココルチコイド、プロゲステロン、及びミネラルコルチコイドの合成でのＣＹＰ１７Ａ１阻害の効果を示す生化学経路を提示する。

【図２Ａ】形態Ａと名付けた、実施例１Ａで調製したデカン酸アビラテロン（或いは「ＡｂｉＤｅｃ」、「ＡＤＥＣ」、又は「ＡｂＤｅｃ」として本明細書で略記される）の固体形態の代表的なＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトラムを提示する。

【図２Ｂ】形態Ａと名付けた、実施例１Ａで調製したデカン酸アビラテロンの固体形態の代表的な示差走査熱量測定（ＤＳＣ）スペクトラムを示す。

【図２Ｃ】形態Ａと名付けた、実施例１Ａで調製したデカン酸アビラテロンの固体形態の代表的な熱重量分析（ＴＧＡ）を示す。

【図２Ｄ－１】形態Ｂでのデカン酸アビラテロンの代表的なＸＲＰＤスペクトラムを提示する。

【図２Ｄ－２】形態Ｂでのデカン酸アビラテロンの代表的なＸＲＰＤスペクトラムを提示する。

【図２Ｅ】形態Ｂでのデカン酸アビラテロンの代表的なＤＳＣスペクトラムを示す。

【図２Ｆ】形態Ｂでのデカン酸アビラテロンの代表的なＴＧＡを示す。

【図２Ｇ－１】形態Ｃでのデカン酸アビラテロンの代表的なＸＲＰＤスペクトラムを提示する。

【図２Ｇ－２】形態Ｃでのデカン酸アビラテロンの代表的なＸＲＰＤスペクトラムを提示する。

【図２Ｈ】形態Ｃでのデカン酸アビラテロンの代表的なＤＳＣスペクトラムを示す。

【図２Ｉ】形態Ｃでのデカン酸アビラテロンの代表的なＴＧＡを示す。

【図３】２つの異なる製剤中のデカン酸アビラテロンの経口投与に続く、血漿でのアビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿濃度を示すグラフを提示する。絶対値での最大Ｃ$_{max}$から最小Ｃ$_{max}$までの格付けは、以下の通りである：群２の処置からのアビラテロン、群３の処置からのアビラテロン、群２の処置からのデカン酸アビラテロン、及び群３の処置からのデカン酸アビラテロン。

【図４Ａ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）、製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くプロゲステロン（「Ｐｒｏｇ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。

【図４Ｂ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）の経口投与からの平均血漿濃度と比べた製剤１

（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くプロゲステロン（「Ｐｒｏｇ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図５Ａ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）、製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くコルチコステロン（「Ｃｏｒｔｉｃｏ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図５Ｂ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）の経口投与からの平均血漿濃度と比べた製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くコルチコステロン（「Ｃｏｒｔｉｃｏ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図６Ａ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）、製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くアンドロステンジオン（「Ａｎｄｒｏ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図６Ｂ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）の経口投与からの平均血漿濃度と比べた製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くアンドロステンジオン（「Ａｎｄｒｏ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図７Ａ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）、製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くテストステロン（「Ｔ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図７Ｂ】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）の経口投与からの平均血漿濃度と比べた製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続くテストステロン（「Ｔ」）の平均血漿濃度を示すグラフを提示する。
【図８】ビヒクル（群１又はＧｒｐ１）、製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続く黄体化ホルモンの平均血漿濃度を示すグラフを提示する。最後に観察した濃度（７２時間）に基づいた格付けは、以下の通りである：群２＞群３＞群１。
【図９】製剤１（群２又はＧｒｐ２）及び製剤２（群３又はＧｒｐ３）の経口投与に続く組織でのアビラテロンの平均組織濃度を示す棒グラフを提示する。
【詳細な説明】
【０１１０】
[039]広範な態様では、本開示は、新規な経口アビラテロンプロドラッグ製剤、それを必要とする対象での血清ステロイドホルモンレベルを調節するための方法、及びこのようなステロイドホルモンに関連する疾患又は障害を治療又は予防するための方法に関する。本開示の実施形態は、アビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロンを、対象に経口投与して、ＣＹＰ１７Ａ１活性の持続的阻害及び血清アンドロゲンレベルの低下を達成することができることに部分的に基づいている。
【０１１１】
[040]米国特許第１０，７９２，２９２Ｂ２号、並びに米国仮特許出願第６３／０７３，５０２号及び同６３／１４９，５５０号（各々の内容は、各々の全体を参照により本明細書に組み込まれる）で詳述される通り、デカン酸アビラテロンのようなアビラテロンプロドラッグの非経口投与は、多くの側面で既存の方法にわたって有利であり得、血清テストステロンの急速で持続的な低下、去勢の必要なし、経口酢酸アビラテロン製剤を使用する方法と比較して低い肝臓毒性又は肝臓毒性なし、生物学的利用能の改善、経口酢酸アビラテロン製剤に関連する食事効果の排除、丸剤負荷量の低減、より良好な患者の遵守、投薬頻度の低下、活性薬の持続的で安定な血液レベル、副作用に関連して低下し得るC_{max}の低下などを含むが、限定されない。
【０１１２】
[041]本明細書で論じられる通り、適切な脂質ベースの薬物送達システムで、デカン酸アビラテロンが、血清アンドロゲンレベルの低下のような血清ステロイドレベルの調節するためのアビラテロンの効果的な血漿濃度を達成する良好から優秀の生物学的利用能を伴って経口的に生物学的利用可能であり得ることが見出されている。これは、本明細書に記載されている様々な疾患又は障害、例えば本明細書に記載されている前立腺がんを処置す

るためにアビラテロンプロドラッグ、例えばアビラテロン親油性エステル、特にデカン酸アビラテロンを投与するための代替的な方法を提供する。

【０１１３】

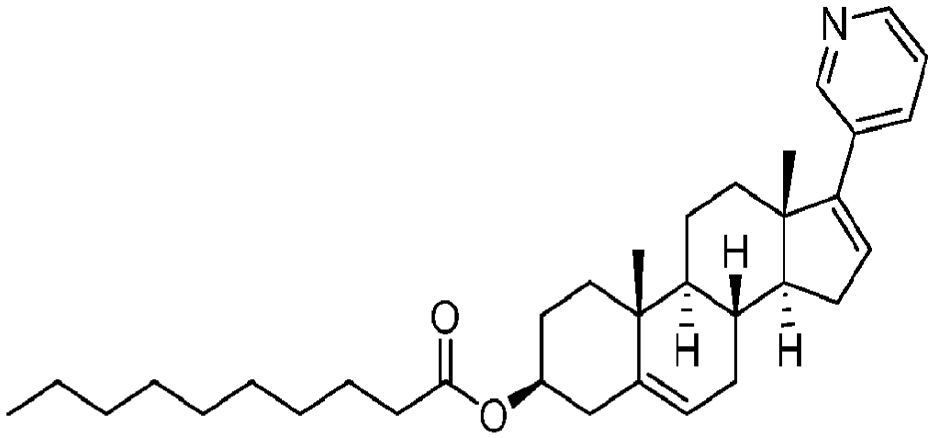
[042]したがって、様々な実施形態では、本開示は、新規な経口アビラテロンプロドラッグ製剤、テストステロンレベルの低下のような血清ステロイドホルモンレベルを調節するための方法、及び／又はこのようなステロイドにより媒介されるか、若しくは関連する疾患若しくは障害、例えば性ホルモン依存性若しくはアンドロゲン受容体誘発性がんを処置若しくは予防するための新規な方法を提供する。

【０１１４】

デカン酸アビラテロン製剤

[043]一部の実施形態では、本開示は、アビラテロンプロドラッグ、例えばアビラテロン親油性エステル、特に、以下の構造：

【化５】



デカン酸アビラテロン

を有するデカン酸アビラテロンを含む、様々な製剤を提供する。

【０１１５】

[044]典型的に、本明細書の医薬組成物は、（ａ）デカン酸アビラテロン；及び（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムを含み、デカン酸アビラテロンの経口送達用に製剤化されている。

【０１１６】

[045]本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、任意の脂質ベースのビヒクルを広く指し、デカン酸アビラテロンと製剤化される場合、ＣＹＰ１７Ａ１の阻害、様々なステロイドホルモンレベル、例えばアンドロゲン、エストロゲン、グルココルチコイド、プロゲステロン及びミネラルコルチコイドの調節、並びに／又は本明細書に記載される前立腺がんのような本明細書に記載される疾患若しくは障害の処置のために、アビラテロンの効果的な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを送達する経口投与に好適である。本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、自己分散型薬物送達システム、例えば自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムとして典型的に特徴付けることができる。典型的には、デカン酸アビラテロンは、脂質ベースの薬物送達システムに均一に分散又は溶解している。

【０１１７】

[046]一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物は、哺乳動物に経口投与する際、リンパ送達系を通してデカン酸アビラテロンの少なくとも一部を送達することが可能であるとして特徴付けられる。脂質ベースの薬物送達システムのリンパ送達は、初回通過代謝を迂回することができるので、より良好な全体の薬物動態プロファイルをもたらし得る。Ｐｕｎｊａｂｉら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｓｉｇｎ、２７：１９９２～１９９８頁（２０２１）；Ｂｏｒａら、Ｉｎｄｉａｎ Ｄｒｕｇｓ ５４（

０８）：５～２２頁（２０１７）；Ｐｏｕｔｏｎら、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６０：６２５～６３７頁（２００８）；及びＣｏｔｅら、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ １４４：１６～３４頁（２０１９）におけるリンパ送達の一般的な考察を参照されたい。実施例の節に示す通り、本明細書の例示的な経口製剤の単回投与は、ラット薬物動態試験において優秀な経口生物学的利用能を達成したが、循環するアンドロゲンレベル（アンドロステンジオン及びテストステロン）も強力に低下させ、プロゲステロンのレベルも上昇させる。理論に拘束されることを望まないが、本明細書のデカン酸アビラテロン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］）を含む医薬組成物の哺乳動物への経口投与の際、デカン酸アビラテロンの少なくとも一部がリンパ系を通して吸収されると考えられる。リンパ送達もまた、アビラテロンが、下顎及び腸間膜リンパ節において投薬の７２時間後に組織で検出されたことを示す本明細書の組織研究により支持される。

【０１１８】

[047]本明細書の医薬組成物は、カプセル剤（例えば、ソフトゲルカプセル剤）のような経口剤形の形態で典型的に製剤化されている。

【０１１９】

[048]本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］）はまた、以下のうちの１つ又は複数により典型的に特徴付けられる：（１）医薬組成物が、室温で安定して貯蔵されること；（２）デカン酸アビラテロンの回収が、医薬組成物をｉｎ ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること；及び（３）哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、本明細書に記載される前立腺がんのような本明細書に記載される疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であること。本明細書で使用される場合、「ｉｎ ｖｉｔｒｏ分散試験」は、本出願の実施例４に記載される手順にしたがった手順を使用すると理解すべきである。「安定して貯蔵される」とは、貯蔵条件で貯蔵期間、例えば室温で１か月以上（例えば、約１か月間、約３か月間、約６か月間、又はそれより長く）での貯蔵の際、医薬組成物が、（１）実質的に同じ量、例えば、貯蔵の開始時の８０～１２５％以内の量のデカン酸アビラテロンを有すること；（２）実質的に同じ量、例えば、貯蔵の開始時の８０～１２５％以内の量の不純物（全不純物及び／若しくは個別の不純物）を有すること；並びに／又は（３）実質的な物理的特性の変化がなく、例えば、水溶液の外観及び分散性は、貯蔵の開始と実質的に同じままであることを意味する。

【０１２０】

[049]好ましい実施形態では、本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］）は、ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える経口生物学的利用能を有し得る。経口生物学的利用能は、当業者により容易に決定することができる。ラットの経口生物学的利用能を決定するための例示的な方法は、本明細書の実施例の節に示される。

【０１２１】

脂質ベースの薬物送達システム

[050]本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、１つ又は複数の脂質及び１つ又は複数の界面活性剤を典型的に含む。好適な脂質及び界面活性剤並びにこれらの量は、薬学的使用に一般的に許容されるもの、例えば米国食品医薬品局からの不活性成分データベースに記載されるものを含む。本明細書の医薬組成物に対する特定の脂質及び界面活性剤は、デカン酸アビラテロンの溶解度、医薬組成物の安定性、添加剤の融和性、及び水溶液の医薬組成物の分散性などに基づいて典型的に選択することができる。例えば、一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、医薬組成物が、約１ｍｇ／ｇ～約２５０ｍｇ／ｇの濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解又は懸濁しているデカン酸アビラテロンを有し

得るように選択される。明らかに、２５０ｍｇ／ｇの濃度は、脂質ベースの薬物送達システムにおけるデカン酸アビラテロンの混合物各１グラムに対して、２５０ｍｇのデカン酸アビラテロンが存在することを意味する。本開示の他の箇所に記載される脂質ベースの薬物送達システムにおけるデカン酸アビラテロンの濃度も同様と理解すべきである。好ましくは、脂質及び界面活性剤は、医薬組成物が、約２０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇの濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを有し得るように選択される。一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、医薬組成物が、例えば１か月間、３か月間、６か月間、又はそれより長く、室温で安定して貯蔵されるように選択される。一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、医薬組成物が、室温で脂質ベースの薬物送達システムにデカン酸アビラテロンの溶液（或いは均一な混合物）を含み、溶液（或いは均一な混合物）が、１か月間、３か月間、６か月間、又はそれより長く室温で貯蔵した後、溶液のまま（或いは均一なまま）であり得る、すなわち、目に見える薬物及び／又は添加剤の結晶／沈殿を形成しないように選択される。一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、デカン酸アビラテロンの回収が、医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超える（例えば、５５％、６０％、７０％、８０％、９０％、若しくは最大で１００％、又は記載される値の間の任意の範囲となる）ように選択される。一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、本明細書に記載される前立腺がんのような本明細書に記載される疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であるように選択される。一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、ＣＹＰ１７Ａ１を阻害するために、アビラテロンの有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であるように選択される。一部の実施形態では、脂質及び界面活性剤は、本明細書の医薬組成物が、ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える、例えば、最大で６０％、７０％又はそれ以上の経口生物学的利用能を有し得るように選択される。

【０１２２】

[051]典型的に、脂質ベースの薬物送達システム用の脂質は、トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルを含む。脂質ベースの薬物送達システム用の界面活性剤は、１つ又は複数の非イオン性界面活性剤を典型的に含む。

【０１２３】

[052]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルを含む脂質；並びに（２）非イオン性界面活性剤のような界面活性剤を含む。界面活性剤は、本明細書に記載されているもののいずれかであり得、例えば、界面活性剤は、ポリグリセリルエステル及び／又はポリオキシグリセリドを含み得る。本明細書で使用されるトリグリセリド、モノグリセリド、及びジグリセリドは、脂肪酸のグリセロールのモノ、ジ、又はトリエステルとして理解されるべきであり、本明細書で使用されるプロピレングリコールエステルは、脂肪酸のプロピレングリコールのモノ又はジエステルとして理解されるべきであり、脂肪酸は、例えば飽和又は不飽和であり得る中鎖又は長鎖脂肪酸で典型的にあり得るが、限定されない。当業者は、中鎖脂肪酸が６～１２個の炭素の脂肪族尾部を含み、長鎖脂肪酸が１３～２１個の炭素の脂肪族尾部を含むことを理解しよう。トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、又はプロピレングリコールエステルの一部はまた、界面活性剤と考えられ得る。しかし、本明細書で使用される場合、明らかに、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムのための界面活性剤は、本明細書に定義されるトリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、又はプロピレングリコールエステルではない１つ又は複数の界面活性剤を要すると理解すべきである。脂質ベースの薬物送達システム又は本明細書の医薬組成物において界面活性剤の重量百分率を算出する場合、トリグリセ

リド、モノグリセリド、ジグリセリド、又はプロピレングリコールエステルではないこれらの界面活性剤のみ、別段指定されないか、又は内容から逆ではない限り、考慮されるべきである。

【０１２４】

[053]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステル；並びに（２）ポリグリセリルエステル及び／又はポリオキシグリセリドを含む界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、トリグリセリド及び界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、ジグリセリド及び界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、モノグリセリド及び界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、プロピレングリコールエステル及び界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）トリグリセリド並びにモノグリセリド、ジグリセリド、及びプロピレングリコールエステルから選択される１つ又は複数、並びに（２）界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）トリグリセリド及びプロピレングリコールエステル、並びに（２）界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）トリグリセリド、モノグリセリド、及びジグリセリド；並びに（２）界面活性剤を含む。一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及びプロピレングリコールエステル、並びに（２）界面活性剤を含む。好適なトリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、プロピレングリコールエステル、及び界面活性剤は、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれかを含む。

【０１２５】

[054]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）中鎖トリグリセリド；及び（２）界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤を含む。中鎖トリグリセリドは特に限定されない。例えば、一部の実施形態では、中鎖トリグリセリドは、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド、例えば商標名：ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９で市販されているものであり得る。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポリグリセリルエステル及び／又はポリオキシグリセリドを含む。

【０１２６】

[055]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、モノグリセリド及び／又はジグリセリドを含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、グリセロール／リノール酸グリセリル、例えば商標名：マイシン（登録商標）ＣＣで市販されている製品由来のものを含み、ジエステル画分が優勢である、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリドを有すると考えられる。

【０１２７】

[056]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、プロピレングリコールエステルを含む。好適なプロピレングリコールエステルは、例えばモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、商標名：カプムルＰＧ－８で販売）及び／又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、商標名：カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０で販売）を含む。

【０１２８】

[057]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）、並びに本明細書に記載されている界面活性剤を含む。

【０１２９】

[058]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）カプ

リル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）；（２）グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）；並びに本明細書に記載されている界面活性剤を含む。このような実施形態では（例えば、本明細書に記載されている適用可能な実施形態のいずれか、例えば本明細書の概要の節の［６］～［１６］及び［１９］～［３７］）、中鎖トリグリセリドのグリセロール／リノール酸グリセリルに対する重量比は、典型的に約５：１～１：５の範囲であり、より典型的に約２：１～約１：２の範囲であり、例えば約１．５：１、約１：１、約１：１．５、若しくは約１：２、又は記載される値の間の任意の範囲である。

【０１３０】

[059]一部の実施形態では、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムは、（１）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）；（２）モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）；並びに本明細書に記載されている界面活性剤を含む。このような実施形態では（例えば、本明細書に記載されている適用可能な実施形態のいずれか、例えば本明細書の概要の節の［８］～［１６］及び［２０］～［３７］）、中鎖トリグリセリドのモノカプリル酸プロピレングリコールに対する重量比は、典型的に約５：１～１：５の範囲であり、より典型的に約２：１～約１：２の範囲であり、例えば約１．５：１、約１：１、約１：１．５、若しくは約１：２、又は記載される値の間の任意の範囲である。

【０１３１】

[060]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムにおける界面活性剤は、ポリグリセロールエステルを含み得る。有用なポリグリセロールエステルは特に限定されず、脂肪酸及びグリセロールのホモポリマー、例えば三量体、四量体などから形成されるエステルを含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムにおける界面活性剤は、商標名：プルロールオレイックＣＣ４９７で市販されている、オレイン酸ポリグリセリル、例えばポリグリセリル－３ジオレエートを含み得る。ポリグリセリル－３ジオレエートとは、分子式：$C_{45}H_{84}O_9$若しくはＲ－Ｏ－（CH_2－ＣＨ（ＯＲ）－CH_2－Ｏ）$_3$－Ｒ（式中Ｒ＝Ｈ）、又はＣＯ－$C_{17}H_{33}$、ＣＡＳ番号：９００７－４８－１を有する主要な構成要素を含む、グリセリンのホモ三量体のジオレエートを指す。

【０１３２】

[061]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムにおける界面活性剤は、ポリオキシグリセリドを含み得る。有用なポリオキシグリセリドは特に限定されず、脂肪酸及びエトキシル化グリセロールから形成されるエステルを含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムにおける界面活性剤は、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール、例えば、商標名：コリフォールＲＨ４０で市販されているものを含み得る。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムにおける界面活性剤は、オレオイルポリオキシル－６グリセリド、例えば、商標名：ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳで市販されているものを含み得る。化学的に、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳは、モノ、ジ及びトリグリセリド、並びにオレイン酸（$C_{18:1}$）のＰＥＧ－６（ＭＷ３００）モノ及びジエステルを有し得る。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムにおける界面活性剤は、ラウロイルポリオキシル－６グリセリド、例えば、商標名：ラブラフィル（登録商標）２１３０ＣＳで市販されているものを含み得る。化学的に、ラブラフィル（登録商標）２１３０ＣＳは、モノ、ジ及びトリグリセリド、並びにラウリン酸（C_{12}）及びステアリン酸（C_{18}）のＰＥＧ－６（ＭＷ３００）モノ及びジエステルを有し得る。

【０１３３】

[062]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムのための界面活性剤は、（

１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；及び（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含み得る。本明細書の脂質ベースの薬物送達システムのための界面活性剤が、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール及びオレイン酸ポリグリセリル（例えば、本明細書に記載されている適用可能な実施形態のいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１２］～［１６］及び［２２］～［３７］）を含む場合、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロールのオレイン酸ポリグリセリルに対する重量比は、約５：１～１：５の範囲であり、より典型的に約２：１～約１：２の範囲であり、例えば約１．５：１、約１：１、若しくは約１：１．５、又は記載される値の間の任意の範囲である。

【０１３４】

[063]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムのための界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；及び（３）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含み得る。このような実施形態では（例えば、本明細書に記載されている適用可能な実施形態のいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１２］～［１６］及び［２３］～［３７］）、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロールのオレイン酸ポリグリセリルに対する重量比は、約５：１～１：５の範囲であり得、より典型的に約２：１～約１：２の範囲であり、例えば約１．５：１、約１：１、若しくは約１：１．５、又は記載される値の間の任意の範囲であり；ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロールのオレオイルポリオキシル－６グリセリドに対する重量比はまた、約５：１～１：５の範囲であり得、より典型的に約２：１～約１：２の範囲であり、例えば約１．５：１、約１：１、若しくは約１：１．５、又は記載される値の間の任意の範囲であり得る。

【０１３５】

[064]本明細書の脂質及び界面活性剤の組合せは特に限定されない。例えば、一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；並びに（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルから選択される１つ又は複数の脂質をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、プロピレングリコールエステル、例えばモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、モノ、ジ、及び／又はトリグリセリド、例えばグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$Ｃ_{18:2}$）及びオレイン酸（$Ｃ_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、第２のポリグリセリルエステル、例えばオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、ポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１３６】

[065]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；並びに（ｃ）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３

ジオレエート））を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルから選択される１つ又は複数の脂質をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、プロピレングリコールエステル、例えばモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、モノ、ジ、及び／又はトリグリセリド、例えばグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（Ｃ１８：２）及びオレイン酸（Ｃ１８：１）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、ポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１３７】

[066]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；並びに（ｃ）モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、第２のポリグリセリルエステル、例えばオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、ポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１３８】

[067]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；並びに（ｃ）グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（Ｃ１８：２）及びオレイン酸（Ｃ１８：１）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、第２のポリグリセリルエステル、例えばオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、ポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１３９】

[068]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；並びに（ｄ）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含み得る。

【０１４０】

[069]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレ

エート））；（ｄ）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含み得る。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）モノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０）を含み得る。

【０１４１】

[070]一部の具体的な実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含み得る。

【０１４２】

[071]脂質ベースの薬物送達システムの成分の重量百分率は特に限定されない。例えば、一部の実施形態では、トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～８０重量％（例えば、約１０重量％、２０重量％、３０重量％、４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、若しくは８０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量であり得、界面活性剤は、脂質ベースの薬物送達システムの約２０～９０重量％（例えば、約２０重量％、３０重量％、４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、８０重量％若しくは９０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約５０～８０重量％又は約４０～６０重量％）の量である。

【０１４３】

[072]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；並びに（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルから選択される１つ又は複数の脂質をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のプロピレングリコールエステル、例えばモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のモノ、ジ、及び／又はトリグリセリド、例えばグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン

酸（Ｃ１８：１）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量の第２のポリグリセリルエステル、例えばオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１４４】

[073]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；並びに（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、トリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルから選択される１つ又は複数の脂質をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のプロピレングリコールエステル、例えばモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のモノ、ジ、及び／又はトリグリセリド、例えばグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（Ｃ１８：２）及びオレイン酸（Ｃ１８：１）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１４５】

[074]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載さ

れる値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；並びに（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量の第２のポリグリセリルエステル、例えばオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１４６】

[075]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；並びに（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$C_{18:2}$）及びオレイン酸（$C_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、本明細書に記載されている１つ又は複数の界面活性剤をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量の第２のポリグリセリルエステル、例えばオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））をさらに含む。一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のポリオキシグリセリド、例えばオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）をさらに含む。

【０１４７】

[076]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％（例えば、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベー

スの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；並びに（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％（例えば、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含み得る。

【０１４８】

[077]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）及び／又はモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０）を含み得る。

【０１４９】

[078]一部の好ましい実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含み得る。

【０１５０】
[079]一部の具体的な実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約０～４０重量％（例えば、０重量％、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレオイルポリオキシル２グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$Ｃ_{１８：２}$）及びオレイン酸（$Ｃ_{１８：１}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含み得る。

【０１５１】
[080]一部の具体的な実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、実施例の節に記載されるビヒクルのいずれかを含み得る。

【０１５２】
[081]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、約３３重量％のラブラフィル１９４４ＣＳ、及び約３３重量％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９を有し得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。例えば、このような実施形態での約２０％は、１５％～２５％を意味する。

【０１５３】
[082]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、及び約６６重量％のラウログリコール９０を有し得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。

【０１５４】
[083]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、約１６重量％のラブラフィル１９４４ＣＳ、約３０重量％のマイシンＣＣ、及び約２０重量％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９を有し得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。

【０１５５】
[084]一部の実施形態では、脂質ベースの薬物送達システムは、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、約１６重量％のラブラフィル１９４４ＣＳ、約３０重量％のカプムルＰＧ－８、及び約２０重量％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９を有し得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。

【０１５６】
[085]ＵＳＰ（ＵＳ薬局方）、欧州薬局方（ＰｈＥｕｒ）、日本薬局方、及び中国薬局方を含む様々な薬局方で指定されるもののような、商標名が本明細書で使用される場合は

本出願の出願日の時点での商標名に関連する製品の仕様内に、又は、このような製品の一般名が利用可能である場合は本出願の出願日の時点でのこのような一般的な製品の仕様内にある任意の組成物を含むことを意味することを理解すべきである。

【０１５７】

デカン酸アビラテロン

[086]本明細書の医薬組成物は、約１ｍｇ／ｇ～約２５０ｍｇ／ｇ、約１０ｍｇ／ｇ、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、約１５０ｍｇ／ｇ、約２００ｍｇ／ｇ、約２５０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約１０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇ、約２０～１５０ｍｇ／ｇ、約３０～８０ｍｇ／ｇなどの範囲の濃度で、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムに分散している、例えば均一に分散又は溶解しているデカン酸アビラテロンを典型的に含む。一部の実施形態では、デカン酸アビラテロンは、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムに溶解している。

【０１５８】

[087]デカン酸アビラテロンは、その塩基形態で本明細書の医薬組成物に典型的に存在し、別段内容から明らかに逆ではない限り、このように理解されるべきである。しかし、一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物は、その塩基形態でデカン酸アビラテロン、及び／又はその薬学的に許容できる塩を含み得る。

【０１５９】

[088]本明細書の医薬（ｐｈａｒｍａｒｃｅｕｔｉｃａｌ）組成物のためのデカン酸アビラテロンは、典型的には、本明細書に記載されている実質的に純粋な形態である。例えば、本明細書の医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを脂質ベースの薬物送達システム及び任意選択の他の成分と混合することから典型的に調製することができる。一部の具体的な実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書に記載されている結晶形態、好ましくは結晶形態Ａであり、医薬組成物は、結晶形態（例えば、形態Ａ）を脂質ベースの薬物送達システム及び任意選択の他の成分と混合すること（例えば、溶解すること、懸濁すること、又はその他の形で混合物を形成すること）から調製することができる。

【０１６０】

[089]一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物のためのデカン酸アビラテロンは、例えば、重量、ＨＰＬＣ面積、又はその両方で８０％を超える、好ましくは９０％を超える（例えば、９５％超、９７％超、９８％超、９９％超、９９．５％超の）純度を有するような、実質的に純粋な形態である。一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物のためのデカン酸アビラテロンは、重量及び／又はＨＰＬＣ面積で約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、又は所定値の間の任意の範囲の純度により特徴付けることができる。例えば、一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物のためのデカン酸アビラテロンは、重量で約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、又は所定値の間の任意の範囲の純度により特徴付けることができる。一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物のためのデカン酸アビラテロンはまた、低い含有量、例えば１５０ｐｐｍ未満、１００ｐｐｍ未満、５０ｐｐｍ未満、又は１０ｐｐｍ未満のパラジウムを有するとして特徴付けることができる。一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物のためのデカン酸アビラテロンは、本明細書の表１に示す仕様に準じる（実施例１Ｂを参照されたい）。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを調製するための例示的な手順は、実施例の節に示す。デカン酸アビラテロンの純度を測定するのに好適なＨＰＬＣ法もまた、実施例の節に記載される。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、固体形態（例えば、本明細書に記載されている結晶形態、好ましくは形態Ａ、非晶質形態、若しくはその組合せ）、又は溶液、懸濁液、又は別の形態であり得る。誤解を避けるために、実質的に純粋なデカン酸アビラテロン及び１つ又は複数の他の成分（例えば、本明細書の概要の節の［３３］～［３７］による医薬組成物）を含む本明細書の医薬組成物は、本明細書の実質的に純

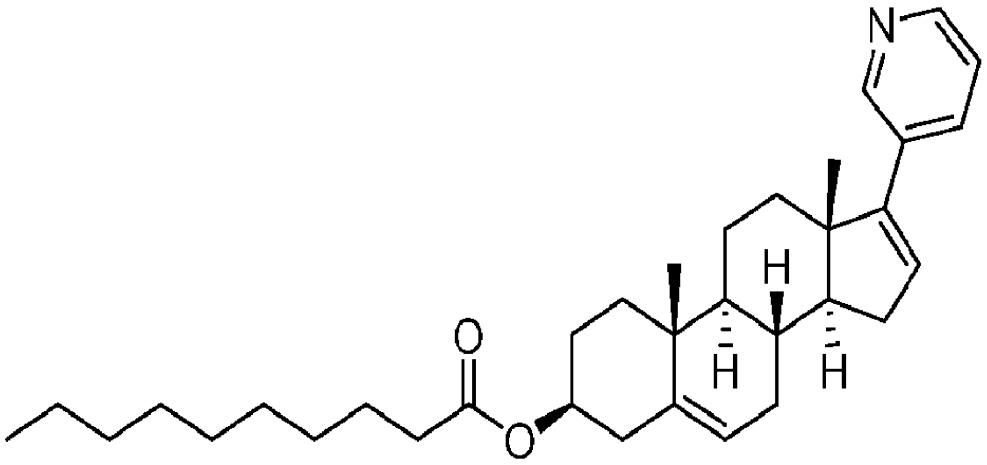
粋なデカン酸アビラテロンと１つ又は複数の他の成分との混合物として理解すべきであり、例えば、このような製剤は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを１つ又は複数の他の成分、例えば本明細書に記載されている脂質ベースの薬物送達システムと混合すること（例えば、溶解すること、懸濁すること、又はその他の形で混合物を形成すること）から直接又は間接的に得ることができる。

【０１６１】

実質的に純粋なデカン酸アビラテロン

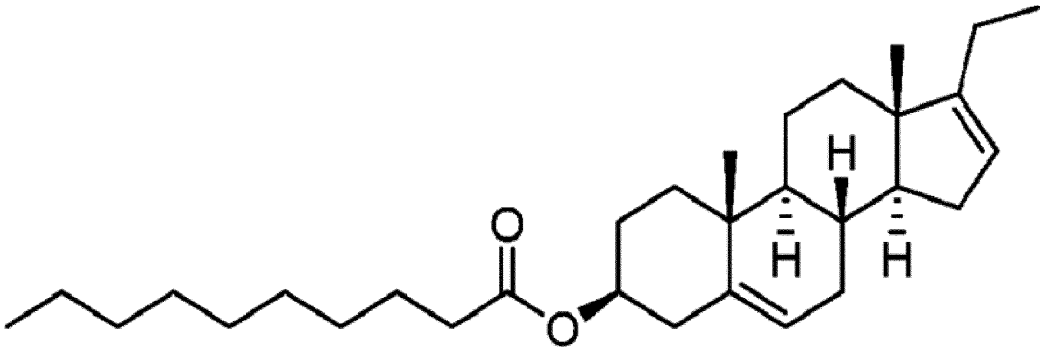
[090]一部の具体的な実施形態では、本明細書の医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、以下の式：

【化６】



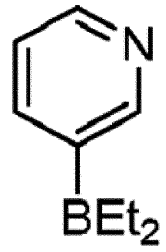
又はその薬学的に許容できる塩を有し、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムに分散又は溶解している。一部の実施形態では、医薬組成物は、その塩基形態で実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、脂質ベースの薬物送達システムに分散又は溶解している。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量で少なくとも９５％、好ましくは、少なくとも９８％、例えば約９８．５％、約９９％、約９９．５％、又はそれ以上の純度を有する。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量及び／又はＨＰＬＣ面積で約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、又は所定値の間の任意の範囲の純度により特徴付けることができる。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量で約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、又は所定値の間の任意の範囲の純度により特徴付けることができる。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンはまた、低い含有量、例えば１５０ｐｐｍ未満、１００ｐｐｍ未満、５０ｐｐｍ未満、又は１０ｐｐｍ未満のパラジウムを有するとして特徴付けることができる。アビラテロンは、パラジウム触媒による交差カップリング反応のステップで典型的に合成する。このように、利用可能なアビラテロンは、望ましくないレベルのパラジウム残渣を一般的に有し、粗デカン酸アビラテロンの製品に運ばれる可能性がある。本明細書に記載されている通り、本開示は、溶媒としてアセトン及び水、並びに活性炭での再結晶化のプロセスを使用することにより、実施例１Ｂにおいて５ｐｐｍ未満、特に３．７ｐｐｍにデカン酸アビラテロンのパラジウムの含有量を低減する可能性があることを示す。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書の表１に示す仕様に準じる（実施例１Ｂを参照されたい）。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、エチルプラステロンに由来する不純物を含む。例えば、一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、式：

【化７】



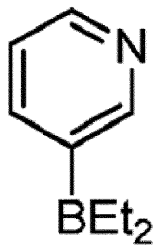
を有するエチルプラステロンデカノエートを含む。典型的に、存在する場合、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、２重量％未満、例えば１重量％未満、０．５重量％未満、例えば０．３重量％未満、０．２重量％未満、又は０．１重量％未満の量のエチルプラステロンデカノエートを含む。エチルプラステロンデカノエートの量は、本明細書に記載されているもののようなＨＰＬＣ法により容易に決定することができる。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンはまた、検出可能な量のエチルプラステロンデカノエートを含有することはない。アビラテロン出発物質は、高純度で市販の供給源から容易に利用可能である。交差カップリング反応で

【化８】



を使用して、アビラテロンに３－ピリジル基を導入するプロセスから得られるアビラテロン出発物質は、エチルプラステロンに最終的に変換され得る少量の不純物を含有し得る。一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、検出可能な量のエチルプラステロンを含まないアビラテロン出発物質、例えば、

【化９】



との交差カップリングを含まないプロセスから得られるものから調製することができる。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、固体形態、例えば本明細書に記載されている結晶形態であり得る。例えば、一部の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、結晶形態Ａであり得、以下のピーク：４．６、６．９、８．７、１７．５、１８．３、１８．６、１９．１、１９．６、及び２０．８、度２シータ、±０．２°のうちの１つ若しくは複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、若しくは９個）を有するＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトラム；約６９．０℃での開始温度を伴う吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）パターン；又はその組合せで特徴付けることができる。一

部の実施形態では、結晶形態Ａは、図２Ａに示すのと実質的に同じであるＸＲＰＤスペクトラムで特徴付けることができ、例えば、ＸＲＰＤスペクトラムは、それらの相対強度にかかわらず、図２Ａに示すピークに相当するそれぞれの回折角（度２シータ、±０．２°）でのピークを示す。一部の実施形態では、結晶形態Ａは、図２Ｂに示すのと実質的に同じであるＤＳＣスペクトラムで特徴付けることができる。

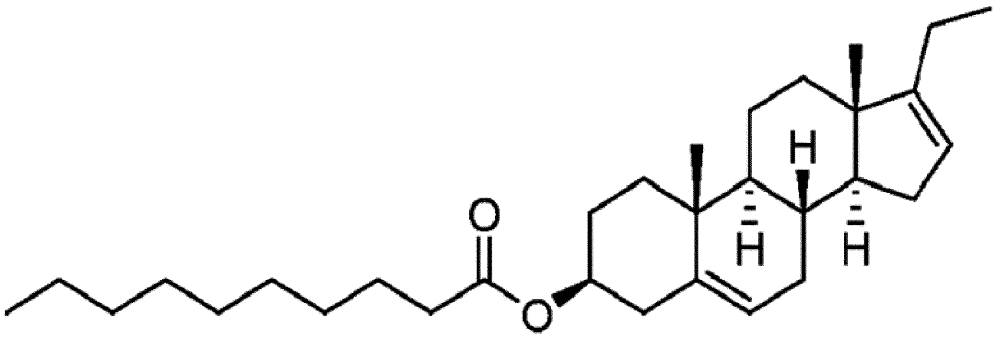
【０１６２】

[091]デカン酸アビラテロンを含む本明細書の医薬組成物は、典型的には、本明細書に記載されているような好適なビヒクル中のデカン酸アビラテロンの溶液又は懸濁液である。典型的には、溶液は、デカン酸アビラテロンの固体形態のうちの１つ又は複数、例えば結晶形態Ａ、Ｂ、及び／又はＣを好適なビヒクルに溶解又は懸濁することにより調製することができる。しかし、一部の実施形態では、医薬組成物はまた、デカン酸アビラテロンのうちの１つ又は複数の固体形態も含む。例えば、一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されている結晶形態Ａを含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されている結晶形態Ｂを含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されている結晶形態Ｃを含み得る。

【０１６３】

[092]一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物はまた、結晶形態Ａを含むデカン酸アビラテロンから調製することができる。一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物は、デカン酸アビラテロンの結晶形態Ａから調製することができ、ＸＲＰＤで、デカン酸アビラテロンの形態Ｂ及び形態Ｃを実質的に含まず、例えば検出可能な量の形態Ｂ及び形態Ｃを含まない。一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物は、デカン酸アビラテロンの結晶形態Ａから調製することができ、実質的に純粋として特徴付けられ、例えば、結晶形態Ａは、（１）５０ｐｐｍ未満、例えば１０ｐｐｍ未満のパラジウムの含有量を有すること；（２）重量で少なくとも９５％、好ましくは少なくとも９８％、例えば約９８．５％、約９９％、約９９．５％、若しくはそれ以上の純度を有すること；（３）式：

【化１０】



を有する１重量％未満（例えば、０．５重量％未満、例えば０．３重量％未満、０．２重量％未満、若しくは０．１重量％未満）のエチルプラステロンデカノエートを有すること；（４）表１に示す仕様に準じること、又は任意のその組合せとして特徴付けることができる。

【０１６４】

[093]一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物はまた、結晶形態Ｂを含むデカン酸アビラテロンから調製することができる。一部の実施形態では、結晶形態Ｂは、結晶形態Ａであり得、以下のピーク：４．４、６．６、１４．８、１６．４、１８．１、２１．６、及び２２．２、度２シータ、±０．２°のうちの１つ若しくは複数（例えば、１、２、３、４、５、６、若しくは７個）を有するＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトラム；それぞれ約６０．６℃及び約６４．９℃での開始温度を伴う２つの吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）パターン；又はその組合せで特徴付けることができる。一部の実施形態では、結晶形態Ｂは、ＦＩＧ．２Ｄに示すのと実質的に同じであるＸＲＰＤスペクト

ラムで特徴付けることができ、例えば、ＸＲＰＤスペクトラムは、それらの相対強度にかかわらず、ＦＩＧ．２Ｄに示すピークに相当するそれぞれの回折角（度２シータ、±０．２°）でのピークを示す。一部の実施形態では、結晶形態Ｂは、図２Ｅに示すのと実質的に同じであるＤＳＣスペクトラムで特徴付けることができる。結晶形態Ｂは、デカン酸アビラテロンを好適な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、２－プロパノール、又はヘプタンに溶解して溶液を形成すること、及び溶液を例えば約－１０℃～約－２０℃に冷却して結晶形態を形成することにより典型的に調製することができる。例示的な手順は、本明細書の実施例１Ｃに示す。

【０１６５】

[094]一部の実施形態では、本明細書の医薬組成物はまた、結晶形態Ｃを含むデカン酸アビラテロンから調製することができる。一部の実施形態では、結晶形態Ｃは、結晶形態Ａであり得、以下のピーク：４．９、６．３、１４．５、及び１５．３、度２シータ、±０．２°のうちの１つ若しくは複数を有するＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトラム；それぞれ約５８．７℃及び約６６．６℃での開始温度を伴う２つの吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）パターン；又はその組合せで特徴付けることができる。一部の実施形態では、結晶形態Ｃは、ＦＩＧ．２Ｇに示すのと実質的に同じであるＸＲＰＤスペクトラムで特徴付けることができ、例えば、ＸＲＰＤスペクトラムは、それらの相対強度にかかわらず、ＦＩＧ．２Ｇに示すピークに相当するそれぞれの回折角（度２シータ、±０．２°）でのピークを示す。一部の実施形態では、結晶形態Ｃは、図２Ｈに示すのと実質的に同じであるＤＳＣスペクトラムで特徴付けることができる。結晶形態Ｃは、デカン酸アビラテロンを好適な溶媒、例えばエタノールと２－ブタノンとの１：１の混合物に溶解し、蒸発などにより溶媒の量を低減して、結晶形態を形成することにより典型的に調製することができる。例示的な手順は、本明細書の実施例１Ｃに示す。

【０１６６】

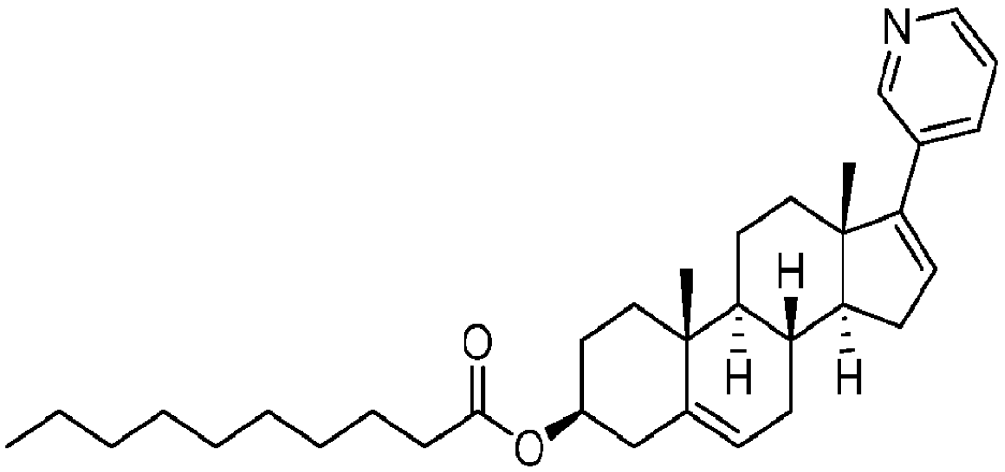
非イオン性界面活性剤を含む医薬組成物

[095]本明細書の医薬組成物は、本明細書に記載されている脂質ベースの薬物送達システムのいずれかに溶解しているデカン酸アビラテロンを典型的に含む。

【０１６７】

[096]一部の実施形態では、本開示はまた、約１０ｍｇ／ｇ～約１５０ｍｇ／ｇ（例えば、約１０ｍｇ／ｇ、２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、約１５０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の範囲の濃度で、脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物を提供し、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～８０重量％の量の脂質；及び（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～９０重量％の量の１つ又は複数の非イオン性界面活性剤を含み、デカン酸アビラテロンは、以下の構造：

【化１１】



デカン酸アビラテロン

を有する。

【０１６８】

[097]典型的に、脂質の１つ又は複数の非イオン性界面活性剤に対する重量比は、約５：１～１：５の範囲であり、より典型的に約２：１～約１：２であり、例えば約２：１、約１．５：１、約１：１、約１：１．５、約１：２、又は記載される値の間の任意の範囲である。

【０１６９】

[098]好適な脂質は、特に限定されず、本明細書に記載されているトリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルのいずれかを含み得る。

【０１７０】

[099]好適な非イオン性界面活性剤はまた、特に限定されず、本明細書に記載されているもののいずれかを含み得る。

【０１７１】

[0100]例えば、一部の実施形態では、脂質は、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、モノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）、並びにグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）、並びにモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含み得る。カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド、グリセロール／リノール酸グリセリル、モノカプリル酸プロピレングリコール、並びにモノラウリン酸プロピレングリコールの好適な量、比、又は重量パーセントは、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれかを含む。

【０１７２】

[0101]典型的には、脂質ベースの薬物送達システムは、２つ以上、例えば２つ又は３つの非イオン性界面活性剤を含む。例えば、一部の実施形態では、１つ又は複数の非イオ

ン性界面活性剤は、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）及び／又はオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む。一部の実施形態では、１つ又は複数の非イオン性界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；及び（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む。一部の実施形態では、１つ又は複数の非イオン性界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；及び（３）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含む。一部の実施形態では、１つ又は複数の非イオン性界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；及び（３）ラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）を含む。ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール、オレイン酸ポリグリセリル、オレオイルポリオキシル－６グリセリド及びラウロイルポリオキシル－６グリセリドの好適な量、比、又は重量パーセントは、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれかを含む。

【０１７３】

[0102]一部の具体的な実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％（例えば、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；並びに（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約２０～４０重量％（例えば、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含む。

【０１７４】

[0103]一部の具体的な実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約

２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含む。

【０１７５】

[0104]一部の具体的な実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のモノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０）を含む。

【０１７６】

[0105]一部の具体的な実施形態では、医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇの範囲（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の濃度で脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、脂質ベースの薬物送達システムは、（ａ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載

される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のカプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド；（ｂ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（ｃ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～３０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲）の量のオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；（ｄ）脂質ベースの薬物送達システムの約０～４０重量％（例えば、０重量％、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のオレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）；並びに（ｅ）脂質ベースの薬物送達システムの約１０～４０重量％（例えば、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば約２０～４０重量％又は１０～３０重量％など）の量のグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ、主にリノール酸（$Ｃ_{18:2}$）及びオレイン酸（$Ｃ_{18:1}$）のモノ、ジ及びトリグリセリド、ジエステル画分が優勢である）を含む。

【０１７７】

[0106]一部の具体的な実施形態では、医薬組成物は、本明細書の実施例のいずれかに記載されるビヒクルに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、例えば、実施例２及び３を参照されたい。

【０１７８】

[0107]一部の実施形態では、医薬組成物は、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、約３３重量％のラブラフィル１９４４ＣＳ、及び約３３重量％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９を有する脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。デカン酸アビラテロンは、脂質ベースの薬物送達システム中のデカン酸アビラテロンの約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇ（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の範囲の濃度、最大で最大溶解度で典型的に溶解している。

【０１７９】

[0108]一部の実施形態では、医薬組成物は、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、及び約６６重量％のラウログリコール９０を有する脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。デカン酸アビラテロンは、脂質ベースの薬物送達システム中のデカン酸アビラテロンの約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇ（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の範囲の濃度、最大で最大溶解度で典型的に溶解している。

【０１８０】

[0109]一部の実施形態では、医薬組成物は、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、約１６重量％のラブラフィル１９４４ＣＳ、約３０重量％のマイシンＣＣ、及び約２０重量％

のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９を有する脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。デカン酸アビラテロンは、脂質ベースの薬物送達システム中のデカン酸アビラテロンの約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇ（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の範囲の濃度、最大で最大溶解度で典型的に溶解している。

【０１８１】

[0110]一部の実施形態では、医薬組成物は、脂質ベースの薬物送達システムの約２０重量％のコリフォールＲＨ４０、約１４重量％のプルロールオレイックＣＣ４９７、約１６重量％のラブラフィル１９４４ＣＳ、約３０重量％のカプムルＰＧ－８、及び約２０重量％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９を有する脂質ベースの薬物送達システムに溶解しているデカン酸アビラテロンを含み得、「約」とは、記載される値の２５％以内を指す。デカン酸アビラテロンは、脂質ベースの薬物送達システム中のデカン酸アビラテロンの約２０ｍｇ／ｇ～約１２０ｍｇ／ｇ（例えば、約２０ｍｇ／ｇ、約３０ｍｇ／ｇ、約４０ｍｇ／ｇ、約５０ｍｇ／ｇ、約６０ｍｇ／ｇ、約７０ｍｇ／ｇ、約８０ｍｇ／ｇ、約９０ｍｇ／ｇ、約１００ｍｇ／ｇ、約１２０ｍｇ／ｇ、又は記載される値の間の任意の範囲、例えば、約３０～８０ｍｇ／ｇ又は約３０～１００ｍｇ／ｇなど）の範囲の濃度、最大で最大溶解度で典型的に溶解している。

【０１８２】

[0111]医薬組成物は、カプセル剤（例えば、ソフトゲルカプセル剤）の形態のような経口投与用に典型的に製剤化され得る。

【０１８３】

[0112]本明細書に記載されている実施形態のいずれかでは、指定されないか、又は別段内容から逆ではない限り、本明細書の医薬組成物はまた、以下のうちの１つ又は複数により特徴付けられる：（１）医薬組成物が、室温で安定して貯蔵されること；（２）デカン酸アビラテロンの回収が、医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること（例えば、５５％、６０％、７０％、８０％、９０％、若しくは最大で１００％、又は記載される値の間の任意の範囲）；及び（３）哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、本明細書に記載される前立腺がんのような本明細書に記載される疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であること。例えば、一部の実施形態では、医薬組成物は、例えば１か月間、３か月間、６か月間、又はそれより長く、室温で安定して貯蔵される。一部の実施形態では、医薬組成物は、室温で溶液を含み、溶液は、１か月間、３か月間、６か月間、又はそれより長く室温で貯蔵した後、溶液のままであり得る、すなわち、目に見える薬物及び／又は添加剤の結晶／沈殿を形成しない。一部の実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アビラテロンの回収が、医薬組成物をｉｎ　ｖｉｔｒｏ分散試験を使用して評価する場合に５０％を超えること（例えば、５５％、６０％、７０％、８０％、９０％、若しくは最大で１００％、又は記載される値の間の任意の範囲）を特徴とする。一部の実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、本明細書に記載される前立腺がんのような本明細書に記載される疾患又は障害を治療するために、アビラテロンの治療的に有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であることを特徴とする。一部の実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物に経口投与する際、医薬組成物が、例えば、ＣＹＰ１７Ａ１を阻害するために、アビラテロンの有効な血漿濃度を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを哺乳動物に送達することが可能であることを特徴とする。

【０１８４】

[0113]本明細書に記載されている実施形態のいずれかでは、指定されないか、又は別

段内容から逆ではない限り、医薬組成物はまた、ラットで試験する場合、アビラテロン血漿濃度プロファイルに基づいて３０％を超える、例えば、最大で６０％、７０％又はそれ以上の経口生物学的利用能により特徴付けることができる。

【０１８５】

[0114]本明細書に記載されている実施形態のいずれかでは、指定されないか、又は別段内容から逆ではない限り、医薬組成物は、自己分散型薬物送達システム、例えば自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムであり得る。

【０１８６】

[0115]本明細書に記載されている実施形態のいずれかでは、指定されないか、又は別段内容から逆ではない限り、医薬組成物は、哺乳動物に経口投与する際、デカン酸アビラテロンの少なくとも一部が、リンパ系を通して吸収されていることを特徴とし得る。

【０１８７】

医薬組成物を調製する方法

[0116]一部の実施形態では、本開示はまた、デカン酸アビラテロン及び本明細書に記載されている脂質ベースの薬物送達システムを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載されている適用可能な実施形態のいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］）を調製する方法も提供する。方法は、デカン酸アビラテロン（例えば、本明細書に記載されている実質的に純粋なデカン酸アビラテロンのいずれか、デカン酸アビラテロンの結晶形態、例えば形態Ａ、Ｂ、又はＣ）を脂質ベースの薬物送達システム（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか）と混合するステップ、例えば溶解するステップを典型的に含む。混合の特定の配列は、典型的に重要ではない。例えば、禁止されていないが、最初にデカン酸アビラテロンと混合する前に脂質ベースの薬物送達システムを調製することを必要としない。一部の実施形態では、デカン酸アビラテロンは、脂質ベースの薬物送達システムの他の構成要素と混合する前に脂質ベースの薬物送達システムのうちの１つ又は複数の構成要素と混合する、例えば溶解することができる。デカン酸アビラテロン及び脂質ベースの薬物送達システムの量は、本明細書に記載されているもののいずれかを含む。

【０１８８】

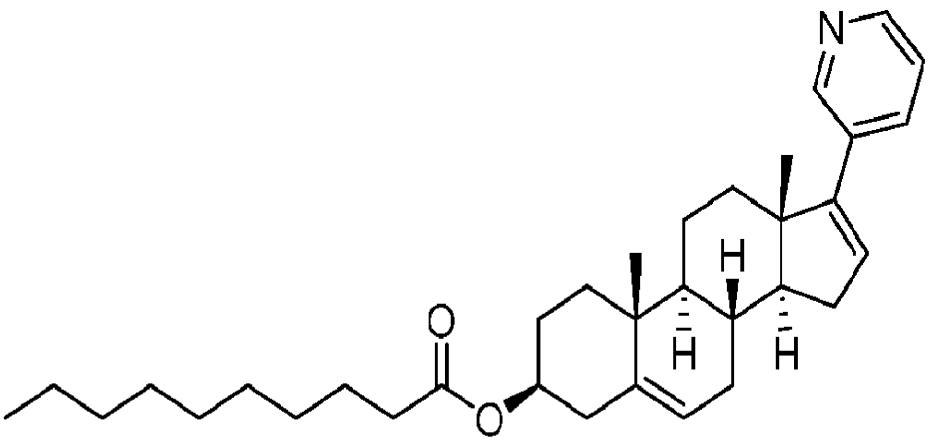
エマルジョン

[0117]一部の実施形態では、本開示はまた、デカン酸アビラテロンを含むエマルジョンを提供する。一部の実施形態では、エマルジョンはまた、本明細書に記載されている医薬組成物と考えることができ、必要とする対象に経口投与することができる。

【０１８９】

[0118]一部の実施形態では、エマルジョンは、（ａ）デカン酸アビラテロン；（ｂ）脂質；及び（ｃ）非イオン性界面活性剤を含み得、エマルジョンの脂質相は、脂質に分散させたデカン酸アビラテロンを含み、デカン酸アビラテロンは、以下の構造：

【化１２】



デカン酸アビラテロン

を有する。
【０１９０】
[0119]典型的には、脂質の非イオン性界面活性剤に対する重量比は、約５：１～１：５の範囲であり、より典型的に約２：１～約１：２であり、例えば約２：１、約１．５：１、約１：１、約１：１．５、約１：２、又は記載される値の間の任意の範囲である。
【０１９１】
[0120]好適な脂質は、特に限定されず、本明細書に記載されているトリグリセリド、モノグリセリド、ジグリセリド、及び／又はプロピレングリコールエステルのいずれかを含み得る。
【０１９２】
[0121]好適な非イオン性界面活性剤はまた、特に限定されず、本明細書に記載されているもののいずれかを含み得る。
【０１９３】
[0122]例えば、一部の実施形態では、脂質は、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、グリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、モノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、モノラウリン酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－１２、又はラウログリコール（商標）９０）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）、並びにグリセロール／リノール酸グリセリル（例えば、マイシン（登録商標）ＣＣ）を含み得る。一部の実施形態では、脂質は、カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド（例えば、ラブラファック（商標）リポファイルＷＬ１３４９）、並びにモノカプリル酸プロピレングリコール（例えば、カプムルＰＧ－８）を含み得る。カプリル酸（Ｃ８）及びカプリン酸（Ｃ１０）の中鎖トリグリセリド、グリセロール／リノール酸グリセリル、モノカプリル酸プロピレングリコール、並びにモノラウリン酸プロピレングリコールの好適な量、比、又は重量パーセントは、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれかを含む。
【０１９４】
[0123]典型的には、エマルジョンは、２つ以上、例えば２つ又は３つの非イオン性界面活性剤を含む。例えば、一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）及び／又はオレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；及び（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））を含む。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；及び（３）オレオイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル（登録商標）Ｍ１９４４ＣＳ）を含む。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、（１）ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール（例えば、コリフォールＲＨ４０）；（２）オレイン酸ポリグリセリル（例えば、プルロールオレイックＣＣ４９７（ポリグリセリル－３ジオレエート））；及び（３）ラウロイルポリオキシル－６グリセリド（例えば、ラブラフィル２１３０）を含む。ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール、オレイン酸ポリグリセリル、オレオイルポリオキシル－６グリセリド及びラウロイルポリオキシル－６グリセリドの好適な量、比、又は重量パーセントは、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれかを含む。
【０１９５】

[0124]一部の実施形態では、本開示はまた、デカン酸アビラテロン及び本明細書の脂質ベースの薬物送達システム（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［１］～［３７］）を含む医薬組成物を水と混合することにより産生される、エマルジョンも提供する。

【０１９６】

[0125]一部の実施形態では、本開示はまた、デカン酸アビラテロン及び本明細書の脂質ベースの薬物送達システム（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［１］～［３７］）を含む医薬組成物を哺乳動物に投与することにより産生される、エマルジョンも提供する。

【０１９７】

アビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物

[0126]本明細書の実施形態の多くが、特にデカン酸アビラテロンを指向しているが、本開示はまた、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムにおいてアビラテロンプロドラッグ（デカン酸アビラテロンを含む）の経口製剤を企図する。例えば、一部の実施形態では、経口アビラテロンプロドラッグ製剤は、本明細書の脂質ベースの薬物送達システムにおいて、アビラテロン親油性エステル、例えば、アビラテロンの酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（吉草酸エステル）ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクレート（ｂｕｃｉｃｌａｔｅ）、シクロヘキサンカルボキシレート、プロピオン酸フェニル、カプロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオネート、オクタン酸エステル、ノナン酸エステル、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、又はヘキサデカン酸エステルを含み得る。

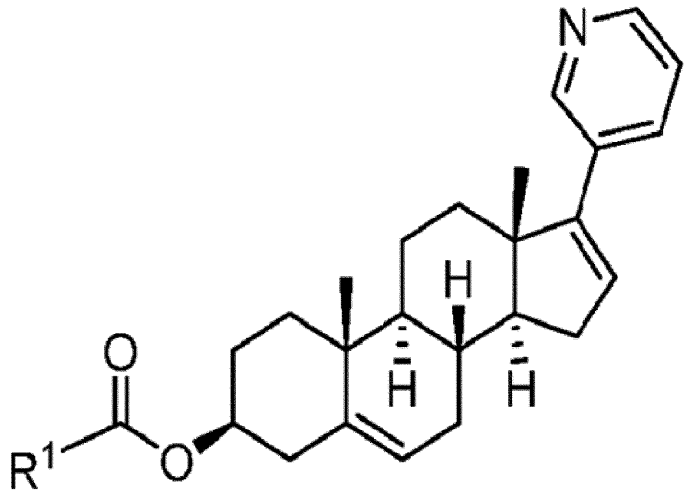
【０１９８】

[0127]他の好適なアビラテロンプロドラッグは、米国特許第１０，７９２，２９２Ｂ２号並びに米国仮特許出願第６３／０７３，５０２号及び同６３／１４９，５５０号に記載されるもののいずれかを含み、各々の内容は、その全体を参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９９】

[0128]例えば、一部の実施形態では、医薬組成物は、式Ｉのアビラテロンプロドラッグ：

【化１３】

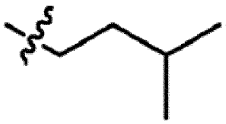


式Ｉ

（式中、R^1は、R^{10}、$O-R^{10}$、又はNHR^{10}であり、R^{10}は、$C_{7\sim30}$アルキル；$C_{7\sim30}$アルケニル；$C_{7\sim30}$アルキニル；シクロアルキルで置換し、典型的に

５～１６の総数の炭素を有するアルキル；フェニルで置換し、典型的に７～１６の総数の炭素を有するアルキル；１つ又は複数のアルキルで任意選択で置換し、５～１６の総数の炭素を典型的に有するシクロアルキル；並びに

【化１４】



のような分岐鎖Ｃ５又はＣ６アルキルから選択される）
又はその薬学的に許容できる塩を含み得る。

【０２００】

[0129]一部の実施形態では、R^{10}は、$C_{7～30}$アルキルである。本明細書で使用される場合、明らかに置換されていると記載されない限り、アルキルは、非置換として理解されるべきである。しかし、アルキルは、直鎖又は分岐鎖のいずれかであり得る。一部の実施形態では、R^{10}は、直鎖$C_{7～30}$アルキルであり得る。一部の実施形態では、R^{10}は、分岐鎖$C_{7～30}$アルキルであり得る。一部の実施形態では、R^{10}は、直鎖$C_{7～16}$アルキルであり、例えば、R^{10}は、式－$(CH_2)_n$－CH_3を有し得、ｎは、６～１５の整数（例えば、６～１２、例えば６、７、８、９、１０、１１、又は１２）である。一部の実施形態では、R^{10}は、分岐鎖$C_{7～16}$アルキルであり得る。

【０２０１】

[0130]一部の実施形態では、R^{10}はまた、シクロアルキルで置換したアルキルであり得る。典型的には、このような実施形態では、R^{10}は、５～１６の総数の炭素を有する、すなわち、アルキル部分及びシクロアルキル部分からの炭素の総数は５～１６である。シクロアルキルは、典型的に非置換である。しかし、一部の実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で、例えば、１つ又は２つの低級アルキル（例えば、$C_{1～4}$アルキル）で置換され得る。一部の実施形態では、R^{10}は、$C_{3～6}$シクロアルキルで置換したアルキルであり得、６～１２の総数の炭素を典型的に有する。一部の実施形態では、R^{10}は、$C_{3～6}$シクロアルキルで置換した直鎖アルキルであり得、例えば、R^{10}は、式－$(CH_2)_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、又は６）であり、Ｃｙは、$C_{3～6}$シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル）である。一部の実施形態では、R^{10}は、式－$(CH_2)_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１又は２であり、Ｃｙは、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R^{10}はまた、$C_{3～6}$シクロアルキルで置換した分岐鎖アルキル（例えば、分岐鎖$C_{2～6}$）であり得る。本明細書で使用される場合、分岐鎖Ｃ２アルキルは、１，１－二置換エチル基、例えば、－ＣＨ（CH_3）－Ｃｙとして理解されるべきである。

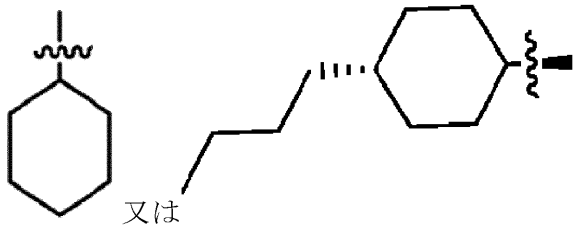
【０２０２】

[0131]一部の実施形態では、R^{10}はまた、フェニルで置換したアルキルであり得る。典型的には、このような実施形態では、R^{10}は、７～１６の総数の炭素を有する、すなわち、アルキル部分及びフェニル部分からの炭素の総数は５～１６である。一部の実施形態では、R^{10}は、フェニルで置換した直鎖アルキルであり得、例えば、R^{10}は、式－$(CH_2)_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、又は６）であり、Ｃｙはフェニルである。一部の実施形態では、R^{10}は、式－$(CH_2)_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１又は２であり、Ｃｙはフェニルである。一部の実施形態では、R^{10}はまた、フェニルで置換した分岐鎖アルキル（例えば、分岐鎖$C_{2～6}$）であり得る。フェニルは、典型的に非置換である。しかし、一部の実施形態では、フェニルは、例えば、１つ又は２つの低級アルキル（例えば、$C_{1～4}$アルキル）で任意選択で置換され得る。

【０２０３】

[0132]一部の実施形態では、R^{10}は、１つ又は複数のアルキルで任意選択で置換したシクロアルキルであり得る。このような実施形態では、R^{10}は、５～１６の総数の炭素を典型的に有する、すなわち、シクロアルキル及びその任意選択の置換基の炭素の総数は５～１６である。一部の実施形態では、R^{10}は、非置換か又は$C_{1～4}$アルキルで置換したかのいずれかの$C_{3～6}$シクロアルキルであり得る。一部の具体的な実施形態では、R^{10}は、

【化１５】

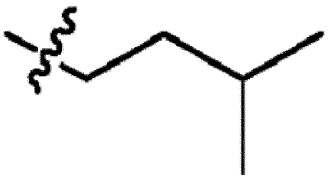


であり得る。

【０２０４】

[0133]一部の実施形態では、R^{10}は、分岐鎖Ｃ５又はＣ６アルキルであり得る。一部の実施形態では、R^{10}は、

【化１６】



であり得る。他の分岐鎖Ｃ５又はＣ６アルキルもまた好適である。

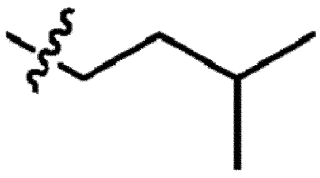
【０２０５】

[0134]一部の実施形態では、R^{10}は、$C_{7～30}$アルケニル又は$C_{7～30}$アルキニルのような不飽和脂肪族基であり得る。

【０２０６】

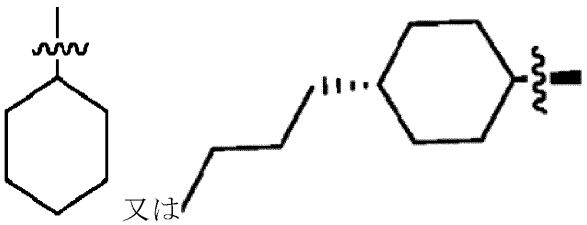
[0135]一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、アビラテロンのエステルであり、例えば、R^{1}はR^{10}であり、R^{10}は本明細書に定義される。一部の実施形態では、式ＩのR^{1}は、$C_{7～16}$アルキル、例えば、$-(CH_2)_n-CH_3$の式を有するアルキルであり得、ｎは、６～１２の整数（例えば６、７、８、９、１０、１１、又は１２）である。一部の実施形態では、式ＩのR^{1}は、式$-(CH_2)_n-Cy$で表され、ｎは１～６の整数であり、ＣｙはＣ$_{3～6}$シクロアルキル又はフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、ｎは１又は２であり得、Ｃｙは、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はフェニルである。一部の実施形態では、式ＩのR^{1}は、

【化１７】



であり得る。一部の具体的な実施形態では、式ＩのR^{1}は、

【化１８】



であり得る。Ｒ１に対する他の好適な基は、本明細書に定義されるＲ１０のいずれかを含む。

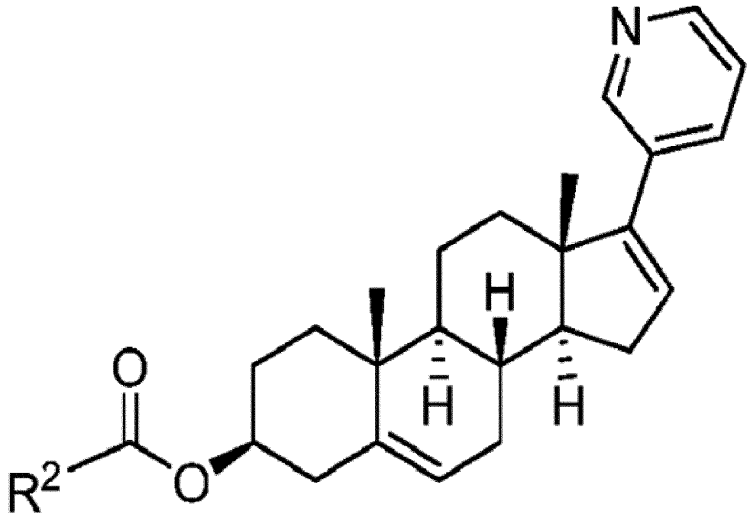
【０２０７】

[0136]一部の実施形態では、式ＩのＲ１はまた、Ｏ－Ｒ１０又はＮＨＲ１０であり得、Ｒ１０は、本明細書に定義される。

【０２０８】

[0137]一部の実施形態では、医薬組成物は、式ＩＩの化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含み得る。

【化１９】



式ＩＩ

（式中、Ｒ２は、本明細書に定義される）

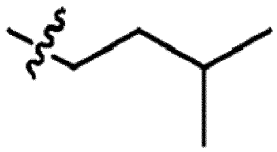
【０２０９】

[0138]一部の実施形態では、Ｒ２は、式ＩＩの化合物がエステル、カルバメート、又はアビラテロンのカルバメートであるように選択することができる。一部の実施形態では、Ｒ２は、Ｒ２０、Ｏ－Ｒ２０、又はＮＨＲ２０であり、Ｒ２０は、Ｃ１～３０アルキル；Ｃ２～３０アルケニル；Ｃ２～３０アルキニル；シクロアルキルで置換し、典型的に４～３０の総数の炭素を有するアルキル；フェニルで置換し、典型的に７～３０の総数の炭素を有するアルキル；並びに１つ又は複数のアルキルで任意選択で置換し、３～３０の総数の炭素を典型的に有するシクロアルキルから選択される。

【０２１０】

[0139]一部の実施形態では、Ｒ２０は、Ｃ１～１６アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ２０は、直鎖Ｃ１～１６アルキルであり得る。一部の実施形態では、Ｒ２０は、分岐鎖Ｃ３～１６アルキルであり得る。一部の実施形態では、Ｒ２０は、分岐鎖Ｃ５又はＣ６アルキルであり得る。一部の実施形態では、Ｒ２０は、

【化２０】



であり得る。一部の実施形態では、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－CH_3を有し得、ｎは、０～１２の整数（例えば、６～１２、例えば６、７、８、９、１０、１１、又は１２）である。

【０２１１】

[0140]一部の実施形態では、R^{20}はまた、シクロアルキルで置換したアルキルであり得る。典型的には、このような実施形態では、R^{20}は、４～３０、例えば５～１６の総数の炭素を有する（すなわち、アルキル部分及びシクロアルキル部分からの炭素の総数は５～１６である）。シクロアルキルは、典型的に非置換である。しかし、一部の実施形態では、シクロアルキルは、例えば、１つ又は２つの低級アルキル（例えば、$C_{1～4}$アルキル）で任意選択で置換され得る。一部の実施形態では、R^{20}は、$C_{3～6}$シクロアルキルで置換したアルキルであり得、６～１２の総数の炭素を典型的に有する。一部の実施形態では、R^{20}は、$C_{3～6}$シクロアルキルで置換した直鎖アルキルであり得、例えば、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、又は６）であり、Ｃｙは、$C_{3～6}$シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル）である。一部の実施形態では、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１又は２であり、Ｃｙは、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R^{20}はまた、$C_{3～6}$シクロアルキルで置換した分岐鎖アルキル（例えば、分岐鎖$C_{2～6}$）であり得る。

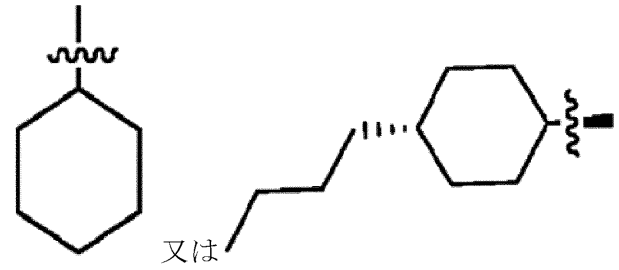
【０２１２】

[0141]一部の実施形態では、R^{20}はまた、フェニルで置換したアルキルであり得る。典型的には、このような実施形態では、R^{20}は、７～３０、例えば７～１６の総数の炭素を有する（すなわち、アルキル部分及びフェニル部分からの炭素の総数は７～１６である）。一部の実施形態では、R^{20}は、フェニルで置換した直鎖アルキルであり得、例えば、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、又は６）であり、Ｃｙはフェニルである。一部の実施形態では、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１又は２であり、Ｃｙはフェニルである。一部の実施形態では、R^{20}はまた、フェニルで置換した分岐鎖アルキル（例えば、分岐鎖$C_{2～6}$）であり得る。フェニルは、典型的に非置換である。しかし、一部の実施形態では、フェニルは、例えば、１つ又は２つの低級アルキル（例えば、$C_{1～4}$アルキル）で任意選択で置換され得る。

【０２１３】

[0142]一部の実施形態では、R^{20}は、１つ又は複数のアルキルで任意選択で置換したシクロアルキルであり得る。このような実施形態では、R^{20}は、３～３０、例えば５～１６の総数の炭素を典型的に有する（すなわち、シクロアルキル及びその任意選択の置換基の炭素の総数は５～１６である）。一部の実施形態では、R^{20}は、非置換か又は$C_{1～4}$アルキルで置換したかのいずれかの$C_{3～6}$シクロアルキルであり得る。一部の具体的な実施形態では、R^{20}は、

【化２１】



であり得る。

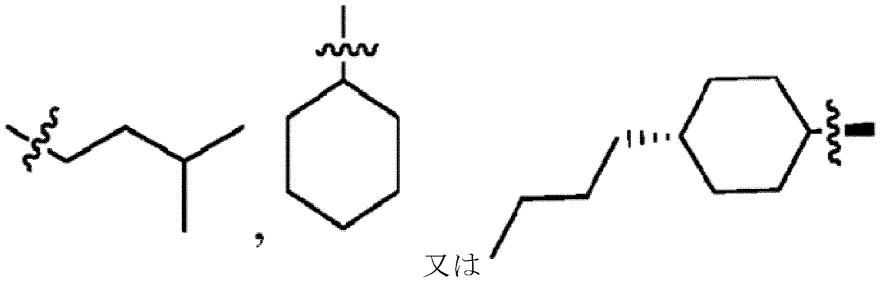
【０２１４】

[0143]一部の実施形態では、R^{20}は、$C_{2\sim30}$アルケニル又は$C_{2\sim30}$アルキニルのような不飽和脂肪族基であり得る。

【０２１５】

[0144]一部の好ましい実施形態では、式ＩＩの化合物は、アビラテロンエステルであり、例えば、R^2はR^{20}であり、R^{20}は本明細書に定義される。一部の実施形態では、式ＩＩのR^2は、$C_{1\sim16}$アルキル、例えば、－（CH_2）$_n$－CH_3の式を有するアルキルであり得、ｎは、０～１２の整数である。一部の実施形態では、式ＩＩのR^2は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙで表され、ｎは１～６の整数であり、Ｃｙは$C_{3\sim6}$シクロアルキル又はフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、ｎは１又は２であり得、Ｃｙは、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はフェニルである。一部の具体的な実施形態では、式ＩＩのR^2は、

【化２２】



であり得る。R^2に対する他の好適な基は、本明細書に定義されるR^{20}のいずれかを含む。一部の実施形態では、アビラテロンエステルは、アビラテロンの酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（吉草酸エステル）ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクレート、シクロヘキサンカルボキシレート、プロピオン酸フェニル、カプロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオネート、オクタン酸エステル、ノナン酸エステル、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、又はヘキサデカン酸エステルであり得る。一部の実施形態では、アビラテロンエステルは、酢酸アビラテロン、プロピオン酸アビラテロン、及びデカン酸アビラテロンであり得る。一部の具体的な実施形態では、アビラテロンエステルは、ペンタン酸アビラテロン、ヘキサン酸アビラテロン、ヘプタン酸アビラテロン、デカン酸アビラテロン、イソカプロン酸アビラテロン、又はアビラテロンシピオネートであり得る。

【０２１６】

[0145]一部の実施形態では、式ＩＩのR^2はまた、Ｏ－R^{20}又はＮＨR^{20}であり得、R^{20}は、本明細書に定義される。

【０２１７】

[0146]典型的には、式Ｉ又はＩＩの化合物は、塩基形態で製剤に存在し得る。しかし

、一部の実施形態では、式Ｉ又はＩＩの化合物の薬学的に許容できる塩もまた有用である。特にその塩形態と言わないか、又は別段内容から逆ではない限り、式Ｉ又はＩＩの化合物は、本明細書に記載されている医薬組成物においてその塩基形態であり得る。一部の実施形態では、式Ｉ又はＩＩの化合物は、実質的に純粋な形態であり得る。

【０２１８】

処置の方法

[0147]一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象において本明細書に記載されている疾患又は障害を治療する方法を提供する。方法は、治療有効量の本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［１］～［３７］）又は本明細書に記載されているエマルジョン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［８２］～［９０］）を対象に経口投与するステップを典型的に含む。典型的には、経口投与は、ＣＹＰ１７Ａ１の効果的な阻害並びに／又はアンドロゲン、エストロゲン、グルココルチコイド、プロゲステロン、及びミネラルコルチコイドのような対象における様々なステロイドホルモンレベルの調節を達成するのに十分な量のデカン酸アビラテロンを対象に送達する。

【０２１９】

[0148]米国特許第１０，７９２，２９２Ｂ２号、並びに米国仮特許出願第６３／０７３，５０２号及び同６３／１４９，５５０号は、アビラテロンプロドラッグ、例えばデカン酸アビラテロンの非経口投与の様々な利点、例えばＣＹＰ１７Ａ１の持続的な阻害、持続的なＰＤ効果、例えばプロゲステロンレベルの上昇、並びに最大で７０日間又はそれより長いコルチゾール、ジヒドロテストステロン及びテストステロンレベルの低下、去勢の必要がないプロドラッグ又はテストステロンレベルを低下させるのに効果的であり一般的に十分な耐容性を示す、例えば試験した用量でのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与から観察される肝臓毒性がない別の薬物の第１の投与に続く数日以内のテストステロンの低下を示す。本出願人の先行出願に詳細される通り、理論に拘束されることを望まないが、観察される持続的なＰＤ効果は、アビラテロンによるＣＹＰ１７Ａ１の緩やかで堅い結合に部分的に起因し得、ＣＹＰ１７Ａ１の不可逆的な阻害効果的に達成しており、例えば、Ｃｈｅｏｎｇ　Ｅ．Ｊ．Ｙ．ら、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．３７４：４３８～４５１頁（２０２０）を参照されたい。また理論に拘束されることを望まないが、アビラテロンプロドラッグの筋肉内投与が、アビラテロンの持続的で効果的な血漿レベル並びに例えば精巣に対するアビラテロン及びアビラテロンプロドラッグの好ましい組織分布の両方をもたらし、経口酢酸アビラテロン製剤（例えば、ザイティガ（登録商標））により達成されない血清ステロイドでの観察される効果に寄与し得ると考えられた。

【０２２０】

[0149]本明細書の実施例の節に示す通り、デカン酸アビラテロンの例示的な脂質ベースの製剤の経口投与は、少なくとも２４時間又はそれより長いプロゲステロンレベルの上昇及びテストステロンレベルの低下により証明されるＣＹＰ１７Ａ１の阻害を同様に達成した。経口投与が、異なる投薬レジメンとしても、本出願の先行する筋肉内投与で観察されるのと類似する薬力学的効果を達成し得ると考えられる。同様に、本明細書の方法が、所望のテストステロンレベルを達成する去勢に依存しないので、去勢されることを望まない、及び／又は生殖腺テストステロンを抑制する薬物に対して感受性があるか、又はその他の形で薬物に不耐性である対象を少なくとも処置するために有利に使用することができるとも考えられる。デカン酸アビラテロンの経口投与が、一般的に十分な耐容性を示し、アビラテロンプロドラッグを投与する前に、肝機能障害、例えば中程度から重度の肝機能障害（チャイルドピュークラスＢ又はＣ）に罹患する対象を処置するのに使用することができるとさらに考えられる。

【０２２１】

[0150]ゆえに、一部の実施形態では、本明細書の経口製剤は、ＣＹＰ１７Ａ１活性を阻害する、グルココルチコイドレベル、例えばコルチゾールレベルを低下させる、性ホル

モンレベル、例えばアンドロゲン及び／若しくはエストロゲンのレベルを低下させる、並びに／又は高いグルココルチコイドレベル、例えばコルチゾールレベルに関連する障害を治療する、並びに／又は高い性ホルモンレベル、例えばアンドロゲン及び／若しくはエストロゲンのレベルに起因する障害を治療するのに有利に使用することができる。

【０２２２】

[0151]したがって、一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象において本明細書に記載されている疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば概要の節の［１］～［３７］）を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象において本明細書に記載されている疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載されているエマルジョン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［８２］～［９０］）を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【０２２３】

[0152]様々な疾患又は障害は、本明細書の方法で処置するのに好適である。例えば、一部の実施形態では、疾患又は障害は、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及びグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば前立腺がん、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がん、膀胱がん、肝細胞癌、肺がん、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、クッシング症候群、クッシング病、古典的又は非古典的な先天性副腎過形成、思春期早発症、男性型多毛症、及びその組合せから選択される疾患又は障害であり得る。

【０２２４】

[0153]一部の実施形態では、ホルモン依存性良性又は悪性障害は、アンドロゲン依存性障害及び／又はエストロゲン依存性障害、例えばアンドロゲン又はエストロゲン依存性がんであり得る。一部の実施形態では、性ホルモン依存性良性又は悪性障害は、前立腺がん又は乳がんであり得る。一部の実施形態では、性ホルモン依存性良性又は悪性障害は、ＣＲＰＣ又はＣＳＰＣである。一部の実施形態では、性ホルモン依存性良性又は悪性障害は、転移性ＣＲＰＣ又は転移性ＣＳＰＣであり得る。一部の実施形態では、性ホルモン依存性良性又は悪性障害はまた、子宮内膜がん、卵巣がん、膀胱がん、肝細胞癌、又は肺がんであり得る。

【０２２５】

[0154]アンドロゲン過剰に起因する及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する様々な非腫瘍性症候群、例えば高コルチゾール血症、例えば、アンドロゲン過剰に起因する症候群、例えば子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、古典的若しくは非古典的な先天性副腎過形成、思春期早発症、男性型多毛症など、及び／又はコルチゾール過剰に起因する症候群、例えばクッシング症候群、クッシング病などはまた、本明細書の方法で処置することもできる。

【０２２６】

[0155]一部の具体的な実施形態では、本明細書の方法は、性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんを処置するためである。

【０２２７】

[0156]一部の実施形態では、性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんは、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、又はアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽細胞腫であり得る。

【０２２８】

[0157]一部の実施形態では、性ホルモン依存性又はアンドロゲン受容体誘発性がんは、前立腺がん（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか）である。本明細書の方法で処置するのに好適な前立腺がんは、特に限定されず、アビラテロン又はその誘導体（特に酢酸アビラテロン）が、（例えば、米国若しくは欧州で）市販することが承認されているか、又はアビラテロン又はその誘導体（例えば、酢酸アビラテロン）が、本出願の

出願日の時点で治験、例えばウェブサイトｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖに登録されている試験の期間中であるか、若しくは試験したことがある前立腺がんのいずれかを含むが、限定されない。例えば、一部の実施形態では、前立腺がんは、原発性／限局性前立腺がん（新たに診断されたか若しくは初期段階）、進行した前立腺がん（例えば再発性前立腺がん、局所進行した前立腺がんなどに対する去勢後）、再発性前立腺がん（例えば、主要な療法に応答しなかった前立腺がん）、非転移性去勢抵抗性前立腺がん、転移性前立腺がん、転移性去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）、又はホルモン感受性前立腺がんであり得る。一部の実施形態では、前立腺がんは、限局性前立腺がん、例えば、ハイリスクな限局性前立腺がんである。一部の実施形態では、前立腺がんを有する対象は、例えば根治的前立腺摘除に続く前立腺特異抗原の量の上昇を有すると特徴付けられる。一部の実施形態では、前立腺がんは、転移性去勢感受性前立腺がん、非転移性去勢感受性前立腺がん、非転移性去勢抵抗性前立腺がん、又は転移性去勢抵抗性前立腺がんである。一部の実施形態では、前立腺がんは、新たに診断されたハイリスクな転移性ホルモン感受性前立腺がんである。一部の実施形態では、前立腺がんは、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、対象は、アンドロゲン剥奪療法の失敗の後で無症候性又は軽度な症候性であり、対象において化学療法が未だに臨床的に適応でない。一部の実施形態では、前立腺がんは、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、対象の疾患は、タキサンに基づく化学療法レジメン、例えばドセタキセルに基づくか又はカバジタキセルに基づく化学療法レジメンにおいて、又は化学療法レジメンの後に進行している。一部の実施形態では、前立腺がんは、難治性前立腺がんである。本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、成句「難治性前立腺がん」とは、抗がん処置に応答していない前立腺がん、又は抗がん処置に十分応答していない前立腺がんを意味する。難治性前立腺がんはまた、再発する前立腺がん又はぶり返す前立腺がんを含む。本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、成句「ぶり返す前立腺がん」とは、一度は抗がん処置に応答したが、このような処置にもはや応答しなくなったか、又はこのような処置にもはや十分応答しない前立腺がんを意味する。本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、成句「再発する（又は再発性）前立腺がん」とは、患者が前立腺がんと早期に診断され、処置を受けたか、又はがんが存在しないと事前に診断された後に再発している前立腺がんを意味する。

【０２２９】

[0158]一部の実施形態では、本明細書の方法はまた、乳がんを処置するのに使用することができる。本明細書の方法で処置するのに好適な乳がんは、特に限定されない。例えば、一部の実施形態では、乳がんは、分子アポクリンＨＥＲ２陰性乳がん、転移性乳がん、例えばＥＲ＋転移性乳がん、ＥＲ＋及びＨＥＲ２陰性乳がん、ＡＲ＋トリプルネガティブ乳がんなどであり得る。

【０２３０】

[0159]一部の実施形態では、疾患又は障害は、２１－ヒドロキシラーゼ欠損症に関連しており、本明細書の方法で処置することもできる。

【０２３１】

[0160]一部の実施形態では、本明細書の方法は、がん、例えば前立腺がん、乳がん、副腎がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症、単クローン性免疫グロブリン血症、良性単クローン性免疫グロブリン血症、重鎖病、骨及び結合組織肉腫、脳腫瘍、甲状腺がん、膵がん、下垂体がん、眼がん、膣がん、外陰部がん、子宮頸部がん、子宮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、食道がん、胃がん、結腸がん、直腸がん、肝臓がん、胆嚢がん、胆管癌、肺がん、精巣がん、陰茎がん、口腔がん、皮膚がん、腎がん、ウィルムス腫瘍、並びに膀胱がんを有する対象を処置するのに使用することができる。

【０２３２】

[0161]一部の実施形態では、本明細書の方法は、１つ又は複数の追加療法で対象を処置するステップを含み得る。例えば、一部の実施形態では、対象は、放射線療法でさらに処置される。一部の実施形態では、方法は、前立腺がんを処置するためであり、併用療法

を含むが、これは、例えば、以下の本明細書に記載されている前立腺がんに対する併用処置と題する節で本明細書に記載されているように、対象に１つ又は複数の追加療法を対象に投与するステップをさらに含む。有用な追加療法の非限定例はまた、本明細書の概要の節の［５０］～［５４］及び［６１］～［７１］、［７３］～［７５］、及び［７７］に記載されるもののいずれかを含む。

【０２３３】

[0162]本明細書の方法で処置されるのに好適な対象は、特に限定されず、疾患又は処置の様々な段階及び他の特徴での対象を含む。例えば、一部の実施形態では、対象は、非去勢対象であり得る。一部の実施形態では、対象は、去勢対象であり得る。一部の実施形態では、本明細書の方法はまた、対象が去勢されるか否かにかかわらず、本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれか）を対象に投与することができる。一部の実施形態では、対象は、前立腺摘除を受けていない。一部の実施形態では、対象は、アビラテロンプロドラッグを投与する前に、肝機能障害、例えば中程度から重度の肝機能障害（チャイルドピュークラスＢ又はＣ）に罹患するとして特徴付けることができる。一部の実施形態では、対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに対して感受性があるか、又はその他の形でアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに不耐性であるとして特徴付けることができる。一部の実施形態では、対象は、本明細書の医薬組成物を投与する前に、化学療法を未実施であるか、又はホルモン療法を未実施であるとして特徴付けることができる。しかし、一部の実施形態では、対象はまた、本明細書の医薬組成物を投与する前に、化学療法又はホルモン療法で処置することもできる。例えば、一部の実施形態では、対象は、化学療法及び／又はホルモン療法、例えばタキサンに基づく化学療法レジメン、例えば、ドセタキセルに基づく又はカバジタキセルに基づく化学療法において、又はこれらの療法の後に進行している疾患又は障害（例えば、前立腺がん）を有し得る。本明細書に記載されている実施形態のいずれかでは、直接、逆ではない限り、対象は、ヒト対象であり得る。

【０２３４】

[0163]本明細書の方法のための好適な医薬組成物は、特に限定されず、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書に記載されているデカン酸アビラテロン製剤のいずれか、例えば概要の節に記載されるもののいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、製剤化して、単回経口投与に続く長期間（例えば、少なくとも１日間、少なくとも２日間、少なくとも３日間など）にわたって治療的に有効な血漿レベルのアビラテロンを対象に送達することができる。一部の実施形態では、治療的に有効な血漿濃度のアビラテロンは、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、少なくとも８ｎｇ／ｍｌの濃度であり得る。一部の実施形態では、治療的に有効な血漿濃度のアビラテロンはまた、約０．５ｎｇ／ｍｌ以上であり得る。一部の実施形態では、治療的に有効な血漿濃度のアビラテロンはまた、約０．１ｎｇ／ｍｌ以上であり得る。医薬組成物は、食物と共に又は食物なしで対象に投与することができる。

【０２３５】

[0164]本明細書の方法に対する投薬の量及び頻度もまた、特に限定されず、本明細書に記載されているもののいずれかを含む。一般的に、医薬組成物は、１日１回から週に１回の範囲、例えば１日１回又は２日若しくは３日に１回、対象に投与される。各投与に対するデカン酸アビラテロンの投薬量は様々であり得、典型的には、対象の体重の０．５ｍｇ／ｋｇ～２００ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇの範囲である。

【０２３６】

ステロイドホルモンレベルを低下させる方法

[0165]本開示の一部の実施形態は、それを必要とする対象において血清ステロイドホルモンレベルを低下させる方法を指向している。

【０２３７】

[0166]一部の特定の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象において血清テ

ストステロンレベルを低下させる方法であって、本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］）又は本明細書に記載されているエマルジョン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［８２］～［９０］）を対象に経口投与するステップを含む、方法を提供する。

【０２３８】

[0167]血清テストステロンレベルを低下させるための本明細書の方法で処置するのに好適な対象は、特に限定されない。例えば、一部の実施形態では、対象は、非去勢対象であり得る。一部の実施形態では、対象は、去勢対象であり得る。一部の実施形態では、本明細書の方法はまた、対象が去勢されるか否かにかかわらず、本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、本明細書の概要の節の［１］～［３７］）を対象に投与することができる。一部の実施形態では、血清及び／又は生殖腺テストステロンレベルを低下させるのに効果的である別の薬物は、アビラテロンプロドラッグの投与と同時に、アビラテロンプロドラッグでの処置の間、或いはアビラテロンプロドラッグでの処置と干渉して、対象に投与されない。例えば、一部の実施形態では、対象は、対象において血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量で、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の、生殖腺テストステロンを抑制する薬物で処置されない。一部の実施形態では、対象は、対象において血清テストステロンレベルを低下させるのに効果的な量でゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／又はアゴニストで処置されない。一部の実施形態では、対象は、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の任意の生殖腺テストステロンを抑制する薬物で処置されない。一部の実施形態では、対象は、任意のゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／又はアゴニストで処置されない。一部の実施形態では、対象は、ブセレリン、リュープロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン及びトリプトレリンから選択される薬物で処置されない。一部の実施形態では、対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクス、及びレルゴリクスから選択される薬物で処置されない。一部の実施形態では、対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに対して感受性があり得るか、又はその他の形でアンタゴニスト及び／若しくはアゴニストに不耐性であり得る。一部の実施形態では、対象はまた、例えば本明細書に記載されている、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／又はアゴニストで処置することができる。

[0168]テストステロンの低下を必要とする対象は、アンドロゲンで媒介されるか、又はアンドロゲンに関連する１つ又は複数の疾患又は障害に典型的に罹患する。例えば、一部の実施形態では、対象は、性ホルモン依存性がん又はアンドロゲン受容体誘発性がん、例えば、本明細書に記載されているもののいずれかを有するとして特徴付けられる。一部の実施形態では、対象は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、又はアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽細胞腫を有するとして特徴付けられる。一部の実施形態では、対象は、前立腺がん（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか）を有するとして特徴付けられる。例えば、一部の実施形態では、前立腺がんは、限局性前立腺がん、例えば、ハイリスクな限局性前立腺がんである。一部の実施形態では、対象は、前立腺摘除を受けていない。一部の実施形態では、対象は、放射線療法でさらに処置される。

【０２３９】

[0169]一部の実施形態では、本開示はまた、ＣＹＰ１７Ａ１活性を阻害する、例えば１７α－ヒドロキシラーゼ活性及び１７，２０－リアーゼ活性を阻害する方法であって、それを必要とする対象に本明細書の医薬組成物のいずれか（例えば、本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれか）を投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＣＹＰ１７Ａ１活性を阻害する、例えば１７α－ヒドロキシラーゼ活性及び１７，２０－リアーゼ活性を阻害する方法であって、それを必要とする対象に本明細書に記載されているエマルジョン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［８２］～［９０］）を投与するステップを含む

、方法を提供する。一部の実施形態では、対象は、例えば本明細書に記載されている、性ホルモン依存性良性又は悪性障害に罹患する。一部の実施形態では、対象は、例えば本明細書に記載されている、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症に罹患する。一部の実施形態では、対象は、本明細書に記載されている性ホルモン依存性がん又はアンドロゲン受容体誘発性がんに罹患する。方法に好適な医薬組成物、対象、投薬レジメン、及び投与経路は、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す方法に関連して記載されるもののいずれかを含む。

【０２４０】

[0170]したがって、一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象においてグルココルチコイド（例えば、コルチゾール）のレベルを低下させる方法であって、本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれか）のいずれかを対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象においてグルココルチコイド（例えば、コルチゾール）のレベルを低下させる方法であって、本明細書に記載されているエマルジョン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［８２］～［９０］）を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、対象は、グルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば本明細書に記載されている高コルチゾール血症、例えばクッシング症候群又はクッシング病に罹患する。方法に好適な医薬組成物、対象、投薬レジメン、及び投与経路は、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す方法に関連して記載されるもののいずれかを含む。

【０２４１】

[0171]一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象においてアンドロゲン（例えば、テストステロン）及び／又はエストロゲンのレベルを低下させる方法であって、本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれか）のいずれかを対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象においてアンドロゲン（例えば、テストステロン）及び／又はエストロゲンのレベルを低下させる方法であって、本明細書に記載されているエマルジョン（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す［８２］～［９０］）を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、対象は、アンドロゲン受容体誘発性がんに罹患する。一部の実施形態では、対象は、アンドロゲン過剰に起因する症候群、例えば先天性副腎過形成（例えば、古典的又は非古典的な先天性副腎過形成）、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、思春期早発症、男性型多毛症などに罹患する。一部の実施形態では、対象は、がん、例えば前立腺がん又は乳がんに関連するアンドロゲン及び／又はエストロゲンに罹患する。一部の実施形態では、対象は、本明細書に記載されている性ホルモン依存性がんに罹患する。方法に好適な医薬組成物、対象、投薬レジメン、及び投与経路は、任意の組合せで本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節に示す方法に関連して記載されるもののいずれかを含む。

【０２４２】

[0172]医薬組成物又はエマルジョン中のデカン酸アビラテロンは、前立腺がんのような本明細書に記載されている疾患又は障害を治療するための治療有効量で典型的に含まれる。一部の実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症を有する対象への経口投与用の、１日１回から週に１回の範囲、例えば１日１回又は２日若しくは３日に１回の投薬頻度に好適な量で医薬組成物又はエマルジョンで存在し得る。

【０２４３】

併用処置

[0173]一部の実施形態では、本明細書の方法は、同じ投与経路又は異なる投与経路を通して、同時か又は逐次的かのいずれかで対象に１つ又は複数の他の薬物又は薬剤（例えば、別のがん化学療法薬、ホルモン補充薬、又はホルモンアブレーション薬）を投与するステップを含み得る。一部の実施形態では、他の薬物又は薬剤は、プレドニゾン、プレドニゾロン、及び／又はメチルプレドニゾロンのようなステロイドであり得る。一部の実施形態では、他の薬物又は薬剤は、パクリタキセル、ミトキサントロン、及び／又はドセタキセルのような化学療法薬であり得る。本明細書の方法の一部の実施形態では、他の薬剤又は薬物は、ＧｎＲＨアゴニスト、例えばリュープロリド、デスロレリン、ゴセレリン、又はトリプトレリン、例えば、酢酸リュープロリド（例えば、長時間作用性のＩＭ注射可能な製剤）であり得る。一部の実施形態では、他の薬剤又は薬物は、セオカルシトール、ビカルタミド、フルタミド、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、又はデキサメタゾンを含むが、限定されないグルココルチコイドであり得る。投与される他の薬物又は薬剤の量は、様々であり得、典型的には、単独か又は本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれか）と組み合わせるかのいずれかで、それぞれの疾患又は障害（例えば、前立腺がん）を処置するのに効果的である量であり得る。

【０２４４】

[0174]追加の好適な他の薬物又は薬剤は、本明細書に記載されているものを含む。例えば、有用な他の薬物又は薬剤は、限定されないが、抗がん剤、ホルモンアブレーション剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗新生物剤、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、挿入剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝学的治療薬、及び抗アンドロゲンを含む。

【０２４５】

[0175]例えば、好適な抗がん剤は、アセマンナン、アクラシノン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンセスチム、ベキサロテン、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリビン、クロトリマゾール、ダクリズマブ、デクスラゾキサン、ジラゼプ、ドコサノール、ドキシフルリジン、ブロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、ジクロフェナク、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフール、エクセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、リン酸フルダラビン、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムシタビン、ヘプタプラチン（ｈｅｐｔａｐｌａｔｉｎ）、イバンドロン酸、イミキモド、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミトグアゾン、ミトラクトール、モルグラモスチム、ナファレリン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、オプレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルビシン、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ロムルチド、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフール、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、ウベニメクス、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビンを含むが、限定されない。好適な抗アンドロゲン剤は、ビカルタミド、フルタミド及びニルタミドを含むが、限定されない。好適な分化剤は、ポリアミン阻害剤；ビタミンＤ及びその類似体、例えばカルシトリオール、ドキセルカルシフェロール及びセオカルシトール；ビタミンＡの代謝物、例えばＡＴＲＡ、レチノイン酸、レチノイ

ド；短鎖脂肪酸；フェニルブチレート；並びに非ステロイド性抗炎症剤、チューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼ阻害剤及び薬剤を含むが、限定されない抗新生物剤、アシトレチン、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクリン、アンキノマイシン、抗新生物薬、アフィジコリングリシネート、アスパラギナーゼ、バッカリン、バトラシクリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、ブロモホスファミド（ｂｒｏｍｏｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、カラセミド、塩酸カルメチゾール、クロロスルファキノキサロン（ｃｈｌｏｒｓｕｌｆａｑｕｉｎｏｘａｌｏｎｅ）、クランフェヌル、クラビリデノン、クリスナトール、クラデルム（ｃｕｒａｄｅｒｍ）、シタラビン、シトシチン（ｃｙｔｏｃｙｔｉｎ）、ダカルバジン、ダテリプチニウム、ジヘマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、ドセタキセル、エリプラビン、酢酸エリプチニウム、エポチロン、エルゴタミン、エトポシド、エトレチネート、フェンレチニド、硝酸ガリウム、ゲンクアダフニン、ヘキサデシルホスホコリン、ホモハリングトニン、ヒドロキシ尿素、イルモフォシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、ロイコレグリン、ロニダミン、メルバロン、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、ミナクチビン、ミトナフィド、ミトキドン、ミトキサントロン、モピダモール、モトレチニド、Ｎ－（レチノイル）アミノ酸、Ｎ－アシル化－デヒドロアラニン、ナファザトロム、ノコダゾール誘導体、オクトレオチド、オキザノシンク（ｏｑｕｉｚａｎｏｃｉｎｃ）、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリプレイック酸（ｐｏｌｙｐｒｅｉｃ　ａｃｉｄ）、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、ラゾキサン、レテルリプチン、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、ストリポルジノン、スーパーオキシドディスムターゼ、テニポシド、タリブラスチン、トコトリエノール、トポテカン、ウクライン、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド（ｖｉｎｅｓｔｒａｍｉｄｅ）、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、及びウィタノリド、ｐ３８阻害剤及びＣＤＫ阻害剤を含むキナーゼ阻害剤、ＴＮＦ阻害剤、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤（ＭＭＰ）、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ及びエトリコキシブを含むＣＯＸ－２阻害剤、ＳＯＤ模倣物又は$\alpha_v\beta_3$阻害剤を含むが、限定されない。好適な代謝拮抗剤は、５－ＦＵ－フィブリノゲン、アカンチホリン酸、アミノチアジアゾール、ブレキナールナトリウム、カルモフール、シクロペンチルシトシン、リン酸ステアリン酸シタラビン、シタラビン抱合体、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ディドクス、ドキシフルリジン、ファザラビン、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、５－フルオロウラシル、Ｎ－（２’－フラニジル）－５－フルオロウラシル、イソプロピルピロリジン、メトベンザプリム（ｍｅｔｈｏｂｅｎｚａｐｒｉｍ）、メソトレキセート、ノルスペルミジン、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、チオグアニン、チアゾフリン、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、及びウリシチン（ｕｒｉｃｙｔｉｎ）から選択され得るが、限定されない。好適なアルキル化剤は、アルドホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、ベストラブシル（ｂｅｓｔｒａｂｕｃｉｌ）、ブドチタン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シプラテート（ｃｙｐｌａｔａｔｅ）、ジフェニルスピロムスチン、二白金細胞分裂阻害剤（ｄｉｐｌａｔｉｎｕｍ　ｃｙｔｏｓｔａｔｉｃ）、エルムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、フォテムスチン、ヘプスルファム、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マホスファミド、ミトラクトール、オキサリプラチン、プレドニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、スピロムスチン、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチン、及びトリメラモールから選択され得るが、限定されない。好適な抗生剤は、アクラシノン、アクチノマイシンＤ、アクチノプラノン、アドリアマイシン、アエロプリシニン誘導体、アムルビシン、アントラサイクリン、アジノマイシンＡ、ビスカベリン、硫酸ブレオマイシン、ブリオスタチン１、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジトリサルビシンＢ、デキサメタゾン、ドキソルビシン、ドキソルビシン－フィブリノゲン、エルサマイシンＡ、エピルビシン、アーブスタチン、エソルビシン、エスペラミシンＡ１、エス

ペラミシンＡ１ｂ、ホストリエシン、グリドバクチン、グレガチンＡ、グリンカマイシン、ハービマイシン、コルチコステロイド、例えばヒドロコルチゾン、イダルビシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジン、メノガリル、マイトマイシン、ネオエナクチン、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、ポロトラマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ピリンダニシン（ｐｙｒｉｎｄａｎｙｃｉｎ）Ａ、ラパマイシン、リゾキシン、ロドルビシン、シバノミシン、シウェンマイシン、ソランジシンＡ、スパルソマイシン、タリソマイシン、テルペンテシン、ソラジン、トリクロザリンＡ、及びゾルビシンから選択され得るが、限定されない。好適なステロイドの非限定例は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、又はデキサメタゾンを含む。

【０２４６】

前立腺がんに対する併用処置

[0176]前立腺がん処置は、多くの場合、例えば、放射線療法、外科手術、アンドロゲン剥奪療法、ホルモン療法、化学療法、免疫療法、及び様々な薬物の組合せを含む、多数の療法を含む。ウェブサイトｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖでの調査では、介入薬剤として列挙されているアビラテロン／酢酸アビラテロンで２５０を超える治験が同定されており、このような治験の多くは、前立腺がんを処置するための併用療法を含む。本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれ）はまた、酢酸アビラテロンの経口投与を置き換えるか又は補足する様々な併用療法で有利に使用することができる。

【０２４７】

[0177]方法が非去勢対象を処置する実施形態では、本明細書の方法は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに効果的な量で、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の生殖腺テストステロンを抑制する薬物で対象を処置しない併用処置を含み得る。例えば、一部の実施形態では、本明細書の方法は、任意のＧｎＲＨアゴニスト及びアンタゴニストで対象を処置しない併用処置を含み得る。

【０２４８】

[0178]一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象において前立腺がん（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか）を併用療法で処置する方法であって、治療有効量の本明細書の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば本明細書の概要の節の［１］～［３７］のいずれ）、及び１つ若しくは複数の追加療法を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。１つ又は複数の追加療法は、本明細書の医薬組成物と同時に、又は医薬組成物と共に任意の順で逐次的に対象に投与することができ、同じ投与経路又は異なる投与経路を介することができる。一部の実施形態では、本発明の方法は、放射線療法又は外科手術で対象を処置するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、抗がん剤、ホルモンアブレーション剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗新生物剤、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、挿入剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝学的治療薬、又はその組合せから選択される１つ又は複数の他の薬剤を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、化学療法薬、ホルモン補充薬、又はホルモンアブレーション薬から選択される１つ又は複数の他の薬剤を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、アンドロゲン剥奪療法で対象を処置するステップを含む。以下の併用療法の多くが前立腺がんに対する様々な処置に関連して記載されるが、本開示はそのように限定されない。一部の実施形態では、以下に記載される併用療法はまた、本明細書に記載されている他のがんのような、本明細書に記載されている他の疾患又は障害の処置に使用することができる。

【０２４９】

[0179]より詳細な実施形態では、併用療法は、対象にグルココルチコイドを投与することを典型的に含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、ヒドロコルチゾン、プレド

ニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される１つ又は複数の薬剤を対象に投与するステップを含む。しかし、一部の実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、グルココルチコイド、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、又はデキサメタゾンを投与）は望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病のような根本的な状態を有し得る対象には禁忌であり得る。一部の実施形態では、方法はまた、対象がグルココルチコイド補充療法で処置されないことを特徴とし得る。一部の実施形態では、対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤で処置されない。一部の実施形態では、方法は、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノンを対象に投与するステップを含み得る。例えば、本明細書の実施形態のいずれかでは、グルココルチコイド補充療法が望ましくないか及び／又は投与されない場合、方法は、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノンを対象に投与するステップを含み得る。

【０２５０】

[0180]本明細書の方法に対する併用療法はまた、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）類似体を対象に投与することを介するようなアンドロゲン剥奪療法を含み得る。含まれる場合、併用療法に対する好適なＧｎＲＨ類似体は、特に限定されず、ＧｎＲＨアゴニスト及びＧｎＲＨアンタゴニストの両方を含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニスト、例えばブセレリン、リュープロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン若しくはトリプトレリン、及び／又はＧｎＲＨアンタゴニスト、例えばアバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクス、若しくはレルゴリクスを対象に投与するステップを含み得る。一部の実施形態では、対象は本明細書に記載されているＧｎＲＨアゴニスト及びＧｎＲＨアンタゴニストのいずれかを投与されない。

【０２５１】

アンドロゲン受容体活性の阻害

[0181]一部の実施形態では、併用療法は、例えばＡＲアンタゴニスト又は薬剤でアンドロゲン受容体（ＡＲ）活性を低下させるために対象を処置すること、或いはＡＲ活性を下方制御又は阻害することを含む。

【０２５２】

[0182]一部の実施形態では、方法は、アンドロゲン受容体（ＡＲ）アンタゴニストを対象に投与するステップを含み得る。様々なＡＲアンタゴニストは、当該技術分野で知られており、第１及び第２世代ＡＲアンタゴニスト（例えば、Ｒｉｃｅ、Ｍ．Ａ．ら、Ｆｒｏｎｔ　Ｏｎｃｏｌ．９：８０１頁（２０１９）を参照されたい）、並びに第３世代ＡＲアンタゴニスト、例えばＮ末端ドメイン阻害剤を含むが、限定されない。一部の実施形態では、方法は、プロキサルトアミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドなどを含むが、限定されない、第１世代アンドロゲン受容体アンタゴニストを対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、例えばアパルタミド、ダロルタミド又はエンザルタミドを含むが、限定されない、第２世代アンドロゲン受容体アンタゴニストを対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、対象にアパルタミドを投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、対象にエンザルタミドを投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、第３世代アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えばＮ末端ドメイン阻害剤を対象に投与するステップを含む。Ｎ末端ドメイン阻害剤は当該技術分野で知られている。有用な非限定例は、米国出願公報第２０２０／０１２３１１７号に記載されるもののいずれかを含み、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。ＡＲアンタゴニストが投与される実施形態では、１つ又は複数のこのようなアンタゴニストを投与することができ、単独で又は任意の組合せで、第１、第２、又は第３のＡＲアンタゴニストから選択され得ることは留意すべきである。

【０２５３】

[0183]アンドロゲン受容体を直接標的化する薬剤に加えて、例えば、上流キナーゼ活性及び／又はアンドロゲン受容体転写活性の調節を含む、アンドロゲン受容体活性を調節する他の方法及び／又は薬剤はまた、本明細書の併用療法で使用することができる。例えば、一部の実施形態では、併用療法は、１つ又は複数の上流キナーゼ調節因子を対象に投与することを含み得、上流キナーゼ調節因子の活性化又は阻害は、ＡＲ活性を低下させることができる。このような上流キナーゼは、例えば、Ｓｈａｈ、Ｋ．及びＢｒａｄｂｕｒｙ、Ｎ．Ａ．、Ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌ ｍｉｃｒｏｅｎｖｉｒｏｎ．２（４）：ｄｏｉ：１０．１４８００／ｃｃｍ．１０２３（２０１５）、並びにＫｏｕｌ Ｈ．Ｋ．ら、Ｇｅｎｅｓ＆Ｃａｎｃｅｒ ４（９～１０）：３４２～３５９頁（２０１３）に記載されるように、当該技術分野で知られている．一部の実施形態では、方法は、ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（アネクセレクト）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、例えばＣＤＫ１、２、４、５、６、７、又は９阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩカッパＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１調節因子、レムールチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）調節因子、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）調節因子、ｃ－ｊｕｎ Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）調節因子、ビッグＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）調節因子、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）調節因子、及びその組合せから選択される１つ又は複数のキナーゼ調節因子を対象に投与するステップを含む。好適なキナーゼ調節因子／阻害剤は、特に限定されず、知られているもののいずれか、例えば、小分子薬物、モノクローナル抗体のような抗体又はその抗原結合断片を含むポリペプチド、ＲＮＡ又はＤＮＡに基づく薬剤を含む。

【０２５４】

[0184]一部の実施形態では、併用療法は、ＡＲを下方制御するか、又はその他の形でＡＲ活性を阻害する薬剤を対象に投与することを含み得る。理論に拘束されることを望まないが、ＡＲ活性は、転写及び／若しくは翻訳（例えば、ＲＮＡサイレンシング剤（例えば、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、マイクロＲＮＡ）、リボザイム及びＤＮＡザイム）と干渉する様々な分子を使用する、ＡＲそれ自体のゲノム及び／若しくは転写レベル、若しくはＡＲ活性を調節する役割を担うＡＲの上流標的及びＡＲにより調製される下流標的のゲノム及び／若しくは転写レベルに、又は例えば、アンタゴニスト、ポリペプチドを切断する酵素、タンパク質の活性（例えば、競合的リガンド）と干渉する小分子などを使用するタンパク質レベルに影響を及ぼし得る。

【０２５５】

[0185]一部の実施形態では、ＡＲの下方制御又はＡＲ活性の阻害は、標的遺伝子（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）のＲＮＡサイレンシングを通して達成することができる。本明細書で使用される場合、成句「ＲＮＡサイレンシング」とは、対応するタンパク質コード遺伝子の発現の阻害又は「サイレンシング」をもたらすＲＮＡ分子により媒介される一群の調節機構（例えば、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）、転写遺伝子サイレンシング（ＴＧＳ）、転写後遺伝子サイレンシング（ＰＴＧＳ）、クェリング、共抑制、及び翻訳抑制）を指す。ＲＮＡサイレンシングは、植物、動物、及び真菌を含む、多くの種類の生物で観察されている。

【０２５６】

[0186]本明細書で使用される場合、用語「ＲＮＡサイレンシング剤」とは、標的遺伝子の発現を特異的に阻害又は「サイレンシング」することが可能であるＲＮＡを指す。一部の実施形態では、ＲＮＡサイレンシング剤は、転写後サイレンシング機構を通してｍＲＮＡ分子の完全なプロセッシング（例えば、完全翻訳及び／又は発現）を防止することが可能である。ＲＮＡサイレンシング剤は、非コードＲＮＡ分子、例えば、対らせん構造を含むＲＮＡ二重鎖、並びにこのような小さい非コードＲＮＡを産生することができる前駆体ＲＮＡを含む。例示的なＲＮＡサイレンシング剤は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、例えば短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、ｍｉＲＮＡ、及びｓｈＲＮＡを含む。一実施形態で

は、ＲＮＡサイレンシング剤は、ＲＮＡ干渉を誘導することが可能である。別の実施形態では、ＲＮＡサイレンシング剤は、翻訳抑制を媒介することが可能である。二本鎖干渉ＲＮＡ（例えば、ｓｉＲＮＡ）のらせん構造は結合して、ヘアピン又はステムループ構造（例えば、ｓｈＲＮＡ又はｓｈ－ＲＮＡ）を形成する。ゆえに、記載した通り、本開示の一部の実施形態のＲＮＡサイレンシング剤はまた、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）でもあり得る。

【０２５７】

[0187]本開示の一部の実施形態のＲＮＡサイレンシング剤が、ＲＮＡのみを含有するこれらの分子に限定される必要はないが、化学的に修飾したヌクレオチド及び非ヌクレオチドをさらに包含すると理解される。

【０２５８】

[0188]一部の実施形態では、本明細書に提供されるＲＮＡサイレンシング剤は、細胞透過性ペプチドと機能的に関連し得る。本明細書で使用される場合、「細胞透過性ペプチド」は、細胞の血漿及び／又は核膜を通した膜透過性錯体の輸送に関連するエネルギー非依存性（すなわち、非エンドサイトーシス性）転座特性を付与する短い（約１２～３０個の残基の）アミノ酸配列又は機能的モチーフを含むペプチドである。

【０２５９】

[0189]別の実施形態によると、ＲＮＡサイレンシング剤は、ｍｉＲＮＡ又はその模倣物であり得る。用語「ｍｉｃｒｏＲＮＡ」、「ｍｉＲＮＡ」、及び「ｍｉＲ」は同義であり、約１９～２８ヌクレオチド長の非コード一本鎖ＲＮＡ分子の集合を指し、遺伝子発現を調節する。ｍｉＲＮＡは、広範囲の生物で見出され、発症、ホメオスタシス、及び疾患の病因で役割を担うことが示されている。用語「マイクロＲＮＡ模倣物」とは、ＲＮＡｉ経路に入り、遺伝子発現を調節することが可能である合成非コードＲＮＡを指す。ｍｉＲＮＡ模倣物は、内因性マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）の機能を模倣し、成熟した二本鎖分子又は模倣前駆体（例えば、又はプレｍｉＲＮＡ）として設計され得る。

【０２６０】

[0190]ＡＲの下方制御又はＡＲ活性の阻害はまた、標的遺伝子（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）の遺伝子編集により達成することができる。遺伝子編集は、例えば、クラスター化した規則的な間隔の短いパリンドロームリピートＣＲＩＳＰＲ－ＣＡＳ９システムで実行することができる。ＣＲＩＳＰＲ－ＣＡＳ９システムは文献に記載されており、例えば、ＣＡＳ９及びガイドＲＮＡを含み得る。他の遺伝子編集技術もまた文献に記載されており、使用することもできる。

【０２６１】

[0191]標的（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）を下方制御することが可能である別の薬剤は、標的のｍＲＮＡ転写物又はＤＮＡ配列を特に切断することが可能であるＤＮＡザイム分子である。ＤＮＡザイムは、一本鎖及び二本鎖の両方の標的配列を切断することが可能である一本鎖ポリヌクレオチドである（Ｂｒｅａｋｅｒら、Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ １９９５年；２：６５５頁；Ｓａｎｔｏｒｏら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９９７年；９４３：４２６２頁）。ＤＮＡザイムに対する一般的なモデル（「１０－２３」モデル）が提案されている。「１０－２３」ＤＮＡザイムは、各々７～９個のデオキシリボヌクレオチドの２つの基質認識ドメインに挟まれた、１５個のデオキシリボヌクレオチドの触媒ドメインを有する。この種類のＤＮＡザイムは、プリン：ピリミジン接合でその基質ＲＮＡを効果的に切断することができる（Ｓａｎｔｏｒｏら、Ｋｈａｃｈｉｇｉａｎ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２００２年；４：１１９～１２１頁）。

【０２６２】

[0192]標的（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）の下方制御はまた、標的をコードするｍＲＮＡ転写物と特にハイブリダイズすることが可能であるアンチセンスポリヌクレオチドを使用することにより影響を及ぼされ得る。

【０２６３】
[0193]標的（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）を下方制御することが可能である別の薬剤は、標的をコードするｍＲＮＡ転写物を特に切断することが可能であるリボザイム分子である。リボザイムは、目的のタンパク質をコードするｍＲＮＡの切断による遺伝子発現の配列特異的阻害にますます使用されている（Ｗｅｌｃｈら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９９８年；９：４８６～９６頁）。
【０２６４】
[0194]標的（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）を下方制御することが可能である別の薬剤は、標的に結合する及び／又は標的を切断する任意の分子である。このような分子は、標的のアンタゴニスト又は標的の阻害ペプチドであり得る。
【０２６５】
[0195]標的（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）を下方制御する本開示の一部の実施形態と共に使用することができる別の薬剤は、標的の活性化及び／又は基質の結合を防ぐ分子である。
【０２６６】
[0196]ＡＲを下方制御するか、又はＡＲの活性を阻害する本開示の一部の実施形態と共に使用することができる別の薬剤は、アンドロゲン受容体分解剤、例えばタンパク質分解誘導キメラ分子（ＰＲＯＴＡＣ）技術に基づくものである。例えば、Ｋｒｅｇｅｌ、Ｓ．ら、Ｎｅｏｐｌａｓｉａ ２２（２）：１１１～１１９頁（２０２０）を参照されたい。
【０２６７】
[0197]標的（例えば、本明細書に記載されているＡＲ又はＡＲの好適な上方及び下方標的など）を下方制御する本開示の一部の実施形態と共に使用することができる別の薬剤は、標的の転写活性、より詳細にはＡＲの転写活性の活性化を抑制又は下方制御するものである。例えば、このような薬剤は、ＡＲの核移行と干渉するか、ＡＲのタンパク質レベルを下方制御するか、ＡＲへのホルモン結合を低下させるか、転写補助因子（例えば、ステロイド受容体活性化補助因子１（ＳＲＣ１）及び転写中間因子２（ＴＩＦ２））の動員と干渉するか、ＡＲ－ＤＮＡ結合、例えば特異的ＤＮＡ応答要素（ＡＲＥ若しくはアンドロゲン応答要素）への結合と干渉するか、ＡＲ標的遺伝子エンハンサーへのＡＲ動員を阻害するか、並びに／又はＡＲクロマチン結合を阻害するかなど、又はその他の形でＤＮＡ結合依存性又は非ＤＮＡ結合依存性ＡＲシグナル伝達経路を阻害することができる。ＡＲ転写活性を阻害するか、又は活性と干渉することができる好適な薬剤は、当該技術分野で知られているもののいずれか、及びこのような活性を阻害するか、又は活性と干渉することが可能である本明細書に例示されるこれらの薬剤のいずれかを含む。例えば、ある特定のＡＲアンタゴニスト、例えば第１世代ＡＲアンタゴニスト（例えば、ビカルタミド）は、ＡＲの核移行を阻害することによりＡＲ転写活性を阻害することが知られている。他の薬剤、例えばヒ素化合物（例えば、三酸化ヒ素）もまた、ＡＲの転写活性を阻害することが知られている。例えば、Ｒｏｓｅｎｂｌａｔｔ Ａ．Ｅ．ら、Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．２３（３）：４１２～４２１頁（２００９）を参照されたい。
【０２６８】
[0198]一部の実施形態では、併用療法は、１つ又は複数の化学療法剤を対象に投与することを含み得る。好適な化学療法剤は、当該技術分野で知られているもののいずれかを含む。一部の実施形態では、方法は、タキサンに基づく化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）及び／又は白金に基づく化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）を対象に投与するステップを含む。
【０２６９】
[0199]一部の実施形態では、併用療法は、放射線療法で対象を処置することを含み得る。好適な放射線療法は、当該技術分野で知られているもののいずれかを含む。一部の実

施形態では、方法は、体幹部定位放射線療法又は中性子照射で対象を処置するステップを含む。

【０２７０】

[0200]一部の実施形態では、併用療法は、ラジウム２２３、例えば、ゾーフィゴ（ラジウム２２３二塩化物）の注射で対象を処置することを含み得る。

【０２７１】

[0201]一部の実施形態では、併用療法は、１つ又は複数の免疫療法を対象に投与することを含み得る。好適な免疫療法は、当該技術分野で知られているもののいずれかを含む。一部の実施形態では、方法は、シプリューセル－Ｔを対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、免疫チェックポイント阻害剤を対象に投与するステップを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、抗ＰＤ－１抗体、例えばペムブロリズマブ若しくはニボルマブ、及び／又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えばアベルマブ若しくはアテゾリズマブを対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えばイピリムマブを対象に投与するステップを含む。

【０２７２】

[0202]一部の実施形態では、併用療法は、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）療法、例えばブリナツモマブ又はソリトマブを対象に投与することを含み得る。

【０２７３】

[0203]一部の実施形態では、併用療法は、１つ又は複数のポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、前立腺がんを有する対象はまた、ＤＮＡ修復欠損を有する。一部の実施形態では、前立腺がんを有する対象は、ＤＮＡ修復欠損を有していない。好適なＰＡＲＰ阻害剤は、当該技術分野で知られているもののいずれかを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブから選択されるＰＡＲＰ阻害剤を対象に投与するステップを含む。

【０２７４】

[0204]一部の実施形態では、併用療法は、１つ又は複数のキナーゼ阻害剤を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、対象は、異常レベルのそれぞれのキナーゼを有するとして特徴付けられる。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アンドロゲン受容体の活性を低減し得るか、又はその他の形でがん処置に有益であり得る。好適なキナーゼ阻害剤は、当該技術分野で知られているもののいずれかを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、及びオパガニブから選択されるキナーゼ阻害剤を対象に投与するステップを含む。

【０２７５】

[0205]一部の実施形態では、併用療法は、１つ又は複数の骨保護剤を対象に投与することを含み得る。このような実施形態では、典型的には、対象は、骨転移を伴う前立腺がん（例えば、ＣＲＰＣ）を有するとして特徴付けられる。好適な骨保護剤は、当該技術分野で知られているもののいずれかを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、デノスマブ及びゾレドロン酸から選択される骨保護剤を対象に投与するステップを含む。

【０２７６】

[0206]一部の実施形態では、併用療法は、前立腺がんを処置するのに有用である１つ又は複数の追加薬剤を、単独で又は本明細書のアビラテロンプロドラッグのようなアビラテロン薬と組み合わせて、対象に投与することを含み得る。このような追加薬剤は特に限定されない。例えば、一部の実施形態では、方法は、１）抗ＩＬ２３標的化モノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ；２）セレニウム、例えば亜セレン酸ナトリウム；３）ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ２８１６１２６、又はタゼメトスタット；４）ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ；６）ブロモドメイン及びエクストラ末端ドメイン（ＢＥＴ）阻害剤、例えば、ＣＣ

Ｓ１４７７、ＩＮＣＢ０５７６４３、アロブレシブ、ＺＥＮ－３６９４、又はモリブレシブ（ＧＳＫ５２５７６２）；７）抗ＣＤ１０５抗体、例えば、ＴＲＣ１０５又はカロツキシマブ；８）ニクロサミド；９）Ａ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えば、ＡＺＤ４６３５；１０）ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、例えば、ＡＺＤ－８１８６、ブパルリシブ、又はダクトリシブ；１１）さらなる非ステロイド性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤、例えばセビテロネル；１２）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン；１３）ナビトクラクス；１４）ＨＳＰ９０阻害剤、例えば、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）；１５）ＨＳＰ２７阻害剤、例えば、ＯＧＸ－４２７；１６）５－アルファ－レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド；１７）メトホルミン；１８）ＡＭＧ－３８６；１９）デキストロメトルファン；２０）テオフィリン；２１）ヒドロキシクロロキン；並びに２２）レナリドミドから選択される治療剤を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、併用療法は、ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（アネクセレクト）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、例えばＣＤＫ１、２、４、５、６、７、又は９阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩカッパＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１調節因子、レムールチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）調節因子、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）調節因子、ｃ－ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）調節因子、ビッグＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）調節因子、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）調節因子、及びその組合せから選択される１つ又は複数のキナーゼ調節因子を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、細胞療法、例えばセントラルメモリーＴ細胞を含むＴ細胞媒介性細胞療法はまた、併用療法の一部であり得る。

【０２７７】

[0207]一部の実施形態では、併用療法は、１）オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブを含むが、限定されない、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤；２）エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド、ＯＤＭ－２０４、ＴＡＳ３６８１を含むが、限定されない、アンドロゲン受容体リガンド結合ドメイン阻害剤；３）ガレテロン、アビラテロン、酢酸アビラテロンを含むが、限定されない、ＣＹＰ１７の追加の阻害剤；４）ドセタキセル、パクリタキセル、カバジタキセル（ＸＲＰ－６２５８）を含むが、限定されない、微小管阻害剤；５）ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブを含むが、限定されない、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１の調節因子；６）酢酸シプロテロン、リュープロリドを含むが、限定されない、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト；７）フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベクスロステリド、イゾンステリド、ＦＣＥ２８２６０、ＳＫＦ１０５，１１１を含むが、限定されない、５－アルファレダクターゼ阻害剤；８）ベバシズマブ（アバスチン）を含むが、限定されない、血管内皮成長因子阻害剤；９）ＯＳＵ－ＨＤＡＣ４２を含むが、限定されない、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；１０）ＶＩＴＡＸＩＮを含むが、限定されない、インテグリンアルファ－ｖ－ベータ－３阻害剤；１１）スニチニブを含むが、限定されない、受容体チロシンキナーゼ阻害剤；１２）アルペリシブ、ブパルリシブ、イデラリシブを含むが、限定されない、ホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤；１３）クリゾチニブ、アレクチニブを含むが、限定されない、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）阻害剤；１４）ＺＤ－４０５４を含むが、限定されない、エンドセリン受容体Ａアンタゴニスト；１５）ＭＤＸ－０１０（イピリムマブ）を含むが、限定されない、抗ＣＴＬＡ４阻害剤；１６）ＯＧＸ４２７を含むが、限定されない、熱ショックタンパク質２７（ＨＳＰ２７）阻害剤；１７）ＡＲＶ－３３０、ＡＲＶ－１１０を含むが、限定されない、アンドロゲン受容体分解剤；１８）ＶＰＣ－１４４４９を含むが、限定されない、アンドロゲン受容体ＤＮＡ結合ドメイン阻害剤；１９）ＢＩ－８９４９９９、ＧＳＫ５２５７６２、ＧＳ－５８２９を含むが、限定されない、ブロモドメイン及び末端外モチーフ（ＢＥＴ）阻害剤；２０）シントカミドを含むが、限定されない、ア

ンドロゲン受容体Ｎ末端ドメイン阻害剤；２１）ラジウム２３３又はその塩を含むが、限定されない、アルファ粒子放出放射性治療剤；２２）ニクロサミド；又は関連するその化合物；２３）タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、ピピンドキシフェン、ラソフォキシフェン、エンクロミフェンを含むが、限定されない、選択的エストロゲン受容体調節因子（ＳＥＲＭ）；２４）フルベストラント、ＺＢ７１６、ＯＰ－１０７４、エラケストラント、ＡＺＤ９４９６、ＧＤＣ０８１０、ＧＤＣ０９２７、ＧＷ５６３８、ＧＷ７６０４を含むが、限定されない、選択的エストロゲン受容体分解剤（ＳＥＲＤ）；２５）アナストロゾール、エクセメスタン、レトロゾールを含むが、限定されない、アロマターゼ阻害剤；２６）ミフェプリストン、ロナプリソン（ｌｏｎａｐｒｉｓｏｎ）、オナプリストン、アソプリスニル、ロナプリスニル（ｌｏｎａｐｒｉｓｎｉｌ）、ウリプリスタル、テラプリストンを含むが、限定されない、選択的プロゲステロン受容体調節因子（ＳＰＲＭ）；２７）ミフェプリストン、ＣＯＲ１０８２９７、ＣＯＲ１２５２８１、ＯＲＩＣ－１０１、ＰＴ１５０を含むが、限定されない、グルココルチコイド受容体阻害剤；２８）パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブを含む、ＣＤＫ４／６阻害剤；２９）トラスツズマブ、ネラチニブを含むが、限定されない、ＨＥＲ２受容体アンタゴニスト；並びに３０）エベロリムス、テムシロリムスを含むが、限定されない、ラパマイシン（ｍＴＯＲ）阻害剤の哺乳動物標的から選択される１つ又は複数の薬剤を対象に投与することを含み得る。

【０２７８】

[0208]本発明の併用療法は、任意の具体的な数の追加療法に特に限定されていない。例えば、本明細書の医薬組成物、並びに任意選択のグルココルチコイド、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンを投与することに加えて、併用療法は、追加の１、２、３、４、５、６個、又はそれ以上の本明細書に記載されている療法を典型的に含み得る。例えば、一部の実施形態では、併用療法は、１つの追加療法、例えば、本明細書に記載されているもののいずれか１つ、例えば、ＧｎＲＨアゴニスト、ＧｎＲＨアンタゴニスト、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、化学療法、ＰＡＲＰ阻害剤、キナーゼ阻害剤、免疫療法、放射線療法、外科手術、アンドロゲン剥奪療法などを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、本明細書に記載されている２つ以上の追加療法を含み得る。例えば、一部の特定の実施形態では、併用療法は、ＰＡＲＰ阻害剤及びアンドロゲン剥奪療法を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、ＧｎＲＨアゴニスト及び放射線療法を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、ＧｎＲＨアゴニスト、化学療法剤、及び放射線療法を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／又は第３世代ＡＲアンタゴニスト）、ＧｎＲＨアゴニスト、並びに任意選択で放射線療法、化学療法剤、インドメタシン、又は５－アルファレダクターゼ阻害剤を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／又は第３世代ＡＲアンタゴニスト）並びに放射線療法を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／又は第３世代ＡＲアンタゴニスト）並びに化学療法剤を対象に投与することを含み得る。一部の実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／又は第３世代ＡＲアンタゴニスト）並びに抗ＣＴＬＡ４抗体を対象に投与することを含み得る。論じられるこれらの組合せが、有用な組合せの例であり、限定するものではなく、本明細書に記載されている追加療法の他の組合せも可能であると理解すべきである。

【０２７９】

[0209]一部の実施形態では、本明細書の前立腺がん（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか）を処置する方法が、併用療法と組み合わせないことは留意すべきである。例えば、方法は、１つ又は複数の本明細書に記載されている追加療法を伴わずに、治療有効量の本明細書の医薬組成物を対象に投与するステップを含む。

【０２８０】
[0210]本明細書の医薬組成物は、アビラテロンの唯一の供給源としてそれを必要とする対象に投与することができる。しかし、一部の実施形態では、他のアビラテロン薬／製剤は除外されない。例えば、一部の実施形態では、本明細書に投与することは、同時に又は任意の順で逐次的にのいずれかで、酢酸アビラテロン、例えばザイティガ（登録商標）製剤の経口投与と組み合わせることができる。一部の実施形態では、対象は、既存のアビラテロン療法に対する補足として本明細書の医薬組成物を使用することができる。
【０２８１】
[0211]本明細書に提供されるのは、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、例えば前立腺がんの対象を処置するための製剤、方法、及びキットである。また提供されるのは、例えば、性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害（例えば前立腺がん）、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症を有する対象を処置するのに有用な製剤を調製するための方法である。ここで、代表的な実施形態を詳細に説明し、その例は添付の図面に図示する。
【０２８２】
[0212]用語「対象」とは、本明細書で使用される場合、性ホルモン依存性良性又は悪性障害、例えばアンドロゲン依存性障害又はエストロゲン依存性障害（前立腺がん及び乳がんを含む）、アンドロゲン受容体誘発性がんに対する化学療法を受けることが必要か又は可能な動物又はヒト、アンドロゲン過剰に起因する非腫瘍性症候群、例えば子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、先天性副腎過形成（例えば、古典的若しくは非古典的な先天性副腎過形成）、思春期早発症、男性型多毛症など、及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症、例えばクッシング症候群若しくはクッシング病に対する療法を受けることが必要か又は可能な動物又はヒトを意味するが、限定されない。好ましい実施形態では、対象は、ヒト対象である。
【０２８３】
[0213]用語「他の薬物又は薬剤」とは、本明細書で使用される場合（例えば、少なくとも１つのアビラテロンプロドラッグ製剤を含む少なくとも１つの他の薬物又は薬剤の投与前、投与と同時に、及び投与後に言及する場合）、製剤（複数可）の効能を向上させるか、製剤（複数可）の望ましくない副作用（複数可）を軽減するか、又は特定の障害の処置を改善することが可能である少なくとも１つの他の化合物、製剤、分子、生物学的製剤などを意味する。このような「他の薬物又は薬剤」の任意の好適な投与経路、例えば、経口投与、非経口投与などを使用することができる。性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害（例えばアンドロゲン依存性障害若しくはエストロゲン依存性障害）、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰症候群に起因する症候群、及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症を有する対象を処置する分野の当業者は、意図する目的（複数可）に対してこのような「他の薬物又は薬剤」をどのように選択し、使用するかを知っており、理解している。
【０２８４】
[0214]製剤は、調節放出デバイス又は方法を介して任意選択で投与することができる。用語「調節放出」は、本明細書で使用される場合、遅延放出、長期若しくは長期間放出、持続放出、又は標的放出などを包含するとして理解すべきである。例えば、一部の実施形態では、調節放出デバイス又は方法は、本開示のプロドラッグ及び製剤のアビラテロンの放出をさらに長期化することができる。一部の実施形態では、調節放出デバイス又は方法はまた、投与の直後よりも後の時点で薬剤又は製品（例えば、薬物又は生物学的製剤）を放出することが可能である任意のデバイス又は方法も含むことができる（例えば、インプラントを含むことができる）。様々な調節放出デバイスは、記載されており（Ｓｔｕｂｂｅら、Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．２１：１７３２頁、２００４年）、代表的な実施形態に適用可能であり得る。調節放出デバイス又は方法は、対象の利益に対する最良の判断の全ての基準及び使用を考慮した後、当業者による過度の実験を伴わずに同定し、利用すること

ができる。

【０２８５】

[0215]実施形態の製剤及び薬剤は、前立腺がんを有する対象において、薬理学的又は生理学的に許容でき、例えば前立腺腫瘍組織及び異常若しくは悪性前立腺細胞の存在を低減又は排除するのに効果的な量で投与される。同様に、実施形態の製剤及び薬剤は、予防又は治療有効量で、単独で又は他の治療剤若しくは治療様式（例えば、放射線療法及び外科手術）と組み合わせて投与されるが、予防又は治療有効量は、意図した予防又は治療目的を満たし、このような製剤及び薬剤の投与から利用可能となる利点をもたらす量として理解すべきである。

【０２８６】

[0216]用語「有効量」、「有効用量」及び「治療的血漿濃度」とは、本明細書で使用される場合、障害、疾患又は状態の発症、存在又は進行を処置するか、遅延させるか、ゆっくりにするか、阻害するか、又は排除することが可能である量、用量、又は濃度を意味するが、限定されない。例えば、「有効量」、「有効用量」又は「治療的血漿濃度」は、前立腺がんを有する対象において、前立腺腫瘍組織及び異常若しくは悪性前立腺細胞の存在を軽減又は排除することが可能であり、疾病を（分的若しくは完全に）治癒するか、又は障害、疾患若しくは状態の発症若しくはさらなる拡大を防ぐのに十分である。さらに例えば、製剤の有効量とは、腫瘍負荷の臨床的に有意な軽減を達成するための、単独で又は他の治療剤若しくは治療様式（例えば、放射線療法及び外科手術）と組み合わせて投与される量を指す。当業者は、いつ腫瘍負荷の臨床的に有意な軽減（又は性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害若しくは本明細書に記載されている別の障害若しくは症候群の改善）が、製剤の投与に続いて起こっているかを理解する。「有効量」、「有効用量」又は「治療的血漿濃度」は、対象に臨床的に有害ではなく、いずれの場合も、いずれの有害な副作用より利点が上回る、量、投与量、又は濃度であると理解される。一例に過ぎないが、デカン酸アビラテロン製剤の有効量又は用量とは、本明細書の医薬組成物の経口投与に続いて、対象においてアビラテロンの少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、又は少なくとも８ｎｇ／ｍｌの血漿濃度を達成することが可能である量を意味し、有効な血漿濃度は、投与に続いて１２時間以上、好ましくは２４時間以上で達成される。

【０２８７】

[0217]一般的に、本開示による製剤の投与の投与量の範囲は、所望の効果（複数可）を生じるものである。投与される有用な投与量は、処置される対象の年齢、体重及び健康、投与の様式、経路及びスケジュール、個々の対象の応答、並びに製剤での処置が求められる前立腺がんの種類若しくは病期分類（又は性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害若しくは本明細書に記載されている別の症候群若しくは障害の重症度）によって様々である。投与量はまた、主要な腫瘍及び他の根本的な状態の性質又は重症度、疫学的状態、他の有効な化合物の同時使用、並びに投与経路によって様々である。加えて、投与量は、局所的な過敏症、全身の有害作用、及び免疫寛容のような任意の有害な副作用の存在により決定される。

【０２８８】

[0218]製剤（及び他の薬剤（複数可））の有効用量は、対象の利益に対する最良の判断の全ての基準及び使用を考慮した後、当業者による過度の実験（例えば、薬物動態試験）を伴わずに決定することができる（最も多くの場合、利用される特定の製剤に左右される）。投与される投与量は、いずれかの事象ではなく、特定の場合に依存し、性ホルモン依存性良性若しくは悪性障害（例えば前立腺がん）、アンドロゲン受容体誘発性がん、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／又はグルココルチコイド過剰に起因する症候群、例えば高コルチゾール血症に対する臨床的な利点又は改善を誘導するのに十分な量である。

【０２８９】

[0219]実施形態の製剤及び薬剤は、任意選択で、１つ又は複数の薬学的に許容できる

担体、賦形剤、若しくは添加剤と組み合わせて投与され得る（か、又は含み得る）。製剤、投与技術、医薬組成物、医薬組成物を調製する方法、並びに薬学的に許容できる担体、賦形剤、及び添加剤は、当該技術分野で知られており、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ」（以前の「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、Ｐａ．（２００５））に記載されており、これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２９０】

[0220]本明細書で使用される略語は、化学的及び生物学的な分野内での従来の意味を有する。

【０２９１】

[0221]見出し及び小見出しは、利便性及び／又は正式な遵守のみに使用され、対象技術を限定せず、対象技術の説明の解釈に関連して言及しない。対象開示の１つの見出し又は１つの小見出しで記載される特徴は、様々な実施形態では、他の見出し又は小見出しで記載される特徴と組み合わせることができる。さらに、単一の見出し又は単一の小見出しにおける全ての特徴が実施形態と共に必ずしも使用されるとは限らない。

【０２９２】

[0222]本明細書で使用される場合、本開示に関連する量を修飾する用語「約」とは、例えば、日常的な試験及び取扱いを通して；このような試験及び取扱いでの誤りを通して；本開示で利用される成分／材料の製造、源、又は純度の差を通して；などで起こり得る数値量での変形を指す。本明細書で使用される場合、「約」の付随した特定値はまた、特定値を含み、例えば、約１０％は１０％を含む。用語「約」で修飾されるか否かにかかわらず、請求項は、記載した量の等価物を含む。一実施形態では、用語「約」とは、報告した数値の２５％以内を意味する。

【０２９３】

[0223]本明細書の可変部分の具体的な実施形態が、同様の識別子を有する別の具体的な実施形態と同じであり得るか又は異なり得るかも理解されるべきである。

【０２９４】

[0224]具体的な官能基及び化学用語の定義は、以下により詳細に記述される。化学元素は、元素周期表、ＣＡＳ版、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版、表紙裏にしたがって同定し、具体的な官能基は、本明細書に記載されているように一般的には定義される。加えて、有機化学の一般的な原理並びに具体的な官能基部分及び反応性は、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ、Ｓａｕｓａｌｉｔｏ、１９９９年；Ｓｍｉｔｈ及びＭａｒｃｈ、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第５版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、２００１年；Ｌａｒｏｃｋ、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９年；並びにＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ、Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、１９８７年に記載される。本開示は、本明細書に記載されている置換基の例示的な列挙により任意の方法に限定されることを意図しない。

【０２９５】

[0225]本明細書で使用される場合、用語「アルキル」とは、単独で又は別の群の一部として使用される場合、直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルキルは、１～３０個の炭素原子（すなわち、$C_{1\sim30}$アルキル若しくは別の表現ではC_1～C_{30}アルキル）又は指定した数の炭素（すなわち、メチルのようなC_1ア

ルキル、エチルのようなC2アルキル、プロピル又はイソプロピルのようなC3アルキルなど）を含み得る。一実施形態では、アルキル基は、直鎖C1～16アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖C3～16アルキル基である。明らかに、炭素数の範囲が列挙される場合、当業者により理解されるように範囲内の各個別の整数及びこのような整数の間の下位範囲を包含する。例えば、本明細書の「C7～16」は、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C7～16、C7～15、C7～14、C7～13、C7～12、C7～11、C7～10、C7～9、C7～8、C8～16、C8～15、C8～14、C8～13、C8～12、C8～11、C8～10、C8～9、C9～16、C9～15、C9～14、C9～13、C9～12、C9～11、C9～10、C10～16、C10～15、C10～14、C10～13、C10～12、C10～11、C11～16、C11～15、C11～14、C11～13、C11～12、C12～16、C12～15、C12～14、C12～13、C13～16、C13～15、C13～14、C14～16、C14～15、及びC15～16を包含する。「5～16の炭素数」などのような本明細書に記載されている他の範囲も同様に理解されるべきである。

【0296】

[0226]本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」とは、単独で又は別の群の一部として使用される場合、3～12個の炭素原子（すなわち、C3～12シクロアルキル）又は指定した数の炭素を有する1～3個の環を含有する飽和及び部分飽和（例えば、1つ又は2つの二重結合を含有）の環式脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、2つの環を有する。一実施形態では、シクロアルキル基は、1つの環を有する。別の実施形態では、シクロアルキル基は、C3～8シクロアルキル基である。別の実施形態では、シクロアルキル基は、C3～6シクロアルキル基である。「シクロアルキル」はまた、上記で定義されるシクロアルキル環が、結合点がシクロアルキル環上にある1つ又は複数のアリール又はヘテロアリール基と縮合する環系を含み、このような場合、炭素数は、シクロアルキル環系の炭素数を指定したままである。非限定的な例示的シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニルを含む。

【0297】

[0227]本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」とは、単独で又は別の群の一部として使用される場合、1つ又は複数（例えば、1、2、又は3個）の炭素－炭素二重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、アルケニル基は、C2～16アルケニル基である。

【0298】

[0228]本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」とは、単独で又は別の群の一部として使用される場合、1つ又は複数（例えば、1、2、又は3個）の炭素－炭素三重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、アルキニルは、1つの炭素－炭素三重結合を有する。一実施形態では、アルキニル基は、C2～16アルキニル基である。

【0299】

[0229]本明細書で使用される場合、用語「アビラテロンプロドラッグ（複数可）」は、式I若しくはIIによる本明細書に記載されている化合物、アビラテロンの親油性エステル、その同位体標識した化合物（複数可）（例えば、重水素に富んだ化合物）、その可能な立体異性体（ジアステレオマー、エナンチオマー、及びラセミ混合物を含む）、その互変異性体、その配座異性体、並びに／又はその薬学的に許容できる塩（例えば、HCl塩のような酸付加塩）のいずれかを含む。プロドラッグの水和物及び溶媒和物は、本開示の組成物と考えられ、プロドラッグ（複数可）は、それぞれ水又は溶媒に関連する。プロドラッグの一部はまた、様々な多形性形態又は非晶質形態で存在し得る。本明細書に記載されているアビラテロンプロドラッグはまた、活性アビラテロンをもたらす生理学的条件下で化学変化を容易に受けるこれらの化合物も含む。加えて、プロドラッグは、ｅｘ　ｖ

ｉｖｏの環境で化学的又は生化学的方法により変換され得る。本明細書に記載されている実施形態のいずれかでは、別段指定されないか、又は内容から逆ではない限り、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり得る。

【０３００】

[0230]本明細書に記載されているアビラテロンプロドラッグは、天然で最も広く見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する１つ又は複数の原子を含有する同位体標識又は濃縮形態で存在し得る。同位体は、放射性又は非放射性同位体であり得る。水素、炭素、酸素、及び窒素のような原子の同位体は、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、及び^{18}Oを含むが、限定されない。これらの他の同位体及び／又は他の原子を含有する化合物は、本開示の範囲内にある。

【０３０１】

[0231]実線及び破線のウェッジボンドは、当該技術分野での慣用として立体化学を示す。

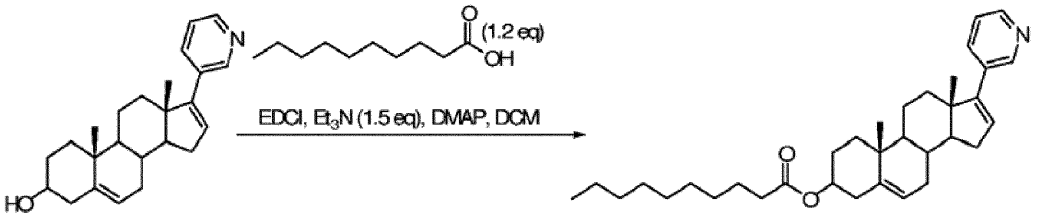
【０３０２】

[0232]以下の実施例は、単なる例示の目的で提供され、特許請求する主題の範囲の限定を意図していない。

【０３０３】

実施例１Ａ．デカン酸からデカン酸アビラテロンの大規模調製

【化２３】



アビラテロン
モル重量：349.5

デカン酸アビラテロン
モル重量：503.76

[0233]アビラテロン（３８１．９ｇ、１．０９ｍｏｌ）のジクロロメタン（３５００ｍＬ）中の懸濁液に、トリエチルアミン（１６５ｇ、１．６４ｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰ（１３．３５ｇ、０．１０９ｍｏｌ）を添加した。デカン酸（２２５ｇ、１．３１ｍｏｌ）をジクロロメタン（５００ｍＬ）中の溶液として、懸濁液に添加し、続いてＥＤＣＩ（２９３ｇ、１．５３ｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を２０～２５℃で１９時間撹拌した。

【０３０４】

[0234]次いで、１０ｗｔ％のNaH_2PO_4水溶液（４０００ｍＬ）を添加し、反応物を２０分間撹拌した。有機層を分離し、１０ｗｔ％のNaH_2PO_4水溶液（２０００ｍＬ）及びブライン（２０００ｍＬ）で抽出した。有機層は、アセトニトリル（４７５０ｍＬ）で交換した溶媒であって、４０℃未満に浴の温度を維持して３１００ｇに濃縮した。懸濁液をアセトニトリル（９００ｇ）で希釈した。固体を濾過により単離して、５１０ｇの粗デカン酸アビラテロンを得た。

【０３０５】

[0235]５１０ｇの粗デカン酸アビラテロンを、４０℃でアセトン（４０００ｍＬ）に溶解した。溶液を濾紙を通して濾過した。濾液を１２Ｌの三口フラスコに移し、５１００ｇに希釈し、４０℃まで再加熱して、溶液を形成した。溶液を２０℃までゆっくり冷却して、懸濁液を形成した。これを水（１０２０ｍＬ）で希釈し、室温で終夜撹拌した。固体を濾過し、フラスコを濾液ですすぎ、濾過用漏斗に移した。湿潤ケーキを乾燥用トレーに移し、真空オーブンで終夜、４０～４５℃で乾燥させて、４５７．１ｇ（９０％収率）を白色固体として得、この固体の結晶形態を形態Ａと指定する。^{1}H ＮＭＲ（$CDCl_3$

，４００ＭＨｚ）：d_H ８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），８．３１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．９，１．６Ｈｚ），７．６４（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．９Ｈｚ），７．２１（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０，４．９，０．８Ｈｚ），６．０１－５．９７（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．５８（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），２．１２－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．５４（ｍ，１０Ｈ），１．４９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ），１．３５－１．２３（ｍ，１２Ｈ），１．２０－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．元素分析、理論値（０．０５５％の水分レベルに対して補正）：Ｃ、８１．０％、Ｈ、９．８％、Ｎ、２．８％；実測値：Ｃ、８１．１％、Ｈ、１０．２％、Ｎ、２．８％。この固体の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）パターンは、約６９．０℃での開始温度を伴う吸熱ピークを示し、図２Ｂを参照されたい。

【０３０６】

[0236]本実施例で得られるデカン酸アビラテロンは、ＨＰＬＣ法を使用して重量での９９．７％の純度を有することが決定された。ＨＰＬＣ分析に対して、デカン酸アビラテロンのサンプルを、０．０５ｍｇ／ｍＬ（アッセイ分析用）又は５ｍｇ／ｍＬ（不純物分析用）の濃度でメタノールにおいて調製した。ＨＰＬＣ条件は以下の通りである：ＨＰＬＣカラム：ハロＣ８（２．７ｕｍ、１００×３．０ｍｍ）；注射体積：５ｕＬ；カラム温度：４０℃；サンプル温度：周囲；検出：２１０ｎｍ；移動相：２５ｍＭの酢酸アンモニウム、ｐＨ８．０（ＭＰＡ）及び９５／５アセトニトリル／テトラヒドロフラン（ＭＰＢ）；流速：０．６ｍｌ／分；勾配：６５／３５　ＭＰＡ／ＭＰＢで開始、３５分間、１００％のＭＰＢを達成、４０分まで１００％のＭＰＢで維持、４０．１０分で６５／３５　ＭＰＡ／ＭＰＢに戻し、４５分で終了まで６５／３５　ＭＰＡ／ＭＰＢを維持。

【０３０７】

[0237]本実施例で得られる白色固体はまた、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）及び示差走査熱量測定（ＤＳＣ）により特徴付けられた。ＸＲＰＤを、検出器としてバンテック－５００を使用して、シータ／シータ垂直ゴニオメーターを伴うＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｘ線回折装置で行った。標準条件：電圧４０ｋＶ、電流４０ｍＡ、放射線、Ｃｕ、温度、周囲、Ｘ線源出口のスリットサイズ、０．５ｍｍのピンホール、くちばし状のコリメーター、０．５ｍｍ、サンプルホルダー、粉砕石英プレート。動作条件：検出器距離、３０ｃｍ、カイ積分範囲、４～４０度２θ、カウント時間、１２０秒／フレーム、フレームの数：３、シータ１位、４度、シータ２位、４度、フレーム幅、１２、走査軸、結合。使用したソフトウェアは、ＧＡＤＤソフトウェア、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ａｒｅａ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　Ｄｉｆｆｒａｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ、バージョン４．１．５０；及びＤＩＦＦＲＡＣ．ＥＶＡ、バージョン４．０を含む。ＤＳＣを、２～１０ｍｇのサンプルサイズを伴うＴＡ装置Ｑ２０００（Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｖ５．０．０－適格）で実施し、１０℃／分の加熱速度で２５℃から２５０℃までの範囲で加熱した。代表的なＸＲＰＤ及びＤＳＣスペクトルは、図２Ａ～２Ｂに示す。熱重量分析（ＴＧＡ）もまた、本サンプルで実施した。ＴＧＡを、５～２０ｍｇのサンプルサイズを伴うＴＡ装置ＴＧＡ　Ｑ５００（Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｖ５．２．５－適格）で実施し、１０℃／分の加熱速度で２５℃から１５０℃までの範囲で加熱した。代表的なＴＧＡ軌跡は、図２Ｃに示す。

【０３０８】

実施例１Ｂ．高純度デカン酸アビラテロンの調製

[0238]本実施例は、デカン酸アビラテロンを精製して残留パラジウムを除去するプロセスを示す。本実施例で使用されるデカン酸アビラテロンを、実施例１Ａに示すのと類似する手順を使用して調製した。

【０３０９】

[0239]粗デカン酸アビラテロン（７．１７ｋｇ）を、室温でアセトン（１４２ｋｇ）に溶解した。活性炭（１．４３ｋｇ）を添加し、得られるスラリーを、室温で４時間撹拌

した。混合物を濾過して、活性炭を除去し、固体をアセトン（１４２ｋｇ）で洗浄した。合わせたアセトン濾液を、４０℃で真空蒸留により濃縮した。次いで、濃縮した濾液は、約７２Ｌのアセトンを含有したが、２０℃に冷却し、水（４．３ｋｇ）をゆっくり添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌し、デカン酸アビラテロンを濾過により収集した。生成物を、１：１のアセトン／水（７．２ｋｇ）で洗浄し、４０℃の真空下で乾燥して、５．５２４ｋｇの純粋なデカン酸アビラテロン（形態Ａ）を得た。分析データは、実施例１Ａに記載されるものと一致する。得られたデカン酸アビラテロンの分析の代表的な仕様書は、以下の表１に示す。

【０３１０】

【表１】

表 1. デカン酸アビラテロンの仕様及び分析

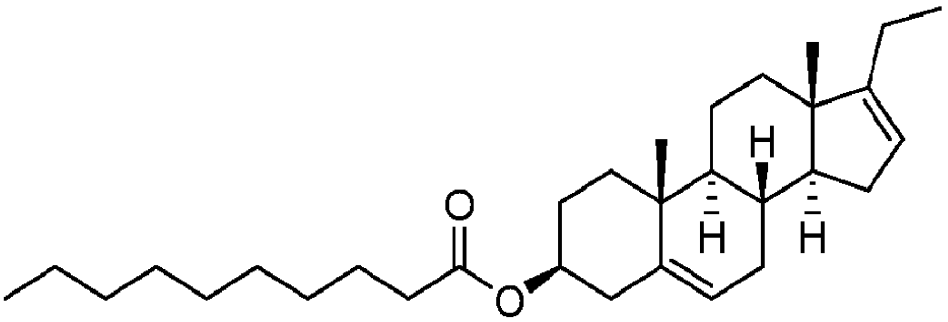
試験法	仕様	結果
外観	白色から黄色の固体	白色固体
IR-ATR による同定	サンプルスペクトラムは、デカン酸アビラテロンの参照標準スペクトラムと一致する	一致
HPLC によるデカン酸アビラテロンの含有量(% w/w)	98 - 102 (乾燥ベース)	99.6
HPLC による関連物質(% w/w) アビラテロン エチルプラステロンデカノエート 任意の特定されない不純物 全不純物	 NMT 0.5 NMT 0.5 NMT 0.1 NMT 1.0	 nd 0.4 nd 0.4
ガスクロマトグラフィーによる残留溶媒(ppm) ジクロロメタン アセトニトリル アセトン	 NMT 600 NMT 410 NMT 5000	 181 nd nd
LC-MS による残留 EDU(EDCI カップリング試薬の副産物) (% w/w)	NMT 0.15	<0.05
ガスクロマトグラフィーによる残留デカン酸 (ppm)	NMT 5000	NT
イオンクロマトグラフィーによるトリエチルアミン(% w/w)	NMT 0.5	< 0.1
ICP によるパラジウム(ppm)	NMT 10	3.7
カールフィッシャーによる水(% w/w)	NMT 1.0	0.12
強熱残分(% w/w)	NMT 0.5	< 0.05
XRPD による物理的形態	報告結果	結晶
USP による微生物枚挙<61> 好気性微生物総数(TAMC) CFU/g 酵母及びカビを合わせた総数(TYMC) CFU/g	 ≤ 100 ≤ 10	 < 50 < 50
USP による細菌エンドトキシン <85> EU/g	≤ 350	< 51.4

注: nd=検出せず。NT=試験せず。NMT =以下

【０３１１】

[0240]エチルプラステロンデカノエートは、不純物であり得、以下の構造：

【化２４】



を有すると考えられる。

【０３１２】

[0241]得られたデカン酸アビラテロンの純度は、逆相ＨＰＬＣ法を使用して分析した。分離は、３．０×１００ｍｍの寸法及び２．７μｍの粒径を使用するＡｄｖａｎｃｅｄ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙハロ Ｃ８逆相カラムで実行する。直鎖勾配プログラム（２０分）は、２５ｍＭの水性酢酸アンモニウム緩衝液並びにメタノール及びアセトニトリルの混合物からなる移動相で使用する（表２の下の勾配プロファイルを参照されたい）。作業標準溶液及びサンプル溶液を、メタノール希釈剤で調製した。典型的な注射体積は５μＬであり、検出波長は２１０ｎｍである。

【０３１３】

【表２】

表 2. HPLC 法 1 の勾配プロファイル

移動相 A: 45%の水、45%のアセトニトリル及び 10%のメタノール中の 25mM の酢酸アンモニウム

移動相 B: 5%の水、85%のアセトニトリル及び 10%のメタノール中の 25mM の酢酸アンモニウム

時間(min)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0	100	0
20	0	100
25	0	100
25.1	100	0
30	100	0

【０３１４】

[0242]粗デカン酸アビラテロンは、１３０ｐｐｍのＰｄを含有した。アセトン／水だけから再結晶で１２０ｐｐｍまでＰｄレベルを低下させた。しかし、本実施例で記載されるプロセスを利用することにより、最終デカン酸アビラテロンを、３．７ｐｐｍしかＰｄの含有量を有していないように精製することができる。

【０３１５】

実施例１Ｃ．デカン酸アビラテロンの多形体スクリーニング

[0243]多形体スクリーニング試験もまた、デカン酸アビラテロンに対して実行した。形態Ａに加えて、実施例１Ａに示す通り、デカン酸アビラテロンの２つの他の多形体、すなわち形態Ｂ及び形態Ｃを同定した。

【０３１６】

[0244]－１５℃での冷却による結晶化：約３０ｍｇのデカン酸アビラテロンを、最小体積の溶媒に溶解した。完全に溶解していない場合、サンプルを５０℃で１時間加熱した

。冷凍装置にサンプルを置き、２日後に濾過した（沈殿物が視認可能であった場合）。本結晶化法を使用した結果は、以下の表Ｅ１に示す。

【０３１７】

【表３】

表 E1. 冷却による結晶化の結果

溶媒	外観	形態
エタノール	白色固体	B
ジクロロメタン	*	*
THF	*	*
DMF	白色固体	A+B
酢酸エチル	白色固体	B
DMA	白色固体	B
イソプロピルエーテル	白色固体	A
アセトン	白色固体	A
1-プロパノール	白色固体	A+B
クロロホルム	*	*
トリフルオロエタノール	*	*
2-ブタノール	白色固体	A+B
ジエチルエーテル	白色固体	A
MTBE	白色固体	B
トウモロコシ油/ベンジルアルコール(1:1)	溶媒が凍結	*
ベンジルアルコール	*	*
2-プロパノール	白色固体	B
ヘプタン	白色固体	B
トルエン	*	*
メタノール	白色固体	B
2-ブタノン	白色固体	A
アセトニトリル	白色固体	A+B

*固体は回収しなかった

【０３１８】

[0245]二成分１：１溶媒混合物からの蒸発：約２５ｍｇのデカン酸アビラテロンを、約１０ｍＬの総体積の溶媒に溶解した。サンプルを、１ｐｓｉの窒素パージ下で蒸発させた。本結晶化法を使用した結果は、以下の表Ｅ２に示す。

【０３１９】

【表４】

表 E2. 溶媒からの蒸発の結果

溶媒１	溶媒２	外観	形態
MTBE	クロロホルム	ガラス質	-
MTBE	アセトン	ガラス質	-
トルエン	ヘプタン	ガラス質	-
トルエン	ジオキサン	ガラス質	-
ジクロロメタン	ジエチルエーテル	ガラス質	-
メタノール	THF	白色固体	A+B
メタノール	クロロホルム	白色固体	A+B
酢酸エチル	エタノール	ガラス質	-
2-ブタノール	ヘプタン	白色固体	B
2-ブタノン	エタノール	白色固体	C
2-ブタノン	アセトニトリル	白色固体	B
アセトニトリル	t-ブタノール	白色固体	A+B
アセトニトリル	2-プロパノール	白色固体	A+B
1-プロパノール	ヘプタン	ガラス質	-
アセトン	クロロホルム	ガラス質	-

【０３２０】

[0246]逆溶媒添加：約２５ｍｇのデカン酸アビラテロンを、１～２ｍＬの溶媒に溶解し、続いて２～４ｍＬの逆溶媒を添加した。沈殿物を形成した場合、サンプルを濾過した。本結晶化法を使用した結果は、以下の表Ｅ３に示す。

【０３２１】

【表５】

表 E3. 逆溶媒添加の結果

溶媒	逆溶媒	形態
ジクロロメタン	ACN/水	*
THF	水	*
エタノール	水	A+B
ジオキサン	水	*
2-ブタノール	水	*
1-プロパノール	水	A
アセトン	水	*
DMA	水	*
クロロホルム	ACN/水	A
トリフルオロエタノール	水	A
t-ブタノール	水	A
DMF	水	*
酢酸エチル	ACN/水	A+B
トウモロコシ油/ベンジルアルコール(1:1)	ACN/水	*
ベンジルアルコール	ACN/水	A+B
安息香酸ベンジル	ACN/水	*
2-ブタノン	水	A
トルエン	ACN/水	*
メタノール	水	A+B
2-プロパノール	水	A

*沈殿物の形成なしか又は十分な固体回収なしのいずれか

【０３２２】

[0247]単一の溶媒からの溶媒再結晶：デカン酸アビラテロンを、様々な溶媒を使用して再結晶化した。再結晶化実験の規模は、およそ２～１０ｍＬであった。飽和溶液を、飽和温度で様々な溶媒系と接触させて過剰なデカン酸アビラテロンを撹拌することに調製した。固体を溶媒に完全に溶解しなかった場合、母液を、濾過により残留固体から分離した。次いで、母液を飽和温度より高く加熱して、残留するいかなる固体も溶解した。次いで、各溶液の温度を成長温度に調節し、制御した窒素剪断流を導入して、溶媒蒸発を開始した。本試験の期間で使用した溶媒に基づくパネルに対する再結晶化条件は、表Ｅ４～Ｅ５に要約している。ＸＲＤ分析を実行した。

【０３２３】

【表６】

表 E4: 周囲温度での単一溶媒系からの迅速蒸発実験の概要

溶媒	形態	溶媒	形態
ジオキサン	A	2-ブタノール	A
1-プロパノール	A	酢酸イソプロピル	A+C
MTBE	A	エタノール	A
イソプロピルエーテル	A+C	水	*
t-ブタノール	A	メタノール	A
クロロホルム	A	トルエン	A+C
アセトン	A	アセトニトリル	A
酢酸エチル	A	ヘプタン	A
ニトロメタン	A	2-プロパノール	A+B
DMA	A	2-ブタノン	A
THF	A	2-メチル THF	A
DMF	A		
ジエチルエーテル	A		

*固体は回収しなかった

【０３２４】

【表７】

表 E5: 55℃での単一溶媒系からの迅速蒸発実験の概要

溶媒	形態	溶媒	形態
酢酸エチル	A	DMA	ガラス質
1-プロパノール	ガラス質	2-プロパノール	A
エタノール	ガラス質	アセトニトリル	A
t-ブタノール	A	2-ブタノン	A
クロロホルム	A	ヘプタン	A
イソプロピルエーテル	A	トルエン	A
2-ブタノール	ガラス質	メタノール	A
ジオキサン	ガラス質	水	*
THF	A	2-メチル THF	ガラス質
DMF	ガラス質		

*固体は回収しなかった

【０３２５】

[0248]非競合的スラリー実験：非競合的スラリー実験は、形態Ａでのデカン酸アビラテロンを溶媒に曝露し、得られる懸濁液を周囲温度で１週間撹拌することにより実施した

。固体を濾過し、ＸＲＤで分析して、得られる形態（複数可）を決定した。本試験で使用される溶媒は、水、アセトニトリル、イソプロピルエーテル／アセトニトリル（１：４）、２－ブタノール／水（１：１）、１－プロパノール／水（１：１）、ｔ－ブタノール／水（１：１）、エタノール／水（１：１）、ＴＨＦ／水（１：１）、アセトン／水（１：１）、ジオキサン／水（１：１）、２－ブタノン／水（１：１）、メタノール、ＤＭＦ／水（１：１）、酢酸エチル／水（１：１）、及びヘプタンを含む。Ｘ線散乱挙動に基づいて、非競合的スラリー実験の全ては、出発物質からの変化をもたらさなかった。

【０３２６】

[0249]競合的試験もまた実行した。競合的スラリー：約２０ｍｇのデカン酸アビラテロンを、１～２ｍＬの溶媒に懸濁した。サンプルを３日間撹拌し、濾過した。競合的試験の結果は、以下の表Ｅ６に示す。

【０３２７】

【表８】

表 E6. 競合的スラリーの結果

溶媒	出発形態	最終形態
アセトニトリル	A+B	A
	A+C	A
	B+C	A
メタノール	A+B	A
	A+C	*
	B+C	*

*固体は回収しなかった-十分な物質なし、高すぎる溶解度

【０３２８】

[0250]形態の特徴付け：溶媒に基づく再結晶化パネルから生成される固体は、粉末ＸＲＤで分析した。好ましい粒子効果を緩和するために、２次元検出システムを使用して、全てのＸＲＤスクリーニングデータを収集した。２次元検出器は、パターン変動を軽減する助けとなる同心デバイ円錐に沿って積算した。明るい点が円錐環に出現する場合、ピーク強度での変化を含む観察された回折パターンにおいて著しい変異性をもたらし得る強く好ましい粒子効果を示す。デカン酸アビラテロンの一部のサンプルは、散乱挙動の出現に基づいて好ましい粒子効果を呈した。

【０３２９】

[0251]この分析の結果から、材料が少なくとも３つの主要な多形体として存在することを明らかになった。観察された形態は、形態Ａ、Ｂ、及びＣとして指定した。

【０３３０】

[0252]回折挙動に基づいて異なる形態にデータを分類した後、各形態を試験して、形態の他の特性を分化することができるかを決定した。各形態の特徴付けは、各形態を代表する回折データを他の形態からのデータと比較することにより開始した。これは、一般的にはＮＭＲ、ＤＳＣ、及びＴＧＡが続く。

【０３３１】

[0253]本試験で使用される初期材料は形態Ａであり、実験１Ａに示す代表的な特徴付けデータと一致し、以下の概要表Ｅ７も参照されたい。

【０３３２】

[0254]形態Ｂは、様々な結晶化実験、特に低温（－１０～－２０℃）で実行される実験で得られた。形態Ｂの特徴的な回折挙動は、代表的なＸＲＰＤスペクトラム、ＦＩＧ．２Ｄに示す。形態Ｂの^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトラムは、有機不純物を示さず、ＡＤＥＣの期待される構造と一致する。形態Ｂの代表的なＤＳＣ及びＴＧＡスペクトルは、図２Ｅ及び２Ｆに示す。

【０３３３】

[0255]形態Ｃは、エタノールと２－ブタノンとの１：１の混合物から蒸発により得られた。形態Ｃの特徴的な回折挙動は、代表的なＸＲＰＤスペクトラム、ＦＩＧ．２Ｇに示す。１つの「純粋な」形態Ｃサンプルに対して得られた回折図が、より大きい回折角で形態Ａとの著しい重なりを示すので、一部の形態Ａを含有し得ることは留意すべきである。形態Ｃの^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトラムは、有機不純物を示さず、ＡＤＥＣの期待される構造と一致する。形態Ｃの代表的なＤＳＣ及びＴＧＡスペクトルは、図２Ｈ及び２Ｉに示す。

【０３３４】

[0256]以下の表Ｅ７は、デカン酸アビラテロンの形態Ａ、Ｂ、及びＣの代表的な分析を要約している。

【０３３５】

【表９】

表 E7. デカン酸アビラテロン(ADEC)の形態 A、B 及び C の結果の概要。

技術	特性	形態				
		A	B		C	
XRD	結晶?	はい	はい		はい*	
TGA	150℃での Wt%損失	0.0	0.2		0.0	
DSC	吸熱	第 1	第 1	第 2	第 1	第 2
	開始(℃)	67.3	60.6	64.9	58.7	66.6
	最大ピーク(℃)	69.8	61.7	66.0	61.8	68.0
	ΔH (J/g)	80.0	36.4	36.8	51.1	3.9
NMR	ADEC 構造と一致?	はい				
	残留溶媒	検出なし				
DVS	最大 H_2O 消費(wt%)	N/A - 吸湿性なし				

*一部の形態 A を含有し得る

【０３３６】

[0257]多形体スクリーンの再結晶化実験は、形態Ａ、Ｂ、Ｃ、又は形態の混合物のいずれかを産生した。形態Ａは、非競合的及び競合的スラリー実験に基づいて周囲条件下での熱学的に安定な形態であることが期待される。

【０３３７】

実施例２．異なるビヒクルでのデカン酸アビラテロンの溶解度

[0258]本実施例では、以下の４つのビヒクルでのデカン酸アビラテロンの溶解度を試験した。各ビヒクルは、特有の塩基、すなわち中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）／ポリオキシグリセリド、長鎖（ＬＣ）モノジグリセリド、並びに２つのプロピレングリコール（ＰＧ）モノエステル、カプリル酸及びラウリルを有する。

[0259]ビヒクル１：ＭＣＴ／ポリオキシグリセリドベース：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／３３％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３３％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９

[0260]ビヒクル２：ＰＧモノエステルベース：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／６６％のラウログリコール９０

[0261]ビヒクル３：ＰＧモノエステルベース：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／６６％のカプムルＰＧ－８

[0262]ビヒクル４：ＬＣモノジグリセリドベース：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／６６％のマイシンＣＣ

【０３３８】

[0263]異なるビヒクルでのデカン酸アビラテロンの溶解度を、以下の手順にしたがって試験した：

重量で５ｇのビヒクルを調製する

４ｍＬのバイアルで、約３５０ｍｇの薬物を秤量し、次いで２ｍＬのビヒクルを添加

する

全てのサンプルを超音波処理し、渦撹拌し、次いで２５℃で回転装置に置く

その日の終わりに、薬物が完全に溶解しているかを確認するためにサンプルをチェックする。溶解している場合、ろう紙を使用して、追加の薬物を移し、添加した追加量を記録する

２～３日後、各サンプルから約０．５ｍＬを取り出し、微小遠心を使用して濾過する。０．４５ｕｍの濾紙を使用することができる

その後の時点のために２５℃のインキュベーターにバイアルを戻す

サンプルをＨＰＬＣ法を使用して溶解度を分析した。結果は、２日後及び７日後のサンプルに対して得た。

【０３３９】

[0264]これらのビヒクルでのデカン酸アビラテロンの溶解度は以下に示し、２日目及び７日目の結果の平均を反映する。

【０３４０】

【表１０】

ビヒクル	25℃での溶解度 (mg/g)
1	88.5
2	143.9
3	149.2
4	110.2

【０３４１】

実施例３．追加ビヒクルでのデカン酸アビラテロンの溶解度

[0265]本実施例は、追加ビヒクルでのデカン酸アビラテロンの溶解度を試験する。

[0266]試験されるビヒクルは、以下の組成物を有する：

[0267]ビヒクル１（実施例２を参照）：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／３３％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３３％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９、対照として使用。

[0268]ビヒクル５：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／３３％のマイシンＣＣ／３３％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９＊

[0269]ビヒクル６：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／１６％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３０％のマイシンＣＣ／２０％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９

[0270]ビヒクル７：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／１６％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３０％のカプムルＰＧ－８／２０％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９

[0271]ビヒクル８：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／１６％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３０％のカプムルＰＧ－１２／２０％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９

[0272]ビヒクル９：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／１６％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３０％のラブラフィルＭ２１３０ＣＳ／２０％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９

【０３４２】

[0273]試験するサンプル及び溶解度を調製するための手順は、実施例２に記載される手順に類似する。結果は、以下の表に示す。

【０３４３】

【表１１】

溶解度の概要(13日目の結果)	
ビヒクル	25℃での溶解度 (mg/g)
1	101.1
5	111.5
6	114.3
7	141.2
8	132.9

【０３４４】
[0274]実施例２及び３の結果は、デカン酸アビラテロンが様々な脂質ベースのビヒクルでの良好な溶解度を有することを示す。
【０３４５】
実施例４．デカン酸アビラテロン製剤の分散
[0275]本実施例は、異なるビヒクルでのデカン酸アビラテロン製剤の分散性を試験する。製剤は、ビヒクル１～４（実施例２に示す）及びビヒクル９（カプムルＰＧ－８）を使用して調製した。
【０３４６】
[0276]分散試験を、以下の一般手順にしたがって行った：
それぞれのビヒクルでの１０％未満の溶解度のデカン酸アビラテロン（ＡｂＤｅｃ）濃度で、各製剤を調製する；
３７℃で回転装置にバイアル中の７．９２ｍＬの０．１ＭのＨＣｌを平衡させる；
３７℃で０．０８ｍＬの製剤を０．１ＭのＨＣｌ培地に添加し、回転装置を開始する。８０ｕＬを分配するために、分散剤培地をピペット内に引き上げ、数回放出させる；
６０分で、２５ｍｍの０．４５ｕｍのＰＶＤＦ濾紙を通して全体で８ｍＬの体積を濾過する；
ＩＰＡ（イソプロピルアルコール）を使用して標準の濃度未満の濃度に希釈することによりアッセイ用の各製剤を調製する；
製剤及び分散サンプル並びに標準においてＨＰＬＣアッセイを実行する；
また、ＡｂＤｅｃ最高標準に類似する濃度でＩＰＡにおいてアビラテロンのサンプルを調製する。このサンプルは、ＨＰＬＣ法が遊離Ａｂを検出することができる場合、分散試験の間に形成すべきであることを実証する。
【０３４７】
[0277]本分散試験の結果は、以下の表に示す。
【０３４８】

【表１２】

製剤	サンプル濃度(mg/g)	有効濃度(mg/g)	回収%
ビヒクル１中の AbDec	81.2	84.9	95.7
ビヒクル２中の AbDec	103.5	130.0	79.6
ビヒクル３中の AbDec	89.5	132.9	67.4
ビヒクル４中の AbDec	8.5	99.0	8.6
ビヒクル９中の AbDec	39.4	206.8	19.0

*有効濃度とは、HCl 培地での分散前のそれぞれのビヒクル中の AbDec の濃度を指す

**サンプル濃度とは、希釈計数を考慮した後、分散サンプル中の AbDec の濃度を指す。次いで回収率を算出した: (サンプル濃度)/(有効濃度)*100%。

【０３４９】

[0278]本実施例に基づいて、ビヒクル１及び２中のデカン酸アビラテロンが、ＨＣｌ培地での優秀な回収率又は分散性を有することが見出された。

【０３５０】

実施例５．追加デカン酸アビラテロン製剤の分散

[0279]本実施例は、異なるビヒクルでのさらなるデカン酸アビラテロン製剤を試験する。製剤は、ビヒクル１（実施例２）及び５～８（実施例３に示す）を使用して調製した。

【０３５１】

[0280]分散試験は、実施例４に示す一般手順にしたがって行われた。結果は、以下の表に示す。

【０３５２】

【表１３】

製剤	AbDec 製剤濃度(mg/g)*	回収%
ビヒクル１中の AbDec	69.400215	121.0
ビヒクル５中の AbDec	75.206345	52.5
ビヒクル６中の AbDec	76.159275	91.9
ビヒクル７中の AbDec	90.17717	96.9
ビヒクル８中の AbDec	91.68413	36.2

*この濃度は、分散前のそれぞれのビヒクル中のデカン酸アビラテロンの濃度を指す。

【０３５３】

[0281]結果は、ビヒクル１、６、及び７中のデカン酸アビラテロンが、ＨＣｌ培地での優秀な回収率又は分散性を有することを示す。

【０３５４】

実施例６．ＣＤ（登録商標）［Ｃｒｌ：ＣＤ（登録商標）（ＳＤ）］ラットでのデカン酸アビラテロンの単回経口用量の有効性試験

[0282]本試験の目的は、雄のラットへの単回の胃管栄養の経口投薬後の７２時間にわたるデカン酸アビラテロンの２つの異なる経口製剤の相対吸収を評価することである。

【０３５５】

[0283]本実施例はまた、ＣＤ（登録商標）［Ｃｒｌ：ＣＤ（登録商標）（ＳＤ）］ラットの２群（群２、１００ｍｇ／ｋｇでの製剤１；群３、１００ｍｇ／ｋｇでの製剤２）に対するデカン酸アビラテロンの単回経口投与に続く、ラットにおいてアビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血漿薬物動態、黄体化ホルモンの血清濃度、並びにステロイドアンドロステンジオン、コルチコステロン、プロゲステロン及びテストステロンの血清濃度も決定する。動物の追加群（群１）は、製剤２に対するビヒクルを受け、対照として用いた。加えて、組織を、投薬の７２時間後に全ての動物から収集し、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの濃度を決定した。

【０３５６】

[0284]以下の表は、本実施例の実験計画を示す。

【０３５７】

【表１４】

群 No.	試験材料	用量レベル (mg/kg/日)	用量体積[a] (mL/kg)	用量濃度 (mg/mL)	主試験 雄の数
1	対照物品 (ビヒクル2)	0	2.5	0	4
2	デカン酸アビラテロン-製剤１	100	2.5	40	4
3	デカン酸アビラテロン-製剤２	100	2.5	40	4

No. =番号

[a] 最新の体重測定値に基づく。

【０３５８】

[0285]試験材料の詳細は以下の通りである：

デカン酸アビラテロン製剤１：ビヒクル１中の４０ｍｇのデカン酸アビラテロン／ｍＬ：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／３３％のラブラフィル１９４４ＣＳ／３３％のラブラファックリポファイルＷＬ１３４９。

デカン酸アビラテロン製剤２：ビヒクル２中の４０ｍｇのデカン酸アビラテロン／ｍＬ：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／６６％のラウログリコール９０。

対照物品はビヒクル２である：２０％のコリフォールＲＨ４０／１４％のプルロールオレイックＣＣ４９７／６６％のラウログリコール９０。

【０３５９】

[0286]Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．製の雄のラット（株ＣＤ（登録商標）［Ｃｒｌ：ＣＤ（登録商標）（ＳＤ）］）を本試験で使用した。

【０３６０】

[0287]血漿及び血清サンプルを、薬物動態又はステロイド分析に対して投薬後の０分、１時間、２時間、４時間、２４時間、４８時間及び７２時間（終点）に収集した。

【０３６１】

[0288]血漿中のアビラテロン及びデカン酸アビラテロンの、血清中の黄体化ホルモンの、並びに血清中のステロイドの濃度を使用して、可能ならば、以下のパラメーター；Ｔｍａｘ、Ｃｍａｘ、Ｔｌａｓｔ、Ｃｌａｓｔ、ＡＵＣｌａｓｔ、ＡＵＣｉｎｆ、ＡＵＣｉｎｆ（推定％）を決定した。

【０３６２】

[0289]薬物動態分析は、ソフトウェアパッケージであるＰｈｏｅｎｉｘ６４（８．３．１．５０１４）（Ｃｅｒｔａｒａ，Ｉｎｃ．）を使用して完了した。

【０３６３】

[0290]組織（副腎、脳、大腿骨、肝臓、肺、下顎リンパ、腸間膜リンパ、前立腺、胸骨及び精巣）を、投薬の７２時間後に収集し、その時点の濃度を提示する。

【０３６４】

[0291]結果：

[0292]アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血漿濃度に由来する薬物動態パラメーターは、表３及び４に示し、血漿プロファイルは図３に示す。血漿のステロイド濃度での製剤１及び２の経口投与の効果は、図４Ａ、４Ｂ、５Ａ、５Ｂ、６Ａ、６Ｂ、７Ａ、及び７Ｂにグラフで示す。黄体化ホルモンの平均血漿濃度は、図８にグラフで示す。アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均及び個別の組織濃度は、表５及び表６に示し、図９にグラフで示す。

【０３６５】

【表１５】

表３　２つの異なる製剤でのデカン酸アビラテロンの経口投与に続くアビラテロンの個別及び平均の薬物動態パラメーター

Grp	動物	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{last} (ng.h/mL)
2	2001	2	254	24	2510
	2002	2	267	72	2615
	2003	2	620	72	5004
	2004	2	476	48	3544
平均値			**404**		**3418**
SD			**176**		**1155**
3	3001	1	76.1	24	1066
	3002	2	115	24	1527
	3003	4	150	24	1855
	3004	2	172	24	1914
平均値			**128**		**1591**
SD			**42.0**		**389**

群２- 製剤１における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

群３- 製剤２における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

【０３６６】

【表１６】

表４　２つの異なる製剤でのデカン酸アビラテロンの経口投与に続くデカン酸アビラテロンの個別及び平均の薬物動態パラメーター

Grp	動物	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{last} (ng.h/mL)
2	2001	1	56	4	164
	2002	4	39.4	4	113
	2003	1	42.6	4	119
	2004	1	79.6	4	206
平均値			**54.4**		**151**
SD			**18.3**		**43.4**
3	3001	4	2.32	4	4.93
	3002	1	2.62	4	7.59
	3003	4	3.2	24	40.0
	3004	4	3.71	24	49.6
平均値			**2.96**		**25.5**
SD			**0.618**		**22.6**

群２- 製剤１における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

群３- 製剤２における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

【０３６７】

【表１７】

表５　２つの異なる製剤でのデカン酸アビラテロンの経口投与に続くアビラテロンの組織濃度

ラット番号	群	サンプル時間(h)	大腿骨	肝臓	脳	肺	精巣	胸骨	副腎	前立腺	下顎	腸間膜
2001	2	72	BLQ	30.6	BLQ	10.2	11.3	2.37	13.8	16.2	7.56	25.1
2002	2	72	BLQ	84.6	6.48	11.1	10.2	BLQ	9.15	16.0	7.74	17.4
2003	2	72	BLQ	120	10.6	18.5	7.05	6.23	13.1	23.6	12.6	54.0
2004	2	72	BLQ	19.5	BLQ	7.47	6.06	BLQ	11.1	12.3	< 6	27.4
平均値			**BLQ**	**63.6**	**8.6**	**11.8**	**8.7**	**2.2**	**11.8**	**17.0**	**9.3**	**31.0**
SD			**NA**	**47.0**	**2.9**	**4.7**	**2.5**	**2.9**	**2.1**	**4.7**	**2.8**	**15.9**
3001	3	72	BLQ	16.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.98	20.3
3002	3	72	BLQ	12.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
3003	3	72	BLQ	30.0	BLQ	BLQ	6.24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	17.7
3004	3	72	BLQ	20.3	BLQ	BLQ	8.55	BLQ	7.86	BLQ	6.09	18.9
平均値			**BLQ**	**19.7**	**BLQ**	**BLQ**	**3.7**	**BLQ**	**2.0**	**BLQ**	**3.5**	**14.2**
SD			**NA**	**7.5**	**NA**	**NA**	**4.4**	**NA**	**NA**	**NA**	**4.1**	**9.5**

BLQ - 大腿骨<5.5 ng/g，脳<6 ng/g，肺<6 ng/g，胸骨<1.1 ng/mL，副腎<6 ng/g，前立腺<6 ng/g，下顎リンパ節<6 ng/g，腸間膜リンパ節<6 ng/g。

BLQ 値は平均値の決定のためにゼロとする。

群 2 - 製剤 1 における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

群 3 - 製剤 2 における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

【０３６８】

【表１８】

表６　２つの異なる製剤でのデカン酸アビラテロンの経口投与に続くデカン酸アビラテロンの組織濃度

ラット番号	群	サンプル時間(h)	大腿骨	肝臓	脳	肺	精巣	胸骨	副腎	前立腺	下顎	腸間膜
2001	2	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.11	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2002	2	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2003	2	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2004	2	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
平均値			**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**0.3**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**
SD			**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**
3001	3	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
3002	3	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
3003	3	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
3004	3	72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
平均値			**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**	**BLQ**
SD			**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**

BLQ - 大腿骨<5.5 ng/g，肝臓<1.5 ng/g，脳<1.5 ng/g，肺<1.5 ng/g，精巣<1.5 ng/g，胸骨<1.5 ng/mL，副腎<1.5 ng/g，前立腺<1.5 ng/g，下顎リンパ節<1.5 ng/g，腸間膜リンパ節<1.5 ng/g。

BLQ 値は平均値の決定のためにゼロとする。

群２- 製剤１における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

群３- 製剤２における 100mg/kg での経口デカン酸アビラテロン。

【０３６９】

[0293]アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血漿濃度：

[0294]製剤１の単回経口投与に続いて、アビラテロンに対するC_{max}は４０４ｎｇ／ｍＬであり、T_{max}は２時間の時点であり、AUC_{last}は３４１８ｎｇ．ｈ／ｍＬであった。製剤２の単回経口投与に続いて、アビラテロンに対するC_{max}は１２８ｎｇ／ｍＬであり、T_{max}は１～４時間の間にあり、AUC_{last}は１５９１ｎｇ．ｈ／ｍＬであった。ここから、製剤１の経口用量からのアビラテロンの相対曝露は、製剤２よりそれぞれ、C_{max}及びAUC_{last}に対して、３．２倍及び２．１倍高かった。製剤１及び２に対するアビラテロンの血漿濃度に基づく経口生物学的利用能は、以下のＩＶデータに基づいて約５９％及び２７％である：ＩＶ　ＡｂｉＤｅｃ　１．２ｍｇ／ｋｇ：Ａｂｉ　ＡＵＣ＝６９．８ｎｇ．ｈ／ｍＬ（１００ｍｇ／ｋｇ用量に対して５８１７ｎｇ．ｈ／ｍｌと同等）。

【０３７０】

[0295]製剤１の単回経口投与に続いて、デカン酸アビラテロンに対するC_{max}は５４．４ｎｇ／ｍＬであり、T_{max}は１～４時間の間にあり、AUC_{last}は１５１ｎｇ．ｈ／ｍＬであった。製剤２の単回経口投与に続いて、デカン酸アビラテロンに対するC_{max}は２．９６ｎｇ／ｍＬであり、T_{max}は１～４時間の間にあり、AUC_{last}は２５．５ｎｇ．ｈ／ｍＬであった。ここから、製剤１の経口用量からのデカン酸アビラテロンの相対曝露は、製剤２よりそれぞれ、C_{max}及びAUC_{last}に対して、１８

．３倍及び５．９２倍高かった。
【０３７１】
[0296]アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの組織濃度：
[0297]製剤１の経口投与に続く７２時間で、アビラテロンは、比較的低い傾向であるレベルで大腿骨以外の全ての組織で検出され、肝臓（６３．６ｎｇ／ｇ）及び腸間膜リンパ節（３１．０ｎｇ／ｇ）で最高濃度だった。製剤２の経口投与に続いて、アビラテロンの濃度は、全ての組織で低いか又はＢＬＱであり、製剤１の結果と一致して、肝臓（１９．７ｎｇ／ｇ）及び腸間膜リンパ節（１４．２ｎｇ／ｇ）の最高濃度だった。
【０３７２】
[0298]考察：
[0299]本試験では、経口投与用のデカン酸アビラテロンの２つの異なる製剤の比較であった。ラットでは、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの曝露は、製剤２と比べて、より良好な相対吸収を示す製剤１の経口投与に続いてより高かった。
【０３７３】
[0300]両方の製剤は、アンドロステンジオンの血漿濃度を低下させ、プロゲステロンの濃度を上昇させ、テストステロンの濃度を低下させた。コルチコステロンの濃度への効果はなかった。各製剤の効果は、類似する（２倍未満の差）と考えられたが、製剤１の効果は、アビラテロンのより高い曝露と一致して、製剤２より大きい傾向だった。
【０３７４】
[0301]ステロイドの効果と一致して、黄体化ホルモンへの曝露は、両方の製剤で増大したが、曝露は製剤２より製剤１で高い傾向にあった。
【０３７５】
[0302]デカン酸アビラテロンではなくアビラテロンは、製剤２より高い製剤１からの濃度である肝臓及び腸間膜リンパ節での最高濃度を伴って、投薬７２時間後の組織で検出された。
【０３７６】
[0303]本開示内に言及される各参照は、それぞれの全体を本明細書に組み込まれる。
【０３７７】
[0304]種類として記載される本開示の態様について、全ての個々の種は、本開示の別々の態様と個別には考えられる。本開示の態様が特徴を「含む」として記載される場合、実施形態もまた、特徴「からなる」又は「から本質的になる」と企図される。
【０３７８】
[0305]本明細書に記載される全ての様々な態様、実施形態、及び選択肢は、あらゆる変形と組み合わせることができる。
【０３７９】
[0306]ここで本発明のいくつかの実施態様を記載してきたが、上記が、単に例示であり、限定されず、単なる例として提示したものであることは当業者には明白であるべきである。多くの変更及び他の実施形態は、当該技術分野の知識の１つの範囲内であり、本発明及び任意のその同等物の範囲内に含まれると企図される。本発明の変形が当業者に容易に明らかであり、本発明がその代替物を含むことを意図すると理解することができる。さらに、多くの変更が当業者には容易に分かるので、図示され、記載されるのと全く同じ構造及び動作に本発明を限定することを望まず、したがって、全ての好適な変更及び等価物は、用いることができ、本発明の範囲内に含まれる。

【図面】

【図１】

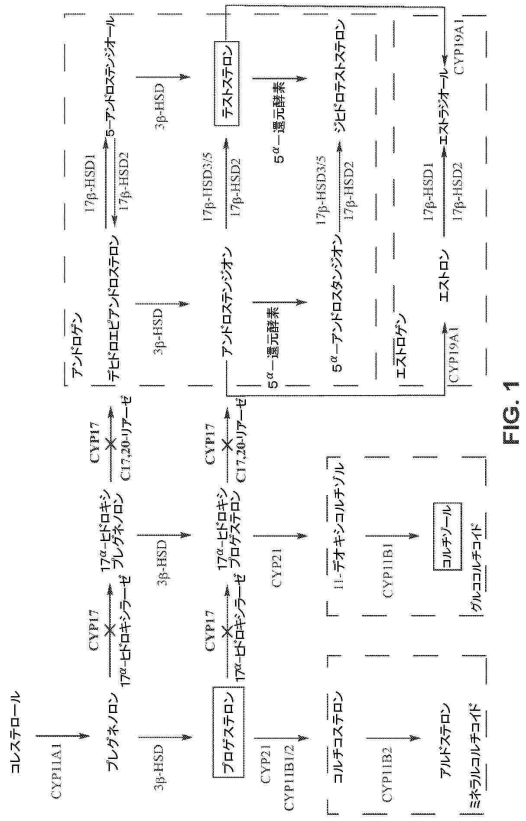


FIG. 1

【図２Ａ】

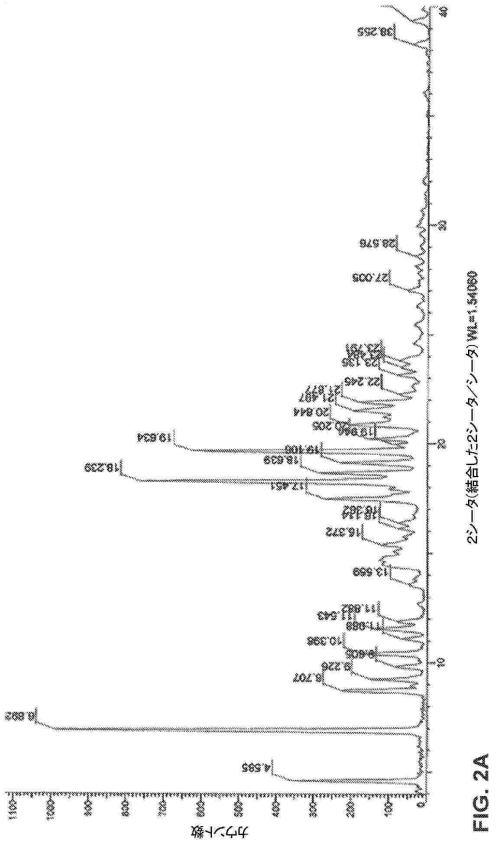


FIG. 2A

【図２Ｂ】

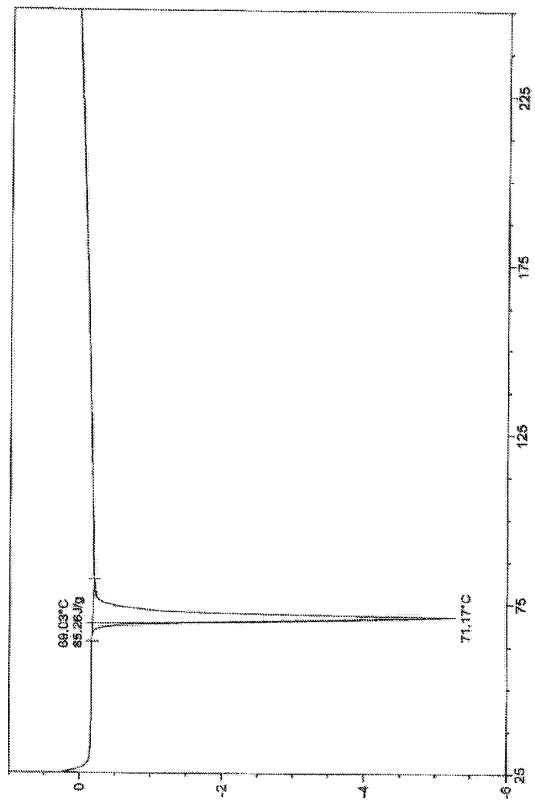


FIG. 2B

【図２Ｃ】

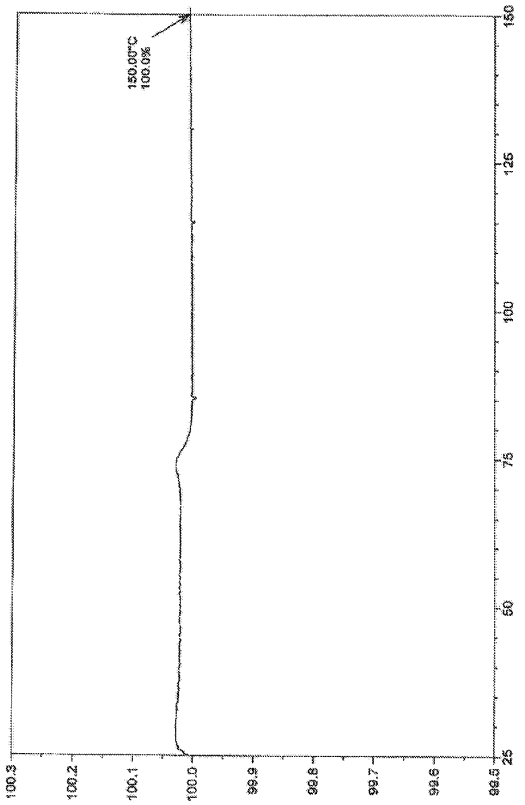


FIG. 2C

【図２Ｄ－１】

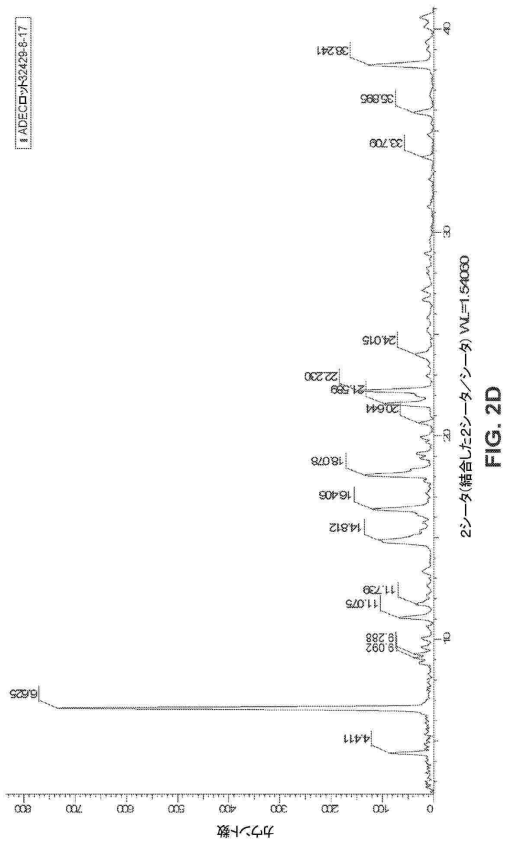


FIG. 2D

【図２Ｄ－２】

指標	角度	d値	相対強度
0	4.411	20.01401	11.7 %
1	6.625	13.33076	100.0 %
2	9.092	9.71850	5.0 %
3	9.288	9.51378	5.2 %
4	11.075	7.98287	9.3 %
5	11.739	7.53258	4.7 %
6	14.812	5.97581	13.6 %
7	16.406	5.39887	16.3 %
8	18.078	4.90295	18.4 %
9	20.644	4.29897	4.0 %
10	21.589	4.11295	13.2 %
11	22.230	3.99577	20.2 %
12	24.015	3.70272	4.8 %
13	33.709	2.65671	2.9 %
14	35.895	2.49980	5.3 %
15	38.241	2.35164	17.3 %

FIG. 2D (Cont.)

【図２Ｅ】

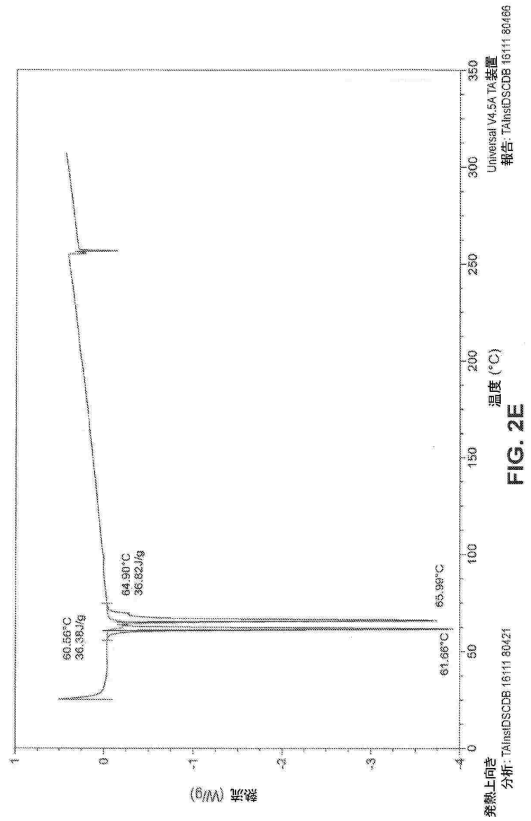


FIG. 2E

【図２Ｆ】

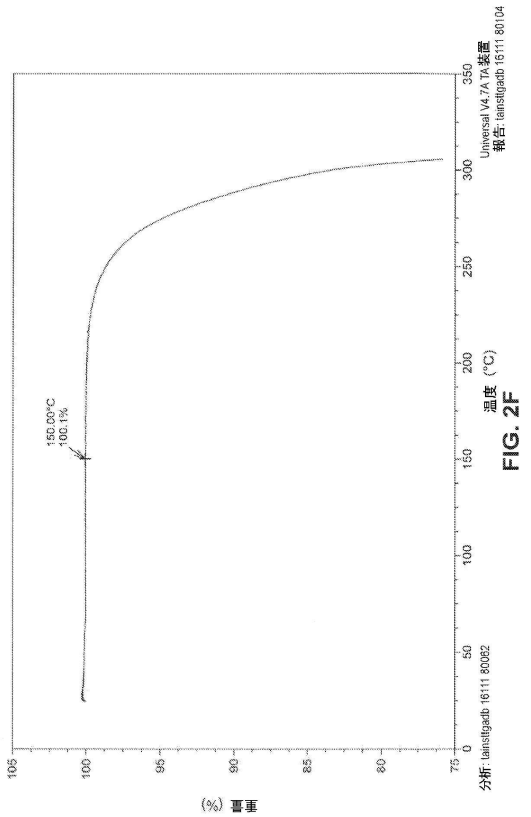


FIG. 2F

【図２Ｇ－１】

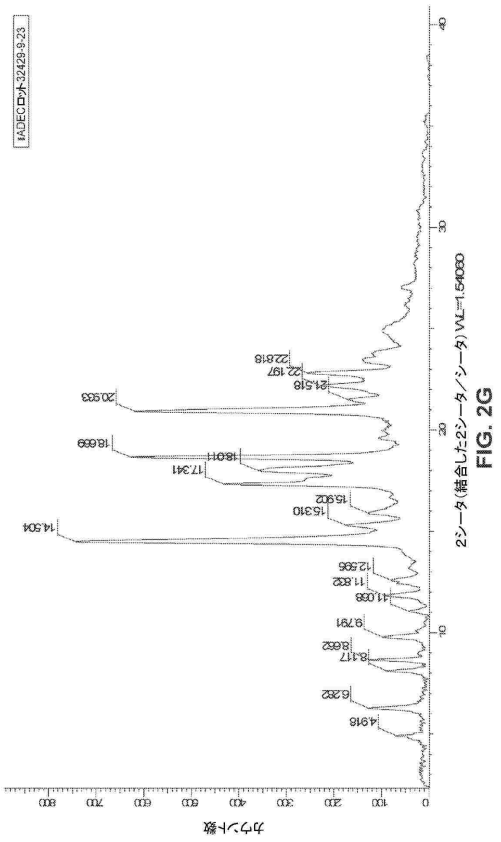


FIG. 2G

【図２Ｇ－２】

指標	角度	d値	相対強度
0	4.918	17.95206	9.3 %
1	6.282	14.05860	17.2 %
2	8.117	10.88401	12.0 %
3	8.662	10.20011	17.0 %
4	9.791	9.02605	13.3 %
5	11.068	7.98747	5.8 %
6	11.832	7.47368	12.4 %
7	12.595	7.02226	10.6 %
8	14.504	6.10203	100.0 %
9	15.310	5.78288	23.5 %
10	15.902	5.56869	17.2 %
11	17.341	5.10980	58.1 %
12	18.011	4.92118	48.3 %
13	18.669	4.74918	84.5 %
14	20.933	4.24029	83.4 %
15	21.518	4.12641	23.3 %
16	22.197	4.00166	30.8 %
17	22.818	3.89420	34.4 %

FIG. 2G (Cont.)

【図２Ｈ】

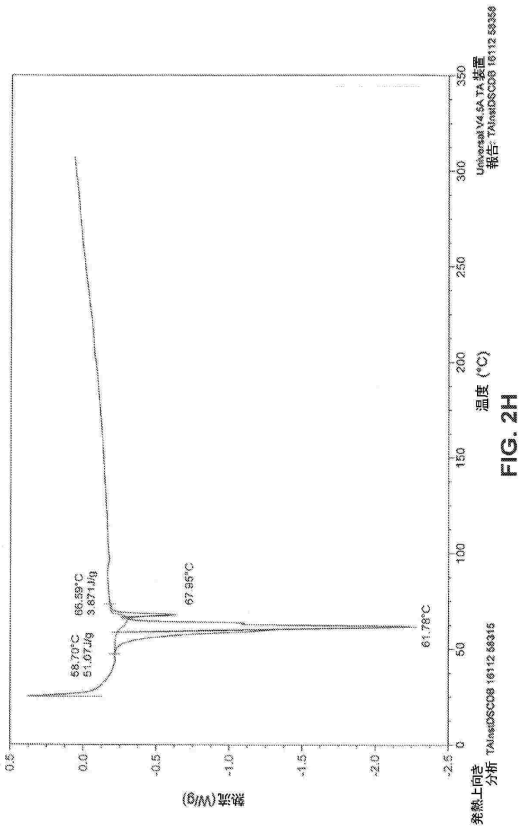


FIG. 2H

【図２Ｉ】

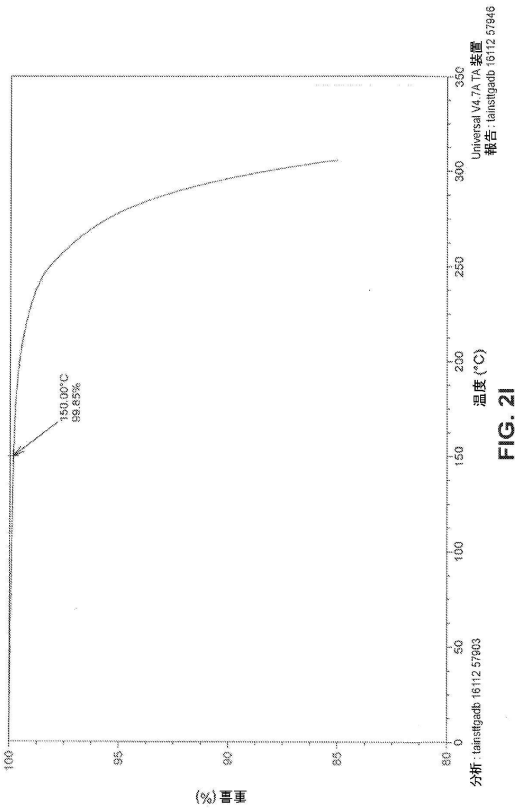
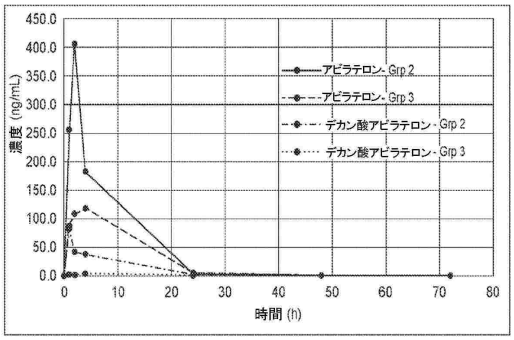


FIG. 2I

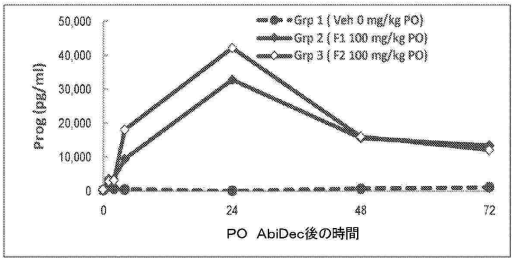
【図３】

FIG. 3



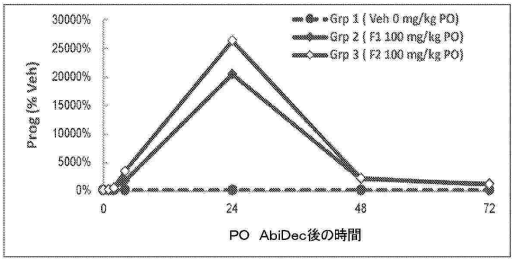
【図４Ａ】

FIG. 4A



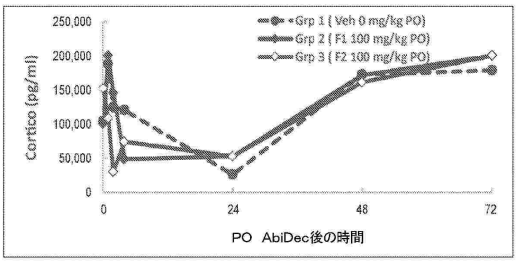
【図４Ｂ】

FIG. 4B



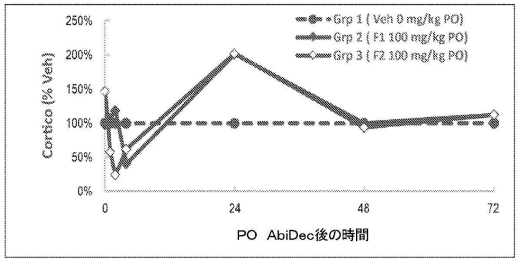
【図５Ａ】

FIG. 5A



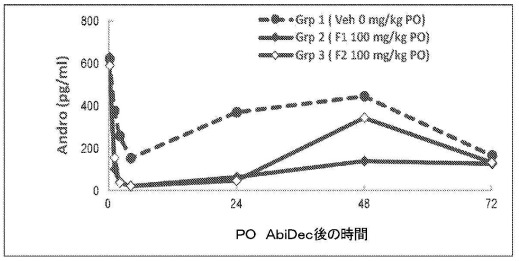
【図５Ｂ】

FIG. 5B



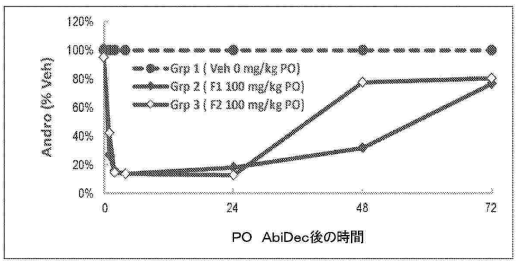
【図６Ａ】

FIG. 6A



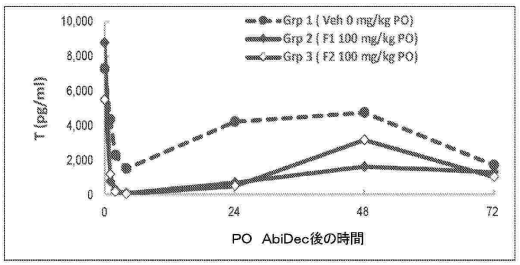
【図６Ｂ】

FIG. 6B



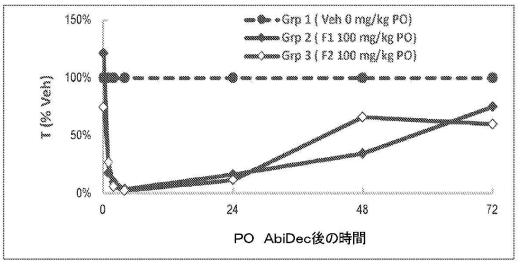
【図７Ａ】

FIG. 7A



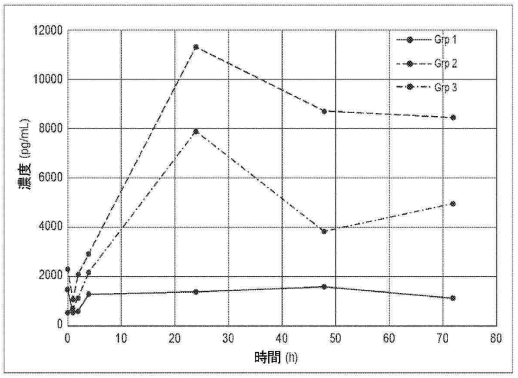
【図７Ｂ】

FIG. 7B



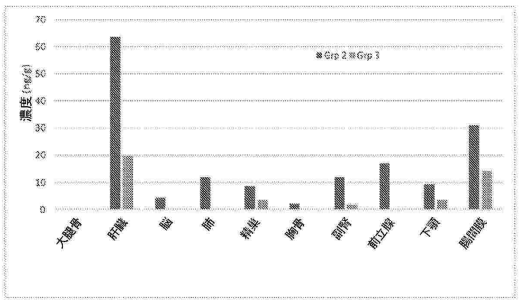
【図８】

FIG. 8



【図９】

FIG. 9



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/042701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/107 A61K9/48 A61K47/14 A61K31/58
A61P5/24
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 10 792 292 B2 (PROPELLA THERAPEUTICS INC [US]) 6 October 2020 (2020-10-06) cited in the application	1-91
Y	column 25 - column 51; claims 6-12, 23-28; examples 2C,4B,5,6A,7,8; tables 1,2,2A-2D	1-91
Y	WO 2014/111815 A2 (CORTENDO AB PUBL [US]) 24 July 2014 (2014-07-24) paragraphs [0062], [0105]; claims 7,8,14-16; example 7; table 1 paragraph [0127] - paragraphs [0147], [0160]	1-91
X,P	CN 113 929 727 A (NANJING YITENG PHARMACEUTICAL RES INSTITUTE CO LTD) 14 January 2022 (2022-01-14) paragraph [0021]; claims; example 3; tables 1,2	1-91

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 November 2022	06/12/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Härtinger, Stefan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/042701

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/009434 A1 (SANDOZ AG [CH]; LEGEN IGOR [SI] ET AL.) 16 January 2014 (2014-01-16) page 1 - page 4; claims; examples	1-91
A	POUTON C W: "FORMULATION OF SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 25, no. 1, 14 April 1997 (1997-04-14) , pages 47-58, XP000866526, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00490-5 the whole document	1-91
X	US 2020/237784 A1 (WANG ZEREN [CN] ET AL) 30 July 2020 (2020-07-30) paragraphs [0015], [0111], [0130] - paragraph [0140] paragraph [0153] - paragraphs [0159], [0197]; claims 1,16-18,49,54,66; figure 1; examples 2,3,4,6	1-91
X,P	WO 2022/174134 A1 (PROPELLA THERAPEUTICS INC [US]) 18 August 2022 (2022-08-18) page 67, paragraph 0110 - page 72, paragraph 0113; claims 1,7-10,18-27; figure 1; examples	1-91
X	US 2020/281945 A1 (SHARP MATTHEW J [US] ET AL) 10 September 2020 (2020-09-10) cited in the application	1-3,5, 14-16, 31-51, 79-81, 89-91
Y	paragraphs [0178], [0208] - paragraph [0291]; claims; examples; tables B,C,1 paragraphs [0312], [0465], [0467]; figures	1-91

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/042701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 10792292 B2	06-10-2020	AU 2020232706 A1	16-09-2021
		CA 3131034 A1	10-09-2020
		CN 114026106 A	08-02-2022
		EP 3935068 A1	12-01-2022
		IL 286048 A	31-10-2021
		JP 2022523819 A	26-04-2022
		KR 20210136072 A	16-11-2021
		US 2020281945 A1	10-09-2020
		US 2020368255 A1	26-11-2020
		WO 2020180942 A1	10-09-2020
WO 2014111815 A2	24-07-2014	CA 2898573 A1	24-07-2014
		EP 2945960 A2	25-11-2015
		US 2015337003 A1	26-11-2015
		WO 2014111815 A2	24-07-2014
CN 113929727 A	14-01-2022	NONE	
WO 2014009434 A1	16-01-2014	NONE	
US 2020237784 A1	30-07-2020	JP 2022523704 A	26-04-2022
		US 2020237784 A1	30-07-2020
WO 2022174134 A1	18-08-2022	US 2022265681 A1	25-08-2022
		WO 2022174134 A1	18-08-2022
US 2020281945 A1	10-09-2020	AU 2020232706 A1	16-09-2021
		CA 3131034 A1	10-09-2020
		CN 114026106 A	08-02-2022
		EP 3935068 A1	12-01-2022
		IL 286048 A	31-10-2021
		JP 2022523819 A	26-04-2022
		KR 20210136072 A	16-11-2021
		US 2020281945 A1	10-09-2020
		US 2020368255 A1	26-11-2020
		WO 2020180942 A1	10-09-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FＩ		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　5/28　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	5/28	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/04	
Ａ６１Ｐ　13/08　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	13/08	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ　31/573　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｋ　41/00　(2020.01)		Ａ６１Ｋ	41/00	
Ａ６１Ｋ　51/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	51/00	１００
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　１２０，スイート １２０‐３，ケアオブ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド
ムーア，ウィリアム，アール．，ジュニア
アメリカ合衆国，ノースカロライナ州，ピッツボロ，モゼイク ブールバード １２０，スイート １２０‐３，ケアオブ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド

Ｆターム（参考）　4C076　AA17 AA53 AA56 BB01 CC27 CC30 DD46 DD46F EE23 EE23F FF34
4C084　AA11 AA12 AA19 MA02 NA05 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC031 ZC032 ZC412 ZC75
4C086　AA01 DA10 DA12 MA03 MA05 MA37 MA52 NA05 NA11 NA15 ZA81 ZB26 ZC41 ZC75