



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102083421 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200980114991. 3

(22) 申请日 2009. 04. 27

(30) 优先权数据

0807605. 1 2008. 04. 28 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 10. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/001068 2009. 04. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02009/133352 EN 2009. 11. 05

(73) 专利权人 戴尔诺有限公司

地址 英国加的夫

(72) 发明人 希珀·华单 理查德·罗斯

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 31/568 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1743646 A2, 2007. 01. 17, 全文.

US 2005043285 A1, 2005. 02. 24, 全文.

EP 0904064 B1, 2001. 10. 24, 全文.

US 6652880 B1, 2003. 11. 25, 全文.

审查员 庄崧

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 6 页

(54) 发明名称

脂质组合物

(57) 摘要

我们描述适用于口服递送并且任选地按照昼夜节律递送的基于脂质的药物组合物。

1. 适用于睾酮的口服递送的药物组合物,其基本上由以下组成:
  2. 5-7.5% w/w 睾酮;
  - 至少 40% w/w 芝麻油;
  - 至少 30% w/w 丙二醇单月桂酸酯;
  - 至少 5% w/w 乙醇;和
  - 至少 15% w/w 苯甲醇。
2. 如权利要求 1 所述的组合物,其由 5.46% w/w 睾酮、5.3% w/w 乙醇、15.93% w/w 苯甲醇、31.80% w/w 丙二醇单月桂酸酯和 41.51% w/w 芝麻油组成。
3. 如权利要求 1 所述的组合物,其由 2.73% w/w 睾酮、5.46% w/w 乙醇、16.39% w/w 苯甲醇、32.72% w/w 丙二醇单月桂酸酯和 42.7% w/w 芝麻油组成。
4. 如权利要求 1-3 中任一权利要求所述的组合物,其中所述适于口服递送的药物组合物是胶囊。
5. 如权利要求 1、2 或 4 中任一权利要求所述的组合物,其中所述睾酮的剂量为 40mg。
6. 如权利要求 1、3 或 4 中任一权利要求所述的组合物,其中所述睾酮的剂量为 20mg。
7. 权利要求 1-6 中任一权利要求所述的睾酮组合物在制备用于睾酮替代疗法的药物中的用途,其中所述组合物是按照睾酮的昼夜节奏分泌进行给药以提供睾酮的生理替代。
8. 如权利要求 7 所述的药物用途,其中所述组合物是睡前给药。
9. 如权利要求 8 所述的药物用途,其中所述组合物优选地在 22:00 至 24:00 之间给药。
10. 如权利要求 7-9 中任一权利要求所述的药物用途,其中睾酮替代疗法是雄性性腺机能减退症的治疗。

## 脂质组合物

[0001] 本发明涉及适用于口服递送并且任选地按照昼夜节律递送的药物组合物；并且包括使用所述组合物治疗激素相关的疾病状态的方法。

[0002] 类固醇激素代表大化合物组类，其包括肾上腺类固醇（醛固醇、皮质醇、DHEA、DHEAS）、甲状腺激素及视黄酸、维生素 D 和调节雄性及雌性稳态及发育的性腺类固醇（雄烯二酮、二氢睾酮、雌二醇、孕酮和睾酮）。两组重要的类固醇激素是雌激素和雄激素。雌激素是调节雌性发情周期并在雌性生殖及雌性第二性征发育中至关重要的雌性激素。有三种类型的雌激素：雌二醇、雌三醇和雌酮。雌激素主要由应答于促卵泡激素和黄体生成素的卵巢产生。雌激素通过雌激素受体发挥其作用，所述雌激素受体启动信号转导级联以调节基因表达。雄激素的实例是睾酮。睾酮产生于雄性睾丸和雌性卵巢，以及少量由肾上腺分泌。在雄性和雌性中，睾酮都是参与调节生育力、发育、性欲、机体组成和能量代谢的关键类固醇。雄激素通过与雄激素受体相互作用进而调节靶组织中基因表达来发挥其作用。睾酮可以以其天然形式生产或以当给药时具有更好生物利用度的合成类似物 [例如，通过睾酮的烷基化或酯化] 生产。

[0003] 与雌激素或雄激素产生过量或不足有关的疾病通常使用激素疗法进行治疗。另外，雌激素和雄激素被用作避孕药。激素疗法包括在疾病的治疗中给予激素激动剂或拮抗剂。例如，通常通过类固醇激素的给药将激素疗法用于癌症治疗。激素替代疗法被用于替代绝经前和绝经后女性中的雌激素和睾酮并且还用于替代作为外科手术 [例如，子宫切除术或睾丸切除术] 导致绝经的结果的激素损失。雌激素治疗被用于绝经后女性以治疗或预防骨质疏松症和其他绝经期症状。雌激素也被用于治疗阴道萎缩、闭经和痛经。睾酮和睾酮类似物被用于治疗由于睾丸产生很少或不产生睾酮引起的雄性中性腺功能减退症。使用睾酮或睾酮类似物的其他适应症包括治疗生育力、性欲缺乏、骨质疏松症、增强肌肉生长、贫血症和抑郁症。

[0004] 许多剂型和递送途径便于类固醇激素替代疗法，特别是睾酮替代疗法。例如，大多数睾酮方案涉及使用肠胃外注射、皮肤贴片、凝胶剂或含服片，这是由于目前可用的睾酮口服型（烷基化的或酯化的）存在显著的药物动力学变异性和长期安全性问题。每 1-3 周通过肌肉内途径给予注射提供药物动力学变异性问题解决方法，然而它们已知是疼痛的并高度不便于使用。睾酮癸酸注射可以每 10-12 周给予一次，但是不提供任何昼夜变化并且是疼痛的。睾酮贴片（阴囊和非阴囊）通常被患者优选，但是由于便于促进睾酮皮肤吸收的介质，其会引起中度至重度的皮肤反应。睾酮凝胶剂是目前最有效并且广泛使用的产品。然而，它们是昂贵的并且必须小心以避免大意地暴露给女性和儿童。另外，许多患者由于量和不便利而不喜欢使用凝胶剂。

[0005] 需要开发用于类固醇激素，特别是诸如睾酮的天然形式的类固醇激素的给药的可选的递送手段。优选的递送途径是口服。

[0006] 通过口服方法递送诸如睾酮的类固醇是本领域内已知的。例如，W02005/076899 公开了油介质中的睾酮结合非那雄胺 (finasteride) 或度他雄胺 (dutasteride) 的口服给药以增加生物利用度。非那雄胺和度他雄胺是  $5\alpha$  还原酶抑制剂，其抑制睾酮转化至更有活

性的形式二氢睾酮。EP0001851 公开了类固醇联合母育酚 [ 氢醌和叶绿醇的缩合物 ] 的口服剂型。US2007/0026066 描述了复合递送介质,其通过将活性剂合入微胶囊化的脂质介质中提供诸如睾酮的药物的持久释放。另外, Amory 和 Bremner [J. Clin Endocrinol Metab, 90(5), 2005, pp-2610-2617] 证明油介质 ( 芝麻油 ) 中睾酮的递送产生有效的血清水平。在 WO2006/113505 中,描述了包含包括亲水和亲脂功能的多脂质实体的基于脂质的递送介质,其适用于诸如睾酮和睾酮酯的疏水药物的口服递送。

[0007] 诸如睾酮的口服递送的主要挑战是激素经历快速和完全吸收的同时,在肠壁和肝首过 (first hepatic pass) 期间都有大量的新陈代谢,其造成几乎 98% 的生物利用度减少。递送高达约 200mg 剂量的睾酮 ( 以结晶粉末形式 ) 的尝试在很大程度上是失败的,导致血清中极低水平的暴露。由于主要的肝脏代谢途径保持不变,使用睾酮的结晶形式对其生物利用度也具有很小影响。作为避免新陈代谢不稳定性中的困难的结果,改善睾酮生物利用度的努力主要集中于通过烷基化或者酯化开发更稳定的化学加合物。

[0008] 用于口服药物递送的基于脂质的剂型包括“简单的”单或双油混合物,或更“复杂的”多组分系统例如微团、微乳剂、自乳化系统、脂质体或粗乳剂。多组分基于脂质的剂型的效用被认为是改善药物溶解和增加剂型经历体内乳化作用的倾向,因而可以快速吸收至淋巴系统。然而,近期研究表明这些断言可能不正确,这是由于在体内发生足够的乳化作用而不需要额外的外源乳化剂。另外,由于胃肠分泌中的不同的环境条件和高度变异性,胶体颗粒大小范围 ( 被改造为匹配淋巴吸收需要的那些范围 ) 在体内通常不可重复。

[0009] 另外,已知激素的分泌可以遵照昼夜节律。例如,皮质醇水平在大清早时高而在约午夜时非常低。ACTH 并且因此皮质醇水平在约 3am 开始上升而在 7am 达到最高点,在全天逐渐降低在午夜达到最低点。遵照昼夜节律释放模式的激素的其他实例是 TSH 和三碘甲状腺氨酸 (T3)。T3 在 20:00 之后开始上升,在 24:00 之后达到最高点,在整夜至醒来的时候保持高水平,然后在约 15:00 下降到最低点。其他实例是睾酮。白天节律见于睾酮,其在清晨时段最多并且在傍晚最少。夜间睾酮节律涉及深睡眠和快速眼动 (REM) / 非 REM 睡眠周期。睾酮的最高点与 REM 睡眠的开始同时发生。在年轻男性中,睡眠相关的睾酮上升与第一次 REM 睡眠期的出现相关联。对睾酮产生模式的深入理解可以对选择对于长期睾酮替代的男性整个 24 小时时段的生理替代所需要的恰当的治疗方案和正确的剂量有临床意义,并且有助于雄性激素避孕的开发。在不同时间点高于生理剂量和低于生理剂量都会具有不利效应,反映出十分广泛分布的雄激素受体。高于生理剂量的睾酮与升高的血细胞比容、降低的 HDL 水平和升高的平均血压相关,然而不充足的替代导致贫血病、骨质疏松症和性欲缺乏。另外,睾酮水平涉及认知功能特别是空间观念,并且正确的睾酮生理节律可能对最佳认识是重要的。

[0010] 相对于年轻健康的男性,在中年男性中夜间睾酮的分泌减少,这表明睾酮释放的正常节律随着年龄而破坏 [ 参见 Luboshitzky et al Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88(7) :3160-3166 ]。在激素替代疗法中,按照昼夜节律给予类固醇激素以提供与激素的正常生理分泌更接近的治疗方案是理想的。

[0011] 本公开涉及通过口服淋巴系统用于递送诸如睾酮的类固醇激素的可选的基于脂质的剂型,以及其在激素治疗的昼夜节律递送中的使用。

[0012] 根据本发明的一个方面,提供了适用于口服递送类固醇的药物组合物,其包含类

固醇激素、基于脂质的载体,其中所述载体包含至少一种甘油三酯脂肪酸,其中所述脂肪酸长度至少是 10 个碳原子。

[0013] 根据本发明的一个方面,提供了适用于口服递送甾酮或甾酮的功能性变体的药物组合物,其包含甾酮或甾酮的功能性变体、基于脂质的载体,其中所述载体包含至少一种甘油三酯脂肪酸,其中所述脂肪酸长度至少是 10 个碳原子,并且所述载体包含至少一种增强所述组合物中甾酮或所述功能性变体溶解度的试剂。

[0014] 在本发明的优选实施方案中,所述类固醇激素是雄激素。

[0015] 在本发明的优选实施方案中,所述雄激素是甾酮或二氢甾酮。

[0016] 在本发明的可选择的优选实施方案中,所述雄激素是甾酮的功能性变体。

[0017] 在本发明的优选实施方案中,所述功能性变体选自:丙酸甾酮、庚酸甾酮、环戊丙酸甾酮、癸酸甾酮、十一酸甾酮、甲基甾酮、氟甲甾酮或甲氢甾酮。

[0018] 在本发明的可选择的优选实施方案中,所述类固醇激素是雌激素。

[0019] 所述雌激素优选地选自:雌二醇、雌三醇和雌酮。

[0020] 在本发明的优选实施方案中,所述脂肪酸链长度为 10-22 个碳原子;优选地长度为 14-18 个碳原子。

[0021] 在本发明的优选实施方案中,不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比例至少是 3 或更高。

[0022] 在本发明的优选实施方案中,所述脂肪酸是单饱和的。

[0023] 优选地,所述单饱和脂肪酸至少为所述组合物的脂质含量的 30%。

[0024] 在本发明的可选择的优选实施方案中,所述脂肪酸是多饱和的。

[0025] 优选地,所述多饱和脂肪酸至少为所述组合物的脂质含量的 30%。

[0026] 在本发明的优选实施方案中所述脂肪酸是必需脂肪酸。

[0027] “必需脂肪酸”是指人或动物不能天然地合成并且因此需要从饮食中获得的脂肪酸。例如,发现于植物中的必需脂肪酸[例如,亚油酸、亚麻酸和油酸]和获自鱼类的必需脂肪酸[二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸]。

[0028] 在本发明的优选实施方案中,所述必需脂肪酸选自:亚油酸、亚麻酸、油酸、肉豆蔻酸、棕榈油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸或二十二碳六烯酸。

[0029] 在本发明的优选实施方案中,所述必需脂肪酸是亚油酸。

[0030] 在本发明的优选实施方案中,所述必需脂肪酸是亚麻酸。

[0031] 在本发明的优选实施方案中,所述必需脂肪酸是油酸。

[0032] 在本发明的可选择的优选实施方案中,所述基于脂质的载体是油。

[0033] 在本发明的优选实施方案中,所述油是植物油。

[0034] 优选地所述植物油选自:杏仁油、花生(arachis)油、菜籽油、鳕鱼肝油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、葡萄籽油、花生(peanut)油、红花油、芝麻油、大豆油、向日葵油或核桃油。

[0035] 在本发明的优选实施方案中,所述油是芝麻油。

[0036] 在本发明的优选实施方案中,所述组合物包含至少 30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或 40% w/w 的芝麻油。

[0037] 在本发明可选择的优选实施方案中,所述植物油包含至少一种聚亚烷基多元醇;

优选地为聚氧乙烯杏仁油、聚氧乙烯玉米油或聚氧乙烯氢化椰油。

[0038] 在本发明可选择的优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含至少一种选自以下的脂肪酸或其组合:辛酸/癸酸甘油三酯(Migyo1 810和812)、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯(Miglyol 818)、辛酸/癸酸/肉豆蔻酸/硬脂脂肪酸甘油三酯(Softisan 378)、辛酸/癸酸/琥珀脂肪酸甘油三酯(Miglyol829)、具有司拉氯铵膨润土(stearalkonium benonite)及碳酸丙烯酯的辛酸/癸酸甘油三酯(Miglyol Gel T)和具有司拉氯铵水辉石(stearalkonium hectorite)及碳酸丙烯酯的辛酸/癸酸甘油三酯(Miglyol Gel B)。

[0039] 在本发明的其他可选择的优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含椰油甘油酯或椰油甘油三酯中至少一种或其组合。

[0040] 通常,椰油甘油酯或椰油甘油三酯会包含10-18个碳原子。例如可商业获得的Softisan 100、133、134、138、142、154。

[0041] 在本发明的优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含肉豆蔻酸甘油三酯或由肉豆蔻酸甘油三酯组成。

[0042] 在本发明的优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含棕榈酸甘油三酯或由棕榈酸甘油三酯组成。

[0043] 在本发明的优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含硬脂酸甘油三酯或由硬脂酸甘油三酯组成。

[0044] 在本发明的优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含甘油三酯和聚亚烷基多元醇的组合。

[0045] 在本发明的优选实施方案中,所述聚亚烷基多元醇选自:聚氧乙烯杏仁油、聚氧乙烯玉米油或聚氧乙烯椰油。

[0046] 在本发明的其他优选实施方案中,所述基于脂质的载体包含丙二醇脂肪酸。优选地,所述丙二醇脂肪酸是单酯。

[0047] 优选地所述单酯是丙二醇单月桂酸酯或丙二醇单肉蔻酸酯。

[0048] 在本发明的优选实施方案中,所述单酯是丙二醇单月桂酸酯。

[0049] 优选地,所述组合物包含至少20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30% w/w的丙二醇单月桂酸酯。

[0050] 在本发明的可选择的优选实施方案中,所述丙二醇脂肪酸是二酯。

[0051] 优选地,所述二酯选自:二辛酸脂/二癸酸酯、丙二醇(propylene glycol)二辛酸酯/二癸酸酯和丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯。

[0052] 本发明的组合物以有效量给药。“有效量”是组合物独自或连同其他剂量产生所需反应的量。例如,睾酮产生速度在男性中大约是3-6mg/天而在女性中是0.2-0.4mg/天,并且有效的治疗会以昼夜节律将该量的睾酮递送至血流中,所述昼夜节律大清早时具有较高水平的睾酮。对于雌二醇每日产生速度大约是20-60 μg每24小时,并且在青春期女孩中有明显的昼夜节律,在整夜具有较高雌二醇水平而在大清早时达到最高点。

[0053] 当然,这些量会取决于待治疗的特定疾病状态、疾病状态的严重程度、个体患者参数,所述个体患者参数包括年龄、身体条件、体型大小和重量、治疗的持续时间、同时治疗(如果有的话)的性质以及保健医师的知识和技能内的类似因素。这些因素是本领域技术人员公知的并且可以仅用常规实验方法确定。通常优选地,使用单独组分或其组合的最大

剂量,即,根据正确的医学判断的最高安全剂量。然而,本领域技术人员应当理解,由于医学原因、心理学原因或由于几乎任何其他原因,患者可能坚持要求较低剂量或耐受剂量。

[0054] 在治疗性腺功能减退症时,所需反应是抑制疾病的进展。这可能仅涉及暂时地减缓该疾病的进展,尽管更优选地,其涉及永久地停止该疾病的进展。优选地,激素替代疗法应当替代正常水平和节律的激素。对于睾酮,可以通过 24 小时测量睾酮水平来评价,并且对于雌二醇替代,通过 24 小时测量 17- $\beta$  雌二醇。激素替代的作用也可以通过测量对垂体激素 LH 和 FSH 的反馈来评价。

[0055] 用于上述方法的药物组合物优选地是非无菌的并且包含有效量的类固醇激素,所述类固醇激素用于产生以重量或体积单位的所需反应、适用于患者口服给药。例如,所述反应可以通过测定疾病症状的减少来测量。

[0056] 给予对象的类固醇激素的剂量可以根据不同的参数选择。因素包括所需的治疗期。在以施加的初始剂量对象的反应不足的情况下,可以使用至患者耐受允许的范围的更高剂量(或通过不同的,更局部的递送途径的有效更高剂量)。

[0057] 当给药时,以药学上可接受的量和药学上可接受的组合物应用所述脂质组合物。术语“药学上可接受的”是指生理学或毒理学可容忍的。这类制剂常规可以包含盐、缓冲剂、防腐剂、相容载体和任选地其他治疗剂。这类剂可以存在于或包裹于合适的聚合物胶囊剂型内,其中所述胶囊可以由胶质、羟丙基甲基纤维素(HMPC)或其他纤维素类聚合物衍生物制成。为了增强脂质组合物中类固醇激素的溶解度,典型的添加剂包括乙醇、苯甲醇、甘油、丙二醇、碳酸丙二酯、二乙二醇单乙醚、cremaphor、聚山梨醇酯(吐温 80)或其组合。

[0058] 在本发明的优选实施方案中,所述增溶剂是乙醇和/或苯甲醇。

[0059] 在本发明的优选实施方案中,所述组合物包含:睾酮、芝麻油、丙二醇单月桂酸酯(lauroglycol)、乙醇和苯甲醇。

[0060] 在本发明的优选实施方案中,所述组合物包含至少 1%、2%、3%、4%或 5% w/w 的乙醇。

[0061] 在本发明的优选实施方案中,所述组合物包含至少 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或 15% w/w 的苯甲醇。

[0062] 优选地所述组合物基本上由以下组成:

[0063] 2.5-7.5% w/w 睾酮;

[0064] 至少 40% w/w 芝麻油;

[0065] 至少 30% w/w 丙二醇单月桂酸酯;

[0066] 至少 5% w/w 乙醇;和

[0067] 至少 15% w/w 苯甲醇。

[0068] 在本发明的优选实施方案中,所述组合物如表 2 中所述由睾酮、芝麻油、丙二醇单月桂酸酯、乙醇和苯甲醇。

[0069] 如果需要,组合物可以与其他药学上可接受的载体组合以保持类固醇激素并保护基于脂质的载体。本文使用的术语“药学上可接受的载体”是指适用于给予人并且与类固醇和基于脂质的载体相容的一种或多种相容的固体或液体填充物、稀释剂或封装物质。在本背景下,术语“药学上可接受的载体”是指天然的或合成的有机或无机组分,其与活性组分组合以便于应用或保护活性剂。例如,这些包括但不限于保护脂质介质(或其外部包装单

位)免于化学降解和/或保持类固醇激素稳定性的稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、增塑剂。这类药理学上可接受的材料可以包括:丁基羟基苯甲醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、混合生育酚、芳香酚和木脂素等。

[0070] 药物组合物的组分还能以没有会实质上损害所需药效的交互作用的方式与本发明的分子共混合以及彼此共混合。

[0071] 所述组合物可以便利地以单位剂量形式存在并且可以以制药领域内公知的任何方法制备。所有方法包括将活性剂与构成一种或多种辅助成分的载体关联的步骤。通常,所述组合物是通过以下制备:将活性化合物与脂质载体、精细分割的固体载体或二者均匀地和密切地关联,并且然后,若需要,塑型产物。

[0072] 适用于口服给药的组合物可以以分离的单位存在,例如胶囊、片剂、锭剂,每个包含预定量的活性化合物。适用于口服给药的载体剂型可以见于 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿制药学), Mack Publishing Co., Easton, PA。

[0073] 根据本发明的另一方面,提供了按照本发明的组合物在激素治疗中的用途。

[0074] 在本发明的优选实施方案中,所述激素治疗是睾酮激素治疗。

[0075] 优选地,睾酮治疗是对原发性和继发性雄性性腺功能减退症的治疗。

[0076] 与雄性性腺功能减退症相关的疾病状态包括,治疗生育力、性欲缺乏、骨质疏松症、增强肌肉生长、贫血症,胰岛素抵抗和抑郁症。

[0077] 在本发明的可选择的优选实施方案中,所述激素治疗是雌激素治疗。

[0078] 优选地,雌激素治疗是雌性性腺功能减退症。

[0079] 与雌性性腺功能减退症相关的疾病状态包括:被用于在绝经前和绝经后女性中的激素替代疗法并且也替代作为外科手术引起绝经的结果的激素损失的激素、骨质疏松症、阴道萎缩、闭经和痛经。

[0080] 根据本发明的另一方面,提供了治疗会受益于类固醇替代疗法的疾病状态的方法,其包括将有效量的按照本发明的组合物给予需要激素替代的对象,其中所述组合物按照所述类固醇的昼夜节奏分泌给药以提供所述类固醇的生理上替代。

[0081] 生理睾酮水平显示出明显的昼夜节律,在傍晚低水平并且在整夜水平上升并且在清晨数小时达到最高点。此外,雌激素也显示出分泌的昼夜模式,特别地在青春期的开始和期间。因此,需要提供天然 17- $\beta$  雌二醇用于口服 HRT 并且特别是在青春期期间作为昼夜节律治疗。

[0082] 在本发明的优选方法中,所述类固醇是雄激素。

[0083] 在本发明的优选方法中,所述雄激素是睾酮或二氢睾酮。

[0084] 在本发明的可选择的优选方法中,所述雄激素是睾酮的功能性变体。

[0085] 在本发明的优选方法中,所述功能性变体选自:丙酸睾酮、庚酸睾酮、环戊丙酸睾酮、癸酸睾酮、十一酸睾酮、甲基睾酮、氟甲睾酮或甲氢睾酮。

[0086] 在本发明的优选方法中,所述组合物在睡前给药;优选地介于 20:00 和 24:00 之间。

[0087] 优选地,所述类固醇替代疗法是对雄性性腺功能减退症的治疗。

[0088] 在本发明的可选择的优选方法中,所述类固醇是雌激素。优选地,所述雌激素选自:雌二醇、雌三醇和雌酮。

[0089] 优选地,所述类固醇替代疗法是对雌性性腺功能减退症的治疗。

[0090] 在本发明的优选方法中,所述组合物在睡前给药;优选地介于 20:00 和 24:00 之间。

[0091] 根据本发明的另一方面,提供了适用于类固醇口服递送的药物组合物,其包含类固醇、基于脂质的载体,其中所述载体包含至少一种甘油三酯脂肪酸和至少一种增强所述组合物中类固醇溶解度的试剂,其中所述脂肪酸长度至少是 10 个碳原子。

[0092] 在本发明的优选实施方案中,所述类固醇激素是雌激素。

[0093] 优选地,所述雌激素选自:雌二醇、雌三醇和雌酮。

[0094] 本说明书的说明书和权利要求书各处,词语“包含 (comprise)”和“含有 (contain)”及该词语的变体,例如“包含 (comprising)”和“包含 (comprises)”,是指“包括但不限于”,并且不是意图(也不会)排除其他部分、添加物、组分、成分或步骤。

[0095] 本说明书的说明书和权利要求书各处,单数形式包含复数形式,除非上下文另外要求。特别是,当使用不定冠词时,本说明书应理解为考虑到复数形式以及单数形式,除非上下文另外要求。

[0096] 结合本发明特定方面、实施方案或实例所描述的特征、整数、性质、化合物、化学部分或基团应被理解为可以应用于本文描述的任何其他方面、实施方案或实例,除非与本文不相容。

[0097] 现通过仅作为实例并并且结合下文的图和表,描述本发明的实施方案:

[0098] 图 1 示出以 40mg 的剂量给予已进食状态下的雌性猎兔犬的睾酮含脂剂型 B2 和睾酮对照剂型的药物动力学谱;

[0099] 图 2 示出以 40mg 的剂量给予已进食状态下的雌性猎兔犬的睾酮含脂剂型 B3 和睾酮对照剂型的药物动力学谱;

[0100] 图 3 示出以 40mg 和 80mg 的剂量给予已进食状态下的雌性猎兔犬的睾酮含脂剂型 B2 的药物动力学谱;和

[0101] 图 4 示出以 40mg 的剂量给予空腹和已进食状态下的雌性猎兔犬的睾酮含脂剂型 B2 的药物动力学谱。

[0102] 材料和方法

[0103] 用于递送睾酮的脂质系统可以选自天然食用油、其特定蒸馏部分或合成修饰的衍生物。这类系统包括:

[0104] A 具有包含链长超过 10 碳单位(大部分的)的脂肪酸的甘油三酯的来自植物或动物来源的食用油,即杏仁油、花生 (arachis) (花生 (ground-nut)) 油、菜籽油、鳕鱼肝油、玉米 (corn) (玉米 (maize)) 油、棉籽油、亚麻籽油、葡萄籽油、花生 (peanut) 油、红花油、芝麻油、大豆油、向日葵油和核桃油,参见表 1。

[0105] B 中至长链甘油三酯的蒸馏部分,例如,辛酸/癸酸甘油三酯 (Migyol810 和 812)、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯 (Miglyol 818)、辛酸/癸酸/肉豆蔻酸/硬脂酸甘油三酯 (Softisan 378)、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯 (Miglyol829)、辛酸/癸酸甘油三酯(和)司拉氯铵膨润土(和)碳酸丙烯酯 (Miglyol GelT)、辛酸/癸酸甘油三酯(和)司拉氯铵水辉石(和)碳酸丙烯酯 (Miglyol GelB),参见表 2。

[0106] C 中至长链氢化椰油甘油酯的蒸馏部分 -C10-C18 脂肪酸甘油三酯 (Softisan

100、133、134、138、142、154), 参见表 3。

[0107] D 单独脂肪酸的蒸馏部分 - 肉豆蔻酸甘油三酯 (Trimyristin Dynasan1140), 棕榈酸甘油三酯 (Tripalmitin Dynasan 116)) 和硬脂酸甘油三酯 (Tristearin Dynasan 118), 参见表 4。

[0108] E 天然或氢化植物油甘油三酯和聚亚烷基多元醇的酯交换产物 - 聚氧乙烯杏仁油 (Labrafil M1944CS)、聚氧乙烯玉米油 (Labrafil M2125CS) 和聚氧乙烯椰油 (用单硬脂酸甘油酯 37/06), 参见表 5。

[0109] F 脂肪酸的丙二醇单酯和 / 或二酯 - 丙二醇单月桂酸酯 (Lauroglycol)、丙二醇单肉蔻酸酯 (Mipryl) 丙二醇二辛酸酯 / 二癸酸酯 (Capex 200)、丙二醇 (polylyene glycol) 二辛酸酯 / 二癸酸酯 (Miglyol 840) 和丙二醇二辛酸酯 / 二癸酸酯 (Neobee M-20), 参见表 6。

[0110] 剂型系统

[0111] 如表 1 中列举的剂型系统均表现出对于睾酮显著的溶解能力 ( $> 50\text{mg/l}^1$ ), 其比在水介质中达到的 ( $< 0.3\text{mg/g}^1$ ) 高至少 100 倍并且比在单一组分含脂介质中单独达到的高至少 5 倍 (最大  $< 10\text{mg/g}$ )。

[0112] <sup>1</sup>N.B : 对于水系统  $1\text{g} = 1\text{mL}$ ; 对于油系统  $1\text{g} = > 1\text{mL}$

[0113] 表 2 和 3 示出分别基于剂型系统 B 和 D 的睾酮含脂剂型 (参见表 1), 其中可以改变睾酮的总浓度以满足治疗要求并且优化沿着胃肠道的剂型分散稳定性。

[0114] 睾酮含脂剂型的制备

[0115] 按照以下所述的方法制备表 1-3 中列举的剂型系统:

[0116] a. 以每种剂型规定的重量比, 将液体赋形剂在合适的容器中混合以形成均质介质。

[0117] b. 按规定量将睾酮在连续的搅拌并视情况应用轻微加热下添加到所述均质介质以保证完全的溶解。

[0118] c. 将睾酮溶液的等分部分填充适当尺寸的胶囊 (标明的胶囊型号 00) 以提供适当的剂量强度。

[0119] d. 用适当粘度的明胶溶液将胶囊盖密封至胶囊体以产生紧密的 (无泄漏) 密封。

[0120] 胃肠环境中分散稳定性

[0121] 是在模拟胃的 (pH1) 和肠的 (pH6.8) 条件下, 评价如表 2-4 所述的睾酮含脂剂型的分散稳定性。通过将睾酮剂型 (填充在明胶胶囊中) 置于 250mL 的保持在  $37^\circ\text{C}$  的介质、在 Caleva 溶解浴中评价样品。使用搅拌器提供 50rpm 的轻微搅拌。以沉淀和剂型在溶液中保持的时间直观地监测分散性。在 15、30 和 60 分钟监测溶液系统, 如果产生任何沉淀, 停止进一步测试。若未观察到变化, 测试继续并且每小时监测一次直至 7 小时, 并且留置过夜 24 小时。

[0122] 稳定性研究

[0123] 在室温 ( $20-25^\circ\text{C}$ ) 和加温条件 ( $50^\circ\text{C}$ ) 下整个 2 周的时段, 评价如表 2-3 所述的睾酮含脂剂型的物理稳定性。睾酮的含脂剂型被填充入型号 00 的明胶胶囊并在每个规定的储存条件下置于稳定性。胶囊垂直地 (和水平地) 储存于玻璃小瓶中。在整个两周的时段里每天监测所有样品的褪色、沉淀、分离和泄露 (自胶囊)。

[0124] 体内研究

[0125] 在雌性猎兔犬中、在 6 个时段评价含脂剂型 B2 和 B3 的吸收行为,所述时段在给药之间具有至少 6 天的清除期 (wash-out period)。所有剂型在已进食条件下给予动物并且剂型 (B2) 还在空腹条件下给予。包含芝麻油中的睾酮悬液的对照剂型被列入作为对照。表 4 示出测试规定和服药顺序的详细情况。

[0126] 将每种测试剂型基于 4 只年龄大约为 1-2 岁,重量大约 6-10kg 的猎兔犬的组。在测试前保持时间和研究期间,动物居住在适合该物种的笼子。在适应新环境和研究期间,控制温度和相对湿度。

[0127] 对每只犬提供 400g 的已知配方的标准实验室饮食 (Harlan Teklad Global Diet Coded 2021) 的每日定量。对于已进食实验,给药前三十分钟给予犬食物,并且对于空腹实验,犬空腹过夜并在给药后 2 小时给予食物。

[0128] 口服给药后,直至给药后 24 小时在 4 只雌性犬中收集血液样品 (6 个阶段)。在以下靶时间点从颈静脉取出血液样品 (ca0.5mL) 至具有凝血激活剂胶的独特标记的管子 (BD **Bacutainer**<sup>®</sup> gold top) :给药前,给药后 0.5、1、2、3、4、6、10、12 和 24 小时。

[0129] 血液样品中睾酮的分析通过使用常规固相提取 (甲醇沉淀) 并且通过液相色谱分离以及通过质谱检出来进行。药物动力学参数使用 Kenetia5.0 (Thermo Fisher) 通过无隔分析得到。

## 实施例

[0130] 表 5 提供了剂型体外关键性状数据集的总结。所有非剂型系统显示明胶胶囊快速溶解以释放内容物至胃环境。在睾酮溶液释放之后,所有剂型显示出负载浓度依赖的分散稳定性谱。在非常高的睾酮负载浓度 (剂型 B1, > 10mg/g),在细微的 (且有限的) 沉淀的证据之前稳定性保持达到 10 分钟。在较低浓度,剂型系统 (B2、B3 和 B4) 稳定高达并超过 1 小时,足以发生从胃肠道的吸收。

[0131] 在整个 2 周的测试期,在周围和增加的测试条件下,发现所有测试的剂型是物理上稳定的。未观察到沉淀、变色或从胶囊泄露。

[0132] 图 1-4 示出典型的睾酮含脂剂型在雌性猎兔犬中的药物动力学谱。所有含脂剂型相对于包含芝麻油中的睾酮悬液的对照剂型成谱。图 1 和 2 示出含脂剂型对比于对照剂型的药物动力学谱,均在已进食状态给药。在相同剂量下,对于睾酮最大血清浓度 (C<sub>max</sub>) 和曲线下面积 (AUC) 为特征的吸收总体程度,含脂剂型 (B2 和 B3) 显著地高于 (11-77%) 对照剂型。另外,图 3 示出通过将总给药剂量从 40mg 增加至 80mg,暴露水平 (由 AUC 反应) 与剂量不对称地增加至超过 3 倍 (表 6)。图 4 示出空腹状态下将剂型 B2 给予动物导致 AUC 仅减少 c. 30%,其显著地少于睾酮相关的口服剂型所观察到的,其中空腹状态下生物利用度的减少可以超过 20 倍 1。

[0133] <sup>1</sup>Schnabel et al., The effect of food composition on serum testosterone levels after oral administration of **Andriol**<sup>®</sup> **Testocaps**<sup>®</sup> Clin Endocrinol (口服给药 **Andriol**<sup>®</sup> **Testocaps**<sup>®</sup> Clin Endocrinol 之后,食物组成对于血清睾酮水平的影响), 2007April 1 ;66 (4) :579-585

表 1

赋形剂	剂型中百分比 %(W/W)						
	A	B	C	D	E	F	G
睾酮	10.93	10.91	4.62	4.60	5.72	5.79	24.97
乙醇	5.00	5.00	15.05	15.01	4.92	4.98	-
Transcutol (二乙二醇单乙基醚)	-	-	5.04	5.03	4.97	5.03	-
苯甲醇	15.03	15.01	-	-	9.88	9.99	-
丙二醇单月桂酸酯	30.00	29.96	30.10	30.01	29.53	29.88	-
玉米油	39.04	-	45.19	-	45.00	-	-
芝麻油	-	39.12	-	45.36	-	44.34	-
Gelucire 44/14 (月桂酸聚乙二醇甘油酯)	-	-	-	-	-	-	75.03
型号 00 胶囊中 睾酮通常剂量(mg)	80mg	80mg	35mg	35mg	40mg	40mg	20mg

表 2

赋形剂	供应商	系统中百分比(W/W)			
		B1(80mg 睾酮)	B2(40mg 睾酮)	B3(20mg 睾酮)	B4(10mg 睾酮)
睾酮	Fagron UK Ltd	10.91	5.46	2.73	1.37
乙醇	Fisher Scientific	5.00	5.30	5.46	5.54
苯甲醇	Fisher Scientific	15.01	15.93	16.39	16.62
丙二醇单月桂酸酯	Gattefosse	29.96	31.80	32.72	33.16
芝麻油	Statfold oils Ltd	39.12	41.51	42.70	43.31
总计		100.00	100.00	100.00	100.00
型号 00 胶囊中 通常睾酮剂量		80.00mg	40.00mg	20.00mg	10.00mg

表 3

赋形剂		系统中百分比(W/W)		
		D1(34mg 睾酮)	D2(17mg 睾酮)	D3(8.5mg 睾酮)
睾酮	Fagron UK Ltd	4.60	2.30	1.15
乙醇	Fisher Scientific	15.01	15.37	15.55
Transcutol (二乙二醇单乙基醚)	Gattefosse	5.03	5.15	5.21
丙二醇单月桂酸酯	Gattefosse	30.00	30.73	31.09
芝麻油	Statfold oils Ltd	45.36	46.45	47.00
总计		100.00	100.00	100.00
型号 00 胶囊中 睾酮通常剂量		34.00mg	17.00mg	8.50mg

表 4

口服剂量给药 时刻	剂型识别	剂量/胶 囊	胶囊数/犬	总睾酮剂量	空腹或已 进食状态
1	B2	40mg	1	40mg	空腹
2	B2	40mg	1	40mg	已进食
3	B2	40mg	2	80mg	已进食
4	B3	20mg	2	40mg	已进食
6	对照	40mg	1	40mg	已进食

表 5. 萘酮脂质剂型的分散稳定性数据摘要

剂型	系统中百分比(W/W)		
	胃环境中 分散稳定性	肠环境中 分散稳定性	在 RT 和 50°C 下 2 周 后物理稳定性
B1	胶囊 1 分钟内溶解 溶液稳定直至 10 分钟	稳定直至 10 分钟	无沉淀、褪色或泄露
B2	胶囊 1 分钟内溶解 溶液稳定直至 1 小时	稳定直至 1 小时	无沉淀、褪色或泄露
B3	胶囊 1 分钟内溶解 溶液稳定超过 1 小时	稳定超过 1 小时	无沉淀、褪色或泄露
D1	胶囊 1 分钟内溶解 溶液稳定直至 10 分钟	稳定直至 30 分钟	无沉淀、褪色或泄露
D2	胶囊 1 分钟内溶解 溶液稳定直至 1 小时	稳定直至 30 分钟	无沉淀、褪色或泄露
D3	胶囊 1 分钟内溶解 溶液稳定直至 1 小时	稳定直至 1 小时	无沉淀、褪色或泄露

表 6. 使用 Kenetica 5.0(Thermo Fisher)分析的雌性猎兔犬中睾酮含脂剂型的药物动力学参数的总结

剂型	药物动力学参数		
	睾酮最大血清浓度 (Cmax)-ng/ml	达到睾酮最大 血清浓度的时间 (Tmax)-小时	曲线下面积 (AUC)-ng/ml.小时
B2-40mg 空腹状态	8.3	0.5	15.7
B2-40mg 已进食状态	11.5	0.5	26.4
B2-80mg 已进食状态	18.8	1.0	64.1
B3-40mg 已进食状态	10	0.5	44.4
对照 - 芝麻油中 40mg 睾酮的悬液	8.5	1.0	23.7

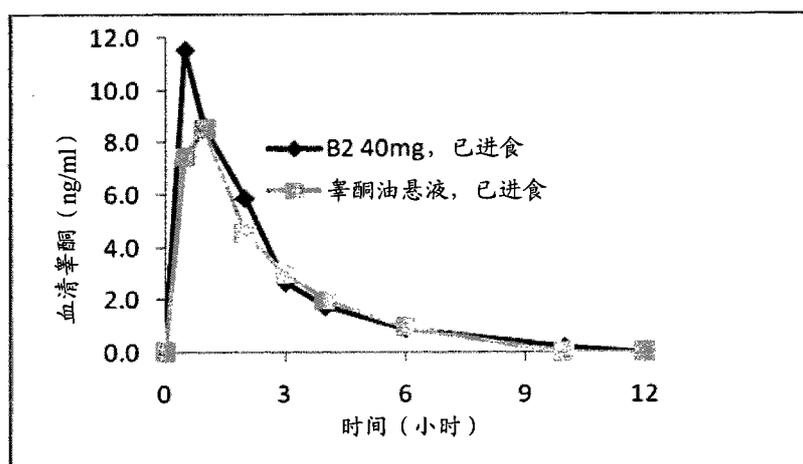


图 1

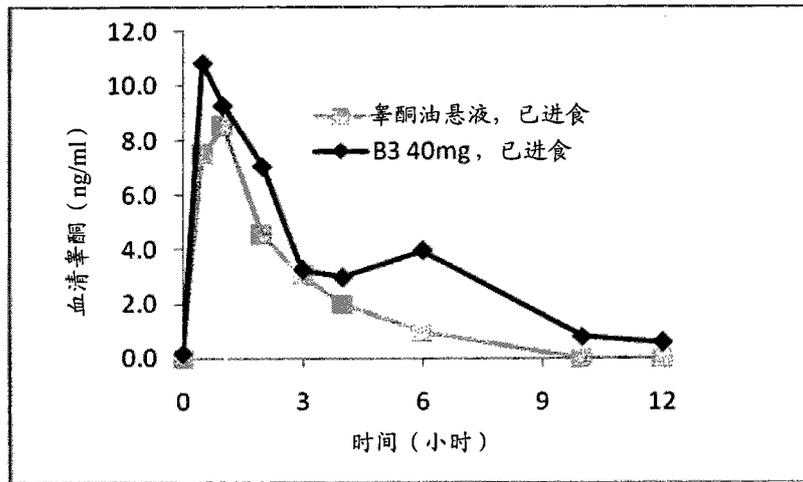


图 2

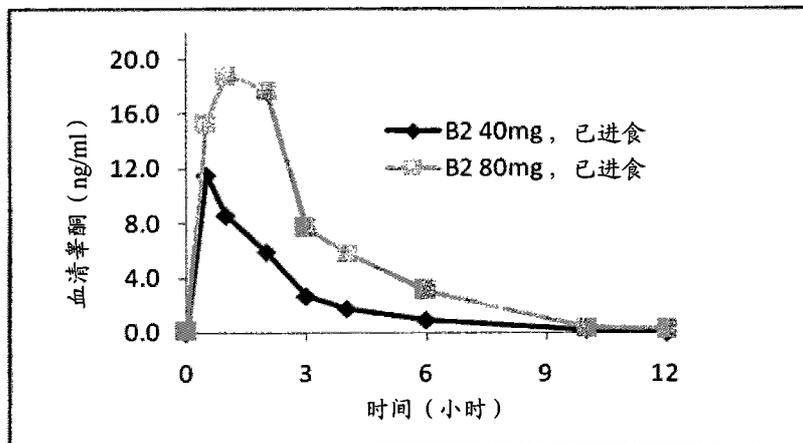


图 3

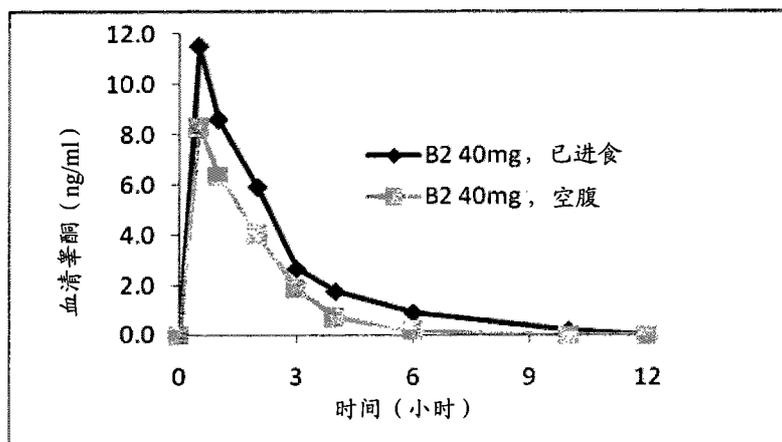


图 4