



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I867026 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109127792

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 14 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/568 (2006.01)**A61K9/127 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61P5/26 (2006.01)*

(30)優先權：2020/08/10

世界智慧財產權組織

PCT/US20/45607

(71)申請人：美商泰索爾克斯製藥有限責任公司(美國) TESORX PHARMA, LLC (US)  
美國(72)發明人：卡達吉 維然 G KADAJI, VEERAN GOWDA (US)；文卡特森 納塔拉傑  
VENKATESAN, NATARAJAN (US)；史華那卡 尼汀 K SWARNAKAR, NITIN  
KUMAR (US)；洪 特蕾莎 HONG, TERESA (US)；席魯柯特 拉瑪錢德朗  
THIRUCOTE, RAMACHANDRAN (US)；貝塔傑利 古魯 BETAGERI, GURU (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

US 9844557B2

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：26 共 60 頁

(54)名稱

前體脂質體十一酸單固酮調配物

(57)摘要

本發明係相關於一種十一酸單固酮(TU)和磷脂質之前體脂質體粉末分散物，包括 TU 與二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)之分散物，其中該前體脂質體粉末分散物中的 TU：DPPC 重量/重量(w/w)比為約 1：2；或包括 TU 與 1,2-二肉荳蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DMPC)之分散物，其中該前體脂質體粉末分散物中的 TU：DMPC 重量/重量(w/w)比為約 1：3；或包括 TU 與 1-肉荳蔻醯基-2-棕櫚醯基-sn-甘油基 3-磷酸膽鹼(MPPC)之分散物，其中該前體脂質體粉末分散物中的 TU：MPPC 重量/重量(w/w)比為約 1：3。

This invention relates to proliposomal powder dispersions of testosterone undecanoate (TU) and phospholipids, including dispersions of TU and palmitoylphosphatidylcholine (DPPC), wherein the weight/weight (w/w) ratio of TU：DPPC in the proliposomal powder dispersion is about 1：2; or TU and 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DMPC), wherein the weight/weight (w/w) ratio of TU：DMPC in the proliposomal powder dispersion is about 1：3; or TU and a 1-myristoyl-2-palmitoyl-sn-glycero 3-phosphocholine (MPPC), wherein the weight/weight (w/w) ratio of TU：MPPC in the proliposomal powder dispersion is about 1：3.



I867026

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

前體脂質體十一酸睾固酮調配物

## 【英文發明名稱】

PROLIPOSOMAL TESTOSTERONE UNDECANOATE FORMULATIONS

## 【中文】

本發明係相關於一種十一酸睾固酮(TU)和磷脂質之前體脂質體粉末分散物，包括TU與二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)之分散物，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：DPPC重量/重量(w/w)比為約1：2；或包括TU與1,2-二肉荳蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DMPC)之分散物，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：DMPC重量/重量(w/w)比為約1：3；或包括TU與 1-肉荳蔻醯基-2-棕櫚醯基-sn-甘油基3-磷酸膽鹼(MPPC)之分散物，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：MPPC重量/重量(w/w)比為約1：3。

## 【英文】

This invention relates to proliposomal powder dispersions of testosterone undecanoate (TU) and phospholipids, including dispersions of TU and palmitoylphosphatidylcholine (DPPC), wherein the weight/weight (w/w) ratio of TU : DPPC in the proliposomal powder dispersion is about 1 : 2; or TU and 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DMPC), wherein the weight/weight (w/w) ratio of TU : DMPC in the proliposomal powder dispersion is about 1 : 3; or TU and a 1-myristoyl-2-palmitoyl-sn-glycero 3-phosphocholine (MPPC), wherein the weight/weight (w/w) ratio of TU : MPPC in the proliposomal powder dispersion is about 1 : 3.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

前體脂質體十一酸睪固酮調配物

### 【英文發明名稱】

PROLIPOSOMAL TESTOSTERONE UNDECANOATE FORMULATIONS

### 【技術領域】

相關申請案之相互參考

【0001】 本申請案申明於2019年8月9日提申的美國申請號62/884,919之優先權，其全部內容在此併入。

發明領域

【0002】 本發明相關於十一酸睪固酮和磷脂質之前體脂質體粉末分散物，以及口服投予十一酸睪固酮之增進的生物可利用度。

### 【先前技術】

發明背景

【0003】 睪固酮替代療法(TRT)的目標是將睪固酮的低內源性血漿位準恢復到正常的生理位準。恢復患者的正常生理位準可減輕由於激素缺乏造成的症狀，或者對於某些個體而言，可使外觀和體格更加男性化。TRT的一種方便形式是口服十一酸睪固酮(TU)。然而，目前市場上銷售的TU口服劑型的表現度差異很大，這取決於該個體何時攝取該劑型(相對於用餐時間)。請參見Yin等人文獻。然而，以下說明顯示TU可按特定比例與某些磷脂質結合形成前體脂質體粉末分散液，該分散液可加至乾燥、自由流動的粉末中，形成可立即吸收的經脂質體包覆之TU。此外，由於前體脂質體調配物為乾燥粉末，與脂質體的液體懸浮液不同，它們可與腸溶衣一起加入口服劑型中，以保護調配物，直至其到達小腸

之較友善的水性環境為止，在該處可能發生前脂質體粉末分散物的水合作用，因而導致脂質體形成，而將TU傳遞到腸上皮。

## 【發明內容】

### 發明概要

【0004】 本發明相關於一種十一酸鞣固酮(TU)和磷脂質的前體脂質體粉末分散物。例如，本發明之前體脂質體粉末分散物可包含TU與下列物質於分散物中：

(A) 二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：DPPC重量/重量(w/w)比為約1：2；

(B) 1,2-二肉荳蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DMPC)，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：DMPC重量/重量(w/w)比為約1：3；或

(C) 1-肉荳蔻醯基-2-棕櫚醯基-sn-甘油基3-磷酸膽鹼(MPPC)，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：MPPC重量/重量(w/w)比為約1：3。

【0005】 本發明的前體脂質體粉末分散物亦可包含於適合口服投予的劑型中。在這方面，本發明的某些口服劑型更包括甘露醇。因此，本發明的口服劑型可包含如：

(A) TU與DPPC(w/w比為約1：2)之前體脂質體粉末分散物，與甘露醇結合，使得該前體脂質體粉末分散物比甘露醇之w/w比為約1：1.25；或

(B) TU與DMPC(w/w比為約1：3)之前體脂質體粉末分散物，與甘露醇結合，使得該前體脂質體粉末分散物比甘露醇之w/w比為約1：1.25；或

(C) TU與MPPC(w/w比為約1：3)之前體脂質體粉末分散物，與甘露醇結合，使得該前體脂質體粉末分散物比甘露醇之w/w比為約1：1.25。

【0006】 此外，由於本發明的劑型可適合於口服投予，在一些實施例中，本發明的口服劑型可以是膠囊或錠劑形式，任擇地是腸溶衣膠囊。

【0007】 本發明的前體脂質體粉末分散物和口服劑型可用於治療個體中與內源性睪固酮的血漿位準低有關或由其引起的疾病和病症的方法。因此，本發明的前體脂質體粉末分散物或口服劑型可用於有需要的個體之睪固酮替代療法(TRT)的方法中。TRT法可治療例如因損傷、感染、睪丸損失、化學療法、放射治療、基因異常、血色素沉著症、腦垂體功能障礙、發炎疾病、藥物副作用、慢性腎功能衰竭、肝硬化、壓力、酒精中毒、肥胖症、卡爾曼症候群(Kallman's syndrome)、男性性腺功能低下症或睪固酮缺乏症(TDS)所引起的睪固酮低內源性位準之症狀，或睪固酮治療前血漿位準為300 ng/dL或更低所引起的任何病症或症狀。

### 【圖式簡單說明】

【0008】 圖1顯示在磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)中，隨著時間的推移，從以下含TU前體脂質體粉末分散物調配物的膠囊中釋放出的TU百分比：TSX-011(TU：DSPC=1：2)；TSX-048(TU：DMPC=1：3)；TSX：049(TU：DPPC=1：2)；TSX-056(TU：MPPC=1：3)；以及TSX-057(TU：(DPPC+油酸)=1：2)。對於TSX-011和TSX-048，n=3/膠囊調配物。對於TSX-049、TSX-056和TSX-057，n=6/膠囊調配物。

【0009】 圖2顯示在模擬小腸液體進料狀態下，隨時間推移，從以下含TU前體脂質體粉末分散物調配物的膠囊中釋放的TU百分比：TSX-011(TU：DSPC=1：2)；TSX-048(TU：DMPC=1：3)；TSX：049(TU：DPPC=1：2)；TSX-056(TU：MPPC=1：3)；以及TSX-057(TU：DPPC+油酸=1：2)。n=6/膠囊調配物。

【0010】 圖3A顯示在單劑量口服TSX-011膠囊(31.6 mg TU，TU：DSPC=1：2)後，六隻禁食犬的血漿T位準。

【0011】 圖3B顯示基於圖3A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿T位

準。

【0012】 圖4A顯示圖3A中投予TSX-011調配物之六隻禁食犬的血漿TU位準。

【0013】 圖4B顯示基於圖4A中各個數據點，隨時間變化的平均血漿TU位準。

【0014】 圖5A顯示在單劑量口服投予TSX-057膠囊(22 mg TU，TU：(DPPC+油酸)=1:2)後，六隻禁食犬的血漿T位準。

【0015】 圖5B顯示基於圖5A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿T位準。

【0016】 圖6A顯示圖5A中投予TSX-057調配物之六隻禁食犬的血漿TU位準。

【0017】 圖6B顯示基於圖5A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿TU位準。

【0018】 圖7A顯示在單劑量口服投予TSX-056膠囊(16.6 mg TU，TU：MPPC=1：3)後，六隻禁食犬中的血漿T位準。

【0019】 圖7B顯示基於圖7A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿T位準。

【0020】 圖8A顯示圖7A中針對TSX-056調配物之六隻禁食犬的血漿TU位準。

【0021】 圖8B顯示基於圖7A中的各個數據點，隨時間變化之平均血漿TU位準。

【0022】 圖9A顯示在單劑量口服投予TSX-048膠囊(24.1 mg TU，TU：DMPC=1：3)後，六隻禁食犬的血漿T位準。

【0023】 圖9B顯示基於圖9A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿T位

準。

【0024】 圖10A顯示圖9A中描述的投予TSX-048調配物之六隻禁食犬的血漿TU位準。

【0025】 圖10B顯示基於圖9A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿TU位準。

【0026】 圖11A顯示在單劑量口服投予TSX-049膠囊(22.81 mg TU，TU：DPPC=1：2)後，六隻禁食犬的血漿T位準。

【0027】 圖11B顯示基於圖11A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿T位準。

【0028】 圖12A顯示圖11A中投予TSX-049調配物之六隻禁食犬的血漿TU位準。

【0029】 圖12B顯示基於圖11A中的各個數據點，隨時間變化的平均血漿TU位準。

【0030】 圖13顯示分別口服投予禁食母犬單劑量之：TSX-011膠囊(31.6 mg TU，TU：DSPC=1：2)；TSX-057膠囊(22 mg TU，TU：(DPPC+油酸)=1：2)；TSX-056膠囊(16.6 mg TU，TU：MPPC=1：3)；TSX-048膠囊(24.1 mg TU，TU：DMPC=1：3)；和TSX-049膠囊(22.81 mg TU，TU：DPPC=1：2)後，24小時期間內，T的AUC(ng h/dL)。(n = 6)。

【0031】 圖14顯示圖13所述犬隻在24小時期間內，TU之AUC(ng h/dL)。

【0032】 圖15顯示圖13所述犬隻在24小時期間內，T之 $C_{avg}$ (ng/dL)。

【0033】 圖16顯示圖13所述犬隻在24小時期間內，TU之 $C_{avg}$ (ng/dL)。

【0034】 圖17顯示圖13所述犬隻在24小時期間內，DHT之AUC(ng h/dL)。

【0035】 圖18顯示圖13所述犬隻在24小時期間內，DHTU之AUC(ng h/dL)。

【0036】 圖19A顯示分別口服投予禁食母犬單劑量之：TSX-011膠囊(31.6

mg TU，TU：DSPC=1：2)；TSX-057膠囊(22 mg TU，TU：(DPPC+油酸)=1：2)；TSX-056膠囊(16.6 mg TU，TU：MPPC=1：3)；TSX-048膠囊(24.1 mg TU，TU：DMPC=1：3)；和TSX-049膠囊(22.81 mg TU，TU：DPPC=1：2)後，24小時期間之平均血漿T位準。(n=6)。

【0037】圖19B顯示圖19A的平均血漿T位準，其已針對TSX-011進行標準化，並且排除從犬1F1獲得的數據。(n=5)。

【0038】圖20顯示母犬分別口服投予TSX-049和TSX-011後的平均血漿鞣固酮位準。

【0039】圖21A顯示公犬在餵食條件下，口服BID投予低劑量TU調配物，不論是配製為TSX-011膠囊(低劑量=94.8 mg TU，TU：DSPC之比=1：2)或TSX-049膠囊(低劑量=60 mg，TU：DPPC之比=1：2)後，24小時期間之平均血漿鞣固酮位準。

【0040】圖21B顯示公犬在餵食條件下，口服BID投予中劑量TU調配物，不論是配製為TSX-011膠囊(中劑量=189.6 mg TU，TU：DSPC比=1：2)或TSX-049膠囊(低中劑量=120 mg，TU：DPPC比=1：2)後，24小時期間之平均血漿鞣固酮位準。

【0041】圖21C顯示公犬在餵食條件下，口服BID投予高劑量TU調配物，不論是配製為TSX-011膠囊(高劑量=284.4 mg TU，TU：DSPC比=1：2)或TSX-049膠囊(高劑量=240 mg，TU：DPPC比=1：2)後，24小時期間之平均血漿鞣固酮位準。

【0042】圖22A顯示在以低劑量、中劑量或高劑量TU配製的TSX-011膠囊(TU：DSPC=1：2)或TSX-049膠囊(TU：DPPC=1：2)(TSX-011之n=6；TSX-049之n=10)進行BID投予後，在24小時期間，進食公犬之T的平均AUC (ng h/dL)位準。

【0043】 圖22B顯示圖21A中描述犬隻的平均 $C_{max}$ (ng h/dL)位準。

【0044】 圖23A顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在24小時期間之平均、基線、投予前血漿T濃度。

【0045】 圖23B顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在24小時期間之平均、基線、EOS血漿T濃度。

【0046】 圖23C顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在D1投予30 mg/BID TSX-049的24小時期間之平均血漿T濃度。

【0047】 圖23D顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在D5投予30 mg/BID TSX-049的24小時期間之平均血漿T濃度。

【0048】 圖23E顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在D1投予60 mg/BID TSX-049的24小時期間之平均血漿T濃度。

【0049】 圖23F顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在D5投予60 mg/BID TSX-049的24小時期間之平均血漿T濃度。

【0050】 圖23G顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在D1投予120 mg/BID TSX-049的24小時期間之平均血漿T濃度。

【0051】 圖23H顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中使用的公犬，在D5投予120 mg/BID TSX-049的24小時期間之平均血漿T濃度。

【0052】 圖24A顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，T的每個時間點之平均 $AUC_{0-t_{last}}$ 和TU劑量。

【0053】 圖24B顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，DHT的每個時間點之平均 $AUC_{0-t_{last}}$ 和TU劑量。

【0054】 圖24C顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，TU的每個時間點之平均 $AUC_{0-t_{last}}$ 和TU劑量。

【0055】 圖24D顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，DHTU的每個時

間點之平均AUC<sub>0-last</sub>和TU劑量。

【0056】 圖25A顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，T的每個時間點之平均C<sub>max</sub>和TU劑量。

【0057】 圖25B顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，DHT的每個時間點之平均C<sub>max</sub>和TU劑量。

【0058】 圖25C顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，TU的每個時間點之平均C<sub>max</sub>和TU劑量。

【0059】 圖25D顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，DHTU的每個時間點之平均C<sub>max</sub>和TU劑量。

【0060】 圖26A顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，T的每個時間點之平均t<sub>max</sub>和TU劑量。

【0061】 圖26B顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，DHT的每個時間點之平均t<sub>max</sub>和TU劑量。

【0062】 圖26C顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，TU的每個時間點之平均t<sub>max</sub>和TU劑量。

【0063】 圖26D顯示範例14中所述的多日劑量遞增研究中，DHTU的每個時間點之平均t<sub>max</sub>和TU劑量。

### 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

【0064】 以下描述揭示本發明中與十一酸鞣固酮(TU)的前體脂質體粉末分散物和磷脂質相關的實施例，以及包含此分散物的劑型，以及治療與內源性鞣固酮的低血漿位準有關或其引起的症狀與病症的方法。TU和磷脂質之“前體脂質體粉末分散物”為TU和磷脂互相分散的混合物。本發明的前體脂質體粉末分散物會在與水或水性溶液包括例如胃腸道的液體接觸時，形成脂質體。

【0065】 本文所述的十一酸甾固酮是一種合成的雄甾烷固醇(甾固酮17 $\beta$ -十一烷酸酯)。本發明之前體脂質體粉末分散物的磷脂成分較佳為二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)、1,2-二肉荳蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DMPC)，或1-肉荳蔻醯基-2-棕櫚醯基-sn-甘油基3-磷酸膽鹼(MPPC)。在本發明的一些實施例中，該前體脂質體粉末分散物含有TU分散物與DPPC，其中TU與DPPC的重量/重量(w/w)比(即TU：DPPC)為約1：2。在本發明的其他實施例中，該前體脂質體粉末分散物含有TU分散物與DMPC，其中TU與DMPC的w/w比(即，TU：MPPC)約為1：3。又，在本發明的其他實施例中，該前體脂質體粉末分散物含有TU分散物與MPPC，其中TU與MPPC的w/w比(即，TU：MPPC)約為1：3。如本文所用，術語“約”為本發明前體脂質體粉末分散物之w/w比提供彈性空間，藉由指出各成分之間的特定比例可比所陳述者“少一點”或“多一點”。例如，“少一點”或“多一點”可代表10%或更小的變異度。因此，在本發明的某些前體脂質體粉末分散物中，其中TU與DPPC的w/w比為約1：2，則TU：DPPC之比可為(0.9：2)、(0.91：2)、(0.92：2)、(0.93：2)、(0.94：2)、(0.95：2)、(0.96：2)、(0.97：2)、(0.98：2)、(0.99：2)、(1：2)、(1.01：2)、(1.02：2)、(1.03：2)、(1.04：2)、(1.05：2)、(1.06：2)、(1.07：2)、(1.08：2)、(1.09：2)、(1.10：2)、(1：1.99)、(1：1.98)、(1：1.97)、(1：1.96)、(1：1.95)、(1：1.94)、(1：1.93)、(1：1.92)、(1：1.91)、(1：1.90)、(1：1.89)、(1：1.88)、(1：1.87)、(1：1.86)、(1：1.85)、(1：1.84)、(1：1.83)、(1：1.82)、(1：1.81)、(1：1.80)、(1：2.01)、(1：2.02)、(1：2.03)、(1：2.04)、(1：2.05)、(1：2.06)、(1：2.07)、(1：2.08)、(1：2.09)、(1：2.19)、(1：2.2)，或其中之任一比例。類似地，在本發明之其他前體脂質體粉末分散物中，其中TU比DMPC之w/w為約1：3，則TU：DMPC之比例可為(0.9：3)、(0.91：3)、(0.92：3)、(0.93：3)、(0.94：3)、(0.95：3)、(0.96：3)、(0.97：3)、(0.98：3)、(0.99：3)、(1：3)、(1.01：3)、(1.02：3)、(1.03：3)、(1.04：3)、

(1.05 : 3)、(1.06 : 3)、(1.07 : 3)、(1.08 : 3)、(1.09 : 3)、(1.10 : 3)、(1 : 2.99)、(1 : 2.98)、(1 : 2.97)、(1 : 2.96)、(1 : 2.95)、(1 : 2.94)、(1 : 2.93)、(1 : 2.92)、(1 : 2.91)、(1 : 2.90)、(1 : 2.89)、(1 : 2.88)、(1 : 2.87)、(1 : 2.86)、(1 : 2.85)、(1 : 2.84)、(1 : 2.83)、(1 : 2.82)、(1 : 2.81)、(1 : 2.80)、(1 : 2.79)、(1 : 2.78)、(1 : 2.77)、(1 : 2.76)、(1 : 2.75)、(1 : 2.74)、(1 : 2.73)、(1 : 2.72)、(1 : 2.71)、(1 : 2.70)、(1 : 3.01)、(1 : 3.02)、(1 : 3.03)、(1 : 3.04)、(1 : 3.05)、(1 : 3.06)、(1 : 3.07)、(1 : 3.08)、(1 : 3.09)、(1 : 3.19)、(1 : 3.2)、(1 : 3.21)、(1 : 3.22)、(1 : 3.23)、(1 : 3.24)、(1 : 3.25)、(1 : 3.26)、(1 : 3.27)、(1 : 3.28)、(1 : 3.29)、(1 : 3.3)，或其中之任一比例。在本發明之其他前體脂質體粉末分散物中，其中TU比MPPC之w/w比為約1 : 3，TU : MPPC之比例可為(0.9 : 3)、(0.91 : 3)、(0.92 : 3)、(0.93 : 3)、(0.94 : 3)、(0.95 : 3)、(0.96 : 3)、(0.97 : 3)、(0.98 : 3)、(0.99 : 3)、(1 : 3)、(1.01 : 3)、(1.02 : 3)、(1.03 : 3)、(1.04 : 3)、(1.05 : 3)、(1.06 : 3)、(1.07 : 3)、(1.08 : 3)、(1.09 : 3)、(1.10 : 3)、(1 : 2.99)、(1 : 2.98)、(1 : 2.97)、(1 : 2.96)、(1 : 2.95)、(1 : 2.94)、(1 : 2.93)、(1 : 2.92)、(1 : 2.91)、(1 : 2.90)、(1 : 2.89)、(1 : 2.88)、(1 : 2.87)、(1 : 2.86)、(1 : 2.85)、(1 : 2.84)、(1 : 2.83)、(1 : 2.82)、(1 : 2.81)、(1 : 2.80)、(1 : 2.79)、(1 : 2.78)、(1 : 2.77)、(1 : 2.76)、(1 : 2.75)、(1 : 2.74)、(1 : 2.73)、(1 : 2.72)、(1 : 2.71)、(1 : 2.70)、(1 : 3.01)、(1 : 3.02)、(1 : 3.03)、(1 : 3.04)、(1 : 3.05)、(1 : 3.06)、(1 : 3.07)、(1 : 3.08)、(1 : 3.09)、(1 : 3.19)、(1 : 3.2)、(1 : 3.21)、(1 : 3.22)、(1 : 3.23)、(1 : 3.24)、(1 : 3.25)、(1 : 3.26)、(1 : 3.27)、(1 : 3.28)、(1 : 3.29)、(1 : 3.3)，或其中之任一比例。

**【0066】** 本發明的前體脂質體粉末分散物可藉由本領域已知的方法來製備，包括PCT專利申請公開號WO 2002/085304、WO 2013/170012、WO 2017/120586和WO 2017/120592中揭示的製備前體脂質體粉末分散物之一般方

法，其全部內容將在此併入本案。均質化步驟可於高壓及/或高於磷脂質的Tc/Tg之溫度下進行。在本發明的某些實施例中，前體脂質體粉末分散物的平均粒徑可經由研磨、將粉末通過篩網或經由任何其他合適的技術來降低。例如，前體脂質體粉末分散物可為但非必要為具有範圍約10至200目、20至120目或40至60或60至80目的粉末尺寸。在本發明的其他實施例中，高壓均質化可用於均質化步驟，以產生平均粒徑( $Z_{avg}$ )小於200奈米(nm)的前體脂質體粉末懸浮液。因此，本發明的某些前體脂質體粉末分散物具平均粒徑約200 nm、199 nm、198 nm、197 nm、196 nm、195 nm、194 nm、193 nm、192 nm、191 nm、190 nm、189 nm、188 nm、187 nm、186 nm、185 nm、184 nm、183 nm、182 nm、181 nm、180 nm、179 nm、178 nm、177 nm、176 nm、175 nm、174 nm、173 nm、172 nm、171 nm、170 nm，或其中的任一尺寸。

【0067】 如上所述，本發明亦相關於含有本發明前體脂質體粉末分散物的劑型。更特別地，本發明的劑型通常適合於口服投予，因此可以稱為“口服劑型”。在本發明的某些實施方案中，口服劑型的前體脂質體粉末分散物成分係與甘露醇混合（通常為互相混合）。

【0068】 因此，在本發明之一口服劑型中，其中該前體脂質體粉末分散物包含TU和DPPC，其w/w比為約1：2，該前體脂質體分散物與甘露醇形成混合物，其中該前體脂質體粉末分散物與甘露醇的w/w比為約1：1.25。因此，與前述關於TU和磷脂質成分所述的“約”的定義一致，前述口服劑型中的前體脂質體粉末分散物與甘露醇的比例可為(0.9：1.25)、(0.91：1.25)、(0.92：1.25)、(0.93：1.25)、(0.94：1.25)、(0.95：1.25)、(0.96：1.25)、(0.97：1.25)、(0.98：1.25)、(0.99：1.25)、(1：1.25)、(1.01：1.25)、(1.02：1.25)、(1.03：1.25)、(1.04：1.25)、(1.05：1.25)、(1.06：1.25)、(1.07：1.25)、(1.08：1.25)、(1.09：1.25)、(1.10：1.25)、(1：1.24)、(1：1.23)、(1：1.22)、(1：1.21)、(1：1.20)、(1：1.19)、(1：1.18)、(1：

1.17)、(1 : 1.16)、(1 : 1.15)、(1 : 1.14)、(1 : 1.13)、(1 : 1.26)、(1 : 1.27)、(1 : 1.28)、(1 : 1.29)、(1 : 1.30)、(1 : 1.31)、(1 : 1.32)、(1 : 1.33)、(1 : 1.34)、(1 : 1.35)、(1 : 1.36)、(1 : 1.37)，或其中之一比例。

**【0069】** 在本發明的一些其他口服劑型中，其中該前體脂質體粉末分散物包含TU和DMPC，其w/w比例為約1 : 3 w/w比例，該前體脂質體粉末分散物以約1 : 1.25的w/w比例與甘露醇混合。因此，前述口服劑型中的前體脂質體粉末分散物與甘露醇的比例可為(0.9 : 1.25)、(0.91 : 1.25)、(0.92 : 1.25)、(0.93 : 1.25)、(0.94 : 1.25)、(0.95 : 1.25)、(0.96 : 1.25)、(0.97 : 1.25)、(0.98 : 1.25)、(0.99 : 1.25)、(1 : 1.25)、(1.01 : 1.25)、(1.02 : 1.25)、(1.03 : 1.25)、(1.04 : 1.25)、(1.05 : 1.25)、(1.06 : 1.25)、(1.07 : 1.25)、(1.08 : 1.25)、(1.09 : 1.25)、(1.10 : 1.25)、(1 : 1.24)、(1 : 1.23)、(1 : 1.22)、(1 : 1.21)、(1 : 1.20)、(1 : 1.19)、(1 : 1.18)、(1 : 1.17)、(1 : 1.16)、(1 : 1.15)、(1 : 1.14)、(1 : 1.13)、(1 : 1.26)、(1 : 1.27)、(1 : 1.28)、(1 : 1.29)、(1 : 1.30)、(1 : 1.31)、(1 : 1.32)、(1 : 1.33)、(1 : 1.34)、(1 : 1.35)、(1 : 1.36)、(1 : 1.37)，或其中之一比例。

**【0070】** 在本發明的另一種口服劑型中，其中該前體脂質體粉末含有TU和MPPC，其w/w比例為約1 : 3 w/w比例，該前體脂質體粉末分散物與甘露醇以約為1 : 1.25的w/w比例混合。因此，該口服劑型中的前體脂質體粉末分散物與甘露醇的比例可為(0.9 : 1.25)、(0.91 : 1.25)、(0.92 : 1.25)、(0.93 : 1.25)、(0.94 : 1.25)、(0.95 : 1.25)、(0.96 : 1.25)、(0.97 : 1.25)、(0.98 : 1.25)、(0.99 : 1.25)、(1 : 1.25)、(1.01 : 1.25)、(1.02 : 1.25)、(1.03 : 1.25)、(1.04 : 1.25)、(1.05 : 1.25)、(1.06 : 1.25)、(1.07 : 1.25)、(1.08 : 1.25)、(1.09 : 1.25)、(1.10 : 1.25)、(1 : 1.24)、(1 : 1.23)、(1 : 1.22)、(1 : 1.21)、(1 : 1.20)、(1 : 1.19)、(1 : 1.18)、(1 : 1.17)、(1 : 1.16)、(1 : 1.15)、(1 : 1.14)、(1 : 1.13)、(1 : 1.26)、(1 : 1.27)、(1 : 1.28)、(1 : 1.29)、(1 : 1.30)、(1 : 1.31)、(1 : 1.32)、(1 : 1.33)、(1 : 1.34)、(1 : 1.35)、(1 :

1.36)、(1:1.37)，或其中之任一比例。

【0071】本發明的口服劑型可以是錠劑或膠囊。通常，本發明的口服劑型是膠囊。膠囊可以是軟膠囊或硬膠囊。更特別地，本發明口服劑型之膠囊材料較佳但不限於植物衍生的羥基丙基甲基纖維素(HPMC)。例如，由動物衍生的明膠製成的膠囊或本發明口服劑型的膠囊尺寸，可為足以容納其前體脂質體粉末分散物和賦形劑成分的任何尺寸。例如，膠囊尺寸可為5、4、3、2、1、0、0E、00、000、13、12、12el、11、10、7或Su07。係使用任何適當的技術填充膠囊。

【0072】經填充的膠囊可以腸溶衣包覆。腸溶衣可保護本發明口服劑型免受胃中侵蝕性、酸性環境的傷害，因而可延遲該前體脂質體粉末分散物的釋放，直至該劑型到達小腸。與小腸液體接觸後，該前體脂質體粉末分散物會水合，導致脂質體形成，並經由小腸上皮或淋巴系統或兩者吸收TU。將本發明的口服劑型之任何包覆物施加至足夠厚度，以使整個包覆物不會溶解在胃腸液中。在本發明的一些實施例中，口服劑型的腸溶衣材料包含甲基丙烯酸共聚物。更特別地，本發明口服劑型的腸溶衣是具有甲基丙烯酸作為官能基之陰離子聚合物的水性分散物，如商品名為Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 (Evonik Industries)的產品。本發明口服劑型的腸溶衣亦可包含塑化劑例如檸檬酸三乙酯、抗黏劑例如滑石，以及稀釋劑。

【0073】如上所述，本發明的前體脂質體粉末分散物和口服劑型可用於治療個體中與內源性睪固酮的低血漿位準有關或由其引起的症狀和病症的方法。低內源性睪固酮是指次生理性睪固酮位準。在人類中，內源性睪固酮的低血漿位準通常被認為是300 ng/dL(睪固酮/血漿)或更低。因此，本發明的口服劑型可用於治療，以提升個體之睪固酮血漿濃度至至少300 ng/dL、至少350 ng/dL、至少400 ng/dL、至少450 ng/dL、至少500 ng/dL、至少550 ng/dL、至少600 ng/dL、至少650 ng/dL、至少700 ng/dL、至少750 ng/dL、至少800 ng/dL、至少850 ng/dL、

至少900 ng/dL、至少950 ng/dL、至少1000 ng/dL、至少1050 ng/dL或其中之任何血漿睪固酮位準。本發明的某些口服劑型投予至有需要的個體，在禁食或餵食條件下投予後五小時內，可將血漿位準提高至上述血漿位準中之任一者。

【0074】 在一些方法中，本發明用於治療個體以提高睪固酮低內源性位準之方法可稱為睪固酮替代療法(TRT)。可藉由投予本發明的口服劑型來治療的症狀和病症的例子包括但不限於，其中低內源性睪固酮位準可能是由於傷害、感染、睪丸損失、化學療法、放射治療、基因異常、血色素沉著症、腦垂體功能障礙、發炎疾病、藥物副作用、慢性腎功能衰竭、肝硬化、壓力、酒精中毒、肥胖症、卡爾曼症候群(Kallman's syndrome)、特發性促性腺激素缺乏症、克萊氏症候群(Klinefelter's syndrome)、由於腫瘤導致的腦垂體下視丘腦損傷、骨質疏鬆症、糖尿病、慢性心臟衰竭、化學療法、血色素沉著症、肝硬化、腎衰竭、AIDS、類肉瘤病、卡爾曼症候群(Kallman's syndrome)、雄激素受體缺陷、5- $\alpha$ 還原酶缺乏症、肌強直性營養不良、隱辜症、腮腺炎睪丸炎、衰老、可育去睪症症候群(fertile eunuch syndrome)和腦垂體疾病。與睪固酮病症之低內源性血漿位準有關的另一病症為男性性腺功能低下症，這種疾病也可稱為睪固酮缺乏症(TDS)。性腺功能低下是由於睪丸無法產生充足的雄激素而引起的。

【0075】 具有低循環睪固酮位準的個體可能會出現症狀例如但不限於疲勞、勃起功能障礙和身體組成改變。低內源性睪固酮位準的原因可能是原發性(遺傳異常、克萊氏症候群(Klinefelter's syndrome))或繼發性(下視丘或腦垂體缺陷)，但通常表現出相同的症狀。在老年患者中，老年男性雄激素缺乏症(ADAM)是繼發性性腺功能低下的重要原因，因為睪固酮位準在40歲後會逐漸下降。性腺功能低下的患者不僅在性功能和身體組成方面有所變化，而且在認知和代謝方面也有所變化。不論病因如何，同時具有症狀且在實驗數值上有臨床顯著改變的性腺功能低下患者，皆為治療候選者。

【0076】 本發明的某些口服劑型可投予以遞送例如96至1,580 mg/日，約等於60.75至1000 mg 睪固酮/日。在本發明的某些實施例中，可經由本發明的口服劑型投予成人類類的TU每日劑量為約95 mg TU/60 kg體重、約192 mg/60 kg體重、384 mg/60 kg體重、約768 mg/60 kg體重、約1,152 mg/60 kg體重，或其中的任何劑量。

### 範例

【0077】 **範例1.** TU前體脂質體粉末分散物調配物候選物之體內測試：TU在磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)中的釋放。決定以下封於膠囊內的TU前體脂質體粉末分散物調配物隨時間釋放到磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.8)中的TU百分比：TSX-011；TSX-048；TSX：049；TSX-056；以及TSX-057。TSX-011和TSX-048之n=3。TSX-049、TSX-056和TSX-057之n=6。表1中描述每一測試調配物的組成。為了進行溶解度測定法，將每一者加至250 ml之0.2 M三鹼基磷酸鈉中，其中含有1 % w/v SLS。合併培養基中SLS的最終濃度為0.25% w/v。以2N HCl或2N NaOH將培養基的pH值調整至6.8，且溶出條件維持於 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，4小時，75 RPM。在0、15、30、60、90、120和240分鐘收集樣本分液，並使用5  $\mu$ 玻璃纖維過濾器過濾，之後使用高壓液相層析法(HPLC)進行預估。使用梯度方法進行HPLC分析。動相由水和乙腈組成如下：在0分鐘時為(90%水+ 10%乙腈)；在2分鐘時為(4%水+ 96%乙腈)；和在15分鐘時為(4%水+ 96%乙腈)。分離係於C18；150 x 4.6 mm(5  $\mu\text{m}$ )(Ace)管柱上完成。動相流速設定為1.4 mL/min，同時維持管柱溫度於 $40^\circ\text{C}$ 。總運行時間為15分鐘，注射量為35  $\mu\text{l}$ 。使用UV偵測器，在最大吸光值243 nm下偵測睪固酮。偵測到睪固酮的遲滯時間為約10分鐘。該方法能夠分離十一酸睪固酮和所有其他賦形劑。溶解度數據報導在圖1中。

表 1.調配物候選物之組成

調配物成分	調配物				
	TSX-011	TSX-048	TSX-049	TSX-056	TSX-057
脂質	DSPC	DMPC	DPPC	MPPC	DPPC + OA
藥物：脂質比	1 : 2	1 : 3	1 : 2	1 : 3	1 : 2
TU (mg)	31.6	25	25	25	25
脂質 (mg)	63.2	75	50	75	43.5
羧甲基澱粉鈉	6.1 mg	-	--	--	-
油酸	-	-	-	-	6.5 mg
微晶纖維素	100.8 mg	-	-	-	-
甘露醇	-	125 mg	93.75 mg	125 mg	93.8 mg
膠囊	Vcaps®外加腸溶衣(尺寸“1”)	Vcaps®腸溶衣(尺寸‘0’)	Vcaps®腸溶衣(尺寸‘0’)	Vcaps®腸溶衣(尺寸‘0’)	Vcaps®腸溶衣(尺寸‘0’)
膠囊填充重量(mg)	201.7	225	150	150	150
TU (mg/caps)	31.6	24.1	22.81	14.56	22.05

【0078】**範例2.** TU前體脂質體粉末分散物調配物候選物的體外測試：TU在模擬小腸液體進食狀態下釋放。測定以下封裝至膠囊中的TU前體脂質體粉末分散物調配物隨時間釋放至0.1 N HCl溶液中的TU百分比：TSX-011；TSX-048；TSX：049；TSX-056；和TSX-057。每一調配物的n=6。表1描述每一測試調配物的組成。0.1 N HCl溶解介質模擬在小腸液體中的進食狀態。每一膠囊的溶解度係於750 mL的0.1N HCl中進行，並在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下維持於75 RPM，4小時。在0、15、30、60、90、120和240分鐘收集樣本分液，並使用5  $\mu$ 玻璃纖維濾器過濾，然後使用HPLC進行預估，如範例1中所述。溶解度數據記錄在圖2中。

【0079】**範例3.** 評估母犬之劑量反應率之單劑量研究設計。評估犬隻中TSX-011；TSX-048；TSX：049；TSX-056；與TSX-057的劑量反應率。在禁食

條件下，每一調配物係口服投予比格母犬。表1描述所投予的調配物組成。為了進行研究，犬隻禁食過夜，第二天早晨進行投予(口服投予1個膠囊/調配物/犬)。基於每隻犬的體重(所投予的調配物mg/千克體重)對每一調配物的配方劑量進行標準化。請參見表2。

**表2. 調配物劑量經犬隻標準化(每公斤體重的投予量)**

動物編號	平均犬隻體重 (kg)	TSX-011 (mg/kg 體重)	TSX-048 (mg/kg 體重)	TSX-049 (mg/kg 體重)	TSX-056 (mg/kg 體重)	TSX-057 (mg/kg 體重)
1F1:3402089	10.5	3.0	2.3	2.2	1.4	2.1
1F2:3614892	9.5	3.3	2.5	2.4	1.5	2.3
1F3:3383998	8.5	3.7	2.8	2.7	1.7	2.6
1F4:3401473	11.5	2.7	2.1	2.0	1.3	1.9
1F5:3404286	9.8	3.2	2.5	2.3	1.5	2.3
1F6:3567592	9.8	3.2	2.5	2.3	1.5	2.3

在口服投予前1小時通過靜脈穿刺頸靜脈從每隻犬採集血液樣本，之後在投予後2、4、6、8、12、15、18、21和24小時採集。

**【0080】 範例4.** 血漿T和TU位準係於禁食犬獲得的血液樣品中測定，在單劑投予TSX-011後，如範例3中所述。圖3A和4A分別顯示每隻犬的血漿T和TU位準隨時間之變化。圖3B和4B顯示平均血漿T和TU位準隨時間的變化。血漿T位準的平均 $t_{max}$  (h)為 $12 \pm 7.82$ 。T位準的平均 $C_{max}$  (ng/dL)為 $135 \pm 176$ 。

**【0081】 範例5.** 血漿T和TU位準係於禁食犬獲得的血液樣品中測定，在單劑投予TSX-057後，如範例3中所述。圖5A和6A分別顯示每隻犬的血漿T和TU位準隨時間之變化。圖5B和6B顯示平均血漿T和TU位準隨時間的變化。血漿T位準的平均 $t_{max}$  (h)為 $3.33 \pm 2.42$ 。T位準的平均 $C_{max}$  (ng/dL)為 $307 \pm 251$ 。

**【0082】 範例6.** 血漿T和TU位準係於禁食犬獲得的血液樣本中測定，在單劑投予TSX-056後，如範例3中所述。圖7A和8A分別顯示每隻狗的血漿T和TU位準隨時間之變化。圖7B和8B顯示平均血漿T和TU位準隨時間的變化。血漿T位準的平均 $t_{max}$  (h)為 $3.33 \pm 1.33$ 。T位準的平均 $C_{max}$  (ng/dL)為 $306.6 \pm 251.16$ 。

**【0083】 範例7.** 血漿T和TU位準係於禁食犬獲得的血液樣本中測定，在單

劑投予TSX-048後，如範例3中所述。圖9A和10A分別顯示每隻犬的血漿T和TU位準隨時間之變化。圖9B和10B顯示平均血漿T和TU位準隨時間的變化。血漿T位準的平均 $t_{\max}$  (h)為 $2.67 \pm 1.63$ 。T位準的平均 $C_{\max}$  (ng/dL)為 $727 \pm 539$ 。

【0084】**範例8.** 血漿T和TU位準係於禁食犬獲得的血液樣本中測定，在單劑投予TSX-048後，如範例3中所述。圖11A和12A分別顯示每隻狗的血漿T和TU位準隨時間之變化。圖11B和12B顯示平均血漿T和TU位準隨時間的變化。血漿T位準的平均 $t_{\max}$  (h)為 $4.83 \pm 5.23$ 。T位準的平均 $C_{\max}$  (ng/dL)為 $461 \pm 226$ 。

【0085】**範例9.** 測定TSX-011；TSX-048；TSX：049；TSX-056；和TSX-057之T和TU的AUC(ng h/dL)；基於範例3-8中所述的24小時、單劑、禁食犬研究。AUC數據記錄在圖13和14中。表3包含該研究中每一調配物和各犬之T的AUC值。TSX-048的T和TU之AUC值在測試調配物中為最高；然而，TSX-049的AUC值也很好，但變異度較低。TSX-057調配物的組成包括TSX-049的成分，外加油酸。TSX-057的AUC值顯示加入油酸不會導致顯著增進。這些研究亦顯示，TU的AUC值約為T的AUC值之25% - 33%，因而證明TU的良好吸收。

表 3

睾固酮 AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL					
	TSX-057	TSX-056	TSX-048	TSX-011	TSX-049
動物 ID/劑量	22 mg	16.6 mg	24.1 mg	31.6 mg	22.8 mg
1F1	615.99	179.24	45.6	45.6	524.5
1F2	2310.74	120.39	2727.38	241.05	2356.58
1F3	1699.87	1618.35	4037.32	2047.93	1991.51
1F4	1321.4	1351.08	2394.99	452.58	2487.16
1F5	2247.4	761.79	1760.11	168.3	2411.95
1F6	1299.3	1384.79	1477.1	677.75	1629.95
平均	<b>1582.46</b>	<b>902.60</b>	<b>2073.75</b>	<b>605.54</b>	<b>1900.28</b>
SD	<b>643.24</b>	<b>648.21</b>	<b>1338.19</b>	<b>741.17</b>	<b>746.81</b>
幾何平均值	<b>1451.10</b>	<b>606.50</b>	<b>1209.23</b>	<b>324.24</b>	<b>1699.19</b>

ANOVA 方差分析：基於幾何平均值，所有調配物之間沒有差異。然而，動物 1F1 實際上對所有調配物都無反應。如果將牠排除，則各調配物之間在 AUC 上會有顯著差異。

【0086】**範例10.** 測定TSX-011；TSX-048；TSX：049；TSX-056；和TSX-057的T和TU之穩定態平均濃度 $C_{avg}$  (ng/dL)，基於範例3-8中所述的24小時、單劑、禁食犬研究。 $C_{avg}$ 數據報告在圖15和16中。TSX-048顯示出最高的T  $C_{avg}$ ，但是TSX-049顯示出具較低變異度的良好T  $C_{avg}$ 。

【0087】**範例11.** 測定TSX-011；TSX-048；TSX：049、TSX-056；和TSX-057的二氫睪固酮(DHT)和二氫十一酸睪固酮(DHTU)之AUC(ng h/dL)，基於範例3-8中所述的24小時、單劑、禁食犬研究。AUC數據記錄在圖17和18中。發現DHT和DHTU之AUC位準對應於T和TU之AUC位準，說明T/DHT和TU/DHTU比例有維持住。所有T/DHT和TU/DHTU比例皆落在美國食品和藥物管理局(FDA)的指導值 $\leq 20$ 之內。請參見表4。

表 4. 各比例 T : DHT 之 AUC 與  $C_{max}$

	各比例 T : DHT 之 AUC						平均值	SD	排除犬 1
	犬 1	犬 2	犬 3	犬 4	犬 5	犬 6			平均值
<b>TSX-057</b>	3.13	3.10	3.74	1.87	7.95	6.87	4.44	2.40	4.71
<b>TSX-056</b>	2.37	1.19	2.97	2.88	3.17	5.60	3.03	1.45	3.16
<b>TSX-048</b>	1.00	3.69	8.04	4.25	5.25	3.24	4.24	2.34	4.89
<b>TSX-011</b>	1.00	3.86	2.79	2.15	3.69	2.66	2.69	1.05	3.03
<b>TSX-049</b>	1.82	3.55	2.37	3.81	4.46	4.44	3.41	1.09	3.73
	各比例 T : DHT 之 $C_{max}$						平均值	SD	平均值
	犬 1	犬 2	犬 3	犬 4	犬 5	犬 6			
<b>TSX-057</b>	4.28	7.50	5.00	3.53	10.30	14.28	7.48	4.15	8.12
<b>TSX-056</b>	2.43	0.88	7.65	6.08	5.29	7.98	5.05	2.85	5.58
<b>TSX-048</b>	1.00	6.62	14.85	7.64	8.82	7.22	7.69	4.44	9.03
<b>TSX-011</b>	1.00	8.51	6.57	2.08	22.53	3.06	7.29	7.99	8.55
<b>TSX-049</b>	2.30	6.16	5.03	6.97	7.77	7.21	5.91	2.01	6.63

【0088】 表5比較和總結範例3-11中報告的TSX-011；TSX-048；TSX：049；TSX-056；和TSX-057的DHT和DHTU，以及T和TU之藥物動力學參數。

表 5

	TSX-057	TSX-056	TSX-048	TSX-011	TSX-049
劑量	22 mg	16.6 mg	24.1 mg	31.6 mg	22.8 mg
<b>T</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	1582 (643)	903 (648)	2074 (1338)	606 (741)	1900 (747)
C <sub>max</sub> , ng/dL	492 (236)	307 (251)	727 (539)	135 (176)	461 (226)
C <sub>min</sub> , ng/dL	2.23 (0.57)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)
t <sub>max</sub> , h	3.33 (2.42)	3.33 (1.03)	2.67 (1.63)	12 (7.82)	4.83 (5.23)
<b>DHT</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	429 (249)	280 (191)	440 (235)	226 (265)	559 (205)
C <sub>max</sub> , ng/dL	73 (32)	48 (33)	81 (54)	28 (29)	76 (28)
C <sub>min</sub> , ng/dL	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)
t <sub>max</sub> , h	3.33 (2.42)	5.33 (3.5)	2.67 (1.63)	8.33 (6.95)	6.83 (4.31)
<b>TU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	564 (406)	303 (317)	521 (370)	147 (157)	688 (328)
C <sub>max</sub> , ng/dL	222 (195)	115 (137)	202 (168)	34 (52)	195 (120)
C <sub>min</sub> , ng/dL	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)
t <sub>max</sub> , h	3.33 (2.42)	3 (1.67)	2.67 (1.63)	12 (7.82)	5.17 (5.08)
<b>DHTU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	92 (39)	87 (46)	122 (53)	66 (43)	170 (57)
C <sub>max</sub> , ng/dL	12 (7)	11 (8)	16 (12)	6 (7)	19 (7)
C <sub>min</sub> , ng/dL	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)	1.9 (0)
t <sub>max</sub> , h	3 (2.1)	5.33 (3.93)	3 (2.1)	2.67 (4.84)	7.17 (4.12)

【0089】 表6包含藉由將表3中的參數以TSX-011的投予劑量進行標準化而決定的藥物動力學參數。總結之，這些數據顯示TSX-049的羧固酮PK位準在測試調配物中相當優越，此觀察結果亦於圖20中觀察到，該圖比較在犬隻研究中的平均血漿羧固酮位準，在分別口服投予TSX-049與TSX-011之後。

表 6. AUC 和  $C_{max}$  以 TSX-011 調配物劑量標準化(n=5)

	TSX-057	TSX-056	TSX-048	TSX-011	TSX-049
劑量	22 mg	16.6 mg	24.1 mg	31.6 mg	22.8 mg
<b>T</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	2551	1993	3250	718	3014
C <sub>max</sub> , ng/dL	801	687	1143	162	737
<b>DHT</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	682	611	681	262	850
C <sub>max</sub> , ng/dL	115	105	127	34	114
<b>TU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	951	672	809	167	1114
C <sub>max</sub> , ng/dL	381	261	317	40	320
<b>DHTU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	145	181	180	70	266
C <sub>max</sub> , ng/dL	20.1	22.8	24.9	6	30.5

【0090】 測試調配物的 $C_{max}$ 和AUC(0-24 h)的變異係數(CV%)值顯示出，根據TSX-011劑量標準化並排除無反應動物1F1後，各調配物之間的差異相當明顯。較低的CV%表示每一調配物內的吸收值變異度較小。在測試調配物中，TSX-049和TSX-057顯示出最低的CV%。有關使用以下6隻動物的結果決定的CV%值，請參見表7；有關排除犬1F1的CV%值，請參見表8。

表 7. AUC 和  $C_{max}$  之 CV% (n=6)

	TSX-057	TSX-056	TSX-048	TSX-011	TSX-049
劑量	22 mg	16.6 mg	24.1 mg	31.6 mg	22.8 mg
<b>T</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	40.6	71.8	64.5	122.3	39.3
C <sub>max</sub> , ng/dL	48	81.8	74.1	130.4	49
<b>DHT</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	58	68.2	53.4	117.3	36.7
C <sub>max</sub> , ng/dL	43.8	68.8	66.7	103.6	36.8
<b>TU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	72	104.6	71	106.8	47.7
C <sub>max</sub> , ng/dL	87.8	119.1	83.2	152.9	61.5
<b>DHTU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	42.4	52.9	43.4	65.2	33.5
C <sub>max</sub> , ng/dL	58.3	72.7	75	116.7	36.8

表 8. AUC 和  $C_{max}$  之 CV% (n=5)

	<b>TSX-057</b>	<b>TSX-056</b>	<b>TSX-048</b>	<b>TSX-011</b>	<b>TSX-049</b>
<b>劑量</b>	22 mg	16.6 mg	24.1 mg	31.6 mg	22.8 mg
<b>T</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	40.6	71.8	64.5	122.3	39.3
C <sub>max</sub> , ng/dL	48	81.8	74.1	130.4	49
<b>DHT</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	52.4	59.5	45.3	101.1	33.4
C <sub>max</sub> , ng/dL	40	60	55.7	85.3	34.1
<b>TU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	61.3	89.8	60	94	40.8
C <sub>max</sub> , ng/dL	73.6	100	69.4	130	51.9
<b>DHTU</b>					
AUC <sub>0-24</sub> , ng h/dL	38.6	48.4	38.7	61.4	29.7
C <sub>max</sub> , ng/dL	50	66.7	63.2	116.7	31.8

【0091】**範例 12.** 在範例 3-8 中描述的禁食犬隻研究中，單劑量投予 TSX-011、TSX-048、TSX-049、TSX-056 和 TSX-057 後，決定睪固酮的相對體內生物利用度，用於測定每一調配物相對於 TSX-011 所測定的生物利用度數據，以及排除犬犬 1F1 獲得的數據，根據表 3 和 6 中報告的生物利用度數據。請參見表 9。

表 9

<b>動物 ID #</b>	<b>TSX-057</b>	<b>TSX-056</b>	<b>TSX-048</b>	<b>TSX-011</b>	<b>TSX-049</b>
犬 2	13.77	0.95	14.84	1	13.55
犬 3	1.19	1.50	2.58	1	1.35
犬 4	4.19	5.68	6.94	1	7.62
犬 5	19.18	8.62	13.71	1	19.86
犬 6	2.75	3.89	2.86	1	3.33
<b>平均值</b>	<b>8.22</b>	<b>4.13</b>	<b>8.19</b>	<b>1</b>	<b>9.14</b>
<b>SD</b>	<b>7.85</b>	<b>3.15</b>	<b>5.83</b>	<b>0</b>	<b>7.60</b>

【0092】**範例 13：**公犬中睪固酮的 PK 參數比較：TSX-011 與 TSX-049。考慮到其在範例 1-12 中的表現度強度，就生物利用度和劑量反應而言，選擇

TSX-049調配物(TU : DPPC = 1 : 2)用於公比格犬的進一步藥物動力學(PK)研究。在這些研究中，將TSX-049與TSX-011(TU : DSPC=1 : 2)進行比較。TSX-011調配物在PCT申請公開號WO 2017/120592(其經由引用併入本文)中進行描述與鑑定。這些研究中使用的TSX-011和TSX-049劑型描述於表10中。

**表 10**

調配物成分	調配物	
	TSX-011	TSX-049
脂質	DSPC	DPPC
藥物：脂質比	1 : 2	1 : 2
TU (mg)	31.6	30
脂質(mg)	63.2	60
羧甲基澱粉鈉	6.1 mg	--
微晶纖維素	100.8 mg	-
甘露醇	-	112.5 mg
膠囊	Vcaps®外加腸溶衣	Vcaps®外加腸溶衣
膠囊填充重量(mg)	201.7	202.5
TU (mg/caps)	31.6	30

【0093】 為了進行此研究，將犬隻禁食過夜，並在第二天早晨經口服投藥後立即為犬隻提供食物，並允許進食2小時來進行餵食狀態的投予。大約8小時後進行第二次口服投予，立即再次進食，之後額外持續2小時。因此，投予為BID。在24小時內，對犬隻進行低劑量、中劑量或高劑量的TU投予。對於TSX-011，每天以低劑量94.8 mg、中劑量189.4 mg、高劑量284.4 mg，對6隻犬進行投予。對於TSX-049，每天以TU低劑量60 mg、中劑量120 mg和高劑量240 mg，對10隻犬進行投予。

【0094】 基於每隻犬的體重將劑量標準化(投予TU mg/kg體重)。表11摘錄TSX-011和TSX-049組的低、中和高劑量的平均標準化劑量和相對TU劑量差異。

表 11

TU 劑量組	調配物	劑量 (mg/kg)	相對劑量差異
低劑量	TSX-011 vs TSX-049	5.9 vs 2.5	2.36
中劑量	TSX-011 vs TSX-049	11.5 vs 5	2.3
較高劑量	TSX-011 vs TSX-049	17.8 vs 10	1.78

【0095】 在口服投予調配物之前一小時，以及在2、4、6、8、12、15、18、21和24小時後，藉由靜脈穿刺頸靜脈，從每隻犬採集血液樣本，並收集血漿。血漿樣本的PK分析包括計算AUC (ng h/dL)和C<sub>max</sub> (ng h/dL)位準。該AUC和C<sub>max</sub>數據示於圖22A-B與表12。

表 12

PK 參數	TSX-011	TSX-049	TSX-049 (x 相對劑量差異)
低劑量			
C <sub>max</sub> , ng/dL	476 ± 167	585.7 ± 179.2	1382.3 ± 422.9
AUC <sub>(0-24h)</sub> , ng h/dL	4349 ± 1118	5319 ± 966	12552.8 ± 2279.8
中劑量			
C <sub>max</sub> , ng/dL	825 ± 135	892 ± 367	2051.6 ± 844.1
AUC <sub>(0-24h)</sub> , ng h/dL	6359 ± 1381	6806 ± 1520	15658.4 ± 3496
較高劑量			
C <sub>max</sub> , ng/dL	1582 ± 1051	1316.2 ± 741.9	2342.8 ± 1320.6
AUC <sub>(0-24h)</sub> , ng h/dL	10196 ± 5126	10422 ± 3906	18586.8 ± 6952.7

【0096】 亦確定每種劑量的TSX-011和TSX-049的相對鞣固酮生物利用度，並報導於表13。TSX-049呈現出較高的生物利用度與顯著較高劑量反應，在非性腺功能低下之公犬中，與TSX-011相較。

表 13

研究	調配物	劑量(mg)/日	相對生物可利用度(F)
低劑量	TSX-049 vs TSX-011	60 vs 94.8	1.93
中劑量	TSX-049 vs TSX-011	120 vs 189.6	1.37
較高劑量	TSX-049 vs TSX-011	240 vs 284.4	1.21

【0097】 **範例14** 在公比格犬中進行的多日TSX-049十一酸睾固酮(TU)劑量遞增研究。為了評估TSX-049調配物在較長時間範圍內，以及每天多次TU劑量下的藥物動力學，對10隻非性腺功能低下的公比格犬進行40天劑量遞增研究。在研究的前7天，未投予TSX-049調配物。在研究的第8天，犬隻口服投予TSX-049，每天遞送30 mg TU BID，持續10天。在研究的第18天，TU的每日投予劑量提高至60 mg BID，並在接下來的10天維持。在研究的第28天，TU的每日投予劑量提高至120 mg BID，並維持到研究的第38天。表10中描述該研究中投予的TSX-049膠囊。由於每一膠囊包含30 mg劑量的TU，因此需要根據需要投予多次TSX-049膠囊，以達到所需的每日劑量。

【0098】 在下列時間點從犬隻中採集血液樣本：第1天(投予前基線)；第8天(D1之30 mg劑量)；第12天(D5之30 mg BID劑量)；第18天(D1之60 mg BID劑量)；第22天(D5之60 mg BID劑量)；第27天(D1之120 mg BID劑量)；第32天(D5之120 mg BID劑量)；和第39-40天(試驗結束(EOS))。在各抽血時間點之前一天，犬隻禁食過夜，並在第二天早上經由口服投予後立即為犬隻提供食物而進行餵食狀態之投予，之後允許犬隻進食2小時。第二次、口服劑量大約在8小時後投予，之後再次立即進食，然後再繼續2小時。前述流程的一個例外為，當投予前血漿睾固酮基線位準決定時，在研究的第1天未對犬隻投予TSX-049。在第0、2、4、6、8、12、15、18、21和24小時，進行靜脈穿刺頸靜脈抽血。進行血漿之藥物動力學分析，以確定睾固酮(T)、二氫睾固酮(DHT)、TU和二氫十一酸睾固酮

(DHTU)的血漿位準、AUC、 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ 參數。圖23A顯示該試驗第1天的24小時平均、基線血漿T濃度。圖23B顯示了在試驗的第39或40天試驗結束時(EOS)，在24小時內的平均、基線血漿T濃度。試驗結束時的基線低於投予前基線，這在預期中，與對內源性T位準的負回饋作用一致。圖23C-H顯示每日TU劑量為60 mg、120 mg和240 mg的D1和D5時間點，在24小時內的平均血漿T濃度。表14總結在整個研究過程中，T的AUC參數，並根據圖23C至23D指出30 mg/BID TU劑量(每天60 mg)不足以增強內源性“T”位準。該研究之120 mg/BID(每天240 mg)階段的D1和D5時間點的血漿濃度數據顯示，此劑量足以克服內源性“T”位準。實際上，當劑量超過60 mg時， $C_{max}$ 會隨劑量增加(請見圖25A)。120 mg劑量顯示出強烈的暴露增加，尤其是在當天稍晚時候值得注意。這與中間值 $t_{max}$ 的延長(請見圖26A)以及TU的淋巴吸收一致。此外，DHT的AUC會與TSX-049的TU劑量保持相對恆定(請見圖24B)，這是我們希望的發現。亦觀察到TU的AUC在所有3個劑量中，都以接近劑量正比的方式增加(請見圖24C)，此觀察結果為預期中，因為TU將不會受到負回饋的影響。血漿中十一烷酸酯形式的位準亦顯著高於未共軛成分的位準(圖24A至24D)，儘管DHTU會隨著TU劑量的增加和重複投予相同劑量而降低。請見圖24D。

【0099】表14. T血漿位準之AUC<sub>0-tlast</sub> (ng h/dL)

	基線	30 mg bid D1	30 mg bid D5	60 mg bid D1	60 mg bid D5	120 mg bid D1*	120 mg bid D5	EOS
平均值	5573	5542	5319	6446	5504	9657	10442	1191
SD	1413	724	966	1354	1768	4602	3906	1032
最小	3919	4125	3990	4446	2973	5104	6063	224
最大	7977	6298	6892	9480	8558	18392	18182	3780
中間值	5186	5643	5023	6290	5205	7992	9445	825
幾何平均值	5422	5495	5242	6327	5241	8784	9827	906
n	10	10	10	10	10	10	10	10

\*AUC<sub>(0-18h)</sub>

表15.  $C_{max}$  ng/dL

	基線	30 mg bid D1	30 mg bid D5	60 mg bid D1	60 mg bid D5	120 mg bid D1	120 mg bid D5	EOS
平均值	442.3	571.8	585.7	777.5	891.5	1120.3	1316.2	108.6
SD	77.4	166.8	179.2	400.5	367.0	559.1	741.9	90.0
最小值	354.0	358.0	313.0	271.0	540.0	647.0	467.0	19.0
最大值	599.0	820.0	891.0	1760.0	1730.0	2130.0	2930.0	273.0
中間值	426.5	569.5	573.5	736.0	809.0	960.0	1125.0	79.0
幾何平均值	436.5	549.2	559.9	698.5	834.9	1016.0	1163.3	80.3
n	10	10	10	10	10	10	10	10

【0100】 關於 $t_{max}$ 參數，在T和DHT的 $t_{max}$ 值之間觀察到相似的趨勢。請見圖26A和26B。TU和DHTU中亦觀察到類似的 $t_{max}$ 趨勢。請見圖26C和26D。

表16.  $t_{max}$  h

	基線	30 mg bid D1	30 mg bid D5	60 mg bid D1	60 mg bid D5	120 mg bid D1	120 mg bid D5	EOS
平均值	8	10	12	11	10	13	14	14
SD	4	6	5	5	5	7	5	10
最小值	0	0	2	2	6	0	4	2
最大值	18	18	18	18	18	18	18	24
中間值	8	10	12	11	9	15	16	15
幾何平均值								
n	10	10	10	10	10	10	10	10

## 【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種前體脂質體粉末分散物，包含十一酸睾固酮(TU)與二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)，其中該前體脂質體粉末分散物中的TU：DPPC重量/重量(w/w)比為(0.9-1.1)：(1.8-2.2)。

【請求項2】 一種口服藥劑形式，包含如請求項1之前體脂質體粉末分散物。

【請求項3】 如請求項2之口服藥劑形式，更包含甘露醇，其中：

該前體脂質體粉末分散物包含TU與DPPC，其w/w比為(0.9-1.1)：(1.8-2.2)，以及該前體脂質體粉末分散物比甘露醇之w/w比為(0.9-1.1)：(1.13-1.37)。

【請求項4】 如請求項2之口服藥劑形式，其中該口服藥劑形式包含一腸溶衣膠囊。

【請求項5】 如請求項4之口服藥劑形式，其中該腸溶衣膠囊材料包含植物衍生性羥基丙基甲基纖維素(HPMC)。

【請求項6】 如請求項4或5之口服藥劑形式，其中該腸溶衣材料包含甲基丙烯酸共聚物。

【請求項7】 一種如請求項2至6中任一項之口服藥劑形式於製備藥物的用途，該藥物是用於治療造成血漿中睾固酮之低內源性位準的症狀，其中該藥物是使用於有需要個體之睾固酮替代治療(TRT)。

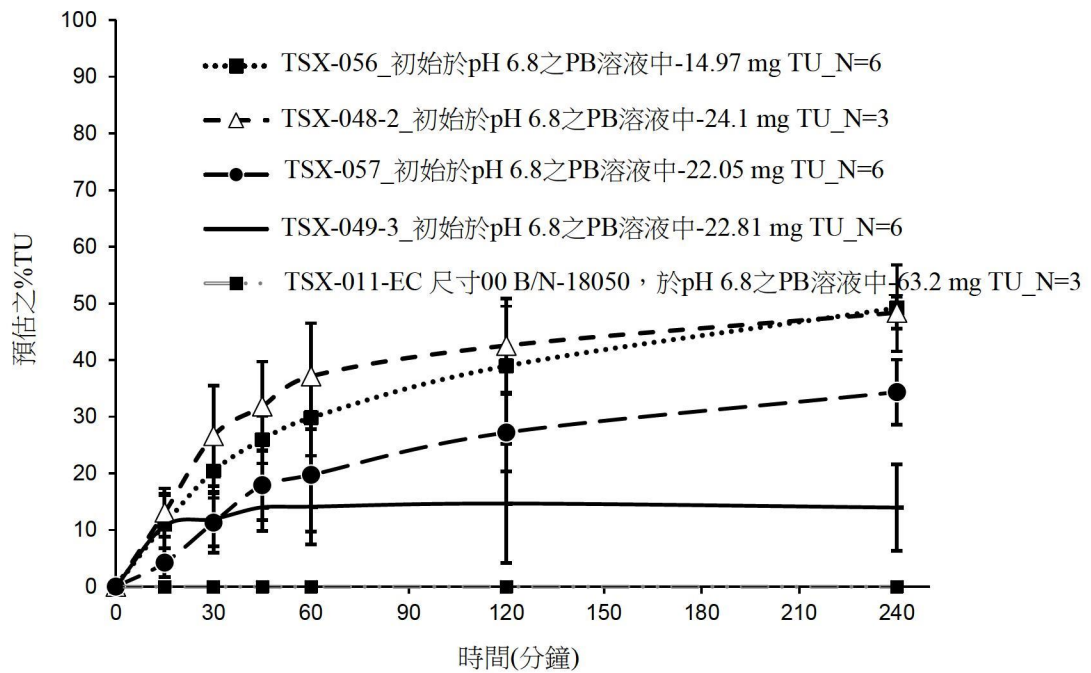
【請求項8】 如請求項7之用途，其中該睾固酮之低內源性位準係由於損傷、感染、睪丸損失、化學療法、放射治療、基因異常、血色素沉著症、腦垂體功能障礙、發炎疾病、藥物副作用、慢性腎功能衰竭、肝硬化、壓力、酒精中毒、肥胖症、卡爾曼症候群(Kallman's syndrome)、男性性腺功能低下症或睾固酮缺乏症(TDS)所引起。

【請求項9】 如請求項7或8之用途，其中該睾固酮之治療前血漿位準為300

ng/dL或更低。

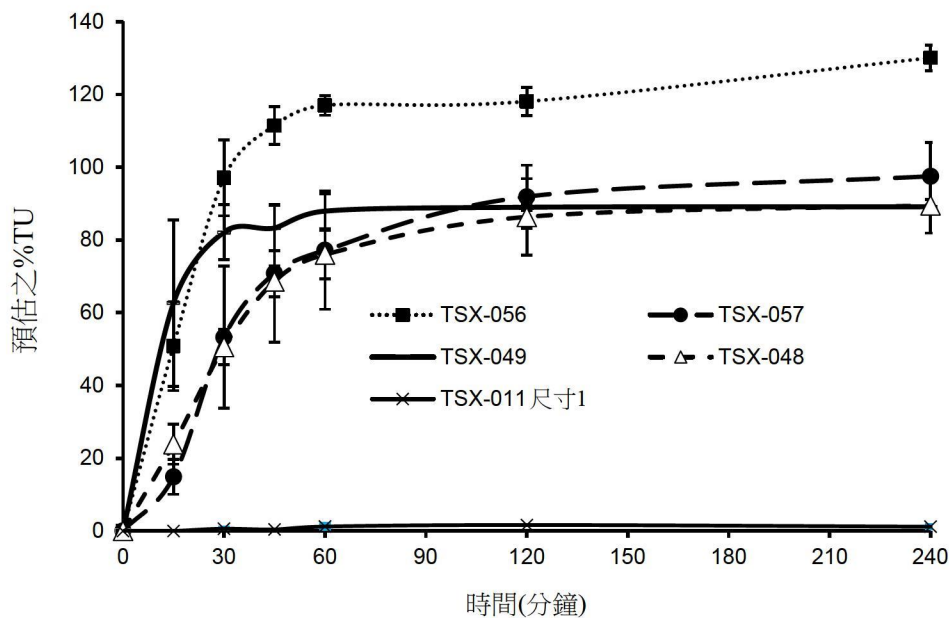
## 【發明圖式】

在體外條件之磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)  
中預估的脂質體TU量



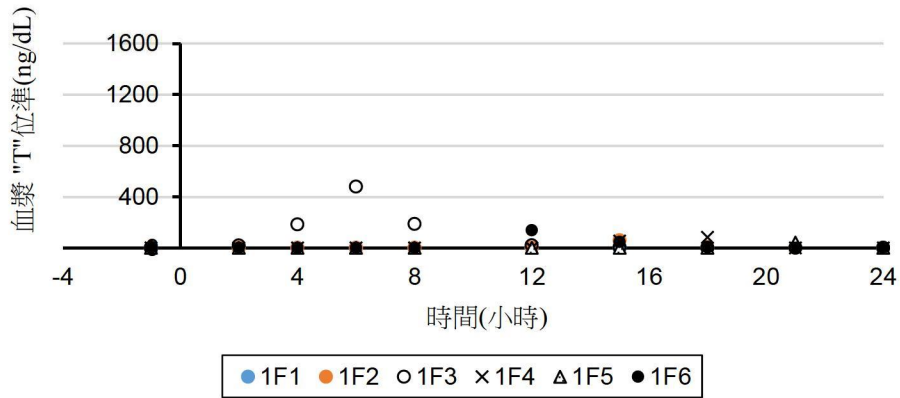
【圖1】

在體外條件之模擬進食狀態小腸液中預估的脂質體  
TU量(n=6±s.d.)



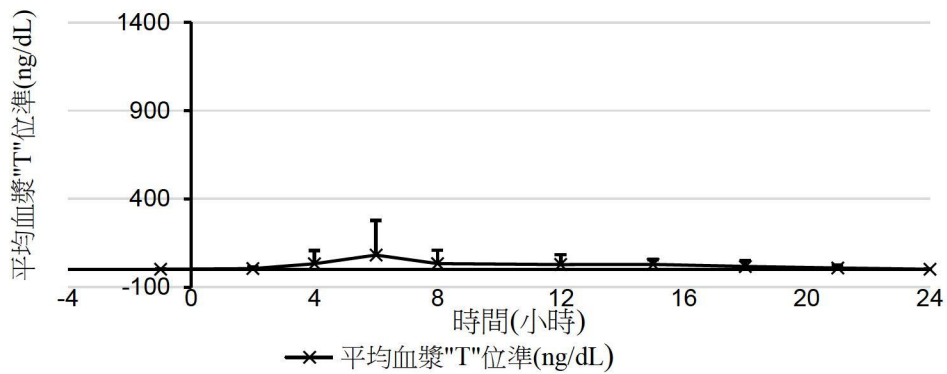
【圖2】

在單一劑量PO投予TSX-011 (31.6 mg)後，母犬的血漿睪固酮位準



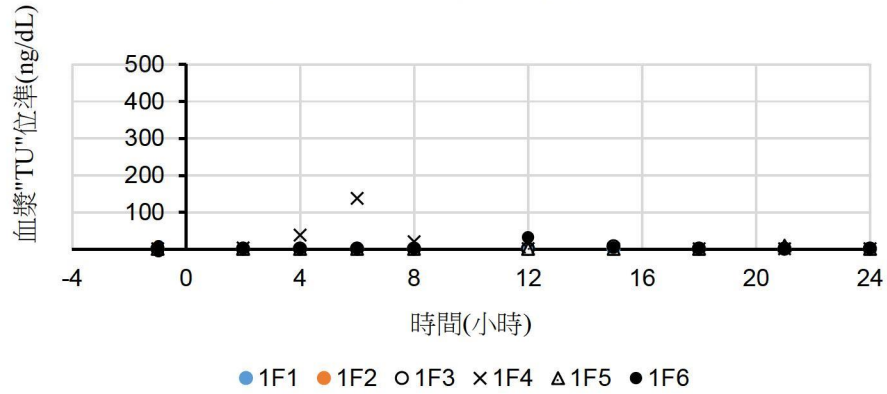
【圖3A】

在單一劑量PO投予TSX-011 (31.6 mg)後，母犬的平均血漿睪固酮位準



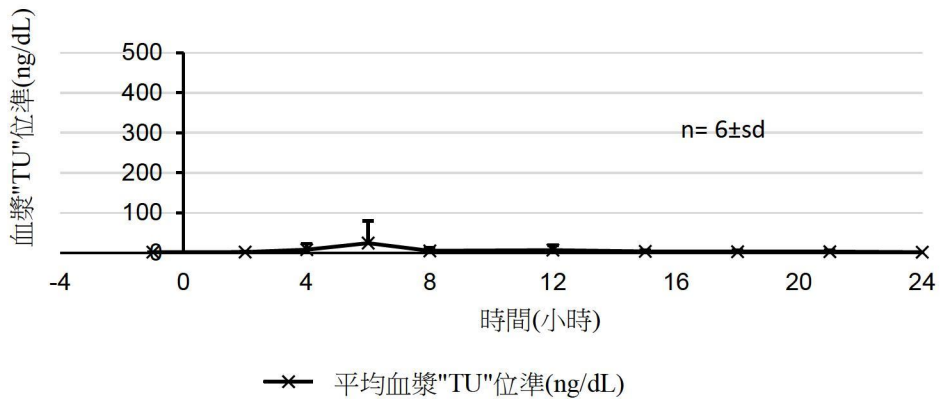
【圖3B】

在單一劑量PO投予TSX-011 (31.6 mg)後，  
母犬的血漿十一酸睾固酮位準



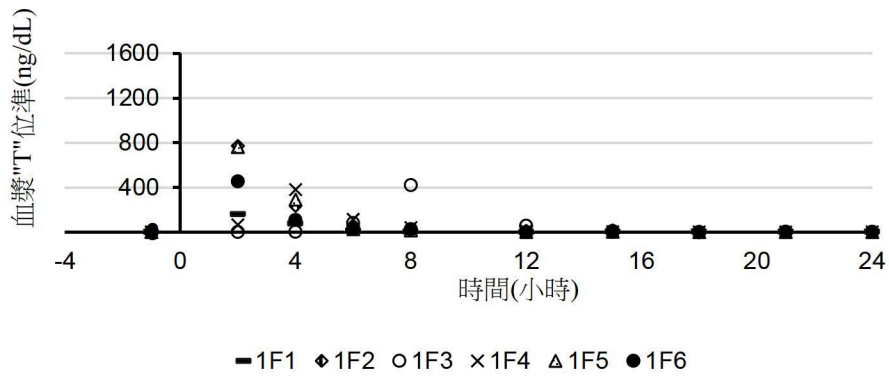
【圖4A】

在單一劑量PO投予TSX-011 (31.6 mg)後，母犬  
的平均血漿十一酸睾固酮位準



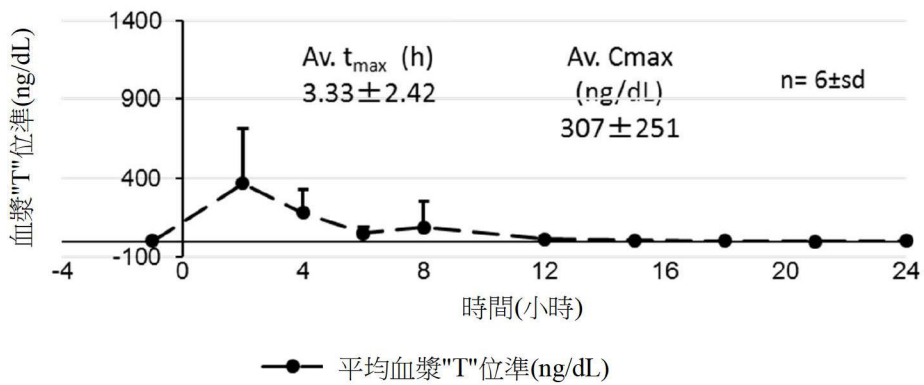
【圖4B】

在單一劑量PO投予TSX-057 (22 mg)  
後，母犬的血漿睪固酮位準



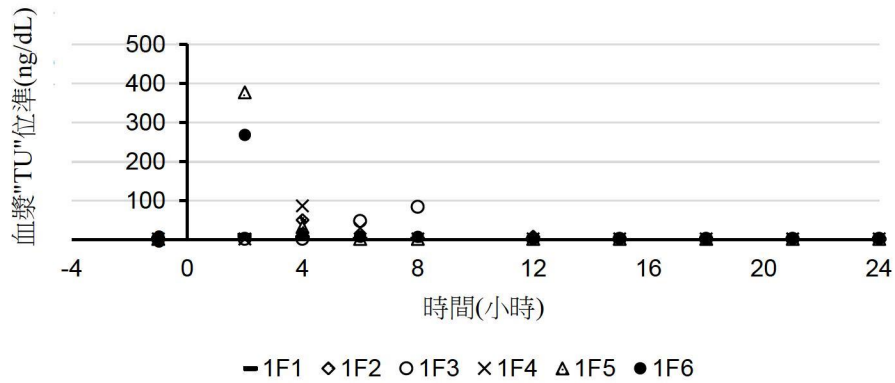
【圖5A】

在單一劑量PO投予TSX-057 (22 mg)後，母犬  
的平均血漿睪固酮位準



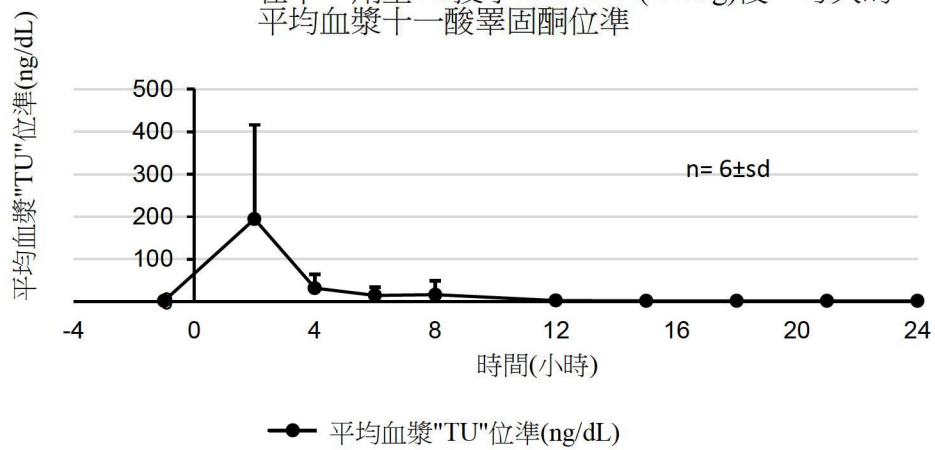
【圖5B】

在單一劑量PO投予TSX-057 (22 mg)後，母犬的血漿十一酸睾固酮位準



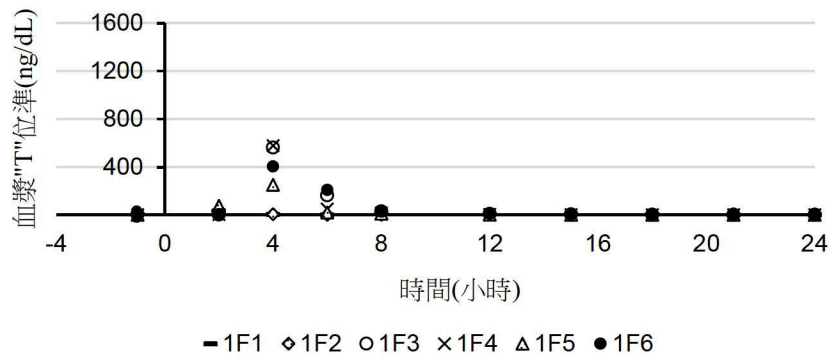
【圖6A】

在單一劑量PO投予TSX-057 (22 mg)後，母犬的平均血漿十一酸睾固酮位準



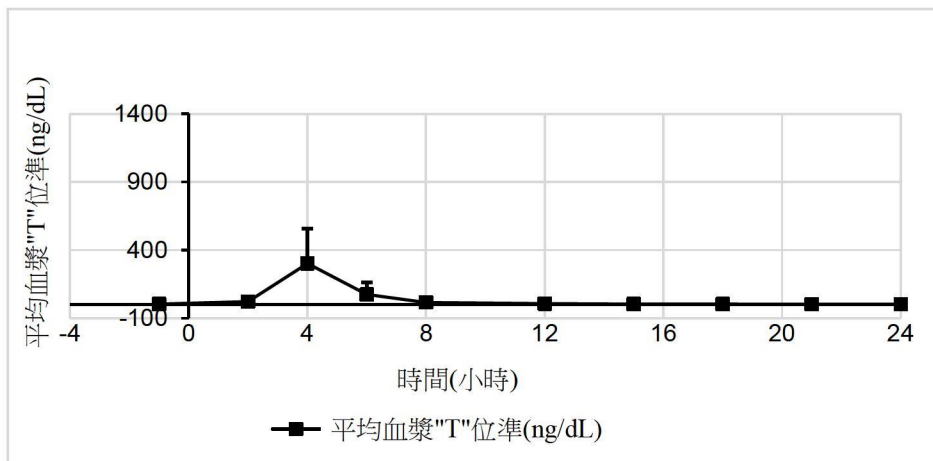
【圖6B】

在單一劑量PO投予TSX-056 (16.6 mg)後，母犬的血漿睪固酮位準



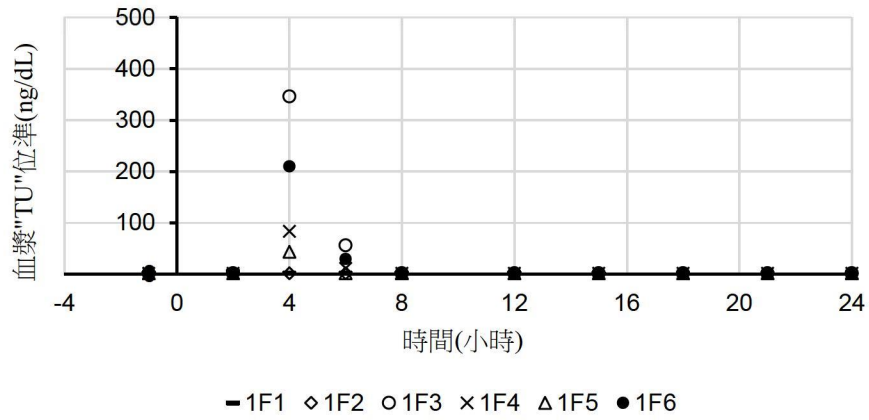
【圖7A】

在單一劑量PO投予TSX-056 (16.6 mg)後，母犬的平均血漿睪固酮位準



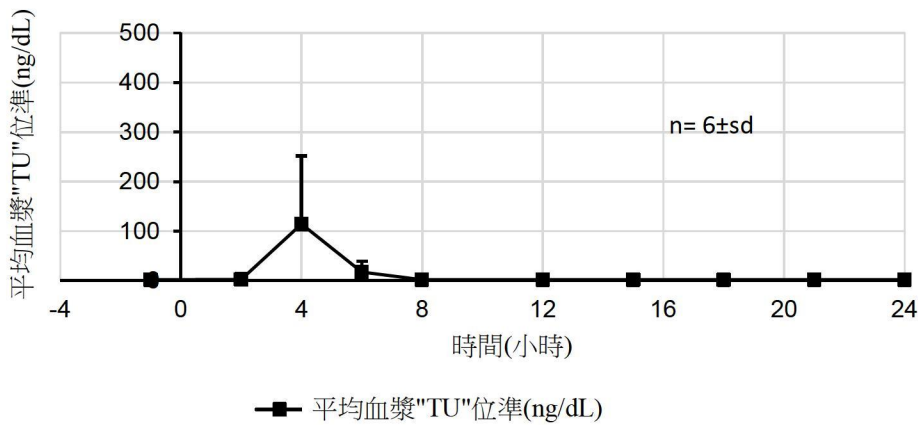
【圖7B】

在單一劑量PO投予TSX-056 (16.6 mg)  
後，母犬的血漿十一酸睾固酮位準



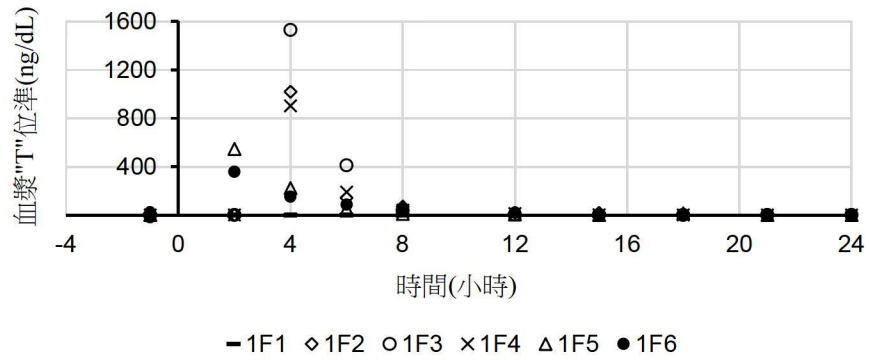
【圖8A】

在單一劑量PO投予TSX-056 (16.6 mg)後，  
母犬的平均血漿十一酸睾固酮位準



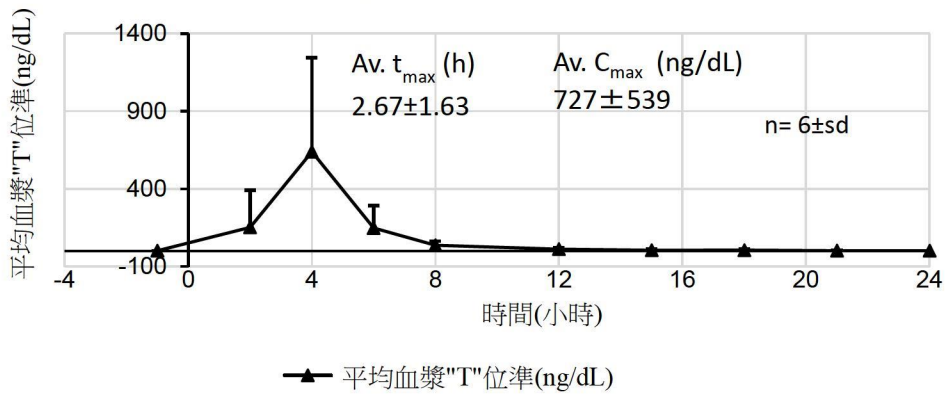
【圖8B】

在單一劑量PO投予TSX-048 (24.1 mg)後，母犬的血漿睪固酮位準



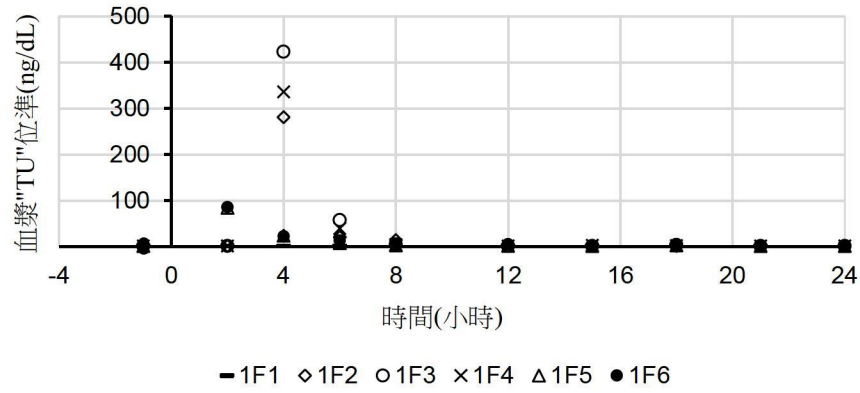
【圖9A】

在單一劑量PO投予TSX-048 (24.1 mg)後，母犬的平均血漿睪固酮位準



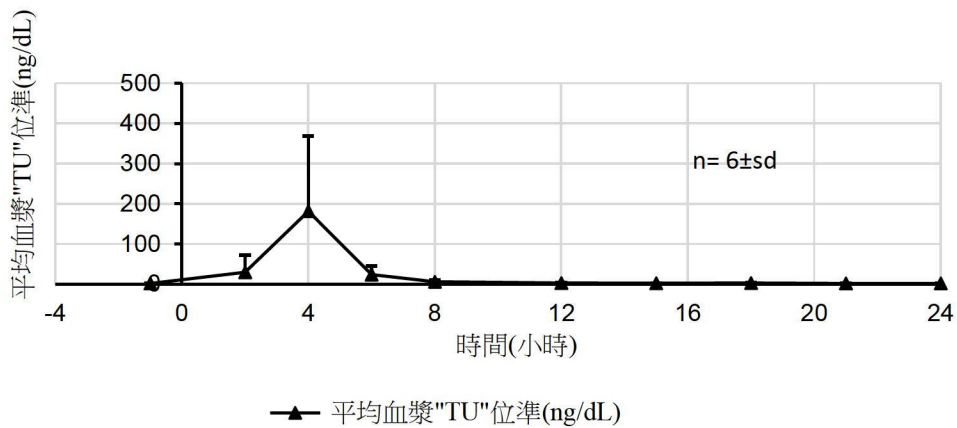
【圖9B】

在單一劑量PO投予TSX-048 (24.1 mg)後，母犬的血漿十一酸睾固酮位準



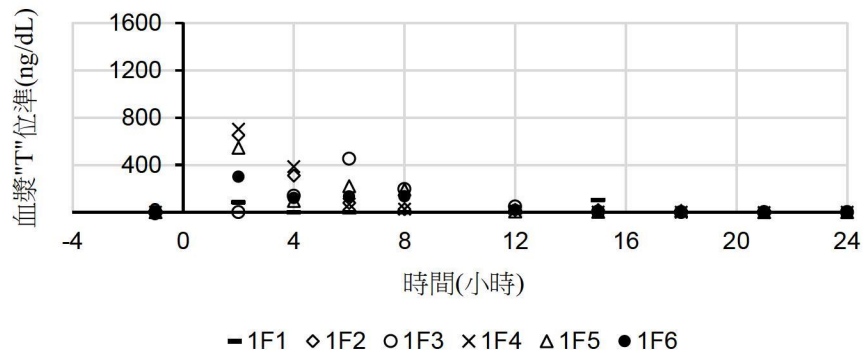
【圖10A】

在單一劑量PO投予TSX-048 (24.1 mg)後，母犬的平均血漿十一酸睾固酮位準



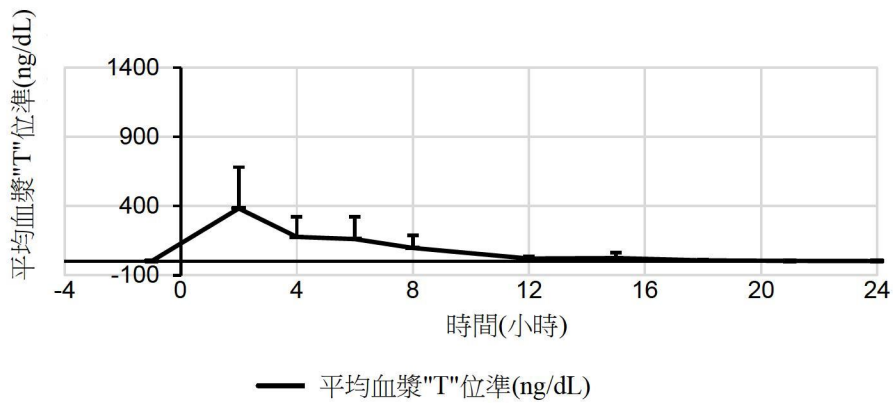
【圖10B】

在單一劑量PO投予TSX-049 (22.81 mg)後，  
母犬的血漿睪固酮位準



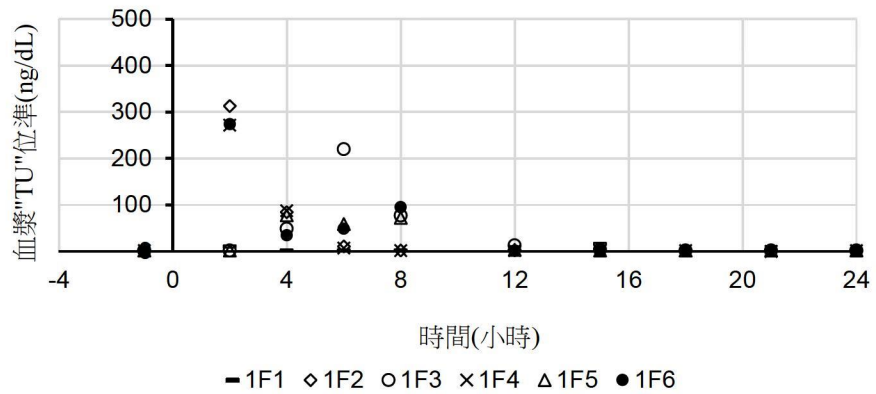
【圖11A】

在單一劑量PO投予TSX-049 (22.81 mg)後，  
母犬的平均血漿睪固酮位準



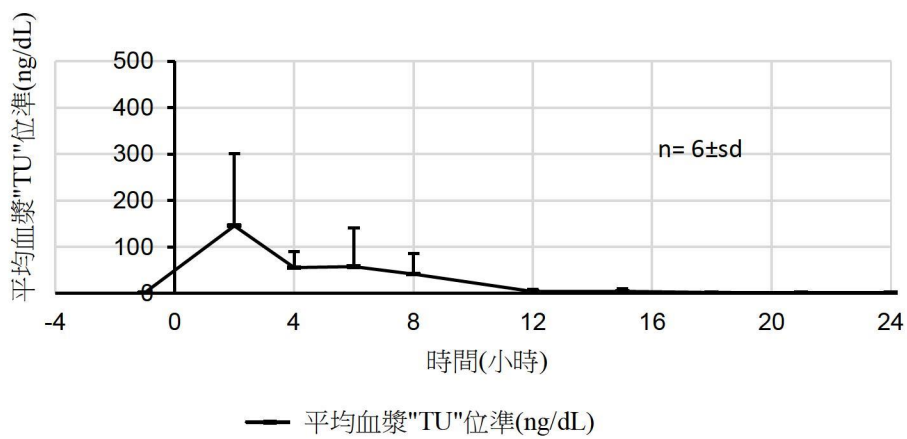
【圖11B】

在單一劑量PO投予TSX-049 (22.81 mg)後，  
母犬的血漿十一酸睾固酮位準



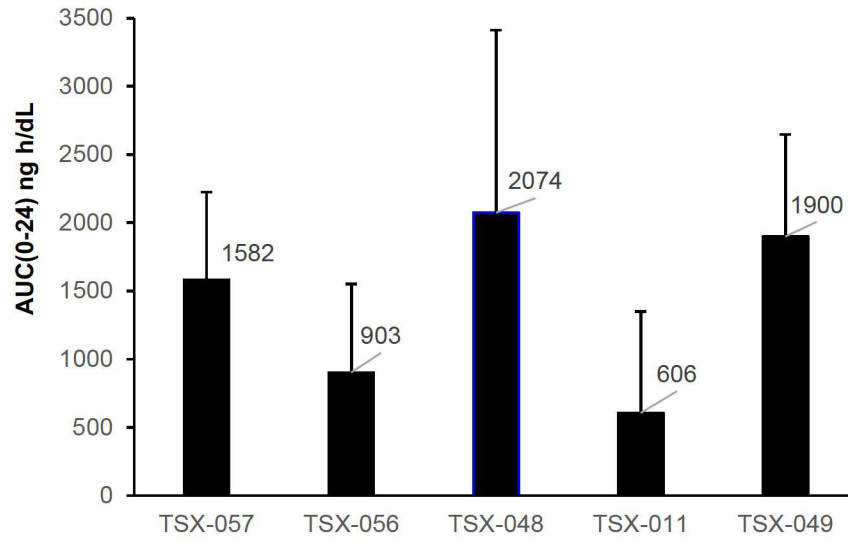
【圖12A】

在單一劑量PO投予TSX-049 (22.81 mg)後，  
母犬的平均血漿十一酸睾固酮位準



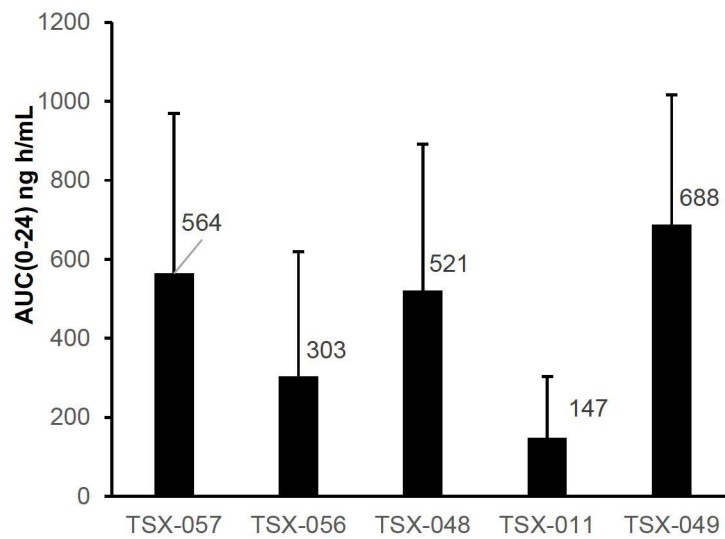
【圖12B】

來自各TSX調配物之睪固酮的  
AUC(0-24小時)

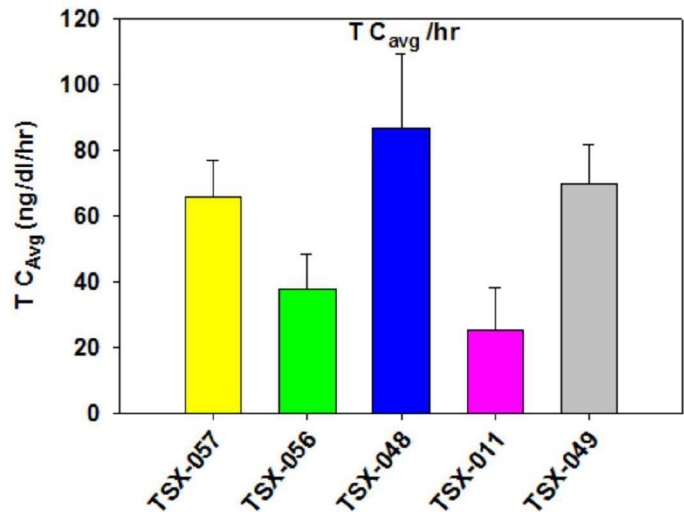


【圖13】

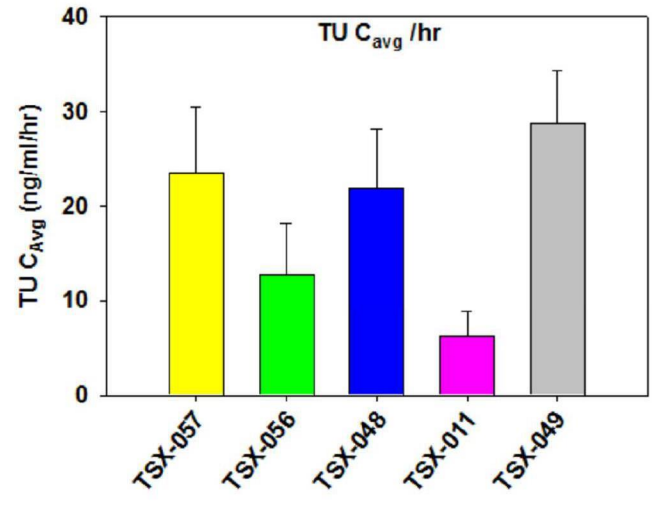
來自各TSX調配物之十一酸睪固酮的  
AUC(0-24小時)



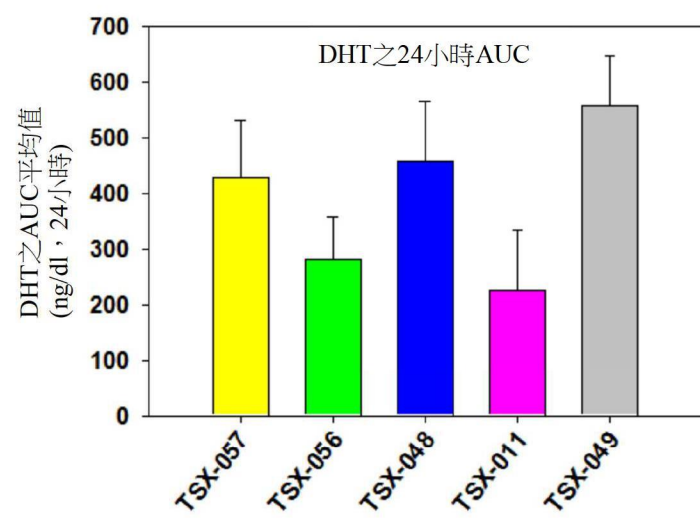
【圖14】



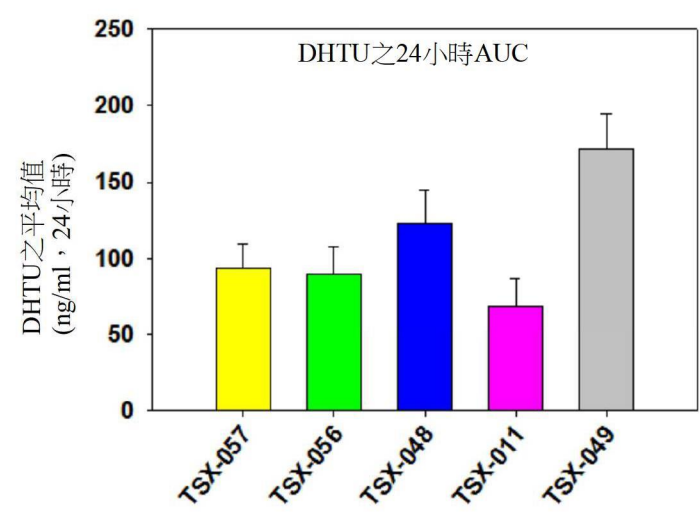
【圖15】



【圖16】

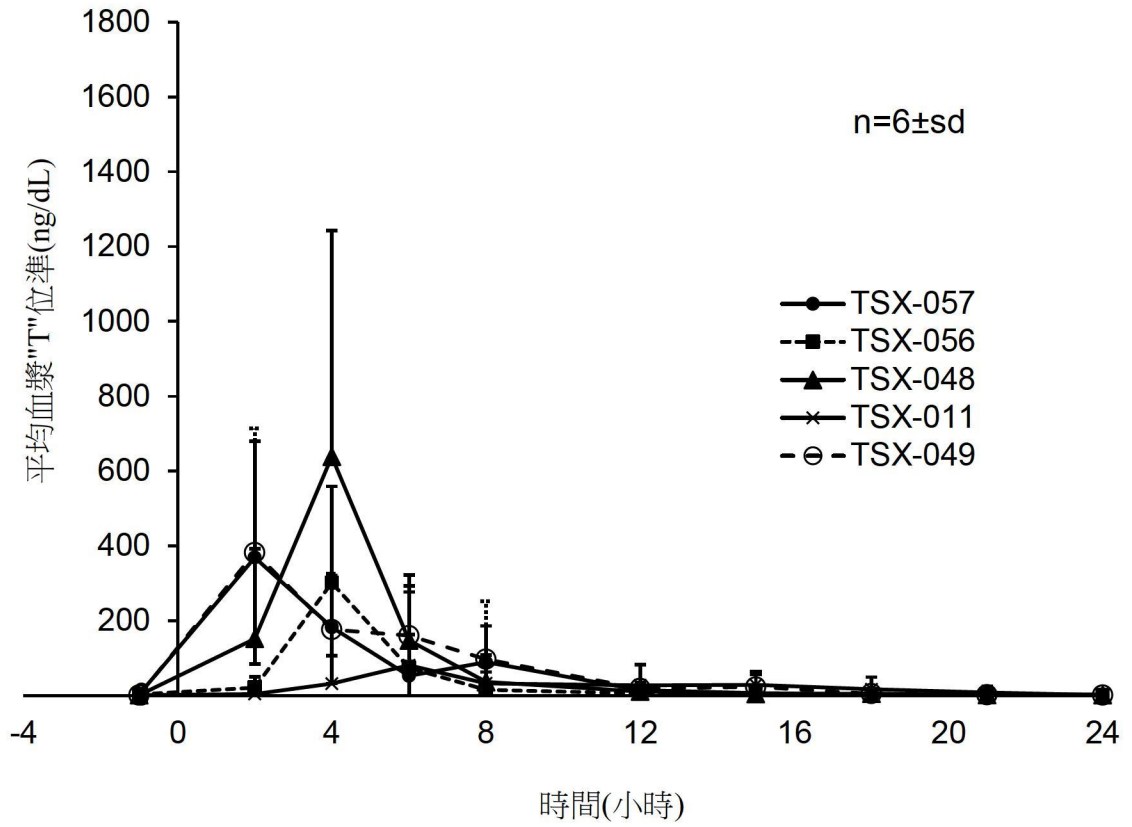


【圖17】



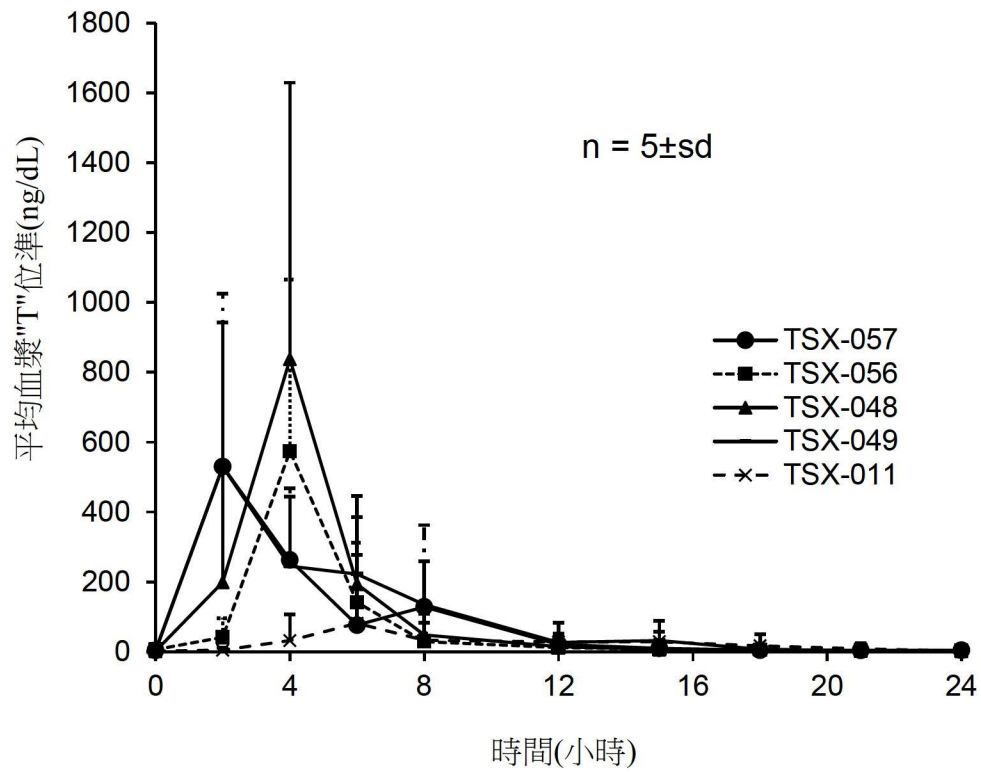
【圖18】

在單一劑量PO投予TSX調配物後，母犬的平均血漿睪固酮位準(n=6±s.d.)

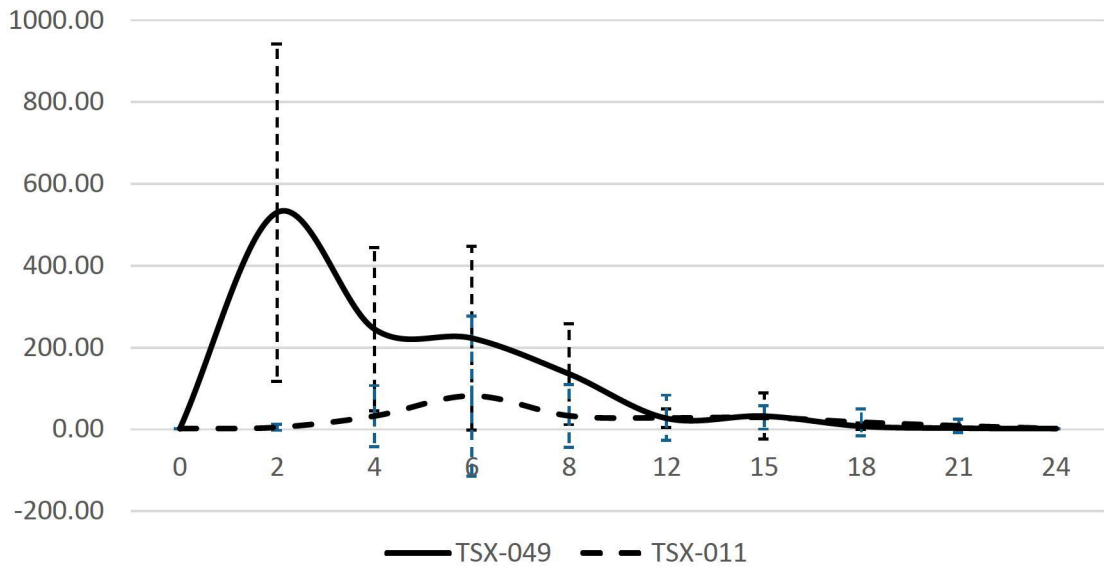


【圖19A】

在單一劑量PO投予TSX調配物後，母犬的平均血漿鞣固酮位準(n=5±s.d.) - 劑量以TSX-011標準化

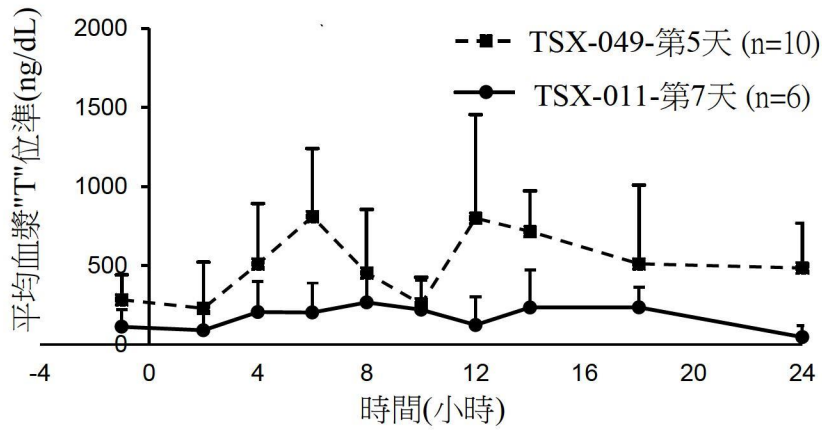


【圖19B】



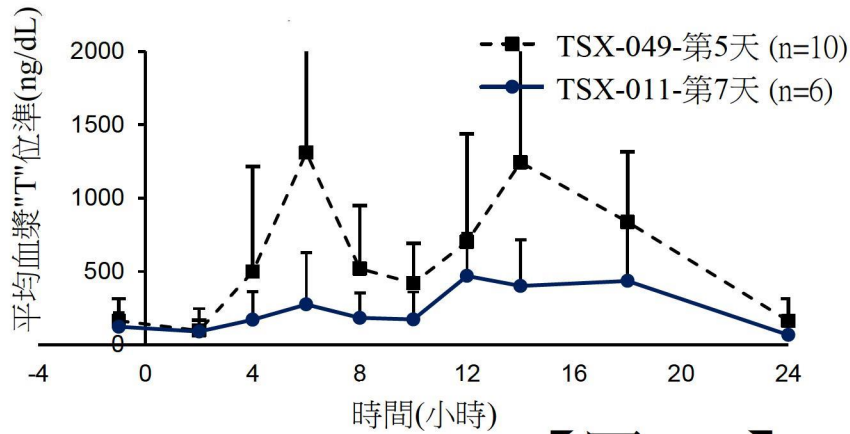
【圖20】

在口服投予TU調配物後(BID/Fed)，公犬的平均血漿睪固酮位準 (低標準化劑量)



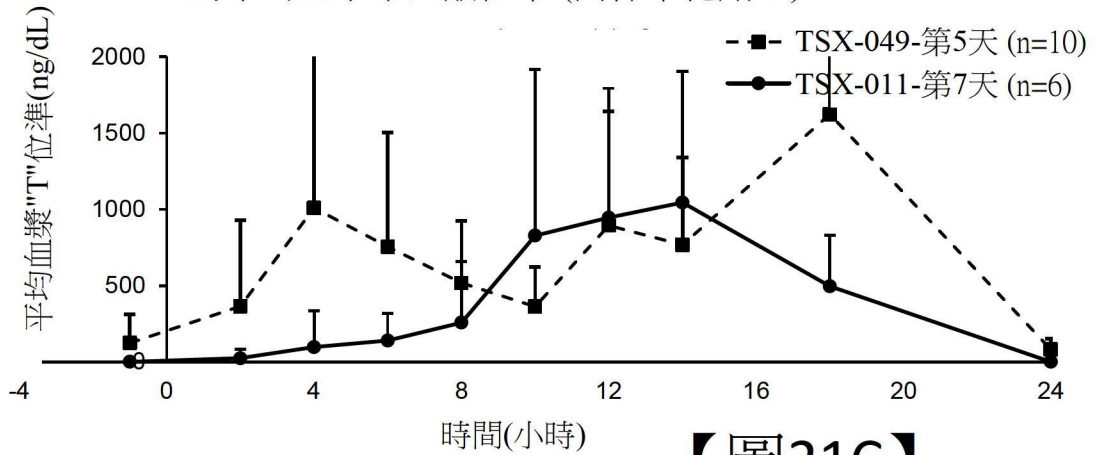
【圖21A】

在口服投予TU調配物後(BID/Fed)，公犬的平均血漿睪固酮位準 (中標準化劑量)

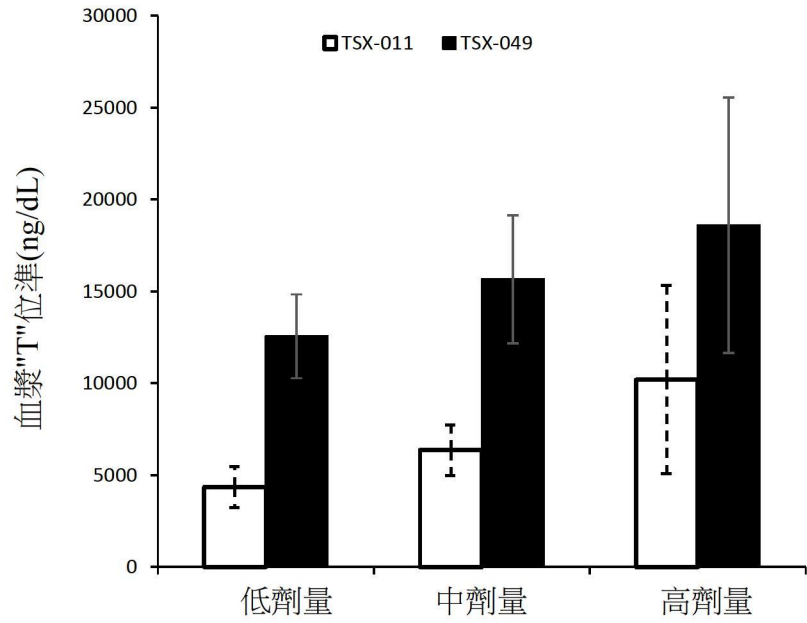


【圖21B】

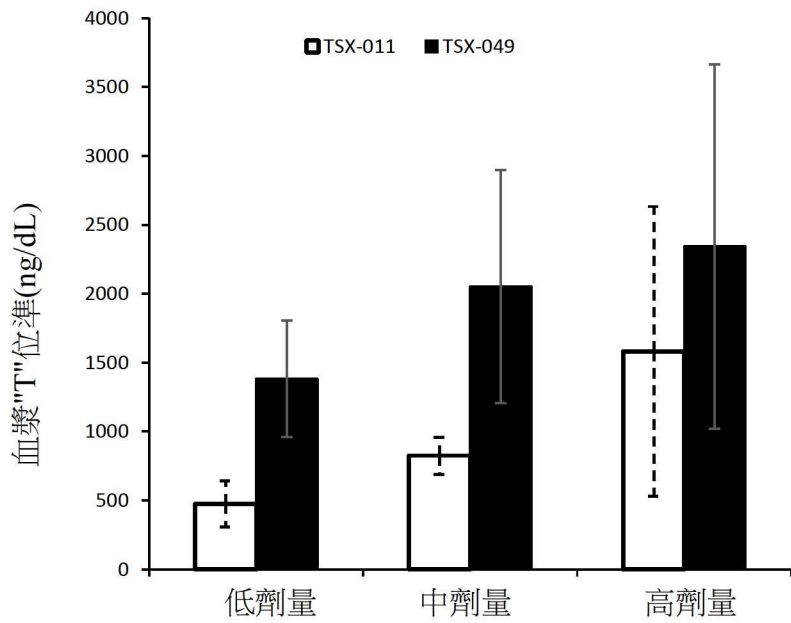
在口服投予TU調配物後(BID/Fed)，公犬的平均血漿睪固酮位準 (高標準化劑量)



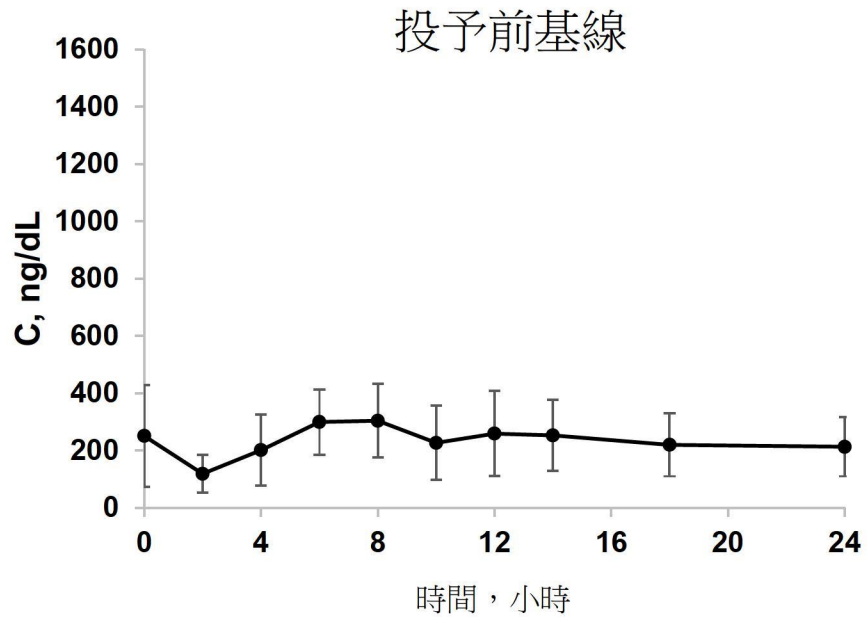
【圖21C】



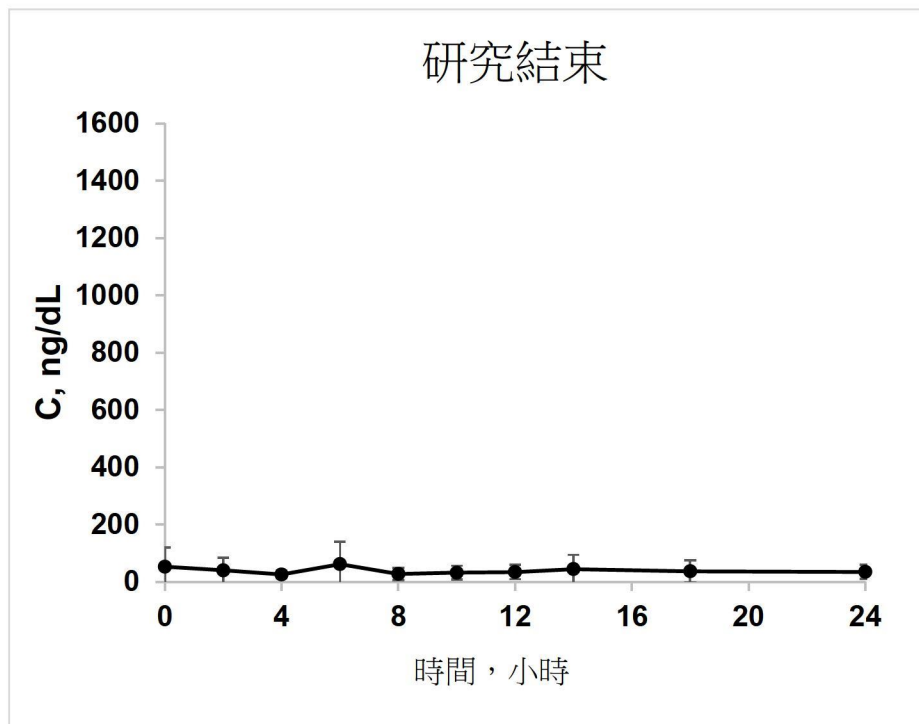
【圖22A】



【圖22B】

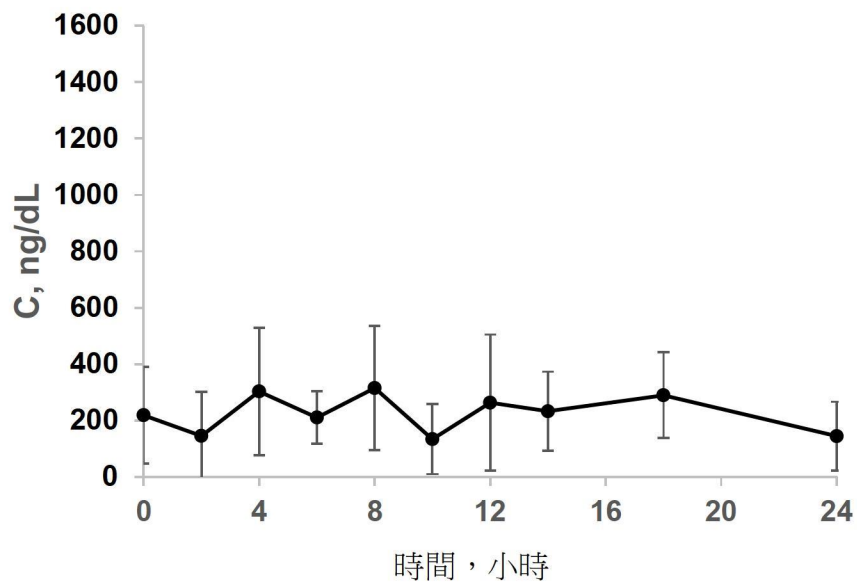


【圖23A】



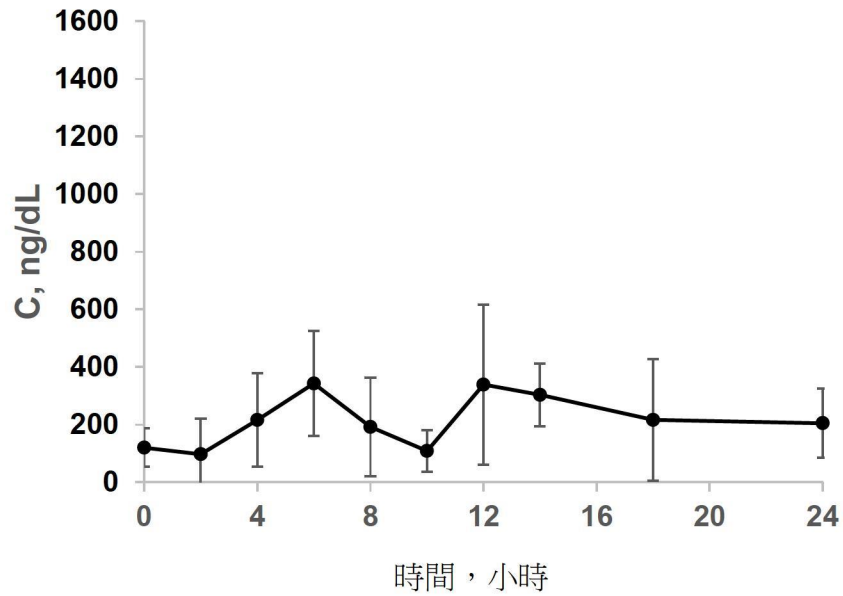
【圖23B】

30 mg bid D1



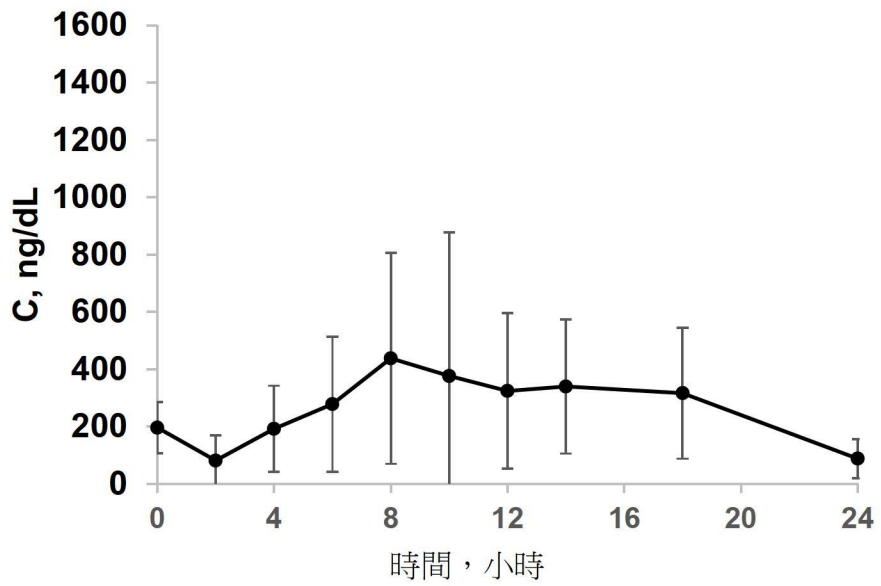
【圖23C】

30 mg bid D5



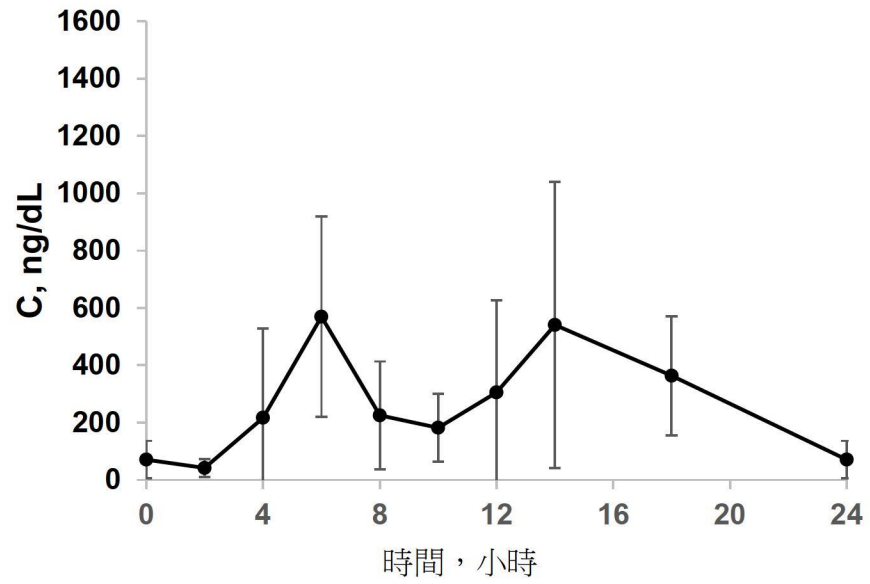
【圖23D】

60 mg bid D1



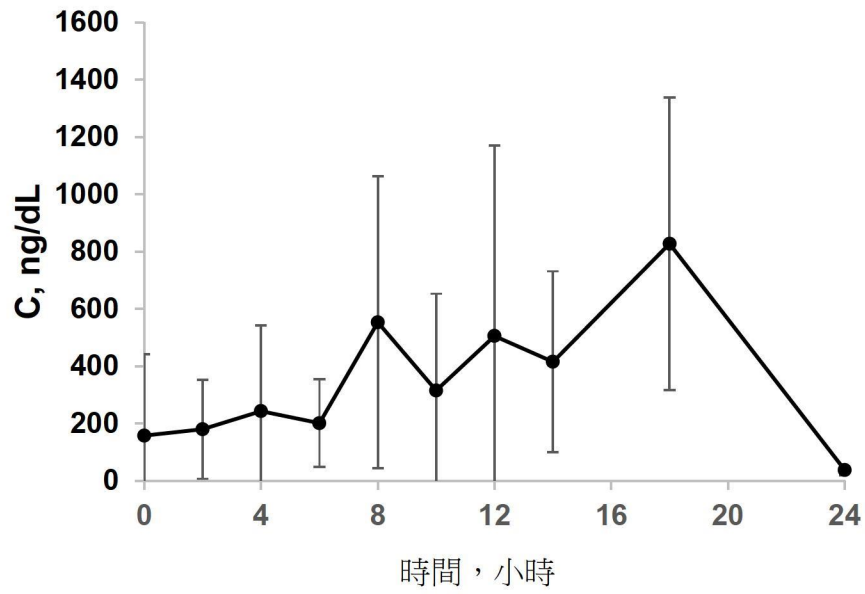
【圖23E】

60 mg bid D5



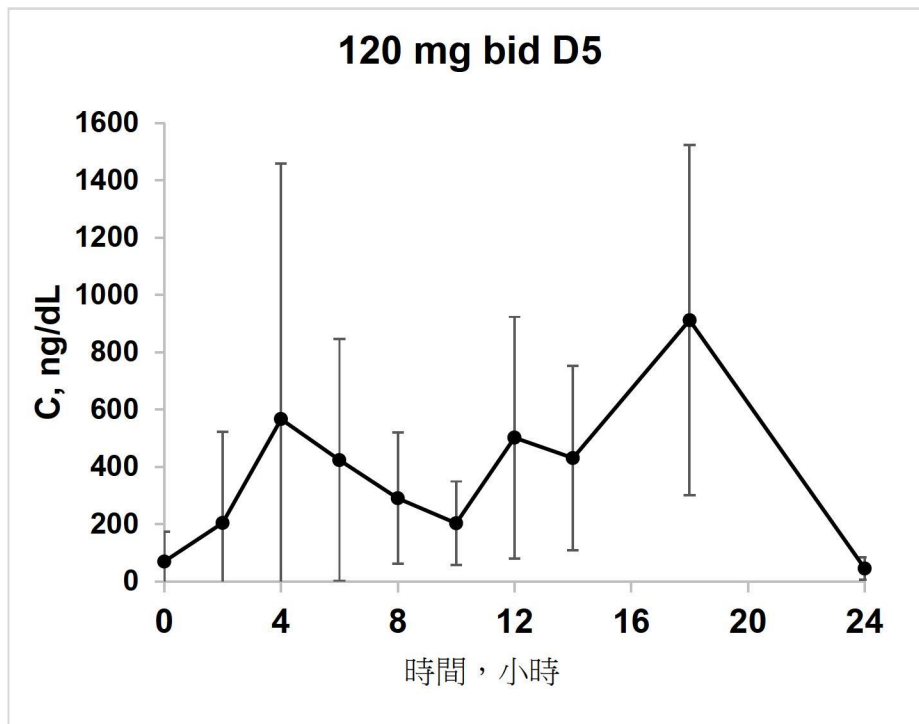
【圖23F】

120 mg bid D1

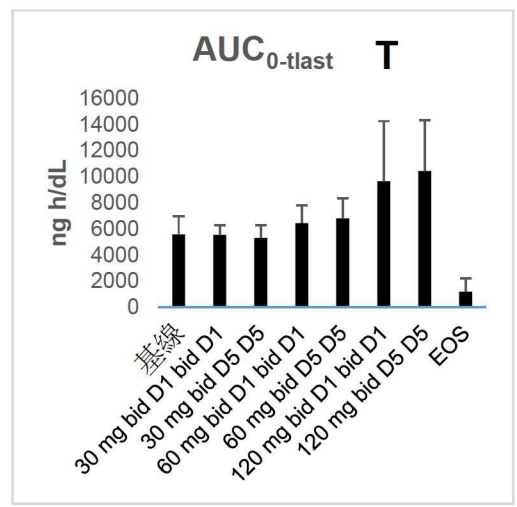


【圖23G】

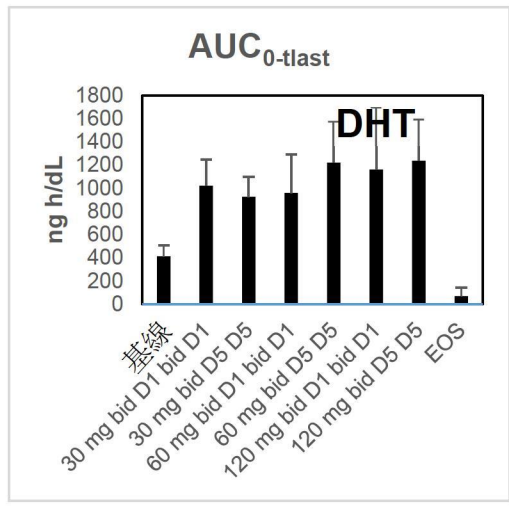
120 mg bid D5



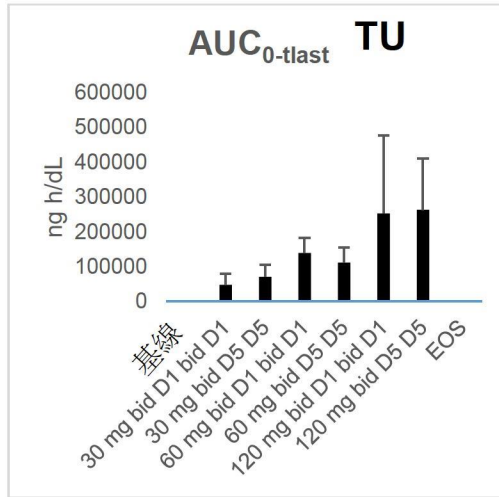
【圖23H】



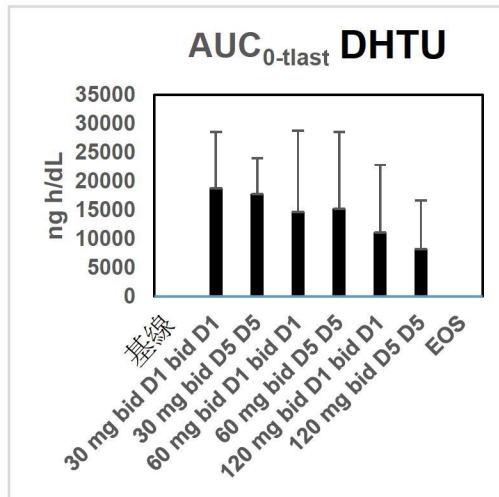
【圖24A】



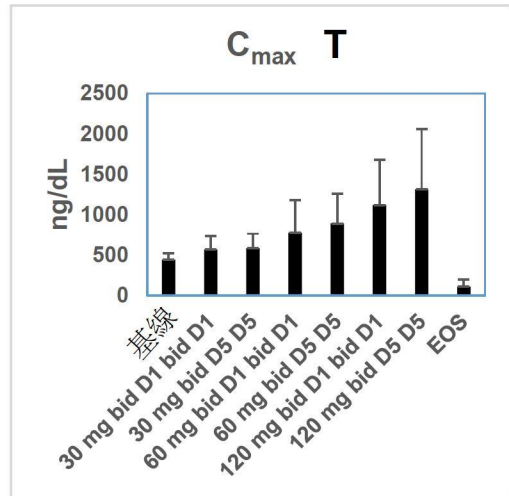
【圖24B】



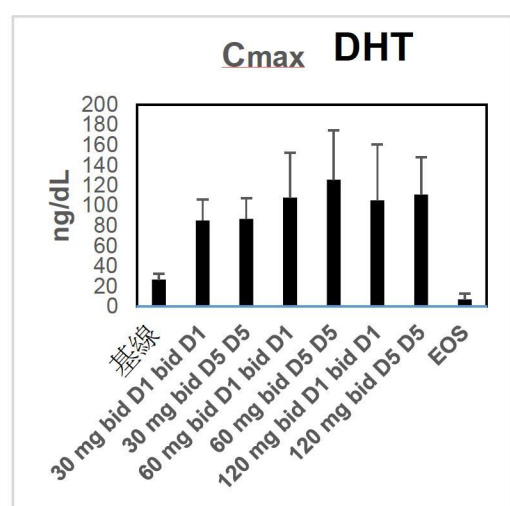
【圖24C】



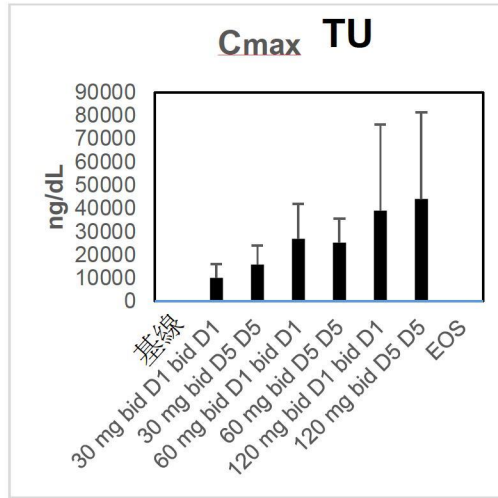
【圖24D】



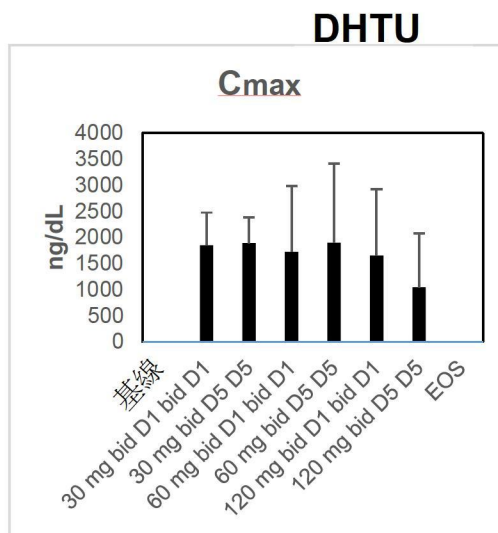
【圖25A】



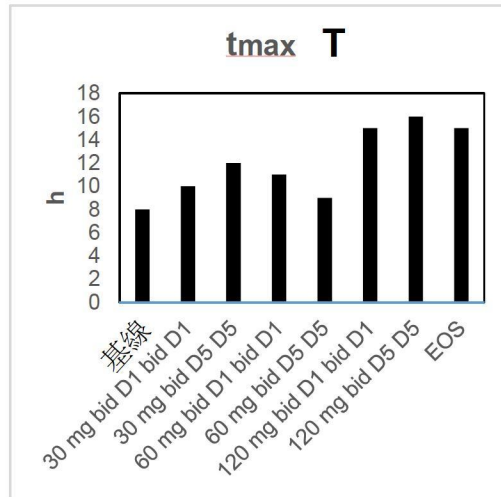
【圖25B】



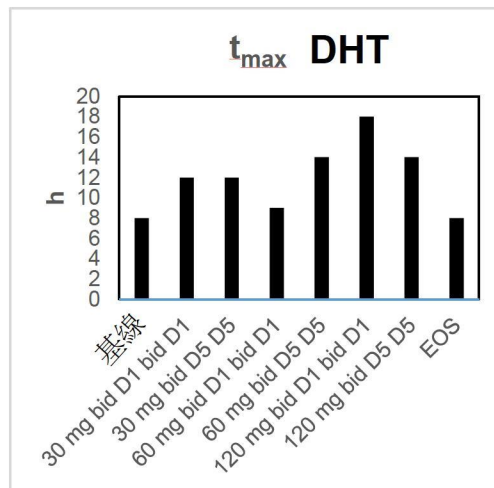
【圖25C】



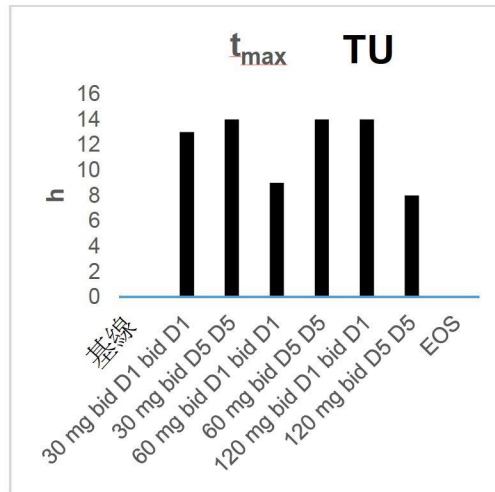
【圖25D】



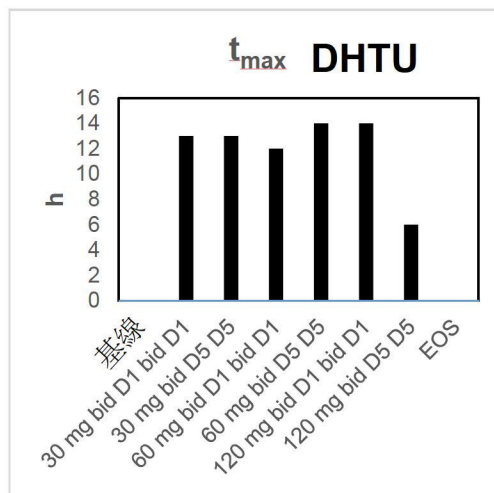
【圖26A】



【圖26B】



【圖26C】



【圖26D】