



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201521731 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：103108750

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/568 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61P5/26 (2006.01)**A61P15/08 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/15

美國

13/843,403

(71)申請人：利波辛股份有限公司(美國) LIPOCINE, INC. (US)

美國

(72)發明人：納珈蓋里 薩蒂什 庫馬爾 NACHAEGARI, SATISH KUMAR (US)；吉利亞 嘉德瑞什卡 GILIYAR, CHANDRASHEKAR (US)；帕特爾 羅金 PATEL, RAJ (US)；納奇亞潘 奇丹巴拉姆 NACHIAPPAN, CHIDAMBARAM (US)；凡卡特什瓦拉 斯里尼凡杉 VENKATESHWARAN, SRINIVANSAN (US)；帕特爾 馬赫什 V PATEL, MAHESH V. (US)

(74)代理人：周良謀；周良吉

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：4 共 83 頁

(54)名稱

用於口服之脂平衡的長鏈睾固酮酯

LIPOBALANCED LONG CHAIN TESTOSTERONE ESTERS FOR ORAL DELIVERY

(57)摘要

本發明揭示一種含有選定的睾固酮酯的口服醫藥組合物及劑型，及相關的方法。於本發明一具體例，提供對於需要睾固酮的對象投予用的口服醫藥組合物。此組合物包含睾固酮酯及醫藥上可接受之擔體。該睾固酮酯可具有以下結構

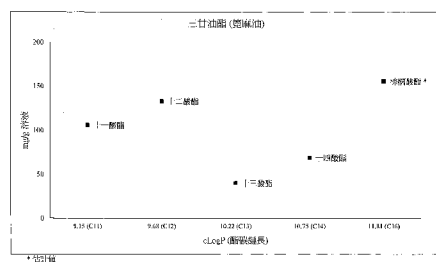


圖 2

其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。該醫藥組合物中可以有該酯中之一者或兩者。此組合物配製為：當以單次藥量(single dose)對於一群人類對象投予時，此組合物能使平均血清睾固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 為平均血清睾固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 之約 35%至約 70%內。

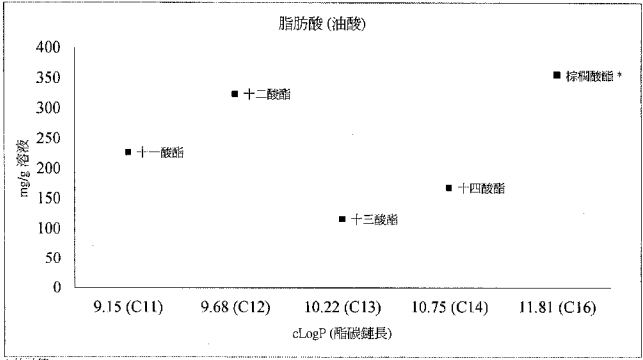


圖 1



申請日: 103.3.12

201521731

【發明摘要】

IPC分類: A61K 31/568 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 5/56 (2006.01)

A61P 15/68 (2006.01)

【中文發明名稱】 用於口服之脂平衡的長鏈睪固酮酯

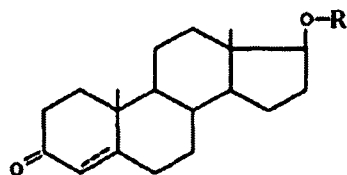
【英文發明名稱】 LIPOBALANCED LONG CHAIN TESTOSTERONE

ESTERS FOR ORAL DELIVERY

【中文】

本發明揭示一種含有選定的睪固酮酯的口服醫藥組合物及劑型，及相關的方法。於本發明一具體例，提供對於需要睪固酮的對象投予用的口服醫藥組合物。

此組合物包含睪固酮酯及醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構

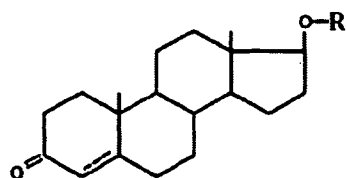


其中R為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。該醫藥組合物中可以有該酯中之一者或兩者。此組合物配製為：當以單次藥量(single dose)對於一群人類對象投予時，此組合物能使平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 為平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 之約35%至約70%內。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於口服之脂平衡的長鏈睪固酮酯

【英文發明名稱】 LIPOBALANCED LONG CHAIN TESTOSTERONE

ESTERS FOR ORAL DELIVERY

【技術領域】

【0001】 本發明涉及含有選擇的睪固酮酯的醫藥組合物和劑型以及相關聯的方法。因此，本發明涉及化學、醫藥科學、醫學和其他健康科學領域。

【先前技術】

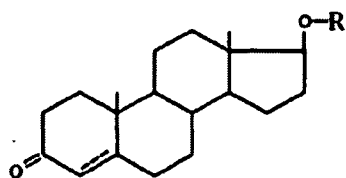
【0002】 一個普通的人類男性以全天模式每日產生約4至7毫克的睪固酮（T），血清水平在清晨達最大，在晚上達最低。人們普遍認識到，在17歲～54歲以下的正常成年男子，血清總T是介於約300 ng/dL至約1100 ng/dL，該範圍被稱為性腺機能旺盛(eugonadal)的範圍。男性性腺功能低下症（血清總T<300 ng/dL）是一種嚴重的病症，主要影響老年男性。男性性腺功能低下常見的原因可能是生理性異常、尤其涉及性腺和/或垂體-下丘腦調節系統的作用或生長不適當，和/或老化。血清T水平恢復到性腺機能旺盛的範圍範圍通常可以解決許多與性腺功能減退或低睪固酮水平相關的臨床異常。

【0003】 目前針對須要睪固酮療法的病患，已有口服投予的係T的甲基類似物的形式的口服改性睪固酮，十一酸酯、十一酸睪固酮酯（TU）可供使用。然而，已有人報告例如使用甲基睪固酮會造成包括膽汁淤積、紫癥性肝炎、結節性再生性增生和原發性肝腫瘤的肝損害。低親脂性（ $\text{clog } P < 10$ ）的睪固酮酯，

如中鏈脂肪酸酯的 T 酯無法將持久的睪固酮送入血液中，因而造成須要使用不便利的高投藥頻率的方案，因此不特別有效。涉及以每日單次的劑量口服十一酸睪固酮酯的療法，由於其次佳的、短效的血清 T 變動，並未能提供足夠的益處。具體而言，此種十一酸睪固酮酯投藥的血清 T 水平，在給藥期間的大比例的期間（在 24 小時內常多於 7 小時）及在接受這種治療的患者群的大比例的患者（即 > 60%）中，常保持在性腺功能減退的範圍（< 300ng/dL）。此外，不切實際的給藥方案，如相當於每日較高的 T 劑量、一天中較頻繁投予、每次投予較多劑量單位，會出現病患順從性的課題，對於涉及口服十一酸睪固酮酯的此種療法的有效性產生負面影響。

【發明內容】

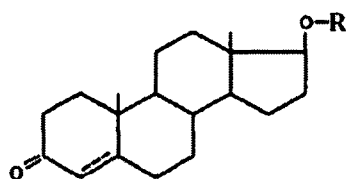
【0004】 本揭示係著重含有選擇之睪酮酯的口服醫藥組合物及劑型，和相關的方法。在本發明之一具體例，提供供投予給需要睪固酮的人類對象的口服醫藥組合物。該組合物包含睪固酮酯和藥學上可接受的載體。該睪固酮酯可以具有以下結構



其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。該等酯中其中 1 者或兩者可存在於該醫藥組合物。此組合物配製成：當對於人類對象群單次藥量投予時，此組合物使平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 落在平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 的約 35% 至約 70% 內。

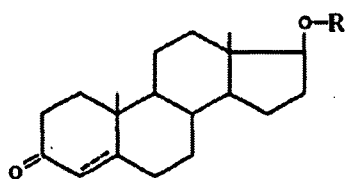
【0005】 於另一具體例，提供一種對於需要睪固酮療法的對象投予的口服

醫藥組合物，其包括一睪固酮酯及一醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構：



其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。再者，此組合物可包括 T13 或 T14 睪固酮酯中之一者或兩者。再者此組合物可配製成：當對於至少 12 名性腺功能減退的男性群的每名對象每日投予約 420 mg 至約 1250 mg 該睪固酮酯，持續至少 84 天時，該群中的 50% 或更少的對象於穩定狀態之血清睪固酮濃度每日多於 7 小時落在 300 ng/dL 以下。

【0006】 於另一具體例，提供口投予用的睪固酮酯的膠囊劑型。該膠囊劑型可包括約 100 mg 至約 400 mg 的至少 1 種睪固酮酯及親脂性添加劑。該睪固酮酯可具有以下結構：



其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，且該劑型中可以有該酯中的一者或兩者。

該膠囊劑型可配製成：於約 20°C 該睪固酮酯未完全溶解於該至少 1 種親脂性添加劑。

【0007】 於又另一具體例，提供一種治療須要睪固酮療法的人類對象的方法。該方法可包括投予在此揭示之口服醫藥組合物或膠囊劑型的步驟。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖 1 繪示數種睪固酮酯於油酸中之溶解度。

圖 2 顯示數種睪固酮酯於蓖麻油中之溶解度之圖。

圖 3 顯示各種睪固酮酯於單、二甘油酯(單、二亞麻油酸甘油酯)中之溶解度資料的圖。

圖 4 顯示在口服投予睪固酮酯後， C_{max} 及 T_{max} 經標準化的 post- T_{max} 血清睪固酮濃度(ng/dL)。

【實施方式】

【0009】 已有人發現無論該酯之中鏈 (C7-C12)低親脂性酯 (clog P <10)還是高親脂性(clog P > 11.5)，例如棕櫚酸睪固酮酯均不適於藉由有效及實用的給藥方案(藥量、給藥頻率、給藥單位)由單次的投予提供持續、安全且有效的 T 水平，即其中大部分病患在大部分時間維持在性腺機能旺盛。而已有人首次發現到 13 及 14 個碳原子的羧酸的睪固酮酯的獨特的給藥能以單次投予此等 T 酯的組合物及劑型而提供足夠的雄性素生物活性、及匹敵棕櫚酸睪固酮酯 (C16)的生體可用率，並且在病患中維持匹敵十一酸睪固酮酯 (C11)的持續 T 水平，且當對於病患多次給藥時，在大部分時間 T 水平落在性腺機能旺盛的範圍內，而無或非常短暫地偏離到性腺功能減退水平 (<300 ng/dL)。又，當對於一群病患將此等脂平衡的 T13 與 T14 睪固酮酯的組合物/劑型以獨特的每日給藥，對於大多數的病患而言，T 水平以穩定狀態(至少 7 天給藥後)落在性腺機能旺盛的範圍，而無或非常短暫地偏離到性腺功能減退水平。

【0010】 不像中鏈的口服組合物例如 T11 與 T12 (快速從乳糜微粒分層而

導致血清 T 水平持續時間短)，及長鏈的口服組合物例如 T16 酯 (太慢從乳糜微粒分層以致不能給予足夠的 T 水平)，已發現本發明的使用 T13 及 T14 酯的口服組合物及劑量，會提供該酯之足夠口服生體可用率的所須特性、酯從乳糜微粒分層進出的足夠的速率及範圍，特別是和乳糜微粒配置動力學協同的食後乳糜微粒。此結果已由臨床有效性支持，已觀察到當單次口服投予 T 酯，在多數病患中的多數時間平均血清 T $C_{avg\ 12-24}$ 落在水平 $>300\text{ ng/dL}$ ，即所望的有效性腺機能旺盛的範圍。

【0011】 再者，已有人發現當對於一群(例如至少 12 名性腺功能減退的男性)的每名對象每日各投予獨特的劑量範圍的 T13 與 T14 睪固酮酯持續至少 84 天時，該群中的至少 75% 的性腺功能減退的男性的血清睪固酮 C_{avg} 為 300 ng/dL 至 1100 ng/dL ，而且滿足以下情形：

- 50%或更少的對象在24小時的期間中不多於7小時內，穩定狀態血清T濃度 $<300\text{ ng/dL}$ 。
- 在大多數對象中，於24小時的期間內，於給藥後至少12-24小時，穩定狀態血清T濃度為 $>300\text{ ng/dL}$ 。
- 50%或更少的對象在24小時的期間中不多於7小時內，穩定狀態血清T濃度 $<300\text{ ng/dL}$ ，在大多數對象中，於24小時的期間內，於給藥後至少12-24小時，穩定狀態血清T濃度為 $>300\text{ ng/dL}$ 。
- 該群中的至少85%的對象，血清睪固酮 C_{max} 低於 1500 ng/dL 。
- 該群中的5%或更少的對象，血清睪固酮 C_{max} 為約 1800 ng/dL 至約 2500 ng/dL ;
- 該群中的約1%或更少的對象，血清睪固酮 C_{max} 高於 2500 ng/dL 。

此外，已有人發現此獨特的 T13 與 T14 睪固酮酯的組合物，當以每日單次投予時，有一特別的每日給藥範圍能提供 24 小時的期間內有不多於 7 小時的穩定狀態血清 T 濃度為 $<300 \text{ ng/dL}$ 。此獨特的 T13 與 T14 睪固酮酯的組合物，當以每日單次投予時，有一特別的每日給藥範圍，能提供較長的持續血清 T 濃度。

【0012】 與該技術領域中教示的期待相反，已有人發現 T13 與 T14 睪固酮酯在睪固酮酯口服組合物用的大部分常用的所望的脂肪溶劑有未預期的低溶解性(由圖 1-3 可證)。由於其獨特的有效的每日給藥範圍，對於設計病患親善的劑型及給藥方案遭遇挑戰。已有人發現本發明之 T13 與 T14 睪固酮酯之口服組合物不須在常溫或人體溫度溶解，而可溶解或形成溶液(例如於 30°C 或更高或 30° 至 40°C)，以提供在單次口服投予之下，以對於病患親善的給藥方案、每日較少次投藥，以及/或每次投予較少劑量單位數，便使得平均血清 T $C_{\text{avg } t_{12}-t_{24}}$ 落在所望的有效的性腺機能旺盛的範圍，以使得在給藥期間的大部分時間內在大多數病患中的血清 T 水平保持在水平為 $>300 \text{ ng/dL}$ 。

【0013】 所以，已有人發現本發明之組合物或劑型當中 T13 或 T14 睪固酮酯未顯著解離或溶解的級分，能夠達成實用的給藥方案，即，此組合物/劑量中有足夠的藥物量，能容許以每次投藥的可操作的劑量單位而有足夠的生體可利用的睪固酮水平回復量，因此，能使治療性腺功能低下的口服療法為便利、安全(例如 C_{max} 不大於 1500 ng/dL)、有效(例如，平均 $C_{\text{avg } t_{0}-t_{24}}$ 落在性腺機能旺盛的範圍 300 ng/dL 至 1100 ng/dL)，且持久(例如，以單次投予，使平均血清 T $C_{\text{avg } t_{12}-t_{24}}$ 大於 300 ng/dL)。

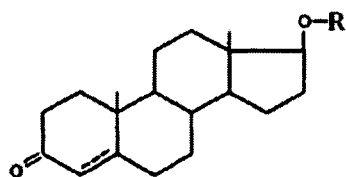
【0014】 在本發明之睪固酮酯組合物以前，已有人揭示並記載劑型及相關的方法，應瞭解本發明不限於在此揭示的具體的治療步驟及材料，而可延伸到

該相關領域中有通常知識者可體認的均等物，也應了解：在此採用的用語只是用於敘述特定的具體例而非意欲限制。

【0015】 應注意：若非內文特別指明，則單數形“一(a)”、“一(an)”、及“該(the)”包括複數指示對象，所以，比如，當指出“一賦形劑(an excipient)”時，也包括 1 或多數之此等賦形劑，且當指出“該擔體(the carrier)”，也包括 1 或多數之此等擔體。

定義

【0016】 如同在該技術領域中為人所知，用語“睪固酮酯”一般指有以下結構的化合物：



【0017】 如在此所使用的，用語“T13 睪固酮酯”或“T13 酯”或“T13”可以互換使用，且係指睪固酮酯，即有上述結構的十三酸睪固酮酯，其中 -R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 。同樣地，用語“T14 睪固酮酯”或“T14 酯”或“T14”可以互換使用，且係指睪固酮酯，即有上述結構的十四酸睪固酮酯，其中 R 為 $-C_{14}H_{27}O$ 。

【0018】 如在此所使用的，用語“治療(treatment)”當和投予含睪固酮酯(T13 酯及/或 T14 酯)之醫藥組合物及劑型一起使用時，係指對於有症狀或無症狀的對象投予該劑型(例如膠囊劑型)及醫藥上可接受之組合物。換言之，“治療”可為存在對象之病症相關的症狀減輕或消除，或也可為預防性的治療，亦即防止在對象中發生病症。此種預防性治療也可稱為預防該病症。

【0019】 如在此所使用的，用語“配方”及“組合物”可以互換使用，且指 2 種以上化合物、要素或分子的混合物。於一些態樣中，用語“配方”及“組合物”可用於指稱 1 種以上的有效成分與一擔體或其他賦形劑的混合物。再者，用語“劑型”可包括以對於對象投予的形式提供的 1 種以上的配方或組合物。當以上任一用語以“口服”修飾時，此用語係指稱被配方且意欲供對於對象口服投予用的組合物、配方或劑型。

【0020】 如在此所使用的，用語“脂肪酸”係指有長脂肪尾部(鏈)的未游離的羧酸，可為飽和或不飽和、共軛或非共軛。

【0021】 除非特別指明，用語 C_8 至 C_{22} 脂肪酸甘油酯，係指中鏈至長鏈 (C_8 至 C_{22}) 脂肪酸之單酯、二酯的混合物。

【0022】 如在此所使用的用語“固化劑(solidifying agent)”或“固化添加劑(solidifying additive)”係交替使用，並係指一種在 20°C 為固體的物理狀態的醫藥上可接受的添加劑。同樣地，“固體親脂性添加劑”，係指一種在 20°C 為固體的物理狀態的親脂性化合物或成分及/或使得此組合物或劑型為非液體，例如為固體或半固體者。如在此所使用的用語“未溶解”，當係用來敘述載體、組合物及/或膠囊填劑劑型中的 T13 或 T14 鞣固酮酯的狀態時，係指存在主要為非結晶 T13 或 T14 鞣固酮酯之一些非液體狀態。

【0023】 如在此所使用的用語“未完全溶離(not fully dissolved)”，當用來敘述 T13 或 T14 鞣固酮酯於本發明載體(例如親脂性添加劑、親水性添加劑或其組合)、組合物或劑型的狀態時，係指存在非液體狀態的 T13 或 T14 鞣固酮酯，主要是結晶狀及/或非結晶狀的 T13 或 T14 鞣固酮酯。

【0024】 據了解結晶狀及/或非結晶狀狀態可以熱台座顯微鏡在約 20°C

至約 75°C;於約 20°C 之溫度;於約 25°C;常溫;於人體體溫(例如約 37°C);於 30°C; 30°C 以上;或 30°C 以上，包括約 30-40°C 觀察並評價。也據了解當此組合物或口服劑型實施微差掃描熱量計或此技術領域中同等量測時，可藉由存在結晶狀 T13 或 T14 睪固酮酯熔化相關峰部(約 60 至約 75°C)而評價。

【0025】 如在此所使用的用語“可溶”，係關於一藥物(例如 T13~T14 睪固酮酯)溶離於給定溶劑中的能力，係作為該藥物的度量單位或特性。在本發明的之組合物中之特定成分、或組合物中的 T13 或 T14 睪固酮酯溶解性，係指 T13 或 T14 睪固酮酯在特定溫度，比如約 25°C 或約 37°C 溶離成巨觀上澄清溶劑的量。

【0026】 如在此所使用的用語“親脂性”，係指化合物並非自由地在水中溶解;用語“親脂性界面活性劑”係指 HLB 值約 10 或更小的界面活性劑。反之，用語“親水性”係指溶於水的化合物;用語“親水性界面活性劑”係指 HLB 值大於約 10 之界面活性劑。

【0027】 如在此所使用的，用語“膠囊填劑”，係指此組合物係處置成膠囊劑型。

【0028】 如在此所使用的“對象(subject)”，係指一哺乳動物，其受惠於投予本發明之藥物組合物或方法。對象，例如包括人類。於一態樣，該對象可為人類男性。於另一具體例，該對象可為性腺功能減退男性。如在此所使用的，在人類男性對象中的該睪固酮缺少或性腺功能低下(性腺功能減退男性)，係指平均血漿基線睪固酮濃度 ($T-C_{avg-B}$)約 300 ng/dL 或更少的病症。然而，有時人類男性對象中的睪固酮缺少或性腺功能低下，係指平均血漿基線睪固酮濃度為約 400 ng/dL 或更少之病症。

【0029】 此處使用之“回應者(responder)”，係指對於外來口服 T13 或 T14 睪固酮酯治療或療法有回應的對象。“回應者分析(Responder analysis)”係對於視為受惠於睪固酮療法之對象群評量睪固酮酯 (T13 與 T14)療法的效果。

【0030】 如在此所使用的“群”或“對象群”係指至少 12 位人類男性對象的集合，其接受並回應於在此揭示的組合物的外來口服投藥，該組合物係含 T13 與 T14 睪固酮酯之組合物。於一態樣，該群可包括至少 100 或至少 300 位男性對象。於其他態樣，該群可包括至少 1000 位男性對象。於另一具體例，該等對象可為性腺功能減退對象。

【0031】 用語“口服投予”代表有效藥劑係藉由吞服、咀嚼、或吸吮該劑型而投予的投予方法。本發明之組合物在口服食用前可以與食物或飲料混合。

【0032】 如在此所使用的，“給藥方案”或“方案”，比如“起始給藥方案”或“開始投藥量”或“維持給藥方案”，係指可將本發明之組合物的藥量如何、何時、多少量、及多久對於一對象投予。例如針對於性腺功能減退男性對象的起始或開始給藥方案，可提供共計 600 mg 的藥劑，其係以至少間隔 12 小時的 2 次 (例如，一次和早餐一起，一次和晚餐一起) 和含有約 20-55 g 脂肪的餐飲一起投藥，每日重複，達 30 天。

【0033】 如在此所使用的，“每日投藥量”，係指在 24 小時的期間對於對象所投予的有效藥劑量(例 T13 或 T14 睪固酮酯)。該每日投藥量可在 24 小時的期間投予 2 或更多次。於一具體例，該每日投藥量係在 24 小時期間投藥 2 次。考慮此點，“起始藥量”或“起始每日藥量”係指在起始給藥方案或給藥方案的期間投予的藥量。

【0034】 如在此所使用的“非液體”，當用來指在此揭示的組合物的狀態

時，係指此組合物的物體狀態為半固體或固體。

【0035】 如在此所使用的“固體”及“半固體”，係指組合物的物理狀態為：在標準溫度及壓力時能承受其本身重量，且有足夠的黏性或結構以不自由流動。半固體可在施用的壓力下順應於容器的形狀。

【0036】 如在此所使用的，“滴定(titration)”或“藥量滴定(dose titration)”或“藥量調整”係可互換地使用，係指增減對於對象投予的睪固酮酯 (T13 或 T14) 的總每日藥量，增減通常係依據該對象針對外來投予的十一酸睪固酮酯的回應。該藥量可依據已達穩定狀態後測量血清睪固酮濃度以增減。

【0037】 如在此所使用的“穩定狀態”，係指在開始給藥方案後，至少 7 天連續(一般在至少 15 天後到達)以給定的藥量投予 T13 及/或 T14 睪固酮酯，在連續給藥方案(例如每日 1 次，每日兩次等)下到達穩定的血清總睪固酮水平。若非指明，穩定狀態值在此係指不需要最終藥量滴定後的穩定狀態(亦即，不須要額外的滴定)，也包括不須藥量滴定的情況。同樣地，如在此所使用的睪固酮之“穩定狀態血清濃度(C_{ss} , C_{ss})”或“平均穩定狀態血清濃度(平均 C_{ss})”，係指在開始給藥方案後，回應於以給定藥量實施至少 7 天(一般在至少 15 天後達到)連續給藥方案(例如每日 1 次、每日 2 次等)以給定藥量投予 T13 及/或 T14 睪固酮酯時，分別達成對象或對象群中的穩定血清總睪固酮濃度。應另外注意：當在治療期間調整藥量(增減投予的 T13 及/或 T14 酯的每日總藥量)作為藥量滴定的一部分時，平均 C_{ss} 在開始改變投予藥量後至少約 7 天達成。

【0038】 如在此所使用的用語“釋放”及“釋放速率”，係可互換地使用，指將物質排放或或放出(liberation)，包括但不限於藥物從其劑型進到周圍環境，例如體外或體內的水性介質。

【0039】 如在此所使用的藥物的“有效量”或“治療上有效量”，係指爲了達成治療已知使用該藥物爲有效的病症的治療結果所需的無毒但充分的量。據了解，可能有許多的生物因子或影響一物質展現其所欲任務的能力。因此“有效量”或“治療上有效量”可能有時取決於此等生物因子。再者，雖可藉由該技術領域已知的評估法由醫師或其他合格的醫事人員量測治療效果，應體認由於個別差異及對於治療的回應，會使達成治療效果有時會偏向主觀決定。有效量的決定，係藥學及醫學領域有通常知識者能充分進行。參見例如 Meiner and Tonascia, “Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis,” Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol.8 (1986)，在此引用作爲參考。

【0040】 如在此所使用的用語“延遲釋放”，係指由於組合物的固有本性或包圍此組合物或口服劑型的塗覆，使此組合物或口服劑型的 T13 或 T14 羰基酯以時間上延遲的方式釋出到水性溶液。傳統的明膠或非明膠的非腸內膠囊外殼，並不單獨構成緩釋的機制。於一具體例，該緩釋係於此組合物接觸水性溶液後的頭 15 分鐘內，有約 20%或更少的 T13 或 T14 羰基酯釋放。

【0041】 用語“血清羰基酯水平”、“血清 T 水平”、“血清羰基酯濃度”、“血漿羰基酯濃度”、“血中羰基酯濃度”及“血清羰基酯濃度”，係互換使用，並係指“總”羰基酯濃度，其係包括游離及結合羰基酯濃度的生體可用羰基酯的加總。若非指明，此等值係“觀察的”羰基酯濃度，未針對對象的基線血清羰基酯水平予以調整或校正。如同任何生物分析法，爲了增加一致性，用來測量起始血清羰基酯水平之方法應與用來監控的方法一致，並於對於對象之臨床測試及羰基酯療法期間重測血清羰基酯水平。若非指明，“羰基酯濃度”係指血清總羰基酯濃度。

【0042】 如在此所使用的，平均血清羰基酯濃度可使用該技術領域已知的

方法及實務決定。例如人類男性的平均血漿基線睪固酮濃度，係指在合理的彼此間隔的至少 2 個連續時間點決定的總血漿睪固酮濃度的算數平均，例如分離約 1 至約 168 小時。於一特定情形，血漿睪固酮濃度可由分離約 12 小時至約 48 小時的至少 2 個連續的時間決定。於另一特定方法，該人類男性的血漿睪固酮濃度，可由早上約 5 點及約 11 點間的時間決定。再者血漿睪固酮濃度可由該技術領域可得的標準分析程序及方法決定，例如自動化或手動免疫分析法、液體層析或液體層析串聯質譜(LC-MSMS)等。

【0043】 如在此所使用的用語 AUC_{t1-t2} ，係指針對分析物，在時間“t1 至時間 t2”得到的血漿對時間圖曲線下的面積。其中 t1 及 t2 係給藥後時間(小時)。例如 t1 可為 1 小時，t2 可為 2 小時。

【0044】 如在此所使用的用語“ C_{avg} ,” “ C_{ave} ,”或“C-average”, 係可互換使用， AUC_{t1-t2} 係指 AUC 除以時間帶(|t1-t2|)。例如 $C_{avg\ t0-t8}$ ，係指在給藥後 8 小時期間 (t1=0 至 t2=8 小時)的平均血漿濃度，由 AUC_{t0-t8} 值除以 8 獲得。同樣地， $C_{avg\ t0-t12}$ 係指在給藥後 12 小時的期間的平均血漿濃度，由 AUC_{t0-t12} 值除以 12 而得(t1=0-t2=12)。同樣地， $C_{avg\ t12-t24}$ 係給藥後 12 小時期間的平均血漿濃度，由 $AUC_{t12-t24}$ 值除以 12 決定(t1=12-t2=24); $C_{avg-t24}$ 為給藥後 24 小時的平均血漿濃度，由 AUC_{t0-t24} 值除以 24 決定 (t1=0-t2=24)，以此類推。除非指明，認定所有的 C_{avg} 值為 $C_{avg-t24}$ ，且除非指明，全部的時間值係以小時 (h)表示。例如用語 $C_{avg\ t0-t24}$ 代表給藥後零(0) 至 24 小時的 C_{avg} 。

【0045】 如在此所使用的“ C_t ”, 係指在投予本發明劑型前或後時間“t”時的血清睪固酮濃度。除非指明，時間“t”一般以小時表示。例如“ $C_{(-2\text{至}0)}$ ”的 C_t ，係指在對於受測對象投藥前約 2 小時及即將投藥前時收集的樣本所測定的血清睪固

酮濃度。同樣地，“ $C_{(2\text{至}4)}$ ”之 C_t ，係指對於受測對象投藥後約 2 小時及 4 小時收集的樣本所測定的血清鞣固酮濃度。

【0046】 如在此所使用的，“SIF”或“模擬腸液”，係指合乎 USP 之“腸液(intestinal fluid)，模擬 TS”。於一具體例，SIF 不含胰酵素。於另一具體例，SIF 可為進食或禁食的模擬大腸水性溶液，包含磷脂酰膽鹼及約 2mM 至 20 mM 膽鹽。

如在此所使用的“SGF”或“模擬腸液”，係指合乎 USP 之“腸液(Gastric fluid)，模擬(Simulated) TS”。於一具體例，SGF 不包含胃蛋白酶pepsin。於另一具體例 SGF 也可為簡單的 0.1 N HCl 水溶液。

【0047】 如在此所使用的“單一單位”，當使用在描述對象之給藥時，係指此劑型係單一劑型，例如單一錠劑、膠囊等。相反地，“多單位”，當使用在描述對象之給藥時，係指此劑包括 2 或 3 份劑型，例如 2 錠、3 個膠囊等。值得注意的是：多單位劑型一般為相同類型的劑型(即，錠劑或膠囊)，但不一定須為相同類型的劑型。

【0048】 如在此所使用的“不含(free of)”或“實質上不含(substantially free of)”一特定化合物或組合物，係指不存在任意分開加入的參照化合物或組合物的部分。不含或實質上不含可包括存在 1 wt% 或更少 (基於組合物總重) 的參照化合物的情況，其係存在作為組分或存在作為 1 或多種成分的雜質。

【0049】 如在此所使用的用語“約”，係用在提供可能“稍稍超過”或“稍稍低於”一端點值的給定值一個數值範圍的彈性。如在此所使用的多數項目、結構要素、組合要素及/或材料，為了簡便可以用共通的名單呈現。但此等名單應解讀為將名單中的各元件視為個別的分開且獨特的元件。因此，各個在此名單中

的元件不應僅是基於其未有相反指示而存在於共通的名單，就被解讀為任意在相同名單中的其他元件的事實上(*de facto*)均等物。

【0050】 在此所使用的多數項目、結構要素、組合要素及/或材料，為了簡便可以以共通的名單呈現。但此等名單應解讀為將名單中的各元件視為個別的分開且獨特的元件。因此，各個在此名單中的元件不應僅是基於其未有相反指示而存在於共通的名單，就被解讀為任意在相同名單中的其他元件的事實上(*de facto*)均等物。

【0051】 濃度、量、水平及其他數值資料可以在此以範圍的格式來表達或呈現。應了解：這樣的範圍格式僅只是為了方便和簡潔，因此應當靈活地解釋為不僅包括明確記載的數值作為範圍的限制，還包括某些子範圍，而且包括所有在此範圍內的單個數值或子範圍或十進制單位，就如同每個數值和子範圍已被明確地陳述。作為說明，數值範圍“約 1 至約 5”應解釋為不僅包括明示的約 1 至約 5 的值，尚包括在此指明範圍內的單個數值及子範圍。所以，包括在此數值範圍的數值，例如有 2、3 及 4，及子範圍例如 1 至 3、2 至 4、及 3 至 5 等，以及 1、2、3、4、5。相同原則也應用到只記載 1 個數值作為最小或最大值的範圍的情況。再者，此解釋不論範圍的寬度或所述特定都應適用。

發明

【0052】 以下將參考本發明較佳具體例詳細說明。雖然本發明將結合較佳具體例來描述，但可以理解，並不旨在將本發明限制於這些較佳具體例。與此相反，旨在涵蓋替換物、變型物、修改物和等價物，如同包括在本發明由所附申請專利範圍所限定的精神和範圍內。

【0053】 由以上所述背景可知，本案發明人意識到有效的及病患親善的口服方法對於幫助恢復須要此治療的病患的睪固酮水平是有需求的。尤其，已找到在大的百分比的病患中，在較長的給藥時間後在大多數病患能回復血清 T 水平至有效的性腺機能旺盛的範圍，即 >300 ng/dL 的組合物、劑型、及相關方法。再者，在此描述的此組合物、劑型及相關方法能達成所望的結果，同時提供病患親善的方案，例如實用的 T 等價物每日劑量、一日中較低頻度的投藥、及每次投藥較少數目的劑量單位。

【0054】 一般相信爲了促進淋巴吸收，藥物的親脂性較高是較理想的。不同睪固酮酯的親脂性，係以其用實驗決定的辛醇-水分配係數(LogP)，或使用軟體程式計算的(cLogP)之辛醇-水分配係數代表。針對睪固酮之直鏈酯，親脂性隨著酯部分的碳鏈長增長而增加，如下表所示：

睪固酮酯親脂性作為酯部分的碳鏈長的函數	
睪固酮酯 (簡稱)	cLog P*
丙酸睪固酮酯 (T3)	4.9 (低)
庚酸睪固酮酯 (T7)	7.03 (低)
癸酸睪固酮酯 (T10)	8.62 (低)
十一酸睪固酮酯 (T11)	9.15 (低)
十二酸睪固酮酯 (T12)	9.68 (低)
十三酸睪固酮酯 (T13)	10.22 (平衡的)
十四酸睪固酮酯 (T14)	10.75 (平衡的)
棕櫚酸睪固酮酯 (T6)	11.81 (高)

*使用 ACD/PhysChem Suite™, ACD/ChemSketch (FreeWare), version 12.00, Build 38526, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, On, Canada, www.acdlabs.com, 2010 計算。據了解，取決於方法，絕對和微分分幅度可能會有所不同，但趨勢預計將相同。

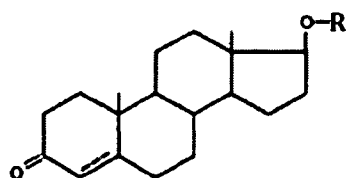
【0055】 已發現 T13 與 T14 睪固酮酯當單獨使用或與其他睪固酮酯組合使用時，係獨特地為脂平衡的，且比起低親脂性中鏈脂肪酸酯及高親脂性長鏈脂肪酸酯，獨特地能夠提供較高及治療上安全的睪固酮濃度。衍生自 T13 或 T14 睪固酮酯的該睪固酮能夠以每日 1 次口服睪固酮替代療法供男性性腺功能低下及/或性病用途。相反地，“非脂平衡的”睪固酮酯 (T5-T12 及 T15-T16)則須要每日多於 1 次投藥，且此等投藥係以顯著較高的睪固酮等價物每日投藥進行，因而可能造成對於該病患不安全的有害負面效果。

【0056】 此外，已發現並非所有 $\text{LogP} > 5$ 及油溶解性至少 50 mg/mL 的前驅藥(例如睪固酮酯)均適於供長持續活性的 T 酯的有效投藥。也已發現 T13 與 T14 睪固酮酯不一定要溶解在包含 1 或更多種親脂性界面活性劑與 1 或更多種親水性界面活性劑的混合物以提供所望的生體可用率及 PK 參數。此外，T13 與 T14 睪固酮酯能於 30°C 或以上仍維持是“未溶解”在此部分地有助於溶解該活性成分之傳遞系的組分(例如親脂性或親水性界面活性劑或其混合物)中。

【0057】 再者已發現親水性界面活性劑 (HS)在本發明之此組合物及劑型中，可為選用組分，以達成以單次口服投藥使血清 $T C_{\text{avg t12-t24}}$ 落於所望之有效性腺機能旺盛的範圍內，俾使以病患親善的給藥方案在給藥期間的大百分比的時間內，於大部分病患血清 T 水平係在水平 $>300 \text{ ng/dL}$ (即，實用的 T 等價物每日劑量、一日中較低頻度的投藥、及每次投藥較少數目的劑量單位)。

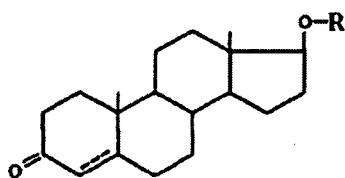
【0058】 考慮到這一點，於本發明之一具體例提供一口服醫藥組合物，用

於對於須要睪固酮的對象投藥。此組合物包含一睪固酮酯及一醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構：



【0059】 其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。此醫藥組合物中，可有此酯的一者或兩者存在。此組合物配製成當單次投藥給人類對象群時，此組合物提供的平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 落於平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 的約 35% 至約 70% 內。

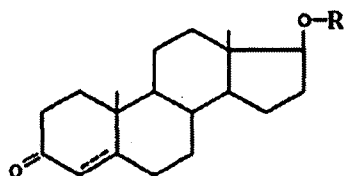
【0060】 於另一具體例提供一口服醫藥組合物，以供對於須要睪固酮療法的對象投藥，其包括睪固酮酯及一醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構：



【0061】 其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。再者此組合物可包括此酯的一者或兩者。再者此組合物可配製成使得當每次投藥約 420 mg 至約 1250 mg 該睪固酮酯至一群至少 12 位性腺功能減退男性中的各對象至少 84 天時，於穩定狀態下，該群中 50% 或更少的對象的血清睪固酮濃度每日中多於 7 小時落在 300 ng/dL 以下。在具體例中使用以下辭彙：“血清睪固酮濃度每日中多於 X 小時落在 300 ng/dL 以下...”時，應注意 X 小時 (例如 7 小時或 3.5 小時) 可為但不一定為連續。

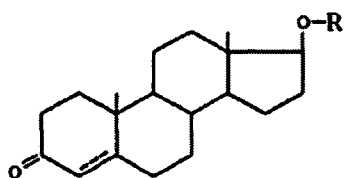
【0062】 於另一具體例提供一口服醫藥組合物以供對於須要睪固酮療法

之對象投要，其包括一睪固酮酯及一醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構：



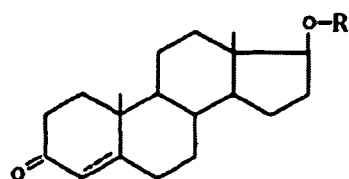
【0063】 其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。再者此組合物可包括此酯的一者或兩者。再者此組合物可配製成使得當每日投藥兩次至一群至少 12 位對象至少 84 天時，少於 20% 的對象每日有多於 3.5 小時的血清睪固酮濃度低於 300 ng/dL。

【0064】 於另一具體例提供一口服醫藥組合物以供對於須要睪固酮療法之對象投要，其包括一睪固酮酯及一醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構：



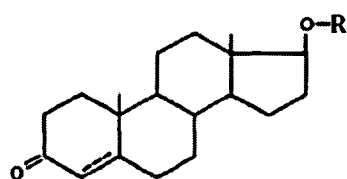
【0065】 其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。再者此組合物可包括此酯的一者或兩者。再者此組合物可配製成使得當在 24 小時的期間內對於人類對象連續投藥 2 次，投藥分開約 12 小時的情況，在此 24 小時期間內對象的血清睪固酮濃度有不多於 7 小時是落在 300 ng/dL 以下。

【0066】 於另一具體例提供口服醫藥組合物以供對於須要睪固酮療法之對象投藥，其包括一睪固酮酯及一醫藥上可接受之擔體。該睪固酮酯可具有以下結構：



【0067】 其中 R 爲 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ 。再者此組合物可包括此酯的一者或兩者。再者此組合物可配製成使得當在 48 小時的期間內對於人類對象連續投藥 2 次，投藥分開約 24 小時的情況，在此 48 小時期間內對象的血清睪固酮濃度有不多於 14 小時是落在 300 ng/dL 以下。

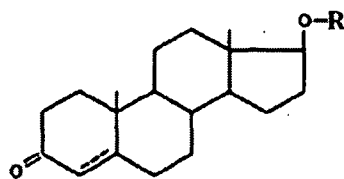
【0068】 於另一具體例提供一種膠囊劑型，以供口服投予睪固酮酯。該膠囊劑型可包括約 100 mg 至約 400 mg 之至少 1 種睪固酮酯及一親脂性添加劑。該睪固酮酯可具有以下結構：



【0069】 其中 R 爲 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，且該劑型中可以有此酯的一者或兩者。

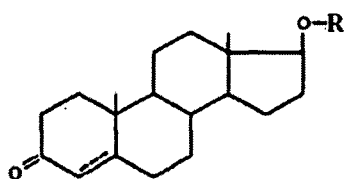
【0070】 該膠囊劑型可配製成該睪固酮酯於約 20°C 不完全溶離在至少 1 種該親脂性添加劑。

【0071】 於另一具體例提供一種膠囊劑型，供口服投予一睪固酮酯。該膠囊劑型可包括約 100 mg 至約 400 mg 之至少 1 種睪固酮酯及一親脂性添加劑。該睪固酮酯可具有以下結構：



【0072】 其中 R 爲 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，此劑型可包括此酯的一者或兩者。此膠囊劑型可配製成使得當在 24 小時的期間內對於人類對象連續投藥 2 次，投藥分開約 12 小時的情況，在此 24 小時期間內對象的血清睪固酮濃度有不多於 7 小時是落在 300 ng/dL 以下。

【0073】 於另一具體例提供一膠囊劑型，供口服投予一睪固酮酯。該膠囊劑型可包括約 100 mg 至約 400 mg 之至少 1 種睪固酮酯及一親脂性添加劑。該睪固酮酯可具有以下結構：



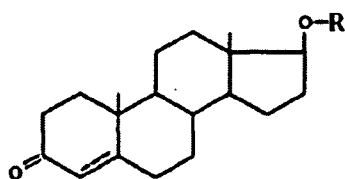
【0074】 其中 R 爲 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，且再者此劑型可包括此酯的一者或兩者。再者此膠囊劑型可配製成使得當在 48 小時的期間內對於人類對象連續投藥 2 次，投藥分開約 24 小時的情況，在此 48 小時期間內對象的血清睪固酮濃度有不多於 14 小時是落在 300 ng/dL 以下。

【0075】 於另一具體例，提供治療須要睪固酮療法之人類對象的方法。此方法可包括投予任意此處揭示之口服醫藥組合物或膠囊劑型的步驟。

【0076】 值得注意:除非有相反的明示的敘述，否則關於可用在口服醫藥組合物的組合組分，也同樣可適用在在此揭示之劑型具體例 (例如膠囊劑型) 及相關的方法。也值得注意:除非有相反的明示的敘述，否則關於可用在口服醫藥

組合物的組合組分，也同樣可適用在在此揭示之錠劑劑型及相關的方法。因此，例如關於使用親脂性添加劑於在此揭示之口服醫藥組合物的教示，也同樣可適用於在此揭示之膠囊或錠劑劑型及相關方法，反之亦然。

【0077】 本發明包括的主要睪固酮酯有以下結構：



【0078】 其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ (T13 睪固酮酯) 或 $-C_{14}H_{27}O$ (T14 睪固酮酯)。此組合物及膠囊劑型可包括該酯之一者或兩者。該睪固酮酯於口服醫藥組合物或劑型中的精確量，取決於其中包含的特定的睪固酮酯或睪固酮酯混合物而有不同。當此口服製劑組合物配製成口服劑型，例如膠囊或錠劑劑型，此劑型可包括約 100 mg 至約 1250 mg 之 T13 睪固酮酯或 T14 睪固酮酯。於一特定具體例，當此口服製劑組合物配製成口服劑型，例如膠囊，此劑型可包括約 100 mg 至約 1250 mg 之 T13 睪固酮酯或 T14 睪固酮酯。於一具體例，當此酯為 T13 睪固酮酯，此酯之每日劑量可為約 480 mg 至約 850 mg。於另一具體例，當此酯為 T14 睪固酮酯，此酯之每日劑量可為約 525 mg 至約 1250 mg。於一具體例，該睪固酮酯可包含口服醫藥組合物或膠囊劑型的重量的約 0.5% 至 50%。於另一具體例，該睪固酮酯可包含組合物，口服醫藥組合物或劑型 (例如膠囊或錠劑) 之重量之約 5% 至 50%，或 10-50% 或 15-50% 或 10-35% 或 10-30% 或 10-25% 或 15-25% 或 15-30% 或 20-30% 或 20-25%，或更具體地，約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 18%、約 16%、約 15%、約 12% 或約 10%。

【0079】 在此揭示之此組合物、劑型 (例如膠囊或錠劑)可包括此技術領域已知的各種醫藥上可接受之擔體。作為醫藥單體的組分之未限定例，包括親脂性界面活性劑、親水性界面活性劑、三甘油酯、脂肪酸、或脂肪酸甘油酯及其組合。

【0080】 於一些具體例，此組合物之醫藥上可接受之擔體可包括親脂性添加劑。於一些具體例，該親脂性添加劑可包含醫藥上可接受之擔體之至少約 50 重量%。親脂性添加劑之非限定例，包括親脂性界面活性劑、三甘油酯、生育酚、生育酚衍生物及其組合。於一具體例，該親脂性添加劑可包括脂肪酸或脂肪酸甘油酯。於另一具體例，親脂性添加劑可包括脂肪酸甘油酯，此脂肪酸甘油酯可為單甘油酯、二甘油酯或其混合物。可用在本發明之口服醫藥組合物與劑型之脂肪酸甘油酯之非限定例，包括衍生自以下來源的單甘油酯及/或二甘油酯:例如玉米油、罌粟子油、紅花油、葵花籽油、琉璃苣種子油、薄荷油、椰子油、棕櫚仁油、蓖麻油及其混合物。於一具體例，該醫藥組合物或其劑型包含重量的 50%或更少的三甘油酯。於一特定具體例，該醫藥組合物或其劑型包含重量的少於 50 %的蓖麻油。於另一具體例，此組合物包括 10 重量%或更少的三甘油酯。於另一具體例，此組合物包括 5 重量%或更少的三甘油酯。於又一具體例，此組合物包括約 3 重量%或更少的三甘油酯。於又一具體例，此組合物包括約 1 重量%或更少的三甘油酯。於另一具體例，此組合物不含或實質上不含三甘油酯。於另一具體例，此組合物與劑型不含植物甾醇及植物甾醇脂肪酸酯。

【0081】 於另一具體例，該親脂性添加劑可包括親脂性界面活性劑。

【0082】 如在此所使用的，當 HLB 值為 10 或更小，則界面活性劑被認定為親脂性界面活性劑。有各種親脂性界面活性劑可使用，包括但不限於脂肪酸

單甘油酯、二甘油酯，比如：甘油單亞麻油酸酯(例如 Maisine[®] 35-1)、辛酸、羧酸之單及二甘油酯(例如 Capmul[®] MCM)、單油酸甘油酯、醇或多元醇與各種天然及/或氫化油的反應混合物，例如 PEG-5 氫化蓖麻油、PEG-7 氫化蓖麻油、PEG-9 氫化蓖麻油、PEG-6 玉米油(例如 Labrafil[®] M 2125 CS)、PEG-6 杏仁油(例如 Labrafil[®] M 1966 CS)、PEG-6 杏仁核油(例如 Labrafil[®] M 1944 CS)、PEG-6 橄欖油(例如 Labrafil[®] M 1980 CS)、PEG-6 花生油(例如 Labrafil[®] M 1969 CS)、PEG-6 氫化棕櫚仁油(例如 Labrafil[®] M 2130 BS)、PEG-6 棕櫚仁油(例如 Labrafil[®] M 2130 CS)、PEG-6 三油酸甘油酯(例如 Labrafil[®] M 2735 CS)、PEG-8 玉米油(例如 Labrafil[®] WL 2609 BS)、PEG-20 玉米甘油酯(例如 Crovol[®] M40)、PEG-20 杏仁甘油酯(例如 Crovol[®] A40)、親脂性聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(例如 Pluronic[®] L92, L101, L121 等)、丙二醇脂肪酸酯，例如丙二醇單月桂酸酯(例如 Lauroglycol FCC)、丙二醇蓖麻油酸酯(例如 Propymuls)、丙二醇單油酸酯(例如 Myverol P-O6)、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(例如 Captex[®] 200)，及丙二醇二辛酸酯(例如 Captex[®] 800)、丙二醇單辛酸酯(例如 Capryol[®] 90)、丙二醇油酸酯(例如 Lutrol OP2000)、丙二醇肉豆蔻酸酯、丙二醇單硬脂酸酯、丙二醇羥基硬脂酸酯、丙二醇蓖麻油酸酯、丙二醇異硬脂酸酯、丙二醇單油酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇二硬脂酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二癸酸酯、丙二醇酯與甘油酯之混合物，例如由丙二醇與甘油之油酸酯組成之混合物(例如 Arlacel[®] 186)、固醇及固醇衍生物，例如膽固醇、麥固醇(sitosterol)、植物固醇(phytosterol)、植物固醇脂肪酸酯、PEG-5 黃豆固醇、PEG-10 黃豆固醇、PEG-20 黃豆固醇等、棕櫚醯硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯或其組合、山梨糖醇酐脂肪酸酯，例

如山梨糖醇酐單月桂酸酯(例如 Arlacel 20)、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯(例如 Span-40)、山梨糖醇酐單油酸酯(例如 Span-80)、山梨糖醇酐單硬脂酸酯, 及山梨糖醇酐三硬脂酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐三油酸酯、山梨糖醇酐倍半油酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、山梨糖醇酐單異硬脂酸酯、山梨糖醇酐倍半硬脂酸酯等;脂肪酸, 例如癸酸、辛酸、油酸、亞麻油酸、肉豆蔻酸、薄荷醇、薄荷醇衍生物、卵磷脂、磷脂酰膽鹼、膽鹽等, 及其混合物。重要的是注意:有些親脂性界面活性劑也作用為此組合物與口服劑型的溶解劑組分。

【0083】 於一具體例,該親脂性界面活性劑可以選自於由以下構成之群組:單亞麻油酸甘油酯(例如 Maisine® 35-1)、辛酸、癸酸的單及二甘油酯(例如 Capmul® MCM)、單油酸甘油酯、丙二醇單辛酸酯、丙二醇油酸酯、丙二醇單硬脂酸酯、丙二醇單月桂酸酯、丙二醇單油酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、PEG-5 氫化蓖麻油、PEG-7 氫化蓖麻油、PEG-9 氫化蓖麻油、PEG-6 玉米油、PEG-6 杏仁油、PEG-6 杏仁核油、PEG-6 橄欖油、PEG-6 花生油、PEG-6 氫化棕櫚仁油、山梨糖醇酐單月桂酸酯(例如 Arlacel 20)、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐三油酸酯、山梨糖醇酐倍半油酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、山梨糖醇酐單異硬脂酸酯及其組合。於一些具體例,該親脂性界面活性劑可包含總醫藥上可接受之擔體的至少約 50 重量%。應注意:除非另有指明,從相同或不同類別中的 2 種或更多親脂性界面活性劑的組合也落於本發明範疇內,且也可一併稱為該親脂性界面活性劑。

【0084】 於本發明具體例，該口服醫藥組合物或劑型(例如膠囊或錠劑)可包括親水性添加劑。於一具體例，親水性添加劑選自於由以下構成的群組:親水性界面活性劑、纖維素例如羥基丙基纖維素之低分子量、低黏度型(例如 Methocel® E5、E6、E10、E15、LV100 等的等級)，及羥基丙基纖維素的較高分子量、中至高黏度型(例如 Methocel® K4M、K15M、K100M 等); 聚乙烯基吡咯烷酮(例如 Kollidon k17、K30 等); 聚乙烯基乙酸酯及其組合。

【0085】 於一具體例，此親水性添加劑可為親水性界面活性劑。界面活性劑的 HLB 值大於 10 者可認定為親水性界面活性劑。親水性界面活性劑之非限定例，包括非離子性界面活性劑、離子性界面活性劑，及兩性界面活性劑。尤其，適於本發明之親水性界面活性劑包括但不限定於醇-油酯交換產物; 聚氧乙烯氫化蔬菜油; 聚氧乙烯蔬菜油; 烷基硫酸鹽、二辛基磺基琥珀酸鹽; 聚乙二醇脂肪酸酯; 聚乙二醇脂肪酸單及二酯混合物; 聚山梨醇酯、生育酚之聚乙二醇衍生物等。要注意: 除非另有指明，從相同或不同類別中的 2 種或更多親水性界面活性劑的組合也落於本發明範疇內，且也可一併稱為該親水性界面活性劑。於一具體例，該親水性添加劑可為親水性界面活性劑。親水性界面活性劑之非限定例包括 PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯、月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、PEG-40 氫化蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、月桂基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉、聚乙二醇脂肪酸單及二酯混合物、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、聚乙二醇 1000 月桂醇琥珀酸酯、植物固醇、植物固醇脂肪酸酯，及其混合物。

【0086】 於一些具體例，在此敘述之醫藥組合物利用的界面活性劑包括固醇及固醇衍生物。於各種具體例，此等界面活性劑係親水性或親脂性。親水性固醇界面活性劑，例如羊毛固醇 PEG-24 膽固醇醚 (例如 Solulan C-24,

Amerchol)、PEG-30 黃豆固醇 (例如 Nikkol BPS-30, 來自 Nikko)、PEG-25 植物固醇 (例如 Nikkol BPSH-25, 來自 Nikko)、PEG-30 膽固醇 (例如 Nikkol DHC, 來自 Nikko)。親脂性固醇界面活性劑, 例如膽固醇、麥固醇、植物固醇 (例如 Henkel 之 GENEROL 系列)、PEG-5 黃豆固醇 (例如 Nikkol BPS-S, 來自 Nikko)、PEG-10 黃豆固醇 (例如 Nikkol BPS-10, 來自 Nikko)、PEG-20 黃豆固醇 (例如 Nikkol BPS-20, 來自 Nikko)。

【0087】 於一具體例, 本發明之口服醫藥組合物或劑型包括 T13 或 T14 甾固酮酯及一醫藥上可接受之擔體, 其中該 T13 或 T14 甾固酮酯含量為此組合物或劑型之約 0.5 重量%至約 50 重量%。於另一具體例, 本發明之組合物或劑型包括 T13 或 T14 甾固酮酯及一醫藥上可接受之擔體, 其中該 T13 或 T14 甾固酮酯含量為此組合物或劑型之約 5 重量%至約 50 重量%, 其中該擔體構成此組合物或劑型之至少 50 重量%, 其中該甾固酮酯在 30°C, 或 30°C 以上, 或 30°C 以上的溫度範圍, 包括 30°C 至約 40°C 的範圍, 係為不溶。於又另一具體具體例, 該甾固酮酯在人體體溫不完全溶解於擔體。

【0088】 於另一具體例, 本發明之組合物或劑型包括 T13 或 T14 酯及一醫藥上可接受之擔體, 其中該 T13 或 T14 甾固酮酯構成此組合物或劑型之約 5 重量%至約 50 重量%, 其中該擔體包括約 50 重量%至約 100 重量%之親脂性界面活性劑及 0 重量%至約 50 重量%之親水性界面活性劑。於另一具體例, 該甾固酮酯在 30°C, 或 30°C 以上, 或 30°C 以上的溫度範圍, 包括 30°C 至約 40°C 的範圍, 係為不溶。於又另一具體具體例, 該甾固酮酯在人體體溫不完全溶解於擔體。

【0089】 於另一具體例, 本發明之組合物或劑型包括 T13 或 T14 甾固酮

酯及一醫藥上可接受之擔體，其中該 T13 或 T14 羧固酮酯含量為此組合物或劑型之約 5 重量%至約 50 重量%，此擔體包括約 50 重量%至約 95 重量%之親脂性界面活性劑及 5 重量%至約 30 重量%之親水性界面活性劑。於另一具體例，該羧固酮酯在 30°C，或 30°C 以上，或 30°C 以上的溫度範圍，包括 30°C 至約 40°C 的範圍，係為不溶。於又另一具體具體例，該羧固酮酯在人體體溫不完全溶解於擔體。於另一具體例，此組合物或劑型可隨意地含有約 10 重量%或更少的乙醇。

【0090】 於一具體例，該親水性界面活性劑之含量可為總醫藥擔體之至少約 20%。於另一具體例，該親水性界面活性劑之含量可為總醫藥擔體之至少約 5 重量%。於另一具體例，該親水性界面活性劑之含量可為擔體之少於 5 重量%。

【0091】 於另一具體例，本發明之組合物或劑型包括 T13 或 T14 酯，其中該 T13 或 T14 羧固酮酯構成此組合物或劑型之約 5 重量%至約 50 重量%，其中此組合物包括約 50 重量%至約 100 重量%之親脂性添加劑及 0 重量%至約 50 重量%之親水性添加劑。於一特定具體例，該親脂性添加劑可為親脂性界面活性劑，此親水性添加劑可為親水性界面活性劑。於又一具體例，該羧固酮酯在 30°C，或 30°C 以上，或 30°C 以上的溫度範圍，包括 30°C 至約 40°C 的範圍，係為不溶。於又另一具體具體例，該羧固酮酯在人體體溫不完全溶解於該親脂性添加劑或此組合物。

【0092】 於一具體例，該親水性界面活性劑可構成至少約 20%之此組合物。於另一具體例，該親水性界面活性劑可構成至少約 5 重量%之此組合物。於另一具體例，該親水性界面活性劑可構成少於 5 重量%之此組合物。

【0093】 於一些具體例，此口服醫藥組合物或劑型可包括親脂性界面活性

劑及親水性界面活性劑兩者。於一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑的存在量可為使得親脂性界面活性劑量(重量%)對親水性界面活性劑量(重量%)之比大於 2:1。於另一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑的存在量可為使得親脂性界面活性劑量(重量%)對親水性界面活性劑量(重量%)之比大於 2.5:1。於另一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑的存在量可為使得親脂性界面活性劑量(重量%)對親水性界面活性劑量(重量%)之比大於 3.5:1。於另一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑的存在量可為使得親脂性界面活性劑量(重量%)對親水性界面活性劑量(重量%)之比為至少 6.5:1。

【0094】 本發明口服醫藥組合物及劑型中，該鞣固酮酯可以溶解及”不溶”的形式兩者存在。例如，於一具體例，該口服醫藥組合物或劑型(例如膠囊或錠劑)可包括親脂性添加劑，且該鞣固酮酯於 20°C 不完全溶於該親脂性添加劑。於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型(例如膠囊或錠劑)可包括親脂性添加劑，且該鞣固酮酯於人體體溫不完全溶解於該親脂性添加劑。例如組合物例 1A、2A，及無親水性界面活性劑之此組合物編號 14-16、18、20-22，均例示此等具體例。

【0095】 於一些具體例，該親脂性界面活性劑及親水性界面活性劑兩者都存在於本發明之口服之醫藥上可接受擔體或此組合物或劑型(例如膠囊或錠劑)，該 T13 及/或 T14 鞣固酮酯可存在為使得其不溶解於此組合物、此醫藥上可接受之擔體或劑型(例如膠囊或錠劑)中。於一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑兩者都存在於本發明之口服之醫藥上可接受之擔體、組合物或劑型(例如膠囊或錠劑)，T13 及/或 T14 鞣固酮酯可存在為使得其於 30°C 不溶

於此組合物、醫藥上可接受之擔體或劑型中。更具體而言，該羧固酮酯可存在為使得在 30°C，或 30°C 以上，或 30°C 以上的溫度範圍，包括 30°C 至約 40°C 的範圍、或人體體溫係為不溶於此組合物、醫藥上可接受之擔體或劑型中。例如組合物例編號 1C、2C、5、6、8-13，及存在親水性界面活性劑之組合物號 14-16、18、20-22 均例示此等具體例。於另一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑兩者都存在於本發明之口服之醫藥組合物或劑型，該羧固酮酯可存在為使得其於 30°C 以上不溶於此組合物、醫藥上可接受之擔體或劑型中。於又一具體例，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑兩者都存在於本發明之口服之醫藥組合物或劑型，該羧固酮酯可存在為使得其於 30°C 以上，包括 30°C 至 40°C，係不溶於此組合物、醫藥上可接受之擔體或劑型中。

【0096】 於此等具體例中，劑型可為膠囊或錠劑。

【0097】 於本發明一態樣中，該 T13 或 T14 羧固酮酯不溶於本發明擔體(例如親脂性添加劑、親水性添加劑或其組合)或組合物或劑型。隨意地，有部分酯於正常溫度以懸浮方式存在於本發明之液體擔體(例如親脂性添加劑、親水性添加劑或其組合)或組合物或劑型，以使此酯在體溫不完全溶於此擔體(例如親脂性添加劑、親水性添加劑或其組合)或組合物或劑型。

【0098】 於本發明另一態樣，組成相同之本發明之口服劑型及組合物，包含不溶於醫藥上可接受之擔體(例如親脂性添加劑、親水性添加劑或其組合)之 T13 或 T14 羧固酮酯。尤其，T13 或 T14 羧固酮酯不溶於親脂性界面活性劑及親水性界面活性劑。於本發明另一態樣，該口服劑型(例如此組合物整體，或包括親脂性添加劑或親水性添加劑或此等之組合之醫藥擔體)之各組分個別地或集合地不貢獻於完全溶解此 T13 或 T14 羧固酮酯。

【0099】 於本發明另一態樣，本發明之該口服劑型之組分(例如此組合物整體，或包括親脂性添加劑或親水性添加劑或此等之組合之醫藥擔體)個別地或集合地不具有用以溶解 T13 或 T14 鞣固酮酯之溶解特性。然應注意:本發明之組合物或其口服劑型，例如約 20 重量%的 T13 或 T14 鞣固酮酯在 30°C 或 30°C 以上，包括 30°C 至約 40°C 之範圍，係維持“不溶”。

【0100】 於本發明另一態樣，用語“不溶”可解釋為用以說明 T13 或 T14 鞣固酮酯在本發明之口服劑型與組合物之組分中的狀態，其中該酯不溶或不完全溶解於一液體溶液內。又，此“不溶”酯之系可以均勻地分散(例如藉由吸附)於固體擔體例如二氧化矽、矽酸鈣或矽酸鋁鎂以獲得自由流動的粉末，此粉末能充填在硬膠囊或壓縮成錠劑。應體認:可製作供復水或懸浮飲品用的粉末(例如製成小袋(sachet))、小袋型劑型，這些均包括在本發明範疇內。

【0101】 該口服醫藥組合物及膠囊劑型，於一些具體例可包括至少 10 重量%之醇。可作為溶解劑之醇之非限定例包括生育酚、乙醇、異丙醇、丁醇、苄醇、乙二醇、甘油、丙二醇、丁二醇、甘油、季戊四醇、乙二醇單乙醚(transcutol)、二甲基異山梨醇、聚乙二醇以及其混合物。於一具體例，該醇可為乙醇、苄醇、生育酚、異丙醇或其組合。於一具體例該醇為烷醇、芳香醇或其混合物。於一具體例，該烷醇為直鏈或分支鏈醇。於一具體例，該口服醫藥組合物或膠囊劑型可以不含醇。

【0102】 除了 T13 與 T14 鞣固酮酯，該口服醫藥組合物及劑型(例如膠囊或錠劑)可以更包括至少 1 種額外的醫藥上的有效藥劑或可配製成與其他有效藥劑共同投予以治療目標的病症。可以被包括或與該口服醫藥組合物或膠囊口服劑型共同投予的該額外有效藥劑的非限定例，包括:磷酸二酯酶 5 型 (PDE-5) 抑

制劑，例如西地那非檸檬酸鹽(sildenafil citrate)、他達那非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)、 avanafil、 lodenafil、 mirodenafil、 udenafil 等，此等係用以阻斷 5 型磷酸二酯酶對襯墊在供應陰莖海綿體之血管之平滑肌細胞的環磷酸鳥苷(cyclic GMP)的降解作用，並經常用於治療勃起功能障礙。此種化合物可以與本發明的組合物及口服劑型共同投予以提供男性相較於單獨投予該睪固酮或共同投予的 PDE-5，藉由相乘的藥理作用而有更良好的臨床效果，如更改善的測量值(較快、較好、更持續)勃起、效力、性慾、情緒、身體質量等。

【0103】 再者，除了 T13 與 T14 睪固酮酯，該口服醫藥組合物與劑型(例如膠囊或錠劑)可更包括琉璃苣油、薄荷油或其混合物，以藉由減少形成 DHT 的程度來增加睪固酮的代謝穩定性。

【0104】 該睪固酮酯口服醫藥組合物與劑型(例如膠囊或錠劑)也可以與 1 或更多種其他的有效藥劑共同投予，該有效藥劑例如芳香酶(aromatase)抑制劑(例如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、伏氯唑(vorozole)、福美坦(formestane)等);多巴胺促效劑(dopamine agonists)(例如阿撲嗎啡(apomorphine)、溴隱亭(bromocriptine)、卡麥角林(cabergoline)、培高利特(pergolide)、羅匹尼羅(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)、普拉克索(pramipexole)、非諾多泮(fenoldopam)等);前列腺素(例如前列地爾(alprostadil));alpha 阻斷劑(例如育亨賓(yohimbine)、酚妥拉明(phentolamine));血管擴張劑(vasodilator)(例如米諾地爾(minoxidil))等，以供相較於單獨投予該睪固酮或共同投予的有效藥劑，使男性藉由相乘的藥理作用而有更良好的臨床效果，如改善的 1 或多種第 2 性徵，例如性活力、效力、性慾、勃起等、情緒、身體質量。於一具體例，該額外的醫藥藥劑可為其他睪固酮形式，包括但不限於

睪固酮、環戊丙酸睪固酮酯、丁環甲酸睪固酮酯(testosterone buciclate)、丙酸睪固酮酯、苯丙酸睪固酮酯、異癸酸睪固酮酯、癸酸睪固酮酯、十一酸睪固酮酯、十二酸睪固酮酯及其組合。

【0105】 於本發明另一態樣，該口服醫藥組合物及/或膠囊劑型，即此膠囊填劑，可包括固化劑。固化劑係一醫藥上可接受的添加劑，其於 20°C 時為固體的物理狀態。一般，固化劑促進本發明之醫藥組合物於接近室溫的溫度固化。包括固化劑之本發明之此組合物及膠囊填劑，於標準溫度及壓力可為非液體。於一具體例，此組合物及膠囊填劑於標準溫度及壓力可為半固體。於另一具體例，此組合物與膠囊填劑於標準溫度及壓力可為固體。當固化劑存在時，其可構成約 0.1 重量%至約 25 重量%之該醫藥組合物或膠囊劑型。於另一具體例，該固化劑可構成約 2 重量%至約 20 重量%之該組合物或膠囊劑型。於又一具體例，該固化劑可構成約 3 重量%至約 15 重量%之該組合物或膠囊劑型。於又另一具體例，該固化劑可構成約 3 重量%至約 9 重量%之該膠囊填劑。於又另一具體例，該固化劑可構成 6 重量%至 9 重量%之該膠囊填劑。於一具體例，該固化劑在約 45°C 至約 75°C 會熔解。可使用之固化劑之非限定例，包括聚乙二醇;山梨醇;明膠;硬脂酸;鯨蠟醇;鯨蠟硬脂醇;石蠟;聚乙烯醇;硬脂酸甘油酯;二硬脂酸甘油酯;單硬脂酸甘油酯;棕櫚硬脂酸甘油酯;山嵛酸甘油酯; 蠟;氫化蓖麻油;氫化蔬菜油;蜂蠟、微結晶性蠟;固醇;植物固醇;植物固醇脂肪酸酯、膽固醇及其混合物。於一具體例，該固化劑包括分子量約 1000 至約 20,000 之聚乙二醇(PEG)及其混合物。於另一具體例該固化劑包括 1 或更多種選自以下的成分:聚乙二醇;明膠;硬脂酸;聚乙烯醇;硬脂酸甘油酯;二硬脂酸甘油酯;單硬脂酸甘油酯;棕櫚硬脂酸甘油酯;氫化蓖麻油;氫化蔬菜油，及膽固醇。於一具體例，該醫藥組合物於約 20°C 時為固

體。於另一具體例，該“不溶的”結晶 T13 及/或 T14 羧酸酯可作為固化劑。

【0106】 本發明之此組合物及劑型 (例如膠囊或錠劑) 也可包括 1 或更多種選自以下的添加劑: 黏結劑、緩衝劑、稀釋劑、崩解劑、香味劑、著色劑、掩味劑、樹脂、pH 調節劑、潤滑劑、助流劑、增稠劑、遮光劑、濕潤劑、乾燥劑、泡騰劑、塑化劑等。

【0107】 本發明之口服組合物可配方為在醫藥領域一般知曉的任意劑型，例如顆粒劑、錠劑或膠囊。於一具體例，本發明該口服醫藥組合物可配方為口服劑型，例如膠囊或錠劑。於一具體例，該口服劑型可為有本發明醫藥組合物配置於其中的膠囊。軟明膠及硬明膠及非明膠膠囊都可使用。該膠囊的大小可為該技術領域已知的任意大小，可依所望之劑量而變。比如，於一具體例，該膠囊可為填充容量約 0.25 mL 至約 1.1 mL 之硬明膠膠囊。同樣地，於另一具體例，該膠囊可為填充容量 0.25 mL 至約 1.5 mL 之軟明膠膠囊。

【0108】 於一特定具體例，本發明之組合物可配方為顆粒劑、粉末混合物或錠劑的形式。於一特定具體例，於該劑型中存在的 T13 及/或 T14 可為奈米微粒或不定形微粒或兩者之混合物的形式。於另一具體例，於該等劑型中存在的 T13 及/或 T14 可為結晶、非結晶或不定形微粒或其混合物，平均微粒尺寸約 2000 nm 或更小、1500 nm 或更小、1000 nm、800 nm 或更小、600 nm 或更小、500 nm 或更小、400 nm 或更小、300 nm 或更小、250 nm 或更小、200 nm 或更小、100 nm 或更小、50 nm 或更小、或 25 nm 或更小; 或該結晶、非結晶或不定形微粒或其混合物之平均微粒大小為以下範圍: 10 nm 至 2000 nm、10 nm 至 1500 nm、10 nm 至 1000 nm、10 nm 至 800 nm、10 nm 至 750 nm; 10 nm 至 600 nm、10 nm 至 500 nm、10 nm 至 400 nm、10 nm 至 300 nm、10 nm 至 250 nm、10 nm 至 200 nm

或 10 nm 至 100 nm。

【0109】 於另一特定具體例，係 T13 及/或 T14 鞣固酮酯於擔體 (例如親脂性添加劑或親水性添加劑或其組合) 之溶液。此種溶液可分散 (例如利用吸附) 在固體擔體，例如膠體二氧化矽、乳糖、矽酸鈣、矽酸鎂鋁、微晶纖維素或其組合等，並製備成粉末混合物或顆粒或丸粒以被配置/填入至膠囊或小袋，或與打錠助劑混合並壓縮成錠劑。如此的小袋、膠囊或錠劑也可配製成含有額外量的結晶及/或非結晶形式的各鞣固酮酯，使得在最後的組合物或劑型中，在約 20°C 或約人體體溫或於 30°C 或 30°C 以上，包括 30°C 至 40°C 之範圍，總酯量為包括溶液、結晶及非結晶形式中的至少 2 種的組合。於又一具體例，此等劑型能使單次投予或兩次連續投予或在穩定狀態時，針對 T13 與 T14 鞣固酮酯得到血清鞣固酮水平及本發明揭示之藥動力學參數。

【0110】 於又一具體例，該口服醫藥組合物可配製成用以提供依單一單位或多單位給藥時，每日 T13 或 T14 鞣固酮酯劑量為約 420 mg 至約 1250 mg 的劑型 (例如膠囊或錠劑)。於一特定具體例，單一單位給藥 (single unit dosing) 包含以 1 個單位劑型的形式每次投予所須的全部藥量的酯; 藉以使該對象每次投予時食用掉 1 個單位劑量。於另一特定具體例，多單位給藥包含以 2 或更多個單位劑型的形式每次投予所須的全部藥量的酯; 藉以使該對象每次投予時食用掉 2、3、4 或更多個單位劑量。

【0111】 該劑型 (例如膠囊或錠劑) 可為即釋、延長釋放、目標釋放、腸釋放、延遲釋放劑型或其組合。當配方為口服劑型，包括該揭示之膠囊或錠劑劑型，該劑型可配製成供每日 1 次投予或每日 2 次投予。此組合物及口服劑型也可配製成供與餐食一起投予，包括每日 1 次與餐食一起投予。雖在此揭示此組合

物劑型可以與餐食一起投予，但並非必要。

【0112】 於另一具體例，本發明之含 T13 羧固酮酯之組合物與劑型，當於體外使用 USP 第 2 型裝置於約 1000 mL 水性介質中從事溶離試驗時，該 T13 羧固酮酯於約 4 小時已釋出實質上所有量(>90%)的 T13 羧固酮酯。於一具體例，此組合物中的約 15%或更少量的 T13 羧固酮酯在前 15 分鐘內釋出。於另一具體例，此組合物中的約 25%或更少量的 T13 羧固酮酯在前 30 分鐘內釋出。於另一特定具體例，此組合物中的約 60%或更少量的 T13 羧固酮酯在前 60 分鐘內釋出。於另一具體例，此組合物中的約 90%或更少量的 T13 羧固酮酯在前 120 分鐘內釋出。於另一具體例，此組合物中之實質上所有量(>90%)的 T13 羧固酮酯在約 2 至約 4 小時釋出。

【0113】 於另一具體例，本發明之含 T13 羧固酮酯之組合物與劑型，當於體外使用 USP 第 2 型裝置於約 1000 mL 水性介質中從事溶離試驗時，顯示 T13 羧固酮酯釋放概況為：30 分鐘內有約 15%或更少釋出；60 分鐘內有約 60%或更少釋出；120 分鐘內有約 90%或更少釋出。於另一具體例，本發明之含 T13 羧固酮酯之組合物與劑型，當於體外使用 USP 第 2 型裝置於約 1000 mL 8% Triton X100 水溶液中從事溶離試驗時，該十三酸羧固酮酯的釋放概況如下：相較於包含等量十一酸羧固酮酯作為羧固酮且於體外以相同方式處理的同一劑型，在相應的釋放時間點，於約 30 分鐘及 60 分鐘至少低 25%，於約 120 分鐘至少低 10%。

【0114】 同樣地於另一具體例，本發明之含 T14 羧固酮酯之組合物與劑型，當於體外使用 USP 第 2 型裝置於約 1000 mL 水性介質中從事溶離試驗時，該 T14 羧固酮酯於約 2 小時已釋出實質上所有量(>90%)的 T14 羧固酮酯。於一具體例，此組合物或劑型中所含的約 90%或更少量的 T14 羧固酮酯在前 15 分鐘

內釋出。於另一具體例，此組合物中的約 90%或更少量的 T13 鞣固酮酯在前 120 分鐘內釋出。於另一具體例，此組合物或劑型中之實質上所有量(>90%)的 T13 鞣固酮酯在約 1 至約 2 小時釋出。

【0115】 應注意：前述體外釋放試驗介質用的水性介質可為以下約 4%至 8% (w/v)之任意介質: Triton X100 水溶液、或 0.5% (w/v)至 2.5% (w/v)之月桂基硫酸鈉水溶液、模擬胃液或模擬腸液。

【0116】 於一具體例，此組合物或劑型 (例如膠囊或錠劑)可以與餐食一起服用，餐食例如為供應約 200 至約 1000 卡能量，且其中有 20-35%來自該餐食中的脂質。於另一具體例，此組合物或劑型可以與標準餐食一起服用。於另一具體例，此組合物或膠囊劑型可以與餐食一起投予，該餐食有約 50%來自脂質。於另一具體例，此組合物或劑型可以與高脂、高卡的餐食一起投予。於另一具體例，此組合物或劑型可以與提供約 500 至約 1000 卡路里的餐食一起投予。於另一具體例，此組合物或劑型可以與約 400 至約 700 卡能量來自脂質的餐食一起投予。餐食的組成可取決於投予對象的口味及飲食需求而不同。然於一些情況，該組合物及口服劑型和無脂質或至多約 50 g 脂質的餐食一起投予係有利的。於一具體例，該餐食可以提供約 10 g 至約 50 g 脂質。於另一具體例，該餐食可提供約 20-35g 脂質。

【0117】 於另一具體例，此組合物或劑型可以與餐食一起投予，該餐食能使本發明對象口服投予，餐食例如早餐、點心、食物、中餐、晚餐等。於一特定具體例，該餐食可含約 15-55%脂質。於另一特定具體例，該餐食可含約 20-35%脂質。於另一特定具體例，該餐食可含約 20-55%脂質。於另一特定具體例，該餐食可含約 15-55%脂質。於一特定具體例，本發明之含 T13 或 T14 鞣固酮酯之

組合物及劑型，當和含約 $35\text{g} \pm 20\text{g}$ 脂質之餐食一起經口投予給對象時，能提供藥動學上的好處。於另一具體例，本發明之 T13 與 T14 睪固酮酯組合物與劑型，當和含約 30%至 35%脂質之餐食一起經口投予給對象，相較於和含低至 15%至 20%脂質之餐食或是和含高至 50%至 55%脂質之餐食一起經口投予給對象時，所帶來的血清 T 藥動學好處在統計上無顯著不同。

【0118】 該口服醫藥組合物或該口服劑型 (例如膠囊或錠劑)可配方為提供特定所望之藥動學結果。於一具體例，當以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供至少 1.2 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 $C_{\text{avg t0-t24}}$ 。於另一具體例，當以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供 2.2 ng/dL/mg 或更少之平均血清睪固酮 $C_{\text{avg t0-t24}}$ 。於另一具體例，當以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供約 1.2 ng/dL/mg 至約 2.2 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 $C_{\text{avg t0-t24}}$ 。於又一具體例，當以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供約 5.5 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 C_{max} 。於又一具體例，當以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供不低於約 1.4 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 C_{max} 。於另一具體例，當以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型提供平均血清睪固酮 $C_{\text{avg t0-t12}}$ 對平均血清睪固酮 $C_{\text{avg t12-t24}}$ 之比為約 1:0.7 至約 1:1.5。

【0119】 於另一具體例，口服醫藥組合物或劑型 (例如膠囊或錠劑)可配製成:當該睪固酮酯為 T13 睪固酮酯，以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供至少 1.5 ng/dL/mg 且少

於約 2.2 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 。於另一具體例，此口服醫藥組合物或劑型可配製成:當該睪固酮酯為 T13 睪固酮酯，以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供約 2.9 ng/dL/mg 至約 4.5 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 C_{max} 。於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成:當該睪固酮酯為 T14 睪固酮酯，以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供至少 1.4 ng/dL/mg 且少於約 1.8 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 。於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成:當該睪固酮酯為 T14 睪固酮酯，以單次藥量對於性腺功能減退男性群投予時，該組合物或劑型就投予的每 mg 睪固酮等價物，提供約 1.4 ng/dL/mg 至約 2.8 ng/dL/mg 之平均血清睪固酮 C_{max} 。

【0120】 於又一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成:以單次藥量對於人類對象群投予時，平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 落於平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 之 35%至 70%內。

【0121】 於另一具體例，此口服醫藥組合物或劑型可配製成:當對於人類對象在 24 小時期間內分開約 12 小時連續投藥 2 次時，此對象在 24 小時期間內血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間不長於 7 小時。要注意:如同前述在討論具體例時使用的用語，“24 小時期間”代表第 1 次給藥的投予後的 12 小時，和在第 2 次給藥的投予後的 12 小時的總和。換言之，此 24 小時期間從 2 次連續給藥的第 1 次投予起算(第 2 次給藥是在第 1 次給藥後約 12 小時)。

【0122】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成:當對於人類對象在 48 小時期間內分開約 24 小時連續投藥 2 次時，此對象在 48 小時期間內血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間不長於 14 小時。要注意:如同前述在

討論具體例時使用的用語，“48 小時期間”代表第 1 次給藥的投予後的 24 小時，
和在第 2 次給藥的投予後的 24 小時的總和。換言之，此 48 小時期間從 2 次連續
給藥的第 1 次投予起算(第 2 次給藥是在第 1 次給藥後約 24 小時)。

【0123】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成: 當對於至少
12 名對象群中之各對象每日 1 次連續投藥達至少 84 天時，群中的 50%或更少的
對象在穩定狀態每日血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間長於 7 小時。

【0124】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成: 當對於至少
12 名對象群中之各對象每日 1 次連續投藥達至少 84 天時，群中的 25%或更少的
對象在穩定狀態每日血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間長於 7 小時。

【0125】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成: 當對於至少
12 名對象群中之各對象每日 1 次連續投藥達至少 84 天時，群中的少於 50%的對
象在穩定狀態每日血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間長於 3.5 小時。

【0126】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成: 當對於至少
12 名對象群中之各對象每日 2 次連續投藥達至少 84 天時，群中的少於 20%的對
象在穩定狀態每日血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間長於 3.5 小時。

【0127】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成: 當對於至少
12 名對象群中之各對象每日 2 次連續投藥達至少 84 天時，群中的少於 10%的對
象在穩定狀態每日血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間長於 3.5 小時。

【0128】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型可配製成: 當對於至少
12 名對象群中之各對象每日 2 次連續投藥達至少 84 天時，群中沒有對象在穩定
狀態每日血清睪固酮濃度落在 300 ng/dL 以下的時間長於 3.5 小時。

【0129】 於另一具體例，該口服醫藥組合物或劑型 (例如膠囊或錠劑)可配

製成：

當對於至少 12 名性腺功能減退男性群的各對象連續每日 1 次或 2 次投予至少 84 天的期間，該劑型使該群中至少 75%之對象之穩定狀態血清睪固酮 C_{avg} 為約 300ng/dL 至 1100 ng/dL，且滿足以下至少一者：

- 1) 該群中至少85%之對象的血清睪固酮 C_{max} 低於1500 ng/dL;
- 2) 該群中20%或更少對象之血清睪固酮 C_{max} 為約1800 ng/dL至約2500 ng/dL;
- 3) 該群中約1%或更少對象之血清睪固酮 C_{max} 高於2500 ng/dL。

【0130】 如上述，本發明亦提供用以治療需要睪固酮療法之人類對象的方法。該方法可包括投予在此所揭示之任意口服醫藥組合物或劑型(例如膠囊或錠劑)的步驟。本發明之口服醫藥組合物及劑型可以用於治療任何關連於睪固酮缺乏的病症，包括於男性或女性對象完全不存在內生性睪固酮的情況。可以使用本發明劑型(例如膠囊或錠劑)及/或組合物治療的關連於睪固酮缺乏的病症，包括但不限於先天性或後天性第一性腺功能低下、低促性腺激素性(hypogonadotropic)性腺功能低下、隱睪症、雙側扭轉、睪丸炎、睪丸消失症候群、睪丸切除(orchidectomy)、克氏症候群(Klinefelter's syndrome)、去勢後(post castration)、無睪症(eunuchoidism)、垂體功能低下(hypopituitarism)、內分泌性無能(endocrine impotence)、由於生精障礙所致之不育、性無能、男性性功能障礙(MSD)包括例如早洩、勃起功能障礙、性慾下降等;陰莖過小和發育遲緩、陰莖增大、食慾亢進、關連於化療之睪固酮缺乏、關連於醇的毒性傷害的睪固酮缺乏、關連於重金屬之毒性傷害的睪固酮缺乏、關連於雄激素缺乏的骨質疏鬆症，及其組合。

【0131】 其他可利用在此揭示之組合物及口服劑型治療的病症包括特發性促性腺激素、LHRH 不足，由於腫瘤、創傷、或輻射造成之垂體下丘腦損傷。一般而言，此等對象的血清睪固酮水平低，但促性腺激素為正常或為低的範圍。於一具體例，該組合物或口服劑型可使用於刺激在無繼發病理病症而是明確是青春期延遲的仔細挑選過的男性的青春期。於另一具體例，此組合物及口服劑型可用於女性變為男性的變性，以保持或恢復男性生理和性特徵，包括體肌肉質量、肌張力、骨骼密度、體質量指數（BMI）、增強活力、動力和耐力、回復性心理活動等。於一些具體例，該含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物及其劑型，有用於提供荷爾蒙性男性避孕法。於一些具體例，本發明之含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物及其劑型可用於治療 1 或更多種關連於女性性功能障礙、性高潮障礙、骨關節炎、男性荷爾蒙避孕的症狀。

【0132】 此外，本發明之含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物及其劑型可以用於治療及/或改善與病患相關連的結果，包括生活品質，及內生性睪固酮缺乏的對象的安寧。於一些具體例，本發明之含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物及其劑型可用於治療或改善有以下病症的對象的症狀，例如性慾降低、記憶喪失、由於骨髓衰竭、腎衰竭、慢性呼吸性或心臟衰竭引起的貧血、固醇依賴性的自身免疫性疾病、關連於各種疾病例如 AIDS 的肌肉消瘦、防止遺傳性血管性水腫或蕁麻疹發作；男性更年期，和緩和末期乳癌。有些情形，可使用某些生物標記，SHBG 水平增加，來診斷須要睪固酮療法之對象。這些生物標記可能和病症/疾病狀態相關連，例如神經性厭食症、甲狀腺功能亢進、性腺功能低下、雄激素不敏感/缺乏、酒精性肝硬化、原發性膽汁性肝硬化等。

【0133】 於一些具體例，本發明之含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物及

其劑型改善該睪固酮酯之生物吸收及代謝安定性中之至少 1 種。於一具體例，該 T13 或 T14 睪固酮酯之生物吸收為腸道淋巴管吸收。

【0134】 於一些具體例，本發明之口服組合物及劑型(例如膠囊或錠劑)，提供一種投予 T13 或 T14 睪固酮酯之方法，係藉由精細地調整投予的睪固酮等價物的總藥量，以使各對象中的各種血清睪固酮水平可達成，而且同時維持或控制二氫睪固酮 (DHT)的正常生理水平。於一具體例，本發明之口服組合物及劑型提供一種方法，以供維持或控制須要睪固酮療法之對象中之 DHT 生理水平，以使得 DHT 生理水平為正常或接近正常，且藉由如此的控制及維持可避免超 DHT 生理水平。

【0135】 於另一具體例，本發明之含 T13 與 T14 睪固酮酯組合的口服組合物及劑型，可以供投予以維持或控制須要睪固酮療法之對象中之 DHT 生理水平。於又一具體例，本發明之含 T13 與 T14 睪固酮酯的口服組合物或劑型，可以和睪固酮及/或其他睪固酮酯 (例如十一酸睪固酮酯)組合投予，以維持或控制須要睪固酮療法之對象中之 DHT 生理水平。於又一具體例，本發明之口服組合物及劑型可具有立即釋放、修飾之釋放及在各種胃腸道各種部位標靶性傳送之性質中之至少一者，且可以被投予以維持或控制須要睪固酮療法之對象中之 DHT 生理水平。

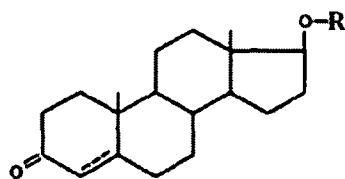
【0136】 於一些具體例，本發明之含 T13 或 T14 睪固酮酯之口服組合物與劑型 (例如膠囊或錠劑)，當對於須要睪固酮療法之對象投予至少 7 天，相較於投予安慰劑(placebo)組合物 (不含 T13 或 T14 睪固酮酯)相同持續時間及相同條件，不會對於肝酵素例如分級的鹼性磷解酶、SGOT/AST、SGPT/ALT、GGT 的基線造成統計學上的顯著改變。值得注意:此基線水平係依據在開始將本發明

含 T13 及/或 T14 睪固酮之組合物/劑型或對應的安慰劑組合物/劑型進行投予(或治療)前至少 2 次連續的測定結果。

【0137】 同樣地，於另一具體例，本發明之含 T13 或 T14 睪固酮酯之口服組合物與劑型 (例如膠囊或錠劑)，當對於須要睪固酮療法之對象投予至少 7 天，相較於投予安慰劑(placebo)組合物 (不含 T13 或 T14 睪固酮酯)相同持續時間及相同條件，不會對於血清 LDL (低密度脂蛋白)的基線造成統計學上的顯著改變。值得注意:此基線水平係依據在開始將本發明含 T13 及/或 T14 睪固酮之組合物/劑型或對應的安慰劑組合物/劑型進行投予(或治療)前至少 2 次連續的測定結果。

【0138】 可利用本發明之含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物與劑型治療的對象，可為任何須要的人類男性。尤其，於一具體例，該人類男性可為至少 14 歲。於另一具體例，該人類男性為至少 30 歲的成人。於又一具體例，該對象可為至少 50 歲的成年男性。於又另一具體例，該對象可為至少 60 歲的成年男性。可以利用本揭示之含 T13 及/或 T14 睪固酮酯之組合物與劑型治療的對象，可為任意有需要的人類女性。尤其，於一具體例，該人類女性可為至少 14 歲。於另一具體例，該人類女性為至少 30 歲的成人。於又一具體例，該對象可為至少 50 歲的成年女性。於又一具體例，該對象可為內生性血清睪固酮水平缺乏的成年女性。於又一具體例，該對象可為經歷單邊或雙邊卵巢切除的成年女性。於又另一具體例，該對象可為停經婦女。

【0139】 如上述，本發明之組合物及劑型包含以下所示之化學結構的睪固酮酯：



【0140】 於一具體例，本發明方法可為：該睪固酮酯之該 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ ，且當對於該性腺功能減退男性群的各對象連續地以每日 1 次投予睪固酮酯總每日藥量約 420 mg 至約 850 mg 達至少 84 天，少於 50% 的性腺功能減退男性每日穩定狀態血清睪固酮 <300 ng/dL 的時間長於 7 小時。於一具體例，本發明方法可為：該睪固酮酯之該 R 為 $-C_{14}H_{27}O$ ，且當對於該性腺功能減退男性群的各對象連續地以每日 1 次投予睪固酮酯總每日藥量約 525 mg 至 1250 mg 達至少 84 天，少於 50% 的性腺功能減退男性每日穩定狀態血清睪固酮 <300 ng/dL 的時間長於 7 小時。

【0141】 於一具體例，本發明方法可為：該 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ ，且當對於該性腺功能減退男性群的各對象連續地以每日 1 次投予睪固酮酯每日藥量約 420 mg 至約 850 mg 達至少 84 天，該群中的至少 75% 的性腺功能減退男性的血清睪固酮 C_{avg} 為約 300 ng/dL 至約 1100 ng/dL，並有以下至少其中一者：1) 該群中至少 85% 的對象的血清睪固酮 C_{max} 低於 1500 ng/dL；2) 該群中 10% 或更少的對象的血清睪固酮 C_{max} 為約 1800 ng/dL 至約 2500 ng/dL；3) 該群中約 5% 或更少的對象的血清睪固酮 C_{max} 高於 2500 ng/dL。於一具體例，本發明方法可為：該 R 為 $-C_{14}H_{27}O$ ，且當對於該性腺功能減退男性群的各對象連續地以每日 1 次投予睪固酮酯每日藥量 525 mg 至 1250 mg 達至少 84 天，該群中的至少 75% 的性腺功能減退男性的血清睪固酮 C_{avg} 為約 300 ng/dL 至約 1100 ng/dL，並有以下至少其中一者：該群中至少 85% 的對象的血清睪固酮 C_{max} 低於 1500 ng/dL；該群中 10% 或

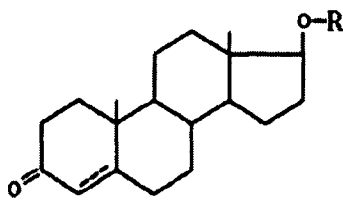
更少的對象的血清睪固酮 $C_{\max}$ 為約 1800 ng/dL 至約 2500 ng/dL; 該群中約 5%或更少的對象的血清睪固酮 $C_{\max}$ 高於 2500 ng/dL。

實施例

【0142】 以下實施例係供更清楚了解本發明某些具體例而提供，並非作為限制。

實施例 1 – 睪固酮酯組合物

● 【0143】 製備含睪固酮酯之組合物，該睪固酮酯有以下結構：



其中 R 為選自以下群組中之至少 1 者： $-C_{13}H_{25}O$ (十三酸睪固酮酯，T13 睪固酮酯) 及 $-C_{14}H_{27}O$ (十四酸睪固酮酯，T14，T14 睪固酮酯)。要注意：1.68 毫克 (mg) 之 T13 酯或 1.73 mg 之 T14 睪固酮酯等同於 1 mg 睪固酮。

● 【0144】 表 1 與 1A 顯示可用在本發明之具有以上睪固酮酯的組合物之一般組分及其相對的比例。

表 1：

	組合物 (重量%)	
組合物編號	1	2
組分		
十三酸睪固酮酯, (T13)	10-30	-
十四酸睪固酮酯, (T14)	-	10-30
擔體	50-90	50-90
佐劑*	適量 100	適量 100

* 選用

表 1A：表 1 之組合物 1 及 2 之擔體組分

	擔體組分 (重量%)					
組合物編號	1A	1B	1C	2A	2B	2C
擔體組分						
親脂性添加劑 [例如三甘油酯, 親脂性界面活性劑、 生育酚衍生物等]	100	-	5-95	100	-	5-95
親水性添加劑 [例如親水性界面活性劑]	-	100	5-95	-	100	5-95

實施例 2 – 睪固酮酯之比較藥動學探討

【0145】 將一些具有 T13 與 T14 睪固酮酯之本發明之組合物、及含有其他睪固酮酯之組合物，對於人類對象投予作為此酯之單一藥量。於預定時間(例如 t=0, 12, 24,等)採取一系列血液樣本，並使用經確效的 HPLC-MS/MS 分析法分析睪固酮濃度。針對對象的血清計算睪固酮之 C_{max} 、 $C_{avg\ t1-t2}$ 、 T_{max} 及 AUC_{t1-t2} 。將由此等對象獲得的資料實施藥動學及統計學分析。藥動學參數定義如下：

AUC_{t1-t2} : 針對投予的藥物的可測量濃度，依直線梯形法計算時間 t1 (以小時代表)至時間 t2 (以小時代表)在血清濃度對時間曲線下的面積。例如 AUC_{t0-t24} ，代表給藥後時間 0 (零)小時至時間 24 小時，血清對時間曲線下的面積。

C_{max} : 投予藥物的最大測得血清濃度。

$C_{avg\ t1-t2}$: 由 $AUC_{t1-t2} / |t2-t1|$ 獲得之睪固酮平均血清濃度，t 為投藥後時間，以小時代表。

T_{max}: 投予藥物到達最高血漿濃度的時間(以小時代表)。

Mean: Average 值 of measured parameter of all individual subjects.

C_{avg t0-t24}: AUC t_{0-t24} 值除以 24 獲得之睪固酮平均血清濃度。代表於給藥後時間 0 (零)小時至時間 24 小時期間的平均血清睪固酮水平。也應注意:本發明中, C_{avg t0-t24} 也簡單記載為“C_{avg}”。

C_{avg t0-t12}: AUC t_{0-t12} 值除以 12 獲得之睪固酮平均血清濃度。代表於給藥後時間 0 (零)小時至時間 12 小時期間的平均血清睪固酮水平。

C_{avg t12-t24}: AUC t_{12-t24} 值除以 12 獲得之睪固酮平均血清濃度。代表於給藥後 24 小時期間的後半的平均血清睪固酮水平。即, 給藥後時間 12 小時至時間 24 小時的期間。

【0146】 有些在此指出的組合物的藥動學結果彙整於下表。

實施例 3 – 比較睪固酮酯組合物

【0147】 製備含有表 2 之睪固酮酯的比較睪固酮酯組合物。此組合物依後述實施例 4 製備, 並依實施例 2 敘述之藥動學(PK)程序測試。各組合物 3-7 與餐食一起以單一藥量口服投予投予的 PK 結果, 彙整於表 2A、2B 及 2C。

表 2 :

	組合物 (重量%)				
組合物編號	3	4	5	6	7
組分					
睪固酮十一酯 (T11)	12 - 20 %	-	-	-	-
十二酸睪固酮酯 (T12)	-	12 - 20 %	-	-	-
十三酸睪固酮酯 (T13)	-	-	12 - 20 %	-	-
十四酸睪固酮酯 (T14)	-	-	-	12 - 20 %	-

棕櫚酸單固酮酯 (T16)	-	-	-	-	12 - 20 %
親脂性添加劑 (例如親脂性界面活性劑)	55 - 70 %	55 - 70 %	55 - 70 %	55 - 70 %	55 - 70 %
親水性添加劑 (例如親水性界面活性劑)	12 - 20 %	12 - 20 %	12 - 20 %	12 - 20 %	12 - 20 %
佐劑	適量	適量	適量	適量	適量

表 2A： 比較血清單固酮(T)藥動學結果

	血清 T 藥動學結果						
組合物編號	1A, 1B, 1C	2A, 2B, 2C	3	4	5	6	7
PK 參數 [單位]							
T 等同藥量之 C _{max} / mg 平均範圍[ng/dL/mg]	2.9 – 4.5	1.4 – 2.8	6.0 – 20.0	5- 18	3.2 – 4.1	1.6 – 2.6	0.8 – 1.3
T 等同藥量之 C _{avg t0-t24} / mg 平均範圍[ng/dL/mg]	1.5 – 2.2	1.2 – 1.8	2.8 – 3.5	2.4 – 2.6	1.7 – 2.1	1.4 – 1.7	<1
C _{avg t12-t24} 平均範圍，以平均 C _{avg t0-t24h} 之%代表	35-70	35-70	25-34	27-33	40 – 60	38 – 62	>70
給藥後維持血清 T> 300 ng/dL 之時間(小時)	12 -20	12 -20	8 -10	8 -11	14 – 18	13 - 18	< 4
平均 C _{avg t0-t12} 對平均 C _{avg t12-t24} 之比	1: 0.7 – 1: 1.5	1: 0.7 – 1: 1.5	1: 0.4	1:0.6	1: 1.1	1: 0.8	--
平均 AUC _{inf} / mg T 等同藥量 ng*h/dL	43.3 – 59.0	43.3 – 59.0	80.1	59.9	45.8 – 58.5	44.2 – 56.5	< 30

【0148】 表 2 之組合物可配方為膠囊或錠劑劑型。且各劑型可配方為含有約 100 mg 至約 400 mg 之該全部酯。比如，用於藥動學研究的表 2 的組合物可以配方為如同實施例 4 所述製造的膠囊劑型。針對表 2 中之組合物，每日總單固酮酯投藥量為 420 至 1250 mg。具體而言，組合物 1A、1B、1C 及 5 之投予係使每日投予的全部十三酸單固酮酯為約 420 mg 至約 850 mg。同樣地，組合物 2A、

2B、2C 及 6 之投予係使每日投予的全部十四酸睪固酮酯為約 525mg 至約 1250 mg。

【0149】 組合物 7 包含棕櫚酸睪固酮酯，顯示不佳的生體可用率，而組合物 3 及 4 各含有 T11 與 T12 睪固酮酯，比起組合物 7 及含 T13 睪固酮酯之組合物(1A、1B、1C 及 5)及含 T14 睪固酮酯之組合物(2A、2B、2C 及 6)，生體可用率較好。應注意:含 T13 與 T14 睪固酮酯之組合物為生體可用，能獲得所望之每給藥 mg T 等價物之血清睪固酮平均 $C_{avg\ t0-t24}$ 在 1.2 ng/dL/mg 至約 2.2 ng/dL/mg 的範圍。再者，不像此組合物 3 與 4 會提供持續 8-11 小時之血清 T 水平在 > 300 ng/dL，含有 T13 與 T14 睪固酮酯之組合物維持顯著較長時間(12-20 小時)血清 T 水平在 > 300 ng/dL。可從表 2A 證實，含有相當長鏈睪固酮酯 (T-棕櫚酸酯)之組合物 7，於實用的每日 350 mg T 等價物的藥量時，獲得顯著較短的性腺機能旺盛的血清 T 水平的持續時間。可能是因其非常高的親脂性及非常低的生體可用率。

【0150】 再者，組合物 3 與 4 (各含 T11 及 T12 睪固酮酯)相較於組合物 7 有更好的生體可用性，但較高生體可用率潛在地會造成較高 C_{max} 值以及其他的不利。含 T13 與 T14 睪固酮酯之此組合物有充分生體可用性使得獲得所望的每 mg T 等價物藥量的血清睪固酮平均 $C_{avg\ t0-t24}$ 為約 1.2 ng/dL/mg 至約 2.2 ng/dL/mg 的範圍，每 mg T 等價物藥量的平均 C_{max} 為約 1.4 of 4.5 ng/dL/mg 之範圍。此變化能夠進行病患親善的給藥方案 (較少的每日總 T 等價物藥量、24 小時期間內較低頻率的投予，及每次給藥較少數目的劑量單位)。

【0151】 再者，如表 2A 可見，相對於組合物 3 與 4 (各含有低親脂性酯 T11 及 T12)，含有脂平衡的酯 T13 或 T14 的組合物 1A、1B、1C、5、2A、2B、

2C 及 6，有足夠的生體可用性，且能提供較長持續的血清 T 水平，其能獲得血清 T $C_{avg\ t0-t12}/C_{avg\ t12-t24}$ 比為所望的 1:0.7 至 1:1.5 間的範圍，且能獲得的血清 T 水平為使 $C_{avg\ t12-t24}$ 落在 $C_{avg\ t0-t24}$ 之 35%至 70%以內。

【0152】 下表 2B 顯示將組合物 3-7 連同餐食對於對象投予的比較模擬例:24 小時期間內每日 2 次(約每 12 小時)連續投予 2 次，或 48 小時期間內每日投予 1 次。具體而言，表 2B 顯示對象的血清睪固酮在 300 ng/dL 以下的持續時間(於 24 小時期間內)。

表 2B：每日 2 次投予組合物 3-7 後之血清睪固酮 PK 參數

組合物編號	在 24 小時期間內於 300 ng/dL 以下的時間(以小時代表)	
	每日投予 1 次	每日投予 2 次
3	12-14	8-9
4	9 – 12	8-9
5	5 – 7	1- 3.4
6	3 – 7	0.5 - 3.4

【0153】 同樣地，表 2C 顯示對於至少 12 名的對象群的各對象於餐食中每日投予 1 次或 2 次組合物 3 至 7 的血清睪固酮 PK 參數的比較穩定狀態模擬例(在每日投予至少 7 天後達到)。

表 2C：每日投予組合物 3-7 後達到的穩定狀態血清睪固酮 PK 參數

組合物編號	每日投予 1 次 (例如間隔 24 小時)		每日投予 2 次 (例如間隔 12 小時)	
	T 濃度< 300 ng/dL 之平均時間	群組中之血清 T <300 ng/dL 大於 7.0 小時的病患數的百分比	T 濃度 < 300 ng/dL 之平均時間	群組中之血清 T < 300 ng/dL 大於 3.5 小時的病患數的百分比
3	8 – 14 h	>80	4.0 – 7.5 h	>50
4	8 – 10 h	>70	3 – 5.5 h	>50

5	4 – 7 h	<50	0.5 – 3.5 h	<20
6	3.5 – 7 h	<40	0.3 – 2.2 h	<20

【0154】 由表 2B 與 2C 之藥動學結果可知，組合物 5 (含 T13 睪固酮酯) 及 6 (含 T14 睪固酮酯)，比起組合物 3 及 4 (各含低親脂性睪固酮酯 T11 與 T12)，有更明確的好處，且特別是當每日投予 1 次持續至少 7 天，針對維持大部分病患 (群中之病患數目的百分比) 在 24 小時期間沒有多於 7 小時滑落到性腺功能減退水平 (<300 ng/dL)。同樣地含 T13 與 T14 睪固酮酯之本發明組合物，當每日投予 2 次持續至少 7 天，針對維持大部分病患 (群中之病患數目的百分比) 在 24 小時期間沒有多於 3.5 小時滑落到性腺功能減退水平 (<300 ng/dL)。

表 2D：本發明之 T13 與 T14 之組合物的獨特的藥量範圍

組合物編號	以 mg T 等價物代表的藥量或藥量範圍	血清 T 藥動學		
		C _{avg} 0-24h ng/dL	C _{avg} 12-24h ng/dL	C _{max} ng/dL
5	220	<300	<300	<1500
	250-600	>300	>300	<1500
	750	>300	>300-	>1500
6	220	<300	<300	<1500
	300-700	>300	>300	<1500
	750	>300	>300	>1500
3	350-750	>300	<300	>1500
	200-340	>300	<300	>1500
7	250	<300	>300	<1500

【0155】 如表 2D，不像非脂平衡的睪固酮酯 (例如 T11 與 T16) 的組合物，此獨特的脂平衡的 T13 與 T14 睪固酮酯的組合物以每日藥量範圍約 250 mg 至

700 mg T 等價物，作為持續作用有用於治療性腺功能低下。換言之，此獨特的脂平衡的 T13 與 T14 睪固酮酯，以每日藥量範圍約 420 mg 至約 1250 mg 之該酯有用於治療性腺功能低下。

表 2E：睪固酮藥動學結果彙整

組合物編號	每 mg T 之平均 T C _{avg} t0-t24 [ng/dL/mg]之範圍	每 mg T 之平均 T C _{max} per [ng/dL/mg]之範圍
3	2.8 至 3.5	6.0 至 20.0
4	2.4 至 2.6	5 至 18
5	1.5 至 2.2	2.9 至 4.5
6	1.2 至 1.8	1.4 至 2.8
7	<1	0.8 至 1.3

【0156】 表 2E 顯示:不像組合物 7 (T16 睪固酮酯)為低血清 C_{max} 之不良生體利用性，組合物 3 (T11 睪固酮酯)與(T12 睪固酮酯)在血清中以較高 C_{max} 提供較快速 T 的出現，此含 T13 與 T14 睪固酮酯之組合物 5 與 6 分別以足夠的生體可用性的血清中 T 出現速率獲致所望之更安全的每 mg T 等價物的平均 C_{max}，此藥量介於 1.4 ng/dL/mg 至 4.5 ng/dL/mg。

實施例 4—含 T13 與 T14 睪固酮酯之組合物

【0157】 含 T13 與 T14 睪固酮酯之組合物例，依表 4 與之 5 組分製備。

表 4：本發明組合物

	組合物 (重量%)					
組合物編號	8	9	10	11	12	13
組分						
T 13 或 T14 睪固酮酯	12- 20	14-26	12-20	10- 30	15-22	18-26
親脂性添加劑	50 - 80	55-80	55-80	50 - 80	55 - 70	60 - 80

[例如親脂性界面活性劑]						
親水性添加劑 [例如親水性界面活性劑]	2 - 30	< 5	>20	2-20	5 - 15	2 - 7
佐劑	適量	適量	適量	適量	適量	適量

【0158】 表 4 揭示之組合物可藉由將所要量的親脂性添加劑與親水性添加劑稱量在已加熱至 $70\pm 10^{\circ}\text{C}$ 附夾套的混合槽並且溫和混合。將所望量的藥物於攪拌下加到已含熔融之添加劑混合物的容器中。將已混好的組合物繼續攪拌直到藥物均勻分散在熔融的添加物混合物中。將獲得之均勻混合物填入明膠膠囊成預定重量，獲得膠囊劑型，各含約 100 mg 至 400 mg 睪固酮酯。也要注意：表 4 之組合物可以配方為錠劑劑型。再者，各錠劑劑型可以配方為含有 T13 或 T14 酯合計約 100 mg 至約 1000 mg。

【0159】 例如於表 4 配方為膠囊劑型之組合物，每日投予之睪固酮酯總藥量為 420 mg 至 1250 mg。具體而言，當該組合物含有十三酸睪固酮酯，則投予之藥量為約 420 mg 至約 850 mg。同樣地，當該組合物含有十四酸睪固酮酯，投予之每日睪固酮酯總藥量為約 525mg 至約 1250 mg。再者，組合物 8 至 13 或其劑型，當以單一劑量對於人類對象投予時，能提供 $C_{\text{avg } 0-24\text{h}}$ 之 35%至 70%之平均血清睪固酮 $C_{\text{avg } 12-24\text{h}}$ 。雖然組合物 8 至 13 係例示親脂性界面活性劑 (例如 HLB <10)作為該親脂性添加劑，但應注意：也可以使用其他親脂性添加劑，例如脂肪酸甘油酯 (單甘油酯、二甘油酯、生育酚、生育酚、生育酚衍生物或混合物)、三甘油酯及其組合。

【0160】 如此的親脂性添加劑可包括但不限於脂肪酸($\text{C}_6\text{-C}_{22}$ 脂肪酸，如：油酸、亞麻油酸、棕櫚酸、肉豆蔻酸); 三甘油酯 (如蓖麻油、玉米油、棕櫚油、

椰子油、氫化蓖麻油、黃豆油等); 脂肪酸之單、二、三甘油酯或其組合(如單油酸甘油酯 [Maisine 35-1®]、辛酸及癸酸之單、二甘油酯[Capmul MCM®] 單亞麻油酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯); 脂肪酸之 PG 酯(丙二醇單月桂酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯)、多甘油脂肪酸(聚甘油-3 油酸酯、聚甘油-6 二油酸酯); 醇油酯交換產物(例如 PEG-6 玉米油、PEG-6 杏仁核油、PEG-4 辛酸/癸酸三甘油酯、PEG-20 山梨糖醇酐單硬脂酸酯); 醇脂肪酸酯(肉豆蔻酸異丙酯); 山梨糖醇酐脂肪酸酯(山梨糖醇酐單油酸酯)、親脂性固醇界面活性劑, 例如膽固醇、麥固醇、植物固醇(例如 Henkel 出品之 GENEROL 系列)、PEG-5 黃豆固醇(例如 Nikko 出品之 Nikkol BPS-S)、PEG-10 黃豆固醇(例如 Nikko 出品之 Nikkol BPS-10)、PEG-20 黃豆固醇(例如 Nikko 出品之 Nikkol BPS-20)。

【0161】 同樣地, 當組合物含有親水性添加劑, 可為親水性添加劑或 1 或更多種 HLB>10 之親水性界面活性劑。該選用的親水性界面活性劑可包括但不限於醇油酯交換產物(例如 PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯、月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯); 聚氧乙烯氫化蔬菜油(例如 PEG-40 氫化蓖麻油); 聚氧乙烯 蔬菜油(例如 PEG-35 蓖麻油); 離子性界面活性劑(例如月桂酸硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉); 聚乙二醇脂肪酸酯; 聚乙二醇脂肪酸單及二酯混合物; 及聚山梨醇酯 80。親水性固醇界面活性劑, 例如羊毛固醇 PEG-24 膽固醇醚(例如 Solulan C-24, Amerchol)、PEG-30 黃豆固醇(例如 Nikko 出品之 Nikkol BPS-30)、PEG-25 植物固醇(例如 Nikko 出品之 Nikkol BPSH-25)、PEG-30 膽固醇(例如 Nikko 出品之 Nikkol DHC)可用作為親水性界面活性劑。

【0162】 佐劑可為醫藥助劑、處理助劑、填劑、黏結劑、香味劑、pH 調

整劑、凝膠聚合物、pH 敏感性聚合物、緩衝劑、增黏劑、固化劑等。例如包括但不限定於甘油; 丙二醇; 聚乙二醇(例如 PEG 300、6000、8000 或 20000); 芳香族酯 (例如苯甲酸苯甲酯); 抗氧化劑(抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯、生育酚); 酸; 鹼; 鹽; 緩衝液; 醯胺; 山梨醇; 纖維素; 纖維素酯; 環糊精; 二氧化矽; 吡咯烷酮; 聚乙烯醇; 固醇及固醇衍生物; 生育酚; 生育酚酯; 生育酚聚乙二醇衍生物; 矽酮油; 二甲基矽油(simethicone); 蠟; 蟲膠; 石蠟; 及其混合物。

表 5：本發明之脂平衡的睪固酮酯的代表性組合物

組合物編號	組合物 (重量%)		
	14	15	16
組分			
T13 或 T14 睪固酮酯	12- 30	15-25	10-22
親脂性界面活性劑 (例如單亞麻油酸甘油酯)	55-80	50-80	55-80
親水性界面活性劑 (聚氧基氫化蓖麻油)	0-20	0-20	0-20
醇 (例如乙醇)	> 10	0	<10
三甘油酯 (例如蓖麻油)	-	-	<50
佐劑*	適量	適量	適量

*選用

【0163】 表 5 所示之本發明代表性組合物的該親脂性添加劑、親水性添加劑、佐劑可以類似於表 4 所述之組合物。也要注意:組合物 14 至 16 可以配製成膠囊或錠劑劑型。再者各劑型可配方為含有共計約 100 mg 至約 400 mg 之該酯。比如，該組合物 14 至 16 可以依實施例 4 所述製備成膠囊劑型。

【0164】 組合物 14 至 16 或其劑型，當單次投予至人類對象群時，能提供平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 之 35%至 70%的平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 。全部表 4 及 5 之代表性組合物或劑型，當與餐食一起以單次藥量投予時，每 mg T 等價物

之平均血清 T $C_{avg\ t0-t24}$ 落於約 1.2 至 2.2 ng/dL/mg T 的範圍內; 每 mg T 等價物之平均血清 T C_{max} 落於約 1.4 至約 1.5 ng/dL/mg T 之範圍內; 平均血清 T $C_{avg\ t12-t24}$ 介於平均血清 T $C_{avg\ t0-t24}$ 之約 35 至約 70% 之間。每日投予之睪固酮酯總藥量可為約 420 至約 1250 mg。具體而言, 當組合物含有十三酸睪固酮酯, 投藥量為約 420 mg 至約 850 mg。同樣地, 當組合物含有十四酸睪固酮酯, 每日睪固酮酯總投藥量為約 525mg 至約 1250 mg。

實施例 5—臨床試驗

【0165】 以下係為了本發明之獨特的 T13 與 T14 睪固酮酯的組合物設計的早期臨床試驗的概要。

對象群體：一群年齡為 18-65 歲的男性，於早晨至少分開 1 小時的 2 次測定的血清睪固酮水平 <300 ng/dL

治療群

治療 A: 每日 1 次與餐食一起投予起始藥量 250 mg T 等價物之組合物 5 之劑型

治療 B: 每日 1 次與餐食一起投予起始藥量 325 mg T 等價物之組合物 6 之劑型

治療 C: 每日 2 次與餐食一起投予起始藥量 150 mg T 等價物之組合物 5 之劑型
(分開 12 小時, 每日總藥量為 300 mg T 等價物)

治療 D: 每日 2 次與餐食一起投予起始藥量 175mg T 等價物之組合物 6 之劑型
(分開 12 小時, 每日總藥量為 350 mg T 等價物)

治療 E: 每日 1 次與餐食一起投予起始藥量 250mg T 等價物之組合物 3 之劑型

治療 F: 每日 1 次與餐食一起投予起始藥量 450mg T 等價物之組合物 7 之劑型

【0166】 於給藥後 3 及/或 7 週，可依據血清睪固酮濃度，藉由上下調整給藥量來調整分析每日睪固酮酯藥量，至多為起始或先前的每日藥量的 50%。在第 84 天，將從對象抽取的多個血液樣本用在決定 PK 參數。

【0167】 為了評估本發明不同組合物的效能，實施群組回應者分析(group responder analyses);即，估算有 90% CI 之 C_{avg} 落在 300-1000 ng/dL 內之對象數及 $C_{max} < 1500$ 、 C_{max} 介於 1800-2500 之對象之百分比、 $C_{max} > 2500$ ng/dL 之對象之百分比。下表 3 顯示:此研究期望的結果、及有效及安全的睪固酮療法的準則。

表 3：對於所望之回應者群%之 PK 參數的群組回應者分析

依血清 T 水平之參數	準則	治療群中之回應者百分比					
		A	B	C	D	E	F
C_{avg} 300-1140 ng/dL	≥ 75%	75-100	75-100	75-100	75-100	100	62
$C_{max} \leq 1500$ ng/dL	≥ 85 %	85-100	85-100	85-100	85-100	60	100 %
$1800 < C_{max} < 2500$ ng/dL	≤ 5 %	0-5	0-5	0-5	0-5	5-10	0-5
$C_{max} > 2500$ ng/dL	0%	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2	0

【0168】 依據從 4 組治療的藥動學資料獲得之群組回應者分析，和餐食一起以起始藥量 250 mg T 等價物 (420 mg T13 睪固酮酯)每日投予 1 次含 T13 睪固酮酯之組合物 5 劑型，或以起始藥量 150 mg T 等價物每日投予 2 次，分開約 12 小時(每日投藥總量 300 mg T 等價物，或約 505 mg T13 睪固酮酯)，能提供安全且有效的睪固酮替代療法。同樣地，和餐食一起以起始藥量 325mg T 等價物(約 758 mg T14 睪固酮酯)每日投予 1 次含 T14 睪固酮酯之組合物 6 劑型，或以起始藥量 175mg T 等價物每日投予 2 次，分開約 12 小時(每日投藥總量 350 mg T 等價物，或約 625 mg T14 睪固酮酯)，能提供安全且有效的睪固酮替代療法。而，

針對病患親善的給藥方案，組合物 3 未符合安全性的可接受的回應者準則(血清 TC_{max})，組合物 7(含 T16 鞣固酮酯)不符合有效性的可接受的回應者準則(血清 TC_{avg})，原因分別是由於該酯之低或高親脂性。

實施例 6 - 各種鞣固酮酯於各種親脂性添加劑中的溶解性

【0169】 測定鞣固酮酯(十一酸酯、十二酸酯、十三酸酯及十四酸酯)在各種親脂性添加劑中的溶解性，親脂性添加劑例如長鏈三甘油酯(例如蓖麻油)、長鏈脂肪酸(例如油酸)、單、二甘油酯(例如單及二亞麻油酸甘油酯)。該實驗係藉由在室溫振盪加入的過量的各 T 酯到該親脂性添加劑直到達平衡。於平衡時，將樣本離心並將上清使用各酯的標準品以 HPLC 分析。鞣固酮酯的溶解性，定義為：於 1 克溶液中溶解的酯 mg 數。於表 1、2、3 分別以酯(脂肪鏈長)之親脂性的函數呈現於油酸、單/二亞麻油酸甘油酯、及蓖麻油中之溶解性。

【0170】 從溶解性結果可知：十三酸鞣固酮酯(T13)與十四酸鞣固酮酯(T14)，由於比起十一酸酯(T11)有較高 $ClogP$ ，而有未預期的不成比例的低溶解性。故要使含 T13 與 T14 之藥物能完全溶解的劑型，為了能提供足夠藥量以達到治療效果，須要顯著多量的藥量單位。該獨特的 T13 與 T14 鞣固酮酯的較低溶解性，難以將供 T 療法之含此等酯之組合物配製成完全溶解的高藥物負載量。

實施例 7 - 含 T13 與 T14 酯之組合物之獨特的有效藥量範圍

【0171】 表 6 顯示：從早先討論的 PK 結果估算的群組回應者分析，每日投藥量(以 mg T 等價物代表)的期待效果及含 T13 與 T14 鞣固酮酯之組合物之給藥方案。

表 6：至少 90 天治療後，T13 與 T14 睪固酮酯之劑型的比較藥量效果

T-酯 (組合物編號)	mg T 等價物起始總 藥量 (± 調整 mg T 等 價物之藥量)*	給藥頻率	為 C _{ave t0-t24} (ng/dL) 之 回 應者百分比	為 C _{max} (ng/dL)之回應者百分比		
			300-1140	(1500	1800- 2500	> 2500
T13 (組合物 5)	300 (± 50)	QD	100	100	0-5	0-1
	350 (± 100)	BID	100	100	0-5	0-1
	1000 (± 200)	QD 或 BID	100	0	20-30	60-80
	100 (± 50)	QD 或 BID	50-65	100	0-5	0-1
T14 (組合物 6)	325 (± 75)	QD	100	100	0-5	0-1
	375 (± 125)	BID	100	100	0-5	0
	1200 (± 200)	QD 或 BID	100	0	15-30	60-85
	100 (± 50)	QD 或 BID	30 – 50	100	0-5	0-1

* (+) 代表上調藥量或(-)代表下調藥量

QD = 每日 1 次(約每 24 小時)

BID = 每日 2 次 (約每 12 小時)

【0172】 依據以上藥動學資料的群組反應者分析，含有含 T13 酯之組合物的劑型，當每日起始藥量 250- 510-mg T 等價物且和標準美式餐食一起服藥時，能成功獲得安全且有效的睪固酮替代療法。同樣地，含有含 T14 酯之組合物的劑型，當每日起始藥量 300 mg 至 750 mg T 等價物且和標準美式餐食一起服藥時，能成功獲得安全且有效的睪固酮替代療法。針對組合物 5 及 6，每日投予之 T13 或 T14 睪固酮酯總藥量範圍為 420 至 1250 mg。具體而言，十三酸睪固酮酯每日總投藥量為約 420 mg 至約 850 mg，十四酸睪固酮酯每日總投藥量為約 525 mg 至約 1250 mg。

實施例 8 –製成膠囊劑型之含 T13 與 T14 之組合物

表 7：

	組合物 (重量%)					
組合物編號	17	18	19	20	21	22
組分						
十三酸單固酮酯	10 – 30	10- 30			10-30	
十四酸單固酮酯	-		10- 30	10-30	-	10-30
親脂性添加劑 [例如 HLB <10 之界面活性劑，例如脂肪酸之單或二或三甘油酯]	55-80	55-80	50-80	55-80	55-80	55-80
親水性添加劑 (例如 HLB >10 之界面活性劑，例如 cremophor RH40)	0-20	0-20	0-20	0-20	0-20	0-20
佐劑	適量	適量	適量	適量	適量	適量
	血清 T 藥動學結果					
PK 參數						
以 T 等價物代表的每日藥量	250- 400	250 – 500	300-500	300-500	250- 400	300-500
於體溫未溶於親脂性添加劑之 T 酯百分比	0	>12	0	>12	>40	>20
於 20°C 未溶於親脂性添加劑之 T 酯百分比	0	>15	0	>10	>50	>25
膠囊數 /每日 T 藥量	4-5	3-7	5-6	3-6	1-3	2-4
平均血清 T $C_{avg\ t0-t24}$ / mg T 等價物 [ng/dL/mg]	1.65	1.2-2.2	1.34	1.2-2.2	1.86	1.52

【0173】 亦要注意:組合物 17 至 22 可配製成膠囊或錠劑劑型。再者各膠囊劑型可配製成含有約 100 mg 至約 400 mg 之該酯。比如，組合物 17 至 22 可以配方為如同實施例 4 所述製造的膠囊劑型。針對組合物 17-22，每日總酯投藥量為 420 至 1250 mg。具體而言，針對組合物 17、18 及 21，每日 T13 單固酮酯總投藥量為約 420 mg 至約 850。然後，要注意:不像組合物 17 是沒有“不溶之”酯，組合物 18 與 21 在每次投藥須要較少藥量單位。再者，針對組合物 19、20 及 22，

每日 T14 睪固酮酯總投藥量為約 525 mg 至約 1250 mg。然後，要注意：不像組合物 19 是沒有“不溶之”酯，組合物 18 及 21 在每次投藥須要較少藥量單位。

【0174】 表 7 顯示：若脂平衡之酯未溶離或未溶解的部分愈高，當以 T13 與 T14 睪固酮酯治療男性性腺功能低下時須要投予以達到所望血清睪固酮水平的每日劑型單位(例如膠囊)數越少。要注意：為了對於性腺功能減退對象提供每日約 420 mg – 850 mg T13 睪固酮酯之總藥量，不要多於 4 個口服劑型單位；更佳是，每日不要投予多於 2 個口服劑型單位。同樣地，為了對於性腺功能減退對象提供每日約 525 mg – 1250 mg T14 睪固酮酯之總藥量，不要多於 6 個口服劑型單位；更佳是，每日不要投予多於 3 個口服劑型單位。

【0175】 組合物 18 至 22 可製備成該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑的量為親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比大於 2:1。更具體而言，親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比可大於 2.5:1。再者，親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比可大於 3.5:1。又，親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比可大於 6.5:1。

【0176】 組合物 18 至 22 可製備成親水性界面活性劑為總擔體之 20 重量%或更多。組合物 18 至 22 可製備成親水性界面活性劑為總擔體之 5 重量%或更少。表 7 所示之本發明代表性組合物之該親脂性添加劑、親水性添加劑及佐劑，可類似於表 4 所述之組合物。藥動學(PK)評估程序已於實施例 2 記載。表 7A 彙整對於一群例如性腺功能減退男性對象群，與餐食一起以口服單次給藥、2 次連續給藥後、或穩定狀態時，組合物 18、20-22 或其相關膠囊劑型之 PK 結果。

表 7A：以單次藥量投予組合物 18 及 20-22 後之血清 T 藥動學

PK 參數	結果
平均 C_{max} / mgT 等價物藥量之範圍 [ng/dL/mg]	1.4 – 4.5
平均 $C_{avg\ t0-t24}$ / mg T 等價物藥量之範圍 [ng/dL/mg]	1.2 – 2.2
$C_{avg\ t12-t24}$ 之範圍，以 $C_{avg\ t0-t24}$ 的百分比表示	35-70
給藥後血清 T > 300 ng/dL 的持續時間	12 至 24 小時

表 7B：連續 2 次投藥組合物 18 及 20-22 後之血清 T 藥動學

PK 參數	結果
在 48 小時期間內連續投藥 2 次、分開 24 小時(每日 1 次)後，T 濃度在 300 ng/dL 以下的時間	2 至 7 小時
在 24 小時期間內連續投藥 2 次、分開 12 小時(每日 2 次)後，T 濃度在 300 ng/dL 以下的時間	0.5 至 3.5 小時

表 7C：於對於至少 12 名對象之群連續投藥組合物 18 及 20-22 至少 7 天後，

穩定狀態血清 T 藥動學

PK 參數	結果
每日 1 次投藥後，T 濃度為 300 ng/dL 以下的時間	3.5 – 6.5 小時
每日 1 次投藥後，血清 T < 300 ng/dL 的時間多於 7 小時的病患百分比	< 50 %
每日 2 次投藥後，T 濃度為 300 ng/dL 以下的時間	0.3 至 3.5 小時
每日 2 次投藥後，血清 T < 300 ng/dL 的時間多於 7 小時的病患百分比	< 20 %

【0177】 值得注意:不像組合物 17 及 19，組合物 18、20、21 及 22 中之
鞣固酮酯未完全溶離或溶解於組合物或其劑型。再者，當與餐食一起以單次投

予至人類對象時，組合物 18、20、21、22 能使血清 T 平均 $C_{avg\ t0-t24}$ /mg T 等價物為 1.2 至 2.2 ng/dL/mg 的範圍。此外，組合物 18、20、21 及 22 可容許病患親善的給藥方案，比如每次投藥較少藥量單位。

實施例 9 – 其他的含 T13 與 T14 的組合物

【0178】 於一些具體例，本發明組合物可更包含其他睪固酮酯。包括額外睪固酮酯之配方，可見於表 8 及 8A。

表 8：

組合物編號	組合物(重量%)					
	23	24	25	26	27	28
組分						
總睪固酮酯	10- 50					
十三酸睪固酮酯	10-30 %					
十四酸睪固酮酯	10-30 %					
十三酸睪固酮酯 & 十四酸酯	10-30 %					
睪固酮					5-50 %	5-50 %
環戊丙酸睪固酮酯			5-50 %			
丙酸睪固酮酯	5-50 %					
苯基丙酸睪固酮酯	5-50 %					
異癸酸睪固酮酯	5-50 %					5-50 %
癸酸睪固酮酯			5-50 %			
十一酸睪固酮酯				5-50 %		
十二酸睪固酮酯						
醫藥擔體 (見表 7B)	適量	適量	適量	適量	適量	適量

表 8A：表 8 之組合物 23-28 之擔體組分

組合物編號	擔體組分 (重量%)		
	A	B	C
擔體組分			

親脂性添加劑	70-100 %	-	20-80 %
親水性添加劑	-	70-100 %	20-80 %
佐劑	0-30%	0-30%	0-40%

【0179】 表 9 揭示之組合物可依實施例 4 所述製備，且此膠囊填劑組合物以每個劑型例如膠囊為 800 mg 重量的方式提供。

【0180】 將組合物 P、Q、R 及 S 與餐食一起對於對象投予，並依實施例 2 之藥動學(PK)程序測試。對於此 4 種酯的每一個的 PK 研究獲得的資料，針對 C_{max} 與 T_{max} 進行標準化，PK 變化示於圖 4。

表 9：本發明之其他組合物例

組合物, mg (重量%)														LS:
編號	T 酯	藥物	油酸	蓖油	麻	Capmul MCM	Maisine	GDS	醇	Cremophor RH40	Labrasol	Tween 80	佐劑	HS* 之比例
A	T13	160 (20%)	-	-	-	410 (51%)	-	-	-	150 (19%)	-	-	80 (10%)	2.7 :1
B	T14	160 (20%)	-	-	-	410 (51%)	-	-	-	150 (19%)	-	-	80 (10%)	2.7 :1
C	T13	160 (20%)	-	-	-	512 (64%)	-	-	-	-	-	80 (10%)	48 (6%)	6.4 :1
D	T14	144 (18%)	-	-	-	528 (66%)	-	-	-	-	-	80 (10%)	48 (6%)	6.6 :1
E	T13	160 (20%)	-	288 (36%)	-	-	240 (-30%)	-	-	80 (10%)	-	-	32 (4%)	6.6 :1
F	T14	160 (20%)	-	288 (36%)	-	-	240 (-30%)	-	-	80 (10%)	-	-	32 (4%)	6.6 :1
G	T13	200 (25%)	-	-	-	-	600 (75%)	-	-	-	-	-	-	
H	T14	200 (25)	-	-	-	-	540 (67.5)	60 (7.5)	-	-	-	-	-	
I	T13 + T14 (1:1)	200 (25)	-	-	-	-	540 (67.5)	60 (7.5)	-	-	-	-	-	
J	T13 + T14 (1:1)	240 (30%)	-	-	-	-	-	-	-	360 (45%)	200 (25%)	-	-	
K	T13 + T14 (1:1)	240 (30%)	-	-	-	400 (50%)	-	-	-	160 (20%)	-	-	-	2.5 :1
L	T13	280 (35%)	80 (10%)	-	-	-	400 (50%)	-	-	40 (5%)	-	-	-	12 :1
M	T14	280 (35%)	80 (10%)	-	-	-	400 (50%)	-	-	80 (10%)	-	-	-	12:1

組合物, mg (重量%)													LS:	
編號	T 酯	藥物	油酸	蓖油	麻	Capmul MCM	Maisine	GDS	醇	Cremophor RH40	Labrasol	Tween 80	佐劑	HS* 之比例
N	T13	160 (20%)	-	-	-	440 (55%)	-	-	-	200 (25%)	-	-	-	2.2:1
O	T14	160 (20%)	-	-	-	440 (55%)	-	-	-	200 (25%)	-	-	-	2.2:1
P	T13	120 (15%)	-	-	-	-	512 (64%)	-	-	128 (16%)	-	-	40 (5%)	4:1
Q	T14	120 (15%)	-	-	-	-	512 (64%)	-	-	128 (16%)	-	-	40 (5%)	4:1
R	T11	120 (15%)	-	-	-	-	512 (64%)	-	-	128 (16%)	-	-	40 (5%)	4:1
S	T12	120 (15%)	-	-	-	-	512 (64%)	-	-	128 (16%)	-	-	40 (5%)	4:1
T	T13	160 (20%)	-	-	-	520 (65%)	-	-	-	80 (10%)	-	-	40 (5%)	6:1
U	T14	160 (20%)	-	-	-	520 (65%)	-	-	-	80 (10%)	-	-	40 (5%)	6.5:1
V	T13	120 (15%)	-	-	-	500 (62.5%)	-	-	-	-	132 (16.5%)	-	48 (6%)	3.8:1
W	T14	120 (15%)	-	-	-	500 (62.5%)	-	-	-	-	132 (16.5%)	-	48 (6%)	3.8:1
X	T13	144 (23.2%)	-	-	-	440 (71%)	-	-	-	-	-	20 (3.2%)	16 (2.6%)	22:1
Y	T14	144 (23.2%)	-	-	-	440 (71%)	-	-	-	-	-	20 (3.2%)	16 (2.6%)	22:1
Z	T13	140 (17.5%)	-	-	-	240 (30%)	224 (28%)	-	-	72 (9%)	72 (9%)	-	52 (6.5%)	3.2:1
AA	T14	140 (17.5%)	-	-	-	240 (30%)	224 (28%)	-	-	72 (9%)	72 (9%)	-	52 (6.5%)	3.2:1
AB	T13	140 (17.5%)	-	-	-	200 (25%)	212 (26.5%)	-	64 (8%)	68 (8.5%)	64 (8%)	-	52 (6.5%)	3.1:1
AC	T14	140 (17.5%)	-	-	-	200 (25%)	212 (26.5%)	-	64 (8%)	68 (8.5%)	64 (8%)	-	52 (6.5%)	3.1:1
AD	T13	140 (17.5%)	-	-	-	200 (25%)	212 (26.5%)	-	24 (3%)	80 (10%)	80 (10%)	-	64 (8%)	2.6:1
AE	T14	140 (17.5%)	-	-	-	200 (25%)	212 (26.5%)	-	24 (3%)	80 (10%)	80 (10%)	-	64 (8%)	2.6:1
AF	T13	360 (39%)	-	-	-	-	450 (49)	-	-	60 (7)	-	-	50 (5)	7.5:1
AG	T14	360 (39%)	-	-	-	-	450 (49)	-	-	60 (7)	-	-	50 (5)	7.5:1

*LS= 親脂性界面活性劑; HS=親水性界面活性劑

表 10：

組合物編號	組合物(重量%)							
	29	30	31	32	33	34	35	36
組分								
T 13 羧固酮酯	12-30	15	12-30	15	-	-	-	-
T14 羧固酮酯	-	-	-	-	12-30	15	12-30	15

親脂性添加劑 [例如親脂性界面活性劑，例如 Maisine 35-1、Capmul MCM,等]	20-80	40	-	-	20-80	40	-	-
親脂性添加劑 [例如親脂性植物固醇界面活性劑，例如 膽固醇、麥固醇、Generol®、PEG-5 黃豆固醇、PEG-10 黃豆固醇、PEG-20 黃豆固醇...]	20-80	24	50-80	70	20-80	24	50-80	70
親水性添加劑 [例如親水性界面活性劑，比如 Cremophor RH 40, 聚山梨醇酯 80]	0-30	6	-	-	0-30	6	-	-
親水性添加劑 [例如親水性植物固醇界面活性劑，比如羊毛固醇 PEG-24 膽固醇醚、PEG-30 黃豆固醇、PEG-25 植物固醇、PEG-30 膽固醇等]	0-30	10	5-40	10	0-30	10	5-40	10
佐劑[例如 PEG 8000 等]	適量	5	適量	5	適量	5	適量	5
LS:HS*之比例	-	4:1	-	7:1	-	4:1	-	7:1

*LS= 親脂性界面活性劑; HS=親水性界面活性劑

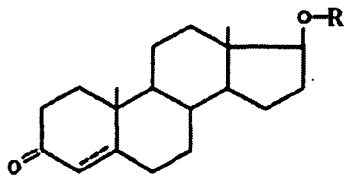
【0181】 表 10 揭示之組合物包含植物固醇作為親脂性及/或親水性界面活性劑，且係依實施例 4 所述製備。此組合物 30、32、34 及 36 可製成膠囊或錠劑之劑型。

【0182】 應了解：上述各種形式的組合物、劑型及/或應用模式僅示用來說明本發明較佳具體例。該技術領域中具有通常知識者在不偏離本發明精神及範圍下可以作各種修飾、替代改變，且附帶的申請專利範圍意欲涵蓋此等修飾及改變。故，雖本發明已參照視為目前最實用及最佳具體例詳細且具體說明，然顯而易見，該技術領域中具有通常知識者可在不悖離在此揭示之本發明原則及概念下進行各種變化，包括但不限於改變大小、材料、外形、形式及操作方式、組合及用途。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種口服醫藥組合物，供投予給須要睪固酮之對象，包含：

具有以下結構的睪固酮酯：



其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，該口服醫藥組合物中可存在該酯之一者或兩者；及

醫藥上可接受之擔體；

其中，當對於人類對象群以單次藥量投予時，此組合物使平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 為平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 之約 35%至約 70%內。

【第2項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中，當對於性腺功能減退男性群以單次藥量投予時，此組合物就投予的每mg 睪固酮等價物，使平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 為約1.2 ng/dL/mg至約2.2 ng/dL/mg。

【第3項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中R為 $-C_{13}H_{25}O$ 。

【第4項】如申請專利範圍第3項之口服醫藥組合物，其中，當對於性腺功能減退男性群以單次藥量投予時，此組合物就投予的每mg 睪固酮等價物，使平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 為至少1.5 ng/dL/mg且低於約2.2 ng/dL/mg。

【第5項】如申請專利範圍第3項之口服醫藥組合物，其中，當對於性腺功能減退男性群以單次藥量投予時，此組合物就投予的每mg 睪固酮等價物，使平均血清睪固酮 C_{max} 為約2.9 ng/dL/mg至約4.5 ng/dL/mg。

【第6項】如申請專利範圍第3項之口服醫藥組合物，其中，每日藥量為約420 mg至約850 mg 睪固酮酯。

【第7項】如申請專利範圍第6項之口服醫藥組合物，其中，當對於性腺功能減退男性群以單次藥量投予時，此組合物就投予的每mg 睪固酮等價物，使平均血清睪固酮C_{max}為約1.4 ng/dL/mg至約2.8 ng/dL/mg。

【第8項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中，該組合物配製為膠囊劑型以供基於單一單位或多單位投藥而提供每日睪固酮酯約420 mg至約1250 mg之藥量。

【第9項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中，該醫藥上可接受之擔體包括親脂性添加劑。

【第10項】如申請專利範圍第9項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性添加劑包含總擔體之至少約50重量%。

【第11項】如申請專利範圍第9項之口服醫藥組合物，其中，該睪固酮酯於20°C未完全溶離於該親脂性添加劑。

【第12項】如申請專利範圍第9項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性添加劑係選自於由以下所構成之群組:親脂性界面活性劑、三甘油酯、生育酚、生育酚衍生物，及其組合。

【第13項】如申請專利範圍第12項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性添加劑為親脂性界面活性劑，且該親脂性界面活性劑含量為總擔體之至少約50重量%。

【第14項】如申請專利範圍第13項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性界面活性劑係選自於由以下所構成之群組:單亞麻油酸甘油酯、辛酸與癸酸之單及二甘油酯、單油酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、PEG-6 玉米油、PEG-6 杏仁油、

PEG-6杏仁核油、親脂性聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、丙二醇單辛酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、油酸、亞麻油酸、植物固醇、植物固醇脂肪酸酯，及其混合物。

【第15項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中，該醫藥上可接受之擔體包括親水性添加劑。

【第16項】如申請專利範圍第15項之口服醫藥組合物，其中，該親水性添加劑為親水性界面活性劑。

【第17項】如申請專利範圍第16項之口服醫藥組合物，其中，該親水性界面活性劑係選自於由以下所構成之群組：PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯、月桂鹽基聚乙二醇-32 甘油酯、硬脂鹽基聚乙二醇甘油酯、PEG-40氫化蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、月桂基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉、聚乙二醇脂肪酸單及二酯混合物、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、聚乙二醇1000 生育酚琥珀酸酯、植物固醇、植物固醇脂肪酸酯、及其混合物。

【第18項】如申請專利範圍第16項之口服醫藥組合物，更包含親脂性界面活性劑。

【第19項】如申請專利範圍第18項之口服醫藥組合物，其中，該鞣固酮酯不溶於此組合物。

【第20項】如申請專利範圍第18項之口服醫藥組合物，其中，該鞣固酮酯於30°C不溶於此組合物。

【第21項】如申請專利範圍第18項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比大於2:1。

【第22項】如申請專利範圍第18項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比大於2.5:1。

【第23項】如申請專利範圍第18項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比大於3.5:1。

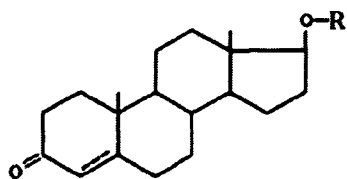
【第24項】如申請專利範圍第18項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比為至少6.5:1。

【第25項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中，該組合物配製為膠囊或錠劑。

【第26項】如申請專利範圍第1項之口服醫藥組合物，其中，該組合物配製為供每日1次或每日2次與餐食一起投予。

【第27項】一種膠囊劑型，係供口服投予睪固酮酯，包含一組合物，
該組合物包含：

(a) 約100 mg至約400 mg之至少1種具有以下結構的睪固酮酯



其中 R 爲 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，且該組合物中可存在此酯中之一者或兩者；及

(b) 至少 1 種親脂性添加劑，該甾固酮酯於約人體體溫下不完全溶離於該至少 1 種親脂性添加劑。

【第28項】如申請專利範圍第27項之膠囊劑型，其中，該至少1種親脂性添加劑係選自於由以下所構成之群組：親脂性界面活性劑、三甘油酯、生育酚、生育酚衍生物，及其混合物。

【第29項】如申請專利範圍第28項之膠囊劑型，其中，該至少1種親脂性添加劑爲親脂性界面活性劑。

【第30項】如申請專利範圍第29項之膠囊劑型，其中，該至少1種親脂性界面活性劑係選自於由以下構成之群組：單亞麻油酸甘油酯、辛酸與癸酸之單及二甘油酯、單油酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、PEG-6 玉米油、PEG-6 杏仁油、PEG-6 杏仁核油、親脂性聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、丙二醇單辛酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、油酸、亞麻油酸、植物固醇、植物固醇脂肪酸酯，及其混合物。

【第31項】如申請專利範圍第29項之膠囊劑型，其中，該親脂性界面活性劑含量爲該組合物之至少50重量%。

【第32項】如申請專利範圍第29項之膠囊劑型，其中，該組合物更包含親水性添加劑。

【第33項】如申請專利範圍第32項之膠囊劑型，其中，該親水性添加劑為親水性界面活性劑。

【第34項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該親水性界面活性劑係選自於由以下所構成之群組：PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯、月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、PEG-40 氫化蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、月桂基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉、聚乙二醇脂肪酸單及二酯混合物、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、聚乙二醇1000 生育酚琥珀酸酯、植物固醇、植物固醇脂肪酸酯、及其混合物。

【第35項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該鞣固酮酯不溶於該組合物。

【第36項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑在該組合物中之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比大於2.5:1。

【第37項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑在該組合物中之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比大於3.5:1。

【第38項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑在該組合物中之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比為至少6.5:1。

【第39項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該親脂性界面活性劑與親水性界面活性劑在該組合物中之含量為：親脂性界面活性劑之量(重量%)對親水性界面活性劑之量(重量%)之比為約2:1或或更大。

【第40項】如申請專利範圍第33項之膠囊劑型，其中，該親脂性界面活性劑之含量為該組合物之至少約50重量%。

【第41項】如申請專利範圍第27項之膠囊劑型，其中，該膠囊可對於性腺功能減退男性人類對象投予以提供每日睪固酮酯藥量為約420 mg 至1250之該睪固酮酯。

【第42項】如申請專利範圍第41項之膠囊劑型，其中，當對於人類對象群以單次藥量投予時，該膠囊使平均血清睪固酮 $C_{avg\ t12-t24}$ 為平均血清睪固酮 $C_{avg\ t0-t24}$ 之約35%至約70%內。

【第43項】如申請專利範圍第41項之膠囊劑型，其中，當對於人類對象在24小時期間內分開約12小時連續投藥2次時，此對象在24小時期間內血清睪固酮濃度落在300 ng/dL以下的時間不長於7小時。

【第44項】如申請專利範圍第41項之膠囊劑型，其中，當對於人類對象在48小時期間內分開約24小時連續投藥2次時，此對象在48小時期間內血清睪固酮濃度落在300 ng/dL以下的時間不長於14小時。

【第45項】如申請專利範圍第41項之膠囊劑型，其中，當對於至少12名對象之群中的每名對象連續每日投藥1次至少達84天，群中之50%或更少對象中的穩定狀態血清睪固酮濃度每日落於300 ng/dL以下的時間長於7小時。

【第46項】如申請專利範圍第41項之膠囊劑型，其中，當對於至少12名對象之群中的每名對象連續每日投藥2次至少達84天，群中之少於20%之對象中的穩定狀態血清睪固酮濃度每日落於300 ng/dL以下的時間長於3.5小時。

【第47項】如申請專利範圍第41項之膠囊劑型，其中，當對於至少12名性腺功能減退男性群中的每名對象連續每日投藥1次或2次至少達84天，

該膠囊使群中至少75%之對象之穩定狀態血清睪固酮 C_{avg} 為300 ng/dL 至1100 ng/dL，且滿足至少以下其中之一：

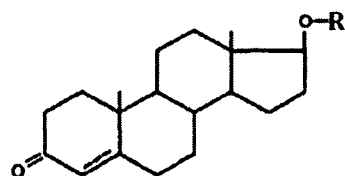
群中至少85%之對象之血清睪固酮 C_{max} 低於1500 ng/dL；

群中20%或更少之對象之血清睪固酮 C_{max} 為約1800 ng/dL至約2500 ng/dL；及

群中約1%或更少之對象之血清睪固酮 C_{max} 大於2500 ng/dL。

【第48項】一種口服醫藥組合物，供對於須要睪固酮療法之對象投予，包含：

具有以下結構之睪固酮酯：



其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，該口服醫藥組合物中可存在該酯之一者或兩者；及

醫藥上可接受之擔體；

其中，當投予足以提供每日藥量420 mg至約1250 mg 之該睪固酮酯的該組合物之量給至少12 名性腺功能減退男性群中的各對象達至少84天時，群中的50%或更少的對象在穩定狀態下每日血清睪固酮濃度落在300 ng/dL以下的時間長於7小時。

【第49項】如申請專利範圍第48項之口服醫藥組合物，其中，該醫藥上可接受之擔體包括親脂性添加劑。

【第50項】如申請專利範圍第49項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性添加劑係選自於由以下所構成之群組：親脂性界面活性劑、三甘油酯、及其組合。

【第51項】如申請專利範圍第49項之口服醫藥組合物，其中，該睪固酮酯於人體體溫下不完全溶離於該親脂性添加劑。

【第52項】如申請專利範圍第49項之口服醫藥組合物，其中，該親脂性添加劑為親脂性界面活性劑，且該親脂性界面活性劑之含量為該擔體之至少50重量%。

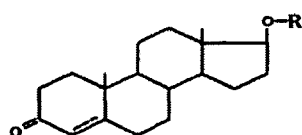
【第53項】如申請專利範圍第52項之口服醫藥組合物，其中，該組合物更包含親水性添加劑。

【第54項】如申請專利範圍第53項之口服醫藥組合物，其中，該親水性添加劑為親水性界面活性劑。

【第55項】如申請專利範圍第54項之口服醫藥組合物，其中，該睪固酮酯不溶於該組合物。

【第56項】一種治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，包含：

對於人類對象投予一組合物，該組合物包含具有以下結構的睪固酮酯及醫藥上可接受之擔體；



其中 R 為 $-C_{13}H_{25}O$ 或 $-C_{14}H_{27}O$ ，該組合物中可存在該酯中之一者或兩者；

當對於對象群單次投予時，此組合物使平均血清睪固酮 $C_{avg\ 12-24\ h}$ 為平均血清睪固酮 $C_{avg\ 0-24h}$ 之約 35%至約 70%內。

【第57項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該對象為性腺功能減退男性，且每日投予之睪固酮酯總藥量為約420 mg至約1250 mg。

【第58項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，此組合物當連續以每日1次投予給至少12名對象之群中的各對象達至少84天時，群中的50%或更少的對象的穩定狀態血清睪固酮濃度每日落在300 ng/dL以下的時間長於7小時。

【第59項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，當對於人類對象在24小時期間內分開約12小時連續投藥2次時，此對象在24小時期間內血清睪固酮濃度落在300 ng/dL以下的時間不長於7小時。

【第60項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，當對於人類對象在48小時期間內分開約24小時連續投藥2次時，此對象在48小時期間內血清睪固酮濃度落在300 ng/dL以下的時間不長於14小時。

【第61項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該組合物當對於至少12名對象之群中的每名對象連續每日投藥2次至少達84天，群中的少於20%之對象中的狀態血清睪固酮濃度每日落於300 ng/dL以下的時間長於3.5小時。

【第62項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該投藥係與餐食一起。

【第63項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，R為-C₁₃H₂₅O，且當對於性腺功能減退男性群中的各對象連續每日投藥1次達至少84天的期間，每日睪固酮酯總投藥量為約420 mg至850 mg時，該投藥使少於50%之性腺功能減退男性每日穩定狀態血清睪固酮 <300 ng/dL的時間多於7小時。

【第64項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，R爲-C₁₃H₂₅O，且當以420 mg至850 mg之睪固酮酯的每日藥量對於性腺功能減退男性群中的各對象連續每日投藥1次達至少84天的期間時，該投藥使該群中至少75%之性腺功能減退男性之血清睪固酮 C_{avg} 爲約300ng/dL至約1100 ng/dL，且滿足以下至少一者：

該群中至少85%之對象的血清睪固酮 C_{max} 低於1500 ng/dL；

該群中10%或更少對象之血清睪固酮 C_{max} 爲約1800 ng/dL至約2500 ng/dL；

該群中約5%或更少對象之血清睪固酮 C_{max} 高於2500 ng/dL。

【第65項】如申請專利範圍第56項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該醫藥上可接受之擔體包括親脂性添加劑。

【第66項】如申請專利範圍第65項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該親脂性添加劑含量爲總擔體之至少50重量%。

【第67項】如申請專利範圍第65項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該親脂性添加劑係選自於由以下所構成之群組：親脂性界面活性劑、三甘油酯、生育酚、生育酚衍生物及其組合。

【第68項】如申請專利範圍第65項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該睪固酮酯於人體體溫下不完全溶離於該親脂性添加劑。

【第69項】如申請專利範圍第67項之治療須要睪固酮療法之人類對象的方法，其中，該親脂性添加劑爲親脂性界面活性劑。

【發明圖式】

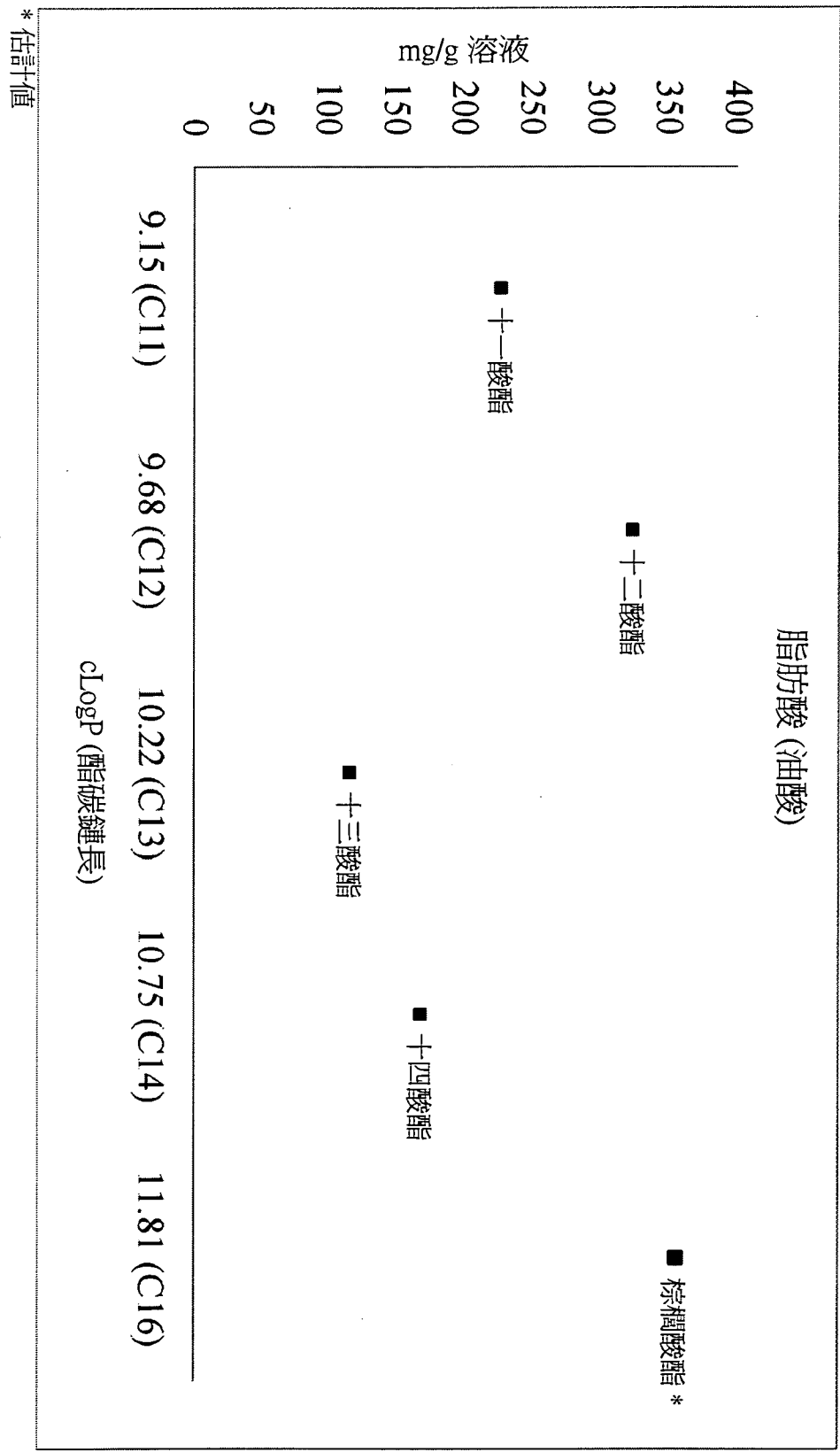


圖 1

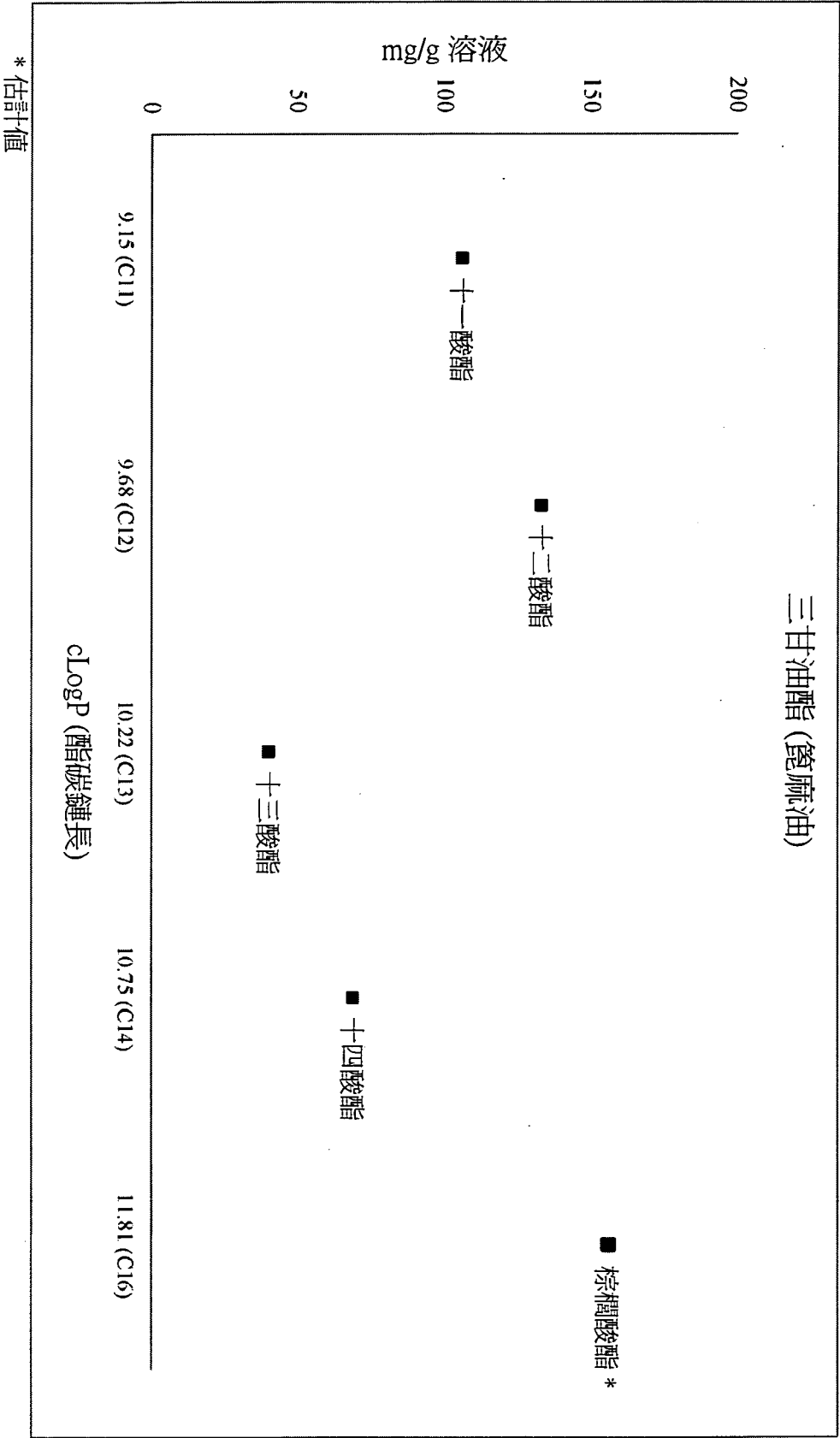


圖 2

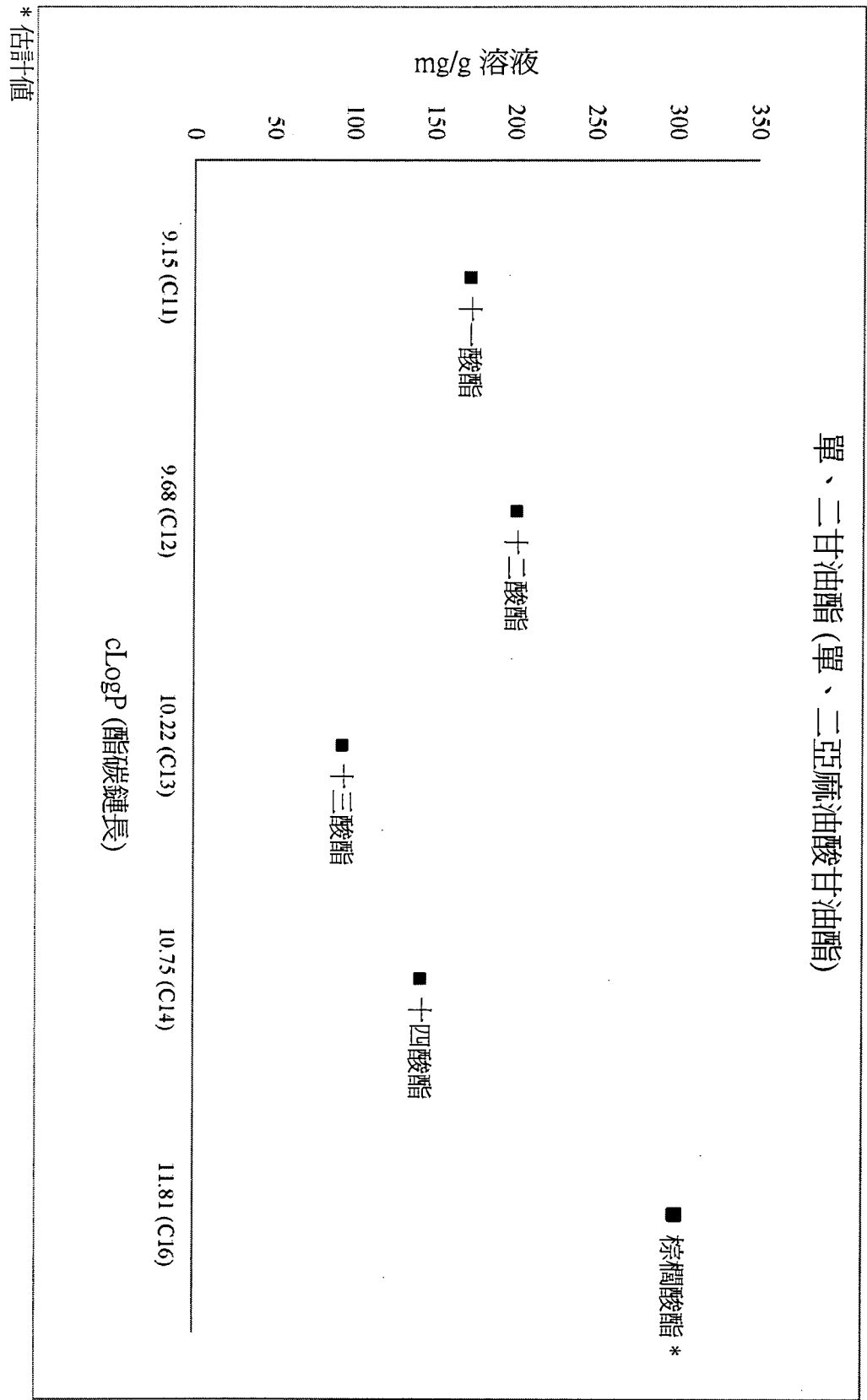


圖 3

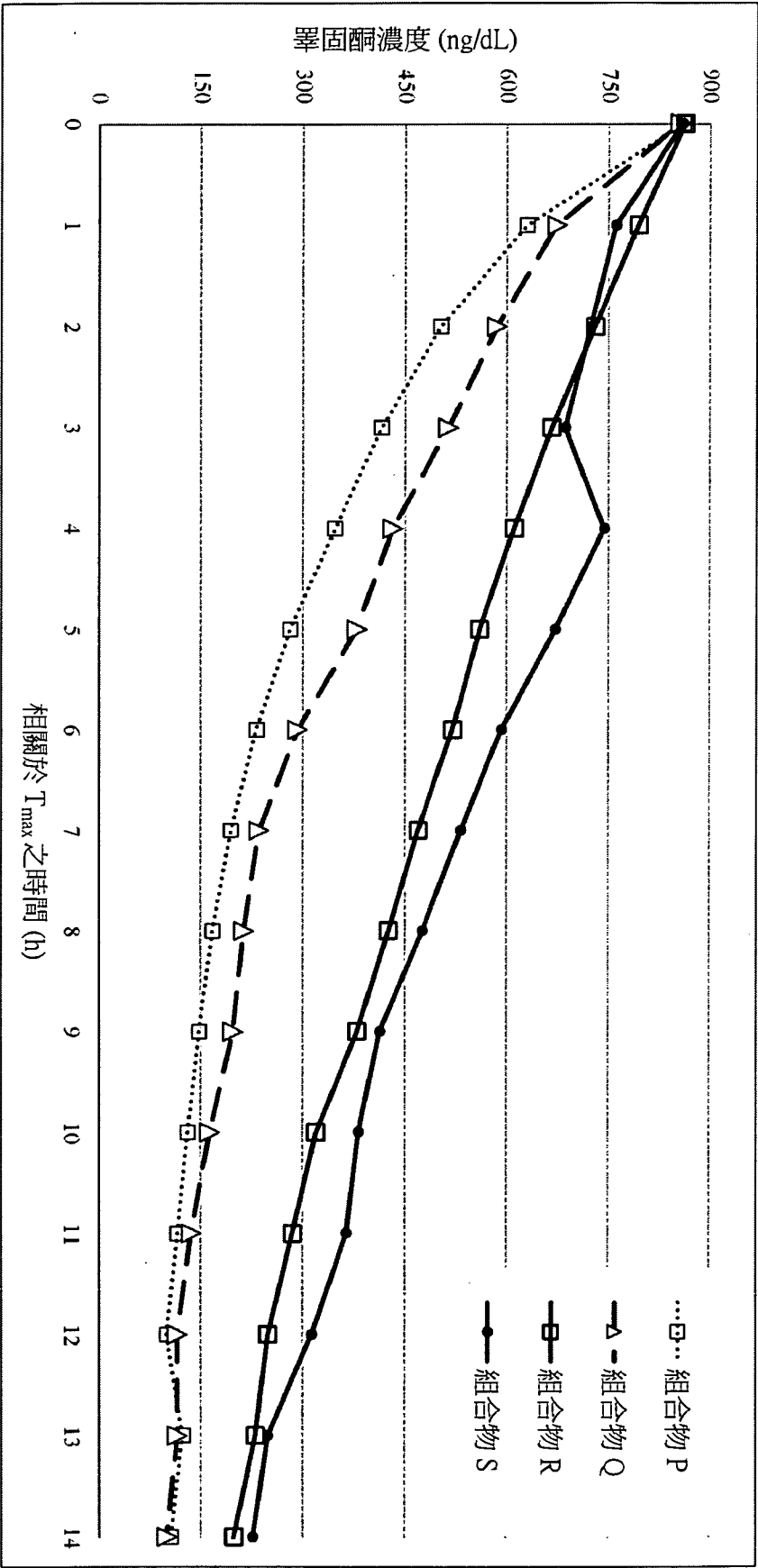


圖 4