



(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 I664982 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：106138648

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K31/568 (2006.01)

A61P5/26 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/09 美國

61/644,996

(71)申請人：西方健康科學大學(美國) WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES (US)
美國

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：貝塔傑利 古魯 V BETAGERI, GURU V. (US)；席魯柯特 拉瑪錢德朗
THIRUCOTE, RAMACHANDRAN (US)；卡達吉 維然 G KADAJI, VEERAN
GOWDA (IN)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

EP 1457208A1

WO 2006/062506A1

WO 2008/114274A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：28 共 124 頁

(54)名稱

前體脂質體羣固酮調配物

PROLIPOSOMAL TESTOSTERONE FORMULATIONS

(57)摘要

揭示新穎的羣固酮調配物，其中羣固酮併入至磷脂質/膽固醇系統內來生產一種前體脂質體粉末分散劑。本發明的前體脂質體粉末分散劑可以調配與藥學上可接受的賦形劑一起來形成藥學組成物。揭示腸塗覆的口服羣固酮劑量形式，其為羣固酮補充治療法之治療方法。

Novel testosterone formulations are disclosed where testosterone is incorporated into a phospholipid/cholesterol system to produce a proliposomal powder dispersion. The proliposomal powder dispersions of the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable excipients to form pharmaceutical compositions. Enterically coated oral dosage forms are disclosed as are methods of treatment for testosterone replacement therapy.

指定代表圖：

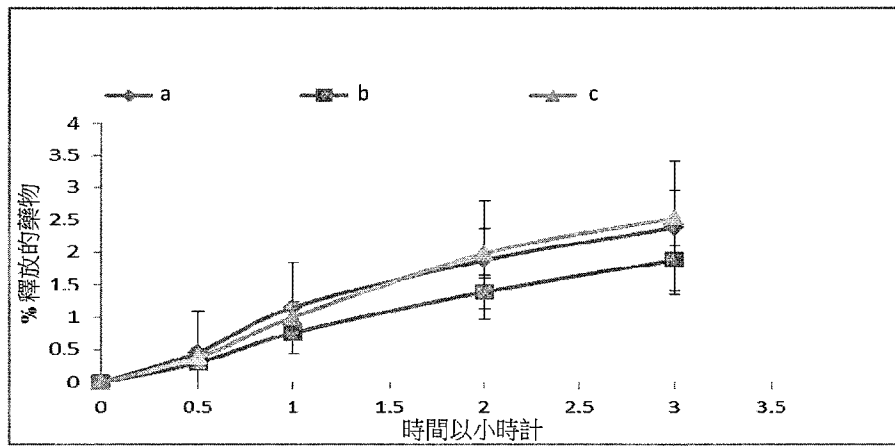


圖 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

前體脂質體睪固酮調配物

PROLIPOSOMAL TESTOSTERONE FORMULATIONS

【技術領域】

相關申請案之交叉引述

[0001]此申請案主張於2012年5月09日提申之美國申請案序號第61/644,996號的優先權與利益，且於此含括其之揭示以作為參考資料。

發明領域

[0002]本文揭示了用於遞送睪固酮的前體脂質體藥學調配物，其增加睪固酮的溶解度和生體可用率(bioavailability)。

【先前技術】

發明背景

[0003]睪固酮為一種BCS第II類藥物。除非另有指示，術語「睪固酮」意指化學上與人體產生的睪固酮，亦即，“天然的”、或“內源性”睪固酮完全相同的睪固酮。睪固酮可以從天然的來源單離或是由商業合成方法所製造。

【發明內容】

發明概要

[0004]於某些具體例中，本文揭示了前體脂質體粉末分散劑，其包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷

脂質。於一些具體例中，(a)和(b)係以範圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1和1:2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。於一些具體例中，(a)和(b)係以範圍由大約1:大約0.05至大約1:大約0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由大約1:大約1和大約1:大約2.5的(a):((b) + (c))的重量比存在。

[0005]於某些具體例中，本文揭示了藥學組成物，其包含：(a)本文所說明的前體脂質體粉末分散劑，以及(b)至少一種藥學上可接受的賦形劑。

[0006]於某些具體例中，本文揭示了包含一種藥學組成物之口服劑量形式。於一些具體例中，該口服劑量形式為錠劑或膠囊，其包含：(a)本文所說明的前體脂質體粉末分散劑，以及(b)至少一種藥學上可接受的賦形劑。於一些具體例中，該錠劑或膠囊係塗覆以一種延遲釋放的塗層(例如，一種腸塗層)。於一些具體例中，該錠劑或膠囊係塗覆以一種腸塗層。

[0007]於某些具體例中，本文揭示了具有禁食的藥物動力學廓型(fasting pharmacokinetic profile)之口服睪固酮劑量形式，其係特徵在於攝取該劑量形式之後大約五小時、範圍落在由大約350至大約950 ng/dL的睪固酮之睪固酮的平均血漿濃度。前述的平均血漿濃度可任擇地報告為於攝取之後五小時、範圍落在由大約4至大約7 ng/dL/mg的睪固酮。於一些具體例中，該禁食的藥物動力學廓型係特徵在於攝取該劑量形式之後大約五小時、範圍落在由大約350至

大約950 ng/dL的睪固酮之睪固酮的平均血漿濃度。

[0008]於某些具體例中，本文揭示了睪固酮補充治療法之方法，其包含本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑、本文所說明的藥學組成物，或是本文所說明的劑量形式至需要其之個體。於是，本文揭示了治療需要睪固酮療法的個體之方法，其包含投藥治療有效量之本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑、本文所揭示的藥學組成物，或本文所揭示的劑量形式至該個體的步驟。

【圖式簡單說明】

[0009]圖1舉例說明：(a)尚未儲存的；(b)於室溫下儲存歷時三個月；以及(c)於30°C下儲存歷時三個月，之經包封的未塗覆PLF-C2之活體外睪固酮溶解廓型。見比較實施例2。

[0010]圖2舉例說明來自未塗覆的PLF-C2和PLF-C4膠囊(其等係使用不同比率的DPMG對EtOH：水溶劑溶液來製備的)、根據於pH 6.80的PBS下執行之溶解研究的睪固酮的活體外釋放廓型。見比較實施例2。

[0011]圖3舉例說明在口服投藥PLF-C1懸浮液和未經調配的對照睪固酮懸浮液至未禁食的大鼠以後、在時間期間之平均血漿睪固酮的濃度。見比較實施例3。

[0012]圖4舉例說明在口服投藥PLF-C2懸浮液和PLF-C3懸浮液至禁食的大鼠以後、在時間期間之平均血漿睪固酮的濃度。見比較實施例3。

[0013]圖5舉例說明：(a)PLF-C5；(b)PLF-C5加上

Avicel® PH101；(c)PLF-C5加上Avicel® PH101和Explotab®崩解劑(disintegrant)；(d)水合的PLF-C2；(e)PLF-C6；以及(f)冷凍乾燥的PLF-C5之活體外鞣固酮溶解廓型。見比較實施例4和表3。

[0014]圖6舉例說明在：(a)HCl緩衝液pH 1.2；(b)醋酸鹽緩衝液pH 4.5；(c)磷酸鹽緩衝液pH 6.8；以及(d)磷酸鹽緩衝液7.4之內72小時之後鞣固酮的溶解度。見實施例1。

[0015]圖7舉例說明在37 °C下下列經包封的調配物溶解於pH 6.80的PBS內以後之鞣固酮(T)溶解度：F1(60%T，32% DSPC，和8%膽固醇)；F2(60%T，36% DSPC，和4%膽固醇)；F3(60%T，40% DSPC，和0%膽固醇)；F4(50%T，40% DSPC，和10%膽固醇)；F5(50%T，45% DSPC，和5%膽固醇)；F6(50%T，50% DSPC，和0%膽固醇)；F7(40%T，48% DSPC，和12%膽固醇)；F8(40%T，54% DSPC，和9%膽固醇)；以及F9(40%T，60% DSPC，和0%膽固醇)。見實施例1和表4。

[0016]圖8舉例說明在溶解：(a)未經調配的鞣固酮於0.5% SLS內；(b)未經調配的鞣固酮於1% SLS內；(c)未經調配的鞣固酮於2% SLS內；(d)PLF-2於0.5% SLS內；(e)PLF-2於1% SLS內；以及(f)PLF-2於2% SLS內以後之鞣固酮溶解度。見實施例3。

[0017]圖9舉例說明：(a)尚未儲存的；(b)於室溫下儲存歷時三個月；或是(c)於30°C下儲存歷時三個月的經包封之腸塗覆的(enterically-coated)PLF-1之活體外鞣固酮溶解廓

型。見實施例4。

[0018]圖10舉例說明在口服投藥下列至雄性禁食的大鼠以後、在時間期間之平均血漿睪固酮的濃度：(a)300 mg/kg(睪固酮/大鼠重量)之未經調配的睪固酮；(b)包含300 mg/kg的睪固酮之PLF-2；(c)包含150 mg/kg的睪固酮之PLF-2；以及(d)包含300 mg/kg的睪固酮之PLF-4。見實施例5。

[0019]圖11舉例說明在口服投藥下列至雄性禁食的大鼠以後、在時間期間之平均血漿睪固酮的濃度：a)300 mg/kg(睪固酮/大鼠重量)之未經調配的睪固酮；(b)31 mg/kg(睪固酮/大鼠重量)之未經調配的睪固酮；(c)包含31 mg/kg的睪固酮之PLF-2；(d)包含15.5 mg/kg的睪固酮之PLF-2；以及(e)包含7.75 mg/kg的睪固酮之PLF-2。見實施例5。

[0020]圖12舉例說明下列調配物之活體外睪固酮溶解廓型：(a)經包封的PLF-5加上Avicel® PH 101和1% Explotab®崩解劑；(b)成錠的(tableted)PLF-5加上Avicel® PH 101、SD乳糖、硬脂酸Mg；及1% Explotab®崩解劑；(c)成錠的PLF-5加上Avicel® PH 101、硬脂酸Mg；及5% Explotab®崩解劑；以及(d)粉末的PLF-5加上Avicel® PH 101、硬脂酸Mg；及5% Explotab®崩解劑。見實施例6。

[0021]圖13舉例說明下列成錠的調配物之活體外睪固酮溶解廓型：(a)PLF-6加上Avicel® PH 101、硬脂酸Mg；及Explotab®崩解劑；(b)PLF-6加上20% Pearlitol®、Avicel® PH

102、硬脂酸Mg；及Explotab[®]崩解劑；(c) PLF-6加上10% Pearlit[®]、Avicel[®] PH 102、硬脂酸Mg；及Explotab[®]崩解劑；(d) PLF-7加上Avicel[®] PH 102、硬脂酸Mg；及Explotab[®]崩解劑；以及(e) PLF-6加上Avicel[®] PH 101、硬脂酸Mg；及Explotab[®]崩解劑。溶解於(e)之內係於第II型設備以75 rpm來執行，而不是如同(a)-(d)一樣於50 rpm進行。見實施例7。

[0022] 圖14舉例說明下列調配物之活體外鞣固酮溶解廓型：(a)經包封的PLF-2加上Avicel[®] PH 101；(b)成錠的PLF-6加上Avicel[®] PH 101、硬脂酸Mg；及Explotab[®]崩解劑；以及(c)PLF-8(未經調配的鞣固酮對照)。見實施例8和表9。

[0023] 圖15舉例說明下列經包封的調配物之活體外鞣固酮溶解廓型：(a)PLF-9加上Avicel[®] PH 102(1:2)；(b)PLF-9加上Avicel[®] PH 102(1:0.5)；(c)PLF-9加上Avicel[®] PH 102(1:1)；(d)PLF-9加上Avicel[®] PH 102(1:0.6)；以及(e)PLF-9加上Avicel[®] PH 102(1:0.6)和Explotab[®]崩解劑。見實施例9和表10。

[0024] 圖16舉例說明下列經包封的調配物之活體外鞣固酮溶解廓型以及溶解介質內之SLS的百分比：(a)PLF-11加上Avicel[®] PH 102溶解於1% SLS內；(b)PLF-11加上Avicel[®] PH 102溶解於2% SLS內；(c)PLF-12加上Avicel[®] PH 102和Explotab[®]崩解劑溶解於0.5% SLS內；以及(d)PLF-12加上Avicel[®] PH 102和Explotab[®]崩解劑溶解於1% SLS內。見實施例10和表11。

[0025]圖17舉例說明下列經包封的調配物之活體外單層固酮溶解廓型：(a)PLF-16加上Avicel[®] PH 102和Explotab[®]崩解劑；(b)PLF-17加上Avicel[®] PH 102和Explotab[®]崩解劑；(c)PLF-18加上SMCC和Explotab[®]崩解劑；(d)PLF-19加上DCP和Explotab[®]崩解劑；(e)PLF-20加上Avicel[®] PH 102和Explotab[®]崩解劑；(f)PLF-21加上SMCC和Explotab[®]崩解劑；以及(g)PLF-22加上DCP和Explotab[®]崩解劑。見實施例12和表13。

[0026]圖18舉例說明經包封的(a)PLF 24(安慰劑)腸塗覆的以及(b)包含單層固酮之腸塗覆的PLF 25之活體外單層固酮溶解廓型。見實施例13和表14。

[0027]圖19舉例說明下列經包封的調配物之活體外單層固酮溶解廓型：(a)腸塗覆的PLF-26；(b)腸塗覆的PLF-27；以及(c)未塗覆的PLF-29。見實施例14和表18。

[0028]圖20舉例說明於表20內列出的調配物穿過單層Caco-2細胞所釋放的單層固酮之運輸。見實施例15B和表20。

[0029]圖21舉例說明如實施例16的藥物動力學研究中所說明的、在口服投藥120 mg或240 mg的單層固酮以後、從有性腺低能症的人類病人得到的時間期間內之人類體內單層固酮的平均血漿濃度。單層固酮(T)的濃度為了基線而調整。在投藥下列後、於顯示的時間判定血漿單層固酮的濃度：(a)在禁食條件下120 mg的T；(b)在禁食條件下240 mg的T；(c)於饋飼(fed)條件下120 mg的T；以及(d)於饋飼條件下240 mg的T。

[0030] 圖22舉例說明在口服投藥已經如表20中提供的一樣來調配之120 mg或240 mg的睪固酮以後、從有性腺低能症的人類病人得到的時間期間內之睪固酮代謝物DHT的平均血漿濃度。血漿DHT的濃度為了基線而調整。在投藥下列後、於顯示的時間判定血漿DHT的濃度：(a)在禁食條件下120 mg經調配的T；(b)在禁食條件下240 mg經調配的T；(c)於饋飼條件下120 mg經調配的T；以及(d)於饋飼條件下240 mg經調配的T。

[0031] 圖23舉例說明在接受每日二次、口服投藥120 mg或240 mg經調配的睪固酮(T)後歷時一天(D1)及十五天(D15)的時間期間、於有性腺低能症的人類主體體內之平均血漿睪固酮的濃度(24 h廓型)。使用來獲得資料的120 mg的劑量形式係說明於實施例18中。240 mg的劑量係藉由投藥兩個120 mg的劑量來給予。

[0032] 圖24舉例說明在投藥每日二次、和本文之實施例18中說明的劑量形式一樣的120 mg睪固酮劑量之15天長的治療攝生法、於第一個24小時的期間、有性腺低能症的人類主體之每二小時之平均血漿睪固酮(T)的濃度。

[0033] 圖25舉例說明在投藥每日二次本文之實施例18中說明的240 mg睪固酮前體脂質體劑量形式之15天長的治療攝生法、於第一個24小時的期間、有性腺低能症的人類主體之每二小時之平均血漿睪固酮(T)的濃度。

[0034] 圖26舉例說明在口服投藥已經依據實施例18中說明的前體脂質體睪固酮劑量形式之組成物和製備方法所

調配的(a)安慰劑，(b) 120 mg，(c) 600 mg，或(d) 1200 mg 的睪固酮之後，第一天的24小時期間於小獵犬體內之平均血漿睪固酮的濃度。

[0035]圖27舉例說明在口服投藥已經依據實施例18中說明的前體脂質體睪固酮劑量形式之組成物和製備方法所調配的(a)安慰劑，(b) 120 mg，(c) 600 mg，或(d) 1200 mg 的睪固酮之後，第57天的24小時期間於小獵犬體內之平均血漿睪固酮的濃度。

[0036]圖28舉例說明在口服投藥已經依據實施例18中說明的前體脂質體睪固酮劑量形式之組成物和製備方法所調配的(a)安慰劑，(b) 120 mg，(c) 600 mg，或(d) 1200 mg 的睪固酮之後，第91天的24小時期間於小獵犬體內之平均血漿睪固酮的濃度。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

睪固酮和睪固酮缺乏

[0037]於某些具體例中，本文揭示了治療睪固酮缺乏的組成物和方法。於某些具體例中，本文進一步揭示了用於治療特徵在於睪固酮缺乏的疾病、障礙，或病況之方法和組成物。一些情況(包括老化、使用雄激素耗乏治療法用於治療前列腺癌，或是遺傳的異常)可能導致異常低位準的睪固酮(亦即，睪固酮缺乏)。男人體內與睪固酮缺乏相關聯的後果包括，但不限於，增加的脂肪量(fat mass)、減少的肌肉量和肌力、性機能異常，以及骨質疏鬆症。睪固酮

缺乏亦可能與各種各樣的代謝和心血管的病況之發展相關聯的。

[0038]隨著人變老，其身體內的睪固酮的量漸漸地減退。此自然的減退在30歲之後開始以及持續終生。低睪固酮位準之其他的原因包括，但不限於：睪丸的損傷、感染，或喪失；癌症的化學療法或輻射治療；遺傳的異常，例如：克氏症候群(Klinefelter's syndrome) (額外的X染色體)；血色素沉著症(身體內太多的鐵)；腦垂體之機能異常(一種腦內生產許多重要的激素之腺體)；發炎性疾病，例如類肉瘤病(一種造成肺臟發炎之病況)；用藥，尤其為使用來治療前列腺癌的激素和皮質類固醇藥物；慢性病；慢性腎衰竭；肝硬化；壓力；酒精中毒；肥胖(尤其是腹部)；以及先天性的病況，例如卡爾門氏症(Kallman's Syndrome)。

[0039]男性的性腺低能症，或是睪固酮缺乏症候群(TDS)，起因於睪丸沒做不到生產適當的雄激素。病人有低的循環睪固酮組合以臨床的症狀，例如疲勞、勃起機能異常，以及身體組成的改變。原因可以為原發性的(遺傳的異常，克氏症候群)或是繼發性的(下視丘或腦垂體內之缺損)，但是通常以相同的症狀學來呈現。在年老的病人方面，年老男性之雄激素缺乏(ADAM)為繼發性的性腺低能症之重要的原因，因為睪固酮位準在40歲之後進行性地減退。性腺低能的病人不僅於性功能和身體組成上有變化，而且還於認知和代謝上有變化。不論病原學，症狀的性腺低能的病人以及實驗室數值上有臨床上顯著的變化之性腺

低能的病人二者均為治療的候選者。於此等男人之激素的補充治療法的目標是要恢復激素位準至正常的範圍以及要減輕暗示激素缺乏的症狀。此可以以各種各樣的方式完成，雖然最常見使用睪固酮補充治療法(TRT)。於某些具體例中，本文揭示了用於治療性腺低能症之前體脂質體粉末分散劑，其包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，其中(a)和(b)係以範圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1.0和1:2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。於某些具體例中，本文進一步揭示了治療於需要其之個體體內的性腺低能症之方法，其包含投藥一種前體脂質體粉末分散劑至該個體，該前體脂質體粉末分散劑包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，其中(a)和(b)係以範圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1.0和1:2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。

[0040]克氏症候群，(47XXY，或是XXY症候群)為人類的男性具有一個額外的X染色體之一種病況。於人類，47XXY為男性最常見的性染色體非整倍體性以及由存在額外的染色體所造成之第二個最常見的病況。該症候群之身體的性狀，如果有的話在青春期開始之後變得更明顯。主要的效應包括性腺低能症以及降低的生育力。各種各樣其他的身體和行為學的差異以及問題為常見的，然而嚴重性為多變的且許多的XXY男孩幾乎沒有可偵測的症狀。不是所有的XXY男孩和男人發展出克氏症候群的症狀。遺傳變

異為不可逆的。睪固酮治療對於渴望更男性化的外表和特性之一些個體為一個選項。於某些具體例中，本文揭示了用於治療克氏症候群的前體脂質體粉末分散劑，其包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，其中(a)和(b)係以範圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1和1:2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。於某些具體例中，本文進一步揭示了用於治療於需要其之個體體內的克氏症候群之方法，其包含投藥該個體一種前體脂質體粉末分散劑，該前體脂質體粉末分散劑包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，其中(a)和(b)係以範圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1.0和1:2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。

[0041]其他的內源性睪固酮位準不足的疾病或病況包括，但不限於，勃起機能異常、自發性的促性腺素缺乏(idiopathic gonadotropin deficiency)、腫瘤造成的腦垂體下視丘(pituitary hypothalamus)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、硬化、腎臟衰竭、AIDS、類肉瘤病、卡爾門氏症、雄性激素受體缺損、5- α 還原酶缺乏、肌強直性營養不良、隱睪症、腮腺炎性睪丸炎(mumps orchitis)、老化、可孕的去睪者症候群(fertile eunuch syndrome)，以及腦垂體障礙。於某些具體例中，本文揭示了用於治療內源性睪固酮位準不足的疾病、障礙，或病況之前體脂質體粉末分散劑，其包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，其中(a)和(b)係以範

圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1和1:2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。於某些具體例中，本文進一步揭示了用於治療內源性睪固酮位準不足的疾病、障礙，或病況之方法，其包含投藥一種前體脂質體粉末分散劑至需要其之個體體內，該前體脂質體粉末分散劑包含：(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，其中(a)和(b)係以範圍由1:0.05至1:0.30的(a):(b)重量比存在以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1:1和1: 2.5的(a):((b) + (c))重量比存在。於前面提及的任一具體例中，該內源性睪固酮位準不足的疾病、障礙，或病況為勃起機能異常、自發性的促性腺素缺乏、腫瘤造成的腦垂體下視丘損傷、骨質疏鬆症、糖尿病、慢性心臟衰竭、化學療法、血色素沉著症、硬化、腎臟衰竭、AIDS、類肉瘤病、卡爾門氏症、雄性激素受體缺損、5- α 還原酶缺乏、肌強直性營養不良、隱睪症、腮腺炎性睪丸炎、老化、可孕的去睪者症候群，以及腦垂體障礙。於前面提及的任一具體例中，該內源性睪固酮位準不足的疾病、障礙，或病況為勃起機能異常。於前面提及的任一具體例中，內源性睪固酮位準不足的疾病、障礙，或病況為糖尿病。於前面提及的任一具體例中，該內源性睪固酮位準不足的疾病、障礙，或病況為慢性心臟衰竭。

[0042]藥物之治療的有效性取決於其之生體可用率，亦即，度量從藥物的產品吸收之藥物或活性部份的速率和程度以及於作用的位置變為可得到的速率和程度。不良的

藥物之生體可用率取決於許多因子，特別重要的因子包括胃腸液(GI液)內的藥物溶解度、GI區域內的藥物穩定性(酸和酵素穩定性)，以及藥物的全身濃度在到達身體的其餘部分以前沒有顯著的損失到肝門脈系統(首渡效應)。設若藥物於此等態樣的一者中失敗，該藥物對於生物活性可能為不夠充分可得的。

[0043]FDA 的生物藥劑學分類系統 (FDA's Biopharmaceutics Classification System) (BCS)提供了藉由考慮藥物的水溶解度(aqueous solubility)以及其之組織滲透性來預測口的藥物吸收之導引。特別地，BCS根據藥物之水的溶解度和滲透性而把其等劃分成第I類至第IV類。第I類藥物為高度可溶的和高度可滲透的，第II類藥物具有低的溶解度，但是為高度可滲透的，第III類藥物為高度可溶的但是滲透的不良；以及第IV類藥物為低可溶的和滲透的不良。

[0044]睪固酮為一種BCS第II類藥物。除非另有指示，術語「睪固酮」意指化學上與人體產生的睪固酮，亦即，“天然的”、或“內源性”睪固酮，完全相同的睪固酮，或是睪固酮衍生物。睪固酮可以從天然的來源單離或是由商業合成方法所製造。於一些具體例中，本文所說明的前體脂質體粉末分散劑內使用的睪固酮為化學上與人體產生的睪固酮，亦即，“天然的”、或“內源性”睪固酮，完全相同的睪固酮或睪固酮衍生物。於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑內使用的睪固酮為睪固酮衍生物，其中於前體脂質體分散劑內之睪固酮衍生物的量相當於依

據睪固酮對本文明確說明的其他前體脂質體分散劑組份之重量：重量比的範圍，之前體脂質體分散劑內允許的睪固酮的莫耳量。於一些具體例中，本文所說明的前體脂質體粉末分散劑內使用的睪固酮為一種選自於以下的睪固酮衍生物：睪固酮十一酸酯(testosterone undecanoate) (或睪固酮十一酸酯(testosterone undecylate))、表睪酮(epitestosterone)、氟羟甲基睪酮、美睪酮(mesterolone)、甲基睪固酮、19-去甲睪酮(19-nortestosterone)、17- α 甲基睪固酮、7- α 烷基19-去甲睪酮(7- α alkyl 19-nortestosterone)，或睪固酮庚酸酯(testosterone enanthate)。於一些具體例中，本文所揭示的藥學組成物內使用的睪固酮係於17- β 羟基處被酯化。於一些具體例中，17- β 羟基基團之酯化增加了疏水性。於一些具體例中，本文所說明的前體脂質體粉末分散劑內使用的睪固酮為睪固酮的鹽類。睪固酮的鹽類之實例包括，但不限於：醋酸睪固酮和丙酸睪固酮。於一些具體例中，本文所說明的前體脂質體粉末分散劑包含化學上與人體產生的睪固酮，亦即，“天然的”、或“內源性”睪固酮，完全相同的睪固酮、睪固酮衍生物或睪固酮的鹽類，或其之個別組合。

[0045]要成功的商業化睪固酮之主要的障礙為不僅要提高其之溶解率而且還有提高其之溶解的程度的困難。更確切地，像是睪固酮之BCS第II類藥物為溶解不良的此事實通常與此等藥物之低的以及高度變異的生體可用率相關聯的。投藥睪固酮的另一個缺點是許多攝取的睪固酮在其到

達其之標的以前就被代謝。更明確地，從腸運送睪固酮至肝臟的肝門脈系統，睪固酮在其到達體循環以前在肝門脈系統被代謝。給此現象之所謂的名稱為“首渡效應”。除了經代謝的藥物不會提供如同母體藥物(parent drug)一般相同的效應之事實之外，首渡效應也還可能造成肝毒性(hepato-toxicity)。如同以下討論的，已經發展不同的手段俾以避免與投藥睪固酮相關聯的首渡效應。

[0046]一個避免在睪固酮治療的整個期間之首渡效應的手段已經是使用不容易遭受首渡效應的前藥形式的睪固酮和其他的睪固酮衍生物。更確切地，已經使用睪固酮之酯的前藥，例如，丙酸睪固酮(estosterone propionate)、睪固酮環戊丙酸酯(testosterone cypionate)、睪固酮庚酸酯、睪固酮癸酸酯，以及睪固酮十一酸酯(testosterone undecanoate)作為睪固酮的取代物，例如，屬於商標名Restandol[®]和Andriol[®]販售的。於美國，現在可得到不同的劑量形式存在之另一個睪固酮衍生物：供肌肉注射的睪固酮庚酸酯(屬於商標名Delatestryl[®])、局部溶液(屬於商標名Axiron[®])、口頰的貼片(屬於商標名Striant[®])、局部凝膠(屬於商標名AndroGel[®]和AndroGel[®] 1.62%)。

[0047]另一個睪固酮治療的手段是根據已為大家接受的觀察，健康的男性體內之循環的睪固酮係代謝成二氫睪固酮(DHT)以及代謝成雌二醇。典型地，睪固酮對DHT的比率為10：1以及睪固酮對雌二醇為200：1。此等比率之變化影響雄激素活性。確切而言，臨床上已經使用會恢復睪固

酮對其之代謝物的比率之睪固酮衍生物。此等類型的睪固酮衍生物，例如使用於口服的治療法之經烷基化的衍生物(甲基睪固酮)，係代謝緩慢地，因而允許較高位準的DHT，其依次，改變循環的睪固酮：DHT比率。然而，延長使用經烷基化的睪固酮衍生物已經與發展嚴重的肝毒性有關聯的。

[0048]再另一個睪固酮治療的手段係使用脂質體作為睪固酮之有效的口部載體系統。腸的淋巴系統吸收的脂質體併入至乳糜微粒內(亦即，於小腸的吸收細胞內形成之一類型的脂蛋白粒子)。乳糜微粒，連同剩餘的脂質體，繞過肝臟(門靜脈循環)，以及行進通經淋巴系統至鎖骨下靜脈。於血流內，此等脂質體由從毛細管壁而來的脂蛋白脂酶消化，其釋放藥物。然而，儘管脂質體的藥物遞送提供的優點，但是其等亦面臨胃腸的消化液、pH變異、膽鹽以及解脂和蛋白分解酵素引起的障礙。舉例而言，典型的脂質體大部分被胃酸瓦解，使得遞送系統對於口服投藥為無效的。

[0049]一個脂質體-媒介的藥物遞送之手段，其提供脂質體的優點，但是使胃腸系統對脂質體的破壞性的效應減到最少，是使用一種前體脂質體之藥物遞送系統。透過使用此手段，不良的-可溶性藥物，例如睪固酮可以併入(incorporated)至乾燥、流動性粉末，該粉末會於含水的環境內形成脂質體-包封的睪固酮。因為前體脂質體調配物為乾燥的粉末，其等不像脂質體，可以塗覆以延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)，該塗層會保護調配物直到其到達較少

敵意的小腸環境為止，脂質體於小腸環境可以於戲劇性地較少破壞性的環境內形成。存在有發展增加睪固酮的溶解度以及使其於作用的位置為可得到的前體脂質體藥學調配物之需要。

[0050]於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係投藥至需要睪固酮補充治療法之個體。於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係投藥至需要治療以下之個體：勃起機能異常、性腺低能症、自發性的促性腺素缺乏、腫瘤造成的腦垂體下視丘損傷、骨質疏鬆症、糖尿病、慢性心臟衰竭、化學療法、克氏症候群、血色素沉著症、硬化、腎臟衰竭、AIDS、類肉瘤病、卡爾門氏症、雄性激素受體缺損、5- α 還原酶缺乏、肌強直性營養不良、隱睪症、腮腺炎性睪丸炎、老化、可孕的去睪者症候群、腦垂體障礙，以及其他內源性睪固酮位準不足的病況。於是，於某些具體例中，本文揭示了治療需要睪固酮療法的個體之方法，其包含投藥治療有效量之本文所說明的前體脂質體粉末分散劑至該個體。於一些具體例中，該前體脂質體粉末分散劑或藥學組成物係口服投藥以及以本文所說明的劑量形式來投藥。

藥學組成物

[0051]本文所說明的藥學組成物係予以調配用於藉由任何適合的方法來遞送。本文所說明的藥學組成物之例示性的形式，包括錠劑、藥片、粉末、膠囊(包括由動物衍

生的明膠或植物衍生的HPMC所製造的軟或硬膠囊二者)、小袋、片劑(troche)、喉錠、小丸、顆粒、乳劑，以及溶液。本文所揭示的此等藥學組成物可以藉由藥學技藝已知的慣用技術來製造。

[0052]用於製備本文所說明的藥學組成物之慣用的技術包括，例如，下列方法之一者或是組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)碾磨，(4)乾式造粒或非水造粒，(5)濕式造粒，或(6)熔合。見，例如，Lachman等人，*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他的方法包括，例如，製粒、噴霧乾燥、轉鍋塗覆(pan coating)、熔融造粒(melt granulation)、造粒、沃斯特塗覆(wurster coating)、正切塗覆(tangential coating)、頂部噴霧(top spraying)、壓錠、擠壓、共聚(coacervation)及類似物。

[0053]於某些具體例中，本文揭示了新穎的睪固酮調配物，其中藥學有效量之睪固酮係併入至磷脂質/膽固醇系統內來生產一種前體脂質體粉末分散劑。於一些具體例中，該前體脂質體粉末分散劑係包含於延遲釋放的膠囊之內用於口服投藥以及以耐受胃內的酸性環境。於一些具體例中，該前體脂質體粉末分散劑係包含於腸塗覆的膠囊之內用於口服投藥以及以耐受胃內的酸性環境。一旦接觸小腸液，該前體脂質體粉末分散劑被分散且水合，導致脂質體的形成且睪固酮通經淋巴系統的攝入。於一些具體例中，本文所揭示的組成物降低了通常與睪固酮的口服投藥的相關聯的首渡副作用。

[0054]於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑包含(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質。當使用於此，一種"前體脂質體粉末分散劑"意指至少(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質，的一混合物，分散一者於另一者之內，以及其一旦接觸含水的環境會形成一脂質體。如顯示於以下實施例中的，具低量的膽固醇之前體脂質體粉末分散劑在與無膽固醇之粉末分散劑或包含相對大量的膽固醇之粉末分散劑比較之下，具有改善的滲透性及較小的標準差。

[0055]於一些具體例中，(a)睪固酮及(b)膽固醇係以落在由大約1:大約0.05至大約1:大約0.3的範圍之(a) : (b)重量比存在。於一些具體例中，(a)睪固酮及(b)膽固醇係以落在由1:0.05至1:0.3的範圍之(a) : (b)重量比存在。於一些具體例中，(a)睪固酮及(b)膽固醇係以由大約1:大約0.05，大約1:大約0.1，大約1:大約0.15，大約1:大約0.2，大約1:大約0.25，或是大約1:大約0.3之(a) : (b)重量比存在。於一些具體例中，(a)睪固酮及(b)膽固醇係以1:0.05，1:0.1，1:0.15，1:0.2，1:0.25，或是1:0.3之(a) : (b)重量比存在。於一些具體例中，睪固酮對(b)及至少一磷脂質(c)，亦即，(a) : ((b) + (c))的比率係落在由大約1:大約1至大約1:大約2.5的範圍。於一些具體例中，睪固酮對(b)及至少一磷脂質(c)，亦即，(a) : ((b) + (c))的比率係落在由1: 1至1: 2.5的範圍。於一些具體例中，睪固酮對(b)及至少一磷脂質(c)，亦即，(a) : ((b) + (c))的比率係落在由大約1:大約1，大約1:大約1.1，大約1:

大約1.2，大約1:大約1.3，大約1:大約1.4，大約1:大約1.5，大約1:大約1.6，大約1:大約1.7，大約1:大約1.8，大約1:大約1.9，大約1:大約2.0，大約1:大約2.1，大約1:大約2.2，大約1:大約2.3，大約1:大約2.4，或是大約1:大約2.5的範圍。於一些具體例中，鞣固酮對(b)及至少一磷脂質(c)，亦即，(a) : ((b) + (c))的比率為1:1，1:1.1，1:1.2，1:1.3，1:1.4，1:1.5，1:1.6，1:1.7，1:1.8，1:1.9，1:2.0，1:2.1，1:2.2，1:2.3，1:2.4，或是1:2.5。粉末分散劑內的組份之重量比可以在此等範圍內變化。於一些具體例中，鞣固酮：膽固醇：至少一磷脂質之重量比為大約1:大約0.1:大約0.9，大約1:大約0.2:大約1.8，以及大約1:大約0.2:大約1.3。於一些具體例中，鞣固酮：膽固醇：至少一磷脂質之重量比為1:0.1:0.9，1:0.2:1.8，以及1:0.2:1.3。於某些具體例中，(a) : (b)之重量比係落在由大約1:大約0.1至大約1:大約0.2的範圍以及(a)、(b)及至少一磷脂質(c)係以落在由大約1:大約1.1和大約1:大約2的範圍之(a) : ((b) + (c))重量比存在。於某些具體例中，(a) : (b)之重量比係落在由1:0.1至1:0.2的範圍以及(a)、(b)及至少一磷脂質(c)係以落在由1:1.1和1: 2的範圍之(a) : ((b) + (c))重量比存在。

[0056]於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑包含(a)鞣固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質。於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑包含(a)鞣固酮，(b)膽固醇，及(c)二種磷脂質。本文所揭示的粉末分散劑之磷脂質組份為任何藥學上可接

受的磷脂質以及此等磷脂質的混合物。可以使用天然的以及合成性磷脂質。磷脂質為具有二個基本的區域的分子，包含有機的分子的磷酸鹽之一個親水的頭部區域以及一種或更多種疏水的脂肪酸尾部。天然存在的磷脂質一般具有一個包含膽鹼、甘油和磷酸鹽之親水的區域以及包含脂肪酸之二個疏水的區域。當將磷脂質放置於含水的環境內時，親水的頭部在一起成直線構形及其等之疏水的尾部實質互相平行地排列。接而第二列的分子與第一列尾部-對-尾部地排列，因疏水的尾部企圖迴避含水的環境。為了達到最大限度的迴避接觸含水的環境，亦即，於雙層的邊緣，而同時使表面積對體積比率減到最少以及從而達到最小的能量構形，二列的磷脂質，已知為磷脂質的雙層或層狀物(lamella)，會合成脂質體。這樣做，脂質體(或磷脂質球體)使一些水介質，以及不管是什麼可以溶解或懸浮於其內的，陷入於球體的核心之內。此包括一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑之組份，例如鞣固酮和其他的組份。

[0057]一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑內可以使用的適合的磷脂質之實例包括但不限於二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(distearoyl phosphatidylcholine)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼、蛋磷脂醯膽鹼、大豆磷脂醯膽鹼、二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油鈉(dimyristoyl phosphatidyl glycerol sodium)、1,2-二肉豆蔻醯基-磷脂酸、二棕櫚醯基磷脂醯甘油、二棕櫚醯基磷酸、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷-rac-甘油、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂

酸、磷脂醯絲胺酸以及神經鞘磷脂。本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑亦可以包含前述的任何磷脂質之個別組合。於一些具體例中，使用包含飽和脂肪酸的磷脂質。於某些例子中，使用包含飽和脂肪酸之磷脂質以避免有時與不飽和脂肪酸相關聯的穩定性(化學)的問題。已經發現磷脂質，二硬脂醯基磷脂醯膽鹼，為特別有用於本文所說明的粉末分散劑。於一些具體例中，磷脂質為二硬脂醯基磷脂醯膽鹼。

[0058]於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑包含(a)睪固酮，(b)膽固醇，及(c)至少一磷脂質。於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑包含(a)睪固酮，(b)膽固醇衍生物，及(c)至少一磷脂質。於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑包含(a)睪固酮，(b)膽固醇、膽固醇衍生物，或其等之組合，及(c)至少一磷脂質，其中於前體脂質體分散劑內膽固醇衍生物的量相當於依據膽固醇對本文明確說明的其他前體脂質體分散劑組份之重量：重量比的範圍，之前體脂質體分散劑內允許的膽固醇的莫耳量。本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑之膽固醇組份為膽固醇(3 β -羥基-5-膽甾烯-5-膽甾烯-3 β -醇)或是膽固醇衍生物。適合的膽固醇和衍生物之實例包括，但不限於：22(R)-羥膽固醇；22(S)-羥膽固醇；25-羥膽固醇；5-膽甾烯-3 β -醇-7-酮(5-cholesten-3 β -ol-7-one)；5 α -膽甾-7-烯-3 β -醇(5 α -cholest-7-en-3 β -ol)；5 α -膽甾烷-3 β -醇

(5 α -cholestan-3 β -ol)；5 α -膽甾烷；5 β -膽甾烷-3 α -醇；7 β - β -膽固醇；菜油固醇；膽甾-3,5-二烯(cholesta-3,5-diene)；膽甾烷醇；膽固醇5 α ,6 α -環氧化物；膽固醇5 β ,6 β -環氧化物；膽固醇-PEG 600；膽固醇；膽甾基 10-十一烯酸酯(cholesteryl 10-undecenoate)；乙酸膽甾酯；花生油酸膽甾酯(cholesteryl arachidonate)；二十二酸膽甾酯；丁酸膽甾酯；辛酸膽甾酯；十二酸膽甾酯；反油酸膽甾酯；芥子酸膽甾酯；十七酸膽甾酯；庚酸膽甾酯；己酸膽甾酯；亞麻油酸膽甾酯；反亞麻油酸膽甾酯；肉豆蔻酸膽甾酯；膽甾N-(三甲基銨基乙基)胺甲酸酯氯(cholesteryl N-(trimethylammonioethyl)carbamate chloride)；正癸酸膽甾酯；正戊酸膽甾酯；二十四烯酸膽甾酯；油酸膽甾酯；軟脂酸膽甾酯；十六碳烯酸膽甾酯(cholesteryl palmitelaidate)；壬酸膽甾酯；苯乙酸膽甾酯；硬脂酸膽甾酯；甘膽酸水合物；羊毛甾醇；硫酸膽甾鈉(sodium cholesteryl sulfate)；豆甾烷醇；SyntheChol[®]；巰基膽固醇(Thiocholesterol)。本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑亦可以包含前述的任何膽固醇組份之個別組合。

[0059]於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑係藉由首先將鞣固酮溶解於溶劑之內來製備。溶劑為溶解鞣固酮之任何的溶劑，但是較佳為一種水互溶的溶劑。此等溶劑之實例包括，但不限於，乙醇、甲醇、氯仿、二氯甲烷、丙酮、異丙醇，以及二乙醚。設若水要組合以水互溶的溶劑來呈現(例如，乙醇和水溶劑的

系統)，可以在鞣固酮溶解之前或是之後添加水。溶劑-水的系統亦以體積對體積的基礎構成，以及水的量不應該那麼多以致磷脂質(phospholipid)形成脂質體。一般而言，溶劑溶液不應該包含10%或是更多數量的水(vol/vol)。一旦鞣固酮溶解，於一些具體例中膽固醇，和至少一磷脂質，以及任何其他前體脂質體粉末組份係添加至溶液以及予以混合以於溶劑內形成組份之溶液或分散劑。於各種具體例中，添加至溶液之磷脂質和膽固醇的量為使得鞣固酮對磷脂質對膽固醇之比率(wt/wt)落在由(0.50-3.50):(0.50-3.00):(0.05-0.50)的範圍。於各種具體例中，添加至溶液之磷脂質和膽固醇的量為使得鞣固酮對磷脂質對膽固醇之比率(wt/wt)落在由(大約0.50-大約3.50):(大約0.50-大約3.00):(大約0.05-大約0.50)的範圍。於一些具體例中，鞣固酮對磷脂質對膽固醇之比率(wt/wt)分別落在：(1.00 : 0.90 : 0.10)；(1.50 : 1.35 : 0.15)；(1.50 : 2.70 : 0.30)；(1.00 : 1.35 : 0.15)；或是(3.00 : 2.70 : 0.30)的範圍，以及介於此等比率之間的任何比率。於一些具體例中，鞣固酮對磷脂質對膽固醇之比率(wt/wt)分別落在：(大約1.00 :大約0.90 :大約0.10)；(大約1.50 :大約1.35 :大約0.15)；(大約1.50 :大約2.70 :大約0.30)；(大約1.00 :大約1.35 :大約0.15)；或是(大約3.00 :大約2.70 :大約0.30)的範圍，以及介於此等比率之間的任何比率。鞣固酮的溶解和其他的組份之混合係以一個步驟或是一系列的步驟來實行以及藉由任何適合的手段且較佳為藉由攪拌來實行。於一

些具體例中，在混合之後，溶劑係予以移除以出產粉末。溶劑係藉由適合的技術來移除，舉例而言，藉由蒸發、藉由放置溶液於真空下、藉由噴霧式乾燥，或是藉由使用乾燥的氣體，及類似物。於一些具體例中，組份係藉由於室溫下攪拌過夜直到溶劑蒸發為止，亦即藉由攪拌過夜，來混合。於一些具體例中，移除溶劑的方法進一步包含使用熱。可以藉由研磨、使粉末通經篩子，或是藉由任何其他適合的技術來減少合成的粉末分散劑之粒徑。於一些具體例中，本文所說明的前體脂質體粉末分散劑內的粒子可具有落在由大約10至200篩孔，20至120篩孔或是40至80篩孔的範圍之粉末尺寸。如果希望，前體脂質體粉末分散劑可以接受進一步乾燥以移除或是降低粉末內還存在的任何殘餘的溶劑的量。此一進一步的乾燥步驟係藉由使用一種或更多種以上所討論的乾燥技術或是藉由任何適合的乾燥技術來執行。

[0060]於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑進一步包含其他藥學上可接受的賦形劑。當製備本文所說明的前體脂質體粉末分散劑時，賦形劑一般添加至鞣固酮、膽固醇和磷脂質之組合的、粉末混合物，亦即，賦形劑係“從外部”添加。舉例而言，流動性粉末的調配物可以混合以至少一種藥學上可接受的賦形劑。例示性的藥學上可接受的賦形劑包括，但不限於：(a)填料或增效劑，例如，舉例而言，澱粉、乳糖(例如，乳糖一水合物(lactose monohydrate))、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇，以

及矽酸；(b)黏合劑，例如，舉例而言，纖維素衍生物，包括微晶型纖維素，例如，各種各樣的Avicel[®] PH產品(FMC BioPolymer – Philadelphia, PA) (例如，Avicel[®] PH-101和PH-102)，以及Prosolv[®] SMCC 90和Prosolv[®] SMCC 90 HD (JRS Pharma - Rosenberg, 德國)、澱粉、藻酸鹽明膠、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone)、蔗糖，和阿拉伯膠，(c)保濕劑，例如，舉例而言甘油，(d)崩散劑，例如，舉例而言，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉如羥基乙酸澱粉鈉(例如，Explotab[®]崩解劑(JRS Pharma – Rosenberg, 德國))、藻酸、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、複合物矽酸鹽(complex silicates)，以及碳酸鈉，(e)溶液阻滯劑，例如，舉例而言石蠟，(f)吸收加速劑，例如，舉例而言四級銨化合物，(g)潤濕劑，例如，舉例而言，鯨蠟醇，和甘油單硬脂酸酯(glycerol monostearate)，硬脂酸鎂及類似物，(h)吸附劑，例如，舉例而言高嶺土和膨土，(i)潤滑劑，例如，舉例而言，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂硫酸鈉(SLS)，(j)塑化劑，以及(k)分散劑，包括甘露糖醇，例如，Pearlitol[®] SD 2000 (Rouquette Pharma – Lestrem, 法國)，或其等之組合。於一些具體例中，藥學上可接受的賦形劑係以特定的賦形劑之任何適合的量來使用。於賦形劑不是黏合劑的一些具體例中，賦形劑係以範圍由大約1：大約0.05至大約1：大約0.3，以及由大約1：大約0.1至大約1：大約0.2之鞣固酮：賦形劑重量比存在。於賦形劑不是黏

合劑的一些具體例中，該賦形劑係以範圍由1：0.05至1：0.3，以及由大約1：0.1至1：0.2之鞣固酮：賦形劑重量比存在。於賦形劑為黏合劑的一些具體例中，鞣固酮：賦形劑重量比係落在由大約1：大約0.5至大約1：大約4的範圍。於賦形劑為黏合劑的一些具體例中，鞣固酮：賦形劑重量比係落在由1：0.5至1：4的範圍。

[0061]於一些具體例中，一種本文所說明的調配物進一步包含一種崩散劑。於各種具體例中，調配物含有崩散劑，羥基乙酸澱粉鈉，例如，Explotab[®]崩解劑。也可以使用(sued)其他合適的崩散劑於一些具體例中，崩散劑對組合的鞣固酮、磷脂質及膽固醇的混合物(“調配物的前體脂質體粉末組份”)之比率係落在由大約1：大約10至大約1：大約35(wt/wt)的範圍，其相應於落在由大約1：大約5至大約1：大約20的範圍之崩散劑對鞣固酮的比率。於一些具體例中，崩散劑對組合的鞣固酮、磷脂質及膽固醇的混合物(“調配物的前體脂質體粉末組份”)之比率係落在由1：10至1：35(wt/wt)的範圍，其相應於落在由1：5至1：20的範圍之崩散劑對鞣固酮的比率。

[0062]於一些具體例中，一種本文所說明的調配物進一步包含一種黏合劑。因為黏合劑通常把依據粒徑來分類，調配物內包括的黏合劑賦形劑的粒徑係根據知識和熟知藥學調配物技藝者來選擇。於一些具體例中，黏合劑為一種微晶型纖維素，例如Avicel[®]PH-101，其具有50 μm的粒徑，或Avicel[®]PH-102，其具有100 μm的粒徑。任擇地，

於其他的具體例中，黏合劑為Prosolv[®] SMCC 90或Prosol[®] SMCC 90 HD，該二者均為微晶型纖維素黏合劑，各自具110 μm 的粒徑。於還有其他的具體例中，黏合劑為磷酸氫鈣(DCP)。於一些具體例中，微晶型纖維素黏合劑對調配物的前體脂質體粉末組份之比率落在由1 : 1至3 : 1 (wt/wt)的範圍，其相應於落在由4 : 1至1.5 : 1的範圍之黏合劑對睪固酮的比率。於一些具體例中，微晶型纖維素黏合劑對調配物的前體脂質體粉末組份之比率落在由大約1 : 大約1至大約3 : 大約1 (wt/wt)的範圍，其相應於落在由4 : 1至1.5 : 1的範圍之黏合劑對睪固酮的比率。於一些具體例中，黏合劑為DCP以及黏合劑對前體脂質體粉末組份之比率落在由0.25 : 1至1.6 : 1 wt/wt)的範圍，其相應於落在由0.20 : 1至0.50 : 1的範圍之黏合劑對睪固酮的比率。於一些具體例中，黏合劑為DCP以及黏合劑對前體脂質體粉末組份之比率落在由大約0.25 : 大約1至大約1.6 : 大約1 wt/wt)的範圍，其相應於落在由大約0.20 : 大約1至大約0.50 : 大約1的範圍之黏合劑對睪固酮的比率。

[0063]於一些具體例中，一種本文所說明的調配物進一步包含一種潤滑劑。於一些具體例中，調配物含有潤滑劑，硬脂酸鎂(Mg)。於一些具體例中，潤滑劑對調配物的前體脂質體粉末組份之比率落在由145 : 1至225 : 1 (wt/wt)，其相應於落在由70 : 1至115 : 1的範圍之潤滑劑對睪固酮的比率。於一些具體例中，潤滑劑對調配物的前體脂質體粉末組份之比率落在由大約145 : 大約1至大約225 :

大約1 (wt/wt)，其相應於落在由大約70 :大約1至大約115 :大約1的範圍之潤滑劑對羰固酮的比率。

[0064]於一些具體例中，一種本文所說明的調配物進一步包含一種分散劑。於一些具體例中，調配物含有分散劑，甘露糖醇，例如，Pearlitol® SD 200。於一些具體例中，分散劑對調配物的前體脂質體粉末組份之比率係落在由0.20 : 1至0.60 : 1 (wt/wt)，其相應於落在由0.40 : 1.0至1.5 : 1.0的範圍之分散劑對羰固酮的比率。於一些具體例中，分散劑對調配物的前體脂質體粉末組份之比率係落在由大約0.20 :大約1至大約0.60 :大約1 (wt/wt)，其相應於落在由大約0.40 :大約1.0至大約1.5 :大約1.0的範圍之分散劑對羰固酮的比率。

[0065]於某些具體例中，本文揭示了一種口服劑量形式，其包含本文所說明的前體脂質體粉末分散劑或藥學組成物。本文所說明的藥學組成物之例示性形式，包括錠劑、藥片、粉末、膠囊(包括由動物衍生的明膠或植物衍生的HPMC所製造的軟或硬膠囊二者)、小袋、片劑、喉錠、小丸、顆粒、乳劑，以及溶液。於一些具體例中，該口服劑量形式為錠劑或膠囊。於一些具體例中，該口服劑量形式具有延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)。於一些具體例中，該口服劑量形式具有腸塗層。

[0066]錠劑可以藉由任何適合的技術(例如，壓縮技術)予以製備。慣用的技術包括，例如，下列方法之一者或是組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)碾磨，(4)乾式造粒

或非水造粒，(5)濕式造粒，或(6) 熔合。見，例如，Lachman 等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)。其他的方法包括，例如，噴霧乾燥、轉鍋塗覆、熔融造粒、造粒、流體化床噴霧乾燥或塗覆(例如，沃斯特塗覆)、正切塗覆、頂部噴霧、壓錠、擠壓及類似物。

[0067]壓製錠劑為藉由以上所說明的壓緊大批摻合的調配物所製備的固體劑量形式。於其他的具體例中，壓製錠劑會包括一種包圍最終的壓製錠劑之薄膜。於一些具體例中，膜衣輔助病人的順從性(例如，Opadry[®]塗覆或包糖衣)。膜衣包含Opadry[®] 典型地範圍落在由大約1%至大約5%的錠劑重量。於其他的具體例中，壓製錠劑包括一種或更多種賦形劑。

[0068]本文所提供的為以薄膜塗覆的劑量形式之藥學組成物，其包含一種有效成分，或藥學上可接受的鹽類、溶劑合物，或其之前藥；以及一種或更多種壓錠的賦形劑之組合以使用慣用的壓錠方法來形成錠劑核心且隨後塗覆核心。錠劑核心可以使用慣用的造粒方法，舉例而言濕式或乾式造粒，加上選擇性的顆粒粉碎作用和隨後的壓縮和塗覆來生產。

[0069]於一些具體例中，壓製錠劑為藉由以上所說明的壓緊大批摻合的組成物所製備的固體劑量形式。於一些具體例中，壓製錠劑包括一種包圍最終的壓製錠劑之薄膜。

[0070]本文進一步提供以腸塗覆的劑量形式之藥學組成物，其包含有效成分，或藥學上可接受的鹽類、溶劑合

物，或其之前藥；以及一種或更多種供用於腸塗覆的劑量形式之控制釋放的賦形劑之組合。該藥學組成物亦包含非控制釋放的賦形劑。腸塗層(Enteric-coatings)為抵抗胃酸的作用但是於腸內溶解或崩散之塗層。

[0071]膠囊包括軟和硬膠囊二者，例如，由動物衍生的明膠或植物衍生的HPMC所製造的膠囊二者。於一些具體例中，膠囊為尺寸5、4、3、2、1、0、0E、00、000、13、12、12el、11、10、7或是Su07。於各種具體例中，膠囊為尺寸‘00’Vcaps或是硬明膠膠囊。於一些具體例中，膠囊係裝填本文所揭示的粉末化前體脂質體羣固酮調配物，包括賦形劑。

[0072]於一具體例中，口服使用之藥學組成物包括由明膠所製造的推入配合(push-fit)膠囊，以及由明膠和塑化劑，例如，甘油或山梨醇，所製造的軟、密封的膠囊。此外，於一具體例中，添加了安定劑。

[0073]膠囊係使用任何適合的技術來裝填。一種膠囊可以藉由的將以上所說明之大批摻合的組成物放置於膠囊的內部來製備。

[0074]應該瞭解許多的載體和賦形劑可以適用數個功能，甚至是在相同的調配物之內。

[0075]如以上所討論的，裝填的膠囊可以塗覆以延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)。於一些具體例中，該延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)於小腸內釋放該前體脂質體粉末分散劑。於各種具體例中，該延遲釋放的塗層(例如，腸塗

層)組成物包含一種聚合物，如具有甲基丙烯酸作為官能基之陰離子聚合物之含水分散劑(例如，Eudragit® L30D-55 (Evonik Industries)。於一些具體例中，該延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)組成物包含一種塑化劑(例如，檸檬酸三乙酯)。於一些具體例中，該延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)組成物包含一種抗黏著(anti-tacking)劑(例如，滑石)。於一些具體例中，該延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)組成物包含一種稀釋劑，如水。於一些具體例中，該塗層組成物包含大約：約42重量% (wt %)之具有甲基丙烯酸作為官能基之陰離子聚合物之含水分散劑；大約1.25 wt %的塑化劑；大約6.25 wt %的抗黏著劑；以及大約51 wt %的稀釋劑。於一些具體例中，該塗層組成物包含大約：42重量% (wt %)之具有甲基丙烯酸作為官能基之陰離子聚合物之含水分散劑；1.25 wt %的塑化劑；6.25 wt %的抗黏著劑；以及51 wt %的稀釋劑。於一些具體例中，舉例而言當偏好大規模的製備時，使用以甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯為基之適當量的陰離子共聚物，例如Eudragit® L100-55，代替Eudragit® L30D-55。塗層組成物係藉由使用任何適合的方法而塗覆至膠囊，例如，但不限於使用一種Procept轉鍋塗覆機(pan coating machine)和Caleva微型塗佈機空氣懸浮塗覆機(mini coater air suspension coating machine)來塗覆膠囊直到其等經歷10%至15%增重為止。

[0076]於一些具體例中，本文所說明的固體劑量形式可以調配為腸塗覆的延遲釋放的口服劑量形式，亦即，如

同本文所說明的藥學組成物之口服劑量形式，其使用延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)來影響於胃腸道內的小腸之釋放。

[0077]於一些具體例中，本文所說明的固體劑量形式為經塗覆的。於本文所預期的各種具體例中，塗層為，舉例而言，抗胃的(gastric resistant)塗層如延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)、經控制的釋放塗層、酵素控制的塗層、膜衣、持續釋放的塗層、立即釋放的塗層、延遲釋放的塗層，或是防潮層塗層。見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版(2000)。

[0078]於一些具體例中，一種延遲釋放的調配物係藉由以下方式製備：(a)藉由頂部乾燥構形來噴霧該前體脂質體分散劑至極品珠粒(nonpareil beads)之上，(b)使珠粒塗覆障壁塗層，以及(c)使珠粒塗覆一種延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)聚合物。腸塗覆的極品珠粒接而調配為錠劑或是膠囊。

[0079]當使用於此術語「延遲釋放的」，係提及如此遞送以使得釋放可以於一些一般可預料比設若沒有已延遲釋放的變化會已經完成釋放的位置為腸道的更遠端的位置完成。於一些具體例中，本文所說明的藥學組成物於小腸內釋放鞣固酮。於一些具體例中，本文所說明的藥學組成物於十二指腸、空腸或是迴腸釋放鞣固酮。於一些具體例中，本文所說明的藥學組成物於大腸內釋放鞣固酮。於一些具體例中，延遲釋放的方法為塗覆。任何的塗層覆均應該塗覆足夠的厚度以致整個的塗層不會於pH低於大約5的

胃腸液之內溶解，但是會於pH大約5及以上溶解。預期展現出pH-依賴性溶解度廓型之任何的陰離子聚合物可以使用作為本文所說明的方法和組成物中之延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)以達成遞送至下部的胃腸道。於一些具體例中，本文所說明的聚合物為陰離子羧酸聚合物。於其他的具體例中，聚合物和其之相容的混合物，以及一些其等之性質包括，但不限於：

[0080] (a)蟲膠(Shellac)，亦稱為純化的蟲膠(lac)，一種由昆蟲的樹脂分泌物獲得的精煉產品。此塗層係溶解於pH >7的介質之內；

[0081] (b)丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物之性(主要為其等於生物流體內之溶解度)可以根據取代的程度和種類而變化。適合的丙烯酸聚合物之實例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸銨(ammonium methacrylate)共聚物。Eudragit[®]系列E、L、S、RL、RS和NE(Evonik industries)為可用的因溶解於有機溶劑、含水分散劑，或是乾燥粉末內。Eudragit[®]系列RL、NE，以及RS係不溶於胃腸道但是為可滲透的以及主要使用於結腸的標定(colonic targeting)。Eudragit[®]系列E係溶解於胃內。Eudragit[®]系列L、L-30D和S為不溶於胃內的以及溶解於腸內的；

[0082] (c)纖維素衍生物。纖維素衍生物之適合的實例為：乙基纖維素；部分纖維素醋酸酯加上酞酸酐之反應混合物。性能可以根據取代的程度和種類而變化。醋酸酞酸纖維素(CAP)係溶解於pH >6。Aquateric (FMC)為一種水為

基的系統以及為一種具有 $<1\ \mu\text{m}$ 的粒子之噴霧乾燥的CAP假乳膠(pseudolatex)。Aquateric內其他的組份可以包括普郎尼克類(pluronic)、土溫，以及乙醯化單甘油酯。其他適合的纖維素衍生物包括：醋酸偏苯三酸纖維素(cellulose acetate trimellitate) (Eastman)；甲基纖維素(Pharmacoat，Methocel)；羥丙基甲基纖維素酞酸酯(HPMCP)；羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯(HPMCS)；以及羥丙基甲基纖維素醋酸琥珀酸酯(例如，AQOAT (Shin Etsu))。性能可以根據取代的程度和種類而變化。舉例而言，HPMCP例如，HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F等級為適合的。性能可以根據取代的程度和種類而變化。舉例而言，醋酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素適合的等級包括，但不限於，AS-LG(LF)，其係溶解於pH 5，AS-MG(MF)，其係溶解於pH 5.5，以及AS-HG (HF)，其係溶解於較高的pH。此等聚合物提供為顆粒，或是為含水分散劑之微細的粉末；聚醋酸乙烯酞酸酯(Poly Vinyl Acetate Phthalate) (PVAP)。PVAP溶解於pH >5 ，以及其對水蒸氣和胃液為更不滲透的。

[0083]於一些具體例中，塗層可包含一種塑化劑以及可能其他的塗層賦形劑，例如著色劑、滑石，及/或硬脂酸鎂，其係本技藝中熟知的。適合的塑化劑包括檸檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三乙酸甘油酯(三乙醯甘油)、乙醯檸檬酸三乙酯(Citroflex A2)、卡波蠟400(聚乙二醇400)、酞酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化單甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇，以及酞酸二丁酯。特別地，陰離子羧酸丙烯酸

(carboxylic acrylic)聚合物通常會包含10-25%重量計之塑化劑，尤其為酞酸二丁酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯以及三乙酸甘油酯。使用慣用的塗覆技術，例如噴霧或是轉鍋塗覆來塗覆塗層。塗層厚度必須足夠以保證口服劑量形式保持完整的直到到達腸道內局部遞送所欲的位址為止。

[0084]除塑化劑以外，可以添加著色劑、防粘劑(detackifier)、界面活性劑、防沫劑、潤滑劑(例如，巴西棕櫚蠟(carnauba wax)或是PEG)至塗層來溶解或是使塗層材料分散，以及來改善塗層的性能和塗覆的產品。

[0085]於一些具體例中，一種本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑改善了睪固酮的生體可用率(bioavailability)。於各種具體例中，睪固酮的平均血漿濃度之禁食的藥物動力學廓型係在禁食條件下投藥，即攝取本文所說明的包含60 mg至240 mg的睪固酮之口服劑量形式，之後五小時、範圍落在由300 ng/dL至1050 ng/dL(包括，400 ng/dL至950 ng/dL，500 ng/dL至950 ng/dL，及600 ng/dL至950 ng/dL)之睪固酮。於一些具體例中，睪固酮的平均血漿濃度之禁食的藥物動力學廓型係在禁食條件下投藥，即攝食本文所說明的包含60 mg至240 mg的睪固酮之口服劑量形式，之後五小時、為由大約300 ng/dL至大約1050 ng/dL的睪固酮。於一些具體例中，睪固酮的平均血漿濃度之禁食的藥物動力學廓型係在禁食條件下投藥，即攝食本文所說明的包含60 mg至240 mg的睪固酮之口服劑量形式，之後五小時、落在由大約300 ng/dL至大約1050 ng/dL的範圍(包括，

大約400 ng/dL至大約950 ng/dL，大約500 ng/dL至大約950 ng/dL，及大約600 ng/dL至大約950 ng/dL)之睪固酮。於一些具體例中，睪固酮的平均血漿濃度之禁食的藥物動力學廓型係在禁食條件下投藥，即攝食本文所說明的包含大約100 mg至大約260 mg的睪固酮之口服劑量形式，之後五小時、為大約350 ng/dL的睪固酮。此等結果表示睪固酮的平均血漿濃度與投藥相等劑量的未經調配的睪固酮比較之下，有如130至150倍一樣多的改善。本文所說明的劑量形式改善了非禁食條件，亦即，“饋飼(fed)”條件下之睪固酮的生體可用率(bioavailability)。當於饋飼條件下投藥本文所說明的劑量形式，最大的血漿濃度(C_{max})為於投藥之後五小時禁食條件之下的 C_{max} 大約一半那麼多。於一些具體例中，睪固酮代謝物，二氫睪固酮(DHT)，於五小時之後的 C_{max} 為大約70 ng/dL。於一些具體例中，關於120 mg劑量之睪固酮代謝物，二氫睪固酮(DHT)，於五小時之後的 C_{max} 為大約70 ng/dL。於一些具體例中，於饋飼(fed)條件24小時之後，接著投藥本文所揭示的劑量形式之睪固酮的血漿濃度為大於350 ng/dL，以及睪固酮代謝物，DHT，具有大約40 ng/dL之 C_{max} ，二者均在人體內的內源性睪固酮和DHT之分別典型正常的範圍之上。於一些具體例中，於饋飼條件24小時之後接著投藥本文所揭示的劑量形式之睪固酮的血漿濃度為350 ng/dL，以及睪固酮代謝物，DHT具有40 ng/dL之 C_{max} ，二者均在人體內的內源性睪固酮和DHT之分別典型正常的範圍之上。

劑量

[0086]於某些具體例中，該藥學組成物內之睪固酮的量為每劑量大約5mg至大約1.0g，每劑量10mg至大約1.0g，每劑量大約50mg至大約500mg。於一些具體例中，該藥學組成物內之睪固酮的量為每劑量大約5mg，每劑量10mg，每劑量大約50mg，每劑量大約100mg，每劑量大約120mg，每劑量大約150mg，每劑量大約180mg，每劑量大約210mg，每劑量大約240mg，每劑量大約270mg，每劑量大約300mg，每劑量大約350mg，每劑量大約400mg，每劑量大約450mg，每劑量大約500mg，或是每劑量大約1000mg。於一些具體例中，該藥學組成物內之睪固酮的量為每劑量大約120mg。於一些其他的具體例中，該藥學組成物內之睪固酮的量為每劑量大約240mg

[0087]一般而言，成年人類的治療所使用的劑量典型地為每天50 mg-1000 mg的範圍內。於一個態樣中，成年人類的治療所使用的劑量為由每天大約100 mg至大約300 mg。於一些具體例中，成年人類的治療所使用的劑量為每天大約120 mg。於一些具體例中，成年人類的治療所使用的劑量為每天大約240 mg。於一具體例中，所欲的劑量合宜地呈現於單一的劑量或以分隔開的劑量同時投藥(或是於很短的時間期間)或是以適當的間隔，舉例而言每天為二次、三次、四次或是更多的次劑量(sub-doses)。

[0088]於一具體例中，睪固酮適用的每日劑量為由每天大約0.01至大約10 mg/kg每體重。於其他的具體例中，

每日劑量或劑量形式內之有效量係低於或高於為本文所指示的範圍。

給藥方法和治療攝生法

[0089]於一些具體例中，每當需要睪固酮補充治療法時，便投藥本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物至需要睪固酮補充治療法之個體。於一具體例中，本文所說明的藥學組成物係投藥用於預防性及/或治療性治療。於治療性應用方面，組成物係以足夠移除所有症狀的量或是至少部分地阻止該疾病或病況的至少一個症狀的量投藥至已經罹患一種疾病或病況的個體。於某些具體例中，對於此用途有效的量取決於疾病或病況的嚴重性與進程、先前的療法、個體的健康狀態、體重，和對藥物的反應，及/或治療醫師的判斷。

[0090]於預防性應用方面，本文所說明的組成物係投藥至易感染特定的疾病、障礙或病況或是不然為處於特定的疾病、障礙或病況風險的個體。此量係定義為“預防有效量或劑量”。於此用途方面，精確的量亦取決於個體的健康狀態、體重，和類似物。當使用於個體體內，此用途之有效量將取決於疾病、障礙或病況的嚴重性與進程、先前的療法、個體的健康狀態和對藥物的反應，及治療醫師的判斷。

[0091]於某些具體例中，如本文所說明的組成物之投藥或療法包括慢性的投藥。於某些具體例中，慢性的投藥包括投藥歷時延伸的時間期間，包括，例如個體一生的持續

期間俾以改良或是用其他方式控制或限制個體的疾病或病況之症狀。於一些具體例中，慢性的投藥包括每日的投藥。

[0092]於一些具體例中，本文所說明的組成物之投藥或療法為連續不斷地給予。於任擇的具體例中，待投藥之藥物的劑量係暫時地降低或暫時地暫停某時間長度(亦即，“藥物假期”)。於一些具體例中，藥物假期的長度在2天和1年之間變化，包括僅作為例子之下列：2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天，以及365天。藥物假期的劑量降低為由10%-100%，包括僅作為例子之下列：10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%，以及100%。

[0093]一旦個體的病況已經出現改善，設若必需則投藥維持的劑量。隨後，於特定的具體例中，投藥的劑量或頻率或是二者，都降低，取決於症狀，至保持改善的疾病、障礙或病況之位準。然而，於某些具體例中，個體需要長期基礎的間歇性的治療根據症狀任何的復發。

[0094]對應於此量的睪固酮的量取決於以下因子而變化，例如特定的睪固酮衍生物、疾病或病況和其嚴重性、需要治療的主體或宿主的身分(例如，重量、性別)，但是仍然能依據事例周圍特定的情況來決定，包括，例如特定的投藥劑、投藥途徑、治療的病況，及治療的主體或宿主。

組合治療

[0095]於某些例子中，投藥本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物加上另一個治療劑是適當的。

[0096]一般而言，本文所說明的組成物以及，於使用組合性的治療法的具體例中，其他的製劑不需要以相同的藥學組成物來投藥，以及因為不同的物理和化學的特徵，係藉由不同的途徑來投藥。於一具體例中，依據已確立的協定來完成起始的投藥，以及接而，根據觀察的效應、劑量、投藥的模式和投藥的時間，來進一步的修飾。

[0097]於各種具體例中，多重的治療劑係同時地的投藥(例如，同時地、實質同時地或是於相同的治療協定之內)或是相繼地投藥，取決於疾病的本質、病人的病況，以及實際選擇使用的化合物。於某些具體例中，投藥的順序，及各治療劑在治療協定的整個期間重複投藥的數量，之判定係根據待治療的疾病和個體的病況之評估。

[0098]關於本文所說明的組合療法，共投藥的治療劑之劑量取決於使用的共同藥物(co-drug)之類型、使用的特定藥物的、待治療的疾病或病況等等而變化。

[0099]此等組合之個別的治療劑係以分開的或是組合的藥學調配物予以相繼或是同時投藥。於一具體例中，個別的治療劑係以組合的藥學調配物同時投藥。已知的治療劑之適當的劑量是熟悉此藝者會瞭解的。

[0100]本文提及的組合合宜地以藥學組成物連同藥學上可接受的稀釋劑或是載體的形式來呈現供使用。

[0101]於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係與會減少與睪固酮增補相關聯的反效應之嚴重性或消除(eliminate)與睪固酮增補相關聯的反效應之其他的治療劑來組合投藥。於一些具體例中，睪固酮增補的反效應包括已經接受雄激素剝奪的個體體內痤瘡和多油的皮膚、增加的血球比容、睡眠呼吸中止加劇以及先已存在的前列腺癌之生長加速。另一個反效應可以為顯著的毛髮喪失及/或毛髮稀疏。外因性的睪固酮亦造成精子生成的抑制以及可以導致不孕症。

[0102]於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係與會調變睪固酮代謝之其他的治療劑來組合投藥。於一些具體例中，該其他的治療劑降低睪固酮代謝成二氫睪固酮(DHT)。於一些具體例中，該其他的治療劑降低睪固酮代謝成雌激素(如，雌二醇)。

[0103]於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係與一種合成性5- α -還原酶抑制劑來組合投藥。5- α -還原酶抑制劑鎖住身體內睪固酮的副產品DHT。5- α -還原酶抑制劑包括，但不限於，非那雄胺(finasteride)、阿法雌二醇(alfatradiol)，以及度他雄胺(dutasteride)。

[0104]於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係與氯米芬(clomifene)來組合投藥。

[0105]促性腺素和睪固酮療法為治療人類性腺低能症可用的。治療策略取決於病人的年齡及治療的目標(生育

力的恢復及/或生產且維持男性化)。促性腺素(gonadotropins)和GnRH於精子生成(spermatogenesis)刺激方面為有用的。於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係與促性腺素及/或GnRH來組合投藥。

[0106]於一些具體例中，本文所說明的組成物和方法亦連同雌激素抑制劑，舉例而言芳香酶抑制劑一起使用。於一些具體例中，本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物係與一種芳香酶抑制劑或芳香酶抑制劑之組合來組合投藥。例示性的芳香酶抑制劑包括，但不限於，氨格魯米特(aminoglutethimide)、睪內酯酮(testolactone)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、伏氯唑(vorozole)、福美司坦(formestan)、法曲唑(fadrozole)、4-羥雄固烯二酮(4-hydroxyandrostenedione)、1,4,6-雄甾烷三烯-3,17-二酮(1,4,6-Androstatrien-3,17-dione) (ATD)，以及4-雄固烯-3,6,17-三酮(“6-OXO”)。

[0107]於一具體例中，本文所說明的組成物和方法亦也和選擇其等對抗待治療的病況之特定的有效性之其他的治療試劑一起使用。舉例而言，本文所揭示的組成物可以於與糖尿病有關連的睪固酮缺乏病況之情況組合以胰島素來投藥；該組成物可以於待治療的病況為與骨質疏鬆症有關連的睪固酮缺乏之情況組合以鈣或是骨質疏鬆症用藥來投藥；該組成物可以於待治療的病況為與HIV/AIDS有關

連的睪固酮缺乏之情況組合以HIV/AIDS用藥來投藥；該組成物可以於待治療的病況為與癌症有關連的睪固酮缺乏之情況組合以化學治療或輻射治療來投藥。

[0108]例示性的骨質疏鬆症用藥包括鈣、副甲狀腺素、重組型副甲狀腺素(例如，特立帕肽(teriparatide))、一種RANKL抑制劑(例如，地諾單抗(denosumab))、一種雙磷酸類(例如，依替膦酸(etidronate)、氯屈膦酸(clodronate)、替魯膦酸(tiludronate)、帕米膦酸(pamidronate)、奈立膦酸(neridronate)、奧帕膦酸(olpadronate)、阿侖膦酸(alendronate)、伊班膦酸(ibandronate)、利塞膦酸(risedronate)、唑來膦酸(zoledronate))。

[0109]例示性的HIV/AIDS用藥包括阿巴卡韋(abacavir)；安潑那韋(amprenavir)；阿扎那韋(atazanavir)；地瑞拉韋(darunavir)；地拉韋啉(delavirdine)；去羥肌苷(didanosine)；恩度倫(edurant)；依非偉倫(efavirenz)；恩曲他濱(emtricitabine)；恩夫韋肽(enfuvirtide)；依曲韋林(etravirine)；福沙普利那韋(fosamprenavir)；茆地那韋(indinavir)；拉米呋啉(lamivudine)；洛匹那韋(lopinavir)；馬拉維若(maraviroc)；奈非那韋(nelfinavir)；奈維拉平(nevirapine)；雷特格韋(raltegravir)；利托那韋(ritonavir)；沙奎那韋(saquinavir)；司他夫定(stavudine)；反丁烯二酸替諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate) (DF)；替拉那韋(tipranavir)；扎西他濱(zalcitabine)；齊多夫定(zidovudine)。

[0110]例示性的化學療法包括氮芥子氣(nitrogen

mustards)，例如舉例而言，苯達莫司汀(bendamustine)、
 苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺
 (cyclophosphamide)、依弗醯胺(ifosfamide)、美法侖
 (melphalan)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺
 (trofosfamide)；烷基磺酸類像是白血福恩(busulfan)、甘露
 舒凡(mannosulfan)、曲奧舒凡(treosulfan)；伸乙亞胺類像是
 卡波醯(carboquone)、噻替派(thiotepa)、三亞胺醯
 (triaziquone)；亞硝脲類(Nitrosoureas)像是卡莫司汀
 (carmustine)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀
 (lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀
 (ranimustine)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星
 (streptozocin)；環氧化物，例如舉例而言，依托格魯
 (etoglucid)；其他的烷化劑，例如舉例而言，達卡巴嗪
 (dacarbazine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、哌泊溴烷
 (pipobroman)、替莫唑胺(temozolomid)；葉酸類似物，例如
 舉例而言，甲氨喋呤(methotrexate)、培美曲塞
 (permetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、雷替曲塞
 (raltitrexed)；嘌呤類似物，例如舉例而言，克拉屈濱
 (cladribine)、氯伐拉濱(clofarabine)、氟達拉濱
 (fludarabine)、巯嘌呤、奈拉濱(nelarabine)、硫鳥嘌呤
 (tioguanine)；嘧啶類似物，例如舉例而言，阿扎胞苷
 (azacitidine)、卡培拉濱(capecitabine)、卡莫氟(carmofur)、
 阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)；氟尿嘧啶
 (fluorouracil)、吉西他汀(gemcitabine)、替加氟(tegafur)；

長春花生物鹼(Vinca Alkaloids)，例如舉例而言，長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)；鬼臼毒素(Podophyllotoxin)衍生物，例如舉例而言，依托泊甙(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)；秋水仙鹼(Colchicine)衍生物，例如舉例而言，地美可辛(demecolcine)；紅豆杉烷，例如舉例而言，多西他奇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel poliglumex)；其他的植物生物鹼與天然的產物，例如舉例而言，曲貝替定(trabectedin)；放線菌素(Actinomycines)，例如舉例而言，更生黴素(dactinomycin)；蒽環類(Antracyclines)，例如舉例而言，阿柔比星(aclarubicin)、紅比黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星(pirarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、周柔比星(zorubincin)；其他的細胞毒殺抗生素，例如舉例而言，平陽黴素(bleomycin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、絲裂黴素、普卡黴素(plicamycin)；鉑化合物，例如舉例而言，卡波鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、沙鉑(satraplatin)；甲胛類，例如舉例而言，丙卡巴胛(procarbazine)；敏化劑，例如舉例而言，胺乙醯丙酸(aminolevulinic acid)、乙丙昔羅(efaproxiral)、胺基乙醯丙酸甲酯(methyl aminolevulinate)、卟吩姆鈉(porphimer sodium)、替莫卟吩(temoporfin)；蛋白質激酶抑制劑，例如

舉例而言，達沙替尼(dasatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、依維莫司(everolimus)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、帕佐拿尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、替西羅莫司(temsirolimus)；其他的抗惡性腫瘤藥劑，例如舉例而言，阿利維A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、安吡啶(amzacrine)、阿那格雷(anagrelide)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬醯胺酸酶(asparaginase)、貝沙羅汀(bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、苯噁洛芬(celecoxib)、地尼白介素(denileukin diftitox)、雌莫司汀(estrामustine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、伊立替康(irinotecan)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米替福新(miltefosine)、米托胍脲(mitoguazone)、米托坦(mitotane)、奧利默森(oblimersen)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他丁(pentostatin)、羅米地辛(romidepsin)、腺病毒載體定位碼基因(sitimagene ceradenovec)、噻唑呋林(tiazofurine)、托泊替康(topotecan)、維A酸(tretinoin)、伏立諾他(vorinostat)；雌激素，例如舉例而言，二乙基二苯乙烯(diethylstilbenol)、乙烯雌二醇(ethinylestradiol)、磷雌酚(fosfestrol)、聚磷酸雌二醇(polyestradiol phosphate)；助孕素類，例如舉例而言，孕諾酮(gestonorone)、甲羥助孕酮、甲地孕酮(megestrol)；促性腺素釋放素類似物，例如舉例而言，布舍瑞林(buserelin)、戈舍瑞林(goserelin)、柳菩林(leuprorelin)、曲

普瑞林(triptorelin)；抗雌激素，例如舉例而言，氟維司群(fulvestrant)、泰莫西芬(tamoxifen)、妥立米分(toremifene)；抗雄性激素，例如舉例而言，比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯他胺(nilutamide)，酵素抑制劑、氨格魯米特、阿那曲唑、依西美坦、福美司坦、來曲唑、伏氯唑；其他的激素拮抗劑，例如舉例而言，阿巴瑞克(abarelix)、地加瑞克(degarelix)；免疫刺激劑，例如舉例而言，組織胺二鹽酸鹽(histamine dihydrochloride)、米伐木肽(mifamurtide)、匹多莫德(pidotimod)、普樂沙福(plerixafor)、羅喹美克(roquinimex)、胸腺嘧啶丁(thymopentin)；免疫抑止劑，例如舉例而言，依維莫司、脈立莫司(gusperimus)、來氟米特(leflunomide)、黴酚酸、西羅莫司(sirolimus)；鈣調磷酸酶(Calcineurin)抑止劑，例如舉例而言，環孢菌素(ciclosporin)、他克莫司(tacrolimus)；其他的免疫抑止劑，例如舉例而言，硫唑嘌呤(azathioprine)、來那利寶邁(lenalidomide)、甲氨喋呤、沙利寶邁(thalidomide)；以及放射性藥品，例如舉例而言，碘苄胍(iobenguane)；免疫刺激劑，例如舉例而言，安西司亭(ancestim)、非格司亭(filgrastim)、來格司亭(lenograstim)、莫拉司亭(molgramostim)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、沙格司亭(sargramostim)；干擾素，例如舉例而言，干擾素 α 天然物、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α con-1、干擾素 α -n1、干擾素 β 天然物、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ 、聚乙二醇干擾素(peginterferon) α -2a、

聚乙二醇干擾素 α -2b；介白素，例如舉例而言，阿地白介素(aldesleukin)、奧普瑞白介素(oprelvekin)；其他的免疫刺激劑，例如舉例而言，BCG疫苗、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、組織胺二鹽酸鹽、免疫花青(immunocyanin)、瘤停能(lentinan)、黑色素瘤疫苗、米伐木肽、培加酶(pegademase)、匹多莫德、普樂沙福、聚I:C、聚ICLC、羅喹美克、(tasonermin)、胸腺噴丁；免疫抑止劑，例如舉例而言，阿巴西普(abatacept)、阿貝莫司(abetimus)、阿法賽特(alefacept)、抗淋巴球免疫球蛋白(馬)、抗胸腺細胞免疫球蛋白(兔)、依庫利珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、依維莫司、胍立莫司、來氟米特、muromab-CD3、黴酚酸、那他珠單抗(natalizumab)、西羅莫司；TNF α 抑制劑，例如舉例而言，阿達木單抗(adalimumab)、阿非莫單抗(afelimomab)、西妥利珠單抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、英利昔單抗(infliximab)；介白素抑止劑，例如舉例而言，阿那白滯素(anakinra)、巴昔利單抗(basiliximab)、肯拿吉努單抗(canakinumab)、達利珠單抗(Daclizumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、利納西普(rilonacept)、托珠單抗(tocilizumab)、特克諾單抗(ustekinumab)；鈣調磷酸酶抑止劑，例如舉例而言，環孢菌素、他克莫司；免疫抑止劑，例如舉例而言，硫唑嘌呤、來那利寶邁、甲氨喋呤、沙利寶邁；阿達木單抗、阿來組單抗(Alemtuzumab)、巴昔利單抗、貝伐單抗

(Bevacizumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)、西妥利珠單抗(Certolizumab pegol)、達利珠單抗、依庫利珠單抗、依法利珠單抗(Efalizumab)、吉妥單抗(Gemtuzumab)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、英利昔單抗(Infliximab)、Muromonab-CD3, 那他珠單抗、帕尼單抗(Panitumumab)、雷珠單抗(Ranibizumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托西莫單抗(Tositumomab)、托拉妥單抗(Trastuzumab)、或類似物，或其等之組合。

製造的套組/物件

[0111] 為了使用於本文所說明的治療方法，本文亦說明了製造的套組/物件。此等套組包括載體、包裝，或是選擇性地劃分來容納如本文所說明的一或多劑的羧固酮的藥學組成物之容器。本文所提供的套組包含包裝材料。供用於藥學包裝產品的包裝材料包括，但不限於例如，美國專利號碼 5,323,907 中所說明的該等。藥學包裝材料之實例包括，但不限於，泡鼓包裝、瓶子、管子、袋子、容器、瓶子，以及任何適用於選擇的調配物及打算的投藥和治療模式之包裝材料。本文所提供之一大批的化合物之調配物和組成物預期作為任何會從羧固酮補充治療法之治療獲益的疾病、障礙或病況之各種各樣的治療。

[0112] 舉例而言，容器僅僅包括本文所揭示的前體脂質體粉末分散劑和藥學組成物或是組合如本文所揭示的另一種製劑。此等套組選擇性地包括關於其於本文所說明的方法之用途的識別說明或標籤或是指南。

[0113]一種套組典型地包括列出內含物及/或使用指南的標籤，以及具有使用指南之包裝插入物。典型地亦包括一組的指南。

[0114]於一具體例中，一標籤係位於容器上或是與容器結合。於一具體例中，當形成標籤的字母、數字或是其他的字元係附著、鑄造或是蝕刻至容器其自身之內時，一標籤係位於容器之上；當一標籤存在於同樣托住容器的盛器或是載體之內時，一標籤係於與容器結合，例如，如包裝插入物。於一具體例中，使用一標籤來指示出特定的治療性應用之待使用的內含物。標籤亦指示內含物於，例如本文所說明的方法中之使用說明。

[0115]於某些具體例中，該藥學組成物係呈現於一種包裝或分配器裝置之內，該包裝或分配器裝置包含一或多個含有本文所提供的化合物之單位劑量形式。舉例而言，該包裝含有金屬或塑膠箔，例如一個泡鼓包裝。於一具體例中，該包裝或分配器裝置附有投藥的指南。於一具體例中，該包裝或分配器也附有與容器結合、以管理藥學的製造、使用，或是銷售之政府機構所規定的格式之通知，該通知係反映由人類或是獸醫投藥的藥物格式之機構的核可。此通知，舉例而言，為由美國食品暨藥物管理局核可的處方藥物之標記，或是核可的產品嵌件。於一具體例中，亦製備包含調配於化合物相容的藥學載體內之本文所提供的化合物之組成物，放置於適當的容器之內，以及標記一種指示的病況之治療。

實施例

[0116] 下列的成分、調配物、方法以及用於實施本文所揭示的方法之程序係符合以上所說明的。以下的程序係以包括睪固酮之調配物及其之使用方法之詳細作例證的 (particularity illustrative)、非限制性具體例來說明。

比較實施例1：睪固酮DMPG前體脂質體調配物之製備

[0117] 含有睪固酮和二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油鈉 (DMPG) 之比較前體脂質體調配物 ("PLF-C"), PLF-C1、PLF-C2、PLF-C3, 以及PLF-C4. 表1列舉使用來製造此等調配物的各者之各個的組份和量。在PLF-C1方面, 使0.5 g的睪固酮溶解於3 ml的乙醇對水9:1的混合物(v/v)之內, 以及添加0.5 g的DMPG至此溶液。該溶液接而於室溫下攪拌直到達到溶劑完全蒸發為止, 典型為過夜。在溶劑蒸發後所獲得的粉末調配物立即通經一個適合的篩子, 例如篩孔#60。篩選的粉末接而轉移至玻璃小瓶以及儲存於室溫下同時避光。

[0118] PLF-C2和PLF-C3之製備像PLF-C1一樣, 除了以下之外, 在PLF-C2方面, 使1.5 g的睪固酮和1.5 g的DMPG溶解於20 ml的9:1乙醇-水溶液內, 以及在PLF-C3方面, 使0.5 g的睪固酮和1 g DMPG溶解於10 ml的9:1乙醇-水溶液內。

[0119] 調配物調配物 (Formulation formulation) PLF-C4亦以如同製備PLF-C1同樣的方式來製備, 除了0.5 g的睪固酮, 以及0.5 g的DMPG溶解於12 ml的氯仿、乙醇, 和水各別為1:1:0.3混合物(v/v)內之外。

[0120] 以上的調配物各自裝填至尺寸"00"硬明膠膠囊

之內，以及接而測試其等之溶解。僅有PLF-C1膠囊係腸塗覆的。特別地，PLF-C1塗層材料Eudragit® L 30 D-55。PLF-C1膠囊的塗層係藉由首先製備Eudragit® L 30 D-55的分散劑來執行。添加相等於10%的Eudragit®聚合物重量的量之檸檬酸三乙酯至此分散劑來提高薄膜形成。各個膠囊浸漬至分散劑之內以及接而風乾合計四次。來自調配物PLF-C1的一些膠囊係未塗覆的。此等未塗覆的膠囊亦與腸塗覆的膠囊一起使用於溶解的測試。

表1

成分	PLF-C1	PLF-C2	PLF-C3	PLF-C4
	Qty	Qty	Qty	Qty
鞣固酮	0.50 g	1.50 g	0.50 g	0.50 g
DMPG	0.50 g	1.50 g	1.00 g	0.50 g
乙醇：水(9:1)混合物	3 ml	20 ml	10 ml	-
氯仿-乙醇-水混合物(1:1:0.3)	-	-	-	12 ml
藥物：脂質比率	1:1	1:1	1:2	1:1

比較實施例2：鞣固酮DMPG前體脂質體調配物的活體外溶解

[0121]獲得來自腸塗覆的(enteric-coated)和未塗覆的PLF-C1膠囊之鞣固酮的活體外溶解廓型。於此等研究方面，三種不同的溶解介質使用於腸塗覆的膠囊。腸塗覆的膠囊(n=3)溶解於500 ml 的任一者之內：1) 0.1 N HCl (pH 1.20)歷時1 h；醋酸鈉緩衝液(pH 4.50)歷時1 h；磷酸鉀緩衝液(pH 6.80)歷時3h。於未塗覆的膠囊方面，(n=3)，僅使用0.1N HCl (pH 1.20)以及在1、2及2.5h之後收集樣本。允

許溶解於以50每分鐘轉數(rpm)的速度之USP第1型設備內、在37 °C繼續進行歷時0.5 h、1 h、2 h，及3 h。於各個時間點，收集5 ml樣本。於各時間點釋放之睪固酮的量係藉由使用下列的高壓液相層析法(HPLC)測定方法來分析各個時間點的樣本而判定。於各個調配物分析方面，包含25 mg的睪固酮的量之調配物溶解於25 ml 的乙醇之內。此儲備溶液用甲醇：水(1:1)溶液(soulution)予以進一步適當稀釋直到睪固酮之濃度達到10 µg/ml為止。接而注射20 µl整分部分至HPLC之內。使用於HPLC分析之流動相的組成為乙腈：(水加上0.2%甲酸)的溶液(75:25 v/v)。相之分離係藉由使用一種 C18 (100 x 4.6 mm ; 5µm) Kinetex , Phenomenex[®]管柱、以1.0 ml/min的流動速率來完成。各個樣本之總運行時間為5 min以及光電二極體陣列檢測器(PDA)檢測器設定在波長243 nm。未塗覆和塗覆膠囊之調配物二者都顯示出於PBS pH 6.80內3小時期間少於3.46%之藥物的釋放。腸塗覆的膠囊於酸性的pH內保持完整歷時2小時。

[0122]亦獲得來自未塗覆的PLF-C2膠囊之睪固酮的活體外溶解廓型。於此等研究方面，未塗覆的膠囊溶解於900 ml的磷酸鉀緩衝液(pH 6.80)內。所使用之溶解參數和分析參數係如同以上說明的關於PLF C1研究之參數的一樣。儲存於不同溫度下的螺旋蓋的玻璃小瓶內之來自PLF-C2未塗覆的膠囊之睪固酮的活體外釋放廓型係顯示於表2和圖1中。介於二者都包含不同比率的DMPG之PLF-C2和PLF-C4的未塗覆

的膠囊之睪固酮的釋放廓型之間的差異係顯示於圖2中。

表2

調配物	儲存溫度	儲存時間 (月)	%測定	於各時間點(小時) 溶解的藥物%			
				0.5	1	2	3
PLF-C2 (D : DMPG 為1:1)		0，起始的	138.23	0.46 ± 0.64	1.15 ± 0.70	1.88 ± 0.91	2.38 ± 1.03
	RT	1	123.81	-	-	-	-
	30℃	1	118.02	-	-	-	-
	RT	2	-	-	-	-	-
	30℃	2	122.92	-	-	-	-
	RT	3	122.80	0.30 ± 0.03	0.76 ± 0.07	1.39 ± 0.26	1.88 ± 0.48
	30℃	3	137.72	0.38 ± 0.13	1.00 ± 0.23	1.98 ± 0.38	2.53 ± 0.43

比較實施例3：睪固酮DMPG前體脂質體調配物之活體內測試

[0123]測試調配物PLF-C1、PLF-C2，和PLF-C3關於在口服投藥於大鼠體內(n=3)之後其等之活體內性能。此等研究使用機構性動物倫理委員會 (institutional animal ethical committee) (IACUC)-核可的活體內協定，其涉及稱重大概 250克之雄性的史-道二氏®(Sprague Dawley®)大鼠 (Charles Rivers – Wilmington，MA)，各者插管(canulated)於頸靜脈內以及供研究使用。配於HPMC懸浮液內之以其流動性前體脂質體粉末形式的PLF-C1調配物，以及睪固酮的睪固酮對照溶液(0.5 % (wt/vol)分散劑在口服投藥之後測試於饋飼的大鼠體內。

[0124]PLF-C1和睪固酮對照溶液係藉由分散其等於0.5% (w/v)羥丙基甲基纖維素(HPMC)懸浮液之內來製備。

饋飼的大鼠係透過口部的胃管灌食法各別投藥1 ml的純藥物溶液(300 mg/Kg體重的劑量)以及2.5 ml的PLF-C1調配物(300 mg/Kg體重的劑量)。於給藥0、1、2、4、8、12、24小時的時候收集血液樣本。樣本儲存於4°C直到離心為止。血液樣本的血漿部分係使用 Microfuge[®] 22R 離心機(Beckman-Coulter)、以12,000 rpm且於4°C、離心15 min來從血液分離。血漿樣本儲存於-20 °C直到其等予以分析為止。

[0125]活體內研究亦使用PLF-C2和PLF-C3調配物來執行。將此等調配物口部投藥至禁食過夜及自由進出使用的水之雄性的SD大鼠。動物分配成二組，各者各自包含3隻動物。調配物PLF-C2投藥至一組，而PLF-C3給與另一組。

[0126]為了製備供投藥的PLF-C2和PLF-C3，稱重足夠投藥300 mg/kg的體重之實驗性的劑量之五隻大鼠的各者的量以及分散於20 ml的水之內。大鼠係投藥以4 ml之分別的懸浮調配物。在時間0(在給藥以前)，以及在投藥之後1、2、4、8、12和24小時收集血液樣本。收集的樣本儲存於冰箱之內直到以4°C、12,000 rpm予以離心歷時15 min。將血漿分離以及儲存於-20°C直到分析其為止。血漿樣本內睪固酮之偵測係藉由使用如以下說明的一種經驗證的液相層析串聯式質譜方法(LC-MS/MS)來執行。

[0127]HPLC-洗提的樣本係予以製備用於睪固酮和DHT濃度之MS分析。簡言之，使用的HPLC系統為一種Shimadzu CLASS-VP[®]系統。流動相溶液為(A)配於水內之

0.2%甲酸，以及(B)配於乙腈內之0.2%甲酸。分析中使用的管柱為一種2 x 10 mm Duragel® G C18保護卡匣(Peeke Scientific – Novato, CA)。注入體積為25 µl，梯度係透過於0.5分鐘內進行緩衝液(B)之5%至30%溶液，接著於2分鐘內進行(B)之30%至55%溶液來判定。流動速率為400 µl/min。

[0128]內標準，亦即，校正的標準，品質管制(QC)的樣本以及HPLC-洗提的血漿樣本係藉由用2x體積之冰的內標準溶液(包含50 ng/ml的睪固酮16, 16, 17 - d₃, d₃-睪固酮之乙腈)來沈澱50 µl的各個樣本而製備供用於LC/MS/MS分析。除了d₃-睪固酮用作為內標準，還使用二氫睪固酮(DHT)作為QC標準。沈澱的樣本係以6100 x g予以離心歷時30分鐘(或等值)。在離心之後，將100 µl的各上清液轉移至自動取樣平盤以及放置於加熱組上歷時1小時以部分蒸發樣本內的乙腈。樣本之MS分析接而根據下列的參數來執行。

[0129]分析之睪固酮偵測步驟係藉由使用一種裝備有TurboIonSpray® (Applied Biosystems)電灑介面(ESI)系統之Applied Biosystems/MDS SCIEX API 3000®來執行。來自分析管柱的液態溶劑流進入加熱的MS/MS分析儀之霧化器介面。以上的溶劑的/樣本混合物首先在400°C下於介面的加熱管內轉變成蒸汽。使霧化的溶劑內包含的分析物(睪固酮、DHT，以及[D3]睪固酮)，游離以及藉由介面之暈放電針(corona discharge needle)來添加正電荷，其係施加大電

壓至霧化的溶劑/分析物之混合物。離子通經儀器的孔以及進入第一個四極(quadrapole)。四極(Quadrapoles)1和3(Q1和Q3)為濾質器(mass filters)，允許根據離子之質荷比(m/z)來選擇離子。(Quadrapole) 2 (Q2)為碰撞室(collision cell)，離子於其內透過與氬分子的碰撞而成碎片。

[0130]MS/MS之第一個四極(quadrapole) (Q1)以289.2之 m/z 值選擇睪固酮，以291.2之 m/z 值選擇DHT，或是以292.2之 m/z 值選擇內標準， d_3 -睪固酮。具此等 m/z 值之離子通過碰撞室(collision chamber) (Q2)，然而具任何其他的 m/z 之離子與四極(quadrapole)的邊相撞且毀壞。進入Q2的離子與中性氣體分子相撞。此方法稱為碰撞誘發解離(CID)。此實施例中使用的CID氣體是氬。產生的子離子通過進入四極(quadrapole) 3 (Q3)，於此選擇具96.9的 m/z 值的睪固酮之子離子，具255.2的 m/z 值的DHT之子離子，或是具96.9的 m/z 值的內標準，睪固酮16, 16, 17- d_3 (d_3 -睪固酮)之子離子，同時篩去其他的離子。選擇的子離子係由檢測器來收集。定量係根據由選擇性反應監測(selective reaction monitoring) (SRM)、以正模式(positive mode)取得的分析物，亦即，睪固酮，關於內標準之尖峰面積比。PLF-C1調配物和睪固酮對照溶液於饋飼條件下之時間期間之平均血漿濃度廓型係顯示於圖3中。PLF-C2和PLF-C3調配物在禁食條件下之時間期間之平均血漿的濃度廓型係顯示於圖4中。

比較實施例4：具有 Avicel PH101 和乳糖一水合物之

DMPG-為基的調配物之溶解

[0131]於調配物PLF-C5方面，使鞣固酮溶解於乙醇：水(9:1)的混合物之內。將二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油鈉(DMPG)和乳糖一水合物添加至此溶液以及攪拌過夜直到於室溫下溶劑完全蒸發為止。添加乳糖以使得其幫助分散以及避免團塊形成同時製備給藥溶液供用於動物研究。

[0132]另一種調配物(PLF-C5+ Avicel® PH101)係藉由從外部添加 Avicel® PH101至包含藥物：DMPG：乳糖(1:1:1)的調配物(PLF-C5)來製備。密切注意此手段以瞭解是否 Avicel® PH101幫助增加了調配物在溶解的整個期間之分散穩定性(dispersability)。

[0133]於再另一個實施例中，調配物(PLF-C5+Avicel PH101+ Explotab®崩解劑)係藉由從外部添加 Avicel®和 Explotab®崩解劑(1%)至PLF-C5來製備。此調配物係伴隨著超級崩散劑，Explotab®崩解劑的幫助來增加前體脂質體調配物之分散及從而(there by)溶解的目的以及更好的 Avicel® PH101分散穩定性的目的所製備的。

[0134]於再另一個實施例中，取得包含1:1比率的鞣固酮：DMPG之調配物PLF-C2以及首先分散於5 ml的溶解介質之內且接而執行溶解。進行此來比較經包封的PLF-C2對分散的PLF-C2之溶解，因為在動物給藥之前，調配物係分散於水內。

[0135]於再另一個實施例中，調配物PLF-C6係藉由將鞣固酮溶解於乙醇：水(9:1)的混合物之內來製備。以1：1：

2的比率將DMPG和Avicel® PH 101添加至生成的鞣固酮溶液，以及藉由攪拌混合物過夜來分散，直到於室溫下溶劑已經出現完全蒸發為止來形成前體脂質體粉末。從外部添加Explotab®崩解劑至乾燥的前體脂質體調配物以及將粉末-Explotab®崩解劑混合物調配為膠囊。目的是要瞭解使用分散的Avicel® PH101對於前體脂質體調配物之溶解的效應。

[0136]一種鞣固酮前體脂質體調配物係予以冷凍乾燥。特別地，取得包含鞣固酮：DMPG：乳糖(1:1:1)之調配物PLF-C5(500 mg)以及分散於20 ml的水之內。其係於40℃水合歷時30 min，以及接而冷凍乾燥歷時超過24小時。所使用之藉由添加各種各樣的賦形劑所創造之PLF-C5的變異之組成係列於表3內。

[0137]PLF-C5和包含額外的賦形劑之PLF-C5調配物(formulations)的活體外溶解研究係藉由使用第I型設備於50 rpm下進行。使用的溶解介質為900 ml的磷酸鹽緩衝液(pH 6.80)，其維持在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 。在1、2、3和4小時的溶解之後收集樣本(5ml)。一種第II型設備係使用於表3內所有其他的調配物之溶解。所有其他的溶解參數係如同以上說明的PLF C5溶解參數一樣。

[0138]前述的PLF-C5調配物之鞣固酮溶解分析按照比較實施例2中說明的方法來測試。比較實施例4中說明之所有的DMPG調配物之活體外的釋放廓型係顯示於圖5中。如圖5中顯示的，包含Avicel®和Explotab®崩解劑的調配物與其他的比較之下提供更高的釋放。

表3

成分	(a) PLF-C5	(b)	(c)	(d) PLF-C2	(e) PLF-C6	(f)
				水合		冷凍乾燥
睪固酮	1.0 g	0.10 g (PLF-C5)	300 mg	50 mg	1.0 g	0.50 g
DMPG (NOF Corp. Japan)	1.0 g			50 mg	1.0 g	
乳糖一水合物	1.0 g			-	-	
Avicel PH 101	-	0.10 g	600 mg	-	1.0 g	-
Explotab	-		9 mg	-	0.01 g	-
乙醇：水(9:1)混合物	25 ml	20 ml	-	-	-	-
溶解介質	-	-	-	5 ml	-	
水	-	-	-	-	-	20 ml

實施例1：各種各樣的緩衝液內之溶解度研究

[0139]測試不同的介質內之睪固酮的溶解度。將一數量的睪固酮(100 mg)添加至四個玻璃小瓶的各者，四個玻璃小瓶包含10 ml的下列任一者：a) HCl緩衝液(pH 1.20)，b) 醋酸鹽緩衝液(pH 4.50)，c) 磷酸鹽緩衝溶液(PBS) pH 6.80以及d)奈米純水。此等樣本須經受在RT下於水浴內搖動歷時72h。適當地稀釋樣本以及藉由比較實施例2中說明的HPLC分析方法來分析。睪固酮的溶解度於pH 6.80磷酸鹽緩衝液內為高的。見圖6。

[0140]於比較實施例2中說明的活體外溶解條件之下、於水介質(pH 6.8)內、37℃下、存在脂質組份之下測量睪固酮的溶解度。物理的混合調配物係藉由按照表4內提供的

組成來混合乾燥的組份來製備(F1-F9)。此等研究使用的溶解參數列舉於以下。將各時間點收集的樣本適當地稀釋以及藉由比較實施例2中提供的HPLC分析方法來分析。

[0141]此等溶解研究之溶解參數如下。調配物係使用USP第II型(槳式)設備來溶解於1000 ml體積的磷酸鉀緩衝液pH 6.80 (USP 30)。溶解發生於37 °C，以及75 rpm。在3、5、8 10、12、18以及24小時取得樣本(5 ml)供用於分析。溶解曲線係顯示於圖7中。具有48 %至60% (w/w)的範圍內之最大量的DSPC之調配物F7和F9顯示出高的溶解度於PBS (pH 6.80)內。見圖7。

表4

調配物	羧固酮		DSPC		膽固醇	
	Wt%	mg/cap	Wt %	mg/cap	Wt%	mg/cap
F1	60	144.00	32	76.8	8	19.20
F2	60	144.00	36	86.4	4	9.60
F3	60	144.00	40	96.0	0	0
F4	50	120.0	40	96.0	10	24.0
F5	50	120.00	45	108.0	5	12.00
F6	50	120.00	50	120.0	0	0
F7	40	96.00	48	115.20	12	28.80
F8	40	96.00	54	129.60	9	21.60
F9	40	96.00	60	144.00	0	0

實施例2：羧固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之製備

[0142]前體脂質體調配物(PLF)-1、PLF-2、PLF-3，和PLF-4係藉由將羧固酮溶解於乙醇與水9:1的混合物(v/v)之

內來製備。接著添加DSPC對膽固醇9:1的比率(w/w)之二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)和膽固醇。將合成的分散劑予以攪拌過夜直到於室溫下溶劑完全蒸發為止。此等調配物之組成詳細說明於表5內。在溶劑移除後獲得的粉末立即通經一個適合的篩子(篩孔#60)，轉移至玻璃瓶，以及儲存於室溫下避光。

表5

成分	PLF-1	PLF-2	PLF-3	PLF-4
睪固酮	1.00 g	1.50 g	1.50 g	1.0 g
DSPC	0.90 g	1.35 g	2.70 g	1.350 g
膽固醇	0.10 g	0.150 g	0.30 g	0.150 g
乙醇：水(9:1)混合物	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
藥物：脂質比率 脂質(DSPC+膽固醇)	1:1	1:1	1:2	1:1.5

實施例3：溶解度研究

[0143]判定：a) 10 mg純的睪固酮；以及b)配於0.5 %、1%，或是2%SLS之相等於10 mg睪固酮的調配物PLF-2，在音波振動處理歷時10 min.之後的溶解度。於此等研究方面，稱重10 mg純的睪固酮以及溶解於容量瓶內之100 ml的各別為0.5 %、1%，或是2% (w/v) SLS中。稱重包含10 mg的睪固酮之一數量的調配物PLF-2，以及樣本溶液係以如同以上所說明的睪固酮對照相似的方式來製備。此等溶液須於水浴式超音波振盪器(bath sonicator)內經受音波振動處理歷時10 min。樣本接而予以過濾以及以其等之分別的SLS濃度予以適當地稀釋。各個SLS濃度之可溶的

鞣固酮的量係藉由使用比較實施例2中說明的HPLC分析方法來判定。鞣固酮對照和PLF-2二者都與1% w/v SLS內高的鞣固酮溶解度有關聯。見圖8。

實施例4：鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之活體外溶解研究

[0144]調配物PLF-1裝填至尺寸"00"硬明膠膠囊之內。一些此等膠囊如同比較實施例2中說明的一樣予以腸塗覆。來自腸塗覆的(n=3)和未塗覆的PLF-C1膠囊(n=3)二者之溶解係於900 ml的磷酸鉀緩衝液(pH 6.80)內進行，以及溶解的條件維持於37± 0.5℃ 整整三小時時間過程。在0.5、1、2和3小時的溶解之後收集樣本(5ml)，以及接而依據如以上的比較實施例2中說明的HPLC分析方法來測定。PLF-1之穩定性的資料係總結於表6內以及活體外釋放廓型係提供於圖9中。

表6

儲存於玻璃小瓶內的調配物	儲存條件	儲存時間(月)	%測定	於時間點溶解的藥物%			
				0.5 h	1 h	2 h	3 h
PLF-1 D: DSPC: CH (1:0.9:0.1)		起始的	90.50	3.54 ± 1.54	7.15 ± 4.66	13.25 ± 9.59	18.01 ± 12.34
	RT	1	94.03	-	-	-	-
	30°C	1	99.17	-	-	-	-
	RT	2	-	-	-	-	-
	30°C	2	110.33	-	-	-	-
	RT	3	91.40	3.86 ± 5.39	8.92 ± 9.65	18.27 ± 8.29	24.58 ± 6.11
	30°C	3	101.06	5.97 ± 2.60	13.49 ± 2.24	23.41 ± 1.29	29.17 ± 2.78

實施例5： 羣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之活體內測試

[0145]調配物PLF-2和PLF-4係依據實施例2中說明的其等製備方法來製備。調配物接而口部投藥至過夜禁食之後的雄性的史-道二氏[®](SD)大鼠。調配物PLF-2係以羣固酮對體重為300 mg/kg、150 mg/kg、31 mg/kg、15.5 mg/kg以及7.75 mg/kg的劑量予以測試。調配物PLF-4係以300 mg/kg體重的劑量予以口部投藥。

[0146]插管於頸靜脈內且稱重為大概250克之雄性的SD大鼠係使用於研究中。使動物禁食過夜及自由進出使用水。取樣和分析係遵循根據比較實施例4之段落[063-067]中所說明的方法。測試的調配物之平均血漿濃度vs時間的廓型係顯示於圖10和11中。密切注意在時間期間之口服投藥不同的測試調配物和對照羣固酮分散劑之後的血漿濃度羣固酮。300 mg/Kg和31 mg/Kg(羣固酮劑量/體重)對照以及測試的調配物二者均予以研究。

實施例6： 包含Avicel PH 101、乳糖一水合物、硬脂酸鎂之羣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之溶解。

[0147]一種稱為PLF-5之基礎(base)的調配物係藉由將1.5 mg的羣固酮溶解於20 ml的乙醇與水9:1的混合物(v/v)之內來製備，接著添加1.35 mg的二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)和0.15 mg的膽固醇，(亦即，9:1的比率之DSPC對膽固醇(w/w))。合成的分散劑予以攪拌過夜直到於室溫下溶

劑完全蒸發為止。在溶劑移除後獲得的粉末立即通經一個適合的篩子(篩孔#60)，轉移至玻璃瓶，以及儲存於室溫下避光。PLF-5調配物接而進一步調配成為如表7中所顯示的PLF-5調配物(a-d)，以及在以下說明。

[0148] PLF-5(a)係製備為膠囊的形式，以及具有判定是否 Avicel® PH101和 Explotab®崩解劑會增加溶解整個期間的調配物之分散穩定性的目的。PLF-5(a)係藉由外部添加下列的成分至PLF-5來製備(亦即，混合賦形劑且摻合其等與翠固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物一起)：Avicel® PH 101、以1:2的比率(w/w)；以及Explotab®、以1% (w/w)的量。調配物混合物接而裝填至膠囊之內。

[0149] PLF-5(b)係製備為錠劑形式，以及具有判定是否添加 Avicel® PH101、Explotab®、硬脂酸鎂(Mg)，和噴霧乾燥的乳糖一水合物會增加溶解整個期間的調配物之分散穩定性的目的。PLF-5(b)係藉由外部添加下列的成分至PLF-5來製備：Avicel® PH 101、以1:2的比率(w/w)；Explotab®、以1% (w/w)的量；噴霧乾燥的乳糖一水合物、以相等於0.04 g每錠劑的量；以及硬脂酸Mg、以相等於8.75 mg每錠劑的量。該混合物係調配成為稱重350 mg的8.9 mm圓形雙凸錠劑。

[0150] PLF-5(c)，其包含比起PLF-5(a)和(b)調配物為兩倍的量之PLF-5每劑量，係藉由外部添加下列的成分至PLF-5來製備：Avicel® PH 101、以1.5:1的比率(w/w)；Explotab®、以5% (w/w)的量；以及硬脂酸Mg、以相等於

0.00875 g每錠劑的量。該混合物係調配成為稱重350 mg的8.9 mm圓形雙凸錠劑。

[0151]PLF(d)係完全如同PLF(c)予以製備，但是其未成錠的。

[0152]PLF-5(a-d)調配物之活體外鞣固酮溶解廓型係提供於圖12中。包含Avicel®與Explotab®崩解劑一起的調配物顯示出更好的溶解廓型。此外，包含1 wt %和5 wt % Explotab®崩解劑的調配物二者顯示出相似的釋放廓型。

[0153]廓型係藉由使用第II型設備、以50 rpm、於900 ml的PBS(pH 6.80)內來溶解調配物而判定。在1、2、3和4小時的溶解之後收集樣本，以及藉由比較實施例2中說明的HPLC分析方法來分析。

表7

成分	PLF-5(a)	PLF-5(b)	PLF-5(c)	PLF-5(d)
PLF-5	膠囊	錠劑	錠劑	粉末
1.5 g鞣固酮				
1.35 gDSPC				
0.15 g膽固醇	100 mg	100 mg	200 mg	200 mg
噴霧乾燥的(SD)乳糖一水合物	-	45 mg	-	-
Avicel® PH 101	200 mg	200 mg	131 mg	131 mg
Explotab®	3 mg	3.5 mg	17.5 mg	17.5 mg
硬脂酸鎂	-	8.75 mg	8.75 mg	8.75 mg

實施例7：包含Avicel® PH 101/102、乳糖一水合物、硬脂酸Mg，以及Pearlitol® 200 SD之鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之溶解。

[0154]一種稱為PLF-6之基礎調配物係藉由將3 mg的鞣

固酮溶解於40 ml的乙醇與水9:1的混合物(v/v)之內來製備，接著添加2.7 mg DSPC和0.30 mg的膽固醇，(亦即，9:1的比率之DSPC對膽固醇(w/w))。合成的分散劑予以攪拌過夜直到於室溫下溶劑完全蒸發為止。在溶劑移除後獲得的粉末立即通經一個適合的篩子(篩孔#60)。

[0155]一種稱為PLF-7之第二個、基礎的調配物亦予以製備用於此等研究，其係藉由將1.2 mg的睪固酮溶解於30 ml的乙醇與水9:1的混合物(v/v)之內，接著添加1.08 mg DSPC和0.12 mg的膽固醇，(亦即，9:1的比率之DSPC對膽固醇(w/w))。合成的分散劑予以攪拌過夜直到於室溫下溶劑完全蒸發為止。在溶劑移除後獲得的粉末立即通經一個適合的篩子(篩孔#60)。

[0156] PLF-6和PLF-7係各別進一步調配成為PLF-6調配物(a-c)和PLF-7調配物(d-e)，其係藉由外部添加表8內報告的分別的量之Avicel® PH 101或102、Explotab®、硬脂酸Mg、Pearlitol® 200 SD。

[0157] PLF-6(a-c)和PLF-7(d-e)壓縮成為圓形、雙凸650 mg錠劑。一種十站式旋轉壓縮機(Riddhi Pharma machinery Ltd., Ahmedabad, 印度)係藉由直接壓縮而使用來製備錠劑。Avicel® PH 102使用作為直接壓縮的賦形劑。甘露糖醇(Pearlitol® SD 200)使用意圖要增加錠劑的分散以及從而溶解。錠劑之溶解廓型係與膠囊的調配物比較(compared)。

[0158] PLF-6 (a-c)和PLF-7 (d)的活體外溶解係使用第II

型設備、以50 rpm、於pH 6.80之900 ml的PBS內來進行，然而，PLF-7 (e)的溶解係以75 rpm來進行。以圖13中報告的時間間隔來收集樣本以分析鞣固酮由調配物之釋放。分析係根據比較實施例2中說明的HPLC分析方法來執行。

[0159] 包含Avicel® PH 101或是Avicel® PH 102的任一調配物之比較就溶解而言顯示出相似的結果。一般而言，增加攪拌速度導致更快的溶解速率。此等研究亦顯示出包含20% Pearlitol®(w/w)的調配物與包含10% Pearlitol®的調配物比較之下，展現出改善的溶解。

表8

成分	PLF-6(a)	PLF-6(b)	PLF-6(c)	PLF-7(d)	PLF-7(e)
	錠劑	錠劑	錠劑	錠劑	錠劑
PLF-6 3.0 g鞣固酮 2.7 gDSPC 0.3 g膽固醇	240 mg	240 mg	240 mg	-	-
PLF-7 1.2 g鞣固酮 1.080 gDSPC 0.12 g膽固醇	-	-	-	360 mg	240 mg
Pearlitol® 200 SD	-	130 mg	65 mg	-	-
Avicel® PH 101	388 mg	-	-	-	388 mg
Avicel® PH 102	-	259 mg	323 mg	268 mg	-
Explotab® 3 wt %	19.50 mg	19.50 mg	19.50 mg	19.50 mg	19.50 mg
硬脂酸Mg	1.625 mg	1.625 mg	1.625 mg	1.625 mg	1.625 mg

實施例8：以膠囊、錠劑和粉末形式的調配物之溶解比較

[0160] 膠囊形式的PLF-2和錠劑形式的PLF-6之溶解係互相比較以及與未經調配的鞣固酮(T1-175)之溶解比較。

PLF-2和PLF-6係各別如實施例5和7中說明的來製備，以及藉由外部添加如同於表9內報告的賦形劑來進一步調配。膠囊、錠劑形式的調配物之溶解係與配於含有1 % (w/v)SLS的PBS(pH 6.80)內之純藥物比較。添加1%(w/v) SLS顯示出於0.5h之內完全的藥物釋放。活體外釋放廓型係顯示於圖14中。表9內的調配物a、b，和c與圖14的線a、b，和c相互關聯。

表9

成分	a	b	c
	膠囊	650 mg錠劑	純藥物
睪固酮	-	-	50 mg
PLF-2	100 mg	-	-
PLF-6	-	240 mg	-
Avicel® PH 101	200 mg	388 mg	-
Explotab® 3 wt %	-	19.50 mg	-
硬脂酸鎂	-	1.625 mg	-

實施例9：具有Avicel® PH 102和Explotab®崩解劑的睪固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之溶解。

[0161] 膠囊調配物PLF-9(a-e)係藉由外部添加如同於10表內報告的Avicel® PH 102和Explotab®崩解劑來製備，包括以最小量的Avicel®，二者具有和不具有Explotab®崩解劑來製備的二種調配物。此實施例中說明的所有調配物之組成係列於表10內。所有此等調配物之溶解係使用有膠囊沉降片 (capsule sinker)之第II型設備、於不包含SLS的PBS (pH 6.80)介質內來進行。此等研究的目的是要判定是否增

加Avicel[®]對鞣固酮的比率會增加由前體脂質體調配物之鞣固酮的溶解度。

[0162]表10內列出的調配物之活體外釋放廓型於係顯示於圖15中。調配物具有1:1的比率之基礎的調配物：Avicel[®]相應於較大的鞣固酮釋放。包含最小量的Avicel[®]之其他的製備由於不良的調配物分散而顯示出較少的鞣固酮釋放。PLF-9和PLF-2之組成為同樣的，除了PLF-9之批式產能按比例達到5 g之外，而不是PLF-2之3 g之批式產能。

表10

成分	PLF-9 (a)	PLF-9 (b)	PLF-9 (c)	PLF-9 (d)	PLF-9 (e)
	Vcaps [®] 尺寸‘00’	Vcaps [®] 尺寸‘00’	Vcaps [®] 尺寸‘00’	Vcaps [®] Plus 尺寸‘0’	Vcaps [®] Plus 尺寸‘00’
PLF-9	120 mg	120 mg	120 mg	240 mg	240 mg
Avicel [®] PH 102	240 mg (1:2)	60 mg (1:0.5)	120 mg (1:1)	40 mg (1:0.6)	40 mg (1:0.6)
Explotab [®]	-	-	-	-	8.5 mg

實施例10：HPMC尺寸‘0’膠囊內之具有最小量的Avicel[®] PH102，以及Explotab[®]崩解劑的鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之溶解。

[0163]HPMC尺寸‘0’膠囊調配物PLF-11(a和b)以及PLF-12(c和d)係藉由外部添加如同表11內報告的Avicel[®] PH 102和Explotab[®]崩解劑至PLF-10來製備，其係依據如實施例2中說明的使用來製造PLF-2同樣的協定來製備。此等調配物之全部包含最小量的Avicel[®]，具有和不具有Explotab[®]崩解劑二者。將表11內的調配物裝填至Vcaps[®] Plus經丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊(Capsugel Belgium NV)

之內的活體外溶解研究係使用第II型設備以75 rpm來進行。使用的溶解介質為：a) PBS加上1 % (w/v) SLS；b) PBS加上2 % (w/v) SLS；c) PBS加上0.5 % (w/v) SLS；以及d) PBS加上1 % (w/v) SLS。包含1 %和2 % (w/v)SLS的介質顯示出完全的藥物釋放於2小時之內。調配物(a-d)之活體外溶解廓型係顯示於圖16中。

表11

成分	PLF-11 (a)	PLF-11 (b)	PLF-12 ©	PLF-12 (d)
	Vcaps® Plus 尺寸‘0’	Vcaps® Plus 尺寸‘0’	Vcaps® Plus 尺寸‘0’	Vcaps® Plus 尺寸‘0’
PLF-10	240 mg	240 mg	240 mg	240 mg
Avicel® PH 102	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Explotab®	-	-	8.5 mg	8.5 mg

實施例11：尺寸‘0’膠囊內之具有Avicel® PH 102的睪固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之溶解行為

[0164]表12內提供的調配物PLF-14(a)和PLF-15(b)係予以製備來決定裝填至Vcaps(HPMC)尺寸‘0’和Vcaps® Plus (HPMC)尺寸‘0’膠囊(Capsugel Belgium NV)之內的調配物之崩散時間。調配物PLF-14亦予以製備來比較Vcaps®相對Vcaps® Plus經包封的調配物之崩散作用。使用尺寸‘0’膠囊來評價各個膠囊類型的。為了執行Vcaps®和Vcaps Plus®之比較研究，膠囊僅裝填Avicel®。

[0165]調配物PLF-15，其包含表12內報告的量之PLF-13之基礎的睪固酮、DSPC，和膽固醇組份、Avicel®，以及Explotab®，使用來比較存在和缺乏沉降片的情況下之

分散時間(disspersion times)。一沉降片為一種由幾圈鉑絲所製成之像籃子的裝置，其係用來防止膠囊漂浮。此等研究顯露出當不使用沉降片時膠囊的分散更完全，因為膠囊未局限於沉降片籠(sinker cage)之內的，以及因為調配物曝露於更大的表面積。見表12。

表12

成分	(a) PLF-14		(b) PLF-15	
	Vcaps尺寸 '0'	Vcaps Plus 尺寸'0'	Vcaps尺寸'0' 沉降片使用於溶解	Vcaps尺寸'0' 使用沉降片來溶解
PLF-13 包含 1:9:0.1 的比率之 鞣固酮、DSPC，和膽固醇	-	-	240 mg	240 mg
Avicel® PH 102	288 mg		40 mg	40 mg
Explotab®	-		8.5 mg	8.5 mg
崩散	崩散於 8 - 11 min	崩散於 11 - 13 min	10%的膠囊崩散於 30 min。	90%的膠囊於 30 min成為分散的。DT &分散為快速的

實施例12：具有Avicel® PH 102、Prosolv® SMCC 90、DCP，和Explotab®崩解劑的鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之溶解。

[0166]基礎的調配物，PLF-13，係藉由外部添加各種量之不同的稀釋劑Avicel® PH 102、Prosolv® SMCC 90(矽化微晶型纖維素(Micro Crystalline Cellulose))，和磷酸氫鈣(DCP)組合以崩解劑來進一步調配以製造PLF-16 (a)、PLF-17 (b)、PLF-18 (c)、PLF-19 (d)、PLF-20 (e)、PLF-21 (f)，以及PLF (g)。該等調配物係使用表13中所說明的成分來製備。PLF-13包含1 : 0.9 : 0.1的比率之鞣固酮、DSPC，和膽

固醇，其各別相應於每膠囊60 mg、54 mg，以及6 mg。

PLF-13係如實施例2中關於PLF-2說明的一樣來製備，除了PLF-13的製備按比例達到10 g的批式產能之外。表13內的調配物裝填至Vcaps®尺寸‘0’HPMC膠囊(Capsugel Belgium NV)之內。活體外溶解係使用第II型設備以75 rpm、於加上0.5% SLS之1000 ml、pH 6.80的PBS內進行。於此等研究內沒有使用沉降片。包含較高量的Avicel® PH 102和DCP之調配物顯示出更好的釋放廓型(圖17)。

表13

成分	PLF-16 (a)	PLF-17 (b)	PLF-18 (c)	PLF-19 (d)	PLF-20 (e)	PLF-21 (f)	PLF-22 (g)
PLF-13	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
DCP	-	-	-	75 mg	-	-	30 mg
Avicel® PH 102	75 mg	50 mg			93.40		-
Prosolv® SMCC 90			75 mg			30 mg	-
Explotab®	4.25 mg	4.25 mg	4.25 mg	4.25 mg	6.6 mg	4.65 mg	4.65 mg
膠囊類型 &尺寸	Vcaps 尺寸‘0’	Vcaps 尺寸‘0’	Vcaps 尺寸‘0’	Vcaps 尺寸‘0’	Vcaps 尺寸‘0’	Vcaps尺 寸‘0’	Vcaps 尺寸‘0’

實施例13：含有具有Avicel® PH 102，以及Explotab®崩解劑的鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之腸塗覆的膠囊之溶解

[0167]一種基礎的前體脂質體調配物係依據實施例2中PLF-2的製備之說明來製備，除了批式產能按比例達到15 g之外。基礎的PLF-2調配物係藉由外部添加如同於表14內報告的賦形劑來進一步調配成為PLF-25，以及裝填至Vcap® HPMC尺寸‘00’膠囊(Capusulate Belgium NV)之內。

於表14中亦有說明的調配物PLF-24係用作為不包含鞣固酮的安慰劑對照。PLF-24和PLF-25係予以製備作為使本發明的膠囊之延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)的方法最佳化之努力的一部份。

[0168]在PLF-24和PLF-25調配物裝填至膠囊內以後，膠囊係塗覆以Eudragit[®] L 30D-55聚合物-為基的腸塗層組成物。膠囊之塗層係藉由使用一種ProCepT[®]轉鍋塗覆機(Zelzate, Belgium)和一種Caleva[®]微型塗佈機空氣懸浮塗覆機(Dorset, UK)來完成。Eudragit[®] L 30D-55塗層組成物係依照其之製造業者的指南來使用以及塗覆的方法參數係總結於表15和16中。鞣固酮調配物調配物(formulation formulation)之膠囊係予以塗覆直到膠囊經歷10.16%增重為止。安慰劑調配物係予以塗覆直到膠囊經歷11.06%增重為止。根據於塗層實驗之中的此等結果，腸塗覆的膠囊之增重的百分比固定為12%，其對於酸性的pH內錠劑溶解提供足夠的抗性。對於按比例增大調配物，Eudragit[®] L 100 55，其以粉末形式為可用的，係使用於延遲釋放的塗層(例如，腸塗層)。

[0169]活體外溶解使用的方法係根據美國藥典中說明的方法(USP) 30，<711>延遲釋放的劑量形式之溶解程序(方法B)，其係藉由添加0.5% (w/v)SLS來修飾用於延遲釋放的劑量形式，像是腸塗覆的膠囊，之溶解。該方法涉及二個測試的階段，酸性階段和緩衝液階段。於酸性階段，溶解係於1000 ml 的0.1N HCl內進行，以及維持在37±0.5

℃ 歷時2小時。在2小時之後，抽取樣本整分部分待於緩衝液階段使用。於測試的緩衝液階段，使用已經事先平衡 (equilibrated) 至 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的磷酸鹽緩衝液。使酸從器皿流出以及添加 1000 ml 的 pH 6.8 的磷酸鹽緩衝液至器皿，磷酸鹽緩衝液係藉由混合 0.1N HCl 與 0.20 M 磷酸三鈉 (3:1) 來製備以及設若必需則用 2N HCL 或是 2N 氫氧化鈉來調整。設備運轉歷時4小時，以及於規則的時間間隔來抽取樣本整分部分。樣本係使用適合的分析技術來分析。此修飾的方法用來測試調配物 PLF-24 和 PLF-25。於緩衝液階段使用的溶解介質為加上 0.5% (w/v) SLS 的 pH 6.80、1000 ml 的磷酸鹽緩衝溶液 (PBS)。PLF-24 和 PLF-25 於酸性的 pH 內之歷時2小時為完整無缺的。活性調配物的膠囊於加上 0.5% (w/v) SLS 的 PBS 內、2小時之內顯示出完全的藥物釋放 (圖 18)。

[0170] 一種經修飾的且經驗證的 HPLC 測定方法使用於溶解樣本之分析。HPLC 分析係使用包含甲醇：水 (60：40 v/v) 的流動相來進行。於一種 C18；150 x 4.6 mm (5 μm) (Ace) 管柱上完成分離。流動相流動速率設定在 1.2 ml/min 同時管柱溫度維持在 25°C 。總運行時間為 15 分鐘加上 35 μl 的注入體積。藥物係使用一種 UV 檢測器、於 246 nm 的吸光度最大量來偵測。發現睪固酮之滯留時間為 11.5 分鐘。該方法能夠解析睪固酮和全部其他的賦形劑。保持高的流動速率以降低各個樣本之運行時間來促進快速的分析。

表14

成分	(a) PLF-24安慰劑腸塗覆的膠囊	(b)PLF-25腸塗覆的膠囊
PLF-2	No PLF-2	240 mg
	108 mg DSPC	
	12 mg 膽固醇	
Avicel® PH 102	152 mg	152 mg
Explotab®	12 mg	12 mg
總重量	0.285 g	0.405 g
劑量形式	Vcaps®尺寸‘00’	Vcaps®尺寸‘00’
使用Eudragit® L 30D-55之腸塗覆的膠囊的%增重(w/w，增加/原始的總數)	11.06%	10.16%

表15

參數	值
捲筒速率	12 rpm
霧化氣壓	1.5 bar
壓力降槽	50.0 mBar
進氣口空氣溫度	40°C
出口空氣溫度	50°C
給藥速度	0.6 ml/min
泵速率	35

表16

參數	值
攪拌頻率	25 Hz
進氣口溫度	40°C
泵流動速率	4 rpm
氣壓	1 bar
風扇轉速	16 m/sec

實施例14：含有具有Avicel[®] PH 102、Prosolv[®] SMCC 90/SMCC HD 90，和Explotab[®]崩解劑的鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之腸塗覆的膠囊之溶解。

[0171]基礎調配物PLF-23和PLF-28係藉由外部添加如同表17中說明的賦形劑來進一步調配，包括手工的混合PLF-23與二個不同等級的微晶型纖維素(Prosolv[®] HD 90和Prosolv[®] SMCC 90)來各別製造PLF-26和PLF-27。PLF-23和PLF-28為組成上(compositionally)彼此完全相同的且與實施例2中說明的PLF-2完全相同，以及包含1: 0.9: 0.1的比率之鞣固酮、DSPC，和膽固醇。使用來製備PLF-23和PLF-28的方法亦是使用來製備PLF-2的方法同樣的方法。PLF-28係藉由外部添加賦形劑，不包括微晶型纖維素，如同表17中亦說明的，而進一步調配成為PLF-29。

[0172]PLF-26和PLF-27裝填至Vcaps[®] HPMC尺寸‘00’膠囊(Capsulate Belgium NV)之內，以及依據實施例13中說明的塗覆程序予以塗覆以延遲釋放的塗層聚合物，Eudragit[®] L 30D 55。

[0173]PLF-29亦裝填至膠囊之內，但是不像PLF-26和PLF-27，PLF-29包含Avicel[®] PH 102，以及保持為未塗覆的。為了決定固化對於溶解的效應，PLF-29膠囊係藉由於40 °C、熱風烘箱內歷時2小時來加熱膠囊而固化

[0174]活體外溶解使用的方法係根據美國藥典中說明的方法(USP) 30，<711>延遲釋放的劑量形式之溶解程序(方法B，其係藉由添加0.5% (w/v)SLS來修飾用於延遲釋放的

劑量形式，像是腸塗覆的膠囊，之溶解。該方法涉及二個測試的階段，酸性階段和緩衝液階段。於酸性階段，溶解係於1000 ml 的0.1N HCl內進行，以及維持在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 歷時2小時。在2小時之後，抽取樣本整分部分待於緩衝液階段使用。於測試的緩衝液階段，使用已經事先平衡 (equilibrated)至 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 的磷酸鹽緩衝液。使酸從器皿流出以及添加1000 ml的pH 6.8的磷酸鹽緩衝液至器皿，磷酸鹽緩衝液係藉由混合0.1N HCl與0.20 M磷酸三鈉(3:1)來製備以及設若必需則用2N HCL或是2N氫氧化鈉來調整。設備運轉歷時4小時，以及於規則的時間間隔來抽取樣本整分部分。樣本係使用適合的分析技術來分析。於緩衝液階段使用的溶解介質為加上0.5% (w/v) SLS的pH 6.80、1000 ml的磷酸鹽緩衝溶液(PBS)。從收集的樣本釋放的鞣固酮係使用一種UV分光光度計、在波長246 nm判定。圖19顯示調配物(a-c)之活體外溶解廓型。

表17

成分	PLF-26 (a)	PLF-27 (b)	PLF-29 (c)
PLF-23 PLF-28	240 mg PLF-23	240 mg PLF-23	240 mg PLF-28
Avicel® PH 102	-	-	152 mg
Prosolv® SMCC 90	-	155 mg	-
Prosolv® SMCC HD 90	155 mg	-	-
Explotab®	10 mg	10 mg	12 mg
總膠囊重	405 mg	405 mg	405 mg
劑量形式	Vcaps®尺寸‘00’ 腸塗覆的	Vcaps®尺寸‘00’ 腸塗覆的	Vcaps®尺寸‘00’ 熱固化的

[0175]使用調配物PLF-28來進行活體外鞣固酮溶解研究。於此等研究使用的溶解介質為加上0.5% (w/v) SLS的PBS (pH 6.80)，以及所遵循的溶解協定係說明於上文的此實施例中。在溶解4h之後收集樣本以及藉由使用一種NICOMP(Santa Barbara，CA)模式370次微米粒徑分析儀用於粒徑分析。未定量此等樣本之藥物溶解的百分比。表18總結在經受溶解之後、為物理的混合物和基質形式的調配物之粒徑分析的結果。

表18

樣本細節	根據以下、以nm計之囊泡平均直徑：			
	樣本號碼	數量-加權高斯分佈 (weighted Gaussian distribution)	體積-加權高斯分佈	強度-加權高斯分佈
PLF-28	1	216.1	2061.2	932.0
	2	445.1	1369.1	929.9
	3	321.1	2873.5	1296.8
物理的混合物 (鞣固酮+DSPC+膽固醇)	1	366.0	1961.4	1041.9
	2	125.7	1999.9	736.3
	3	359.6	3437.4	1362.2

實施例15：鞣固酮口的遞送系統的調配物和評估

A.前體脂質體鞣固酮調配物之製備和最佳化

[0176]鞣固酮和磷脂質(表19)溶解於乙醇內以及溶劑係使用氮氣來蒸發。乾燥的粉末通經#60篩孔篩來生產均質粒徑的分布。研究內使用的磷脂質來自不活性成分指南(Inactive Ingredient Guide) (FDA)。

表19

調配物號碼	組成物	比率	量(mg)
1	測試：DMPC	1:1	200:200
2	測試：DMPG	1:1	200:200
3	測試：DSPC	1:1	200:200
4	測試：DSPG	1:1	200:200
5	測試：(DMPC:DMPG)	1:1	200: (100:100)
6	測試：(DSPC:DMPG)	1:1	200: (100:100)
7	測試：(DMPC:Chol)	1:(9:1)	200: (180:20)
8	測試：(DMPC:DMPG:)	1:(7:3)	200: (140:60)
9	測試：(DSPC:Chol)	1:(9:1)	200: (180:20)
10	測試：(DSPC:DMPG:Chol)	1:(4:4:2)	200: (80:80:40)
11	測試：(DMPC:DMPG)	1:(3:7)	200: (60:140)
12	測試：(DSPC: DMPG)	1:(7:3)	200: (140:60)
13	測試：(DSPC:DMPG)	1:(3:7)	200: (60:140)
14	測試：(DSPC:Chol)	1:(6:4)	200: (120:80)
15	測試：(DSPC:DSPG)	1:(1:1)	200: (100:100)

[0177] B. 運輸研究

Caco-2細胞培養：單層Caco-2細胞係透過下列的方法來製備於4 μm -孔聚碳酸酯Transwell®濾器上。Caco-2細胞係使用杜貝可氏改良的依格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium) (DMEM, pH 7.2)加上必需的生長補充品、於5% CO₂的氛圍和95 %空氣下、在37°C、於T-75燒瓶內生長。在90%群集之前至少更換一次培養基。用漢克平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution) (HBSS w/o Ca⁺², Mg⁺²)清洗細胞以及用配於1 mM EDTA內之0.25%胰蛋白酶於37°C予以胰蛋白酶化(trypsinized)歷時5 min.。使細胞再懸浮

於10 ml的DMEM之內以及予以加工使細胞的聚集減到最少。抽取5 ml的細胞懸浮液以及以 7.5×10^5 細胞/ml的密度予以播種(seeded)至4-um孔Transwell®嵌件(insert)。添加5 ml的DMEM至燒瓶來製造細胞懸浮液的對DMEM之1:1稀釋，以及再次播種細胞。Transwell®嵌件內的細胞生長大概5天以及每隔一天測量細胞的電阻直到電阻大於100 Ω 。

[0178] C. 活體外之運輸研究

一旦細胞的電阻達到大於100 Ω ，使用微量吸管來小心地吸出DMEM以及供體隔室內用1.5 ml HBSS w/ Ca^{+2} ， Mg^{+2} (已經於37°C 水浴內溫熱的)代替且受體隔室的內用2.5 ml代替及允許於室溫下平衡歷時30分鐘。接而從供體隔室小心地吸出HBSS w/ Ca^{+2} ， Mg^{+2} 以及用0.5 mg/ml 調配物代替，調配物已經再懸浮於前一天製備的HBSS w/ Ca^{+2} ， Mg^{+2} (放置於37°C 水浴內歷時30分鐘)內。各個調配物予以測試三重覆。測量各個井的電阻(以保證細胞保持完整無缺)以及各個時間由受體隔室抽取300 μl 的樣本且以300 μl 新鮮的HBSS w/ Ca^{+2} ， Mg^{+2} 補償。在時間5、15、30、45、60、90、120、150、180、210、240、270、300分鐘抽取樣本。運輸之鞣固酮的量係藉由用HPLC來分析100 μl 的樣本來決定。實驗以三重覆執行。對照：1. 未經調配的鞣固酮對照；2. 鞣固酮前體脂質體調配物

[0179] 運輸研究結果：在5 hrs之後運輸穿過Caco-2細胞之鞣固酮的莫耳量係顯示於圖20中。全部的十五個前體脂質體調配物與對照比較之下(經加工和未經加工的鞣固

酮)有較大的鞣固酮運輸。在此研究評估的十五個調配物之中，用DMPG和DSPC:Chol (9:1)來製備的調配物展現出大量的鞣固酮的運輸。鞣固酮的運輸為大於對照的2倍(經加工和未經加工的鞣固酮)。在5 hr取樣時間結束時，運輸尚未到達平線區。此暗示超出5 hrs鞣固酮的運輸進一步提高的可能性。

[0180] D. 結論

添加膽固醇至DSPC促進改善的鞣固酮穿過腸膜的運輸。改善的鞣固酮穿過膜的運輸為出人意外正面的結果。

實施例16：藥物動力學的研究

[0181]進行涉及十位有性腺低能症的人類主體之臨床研究。在招收供研究的病人之前進行健康檢查。研究係使用由機構性動物照顧與使用委員會(IACUC)核可的臨床研究協定、於饋飼和禁食條件二者之下進行。在開始研究之前，得到全部病人的知情同意。在口服投藥二個不同劑量(120 & 240 mg)的藥物之後匯集鞣固酮的藥物動力學。鞣固酮和其之主要的代謝物二氫鞣固酮(DHT)於不同的治療條件下之平均血漿濃度係提供於圖21，22中。鞣固酮的吸收於食物存在下是延遲的。投藥較更高劑量的鞣固酮未顯示出血漿濃度鞣固酮之任何線性的增加。在二個強度的藥物之投藥5小時之後達到鞣固酮之尖峰血漿濃度(C_{max})。

實施例17：包含鞣固酮/膽固醇DSPC前體脂質體調配物之口服劑量形式

[0182]一種腸塗覆的膠囊形式之口服劑量形式係以實

驗性規模來製備供用於臨床研究。膠囊包含，以每膠囊為基礎，具有表20內列出的成分之藥學組成物。

[0183]口服劑量形式係藉由下列方法、使用於表20內闡述的組份來製備。製備口服劑量形式的方法適合表20內所提供的各個組份之指示的範圍。該方法涉及將睪固酮溶解於醇內來得到澄清的溶液。添加DSPC至藥物溶液接著添加膽固醇來形成分散劑。溶劑係藉由使用一種旋轉蒸發器 (rota evaporator)於真空下而蒸發來移除。蒸餾直到獲得乾燥的團塊。乾燥的團塊接而通經篩子#60且摻合以微晶型纖維素和羥基乙酸澱粉鈉。調配物係使用一種半自動的膠囊裝填機來裝填至尺寸'00'膠囊之內。膠囊係使用一種甲基丙烯酸共聚物C予以腸塗覆。

表20 口服劑量形式的組份/組成

核心組份(膠囊):	% wt範圍	功能
睪固酮USP	12.5 – 60.0	有效成分
二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)	13.33 – 53.2	磷脂質
膽固醇	2.96 – 11.84	中性脂質(Neutrolipid)
微晶型纖維素NF(PH-102)	9.87 -37.74	填料/黏合劑
羥基乙酸澱粉鈉NF	1-5	崩解劑
Alcohol USP*	----	溶劑
純水USP*	----	溶劑

實施例18:有性腺低能症的人類主體體內之睪固酮的藥物動力學之臨床研究

[0184]進行34位有性腺低能症的人類主體之臨床研究以評估其等用睪固酮之口服劑量形式之15天的治療期間過

程之睪固酮的藥物動力學，睪固酮之口服劑量形式包含表21內提供之每膠囊量的組份，以及係依據實施例17中說明的方法來製備。具有 ≤ 300 ng/dL血清的睪固酮之主體視為性腺低能。參與研究之所有男性的納入準則是要具有身體質量指數(BMI) < 39 Kg/m²，年齡超過18歲以及重量必要條件為 ≥ 55 Kg。全部的主體均瞭解研究的目的以及在參與研究之前簽署知情同意。實驗組分配成17位的二組，其等各投藥120 mg或是240 mg(亦即，於同時投藥二個120 mg的劑量)之調配的睪固酮每日二次的(亦即，上午和傍晚的劑量)劑量歷時15天。在給藥攝生法開始之後，於一整天之後以及在15天、以每小時的基礎由主體取得血漿樣本。

表21

核心組份(膠囊)：	Wt每膠囊	功能
睪固酮USP	120.0 mg	有效成分
二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)	108.0 mg	磷脂質
膽固醇	12.0 mg	中性脂質(Neutrolipid)
微晶型纖維素NF(Avicel® PH-102)	152.85 mg	填料/黏合劑
羥基乙酸澱粉鈉NF(Explotab®)	12.15 mg	崩解劑
Alcohol*	q.s	
合計	405.0 mg	
HPMC膠囊尺寸‘00’	120.0 mg	
腸塗層組成物(就膠囊而言)：		
甲基丙烯酸共聚物C. NF，	39.5 mg	腸塗層聚合物
檸檬酸三乙酯NF	3.95 mg	塑化劑
滑石NF	19.55 mg	抗黏著劑
純水*	q.s.	稀釋劑
總重量	588.0 mg	

[0185]圖23顯示於治療的第一天和第十五天過程期間、來自120 mg和240 mg每日二次的攝生法之主體之組合的每小時的血漿睪固酮濃度之個別的平均。如圖23所指出的，每日二次的投藥(administration)240 mg劑量的睪固酮比起每日二次的120 mg攝生法沒有顯示出睪固酮的血漿濃度之任何線性的增加。於第1天，120 mg和240 mg給藥攝生法各自於71%的主體達到大於300 ng/dL之平均每日血漿睪固酮的濃度。於第15天，120 mg和240 mg給藥攝生法分別於59%和31%的主體達到大於300 ng/dL之平均每日血漿睪固酮的濃度。從研究的第1天至第15天，投藥120 mg和240 mg給藥攝生法的主體之睪固酮曝露有減少。與240 mg攝生法相關聯的減少(decrease)為顯著的。

[0186]在投藥120 mg或是240 mg的劑量之後四個小時達到睪固酮的平均尖峰血漿濃度(C_{max})，此處平均尖峰血漿濃度各別為500 ng/dL和大於500 ng/dL。見圖24和25。

實施例19：前體脂質體劑量形式之毒性和毒物動力學的評估.

[0187]此研究的目的是要評估睪固酮之口服劑量形式之毒性和毒物動力學，睪固酮之口服劑量形式包含表21內提供之每膠囊量的組份，以及係依據實施例17中說明的方法來製備。於此等研究方面，安慰劑，以及三個不同劑量之調配的睪固酮每日一次投藥至小獵犬歷時最小連續90天。更明確地，將16隻雄性小獵犬分派至此研究之毒物學部分的四個治療組。口部給藥動物膠囊提供0、15、75，或是150 mg/kg/天之調配的睪固酮的標的劑量位準歷時連續

91天。此等劑量位準相等於0、120 mg、600 mg，和1200 mg的劑量形式。於第92天，使動物安樂死以及須經受完整的大體驗屍。收集協定指定的組織，包括睪丸，以及發送到實驗病理實驗室(EPL)，Inc。全部組別的組織均予以加工、包埋於石蠟內、切片，以及用蘇木精和曙紅(H&E)染色。產生的載玻片發送到Brett Saladino, DVM, Diplomate ACVP of Calvert Laboratories用於光學顯微鏡術之評估。

[0188]唯一的病理學發現結果，其歸因於外因性的睪固酮對於睪丸和副睪之藥理學效應。發現結果包括精子生成低下(hypospermatogenesis)、增加的多核生殖細胞/融合細胞(syncytia)、增加的管腔(luminal)生精細胞、萊氏細胞(Leydig cells)之液泡形成/萎縮，和睪丸內的管性萎縮；以及精液減少症(hypospermia)和副睪內增加的魯米那(luminal)碎屑。發現結果於給與75或是150 mg/ml/天的動物為最突出的。

[0189]於第1天、第57天及第91天歷時該等日期之各者24小時的期間，亦以固定的時間間隔獲取血液樣本以及分析。在治療起始之前收集全部動物的血液樣本以及於第29天和第92天經由頸靜脈穿刺收集研究動物的血液樣本。各別見圖26、圖27，以及圖28。

[0190]本文所說明的實施例和具體例為作例證的以及各種各樣啟發熟悉此藝者之修飾或是變化係含括於此揭示之內。如同熟悉此藝者會瞭解的，以上的實施例中列舉的特定組份可以以其他功能均等的組份予以代替。縱然血漿

睪固酮位準的增高隨著睪固酮劑量的量之增高而增加，是增加為不成比例的。與第1天比較，睪固酮位準於第57天為增高的。全部的三個劑量(120、600和1200 mg)均增高了位準。與第57天比較，睪固酮位準於第91天為減少的。於120 mg劑量的情況中，睪固酮位準係低於第1天。

【符號說明】

(無)

I664982

發明摘要

※ 申請案號：106138648

A61K 9/14 (2006.01)

※ 申請日：102.5.9

※IPC 分類：

A61K 31/568 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

前體脂質體睪固酮調配物

PROLIPOSOMAL TESTOSTERONE FORMULATIONS

【中文】

揭示新穎的睪固酮調配物，其中睪固酮併入至磷脂質/膽固醇系統內來生產一種前體脂質體粉末分散劑。本發明的前體脂質體粉末分散劑可以調配與藥學上可接受的賦形劑一起來形成藥學組成物。揭示腸塗覆的口服睪固酮劑量形式，其為睪固酮補充治療法之治療方法。

【英文】

Novel testosterone formulations are disclosed where testosterone is incorporated into a phospholipid/ cholesterol system to produce a proliposomal powder dispersion. The proliposomal powder dispersions of the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable excipients to form pharmaceutical compositions. Enterically coated oral dosage forms are disclosed as are methods of treatment for testosterone replacement therapy.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

申請專利範圍

1. 一種前體脂質體粉末分散劑於製造一藥物的用途，該藥物係供用於睪固酮補充治療法(testosterone replacement therapy, TRT)以在有其需要之個體中治療性腺低能症(hypogonadism)，其中該前體脂質體粉末分散劑基本上由以下組成：

- (a) 一治療劑量之睪固酮，

- (b) 膽固醇，及

- (c) 至少一磷脂質，其係選自於二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(distearoyl phosphatidylcholine)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼、蛋磷脂醯膽鹼、大豆磷脂醯膽鹼、二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油鈉(dimyristoyl phosphatidyl glycerol sodium)、1,2-二肉豆蔻醯基-磷脂酸、二棕櫚醯基磷脂醯甘油、二棕櫚醯基磷酸(dipalmitoyl phosphate)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷-rac-甘油(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phospho-rac-glycerol)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂酸、磷脂醯絲胺酸以及神經鞘磷脂、或其等之組合，

其中(a)和(b)係以範圍由1.0:0.05至1.0:0.30的(a):(b)重量比存在；以及(a)、(b)和(c)係以範圍由1.0:1.0至1.0:2.5的(a):((b)+(c))重量比存在。

2. 如請求項1之用途，其中該磷脂質係二硬脂醯基磷脂醯膽鹼。
3. 如請求項2之用途，其中該前體脂質體粉末分散劑係以

塗覆有一延遲釋放塗層的一口服劑量形式投與。

4. 如請求項3之用途，其中該前體脂質體粉末分散劑被混合以微晶型纖維素，且該前體脂質體粉末分散劑與該微晶型纖維素係以範圍從約1：0.5至約1.0：2.0的重量比存在。
5. 如請求項4之用途，其中該前體脂質體粉末分散劑與該微晶型纖維素係以範圍從1.0：0.5至1.0：1.0的重量比存在。
6. 如請求項5之用途，其中該治療劑量之睪固酮係50至260 mg。
7. 如請求項6之用途，其中被投與至該有其需要之個體的該治療劑量之睪固酮係120 mg，一天投與兩次。
8. 如請求項6之用途，其中被投與至該有其需要之個體的該治療劑量之睪固酮係240 mg，一天兩次。
9. 如請求項7或8之用途，其中該有其需要之個體有一300 ng/dL或更少的血漿睪固酮濃度 (serum testosterone concentration)。
10. 如請求項7或8之用途，其中被投與至該個體的該治療劑量之睪固酮係足以升高該個體的血漿睪固酮濃度至至少300 ng/dL。
11. 如請求項3之用途，其中該性腺低能症係與睪固酮缺乏症候群相關聯。
12. 如請求項3之用途，其中該性腺低能症係與年老男性之雄激素缺乏 (androgen deficiency of the aging male, ADAM)相關聯。

13. 如請求項1之用途，其中該睪固酮為天然睪固酮。
14. 如請求項1之用途，其中該睪固酮為睪固酮十一酸酯 (testosterone undecanoate)。
15. 一種製備一前體脂質體粉末分散劑之方法，其包含：
 - (A) 將睪固酮溶解於一水可互溶溶劑 (water miscible solvent)直到溶液澄清；
 - (B) 藉由添加一磷脂質至該睪固酮及水可互溶溶劑的澄清溶液，且接著添加膽固醇至該睪固酮及水可互溶溶劑的溶液與磷脂質之混合物以獲得一睪固酮、磷脂質及膽固醇的分散劑之步驟來獲得睪固酮、至少一磷脂質及膽固醇之分散劑，其中該至少一磷脂質係選自於二硬脂醯基磷脂醯膽鹼 (distearoyl phosphatidylcholine)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼、蛋磷脂醯膽鹼、大豆磷脂醯膽鹼、二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油鈉 (dimyristoyl phosphatidyl glycerol sodium)、1,2-二肉豆蔻醯基-磷脂酸、二棕櫚醯基磷脂醯甘油、二棕櫚醯基磷酸 (dipalmitoyl phosphate)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷-rac-甘油 (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phospho-rac-glycerol)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂酸、磷脂醯絲胺酸以及神經鞘磷脂、或其等之組合；及
 - (C) 藉由蒸發來移除該水可互溶溶劑直到獲得一乾燥粉末。
16. 如請求項15之方法，其中該睪固酮及膽固醇係以範圍由 1.0:0.05至1.0:0.30的(睪固酮):(膽固醇)重量比被添加；

以及該至少一磷脂質係被添加以使(睪固酮)、(膽固醇)及(磷脂質)之重量比以範圍由 1.0:1.0 至 1.0:2.5 之(睪固酮):((膽固醇)+(磷脂質))重量比存在。

17. 如請求項 16 之方法，其中該(睪固酮):(膽固醇)重量比之範圍係由 1.0:0.08 至 1.0:0.12；以及該(睪固酮):((膽固醇)+(磷脂質))重量比之範圍係由 1.0:1.0 至 1.0:1.2。

18. 如請求項 17 之方法，其中該磷脂質係二硬脂醯基磷脂醯膽鹼。

19. 如請求項 18 之方法，其進一步包含：

(D) 使該乾燥粉末通過一 60 號篩子。

20. 如請求項 19 之方法，其中該被添加之睪固酮量係從 50 至 260 mg。

21. 如請求項 20 之方法，其進一步包含：

(E) 以微晶型纖維素摻合該過篩之乾燥粉末；及

(F) 以該經摻合之乾燥粉末與微晶型纖維素的混合物填充膠囊以形成一口服劑量形式。

22. 如請求項 21 之方法，其中該膠囊係以一延遲釋放塗層塗覆。

23. 如請求項 22 之方法，其中該乾燥粉末與該微晶型纖維素係以範圍從 1:0.5 至 1.0:2.0 的重量比存在。

24. 如請求項 23 之方法，其中該乾燥粉末與該微晶型纖維素係以範圍從 1.0:0.5 至 1.0:1.0 的重量比存在。

25. 如請求項 24 之方法，其中該被添加之睪固酮量係 120 mg。

26. 如請求項 15 之方法，其中該睪固酮為天然睪固酮。

27. 如請求項15之方法，其中該睪固酮為睪固酮十一酸酯
(testosterone undecanoate)。