



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107847506 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(21)申请号 201680045227.5

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

(22)申请日 2016.06.22

代理人 王永伟 赵蓉民

(30)优先权数据

62/183,031 2015.06.22 US

62/295,951 2016.02.16 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/57(2006.01)

A61K 31/56(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.02.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/038822 2016.06.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/210003 EN 2016.12.29

(71)申请人 来普卡公司

地址 美国犹他州

(72)发明人 M·V·潘特 N·奇丹巴拉姆
S·K·南希盖瑞

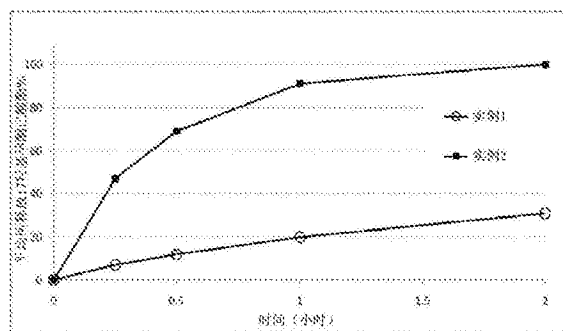
权利要求书4页 说明书83页 附图3页

(54)发明名称

含17-羟基孕酮酯的口服组合物和相关方法

(57)摘要

本发明提供含17-羟基孕酮的酯的生物可用口服剂型以及相关方法。所述口服剂型可被配制成用于妊娠支持并且可包括治疗有效量的17-羟基孕酮的酯和药学上可接受的载剂。在另一个实施例中,提供用于妊娠支持的药学上可接受的口服剂型。所述药学上可接受的口服剂量可包括治疗有效量的17-羟基孕酮的酯和药学上可接受的载剂。所述口服剂型当在37C下以50RPM在900mL的具有0.5(w/v)的月桂基硫酸钠的去离子水中使用USP II-型溶解设备测量时,在60分钟之后释放所述17-羟基孕酮的酯的所述剂量的至少20wt%,或在替代方案中在60分钟之后比等效地给药的无所述载剂的口服剂型释放多至少20wt%。



1. 一种口服药物组合物, 包含:

治疗有效量的17-羟基孕酮己酸酯和药学上可接受的载剂, 所述治疗有效量在150mg到750mg 17-羟基孕酮己酸酯的范围内。

2. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物当在37.0°C (± 0.5) 下在具有1.5 \times 或更高漏槽条件的水性介质中以50rpm使用USP II型设备测试时, 在1小时之后释放大于10%。

3. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物当在37.0°C (± 0.5) 下在具有3 \times 或更高漏槽条件的水性介质中以50rpm使用USP II型设备测试时, 在1小时之后释放大于10%。

4. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物具有约225mg到800mg的17-羟基孕酮己酸酯。

5. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述药学上可接受的载剂具有以下中的一种或多种: 稀释剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂或表面活性剂。

6. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述药学上可接受的载剂具有亲脂性或亲水性添加剂。

7. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述药学上可接受的载剂具有亲脂性或亲水性表面活性剂。

8. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述药学上可接受的载剂具有亲脂性或亲水性表面活性剂。

9. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述药学上可接受的载剂具有非离子或离子表面活性剂。

10. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述17HPC为完全溶解、部分溶解、结晶颗粒、非晶颗粒, 或其组合。

11. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述17HPC为颗粒并且平均粒子直径为小于200nm、200到500nm、500到1000nm、1到50 μm 、50到250 μm 、250到500 μm 、500到1000 μm , 或大于1000 μm 。

12. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 所述17HPC为颗粒并且平均粒子直径为50-40 μm 、40-30 μm 、30-20 μm 、20-10 μm 或10-1 μm 。

13. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物具有结晶抑制剂或粒子聚结抑制剂。

14. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物为粉末、粒状物、颗粒、珠粒、团粒、喷撒物、悬浮液、溶液、片剂、囊片、胶囊或其组合。

15. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物控制释放或立即释放。

16. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物为包衣或未包衣的片剂或囊片。

17. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 其中所述组合物为整体或多层片剂。

18. 根据权利要求1所述的口服药物组合物, 当一天一次、两次或三次作为每天总计一到十二个单位剂型向人类受试者给予时, 提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯Cavg-24h。

19. 一种治疗方法,所述方法包含向受试者给予口服药物组合物,所述口服药物组合物包含:

治疗有效量的17-羟基孕酮己酸酯和药学上可接受的载剂以及选自药剂、维生素、矿物质、补充剂的一种或多种附加试剂。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述方法包含一天一次、两次或三次作为每天总计一到十二个单位剂型向人类受试者给予所述药物组合物,以提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯Cavg-24h。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予持续7天或更长。

22. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予持续14天或更长。

23. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予持续28天或更长。

24. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予持续2个月或更长。

25. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予是向怀孕雌性给予持续7天或更长。

26. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予是向怀孕雌性给予从在受孕之后至少1天到婴儿出生。

27. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予是向已使早产分娩停滞的怀孕者给予。

28. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予是向已用宫缩抑制剂使早产分娩停滞的怀孕者给予。

29. 根据权利要求19所述的方法,其中所述给予为一天两次。

30. 根据权利要求19所述的方法,其中所述药物组合物具有200mg到900mg的17-羟基孕酮己酸酯。

31. 根据权利要求19所述的方法,其中所述药物组合物为片剂、胶囊或囊片。

32. 根据权利要求19所述的方法,其中所述药物组合物包含具有以下中的一种或多种的药学上可接受的载剂:稀释剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂或表面活性剂。

33. 根据权利要求19所述的方法,其中所述药物组合物包含亲脂性、亲水性添加剂或这两者。

34. 根据权利要求19所述的方法,其中所述一种或多种附加试剂选自孕激素、皮质类固醇、宫缩抑制剂、抗生素、维生素D化合物或其组合。

35. 根据权利要求19所述的方法,其中所述一种或多种附加试剂选自维生素A、B3、B6、C、D、叶酸、钙、铁、镁、锰、磷、钾、钠、锌、 ω -3、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)或其组合。

36. 根据权利要求19所述的方法,所述药物组合物当在37.0°C (\pm 0.5)下在具有3 \times 或更高漏槽条件的水性介质中以50rpm使用USP II型设备测试时,在1小时之后释放大于10%。

37. 一种治疗方法,所述方法包含向受试者给予口服药物组合物,所述口服药物组合物包含:

治疗有效量的17-羟基孕酮己酸酯和药学上可接受的载剂,所述方法进一步包含基于目标生物标记、孕龄或其组合的剂量评估、改变或滴定。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述方法包含一天一次、两次或三次作为每天总计一到十二个单位剂型向人类受试者给予所述药物组合物,以提供大于约0.1、0.5或

1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯Cavg-24h。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予持续7天或更长。
40. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予持续14天或更长。
41. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予持续28天或更长。
42. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予持续2个月或更长。
43. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予是向怀孕雌性给予持续7天或更长。
44. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予是向怀孕雌性给予从在受孕之后至少1天到婴儿出生。
45. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予是向已使早产分娩停滞的怀孕者给予。
46. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予是向已用宫缩抑制剂使早产分娩停滞的怀孕者给予。
47. 根据权利要求37所述的方法,其中所述给予为一天两次。
48. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物具有200mg到900mg的17-羟基孕酮己酸酯。
49. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物为片剂、胶囊或囊片。
50. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物包含具有以下中的一种或多种的药学上可接受的载剂:稀释剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂或表面活性剂。
51. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物包含亲脂性或亲水性添加剂。
52. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物包含亲脂性或亲水性表面活性剂。
53. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物当在37.0°C (± 0.5)下在具有1.5 \times 或更高漏槽条件的水性介质中以50rpm使用USP II型设备测试时,在1小时之后释放大于10%。
54. 根据权利要求37所述的方法,其中所述药物组合物当在37.0°C (± 0.5)下在具有3 \times 或更高漏槽条件的水性介质中以50rpm使用USP II型设备测试时,在1小时之后释放大于10%。
55. 根据权利要求37所述的方法,其中所述目标生物标记为血清17-羟基孕酮己酸酯水平,其中Cavg-24h大于约0.05、0.1、0.5、0.7、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、35.0、40.0、45.0、50.0、60.0、75.0或100ng/mL;小于这些值中任一个;或在由这些值中的任何两个限定的范围内。
56. 根据权利要求19或37中任一项所述的方法,所述方法包含经口给予根据权利要求1到18中任一项所述的药物组合物。
57. 根据权利要求19或37中任一项所述的方法,所述方法包含经口给予根据在说明书中描述的表、实例、实施例或其方面中任一项所述的药物组合物。
58. 根据权利要求1到18中任一项所述的药物组合物或根据权利要求19到37中任一项所述的方法,可降低早产分娩风险、降低由于早产分娩的早产风险、提供宫缩抑制剂作用、改善宫缩抑制、提供维持宫缩抑制、降低早产、降低流产的风险、改善新生儿结果、延长妊娠、改善产后结果、改善产妇结果、提高贝利婴儿发展量表评分(包括运动神经(精细、总体或这两者)、语言(接收、表达或这两者)和认知发展中的一种或多种),并且提高社会情感适

应性行为调查表的评分。

59. 根据权利要求1到18中任一项所述的药物组合物或根据权利要求19到37中任一项所述的方法,用于治疗由于以下具有早产风险的怀孕雌性:以往低出生重量或早产、多次第2三月期自然流产、暴露于烟草烟或烟草烟残余物、使用无烟烟草、物质使用或滥用或依赖性、酒精使用或滥用或依赖性、压力、焦虑、抑郁、身材矮小、营养状态不良、在妊娠期间体重增长不足、低孕前体重/低身体质量指数、高产妇年龄、低社会经济状态、之前第一三月期人工流产、家族性和代际因素、不孕症病史、未产妇、胎盘异常、子宫颈和子宫异常、妊娠期出血、宫内生长迟缓、子宫内己烯雌酚暴露、多胎妊娠、婴儿性别、泌尿生殖器感染、先兆子痫或其组合。

60. 根据权利要求37所述的方法,其中所述剂量评估或滴定包含在单次剂量给予之后在稳定状态下测定血清或血浆17HPC水平。

61. 根据权利要求37所述的方法,其中所述剂量评估或滴定包含在单次剂量给予之后在稳定状态下在给予所述单次剂量的12小时内的单时间点处测定血清或血浆17HPC水平。

62. 根据权利要求37所述的方法,其中所述剂量评估或滴定包含在单次剂量给予之后在稳定状态下在给予所述单次剂量之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小时的单时间点处测定血清或血浆17HPC水平。

63. 根据权利要求37所述的方法,其中所述剂量评估或滴定包含在单次剂量给予之后在稳定状态下在给予所述单次剂量之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小时或在任何两个连续值之间的单时间点处测定血清或血浆17HPC水平。

64. 根据权利要求37所述的方法,其中当在单次剂量给予之后在稳定状态下在给予所述单次剂量之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小时的单时间点处的所述剂量评估或滴定的所述血清或血浆17HPC水平太低时,提高17HPC的所述日剂量,或当太高时,降低17HPC的所述日剂量。

65. 根据权利要求1所述的药物组合物,具有药学上可接受的载剂,所述载剂至少包括选自以下的亲水性表面活性剂:泊洛沙姆、聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇甘油脂肪酸酯、月桂基硫酸钠、二辛基磺基丁二酸钠、卵磷脂、胆汁盐或其组合,并且所述药学上可接受的载剂进一步包含聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸、甘露醇、聚乙烯醇共聚物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物或其组合。

66. 根据权利要求60到64中任一项所述的方法,使用根据权利要求1到8或65中任一项所述的药物组合物。

67. 一种17-羟基孕酮己酸酯的用途,用于制备用于根据权利要求19到57或60到64中任一项中所述的治疗中的药剂。

含17-羟基孕酮酯的口服组合物和相关方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含17-羟基孕酮酯的组合物、其口服剂型和相关联的方法。因此，本发明涉及化学、医药科学、医学和其它健康科学领域。

背景技术

[0002] 17- α 羟基孕酮(在下文替代地被称作17-羟基孕酮或“17HP”)为在合成糖皮质激素和性类固醇期间生成的C-21内源性类固醇激素。如同孕酮,17HP为天然孕激素。其已从肾上腺和黄体两者中分离。据报导17HP的酯具有孕激素作用,并且因此可用于在绝经前和绝经后女性两者中与妊娠支持以及非妊娠支持相关的适应症。报导在未酯化的情况下的17HP无促孕活性。然而,17HP的合成酯,这类17-羟基孕酮乙酸酯或17- α -羟基孕酮己酸酯(在下文也被称作17羟基孕酮己酸酯或17HPC)已经示出当在动物实验中肌肉给予时呈现显著的促孕活性。17-羟基孕酮己酸酯为可用于肌肉注射以预防早产(在下文替代地被称作“PTB”)的常用孕激素。此合成己酸酯当通过嘴给予时据报导为无效的,但是当肌肉给予时作为长效孕激素起作用。在人类女性体内的17HP的代谢和17-羟基孕酮己酸酯的代谢尚未完全建立。来自人类和动物的数据指示肌肉给予17-羟基孕酮己酸酯对子宫内膜具有更强力促孕作用,并且比孕酮(在下文替代地被称作“P”)持续更长时间。这可是由于17-羟基孕酮己酸酯更亲合结合到孕酮受体(在下文替代地被称作“PR”)和胎盘糖皮质激素受体(在下文替代地被称作“GR”),这可预防与开始分娩相关联的胎盘促皮质素释放激素的增加。据报导17-羟基孕酮己酸酯在进行IVF-胚胎转移循环的患者中有效提供黄体支持。

[0003] PTB医学上被定义为20到36周妊娠的分娩。根据2009疾病控制中心报告,仅在美国PTB的出现占出生的约12.3%,转换成每年约50万PTB。自然PTB占PTB的大约70-80%。在美国的所有妊娠中,每八个活产婴儿中有一个是早产,表示自1990年>18%的提高。在35-36周妊娠之间的晚期早产促成大于的所有PTB的一半。PTB是新生儿发病和死亡的主要起因。在35-36周死亡风险高三倍,并且发病,如需要氧气的呼吸窘迫、温度不稳定性、低血糖、黄疸、注意力缺陷障碍、大脑性麻痹、发育延迟等非常普遍。在重症监护中PTB相关时间和花费是主要的健康、社会和经济问题,其中PTB分娩的平均花费相当于正常分娩的最多10倍。

[0004] 牵涉PTB的主要风险因素如下:以往自然PTB的病史(过去产科病史)、子宫颈长度(在中期妊娠<2.5cm)、在阴道分泌物中存在胎儿粘连蛋白;多胎妊娠、低产妇身体质量指数(BMI)、产妇人种;产妇年龄(<17和>35岁)和吸烟。至少一次PTB的之前病史为将来出现可能性的良好指示,其中17-50%复发可能性,和具有两次以往PTB28-70%复发可能性。用治疗性干预将妊娠延长到足月的益处包括依据孕龄提高儿童存活率和减少新生儿住院。

[0005] 17-羟基孕酮己酸酯的肌肉注射可用于降低具有单胞胎妊娠和单次自然PTB病史的女性的PTB风险。以Makena®(250mg 17-羟基孕酮己酸酯于1mL中)出售的注射剂要求定期拜访医生诊室,如典型治疗周期由每周重复注射16-20周组成。此治疗方案可产生除了提高患者和胎儿反复行驶风险之外,提高患者的苦恼和/或焦虑。注射治疗对个人和家庭活动的干扰和职业生活的破坏也为主要缺点。

[0006] 此外,已报导大量与每周一次间隔(每7天)注射17-羟基孕酮己酸酯(例如Makena®)相关联的不良事件,注射部位反应(~45%)如荨麻疹、瘙痒、肿胀、在注射部位处节结形成和疼痛。

[0007] 羟基孕酮的酯,如乙酸酯、己酸酯、十一烷酸酯比羟基孕酮更亲脂。已知在Makena®中的活性物质(17-羟基孕酮己酸酯)极不可溶于水(<20ng/mL),并且非常亲脂性,其中ClogP为约5.7。此外,17-羟基孕酮己酸酯具有在存在胎儿和成人肝细胞的情况下代谢的可能性,并且为用于细胞色素灭活的底物,如在怀孕女性中过度表达的CYP3A4(~40%上调)。由于其极低水溶解度和对首过肝灭活敏感的可能性,17HP的长链酯的口服递送仍存在挑战。报导17羟基孕酮己酸酯,17HP的酯,不存在口服活性(Saxton DJ等人《生殖生物学和内分泌学(Reproductive Biology and Endocrinology)》2004,2:80;Greene MF, NJEM 348:2453-2455)。这可很可能是由于17HPC的非常差或无口服生物可用性。尽管非常期望,但是迄今羟基孕酮的长链酯的经口活性组合物的开发仍显著未满足需要。此外,最通常期望实现每剂量较小数目剂量单元和/或以每天降低的频率给予的剂型的开发。

发明内容

[0008] 现在已出人意料地发现,17HP的酯可有效地经口递送到哺乳动物。本发明的药物口服组合物和剂型可提供17HP的酯的有效生物可用性。另外,本文公开的组合物和/或剂型为17HP酯提供有效释放增强。我们还已出人意料地发现,17HP的酯可被配制成口服组合物和其具有较高百分比w/w装填的酯的口服剂型。举例来说,我们已发现当一种或多种增溶剂,例如苯醇、苯甲酸苯甲酯等并入组合物中时,大量(即大于12%w/w)17HP的酯可溶解在组合物或剂型中。在本发明的组合物和剂型中提高的药物装填量可提供渴望的优点,包括但不限于降低单位剂量(即,片剂、胶囊、糖浆、酏剂、饮品等)的大小或体积、降低每单次给予服用的剂量单位的数目、改进患者顺应性等,因为患者通常可每天服用更少数目的剂量单位以便得到提供期望功效的足够的剂量。在单独的方面,还出人意料地发现,可通过本发明的组合物提供17HP的酯的有效生物可用性,其当分散于水性介质中时,提供在分散液中具有部分或完全溶解的药物的透明或胶态到混浊或不透明分散液。

[0009] 还发现本发明的组合物促进产生固体剂型,如片剂、囊片、细粒、珠粒、颗粒等,这可解决在剂量单位中具有呈液体溶液形式的17HP酯的缺点。这消除多种不期望不便,如特定制造方法和/或设备、由于使用的酯或溶剂的性质,酯通常对液体溶液的差化学和/或物理稳定性等。

[0010] 具有呈溶液、悬浮液、颗粒等形式的药物的本发明的所有口服剂型可通过本领域中已知的常规加工和制造方法生成。

[0011] 本发明提供含17HP的酯的组合物和口服剂型以及相关方法。组合物和口服剂型可被配制成包括治疗有效量的17HP的酯和药学上可接受的载剂。在一个实施例中,提供用于妊娠支持和非妊娠支持的药学上可接受的口服剂型。药学上可接受的口服剂量可包括治疗有效量的17HP的酯和药学上可接受的载剂。口服剂型,当在37°C下以50RPM在具有0.5%(w/v)的月桂基硫酸钠的900mL的去离子水中使用USP II-型溶解设备测量时,可在60分钟之后释放17HP的酯的剂量的至少20wt%。

[0012] 在又一实施例中,提供用于妊娠支持和非妊娠支持的药学上可接受的口服剂型。

药学上可接受的口服剂量可包括治疗有效量的17HP的酯和药学上可接受的载剂。口服剂型,当在37℃下以50RPM在具有0.5% (w/v) 的月桂基硫酸钠的900mL的去离子水中使用USP II-型溶解设备测量时,可在60分钟之后释放比等效地给药的没有载剂的口服剂型多至少20wt%17HP的酯。

[0013] 在一些方面,本发明的口服剂型可用于治疗具有早产风险的怀孕雌性受试者。治疗的这类方法可包括向雌性受试者经口给予口服药物组合物的步骤。在一些方面,剂量量为足以提供预期治疗效果的量。在另一个实施例中,口服剂型可向有需要的受试者给予。口服剂型的给予可治疗选自早产分娩、早产、不孕症和流产的至少一种病症。病症和相关的治疗可基于其与17HP的酯的给予相关联的主要和次要结果测定。

附图说明

[0014] 图1为与不含载剂的17-羟基孕酮己酸酯剂量相比,根据本发明的一个实施例的含17-羟基孕酮己酸酯的口服剂型的体外释放曲线的绘图。

[0015] 图2为根据本发明的一个实施例的含17-羟基孕酮的口服剂型的体外释放曲线的绘图。

[0016] 图3为根据本发明的一个实施例的含17-羟基孕酮的口服剂型的体外释放曲线的绘图。

[0017] 图4为根据本文所描述的实施例和实例55的药物代谢动力学绘图。

[0018] 图5为根据本文所描述的实施例和实例56的XRD数据的绘图。

[0019] 现在将参考说明的示例性实施例,并且在本文中 will 使用特定语言以描述示例性实施例。尽管如此将应理解,并非借此来限定本发明的范围。

具体实施方式

[0020] 在公开和描述用于递送和使用17-羟基孕酮酯的本发明口服剂型和方法之前,应理解本发明不限于本文公开的具体方法步骤和材料,而是延伸到其等效物,如将由在相关领域中那些普通技术人员认识到。还应理解本文采用的术语仅用于描述具体实施例的目的,并且不旨在为限制性的。

[0021] 应注意,除非上下文另外明确指示,否则如在书面描述中所用,单数形式“一(a/an)”和“所述”包括表达支持复数指示物。因此,举例来说,提及“一种赋形剂”包括提及这类赋形剂中的一种或多种,并且提及“所述载剂”包括提及这类载剂中的一种或多种。

[0022] 定义

[0023] 如本文所用,“药物”、“活性剂”、“生物活性剂”、“药学活性剂”、“治疗活性剂”和“医药”可互换使用,以指当以显著或有效量向受试者给予时具有可测量指定或选择生理活性的试剂或物质。应理解术语“药物”明确地由本发明定义涵盖,因为已知许多药物和前药具有特定生理活性。这些领域术语在医药和医学领域中众所周知。另外,当使用这些术语时,或当具体活性剂通过名称或类别具体识别时,应理解这类叙述旨在包括活性剂本身,以及药学上可接受的盐、与其显著相关的酯或化合物,包括(不限于)前药、活性代谢物、异构体等。

[0024] 如本文所用,术语“复发性”用于指像“流产”、“早产”或“早产分娩”或“多胎妊娠”

的至少一个发病率或在存在或不存在相同伴侣情况下在具有或不具有以往活产提及的任何类似医学情形的重复或重新出现。

[0025] 如本文所用,术语“治疗”当与17-羟基孕酮酯的给予结合使用时是指向无症状或有症状的受试者给予17-羟基孕酮酯。换句话说,“治疗”可是指降低或消除病症(即显示的症状)的动作,或其可是指防治性治疗(即向不显示症状的受试者给予以便预防其出现)。这类防治性治疗还可被称作预防病症、预防性动作、预防性测量等。

[0026] 如本文所用,术语“酯”表示通过在酸和醇之间伴随消除水的反应生成的化合物。如本文所描述,术语“酯”还可表示对应于由有机酸和醇形成的无机盐的有机化合物的类别。在一个方面,“17-羟基孕酮的酯”可为己酸酯,但是还可表示更长链脂肪酸如十一烷酸和高级酸的酯,这通常被淋巴吸收并且避免首过肝代谢用于改进功效或安全。

[0027] 如本文所用,术语“配制物”和“组合物”互换使用并且是指两种或更多种化合物、元素或分子的混合物。在一些方面,术语“配制物”和“组合物”可用于指一种或多种活性剂与载体或其它赋形剂的混合物。此外,术语“剂型”可包括以用于向受试者给予的形式提供的一种或多种配制物或组合物。当以上术语中任一者通过术语“口服”修饰时,这类术语是指配制并且旨在用于向受试者口服给予的组合物、配制物或剂型。

[0028] 术语“药学上可接受的载体”或“载体”互换使用并且是指实现17-羟基孕酮的酯的药物组合物和/或剂型的药学上可接受的物质。另外,在一些方面,载体为用于改变活性剂(例如17-羟基孕酮的酯)从组合物和/或剂型的释放速率和/或程度而可变化的元素或成分。在本发明的一个方面,药学上可接受的载体为化合物或化合物的混合物,其当在约37°C和50rpm下在约900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液(根据USP、SIF,无酶)中使用USP II型设备测试时,至少部分确定、控制或有助于17-羟基孕酮的酯从药物口服组合物和/或剂型释放。

[0029] 在另一个实施例中,组合物或剂型提供17-羟基孕酮的酯的释放,使得当在约37°C和50rpm下在约900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP II型设备测试时,与等效剂量没有药学上可接受的载剂的17-羟基孕酮的酯口服剂型相比,在第一60分钟之后释放至少多20%17-羟基孕酮的酯。在另一个具体实施例中,组合物或剂型与等效剂量没有药学上可接受的载剂的17-羟基孕酮的酯口服剂型相比,在第一60分钟之后释放至少多40%的17-羟基孕酮的酯。

[0030] 应注意,17-羟基孕酮的酯从组合物或剂型释放可在50rpm下的USP II型设备中在约37°C下的合适的溶解介质或非溶解水性介质中测试。举例来说,水性介质可为水、具有或不具有酶的模拟胃液(SGF)、具有或不具有酶的模拟肠液(SIF)、水-醇溶液、表面活性剂溶液等。水性介质可用于测定17-羟基孕酮的酯从组合物或剂型释放速率和/或程度的目的。水性介质可为对于存在于组合物或剂型中的酯的全部量的非溶解水性介质(例如,在介质中具有低或无表面活性剂)。在一个实施例中,非溶解水性介质可溶解存在于组合物或剂型中的酯的量的约90%或更少。在另一个实施例中,非溶解水性介质可溶解存在于组合物或剂型中的酯的总量的约80%或更少、约70%或更少、约60%或更少、约50%或更少、约30%或更少或约20%或更少。

[0031] 相反,在另一个实施例中,水性介质能够溶解基本上所有的存在于组合物或剂型中的17-羟基孕酮的酯。在一个实施例中,水性介质可溶解存在于组合物或剂型中的17-羟

基孕酮的酯的量的至少约90%。在一个具体实施例中,水性介质可溶解存在于组合物或剂型中的酯17-羟基孕酮的量的约1.5倍或更多、约3倍、5倍或更多。

[0032] 如本文所用,“受试者”是指可得益于给予本发明的药物组合物或方法的哺乳动物。受试者的实例包括人类,并且还可包括其它动物,如马、猪、牛、狗、猫、兔和水生哺乳动物。在一个特定方面,受试者为人类。在另一个方面,受试者为雌性。在又一方面,本发明的口服剂型用于需要妊娠支持的雌性。

[0033] 术语“口服给予”表示其中活性剂可通过吞咽、咀嚼或抽吸或饮用口服剂型来给予的任何给予方法。这类固体或液体口服剂型传统地旨在基本上在超出嘴和/或颊间隙的胃肠道中释放和或递送活性剂。固体剂型的实例包括常规片剂、多层片剂胶囊、囊片等,其在嘴中或在口腔中基本上不释放药物。

[0034] 如本文所用,术语“释放”和“释放速率”互换使用以指包括(但不限于)药物的物质从剂型的排放或放出到周围环境,如体外或体内水性介质中。

[0035] 如本文所用,术语“亲脂性”当与固体和液体亲脂性添加剂(替代地下文被称作“LA”)组合使用时,是指“喜爱油”并且一般来说在水中具有差或无溶解性的添加剂。“亲脂性表面活性剂”(替代地下文被称作“LS”)是指HLB值为10或更少,优选地在2到10之间的亲脂性添加剂。相反,术语“亲水性”当与固体和液体亲水性添加剂(替代地下文被称作“HA”)组合使用时,是指“喜爱水”并且一般来说在水中具有一般或良好溶解性的添加剂。“亲水性表面活性剂”(替代地下文被称作“HS”)为具有显著表面活性特性并且HLB值大于10的亲水性添加剂。

[0036] 如本文所用,术语“脂质”或脂质物质”当与各种化合物结合使用时,是指脂肪酸(除非另外规定,否则具有大于C₆的链长)或脂肪酸酯或脂肪酸酯的甘油酯、其混合物和其衍生物,但是不包括其盐。

[0037] 在本发明的一些方面,药物的释放可为控制释放。如本文所用,术语“控制释放”表示药物根据预先确定的曲线从剂型释放。在一些方面,选择的控制释放可为中等、延迟、延长、持续、脉冲式、胃、肠或结肠。在另一个方面,可使用前述释放曲线的组合以便实现特定递送结果,如活性剂的立即释放随后延迟和/或持续释放。

[0038] 如本文所用,当在具有或不具有酶的USP模拟胃液(SGF)中在第一30分钟之后时释放大于约90%的药物时,组合物或剂型提供“立即释放”。

[0039] 如本文所用,术语“妊娠支持”当用于描述本发明的口服组合物或剂型的功能时,可是指提供从起初到出生(包括(但不限于)早产、早产分娩和流产)的外源促孕支持。妊娠支持可为怀孕女性、胎儿或这两者提供改善的妊娠质量。另外,妊娠支持还可包括提高试图怀孕的女性的繁殖力。

[0040] 如本文所用,术语“非妊娠”支持当用于描述本发明的口服组合物或剂型的功能时,可是指需要向非怀孕受试者,如非怀孕女性外源补充孕激素剂的情况,包括(但不限于)延迟或预防出现妊娠、预防或治疗由于孕酮不足的病症如闭经、肌瘤、避孕、产后泌乳抑制,治疗功能障碍子宫出血、子宫内膜异位、子宫内膜增生、子宫颈增生、激素替代疗法、治疗肺换气不足、预防和治疗骨质疏松、处理乳房、甲状腺功能低下、偏头痛、颞颌关节综合症、月经性癫痫、子宫内膜和/或肾癌瘤。在一个实施例中,术语“非妊娠”支持当用于描述本发明的口服组合物或剂型的功能时,可是指需要向男人外源补充本发明的孕激素剂以影响避孕

从而抗衡雌激素活性等的情况。应注意,本发明17-羟基孕酮的酯的组合物和剂型可单独或与其它疗法组合给予。在另一个实施例中,本发明17-羟基孕酮的酯的组合物和剂型可用于补充、加强、减少、治疗、治愈或预防有需要的受试者或用于为有需要的受试者提供防治。

[0041] 如本文所用,药物的“有效量”或“治疗有效量”是指无毒但是实现在治疗其中已知药物有效的病症时的治疗结果的足够量的药物。应理解,多种生物因素可影响物质执行其预期任务的能力。因此,“有效量”或“治疗有效量”在一些情况下可取决于这类生物因素。另外,虽然治疗作用的达成可通过医生或其它合格的医务人员使用本领域中已知的评估测量,但是应认识到,对治疗的单独变化和响应可使治疗作用的达成在某种程度上主观决定。有效量的确定完全在医药科学和医学领域的普通技能内。参见,例如Meiner和Tonascia,“临床试验:设计、进行和分析 (Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis)”,《流行病学和生物统计学专论 (Monographs in Epidemiology and Biostatistics)》,第8卷(1986),以引用的方式并入本文中。

[0042] 如本文所用,术语“约”用于通过在给定值可“略高于”或“略低于”端点条件下提供数值范围端点的灵活性。如本文所用,为方便起见,多个物品、结构元件、组成元件和/或材料可呈现于共同列表中。然而,这些列表应该解释为如同列表的每个成员分别地被识别为单独和独特的成员。因此,在不存在相反的指示的情况下,这类列表的单独的成员不应基于其在共同群组中的呈现而理解为实际上等效于同一列表的任何其他成员。

[0043] 浓度、量、水平和其它数值数据可以范围形式表达或呈现在本文中。应理解,这类范围形式仅出于方便和简洁目的而使用,并且应以灵活方式解释为不仅包括作为所述范围的限值而明确叙述的数值,而且还包括涵盖在所述范围内的所有个别数值或子范围,就像每个数值和子范围都明确叙述一样。作为说明,“约1到约5”的数值范围应解释为不仅包括明确叙述的约1到约5的值,而且还包括在指示范围内的个别值和子范围。因此,包括在此数值范围中的为个别值,如2、3和4,和子范围,如1-3、2-4和3-5等以及单独地1、2、3、4和5。此相同原则应用于叙述仅一个数值作为最小或最大值的范围。此外,不管范围的宽度或所描述的特性如何,都应应用这类解释。

[0044] 示例性实施例

[0045] 现在将详细参考本发明的优选实施例。虽然将结合优选实施例描述本发明,但是应理解并不旨在将本发明限于那些优选实施例。相反,旨在覆盖可包括在如所附权利要求限定的本发明的精神和范围内的替代方案、变化型式、修改和等同物。

[0046] 在妊娠期间,已经表明血清孕激素(包括孕酮和17-羟基孕酮)水平在子宫内死亡、早产分娩、先兆早产分娩、胎膜早破、羊膜炎和胎盘剥离情况下在怀孕雌性中下降。如上文所论述,已发现17-羟基孕酮的酯具有在妊娠中使用以治疗和或预防以下病症或出现的可能性:在已具有以下的女性中的自然流产:以往自然流产、复发性自然流产的病史、以往死产、以往早产(<37周)、以往胎膜早破(<37周)或PROM、以往妊娠相关高血压或毒血症、以往胎盘剥离、先兆早产分娩或环扎术、多次妊娠;主要或次要不孕症、先天性子宫异常或其中内源性孕激素(例如孕酮)水平低于正常妊娠的任何其它病症。

[0047] 主要和次要结果测定可用于确定对于具体受试者的妊娠相关支持对17-羟基孕酮的酯补充疗法的需要和/或其效用和其对新生儿的直接或间接影响。对于早产和早产分娩的典型主要和次要结果测定包括(但不限于)

- [0048] 主要结果测定(产妇):
- [0049] 1. 围产期死亡率
- [0050] 2. 早产(小于32周的妊娠)
- [0051] 3. 早产(小于34周的妊娠)
- [0052] 4. 早产(小于37周的妊娠)
- [0053] 5. 在随后的儿童期的主要神经发育障碍
- [0054] 次要结果测定(产妇):
- [0055] 1. 先兆早产分娩
- [0056] 2. 分娩前胎膜自然破裂
- [0057] 3. 不良药物反应
- [0058] 4. 妊娠延长(在随机分组和出生之间的间隔)
- [0059] 5. 出生模式
- [0060] 6. 产前入院的数目
- [0061] 7. 对疗法的满意
- [0062] 8. 宫缩抑制剂的使用
- [0063] 次要结果测定(婴儿):
- [0064] 1. 在37完整周之前出生
- [0065] 2. 在34完整周之前出生
- [0066] 3. 在32完整周之前出生
- [0067] 4. 在28完整周之前出生
- [0068] 5. 出生体重小于胎龄的第三百分位数
- [0069] 6. 出生体重小于2500克
- [0070] 7. 在五分钟内阿普伽评分小于七
- [0071] 8. 呼吸窘迫综合症
- [0072] 9. 使用机械换气
- [0073] 10. 机械换气持续时间
- [0074] 11. 脑室内出血-等级III或IV
- [0075] 12. 脑室周围脑白质软化
- [0076] 13. 早产儿视网膜病
- [0077] 14. 早产儿视网膜病-等级III或IV
- [0078] 15. 慢性肺病
- [0079] 16. 坏死性小肠结肠炎
- [0080] 17. 新生儿败血症
- [0081] 18. 胎儿死亡
- [0082] 19. 新生儿死亡
- [0083] 20. 进入新生儿重症监护室
- [0084] 21. 新生儿住院期的长度
- [0085] 22. 致畸影响(包括在女婴中的男性化)
- [0086] 次要结果测定(儿童):

- [0087] 1. 主要神经性残疾 (被定义为法定失明、需要助听器的神经性失聪、中等或严重大脑性麻痹, 或发育延迟或智力损伤中的任何)
- [0088] 2. 发育延迟
- [0089] 3. 智力损伤
- [0090] 4. 运动神经损伤
- [0091] 5. 视觉损伤
- [0092] 6. 失明
- [0093] 7. 失聪
- [0094] 8. 听觉损伤
- [0095] 9. 大脑性麻痹
- [0096] 10. 儿童行为
- [0097] 11. 儿童脾气
- [0098] 12. 学习困难
- [0099] 13. 在随后的儿童期生长评估 (体重、头围、长度、皮肤褶皱厚度)
- [0100] 体外受精
- [0101] 1. 主要结果测定:
- [0102] 1.1. 妊娠率
- [0103] 1.2. 活产
- [0104] 1.3. 进行中的妊娠率
- [0105] 1.4. 临床妊娠, 被定义为在妊娠6-8周胎儿心脏搏动的超声证据
- [0106] 1.5. 通过心跳测量的胎儿活力
- [0107] 1.6. 在接收用于早期妊娠失败的药物治疗之后24-48小时完全流产的比率
- [0108] 2. 次要结果测定:
- [0109] 2.1. 临床妊娠
- [0110] 2.2. 周期消除率
- [0111] 2.3. 产生的卵母细胞的数目
- [0112] 2.4. 产生的胚胎的数目
- [0113] 2.5. 血清激素评估
- [0114] 2.6. 卵泡液评估
- [0115] 2.7. 峰值雌二醇水平
- [0116] 2.8. 在卵巢刺激期间需要的促性腺激素的安瓿
- [0117] 2.9. 卵巢刺激的天数
- [0118] 2.10. 撷取的卵母细胞的数目
- [0119] 2.11. 转移的胚胎的数目
- [0120] 2.12. 冷冻胚胎的数目
- [0121] 2.13. 胚胎等级
- [0122] 2.14. 移植率
- [0123] 2.15. 流产率
- [0124] 2.16. 妊娠结果

- [0125] 2.17. 在一周时(受孕产物排出的时间)完全流产的比率,流产率与血清17-羟基孕酮水平和妊娠失败类型的相关性,出血天数和患者满意
- [0126] 2.18. 卵巢响应[在完成控制卵巢刺激和卵采集程序时评估]
- [0127] 流产
- [0128] 1. 主要结果
- [0129] 1.1. 流产
- [0130] 1.2. 最多12周的早期流产
- [0131] 1.3. 12周后且小于23周的流产
- [0132] 1.4. 细胞因子比率IFN/IL-10
- [0133] 1.5. 在妊娠8周和12周的临床妊娠率
- [0134] 2. 次要结果
- [0135] 2.1. 母亲
- [0136] a. 疼痛缓解(先兆流产)
- [0137] b. ‘晨吐’-加强头痛的严重程度
- [0138] c. 恶心、乳房触痛
- [0139] d. 报导的血栓栓塞事件
- [0140] e. 溶栓剂事件
- [0141] f. 抑郁;
- [0142] g. 进入专门监护室
- [0143] h. 后续生育力。
- [0144] i. PIBF水平
- [0145] j. 子宫收缩频率
- [0146] 2.2. 儿童
- [0147] a. 早产;
- [0148] b. 死产;
- [0149] c. 新生儿死亡;
- [0150] d. 小于2500g的低出生体重
- [0151] e. 胎儿生殖器异常;
- [0152] f. 致畸影响(损害正常胎儿发育);
- [0153] g. 进入专门监护室。
- [0154] 2.3. 一般
- [0155] a. 子宫内胎儿死亡
- [0156] b. 死产
- [0157] c. 胎儿
- [0158] d. 通过监测生物化学和临床妊娠参数(血清孕酮的每周评估)探索性分析妊娠结果
- [0159] e. 活产率、周期取消率、自然流产的比率、生物化学妊娠的比率、异位妊娠的比率
- [0160] 在预测早产(PTB)时已经牵涉若干生物标记。在有症状的女性中,已知用于预测PTB的似然比(LR+)大于10,使用羊膜液(AF)白细胞介素-6(IL-6)、AF腺原体属解脲,以及由

子宫颈IL-6、子宫颈IL-8和子宫颈长度(CL)组成的多标记物。另外,对于血清C-反应蛋白(CRP),已知LR+在5和10之间。对于血清促皮质素释放激素(CRH)、子宫颈IL-6、血清松弛素,记录在2.5和5之间的LR+。

[0161] 在无症状的女性中,AFU解脲和由五种独立标记物[fFN、CL、血清 α -胎蛋白(AFP)、血清碱性磷酸酶和血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]组成的多标记物预测PTB具有大于10的LR+。对于血清松弛素和CL,LR+在5和10之间。对于血清碱性磷酸酶、唾液雌三醇、血清CRH、血清G-CSF、子宫颈IL-6、AF IL-6、子宫颈fFN、AFP和衣原体记录的LRs+范围均在2.5和5之间。最后,对于血清铁蛋白、血清CRP、BV和子宫颈铁蛋白,已记载低于2.5的LR+。

[0162] 流产和可能流产可以若干方式分类:A)先兆或可能流产-当在20周之前出现来自子宫的任何出血,但是子宫颈闭合并且胎儿存活时;B)不可避免的堕胎或流产(不可避免-意味着其不可停止,尤其如果在20周之前存在来自子宫的出血并且子宫颈打开则不可停止,但是胎儿和胎盘都尚未从女性体内排出)-围绕胎儿的胎膜可已或可尚未破裂(破损);C)不完全堕胎或流产-当在20周妊娠之前胎儿或胎盘的一部分已从子宫排出同时胎盘或胎儿中的一些保留在子宫中时;D)完全流产-在20周之前围绕胎儿的胎膜和胎盘均完成排出并且子宫颈关闭;E)过期堕胎或流产-在20周妊娠之前胎儿死亡,其中胎儿和胎盘都尚未从子宫排出;F)复发性流产-在女性已经具有连续两次或更多次流产之后,称为她具有复发性流产;G) 萎亡孕卵或胚胎妊娠-当妊娠囊在子宫内形成但是在七周之后没有胎儿存在时出现。

[0163] 先兆流产,如通过在受孕26周内低内源性孕酮或17-羟基孕酮,或在具有或不具有腹部绞痛的情况下阴道出血所证实,为常见妊娠并发症。其出现在约20%的经识别怀孕者中。在大龄女性和具有流产病史的那些中流产的风险提高。

[0164] 已经表明孕激素(孕酮或17HP)或人体绒毛膜促性腺激素(hCG)的低血清水平为流产的风险因素。先兆流产引起怀孕女性相当大的压力和焦虑。因为17-羟基孕酮的酯与孕酮受体相互作用,所以认为,用17-羟基孕酮的酯治疗可基于孕酮水平来设计。一个诊断标准为低血清孕酮,但是在早期妊娠期间水平大幅变化和任何后来下降可归因于功能障碍胎盘。尽管如此,黄体支持广泛用于先兆流产的管理。早期妊娠怀孕者在血清孕酮水平下降的情况下示出流产风险。与在20-25ng/mL的水平下仅8%相比,<5ng/mL的水平在86%的病例中与自然流产相关联。已报导14ng/mL的阈值在可存活和非持续妊娠之间区分。其它产妇血清生物标记,如肿瘤标记CA-125、抑制素A、大麻素和孕酮诱导封闭因子(PIBF)也为流产风险的良好指示。

[0165] 在一个实施例中,本发明的组合物旨在提供基线内源性孕酮和/或17-羟基孕酮的提高。在一个具体实施例中,基线内源性孕酮的提高可大于10%。另外,孕激素通过减少前列腺素的合成具有直接药理学影响,由此使子宫平滑肌肉组织松弛并且预防可导致流产的不当收缩。

[0166] 尽管本发明的口服剂型和方法可用于大多数雌性受试者,但是大多数适合于接收本发明的口服17-羟基孕酮酯的患者为具有以下病症、症状和/或需要中的一种或多种的患者:1)需要抗炎;2)孕酮不足,其中在早期(第一三月期)妊娠中基线孕酮 C_{avg} <14ng/ml或在晚期(第二和第三三月期)妊娠中基线孕酮水平 C_{avg} 小于50ng/mL;3)具有引起产生降低量的可致使胎儿胎膜变薄的蛋白、胶原蛋白的SERPINH1基因的基因变异;4)具有与先兆子痫相关联的脯氨酰羧肽酶基因的基因变异体;5)具有某些细菌感染(细菌性阴道病),包括脲

原体属解脲、人类霉浆菌、阴道加德纳菌和消化链球菌和拟杆菌属;6) 具有指示早产风险的异常羊膜液代谢物组(在羊膜液中出现的所有代谢过程的总和);7) 已具有高于平均总邻苯二甲酸酯暴露量;8) 异常孕前身体质量指数;9) 在早期妊娠中具有阴道的发炎性环境;10) 具有提高的母本血浆尾促皮质肽水平;11) 示出如通过家庭子宫活动监测所指出的提高的子宫活动;12) 对预测早产的唾液雌三醇水平测试为阳性;13) 示出警告胎儿粘连蛋白筛选(fFS)结果;14) 示出相对于孕龄的异常子宫颈缩短,如通过子宫颈超声波检查或经阴道超声或使用/不使用CervilenzTM的数字检查所测量;15) 示出异常产妇血清生物标记,如肿瘤标记CA-125,或抑制素A,或大麻素或孕酮诱导封闭因子(PIBF);16) 具有不平衡的Th-1细胞介素与Th-2细胞介素(如IFN与IL-10)比率。

[0167] 除维持妊娠以外,本发明的含17-羟基孕酮的酯的口服剂型的其它可能用途包括(但不限于):a) 预防雌激素优势;b) 刺激新骨形成和预防/逆转骨质疏松;c) 提供肾上腺皮质激素的前体(皮质类固醇);d) 治疗多种皮肤问题,如成年女性的痤疮、皮脂溢、红斑痤疮、牛皮癣和角化病;e) 促进髓鞘产生以保护神经纤维和速度神经信号;f) 管理伴随PMS、闭经、产后抑郁症等的抑郁;g) 保护大脑/脊髓免受损伤、冲击和/或出血。

[0168] 在一个实施例中,本发明提供含17-羟基孕酮的酯的口服剂型以及相关方法。所述口服剂型可被配制用于妊娠支持并且可包括治疗有效量的17-羟基孕酮的酯和药学上可接受的载剂。口服剂型,当在37°C下以50RPM在具有0.5(w/v)的月桂基硫酸钠的900mL的去离子水中使用USP II-型溶解设备测量时,可在60分钟之后释放17-羟基孕酮的酯的剂的至少20wt%。在又一实施例中,口服剂型当在37°C下以50RPM在具有0.5(w/v)的月桂基硫酸钠的900mL的去离子水中使用USP II-型溶解设备测量时,可在60分钟之后比等效地给药的没有载剂的口服剂型释放至少多20wt%17-羟基孕酮酯。

[0169] 多种17-羟基孕酮酯可在本发明的组合物和口服剂型中使用。特定可接受的17-羟基孕酮的酯的实例包括(但不限于)17-羟基孕酮的乙酸酯、17-羟基孕酮的己酸酯、17-羟基孕酮的十一烷酸酯等和其组合。还可根据本发明的实施例制备和使用其它药学上活性和可接受的17-羟基孕酮的酯,只要其提供妊娠和/或非妊娠病症的期望支持。

[0170] 17-羟基孕酮的酯可以多种形式存在于本公开的组合物和口服剂型中。在一个实施例中,17-羟基孕酮的酯可以颗粒形式存在。颗粒形式的平均直径可为约50 μ m或更小。颗粒形式的平均直径可为约25 μ m或更小。在另一个实施例中,颗粒形式的平均直径可为约1 μ m或更小。在另一个实施例中,17-羟基孕酮的酯可以完全溶解的形式存在。在另一个实施例中,17-羟基孕酮的酯可以部分溶解的形式存在。在另一个实施例中,存在于组合物和/或剂型中的17-羟基孕酮的酯的一部分可以颗粒或不溶解形式存在。在一些实施例中,17-羟基孕酮的酯可以溶解形式以及以颗粒形式两者存在。

[0171] 在一些实施例中,本发明的组合物或口服剂型的载剂可用以促进17-羟基孕酮的酯的递送、释放和/或生物可用性。在某些方面,载剂可为一种或两种或更多种化合物的混合物。载剂可包括亲脂性和/或亲水性组分添加剂中的至少一种。可用于本发明的组合物中的亲脂性和亲水性添加剂可选自多种类别的药物助剂,包括(但不限于)吸附剂、酸、佐剂、防结块剂、防粘剂、消泡剂、抗凝剂、抗菌剂、抗氧化剂、消炎剂、收敛剂、防腐剂、碱、粘结剂、缓冲剂、螯合剂、多价螯合剂、纤维素、凝结剂、包衣剂、着色剂、染料、颜料、络合剂、晶体生长调节剂、变性剂、除湿剂、干燥剂、脱水剂、稀释剂、崩解剂、分散剂、润肤剂、乳化剂、囊封

剂、酶、增量剂、填充剂、风味掩蔽剂、调味剂、芳香剂、胶凝剂、助流剂硬化剂、硬挺剂、湿润剂、润滑剂、保湿剂、pH控制剂、塑化剂、抚慰剂、缓和剂、阻滞剂、扩展剂、稳定剂、悬浮剂、甜味剂、增稠剂、稠度调节剂、表面活性剂、遮光剂、聚合物、防腐剂、防胶凝剂、流变控制剂、软化剂、增溶剂；溶剂张力剂、粘度调节剂UV吸收剂或其组合。在一些实施例中，可使用来自多个类别或类型的添加剂。

[0172] 可形成载剂的全部或部分的化合物的非限制性实例阐述于已以一般类别组织的以下列表中。应理解，类别不旨在限制具体载剂化合物，而是仅出于便于组织和呈现而存在。记住这一点，实例载剂化合物可包括以下中一种或多种：

[0173] 甘油三酯，如Aceituno油；杏仁油；花生油；巴巴苏油；黑醋栗籽油；琉璃苣油；介花油(Lipex 108(阿比泰克(Abitec)))；蓖麻油；可可油；椰子油(Pureco 76(阿比泰克))；咖啡籽油；玉米油；棉籽油；海甘蓝油；萼距花属油；月见草油；葡萄籽油；落花生油；大麻籽油；雾衣草脂；木棉籽油；亚麻籽油；鲱鱼油；莫勒脂；芥末籽油；奥蒂油；橄榄油；棕榈油；棕榈仁油；花生油；罂粟籽油；油菜籽油；米糠油；红花油；婆罗双树脂脂；芝麻油；鲨鱼肝油；牛油坚果油；大豆油；乌柏油；葵花油；松油；茶籽油；烟草籽油；桐油(中国木油)；斑鸠菊油；小麦胚芽油；氢化蓖麻油(Castorwax)；氢化椰子油(Pureco 100(阿比泰克))；氢化棉籽油(Dritex C(阿比泰克))；氢化棕榈油(Dritex PST(阿比泰克))；Softisan154(希斯(Huls))；氢化大豆油(Sterotex HM NF(阿比泰克))；Dritex S(阿比泰克)；氢化植物油(Sterotex NF(阿比泰克))；Hydrokote M(阿比泰克)；氢化棉籽和蓖麻油(Sterotex K(阿比泰克))；部分氢化大豆油(Hydrokote AP5(阿比泰克))；部分大豆和棉籽油(Apex B(阿比泰克))；三丁酸甘油酯(西格玛(Sigma))；三己酸甘油酯(西格玛)；三辛酸甘油酯(西格玛)；三癸酸甘油酯(Captex 1000(阿比泰克))；三癸酸甘油酯(Captex 8227(阿比泰克))；三月桂酸甘油酯(西格玛)；三豆蔻酸甘油酯(Dynasan 114(希斯))；三棕榈酸甘油酯(Dynasan 116(希斯))；三硬酯酸甘油酯(Dynasan 118(希斯))；Glyceryl triaridate(西格玛)；三豆蔻酸甘油酯(西格玛)；三棕榈油酸甘油酯(西格玛)；三油酸甘油酯(西格玛)；三亚油酸甘油酯(西格玛)；三辛酸/癸酸甘油酯(Captex 300(阿比泰克))；Captex 355(阿比泰克)；Miglyol 810(希斯)；Miglyol 812(希斯)；三辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯(Captex 350(阿比泰克))；三辛酸/癸酸/亚油酸甘油酯(Captex 810(阿比泰克))；Miglyol 818(希斯)；三辛酸/癸酸硬脂酸甘油酯(Softisan 378(希斯))；(Larodan)；三辛酸/月桂酸/硬脂酸甘油酯(Larodan)；1,2-辛酸-3-亚油酸甘油酯(Larodan)；1,2-癸酸-3-硬脂酸甘油酯(Larodan)；1,2-月桂酸-3-豆蔻酸甘油酯(Larodan)；1,2-豆蔻酸-3-月桂酸甘油酯(Larodan)；1,3-棕榈酸-2-丁酸甘油酯(Larodan)；1,3-硬脂酸-2-癸酸甘油酯(Larodan)；1,2-亚油酸-3-辛酸甘油酯(Larodan)，其混合物和衍生物。分馏甘油三酯、改性的甘油三酯、合成甘油三酯和甘油三酯的混合物也在本发明的范围内。

[0174] PEG-脂肪酸单酯表面活性剂(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB))：PEG 4-100单月桂酸酯(Crodet L系列(禾大(Croda))(>9))；PEG 4-100单油酸酯(Crodet O系列(禾大))(>8))；PEG 4-100单硬脂酸酯(Crodet S系列(禾大))，Myrj系列(Atlas/ICI)(>6))；PEG 400二硬脂酸酯(Cithrol 4DS系列(禾大))(>10))；PEG 100、200、300单月桂酸酯(Cithrol ML系列(禾大))(>10))；PEG 100、200、300单油酸酯(Cithrol MO系列(禾大))(>10))；PEG 400二油酸酯(Cithrol 4DO系列(禾大))(>10))；PEG 400-1000单硬脂

酸酯(Cithrol MS系列(禾大)(>10));PEG-1硬脂酸酯(Nikkol MYS-1EX(日兴(Nikko))、Coster K1(康迪雅(Condea))(2));PEG-2硬脂酸酯(Nikkol MYS-2(日兴)(4));PEG-2油酸酯(Nikkol MYO-2(日兴)(4.5));PEG-4月桂酸酯(Mapeg® 200ML(PPG)、Kessco® PEG 200ML(斯泰潘(Stapan))、LIPOPEG 2L(LIPO化学)(9.3));PEG-4油酸酯(Mapeg® 200MO(PPG)、Kessco® PEG 200MO(斯泰潘)(8.3));PEG-4硬脂酸酯(Kessco® PEG 200MS(斯泰潘)、Hodag 20S(卡尔基因(Calgene)、Nikkol MYS-4(日兴)(6.5));PEG-5硬脂酸酯(Nikkol TMGS-5(日兴)(9.5));PEG-5油酸酯(Nikkol TMGO-5(日兴)(9.5));PEG-6油酸酯(Algon OL 60(Auschem SpA)、Kessco® PEG 300MO(斯泰潘)、Nikkol MYO-6(日兴)、Emulgante A6(康迪雅)(8.5));PEG-7油酸酯(Algon OL 70(Auschem SpA)(10.4));PEG-6月桂酸酯(Kessco® PEG300ML(斯泰潘)(11.4));PEG-7月桂酸酯(Lauridac 7(康迪雅)(13));PEG-6硬脂酸酯(Kessco® PEG300MS(斯泰潘)(9.7));PEG-8月桂酸酯(Mapeg® 400ML(PPG)、LIPOPEG 4DL(Lipo化学)(13));PEG-8油酸酯(Mapeg® 400MO(PPG)、Emulgante A8(康迪雅)(12));PEG-8硬脂酸酯(Mapeg® 400MS(PPG)、Myrj 45(12));PEG-9油酸酯(Emulgante A9(康迪雅)(>10));PEG-9硬脂酸酯(Cremophor S9(巴斯夫(BASF))(>10));PEG-10月桂酸酯(Nikkol MYL-10(日兴)、Lauridac 10(禾大)(13));PEG-10油酸酯(Nikkol MYO-10(日兴)(11));PEG-12硬脂酸酯(Nikkol MYS-10(日兴)、Coster K100(康迪雅)(11));PEG-12月桂酸酯(Kessco® PEG 600ML(斯泰潘)(15));PEG-12油酸酯(Kessco® PEG 600MO(斯泰潘)(14));PEG-12蓖麻油酸酯(CAS号9004-97-1)(>10));PEG-12硬脂酸酯(Mapeg® 600MS(PPG)、Kessco® PEG 600MS(斯泰潘)(14));PEG-15硬脂酸酯(Nikkol TMGS-15(日兴)、Koster K15(康迪雅)(14));PEG-15油酸酯(Nikkol TMGO-15(日兴)(15));PEG-20月桂酸酯(Kessco® PEG 1000ML(斯泰潘)(17));PEG-20油酸酯(Kessco® PEG 1000MO(斯泰潘)(15));PEG-20硬脂酸酯(Mapeg® 1000MS(PPG)、Kessco® PEG 1000MS(斯泰潘)、Myrj 49(16));PEG-25硬脂酸酯(Nikkol MYS-25(日兴)(15));PEG-32月桂酸酯(Kessco® PEG 1540ML(斯泰潘)(16));PEG-32油酸酯(Kessco® PEG 1540MO(斯泰潘)(17));PEG-32硬脂酸酯(Kessco® PEG 1540MS(斯泰潘)(17));PEG-30硬脂酸酯(Myrj 51(>10));PEG-40月桂酸酯(Crodet L40(禾大)(17.9));PEG-40油酸酯(Crodet 040(禾大)(17.4));PEG-40硬脂酸酯(Myrj 52、Emerest® 2715(汉高(Henkel))、Nikkol MYS-40(日兴)(>10));PEG-45硬脂酸酯(Nikkol MYS-45(日兴)(18));PEG-50硬脂酸酯(Myrj 53(>10));PEG-55硬脂酸酯(Nikkol MYS-55(日兴)(18));PEG-100油酸酯(Crodet 0-100(禾大)(18.8));PEG-100硬脂酸酯(Myrj59、Ariacel 165(ICI)(19));PEG-200油酸酯(Albunol 200MO(Taiwan Surf.)(>10));PEG-400油酸酯(LACTOMUL(汉高)、Albunol 400MO(Taiwan Surf.)(>10));PEG-600油酸酯(Albunol 600MO(Taiwan Surf.)(>10));和其组合。

[0175] PEG-脂肪酸二酯(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):PEG-4二月桂酸酯(Mapeg® 200DL(PPG)、Kessco® PEG 200DL(斯泰潘)、LIPOPEG 2-DL(Lipo化学)(7));PEG-4二油酸酯(Mapeg® 200DO(PPG)(6));PEG-4二硬脂酸酯(Kessco® 200DS(斯泰潘)(5));PEG-6二月桂酸酯(Kessco® PEG 300DL(斯泰潘)(9.8));PEG-6二油酸酯(Kessco® PEG 300DO(斯泰潘)(7.2));PEG-6二硬脂酸酯(Kessco® PEG 300DS(斯泰潘)(6.5));PEG-8二月桂酸酯(Mapeg® 400DL(PPG)、Kessco® PEG 400DL(斯泰潘)、LIPOPEG

4DL (Lipo化学) (11)); PEG-8二油酸酯 (Mapeg® 400DO (PPG)、Kessco® PEG 400DO (斯泰潘)、LIPOPEG 4DO (Lipo化学) (8.8)); PEG-8二硬脂酸酯 (Mapeg® 400DS (PPG)、CD 400 (Nikkol) (11)); PEG-10二棕榈酸酯 (Polyaldo 2PKFG (>10)); PEG-12二月桂酸酯 (Kessco® PEG 600DL (斯泰潘) (11.7)); PEG-12二硬脂酸酯 (Kessco® PEG 600DS (斯泰潘) (10.7)); PEG-12二油酸酯 (Mapeg® 600DO (PPG)、Kessco® 600DO (斯泰潘) (10)); PEG-20二月桂酸酯 (Kessco® PEG 1000DL (斯泰潘) (15)); PEG-20二油酸酯 (Kessco® PEG 1000DO (斯泰潘) (13)); PEG-20二硬脂酸酯 (Kessco® PEG 1000DS (斯泰潘) (12)); PEG-32二月桂酸酯 (Kessco® PEG 1540DL (斯泰潘) (16)); PEG-32二油酸酯 (Kessco® PEG 1540DO (斯泰潘) (15)); PEG-32二硬脂酸酯 (Kessco® PEG 1540DS (斯泰潘) (15)); PEG-400二油酸酯 (Cithrol 4DO系列 (禾大) (>10)); PEG-400二硬脂酸酯 (Cithrol 4DS系列 (禾大) (>10)); 和其组合。

[0176] PEG-脂肪酸单和二酯混合物 (列出为化合物名称 (普通市售产品名称 (供应商) (HLB)): PEG4-150单、二月桂酸酯 (Kessco® PEG 200-6000单、二月桂酸酯 (斯泰潘)); PEG4-150单、二油酸酯 (Kessco® PEG 200-6000单、二油酸酯 (斯泰潘)); PEG4-150单、二硬脂酸酯 (Kessco® 200-6000单、二硬脂酸酯 (斯泰潘)), 和其组合。

[0177] 聚乙二醇甘油脂肪酸酯 (列出为化合物名称 (普通市售产品名称 (供应商) (HLB)): PEG-20月桂酸甘油酯 (Tagat® L (Goldschmidt) (16)); PEG-30月桂酸甘油酯 (Tagat® L2 (Goldschmidt) (16)); PEG-15月桂酸甘油酯 (Glycerox L系列 (禾大) (15)); PEG-40月桂酸甘油酯 (Glycerox L系列 (禾大) (15)); PEG-20硬脂酸甘油酯 (Capmul® EMG (阿比泰克 (ABITEC), (13)); (Aldo® MS-20KFG (龙沙 (Lonza))); PEG-20油酸甘油酯 (Tagat® O (Goldschmidt) (>10)); PEG-30油酸甘油酯 (Tagat® O2 (Goldschmidt) (>10)); 和其组合。

[0178] 醇-油转酯化产品: (列出为化合物名称 (普通市售产品名称 (供应商) (HLB)): PEG-3蓖麻油 (Nikkol CO-3 (日兴) (3)); PEG-5、9和16蓖麻油 (ACCONON CA系列 (阿比泰克) (6-7)); PEG-20蓖麻油 (Emalex C-20 (日本乳化 (Nihon Emulsion))、Nikkol CO-20TX (日兴) (11)); PEG-23蓖麻油 (Emulgante EL23 (>10)); PEG-30蓖麻油 (Emalex C-30 (日本乳化)、Alkamuls® EL 620 (罗纳普朗克 (Rhone-Poulenc))、Incrocas 30 (禾大) (11)); PEG-35蓖麻油 (Cremophor EL和EL-P (巴斯夫)、Emulphor EL、Incrocas-35 (禾大)、Emulgin R0 35 (汉高)); PEG-38蓖麻油 (Emulgante EL 65 (康迪雅)); PEG-40蓖麻油 (Emalex C-40 (日本乳化)、Alkamuls® EL 719 (罗纳普朗克) (13)); PEG-50蓖麻油 (Emalex C-50 (日本乳化) (14)); PEG-56蓖麻油 (Eumulgin® PRT 56 (Pulcra SA) (>10)); PEG-60蓖麻油 (NikkolCO-60TX (日兴) (14)); PEG-100蓖麻油 (Thornley (>10)); PEG-200蓖麻油 (Eumulgin® PRT 200 (Pulcra SA) (>10)); PEG-5氢化蓖麻油 (Nikkol HCO-5 (日兴) (6)); PEG-7氢化蓖麻油 (Simusol® 989 (赛比克 (Seppic)、Cremophor W07 (巴斯夫) (6)); PEG-10氢化蓖麻油 (Nikkol HCO-10 (日兴) (6.5)); PEG-20氢化蓖麻油 (Nikkol HCO-20 (日兴) (11)); PEG-25氢化蓖麻油 (Simulsol® 1292 (赛比克)、Cerex ELS 250 (Auschem SPA) (11)); PEG-30氢化蓖麻油 (Nikkol HCO-30 (日兴) (11)); PEG-40氢化蓖麻油 (Cremophor RH 40 (巴斯夫)、Croduret (禾大)、Emulgin HRE 40 (汉高) (13)); PEG-45氢化蓖麻油 (Cerex ELS 450 (Auschem Spa) (14)); PEG-50氢化蓖麻油 (Emalex HC-50 (日本乳化) (14)); PEG-60氢化蓖麻油 (Nikkol

HCO-60(日兴);Cremophor RH 60(巴斯夫)(15);PEG-80氢化蓖麻油(Nikkol HCO-80(日兴)(15));PEG-100氢化蓖麻油(Nikkol HCO-100(日兴)(17));PEG-6玉米油(Labrafil® M 2125CS(Gattefosse)(4));PEG-6杏仁油(Labrafil® M 1966CS(Gattefosse)(4));PEG-6杏仁油(Labrafil® M 1944CS(Gattefosse)(4));PEG-6橄榄油(Labrafil® M 1980CS(Gattefosse)(4));PEG-6花生油(Labrafil® M 1969CS(Gattefosse)(4));PEG-6氢化棕榈仁油(Labrafil® M 2130BS(Gattefosse)(4));PEG-6棕榈仁油(Labrafil® M 2130CS(Gattefosse)(4));PEG-6三油酸甘油酯(Labrafil® M 2735CS(Gattefosse)(4));PEG-8玉米油(Labrafil® WL 2609BS(Gattefosse)(6-7));PEG-20玉米甘油酯(Crovol M40(禾大)(10));PEG-20杏仁甘油酯(Crovol A40(禾大)(10));PEG-25三油酸酯(TAGAT® TO(Goldschmidt)(11));PEG-40棕榈仁油(Crovol PK-70(>10));PEG-60玉米甘油酯(Crovol M70(禾大)(15));PEG-60杏仁甘油酯(Crovol A70(禾大)(15));PEG-4辛酸/癸酸三甘油酯(Labrafac® Hydro(Gattefosse)(4-5));PEG-8辛酸/癸酸甘油酯(Labrasol(Gattefosse)、Labrafac CM 10(Gattefosse)(>10));PEG-6辛酸/癸酸甘油酯(SOFTIGEN® 767(希斯)、Glycerox 767(禾大)(19));月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯(GELUCIRE 44/14(Gattefosse)(14));硬脂酰基聚乙二醇甘油酯(GELUCIRE 50/13(Gattefosse)(13));植物油和山梨糖醇的单、二、三、四酯(SorbitoGlyceride(Gattefosse)(<10));异戊四醇基四硬脂酸酯(Crodamol PTIS(禾大)(<10));异戊四醇基二硬脂酸酯(Albunol DS(Taiwan Surf.)(<10));异戊四醇基四油酸酯(Liponate P0-4(Lipo化学)(<10));异戊四醇基四硬脂酸酯(Liponate PS-4(Lipo化学)(<10));异戊四醇基四辛酸酯/四癸酸酯(Liponate PE-810(Lipo化学)、Crodamol PTC(禾大)(<10));异戊四醇基四辛酸酯Nikkol Pentarate 408(日兴));和其组合。

[0179] 聚乙二醇化脂肪酸:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):聚甘油-2硬脂酸酯(Nikkol DGMS(日兴)(5-7));聚甘油-2油酸酯(Nikkol DGM0(日兴)(5到7));聚甘油-2异硬脂酸酯(Nikkol DGMIS(日兴)(5-7));聚甘油-3油酸酯(Caprol® 3G0(阿比泰克)、Drewpol 3-1-0(斯泰潘)(6.5));聚甘油-4油酸酯(Nikkol Tetraglyn1-0(日兴)(5-7));聚甘油-4硬脂酸酯(Nikkol Tetraglyn 1-S(日兴)(5-6));聚甘油-6油酸酯(Drewpol 6-1-0(斯泰潘)、Nikkol Hexaglyn1-0(日兴)(9));聚甘油-10月桂酸酯(Nikkol Decaglyn1-L(日兴)(15));聚甘油-10油酸酯(Nikkol Decaglyn1-0(日兴)(14));聚甘油-10硬脂酸酯(Nikkol Decaglyn1-S(日兴)(12));聚甘油-6蓖麻油酸酯(Nikkol Hexaglyn PR-15(日兴)(>8));聚甘油-10亚油酸酯(Nikkol Decaglyn 1-LN(日兴)(12));聚甘油-6五油酸酯(Nikkol Hexaglyn5-0(日兴)(<10));聚甘油-3二油酸酯(Cremophor G032(巴斯夫)(<10));聚甘油-3二硬脂酸酯(Cremophor GS32(巴斯夫)(<10));聚甘油-4五油酸酯(Nikkol Tetraglyn5-0(日兴)(<10));聚甘油-6二油酸酯(Caprol® 6G20(阿比泰克);Hodag PG0-62(卡尔基因)、PLUROL OLEIQUE CC 497(Gattefosse)(8.5));聚甘油-2二油酸酯(Nikkol DGD0(日兴)(7));聚甘油-10三油酸酯(Nikkol Decaglyn3-0(日兴)(7));聚甘油-10五油酸酯(Nikkol Decaglyn5-0(日兴)(3.5));聚甘油-10七油酸酯(Nikkol Decaglyn7-0(日兴)(3));聚甘油-10四油酸酯(Caprol® 10G40(阿比泰克);Hodag PG0-62(卡尔基因)、Drewpol 10-4-0(斯泰潘)(6.2));聚甘油-10十硬脂酸酯(Nikkol Decaglyn 10-IS(日兴)(<10));聚甘油-10十一油酸酯(Drewpol 10-10-0(斯泰潘)、Caprol 10G100(阿比泰克)、

Nikkol Decaglyn 10-0(3.5);聚甘油-10单、二油酸酯(Caprol® PGE 860(阿比泰克)(11));聚甘油聚蓖麻酸酯(Polymuls(汉高)(3-20));和其组合。

[0180] 丙二醇脂肪酸酯(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):丙二醇单辛酸酯(Capryol 90(Gattefosse)、Nikkol Sefsol 218(日兴)(<10));丙二醇单月桂酸酯(Lauroglycol 90(Gattefosse)、Lauroglycol FCC(Gattefosse)(<10));丙二醇油酸酯(Lutrol OP2000(巴斯夫)(<10));丙二醇豆蔻酸酯(Mirpyl(<10));丙二醇单硬脂酸酯(ADM PGME-03(ADM)、LIPO PGMS(Lipo化学)、Aldo® PGHMS(龙沙)(3-4));丙二醇羟基硬脂酸酯(<10));丙二醇蓖麻油酸酯(Propymuls(汉高)(<10));丙二醇异硬脂酸酯(<10));丙二醇单油酸酯(Myverol P-06(伊士曼(Eastman))(<10));丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(Captex® 200(阿比泰克)、Miglyol® 840(希斯)、Neobee® M-20(斯泰潘)(>6));丙二醇二辛酸酯(Captex® 800(阿比泰克)(>6));丙二醇辛酸酯/癸酸酯(LABRAFAC PG(Gattefosse)(>6));丙二醇二月桂酸酯(>6);丙二醇二硬脂酸酯(Kessco® PGDS(斯泰潘)(>6));丙二醇二辛酸酯(Nikkol Sefsol 228(日兴)(>6));丙二醇二癸酸酯(Nikkol PDD(日兴)(>6));和其组合。

[0181] 丙二醇酯和甘油酯的混合物:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):油酸的(ATMOS 300,ARLACEL 186(ICI)(3-4));硬脂酸的(ATMOS 150(3-4));和其组合。

[0182] 单和二甘油酯:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):单棕榈油酸甘油酯(C16:1)(Larodan)(<10));单反油酸甘油酯(C18:1)(Larodan)(<10));单己酸甘油酯(C6)(Larodan)(<10));单辛酸甘油酯(Larodan)(<10));单癸酸甘油酯(Larodan)(<10));单月桂酸甘油酯(Larodan)(<10));单肉豆蔻酸甘油酯(C14)(Nikkol MGM(日兴)(3-4));单油酸甘油酯(C18:1)(PECEOL(Gattefosse)、Hodag GMO-D、NikkoMGO(日兴)(3-4));单油酸甘油酯(RYLO系列(丹尼斯克(Danisco)、DIMODAN系列(丹尼斯克)、EMULDAN(丹尼斯克)、ALDO® MO FG(龙沙)、Kessco GMO(斯泰潘)、MONOMULS®系列(汉高)、TEGIN O、DREWMULSE GMO(斯泰潘)、Atlas G-695(ICI)、GMORPHIC 80(伊士曼)、ADM DMG-40、70和100(ADM)、Myverol(伊士曼)(3-4));甘油单油酸酯/亚油酸酯(OLICINE(Gattefosse)(3-4));甘油单亚油酸酯(Maisine(Gattefosse)、MYVEROL 18-92、Myverol 18-06(伊士曼)(3-4));蓖麻油酸甘油酯(Softigen® 701(希斯)、HODAG GMR-D(卡尔基因)、ALDO® MR(龙沙)(6));单月桂酸甘油酯(ALDO® MLD(龙沙)、Hodag GML(卡尔基因)(6.8));甘油单棕榈酸酯(Emalex GMS-P(日本)(4));甘油单硬脂酸酯(Capmul® GMS(阿比泰克)、Myvaplex(伊士曼)、IMWITOR® 191(希斯)、CUTINA GMS、Aldo® MS(龙沙)、Nikkol MGS系列(日兴)(5-9));单、二油酸甘油酯(Capmul® GMO-K(阿比泰克)(<10));棕榈酸/硬脂酸甘油酯(CUTINA MD-A、ESTAGEL-G18(<10));乙酸甘油酯(Lamegin® EE(Grunau公司)(<10));月桂酸甘油酯(Imwitor® 312(希斯)、Monomuls® 90-45(Grunau公司)、Aldo® MLD(龙沙)(4));柠檬酸/乳酸/油酸/亚油酸甘油酯(Imwitor® 375(希斯)(<10));辛酸甘油酯(Imwitor® 308(希斯)、Capmul® MCMC8(阿比泰克)(5-6));辛酸/癸酸甘油酯(Capmul® MCM(阿比泰克)(5-6));辛酸单、二甘油酯(Imwitor® 988(希斯)(5-6));辛酸/癸酸甘油酯(Imwitor® 742(希斯)(<10));单和二乙酰化单甘油酸酯(Myvacet® 9-45、Myvacet® 9-40、Myvacet® 9-08(伊士

曼)、Lamegin® (Grunau) (3.8-4));单硬脂酸甘油酯(Aldo® MS,Arlacel 129(ICI)、LIP0 GMS(Lipo化学)、Imwitor® 191(希斯)、Myvaplex(伊士曼)(4.4));单、二甘油酯的乳酸酯(LAMEGIN GLP(汉高)(<10));二己酸甘油酯(C6)(Larodan)(<10);二癸酸甘油酯(C10)(Larodan)(<10);二辛酸甘油酯(C8)(Larodan)(<10);二豆蔻酸甘油酯(C14)(Larodan)(<10);二棕榈酸甘油酯(C16)(Larodan)(<10);二硬脂酸甘油酯(Larodan)(<10);二月桂酸甘油酯(C12)(Capmul® GDL(阿比泰克)(3-4));二油酸甘油酯(Capmul® GDO(阿比泰克)(3-4));脂肪酸的甘油酯(GELUCIRE 39/01(Gattefosse)、GELUCIRE 43/01(Gattefosse)、GELUCIRE 37/06(Gattefosse)(1 6));二棕榈油酸酯(C16:1)(Larodan)(<10);1,2和1,3-二油酸甘油酯(C18:1)(Larodan)(<10);反油酸甘油酯(C18:1)(Larodan)(<10);二亚油酸甘油酯(C18:2)(Larodan)(<10);和其组合。

[0183] 固醇和固醇衍生物:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):胆固醇、谷固醇、羊毛固醇(<10));PEG-24胆固醇醚(Solulan C-24(爱美高(Amerchol))(>10));PEG-30胆甾烷醇(Nikkol DHC(日兴)(>10));植物固醇(GENEROL系列(汉高)(<10));PEG-25植物固醇(Nikkol BPSH-25(日兴)(>10));PEG-5大豆固醇(Nikkol BPS-5(日兴)(<10));PEG-10大豆固醇(Nikkol BPS-10(日兴)(<10));PEG-20大豆固醇(Nikkol BPS-20(日兴)(<10));PEG-30大豆固醇(Nikkol BPS-30(日兴)(>10));和其组合。

[0184] 聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):PEG-10脱水山梨糖醇月桂酸酯(LiposorbL-10(Lipo化学)(>10));PEG-20脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温-20(Atlas/ICI)、Crillet 1(禾大)、DACOL MLS 20(康迪雅)(17));PEG-4脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温-21(Atlas/ICI)、Crillet 11(禾大)(13));PEG-80脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Hodag PSML-80(卡尔基因);T-Maz 28(>10));PEG-6脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Nikkol GL-1(日兴)(16));PEG-20脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温-40(Atlas/ICI)、Crillet 2(禾大)(16));PEG-20脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温-60(Atlas/ICI)、Crillet 3(禾大)(15));PEG-4脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温-61(Atlas/ICI)、Crillet 31(禾大)(9.6));PEG-8脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(DACOL MSS(康迪雅)(>10));PEG-6脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Nikkol TS106(日兴)(11));PEG-20脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(吐温-65(Atlas/ICI)、Crillet 35(禾大)(11));PEG-6脱水山梨糖醇四硬脂酸酯(Nikkol GS-6(日兴)(3));PEG-60脱水山梨糖醇四硬脂酸酯(Nikkol GS-460(日兴)(13));PEG-5脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温-81(Atlas/ICI)、Crillet 41(禾大)(10));PEG-6脱水山梨糖醇单油酸酯(Nikkol TO-106(日兴)(10));PEG-20脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温-80(Atlas/ICI)、Crillet 4(禾大)(15));PEG-40脱水山梨糖醇油酸酯(Emalex ET 8040(日本乳化)(18));PBG-20脱水山梨糖醇三油酸酯(吐温-85(Atlas/ICI)、Crillet 45(禾大)(11));PEG-6脱水山梨糖醇四油酸酯(Nikkol GO-4(日兴)(8.5));PEG-30脱水山梨糖醇四油酸酯(Nikkol GO-430(日兴)(12));PEG-40脱水山梨糖醇四油酸酯(Nikkol GO-440(日兴)(13));PEG-20脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯(吐温-120(Atlas/ICI)、Crillet 6(禾大)(>10));PEG山梨糖醇六油酸酯(Atlas G-1086(ICI)(10));PEG-6山梨糖醇六硬脂酸酯(Nikkol GS-6(日兴)(3));和其组合。

[0185] 聚乙二醇烷基醚:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):PEG-2油基醚、油醇醚-2(Brij 92/93(Atlas/ICI)(4.9));PEG-3油基醚、油醇醚-3(Volpo 3(禾

大) (<10); PEG-5油基醚、油醇醚-5 (Volpo 5 (禾大) (<10)); PEG-10油基醚、油醇醚-10 (Volpo 10 (禾大)、Brij 96/97 (Atlas/ICI) (12)); PEG-20油基醚、油醇醚-20 (Volpo 20 (禾大)、Brij 98/99 (Atlas/ICI) (15)); PEG-4月桂基醚、月桂醇醚-4 (Brij 30 (Atlas/ICI) (9.7)); PEG-9月桂基醚 (>10); PEG-23月桂基醚、月桂醇醚-23 (Brij 35 (Atlas/ICI) (17)); PEG-2十六基醚 (Brij 52 (ICI) (5.3)); PEG-10十六基醚 (Brij 56 (ICI) (13)); PEG-20十六基醚 (Brij 58 (ICI) (16)); PEG-2硬脂基醚 (Brij 72 (ICI) (4.9)); PEG-10硬脂基醚 (Brij 76 (ICI) (12)); PEG-20硬脂基醚 (Brij 78 (ICI) (15)); PEG-100硬脂基醚 (Brij 700 (ICI) (>10)); 和其组合。

[0186] 糖酯: (列出为化合物名称 (普通市售产品名称 (供应商) (HLB)): 蔗糖二硬脂酸酯 (SUCRO ESTER 7 (Gattefosse)、Crodesta F-10 (禾大) (3)); 蔗糖二硬脂酸酯/单硬脂酸酯 (SUCRO ESTER 11 (Gattefosse)、Crodesta F-110 (禾大) (12)); 蔗糖二棕榈酸酯 (7.4)); 蔗糖单硬脂酸酯 (Crodesta F-160 (禾大) (15)); 蔗糖单棕榈酸酯 (SUCRO ESTER 15 (Gattefosse) (>10)); 蔗糖单月桂酸酯 (蔗糖单月桂酸酯1695 (Mitsubisbi-Kasei) (15)); 和其组合。

[0187] 聚乙二醇烷基苯酚: (列出为化合物名称 (普通市售产品名称 (供应商) (HLB)): PEG-10-100壬基苯酚 (Triton X系列 (罗门哈斯 (Rohm&Haas))、Igepal CA系列 (GAF, 美国)、Antarox CA系列 (>10)); (GAF, 英国); PEG-15-100辛基苯酚醚 (Triton N-系列 (罗门哈斯)、Igepal CO系列 (GAF, 美国)、Antarox CO系列 (GAF, 英国) (>10)); 和其组合。

[0188] 聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物 (也称为“泊洛沙姆”): 这些聚合物具有下式: $\text{HO}(\text{C}<2>\text{H}<4>\text{O})<a>(\text{C}<3>\text{H}<6>\text{O})(\text{C}<2>\text{H}<4>\text{O})<a>\text{H}$

[0189] 其中“a”和“b”分别表示聚氧乙烯和聚氧丙烯单元的数目。化合物通过具有对应的“a”和“b”值的类属名列出。(POE-POP嵌段共聚物); (a, b值); ($\text{HO}(\text{C}<2>\text{H}<4>\text{O})<a>$); (化合物 $(\text{C}<3>\text{H}<6>\text{O})(\text{C}<2>\text{H}<4>\text{O})<a>\text{H}$ (HLB)); (泊洛沙姆105 (a=11 (b=16) (8)); (泊洛沙姆108 (a=46 (b=16) (>10)); (泊洛沙姆122 (a=5 (b=21) (3)); (泊洛沙姆123 (a=7 (b=21) (7)); (泊洛沙姆124 (a=11 (b=21) (>7)); (泊洛沙姆181 (a=3 (b=30)); (泊洛沙姆182 (a=8 (b=30) (2)); (泊洛沙姆183 (a=10 (b=30)); (泊洛沙姆184 (a=13 (b=30)); (泊洛沙姆185 (a=19 (b=30)); (泊洛沙姆188 (a=75 (b=30) (29)); (泊洛沙姆212 (a=8 (b=35)); (泊洛沙姆215 (a=24 (b=35)); (泊洛沙姆217 (a=52 (b=35)); (泊洛沙姆231 (a=16 (b=39)); (泊洛沙姆234 (a=22 (b=39)); (泊洛沙姆235 (a=27 (b=39)); (泊洛沙姆237 (a=62 (b=39) (24)); (泊洛沙姆238 (a=97 (b=39)); (泊洛沙姆282 (a=10 (b=47)); (泊洛沙姆284 (a=21 (b=47)); (泊洛沙姆288 (a=122 (b=47) (>10)); (泊洛沙姆331 (a=7 (b=54) (0.5)); (泊洛沙姆333 (a=20 (b=54)); (泊洛沙姆334 (a=31 (b=54)); (泊洛沙姆335 (a=38 (b=54)); (泊洛沙姆338 (a=128 (b=54)); (泊洛沙姆401 (a=6 (b=67)); (泊洛沙姆402 (a=13 (b=67)); (泊洛沙姆403 (a=21 (b=67)); (泊洛沙姆407 (a=98 (b=67)); 和其组合。

[0190] 脱水山梨糖醇脂肪酸酯: (列出为化合物名称 (普通市售产品名称 (供应商) (HLB)): 脱水山梨糖醇单月桂酸酯 (Span-20 (Atlas/ICI)、Crill 1 (禾大)、Arlacel 20 (ICI) (8.6)); 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯 (Span-40 (Atlas/ICI)、Crill 2 (禾大)、Nikkol SP-10 (日兴) (6.7)); 脱水山梨糖醇单油酸酯 (Span-80 (Atlas/ICI)、Crill 4 (禾大)、Crill

50(禾大)(4.3);脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span-60(Atlas/ICI)、Crill 3(禾大)、Nikkol SS-10(日兴)(4.7));脱水山梨糖醇三油酸酯(Span-85(Atlas/ICI)、Crill 45(禾大)、Nikkol S0-30(日兴)(4.3));脱水山梨糖醇倍半油酸酯(Arlacel-C(ICI)、Crill 43(禾大)、Nikkol S0-15(日兴)(3.7));脱水山梨糖醇三硬酯酸酯(Span-65(Atlas/ICI)Crill 35(禾大)、Nikkol SS-30(日兴)(2.1));脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯(Crill 6(禾大)、Nikkol SI-10(日兴)(4.7));脱水山梨糖醇倍半硬脂酸酯(Nikkol SS-15(日兴)(4.2));和其组合。

[0191] 低级醇脂肪酸酯:(列出为化合物名称(普通市售产品名称(供应商)(HLB)):油酸乙酯((Crodamol E0(禾大)、Nikkol E00(日兴)(<10));豆蔻酸异丙酯(Crodamol IPM(禾大)(<10));棕榈酸异丙酯(Crodamol IPP(禾大)(<10));亚油酸乙酯(Nikkol VF-E(日兴)(<10));亚油酸异丙酯(Nikkol VF-IP(日兴)(<10));和其组合

[0192] 离子表面活性剂:(列出为化合物名称(HLB)脂肪酸盐(>10));己酸钠;辛酸钠;癸酸钠;月桂酸钠;豆蔻酸钠);豆蔻脑酸钠;棕榈酸钠;棕榈油酸钠;油酸钠(18);蓖麻油酸钠);亚油酸钠;硬脂酸钠;月桂基硫酸钠(40);十四基硫酸钠;月桂基肌氨酸钠;二辛基磺基丁二酸钠;胆盐(>10);胆酸钠;牛磺胆酸钠;甘氨酸胆酸钠;脱氧胆酸钠;牛磺脱氧胆酸钠;去氧甘氨酸胆酸钠;熊去氧胆酸钠;鹅去氧胆酸钠;牛磺鹅去氧胆酸钠;甘氨酸去氧胆酸钠;胆酰肌氨酸钠;N-甲基牛磺胆酸钠;和其组合。

[0193] 磷脂:如卵/大豆卵磷脂(EpikuronTM;OvothinTM);溶血卵/大豆卵磷脂;羟基化卵磷脂;溶血磷脂酰胆碱;心磷脂;鞘磷脂;磷脂酰胆碱;磷脂酰乙醇胺;磷脂酸;磷脂酰甘油;磷脂酰丝氨酸,和其组合。

[0194] 磷酸酯:二乙醇铵聚氧乙烯-10油基醚磷酸盐;脂肪醇或脂肪醇乙氧基化物与磷酸或酐的酯化产物。

[0195] 羧酸酯,如:醚羧酸酯(通过氧化脂肪醇乙氧基化物的端OH基)丁二酰化单甘油酯;硬脂基富马酸钠;硬脂酰基丙二醇氢丁二酸酯;单和二甘油酯的单/二乙酰化酒石酸酯;单、二甘油酯的柠檬酸酯;脂肪酸的甘油-乳酸酯;和其组合。

[0196] 酰基乳酸盐,如:脂肪酸的乳酸酯;硬脂酰基-2-乳酸钙/钠;硬脂酰基乳酸钙/钠;海藻酸盐,像海藻酸钠、海藻酸钙等;和其组合。

[0197] 亲水性聚合物,如:羧基乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基丙烯酸共聚物、聚乙二醇、淀粉、明胶、糊精、支链淀粉、琼脂、阿拉伯胶、聚(乙二醇)、聚(氧化乙烯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯-共-乙烯醇)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-丙烯酸)、聚(乙恶唑啉)、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚(乙烯-共-乙烯吡咯烷酮)、聚(马来酸)、聚(乙烯-共-马来酸)、聚(丙烯酰胺),或聚(氧化乙烯)-共-聚(氧化丙烯);乳酸、乙醇酸的嵌段共聚物、接枝共聚物、 ϵ -己内酯、乳酸-共-乙醇酸低聚物、三亚甲基碳酸酯、酸酐和氨基酸丙烯酸酯、苯醌、萘醌等;N-乙烯吡咯烷酮-共-乙烯醇、聚(乙烯-共-乙烯醇);丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物;卡波姆、壳聚糖、甲基丙烯酸酯(Eudragits),和其组合。

[0198] 酸,如:乙酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲烷磺酸、乙二酸、对溴苯基磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、鞣酸、酒石酸、硫代乙醇酸、甲苯磺酸、尿酸、其盐,和其混合物。

[0199] 碱,如:氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成水滑石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺,和其组合的混合物。

[0200] 螯合剂,如乙二胺四乙酸钠、二乙二胺四乙酸钠,和其混合物或组合。络合剂,如:羟基丙基环糊精、羟基丙基 β 环糊精、磺胺丁基醚环糊精和其混合物和组合。盐,如:酸、碱的盐、脂肪酸的盐、脂肪酸甘油酯、胆酸的盐,和其混合物和组合。

[0201] 酰胺,如:例如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 ϵ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺、聚乙烯吡咯烷酮等。

[0202] 醇,如:乙醇、异丙醇、丁醇、苜醇、乙二醇、丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露醇、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、脂肪酸乙醇、乙烯醇聚丙二醇、聚乙烯醇、生育酚、纤维素环糊精、其它的衍生物、形式、混合物等。

[0203] 甘油和丙二醇,如:丙三醇、丙二醇、聚丙二醇、聚氧化丙烯,和其混合物。聚乙二醇(PEG),如:PEG 300、PEG 400、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000、PEG 20000,和其组合。

[0204] 酯,如:丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 ϵ -己内酯和其异构体、 δ -戊内酯和其异构体、 β -丁内酯和其异构体;二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙醚等。

[0205] 胆酸,如:胆酸盐、牛磺胆酸盐、甘氨酸胆酸盐、去氧胆酸盐、牛磺脱氧胆酸盐、鹅去氧胆酸盐、甘氨酸去氧胆酸盐、甘氨酸去氧胆酸盐、牛磺鹅去氧胆酸盐、熊去氧胆酸盐、石胆酸盐、牛熊去氧胆酸盐、甘氨酸熊去氧胆酸盐、胆酰肌氨酸)。

[0206] 纤维素,如:微晶纤维素、乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧基甲基乙基纤维素(CMEC)、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CPr)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、乙酸苯偏三酸纤维素(CAT)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸羟基丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸丁二酸羟基丙基甲基纤维素(HPMCAS)、乙酸酯苯偏三酸羟基丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟基乙基纤维素(EHEC)、多种等级的低粘度(MW小于或等于50,000道尔顿)和高粘度(MW大于50,000道尔顿)HPMC,和其组合。

[0207] 纤维素酯,如:乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟基丙基甲基纤维素酯,和其组合。

[0208] 粘膜粘附聚合物,例如生育酚类,例如生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚丁二酸酯,和其组合。

[0209] 氨基酸和改性的氨基酸,如:氨基硼酸衍生物、n-乙酰半胱氨酸和其混合物。

[0210] 糖,如:麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖、甘露醇、三氯蔗糖、fructalose、海藻糖、葡萄糖、麦芽葡萄糖,和其组合。

[0211] 糖醇,如:甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、其组合等

[0212] 渗透剂,如:亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖,如海藻酸钙、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物和具有疏水性单体(如甲基丙烯酸甲酯、乙酸乙烯酯等)的PVA/PVP共聚物、含大PEO嵌段的亲水性聚氨基甲酸酯、交

联羧甲纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和羟乙基淀粉钠等。

[0213] 其它载剂,如:二碱磷酸钙、交联羧甲纤维素钠、羟乙基淀粉钠、海藻酸钠、磷脂、卵磷脂、蛋白质(例如胶原蛋白、明胶、玉米蛋白、麸质、贝类蛋白、脂蛋白);碳水化合物(例如海藻酸盐、角叉菜胶、纤维素衍生物、果胶、淀粉);胶(例如黄原胶、阿拉伯胶、黄芪胶、阿拉伯胶);鲸蜡;天然或合成蜡;巴西棕榈蜡;脂肪酸(例如硬脂酸、羟基硬脂酸);硬脂酸镁、硬脂酸钙、二氧化钛、聚丙烯酸、硅酸盐、硅酸镁铝、硅氧烷、mimeticones、链烷烃、脂肪醇;邻苯二甲酸二丁酯;癸二酸二丁酯;邻苯二甲酸二乙酯;邻苯二甲酸二甲酯;柠檬酸三乙酯;脂肪酸的丁酯和二醇酯;矿物油;十六烷醇;硬脂醇;樟脑油;柠檬酸三乙酯、虫胶、苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠等。

[0214] 在一个实施例中,药物组合物或口服剂型可被配制成包括以下优选的载剂中的至少一种:柠檬酸、马来酸、酒石酸、抗坏血酸、乳酸和其盐,氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钙、二氧化硅、硅酸镁铝、三乙胺、脂肪酸甘油酯、吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、乙醇、苜醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、苯甲酸苜酯、胆酸、胆酸的盐、乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、纤维素酯、卡波姆、甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、明胶、二硬脂酸甘油酯、单棕榈油酸甘油酯生育酚、生育酚丁二酸酯、玉米油、橄榄油、花生油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化蓖麻油、三癸酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸甘油酯、三辛酸/亚油酸甘油酯、饱和聚乙二醇化甘油酯、亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、癸酸、辛酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、亚油酸、油酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、甘油单硬脂酸酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、辛酸甘油酯、PEG-6玉米油、PEG-6杏仁油、硬脂酰基聚乙二醇甘油酯、PEG-20脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-35蓖麻油、油酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基肌氨酸钠、二辛基磺基丁二酸钠、聚甘油-3油酸酯、聚甘油-10油酸酯、聚甘油-6二油酸酯、聚甘油-10单、二油酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆108、泊洛沙姆182、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇倍半硬脂酸酯、麦芽糖、蔗糖、果糖、甘露醇、木糖醇,和其组合。

[0215] 在一个实施例中,本发明的药物组合物或口服剂型可被配制成包括亲水性添加剂。在另一个实施例中,亲水性添加剂可为亲水性表面活性剂。在一个实施例中,当亲水性添加剂包括亲水性表面活性剂时,亲水性表面活性剂不明显地溶解17-羟基孕酮的酯。亲水性添加剂的非限制性实例包括柠檬酸、马来酸、酒石酸、乙酸、抗坏血酸、苯甲酸和乳酸的盐、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钙、二氧化硅、硅酸镁铝、羟丙基环糊精、脂肪酸甘油酯、胆酸的盐、吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、乙醇、苜醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯、卡波姆、壳聚糖、甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、明胶、PEG-8辛酸/癸酸甘油酯、月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯、硬脂酰基聚乙二醇甘油酯、PEG-40氢化蓖麻油、PEG到35蓖麻油、油酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基肌氨酸钠、二辛基磺基丁二酸钠、PEG-10月桂酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-30硬脂酸酯、PEG-40月桂酸酯、PEG-20月桂酸甘油

酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-10脱水山梨糖醇月桂酸酯、PEG-20脱水山梨糖醇单月桂酸酯、PEG-20脱水山梨糖醇单油酸酯、聚甘油-10油酸酯、聚甘油-10单、二油酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆108、麦芽糖、蔗糖、果糖、甘露醇、木糖醇,和其组合。

[0216] 在另一个具体实施例中,载剂可包括亲水性表面活性剂,其为离子或非离子表面活性剂。亲水性表面活性剂的非限制性实例包括蛋白质、明胶、胆酸的盐、PEG-8辛酸/癸酸甘油酯、月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯、硬脂酰基聚乙二醇甘油酯、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-35蓖麻油、油酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基肌氨酸钠、二辛基磺基丁二酸钠、PEG-10月桂酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-30硬脂酸酯、PEG-40月桂酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-10脱水山梨糖醇月桂酸酯、PEG-20脱水山梨糖醇单月桂酸酯、PEG-20脱水山梨糖醇单油酸酯、聚甘油-10油酸酯、聚甘油-10单、二油酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆108,和其组合。

[0217] 在一个实施例中,亲水性添加剂可不含亲水性表面活性剂,并且可为柠檬酸、马来酸、酒石酸、乙酸、抗坏血酸、苯甲酸、乳酸、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钙、二氧化硅、硅酸镁铝、羟基丙基环糊精、吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、乙醇、苜醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、纤维素酯、卡波姆、壳聚糖、甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、明胶、麦芽糖、蔗糖、果糖、甘露醇、木糖醇,和其组合。

[0218] 在另一个实施例中,药物组合物或口服剂型的载剂可包括亲脂性添加剂。亲脂性添加剂的非限制性实例包括柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、乙基纤维素、纤维素酯、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟基丙基甲基纤维素、生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚丁二酸酯、玉米油、橄榄油、花生油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化蓖麻油、三癸酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三油酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸甘油酯、三辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯、三辛酸/癸酸/亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸/硬脂酸甘油酯、饱和聚乙二醇化甘油酯亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯癸酸、辛酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、亚油酸、油酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、甘油单硬脂酸酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、辛酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、单棕榈油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、油酸乙酯、PEG-6玉米油、PEG-6杏仁油、PEG-4辛酸/癸酸三甘油酯、PEG-20脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、PEG-4月桂酸酯、PEG-6二月桂酸酯、聚甘油-3油酸酯、聚甘油-6二油酸酯、泊洛沙姆182、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇倍半硬脂酸酯,和其组合。在一个实施例中,本发明的载剂可包括至少50wt%的亲脂性添加剂。

[0219] 在一个具体实施例中,亲脂性添加剂为选自以下的至少一种试剂:柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、乙基纤维素、纤维素酯、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟基丙基甲基纤维素、生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚丁二酸酯、甘油三酯、玉米油、橄榄油、花生油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化蓖麻油、三癸酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三油酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸甘油酯、三辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯、三辛酸/癸酸/亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸/硬脂酸甘油酯、饱和聚乙二醇化

甘油酯亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、癸酸、辛酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、亚油酸、油酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、二硬脂酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、石蜡油、蜂蜡、动物脂肪、植物固醇、胆固醇、虫胶和其组合。

[0220] 在一个具体实施例中，亲脂性添加剂为甘油三酯。适合于本发明的甘油三酯的非限制性实例包括玉米油、橄榄油、花生油、棕榈油、椰子油、落花生油、红花油、芝麻油、大豆油、蓖麻油、樱草油、棉籽油、植物油、琉璃苣油、亚麻仁油、亚麻籽油、 ω 油、部分或完全氢化蓖麻油、鱼油、鲨鱼油、鲸油、海豹油、三癸酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三油酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸甘油酯、三辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯、三辛酸/癸酸/亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸/硬脂酸甘油酯、饱和聚乙二醇化甘油酯亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯等，和其组合

[0221] 在一个实施例中，亲脂性添加剂可不含亲脂性表面活性剂。在一个具体实施例中，载体为亲脂性表面活性剂。适合于本发明的亲脂性表面活性剂的非限制性实例包括柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、乙基纤维素、纤维素酯、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、苯甲酸苄酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟基丙基甲基纤维素、生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚丁二酸酯、玉米油、橄榄油、花生油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化蓖麻油、三癸酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三油酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸甘油酯、三辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯、三辛酸/癸酸/亚油酸甘油酯、三辛酸/癸酸/硬脂酸甘油酯、饱和聚乙二醇化甘油酯亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、辛酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、亚油酸、油酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、甘油单硬脂酸酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、辛酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、单棕榈油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、油酸乙酯、PEG-6玉米油、PEG-6杏仁油、PEG-4辛酸/癸酸三甘油酯、PEG-20脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、PEG-4月桂酸酯、PEG-6二月桂酸酯、聚甘油-3油酸酯、聚甘油-6二油酸酯、泊洛沙姆182、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇倍半硬脂酸酯，和其组合。

[0222] 在另一个具体实施例中，本发明的组合物或剂型可不含甘油三酯，或基本上不含甘油三酯。因此，在一个实施例中，本发明不包括含有甘油三酯作为预期或添加组分的亲脂性或亲水性添加剂。然而，应了解，本发明不排除使用含有少量的甘油三酯作为杂质或作为未反应的起始物质的亲脂性或亲水性添加剂。预期当这类亲脂性或亲水性添加剂用于本发明的组合物中时，总甘油三酯含量不超过组合物或剂型的5重量%。因此，“基本上不含甘油三酯”应理解为意指不含添加的甘油三酯，并且来自亲脂性或亲水性添加剂的甘油三酯杂质占组合物的约5重量%，或小于5重量%、小于2重量%，或优选地0重量%（不含甘油三酯）。另外，本发明不排除为甘油三酯的衍生物（例如甘油三酯的聚乙二醇或丙二醇衍生物）的亲脂性或亲水性添加剂，其；但是这些衍生的甘油三酯可具有表面活性剂特性，甘油三酯自身不为表面活性剂。

[0223] 这类亲脂性添加剂的非限制性实例包括柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、乙基纤维素、纤维素酯、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯

二甲酸羟基丙基甲基纤维素、生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚丁二酸酯、饱和聚乙二醇化甘油酯亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯癸酸、辛酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、亚油酸、油酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、苯甲酸苄酯、二十二碳六烯酸、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、甘油单硬脂酸酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、辛酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、单棕榈油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、油酸乙酯、PEG-6玉米油、PEG-6杏仁油、PEG-4辛酸/癸酸三甘油酯、PEG-20脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、PEG-4月桂酸酯、PEG-6二月桂酸酯、聚甘油-3油酸酯、聚甘油-6二油酸酯、泊洛沙姆182、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇倍半硬脂酸酯，和其组合。

[0224] 在一些实施例中，本发明的载剂可包括控制释放剂。在一个具体实施例中，控制释放剂可选自所述亲水性添加剂或亲脂性添加剂或其混合物组成的组。在另一个具体实施例中，本发明的组合物或剂型可不含亲脂性表面活性剂。在另一个具体实施例中，本发明的组合物或剂型可不含亲脂性添加剂。

[0225] 如上文所论述，在一些实施例中，本公开的药物组合物和口服剂型可包括至少一种亲水性添加剂和至少一种亲脂性添加剂。在一个实施例中，当存在亲水性添加剂和亲脂性添加剂两者时，它们可以约99:1到约1:99的亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率存在。在一个实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约95:5到约5:95。在另一个实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约90:10到约10:90。在一个实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约90:10到约1:99。在另一个特定实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约80:20到约20:80。在另一个特定实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约70:30到约30:70。在另一个特定实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约60:40到约40:60。在另一个特定实施例中，亲脂性添加剂与亲水性添加剂比率可为约50:50。

[0226] 在另一个实施例中，当存在亲水性表面活性剂和亲脂性添加剂两者时，它们可以这样的量存在，所述量使得当1重量份的亲水性表面活性剂和亲脂性添加剂的混合物混合99份的水性稀释剂时，如此获得的此获得的分散液可为胶态、混浊或不透明的。举例来说，用于分散液的水性稀释剂为水或于水中0.5%w/v月桂基硫酸钠。在一个特定实施例中，当使用分光光度计在400nm下测定时，分散液可呈现大于0.1的吸光度。在另一个特定实施例中，在400nm下吸光度大于0.3。在另一个实施例中，分散液的平均粒径为约60nm或更大。在另一个特定实施例中，分散液的平均粒径为约100nm或更大。在另一个特定实施例中，分散液的平均粒径为约150nm或更大。在又一特定实施例中，分散液的平均粒径为约200nm或更大。在又一特定实施例中，分散液的平均粒径为约250nm或更大。举例来说，用于分散液的水性稀释剂为水或于水中0.5%w/v月桂基硫酸钠。出于本发明的目的，如果分散液对裸眼呈现透明，那么认为其透明。在一个实施例中，分散液可透明。

[0227] 在一个实施例中，载剂可以足以溶解17-羟基孕酮的酯的量存在。在一些方面，本发明的载剂有助于在组合物中溶解大量的17-羟基孕酮的酯。在一个实施例中，载剂可溶解17-羟基孕酮的酯的量的20wt%或更多。在另一个实施例中，载剂可有助于在组合物和/或剂型中装填大于约10%w/w的酯。在另一个实施例中，通过载剂实现的装填量可大于约组合

物和/或剂型的12%w/w。在另一个实施例中,通过载剂实现的装填量可大于组合物和/或剂型的约15%w/w。在另一个实施例中,通过包括载剂获得的装填量可大于组合物和/或剂型的约18%w/w。在另外的实施例中,通过包括载剂获得的装填量可大于约20%;大于约25%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约75%或大于约90%,其中每个百分比以组合物和/或剂型的w/w计。

[0228] 在一个实施例中,载剂可包括苄醇、苯甲酸苄酯、其混合物。在另一个实施例中,载剂可包括苄醇、苯甲酸苄酯或其混合物,并且17-羟基孕酮的酯的量可在总组合物的约5到约80%w/w之间。在一个实施例中,当载剂包括苄醇、苯甲酸苄酯或其混合物时,17-羟基孕酮的酯的量可在总组合物的约5到约80%w/w之间。在一个实施例中,17-羟基孕酮的酯的量可在总组合物的5%到约60%w/w之间。在另一个特定实施例中,当载剂包括苄醇、苯甲酸苄酯或其混合物时,17-羟基孕酮的酯的量可在总组合物的约5到约40%w/w之间。在另一个特定实施例中,当载剂包括苄醇、苯甲酸苄酯或其混合物时,17-羟基孕酮的酯的量可在总组合物的约5到约30%w/w之间。在另一个特定实施例中,当载剂包括苄醇、苯甲酸苄酯或其混合物时,17-羟基孕酮的酯的量可在总组合物的约5到约25%w/w之间。在一个特定实施例中,当载剂包括苄醇、苯甲酸苄酯或其混合物时,17-羟基孕酮的酯可完全溶解在组合物和/或剂型中。在另一个特定实施例中,17-羟基孕酮的酯可部分溶解在剂型中。在另一个特定实施例中,17-羟基孕酮的酯可为17-羟基孕酮己酸酯。

[0229] 在一个实施例中,存在于组合物或口服剂型中的17-羟基孕酮的酯的量与苄醇和苯甲酸苄酯的量的总和的比率可为约1:0.01 (W/W) 到约1:5 (W/W)。在另一个实施例中,比率可为约1:0.01 (W/W) 到约1:3.5 (W/W)。在另一个实施例中,存在于组合物或口服剂型中的17-羟基孕酮的酯的量与苄醇和苯甲酸苄酯的量的总和的比率可为约1:0.01 (W/W) 到约1:2.5 (W/W)。在另一个实施例中,存在于组合物或口服剂型中的17-羟基孕酮的酯的量与苄醇和苯甲酸苄酯的量的总和的比率可为约1:0.01到约1:2 (W/W)。

[0230] 在一个实施例中,具有17- α -羟基孕酮的酯的本文所描述的药物组合物或单位剂型粒径物理上稳定。术语“粒径物理上稳定”意指在贮存时,不存在API粒子的大量粒子生长或聚结的迹象。大量粒子生长或聚结是指粒径增长大于10%、20%、30%、40%、50%、75%、100%、150%、200%或300%。可使用的一个具体设备为Sympatec干燥分散液大小分析器。术语“粒子聚结抑制剂”是指用于使API稳定以便减少或防止API聚结或聚集的试剂。稳定剂一般来说降低在粒子之间的内聚力并且防止细粒子变得彼此附接。稳定剂包括金属硬脂酸盐如硬脂酸镁硬脂酸钙,离子和非离子表面活性剂和聚合物,如纤维素醚、PVP或PVA。通常,粒子聚结抑制剂可以一定量包括在内以提供粒径稳定性。

[0231] 其它粒子聚结抑制剂,包括(但不限于)聚维酮、交联PVP(交联聚维酮)、交联羧甲基纤维素(交联羧甲纤维素)、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮(PVP)、聚维酮K12、聚维酮K17、聚维酮K25、聚维酮K29/32和聚维酮K30、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂基乳酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠或硬脂酸锂、其它固态脂肪酸,如油酸、月桂酸、棕榈酸、芥酸、二十二烷酸或衍生物(如酯和盐)、氨基酸,如亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜糖或乙酰磺胺酸K。

[0232] 在一个实施例中,具有17- α -羟基孕酮的酯的本文所描述的药物组合物或单位剂型结晶稳定。术语“结晶稳定”意指在贮存时不存在API粒子大量结晶的迹象。大量结晶是指

结晶粒径增长大于10%、20%、30%、40%、50%、75%、100%、150%、200%或300%。在一个方面,具有17- α -羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的本文所描述的药物组合物或单位剂型具有结晶抑制剂。如本文所用,术语“结晶抑制剂”意指有助于防止API结晶的试剂。结晶抑制剂的实例包括(但不限于)聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮),包括聚乙烯吡咯烷酮的均聚物和共聚物以及N-乙烯吡咯烷酮的均聚物或共聚物;交联聚维酮;胶;纤维素衍生物(例如HPMC聚合物、羟基丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠);聚葡萄糖;阿拉伯胶;乙烯基内酰胺的均聚物和共聚物,和其混合物;环糊精;明胶;邻苯二甲酸羟丙甲纤维素;糖;糖醇,包括甘露醇;多元醇;聚乙二醇(PEG);聚氧化乙烯;聚氧化乙烯衍生物;聚乙烯醇;丙二醇衍生物等、SLS、吐温、Eudragits(甲基丙烯酸共聚物);和其组合;氨基酸,如脯氨酸。本文中包括制造降低API粒子聚结或结晶的药物组合物的方法。这类方法包括共研磨、共微粉化、共纳米化和/或固体溶液。

[0233] 可配制药组合物和口服剂型并且以多种固体或液体剂型递送。这类剂型的非限制性实例包括粉末、粒状物、颗粒、珠粒、团粒、喷撒物、悬浮液、溶液、片剂、胶囊和其组合。在一个实施例中,药物组合物或口服剂型可呈胶囊形式。在另一个实施例中,药物组合物或口服剂型可呈片剂形式。在一个实施例中,剂型为硬或软胶囊。胶囊可由本领域中已知的常规胶囊壳材料制成;这类材料可包括(但不限于)明胶、纤维素、淀粉、甲基丙烯酸酯、角叉菜胶、聚乙烯醇等。在另一个实施例中,胶囊为立即释放剂型。在又一实施例中,胶囊为控制释放剂型。在另一个实施例中,片剂为立即释放剂型。在另一个实施例中,片剂为控制释放剂型。

[0234] 在一个实施例中,胶囊的体积可为约1.5mL或更小。在另一个实施例中,胶囊的体积可为约1.2mL或更小。在一个具体实施例中,胶囊的体积可为约0.8mL或更小。在另一个实施例中,囊封在胶囊内的填充材料重量与胶囊体积的比率可在约0.3g/mL到约3.5g/mL之间。在一个具体实施例中,比率可在0.6g/mL到约2.5g/mL之间。在另一个具体实施例中,比率可在0.6g/mL到约1.2g/mL之间。

[0235] 在另一个实施例中,本发明的药物胶囊口服剂型的在组合物中17-羟基孕酮的酯的量与胶囊填充体积的比率可在约0.02g/mL到约0.8g/mL之间。在另一个实施例中,比率可在0.02g/mL到约0.7g/mL之间。在一个特定实施例中,比率可在约0.02g/mL到约0.5g/mL之间。在另一个特定实施例中,比率可在约0.05g/mL到约0.5g/mL之间。在另一个特定实施例中,比率可在约0.05g/mL到约0.35g/mL之间。在另一个特定实施例中,比率可在约0.05g/mL到约0.3g/mL之间。在另一个特定实施例中,比率可在约0.1g/mL到约0.25g/mL之间。

[0236] 本发明的口服剂型可被配制成包括等效于约10mg到约800mg的17-羟基孕酮的量的17-羟基孕酮的酯。在一个实施例中,口服剂型可被配制成包括等效于20mg到约400mg的17-羟基孕酮的量的17-羟基孕酮的酯。本发明的药物组合物和口服剂型可被配制成向受试者给予以便提供等效于约40mg到约3200mg的17-羟基孕酮的日剂量的17-羟基孕酮的酯。在一个实施例中,口服剂型可为胶囊,并且胶囊包括约10mg到约300mg 17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型可为片剂,并且片剂包括约20mg到约800mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约20mg到约1200mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型可为片剂,并且片剂包括约100mg到约1000mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约200mg到约900mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例

中,口服剂型包括约300mg到约900mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约350mg到约800mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约400mg到约800mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约100mg到约400mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约150mg到约350mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约200mg到约375mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约200mg到约475mg的17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,口服剂型包括约525mg到约850mg的17-羟基孕酮己酸酯。为了提供期望日剂量,药物组合物和口服剂型可被配制成以多种给药间隔给予。在一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约每8小时给予一次。在一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约一天给予三次。在另一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于向受试者(如人类受试者)每6小时给予一次。在一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约一天给予四次。在另一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约每12小时给予一次。在一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约一天给予两次。在又一实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约每24小时给予一次。在一个实施例中,组合物或口服剂型可被配制成用于约一天给予一次。每个剂型的17HPC的量为如在先前段落中提供的,其可每剂量(例如每次)作为一个、两个、三个或四个单位剂型给予。

[0237] 在一个实施例中,包含17HPC和药学上可接受的载剂的口服药物组合物当用于治疗雌性的本文所描述的病症中的一种或多种时,与给予安慰剂相比产生改进的功效。

[0238] 在一个方面,本发明的口服剂型可用于治疗具有早产风险的怀孕雌性受试者。治疗的方法包括向雌性受试者给予口服药物组合物的步骤。在另一个实施例中,口服剂型可向有需要的受试者给予。口服剂型的给予可治疗选自早产分娩、早产、不孕症和流产的至少一种病症。在一个实施例中,接收给予药物组合物或口服剂型的受试者可经历以下中的至少两种或具有以下中的至少两种风险:单胞胎妊娠、早产分娩和/或早产病史、早产病史、缩短的子宫颈,和消失的子宫颈、多至少一次流产病史和多胎妊娠病史。病症和相关的治疗可基于其与给予17-羟基孕酮的酯相关联的主要和次要结果测定。

[0239] 在一个实施例中,在向人类受试者单次给予时,包含17-羟基孕酮的酯的本发明的药物组合物或口服剂型可提供大于约0.7ng/mL的17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 。在另一个实施例中,口服剂型或组合物可提供大于约10ng/mL的17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 。在另一个实施例中,口服剂型或组合物可提供大于约30ng/mL的17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 。在另一个实施例中,口服剂型或组合物可提供大于约50ng/mL的17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 。在又一实施例中,口服剂型或组合物可提供大于约100ng/mL的17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 。在一个实施例中,所述17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 通过在口服给予后收集的血浆、血清或血液样本的HPLC-MS/MS分析方法测定。

[0240] 在一个实施例中,在向人类受试者单次给予时,包含17-羟基孕酮的酯的本发明的药物组合物或口服剂型可提供以下17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$:大于约0.05、0.1、0.5、0.7、1.0、1.5、1.2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、35.0、40.0、45.0、50.0 60.0或75.0ng/mL(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。在一个实施例中,所述17-羟基孕酮等效 $C_{avg-24h}$ 通过在口服给予后收集的血浆、血清或血液样本的HPLC-MS/MS分析方法测定。

[0241] 在一个实施例中,在向人类受试者单次给予时,包含17-羟基孕酮己酸酯的本发明的药物组合物或口服剂型可提供等于约1.0ng/mL或更大的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在另一个实施例中,口服剂型或组合物可提供等于约20ng/mL或更大的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在另一个实施例中,口服剂型或组合物可提供等于约50ng/mL或更大的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在另一个实施例中,口服剂型或组合物可提供等于约100ng/mL或更大的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个实施例中,所述17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 通过在口服给予后收集的 plasma、血清或血液样本的HPLC-MS/MS分析方法测定。

[0242] 在一个实施例中,在向人类受试者单次给予时,包含17-羟基孕酮己酸酯的本发明的药物组合物或口服剂型可提供以下17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$: 大于约0.05、0.1、0.5、0.7、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、35.0、40.0、45.0、50.0 60.0或75.0ng/mL(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。在一个实施例中,所述17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 通过在口服给予后收集的 plasma、血清或血液样本的HPLC-MS/MS分析方法测定。

[0243] 出人意料地发现,本发明的组合物和/或剂型依据向受试者给予的17-羟基孕酮己酸酯的口服剂量,提供17-羟基孕酮己酸酯的显著增强的生物可用性。因此,本发明的组合物或剂型在单次剂量口服给予时,提供 $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率为约10或更小,其中剂量为以mg为单位给予的17-羟基孕酮己酸酯的量。在一个实施例中,17-羟基孕酮己酸酯 $AUC_{(0-24h)}$ 与给予的17-羟基孕酮己酸酯的剂量的比率为约 $0.2ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 到约 $10ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 。在另一个实施例中,17-羟基孕酮己酸酯 $AUC_{(0-24h)}$ 与给予的17-羟基孕酮己酸酯的剂量的比率为约 $0.3ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 到约 $7ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约0.5和约 $6ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。

[0244] 在另一个实施例中,在一个方面,本发明的组合物或剂型在单次剂量口服给予时,提供以下 $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率:小于10、9、8、7、6、5、4、3、2或1,其中剂量为以mg为单位给予的17-羟基孕酮己酸酯的量。在另一个方面,本发明的组合物或剂型在单次剂量口服给予时,提供以下 $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率:大于10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.75、1.5、1.25、1或0.5,其中剂量为以mg为单位的给予的17-羟基孕酮己酸酯的量。在一个实施例中,17-羟基孕酮己酸酯 $AUC_{(0-24h)}$ 与给予的17-羟基孕酮己酸酯的剂量的比率为约 $0.01ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 到约 $5.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 。在另一个实施例中,17-羟基孕酮己酸酯 $AUC_{(0-24h)}$ 与给予的17-羟基孕酮己酸酯的剂量的比率为约 $0.05ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 到约 $3.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约0.1和约 $2.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约0.1和约 $1.5ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约0.1和约 $1.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约1.5和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约2.0和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约3.0和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约4.0和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约5.0和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约6.0和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。在一个特定实施例中, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约7.0和约 $10.0ng \cdot h \cdot mL^{-1}mg^{-1}$ 之间。

[0245] 在一个实施例中,具有17-羟基孕酮己酸酯的口服剂型在向人类单次剂量给予时,

提供17-羟基孕酮己酸酯的肌肉注射的生物可用性的至少10% (例如在具有或不具有苯醇或苯甲酸苄酯的蓖麻油(1或5mL)中250mg的17-羟基孕酮己酸酯。)

[0246] 在一个特定实施例中,在在进食条件下向人类受试者单次给予本发明的含17-羟基孕酮己酸酯药物组合物或口服剂型时,口服剂型或药物组合物可提供大于约1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在另一个特定实施例中,当在进食条件下向人类受试者给予时,本发明的含17-羟基孕酮己酸酯的药物组合物或口服剂型可提供大于约1.0ng/mL的稳定状态17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个实施例中,所述 $C_{avg-24h}$ 通过在给予后收集的血浆、血清或血液样本的HPLC-MS/MS分析方法测定。在另一个实施例中,本文所公开的组合物和口服剂型可不考虑食物或食物含量与食物一起或不一起经口给予。在一个特定实施例中,如本文所公开的含17-羟基孕酮己酸酯的组合物和口服剂型可不考虑食物或食物含量与食物一起或不一起经口给予。

[0247] 在另一个特定实施例中,当在进食条件下向人类受试者给予时,本发明的含17-羟基孕酮己酸酯的药物组合物或口服剂型可提供以下稳定状态17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$: 大于约0.05、0.1、0.5、0.7、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、35.0、40.0、45.0、50.0、60.0或75.0ng/mL(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。

[0248] 在一个实施例中,口服剂型可与食物一起或在进食条件下经口给予。在另一实施例中,组合物或口服剂型可与正常或标准膳食一起给予。在一个特定实施例中,组合物或口服剂型可与食物或膳食一起给予,如提供约200卡路里到约1000卡路里的能量的膳食。在另一个特定实施例中,组合物或口服剂型可与提供约50%来自脂肪的卡路里的膳食一起给予。在另一个实施例中,组合物或口服剂型可与高脂肪、高卡路里膳食一起给予。在另一个实施例中,组合物或口服剂型可与提供约500卡路里到约1000卡路里的能量的标准膳食一起给予。给予定的膳食的组成结构可根据受试者的口味和饮食变化。然而,在一些情况下,可有益的是与不提供脂肪到提供约50g的脂肪的膳食一起给予组合物和口服剂型。在一个实施例中,膳食可提供约3g到约50g的脂肪。在又一实施例中,膳食可提供10g到约50g的脂肪。在又一实施例中,膳食可提供约15g到约35g的脂肪。在一个实施例中,当向女性给予口服剂型时,其可不考虑膳食或膳食的营养补充的存在进行。在另一个实施例中,当给予口服剂型时,出于类似治疗益处,与食物一起或在进食条件下向女性受试者给予的17HP的酯的总日剂量为不与膳食一起给予的总日剂量的约20%到约80%。在一个特定实施例中,出于类似治疗益处,在进食条件下的日剂量为不与膳食一起给予的总日剂量的约20%到约60%。在另一个实施例中,组合物或口服剂型可不随食物或在禁食条件下给予。

[0249] 17-羟基孕酮的酯的口服生物可用性可通过在本发明的组合物和/或剂型中使用呈细颗粒形式(例如研磨、微粉化或纳米化等)的所述酯增强。另外,口服生物可用性可通过连同载剂使用酯增强,与等效剂量的本发明的无载剂的酯相比,当暴露于水性介质时,所述载剂有助于从组合物或剂型释放多至少20%的酯。在一个特定实施例中,17-羟基孕酮己酸酯的口服生物可用性可通过在本发明的组合物和/或剂型中使用细颗粒呈形式(例如研磨、微粉化、纳米化或其组合)的所述酯增强。

[0250] 因此,在一个实施例中,与等效剂量的以“未处理”颗粒形式(例如,如未研磨或未微粉化的颗粒形式)存在的酯相比,对于在水性介质中释放至少20%的酯的本发明的组合物或剂型,17-羟基孕酮的酯的口服生物可用性多至少10%。在另一个实施例中,与等效剂

量的本发明的无载剂的酯相比,对于当暴露于水性介质时从组合物或剂型释放多至少20%的本发明的组合物或剂型,17-羟基孕酮的酯的口服生物可用性多至少10%。在一个特定实施例中,所述酯为17-羟基孕酮己酸酯。

[0251] 17-羟基孕酮的酯可为流出转运蛋白系统的P-糖蛋白(P-gp)的底物。因此,在一个实施例中,口服生物可用性可通过将本发明的17-羟基孕酮的酯与有效量的P-gp和/或CYP3A4抑制剂(例如洋桃、葡萄果汁、香柠檬素、咖啡醇(如在未过滤的咖啡中)、酮康唑、红霉素、米贝地尔、洛哌丁胺等)共给予增强至少10%。

[0252] 在另一方面,根据本发明的17-羟基孕酮的酯的口服药物组合物或口服剂型可用于为有需要的受试者提供黄体支持。在一个实施例中,口服组合物或口服剂型可被配制成使得能够调节或滴定17-羟基孕酮的酯的剂量和/或给药方案用于向有需要的受试者提供有效黄体支持。在一个具体实施例中,可调节或滴定呈本发明的口服组合物或剂型形式的17-羟基孕酮的酯的剂量,以根据需要在早期妊娠期间提供有效黄体支持。在另一个具体实施例中,可调节或滴定呈本发明的口服组合物或剂型形式的17-羟基孕酮的酯的剂量,以基于受试者的身体质量指数(BMI)根据需要提供有效黄体支持。在另一个具体实施例中,可调节或滴定呈本发明的口服组合物或剂型形式的17-羟基孕酮的酯的剂量,以基于受试者的人种或种族根据需要提供有效黄体支持。

[0253] 剂量调节或滴定的实例可基于每天总剂量,并且可包括较高初始装填剂量或单次剂量,随后较低有效标准剂量的给予。类似地,剂量调节或滴定可基于每周总剂量,并且可包括在一周的初始几天中较高初始装填剂量或单次剂量,随后在一周的后来几天中较低有效标准剂量的给予。给药方案可包括根据妊娠的进程日剂量的渐升(即渐进增加)。在一个特定实施例中,酯为17-羟基孕酮己酸酯。

[0254] 在另一个实施例中,17-羟基孕酮己酸酯的随食物给予的日口服剂量为约40mg到约5000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约40mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约80mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约150mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约250mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约500mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约750mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约1000mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约1200mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约1500mg到约4000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约1500mg到约3000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约1000mg到约2000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约200mg到约2000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约400mg到约2000mg。在另一个实施例中,日口服剂量为约800mg到约2000mg。

[0255] 在又一实施例中,向人类受试者给予的17HPC的总日剂量以毫克为单位为约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、

165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、

906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007、1008、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1037、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1055、1056、1057、1058、1059、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1082、1083、1084、1085、1086、1087、1088、1089、1090、1091、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、1104、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、1115、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、1130、1131、1132、1133、1134、1135、1136、1137、1138、1139、1140、1141、1142、1143、1144、1145、1146、1147、1148、1149、1150、1151、1152、1153、1154、1155、1156、1157、1158、1159、1160、1161、1162、1163、1164、1165、1166、1167、1168、1169、1170、1171、1172、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1179、1180、1181、1182、1183、1184、1185、1186、1187、1188、1189、1190、1191、1192、1193、1194、1195、1196、1197、1198、1199、1200、1201、1202、1203、1204、1205、1206、1207、1208、1209、1210、1211、1212、1213、1214、1215、1216、1217、1218、1219、1220、1221、1222、1223、1224、1225、1226、1227、1228、1229、1230、1231、1232、1233、1234、1235、1236、1237、1238、1239、1240、1241、1242、1243、1244、1245、1246、1247、1248、1249、1250、1251、1252、1253、1254、1255、1256、1257、1258、1259、1260、1261、1262、1263、1264、1265、1266、1267、1268、1269、1270、1271、1272、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1286、1287、1288、1289、1290、1291、1292、1293、1294、1295、1296、1297、1298、1299、1300、1301、1302、1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1310、1311、1312、1313、1314、1315、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1322、1323、1324、1325、1326、1327、1328、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、1336、1337、1338、1339、1340、1341、1342、1343、1344、1345、1346、1347、1348、1349、1350、1351、1352、1353、1354、1355、1356、1357、1358、1359、1360、1361、1362、1363、1364、1365、1366、1367、1368、1369、1370、1371、1372、1373、1374、1375、1376、1377、1378、1379、1380、1381、1382、1383、1384、1385、1386、1387、1388、1389、1390、1391、1392、1393、1394、1395、1396、1397、1398、1399或1400(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。根据此实施例的一个方面,17HPC一天一次、两次或三次作为一个、两个、三个或四个单位剂型(例如每天最多12个单位剂型)给予,以产生在此段落中提供的总日剂量。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,总日剂量可提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个方面,日剂量为每天525mg到每天约1400mg。在一个方面,日剂量为每天800mg到每天约1400mg。在一个方面,日剂量为每天900mg到每天约1200mg。根据此实施例的一个方面,日剂量由一个或多个单位剂型提供,所述单位剂型为用于口服给予的片剂、胶

囊、溶液、悬浮液或喷撒物。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有表面活性剂,例如至少1、2、3、4、5、10、15、20、30、40或50mg的非离子或离子表面活性剂。根据此实施例的另一个方面,单位剂型具有以下中的一种或多种:(1)亲脂性添加剂、(2)稀释剂(3)粘结剂(4)崩解剂、(5)润滑剂和(6)一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有单独地或一起量为例如至少10、20、30、40、50、100、150、200、300、400或500mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的亲脂性添加剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂或其组合。

[0256] 在又一实施例中,向人类受试者给予的17HPC的总日剂量以毫克为单位为约500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007、1008、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1037、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1055、1056、1057、1058、1059、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、

1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1082、1083、1084、1085、1086、1087、1088、1089、1090、1091、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、1104、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、1115、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、1130、1131、1132、1133、1134、1135、1136、1137、1138、1139、1140、1141、1142、1143、1144、1145、1146、1147、1148、1149、1150、1151、1152、1153、1154、1155、1156、1157、1158、1159、1160、1161、1162、1163、1164、1165、1166、1167、1168、1169、1170、1171、1172、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1179、1180、1181、1182、1183、1184、1185、1186、1187、1188、1189、1190、1191、1192、1193、1194、1195、1196、1197、1198、1199、1200、1201、1202、1203、1204、1205、1206、1207、1208、1209、1210、1211、1212、1213、1214、1215、1216、1217、1218、1219、1220、1221、1222、1223、1224、1225、1226、1227、1228、1229、1230、1231、1232、1233、1234、1235、1236、1237、1238、1239、1240、1241、1242、1243、1244、1245、1246、1247、1248、1249、1250、1251、1252、1253、1254、1255、1256、1257、1258、1259、1260、1261、1262、1263、1264、1265、1266、1267、1268、1269、1270、1271、1272、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1286、1287、1288、1289、1290、1291、1292、1293、1294、1295、1296、1297、1298、1299、1300、1301、1302、1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1310、1311、1312、1313、1314、1315、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1322、1323、1324、1325、1326、1327、1328、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、1336、1337、1338、1339、1340、1341、1342、1343、1344、1345、1346、1347、1348、1349、1350、1351、1352、1353、1354、1355、1356、1357、1358、1359、1360、1361、1362、1363、1364、1365、1366、1367、1368、1369、1370、1371、1372、1373、1374、1375、1376、1377、1378、1379、1380、1381、1382、1383、1384、1385、1386、1387、1388、1389、1390、1391、1392、1393、1394、1395、1396、1397、1398、1399或1400 (或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。根据此实施例的一个方面,17HPC一天一次、两次或三次作为一个、两个、三个或四个单位剂型(例如每天最多12个单位剂型)给予,以产生在此段落中提供的总日剂量。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,总日剂量可提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个方面,日剂量为每天525mg到每天约1400mg。在一个方面,日剂量为每天800mg到每天约1400mg。在一个方面,日剂量为每天900mg到每天约1200mg。根据此实施例的一个方面,日剂量由一个或多个单位剂型提供,所述单位剂型为用于口服给予的片剂、胶囊、溶液、悬浮液或喷撒物。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有表面活性剂,例如至少1、2、3、4、5、10、15、20、30、40或50mg的非离子或离子表面活性剂。根据此实施例的另一个方面,单位剂型具有以下中的一种或多种:(1)亲脂性添加剂、(2)稀释剂(3)粘结剂(4)崩解剂、(5)润滑剂和(6)一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有单独地或一起量为例如至少10、20、30、40、50、100、150、200、300、400或500mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的亲脂性添加剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂或其组合。

[0257] 在又一实施例中,向人类受试者给予的17HPC的总日剂量以毫克为单位为约800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、

839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007、1008、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1037、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1055、1056、1057、1058、1059、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1082、1083、1084、1085、1086、1087、1088、1089、1090、1091、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、1104、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、1115、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、1130、1131、1132、1133、1134、1135、1136、1137、1138、1139、1140、1141、1142、1143、1144、1145、1146、1147、1148、1149、1150、1151、1152、1153、1154、1155、1156、1157、1158、1159、1160、1161、1162、1163、1164、1165、1166、1167、1168、1169、1170、1171、1172、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1179、1180、1181、1182、1183、1184、1185、1186、1187、1188、1189、1190、1191、1192、1193、1194、1195、1196、1197、1198、1199、1200、1201、1202、1203、1204、1205、1206、1207、1208、1209、1210、1211、1212、1213、1214、1215、1216、1217、1218、1219、1220、1221、1222、1223、1224、1225、1226、1227、1228、1229、1230、1231、1232、1233、1234、1235、1236、1237、1238、1239、1240、1241、1242、1243、1244、1245、1246、1247、1248、1249、1250、1251、1252、1253、1254、1255、1256、1257、1258、1259、1260、1261、1262、1263、1264、1265、1266、1267、1268、1269、1270、1271、1272、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1286、1287、1288、1289、1290、1291、1292、1293、1294、1295、1296、1297、1298、1299、1300、1301、1302、1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1310、1311、1312、1313、1314、1315、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1322、1323、1324、1325、1326、1327、1328、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、1336、1337、1338、1339、1340、1341、1342、1343、1344、1345、1346、1347、1348、1349、1350、1351、1352、1353、1354、1355、1356、1357、1358、1359、1360、1361、1362、1363、1364、1365、1366、1367、1368、1369、1370、1371、1372、1373、1374、1375、1376、1377、1378、1379、1380、1381、1382、1383、1384、1385、1386、1387、1388、1389、1390、1391、1392、1393、1394、1395、1396、1397、1398、1399或1400(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。根据此实施例的一个方面,17HPC一天一次、两次或三次作为一个、两个、三个或四个单位剂型(例如每天最多12个单位剂型)给予,以产生在此段落中提供的总日剂量。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,总日剂量可

提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个方面,日剂量为每天525mg到每天约1400mg。在一个方面,日剂量为每天800mg到每天约1400mg。在一个方面,日剂量为每天900mg到每天约1200mg。根据此实施例的一个方面,日剂量由一个或多个单位剂型提供,所述单位剂型为用于口服给予的片剂、胶囊、溶液、悬浮液或喷撒物。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有表面活性剂,例如至少1、2、3、4、5、10、15、20、30、40或50mg的非离子或离子表面活性剂。根据此实施例的另一个方面,单位剂型具有以下中的一种或多种:(1)亲脂性添加剂、(2)稀释剂(3)粘结剂(4)崩解剂、(5)润滑剂和(6)一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有单独地或一起量为例如至少10、20、30、40、50、100、150、200、300、400或500mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的亲脂性添加剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂或其组合。

[0258] 在又一个实施例中,提供单位剂型(例如片剂、胶囊、囊片等),所述单位剂型具有以下毫克量的17HPC:约200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、

727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899或900(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,口服剂型或药物组合物可提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个方面,17HPC从单位剂型的释放在特定温度(例如20.0、37.0或40.0°C(±0.5)下在约1000mL的于水中的约2%到约16%(例如2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%或16%) Triton X-100溶液中以50或100rpm使用USP II型设备测试。在一个特定方面,单位剂型在一小时释放大于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有表面活性剂,例如至少1、2、3、4、5、10、15、20、30、40或50mg的非离子或离子表面活性剂。根据此实施例的另一个方面,单位剂型具有以下中的一种或多种:(1)亲脂性添加剂、(2)稀释剂(3)粘结剂(4)崩解剂、(5)润滑剂和(6)一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有单独地或一起量为例如至少10、20、30、40、50、100、150、200、300、400或500mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的亲脂性添加剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂或其组合。

[0259] 在又一个实施例中,提供单位剂型(例如片剂、胶囊、囊片等),所述单位剂型具有以下毫克量的17HPC:约300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、

599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799或800(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,口服剂型或药物组合物可提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个方面,17HPC从单位剂型的释放在特定温度(例如20.0、37.0或40.0°C(±0.5)下在约1000mL的于水中的约2%到约16%(例如2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%或16%) Triton X-100溶液中以50或100rpm使用USP II型设备测试。在一个特定方面,单位剂型在一小时释放大于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有表面活性剂,例如至少1、2、3、4、5、10、15、20、30、40或50mg的非离子或离子表面活性剂。根据此实施例的另一个方面,单位剂型具有以下中的一种或多种:(1)亲脂性添加剂、(2)稀释剂(3)粘结剂(4)崩解剂、(5)润滑剂和(6)一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有单独地或一起量为例如至少10、20、30、40、50、100、150、200、300、400或500mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的亲脂性添加剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂或其组合。

[0260] 在又一个实施例中,提供单位剂型(例如片剂、胶囊、囊片等),所述单位剂型具有以下毫克量的17HPC:约450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699或700。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,口服剂型或药物

组合物可提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在一个方面,17HPC从单位剂型的释放在特定温度(例如20.0、37.0或40.0°C(±0.5)下在约1000mL的于水中的约2%到约16%(例如2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%或16%)Triton X-100溶液中以50或100rpm使用USP II型设备测试。在一个特定方面,单位剂型在一小时释放大于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有表面活性剂,例如至少1、2、3、4、5、10、15、20、30、40或50mg的非离子或离子表面活性剂。根据此实施例的另一个方面,单位剂型具有以下中的一种或多种:(1)亲脂性添加剂、(2)稀释剂(3)粘结剂(4)崩解剂、(5)润滑剂和(6)一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。根据此实施例的一个方面,单位剂型具有单独地或一起量为例如至少10、20、30、40、50、100、150、200、300、400或500mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的亲脂性添加剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂或其组合。在一个具体实施例中,本发明的口服剂型包含治疗有效量的17-羟基孕酮的酯,其中,当在37°C下以50RPM在900mL的具有0.5%(w/v)的月桂基硫酸钠的去离子水中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟之后口服剂型释放17-羟基孕酮的酯的剂量的至少20wt%,在另一个具体实施例中,剂型在60分钟之后释放17-羟基孕酮的酯的剂量的至少约40wt%。在另一个具体实施例中,剂型在60分钟之后释放17-羟基孕酮的酯的剂量的至少约50wt%。在另一个具体实施例中,剂型在60分钟之后释放17-羟基孕酮的酯的剂量的至少约70wt%。在一个特定实施例中,酯为17-羟基孕酮己酸酯。在另一个实施例中,剂型与食物一起给予。

[0261] 在口服给予呈本发明的组合物或剂型形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)之后,其在受试者的血清、血浆或血液中的浓度可基于放射免疫分析(RIA)、高效液相色谱-质谱法(HPLC-MS/MS)等分析技术测定。因此,对于酯,血浆或血液水平可不同。必须理解,任何化合物的血浆水平的任何相对比较应在相同检验方法下进行,或必须作出校正以调节检验特异性的差异。

[0262] 因此,在一个实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯组合物或剂型可提供约10ng/mL到约800ng/mL的平均稳定状态17-羟基孕酮己酸酯平均 C_{max} ,其中血浆17-羟基孕酮己酸酯通过HPLC-MS/MS方法测定。在一个具体实施例中,组合物或剂型提供约10ng/mL到约400ng/mL的平均稳定状态17-羟基孕酮己酸酯平均 C_{max} 。

[0263] 在另一实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯组合物或口服剂型可提供约1ng/mL或更大的17-羟基孕酮己酸酯平均稳定状态 C_{min} 。17-羟基孕酮己酸酯的血浆浓度可通过HPLC-MS/MS方法测定。在一个实施例中,组合物或口服剂型或组合物可提供大于约10ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯平均稳定状态 C_{min} 。在另一个实施例中,组合物或口服剂型可提供大于约20ng/mL或大于约40ng/mL、大于约60ng/mL或大于约80ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯平均稳定状态 C_{min} 。在一个特定实施例中,组合物或口服剂型可提供约1到约60ng/mL的平均稳定状态 C_{min} 。在另一个特定实施例中,组合物或剂型可提供约1ng/mL到约20ng/mL的平均稳定状态 C_{min} 。

[0264] 在另一实施例中,本文所描述的17-羟基孕酮己酸酯组合物或口服剂型或方法可提供大于约0.001、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10ng/mL(或在由这些值中的任何两个限定的范围内)的17-羟基孕酮己酸酯平均稳定状态 C_{min} 。17-羟基孕酮己酸酯的血浆浓度可通过HPLC-MS/MS方法测定。在一个方面, C_{min} 范围每天出现小于4小时、3小时、2小

时或0.5小时。在一个方面,在此段落中的 C_{min} 值为其中患者每天在大于4小时、3小时、2小时、0.5小时或0.25小时不具有低于这些值或范围的阈值。

[0265] 因此,本发明的17-羟基孕酮己酸酯的口服剂型可为立即释放剂型。在一个独立的实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯的口服剂型可为控制释放剂型。在另一个特定实施例中,剂型可包括呈立即释放和控制释放级分两者,优选地延长或延迟释放形式的17-羟基孕酮己酸酯。

[0266] 因此,控制释放本发明的17-羟基孕酮己酸酯组合物或剂型可提供小于约795ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯水平波动,其中波动通过在口服给予时在血浆或血清或血液中17-羟基孕酮己酸酯的平均稳定状态 C_{max} 和平均稳定状态 C_{min} 的差测定。

[0267] 在另一个实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯组合物或剂型可提供小于约2000、1500、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、175、150、140、130、120、110或100ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯水平波动,其中波动通过在口服给予时在血浆或血清或血液中17-羟基孕酮己酸酯的平均稳定状态 C_{max} 和平均稳定状态 C_{min} 的差测定。

[0268] 在另一个实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯组合物或剂型可提供大于约1、10、15、25、50、75、100、200、300或400ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯水平波动,其中波动通过在口服给予时在血浆或血清或血液中17-羟基孕酮己酸酯的平均稳定状态 C_{max} 和平均稳定状态 C_{min} 的差测定。在波动实施例的一方面,波动落在由在大于和小于实施例中值的任何两个限定的范围内。

[0269] 在另一个具体方面,本发明的17-羟基孕酮己酸酯的口服药物组合物和/或剂型可用于治疗选自以下组成的组的一种或多种病症:习惯性流产、复发性流产、先兆流产、产后疼痛、子宫内膜癌、主要和次要闭经的管理、由于黄体机能不全的不孕症、孕激素不足、子宫颈机能不全、子宫颈功能不全和异常子宫出血。在另一实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯的口服药物组合物和/或剂型可用于测试内源性雌激素产生,并且用于产生分泌性子官内膜和脱落。

[0270] 在另一个实施例中,本发明的17-羟基孕酮己酸酯的口服药物组合物和/或剂型可连同 ω -3脂肪酸补充物使用以治疗有症状的早产分娩患者。在一个具体实施例中,本发明组合物和/或剂型可包括至少一种 ω 脂肪酸。在另一个具体实施例中,本发明组合物和/或剂型可包括 ω -3、 ω -6或 ω -9脂肪酸或其混合物。

[0271] 在一个实施例中,提供用于基于孕龄治疗怀孕雌性的方法。方法涉及以17HPC的初始孕龄日剂量用配制成用于口服给予的药学上组合物治疗怀孕雌性,所述药学上组合物包含17HPC和药学上可接受的载剂。基于孕龄选择或确定17HPC的初始孕龄日剂量。举例来说,在20周孕龄的情况下开始治疗怀孕雌性涉及适合于此孕龄的17HPC的日剂量。在26周的孕龄的情况下开始治疗怀孕雌性涉及适合于此孕龄的日剂量。用于20周孕龄和26周孕龄的初始孕龄日剂量可相同或不同(非限制性实例为20周初始孕龄日剂量可为例如每天经口550mg 17HPC,而20周初始孕龄日剂量可为例如每天经口750mg 17HPC)。孕龄可通过任何适当方法测定,包括自上一次月经期开始直接计算天数、早期产科超声等。正以17HPC的初始孕龄日剂量治疗的怀孕雌性可在整个妊娠中维持相同的17HPC日剂量或基于后来孕龄具有日剂量变化。举例来说,初始孕龄日剂量可在每天经口10mg到1500mg之间,并且在初始孕龄日剂量1天、2天、3天、5天、7天、10天、14天、18天、21天或更多天之后,剂量可在每天经口加/

减5mg到1495mg内调节,其被称作第二孕龄日剂量。同样地,第二孕龄日剂量可在第二孕龄日剂量1天、2天、3天、5天、7天、10天、14天、18天、21天或更多天之后调节,剂量可在第二孕龄日剂量的每天经口加/减5mg到1495mg内调节-此新日剂量被称作第三孕龄日剂量。替代地,孕龄治疗可基于IM注射剂。举例来说,17HPC配制为IM注射剂,并且经由IM途径给予的17HPC的量基于孕龄。举例来说,油可为蓖麻油或另一种合适的植物油(例如玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、胡椒薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油,以及椰子油和棕榈籽油的中链甘油三酯)。配制物可包括苯甲酸苄酯、苄醇中的一种或多种。配制物可包括表面活性剂(例如非离子表面活性剂)或更多或更多其它任选的添加剂。17HPC的初始妊娠期剂量和第二孕龄剂量在每周约50mg到1000mg(或例如,每两周100mg到2000mg或每个月200mg到4000mg)的范围内。随后基于妊娠期调节剂量一般如上文所述,但是剂量改变与IM 17HPC的每周约25mg或更少、50mg或更少、100mg或更少或200mg或更少相关。

[0272] 在一个实施例中,提供向雌性给予17HPC的方法。方法涉及以17HPC的初始日剂量向雌性给予配制成用于口服给予的药物组合物或用其治疗雌性,所述药物组合物包含17HPC和药学上可接受的载剂。通常,17HPC的初始日剂量在每天10mg到1500mg的范围内。在一段时间之后,例如1天、2天、3天、5天、7天、10天、14天、18天、21天或更多天,测量来自正被治疗的雌性的生物标记或测定生物标记的水平。如果生物标记在维持目标范围内,那么雌性继续接收相同日剂量。如果生物标记在向上滴定目标范围内,那么给予雌性大于初始日剂量的第二日剂量。如果生物标记在向下滴定目标范围内,那么给予雌性小于初始日剂量的第二日剂量。通常,在初始和第二日剂量的之间的日剂量改变在彼此加/减10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%内。替代地,向上滴定或向下滴定可为从初始日剂量的改变,为约10-20mg、20-30mg、30-40mg、40-50mg、50-60mg、60-70mg、70-80mg、80-90mg、90-100mg、100-125mg、125-150mg、150-175mg或175-200mg(或200-225mg、225-250mg、250-300mg、300-325mg、325-350mg、350-400mg、400-425mg、425-450mg或450-500mg)。用于测定滴定的生物标记可为任何适当生物标记。举例来说,生物标记可为功效生物标记、安全生物标记或其组合。生物标记可为17HPC或其代谢物。17HPC或其代谢物可为血清17HPC或其代谢物、尿17HPC或其代谢物、唾液17HPC或其代谢物。生物标记可为类固醇,例如孕酮或其代谢物(血清、唾液、尿)。生物标记可为在本申请中指定或以其它方式适用于测定滴定的任何生物标记。在一个特定实例中,滴定生物标记为血清17HPC(药物代谢动力学参数)。举例来说,如果血清17HPC(例如 C_{avg} 、 C_{min} 、 C_{max} 或任何其它药物代谢动力学参数并且尤其描述于本文中)低于最小目标阈值,那么17HPC日剂量的日剂量可提高,如果血清17HPC高于最大目标阈值,那么17HPC日剂量可降低,或如果血清17HPC在认为足够的目标范围内,那么可维持日剂量。在一个方面,目标为可提供以下的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$:大于约0.05、0.1、0.5、0.7、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、35.0、40.0、45.0、50.0、60.0、75.0或100ng/mL(或另选地小于这些值中任一个或另选地在由这些值中的任何两个限定的范围内)。在一个方面,所述17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 通过在口服给予后收集的血浆、血清或血液样本的HPLC-MS/MS分析方法测定。在一个方面,口服药物组合物包含17-羟基孕酮己酸酯和药学上可接受的载剂,其中当在37°C下以50RPM在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟从口服组合物释放至少20%的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物包含:17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲

水性表面活性剂的药学上可接受的载剂。在一个方面,口服药物组合物包含:平均颗粒直径为约50微米或更小的17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂。在一个方面,口服药物组合物包含:平均颗粒直径为约50微米或更小的17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂,其中,当在37°C下以50RPM在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟从口服组合物释放至少20%的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物包含:平均颗粒直径为约50微米或更小的17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂;其中17-羟基孕酮己酸酯的量为总组合物的约5%到约80%w/w;并且其中当在37°C下以50RPM在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟从口服组合物释放至少20%的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为离子亲水性表面活性剂。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为非离子亲水性表面活性剂。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为泊洛沙姆、聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇甘油脂肪酸酯或其组合。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为月桂基硫酸钠、二辛基磺基丁二酸钠、卵磷脂、胆汁盐或其组合。在一个方面,口服药物组合物进一步包含聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸、甘露醇、聚乙烯醇共聚物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物或其组合。在一个方面,口服药物组合物被配制为粉末、粒状物、颗粒、珠粒、团粒、喷撒物、悬浮液、溶液、片剂、胶囊或其组合。在一个方面,口服药物组合物被配制为胶囊。在一个方面,口服药物组合物被配制为片剂。在一个方面,口服药物组合物包含等效于约20mg到约400mg的17-羟基孕酮的量的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物具有约20mg到约800mg 17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物具有约10mg到约300mg 17-羟基孕酮己酸酯。如在实例58中所示,存在 C_{max} 与 C_{avg} 和 C_{avg} 与实现单点滴定的预剂量C值的良好相关性(例如基于在单次剂量给予之后在稳定状态下在0-12小时的单时间点处的血清或血浆17HPC水平(例如在单次剂量给予之后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11或11.5小时(或在由这些值中的任何两个限定的范围内,或在这些值中的任一个的0.5小时或1小时内的范围内)))。举例来说,具有早产风险的怀孕雌性以初始给药方案经口给予药物组合物(例如如本文所描述的),直到实现稳定状态(例如5天或更多天、6天或更多天、7天或更多天)。初始给药方案(或替代地在滴定之后可为)可为例如每天400mg、每天450mg、每天500mg、每天550mg、每天600mg、每天650mg、每天700mg、每天750mg、每天800mg、每天850mg、每天900mg、每天950mg、每天1000mg、每天1150mg、每天1200mg、每天1250mg、每天1300mg、每天1350mg、每天1400mg、每天1450mg、每天1500mg、每天1550mg、每天1600mg、每天1650mg、每天1700mg、每天1750mg、每天1800mg、每天1850mg、每天1900mg、每天1950mg或每天2000mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内,或在这些值中的任一个的50mg或100mg内的范围内),例如一天一次、两次、三次或四次给药方案。在单次剂量给予之后在稳定状态下,测定在受试者中的血浆或血清17HPC,并且如果水平太低,那么提高日剂量,如果水平太高,那么提高日剂量,或如果其水平适当,那么维持日剂量。药物组合物可以每天例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个单位剂型递送日剂量。

[0273] 在一个实施例中,含17HPC的药物组合物用于与早产分娩的相关联的病症。因此,在一些方面,提供用于治疗早产分娩或与早产分娩相关联的病症的方法。方法涉及向经历早产分娩、具有早产分娩风险或在早产分娩之后的怀孕雌性经口给予包含17HPC和药学上可接受的载剂的药物组合物。方法和口服药物组合物可降低早产分娩风险、降低由于早产分娩的早产风险、提供宫缩抑制剂作用、改善宫缩抑制、提供维持宫缩抑制、降低早产、降低流产的风险、改善新生儿结果、延长妊娠、改善产后结果、改善产妇结果、提高贝利婴儿发展量表评分(包括运动神经(精细、总体或这两者)、语言(接收、表达或这两者)和认知发展中的一种或多种)、提高社会情感适应性行为调查表的评分或其组合。此实施例的药物组合物和方法可改善包括出生体重孕龄或这两者的新生儿结果。此实施例的药物组合物和方法可改善如本文其它地方所描述的产妇、婴儿和儿童结果。

[0274] 早产分娩是指在妊娠的37周之前发生导致改变子宫颈的子宫规则收缩。子宫颈的改变包括消失(例如子宫颈变薄)和扩张(例如子宫颈打开使得胎儿可进入产道)。在一个方面,早产分娩通过经阴道超声、在阴道分泌物中的胎儿粘连蛋白或这两者诊断。因此,在一个方面,经历早产分娩的怀孕雌性给予具有17HPC和药学上可接受的载剂的口服药物组合物。在另一个方面,提供用于改善产妇、婴儿和儿童结果中的一种或多种的方法。方法涉及向最近经历早产分娩(例如在3周、2周、1周、6天、5天、4天、3天、2天或1天内)的雌性给予具有17HPC和药学上可接受的载剂的口服药物组合物。怀孕雌性可已在没有药物介入的情况下使早产分娩停止、消退或减轻,或替代地,早产分娩用药物介入进行医学治疗。在一个方面,药物介入为硫酸镁或宫缩抑制剂。17HPC的日剂量和每单位剂量如本文所描述。在一个特定方面,17HPC的日剂量在约550mg到约1600mg的范围内。在另一个特定方面,单位剂型包含约250mg到约800mg的17HPC。

[0275] 在一个实施例中,提供组合疗法,包含口服17HPC和第二试剂。第二试剂可为药剂、维生素、矿物质、补充剂等。

[0276] 在一个方面,提供组合疗法,包含口服17HPC和选自以下的化合物:孕激素、皮质类固醇、宫缩抑制剂、抗生素、维生素D化合物或其组合。在一些方面,组合疗法涉及口服17HPC和选自以下的化合物的共配制物:孕激素、皮质类固醇、宫缩抑制剂、抗生素、维生素D化合物或其组合。根据此方面,向有需要的受试者经口给予共配制物。举例来说,向怀孕雌性给予(1) 17HPC、(2) 孕激素、皮质类固醇、宫缩抑制剂、抗生素、维生素D化合物中的一种或多种和(3) 药学上可接受的载剂的共配制物。在一些方面,组合疗法涉及口服17HPC和选自以下的化合物的共给予:孕激素、皮质类固醇、宫缩抑制剂、抗生素、维生素D化合物或其组合。共给予是指17HPC的口服给予和孕激素、皮质类固醇、宫缩抑制剂、抗生素和维生素D化合物中的一种或多种的肠内、肠胃外或局部给予。

[0277] 在一个方面,提供组合疗法,包含口服17HPC和选自以下的化合物:产前皮质类固醇、 β -肾上腺素受体激动剂、钙通道阻断剂、硫酸镁、NSAID、催产素拮抗剂或其组合。此实施例的药物组合物和方法可改善如本文其它地方所描述的产妇、婴儿和儿童结果。

[0278] 包含17HPC和药学上可接受的载剂的药物组合物可与产前维生素或补充剂等共配制或共给予。举例来说,本文所描述的药物组合物可与A、B3、B6、C、D、叶酸、钙、铁、镁、锰、磷、钾、钠、锌、 ω -3、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)或其组合共给予或共配制。举例来说,400微克(mcg)的叶酸、400IU的维生素D、200到300mg的钙、65-75mg的维生素C、2-

4mg的硫胺素、1-3mg的核黄素、14-25mg的烟酸、4-8mcg的维生素B12、8-12mg的维生素E、13-17mg的锌、15-19mg的铁、140-160微克的碘中的一种或多种可与本文所描述的包含17HPC和药学上可接受的载剂的药物组合物共给予。共给予不一定意指组合物同时给予。举例来说，产前维生素可一天一次(或更多)并且与含17HPC组合物(其可例如每天两次或三次给予)不同时间给予。

[0279] 在一个实施例中，提供用于治疗怀孕雌性的组合物和方法。根据此实施例，提供包含维生素D和口服17HPC的疗法。在一个方面，疗法包含向怀孕雌性给予口服17HPC和口服维生素D。17HPC的日剂量和每单位剂量如本文所描述。在一个特定方面，17HPC的日剂量在约550mg到约1600mg的范围内。在另一个特定方面，单位剂型包含约250mg到约800mg的17HPC。在一个方面，维生素D的日剂量为每天200IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天400IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天600IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天800IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天1000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天1500IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天2000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天3000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天4000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天5000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天4000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天6000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天450到8000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天450到3000IU或更多。在另一个方面，维生素D的日剂量为每天450到2000IU或更多。在一个方面，维生素D的日剂量至少部分地基于怀孕雌性的第一、第二或第三三月期血清维生素D水平。举例来说，在一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平落在约50到约75nmol/L的范围内。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平大于约50nmol/L。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平下降大于约75nmol/L。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平大于约100nmol/L。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平大于约125nmol/L。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平大于约150nmol/L。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平大于约175nmol/L。在一个方面，选择维生素D的日剂量，使得血清维生素D的水平落在约50nmol/L到约200nmol/L的范围内。在另一个方面，选择维生素D的剂量，使得血清维生素D的水平大于约500、400、300或200nmol/L。在一个方面，怀孕雌性的血清水平滴定到选择的范围或值中。举例来说，怀孕雌性给予例如每天200IU的维生素D剂量，并且确定此日剂量尚未为她提供足够的维生素D。剂量随后可提高例如50IU或更多、100IU或更多、200IU或更多、300IU或更多，直到达到期望目标维生素D水平。替代地，维生素D日剂量可以类似方式向下滴定到目标范围中。在一个方面，血清维生素D为25-羟基维生素D(目标血清维生素D水平或范围针对25-羟基维生素D)。在一个方面，给予的药物组合物包含胆钙化醇或麦角钙化醇。在一个方面，给予的药物组合物包含阿法骨化醇、骨化二醇、骨化三醇、二氢速固醇或其组合。在一个方面，给予的药物组合物包含胆钙化醇、阿法骨化醇、骨化二醇、骨化三醇、二氢速固醇或其组合和17HPC。在一个方面，给予的维生素D的量除通过产前维生素或补充剂向怀孕雌性提供的之外。在一个方面，给予的药物组合物包含至少50IU胆钙化醇和至少50mg 17HPC。在一个方面，给予的药物组合物包含50IU到

400IU胆钙化醇和100mg到450mg 17HPC。在一个方面,组合组合物被配制用于肠胃外给予。在另一个方面,组合组合物被配制用于口服给予。在一个方面,日包含至少200IU胆钙化醇和至少200mg 17HPC。在一个方面,日剂量包含200IU到4000IU胆钙化醇和400mg到1600mg 17HPC。在一个方面,日剂量包含200IU到4000IU胆钙化醇和550mg到1600mg 17HPC。根据此实施例的方法和组合物提供相对于怀孕雌性的产妇、婴儿和儿童结果的一种或多种改善。在一个方面,怀孕雌性由于以下具有早产风险:以往低出生体重或早产、多次第2三月期自然流产、暴露于烟草烟或烟草烟残余物、使用无烟烟草、物质使用或滥用或依赖性、酒精使用或滥用或依赖性、压力、焦虑、抑郁、身材矮小、营养状态不良、在妊娠期间体重增长不足、低孕前体重/低身体质量指数、高产妇年龄、低社会经济状态、之前第一三月期人工流产、家族性和代际因素、不孕症病史、未产妇、胎盘异常、子宫颈和子宫异常、妊娠期出血、宫内生长迟缓、子宫内己烯雌酚暴露、多胎妊娠、婴儿性别(例如胎儿雄性)、泌尿生殖器感染、先兆子痫或其组合。

[0280] 在一个实施例中,提供包含向怀孕雌性肌内注射维生素D和17HPC的疗法。根据此实施例的一个方面,给予怀孕雌性每周100mg/mL到500mg/mL的17HPC和每周10,000IU到300000IU胆钙化醇。根据此实施例的一个方面,给予怀孕雌性每周100mg/mL到500mg/mL的17HPC和每周10,000IU到100000IU胆钙化醇。根据此实施例的一个方面,给予怀孕雌性每周100mg/mL到500mg/mL的17HPC和每周10,000IU到50000IU胆钙化醇。在一个方面,维生素D和17HPC共配制成用于IM注射剂。在另一个方面,维生素D和17HPC分开配制。在此实施例中描述的值可持续一周、两周、三周或更多。举例来说,可提供两周剂量,其将为一周剂量的两倍剂量。根据此实施例的一个方面,给予怀孕雌性每周约200mg到300mg(例如1mL的250mg/mL 17HPC的17HPC的剂量和每周10,000IU到50000IU胆钙化醇的剂量。17HPC、胆钙化醇或这两者可被配制成用于在具有适合于IM注射剂的油和任选地增溶剂的媒剂中的IM注射剂。举例来说,油可为蓖麻油或另一种合适的植物油(例如玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、胡椒薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油,以及椰子油和棕榈籽油的中链甘油三酯)。配制物可包括苯甲酸苄酯、苄醇中的一种或多种。配制物可包括表面活性剂(例如非离子表面活性剂)或更多或更多其它任选的添加剂。

[0281] β -肾上腺素受体激动剂的实例包括(但不限于)非诺特罗、特布他林、羟甲叔丁肾上腺素和硝苯地平。NSAID的实例包括(但不限于)吲哚美辛、酮咯酸和舒林酸。钙通道阻断剂的实例包含(但不限于)硝苯地平。催产素拮抗剂的实例包含(但不限于)阿托西班。产前皮质类固醇的实例包括(但不限于)倍他米松和地塞米松。抗生素的实例包括(但不限于)安比西林和青霉素。维生素D化合物的实例包括(但不限于)胆钙化醇和麦角钙化醇。孕激素的实例包括(但不限于)孕酮和地屈孕酮。

[0282] 硝苯地平可以每天三到四次例如20mg的初始口服剂量随后10-20mg给予,根据子宫活动调节持续最多48小时。高于60mg的总剂量似乎与增加不良事件相关联。阿托西班可给予例如,如在1分钟内6.75mg的初始药丸剂量,随后18mg/小时的输液持续3小时,随后6mg/小时持续最多45小时(到330mg的最大值)。

[0283] 在一个实施例中,提供治疗方法,所述治疗方法涉及向怀孕雌性经口给予具有17HPC和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中怀孕雌性由于以下具有早产风险:以往低出生体重或早产、多次第2三月期自然流产、暴露于烟草烟或烟草烟残余物、使用无烟烟草、

物质使用或滥用或依赖性、酒精使用或滥用或依赖性、压力、焦虑、抑郁、身材矮小、营养状态不良、在妊娠期间体重增长不足、低孕前体重/低身体质量指数、高产妇年龄、低社会经济状态、之前第一三月期人工流产、家族性和代际因素、不孕症病史、未产妇、胎盘异常、子宫颈和子宫异常、妊娠期出血、宫内生长迟缓、子宫内己烯雌酚暴露、多胎妊娠、婴儿性别、泌尿生殖器感染、先兆子痫或其组合。

[0284] 本文提供作为结晶的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)可为具体晶体形式、晶体形式的溶合物、多晶型物、拟多晶型物、药学上可接受的溶合物或水合物。在一个特定方面,结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为基本上不含17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的其它晶体形式的晶体形式。在另一个特定方面,结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)基本上不含非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。

[0285] 在一个相关方面,提供非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯),其基本上不含结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。

[0286] 本文提供具有具体大小特征的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。举例来说,本文提供的是未研磨或研磨、微粉化或纳米化的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在特定方面,提供17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯),其中粒径为小于200nm(“纳米”)、200到500nm、500到1000nm、1到50 μ m(“微米”)、50到250 μ m、250到500 μ m、500到1000 μ m,或大于1000 μ m。在另一个方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的 d_{50} 大于1000 μ m、355到1000 μ m、180到355 μ m、125到180 μ m、90到125 μ m 1到90 μ m,或小于1 μ m。在一个特定方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的平均粒径为1到40 μ m、1到30 μ m,或1到25 μ m。在另一个相关方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的 D_{10} 、 D_{50} 或 D_{90} 为小于200nm、200到500nm、500到1000nm、1到50 μ m、50到250 μ m、250到500 μ m、500到1000 μ m,或大于1000 μ m。在一个具体方面,具有具体大小或大小特性的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在另一个具体方面,具有具体大小或大小特性的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为基本上不含17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的其它晶体形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的晶体形式。在又一具体方面,具有具体大小或大小特性的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在又一具体方面,具有具体大小或大小特性的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为基本上不含结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。

[0287] 本文提供药物组合物,所述药物组合物具有如在上文段落中所描述的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)或由如在上文段落中所描述的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)制备。举例来说,药物组合物由以下制备或具有以下:17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载剂。本文所描述的药物组合物可包含结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)、非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)或其组合,或由结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)、非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)或其组合制备。药物组合物包含以下或由以下制备:特定晶体形式、晶体形式的溶合物、多晶型物、拟多晶型物、药学上可接受的溶合物或

酮己酸酯)分子。通常,非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)没有长程周期原子结构,如通过X射线粉末衍射(XRPD或XRD)测定。非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的XRPD图呈现为不具有独特峰的晕圈。对于一些化合物的非晶材料可通过本领域中已知的多种方法获得,包括(但不限于)加热、熔融冷却、快速熔融冷却、溶剂蒸发、快速溶剂蒸发、脱溶剂、升华、研磨、低温研磨或冷冻干燥。

[0291] 如本文所用,术语“晶体”是指通常通过API的固化形成的固体结构,一般来说具有规则原子结构(通过分子以被称作“晶格”的型式排列而形成的特征形状和断裂平面)。

[0292] 如本文所用,术语“接种”是指使用少量材料开始或促进结晶事件。

[0293] 物质的结晶形式可通过如本领域中已知的多种技术获得。用于获得、生产或制造17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的结晶形式的示例性技术包括例如熔融再结晶、熔融冷却、溶剂再结晶、在有限的空间中(例如,在纳米孔或毛细管中)再结晶、在表面或模板上(例如,在聚合物上)再结晶、在存在添加剂(例如,共晶抗衡分子)的情况下再结晶、脱溶剂、脱水、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散、升华、研磨和溶剂滴加研磨。在一些方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的结晶形式由固体API从溶剂再结晶产生。在一个方面,溶剂(用于结晶或再结晶)为醇(例如乙醇、甲醇或丙醇)、脂肪酸(例如油酸、亚油酸或亚麻酸)、烷烃(例如己烷、庚烷、戊烷或卤代烷)、油(例如植物油、蓖麻油或氢化油)、酯,或任何其它合适的溶剂(例如吡啶、苯或甲苯)。在一个方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的结晶形式在存在接种剂的情况下由固体API从溶剂再结晶产生。在一个方面,接种剂为类固醇。在一个方面,接种剂为17HPC的衍生物。在一个方面,接种剂为不是己酸酯的17-羟基孕酮的酯。

[0294] 通常,特定17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的结晶形式可通过一个或多个物理或分析特性彼此区分,如溶解速率、红外或拉曼光谱测定法、x射线衍射技术,如单晶和粉末衍射技术、固态-NMR(SS-NMR)、热技术如熔点、差热分析(DTA)、差示扫描量热法(DSC)、热解重量分析(TGA)和如在说明书中其它地方所公开或本领域技术人员可获得的其它方法。表征或区分伪多晶型物与另一种同构多晶型物、拟多晶型物、去溶剂化或无水物的其它方法包括元素分析、卡尔费休滴定、动态气相吸附分析、热解重量-红外光谱分析(TG-IR)、残余溶剂气相色谱法、¹H-NMR等。

[0295] 因此,在一个实施例中,提供17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯),其与其它形式相比具有一种或多种有利的特性,如化学、结晶或多晶型纯度、提高的结晶度、流动性、溶解性、溶解速率、生物可用性、形态或晶体惯态、比表面积和比重瓶密度、堆积/振实密度、稳定性(例如,如相对于多态转化的化学稳定性以及热和机械稳定性)、朝向水合的稳定性和/或储存稳定性、较低程度的吸湿性、低含量的(一种或多种)残余溶剂和有利的加工和处理特性,如可压缩性和堆积密度。17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为结晶、非结晶或其混合物。在此实施例的特定方面中,呈固态形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)已出乎意料地改进分解、溶解性、生物可用性、生物活性、波动指数、加工、制造、贮存、口味、颜色、聚集体或细粒。

[0296] 在一个实施例中,提供固态17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在此实施例的一个方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为结晶或非结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)或其混合物。在一个特定方面,固态API为非晶17-羟基孕酮酯

(例如17-羟基孕酮己酸酯)。固态API尤其适合于向人类给予。在一个方面,固态API为特定结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)形式(例如基本上类似于在实例和通过XRD的图中所表征的。在一个特定方面,固态API为具有以总重量计50%、40%、30%、20%、10%、5%、2%或1%或更少非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在另一个方面,固态API为17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的溶合物或拟多晶型物。在另一个方面,固态API为17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的多晶型物。在另一个方面,固态API为17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的水合物。在又一方面,固态API为具有以API的总重量计50%、40%、30%、20%、10%、5%、2%或1%或更少的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的其它结晶形式的结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)形式。在一个方面,固态API为如通过差示扫描量热法测定熔点在110到130℃、115到125℃、117到124℃的范围内的结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在一个方面,固态API具有如通过差示扫描量热法测定的单晶体形式或非非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的特性的熔点。在一个方面,固态API为结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯),其具有对应于在图5中的那些的如通过XRD测定的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或更多个峰(一个方面,峰选自在参考光谱中7个最高峰)。在再一方面,固态API为具有以总重量计50%、40%、30%、20%、10%、5%、2%或1%或更少的结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在一个方面,固态API为未研磨或研磨、微粉化或纳米化的结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在一个方面,固态API为D₅₀大于1000μm、355到1000μm、180到355μm、125到180μm、90到125μm、1到90μm,或小于1μm的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在一个方面,固态API是粒径为小于200nm、200到500nm、500到1000nm、1到50μm、50μm到250μm、250μm到500μm、500μm到1000μm,或大于1000μm的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在一个方面,固态API是D₁₀、D₅₀或D₉₀为小于200nm、200到500nm、500到1000nm、1到50μm、50到250μm、250到500μm、500到1000μm,或大于1000μm的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。在一个方面,固态17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为具有大于1g、2g、50g、500g、1kg、10kg、50kg、100kg、200kg、500kg、1000kg、2000kg、5000kg或10,000kg固态17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的组合物。在一个方面,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的释放曲线基本上不随时间改变。

[0297] 非晶API或不同晶体形式的固态API的生产

[0298] 本文所描述的是不同形式的API,尤其17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。不同形式的API的识别产生与使用API相关的新的改进的特性。

[0299] 可存在多种不同形式,包括17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的结晶形式。结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)可根据附图并且如本文所描述或通过本领域普通技术人员鉴于本公开可获得的其它方法生成以获得具有期望特性的固态形式。

[0300] 非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为另一种固态API形式。多种技术可用于制备非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。举例来说,闪蒸、冻干、熔体骤冷、喷雾干燥、碾磨、超临界流体为可用于制备非晶API的非限制性技术。在一些方面,非晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为亚稳定的。

[0301] 用于分析固态API的实验仪器和条件

[0302] 多种技术可用于识别或表征固态API,尤其固态17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)。

[0303] 傅里叶变换-拉曼光谱法(“FT-拉曼”)适用于表征和识别(17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的固态形式。举例来说,不同固体API形式可使用Bruker RFS100仪器表征,其中Nd:YAG 1064nm激发,300mW激光功率,Ge检测器,在25-3500 cm^{-1} 范围内使用64次扫描,并且具有2 cm^{-1} 分辨率。如由本领域普通技术人员理解,用于FT-拉曼的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。

[0304] 用于表征的另一个适用的技术为X射线粉末衍射(“XRD”)。XRD可在CuK α -辐射下用Bruker D8Advance X射线衍射仪执行。标准测量条件为例如管功率35kV/45mA;步长0.017 $^{\circ}$ (2 θ);步进时间105 \pm 5秒;扫描范围2 $^{\circ}$ -50 $^{\circ}$ (2 θ);发散狭缝等于变量V12;样品旋转;Vantec1检测器;开启角度3 $^{\circ}$;通道号360 \pm 10;y轴示出值强度/起作用检测器通道的数目/秒;硅单晶样品保持器;和样品尺寸深度/直径为0.1mm/~12mm。如由本领域普通技术人员理解,用于PXRD的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。在一个实施例中,固态17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为如由XRD指示的结晶或基本上结晶。对于结晶或基本上结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯),XRD谱图的实例在图6中示出。图5示出对应于几乎没有非晶API(如由在20-40度2 θ 范围内的谱图中不存在“非晶晕圈”指示)的结晶或基本上结晶17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)明确界定的峰。在一个方面,本文所描述的固态API具有对应于在图5中那些的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12或更个峰(在一个方面这些峰选自在参考光谱中的7个最高峰)。热解重量-傅里叶变换红外光谱法(“TG-FTIR”)还可用于表征或分析固态API。举例来说,TG-FTIR可用与Bruker FT-IR波谱仪Vector 22耦合的Netzsch Thermo-Microbalance TG 209执行,使用铝坩埚(打开或具有微孔),在氮气氛围下,并且例如在25 $^{\circ}\text{C}$ 到350 $^{\circ}\text{C}$ 范围内以10 $^{\circ}\text{C}$ /分钟的加热速率。如由本领域普通技术人员理解,用于TG-FTIR的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。

[0305] API的表征/分析还可使用差示扫描量热法(“DSC”)执行。举例来说,DSC可用Perkin Elmer差示扫描量热计执行,使用闭合金坩埚,在0 $^{\circ}\text{C}$ 到300 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内(或例如在5 $^{\circ}\text{C}$ 到250 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内)以10 $^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ 或20 $^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ 的加热速率。如由本领域普通技术人员理解,用于DSC的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。

[0306] 因此,在又一实施例中,提供固态API,例如17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯),其熔点在约50到300 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内,如通过DSC测定。在一个更特定实施例中,提供固态API,其熔点在约50到200 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内,如通过DSC测定。在另一个特定实施例中,提供固态API,其熔点在约100到150 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内,如通过DSC测定。在此实施例的一个方面,固态API的熔点为单物理形式的API,例如单晶形式或非晶API的特性。

[0307] 在又一实施例中,提供具有固态API(例如17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的药物组合物或单位剂型,其中在药物组合物中的API的熔点在约50到150 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内,如通过DSC测定。此实施例的药物组合物或单位剂型包含固态API和一种或多种药学上可接受的载剂或由固态API和一种或多种药学上可接受的载剂制备。在一个更特定实施例中,提供具有固态API或由固态API制备的药物组合物,其中固态API起始物质的熔点在约85

到145°C的范围内,如通过DSC测定。在一个更特定实施例中,提供具有固态API或由固态API制备的药物组合物,其中固态起始物质的熔点在约110到130°C、115到125°C、117到124°C的范围内,如通过DSC测定。在一个特定实施例中,提供具有固态或由固态制备的药物组合物,所述固态的API的熔点在约115到125°C的范围内,如通过DSC测定。在此实施例的一个方面,药物组合物或单位剂型的熔点没有对应于制备所述药物组合物或单位剂型的API的熔点峰的峰,如通过DSC测定。举例来说,起始固态API的熔点在115到125°C的范围内,并且当测定包含API的药物组合物的熔点时,在115到125°C的范围内的熔点峰消失、减少或基本上减少。

[0308] 动态气相吸附 (DVS) 分析为用于表征和分析API的另一种技术。举例来说,DVS可用表面测量系统DVS-1水汽吸附分析器执行。实验可通过将样品放置在测微天平顶部上的石英保持器上并且在启动预定义湿度程序之前使样品在50%相对湿度(r.h.)下平衡来运行。程序可例如以以下步骤进行:在50%r.h.下1小时;以每小时5%r.h.改变速率,50%到0%r.h.;在0%r.h.下5小时;以每小时5%r.h.改变,0%r.h.到96%r.h.;在95%r.h.下5小时;以每小时5%r.h.改变速率,95%r.h.到50%r.h.,并且随后在50%r.h.下一小时。如由本领域普通技术人员理解,用于DVS的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。

[0309] 高效液相色谱(HPLC)也适用于分析或表征API。在实施例中的一些中,如通过高压液相色谱所测量的非晶形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的纯度大于约90%、约90.5%、约91.0%、约91.5%、约92.0%、约92.5%、约93.0%、约93.5%、约94.0%、约94.5%、约95.0%、约95.5%、约96.0%、约96.5%、约97.0%、约97.5%、约98.0%、约98.5%、约99.0%、约99.5%或约99.9%如在合适的波长(例如约240nm或约242nm)下所观察到的在曲线下的总面积。在一些实施例中,非晶形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为约100.0%纯,如通过HPLC所测量为如在合适的波长下(例如在约200nm到约300nm,例如约240nm或242nm的波长)所观察到的在曲线下的面积。

[0310] 在一些实施例中,如通过HPLC所测量的结晶形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的纯度大于约90%、约90.5%、约91.0%、约91.5%、约92.0%、约92.5%、约93.0%、约93.5%、约94.0%、约94.5%、约95.0%、约95.5%、约96.0%、约96.5%、约97.0%、约97.5%、约98.0%、约98.5%、约99.0%、约99.5%或约99.9%如在合适的波长(例如约240nm或约242nm)下所观察到的在曲线下的总面积。在本发明的一些实施例中,非晶形式的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)为约100.0%纯,如通过HPLC所测量为如在合适的波长下(例如在约200nm到约300nm,例如约240nm或242nm的波长)所观察到的在曲线下的面积。

[0311] 如由本领域普通技术人员理解,固态NMR和其它技术可用于鉴于本公开分析或表征固体API和其形式。

[0312] 不同大小的固态API的生产

[0313] 具有不同粒径或粒径分布的组合物可通过任何合适的方法生成。微粉化技术可基于摩擦以减小粒径;这类方法包括研磨、撞击和碾磨。生成不同大小的API粒子的另一种技术涉及超临界流体,其中API在高温和压力下溶解于溶剂中并且其喷洒出喷嘴,引起形成具体大小或在具体大小范围/分布内的API粒子。一些基本超临界流体技术为RESS方法(超临

界溶液的快速膨胀)、SAS方法(超临界反溶剂)和PGSS方法(来自气体饱和溶液的粒子)。

[0314] 粒径和形态分析

[0315] 固态API粒子可通过多种技术分析。举例来说,粒径可使用Malvern ZetaSizer 2000HS(英国马尔文马尔文仪器公司(Malvern Instruments, Malvern, UK))通过光子相关光谱法(PCS)分析。应用的测量模式可为例如继续-自动模式。PCS产生松散群体的平均直径(z-平均),和多分散指数(pI)在0(单分散)到0.10-0.20(相对单分散)到>0.5(对于宽大小分布)的范围内。PCS的测量范围为大约3nm-3 μ m。如由本领域普通技术人员理解,用于PCS的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。

[0316] 固态API还可通过电子显微法分析。固体粒子沉积在金属短柱上,随后放置在液氮中并且在真空下干燥。冷冻干燥粒子用金均匀地涂布。使用扫描电子显微镜(例如Joe1, SEM, JSM-25SII, 日本东京)检验所有样品的形态和表面特性。粒径、多分散指数和 ζ 电位初始通过激光粒径分析器测量(次微米级粒径分析器90plus, 美国纽约州豪斯维尔的布鲁克海文仪器公司(Brookhaven Instrument Co., Holtsville, NY, USA))。固态API粒子的等分试样可用例如3mL的去离子水稀释。稀释的API样品装填到4mL比色皿中,并且粒径和 ζ 电位测量可在例如环境温度下进行。如由本领域普通技术人员理解,用于电子显微法的参数和仪器可根据仪器、固态API和分析的(一个或多个)目的修改。

[0317] 粒径还可通过XRD估计,例如通过应用Sherrer方程,使在固体中大小粒子(例如晶体粒子或晶粒)与在衍射图案中峰的变宽关联。

[0318] 固态API的释放曲线

[0319] 在一个实施例中,固态17-羟基孕酮酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)API的释放曲线(例如包含2、3、4、5或6或多个时间点(每个至少5、10或15分钟间隔)或单个时间点的曲线)基本上不随贮存时间改变。在一个方面,固态17-HPC的释放曲线在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16周的时间段内基本上不改变。在一个方面,固态17-HPC的释放曲线在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个月的时间段内基本上不改变。在一个方面,释放曲线在特定温度(例如20.0、37.0或40.0 $^{\circ}$ C(\pm 0.5))下在约1000mL于水中的8%、12%或16% Triton X-100溶液中以100rpm使用USP 2型设备测试。在一个方面,在一段时间内基本上不改变的释放曲线是指在特定条件下在一个或多个特定时间点释放的17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)的量改变小于加/减50%、40%、30%、20%或10%或更小的释放曲线。

[0320] 示例性药物组合物和单位剂型

[0321] 由固体17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)API制备的或包含固体17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)API的本文所描述的组合物和口服剂型(例如胶囊或片剂)可包括本领域中已知的多种药学上可接受的载剂或赋形剂。示例性药物组合物和单位剂型下文在表A-E中给出。这些表描述含17HPC的多种配制物。在一个实施例中,药物组合物或口服剂型包括17HPC和载剂。根据此实施例的一个方面,载剂可包括表面活性剂。在一个方面,表面活性剂为亲脂性或亲水性表面活性剂。在一个方面,表面活性剂为离子或非离子表面活性剂。在另一方面,药物组合物包括17HPC和以下中的一种或多种:稀释剂、填充剂、粘结剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、抗氧化剂、表面活性剂、着色剂、调味剂、包衣剂、溶剂和水。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂和(3) 一种或多种

其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 粘结剂和(3) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 崩解剂和(3) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 润滑剂和(3) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 粘结剂和(4) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 崩解剂和(4) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 润滑剂和(4) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 粘结剂(3) 崩解剂和(4) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 粘结剂(3) 润滑剂和(4) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 崩解剂(3) 润滑剂和(4) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 粘结剂(4) 崩解剂和(5) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 粘结剂(4) 润滑剂和(5) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 崩解剂(4) 润滑剂和(5) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 粘结剂(3) 崩解剂(4) 润滑剂和(5) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在另一个方面,药物组合物或单位剂型包括(1) 17HPC、(2) 稀释剂(3) 粘结剂(4) 崩解剂、(5) 润滑剂和(5) 一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。在此实施例的一些方面,药物组合物或口服剂型如下文在表A-E中所描述。在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约1mg到约1200mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约10mg到约1000mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约100mg到约900mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约200mg到约800mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约300mg到约700mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约350mg到约700mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约400mg到约700mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约450mg到约650mg的范围内,在一些方面,17HPC在药物组合物或单位剂型中的存在量在约500mg到约600mg的范围内,通常,在下表中(或在说明书中其它地方)描述的单位剂型的总重量大于10mg并且小于2000mg。在一些方面,如下表中所描述的单位剂型(例如片剂、囊片、胶囊等)的总重量为10-100mg、100-200mg、200-300mg、300-400mg、500-600mg、600-700mg、700-800mg、800-900mg、900-1000mg、1000-1100mg、1100-1200mg、1200-1300mg、1300-1400mg、1400-1500mg、1500-1600mg、1600-1700mg、1700-1800mg、1800-1900mg或1900-2000mg。在一些方面,在下表中描述的药物组合物和单位剂型中17HPC的装填量大于10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、75%、80%、85%、90%或95%(或在由这些值中的任何两个限定的任何范围内(例如30%-75%或45%-65%等))。装填量为17HPC的mg量/单位剂型或药物组合物的总mg量乘以100。在一个方面,17HPC以颗粒形式、部分溶解、完全溶解或非晶形式存在。在一个方面,17HPC呈结晶颗粒形式存在。在一个

方面,结晶颗粒形式的17HPC的 D_{50} 为1000-750、750-500、500-250、250-200、200-150、150-100或100-50微米。在一个方面,结晶颗粒形式的17HPC的 D_{50} 为50-40、40-30、30-20、20-10或10-1微米。在一个方面,结晶颗粒形式的17HPC的 D_{50} 为1000-750、750-500、500-250、250-200、200-150、150-100或100-50纳米。在此实施例的一些方面,药物组合物或单位剂型为粉末、粒状物、颗粒、珠粒、团粒、喷撒物、悬浮液、溶液、片剂、囊片、胶囊或其组合。在此实施例的一些方面,药物组合物或单位剂型为基质片剂。在此实施例的一些方面,药物组合物或单位剂型为包衣或未包衣片剂。在此实施例的一些方面,药物组合物或单位剂型为立即释放或控制释放。在一些方面,选择的控制释放可为中等、延迟、延长、持续、脉冲式、胃、肠或结肠。在此实施例的一些方面,单位剂型的药物组合物的向需要治疗的受试者(例如怀孕雌性)一天给予一次、两次或三次。在又一方面,药物组合物或剂型与食物一起给予。在一些方面,当每天一次、两次或三次作为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个单位剂型向人类受试者(雌性或怀孕雌性)给予时,口服剂型或药物组合物可提供大于约0.1、0.5或1.0ng/mL的17-羟基孕酮己酸酯 $C_{avg-24h}$ 。在此实施例的一些方面,17-羟基孕酮己酸酯组合物或剂型可提供小于约2000、1500、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、175、150、140、130、120、110或100ng/mL,或大于约1、10、15、25、50、75、100、200、300或400ng/mL(或在如由这些值中的任何两个限定范围内)的17-羟基孕酮己酸酯水平波动,其中波动通过在口服给予时在血浆或血清或血液中的17-羟基孕酮己酸酯的平均稳定状态 C_{max} 和平均稳定状态 C_{min} 的差测定。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约1.5和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约2.0和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约3.0和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约4.0和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约5.0和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约6.0和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。在一个特定方面, $AUC_{(0-24h)}$ 与剂量比率在约7.0和约10.0ng*h mL⁻¹mg⁻¹之间。

[0322] 表A.17HPC+载剂

[0323]

成分	组合物 (% w/w)		
	A	B	C
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (微粉化: <15 μm 或纳米化: <1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
载剂	1-99	1-99	1-99
粒化溶剂	qs	qs	qs
在1小时中的释放%	≥20	≥20	≥20

[0324] 表A1.在载剂中的表面活性剂(当存在时)的示例性组合物

[0325]

表面活性剂	在载剂中的组合物 (% w/w)								
	AS1	AS2	AS3	BS1	BS2	BS3	CS1	CS2	CS3
亲脂性添加剂 (例如亲脂性表面活性剂)	100	-	5-95	100	-	5-95	100	-	5-95
亲水性添加剂 (例如亲水性表面活性剂)	-	100	5-95	-	100	5-95	-	100	5-95

[0326] AS: 在表A中的A组合物+表面活性剂

[0327] BS: 在表A中的B组合物+表面活性剂

[0328] CS: 在表A中的组合物C+表面活性剂

[0329] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0330] 表A2. 载剂的示例性组合物

[0331]

载剂组分	在载剂中的组合物 (% w/w)
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5
抗氧化剂	0-50
表面活性剂	0-95
着色剂	0-5
香料	0-5
包衣剂	0-5
溶剂	0-60
水	0-40

[0332] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0333] 表B1. 药物+稀释剂+除稀释剂外的载剂

[0334]

成分	组合物 (% w/w)		
	A2A	B2A	C2A
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
除稀释剂外的载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0335] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0336] 表B2. 药物+粘结剂+除粘结剂外的载剂

[0337]

成分	组合物 (% w/w)		
	A2B	B2B	C2B
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
粘结剂/粘合剂(例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
除粘结剂外的载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0338] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0339] 表B3. 药物+崩解剂+除崩解剂外的载剂

[0340]

成分	组合物 (% w/w)		
	A2C	B2C	C2C
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
除崩解剂外的载剂	1-80	1-80	1-80
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0341] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0342] 表B4. 药物+润滑剂+除润滑剂外的载剂

[0343]

成分	组合物 (% w/w)		
	A2D	B2D	C2D
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5	0-5	0-5
除润滑剂外的载剂	1-95	1-95	1-95
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0345] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0346] 表C1. 药物+稀释剂+粘结剂+载剂

[0347]

成分	组合物 (% w/w)		
	A3A	B3A	C3A
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0348] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0349] 表C2. 药物+稀释剂+崩解剂+载剂

[0350]

成分	组合物 (% w/w)		
	A3B	B3B	C3B
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0352] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0353] 表C3. 药物+稀释剂+润滑剂+载剂

[0354]

成分	组合物 (% w/w)		
	A3C	B3C	C3C
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化: <15 μm 或纳米化: <1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5	0-5	0-5
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0355] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0356] 表C4. 药物+粘结剂+崩解剂+载剂

[0357]

成分	组合物 (% w/w)		
	A3D	B3D	C3D
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化: <15 μm 或纳米化: <1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0359] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0360] 表C5. 药物+粘结剂+润滑剂+载剂

[0361]

成分	组合物 (% w/w)		
	A3E	B3E	C3E
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	1-5	1-5	1-5
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0362] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0363] 表C6. 药物+崩解剂+润滑剂+载剂

[0364]

成分	组合物 (% w/w)		
	A3F	B3F	C3F
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	1-5	1-5	1-5
载剂	1-75	1-75	1-75
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0365]

[0366] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0367] 表D1. 药物+稀释剂+粘结剂+崩解剂+载剂

[0368]

成分	组合物 (% w/w)		
	A4A	B4A	C4A
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0369] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0370] 表D2. 药物+稀释剂+粘结剂+润滑剂+载剂

[0371]

成分	组合物 (% w/w)		
	A4B	B4B	C4B
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化:<15 μm 或纳米化:<1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5	0-5	0-5
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0372]

[0373] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0374] 表D3. 药物+稀释剂+崩解剂+润滑剂+载剂

[0375]

成分	组合物 (% w/w)		
	A4C	B4C	C4C
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化: <15 μm 或纳米化: <1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5	0-5	0-5
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0376] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0377] 表D4. 药物+粘结剂+崩解剂+润滑剂+载剂

[0378]

成分	组合物 (% w/w)		
	A4D	B4D	C4D
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化: <15 μm 或纳米化: <1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5	0-5	0-5
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0379]

[0380] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0381] 表E. 药物+稀释剂+粘结剂+崩解剂+润滑剂+载剂

[0382]

成分	组合物 (% w/w)		
	A5A	B5A	C5A
17-a-羟基孕酮己酸酯 (粒径>50 μm)	1-99	-	-
17-a-羟基孕酮己酸酯(微粉化; <15 μm 或纳米化; <1 μm)	-	1-99	-
17-a-羟基孕酮己酸酯 (研磨, <50 μm)	-	-	1-99
稀释剂/填充剂 (例如乳糖、淀粉、葡萄糖、镁盐、氯化钾)	1-50	1-50	1-50
粘结剂/粘合剂 (例如纤维素衍生物、淀粉、明胶)	1-50	1-50	1-50
崩解剂 (例如纤维素衍生物、交联聚维酮、淀粉)	1-20	1-20	1-20
润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸镁、胶态二氧化硅)	0-5	0-5	0-5
载剂	1-50	1-50	1-50
粒化溶剂	qs	qs	qs
在 1 小时中的释放%	≥ 20	≥ 20	≥ 20

[0383] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0384] 如在上表中指示,本文所描述的药物组合物或单位剂型当在适当条件下测试时在一小时可释放大于20%的17HPC。条件的选择取决于本领域技术人员了解的多种因素。在一个方面,17HPC的释放使用特定水性介质用USP II型溶解设备测试。在一个方面,特定水性介质为其中提供用于在药物组合物或单位剂型中的17HPC的量的漏槽条件。漏槽条件是指水性介质完全溶解所有17HPC的能力并且通过在所述特定水性介质中的17HPC的溶解性测定。在一个特定方面,释放在2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×,或10×或更大漏槽条件下测定。举例来说,2×是指介质溶解在药物组合物或单位剂型中的17HPC的总量的两倍的能力(如果17HPC的溶解度在特定水性介质和1000mL中为1mg/mL,那么对于500mg的17HPC将为2×;对于250mg 17HPC为4×等)。在一个方面,水性介质具有0.5% (w/w) 月桂基硫酸钠。在另一个方面,水性介质为具有0.5% w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液。在另一个方面,水性介质为900mL具有0.5% w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液。在一个方面,释放在特定温度(例如20.0、37.0或40.0°C (±0.5))下在约1000mL于水中的8%、12%或16% Triton X-100溶液中以50或100rpm使用USP II型设备测试。

[0385] 实例

[0386] 提供以下实例以促进更清楚理解本发明的某些实施例,并且决不意指为对其限制。除非另外指定或提到,否则在实例中提供的所有组合物相对于最终组合物的%w/w。应注意,除在实例1、7、10、17和36中列出的组合物之外,所有其它实例组合物的17-羟基孕酮己酸酯可呈经处理(研磨、微粉化或纳米化)或未处理形式。在组合物1、7、10、17和36中的17-羟基孕酮己酸酯针对尺寸减小未处理(即,未研磨、非微粉化、未微粉化或非纳米化),并且平均粒径大于50微米。对应于实例的剂型在37°C下在900mL的具有0.5% w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中50rpm使用USP II型设备测试17-羟基孕酮己酸酯的释放。使用HPLC分析从

每种组合物释放的17-羟基孕酮己酸酯的百分比。

[0387] **实例1-6-17-羟基孕酮己酸酯组合物**

[0388] 如在实例1到6中叙述的17-羟基孕酮己酸酯组合物通过使用在表I中示出的相应组分制备。实例1为填充到硬明胶胶囊中的未处理结晶形式的17-羟基孕酮己酸酯。实例2为填充到硬明胶胶囊中的无载剂的微粉化17-羟基孕酮己酸酯。实例3-6如下制备：将需要量的除17-羟基孕酮己酸酯外的相应组合物的组分中的每种放入干净不锈钢容器中并且使用搅拌棒在约50°C到70°C下混合。获得熔融透明到混浊混合物。将需要量的17-羟基孕酮己酸酯添加到透明到混浊混合物并且搅拌以形成均质液体混合物。预先确定重量的所得液体混合物根据需要的17-羟基孕酮己酸酯剂量安置到适当大小胶囊中。使胶囊在室温下固化并且随后捆扎并且封装到HDPE瓶子中并且用盖子密封。

[0389] 使用前述溶解测试参数在60分钟内从组合物中的每种释放的17-羟基孕酮己酸酯在表I中示出。此外，图1示出在2小时的持续时间内实例1和2的比较释放。应注意，出于比较目的，实例1&2(无载剂的17-羟基孕酮己酸酯)和实例3到6(与至少一种载剂掺合的17-羟基孕酮己酸酯)可用于帮助说明本发明的组合物和剂型的优点。

[0390] 表I

[0391]

实例号	1	2	3	4	5	6
成分	以% w/w 计的组合物。					
17-羟基孕酮己酸酯	100	100*	12	15	11	18
亲脂性添加剂： Ex: 蓖麻油 NF	-	-	53	-	48	-
亲脂性添加剂： Ex: 十二烷乙二醇 FCC	-	-	35	-	32	-
亲脂性添加剂： 单亚油酸甘油酯, NF	-	-	-	63	-	75
亲水性添加剂： 聚乙二醇 40 氢化蓖麻油, NF	-	-	-	16	-	-
亲水性添加剂： PEG 8000 USP	-	-	-	6	9	7
在 60 分钟中的释放%	< 10	>70	>70	>70	>70	>70

[0392] *微粉化17-羟基孕酮己酸酯(大致粒径分布:d100%<25 μ m;d50%<15 μ m)

[0393] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0394] 包括表I的实例3到6的亲脂性添加剂和亲水性表面活性剂(如果存在)的混合物的水性分散液当用肉眼观看时可为混浊到非透明。在400nm下吸光度可大于0.1,或大于0.3,和/或分散液的粒径可大于100nm。在一些方面,分散液的平均粒径可大于250nm。水性分散液中的每种通过混合1份的对应实例的添加剂的混合物和99份的水性稀释剂制备。实例3-6的组合物可通过混合添加剂17羟基孕酮己酸酯以得到均质溶液或悬浮液制备。如果需要,

那么可加热混合物(例如到约40℃到约80℃)以得到溶液或实现均质悬浮液。混合物可安置到胶囊中。

[0395] 实例1和2的剂型具有分别呈固体未微粉化和微粉化颗粒形式的17-羟基孕酮己酸酯。17-羟基孕酮己酸酯可完全溶解(如在实例3的情况下)或部分溶解(如在实例5和6的情况下)。表I的配制物(如果为液体)还可通过按原样填充到胶囊中或与固化助剂掺合而被配制为固体剂型。替代地,其可通过使用适当压片助剂被配制成片剂。

[0396] 实例7-10-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0397] 实例7到10的17-羟基孕酮己酸酯组合物可通过使用在表II中示出的成分制备并且获得指示的释放性能。

[0398] 表II

[0399]

实例号	7	8	9	10
成分	以% w/w 计的组合物。			
17-羟基孕酮己酸酯(粒径>50 μm)	90-99	-	-	90-99
17-羟基孕酮己酸酯, 微粉化*	-	70-80	-	-
17-羟基孕酮己酸酯(研磨)	-	-	70-80	-
乳糖	1-10	1-20	1-20	30
聚维酮 K30	3-6	3-6	3-6	3-6
有机粒化溶剂(实例, 醇)**	-	0 或 q.s***	0 或 q.s***-	q.s***
在 60 分钟中的释放%	<15	>50	>50	>30

[0400] *可用纳米研磨或纳米化17-羟基孕酮己酸酯替代。

[0401] **在干燥工艺期间基本上去除

[0402] ***对于湿粒化工艺或快速释放固体17-羟基孕酮己酸酯的原位形成/沉淀足够的量

[0403] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0404] 应注意,实例7到10的组合物可被配制成提供用于压制成片剂或填充在胶囊、药囊等中的细粒,其中包括适当药物助剂,如稀释剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、香料等。

[0405] 与实例1和7不同,在表II中示出的实例8、9和10的17-羟基孕酮己酸酯释放曲线说明较小粒径的17-羟基孕酮己酸酯的优点。这些实例进一步说明产生具有适当17-羟基孕酮己酸酯释放曲线的固体组合物的多种制造方法(如粒化)的优点。在一些实施例中,在表II中的实例的组合物中的己酸酯可用其它17-羟基孕酮的酯(如乙酸酯或十一烷酸酯)替代。

[0406] 实例11-17-羟基孕酮己酸酯包衣片剂

[0407] 实例7到10的17-羟基孕酮己酸酯片剂可进一步使用本领域中已知的常规片剂包衣程序,用具有在表III中阐述的典型组合物的包衣溶液包衣,到重量增长约3到6%。

[0408] 表III

	成分	以% w/w 计的组合物
[0409]	聚合物（例如羟丙甲纤维素、甲基纤维素 E 5）	8.0
	塑化剂（例如聚乙二醇，NF 8000）	0.6
	包衣溶剂（例如乙醇）	54.8
[0410]	包衣溶剂 水	36.6

[0411] 可基于赋予剂型的特定功能的需要选择包衣聚合物。举例来说，薄膜衣、味觉掩蔽、肠溶包衣保护包衣、持续释放包衣等均可使用。用于这类包衣的聚合物的不受限制实例包括羟丙甲纤维素、聚乙二醇、聚维酮、糖、乙基纤维素、甲基丙烯酸酯、邻苯二甲酸纤维素等。许多常规包衣助剂如滑石、淀粉、塑化剂、遮光剂、着色剂、香料等也可连同包衣聚合物或糖使用。包衣溶剂可适当地基于施用的包衣聚合物或糖改变。

[0412] 实例12-17-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0413] 表IV示出可通过使用其中阐述的组分和类似于对于实例3-6描述的方法制备的实例12-17的17-羟基孕酮己酸酯组合物。17-羟基孕酮己酸酯从剂型的释放也在表IV中示出。

[0414] 表IV

[0415]

实例号	12	13	14	15	16	17
成分	组合物% w/w					
17-羟基孕酮己酸酯	15	15	14	15	22	25
亲脂性添加剂 (实例辛酸/癩酸甘油酯 (Capmul [®] MCM))	-	85	-	-	-	-
亲脂性添加剂 (例如癩酸)	85	-	-	-	-	-
亲脂性添加剂 (例如单亚油酸甘油酯)	-	-	73	65	3	5
亲水性添加剂 (例如聚乙二醇 40 氢化蓖麻油)	-	-	13	15	-	-
亲水性添加剂 (例如聚乙二醇 35 蓖麻油)	-	-	-	-	-	22
亲脂性添加剂 (例如棕榈基硬脂酸甘油酯; 二硬脂酸甘油酯, Precirol [®] ATO 5)	-	-	-	5	-	-
亲水性添加剂 (例如生育酚聚乙二醇丁二酸酯)	-	-	-	-	22	-
亲脂性添加剂 (例如维生素 E; d,l- α -生育酚)	-	-	-	-	35	48
亲水性添加剂 (例如羟丙甲纤维素 (4,000 cP))	-	-	-	-	18	-
在 60 分钟中的释放%	>40	>40	>40	>40	>30	>40

[0416] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0417] 在表IV中示出的实例中的亲脂性添加剂和亲水性表面活性剂(如果存在)的混合物的水性分散液当用肉眼观看时可为混浊到非透明。在400nm下吸光度可大于0.1,或大于0.3,和/或分散液的粒径可大于100nm。在一些方面,分散液的平均粒径可大于250nm。水性分散液中的每种通过混合1份的对应实例的添加剂的混合物和99份的水性稀释剂制备。

[0418] 表IV的组合物(如果为液体)可通过按原样填充到胶囊中或与固化助剂(如聚乙二醇、二硬脂酸甘油酯、蜡等)掺合而被配制为固体剂型。应注意,这些组合物还可被配制成获得用于压制成片剂或填充到胶囊、药囊等中的细粒,其中包括适当药物助剂,如稀释剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、香料等。

[0419] 在表IV中的实例的组合物中的17-羟基孕酮己酸酯在一些实施例中可用其它17-羟基孕酮的酯(如17-羟基孕酮乙酸酯或17-羟基孕酮十一烷酸酯)替代。

[0420] 实例18-23-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0421] 表V示出可使用其中叙述的组分制备的如在实例18-23中叙述的多种17-羟基孕酮己酸酯组合物。

[0422] 表V

[0423]

实例号	18	19	20	21	22	23
成分	组合物% w/w					
17-羟基孕酮己酸酯	9	7	6	8	8	6
亲水性表面活性剂 (例如吐温 80)	1	1	1	4	1	1
亲水性表面活性剂 (例如月桂基硫酸钠)	4	4	3	1	4	3
亲水性聚合物 (例如 HPMC)	-	15	26	5	-	25
肠溶聚合物 (例如 Eudragit)	-	-	-	-	-	4
疏水性聚合物 (例如乙基纤维素)	-	-	-	-	5	-
稀释剂/加工助剂	86	73	64	82	82	61
总计	100	100	100	100	100	100

[0424] 表VI示出可通过在表V中示出的组合物的多种组合实现的含17-羟基孕酮己酸酯的不同剂型(DF-1到DF-9)的多种特定实施例。

[0425] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0426] 表VI

[0427]

组合物实例号	剂型								
	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
	组合物% w/w								
18	100	50	50	50	30	-	-	30	50
19	-	50	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	50	-	-	100	-	30	-
21	-	-	-	50	-	-	-	40	50
22	-	-	-	-	-	-	100	-	-
23	-	-	-	-	70	-	-	-	-
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0428] ■本领域中已知的附加压片方法可使用可应用于以上例示组合物。

[0429] ■所示赋形剂为可使用的示例性赋形剂类别

[0430] ■药物的形式可与其它形式如微粉化、过筛、研磨、非晶、纳米等互换。

[0431] 以上剂型DF-1到DF-9可为在胶囊中的单个或多个颗粒单元或为压缩成单个片剂或多层片剂的单个或多个颗粒单元。

[0432] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0433] 实例24-28-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0434] 表VII示出可使用其中叙述的组分制备的如在实例24-28中叙述的17-羟基孕酮己酸酯组合物和其释放性能。

[0435] 表VII

[0436]

实例号	24	25	26	27	28
成分	组合物(每剂型的mg)				
17-羟基孕酮	50	50	50	50	50
亲水性表面活性剂 (例如吐温 80)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
亲水性表面活性剂 (例如月桂基硫酸钠)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
亲水性聚合物 (例如 HPMC)	125	65	90	-	3

[0437]

肠溶聚合物 (例如 Eudragit)	-	-	-	-	5
包衣加工助剂 (例如塑化剂、抗粘着剂)	-	-	-	-	2
稀释剂/加工助剂 (例如粘结剂、崩解剂、稀释剂、助流剂、润滑剂)	25	25	35	35	35
总计	215	155	190	100	110
在 60 分钟中的释放%	> 25	>40	>40	100	> 30

[0438] ■本领域中已知的附加压片方法可使用可应用于以上例示组合物。

[0439] ■所示赋形剂为可使用的示例性赋形剂类别,可使用通常本领域中已知的加工助剂,像粘结剂、崩解剂、稀释剂、助流剂、润滑剂和包衣助剂。

[0440] ■药物的形式可与其它形式如微粉化、过筛、研磨、非晶、纳米等互换。

[0441] ■以上剂型可为在胶囊中的单个或多个颗粒单元或为压缩成整体/基质片剂或多层片剂的单个或多个颗粒单元

[0442] 对于实例28,剂型首先暴露于约250mL无酶模拟胃液(SGF)持续第一个30分钟,随后暴露于900mL的在约6.8的pH下的水中的0.5wt% SLS。

[0443] 根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0444] 实例29-35 17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0445] 表VIII示出对于可通过使用其中阐述的组分和类似于对于实例12-17描述的方法制备的实例29-35,17-羟基孕酮己酸酯组合物和在60分钟内的释放数据。此外,图2和3示出对于实例31和34分别与实例1相比在两小时的过程内的释放曲线。

[0446] 表VIII

[0447]

实例号	29	30	31	32	33	34	35
成分	组合物% w/w						
17-羟基孕酮己酸酯	25	20	7	7	8	16	25
亲脂性添加剂 (例如苯甲酸苄酯)	48	45	-	-	-	29	53
亲水性添加剂 (例如苄醇)	2	2	-	-	-	-	2
亲脂性添加剂(例如蓖麻油)	25	23	-	-	-	-	-
亲脂性添加剂 (例如玉米甘油酯)	-	-	-	-	67	-	-
亲脂性添加剂(例如辛酸/癸酸甘油	-	-	51	48	-	17	-

[0448]

酯; Capmul [®] MCM)							
亲脂性添加剂 (例如癸酸)	-	-	-	-	-	-	-
亲水性添加剂 (例如聚乙二醇 40 氢 化蓖麻油)	-	10	42	40	25	38	10
亲水性添加剂 (例如聚乙二醇 8000)	-	-	-	5	-	-	10
在 60 分钟中的释放%	>25	>25	>90*	>80	>60	>60	>25

[0449] *在30分钟中的释放%

[0450] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0451] 以上组合物可被配制成呈现即时或控制释放曲线。在表VIII的实例中的亲脂性添加剂和亲水性表面活性剂(如果存在)的混合物的水性分散液当用肉眼观看时可为混浊到非透明。在一些情况下,在400nm下吸光度大于0.1、大于0.3,和/或在一些方面,分散液的平均粒径可大于100nm。在其它方面,分散液的平均粒径可大于250nm。水性分散液中的每种通过混合1份的对应实例的添加剂和表面活性剂的混合物和99份的水性稀释剂制备。

[0452] 如从上实例29、30和35可看出,通过使用苯甲酸苄酯和/或苄醇,可实现具有期望释放特性的较高药物装填量(例如 $\geq 20\%$ w/w 17-羟基孕酮己酸酯)。17-羟基孕酮己酸酯可在组合物中保持完全溶解(实例29、30、31和33)或可部分溶解(实例32、34和35)。另外,当用肉眼观看时,如在实例29-31和33-35中叙述的具有亲脂性添加剂和亲水性表面活性剂(如果存在)的混合物的水性分散液可为混浊到非透明。在一些情况下,在400nm下吸光度大于0.1,或甚至大于0.3。另外,分散液的平均粒径可大于100nm,或甚至大于250nm。水性分散液中的每种通过混合1份的对应实例的添加剂和表面活性剂的混合物和99份的水性稀释剂制备。

[0453] 在表VIII中的实例的组合物中的17-羟基孕酮己酸酯在一些方面可用其它17-羟基孕酮的酯(如17-羟基孕酮乙酸酯或17-羟基孕酮十一烷酸酯)替代。

[0454] 在一些方面,实例3、31、32、33和34的组合物还可作为口服液体给予。这些组合物还可恰好在给予之前在用稀释剂(如水、奶、水果果汁、饮料等)适当掺合/稀释之后经口给予。

[0455] 在某些实施例中,以上组合物的内容物可吸附在一些稀释剂和附加赋形剂上并且可压缩成片剂。

[0456] 实例36-17-羟基孕酮己酸酯片剂

[0457] 具有在表IX中阐述的组分用于压片的含17-羟基孕酮己酸酯细粒可通过湿粒化方法制备。因此,17-羟基孕酮己酸酯、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠通过ASTM网40号网筛并且在低剪切粒化机中混合以形成均匀共混物。在去离子水中的淀粉1500的粘结剂溶液可用于粒化干燥粉末共混物到典型粒化终点。使用盘式干燥器或流体空气干燥器干燥的湿粒

状物可用Aerosil 200和硬脂酸镁设定大小/筛选、润滑,并且压制成片剂。

[0458] 表IX

[0459]

成分	以%w/w计的组合物
17-羟基孕酮己酸酯(未处理)	28
微晶纤维素(Avicel PH 102)	52.5
交联羧甲纤维素钠	10
预胶凝化淀粉(Starch1500)	8
胶态二氧化硅(Aerosil 200)	0.5
硬脂酸镁	1

[0460] 当在37℃下在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中50rpm使用USP II型设备测试时,实例36的片剂呈现在第一个60分钟中释放小于20%17-羟基孕酮己酸酯。而,当具有或不具有表面活性剂的微粉化17-羟基孕酮己酸酯(其中粒径d100%为约50μm或更小)用于以上配方时,在60分钟时间点之后可观察到17-羟基孕酮己酸酯的至少40%释放。

[0461] 实例37-42-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0462] 表X的实例37-39具有亲水性添加剂作为载剂。其中实例37、38和39通过湿粒化工艺制备,其中有机溶剂,如乙醇或乙醇-水作为粒化液体。其中亲水性添加剂中的一些的部分或完全量(例如聚维酮、普朗尼克、表面活性剂等)可溶解于粒化液体中。任选地,17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮己酸酯)可溶解或悬浮于粒化液体。此粒化液体可随后在低剪切混合下倾倒入吸附亲水性载剂(例如纤维素、乳糖等)上。细粒可在室温下在空气的温和流下干燥。干燥的细粒通过ASTM 40号网并且根据每个单位剂型需要的17-羟基孕酮己酸酯强度,填充到适当大小胶囊中或压制成片剂。

[0463] 实例40-42的17-羟基孕酮己酸酯组合物可通过使用在表X中阐述的组分并且根据以下方法制备:将需要量的相应惰性组分和17-羟基孕酮己酸酯放入干净不锈钢容器中并且使用搅拌棒在约50℃到70℃下温和地混合以得到均质混合物。预先确定重量的所得混合物安置到硬明胶胶囊中并且使其在室温下固化。

[0464] 每个实例37-42的剂型在37℃下在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中以50rpm使用USP II型设备,测试17-羟基孕酮己酸酯的释放。从每种组合物释放的17-羟基孕酮己酸酯的百分比使用HPLC分析。释放测试的结果也在表X中示出。

[0465] 应注意,实例37-42的组合物可被配制成实现片剂剂型,其中根据需要包括适当常规压片助剂,如稀释剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂等。

[0466] 表X

[0467]

实例号	37	38	39	40	41	42
成分	以% w/w 计的组合物					
17-羟基孕酮己酸酯	45	40	40	75	34	60
PEG 8000 USP	-	-	-	10	29	40
月桂基硫酸钠	10	9	9	10	-	-
微晶纤维素*,	45	40	37	-	-	-
普朗尼克 F 68	0	11	11	-	-	-
聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮 K 30)	0	0	3	5	37	-
在 60 分钟中的释放%	>40	>40	>40	>40	>40	>30

[0468] *可使用铝偏硅酸镁(*Neuslin*®)、乳糖和其它类似物质/硅酸钙

[0469] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0470] 可看到实例37到42的体外17-羟基孕酮己酸酯释放性能优于实例36的释放性能。应注意,在上文叙述的组合物中可根据需要并入适当量的典型药物助剂,如助流剂、润滑剂、抗粘着剂、崩解剂等。另外,在实例37到42的组合物中,还可根据需要并入合适量的亲水性释放调节剂(例如羟丙甲纤维素、Eudragits等)。另外,在一些具体情况下,当实例37到42的剂型为片剂时,可根据需要施用适当功能包衣。另外应注意,在一些方面,表X的实例组合物可用其它17-羟基孕酮的酯(例如17-羟基孕酮乙酸酯、17-羟基孕酮十一烷酸酯等)替代。

[0471] 实例43和44-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0472] 如在实例43和44中叙述的17-羟基孕酮己酸酯组合物通过使用在表XI中阐述的组分制备。每种组合物通过将17-羟基孕酮己酸酯并入在温和搅拌下在约35°C到70°C下放入不锈钢容器中的对应惰性组分的熔融混合物制备,以得到自由流动液体混合物。预先确定的重量的所得液体混合物安置到硬或软明胶胶囊壳中并且使其在室温下固化。应注意,还可使液体混合物固化到室温以得到固体聚集体,其可设定大小穿过ASTM网30号以得到粒状颗粒,其可进一步填充在硬明胶胶囊中或压制成片剂。

[0473] 每种组合物在37°C下在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中以50rpm使用USP II型设备,测试17-羟基孕酮己酸酯的释放。从每种组合物释放的17-羟基孕酮己酸酯的百分比使用HPLC分析。释放测试的结果也在表XI中示出。

[0474] 表XI

实例号	43	44
成分	以% w/w 计的组合物	
17-羟基孕酮己酸酯	20	80
亲脂性添加剂: (例如 C ₁₂ -C ₁₈ 脂肪酸的甘油酯)	80	20
在 60 分钟中的释放%	>30%	>30%

[0476] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。

根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0477] 实例45-17-羟基孕酮己酸酯喷雾干燥多颗粒

[0478] 17-羟基孕酮己酸酯多颗粒可如下制备:15g的研磨或微粉化17-羟基孕酮己酸酯和乳糖,混合物(95:5w/w)通过ASTM网60号筛并且在混合下添加到约250mL的于水中8%w/v聚维酮K17溶液中。所得悬浮液可使用具有以下设置常规喷雾干燥设备喷雾干燥,例如在约60-75°C的加热入口温度和约30-38°C的出口温度下,抽风机设定为90-100%,泵设定为约8-12mL/min,并且流动速率设定为约500-600L/hr。最终固体多颗粒17-羟基孕酮己酸酯组合物可具有约53wt% 17-羟基孕酮己酸酯、约2.8wt%乳糖和约44.2wt%聚维酮K17的组成结构。

[0479] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0480] 实例46-50-17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0481] 17-羟基孕酮己酸酯和对应组分的混合物可熔融在一起以得到待安置到胶囊中的热固性填充物。替代地,混合物可进料到熔体挤出机设备,例如配备有约1英寸直径螺杆和约6英寸弯曲唇模具的单螺杆挤出机(Killion,型号KLB 100),并且模具开口调节到约0.005英寸,并且螺杆速度设定为约50rpm。材料在挤出机内滞留时间可设定持续约2到8分钟。挤出股束可通过穿过冷辊冷却到室温。股束可随后被设定大小穿过ASTM网40号并且粉末安置到胶囊中。用于熔体挤出的示例性组合物在表XII中指示。这些剂型在约第一个60分钟中可释放40%或更多17-羟基孕酮己酸酯。应注意,表XII的17-羟基孕酮己酸酯组合物可在熔体挤出之前或在设定熔体挤出组合物的大小之后,进一步被配制包括以总组合物的重量计约12%到约88%的不同浓度的一种或多种其它物质,如乳糖、淀粉、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸酯等,以便制备用于片剂的固体多颗粒。

[0482] 表XII

[0483]

实例号	46	47	48	49	50
成分	以% w/w 计的组合物				
17-羟基孕酮己酸酯	70	40	50	80	60
聚乙二醇 8000 USP	10	-	20	15	20
(二硬脂酸甘油酯 GDS, Precirol ATO 5)	10	40	20	-	-
硬脂酸	10	20	10	-	
胆固醇	-	-	-	5	20

[0484] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一

个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0485] 实例51-通过共研磨生成的17-羟基孕酮己酸酯组合物

[0486] 含17-羟基孕酮己酸酯的组合物可通过使用维持在约 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下的陶瓷球磨机共研磨(或共碾磨)80g 17-羟基孕酮己酸酯连同15g PVP K 17和5g的月桂基硫酸钠持续约12小时到约24小时的时间段来制备。当在 37°C 下在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中50rpm使用USP II型设备测试时,共研磨的组合物可提供当与实例1的体外释放曲线相比时可多至少20%的优异体外药物释放曲线。

[0487] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0488] 实例52-17-羟基孕酮己酸酯装填的团粒

[0489] 17-羟基孕酮己酸酯包衣的团粒使用在表XIII中阐述的成分制备。包衣材料的喷雾溶液可通过将25g的17-羟基孕酮己酸酯、6g的普朗尼克F 68和5g的PVP K 30溶解在约250mL的脱水醇中制备。喷雾溶液可间歇地喷洒到放入常规涂布盘中的64g可商购的微晶纤维素球(例如平均粒径在约 $250\mu\text{m}$ 到约 $600\mu\text{m}$ 的范围内)的滚床上。在所有喷雾溶液装填在球上之后,其可在空气的温和流下干燥至少1小时以去除溶剂。因此,通过调节盘速度、喷雾速率和进气流和温度,可获得可安置到胶囊中的17-羟基孕酮己酸酯装填的团粒或珠粒。辅助药物加工助剂,如滑石、淀粉等可在喷洒过程期间撒布以避免团粒的聚结。

[0490] 应注意,出于所述目的,可使用本领域中已知的适当类似或等效设备。另外,通过变化喷洒在球上的喷雾的量或通过变化在喷雾溶液中的17-羟基孕酮己酸酯的浓度,可实现团粒的不同药物装填量。

[0491] 表XIII

成分	以% w/w 计的组合物
17-羟基孕酮己酸酯	25
普朗尼克 F 68	6
聚乙烯吡咯烷酮 K 30	5
脱水醇	250 mL
微晶纤维素球 Celsphere [®])	64

[0493] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0494] 实例53-17-羟基孕酮己酸酯悬浮液组合物

[0495] 制备在具有至少一种非溶剂的液体媒剂中的17-羟基孕酮己酸酯的均质悬浮液可

通过本领域中已知的常规方法制备。悬浮液可作为常规口服液体给药,或可囊封已知体积的悬浮液。本领域中已知的药物助剂这类悬浮剂、增稠剂或粘度改性剂、润湿剂等可用于实现药物在液体媒剂中的均质悬浮液。

[0496] 根据一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约100mg到495mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约150到450mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约200mg到490mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约505mg到850mg的17HPC。根据另一个方面,在上表中的配制物(例如单位剂型)具有约400mg到600mg的17HPC。

[0497] 实例54-17-羟基孕酮己酸酯组合物体内评估:

[0498] 在雄性狗中进行在口服给予本发明的17-羟基孕酮己酸酯时的初始药物代谢动力学评估。与作为阳性对照的6.4mg/kg(类似于可商购的肌肉注射剂的组合物, **Makena®**)的肌肉剂量相比,根据本发明的示例性配制物配制的30mg/kg和5mg/kg的17-羟基孕酮己酸酯的单次口服剂量用于在进食状态下相对生物可用性研究。

[0499] 17-羟基孕酮己酸酯的给药后血液水平监测在口服给药之后24小时和在肌肉注射给药之后192小时。紧接在给予剂量之前和以给药后预定间隔,从颈静脉、头静脉或隐静脉抽吸约2mL的血液。在每个时间点,在真空管试管中收集血液样本并且在约5°C下以约3200rpm离心大约10分钟。获得的血清通过HPLC-MS/MS分析17-羟基孕酮己酸酯。在样品中17-羟基孕酮己酸酯浓度的结果在下表XIV中示出:

[0500] 表XIV

[0501]

给予的剂量	本发明的示例性口服剂量配制物		IM 注射剂
	30 mg/kg	5 mg/kg	6.4 mg/kg
平均 C _{最后} (ng/mL)	4.51	0.28	2.54
C _{avg} (ng/mL)	74	2.5	8
平均 AUC _{0-最后} (ng*h/mL)	1767	60	1546
AUC (ng*h mL ⁻¹) _{0-24h} /剂量 (mg) 比率	5.8	1.0	-

[0502] 与在文献中报告相反,我们出人意料地发现本发明的口服组合物在口服给予时提供17-羟基孕酮己酸酯的显著血液水平(C_{avg})。

[0503] 实例55:怀孕女性的临床试验

[0504] 配制物(例如像本文所描述的那些的口服剂型)在征选16到18周妊娠的八个健康怀孕女性开放性研究阶段1b中使用。所有受试者依次接收三次治疗。在一期中,受试者接收400mg的两次剂量,其在像本文所描述的那些的口服剂型相隔12小时给予。在二期中,受试者接收800mg的两次剂量,其中像本文所描述的那些的口服剂型相隔12小时给予。在三期中,经由肌肉注射给予受试者250mg的HPC(市售产品 **Makena®**)。在口服给药后24内和在IM剂量后28天内周期性地收集血液样本。

[0505] 用于口服治疗的最大浓度("C_{max}")和曲线下面积("AUC")在下表中示出。

[0506] 表:单次剂量药物代谢动力学参数

	给药方案 (BID) (N=7)	C _{max} ng/ml [范围]	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml) [范围]
[0507]	400 mg	21.3 [11.5 - 36.2]	156 [81 - 234]
	800 mg	63.2 [37.8 - 144]	577 [323 - 1365]

[0508] 来自本研究的结果表明在健康怀孕女性中口服给予后显著HPC吸收。此外,在800mg剂量下暴露时,存在大于剂量比例提高。

[0509] 基于单次剂量模拟用于口服和IM给药方案的稳定状态药物代谢动力学参数,并且C_{max}和AUC值在下表中示出。

[0510] 表:模拟稳定状态药物代谢动力学参数

[0511]

产品/给药方案 (N=7)	C _{ss,max} (ng/ml) [范围]	AUC _{ss} (ng.h/ml) # [范围]
17HPC/400mg BID	21.6 [12.1-36.2]	1074 [82-229]
17HPC/800mg BID	71.1 [43.8-144.1]	4058 [311-1100]
每周肌肉注射/250mg 17HPC	13.0 [6.5-29.4]	1817 [805-3904]

[0512] #稳定状态后1周持续时间计算的AUC_{ss}

[0513] 基于在上表中示出的结果,预期一天两次在400和800mg之间的口服给药与每周市售250mg IM产品相当。

[0514] 将根据此用于口服和IM给药的模拟稳定状态PK参数与来自先前报导的1a阶段研究(非怀孕女性的结果的模拟稳定状态数据相比(参见表3))。

[0515] 表3:怀孕和非怀孕女性的生物可用性

[0516]

研究群体 (N)	AUC _{ss} (ng.h/ml) #		相对生物可用性 [口服/IM]
	LPCN 1107/400 mg BID 口服	每周肌肉注射/每周 250 mg	
怀孕女性 (7)	1074	1817	59 %
非怀孕女性 (10)	1348	2468	55 %

[0517] #稳定状态后1周持续时间计算的AUC_{ss}

[0518] 基于在上表中示出的结果,口服与IM给药的相对生物可用性在怀孕和非怀孕女性之间类似。这些研究的结果在图4中示出。

[0519] 实例56:X射线粉末衍射

[0520] 17-HPC产品的PXRD(粉末X射线衍射(或XRD))测量使用Philips X'Pert X射线衍射仪进行。用于测量的几何结构为在室温下使用Seifert MZ IV测角器的标准布拉格布伦塔诺(Bragg-Brentano) θ - 2θ 几何结构。标准样品夹持器(22mm直径)用粉末样品仔细填充。使用CuK α 辐射($\lambda=1.5406\text{\AA}$)和以下测量条件记录XRPD图。

- [0521] 1.管电压:45kV
 [0522] 2.管电流:40mA
 [0523] 3.扫描轴线:Gonio
 [0524] 4.起始位置[°2Th.]:2.0125
 [0525] 5.结束位置[°2Th.]:54.9875
 [0526] 6.步长[°2Th.]:0.0250
 [0527] 7.扫描步骤时间[s]:0.5000
 [0528] 8.扫描类型:连续
 [0529] 样品制备

[0530] 制备约1g的每种微粉化粉末状17-HPC API (活性药物成分)、安慰剂片剂和17-HPC GMP片剂产品样品,用于PXRD测量。粉末状API在不改变的情况下使用。将所有片剂(安慰剂和含17-HPC的片剂产品)使用研钵和研杵装置碾磨成细粉末。所有片剂存储在25°C和60% RH下。安慰剂片剂和17-HPC片剂在制造之后存储2又3/4个月。

[0531] 图5示出对于在片剂中的17-HPC(顶部)、微粉化17-HPC API(中间)和17-HPC参考峰(底部)测量的PXRD谱图。图5示出对于17-HPC产品测量的XRD谱图。在图5中,顶部谱图从在片剂中的17-HPC获得,中间来自微粉化17-HPC API,并且底部来自17-HPC参考XRD峰。在图5中顶部谱图(在片剂中的17-HPC)通过从由17-HPC GMP片剂获得的数据减去从安慰剂片剂获得的数据来校准。17-HPC参考XRD谱图从公开可获得的数据或数据库获得。在最终片剂形式中17-HPC分子的峰图案(在图5中的顶部谱图)与微粉化17-HPC API的图案(在图5中的中间谱图)相同。作为与参考图案(在图5中的底部谱图)比较的结果,推断在最终片剂形式和API中的17-HPC为没有任何多态现象或相变的相同结晶形式。

[0532] 实例57:含17HPC的示例性配制物

[0533] 表XVII

[0534]

1.成分	以% w/w 或[mg]计的组合物					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
17-羟基孕酮己酸酯*	10 [20]	7 [50]	12 [96]	17 [133]	19 [150]	20 [200]
载剂	90 [180]	93 [665]	82 [656]	83 [667]	81 [650]	80 [800]
溶剂			6 [48]			
总计	100 [200]	100 [715]	100 [800]	100 [800]	100 [800]	100 [1000]

[0535] *可为未研磨(粒径:PS>50μm),研磨(25μm<PS<50μm,或15μm<PS<25μm),微粉化(1μm<PS<15μm),或纳米化(PS<1μm)。

[0536] 或

[0537]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
17-羟基孕酮己酸酯*	10 [20]	7 [50]	12 [96]	17 [133]	19 [150]	20 [200]
亲脂性添加剂 (例如单亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯等)	90 [180]	51 [365]	75 [600]	75 [600]	69 [555]	70 [700]
亲水性添加剂 (例如 Cremophor、PEG)		42 [300]	7 [56]	6 [51]	6 [45]	5 [50]
裁剂: 助流剂/崩解剂 (例如胶态二氧化硅、硬脂酸、硬脂酸镁)				2 [16]		
非离子表面活性剂 (例如吐温、Span 等)					6 [50]	
阴离子表面活性剂 (例如月桂基硫酸钠等)						5 [50]
溶剂 (例如苯甲酸苄酯、苄醇、水等)			6 [48]			
总计	100 [200]	100 [715]	100 [800]	100 [800]	100 [800]	100 [1000]

[0538] 表XVIII

[0539]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物					
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
17-羟基孕酮己酸酯*	26 [150]	31 [200]	33 [250]	33 [300]	35 [400]	40 [450]
裁剂	25 [143]	69 [450]	67 [500]	67 [667]	65 [750]	60 [675]
溶剂	49 [282]					
总计	100 [575]	100 [650]	100 [750]	100 [910]	100 [1150]	100 [1125]

[0541] *可为未研磨 (粒径: $PS > 50\mu\text{m}$), 研磨 ($25\mu\text{m} < PS < 50\mu\text{m}$, 或 $15\mu\text{m} < PS < 25\mu\text{m}$), 微粉化 ($1\mu\text{m} < PS < 15\mu\text{m}$), 或纳米化 ($PS < 1\mu\text{m}$)。

[0542] 或

[0543]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物					
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
17-羟基孕酮己酸酯*	26 [150]	31 [200]	33 [250]	33 [300]	35 [400]	40 [450]
亲脂性添加剂(例如单亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯等)	13 [75]	61 [400]	27 [200]			
亲水性添加剂(例如 Cremophor、PEG)	12 [68]		27 [200]			
崩解剂(例如 Ac-di-sol、交联聚维酮等)				16 [140]	30 [345]	25 [281]
载体: EASYtab SP** (粘结剂/助流剂/崩解剂)				51 [460]	30 [345]	30 [338]
非离子表面活性剂(例如聚山梨醇酯、Span 等)			13 [100]			5 [56]
阴离子表面活性剂 (例如月桂基硫酸钠等)		8 [50]			5 [60]	
溶剂(例如苯甲酸苄酯、苜醇、水等)	49 [282]					
总计	100 [575]	100 [650]	100 [750]	100 [910]	100 [1150]	100 [1125]

[0544] **由微晶纤维素(95.0-98.0%)、胶态二氧化硅(1.5-2.5%)、羟基乙酸淀粉钠(0.5-2.0%)和硬脂基富马酸钠(0.3-1.0%)组成的市售一体化赋形剂复合物。

[0545] 表XIX

[0546]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
17-羟基孕酮己酸酯*	46 [600]	49 [850]	55 [800]	58 [700]	65 [500]	75 [150]
载体	54 [700]	51 [900]	45 [650]	42 [500]	35 [265]	25 [50]
溶剂	qs	qs	qs	qs	qs	qs
总计	100 [1300]	100 [1750]	100 [1450]	100 [1200]	100 [765]	100 [200]

[0547] *可为未研磨(粒径:PS>50 μ m),研磨(25 μ m<PS<50 μ m,或15 μ m<PS<25 μ m),微粉化(1 μ m<PS<15 μ m),或纳米化(PS<1 μ m)。

[0548] 或

[0549]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
17-羟基孕酮己酸酯*	46 [600]	49 [850]	56 [800]	59 [700]	65 [500]	75 [150]
稀释剂/填充剂	25 [325]	14 [245]		15 [180]		
粘结剂/粘合剂	20 [260]	20 [355]		7 [82]		
崩解剂	8 [104]	4 [70]	16 [228]	3 [38]	10 [75]	1 [2]
载剂: 润滑剂/助流剂	1 [11]	1 [15]			1 [8]	
EASYtab SP (粘结剂/助流剂/崩解剂)		6 [105]	11 [155]	8 [100]	10 [75]	
非离子表面活性剂 (例如聚山 梨醇酯、Span 等)		6 [110]		4 [50]	14 [107]	
阴离子表面活性剂 (例如月桂基硫酸钠等)			17 [242]	4 [50]		24 [48]
溶剂	qs	qs	qs	qs	qs	qs
总计	100 [1300]	100 [1750]	100 [1425]	100 [1200]	100 [765]	100 [200]

[0550] 和

[0551]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物							
	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
17-羟基孕酮己酸酯*	49 [475]	44 [500]	50 [500]	47 [550]	52 [550]	48 [575]	49 [600]	54 [600]
载剂	51 [500]	56 [625]	50 [500]	53 [675]	48 [500]	52 [625]	51 [625]	46 [500]
溶剂	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
总计	100 [975]	100 [1125]	100 [1000]	100 [1175]	100 [1050]	100 [1200]	100 [1225]	100 [1100]

[0552] *可为未研磨(粒径:PS>50 μ m),研磨(25 μ m<PS<50 μ m,或15 μ m<PS<25 μ m),微粉化(1 μ m<PS<15 μ m),或纳米化(PS<1 μ m)。

[0553] 或

[0554]

成分	以% w/w 或[mg]计的组合物							
	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
17-羟基孕酮己酸酯*	49 [475]	44 [500]	50 [500]	47 [550]	52 [550]	48 [575]	49 [600]	54 [600]
崩解剂	17 [170]	20 [228]	17 [170]	19 [228]	16 [170]	16 [190]	19 [228]	10 [115]
润滑剂/助流剂	1 [10]					1 [15]		1 [10]
载剂: EASYtab SP	28 [270]	14 [155]	28 [280]	13 [155]	27 [280]	20 [240]	12 [147]	25 [275]
非离子表面活性剂 (吐温、Span 等)	5 [50]							5 [50]
阴离子表面活性剂 (月桂基硫酸钠等)		22 [242]	5 [50]	21 [242]	5 [50]	15 [180]	20 [240]	5 [50]

[0555]

溶剂	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
总计	100 [975]	100 [1125]	100 [1000]	100 [1175]	100 [1050]	100 [1200]	100 [1225]	100 [1100]

[0556] 实例58:临床研究

[0557] 研究为口服如本文所描述的药物组合物(含17HPC,例如如在实例或本文其它地方中所描述)和可注射HPC(Makena®)的三个剂量水平的怀孕女性的开放性、四期、四次治疗、随机、单次和多次剂量、PK研究。研究征选大约16到19周孕龄的12个健康怀孕女性(平均年龄27岁)。受试者在前三个治疗期期间以随机、交叉方式接收三个剂量水平的具有17HPC的口服药物组合物(400mg BID、600mg BID或800mg BID),并且随后在第四治疗期期间每周接收五次HPC的注射。在用具有17HPC的口服药物组合物的治疗期中的每个期间,受试者在第1天接收口服单次剂量的17HPC随后从第2天到第8天每天两次给予。在完成用具有17HPC的口服药物组合物的三个治疗期和清除期之后,所有受试者每周接收五次HPC的注射。

[0558] 对于所有三种口服剂量的平均稳定状态17HPC水平($C_{avg0-24}$)与对于可注射HPC相当或更高。对于用具有17HPC的口服药物组合物的三种剂量,作为日剂量函数的HPC水平为线性的。与可注射HPC不同,对于用具有17HPC的口服药物组合物的所有三种剂量,在七天内实现稳定状态暴露量。批准的HPC可注射产品为不允许剂量调节的单次固定剂量产品。

[0559] 在怀孕女性中250mg可注射HPC的先前文献研究报导,当中值HPC浓度超出6.4ng/mL,并且在可注射HPC的情况下HPC的血浆浓度范围在3.7到56ng/mL之间时,看到最低早产率。在测试用具有17HPC的口服药物组合物的所有三种剂量的情况下,在任何研究受试者中HPC暴露量($C_{avg0-24}$)不降至低于6.4ng/mL。

[0560] 具有17HPC的口服药物组合物在三种剂量水平上耐受性良好。在研究期间未报导不良药物反应、严重不良事件或死亡。存在剂量线性和在本研究中展示的稳定状态的短持续时间,其出乎意料地在治疗的过程期间(例如在足够的时标上)允许用具有17HPC的口服药物组合物剂量调节,以改善或调节结果。存在 C_{max} 与 C_{avg} 和 C_{avg} 与实现单点滴定的预剂量C值的良好相关性(例如基于在单次剂量给予之后在稳定状态下在0-12小时的单时间点处的血清或血浆17HPC水平(例如在单次剂量给予之后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、

6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11或11.5小时(或在由这些值中的任何两个限定的范围内,或在这些值中的任一个的0.5小时或1小时内的范围内))。

[0561] 举例来说,具有早产风险的怀孕雌性以初始给药方案经口给予药物组合物(例如如本文所描述的),直到实现稳定状态(例如5天或更多天、6天或更多天、7天或更多天)。初始给药方案可为例如每天400mg、每天450mg、每天500mg、每天550mg、每天600mg、每天650mg、每天700mg、每天750mg、每天800mg、每天850mg、每天900mg、每天950mg、每天1000mg、每天1150mg、每天1200mg、每天1250mg、每天1300mg、每天1350mg、每天1400mg、每天1450mg、每天1500mg、每天1550mg、每天1600mg、每天1650mg、每天1700mg、每天1750mg、每天1800mg、每天1850mg、每天1900mg、每天1950mg或每天2000mg(或在由这些值中的任何两个限定的范围内,或在这些值中的任一个的50mg或100mg内的范围内),例如一天一次、两次、三次或四次给药方案。在单次剂量给予之后在稳定状态下,测定在受试者中的血浆或血清17HPC,并且如果水平太低,那么提高日剂量,如果水平太高,那么提高日剂量,或如果其水平适当,那么维持日剂量。药物组合物可以每天例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个单位剂型递送日剂量。在一个方面,口服药物组合物包含17-羟基孕酮己酸酯和药学上可接受的载剂,其中当在37℃下以50RPM在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟从口服组合物释放至少20%的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物包含:17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂。在一个方面,口服药物组合物包含:平均颗粒直径为约50微米或更小的17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂。在一个方面,口服药物组合物包含:平均颗粒直径为约50微米或更小的17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂,其中,当在37℃下以50RPM在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟从口服组合物释放至少20%的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物包含:平均颗粒直径为约50微米或更小的17-羟基孕酮己酸酯和至少包括亲水性表面活性剂的药学上可接受的载剂;其中17-羟基孕酮己酸酯的量为总组合物的约5%到约80%w/w;并且其中当在37℃下以50RPM在900mL的具有0.5%w/w月桂基硫酸钠的模拟肠液中使用USP-II型溶解设备测量时,在60分钟从口服组合物释放至少20%的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为离子亲水性表面活性剂。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为非离子亲水性表面活性剂。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为泊洛沙姆、聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇甘油脂肪酸酯或其组合。在一个方面,口服药物组合物包含亲水性表面活性剂,其为月桂基硫酸钠、二辛基磺基丁二酸钠、卵磷脂、胆汁盐或其组合。在一个方面,口服药物组合物进一步包含聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸、甘露醇、聚乙烯醇共聚物、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙二醇共聚物、甲基丙烯酸共聚物或其组合。在一个方面,口服药物组合物被配制为粉末、粒状物、颗粒、珠粒、团粒、喷撒物、悬浮液、溶液、片剂、胶囊或其组合。在一个方面,口服药物组合物被配制为胶囊。在一个方面,口服药物组合物被配制为片剂。在一个方面,口服药物组合物包含等效于约20mg到约400mg的17-羟基孕酮的量的17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物具有约20mg到约800mg17-羟基孕酮己酸酯。在一个方面,口服药物组合物具有约10mg到约300mg 17-羟

基孕酮己酸酯。

[0562] 在不脱离本发明的精神和范围的情况下,本领域的技术人员可设计大量修改和替代布置,并且所附权利要求书旨在涵盖这类修改和布置。因此,虽然上文已与当前认为是本发明的最实用和优选的实施例结合精确并且详细描述本发明,但是对于本领域的普通技术人员显而易见的是,可在不脱离本文中阐述的原理和概念的情况下进行变化,包括但不限于大小、材料、形状、形式、操作的作用和方式、组装和用途的变化。

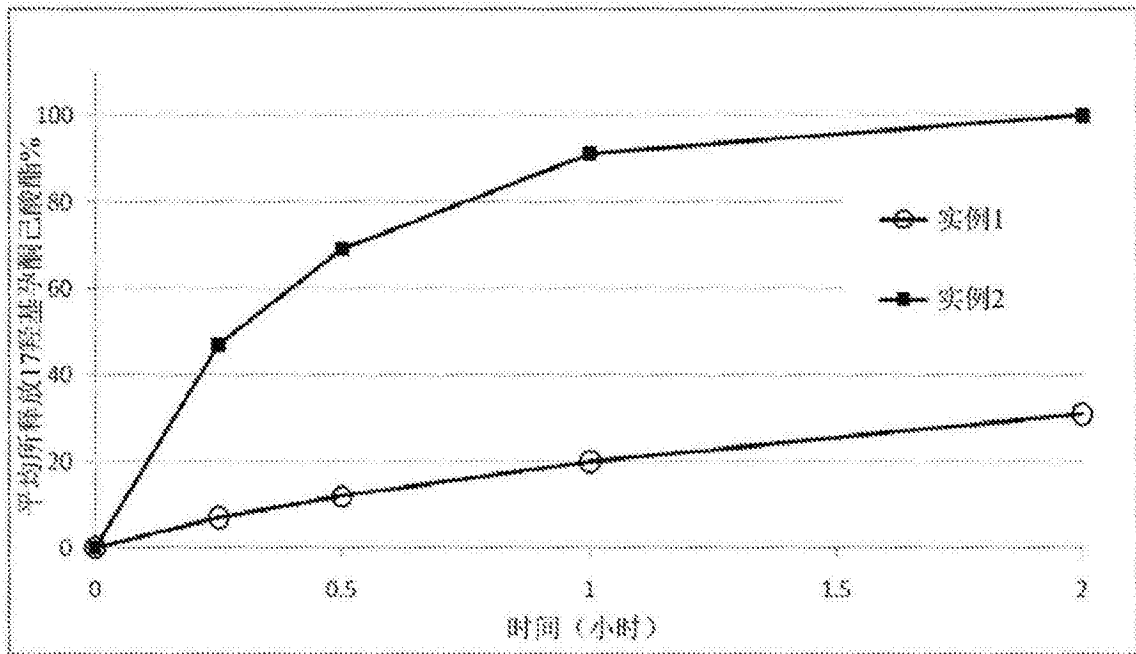


图1

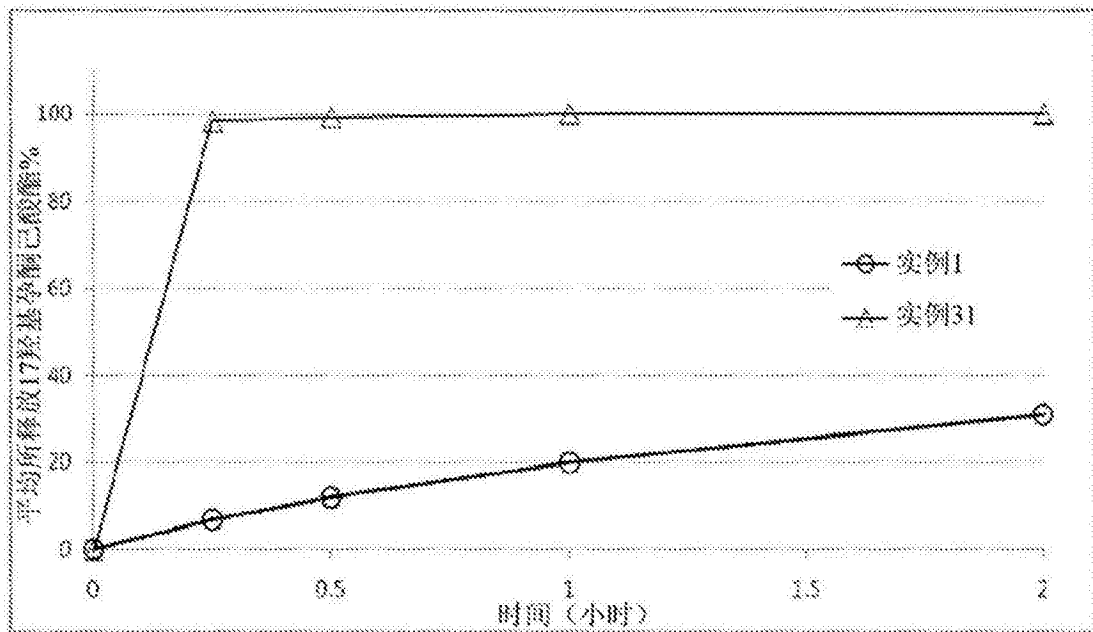


图2

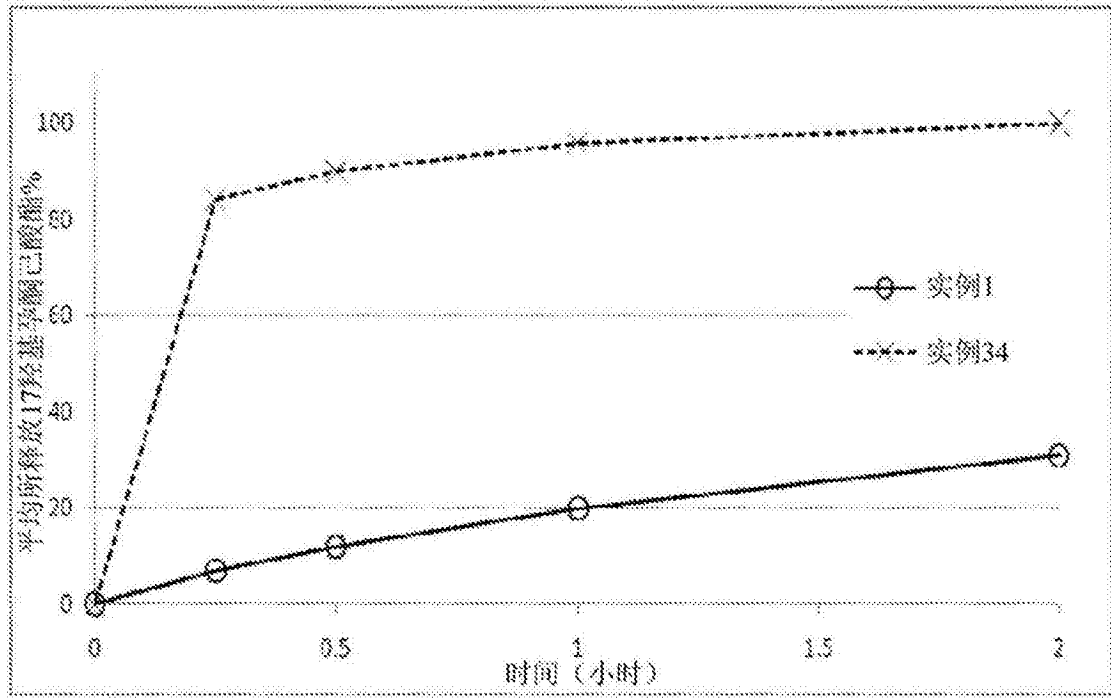
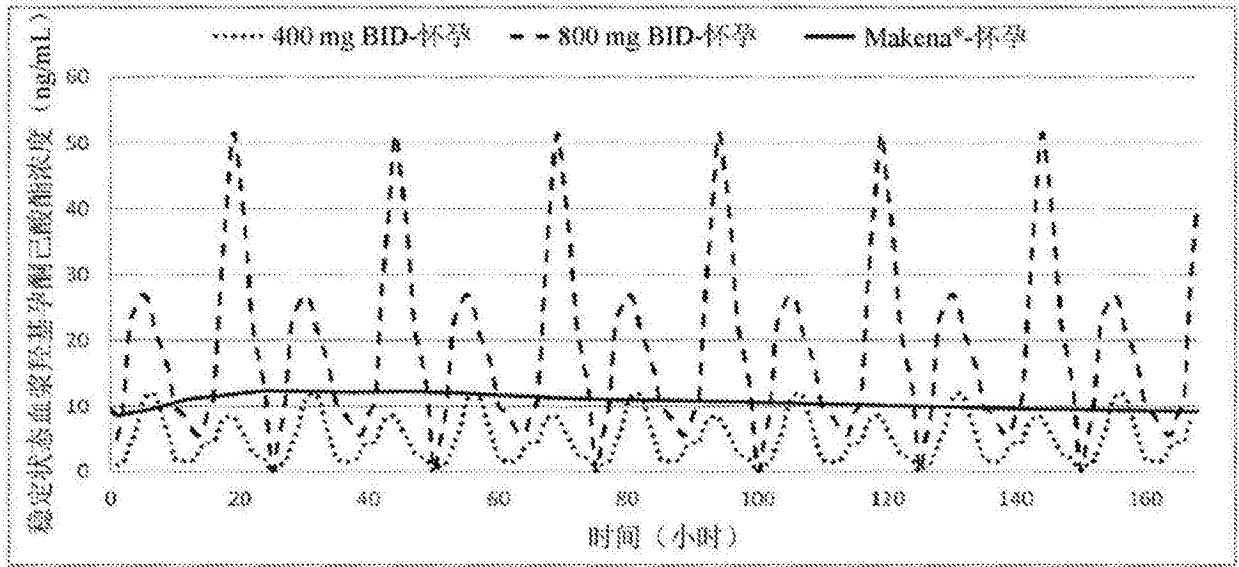
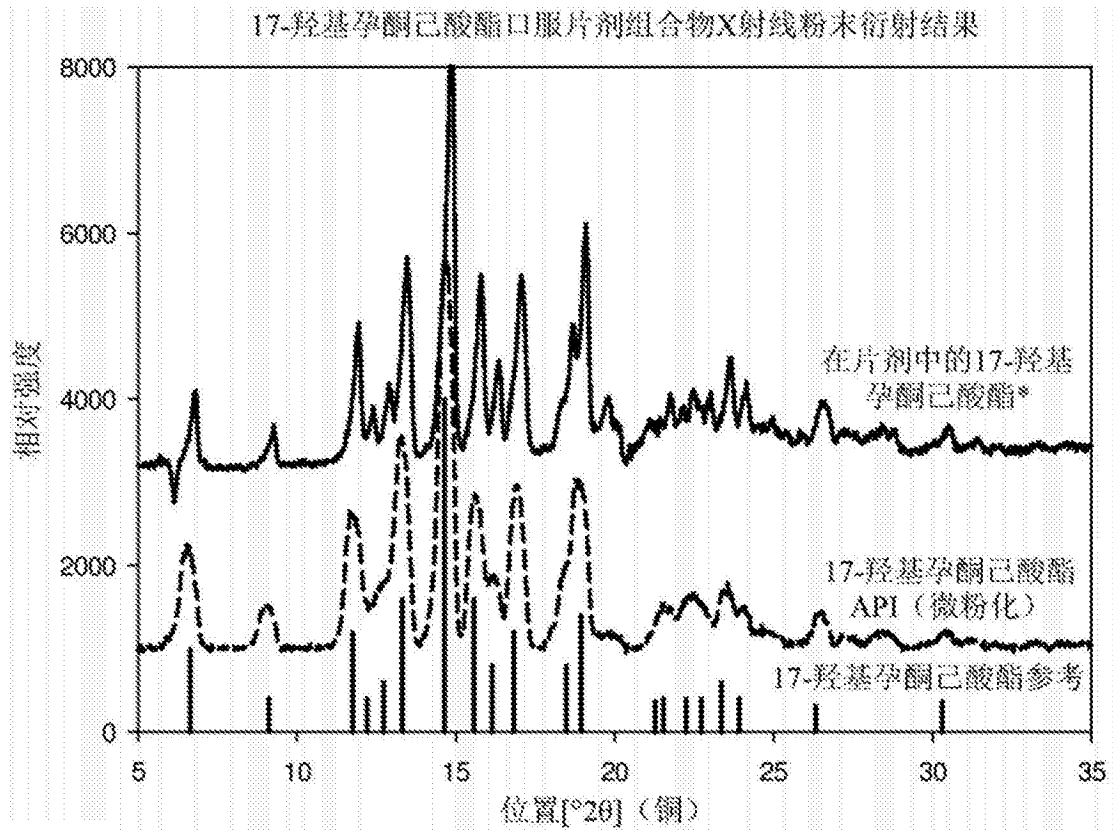


图3



对于400 mg BID、800 mg BID和每周IM注射 (Makena) 单次剂量的稳定状态药物代谢动力学曲线 (几何平均血浆17-羟基孕酮己酸酯浓度)。

图4



对于在最终片剂产品17-羟基孕酮己酸酯API中17-羟基孕酮己酸酯组分和参考的X射线粉末衍射谱图的比较。

*通过从最终片剂产品X射线粉末衍射谱图减去安慰剂X射线粉末衍射谱图获得。

图5