



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108601736 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201780010451.5

拉马钱德兰·提鲁科特

(22)申请日 2017.01.09

维兰·高达·卡达吉

纳塔拉詹·文卡特桑

(30)优先权数据

62/276,452 2016.01.08 US

62/394,576 2016.09.14 US

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 顾晋伟

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.08.08

(51)Int. Cl.

A61K 9/127(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/012739 2017.01.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/120592 EN 2017.07.13

(71)申请人 健康科学西部大学

地址 美国加利福尼亚州

申请人 泰索克斯制药有限责任公司

(72)发明人 古鲁·贝塔格里

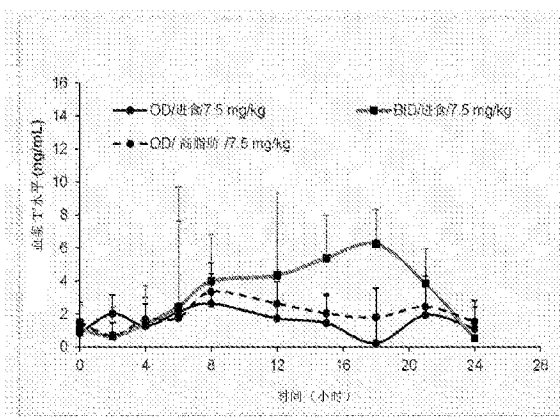
权利要求书1页 说明书22页 附图16页

(54)发明名称

前体脂质体十一酸睾酮制剂

(57)摘要

公开了新的十一酸睾酮(TU)制剂,其中TU并入到TU和二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)的前体脂质体粉末分散体中。本发明的前体脂质体粉末分散体也可与可药用赋形剂组合,并且并入到可用于睾酮替代治疗的肠溶包衣经口剂型中。



1. 前体脂质体粉末分散体,其包含:
 - (a) 十一酸睾酮(TU), 以及
 - (b) 二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC),其中所述(TU)和(DSPC)以(1.0:1.0)至(1.0:4.0)的(a):(b)的重量/重量(w/w)比例存在于所述分散体中。
2. 根据权利要求1所述的前体脂质体粉末分散体,其中所述w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)。
3. 经口剂型,其包含根据权利要求1至2中任一项所述的前体脂质体粉末分散体。
4. 根据权利要求3所述的经口剂型,其另外包含至少一种可药用赋形剂。
5. 根据权利要求4所述的经口剂型,其中所述至少一种可药用赋形剂是微晶纤维素或羟基乙酸淀粉钠或二者。
6. 根据权利要求5所述的经口剂型,其包含微晶纤维素,其中所述前体脂质体粉末分散体和微晶纤维素以(1.0:1.00)至(1.0:3.0)或其间任意比例的w/w比例存在。
7. 根据权利要求5所述的经口剂型,其包含羟基乙酸淀粉钠,其中所述前体脂质体粉末分散体和羟基乙酸淀粉钠以(1.0:0.050)至(1.0:0.80)或其间任意比例的w/w比例存在。
8. 根据权利要求5所述的经口剂型,其包含微晶纤维素和羟基乙酸淀粉钠,其中所述前体脂质体粉末分散体和微晶纤维素以(1.0:1.06)的w/w比例存在,并且其中所述前体脂质体粉末分散体和羟基乙酸淀粉钠以(1.0:0.064)至(1.0:1.10)的w/w比例存在。
9. 根据权利要求3至8中任一项所述的经口剂型,其中所述剂型是胶囊剂。
10. 根据权利要求9所述的经口剂型,其中所述胶囊剂包被有肠溶包衣组合物。
11. 根据权利要求10所述的经口剂型,其中所述包衣组合物包含甲基丙烯酸共聚物。
12. 用于对此需要的个体进行睾酮替代治疗(TRT)的方法,其包括:

施用根据权利要求3至11中任一项所述的经口剂型,其中所述剂型的临床效果不受食物影响。
13. 根据权利要求12所述的TRT方法,其用于治疗由以下的结果引起的低睾酮水平:睾丸的损伤、感染、损失;化学治疗;放射治疗;遗传异常;血色素沉着病;垂体腺的功能障碍;炎性疾病;药物副作用;慢性肾衰竭;肝硬化;应激;酒精中毒;肥胖;卡尔曼综合征;男性性腺功能减退症或睾酮缺乏综合征(TDS)。
14. 根据权利要求12或13所述的TRT方法,其中所述有此需要的个体的治疗前血清睾酮浓度小于300ng/dL。

前体脂质体十一酸睾酮制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年1月08日提交的美国临时申请No.62/276,452和于2016年9月14日提交的美国临时申请No.62/394,576的优先权。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于改善的十一酸睾酮递送的前体脂质体粉末分散体制剂 (proliposomal powder dispersion formulation) 和经口剂型。

背景技术

[0004] 睾酮替代治疗 (testosterone replacement therapy, TRT) 的目的是将血浆睾酮水平恢复至正常范围并缓解提示激素缺乏的症状, 或者对于一些个体而言, 更具雄性的外观和特征。这可通过多种方式实现, 但是方便的TRT形式依赖于十一酸睾酮 (testosterone undecanoate, TU) 的经口施用。然而, 目前市售的TU经口剂型的性能差别显著, 这取决于个体相对于进餐时间何时摄入该剂型。参见Yin等。下面描述的发明克服了对经口TU施用的长期的饮食依赖性障碍。以下描述表明, 可将TU并入到干燥的自由流动粉末中, 其将形成可容易吸收的脂质体包封TU。此外, 由于前体脂质体制剂是干燥的粉末, 与脂质体的液体混悬剂不同, 其可并入到包被有延迟释放包衣 (例如, 肠溶包衣) 的经口剂型中, 这将保护该制剂直至其到达小肠的不利性较低的水性环境, 在此可发生前体脂质体粉末分散体的水合, 从而促使形成将TU递送至肠上皮的脂质体。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明涉及前体脂质体制剂的组合物, 其包含十一酸睾酮 (TU) 和二硬脂酰磷脂酰胆碱 (distearoyl phosphatidylcholine, DSPC) 的前体脂质体粉末分散体。这些粉末分散体可并入到经口剂型中, 其用于以最小的食物影响干扰递送有效剂量的TU, 并且因此可用于治疗以睾酮缺乏为特征性疾病、障碍或病症。

[0007] 本发明的前体脂质体粉末分散体的特征在于包含特定重量/重量 (w/w) 比例的TU和DSPC, 所述比与TU释放和生物利用度的显著改善相关。更具体地, (TU) 和 (DSPC) 分别以 (1.0:1.0) 至 (1.0:4.0) 的 (a):(b) 的w/w比例存在于分散体中。

[0008] 本发明经口剂型的前体脂质体粉末分散体包含相当于每天60至729mg睾酮的治疗剂量 (人当量剂量) 的TU剂量, 并且是具有延迟释放包衣的胶囊剂的形式。本发明的经包衣经口剂型可用于使遭受低内源性睾酮水平的个体的血浆睾酮浓度达到正常生理浓度。

[0009] 附图简述

[0010] 图1示出了以下TU制剂的溶出数据: TU1-044 (未经包衣、未经包封、未经配制的TU); TU1-076 (经包衣、经包封、未经配制的TU); TU1-040 (经包衣、经包封的TU: DSPC: Cho1 (1:0.9:0.1)); TU1-061c (经包衣、经包封的TU: DSPC: Cho1: TPGS (1:0.9:0.1:0.05)); TU1-061a (经包衣、经包封的TU: DSPC: Cho1: TPGS (1:0.9:0.1:0.2)); TU2-027 (经包衣、经包封的TU: DSPC (1:1)); TU2-028 (经包衣、经包封的TU: DSPC (1:2)); TU2-029 (经包衣、经包封的TU:

DSPC(1:4));以及TU2-030(经包衣、经包封的TU:90HH(1:1))。

[0011] 图2A示出了雌性比格犬(beagle dog)在置于禁食和进食条件下在第1天和第7天在经口施用睾酮(T)制剂TSX-002(经包衣、经包封的T:DSPC:Chol(1:0.9:0.1))之后24小时时间中的血浆‘T’水平。T剂量=7.5mg/kg/QD。附图标记:第1天禁食,TSX-002-黑色实线和圆圈时间点标记;第7天禁食TSX-002-黑色散列线(hashed black line)和圆圈时间点标记;第1天进食,TSX-002-黑色点线(dotted black line)和三角形时间点标记;第1天禁食未经配制T-灰色实线和三角形标记时间点;第7天禁食未经配制T-浅灰色实线和方形时间点标记;第1天进食未经配制T-黑色实线和方形时间点标记;以及第7天进食未经配制T-灰色实线和十字时间点标记。

[0012] 图2B示出了雌性比格犬在置于禁食和进食条件下第1天和第7天在经口施用睾酮(T)制剂TSX-007(经包衣、经包封的T:DSPC:Chol:TPGS(1:0.9:0.1:0.2))之后24小时时间中的血浆‘T’水平。T剂量=7.5mg/kg/QD。附图标记:第1天禁食,TSX-007-黑色实线和圆圈时间点标记;第7天禁食TSX-007-黑色散列线和圆圈时间点标记;第1天进食,TSX-007-黑色点线和三角形时间点标记;第1天禁食未经配制T-灰色实线和三角形标记时间点;第7天禁食未经配制T-浅灰色实线和方形时间点标记;第1天进食未经配制T-黑色实线和方形时间点标记;以及第7天进食未经配制T-灰色实线和十字时间点标记。

[0013] 图2C示出了雌性比格犬在置于禁食和进食条件下在第1天和第7天在经口施用未经配制十一酸睾酮(TU)和TU制剂TSX-009(经包衣、经包封的(TU:DSPC:Chol:TPGS:MC(1.0:0.9:0.1:0.2:0.6)))之后24小时时间中的血浆‘T’水平。TU剂量=7.5mg/kg/QD。附图标记:第1天禁食,TSX-009-黑色实线和圆圈时间点标记;第7天禁食TSX-009-黑色散列线和圆圈时间点标记;第1天进食,TSX-009-黑色点线和三角形时间点标记;第1天禁食未经配制T-灰色实线和三角形标记时间点;第7天禁食未经配制T-浅灰色实线和方形时间点标记;第1天进食未经配制T-黑色实线和方形时间点标记;以及第7天进食未经配制T-灰色实线和十字时间点标记。

[0014] 图3A示出了雌性犬在禁食条件下经口施用7.5mg/kg/QD未经配制TU之后在第1天(n=6)和第7天(n=6)的血浆‘T’水平。

[0015] 图3B仅示出了来自图3A中所示的组的响应者在第1天(n=2)和第7天(n=3)的血浆‘T’水平。

[0016] 图3C示出了雌性犬在进食条件下经口施用7.5mg/kg/QD未经配制TU之后在第1天(n=6)和第7天(n=6)的血浆‘T’水平。

[0017] 图3D仅示出了来自图3C中所示的组的响应者在第1天(n=6)和第7天(n=5)的血浆‘T’水平。

[0018] 图4A示出了禁食雌性犬在经口施用1.875mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)、TSX-011(TU:脂质,1:2)和TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0019] 图4B仅示出了来自图4A中所示的组的响应者中的血浆‘T’水平(对于TSX-010,n=1;对于TSX-011,n=2;对于TSX-012,n=3)。

[0020] 图5A示出了禁食雌性犬在经口施用3.75mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)、TSX-011(TU:脂质,1:2)和TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水

平。

[0021] 图5B仅示出了来自图5A中所示的组的响应者中的血浆‘T’水平(对于TSX-010,n=1;对于TSX-011,n=2;对于TSX-012,n=4)。

[0022] 图6A示出了禁食雌性犬在经口施用7.5mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)、TSX-011(TU:脂质,1:2)和TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。

[0023] 图6B仅示出了来自图6A中所示的组的响应者中的血浆‘T’水平(对于TSX-010,n=1;对于TSX-011,n=3;对于TSX-012,n=2)。

[0024] 图7A示出了向进食雌性犬经口施用3.75mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)、TSX-011(TU:脂质,1:2)和TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。

[0025] 图7B仅示出了来自图7A中所示的组的响应者中的血浆‘T’水平(对于TSX-010,n=3;对于TSX-011,n=2;对于TSX-012,n=2)。

[0026] 图8A示出了向进食雌性犬经口施用3.75mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)、TSX-011(TU:脂质,1:2)和TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。

[0027] 图8B仅示出了来自图8A中所示的组的响应者中的血浆‘T’水平(对于TSX-010,n=3;对于TSX-011,n=3;对于TSX-012,n=4)。

[0028] 图9A示出了向进食雌性犬经口施用7.5mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)、TSX-011(TU:脂质,1:2)和TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。

[0029] 图9B仅示出了来自图9A中所示的组的响应者中的血浆‘T’水平(对于TSX-010,n=4;对于TSX-011,n=4;对于TSX-012,n=4)。

[0030] 图10A示出了向禁食雌性犬施用1.875、3.75和7.5mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0031] 图10B示出了向进食雌性犬TU施用1.875、3.75和7.5mg/kg/QD配制为TSX-010(TU:脂质,1:1)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0032] 图11A示出了向禁食雌性犬施用1.875、3.75和7.5mg/kg/QD配制为TSX-011(TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0033] 图11B示出了向进食雌性犬施用1.875、3.75和7.5mg/kg/QD配制为TSX-011(TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0034] 图12A示出了向禁食雌性犬经口施用1.875、3.75和7.5mg/kg/QD配制为TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0035] 图12B示出了向进食雌性犬经口施用1.875、3.75和7.5mg/kg/QD配制为TSX-012(TU:脂质,1:4)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=4/组)

[0036] 图13A示出了向禁食雄性犬经口施用7.5mg/kg/QD和BID配制为TSX-011(TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。箭头指示进食时间。(n=6/组)

[0037] 图13B示出了向进食雄性犬经口施用7.5mg/kg/QD和BID配制为TSX-011(TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=/组)

[0038] 图14A示出了在第1天和第7天在向进食雄性犬施用3.75mg/kg/BID配制为TSX-011 (TU:脂质,1:2)的TU之后24小时中的血浆‘T’水平。(n=6/组)

[0039] 图14B示出了在第7天在向进食雄性犬经口施用7.5mg/kg/BID配制为TSX-011 (TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=6/组)

[0040] 图14C示出了在第7天在向进食雄性犬经口施用11.25mg/kg/BID配制为TSX-011 (TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间过程中的血浆‘T’水平。(n=6/组)

[0041] 图14D示出了在第1天和第7天在向进食雄性犬施用3.75、7.5、11.25mg/kg/BID配制为TSX-011 (TU:脂质,1:2)的TU之后24小时时间中的血浆‘T’水平。(n=6/组)

[0042] 图14E:在第7天在用3.75、7.5、11.25mg/kg/BID配制为TSX-011 (TU:脂质,1:2)的TU对进食雄性犬进行TU处理之后的剂量比例曲线。(对于每个剂量,n=6)

[0043] 发明详述

[0044] 本发明涉及十一酸睾酮(TU)的前体脂质体制剂的组合物和包含TU的前体脂质体制剂的经口剂型,其用于以最小食物影响递送有效剂量的TU。本发明还涉及用于制备本发明的前体脂质体制剂和剂型的方法,以及本发明的制剂和剂型用于治疗以睾酮缺乏为特征的疾病、障碍或病症的方法和用途。

[0045] 前体脂质体粉末分散体的组合物

[0046] 本发明的前体脂质体制剂至少包含以与TU释放和生物利用度的显著改善相关的特定重量/重量(w/w)比例组合的TU和二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)的前体脂质体粉末分散体。更具体地,(TU)和(DSPC)分别以(1.0:1.0)至(1.0:4.0)的(a):(b)的w/w比例存在于分散体中。因此,(TU)和(DSPC)以以下(a):(b)的w/w比例存在于本发明的前体脂质体粉末分散体中:(1.0:1.10)、(1.0:1.20)、(1.0:1.30)、(1.0:1.40)、(1.0:1.50)、(1.0:1.60)、(1.0:1.70)、(1.0:1.80)、(1.0:1.90)、(1.0:2.00)、(1.0:2.10)、(1.0:2.20)、(1.0:2.30)、(1.0:2.40)、(1.0:2.50)、(1.0:2.60)、(1.0:2.70)、(1.0:2.80)、(1.0:2.90)、(1.0:3.00)、(1.0:3.10)、(1.0:3.20)、(1.0:3.30)、(1.0:3.40)、(1.0:3.50)、(1.0:3.60)、(1.0:3.70)、(1.0:3.80)、(1.0:3.90)、(1.0:4.0)或其间任意w/w比例。本发明的优选前体脂质体粉末分散体包含w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC。

[0047] 本发明的前体脂质体粉末分散体还可基本上由以下(a):(b)的w/w比例的(TU)和(DSPC)组成:(1.0:1.10)、(1.0:1.20)、(1.0:1.30)、(1.0:1.40)、(1.0:1.50)、(1.0:1.60)、(1.0:1.70)、(1.0:1.80)、(1.0:1.90)、(1.0:2.00)、(1.0:2.10)、(1.0:2.20)、(1.0:2.30)、(1.0:2.40)、(1.0:2.50)、(1.0:2.60)、(1.0:2.70)、(1.0:2.80)、(1.0:2.90)、(1.0:3.00)、(1.0:3.10)、(1.0:3.20)、(1.0:3.30)、(1.0:3.40)、(1.0:3.50)、(1.0:3.60)、(1.0:3.70)、(1.0:3.80)、(1.0:3.90)、(1.0:4.0)或其间任意w/w比例。本发明的优选前体脂质体粉末分散体基本上由w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC组成。

[0048] 本发明的前体脂质体粉末分散体还可由以下(a):(b)的w/w比例的(TU)和(DSPC)组成:(1.0:1.10)、(1.0:1.20)、(1.0:1.30)、(1.0:1.40)、(1.0:1.50)、(1.0:1.60)、(1.0:1.70)、(1.0:1.80)、(1.0:1.90)、(1.0:2.00)、(1.0:2.10)、(1.0:2.20)、(1.0:2.30)、(1.0:2.40)、(1.0:2.50)、(1.0:2.60)、(1.0:2.70)、(1.0:2.80)、(1.0:2.90)、(1.0:3.00)、(1.0:3.10)、(1.0:3.20)、(1.0:3.30)、(1.0:3.40)、(1.0:3.50)、(1.0:3.60)、(1.0:3.70)、(1.0:3.80)、(1.0:3.90)、(1.0:4.0)或其间任意w/w比例。本发明的优选前体脂质体粉末分散体

由w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC组成。

[0049] 前体脂质体粉末分散体的制备

[0050] 本发明的前体脂质体粉末分散体可通过将TU溶解在溶剂中来制备。在溶解期间可任选地施加热(例如,45至55℃)。溶剂是TU在其中溶解的任何溶剂,但优选地是水混溶性溶剂,例如乙醇;然而,溶剂通常应不包含10%或更多的水(vol/vol)。其他示例性溶剂包括甲醇、氯仿、二氯甲烷、丙酮、异丙醇和乙醚。在TU溶解(即溶液变得澄清)后,也将DSPC溶解在TU溶液中直至溶液再次变得澄清。通过任何合适的技术除去溶剂,例如通过蒸发、通过将溶液置于真空下、通过喷雾干燥、或通过使用干燥气体等来除去溶剂。持续进行溶剂除去过程,直到形成TU和DSPC分散体的干燥物料。所得粉末分散体的平均颗粒尺寸可通过研磨、使粉末通过筛网或通过任何其他合适的技术来减小。例如,前体脂质体粉末分散体中的颗粒的粉末尺寸可以是约10至200目、20至120目或40至60或60至80目。如果期望的话,可对前体脂质体粉末分散体进行进一步干燥,以除去或降低粉末中仍然存在的任何残余溶剂的量。这样的进一步干燥步骤通过使用上文中讨论的一种或更多种干燥技术或通过其他合适的干燥技术来进行。

[0051] 经口剂型

[0052] 本发明的经口剂型包含本发明的前体脂质体粉末,其包含95至1152mg TU/天的治疗剂量。通常来说,TU的治疗剂量对应于1.58倍的等效量的睾酮(即,1mg T=1.58mg TU)。

[0053] 除前体脂质体粉末之外,这样的经口剂型还可包含一种或更多种可药用赋形剂。通常来说,本发明的经口剂型中的赋形剂外部添加至前体脂质体粉末分散体。换句话说,将赋形剂与包含TU和DSPC的干燥前体脂质体粉末分散体混合。例如,本发明的经口剂型可包含与微晶纤维素或羟基乙酸淀粉钠或二者混合的本发明的前体脂质体粉末分散体。

[0054] 除前述微晶纤维素和羟基乙酸淀粉钠的实例之外,用于本发明经口剂型的其他示例性可药用赋形剂还包括:(a)填充剂或增量剂(extender),例如淀粉、乳糖(例如,乳糖一水合物)、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅胶;(b)黏合剂,例如纤维素衍生物,如微晶纤维素(例如,多种Avicel[®] PH产品如Avicel[®] PH-101和PH-102,以及Prosolv[®]产品如Prosolv[®] SMCC90和90HD)、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c)湿润剂,例如甘油;(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠(例如,Explotab[®]崩解剂)、藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐、以及碳酸钠;(e)溶解延迟剂(solution retarder),例如石蜡;(f)吸收促进剂,例如季铵化合物;(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯和硬脂酸镁;(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土;(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇和月桂基硫酸钠(sodium lauryl sulfate,SLS);(j)增塑剂;以及(k)分散剂,包括甘露糖醇(例如,Pearlitol[®] SD 2000)。

[0055] 本发明经口剂型的赋形剂与前体脂质体粉末分散体组分的w/w比例可以但不一定对其期望的TU释放特征是关键。更具体地,药代动力学(PK)参数(例如血浆睾酮浓度、曲线下面积(AUC)、最大血浆浓度(C_{max})和达到最大浓度所花费的时间量(T_{max})值)可与前体脂质体粉末分散体与赋形剂的特定w/w比例相关。例如,在本发明的经口剂型中,前体脂质体粉末分散体与微晶纤维素的w/w比例可以是(1.0:1.0)、(1.0:1.01)、(1.0:1.02)、(1.0:

1.03)、(1.0:1.04)、(1.0:1.05)、(1.0:1.06)、(1.0:1.07)、(1.0:1.08)、(1.0:1.09)、或(1.0:1.10)、(1.0:1.5)、(1.0:2.0)、(1.0:3.0)、(1.0:4.0)或其间任意比例。优选的经口剂型包含以(1.0:1.06)的w/w比例与微晶纤维素组合的w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC的前体脂质体粉末分散体。

[0056] 在本发明经口剂型的期望PK特征与前体脂质体粉末分散体与赋形剂之特定w/w比例相关的另一个实例中,在本发明的经口剂型中,前体脂质体粉末分散体与羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate,SSG)的w/w比例可以是(1.0:0.050)、(1.0:0.051)、(1.0:0.052)、(1.0:0.053)、(1.0:0.054)、(1.0:0.055)、(1.0:0.056)、(1.0:0.057)、(1.0:0.058)、(1.0:0.059)、(1.0:0.060)、(1.0:0.061)、(1.0:0.062)、(1.0:0.063)、(1.0:0.064)、(1.0:0.065)、(1.0:0.066)、(1.0:0.067)、(1.0:0.068)、(1.0:0.069)、(1.0:0.070)、(1.0:0.071)、(1.0:0.072)、(1.0:0.073)、(1.0:0.074)、(1.0:0.075)、(1.0:0.076)、(1.0:0.077)、(1.0:0.078)、(1.0:0.079)、(1.0:0.080)、(1.0:0.090)、(1.0:0.10)、(1.0:0.20)或其间任意比例。优选的经口剂型包含以(1.0:0.064)的w/w比例与SSG组合的w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC的前体脂质体粉末分散体。

[0057] 本发明的另一种优选经口剂型包含w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC的前体脂质体粉末分散体,其以1.0:1.06:0.064的分散体:微晶纤维素:SSG的w/w比例与微晶纤维素和SSG组合。本发明的另一种优选经口剂型由以下组成或任选地基本上由以下组成:w/w比例(a):(b)为(1.0:2.0)的TU和DSPC的前体脂质体粉末分散体,其以1.0:1.06:0.064的分散体:微晶纤维素:SSG的w/w比例与微晶纤维素和SSG组合。

[0058] 本发明的经口剂型包含治疗剂量或部分治疗剂量的TU,对于成人而言,其为95.9至1,580mg/天,每天60.75至1000mg 鞣酐的当量。例如,本发明的优选经口剂型可包含约(即,在10%内)95mg、120mg、190mg、380mg TU或760mg TU。

[0059] 本发明的经口剂型通常是胶囊剂。更具体地,本发明的胶囊剂剂型可以是软胶囊剂或硬胶囊剂,并且通常由动物来源的明胶或植物来源的羟丙基甲基纤维素(HPMC)制成。本发明经口剂型的胶囊剂的尺寸可以是足以包含其前体脂质体粉末分散体和赋形剂组分的任意尺寸。例如,胶囊剂可以是尺寸5、4、3、2、1、0、0E、00、000、13、12、12e1、11、10、7、或Su07。胶囊剂使用任何合适的技术填充。

[0060] 经填充的胶囊剂可包被有延迟释放包衣,也称为肠溶包衣。延迟释放包衣保护本发明的经口剂型免受胃的苛刻酸性环境,使得可延迟前体脂质体粉末分散体的释放直至剂型到达小肠。在与小肠液接触后,前体脂质体粉末分散体被水合,导致脂质体形成并通过小肠上皮或淋巴系统或二者摄取TU。本发明经口剂型的任何包衣施加至足够的厚度,使得整个包衣在低于约5的pH下不溶于胃肠液中。

[0061] 延迟释放包衣通常包含聚合物,例如具有甲基丙烯酸作为官能团的阴离子聚合物的水性分散体,如作为Eudragit[®]L30D-55(Evonik Industries)出售的产品。延迟释放包衣还可任选地包含增塑剂,例如柠檬酸三乙酯;抗黏剂,例如滑石;以及稀释剂,例如水。例如,用于对本发明经口剂型进行包衣的包衣组合物可包含约42%(wt%)的具有甲基丙烯酸作为官能团的阴离子聚合物的水性分散体;约1.25wt%的增塑剂;约6.25wt%的抗黏剂;以及约51wt%的稀释剂。对于用于本发明经口剂型的包衣组合物的另一个实例,特别是当优选大规模制备时,使用适量的基于甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的阴离子共聚物(例如

Eudragit[®]L100-55) 代替Eudragit[®]L30D-55。使用常规包衣技术(例如喷雾或锅包衣)来施加包衣。例如,可通过使用Procept[®]包衣机和Caleva[®]微型包衣器空气悬浮包衣机对胶囊剂进行包衣直至其经历10%至18%的增重来将包衣组合物施加至本发明的胶囊剂。

[0062] 睾酮替代治疗

[0063] 本发明的前体脂质体粉末分散体和经口剂型可用于睾酮替代治疗(TRT)。低内源性睾酮是用于描述亚生理睾酮水平的另一术语,其通常被认为是小于300ng/dL的血浆睾酮浓度。低内源性睾酮水平可由以下的结果引起:睾丸的损伤、感染、损失;化学治疗;放射治疗;遗传异常;血色素沉着病;垂体腺的功能障碍;炎性疾病;药物副作用;慢性肾衰竭;肝硬化;应激;酒精中毒;肥胖;卡尔曼综合征(Kallman's syndrome);特发性促性腺激素缺乏症;克兰费尔特综合征(Klinefelter's syndrome);由肿瘤引起的垂体下丘脑损伤;骨质疏松症;糖尿病;慢性心力衰竭;化学治疗;血色素沉着病;硬化;肾衰竭;AIDS;结节病;卡尔曼综合征;雄激素受体缺陷;5- α 还原酶缺乏症;强直性肌营养不良;隐睾症;腮腺炎性睾丸炎;衰老;可生育无睾综合症(fertile eunuch syndrome)和垂体障碍。

[0064] 可用本发明的前体脂质体粉末制剂或经口剂型治疗的另一种病症是男性性腺功能减退症或睾酮缺乏综合征(testosterone deficiency syndrome, TDS),其由睾丸无法产生足够的雄激素引起。患者具有与例如疲劳、勃起功能障碍和身体组成变化的临床症状组合的低循环睾酮。原因可以是原发性的(遗传异常、克兰费尔特综合征)或继发性的(下丘脑或垂体的缺陷),但通常表现出相同的症状。在较年长患者中,年长男性雄激素缺乏(androgen deficiency of the aging male, ADAM)是继发性性腺功能减退症的重要原因,因为40岁以后睾酮水平逐渐下降。性腺功能减退症患者不仅在性功能和身体组成方面有改变,而且在认知和代谢方面也有改变。无论病因如何,具有症状并且实验室值具有临床上显著改变的性腺功能减退症患者是进行治疗的候选者。

[0065] 本发明经口剂型的施用可用于在禁食或进食条件下施用之后5个小时内将个体的血浆睾酮浓度提高至300ng/dL至1050ng/dL(包括400ng/dL至950ng/dL、500ng/dL至950ng/dL和600ng/dL至950ng/dL)。用于成人TRT的本发明经口剂型的每日TU施用剂量可以是96至1,580mg/天,其是约60.75至1000mg睾酮/天的当量。用于成人TRT的本发明经口剂型的优选每日TU施用剂量为约95mg/60kg体重、约192mg/60kg体重、约384mg/60kg体重、约768mg/60kg体重、或约1,152mg/60kg体重。

[0066] 在某些情况下,适合于将本发明的经口剂型与另外的治疗剂一起施用。当采用这样的组合治疗时,另外的治疗剂可单独施用,并且通过不同途径施用。另外的治疗剂可并行施用(例如,同时、基本上同时或在相同的治疗方案内)或依次施用,这取决于疾病的性质、患者的状况和所用化合物的实际选择。

[0067] 药盒/制品

[0068] 本发明的前体脂质体粉末分散体和经口剂型可作为药盒的一部分或随制品包含在内。药盒可包含载体、包装或容器,其任选地被区室化以容纳包含在本发明前体脂质体粉末分散体或经口剂型中的一个或更多个剂量的TU。本文中提供的药盒包含包装材料。药用包装材料的一些实例包括条带包装、泡罩包装、瓶、管、袋、容器、瓶、以及适用于所选制剂以及预期施用和治疗模式的任何包装材料。

实施例

[0069] 实施例1. 十一酸睾酮未经包衣、无脂质对照制剂TU1-044。为了制备TU1-044,称量95mg购自Pfizer Inc.,Kalamazoo,MI的十一酸睾酮(TU)并人工填充到未经包衣的尺寸1 Vcaps[®]Plus胶囊中。

[0070] 实施例2. 十一酸睾酮经肠溶包衣、无脂质对照制剂TU1-076。为了制备TU1-076,称量95mg购自Pfizer Inc.,Kalamazoo,MI的十一酸睾酮(TU)并人工填充到未经包衣的尺寸1 Vcaps[®]Plus胶囊中。向经填充的胶囊包被甲基丙烯酸共聚物NF,C型(Eudragit[®]L 30D-55)。Vcaps[®]Plus胶囊包含美国药典(United States Pharmacopeia,USP)级羟丙基甲基纤维素和水。

[0071] 实施例3. 十一酸睾酮+DSPC+胆固醇(1.0:0.9:0.1)制剂TU1-040。为了制备TU1-040,将TU(3.95g)在45至55℃下溶解于19mL EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)(3.55g)和胆固醇(0.395g),并将混合物在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热直至形成经干燥物料。使经干燥物料通过60号筛。将经干燥且经筛分的粉末填充到未经包衣的尺寸“0” Vcaps[®]Plus胶囊中。

[0072] 实施例4. 十一酸睾酮+DSPC+胆固醇+TPGS(1.0:0.9:0.1:0.05)制剂TU1-061c。为了制备TU1-061c,将TU(1.9g)在45至55℃下溶解于6.75mL EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(1.710g)和胆固醇(0.190g),并在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。将维生素E TPGS(95mg)分散到单独的碗中,并通过基于(1.2g TPGS/4mL EtOH)的比例将其混合在EtOH(约0.3mL)中而溶解。向TPGS溶液添加微晶纤维素(0.190mg)(Avicel[®]PH 102)和0.2mL乙醇,并混合而形成浆料。将TPGS/微纤维素浆料添加至TU/DSPC/胆固醇(Chol)溶液中,并将该组合在45至55℃下在真空下混合,直至整个浆料变成一个团聚体物料或数个大物料,然后将其分解成较小的团聚体并在真空下进行持续干燥。移出经干燥物料,并通过装配有60号筛网筛的磨机。使难以通过该筛网的经干燥物料块通过较大的筛网,然后使其通过较小的筛网。将经研磨的干燥物料填充到尺寸“00” Vcaps[®]Plus胶囊中。

[0073] 实施例5. 十一酸睾酮+DSPC+胆固醇+TPGS(1.0:0.9:0.1:0.2)制剂TU1-061a。为了制备TU1-061a,将TU(1.9g)在45至55℃下溶解于6.75mL的EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(1.710g)和胆固醇(0.190g),并在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。将维生素E TPGS(0.380g)分散到单独的碗中,并基于(1.2g TPGS/4mLEtOH)的比例将其溶解于EtOH(1.26mL)中。添加微晶纤维素(0.760g)(Avicel[®]PH 102)和0.8mL EtOH以形成浆料。将TPGS/微纤维素浆料添加至TU/DSPC/Chol溶液,并将该组合在45至55℃下在真空下混合,直到浆料变成团聚体物料或数个大物料,然后将其分解成较小的团聚体并在真空下进行持续干燥。移出经干燥物料,并通过装配有60号筛网筛的磨机。使难以通过该筛网的经干燥物料块通过较大的筛网,然后使其通过较小的筛网。将经研磨的干燥物料填充到尺寸“00” Vcaps[®]Plus胶囊中。

[0074] 实施例6. 十一酸睾酮+DSPC(1.0:1.0)制剂TU1-027。为了制备TU1-027,将TU

(11.875g)在45至55℃下溶解于40ml EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(11.875g),并将混合物在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热,直至形成干燥物料,然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末。向干燥粉末添加微晶纤维素(71.80g)(Avicel[®]PH 102)和羟基乙酸淀粉钠(2.9g)(Explotab[®]),并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1”Vcaps[®]Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊,并用Eudragit[®]L 30D-55对胶囊进行包衣。

[0075] 实施例7.十一酸睾酮+DSPC(1.0:2.0)制剂TU1-028。为了制备TU1-028,将TU(11.875g)在45至55℃下溶解于40mL EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(23.75g),并将混合物在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热,直至形成干燥物料,然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末。向干燥粉末添加微晶纤维素(63.38g)(Avicel[®]PH 102)和羟基乙酸淀粉钠(3.01g)(Explotab[®]),并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1”Vcaps[®]Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊,并用Eudragit[®]L 30D-55对胶囊进行包衣。

[0076] 实施例8.十一酸睾酮+DSPC(1.0:4.0)制剂TU1-029。为了制备TU1-029,将TU(11.875g)在45至55℃下溶解于40mL EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(47.5g),并将混合物在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热,直至形成干燥物料,然后将其研磨并通过60号筛筛分以获得干燥粉末。向干燥粉末添加微晶纤维素(37.80g)(Avicel[®]PH 102)和羟基乙酸淀粉钠(2.96g)(Explotab[®]),并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1”Vcaps[®]Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊,并用Eudragit[®]L 30D-55对胶囊进行包衣。

[0077] 实施例9.十一酸睾酮+90H(1.0:1.0)制/剂TU1-030。为了制备TU1-030,将TU(23.8g)在45至55℃下溶解于40mL EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加氢化磷脂酰胆碱90H(23.8g)(购自Lipoid,LLC),并将混合物在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热,直至形成干燥物料,将其研磨并通过60号筛筛分以获得干燥粉末物料。向干燥粉末添加微晶纤维素(66.82g)(Avicel[®]PH 102)和羟基乙酸淀粉钠(2.76g)(Explotab[®]),并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1”Vcaps[®]Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊,并用Eudragit[®]L 30D-55对胶囊进行包衣。

[0078] 实施例10.前体脂质体TU制剂在不同介质中的溶出。对实施例1至9中描述的对照和前体脂质体制剂进行溶出研究。除单纯TU对照制剂之外,通过将含有100mg TU的胶囊剂形式的制剂添加750mL溶出介质中获得每种制剂的溶出数据。这些数据总结在表1和图1中。

[0079] 溶出方法涉及两个测试阶段:酸阶段和缓冲液阶段。在酸阶段,在750mL的0.1N HCl中进行溶出,并在 37 ± 0.5 ℃下维持2小时。两小时后,取出样品等分试样用于缓冲液阶段。在0.1N HCl中溶出2小时之后从溶出装置中取出胶囊。向相同的酸介质中添加250ml含有1%w/v SLS的0.2M磷酸三钠(对于TU1-044而言,在溶出介质中不包含SLS)。合并介质中

SLS的终浓度为0.25%w/v。用2N HCl或2N NaOH将介质的pH调节为6.80。对照制剂TU1-044的溶出数据不包含SLS。溶出研究在缓冲液阶段中进行4小时,并以定期时间间隔取出样品等分试样。使用合适的分析技术分析样品。

[0080] HPLC方法用于分析溶出样品。使用梯度方法进行HPLC分析。流动相如下由水和乙腈组成:在0分钟时,(90%水+10%乙腈);在2分钟时,(4%水+96%乙腈);以及在15分钟时(4%水+96%乙腈)。在C18;150×4.6mm(5 μ m)(Ace)柱上实现分离。流动相流量设定为1.4mL/分钟。同时柱温维持在40 $^{\circ}$ C。总运行时间为15分钟,进样体积为35 μ l。使用UV检测器在243nm的吸光度最大值下检测睾酮。实测睾酮的保留时间为约10分钟。该方法能够分辨十一酸睾酮和所有其他赋形剂。

[0081] 表1

[0082]

制剂	组成	%释放的TU剂量(以分钟计的时间)					
		15	30	45	60	120	240
TU1-044	未经配制 TU (95 mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TU1-076	未经配制TU的经肠溶包衣胶囊剂(95 mg)	0.00	20.51	44.29	58.08	71.15	86.54
TU1-040	T : DSPC : Chol (1:0.9:0.1)	18.46	69.32	85.93	91.7	98.26	98.84
TU1-061 c	TU : DSPC : Chol (1 : 0.9 : 0.1) + TPGS (5%重量的TU)	3.71	18.73	43.69	55.18	65.25	83.41
TU1-061a	TU : DSPC : Chol (1 : 0.9 : 0.1) + TPGS (20%重量的TU)	2.21	13.14	41.25	57.27	72.10	93.96
TU2-027	TU : DSPC (1:1)	0.00	26.61	58.43	81.78	93.27	94.35

[0083]

TU2-028	TU : DSPC (1:2)	29.20	29.20	66.78	87.34	92.26	93.19
TU2-029	TU : DSPC (1:4)	0.00	6.54	46.12	72.16	87.64	88.66
TU2-030	TU : 90 H H (1:1)	0.97	60.59	78.82	88.05	96.99	99.56

[0084] 实施例11.TSX-002(天然T:脂质)、TSX-007(天然T:脂质:TPGS(20%w/w的T))和TSX-009(TU:脂质:TPGS(20%w/w的T))的体内pK数据。在禁食或进食条件下向雌性比格犬经口施用TSX-002、TSX-007和TSX-009制剂。禁食条件意指将动物禁食过夜,在第二天早晨进行给药,并且在给药之后2小时给予食物。允许动物再获取食物两小时,并且监测它们是否食用食物。进食条件是指将动物禁食过夜,在第二天早晨进行给药,并且在给药之后15分钟给予食物。允许动物再获取食物两小时,并且监测它们是否食用食物。在0、0.5、1、2、3、4、6、8、12和24小时时获取血液样品。施用的TU剂量为7.5mg/kg(TU/体重)。在第1天和第7天分析血浆样品。基于TSX-002、TSX-007和TSX-009的数据分别报告于图2A-2C中。禁食和进食条件下第1天和第7天处理的药代动力学数据对于未经配制T报告于表2中;未经配制TU报告于表3中;TSX-002(T:脂质)报告于表4中;TSX-007(天然T:脂质:TPGS(20%w/w的T))报告于表5中;并且TSX-009(TU:脂质:TPGS(20%w/w的T))报告于表6中。

[0085] 表2. 未经配制T的PK数据。

[0086]

参数	(T) 第1天 禁食 (n = 6)	(T) 第7天 禁食 (n = 6)	(T) 第1天 进食 (n = 6)	(T) 第7天 进食 (n = 6)
Av. C _{max} (ng/mL)	6.39 ± 2.47	2.70 ± 0.78	9.85 ± 5.80	13.01 ± 13.60
Av. T _{max} (h)	2.17 ± 0.98	2.50 ± 1.22	3.67 ± 2.58	3.5 ± 4.42
Av. AUC (ng.h/mL)	28.70 ± 9.44	11.21 ± 3.28	36.84 ± 19.44	43 ± 43.91

[0087] 表3. 未经配制TU的PK数据。

[0088]

参数	(TU) 第1天 禁食 (n = 6)	(TU) 第7天 禁食 (n = 6)	(TU) 第1天 进食 (n = 6)	(TU) 第7天 进食 (n = 6)
Av. C _{max} (ng/mL)	2.34 ± 3.94	4.38 ± 5.12	33.83 ± 5.06	5.37 ± 3.78
Av. T _{max} (h)	6.50 ± 4.43	8.0 ± 5.66	4.0 ± 1.55	4.17 ± 3.25
Av. AUC (ng.h/mL)	16.63 ± 27.15	30.88 ± 35.98	108.41 ± 42.73	20.50 ± 16.59

[0089] 表4. TSX-002PK数据。

[0090]

参数	(TSX-002) 第1天 禁食 (n = 12)	(TSX-002) 第7天 禁食 (n = 12)	(TSX-002) 第1天 进食 (n = 4)
Av. C _{max} (ng/mL)	5.92 ± 2.18	5.13 ± 2.35	10.63 ± 3.68
Av. T _{max} (h)	2.92 ± 1.37	2.33 ± 0.65	4.25 ± 1.26
Av. AUC (ng.h/mL)	22.63 ± 7.96	16.62 ± 5.63	30.0 ± 3.76

[0091] 表5. TSX-007PK数据。

[0092]

参数	(TSX-007) 第1天 禁食 (n = 12)	(TSX-007) 第7天 禁食 (n = 12)	(TSX-007) 第1天 进食 (n = 4)
Av. C _{max} (ng/mL)	4.06 ± 1.87	4.16 ± 1.55	11.81 ± 6.16
Av. T _{max} (h)	2.54 ± 3.06	3.75 ± 3.31	3.25 ± 0.96
Av. AUC (ng.h/mL)	20.77 ± 1.82	17.30 ± 14.48	38.22 ± 15.67

[0093] 表6. TSX-009PK数据。

[0094]

参数	(TSX-009) 第1天 禁食 (n = 12)	(TSX-009) 第7天 禁食 (n = 12)	(TSX-009) 第1天 进食 (n = 4)
Av. C _{max} (ng/mL)	1.71 ± 2.74	5.30 ± 6.00	8.39 ± 7.44
Av. T _{max} (h)	4.67 ± 5.68	5.92 ± 5.79	4.25 ± 3.50
Av. AUC (ng.h/mL)	12.39 ± 22.34	37.84 ± 46.50	37.86 ± 30.46

[0095] 实施例12. 十一酸睾酮+DSPC+Chol.+TPGS+微晶纤维素(1.0:0.9:0.1:0.2:0.6)包衣剂型TSX-009。为了制备TSX-009,将TU(23.75g)在45至55℃下溶解于100mL EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(21.3375g)和胆固醇(2.375),并将混合物在45至55℃下继续混合,直至形成澄清溶液。将TPGS(4.75g)单独溶解于60ml EtOH中。向TPGS溶液添加Avicel® pH 102(14.25g)并分散在另外的90mL EtOH中以形成浆料。将该浆料转移至含有TU、DSPC和胆固醇溶液的圆底瓶中。在真空下继续混合和加热,直至形成干燥物料,

然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末物料。向干燥粉末添加另外的微晶纤维素(113.87g) (Avicel[®]PH 102) 和羟基乙酸淀粉钠(Explotab[®]), 并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“0” Vcaps[®] Plus胶囊中至胶囊填充重量为303.75mg/胶囊, 并用Eudragit[®] L 30D-55对胶囊进行包衣。表7包含含有95mg剂量的TU (相当于60mg T的剂量)的TSX-009制剂的分子量/胶囊。

[0096] 表7.TSX-009的组成。

[0097]

包封的制剂组分	组成		功能
	mg/ 胶囊	wt %	
十一酸睾酮	95.0	31.27	活性成分
DSPC	85.5	28.14	磷脂
胆固醇	9.5	3.12	稳定剂
维生素 E TPGS	19	6.25	抗氧化剂/吸收促进剂
微晶纤维素NF (在基质制备阶段期间添加)	57	18.75	填充剂
微晶纤维素NF (在包封前共混阶段期间添加)	28.75	9.46	崩解剂
羟基乙酸淀粉钠NF	9.0	3.0	崩解剂
包封组分的总量	303.75	100	
胶囊壳			
尺寸0 Vcaps [®] Plus 胶囊	1 个胶囊	----	包封
肠溶衣组合物 (量可以是近似的。)			
甲基丙烯酸共聚物NF, C型	34.4	62.5	包衣剂
柠檬酸三乙酯NF	3.5	6.3	增塑剂
滑石, USP	17.2	31.3	助流剂
纯化水, USP (Evaporates)		----	溶剂
包衣组分的总量	55.1	100	

[0098] 实施例13.以(分散体:微晶纤维素)之比例为1:3.12的比例与微晶纤维素混合的十一酸睾酮+DSPC(1.0:1.0), 经包衣剂型TSX-010, 用于雌性犬研究。为了制备TSX-010, 将TU(11.875g) 在45℃至55℃下溶解于40mL EtOH中, 并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(11.875g), 并将混合物在45至55℃下继续混合, 直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热, 直至形成干燥物料, 然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末物料。向干燥粉末添加微晶纤维素(37.80g) (Avicel[®]PH 102) 和3.01g羟基乙酸淀粉钠(Explotab[®]), 并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1” Vcaps[®] Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊, 并用Eudragit[®] L 30D-55对胶囊进行包衣。表8包含含有23.8mg剂量的TU (相当于15mgT的剂量)的TSX-010制剂的分子量/胶囊。

[0099] 表8.TSX-010

[0100]

包封的制剂组分	组成		功能
	mg/胶囊	wt %	
十一酸睾酮	23.8	11.75	活性成分
DSPC	23.8	11.75	磷脂
微晶纤维素NF	148.9	73.51	填充剂
羟基乙酸淀粉钠NF	6.0	3.0	崩解剂
包封组分的总量	202.5	100	
胶囊壳			
尺寸0 Vcaps® Plus 胶囊	1 个胶囊	----	包封
肠溶衣组合物 (量可以是近似的。)			
甲基丙烯酸共聚物NF, C型	34.4	62.5	包衣剂
柠檬酸三乙酯NF	3.5	6.3	增塑剂
滑石, USP	17.2	31.3	助流剂
纯化水, USP (Evaporates)		----	溶剂
包衣组分的总量	55.1	100	

[0101] 实施例14.以(分散体:微晶纤维素)之比例为1:1.74的比例与微晶纤维素混合的十一酸睾酮+DSPC(1.0:2.0),经包衣剂型TSX-011,用于雌性犬研究。为了制备TSX-011,将TU(11.875g)在45至55°C下溶解于60ml EtOH中,并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(23.99g),并将混合物在45至55°C下继续混合,直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热,直至形成干燥物料,然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末物料。向干燥粉末添加微晶纤维素(63.38g)(Avicel®PH102)和羟基乙酸淀粉钠(Explotab®),并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1”Vcaps®Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊,并用Eudragit®L 30D-55对胶囊进行包衣。表9包含含有47.6mg剂量的TU(相当于15mg T的剂量)的TSX-011制剂的分子量/胶囊。

[0102] 表9. TSX-011制剂

[0103]

包封的制剂组分	组成		功能
	mg/ 胶囊	wt %	
十一酸睾酮	23.8	11.7	活性成分
DSPC	47.6	23.5	磷脂
微晶纤维素NF	124.93	61.7	填充剂
羟基乙酸淀粉钠NF	6.07	3.0	崩解剂
包封组分的总量	202.5	100	
胶囊壳			
尺寸0 Vcaps® Plus 胶囊	1个胶囊	----	包封
肠溶衣组合物 (量可以是近似的)			
甲基丙烯酸共聚物NF, C型	34.4	62.5	包衣剂
柠檬酸三乙酯NF	3.5	6.3	增塑剂
滑石, USP	17.2	31.3	助流剂
纯化水, USP (Evaporates)		----	溶剂
包衣组分的总量	55.1	100	

[0104] 实施例15. 以1:0.65的TU:MC比例与微晶纤维素混合的十一酸睾酮+DSPC(1.0:4.0), 经包衣剂型TSX-012。为了制备TSX-012, 将TU(11.875g) 在45至55°C下溶解于120mL EtOH中, 并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(147.5g), 并将混合物在45至55°C下继续混合, 直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热, 直至形成干燥物料, 然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末物料。向干燥粉末添加微晶纤维素(33.39g) (Avicel® PH 102) 和2.96g羟基乙酸淀粉钠(Explotab®), 并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“1” Vcaps® Plus胶囊中至胶囊填充重量为202.5mg/胶囊, 并用Eudragit® L 30D-55对胶囊进行包衣。表10包含含有23.8mg剂量的TU(相当于15mg T的剂量)的TSX-011制剂的分子量/胶囊。

[0105] 表10. TSX-012的组成。

[0106]

包封的制剂组分	组成		功能
	mg/ 胶囊	wt %	
十一酸睾酮	23.8	11.75	活性成分
DSPC	95.2	47.01	磷脂
微晶纤维素NF	77.425	38.23	填充剂

[0107]

羟乙淀粉钠NF	6.07	3.00	崩解剂
包封组分的总量	202.5	100	
胶囊壳			
尺寸 0 Vcaps® Plus 胶囊	1个胶囊	----	包封
肠溶衣组合物 (量可以是近似的)			
甲基丙烯酸共聚物NF, C型	34.4	62.5	包衣剂
柠檬酸三乙酯NF	3.5	6.3	增塑剂
滑石, USP	17.2	31.3	助流剂
纯化水, USP (Evaporates)		----	溶剂
包衣组分的总量	55.1	100	

[0108] 实施例16. 施用TSX-010 (TU:脂质, 1:1)、TSX-011 (TU:脂质, 1:2) 和TSX-012 (TU:脂质, 1:4) 后的血浆睾酮浓度。未经配制TU、TSX-010、TSX-011和TSX-012制剂在禁食或进食条件下经口施用。禁食条件意指将动物禁食过夜, 在第二天早晨进行给药, 并且在给药之后2小时给予食物。允许动物再获取食物两小时, 并且监测它们是否食用食物。进食条件意指将动物禁食过夜, 在第二天早晨进行给药, 并且在给药后15分钟给予食物。允许动物再获取食物两小时, 并且监测它们是否食用食物。对于未经配制TU, 在进食和禁食条件下都在0、0.5、1、2、3、4、6、8、12和24小时时通过对颈静脉进行静脉穿刺获取血液样品。对于TU制剂如TSX-010、TSX-011、TSX-012, 在雌性比格犬中在禁食条件下在0、4、6、8、10、12、14、16、18和24小时时并且在进食条件下在0、1、2、4、6、8、10、12、16和24小时时通过对颈静脉进行静脉穿刺获取血液样品。施用的TU剂量为1.875、3.75或7.5mg/kg (TU/体重)。对于制剂TSX-010、TSX-011和TSX-012在第1天并且对于未经配制TU在第1天和第7天获得血浆睾酮浓度数据。如果动物的血浆睾酮水平不超过0.5ng/mL定量限, 则认为该动物为非响应者。表11示出了在24小时时间内对上述TU制剂处理作出响应的动物的分数。

[0109] 表11

TU制剂	施用的TU (mg/kg)	禁食/进食	血浆T > 0.5 ng/mL 的动物
[0110] 未经配制TU	7.5	禁食, d1	2/6 (33.3%)
未经配制TU	7.5	进食, d1	6/6 (100%)
未经配制TU	7.5	禁食, d7	3/6 (50%)

[0111]

未经配制TU	7.5	进食, d7	5/6 (100%)
TSX-010 TU: DSPC (1.0 : 1.0)	1.875	禁食	¼ (25%)
TSX-010	1.875	进食	¾ (75%)
TSX-010	3.75	禁食	¼ (25%)
TSX-010	3.75	进食	¾ (75%)
TSX-010	7.5	禁食	¼ (25%)
TSX-010	7.5	进食	4/4 (100%)
TSX-011 TU: DSPC (1.0 : 2.0)	1.875	禁食	2/4 (50%)
TSX-011	1.875	进食	2/4 (50%)
TSX-011	3.75	禁食	2/4 (50%)
TSX-011	3.75	进食	¾ (75%)
TSX-011	7.5	禁食	¾ (75%)
TSX-011	7.5	进食	4/4 (100%)
TSX-012 TU: DSPC (1.0 : 4.0)	1.875	禁食	2/4 (50%)
TSX-012	1.875	进食	¾ (75%)
TSX-012	3.75	禁食	4/4 (100%)
TSX-012	3.75	进食	4/4 (100%)
TSX-012	7.5	禁食	2/4 (50%)
TSX-012	7.5	进食	4/4 (100%)

[0112] 表12和13报告了制剂TSX-010在每个时间点的血浆T浓度,并且这些数据在图10A和10B中图示。

[0113] 表12

[0114]

在禁食条件下施用 TSX-010后的小时数	血浆T (ng/mL)					
	指示作出响应的平均水平加有阴影					
	1.875 mg/kg		3.75 mg/kg		7.5 mg/kg	
	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	0.67
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.93	1.86
10	0.00	0.00	0.00	0.00	3.05	6.10
12	0.31	0.61	0.91	1.81	0.26	0.52
14	0.51	1.02	0.46	0.92	0.00	0.00
16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0115] 表13

[0116]

在进食条件下施用TSX-010 后的小时数	血浆T (ng/mL)					
	指示作出响应的平均水平加有阴影					
	1.875 mg/kg		3.75 mg/kg		7.5 mg/kg	
	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.29	0.57	0.37	0.75	0.00	0.00
2	0.00	0.00	1.02	2.04	0.00	0.00
4	1.80	2.37	2.06	3.01	10.06	4.11
6	0.50	1.01	0.73	1.46	6.86	2.51
8	0.35	0.69	1.19	2.38	3.30	2.75
10	0.37	0.75	0.26	0.52	0.84	0.98
12	0.92	1.84	1.58	3.16	1.01	1.34
16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0117] 表15和16报告了制剂TSX-011在每个时间点的血浆T浓度,并且这些数据在图11A和11B中图示。

[0118] 表14.

[0119]

在进食条件下施用 TSX-011后的小时数	血浆T (ng/mL)					
	指示作出响应的平均水平加有阴影					
	1.875 mg/kg		3.75 mg/kg		7.5 mg/kg	
	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.76	1.53	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.37	0.73	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.41	0.82	1.51	1.90
14	0.32	0.63	1.07	1.30	1.65	3.31
16	0.39	0.77	1.23	1.58	0.37	0.73
18	0.00	0.00	0.37	0.74	0.27	0.54
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0120] 表15.

[0121]

在进食条件下施用 TSX-011后的小时数	血浆T (ng/mL)					
	指示作出响应的平均水平加有阴影					
	1.875 mg/kg		1.875 mg/kg		1.875 mg/kg	
	平均值 (n=4)	平均值 (n=4)	平均值 (n=4)	平均值 (n=4)	平均值 (n=4)	平均值 (n=4)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.43	0.85	1.44	2.89
4	0.00	0.00	0.00	0.00	9.13	9.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	4.87	4.42
8	0.43	0.86	0.46	0.92	1.58	1.20
10	0.76	1.52	1.64	2.04	1.16	1.38
12	0.77	1.54	0.59	1.17	3.04	2.48
16	0.00	0.00	0.00	0.00	1.57	2.45
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0122] 表16和17报告了制剂TSX-012在每个时间点的血浆T浓度,并且这些数据在图12A和12B中图示。

[0123] 表16.

[0124]

在禁食条件下施用 TSX-012后的小时数	血浆T (ng/mL)					
	指示作出响应的平均水平加有阴影					
	1.875 mg/kg		3.75 mg/kg		7.5 mg/kg	
	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.86	1.71	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.66	1.32	1.17	2.34
12	1.52	1.37	1.37	1.67	5.25	7.54
14	1.64	1.47	2.42	2.55	2.31	2.80
16	0.00	0.00	0.97	1.94	0.67	1.34
18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	1.16
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0125] 表17.

在进食条件下施用 TSX-012后的小时数	血浆T (ng/mL)					
	指示作出响应的平均水平加有阴影					
	1.875 mg/kg		3.75 mg/kg		7.5 mg/kg	
	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD	平均值 (n=4)	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	1.02	2.04	0.00	0.00	0.53	1.06
6	0.50	1.01	1.50	1.81	0.33	0.66
8	0.74	1.47	0.64	0.74	1.08	1.36
10	0.00	0.00	2.01	4.02	2.15	3.04
12	0.00	0.00	0.63	1.27	1.50	1.77
16	0.00	0.00	0.86	1.72	0.31	0.63
24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0126] 实施例17. TSX-010 (TU:脂质, 1:1)、TSX-011 (TU:脂质, 1:2) 和TSX-012 (TU:脂质, 1:4) 的体内pK数据。向雌性比格犬施用未经配制TU、TSX-010、TSX-011和TSX-012制剂。除追踪血浆T水平之外, 还在0、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24小时时通过颈静脉穿刺获取血液样品, 并对每种制剂以及未经配制的睾酮和十一酸睾酮分析以下药代动力学 (PK) 参数。表18包含在禁食和进食条件下在第1天和第7天未经配制睾酮和十一酸睾酮的PK数据。表19和20包含在禁食 (表19) 和进食 (表20) 条件下TSX-010、TSX-011和TSX-012制剂的PK数据。

[0128] 与禁食状态相比, 在进食条件下未经配制TU显示出更好的吸收, 如在食物存在下AUC和C_{max}提高两倍所证明的。然而, 在第7天施用未经配制TU后, 与对用TU的前体脂质体制剂处理作出响应的动物相比, 血浆曲线显著下降。在雌性比格犬中测试TU制剂TSX-010、TSX-011和TSX-012以鉴定最佳TU与DSPC之比例和TU剂量, 用于使用雄性犬进行进一步研究。测试了三个剂量 (1.87、3.75和7.5mg/Kg)。对于所有TSX-010、TSX-011和TSX-012, 在进食和禁食条件下施用7.5mg/Kg剂量后血浆水平平均相对高。

[0129] TU与DSPC之比例 (w/w) 为1.0:2.0的TSX-011与较高TU吸收相关, 其次是TSX-010在进食条件下。对于任何TU制剂, 在食物存在下均没有超生理水平的 'T'。然而, 配制为TSX-012的TU尽管其1.0:4.0的较高TU与DSPC之比例在进食条件下吸收并不好, 但其在禁食条件下与相对高的AUC值相关。药物与脂质之比例为1.0:2.0的TSX-011具有最低变化率的高响应者, 并且因此被选择用于在雄性比格犬中进一步评价。

[0130] 表18. 未经配制的T和TU的PK数据。

参数	未经配制T 禁食		未经配制TU 禁食		未经配制T 进食		未经配制TU 进食	
	第1天 (n=6)	第7天 (n=6)	第1天 (n=6)	第7天 (n=6)	第1天 (n=6)	第7天 (n=6)	第1天 (n=6)	第7天 (n=6)
[0131] Av. C _{max} (ng/mL)	6.39 ± 2.47	2.70 ± 0.78	2.34 ± 3.94	4.38 ± 5.12	9.85 ± 5.80	13.01 ± 13.60	33.83 ± 5.06	5.37 ± 3.78
Av. T _{max} (h)	2.17 ± 0.98	2.50 ± 1.22	6.50 ± 4.43	8.0 ± 5.66	3.67 ± 2.58	3.5 ± 4.42	4.0 ± 1.55	4.17 ± 3.25
Av. AUC (ng.h/mL)	28.70± 9.44	11.21± 3.28	16.63± 27.15	30.88± 35.98	36.84± 19.44	43± 43.91	108.41± 42.73	20.50± 16.59

[0132] 表19. 在禁食条件下TSX-010、TSX-011和TSX-012的比较PK数据。

参数	1.875 mg/kg 第1天, 禁食 (n=4)			3.75 mg/kg 第1天, 禁食 (n=4)			7.5 mg/kg 第1天, 禁食 (n=4)		
	TSX-010	TSX-011	TSX-012	TSX-010	TSX-011	TSX-012	TSX-010	TSX-011	TSX-012
[0133] Av. C _{max} (ng/mL)	0.51 ± 1.02	1.15 ± 1.46	2.18 ± 1.20	0.91 ± 1.81	1.23 ± 1.58	3.85 ± 1.39	3.05 ± 6.10	2.45 ± 2.90	5.41 ± 7.54
Av. T _{max} (h)	14 (n=1)	10.0 ± 8.49	13.33 ± 1.15	12 (n=1)	16±0	12.0± 2.83	10 (n=1)	14.67 ± 3.06	13.0 ± 1.41
Av. AUC (ng.h/mL)	1.63 ± 3.26	4.42 ± 5.74	6.30 ± 5.67	2.73 ± 5.46	6.9 ± 9.97	12.53 ± 4.83	9.14 ± 18.27	8.14 ± 10.76	21.11 ± 24.91

[0134] 表20. 在进食条件下TSX-010、TSX-011和TSX-012的比较PK数据。

参数	1.875 mg/kg 第1天, 进食 (n=4)			3.75 mg/kg 第1天, 进食 (n=4)			7.5 mg/kg 第1天, 进食 (n=4)		
	TSX-010	TSX-011	TSX-012	TSX-010	TSX-011	TSX-012	TSX-010	TSX-011	TSX-012
[0135] Av. C _{max}	2.72	1.53	1.75	4.36	2.07	4.07	10.49	10.74	3.15
(ng/mL)	± 2.15	± 1.77	± 2.08	± 3.0	± 1.74	± 2.87	± 3.71	± 7.21	± 2.24
[0136] Av. T _{max} (h)	6.67 ± 4.62	11.0 ± 1.41	6.0 ± 2.83	8.0 ± 4.0	7.33 ± 4.62	10.0 ± 4.32	4.5 ± 1.0	6.5 ± 3.79	8.5 ± 3.42
Av. AUC (ng.h/mL)	9.08 ± 7.02	4.69 ± 5.41	4.51 ± 5.80	15.09 ± 10.10	6.59 ± 8.56	15.34 ± 12.33	45.15 ± 12.37	54.12 ± 20.9	14.53 ± 10.75

[0137] 实施例18. 在雄性比格犬中以(分散体:微晶纤维素)之比例为1:1.06的比例与微晶纤维素混合的十一酸睾酮+DSPC(1.0:2.0), 经包衣剂型TSX-011。将TSX-011制备成每个胶囊含有等效于30mg T之TU的胶囊剂, 用于在雄性比格犬中进行研究。为了制备TSX-011, 将TU(35.70g)在45至55°C下溶解于171mL EtOH中, 并混合直至形成澄清溶液。向药物溶液添加DSPC(71.40g), 并将混合物在45至55°C下继续混合, 直至形成澄清溶液。在真空下继续混合和加热, 直至形成干燥物料, 然后将其研磨并通过60号筛筛分至所得干燥粉末物料。向干燥粉末添加微晶纤维素(113.87g)(Avicel[®]PH 102)和羟基乙酸淀粉钠(Explotab[®]), 并使用V型共混器将合并的混合物共混20分钟。将共混的混合物填充到尺寸“0”Vcaps[®] Plus胶囊中至胶囊填充重量为303.75mg/胶囊, 并用Eudragit[®]L30D-55对胶囊进行包衣。表21包含含有47.6mg剂量的TU(相当于30mgT的剂量)的TSX-011制剂的分子量/胶囊。

[0138] 表21.TSX-011制剂

[0139]

包封的制剂组分	组成		功能
	mg/ 胶囊	wt %	
十一酸睾酮	47.60	15.67	活性成分
DSPC	95.20	31.35	磷脂
微晶纤维素NF	151.80	49.98	填充剂
羟基乙酸淀粉钠NF	9.10	3.00	崩解剂
包封组分的总量	303.7	100	
胶囊壳			
尺寸0 Vcaps® Plus 胶囊	1个胶囊	----	包封
肠溶衣组合物 (量可以是近似的)			
甲基丙烯酸共聚物NF, C型	34.4	62.5	包衣剂
柠檬酸三乙酯NF	3.5	6.3	增塑剂
滑石, USP	17.2	31.3	助流剂
纯化水, USP (Evaporates)		----	溶剂
包衣组分的总量	55.1	100	

[0140] 实施例19. 向雄性比格犬施用TSX-011 (TU:DSPC, 1:2) 后的血浆睾酮浓度。在禁食或进食条件下, 在雄性比格犬中经口施用TSX-011。禁食条件意指将动物禁食过夜, 在第二天早晨进行给药, 并且在给药之后2小时给予食物。允许动物再获取食物两小时, 并且监测它们是否食用食物。进食条件意指将动物禁食过夜, 在第二天早晨进行给药, 并且在给药之后15分钟给予食物。还用含有基于干重21%脂肪和基于卡路里41%脂肪的高脂肪饮食进行了研究。将动物禁食过夜, 并且在给药之后约15至30分钟提供食物。使饲料可供获得约4小时的时间, 然后移出。300克的食物分成两个150克的等份每天一次地提供。对于每天一次给药, 在禁食条件下在0、5、9、12、14、16、18、20和24小时通过对颈静脉进行静脉穿刺获取血液样品, 在进食条件下在0、2、4、6、8、12、14、18、22和24小时收集血液样品, 包括用高脂肪饮食进行的研究。来自TSX-011等效于T之TU的施用剂量为7.5mg/kg (等效于T的TU/体重), 每天一次或每天两次。在禁食/进食条件下TSX-011的血浆睾酮浓度数据汇编在表22、23中, 并且相同的数据在图13A、13B中图示。在进食和禁食条件下, 将剂量从QD提高至BID均强化TSX-011的血浆曲线。然而, 就TSX-011而言, 高脂肪的存在未显示出任何超生理水平的T。由于QD/进食和QD/进食/高脂肪的AUC差异并不显著, 因此食物影响最小。参见图14E。

[0141] 表22. 在禁食条件下使用两种不同给药的TSX-011的比较PK数据。

[0142]

参数	QD/禁食	BID/禁食
Av. C _{max} (ng/mL)	5.43 ± 4.73	10.82 ± 5.26
Av. T _{max} (h)	13.83 ± 5.81	15.66 ± 3.67
Av. AUC (ng·h/mL)	41.35 ± 25.68	74.98 ± 21.93

[0143] 表23. 在进食条件下使用两种不同给药的TSX-011的比较PK数据。

[0144]

参数	QD/进食	QD/进食/高脂肪	BID/进食
Av. C _{max} (ng/mL)	5.85 ± 2.79	4.62 ± 1.32	10.38 ± 4.21

Av、T _{max} (h)	9.5±4.54	14.17±6.77	11.67±3.88
Av.AUC (ng.h/mL)	37.99±13.64	50.01±12.68	76.98±29.36

[0145] 参考文献

[0146] Yin,A et a/."Dietary Fat Modulates the Testosterone Pharmacokinetics of a New Self-Emulsifying Formulation of Oral Testosterone Undecanoate in Hypogonadal Men." J.Of Androl.33:1282-1290. (2012).

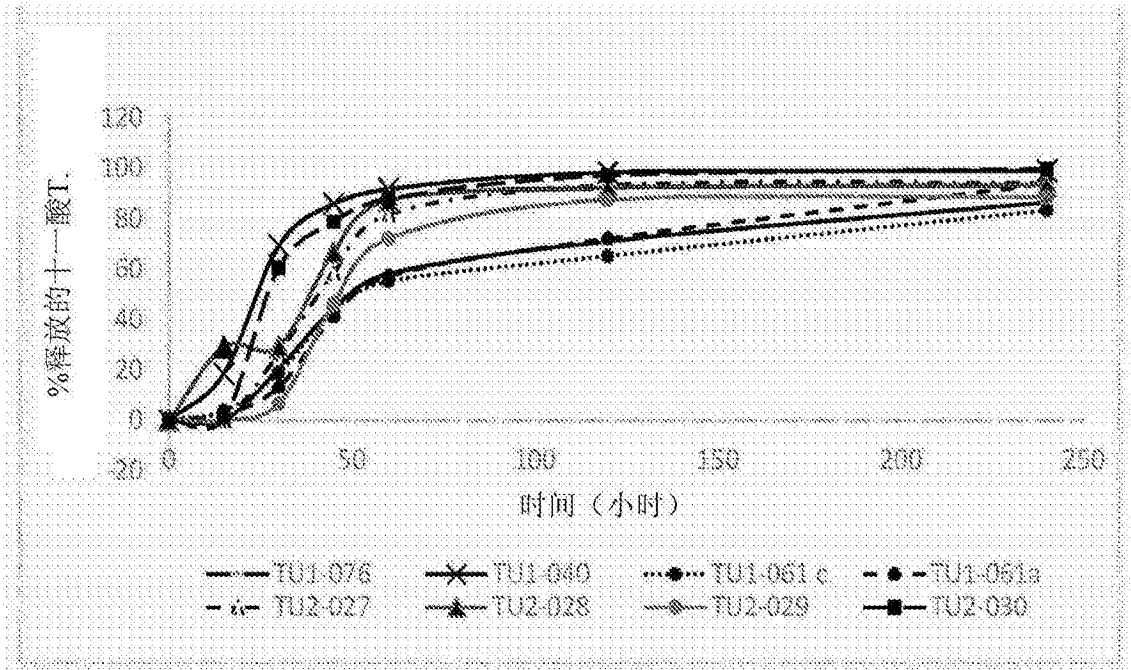


图1

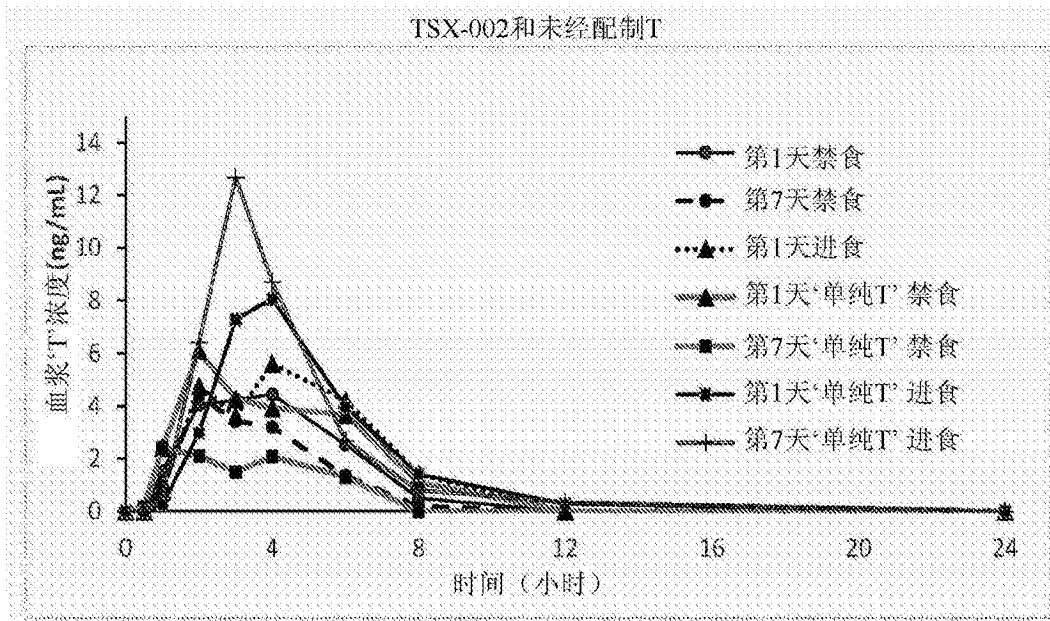


图2A

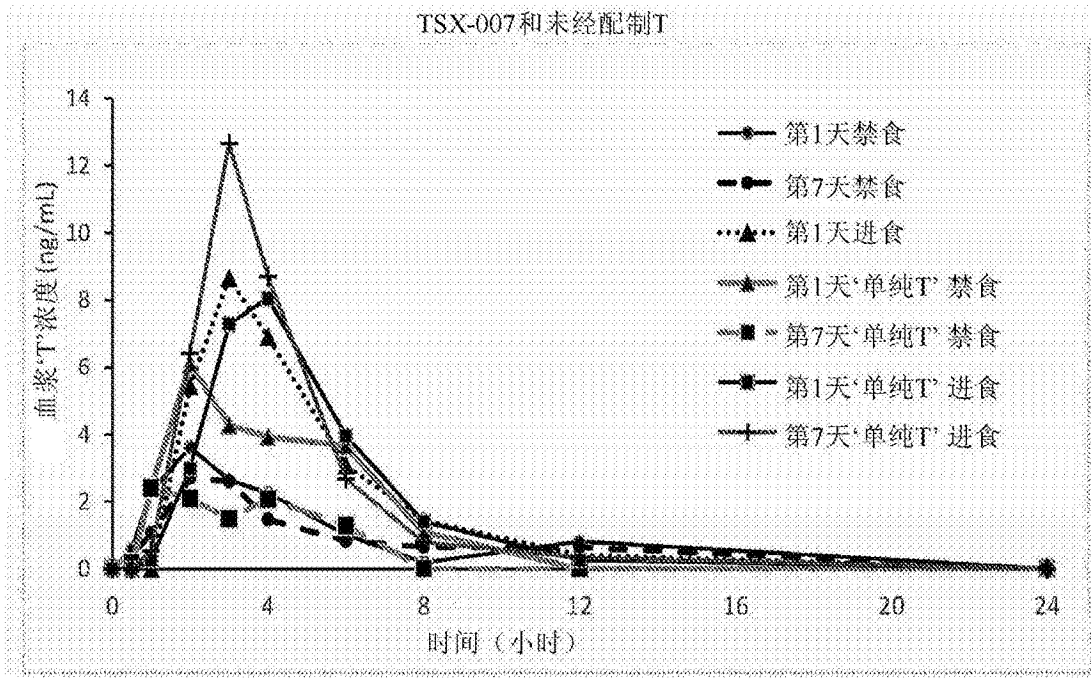


图2B

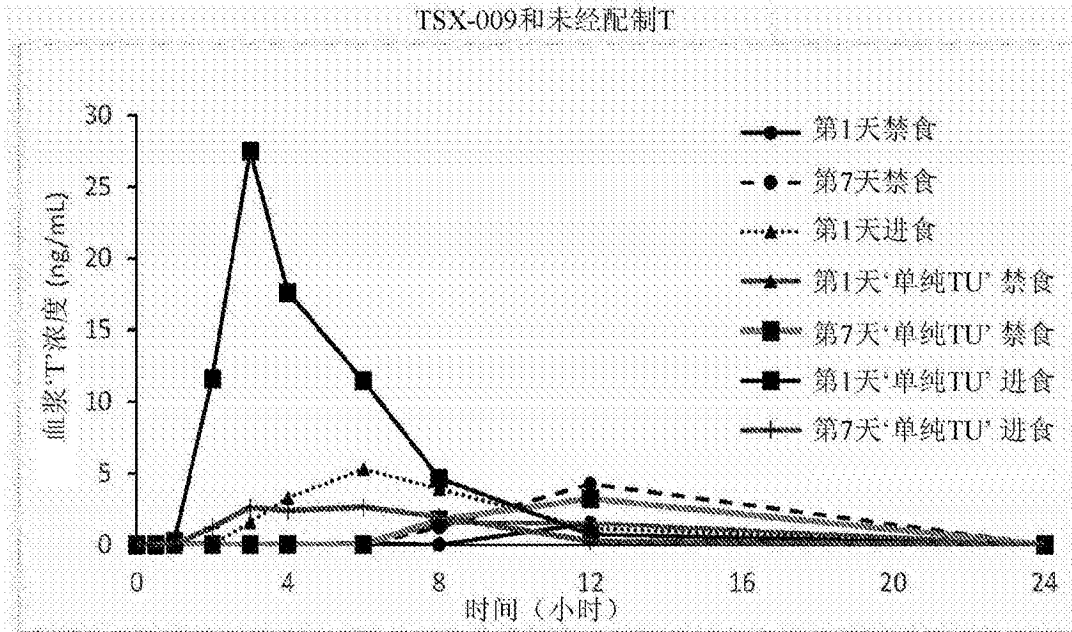


图2C

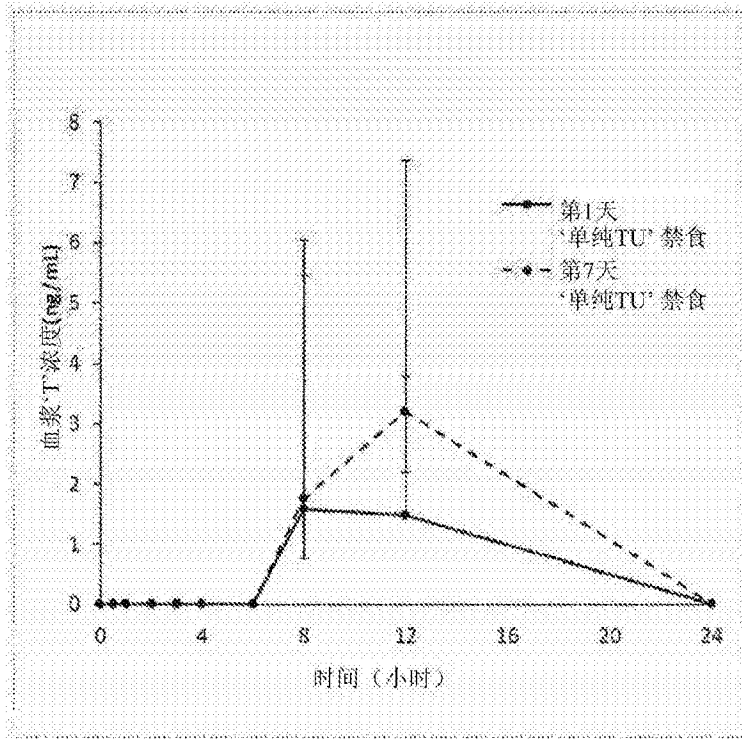


图3A

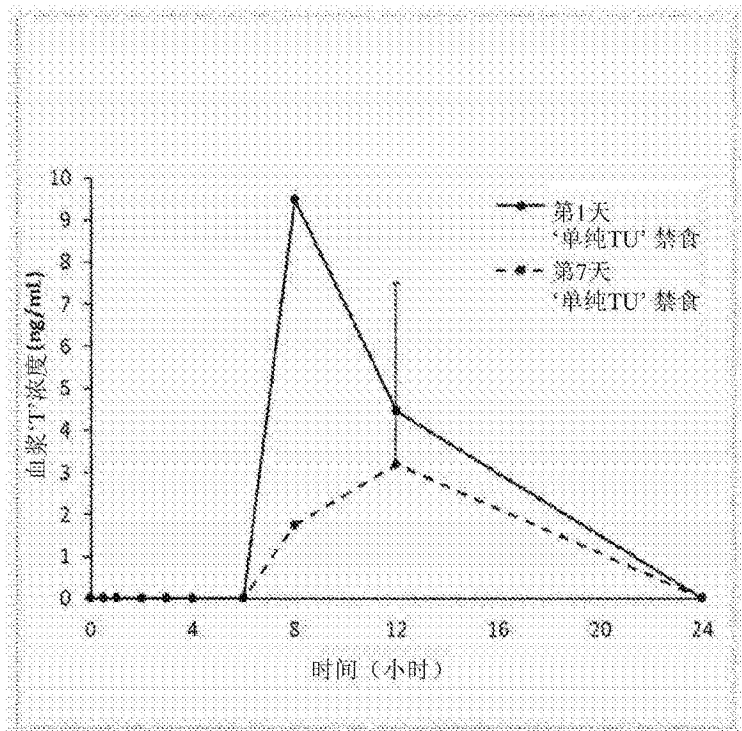


图3B

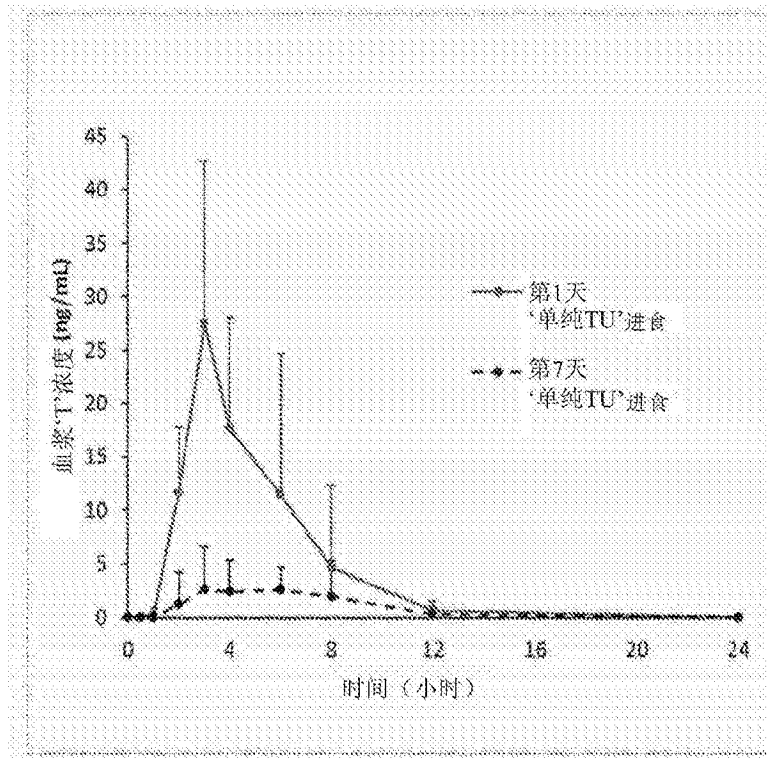


图3C

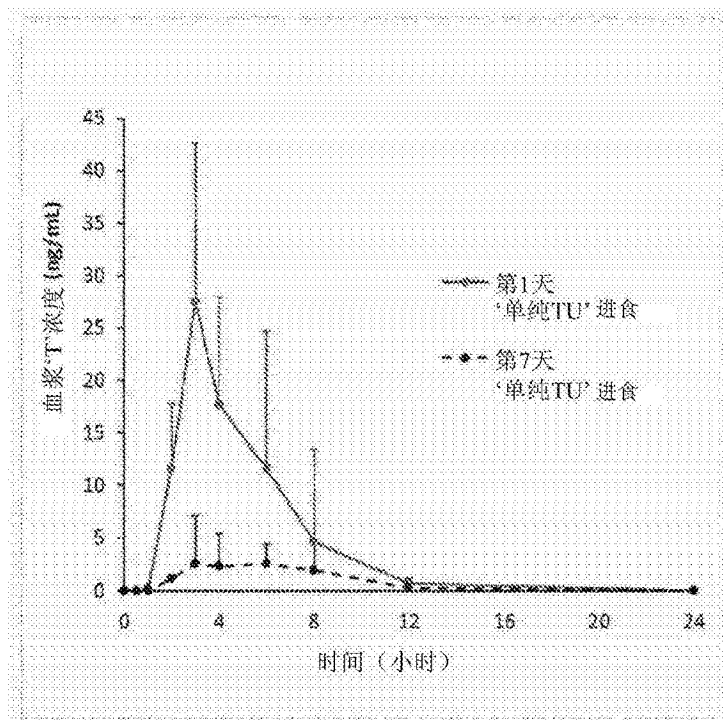


图3D

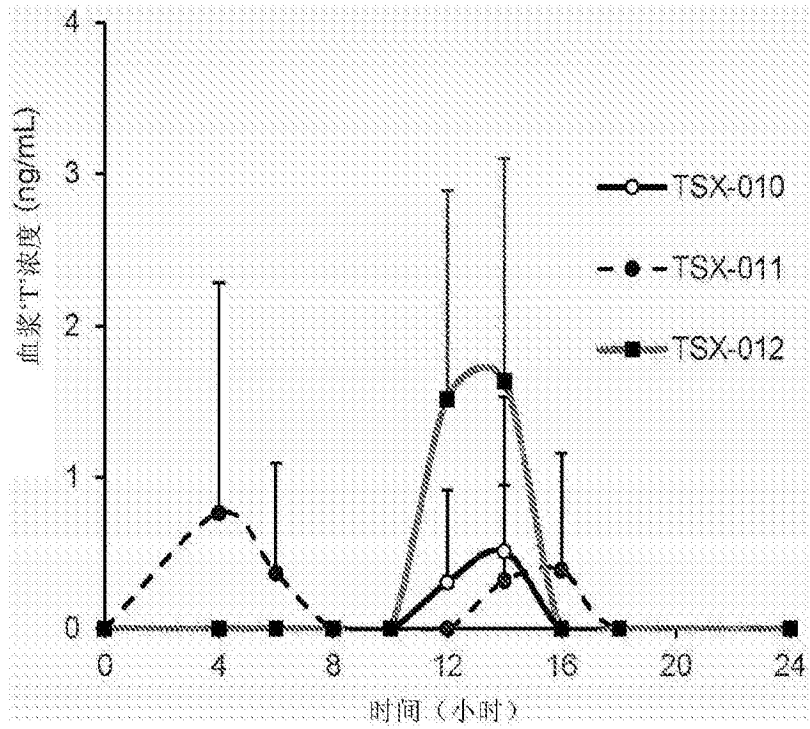


图4A

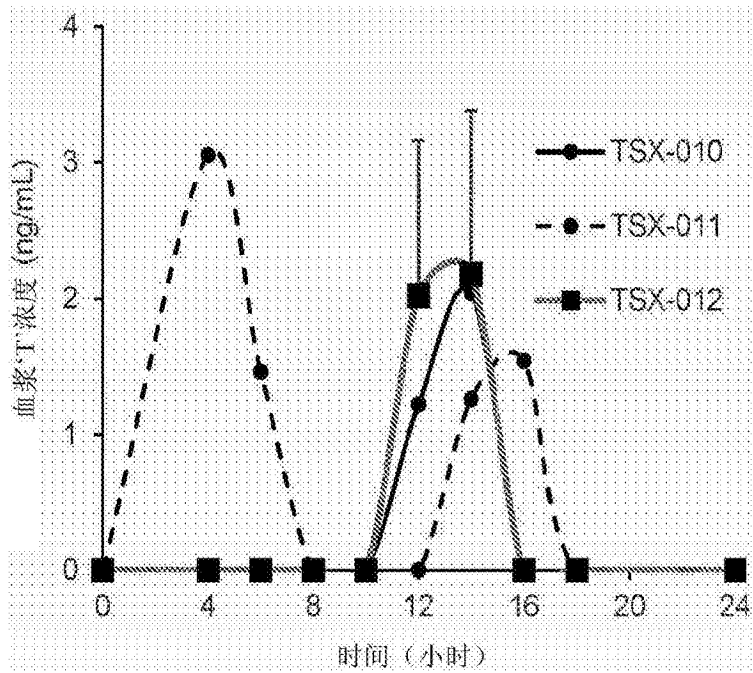


图4B

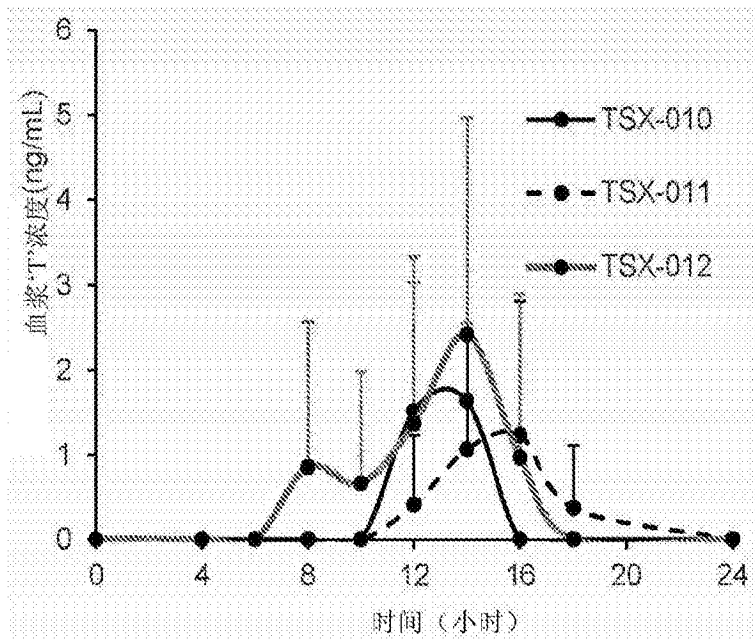


图5A

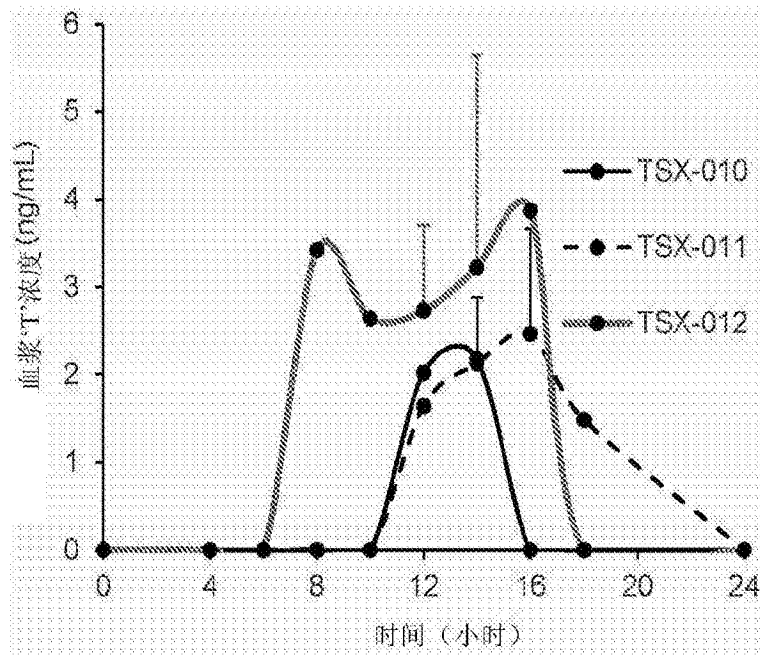


图5B

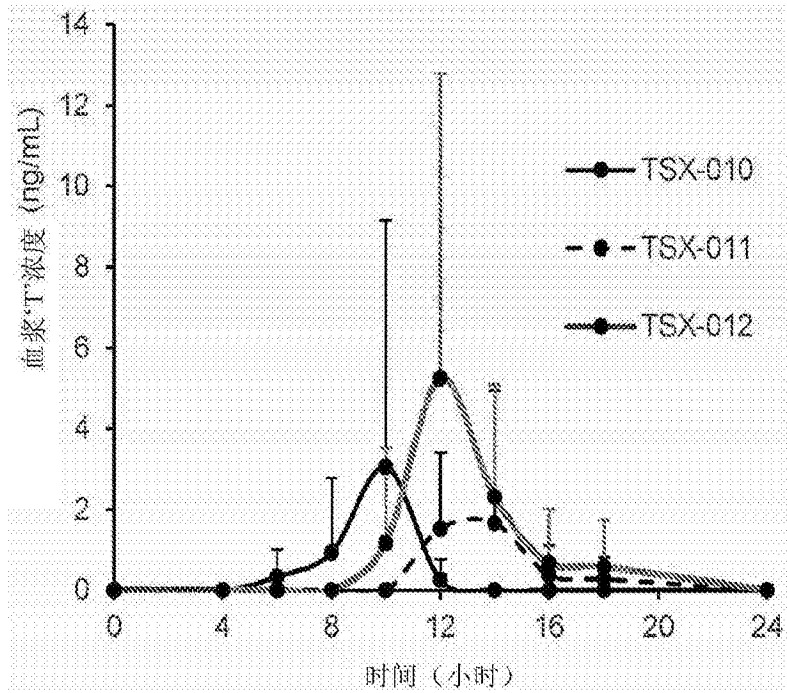


图6A

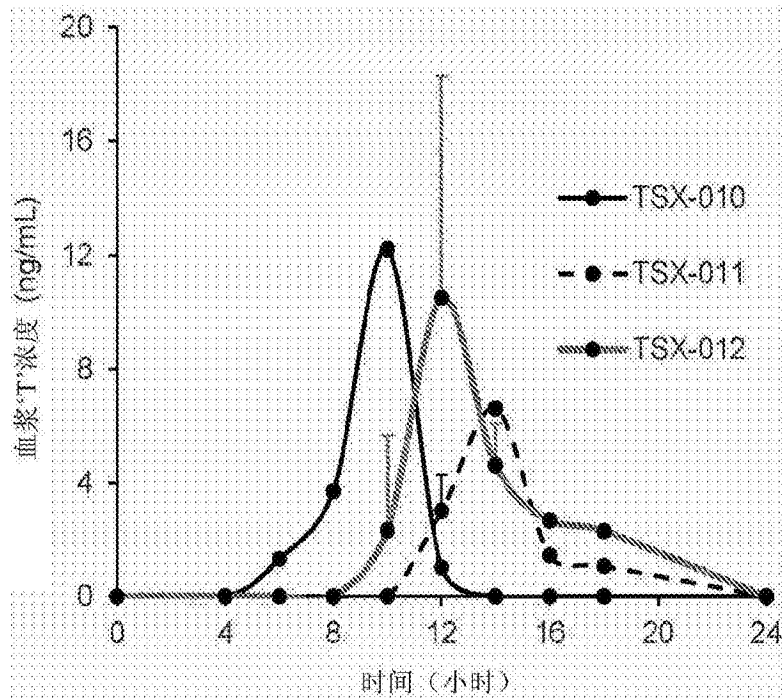


图6B

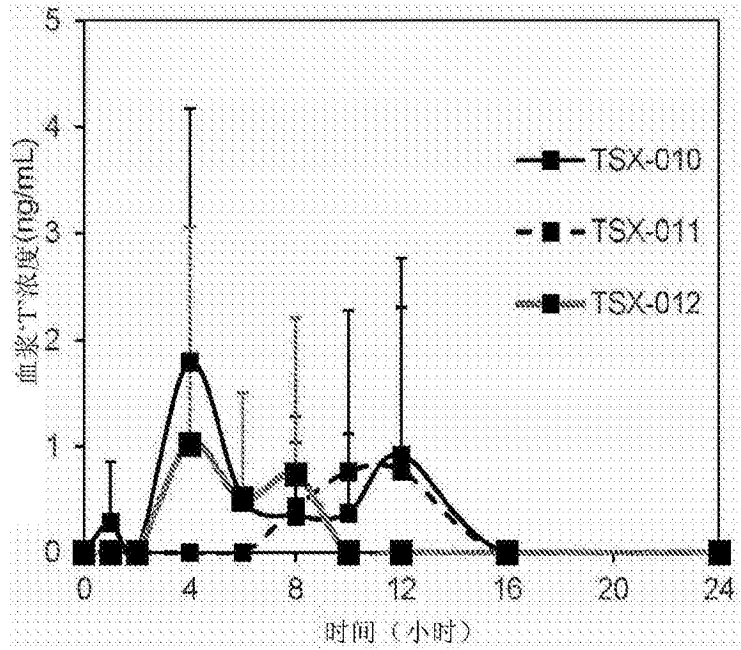


图7A

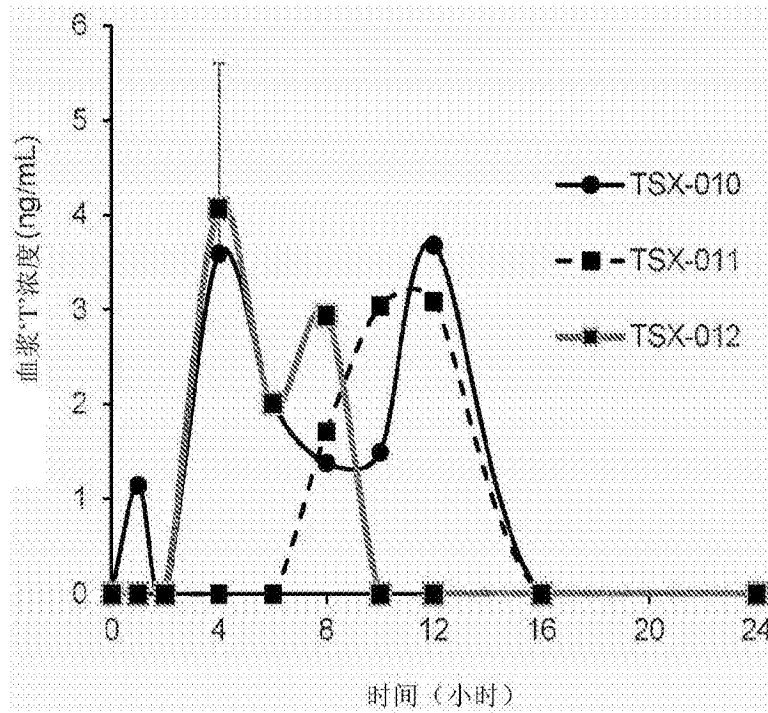


图7B

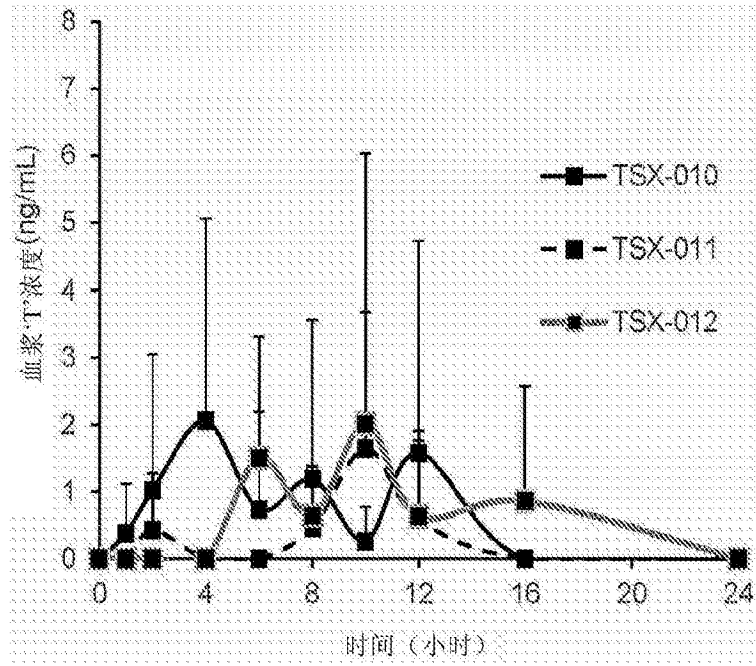


图8A

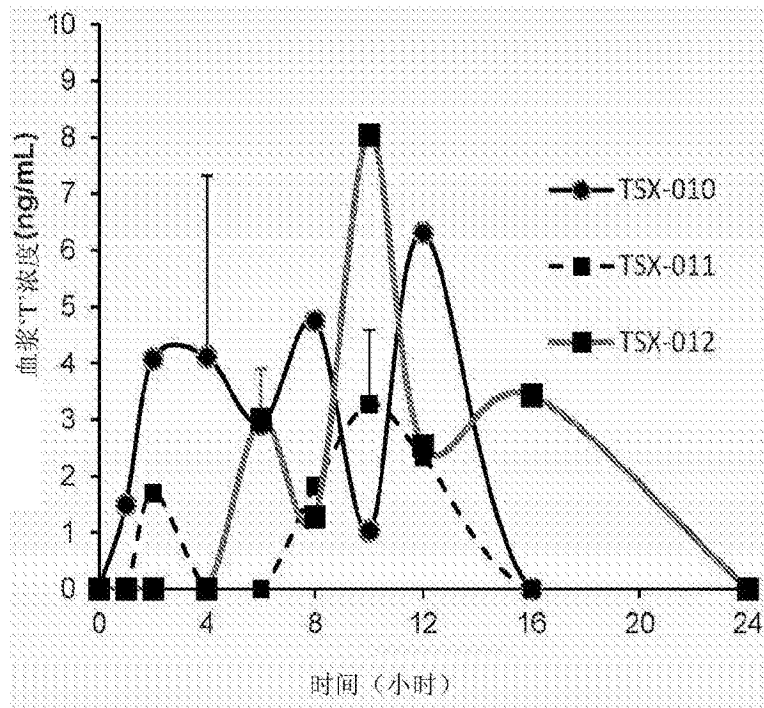


图8B

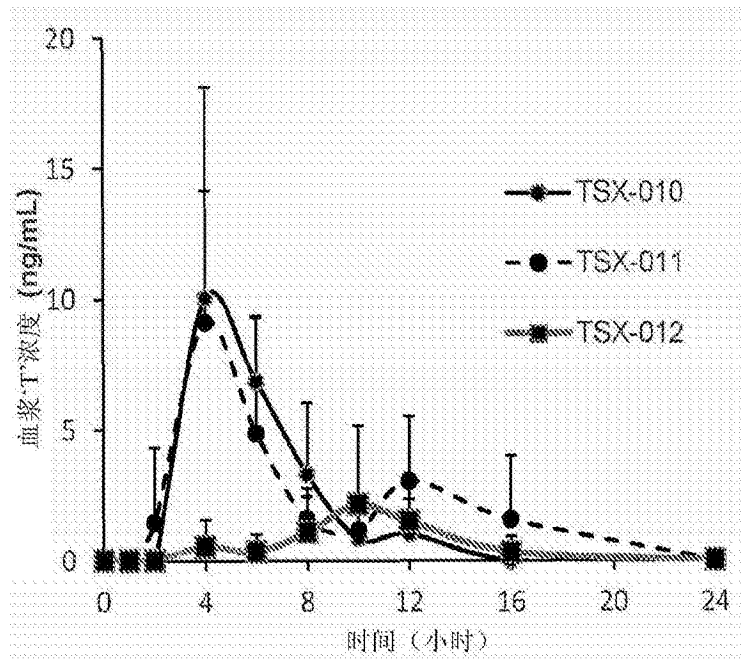


图9A

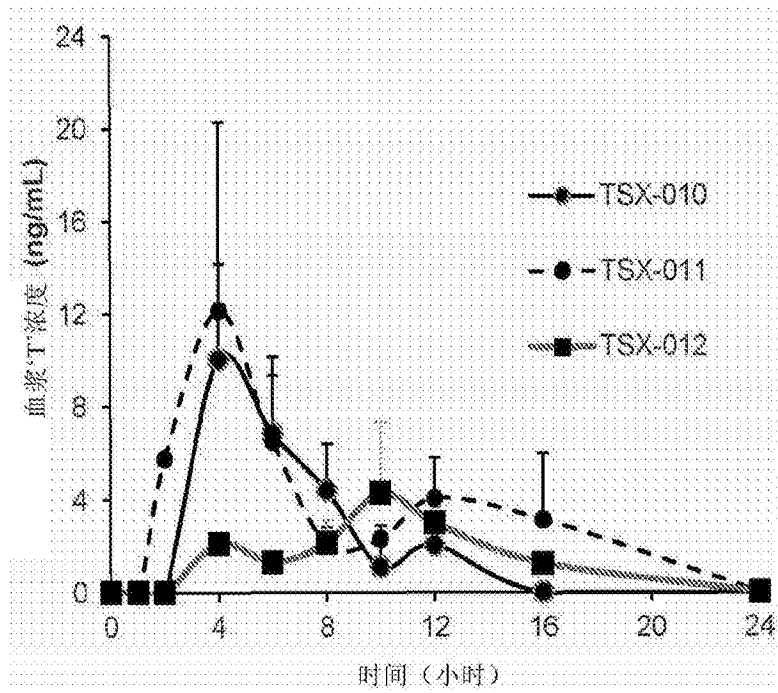


图9B

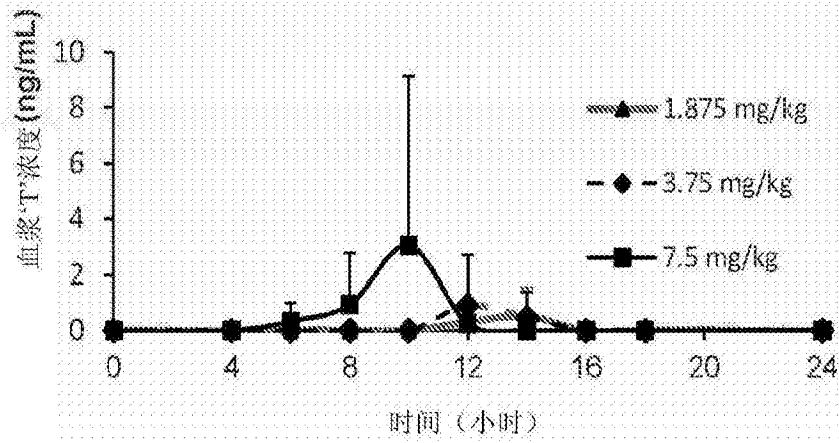


图10A

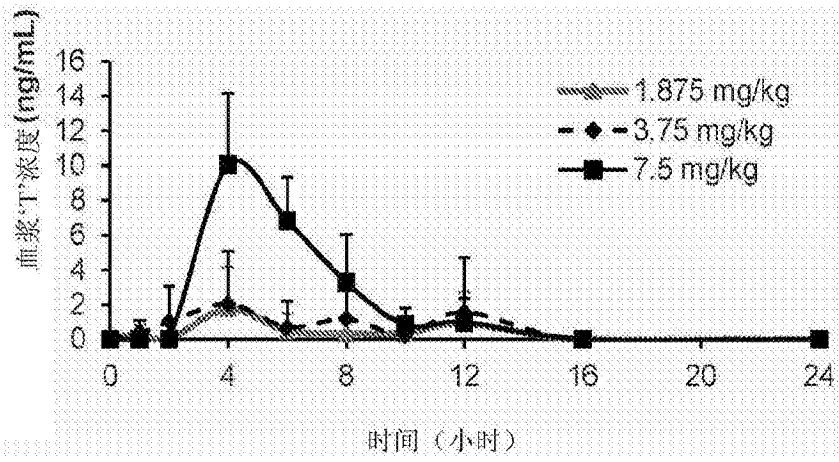


图10B

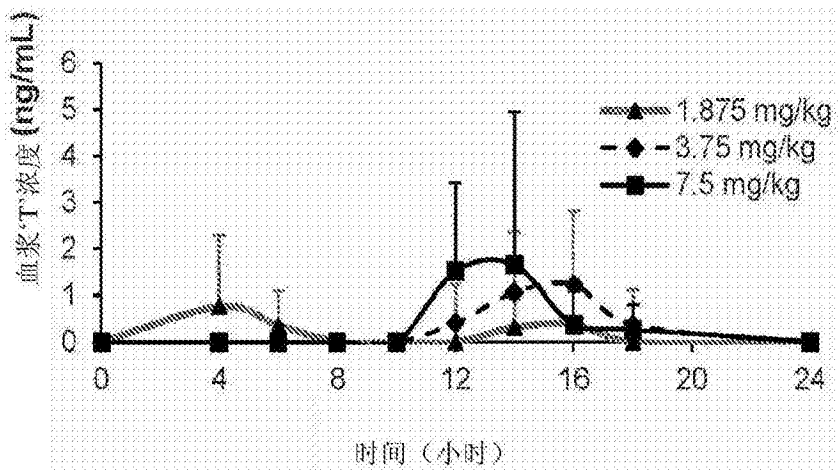


图11A

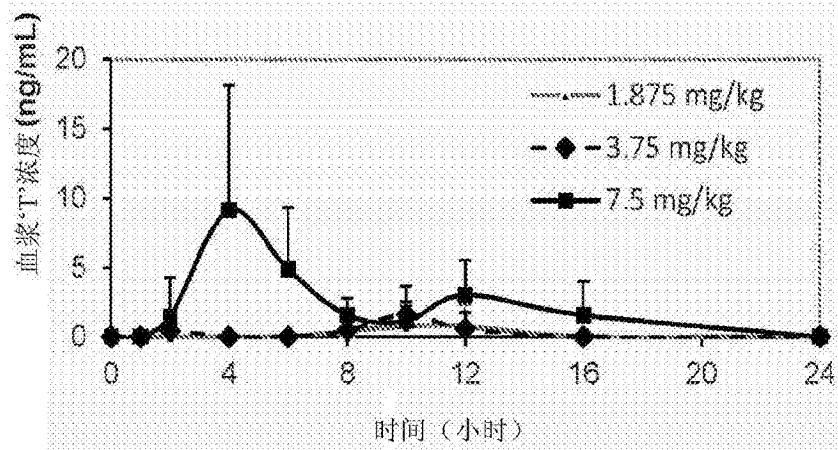


图11B

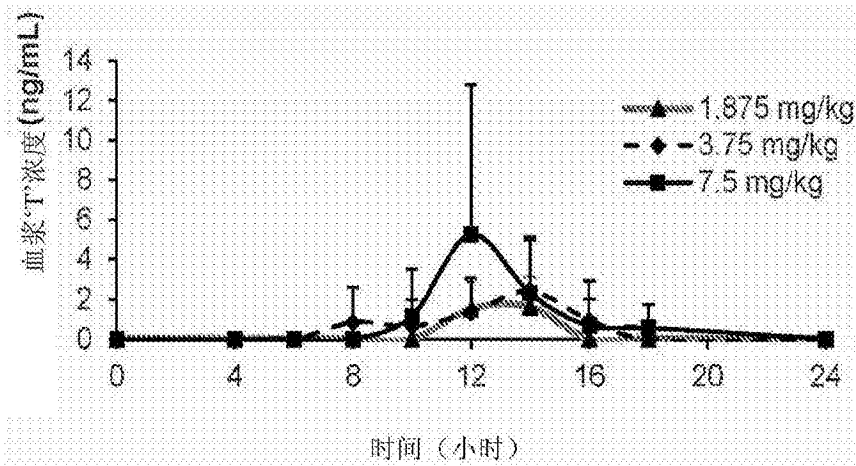


图12A

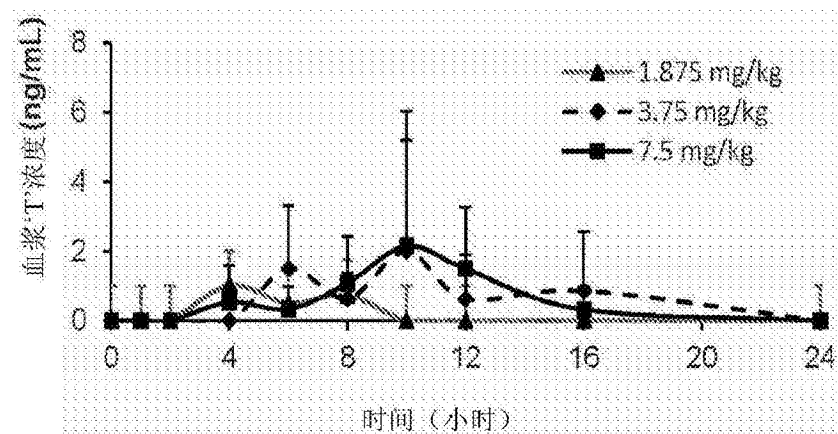


图12B

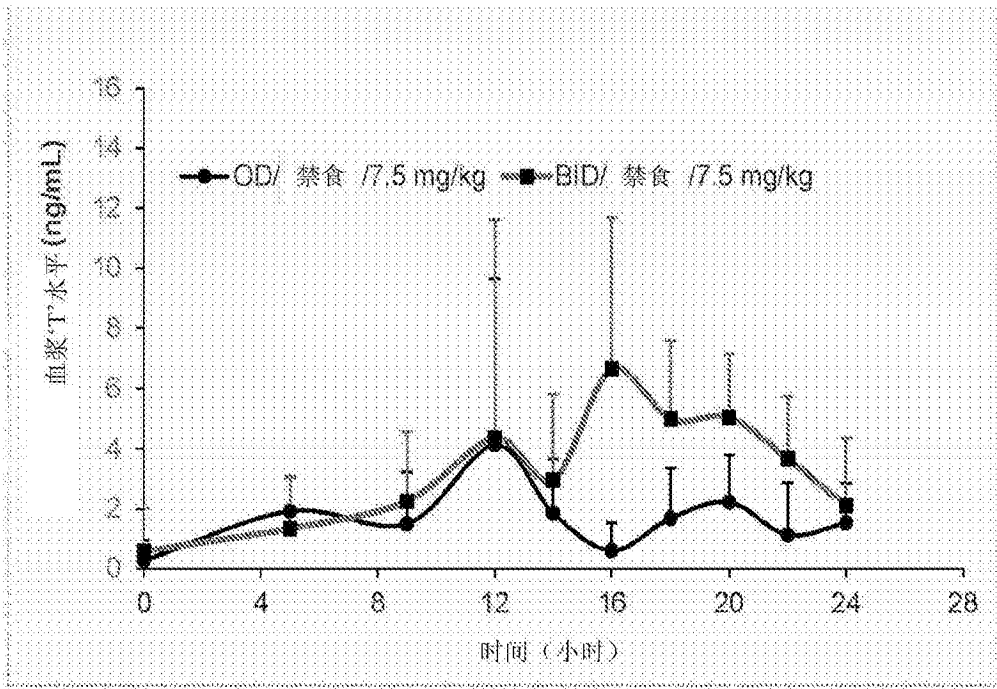


图13A

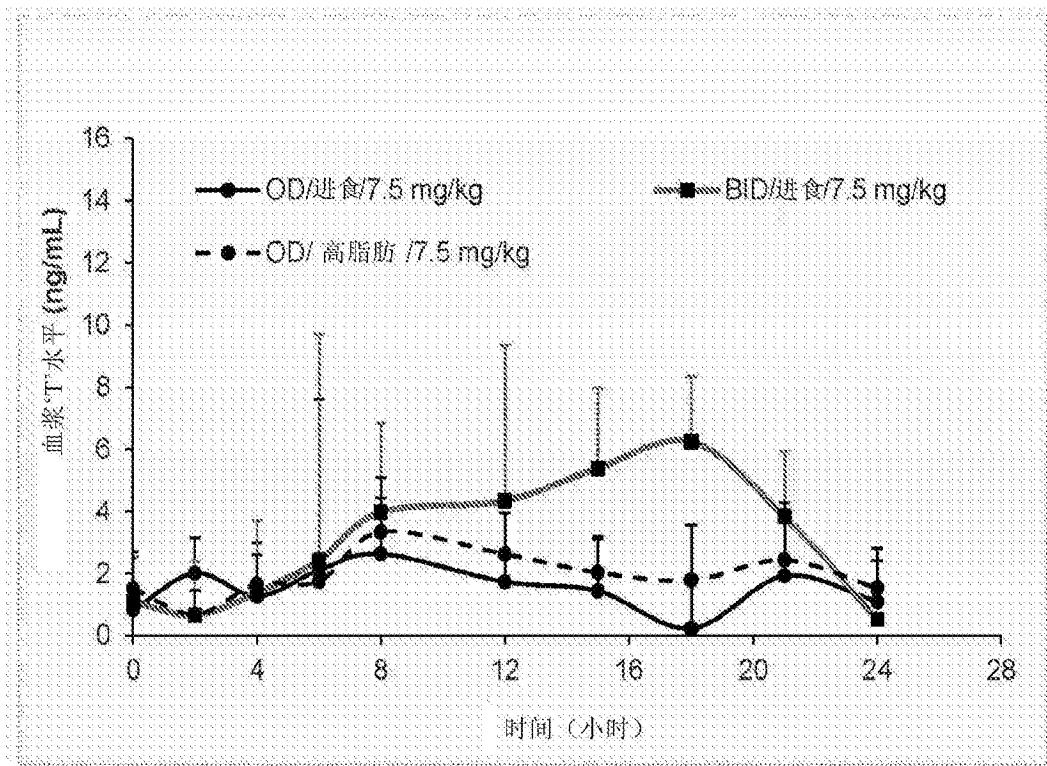


图13B

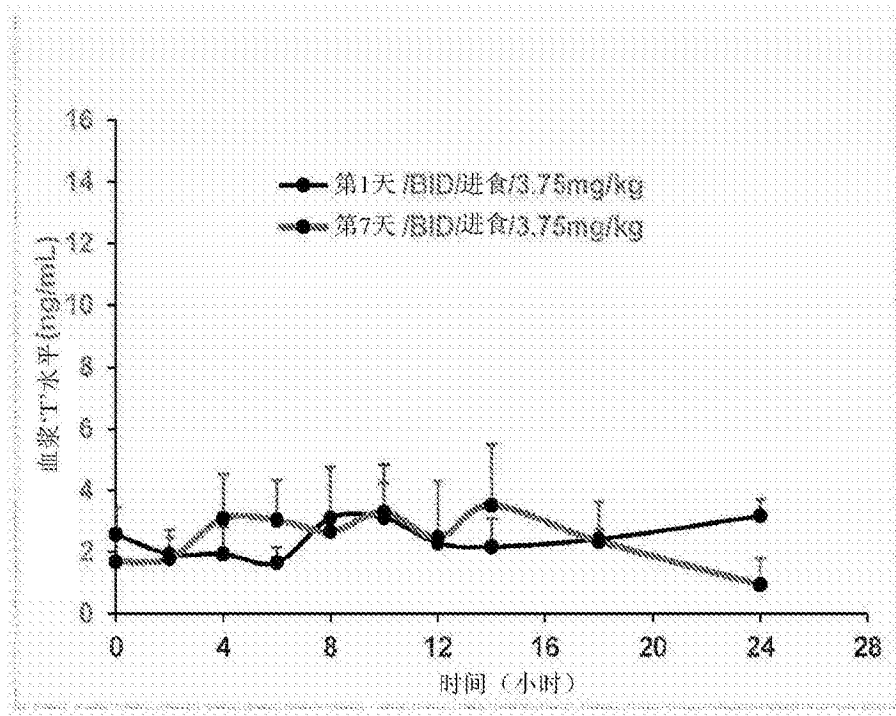


图14A

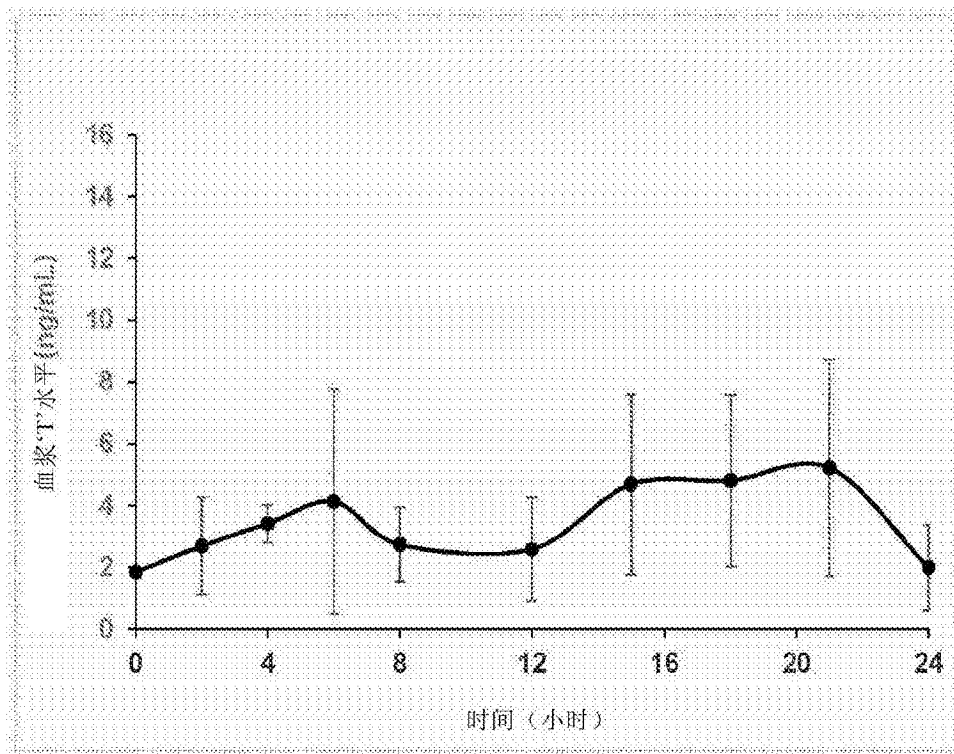


图14B

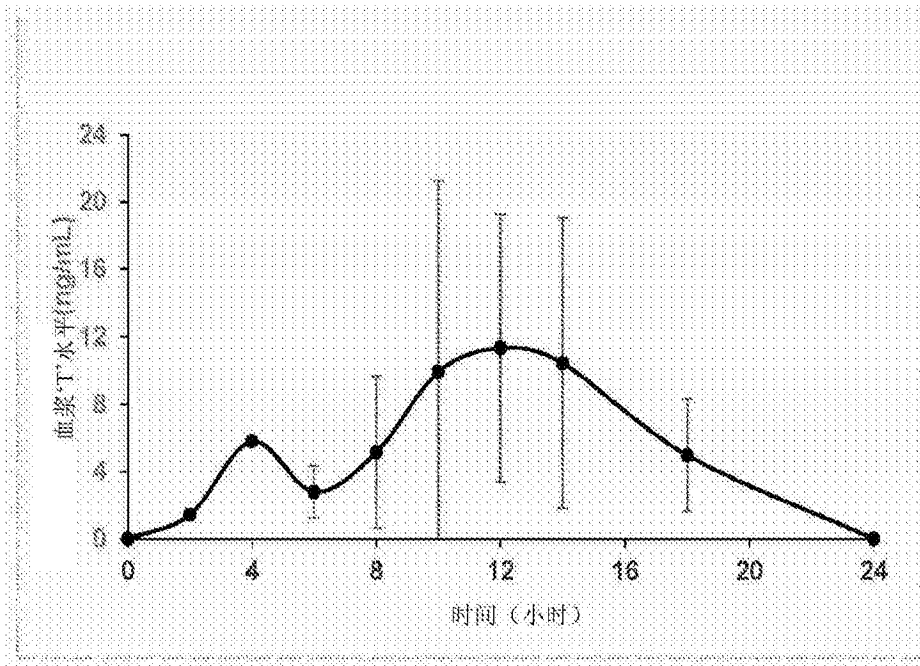


图14C

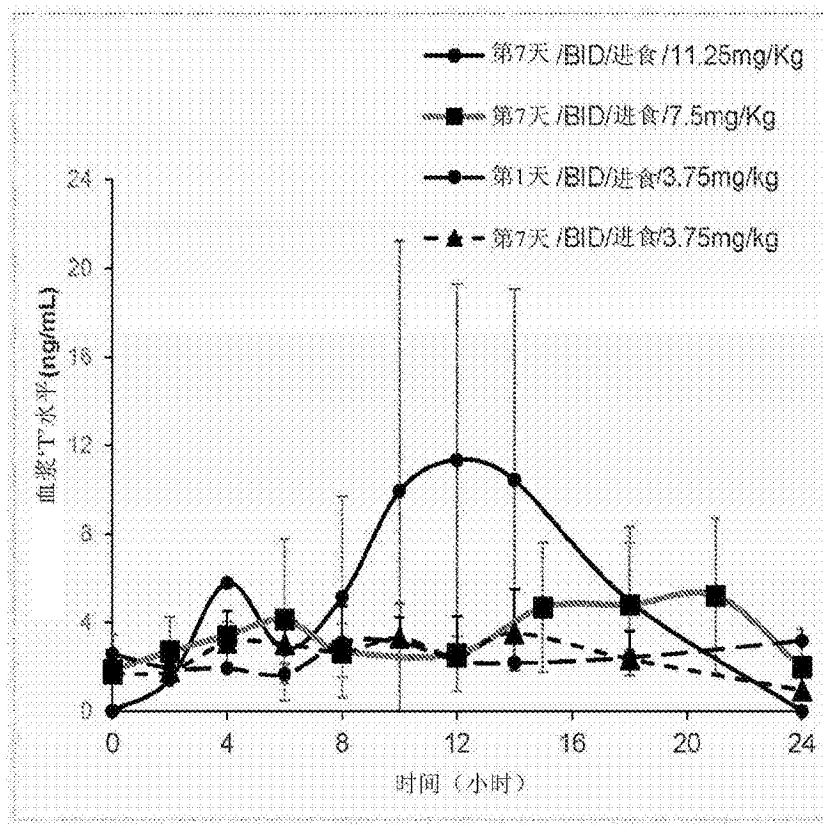


图14D

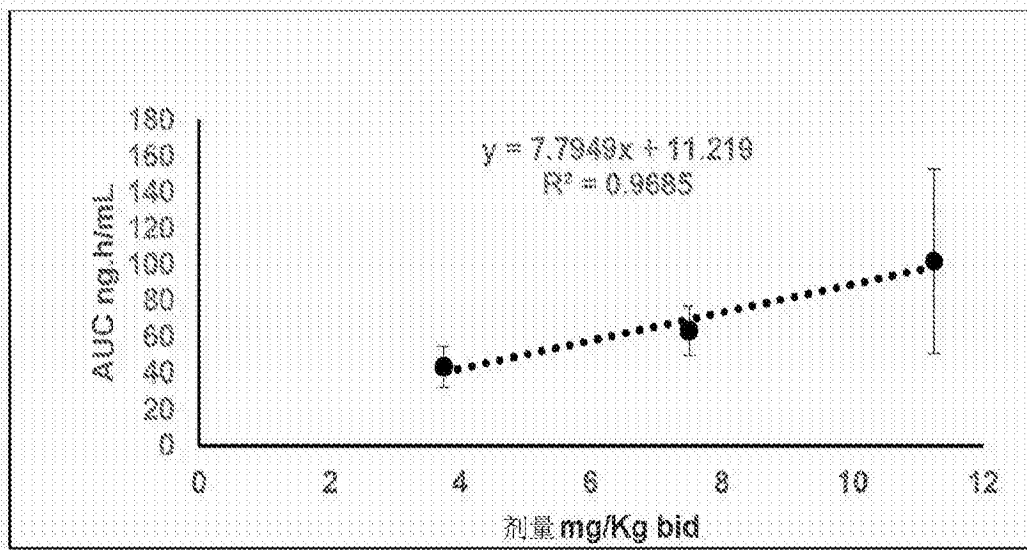


图14E