



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202114701 A

(43) 公開日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 16 日

(21) 申請案號：109131997

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 17 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/58 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/09/26 中國大陸

201910916636.3

(71) 申請人：大陸商湖南慧澤生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) HUNAN HUIZE BIO-PHARMACEUTICAL CO. LTD (CN)

中國大陸

(72) 發明人：易木林 YI, MULIN (CN)

(74) 代理人：趙嘉文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 33 頁

(54) 名稱

一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物及其製備方法和應用

(57) 摘要

本發明涉及藥物製劑技術領域，尤其涉及一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物及其製備方法和應用。所述藥物組合物包括：活性成分：醋酸阿比特龍；輔料：至少一種油相，至少一種乳化劑，和至少一種助乳化劑。本發明所提供的藥物組合物口服後遇胃腸液在胃腸蠕動下自發分散形成 O/W 型納米乳。所形成的納米乳粒徑小，增加了腸道上皮細胞的穿透性，可顯著提高藥物生物利用度。與微乳相比，自乳化溶液穩定性更高，可以滿足長期保存的要求。本發明的藥物組合物含量穩定。與原研藥 Zytiga 相比，餐前餐後差異顯著降低；還可進一步將所述藥物組合物製備成膠囊劑，所述膠囊劑性質穩定。

指定代表圖：

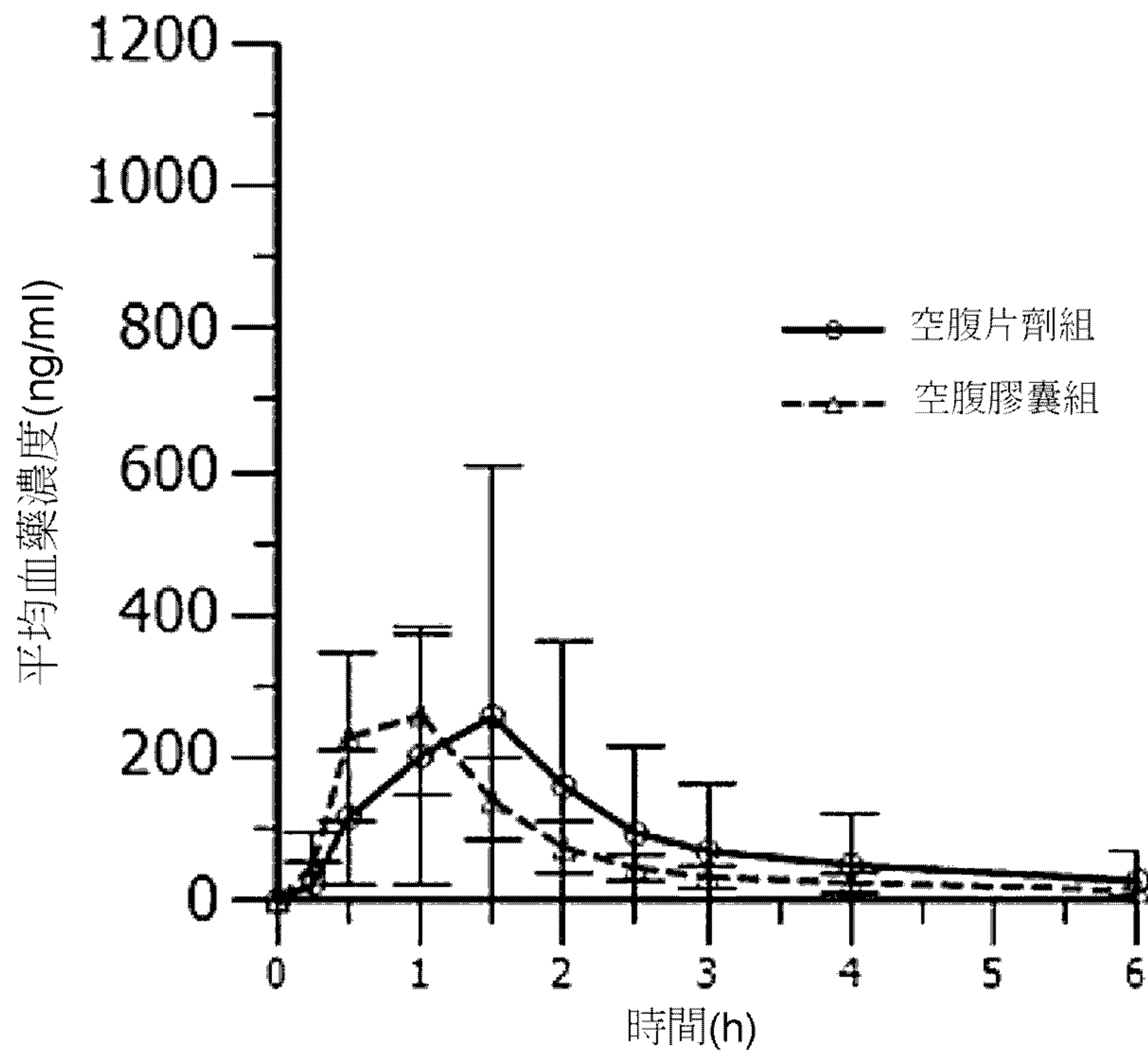


圖 4



202114701

**【發明摘要】**

**【中文發明名稱】** 一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物及其製備方法和應用

**【中文】** 本發明涉及藥物製劑技術領域，尤其涉及一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物及其製備方法和應用。所述藥物組合物包括：活性成分：醋酸阿比特龍；輔料：至少一種油相，至少一種乳化劑，和至少一種助乳化劑。本發明所提供的藥物組合物口服後遇胃腸液在胃腸蠕動下自發分散形成O/W型納米乳。所形成的納米乳粒徑小，增加了腸道上皮細胞的穿透性，可顯著提高藥物生物利用度。與微乳相比，自乳化溶液穩定性更高，可以滿足長期保存的要求。本發明的藥物組合物含量穩定。與原研藥Zytiga相比，餐前餐後差異顯著降低；還可進一步將所述藥物組合物製備成膠囊劑，所述膠囊劑性質穩定。

**【指定代表圖】** 圖4

**【代表圖之符號簡單說明】** 無

## 【發明說明書】

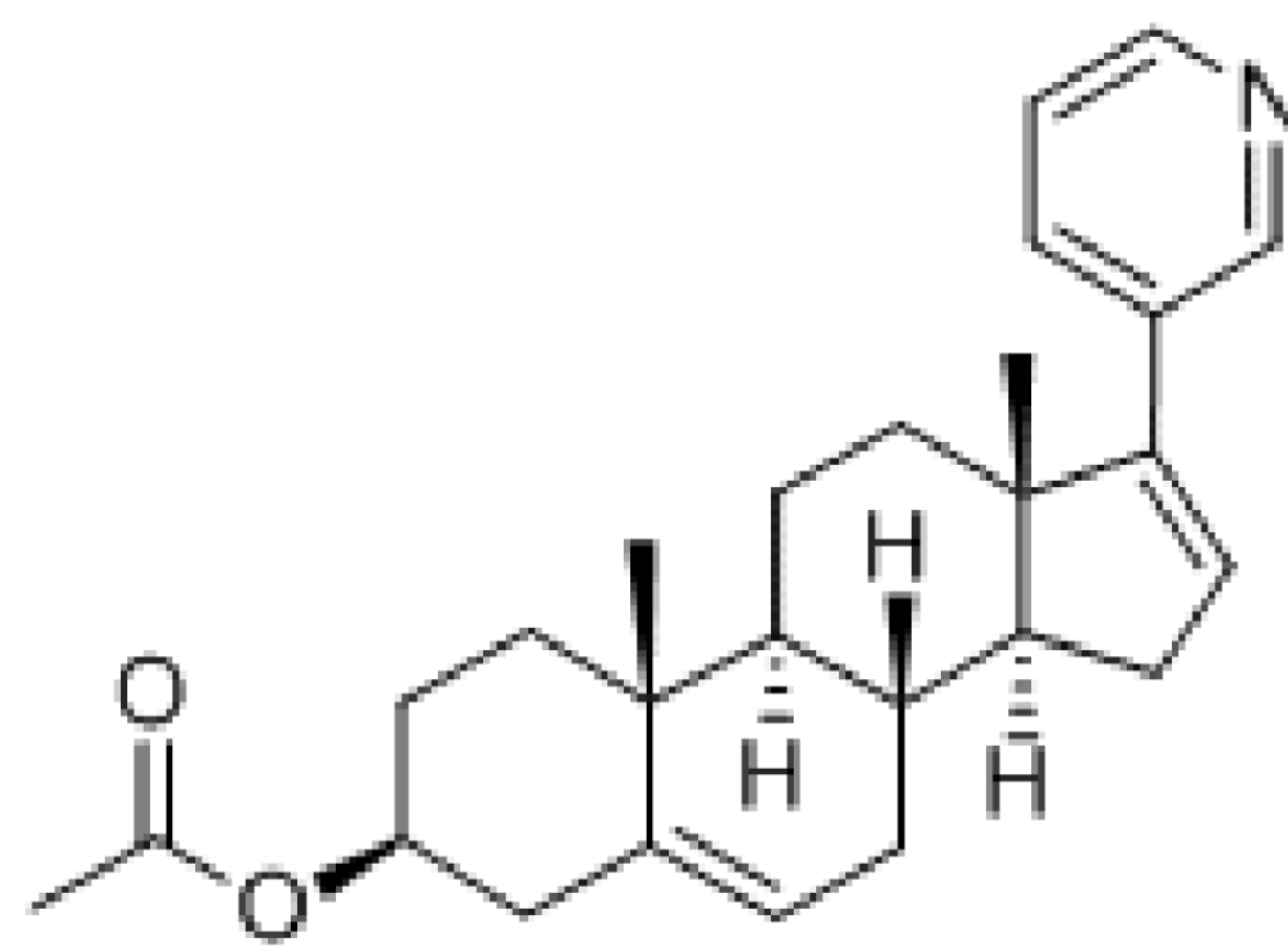
【中文發明名稱】 一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物及其製備方法和應用

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及藥物製劑技術領域，尤其涉及一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物及其製備方法和應用。

### 【先前技術】

【0002】 醋酸阿比特龍為一種白色至灰白色、不吸濕的結晶性粉末；化學命名為(3 $\beta$ )-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3-基乙酸酯，其分子式為C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>。醋酸阿比特龍在體內轉化為雄激素生物合成抑制劑阿比特龍，其抑制17 $\alpha$ -羥化酶/C17,20-裂合酶(CYP17)。可與潞尼松聯用用於曾接受既往含多烯紫杉醇化療轉移去勢難治性前列腺癌(CRPC)患者的治療。但是，醋酸阿比特龍為一種親脂性化合物，其辛醇-水分配係數為5.12(LogP)，芳族氮的pKa為5.19，幾乎不溶於水（小於0.01 mg/ml），且滲透性差，為BCS四類藥物，口服吸收時的生物利用率極低。



【0003】 醋酸阿比特龍原研藥Zytiga，為片劑。每片Zytiga含有250 mg醋

酸阿比特龍，非活性成分包括：膠體二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、一水合乳糖、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚維酮和十二烷基硫酸鈉。Zytiga口服生物利用度非常低（小於10%），單次給藥劑量高達1000 mg，但僅有小於10%的藥物能夠發揮藥效。

【0004】此外，食物對醋酸阿比特龍吸收有很大影響，市售製劑要求僅能在餐前特定時間段服用。Zytiga說明書強調醋酸阿比特龍與食物一起給予時，阿比特龍的全身性暴露量增加。在醋酸阿比特龍與低脂肪膳食（7%脂肪、300卡路里）一起給予時，阿比特龍C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>分別增加約7倍和5倍；在醋酸阿比特龍與高脂肪（57%脂肪、825卡路里）膳食一起給予時，C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>分別增加約17倍和10倍。考慮到膳食的含量和組成的正常變化，與膳食一起服用可能導致增加的且高度可變的暴露量，為了控制阿比特龍血漿濃度，必須空腹服用且在服用所述劑量的之前的至少兩個小時，以及服用所述劑量的之後的至少1小時，不應進食。雖然醋酸阿比特龍口服治療晚期前列腺癌效果良好，但其溶解性低、滲透性差的特性給製劑設計帶來了障礙。

【0005】印度Sun Pharmaceutical Industries Ltd採用SoluMatrix微粒技術製造的Yonsa，提供了一種改良型醋酸阿比特龍片劑，可促進醋酸阿比特龍溶出，相比原研藥Zytiga口服生物利用度提高1倍。雖然，Yonsa劑量縮減到500mg，但僅改變了藥物的晶型和大小，提高了藥物溶出速率，並未能增加醋酸阿比特龍對胃腸道上皮細胞的滲透性，因此Yonsa口服生物利用度仍然很低。

【0006】專利文獻CN107278152A涉及一種醋酸阿比特龍複合物、其製備方法及包含它們的藥物組合物，其包括5-40重量%的醋酸阿比特龍、5-80重量

%的聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、0.1-50重量%的去氧膽酸鈉。該複合物可降低食物作用放棄空腹服藥要求，最高可使口服生物利用度提高5倍，但其複合物製劑製備工藝複雜。

### 【發明內容】

【0007】 本發明的目的是提供一種可顯著改善醋酸阿比特龍口服吸收的藥物組合物。

【0008】 本領域技術人員知曉：由於醋酸阿比特龍溶解度低、滲透性差，將其製備成自乳化溶液雖然有望消除醋酸阿比特龍餐前餐後差異，提高該藥物的口服生物利用度，但是，醋酸阿比特龍在各種溶劑和乳化劑中溶解度均較低，雖在高溫下藥物可以很快溶解但室溫保存易析出結晶失去自乳化特性。然而，醋酸阿比特龍劑量大，需要設計的自乳化溶液必須具有較高的藥物含量，且能夠在常溫狀態下穩定存在，上述技術難點成為該製劑設計的一大瓶頸。此外，該自乳化溶液能否與水自發形成均一、穩定的納米乳是該製劑設計的另一個難點。

【0009】 發明人經過深入研究發現：通過將醋酸阿比特龍與特定輔料製備成組合物，可使其口服生物利用度比原研藥Zytiga提高至十倍。

【0010】 本發明採用如下技術方案：

【0011】 一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括（由如下組分所組成）：活性成分：醋酸阿比特龍；輔料：至少一種油相；至少一種乳化劑；和至少一種助乳化劑。

【0012】 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，基於所述輔料

的總體積，所述醋酸阿比特龍的濃度在20-100 mg/mL之間。

【0013】 本發明的藥物組合物為溶液，易與水形成納米乳，可增加藥物溶解，促進吸收，提高生物利用度。

【0014】 本發明所提供的藥物組合物的輔料（由油相、乳化劑、助乳化劑組成的均一透明溶液）可作為疏水性、難吸收或易水解藥物的載體。口服後遇胃腸液在胃腸蠕動下自發分散形成O/W型納米乳(水包油型納米乳)。所形成的納米乳粒徑小，增加了腸道上皮細胞的穿透性，可顯著提高藥物生物利用度。與微乳相比，自乳化溶液穩定性更高，可以滿足長期保存的要求，同時其也可以直接裝入軟膠囊或者硬膠囊等包裝中。

【0015】 所述的醋酸阿比特龍的占所述藥物組合物的總品質的2-20%，優選5-15%，更優選5-10%。

【0016】 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，至少具有如下性質中的一種：a)與水混合可自發形成粒徑小於250nm的澄明度高、粒徑均一、性質穩定的納米乳；b)於室溫儲存內容物能夠以穩定的溶液形式存在；c)與原研藥Zytiga相比，餐前餐後差異顯著降低；d)與原研藥Zytiga相比，口服生物利用度提升數倍至十倍。

【0017】 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，所述油相選自氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、丙二醇單辛酸酯、玉米油、大豆油、中鏈甘油三酯或油酸乙酯、單亞油酸甘油酯中的一種或至少兩種。

【0018】 所述的油相占所述含有醋酸阿比特龍的藥物組合物的總品質的20-50%，優選20-45%，更優選25-45%；

【0019】 優選選自氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、丙二醇單辛酸酯、大豆

油、中鏈甘油三酯或油酸乙酯、單亞油酸甘油酯中的一種或至少兩種；更優選地，所述的油相選自單亞油酸甘油酯、中鏈甘油三酯、氫化蓖麻油、單油酸甘油酯中的一種或至少兩種。

【0020】 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，所述的乳化劑選自聚氧乙烯蓖麻油EL35、聚氧乙烯40氫化蓖麻油、司盤80、吐溫80、聚乙二醇-15羥基硬脂酸酯(Solutol)、聚乙烯己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)中的一種或至少兩種。

【0021】 所述的乳化劑占所述藥物組合物的總品質的20-70%，優選20-50%，更優選20-35%；

【0022】 優選選自聚氧乙烯蓖麻油EL35、聚氧乙烯40氫化蓖麻油、司盤80、聚乙烯己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)中的一種或至少兩種；更優選地，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油。

【0023】 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，所述的助乳化劑選自乙醇、丙二醇、聚乙二醇400、二乙二醇單乙基醚中的一種或至少兩種。

【0024】 所述的助乳化劑占所述含有醋酸阿比特龍的藥物組合物的總品質的20-80%，優選20-60%，更優選20-50%，還更優選20-45%。

【0025】 更優選地，所述的助乳化劑選自丙二醇和乙醇的組合，該組合的含量更優選為20-30%，或二乙二醇單乙基醚，其含量更優選為25-45%。

【0026】 本發明的組合物中，所有明確列出的組分的含量總和小於等於100品質%。

【0027】 不限於理論，本發明的發明人出人預料地發現，本發明的特定助乳化劑與油相、乳化劑一起形成均一透明的溶液，從而可作為疏水性、難吸收或易水解藥物的載體。包含本發明的助乳化劑的藥物組合物在口服後遇胃腸液在胃腸蠕動下自發分散形成O/W型納米乳(水包油型納米乳)。所形成的納米乳粒徑小，增加了腸道上皮細胞的穿透性，可顯著促進吸收、提高生物利用度。本發明的藥物組合物還能夠顯著降低食物對醋酸阿比特龍吸收的影響，減小餐前餐後差異，從而使得在空腹和飽腹情況下均可服用藥物，減少服藥時間的限制。

【0028】 作為本發明的優選技術方案，所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，按照品質百分含量計，包括如下品質百分比的組分（由如下組分所組成）：2-20%醋酸阿比特龍、20-50%油相，所述油相為氫化蓖麻油和單油酸甘油酯中的一種或兩種、20-60%乳化劑，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油、20-30%助乳化劑，所述助乳化劑為乙醇和丙二醇的混合物；或，2-20%醋酸阿比特龍、20-50%油相，所述油相為氫化蓖麻油、單油酸甘油酯中的一種或兩種、20-60%乳化劑，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35、司盤80中的一種或兩種、20-30%助乳化劑，所述助乳化劑為乙醇和丙二醇的混合物；或，2-20%醋酸阿比特龍、20-50%油相，所述油相為單亞油酸甘油酯和中鏈甘油三酯中的一種或兩種、20-70%乳化劑，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油、20-80%助乳化劑，所述助乳化劑為二乙二醇單乙基醚。

【0029】 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，所述輔料還可進一步包括抗氧劑、防腐劑中的一種或兩種，所述抗氧劑或防腐劑占

所述藥物組合物的總品質的0.005%-0.3%（優選0.005%-0.1%）；優選地，所述抗氧劑選自叔丁基對羥基茴香醚(BHA)、丁羥基甲苯(BHT)中的一種或兩種混合。

**【0030】** 作為本發明的優選技術方案，所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，按照品質百分含量計，包括如下組分（由如下組分所組成）：5-20%醋酸阿比特龍、20-50%油相、0-60%乳化劑、20-30%助乳化劑、0.005-0.1% BHA和/或BHT，所述油相為氫化蓖麻油和單油酸甘油酯，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油中的一種或兩種，所述助乳化劑為乙醇和丙二醇；或，5-20%醋酸阿比特龍、25-40%油相、25-70%乳化劑、20-80%助乳化劑、0.005-0.1% BHA和/或BHT，所述油相為單亞油酸甘油酯和中鏈甘油三酯中的一種或兩種，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油，所述助乳化劑為二乙二醇單乙基醚；或，2-20%醋酸阿比特龍、20-50%油相、20-60%乳化劑、20-30%助乳化劑、0.005-0.1% BHA和/或BHT，所述油相為氫化蓖麻油、單油酸甘油酯中的一種或兩種，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35、司盤80中的一種或兩種、，所述助乳化劑為乙醇和丙二醇的混合物。

**【0031】** 作為本發明優選技術方案，所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，按照品質份和體積份計算，包括（由如下組分所組成）：1-2品質份醋酸阿比特龍、3-5體積份氫化蓖麻油、3-5體積份單油酸甘油酯、6-10體積份聚氧乙烯蓖麻油EL35、1-3體積份丙二醇、2-5體積份乙醇；或，3-5品質份醋酸阿比特龍、5-10體積份司盤80、5-10體積份聚氧乙烯蓖麻油EL35、5-8體積份單油酸甘油酯、8-12體積份氫化蓖麻油、3-5體積份丙二醇、5-10體積份乙

醇、0.005-0.01品質份BHA、0.01-0.02品質份BHT；或，1-2品質份醋酸阿比特龍、3.5-5體積份單亞油酸甘油酯、2-3.5體積份中鏈甘油三酯、2-5體積份聚氧乙烯40氫化蓖麻油、3-5.5體積份二乙二醇單乙基醚0.002-0.005品質份BHA、0.01-0.018品質份BHT；或，1.1-1.8品質份醋酸阿比特龍、3-5體積份單亞油酸甘油酯、3-8體積份聚氧乙烯40氫化蓖麻油、6-12體積份二乙二醇單乙基醚、0.002-0.0045品質份BHA、0.01-0.015品質份BHT。作為解釋和說明，上述技術方案中，1重量份：1體積份=1 g：1 mL。

**【0032】** 本發明所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，優選地，所述的活性成分還包括：潑尼松。

**【0033】** 本發明的藥物組合物作為藥物具有出色的療效，尤其對17 $\alpha$ -羥化酶/C17,20-裂合酶(CYP17)具有出色的抑制活性。由於本發明的藥物組合物能夠顯著降低餐前餐後差異，提升口服生物利用度，可與潑尼松聯用用於曾接受既往含多烯紫杉醇化療轉移去勢難治性前列腺癌(CRPC)患者的治療，且療效突出。

**【0034】** 在本發明所提供的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，其可以單獨使用來治療疾病，例如用於治療包括不限於前列腺癌在內的疾病。在具體實施過程中，本發明提供的藥物給合物，可以按（例如但不限於）以下的方式進行給藥：

**【0035】** 對於以一天的間隔時間（例如，一天給藥一次）向成年人給藥。優選地，每次給藥以醋酸阿比特龍計的有效量為25 mg-200 mg；更優選50 mg-150 mg，進一步優選75 mg-100 mg。

**【0036】** 本發明同時提供所述的藥物組合物在製備藥物製劑中的應用；

優選地，在製備治療前列腺癌的藥物製劑中的應用；更優選，所述前列腺癌選自轉移去勢抵抗性前列腺癌和轉移性高風險去勢敏感型前列腺癌中的一種或兩種。

【0037】本發明同時提供含有上述任意一項所述的藥物組合物的藥物製劑，優選地，所述藥物製劑為膠囊劑。

【0038】本發明所述的膠囊劑，包括上述任意一項所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物和膠囊殼；所述膠囊殼均為本領熟知的硬膠囊和/或軟膠囊材料，如明膠硬膠囊或明膠軟膠囊，均可以通過商業途徑購得或製備，在此不做特殊限定。

【0039】本發明所述的膠囊劑，優選地，每一粒膠囊所含有的所述醋酸阿比特龍在100 mg以內。

【0040】本發明限定，所述醋酸阿比特龍膠囊劑，基於醋酸阿比特龍計，單次口服劑量為50-200 mg。

【0041】本發明還提供一種藥物組合（方式），包括：上述任意一項技術方案所述的藥物組合物、上述任意一項技術方案所述的醋酸阿比特龍膠囊劑中的一種，以及潑尼松。

【0042】本發明此處所述的藥物組合（方式），包括但不限於將潑尼松作為活性成分之一的方式應用，藥物組合物或膠囊劑和潑尼松前後服用等方式。可依據本領域的常規操作。

【0043】本發明進一步提供上述任意一項技術方案所述的醋酸阿比特龍膠囊劑、和/或任意一項技術方案所述的藥物組合在製備治療前列腺癌的藥物中的用途；

【0044】 優選地，所述前列腺癌選自轉移去勢抵抗性前列腺癌和轉移性高風險去勢敏感型前列腺癌中的一種或兩種。

【0045】 本發明同時提供上述任意一項技術方案所述的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物的製備方法，將所述油相、所述乳化劑和所述活性成分混合後，再加入所述助乳化劑（還可包括抗氧劑和/或防腐劑）即得。

【0046】 本領域技術人員可以理解，所述製備方法可包括機械攪拌、乳化、超聲的步驟，提供優選的技術方案如下：對所述油相及所述乳化劑進行（室溫或加熱）攪拌，均一後加入醋酸阿比特龍避光攪拌，最後加入所述助乳化劑（還可包括抗氧劑和/或防腐劑）混勻，即得。

【0047】 更為具體地，包括如下步驟：對所述油相及所述乳化劑進行（室溫或加熱）攪拌，均一後加入醋酸阿比特龍，在避光條件下超聲10-20 min，以100-400 rpm的速度進行機械攪拌10-30 min，最後加入所述助乳化劑混勻，即得。

【0048】 本發明所述的藥物製劑的製備方法也可由本領域技術人員按照本領域的常規方法進行操作。在此給出當製備膠囊劑時的優選技術方案，如下：

【0049】 按照前述的方法製備含有醋酸阿比特龍的藥物組合物；將所述藥物組合物密封於軟膠囊或硬膠囊中；優選地，每粒膠囊含有所述藥物組合物0.5-1 ml。

【0050】 本發明所提供的含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，其中醋酸阿比特龍的濃度可控制在50-100 mg/mL，單次口服劑量75-100 mg。與水、生物學相關介質（例如SGF、SGF、FessiF和FassiF介質）或胃腸液混合，可自發形成

粒徑小於250nm的澄明度高、粒徑均一、性質穩定的O/W納米乳；於室溫儲存內容物能夠以穩定的溶液形式存在；即使在影響因素的條件下（40 °C±2 °C，或相對濕度90%），本發明的藥物組合物含量穩定。

**【0051】** 與原研藥Zytiga相比，餐前餐後差異顯著降低；口服生物利用度提升數倍至十倍。還可進一步將所述藥物組合物製備成膠囊劑，所述膠囊劑穩定，內容物的質地均一。

**【0052】** 本發明還涉及前列腺癌的治療方法，包括施用前述含有醋酸阿比特龍的藥物組合物或醋酸阿比特龍膠囊劑，優選地，單次施用劑量以醋酸阿比特龍計為25 mg-200 mg；更優選50 mg-200 mg；還更優選50 mg-150 mg，進一步優選75 mg-100 mg。優選地，所述藥物組合物或膠囊劑可以在餐前或餐後施用。優選地，所述前列腺癌選自轉移去勢抵抗性前列腺癌和轉移性高風險去勢敏感型前列腺癌中的一種或兩種。

### **【圖式簡單說明】**

**【0053】** 為了更清楚地說明本發明實施例或現有技術中的技術方案，下面將對實施例或現有技術描述中所需要使用的附圖作簡單地介紹，顯而易見地，下面描述中的附圖僅僅是本發明的一些實施例，對於本領域普通技術人員來講，在不付出創造性勞動的前提下，還可以根據這些附圖獲得其他的附圖。

圖1是實施例1中的醋酸阿比特龍膠囊內容物水中成微乳後的粒徑分佈圖。

圖2是實施例2中的醋酸阿比特龍膠囊內容物水中成微乳後的粒徑分佈圖。

圖3是實施例8中的醋酸阿比特龍膠囊內容物水中成微乳後的粒徑分佈圖。

圖4是試驗例4中的片劑與膠囊空腹試驗的藥-時曲線圖。

圖5是試驗例4中的膠囊空腹、餐後試驗的藥-時曲線圖。

### 【實施方式】

【0054】 下面將結合本發明實施例中的附圖，對本發明實施例中的技術方案進行清楚、完整地描述，顯然，所描述的實施例僅僅是本發明一部分實施例，而不是全部的實施例。基於本發明中的實施例，本領域普通技術人員在沒有做出創造性勞動前提下所獲得的所有其他實施例，都屬於本發明保護的範圍。

#### 【0055】 實施例1

【0056】 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：1.65 g醋酸阿比特龍，4.0 mL氫化蓖麻油，4.0 mL單油酸甘油酯，8.0 mL聚氧乙烯蓖麻油EL35，2.0 mL丙二醇，4.0 mL乙醇。

【0057】 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

#### 【0058】 提供製備方法如下：

【0059】 取氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油EL35，再加入醋酸阿比特龍，在避光條件下超聲10 min，採用機械攪拌（300 rpm），攪拌20 min，使其充分溶解後加入丙二醇和乙醇待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

#### 【0060】 實施例2

【0061】 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：4.00 g醋酸阿比特龍，9.0 mL司盤80，7.0 mL聚氧乙烯蓖麻油EL35，7.0

mL單油酸甘油酯，9.0mL氫化蓖麻油，4.0 mL丙二醇，8.0 mL乙醇，0.009 g BHA，0.014 g BHT。

【0062】本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

【0063】提供製備方法如下：

【0064】取司盤80、氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、聚氧乙炔蓖麻油EL35，再加入醋酸阿比特龍，採用機械攪拌（300 rpm），攪拌25 min，使其充分溶解後加入BHA、BHT、丙二醇和乙醇待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

【0065】實施例3

【0066】本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：1.17 g醋酸阿比特龍，4.4 mL單亞油酸甘油酯，2.8 mL中鏈甘油三酯，3.6 mL聚氧乙炔40氫化蓖麻油，4.8 mL二乙二醇單乙基醚，0.004 g BHA，0.012 g BHT。

【0067】本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

【0068】提供製備方法如下：

【0069】取中鏈甘油三酯、單亞油酸甘油酯、聚氧乙炔40氫化蓖麻油，再加入醋酸阿比特龍，採用機械攪拌（300 rpm），攪拌30 min，使其充分溶解後加入二乙二醇單乙基醚、BHT、BHA待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

【0070】實施例4

【0071】 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：1.47 g 醋酸阿比特龍，4.4 mL 單亞油酸甘油酯，3.6 mL 聚氧乙烯40氫化蓖麻油，7.6 mL 二乙二醇單乙基醚，0.004 g BHA，0.012 g BHT。

【0072】 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

【0073】 提供製備方法如下：

【0074】 取單亞油酸甘油酯、聚氧乙烯40氫化蓖麻油，再加入醋酸阿比特龍，採用機械攪拌（300 rpm），攪拌30 min，使其充分溶解後加入二乙二醇單乙基醚、BHT、BHA待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

【0075】 實施例5

【0076】 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：1.32 g 醋酸阿比特龍，5.6 mL 單亞油酸甘油酯，2.8 mL 中鏈甘油三酯，4.8 mL 聚氧乙烯40氫化蓖麻油，2.8 mL 丙二醇，1.6 mL 乙醇；0.004 g BHA，0.009 g BHT。

【0077】 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

【0078】 提供製備方法如下：

【0079】 取中鏈甘油三酯、單亞油酸甘油酯、聚氧乙烯40氫化蓖麻油，再加入醋酸阿比特龍，採用機械攪拌（300 rpm），攪拌30 min，使其充分溶解後加入乙醇、丙二醇、BHT、BHA待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

**【0080】 實施例 6**

**【0081】** 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：2.2 g醋酸阿比特龍，5.0 mL吐溫80，8.0 mL聚氧乙烯40氫化蓖麻油，9.0 mL單油酸甘油酯，10.0 mL玉米油，4.0 mL丙二醇，8.0 mL乙醇。

**【0082】** 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

**【0083】** 且一併提供製備方法：量取吐溫80、玉米油、單油酸甘油酯、聚氧乙烯40氫化蓖麻油，再稱取醋酸阿比特龍加入，使其充分融合後加入丙二醇和乙醇，水浴加熱條件下形成透明均一的溶液，降低至室溫後，均相破壞，藥物析出結晶。

**【0084】 實施例 7**

**【0085】** 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：4.40 g醋酸阿比特龍，3.0 mL吐溫80，5.0 mL聚氧乙烯蓖麻油EL35，8.0 mL聚氧乙烯40氫化蓖麻油，8.0 mL單油酸甘油酯，8.0 mL氫化蓖麻油，2.0 mL丙二醇，10.0 mL乙醇。

**【0086】** 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

**【0087】** 且一併提供製備方法：量取吐溫80、聚氧乙烯40氫化蓖麻油、氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油EL35，再加入醋酸阿比特龍，使其充分溶解後加入丙二醇和乙醇待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

**【0088】 實施例 8**

【0089】 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：4.40 g醋酸阿比特龍，8.4 mL司盤80，2.6 mL Solutol，5.0 mL聚氧乙烯蓖麻油EL35，8.0 mL單油酸甘油酯，8.0 mL氫化蓖麻油，2.0 mL丙二醇，10.0 mL乙醇。

【0090】 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

【0091】 且一併提供製備方法：量取司盤80、Solutol、氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油EL35，再加入醋酸阿比特龍，使其充分溶解後加入丙二醇和乙醇待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

#### 【0092】 實施例 9

【0093】 本實施例提供一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，包括如下組分：4.40 g醋酸阿比特龍，8.8 mL司盤80，4.4 mL聚氧乙烯蓖麻油EL35，8.0 mL單油酸甘油酯，9.6 mL氫化蓖麻油，4.4 mL丙二醇，8.8 mL乙醇。

【0094】 本實施例進一步提供一種醋酸阿比特龍膠囊劑，以上述藥物組合物作為內容物，所述內容物填充於膠囊殼中。

【0095】 且一併提供製備方法：量取司盤80、氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油EL35，再加入醋酸阿比特龍，使其充分溶解後加入丙二醇和乙醇待其形成透明均一的自乳化溶液，填充於軟膠囊或氮氣保護條件下密封於硬膠囊中保存。

#### 【0096】 實施例10

【0097】 除了將丙二醇由2.0 mL替換成1.0 mL，將乙醇由4.0 mL替換成

2.0 mL之外，其他條件與實施例1相同。

**【0098】 實施例11**

**【0099】** 除了將二乙二醇單乙基醚由4.8 mL替換成1.6 mL之外，其他條件與實施例3相同。

**【0100】 實施例12**

**【0101】** 除了將二乙二醇單乙基醚由4.8 mL替換成17.6 mL之外，其他條件與實施例3相同。

**【0102】 實施例13**

**【0103】** 除了將二乙二醇單乙基醚由4.8 mL替換成36.8 mL之外，其他條件與實施例3相同。

**【0104】 試驗例1**

**【0105】** 本試驗例提供實施例1至4所提供的醋酸阿比特龍膠囊和原研藥 Zytiga片劑的溶出度測試。

**【0106】** 測試方法：按照《美國藥典》醋酸阿比特龍溶出度測定方法，在37 °C，900 mL釋放介質1，50 rpm條件下，分別對醋酸阿比特龍膠囊(實施例1，2，3製備)和原研藥Zytiga片劑進行溶出度測定。

**【0107】** 其中，pH值為4.5的磷酸鹽緩衝溶液，由如下方法製備：將56.5 mM的磷酸二氫鈉加入水中，用氫氧化鈉或磷酸進行調節pH值為4.5。

**【0108】** 具體方法如下所示：

溶出條件	介質 1：含有 0.25%十二烷基硫酸鈉的 PH 為 4.5 的磷酸鹽 緩衝溶液 900ml (USP 條件) 介質 2：水 900ml
------	--

	轉速：50r/min 時間：45min
測定方法	紫外-可見分光光度計
受試製劑	市售製劑：商品名（Zytiga）規格：250mg 片劑 本發明製劑：實施例 1，2，3，4 的醋酸阿比特龍膠囊
測定結果	溶出度實驗結果：見表 1，表 2。

【0109】 [表1]介質1中醋酸阿比特龍膠囊和Zytiga片劑的溶出度（%）

取樣點/min	Zytiga	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
5	22	73	80	74	75
10	42	93	97	91	90
15	64	96	99	97	96
20	71	98	99	99	97
30	89	99	97	99	99
45	91	98	99	99	99

【0110】 [表2]介質2中醋酸阿比特龍膠囊和Zytiga片劑的溶出度（%）

取樣點/min	Zytiga	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
5	0	86	72	70	75
10	0	95	84	84	82
15	1	99	92	90	97
20	1	98	96	94	96
30	2	99	97	99	97

45	2	97	99	99	99
----	---	----	----	----	----

【0111】 由表1，表2的對比結果表明：本發明的醋酸阿比特龍膠囊（實施例1，2，3，4）在介質1中，15 min基本完全溶出，而上市醋酸阿比特龍片劑Zytiga 45 min仍不能完全溶出；本發明的醋酸阿比特龍膠囊（實施例1，2，3，4）在介質2中，基本完全溶出，而上市醋酸阿比特龍片劑Zytiga溶出極低。

【0112】 從上述實驗結果可知，本發明的醋酸阿比特龍膠囊在USP條件和非UPS條件下均可有效提高醋酸阿比特龍的溶出度，將有利於提高醋酸阿比特龍的口服生物利用度，減小個體差異。

#### 【0113】 試驗例2

【0114】 本試驗例提供實施例1-9所提供的醋酸阿比特龍膠囊的穩定性測試。

【0115】 （1）長期試驗：將醋酸阿比特龍膠囊裝入聚乙烯塑膠瓶後，在溫度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相對濕度 $60\%\pm 10\%$ 的條件下放樣，觀察膠囊內部的藥物組合物的物理穩定性，測試結果見表3。

#### 【0116】 [表3]藥物組合物的物理穩定性

穩定性試驗	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
實施例 1	-	-	-	-
實施例 2	-	-	-	-
實施例 3	-	-	-	-
實施例 4	-	-	-	-
實施例 5	-	-	-	-
實施例 6	+	++	++	++
實施例 7	-	++	++	++

實施例 8	-	-	-	-
實施例 9	-	-	-	-
實施例 10	+	++	+++	+++
實施例 11	+	++	+++	+++
實施例 12	-	-	-	-
實施例 13	-	-	-	-

-：澄明溶液，藥物無析出

+：澄明溶液，藥物有微量析出

++：澄明溶液，藥物有少量析出

+++：澄明溶液，藥物有比較明顯的析出

【0117】由表3可知，本發明的特定的乳化劑、油相和助乳化劑與醋酸阿比特龍形成的藥物組合物具有良好的物理穩定性。尤其是，20%-80%（相對於組合物總品質的品質百分比）的特定助乳化劑與特定的乳化劑(聚氧乙烯蓖麻油 EL35、聚氧乙烯40氫化蓖麻油、司盤80、聚乙二醇-15羥基硬脂酸酯)的組合實現了顯著更好的物理穩定性。另外，出於藥物安全性、化學穩定性、製劑生產等因素的考慮，助乳化劑的品質百分比優選為60%以下，特別是20%-60%。

【0118】（2）加速試驗：將醋酸阿比特龍膠囊裝入聚乙烯塑膠瓶後，在溫度40°C±2°C，相對濕度60%±10%的條件下放樣，測試藥物組合物的含量、有關物質，結果見表4。實施例1、2、3、4製備的醋酸阿比特龍膠囊含量穩定。

【0119】 [表4]藥物組合物的加速穩定性

		0個月	1個月	3個月
實施例 1	性狀	微黃色透明液體	微黃色透明液體	微黃色透明液體
	含量	99.9%	99.8%	99.2%
	總雜	0.05%	0.21%	0.78%
	溶出度	合格	合格	合格
實施例 2	性狀	微黃色透明液體	微黃色透明液體	微黃色透明液體

	含量	99.9%	99.8%	99.7%
	有關物質	0.05%	0.15%	0.26%
	溶出度	合格	合格	合格
實施例 3	性狀	微黃色透明液體	微黃色透明液體	微黃色透明液體
	含量	99.9%	99.9%	99.3%
	有關物質	0.05%	0.11%	0.69%
	溶出度	合格	合格	合格
實施例 4	性狀	微黃色透明液體	微黃色透明液體	微黃色透明液體
	含量	99.9%	99.9%	99.4%
	有關物質	0.05%	0.11%	0.57%
	溶出度	合格	合格	合格

**【0120】 試驗例3**

**【0121】** 本試驗例提供實施例1-9所提供的藥物組合物的自乳化能力及粒徑試驗。

**【0122】** 將實施例1-9製備的藥物組合物加入純化水中，輕微振搖後觀察外觀性狀，採用納米粒徑儀測定形成乳劑的粒徑，如表5-1所示。

**【0123】 [表5-1]藥物組合物乳化後性狀和粒徑**

	性狀	納米乳粒徑
實施例 1	澄清透明的納米乳	~100nm
實施例 2	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	~110 nm
實施例 3	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	~70 nm
實施例 4	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	~90 nm
實施例 5	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	~90 nm
實施例 6	無法形成均一體系，一直有油滴存在	未測試

實施例 7	乳白色	未測試
實施例 8	澄清透明、淡藍色乳光的納米乳	~270nm
實施例 9	澄清透明、淡藍色乳光的納米乳	~140nm

【0124】 本試驗例同時提供將實施例1-9的藥物組合物乳化後所得納米乳穩定性的檢測，檢測方法如下：

【0125】 長期試驗：在溫度 $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，相對濕度 $60\%\pm 10\%$ 的條件下放樣，觀察藥物組合物乳化後納米乳穩定性，結果如表5-2所示。

【0126】 [表5-2]藥物組合物乳化後納米乳性狀

	0時	2周	4周
實施例 1	澄清透明的納米乳	-	-
實施例 2	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	-	-
實施例 3	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	-	-
實施例 4	澄清透明的略帶淡藍色乳光的納米乳	-	-
實施例 8	澄清透明、淡藍色乳光的納米乳	-	-
實施例 9	澄清透明、淡藍色乳光的納米乳	-	-

-：代表無差異

【0127】 見附圖，圖1是實施例1中的醋酸阿比特龍膠囊內容物水中成微乳後的粒徑分佈圖，圖2是實施例2中的醋酸阿比特龍膠囊內容物水中成微乳後的粒徑分佈圖，圖3是實施例8中的醋酸阿比特龍膠囊內容物水中成微乳後的粒徑分佈圖。

【0128】 試驗例4

【0129】 本試驗例提供實施例1和醋酸阿比特龍原研藥Zytiga的藥代動力學測試。

【0130】 測試方法及物件：

【0131】 健康比格犬6隻，隨機分成3組，每組2隻，分別進行3個週期試驗，周期間洗脫期3天。

【0132】 試驗設計分為空腹試驗和餐後試驗。

【0133】 空腹試驗：試驗前禁食10小時，空腹給藥，給藥後4小時餵食。

【0134】 餐後試驗：試驗前禁食10小時，餵食高脂餐後給藥（餵食和給藥在30分鐘內完成）。

【0135】 試驗片劑為醋酸阿比特龍原研藥Zytiga，單片中含有醋酸阿比特龍250mg；

【0136】 試驗膠囊為實施例1所提供的醋酸阿比特龍膠囊，單粒中含有醋酸阿比特龍50 mg。

【0137】 採樣設計：給藥後15 min、30 min、1 h、1.5 h、2.0 h、2.5 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h採集血樣2 mL，離心分離血漿。

【0138】 [表6]試驗分組

試驗分組	第一週期	第二週期	第三週期
1	空腹片劑 2 片 (T1)	餐後膠囊 1 粒 (T3)	空腹膠囊 1 粒 (T2)
2	空腹膠囊 1 粒 (T2)	空腹片劑 2 片 (T1)	餐後膠囊 1 粒 (T3)
3	餐後膠囊 1 粒 (T3)	空腹膠囊 1 粒 (T2)	空腹片劑 2 片 (T1)

【0139】 其中，T1為空腹試驗-原研藥Zytiga組（在附圖4中標記為空腹片劑組），T2為空腹試驗-醋酸阿比特龍膠囊組（在附圖4、附圖5中標記為空腹膠囊組），T3為餐後試驗-醋酸阿比特龍膠囊組（在附圖5中標記為餐後膠囊

組)。

【0140】 [表7]空腹試驗：原研藥Zytiga500 mg對比醋酸阿比特龍膠囊50 mg藥動學參數

項目	片劑 (T1)				膠囊 (T2)			
	T1/2	Tmax	Cmax	AUClast	T1/2	Tmax	Cmax	AUClast
	(h)	(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)	(h)	(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)
平均值	2.11	0.96	316.65	563.09	8.34	0.83	275.94	553.29
標準差	0.48	0.51	316.04	666.00	2.80	0.26	107.63	244.76
變異係數%	22.88	53.25	99.81	118.27	33.57	30.98	39.00	44.24

【0141】 其中，T1/2為藥物半衰期，Tmax為達峰時間，Cmax為最大血藥濃度（達峰濃度），AUClast為從給藥開始到最後一個點的持續時間的AUC（藥時曲線面積）。

【0142】 結果如附圖4所示，為空腹試驗中實施例1中醋酸阿比特龍膠囊50mg（T2）和高脂肪餐後服用醋酸阿比特龍膠囊（T3）在比格犬空腹狀態下藥-時曲線。

【0143】 由表7可見，比格犬空腹口服1粒醋酸阿比特龍膠囊（含醋酸阿比特龍50 mg）對比2片原研藥Zytiga（250 mg/片）口服生物利用度達到98%。表明，本發明的醋酸阿比特龍藥物組合物較原研藥Zytiga（250 mg/片）相比，口服生物利用度提高至10倍，且個體間藥物達峰時間、達峰濃度及吸收水準變異程度均明顯低於原研藥Zytiga。

【0144】 [表8]餐後試驗：醋酸阿比特龍膠囊50mg在餐前餐後的藥動學參數

平均值 標準差	膠囊 (T2)				膠囊 (T3)			
	T1/2	Tmax	Cmax	AUClast	T1/2	Tmax	Cmax	AUClast
	(h)	(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)	(h)	(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)
平均值	8.34	0.83	275.94	553.29	6.67	0.83	376.78	669.20
標準差	2.80	0.26	107.63	244.76	2.87	0.41	184.98	259.75
變異係數%	33.57	30.98	39.00	44.24	43.11	48.99	49.10	38.81

【0145】 其中，T1/2為藥物半衰期，Tmax為達峰時間，Cmax為最大血藥濃度（達峰濃度），AUClast為從給藥開始到最後一個點的持續時間的AUC（藥時曲線面積）。

【0146】 結果如附圖5所示，為餐後試驗中實施例1中醋酸阿比特龍膠囊50 mg在比格犬餐前（T2）和餐後（T3）狀態下藥-時曲線。

【0147】 由表8可見，在空腹和高脂肪餐後服用醋酸阿比特龍膠囊（含醋酸阿比特龍50 mg），比格犬藥物達峰時間無顯著差異，餐後的口服生物利用度僅為餐前的1.2倍。

【0148】 與原研藥Zytiga說明書中所記載的Zytiga高脂肪餐後達峰濃度和吸收值為空腹狀態下的17倍和10倍相比，本發明所提供的醋酸阿比特龍膠囊能夠降低餐前餐後差異。

【0149】 雖然，上文中已經用一般性說明、具體實施方式及試驗，對本

發明作了詳盡的描述，但在本發明基礎上，可以對之作一些修改或改進，這對本領域技術人員而言是顯而易見的。因此，在不偏離本發明精神的基礎上所做的這些修改或改進，均屬於本發明要求保護的範圍。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種含有醋酸阿比特龍的藥物組合物，其特徵在於，包括：

活性成分：醋酸阿比特龍；

輔料：至少一種油相；

至少一種乳化劑；

和至少一種助乳化劑。

【請求項2】 如請求項1所述的藥物組合物，其特徵在於，基於所述輔料的總體積，所述醋酸阿比特龍的濃度在20-100 mg/mL之間；

和/或，所述醋酸阿比特龍的品質占所述藥物組合物的總品質的2-20 %。

【請求項3】 如請求項1或2所述的藥物組合物，其特徵在於，所述油相選自單亞油酸甘油酯、氫化蓖麻油、單油酸甘油酯、丙二醇單辛酸酯、玉米油、大豆油、中鏈甘油三酯或油酸乙酯中的一種或至少兩種；優選地，所述的油相占所述含有醋酸阿比特龍的藥物組合物的總品質的20-50 %；

和/或，所述的乳化劑選自聚氧乙烯蓖麻油EL35、司盤80、吐溫80、聚乙二醇-15羥基硬脂酸酯Solutol、聚乙炔己內醯胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物Soluplus、聚氧乙烯40氫化蓖麻油中的一種或至少兩種；優選地，所述的乳化劑的品質占所述藥物組合物的總品質的20-70%；

和/或，所述的助乳化劑選自乙醇、丙二醇、聚乙二醇400、二乙二醇單乙基醚中的一種或至少兩種；優選地，所述的助乳化劑的品質占所述藥物組合物的總品質的20-80%。

【請求項4】 如請求項1所述的藥物組合物，其特徵在於，按照品質百分含量計，基於所述藥物組合物的總品質，包括如下品質百分比的組分：

2-20%醋酸阿比特龍；

20-50%油相，所述油相為氫化蓖麻油和單油酸甘油酯中的一種或兩種；

20-60%乳化劑，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油；

20-30%助乳化劑，所述助乳化劑為乙醇和丙二醇的混合物；

或，

2-20%醋酸阿比特龍；

20-50%油相，所述油相為氫化蓖麻油、單油酸甘油酯中的一種或兩種；

20-60%乳化劑，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35、司盤80中的一種或兩種；

20-30%助乳化劑，所述助乳化劑為乙醇和丙二醇的混合物；

或，

2-20%醋酸阿比特龍；

20-50%油相，所述油相為單亞油酸甘油酯和中鏈甘油三酯中的一種或兩種；

20-70%乳化劑，所述乳化劑為聚氧乙烯蓖麻油EL35或聚氧乙烯40氫化蓖麻油；

20-80%助乳化劑，所述助乳化劑為二乙二醇單乙基醚。

**【請求項5】** 如請求項1所述的藥物組合物，其特徵在於，所述輔料還包括：

抗氧劑、防腐劑中的一種或兩種；所述抗氧劑或防腐劑占所述藥物組合物的總品質的0.005%-0.1%；

優選地，所述抗氧劑選自叔丁基對羥基茴香醚BHA、丁羥基甲苯BHT中的一種或兩種。

【請求項6】 如請求項1所述的藥物組合物的製備方法，其特徵在於，包括如下步驟：

將所述油相、所述乳化劑和所述活性成分混合後，再加入所述助乳化劑即得；

優選地，包括如下步驟：對所述油相及所述乳化劑攪拌均一後加入醋酸阿比特龍，在避光條件下超聲10-20 min，以100-400 rpm的速度進行機械攪拌10-30 min，最後加入所述助乳化劑混勻，即得。

【請求項7】 如請求項1所述的藥物組合物在製備藥物製劑中的應用；

優選地，在製備治療前列腺癌的藥物製劑中的應用；

更優選，所述前列腺癌選自轉移去勢抵抗性前列腺癌和轉移性高風險去勢敏感型前列腺癌中的一種或兩種。

【請求項8】 一種醋酸阿比特龍膠囊劑，包括內容物和膠囊殼，其特徵在於，以請求項1至5中任一項所述的藥物組合物作為內容物；

優選地，所述膠囊殼由硬膠囊或軟膠囊材料製成；

更優選地，基於醋酸阿比特龍計，單次口服劑量為25-200 mg。

【請求項9】 一種藥物組合，其特徵在於，包括：

請求項1至5中任一項所述的藥物組合物、權利要求8所述的醋酸阿比特龍膠囊劑中的一種，以及潑尼松。

【請求項10】 如請求項8所述的醋酸阿比特龍膠囊劑、和/或如請求項9所述的藥物組合在製備治療前列腺癌的藥物中的應用；

優選地，所述前列腺癌選自轉移去勢抵抗性前列腺癌和轉移性高風險去勢敏感型前列腺癌中的一種或兩種。

【發明圖式】

粒徑正態分布

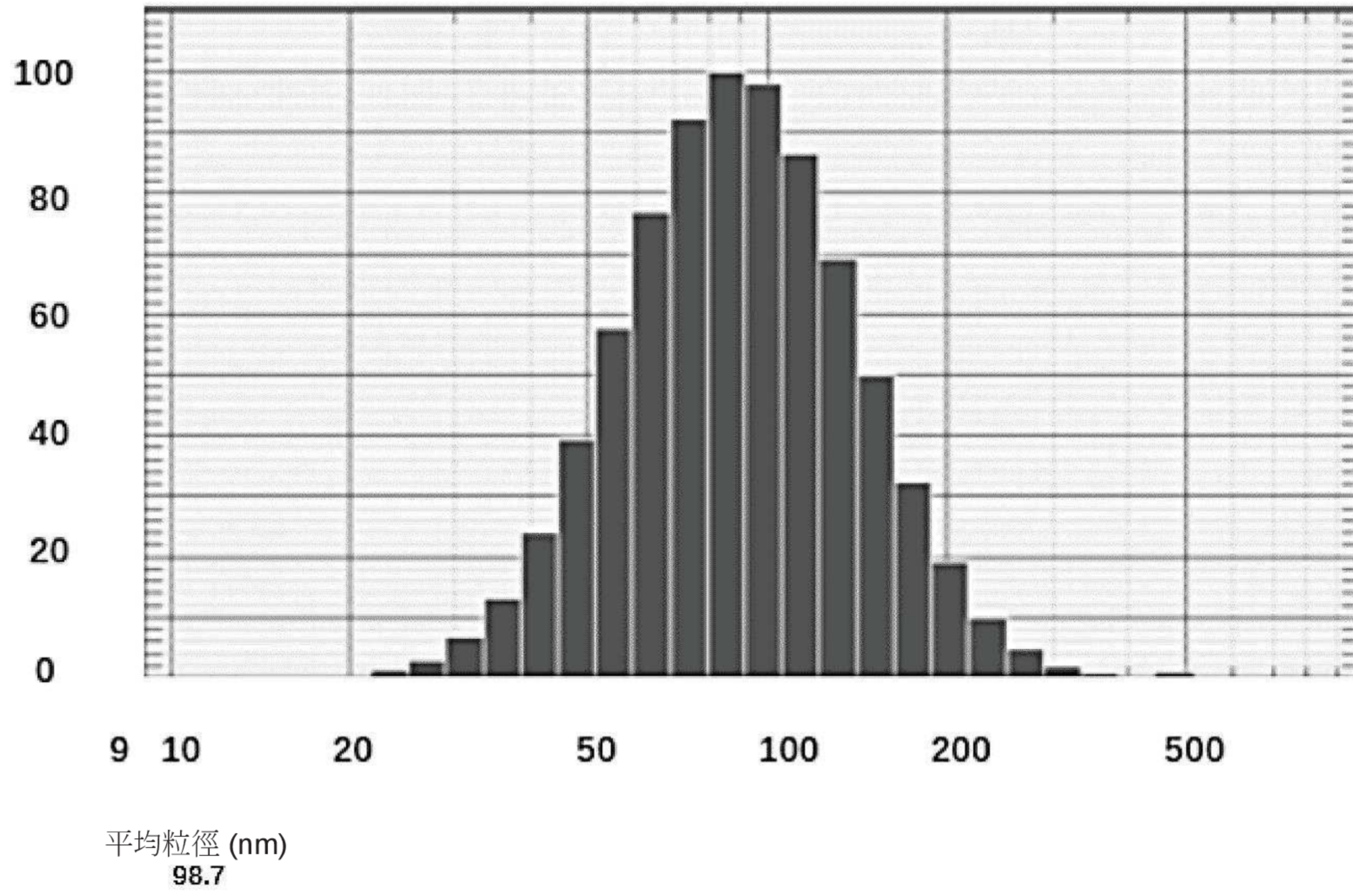


圖 1

粒徑正態分布

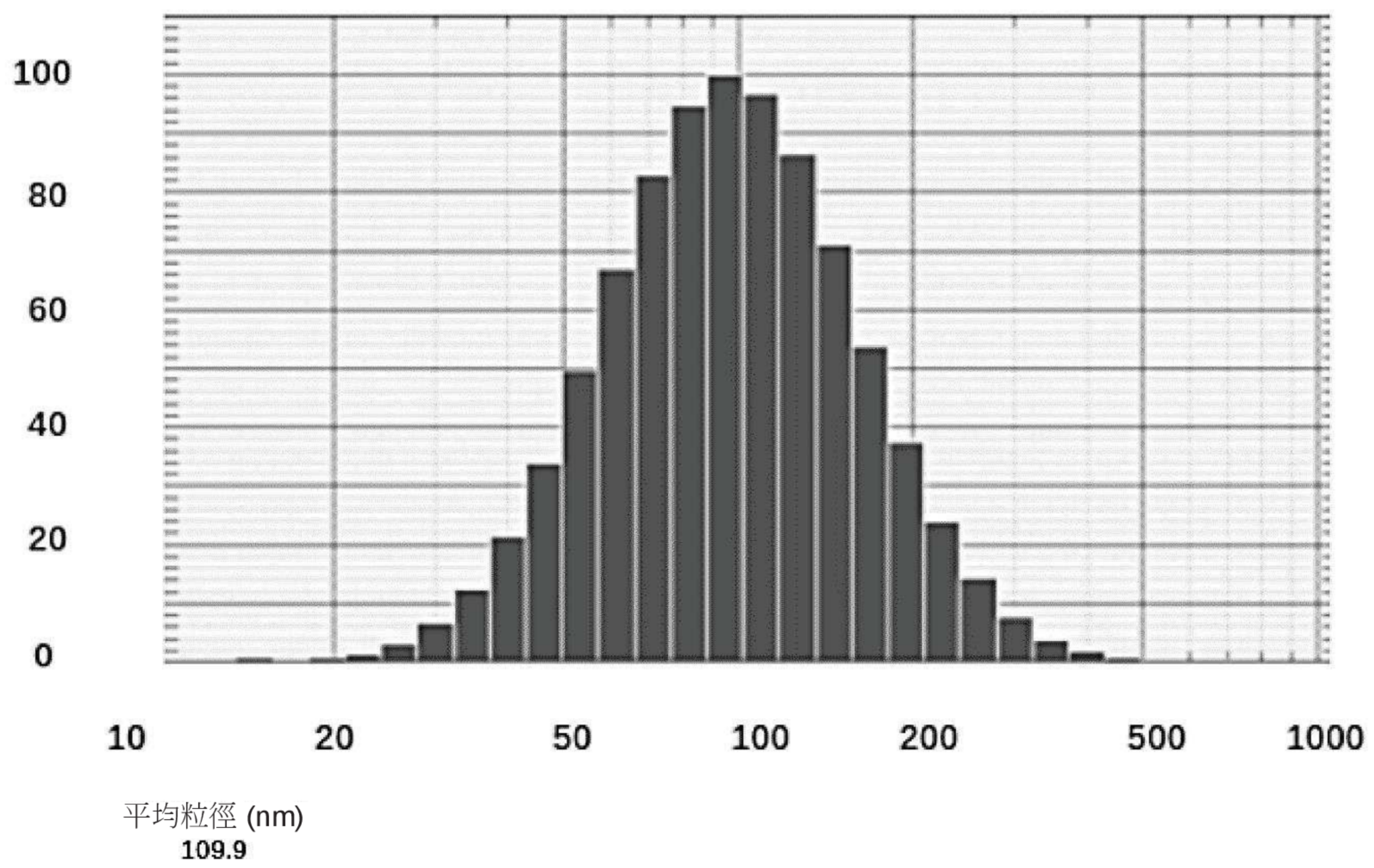


圖 2

粒徑正態分布

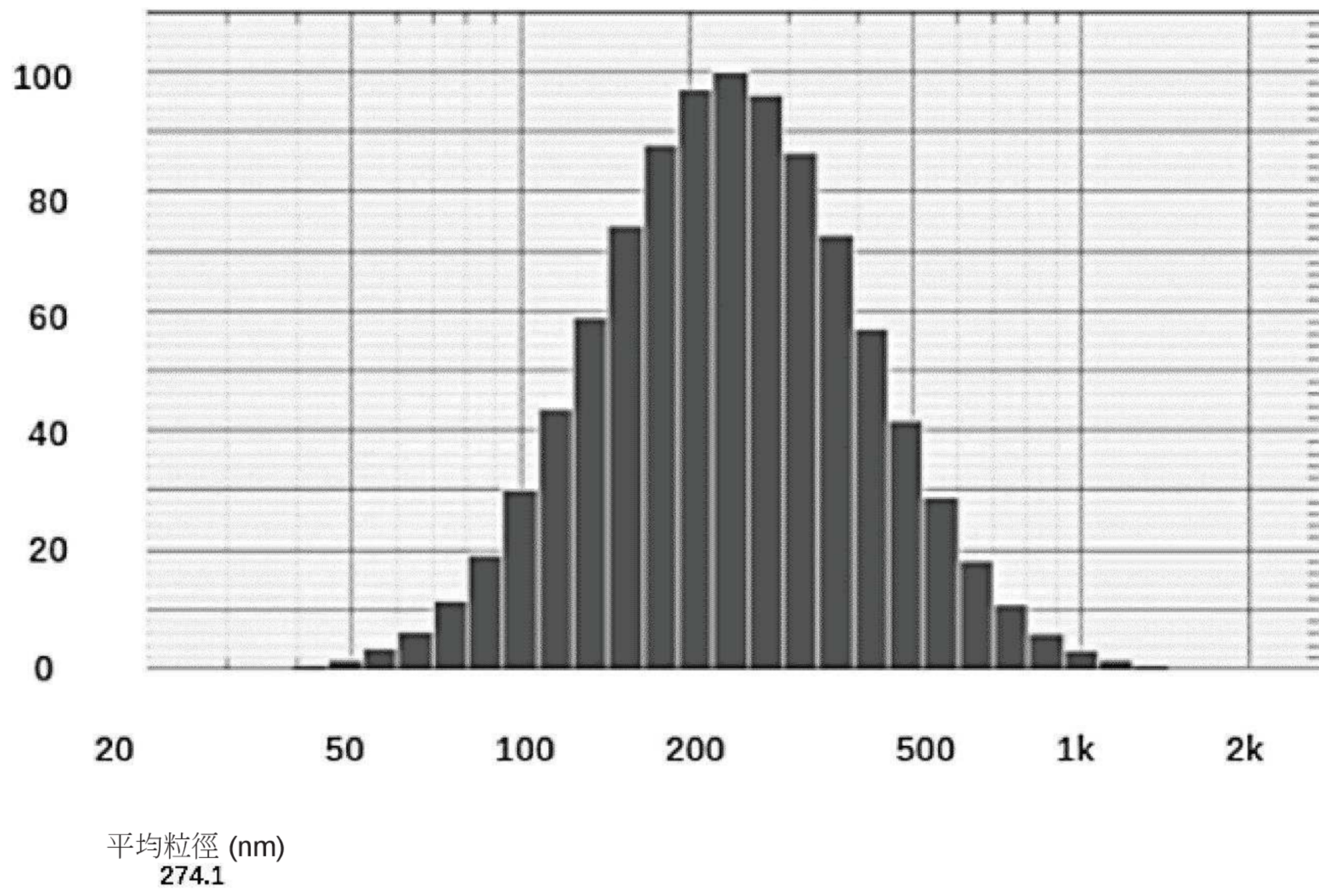


圖 3

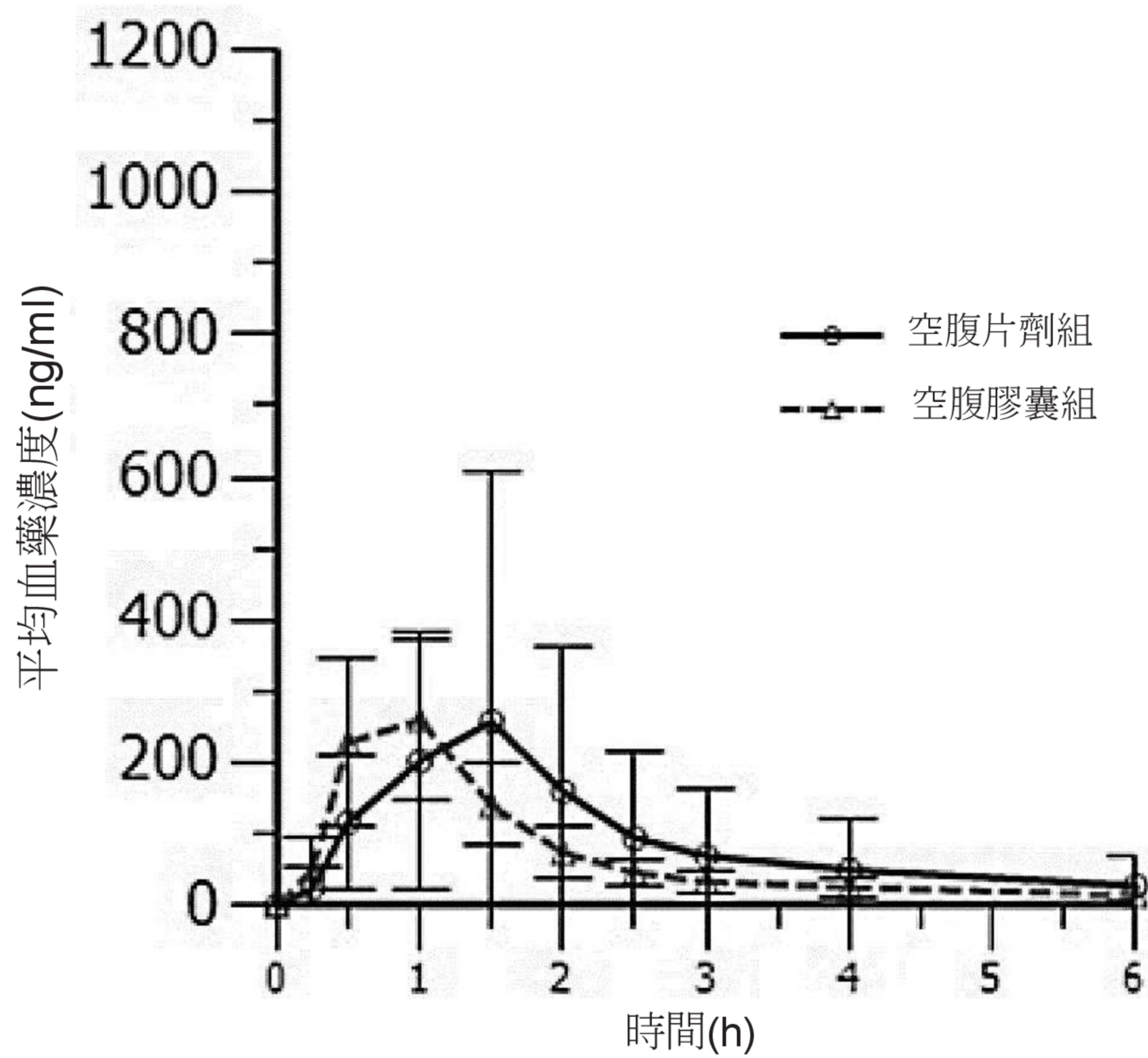


圖 4

【發明圖式】

粒徑正態分布

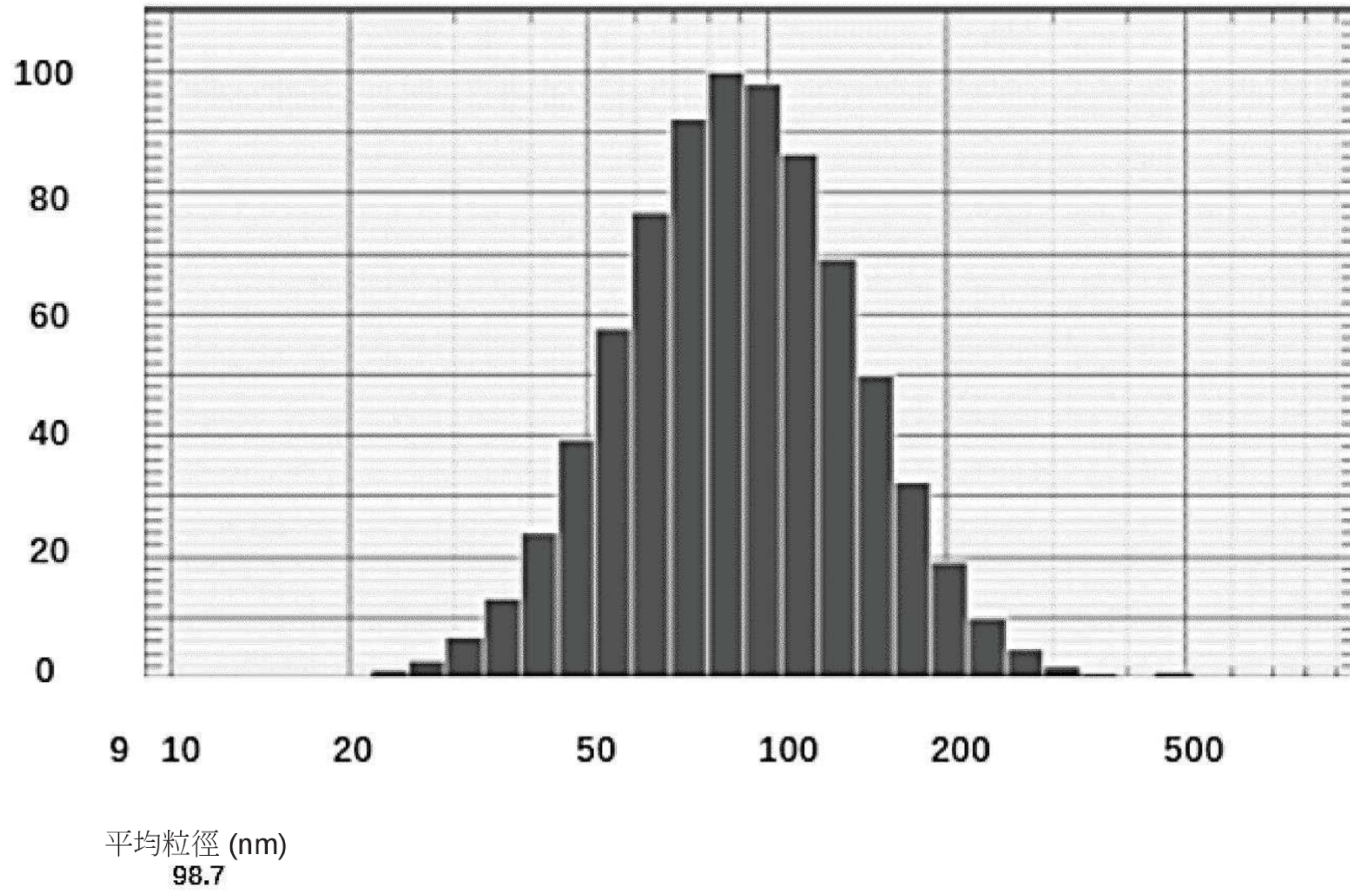


圖 1

粒徑正態分布

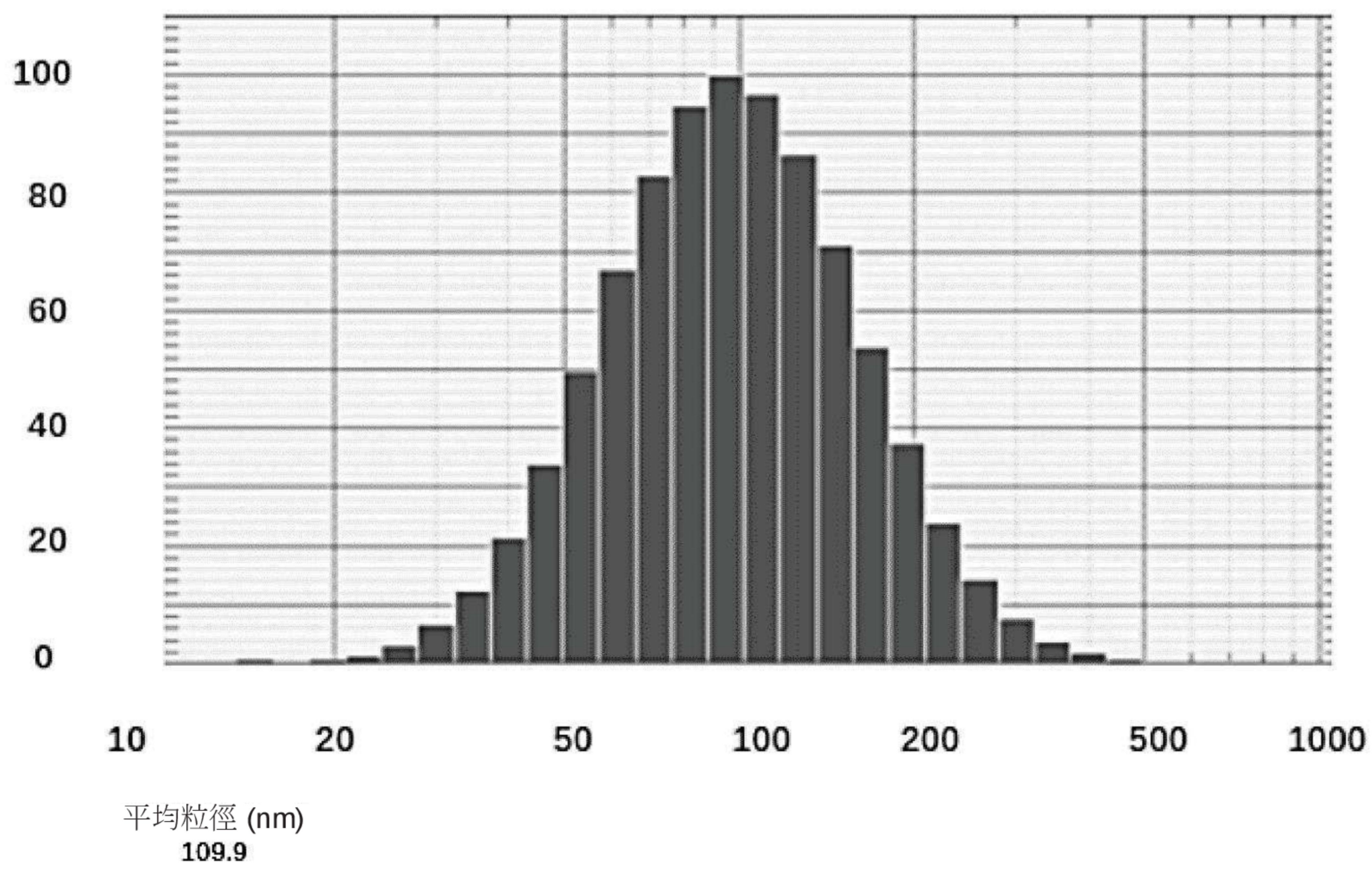


圖 2

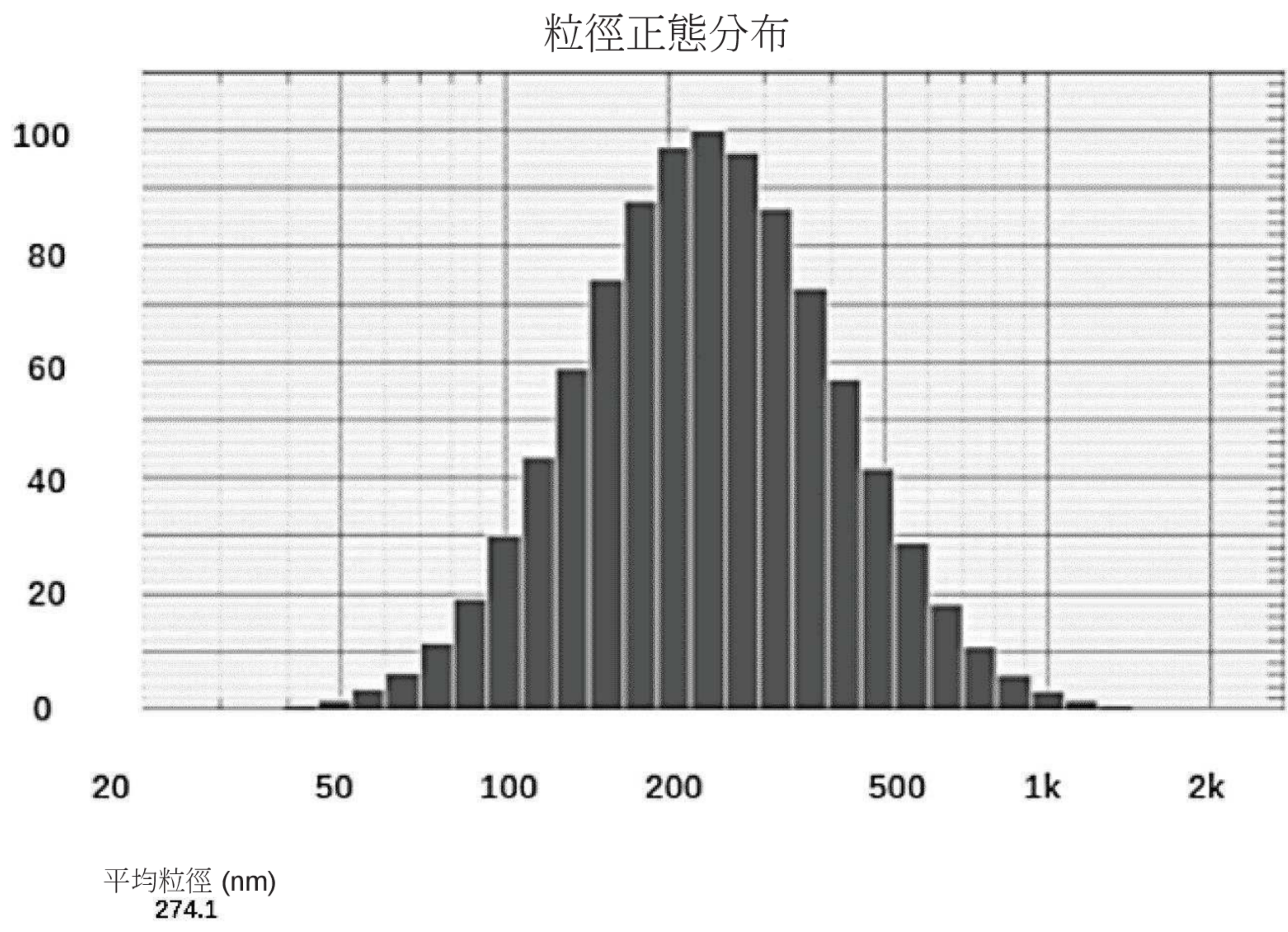


圖 3

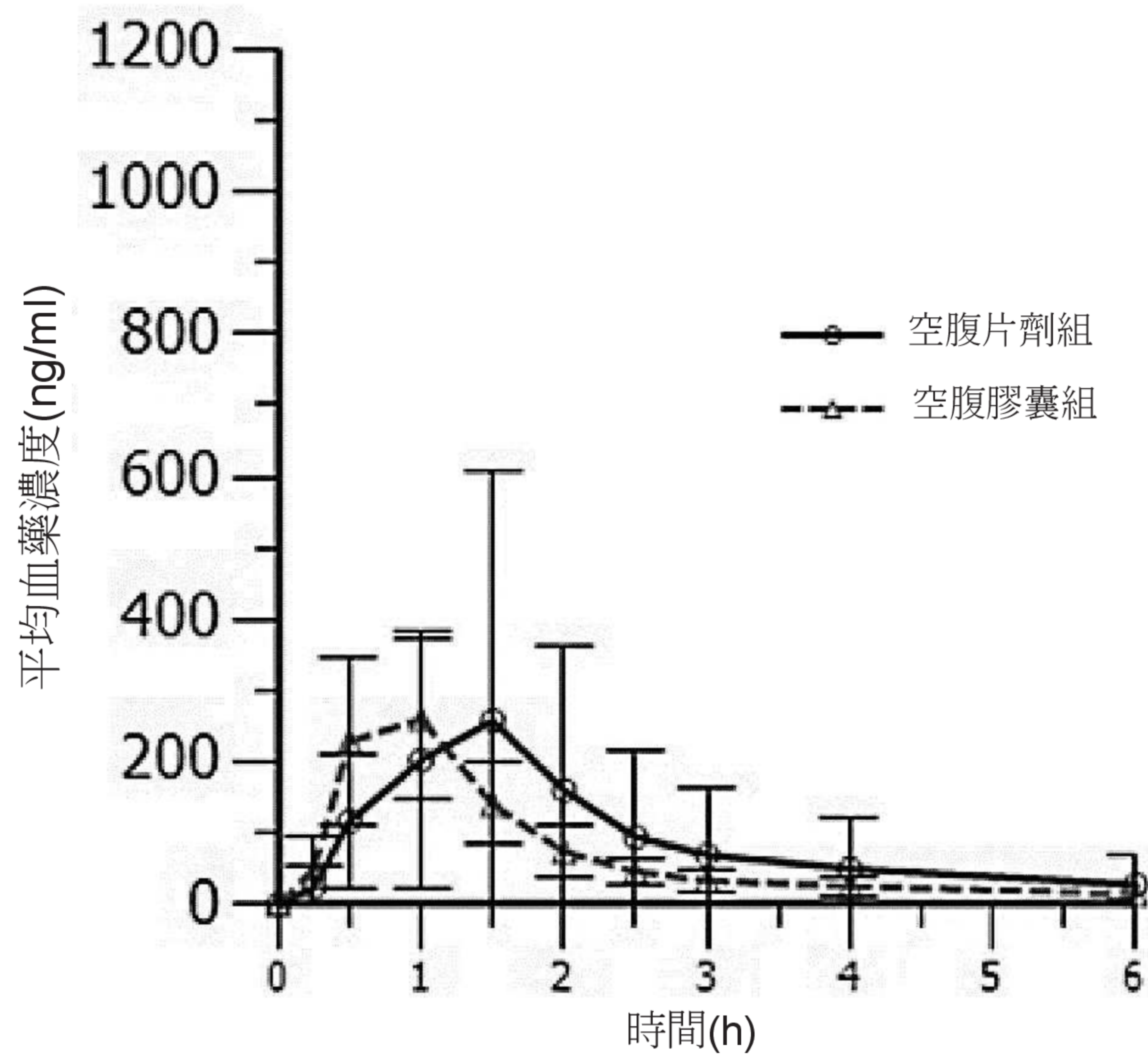


圖 4

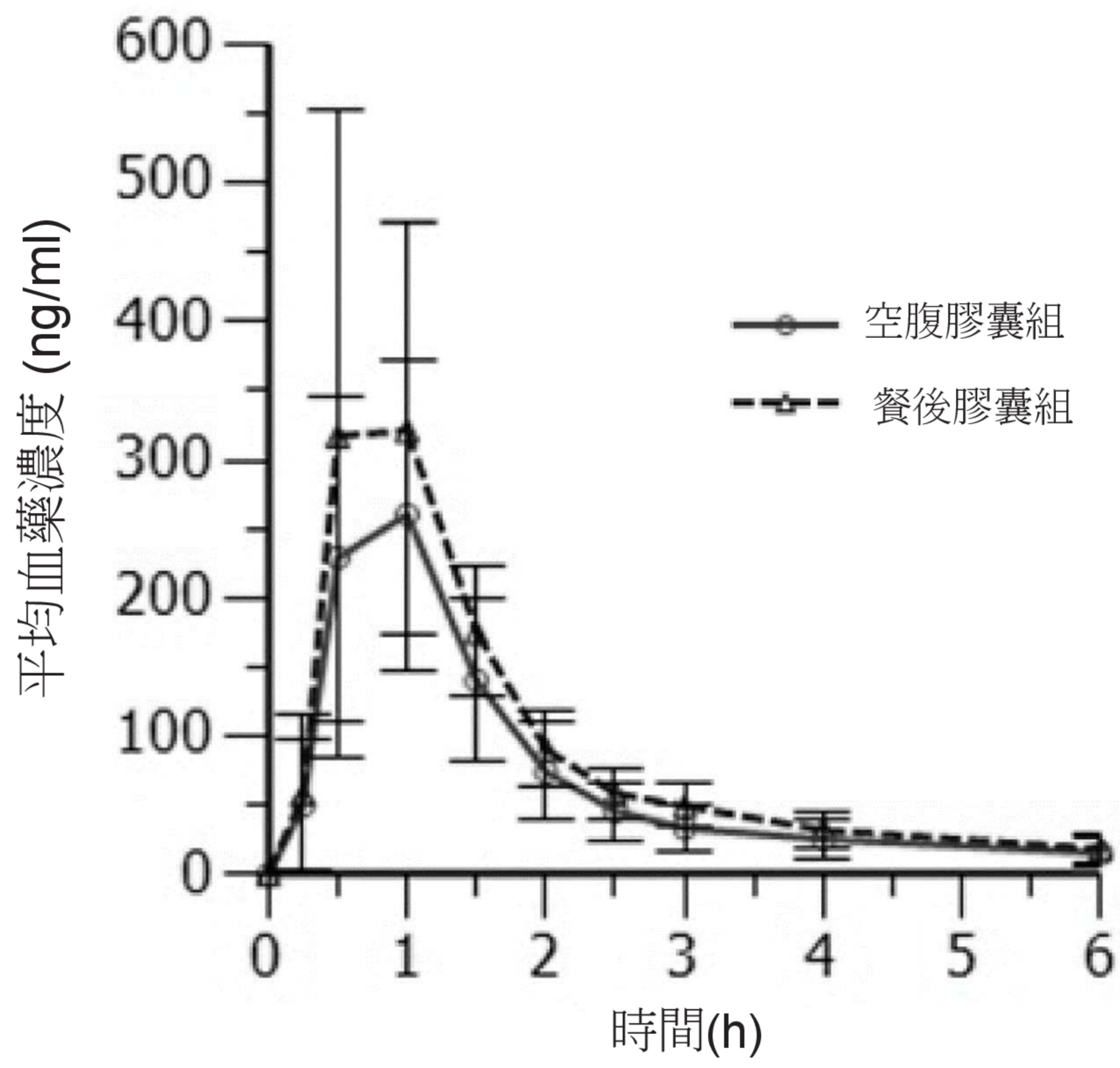


圖 5