



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106687112 A

(43)申请公布日 2017.05.17

(21)申请号 201580050453.8

J·科勒曼 C·希尔 M·诺雷特

(22)申请日 2015.09.18

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30)优先权数据

代理人 吴亦华 徐志明

62/052,294 2014.09.18 US

14/707,922 2015.05.08 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/19(2006.01)

2017.03.17

A61K 31/58(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 13/08(2006.01)

PCT/US2015/050889 2015.09.18

C07J 43/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/044701 EN 2016.03.24

(71)申请人 冰由提卡公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 M·墨菲 P·内梅斯 H·W·伯士

M·卡拉汉 S·布哈米迪帕蒂

权利要求书4页 说明书38页 附图2页

(54)发明名称

醋酸阿比特龙制剂和使用方法

(57)摘要

描述了包含醋酸阿比特龙的药物组合物,包括单位剂,以及制备和使用这种组合物的方法。

1. 一种醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中500mg剂量的单位剂型与1000mg剂量的Zytiga®在空腹状态的健康男性受试者中生物等效。

2. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中对于向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量与向空腹状态的健康男性受试者施用1000mg剂量的Zytiga®相比, $AUC_{(0-\infty)}$ 的几何平均的对数的比率选自: 0.6至1.4、0.7至1.3、0.8至1.2和0.9至1.1。

3. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中对于向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量与向空腹状态的健康男性受试者施用1000mg剂量的Zytiga®相比, $C_{(max)}$ 的几何平均的对数的比率选自: 0.6至1.4、0.7至1.3、0.8至1.2和0.9至1.1。

4. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中所述醋酸阿比特龙的[D90]大于300nm且小于以下之一: 7500nm、7000nm、6000nm、5000nm、4500nm、4000nm、3000nm、2000nm、900nm、800nm和700nm。

5. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中所述醋酸阿比特龙的[D50]大于100nm且小于以下之一: 3500nm、3000nm、2500nm、1600nm、1400nm、1200nm、1000nm、800nm、500nm、400nm和300nm。

6. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中所述醋酸阿比特龙的[D4, 3]大于300nm且小于以下之一: 7000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2500nm、2400nm、2200nm、2000nm、1900nm、1700nm、1500nm、1300nm、1100nm、900nm和800nm。

7. 如权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中所述单位剂型中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的具有0.1%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5的磷酸盐缓冲液中测试含有100mg醋酸阿比特龙的样品时, 至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出。

8. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中所述单位剂型中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的含有0.12%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5的磷酸盐缓冲液中测试含有125mg的醋酸阿比特龙的样品时, 至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出。

9. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其含有125mg的醋酸阿比特龙。

10. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中当向处于空腹状态的健康男性受试者的群体口服施用500mg剂量时, 提供50-120ng/ml的平均血浆 C_{max} 。

11. 根据权利要求10所述的单位剂量剂型, 其中当向处于空腹状态的健康男性受试者的群体口服施用500mg剂量时, 提供1至2.5小时的中值血浆 t_{max} 。

12. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中当向处于空腹状态的健康男性受试者的群体口服施用500mg剂量时, 提供240-650h*ng/ml的平均血浆 $AUC_{(0-\infty)}$ 。

13. 根据权利要求1所述的单位剂量剂型, 其含有125mg醋酸阿比特龙。

14. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中当向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量时, 平均血浆 C_{max} 的90%置信区间为50-120ng/ml之间的值。

15. 根据权利要求1所述的醋酸阿比特龙的单位剂型, 其中当向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量时, 平均血浆 $AUC_{(0-\infty)}$ 的90%置信区间为240至650h*ng/ml之间的值。

16. 根据权利要求14所述的单位剂型, 其含有125mg醋酸阿比特龙。

17. 根据权利要求1的任一项所述的单位剂型,其还含有抗氧化剂。
18. 一种含有125mg醋酸阿比特龙的醋酸阿比特龙的单位剂型,其中醋酸阿比特龙基于颗粒体积的中值粒径在2000nm和100nm之间。
19. 根据权利要求18所述的单位剂型,其中所述单位剂型中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的具有0.12%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5的磷酸盐缓冲液中测试含有125mg的醋酸阿比特龙的样品时,至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出。
20. 根据权利要求18所述的单位剂型,其中当向处于空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量时,平均血浆AUC_(0-∞)的90%置信区间为240至650h*ng/ml之间的值。
21. 根据权利要求18所述的单位剂型,其中当向处于空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量时,平均血浆C_{max}的90%置信区间为50至120ng/ml之间的值。
22. 一种用于治疗去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有需要的患者施用每日500mg剂量的醋酸阿比特龙剂型和糖皮质激素,其中在处于空腹状态的健康男性受试者中所述500mg剂量与1000mg剂量的Zytiga®生物等效。
23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述糖皮质激素选自泼尼松、泼尼松龙和甲基泼尼松龙。
24. 一种用于产生含有醋酸阿比特龙的纳米颗粒的组合物的方法,所述方法包括:
在含有多个研磨体的研磨机中将含有醋酸阿比特龙、可研磨研磨化合物、促进试剂以及抗氧化剂和螯合剂中的一种或两种的组合物干磨一段足以产生含有醋酸阿比特龙的细颗粒的组合物的时间,
其中通过干磨减小所述醋酸阿比特龙的粒径。
25. 根据权利要求24所述的方法,其中在含有醋酸阿比特龙细颗粒的组合物中醋酸阿比特龙的[D₉₀]大于100nm且小于以下之一:3000nm、2000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm和200nm。
26. 根据权利要求24或权利要求25所述的方法,其中在抗氧化剂和螯合剂中的一种或两种的存在下进行所述研磨。
27. 根据权利要求3所述的方法,其中所述抗氧化剂选自抗坏血酸、BHA和BHT。
28. 根据权利要求26所述的方法,其中所述螯合剂选自富马酸、酒石酸和柠檬酸。
29. 根据权利要求23-28中任一项所述的方法,其中在含有醋酸阿比特龙细颗粒的组合物中醋酸阿比特龙细颗粒的[D₅₀]大于100nm且小于2000nm、小于1600nm、小于1400nm、小于1200nm、小于1000nm、小于800nm、小于500nm、小于400nm或小于300nm。
30. 根据权利要求23-29中任一项所述的方法,其中在含有醋酸阿比特龙细颗粒的组合物中醋酸阿比特龙细颗粒的[D_{4,3}]大于100nm且小于以下之一:2500nm、2400nm、2200nm、2000nm、1900nm、1700nm、1500nm、1300nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm和300nm。
31. 一种用于制备单位剂量组合物的方法,其包括:根据上述权利要求中任一项所述的方法制备包含醋酸阿比特龙细颗粒的组合物,将所述包含醋酸阿比特龙细颗粒的组合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂或分散剂组合。
32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述单位剂量组合物是片剂或胶囊。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述单位剂量组合物含有90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375或400mg的醋酸阿比特龙。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述单位剂量组合物中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的pH 4.5磷酸盐缓冲液(0.1% SLS)中测试含有100mg的醋酸阿比特龙的样品时, 至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或在5和10分钟之间溶出。

35. 根据权利要求33或34所述的方法, 其中所述单位剂量组合物是片剂, 并且所述溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的pH 4.5的磷酸盐缓冲液(0.1% SLS)中测试所述片剂时, 至少80%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或在5和10分钟之间溶出。

36. 一种含有醋酸阿比特龙的单位剂量药物组合物, 其中所述组合物中醋酸阿比特龙的 $[D_{90}]$ 大于100nm且小于以下之一: 5,000nm、4500nm、4000nm、3000nm、2000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm和200nm。

37. 根据权利要求36所述的单位剂量药物组合物, 其中所述醋酸阿比特龙的 $[D_{50}]$ 大于100nm且小于2000nm、小于1600nm、小于1400nm、小于1200nm、小于1000nm、小于800nm、小于500nm、小于400nm、小于300nm。

38. 根据权利要求36或权利要求37所述的单位剂量药物组合物, 其中所述醋酸阿比特龙的 $[D_{4.3}]$ 大于100nm且小于以下之一: 2500nm、2400nm、2200nm、2000nm、1900nm、1700nm、600nm、500nm、400nm和300nm。

39. 根据权利要求36-38中任一项所述的单位剂量组合物, 其中所述单位剂量组合物中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的pH 4.5磷酸盐缓冲液(0.1% SLS)中测试含有100mg醋酸阿比特龙的样品时, 至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或在5和10分钟之间溶出。

40. 根据权利要求36-39中任一项所述的单位剂量组合物, 其中当施用给食用低脂饮食(7%脂肪, 300卡路里)的成年男性时, 所述单位剂量组合物的平均 $AUC_{0-\infty}$ 比在空腹状态下施用的高2倍或更低。

41. 根据权利要求36-40中任一项所述的单位剂量组合物, 其中当施用给食用高脂饮食(57%脂肪, 825卡路里)的成年男性时, 所述单位剂量组合物的平均 $AUC_{0-\infty}$ 比在空腹状态下施用的高2倍或更低。

42. 根据权利要求36-41中任一项所述的单位剂量组合物, 其中当施用给食用低脂饮食(7%脂肪, 300卡路里)的成年男性时, 所述单位剂量组合物的平均 C_{max} 比在空腹状态下施用的高2倍或更低。

43. 根据权利要求36-42中任一项所述的单位剂量组合物, 其中当施用于食用高脂饮食(57%脂肪, 825卡路里)的成年男性时, 所述单位剂量组合物的平均 C_{max} 比在空腹状态下施用的高5倍或更低。

44. 根据权利要求36-42中任一项所述的单位剂量组合物, 其中当在空腹状态下施用时, 对于健康男性患者中的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 之一或两者, 500mg剂量的所述单位剂量组合物与1,000mg剂量的Zytiga生物等效。

45. 根据权利要求36-44中任一项所述的单位剂量组合物, 其中当在空腹状态下施用

时,对于健康男性患者中的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 两者,500mg剂量的所述单位剂量组合物与1000mg剂量的Zytiga生物等效。

46.根据权利要求36-45中任一项所述的单位剂量组合物,其中所述单位剂量组合物含有90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375或400mg的醋酸阿比特龙。

47.一种治疗去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括施用每日剂量100-700mg的醋酸阿比特龙,其中所述醋酸阿比特龙的 $[D_{4,3}]$ 大于100nm且小于以下之一:2500nm、2400nm、2200nm、2000nm、1900nm、1700nm、600nm、500nm、400nm和300nm。

48.根据权利要求47所述的方法,其包括施用200-600mg的醋酸阿比特龙。

49.根据权利要求48所述的方法,其包括施用300-600mg的醋酸阿比特龙。

50.一种治疗去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括施用权利要求36-47中任一项所述的单位剂型形式的每日剂量100-700mg的醋酸阿比特龙。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述每日剂量为500mg的醋酸阿比特龙。

52.根据权利要求48-51中任一项所述的方法,其还包括施用糖皮质激素。

53.根据权利要求52所述的方法,其中所述糖皮质激素是泼尼松。

54.根据权利要求52所述的方法,其中所述糖皮质激素是泼尼松龙。

55.根据权利要求52所述的方法,其中所述糖皮质激素是甲基泼尼松龙。

56.一种通过包括权利要求23-34中任一项所述的方法的方法制备的药物组合物。

醋酸阿比特龙制剂和使用方法

背景技术

[0001] 阿比特龙 ((3 β)-17-(吡啶-3-基)雄甾-5,16-二烯-3-醇;CAS#:154229-19-3;分子式:C₂₄H₃₁N;分子量:349.5g/mol)是CYP17的抑制剂和因此干扰睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中雄激素的合成。醋酸阿比特龙 (17-(3-吡啶基)雄甾-5,乙酸酯;CAS#154229-18-2) (阿比特龙的前药)在美国被批准用于治疗去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer)。醋酸阿比特龙被认为水溶性差。

[0002] Zytiga®片剂 (250mg;国家药物编号57894-150;NDA 202379)在美国被批准与泼尼松联合用于治疗具有转移性去势抵抗性前列腺癌的患者。Zytiga®片剂的处方信息建议每日一次口服施用1,000mg (4×250mg片剂),与每日两次口服施用的泼尼松 (5mg) 相结合。欧洲批准Zytiga®用于与泼尼松或泼尼松龙联合给药。

[0003] Zytiga®的处方信息说明,它必须在空腹时服用,并且在服药之前至少2小时内和服药后至少1小时内不应摄入食物。处方信息说明,在具有转移性、去势抵抗性前列腺癌的患者中,在每日1000mg的剂量下,C_{max}的稳态值 (平均值±SD) 为226±178ng/mL,和AUC的稳态值为1173±690ng·hr/mL。Zytiga®在健康受试者中的单剂量 (1000mg) 交叉研究发现,当Zytiga®与食物一起施用,增加了阿比特龙的系统性暴露量。具体地,当Zytiga®与低脂饮食 (7%脂肪,300卡路里) 一起施用,与在空腹状态下施用相比,阿比特龙C_{max}和AUC_{0-∞}分别高约7倍和5倍。当Zytiga®与高脂饮食 (57%脂肪,825卡路里) 一起施用,与在空腹状态下施用相比,阿比特龙C_{max}和AUC_{0-∞}分别高约17和10倍。

发明内容

[0004] 本公开描述了其中包含醋酸阿比特龙的药物组合物,包括单位剂型,以及用于制备和使用这样的组合物的方法。

[0005] 本文描述的是醋酸阿比特龙的单位剂型,其中在处于空腹状态的健康男性受试者中500mg剂量的单位剂型生物等效于1000mg剂量的Zytiga®。还描述了:醋酸阿比特龙的单位剂型,其中对于向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量与向空腹状态下的健康男性受试者施用1000mg剂量的Zytiga®相比,AUC_(0-∞)的几何平均的对数的比率选自:0.6至1.4、0.7至1.3、0.8至1.2和0.9至1.1;醋酸阿比特龙的单位剂型,其中对于向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量与向空腹状态下的健康男性受试者施用1000mg剂量的Zytiga®相比,C_(max)的几何平均的对数的比率选自:0.6至1.4、0.7至1.3、0.8至1.2和0.9至1.1。

[0006] 在一些情况下:醋酸阿比特龙的 [D₉₀] 大于300nm且小于以下之一:7500nm、7000nm、6000nm、5000nm、4500nm、4000nm、3000nm、2000nm、900nm、800nm和700nm;醋酸阿比特龙的 [D₅₀] 大于100nm且小于以下之一:3500nm、3000nm、2500nm、1600nm、1400nm、1200nm、1000nm、800nm、500nm、400nm和300nm;醋酸阿比特龙的 [D_{4,3}] 大于300nm且小于以下之一:7000nm、

6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2500nm、2400nm、2200nm、2000nm、1900nm、1700nm、1500nm、1300nm、1100nm、900nm和800nm；单位剂型中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的含有0.1%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5磷酸盐缓冲液中测试含有100mg醋酸阿比特龙的样品时，至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出；所述单位剂型中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml的含有0.12%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5磷酸盐缓冲液中测试含有125mg细颗粒醋酸阿比特龙的样品时，至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出；该单位剂型含有125mg的醋酸阿比特龙。

[0007] 还描述了含有醋酸阿比特龙的药物组合物的单位剂型，其中当向处于空腹状态的健康男性受试者的群体口服施用500mg剂量时，提供了50–120ng/ml的平均血浆 C_{max} 。在一些情况下：当向处于空腹状态的健康男性受试者的群体口服施用500mg剂量时，提供了1至2.5小时的中值血浆 t_{max} 。本文描述了含有醋酸阿比特龙的药物组合物的单位剂型，其中当向处于空腹状态的健康男性受试者的群体口服施用500mg剂量时，提供了240–650h*ng/ml的平均血浆AUC_(0–∞)。在某些情况下，单位剂型含有125mg醋酸阿比特龙。

[0008] 还描述了：含有醋酸阿比特龙的药物组合物的单位剂型，其中当向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量时，平均血浆 C_{max} 的90%置信区间为50–120ng/ml之间的值；和含有醋酸阿比特龙的药物组合物的单位剂型，其中当向空腹状态的健康男性受试者施用500mg剂量时，平均血浆AUC_(0–∞)的90%置信区间为240至650h*ng/ml之间的值。

[0009] 本文所述的单位剂型可以含有抗氧化剂（例如，BHA和BHT中的一种或两种）。

[0010] 本文还描述了用于治疗去势抵抗性前列腺癌的方法，其包括向有需要的患者施用治疗有效剂量（例如，500mg）的本文所述的醋酸阿比特龙单位剂型和糖皮质激素。在各种实施方式中：所述糖皮质激素选自于泼尼松、泼尼松龙和甲基泼尼松龙；所述治疗有效剂量为500mg/天；治疗有效剂量使用含有以下剂量的剂型施用：100mg、125mg或150mg的醋酸阿比特龙；500mg剂量使用1、2、3、4、5或6个单位剂型施用。

[0011] 本文描述了一种用于产生含有醋酸阿比特龙的组合物的方法，所述方法包括：在研磨机中将含有醋酸阿比特龙、可研磨研磨化合物、促进试剂以及抗氧化剂和螯合剂中的一种或两种的组合物干磨一段足以产生含有碾磨的醋酸阿比特龙的组合物的时间，其中通过干磨减小所述醋酸阿比特龙的粒径。

[0012] 在生产方法的一些情况中：在碾磨的组合物中醋酸阿比特龙的 $[D_{90}]$ 大于400nm且小于以下之一：7500nm、7000nm、6000nm、5000nm、4500nm、4000nm、3000nm、2000nm、900nm、800nm和700nm；在碾磨的组合物中醋酸阿比特龙的 $[D_{50}]$ 大于100nm且小于3500nm、3000nm、2500nm、小于1600nm、小于1400nm、小于1200nm、小于1000nm、小于800nm、小于500nm、小于400nm、小于300nm；在碾磨的组合物中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml含有0.1%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5磷酸盐缓冲液中测试含有100mg醋酸阿比特龙的样品时，至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出；在碾磨的组合物中醋酸阿比特龙的溶出速率使得当使用USP仪器II以75rpm在900ml含有0.12%的十二烷基硫酸钠的pH 4.5磷酸盐缓冲液中测试含有125mg醋酸阿比特龙的样品时，至少70%的醋酸阿比特龙在5和15分钟之间或5和10分钟之间溶出；在碾磨的组合物中醋酸阿比特龙的 $[D_{50}]$ 大于200nm且小于6500nm、6000nm、5500nm、小于5000nm、小于4000nm、

小于3000nm或小于2000nm;并且所述方法还包括:将含有醋酸阿比特龙细颗粒的组合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂或分散剂组合以制备单位剂型。

[0013] 在各种实施方式中,药物组合物中(或用于制备药物组合物)的醋酸阿比特龙的颗粒具有基于颗粒体积($[D_{50}]$ 或 $D_{[50]}$ 或 $[D50]$)测定的等于或小于选自以下的尺寸的中值粒径:5000nm、4000nm、3000nm、2500nm、2400nm、2300nm、2200nm、2100nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm和200nm。在一些实施方式中, $[D50]$ 等于或大于25nm或100nm或甚至500nm。在各种实施方式中, $[D50]$ 是在5000nm和100nm之间、3500nm和100nm之间、2500nm和100nm之间、1500nm和100nm之间、1200nm和100nm之间、1100nm和100nm之间、1000nm和100nm之间、800nm和100nm之间、700nm和100nm之间、600nm和100nm之间、500nm和100nm之间。在各种实施方式中, $D[4,3]$ (体积平均直径)为:小于7000nm、小于5000nm、小于3500nm、小于3000nm、小于2000nm、小于1000或小于300nm。在各种情况下,例如前面所描述的那些, $D[4,3]$ 大于100nm或大于200nm。在某些情况下, $D[4,3]$ (体积平均直径)介于:7000nm和1000nm之间、6000nm和200nm之间、5000nm和1000nm之间、4000nm和1000nm之间、3000nm和1000nm之间、2000nm和1000nm之间、1800nm和1000nm之间、1600nm和1000nm之间、1500nm和1000nm之间、1500nm和500nm之间、4000nm和2000nm之间、4000nm和100nm之间、2500nm和500nm之间、700nm和100nm之间、600nm和100nm之间、500nm和100nm之间、1000nm和200nm之间、900nm和200nm之间、800nm和200nm之间、700nm和200nm之间。在各种实施方式中, $[D90]$ ($[D_{90}]$ 或 $D_{[90]}$)为:小于8000nm、小于7500nm、小于7000nm、小于6000nm、小于4000nm、小于2000nm、小于1000nm、小于500nm。在一些情况下, $D90$ 介于5500nm和300nm之间、5000nm和500nm之间、4500nm和500nm之间、4000nm和200nm之间、4500nm和750nm之间以及3500nm和500nm之间。在本文所述的各种实施方式中,醋酸阿比特龙的 $[D90]$ 小于5000nm或小于4000nm。在一些实施方式中, $[D_{90}]$ 为:6000nm-500nm、5500nm-500nm或5000nm-500nm和4000-400nm。

[0014] 在另一个实施方式中,醋酸阿比特龙的结晶度特性选自:至少20%的醋酸阿比特龙是晶体,至少30%的醋酸阿比特龙是晶体,至少40%的醋酸阿比特龙是晶体,至少50%的醋酸阿比特龙是晶体,至少60%的醋酸阿比特龙是晶体,至少70%的醋酸阿比特龙是晶体,至少75%的醋酸阿比特龙是晶体,至少85%的醋酸阿比特龙是晶体,至少90%的醋酸阿比特龙是晶体,至少95%的醋酸阿比特龙是晶体,和至少98%的醋酸阿比特龙是晶体。在一些实施方式中,醋酸阿比特龙的结晶度特性基本上等于在材料经历如本文所述的方法之前醋酸阿比特龙的结晶度特性。

[0015] 在另一个实施方式中,醋酸阿比特龙的非晶含量选自于:小于80%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于70%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于60%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于50%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于40%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于30%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于25%的醋酸阿比特龙是非晶的,小于15%的醋酸阿比特龙是非晶的,少于10%的醋酸阿比特龙是非晶的,少于5%的醋酸阿比特龙是非晶的,和少于2%的醋酸阿比特龙是非晶的。在一些实施方式中,在使所述材料经历本文所述的干研磨方法后,醋酸阿比特龙的非晶含量没有显著增加。

[0016] 在一些实施方式中,通过在研磨体的存在下将醋酸阿比特龙与可研磨研磨化合物和促进试剂一起干磨来制备醋酸阿比特龙的颗粒。在研磨期间可以存在另外的组分,并且在研磨期间存在的各种组分(除了醋酸阿比特龙和研磨体之外)一起被称为研磨基质。在一些情况下,研磨产生分散在研磨基质中的尺寸显著减小的醋酸阿比特龙颗粒。因为研磨基质中的所有组分是药学上可接受的,可以使用通过研磨产生的醋酸阿比特龙和研磨基质的混合物来制备药物组合物。在一些情况下,研磨基质的一些或所有组分在研磨期间尺寸减小。在一些情况下,可以在研磨之后将另外的药学上可接受的组分加入到醋酸阿比特龙和研磨基质的混合物中。在一些实施方式中,在研磨体的存在下进行干磨;在其它的情况下,在不存在研磨体的情况下通过研磨来产生颗粒,例如通过在喷射磨机中或通过其它类型的研磨机研磨,例如可以减小粒径和/或增加醋酸阿比特龙的溶解度的研磨机(当醋酸阿比特龙在存在可研磨研磨化合物的情况下研磨时,可研磨研磨化合物本身粒径可以减小或不减小)。

[0017] 在一些情况下,将醋酸阿比特龙与一种或多种选自以下的可研磨研磨化合物一起研磨:乳糖(例如乳糖一水合物或无水乳糖)和甘露醇及选自十二烷基硫酸钠和聚维酮的一种或多种促进试剂。在一些情况下,除了减小醋酸阿比特龙的粒径外,研磨还减小了研磨基质的一种或多种组分的粒径。因此,在一些情况下,研磨减小了用作可研磨的研磨化合物的一种或多种材料(例如乳糖)的颗粒。在一些情况下,将醋酸阿比特龙与乳糖(例如,乳糖一水合物)和十二烷基硫酸钠一起研磨。在一些情况下,在干研磨期间,醋酸阿比特龙可以存在20-60% (w/w),乳糖最高达80% (w/w),甘露醇最高达80% (w/w)且聚烯吡酮和十二烷基硫酸钠各自(或两者)为1-10% (w/w)。

[0018] 在一些实施方式中,除了至少一种可研磨的研磨化合物和至少一种促进试剂之外,醋酸阿比特龙在一种或多种抗氧化剂和/或一种或多种螯合剂(即,可螯合离子,例如金属离子的试剂)的存在下干磨。因此,在干磨过程中可存在丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸(例如无水柠檬酸)或其混合物中的一种或多种。在一些情况下,在研磨期间同时存在至少一种抗氧化剂和至少一种螯合剂。在研磨过程中,抗坏血酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸(例如无水柠檬酸)可以基于w/w以8%或更低(例如7%-0.1%、1%-0.1%或0.2%,各自或组合地)存在,以及BHT和BHA可以以0.5%或更少(例如,0.5%-0.01%、0.2%-0.08%、0.15%-0.05%或0.1%,各自或组合地)存在。在研磨完成后,可以将一种或多种另外的抗氧化剂和/或一种或多种另外的螯合剂加入到研磨的材料中。

[0019] 药物组合物可以是单位剂型,例如含有50-500mg醋酸阿比特龙(例如,50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、115、120、125、130、135、140、145、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500mg)的胶囊或片剂,其中所述醋酸阿比特龙具有本文所述的尺寸分布和/或剂型具有本文所述的溶出曲线。

[0020] 本文还描述了用于治疗患者的方法,其包括以本文所述的药物组合物的形式(例如,通过施用一个或多个单位的含有醋酸阿比特龙的本文所述的单位剂型)施用每日剂量1000mg至50mg的醋酸阿比特龙(例如,900、850、800、750、700、650、600、550、525、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、150、100、90、80、70、60或50mg),其中所述醋酸阿比特龙具有本文所述的尺寸分布和/或所述剂型具有本文所述的溶出曲线。患者

还可以用糖皮质激素例如泼尼松、泼尼松龙或地塞米松治疗。或者,患者也可以用甲基泼尼松龙治疗,例如以5-15mg/天(例如5、6、7、8、9、10mg/天,例如两次4mg剂量/天)治疗。在一些情况下,通过施用四个如本文所述的125mg醋酸阿比特龙单位剂型以500mg/天治疗患者,例如不具有肝损害的患者。

[0021] 在一些情况下,对于本文所述的剂型,当与低脂饮食(7%脂肪,300卡路里)一起施用时,单剂量的本文所述单位剂型(或其有效剂量,例如 $4 \times 125\text{mg}$)的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 比在空腹状态下施用时高4倍或更少(3倍或以下、2倍或以下、1.5倍或以下)。

[0022] 在一些情况下,对于本文所述的剂型,当与高脂饮食(57%脂肪,825卡路里)一起施用时,单剂量的本文所述的单位剂型(或其有效剂量,例如 $4 \times 125\text{mg}$)的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ (或 AUC_{0-t})比在空腹状态下给药时高8倍或以下(7倍或以下、5倍或以下、3倍或以下、2倍或以下、1.5倍或以下)。

[0023] 在一些情况下,对于本文所述的剂型,当与高脂饮食(57%脂肪,825卡路里)一起施用时,单剂量的本文所述的单位剂型(或其有效剂量,例如 $4 \times 125\text{mg}$)的 C_{max} 比在空腹状态下施用时高15倍或以下(13倍或以下或者12倍或以下、11倍或以下、10倍或以下、9倍或以下、8倍或以下、7倍或以下、6倍或以下、5倍或以下)。

[0024] 在一些情况下,对于本文所述的剂型,当与低脂饮食(7%脂肪,300卡路里)一起施用时,单剂量的本文所述的单位剂型(或其批准剂量,例如 $4 \times 125\text{mg}$)的 C_{max} 比在空腹状态下施用时高6倍或以下(5倍或以下或者4倍或以下、3倍或以下、2倍或以下、1.5倍或以下)。

[0025] 当使用USP仪器II以75rpm在含有0.1%-0.12%的十二烷基硫酸钠(分别)的900ml的pH 4.5磷酸盐缓冲液中测试时,含有100mg或125mg醋酸阿比特龙的片剂的溶出速率为使得至少90%或至少95%的醋酸阿比特龙在20分钟或更短时间(例如,19分钟或更短、18分钟或更短、17分钟或更短、16分钟或更短、15分钟或更短、14分钟或更短、13分钟或更短、11分钟或更短、9分钟或更短时间)内溶出。例如,90%可以在9-19分钟内溶出。在片剂含有超过125mg或少于100mg的醋酸阿比特龙的情况下,给出的溶出速率是对于提供100-125mg醋酸阿比特龙的较大片剂的一部分(或多个较小片剂)。在一些情况下,至少80%或至少85%的醋酸阿比特龙在15分钟或更短(例如14分钟或更短、13分钟或更短、12分钟或更短、11分钟或更短、10分钟或更短、9分钟或更短、8分钟或更短或者7分钟或更短)时间内溶出。例如,85%可以在7-14分钟内溶出。

[0026] 在一些情况下,在25°C,60%RH下储存4周或更长时间(例如8周或12周)后,125mg单位剂型中至少80%或至少85%的醋酸阿比特龙在15分钟或更短(例如14分钟或更短、13分钟或更短、12分钟或更短、11分钟或更短、10分钟或更短、9分钟或更短、8分钟或更短或者7分钟或更短)时间内溶出。在一些情况下,在40°C,75%RH下储存3周或更长时间(例如,6周或9周)后,至少95%的醋酸阿比特龙在15分钟或更短(例如,14分钟或更短、13分钟或更短、11分钟或更短、9分钟或更短)时间内溶出。例如,95%可以在8-14分钟内溶出。另外,在片剂含有大于125mg或小于100mg的醋酸阿比特龙的情况下,给出的溶出速率是对于提供100-125mg醋酸阿比特龙的较大片剂的一部分(或多个较小片剂)。

[0027] 在某些实施方式中,当被施用于空腹状态的健康患者时,对于本文所述的药物组合物观察到的在 C_{max} 、 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 中的一个或多个的变异系数将小于60%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%或小于20%。在一些实施方式中,本文所述的药物组合物

(125mg单位剂型或500mg剂量的单位剂型,例如 $4 \times 125\text{mg}$)相对于例如,250mg剂型的Zytiga®(或1000剂量的250mg剂型的Zytiga®)在相当的药物代谢动力学测试中在 $C_{\max}$ 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的一个或多个中显示出较小的变化。

[0028] 在一些情况下,阿比特龙片剂的硬度在100N至190N之间(例如,110N至180N)。

[0029] 可以通过干磨以下物质来制备药物产物中间体: (A) 5-60重量%的醋酸阿比特龙, 30-95重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 0.1-15重量%的十二烷基硫酸钠; 0.001-1重量%的BHA和0.001-1重量%的BHT; (B) 10-50重量%的醋酸阿比特龙, 40-80重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 0.5-10重量%的十二烷基硫酸钠; 0.01-0.8重量%的BHA和0.01-0.8重量%的BHT; (C) 20-40重量%的醋酸阿比特龙, 50-70重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 2-8重量%的十二烷基硫酸钠; 0.05-0.5重量%的BHA, 和0.05-0.5重量%的BHT; (D) 25-35重量%的醋酸阿比特龙, 60-70重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 4-8重量%的十二烷基硫酸钠; 0.05-0.15重量%的BHA, 和0.05-0.15重量%的BHT; 和(E) 30重量%的醋酸阿比特龙, 63.8重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 6重量%的十二烷基硫酸钠; 0.1重量%的BHA, 0.1重量%的BHT。

[0030] 上述药物产物中间体可以被加工成具有以下材料的片剂: (A) 5-50重量%的醋酸阿比特龙, 5-80重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 0.1-10重量%的十二烷基硫酸钠, 0.001-1重量%的BHA, 0.001-1重量%的BHT, 5-80重量%的微晶纤维素, 0.5-20重量%的交联羧甲基纤维素钠和0.01-10重量%的硬脂酰富马酸钠; (B) 8-40重量%的醋酸阿比特龙, 10-60重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 0.5-8重量%的十二烷基硫酸钠, 0.01-0.05重量%的BHA, 0.01-0.5重量%的BHT, 10-70重量%的微晶纤维素, 1-15重量%的交联羧甲基纤维素钠和0.05-5重量%的硬脂酰富马酸钠; (C) 10-30重量%的醋酸阿比特龙, 20-40重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 1-5重量%的十二烷基硫酸钠; 0.01-0.2重量%的BHA, 0.01-0.2重量%的BHT, 20-60重量%的微晶纤维素, 2-10重量%的交联羧甲基纤维素钠和0.1-2重量%的硬脂酰富马酸钠; (D) 12-17重量%的醋酸阿比特龙, 25-35重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 2-5重量%的十二烷基硫酸钠; 0.01-0.2重量%的BHA, 0.01-0.2重量%的BHT, 35-50重量%的微晶纤维素, 5-9重量%的交联羧甲基纤维素钠和0.2-0.8重量%的硬脂酰富马酸钠; 和(E) 14.29重量%的醋酸阿比特龙, 30.38重量%的乳糖(例如乳糖一水合物), 3.21重量%的十二烷基硫酸钠; 0.05重量%的BHA, 0.05重量%的BHT, 44-53重量%的微晶纤维素, 7重量%的交联羧甲基纤维素钠和0.5重量%的硬脂酰富马酸钠。

[0031] 在一些实施方式中,用于干磨醋酸阿比特龙的干磨设备是选自于以下的磨机: 碾磨机(attritor mill)(水平或立式)、章动磨机、塔式磨机、珠磨机(pearl mill)、行星式磨机、振动磨机、偏心振动磨机、重力依赖型球磨机、棒磨机、辊磨机和破碎磨机。在一些实施方式中,用于干磨醋酸阿比特龙的干磨设备是选自于以下的磨机: 喷射磨机、螺旋喷射磨机、微粉碎机或粉碎机。优选地,该方法被配置成以摇摆批量(swing batch)或连续方式产生醋酸阿比特龙。

[0032] 在一些实施方式中,当磨机使用研磨体时,研磨设备内的研磨体通过1、2或3个旋转轴机械搅拌。研磨体可以由选自于以下的材料形成: 陶瓷、玻璃、钢、聚合物、铁磁材料和金属以及其它适合的材料。在一些实施方式中,研磨体是具有选自于以下的直径的钢球: 1至20mm、2至15mm和3至10mm。在干磨方法的各种实施方式中,研磨体是具有选自于以下的直

径的氧化锆球：1至20mm、2至15mm和3至10mm。

[0033] 在另一个实施方式中，研磨时间是选自于以下的范围：10分钟至6小时、10分钟至2小时、10分钟至90分钟、10分钟至1小时、10分钟至45分钟、10分钟至30分钟、5分钟至30分钟、5分钟至20分钟、2分钟至10分钟、2分钟至5分钟、1分钟至2分钟。

[0034] 另外的研磨基质和促进试剂

[0035] 在实施方式中，研磨基质是单一材料或是任何比例的两种或更多种材料的混合物。在一些实施方式中，该单一材料或者两种或更多的材料的混合物选自于：甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藓醇、阿糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖和麦芽糊精。在一些实施方式中，该单一材料或者两种或更多材料的混合物选自于：糊精、菊粉、葡聚糖结合剂、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、大米粉、大米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯面粉、马铃薯淀粉、其它面粉和淀粉、奶粉、脱脂乳粉、其它乳固体和衍生物、大豆粉、大豆粕或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、微晶纤维素基共混材料、预胶化(或部分胶化)淀粉、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、乙酸钠、抗坏血酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、结晶氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、甲胺盐酸盐、溴化铵、二氧化硅、热二氧化硅、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、粘土基材料或硅酸铝、十二烷基硫酸钠、硬脂基硫酸钠、鲸蜡基硫酸钠、鲸蜡硬脂基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-月桂酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、西曲溴铵、西曲氯铵、溴棕三甲铵、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基吡啶、苜蓿氯铵、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚乙二醇100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2硬脂基醚、聚氧乙烯100硬脂基醚、聚氧乙烯20硬脂基醚、聚氧乙烯10硬脂基醚、聚氧乙烯20鲸蜡醇醚、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯61、聚山梨酯65、聚山梨酯80、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40蓖麻油、聚氧乙烯60蓖麻油、聚氧乙烯100蓖麻油、聚氧乙烯200蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯60氢化蓖麻油、聚氧乙烯100氢化蓖麻油、聚氧乙烯200氢化蓖麻油、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯(macrogel 15hydroxystearate)、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、硬脂酸蔗糖酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基萘磺酸盐缩合物/木质素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、二异丙基萘磺酸盐、赤藓醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚乙氧基化物(poe-30)、三苯乙烯基苯酚乙氧基化物(tristyrylphenol ethoxylate)、聚氧乙烯(15)牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘甲醛磺酸钠、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇乙氧基化物(poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯、三苯乙烯基苯酚乙氧基化物硫酸盐、双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0036] 在一些实施方式中,研磨基质的单一(或第一)组分的浓度选自于:5-99%w/w、10-95%w/w、15-85%w/w、20-80%w/w、25-75%w/w、30-60%w/w、40-50%w/w。在一些实施方式中,研磨基质的第二或后续组分的浓度选自于:5-50%w/w、5-40%w/w、5-30%w/w、5-20%w/w、10-40%w/w、10-30%w/w、10-20%w/w、20-40%w/w或20-30%w/w,或者如果该第二或后续材料是表面活性剂或水溶性聚合物,所述浓度选自于0.1-10%w/w、0.1-5%w/w、0.1-2.5%w/w、0.1-2%w/w、0.1-1%、0.5-5%w/w、0.5-3%w/w、0.5-2%w/w、0.5-1.5%、0.5-1%w/w、0.75-1.25%w/w、0.75-1%和1%w/w。

[0037] 在一些实施方式中,醋酸阿比特龙在以下物质存在下研磨:

[0038] (a) 乳糖一水合物或乳糖一水合物与选自于以下的至少一种物质组合:木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸盐缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(分支的);二异丙基萘磺酸;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙炔基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0039] (b) 无水乳糖或无水乳糖与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;木糖醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸酯;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙炔基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基

基胺。

[0040] (c) 甘露醇或甘露醇与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙炔基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0041] (d) 蔗糖或蔗糖与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸酯;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙炔基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0042] (e) 葡萄糖或葡萄糖与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十

二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188；泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物；十二烷基苯磺酸钙（支链的）；二异丙基萘磺酸酯；赤藓醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸甲醛缩合物；壬基酚乙氧基化物、POE-30；磷酸酯、三苯乙基苯酚乙氧基化物、游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸酯；正丁基萘磺酸钠盐；十三烷基醇乙氧基化物、POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基苯酚乙氧基化物硫酸盐；二（2-羟乙基）牛脂烷基胺。

[0043] (f) 氯化钠或氯化钠与选自于以下的至少一种物质组合：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D,L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；聚氧乙烯100硬脂醚；聚氧乙烯10硬脂醚；n-月桂酰基肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸；疏水胶体二氧化硅；十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188；泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物；十二烷基苯磺酸钙（支链的）；二异丙基萘磺酸酯；赤藓醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸甲醛缩合物；壬基酚乙氧基化物、POE-30；磷酸酯、三苯乙基苯酚乙氧基化物、游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸酯；正丁基萘磺酸钠盐；十三烷基醇乙氧基化物、POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基苯酚乙氧基化物硫酸盐；二（2-羟乙基）牛脂烷基胺。

[0044] (g) 木糖醇或木糖醇与选自于以下的至少一种物质组合：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D,L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；聚氧乙烯100硬脂醚；聚氧乙烯10硬脂醚；n-月桂酰基肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸；疏水胶体二氧化硅；十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188；泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物；十二烷基苯磺酸钙（支链的）；二异丙基萘磺酸酯；赤藓醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸甲醛缩合物；壬基酚乙氧基化物、POE-30；磷酸酯、三苯乙基苯酚乙氧基化物、游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基

萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0045] (h) 酒石酸或酒石酸与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸酯;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙炔基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0046] (i) 微晶纤维素或微晶纤维素与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸酯;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙炔基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0047] (j) 高岭土与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;疏水胶体二氧

化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸酯;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0048] (k)滑石与选自于以下的至少一种物质组合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;聚氧乙烯100硬脂醚;聚氧乙烯10硬脂醚;n-月桂酰基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;疏水胶体二氧化硅;十二烷基硫酸钠或具有C5至C18之间的链长的其它烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和聚氧乙烯100硬脂醚、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基萘磺酸酯缩合物/木素磺酸盐共混物;十二烷基苯磺酸钙(支链的);二异丙基萘磺酸酯;赤藓醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸甲醛缩合物;壬基酚乙氧基化物、POE-30;磷酸酯、三苯乙基苯酚乙氧基化物、游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸酯;正丁基萘磺酸钠盐;十三烷基醇乙氧基化物、POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基苯酚乙氧基化物硫酸盐;二(2-羟乙基)牛脂烷基胺。

[0049] 在一些实施方式中,将醋酸阿比特龙与一种或多种选自以下的另外的物质一起干磨:对于药物产品被认为是“通常认为安全的”(GRAS)材料。

[0050] 在一些实施方式中,在促进试剂或促进试剂组合的存在下进行醋酸阿比特龙的干磨。在一些实施方式中,促进试剂选自于助流剂、表面活性剂、聚合物和/或润滑剂。在一些实施方式中,促进试剂选自于:胶体二氧化硅、硬脂酸钠和滑石。在一些实施方式中,促进试剂选自于:苜蓿氯铵、多库酯钠、聚乙烯烷基醚、十二烷基硫酸钠、三辛酸甘油酯、 α -生育酚、单油酸甘油酯、肉豆蔻醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油酯、聚山梨醇酯、丙二醇二月桂酸酯、脱水山梨醇酯、蔗糖棕榈酸酯、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、泊洛沙胺、肌氨酸基表面活性剂、聚山梨醇酯、脂族醇、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基聚醚磺酸盐和其它硫酸盐表面活性剂、三甲基胺基表面活性剂、卵磷脂和其它磷脂、胆汁盐、聚氧乙烯

蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基吡喃葡萄糖苷、烷基吡喃麦芽糖苷、甘油脂肪酸酯、烷基苯磺酸、烷基醚羧酸、烷基和芳基磷酸酯、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基磺酸、烷基酚磷酸酯、烷基酚硫酸酯、烷基和芳基磷酸盐、烷基多糖、烷基胺乙氧基化物、烷基萘磺酸盐甲醛缩合物、磺基琥珀酸盐、木质素磺酸盐、鲸蜡-油醇乙氧基化物、缩合萘磺酸酯、二烷基和烷基萘磺酸酯、二烷基磺基琥珀酸酯、乙氧基化壬基酚、乙二醇酯、脂肪醇烷氧基化物、氢化牛脂烷基胺、单烷基磺基琥珀酰胺酸酯、壬基酚乙氧基化物、油基N-甲基牛磺酸钠、牛脂烷基胺、直链和支链十二烷基苯磺酸。

[0051] 在一些实施方式中,促进试剂选自于硬脂酰硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁、滑石、肉豆蔻酸、十六烷基硫酸钠、十六十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-月桂酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、甘油二硬脂酸酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲基铵、氯化十六烷基三甲基铵、溴棕三甲铵、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基吡啶、苜蓿氯铵、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚乙二醇100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2硬脂基醚、聚氧乙烯100硬脂基醚、聚氧乙烯20硬脂基醚、聚氧乙烯10硬脂基醚、聚氧乙烯20鲸蜡基醚、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯61、聚山梨酯65、聚山梨酯80、聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40蓖麻油、聚氧乙烯60蓖麻油、聚氧乙烯100蓖麻油、聚氧乙烯200蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯60氢化蓖麻油、聚氧乙烯100氢化蓖麻油、聚氧乙烯200氢化蓖麻油、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、去水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、硬脂酸蔗糖酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基萘磺酸酯缩合物/木质素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、二异丙基萘磺酸酯、赤藓糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚乙氧基化物(POE-30)、三苯乙基苯酚乙氧基化物、聚氧乙烯(15)牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘甲醛磺酸钠、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇乙氧基化物(poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯、三苯乙基苯酚乙氧基化物硫酸盐、双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0052] 在一些实施方式中,该促进试剂选自于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、丙烯酸基聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0053] 在一些实施方式中,促进试剂在干磨期间具有选自于以下的浓度:0.1-10%w/w、0.1-5%w/w、0.1-2.5%w/w、0.1-2%w/w、0.1-1%、0.5-5%w/w、0.5-3%w/w、0.5-2%w/w、0.5-1.5%、0.5-1%w/w、0.75-1.25%w/w、0.75-1%和1%w/w。

[0054] 在一些实施方式中,在干磨期间使用促进试剂或促进试剂的组合。在一些实施方式中,在干磨期间加入促进试剂。在一些实施方式中,在选自于以下的时间将促进试剂加入干磨中:当剩余总研磨时间的1-5%、剩余总研磨时间的1-10%、剩余总研磨时间的1-20%、剩余总研磨时间的1-30%、剩余总研磨时间的2-5%、剩余总研磨时间的2-10%、剩余总研磨时间的5-20%和剩余总研磨时间的5-20%时。

[0055] 包含促进试剂的原因包括但不限于提供更好的分散性、控制聚集、从递送基质释

放或保留活性颗粒。促进试剂的实例包括但不限于：十二烷基硫酸钠、交联PVP(交聚维酮)、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素钠)、淀粉羟乙酸钠、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、硬脂酰乳酸钠、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、山萘酸或衍生物(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、阿斯巴甜或乙酰舒泛钾。

[0056] 在另一方面，本公开包括治疗需要这种治疗的人的方法，包括向人施用有效量的如本文所述的药物组合物用于治疗去势抵抗性前列腺癌的步骤。治疗可以包括每天施用500mg的醋酸阿比特龙(例如，以1或2或4个相等剂量(例如，一个含有500mg的单位剂量，两个各含有250mg醋酸阿比特龙的单位剂量或四个各含有125mg醋酸阿比特龙的单位剂量)。也可以用糖皮质激素，例如泼尼松、地塞米松或泼尼松龙(例如，5mg，每日两次)治疗患者。或者，可以用甲基泼尼松龙(例如以4mg，每日两次)治疗患者。也可以用其它化疗剂或用于治疗癌症(例如前列腺癌)的其它药剂治疗患者。

[0057] 本公开还包括使用本文所述的组合物治疗乳腺癌(例如转移性乳腺癌)和卵巢癌(例如上皮性卵巢癌)的方法。

[0058] 在另一方面，本公开包括本文所述的药物组合物在制备用于治疗需要这种治疗的人的药物中的用途。

[0059] 在另一方面，本公开包括用于制备如本文所述的药物组合物的方法，其包括步骤：将含有通过本文所述方法制备的醋酸阿比特龙的组合物或如本文所述的组合物与稀释剂、润滑剂、赋形剂、崩解剂、润湿剂之一结合在一起，以产生药学上可接受的剂型。

[0060] 本文所述的公开内容可以包括一个或多个值的范围(例如大小，浓度等)。值的范围将被理解为包括该范围内的所有值，其中包括定义该范围的值，以及与该范围相邻的值，其导致与定义该范围的边界的该值紧邻的值相同或基本上相同的结果。

[0061] 本文引用的所有出版物(其中包括专利、专利申请、期刊文章、实验室手册、书籍或其他文献)的全部公开内容通过引用并入本文。包含不构成承认任何参考文献构成现有技术或者是在本公开涉及的领域中工作的那些人的公知常识的部分。

[0062] 在整个说明书中，除非上下文另有要求，否则词语“包括”或变型例如“包含”或“含有”将被理解为表示包括所陈述的整数或整数组，但不排除任何其他整数或整数组。还应注意，在本公开中，特别是在权利要求和/或段落中，诸如“包括”、“包含”、“含有”等术语可以具有美国专利法中赋予它的含义；例如，它们可以表示“包括”、“包括的”、“含有”等。

[0063] 关于治疗方法和特别是药物剂量的如本文所用的“治疗有效量”应意指提供了在需要这种治疗的大量受试者中施用了该药物所为的特定药理学反应的剂量。要强调的是，在特定情况下施予特定受试者的“治疗有效量”在治疗本文所述的疾病时并不总是有效的，即使该剂量被本领域技术人员认为是“治疗有效量”。应进一步理解的是，药物剂量在特定情况下作为口服剂量或相对于在血液中测量的药物水平来测量。

[0064] 在整个说明书中，除非上下文另有要求，短语“干磨”或变型例如“干研磨”应被理解是指至少在基本上不存在液体的情况下进行研磨。如果存在液体，它们以使研磨机的内容物保持干粉的特性的量存在。

[0065] 术语“可研磨的”是指在本公开方法的干磨条件下，研磨基质能够被减小尺寸。在

本公开的一个实施方式中,碾磨过的研磨基质具有与醋酸阿比特龙相当的粒径。在本公开的另一个实施方式中,基质的粒径被显著减小,但不如醋酸阿比特龙那样小。

[0066] 本领域技术人员将理解,除了具体描述的那些之外,本文所描述的公开可以进行变化和修改。应当理解,本公开包括所有这样的变化和修改。本公开还包括单独地或共同地在说明书中提及或指示的所有步骤、特征、组合物和材料,以及该步骤或特征中的任何和所有组合或者任何两个或更多个。

[0067] 本公开不限于本文所描述的仅用于示例目的的具体实施方式的范围。功能上等同的产品、组成和方法显然在本文所述的公开内容的范围内。

[0068] 通过阅读随后的描述,本公开的其他方面和优点对于本领域技术人员将变得显而易见。

附图说明

[0069] 图1是未研磨的醋酸阿比特龙及实施例1的配方1和配方2的醋酸阿比特龙的粒度分析结果的图。

[0070] 图2是如实施例3中所述的醋酸阿比特龙片剂的溶出速率测量结果的图。

[0071] 图3A和3B是描绘实施例6中描述的稳定性研究的结果的图。

具体实施方式

[0072] 粒度

[0073] 对于使用激光衍射进行的测量,术语“中值粒径”定义为在等效球形颗粒体积基础上测定的中值颗粒直径。在使用术语中值的情况下,应理解为描述了将群体分成两半使得基于体积的50%的群体大于或小于该尺寸的粒径。中值粒径被写为:[D₅₀]或D_[50]或[D50]、D50、D(0.50)或D[0.5]或者类似的。如本文所使用的[D₅₀]或D_[50]或[D50]、D50、D(0.50)或D[0.5]或类似的应被认为是指中值粒径。

[0074] 术语“粒度分布的D_x”是指基于体积的分布的第x百分位数;因此,D₉₀指第90百分位数,D₉₅指第95百分位数,等等。以D₉₀为例,这通常可以写成[D₉₀]或D_[90]或[D90]、D(0.90)或D[0.9]或类似的。关于中值粒径和D_x,大写D或小写d可互换并具有相同的含义。描述通过激光衍射或本领域已知的等效方法测量的粒度分布的另一常用方式是描述分布的多少%是在指定尺寸以下或在指定尺寸以上。术语“百分小于”,也写为“%<”,被定义为按体积计在指定尺寸下的粒度分布的百分比,例如%<1000nm。术语“百分大于”,也写为“%>”,定义为按体积计超过指定尺寸的粒度分布的百分比,例如%>1000nm。术语D(3,2)被称为面积加权平均尺寸或Sauter直径;术语D(4,3)被称为体积加权平均尺寸。如何计算这些值的详细描述是本领域已知的,并且可以在例如ISO 9276-2:2014(E)中找到。

[0075] 对于经历本公开的方法的许多材料,可容易地测量粒径。当活性物质具有差的水溶性并且其在其中研磨的基质具有良好的水溶性时,粉末可以简单地分散在水性溶剂中。在这种情况下,基质溶解而留下分散在溶剂中的活性物质。然后通过诸如PCS或激光衍射的技术测量该悬浮液。

[0076] 在活性物质具有实质的水溶性或基质在水基分散剂中具有低溶解度的情况下测量精确粒径的合适方法概述如下。

[0077] 1. 在其中不溶性基质如微晶纤维素阻止活性物质的测量的情况下,可以使用诸如过滤或离心的分离技术来将不溶性基质与活性物质颗粒分离。还需要其它辅助技术来测定是否通过分离技术去除了任何活性物质,以便可以将其考虑在内。

[0078] 2. 在活性物质过于溶于水的情况下,可以评价其它溶剂来测定粒径。在可以找到活性物质难溶于其中但是是基质的良好溶剂的溶剂的情况下,测量将相对简单。如果难以找到这样的溶剂,另一种方法是测量基质和活性材料在两者都不溶解的溶剂(例如异辛烷)中的集合。然后,在其中活性材料是可溶的但是基质不可溶的另一溶剂中测量粉末。因此,通过测量基质颗粒尺寸和一起测量基质和活性物质的尺寸,可以获得对活性物质颗粒尺寸的了解。

[0079] 3. 在一些情况下,可以使用图像分析来获得关于活性物质的粒度分布的信息。合适的图像测量技术可以包括透射电子显微镜(TEM)、扫描电子显微镜(SEM)、光学显微镜和共聚焦显微镜。除了这些标准技术之外,还需要平行使用一些另外的技术来区分活性材料和基质颗粒。根据所涉及的材料的化学组成,可能的技术可以是元素分析、拉曼光谱、FTIR光谱或荧光光谱。

[0080] 改善溶出特性

[0081] 该方法导致醋酸阿比特龙具有改善的溶出特性。改善的溶出特性具有显著的优点,包括,在一些情况下,改善醋酸阿比特龙在体内的生物利用度。用于测定材料的体外溶出曲线的标准方法是本领域中可获得的。在体外测定改善的溶出特性的合适方法可包括测定溶液中样品材料在一段时间内的浓度,并将来自样品材料的结果与对照样品进行比较。观察到相比于对照样品在更短的时间内实现样品材料的峰值溶液浓度表明样品材料具有改善的溶出特性。测试样品可以是含有已进行过本文所述的本公开的方法的醋酸阿比特龙及研磨基质和/或其它添加剂以及制备最终剂型的赋形剂的单位剂型。本文中,对照样品可以是与测量样品中的组分相同的物理性质,以及与测量样品相同的活性物质、基质和/或添加剂的相对比例。对照样品还可以是市售的剂型,Zytiga®片剂,其切割以表现出与测试样品等量的醋酸阿比特龙。用于测定材料在体内的改善的溶出特性的标准方法在本领域中是可获得的。

[0082] 结晶特性

[0083] 用于测定醋酸阿比特龙的结晶特性的方法是本领域中可广泛获得的。合适的方法可包括X射线衍射、差示扫描量热法和拉曼或IR光谱。

[0084] 非晶特性

[0085] 测定醋酸阿比特龙的非晶含量的方法是本领域广泛可获得的。合适的方法可包括X射线衍射、差示扫描量热法和拉曼或IR光谱。

[0086] 研磨基质

[0087] 如随后将描述的,选择合适的研磨基质为本公开的方法提供了特别有利的应用。再次,如随后将描述的,本公开的高度有利的方面是适合用于本公开的方法中的某些研磨基质也适合用于药物中。本公开包括用于生产含有醋酸阿比特龙和研磨基质两者或在一些情况下醋酸阿比特龙和一部分研磨基质的药物的方法、如此产生的药物以及使用所述药物的治疗方法。药物可以仅包括研磨的醋酸阿比特龙以及研磨的研磨基质,或者更优选地,研磨的醋酸阿比特龙和硬度的研磨基质可以与一种或多种药学上可接受的载体以及任何所

需的赋形剂或通常用于制备药物的其它类似的试剂组合。

[0088] 在一些情况下,研磨基质的至少一种组分比醋酸阿比特龙硬,并因此能够在本公开的干磨条件下减小醋酸阿比特龙的粒径。同样不希望受理论束缚,在这些情况下,据信可研磨的研磨基质通过第二途径提供本公开的优点,其中在干磨条件下产生的研磨基质的较小颗粒能够实现与醋酸阿比特龙的更大的相互作用。研磨基质相对于醋酸阿比特龙量的量及研磨基质的物理降解的程度足以抑制活性物质的颗粒的再聚集。在一些实施方式中,研磨基质相对于醋酸阿比特龙量的量以及研磨基质尺寸减小的程度足以抑制活性物质颗粒的再聚集。如上所述,研磨基质可以包括一种或多种抗氧化剂和/或一种或多种螯合剂。

[0089] 在一些实施方式中,研磨基质在干磨期间具有低的聚集倾向。虽然难以客观地量化研磨期间的聚集趋势,但是有可能通过在干磨进行时观察研磨基质在磨机的研磨室中的“结块”水平来获得主观测量。

[0090] 研磨基质可以是无机或有机物质。

[0091] 研磨体

[0092] 在本公开的方法中,当使用研磨体时,研磨体优选是化学惰性的和刚性的。本文所用的术语“化学惰性”是指研磨体不与醋酸阿比特龙或研磨基质发生化学反应。

[0093] 如上所述,研磨体在研磨过程中基本上抗破裂和侵蚀。

[0094] 研磨体优选以可以具有多种光滑、规则形状中的任何一种、平坦或弯曲表面,并且没有尖锐或凸起的边缘的形体的形式提供。例如,合适的研磨体可以是具有椭圆形、卵形、球形或正圆柱形的形体的形式。在一些实施方式中,研磨体以一种或多种珠、球、圆球、棒、正圆柱体,鼓状或半径端正圆柱(即,具有与圆柱体相同的半径的半球形底部的正圆柱体)的形式提供。

[0095] 根据醋酸阿比特龙和研磨基质的性质,研磨体理想地具有在约0.1和30mm之间,更优选在约1和约15mm之间,还更优选在约3和10mm之间的有效平均直径。

[0096] 研磨体可以包含颗粒形式的各种物质,例如陶瓷、玻璃、金属或聚合物组合物。合适的金属研磨体通常是球形的并且通常具有良好的硬度(即RHC 60-70)、圆度、高耐磨性和窄的尺寸分布,并且可以包括例如由52100型铬钢、304、316或440C型不锈钢或1065型高碳钢制造的球。

[0097] 例如,陶瓷可以选自各式各样的陶瓷,他们理想地具有足够的硬度和抗断裂性,以使得它们能够避免在研磨过程中碎裂或压碎并且还具有足够高的密度。用于研磨体的合适密度范围可以为从约1至15g/cm³,优选从约1至8g/cm³。陶瓷可以选自皂石、氧化铝、氧化锆、氧化锆-二氧化硅、氧化钇稳定的氧化锆、氧化镁稳定的氧化锆、氮化硅、碳化硅、钴稳定的碳化钨等,以及它们的混合物。

[0098] 玻璃研磨体是球形的(例如珠),具有窄的尺寸分布,是耐用的,并且包括例如,无铅钠钙玻璃和硼硅酸盐玻璃。聚合的研磨体优选基本上是球形的,并且可以选自宽范围的聚合物树脂,其具有足够的硬度和脆性以使得它们能够避免在研磨期间碎裂或压碎,具有足够的耐磨性以最小化导致产物污染的磨损,和没有诸如金属、溶剂和残余单体的杂质。

[0099] 研磨体可以由聚合物树脂形成。聚合物树脂例如可以选自交联的聚苯乙烯,例如用二乙烯基苯交联的聚苯乙烯、苯乙烯共聚物、聚丙烯酸酯如聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚缩醛、氯乙烯聚合物和共聚物、聚氨酯、聚酰胺、高密度聚乙烯、聚丙烯等等。使用聚合

物研磨体将材料研磨至非常小的粒径(与机械化学合成相反)被公开于例如美国专利5,478,705和5,500,331中。聚合物树脂通常可具有范围从约0.8至3.0g/cm³的密度。通常优选更高密度的聚合物树脂。或者,研磨体可以是包含在其上粘附有聚合树脂的致密芯体的复合体(composite body)。芯颗粒可以选自于已知可用作研磨体的物质,例如玻璃、氧化铝、氧化锆二氧化硅、氧化锆、不锈钢等。芯物质具有大于约2.5g/cm³的密度。

[0100] 在本发明的一个实施方式中,研磨体由铁磁性物质形成,从而有助于通过使用磁性分离技术来去除由研磨体的磨损产生的污染物。

[0101] 每种类型的研磨体都有自己的优点。例如,金属具有最高的比重,其由于增加的冲击能量而提高了研磨效率。金属成本从低到高,但最终产品的金属污染可能是一个问题。从低成本和低至0.004mm的小珠尺寸的可得性观点来看,玻璃是有利的。然而,玻璃的比重低于其它研磨体,并且需要明显更多的研磨时间。最后,陶瓷从低磨损和污染、易于清洁和高硬度的观点来看是有利的。

[0102] 干磨

[0103] 在本公开的干磨方法中,在具有或不具有多个研磨体的情况下,将晶体、粉末等形式的醋酸阿比特龙和研磨基质以合适比例在机械搅拌的研磨室中组合,其中该机械搅拌c预定的搅拌强度持续预定的时间。通常,使用研磨设备通过外部施加的搅拌、干燥气体流或其它力向包含任何研磨体的磨机内容物赋予运动,由此将各种平移、旋转或反转运动或其组合应用于研磨室及其内容物;或者通过经由终止于叶片、螺旋桨、叶轮或桨叶中的旋转轴内部施加搅拌赋予运动;或通过两种作用的组合。

[0104] 在研磨过程中,赋予研磨体的运动或流过研磨系统的气体可导致施加剪切力以及在研磨组分、所使用的任何研磨体及醋酸阿比特龙和研磨基质的颗粒之间具有明显强度的多种冲击或碰撞。施加于醋酸阿比特龙和研磨基质的力的性质和强度受到多种加工参数的影响,其中包括:研磨设备的类型;产生的力的强度;过程的运动学方面;所使用的任何研磨体的尺寸、密度、形状和组成;醋酸阿比特龙和研磨基质混合物与所使用的任何研磨体的重量比;研磨持续时间;醋酸阿比特龙和研磨基质两者的物理性质;在研磨期间存在的气氛;和其他因素。

[0105] 有利地,磨机能够对醋酸阿比特龙和研磨基质重复的或连续的施加机械压缩力和剪切应力。在本说明书的其余部分中,将提及通过球磨机进行干磨。这种类型的磨机的实例是磨碎机、章动磨、塔磨机、行星式磨机、振动磨、重力依赖型球磨机、喷射磨机、棒磨机、辊磨机或破碎机、喷射磨机和粉碎磨机。应当理解,根据本公开的方法的干磨也可以通过任何合适的研磨方法或手段实现。

[0106] 在一些情况下,在根据本文所述的方法的干磨之前醋酸阿比特龙的粒径小于约1000μm,如通过筛分分析所测定的。如果醋酸阿比特龙的粒径大于约1000μm,则优选在根据本文所述方法的干磨之前,使用另一种减小粒径的方法将醋酸阿比特龙基质的粒径减小至小于1000μm。

[0107] 加工后醋酸阿比特龙的聚集物

[0108] 包含具有本文指定范围内的粒径的醋酸阿比特龙颗粒的聚集物应当被理解为落入本公开的范围,而无论该聚集物是否超过上述规定的范围。

[0109] 处理时间

[0110] 在一些实施方式中,将醋酸阿比特龙和研磨基质干磨所需的最短时间以最小化来自研磨过程和/或所使用的任何研磨体的任何可能的污染。该时间根据醋酸阿比特龙和研磨基质的不同而变化很大,且其范围可以短至1分钟至几小时。

[0111] 适当的搅拌速率和总研磨时间针对研磨设备的类型和尺寸、所使用的任何研磨介质的类型和尺寸、醋酸阿比特龙和研磨基质混合物与可能使用的多个研磨体的重量比、醋酸阿比特龙和研磨基质的化学和物理性质以及可以根据经验优化的其他参数进行调节。

[0112] 在一些实施方式中,研磨基质(与醋酸阿比特龙一起研磨的材料)不与醋酸阿比特龙分离,而是与醋酸阿比特龙一起保留在最终产物中。在一些实施方式中,研磨基质被认为对于药物产品是通常被视为安全的(GRAS)。

[0113] 在可选择的方面,将研磨基质与醋酸阿比特龙分离。在一个方面,当研磨基质未被充分研磨时,将未研磨的研磨基质与醋酸阿比特龙分离。在另一方面,将碾磨的研磨基质的至少一部分与醋酸阿比特龙分离。

[0114] 可以除去研磨基质的任何部分,包括但不限于10%、25%、50%、75%或基本上所有的研磨基质。

[0115] 在本公开的一些实施方式中,大部分经碾磨的研磨基质可以含有大小类似于和/或小于含有醋酸阿比特龙的颗粒的颗粒。当将与含有醋酸阿比特龙的颗粒分离的经碾磨的研磨基质的部分包含大小类似于和/或小于含有醋酸阿比特龙的颗粒的颗粒时,不适用基于粒度分布的分离技术。在这些情况下,本公开的方法可涉及通过包括但不限于静电分离、磁性分离、离心(密度分离)、流体动力学分离和泡沫浮选的技术将至少一部分碾磨过的研磨基质与醋酸阿比特龙分离。有利地,从醋酸阿比特龙中除去至少一部分碾磨过的研磨基质的步骤可以通过诸如选择性溶解、洗涤或升华的方法进行。

[0116] 在一些情况下,可以使用具有两种或更多种组分的研磨基质,其中至少一种组分是水溶性的并且至少一种组分在水中具有低溶解度。在这种情况下,可以使用洗涤来除去可溶于水的基质组分,而使得醋酸阿比特龙分散在剩余基质组分中。在本公开的高度有利的方面,具有低溶解度的基质是功能性赋形剂。

[0117] 在一些情况下,适于在本公开的方法中使用的研磨基质也是药学上可接受的,且因此适合用于药物中。当本公开的方法不涉及将研磨基质与醋酸阿比特龙完全分离时,本公开内容包括用于生产包含醋酸阿比特龙和至少一部分碾磨过的研磨基质的药物的方法、如此产生的药物以及通过所述药物使用治疗有效量的所述醋酸阿比特龙来治疗动物(包括人)的方法。

[0118] 醋酸阿比特龙和组合物

[0119] 本公开包括根据本公开的方法产生的药学上可接受的材料、包括这样的材料的组合物,包括含有这种材料以及具有或不具有研磨助剂的研磨基质、促进试剂的组合物,具有至少一部分研磨基质或与研磨基质分离。

[0120] 药物

[0121] 本公开的药物可以含有药学上可接受的物质,任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质一起,含有或不含研磨助剂、促进试剂,其与一种或多种药学上可接受的载体以及通常用于制备药学上可接受的组合物的其它试剂相结合。

[0122] 如本文所用的“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介

质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一些实施方式中,载体适于肠胃外给药、静脉内、腹膜内、肌内、舌下、肺部、经皮或口服给药。药学上可接受的载体包括用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌水溶液或分散体和无菌粉末。这种介质和试剂用于制备药物的用途是本领域公知的。除非任何常规介质或试剂与药学上可接受的材料不相容,则考虑其在制备根据本公开的药物组合物中的使用。

[0123] 根据本公开的药学上可接受的载体可以包括一种或多种下列实例:

[0124] (1) 表面活性剂和聚合物,包括但不限于,聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、十二烷基硫酸钠、聚乙烯醇、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙烯丙烯酸酯共聚物、纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、尿素、糖、多元醇及其聚合物、乳化剂、糖胶、淀粉、有机酸及其盐、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯;

[0125] (2) 粘合剂,如各种纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素;和/或

[0126] (3) 填充剂,例如乳糖一水合物、无水乳糖、微晶纤维素和各种淀粉;和/或

[0127] (4) 润滑剂,例如作用于待压缩粉末的流动性的试剂,包括胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅胶;和/或

[0128] (5) 甜味剂,例如任何天然的或人工的甜味剂,包括蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、阿斯巴甜和安赛蜜K;和/或

[0129] (6) 调味剂;和/或

[0130] (7) 防腐剂,如山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其它酯如对羟基苯甲酸丁酯、醇如乙醇或苄醇、酚类化学品如苯酚或者季铵化合物如苯扎氯铵;和/或

[0131] (8) 缓冲剂;和/或

[0132] (9) 稀释剂,例如药学上可接受的惰性填充剂,例如微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖类和/或任何前述的混合物;和/或

[0133] (10) 润湿剂,如谷物淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉和改性淀粉及其混合物;和/或

[0134] (11) 崩解剂;例如交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、淀粉羟乙酸钠;和/或

[0135] (12) 泡腾剂,例如泡腾剂伴侣(Effervescent Couple),例如有机酸(例如,柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸和藻酸及酸酐和酸式盐),或碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸甘氨酸钠、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐)或碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾);和/或

[0136] (13) 其它药学上可接受的赋形剂。

[0137] 所公开的醋酸阿比特龙的实际剂量水平可以根据醋酸阿比特龙的性质以及由于提供和施用醋酸阿比特龙的优势而潜在提高的功效(例如,增加的溶解度、更快速的溶出、增加的醋酸阿比特龙的表面积等)而变化。因此,如本文所用的“治疗有效量”是指在动物中实现治疗反应所需的醋酸阿比特龙的量。对这种应用有效的量将取决于:所需的治疗效果;给药途径;醋酸阿比特龙的效力;所需的治疗持续时间;所治疗的疾病的阶段和严重性;患者的体重和一般健康状况;和处方医师的判断。

[0138] 醋酸阿比特龙组合物的药代动力学性质

[0139] 吸收的快速开始

[0140] 在一些实施方式中,本公开的醋酸阿比特龙组合物被快速吸收。在一个实例中,当将本公开的醋酸阿比特龙组合物施用给在空腹状态下的成年男性时,其具有小于约2.5小时(约3小时至约2小时)、小于约2.0小时、小于约1.75小时、小于约1.5小时、小于约1.25小时和大于约1.0小时,例如在1.5和2.0小时之间的 T_{max} 。

[0141] 提高的生物利用度

[0142] 与以相同剂量施用的现有常规组合物(例如,Zytiga®)相比,本公开的醋酸阿比特龙组合物显示出提高的生物利用度(AUC)并且需要较小的剂量。在一些情况下,可以在比Zytiga®更低的剂量下实现类似于Zytiga®的AUC和/或 C_{max} 。因此,在一些情况下,以比Zytiga®低的剂量施用的本文所述的药物组合物提供相当的系统暴露。例如,500mg剂量可以生物等效于1,000mg剂量的Zytiga®。任何药物组合物可具有不利的副作用。因此,希望的是可获得与用较大剂量的常规组合物观察到的相同或更好的治疗效果的较低药物剂量。这种较低剂量可以用本公开的组合物实现,因为与常规药物制剂相比,用该组合物观察到的更高的生物利用度意味着需要较小药物剂量以获得期望的治疗效果。

[0143] 本公开的组合物的药代动力学性质可以较少地受到摄入组合物的受试者的进食或空腹状态的影响

[0144] 本公开包括醋酸阿比特龙组合物,其中与Zytiga®相比,摄取该组合物的受试者的进食或空腹状态较少影响该组合物的药代动力学特征。这意味着当该组合物以进食相对于空腹状态施用,该组合物的量或组合物吸收速率存在较小差异。因此,在一些情况下,与Zytiga®相比,本公开的组合物减少了食物对组合物的药代动力学的影响。

[0145] 本公开的组合物的药代动力学性质可显示降低的患者间变异性

[0146] 在一些情况下,对于本文所述的醋酸阿比特龙剂型,其中 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 中的一个或多个的几何平均变异系数可以小于Zytiga®。因此, C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 中的一个或多个的几何平均变异系数可以比Zytiga®的低10%-50%(低至少10%、低10%-30%或低10%-20%)。(计算为 $CV(Zytiga®) - CV(\text{本发明剂型}) / CV(Zytiga®) \times 100\%$)。

[0147] 药代动力学研究方案

[0148] 任何标准药代动力学方案可以用于在施用该组合物后测定人体中的血浆浓度分布,并由此确定该组合物是否满足本文所述的药代动力学标准。例如,可以使用一组健康成年人受试者进行随机单剂量交叉研究。受试者的数量应足以在统计分析中提供对变异的充分控制,并且通常为约10或更多,虽然对于某些目的,较小的组可能是足够的。每个受试者,通常在过夜禁食后约上午8点,在时间点0通过口服施用接受单一剂量(例如100mg)的测试组合物制剂。受试者继续禁食,并在施用组合物后保持直立姿势约4小时。在施用之前(例如,15分钟)和在施用后几个时间间隔从每个受试者收集血液样品。为了本目的,在第一小时内取几个样品,并且之后以较低频率采样。说明性地,可在给药后15、30、45、60和90分钟收集,然后在给药后2至10小时每小时收集血液样品。也可以随后采集额外的血液样品,例如,在给药后12、24、36和48小时。如果用相同的受试者用于第二测试制剂的研究,则在施用第二制剂之前应该经过至少7天的时间段。通过离心从血液样品中分离血浆,并通过验证的高效液相色谱(HPLC)或液相色谱质谱(LCMS)方法分析分离的血浆的组成。本文提及的组合

物的血浆浓度意指包括游离的和结合的组合物的总浓度。

[0149] 含有醋酸阿比特龙的药物的施用方式

[0150] 本公开的药物可以以任何药学上可接受的方式,例如口服、直肠、肺、阴道内、局部(粉末、油膏或滴剂)、经皮、胃肠外给药、静脉内、腹膜内、肌内、舌下或作为口腔或鼻喷雾,施用于动物,包括人。

[0151] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂、微丸剂和颗粒剂。此外,掺入任何通常使用的赋形剂,如前面列出的那些,和通常5-95%的生物活性剂,和更优选以10%-75%的浓度,将形成药学上可接受的无毒的口服组合物。

[0152] 然而,如果将醋酸阿比特龙用于液体悬浮液中,则一旦固体载体基本上被除去,含有醋酸阿比特龙的颗粒可能需要进一步稳定,以确保消除颗粒聚集或至少使其最小化。

[0153] 实施例

[0154] 实施例1. 细颗粒醋酸阿比特龙粉末共混物的制备

[0155] 以表1中所示的百分比在乳糖一水合物和十二烷基硫酸钠存在下将醋酸阿比特龙干磨以产生用于制备片剂的药物产物中间体。将两批次的材料在具有0.5加仑夹套冷却罐的Union Process 1S磨碎机中研磨。将200g配料用研磨体研磨40分钟。

[0156] 表1:用于制备片剂的药物产物中间体

[0157]	成分名称和等级	配方 1	配方 2
		%w/w	%w/w
[0158]	醋酸阿比特龙	20.00	30.00
	乳糖一水合物, USP	78.50	67.75
	十二烷基硫酸钠, NF	1.50	2.25
	合计	100.00	100.00

[0159] 实施例2:碾磨的和未碾磨的醋酸阿比特龙的粒度分析

[0160] 使用配有Hydro MV湿样品分散装置的MAZ3000型Malvern Mastersizer 3000粒度分析仪,通过光散射测量实施例1中描述的两种药物产物中间体材料批次中的醋酸阿比特龙的粒度分布。另外,测量醋酸阿比特龙、乳糖一水合物和十二烷基硫酸钠的未碾磨共混物。使用如下方法测量所有三个样品:所使用的分散剂为0.1%聚维酮K30的水溶液。将约20mg样品粉末和5mL分散剂加入塑料离心管中。旋转管以分散粉末,然后用5秒开启和15秒关闭的超声循环以20%振幅超声处理 (Branson数字超声波仪250,配有102C型声探头) 1分钟。粒度分析仪样品分散装置被充分分散剂且样品被移液管移入储器中,直到达到5-15%的目标遮蔽 (obscuration) 并保持恒定。搅拌器以1500rpm运行,和收集数据10秒钟。进行三次测量并报告每个粒度参数的平均值。表2和图1显示了粒度分布;该数据显示粒径减小10倍以上。

[0161] 表2. 未碾磨的和碾磨的醋酸阿比特龙的粒度分布

[0162]

	未研磨的	配方 1 (20% AA)	配方 2 (30% AA)
D ₁₀ (微米)	3.41	0.087	0.095
D ₅₀ (微米)	8.50	0.199	0.225
D ₉₀ (微米)	16.4	0.463	0.538
D _{4,3} (微米)	9.32	0.254	0.280
D _{3,2} (微米)	6.46	0.164	0.183

[0163] 实施例3:片剂的制备和比较溶出度研究

[0164] 将碾磨的药物产物中间体与颗粒内赋形剂结合,并使用辊压和研磨进行干法制粒。将颗粒与颗粒外赋形剂混合,并在旋转式压片机中压制以得到具有表3中所示组成的100mg醋酸阿比特龙片。

[0165] 表3.醋酸阿比特龙100mg片剂组成

[0166]

	配方 1		配方 2	
成分	% w/w	mg/片	% w/w	mg/片
醋酸阿比特龙 DPI 配方 1 (20% AA)	58.82	500.0		
醋酸阿比特龙 DPI 配方 2 (30% AA)			47.62	333.3
微晶纤维素,	33.38	283.7	44.53	311.7
NF 十二烷基硫酸钠, NF	0.3	2.6	0.35	2.5
交联羧甲基纤维素钠, NF	7	59.5	7	49.0
硬脂酰富马酸钠, NF	0.5	4.3	0.5	3.5
合计	100	850.0	100	700.0

[0167] 使用FDA网站上列出用于醋酸阿比特龙片剂,250mg的方法测量如上所述制备的片剂的溶出速率;USP仪器II,50rpm,在具有0.25%的十二烷基硫酸钠的900mL的pH 4.5缓冲液中。通过UV在270nm下分析样品。另外,为了比较目的,在相同的溶出条件下测试Zytiga®片剂。该分析的结果示于表4和图2中。对于含有碾磨的醋酸阿比特龙的两种片剂制剂,在10-20分钟内实现完全溶出(>85%溶出),相比于在60分钟内完全溶出(>85%溶出)的Zytiga®。

[0168] 表4.醋酸阿比特龙片剂的溶出

[0169]

	配方 1 (100mg 醋酸阿比特龙)		配方 2 (100 mg 醋酸阿比特龙)		Zytiga® (250mg 醋酸阿比特龙)	
时间[分钟]	平均 % 溶出	标准偏差	平均 % 溶出	标准偏差	%溶出	标准偏差
0	0	0	0	0	0	0

[0170]

5	50.9	14.3	63.8	12.4	16.3	1.8
10	81.9	10.9	87.4	6.4	30.2	2.8
20	88.3	2.9	92.4	4.8	52.6	3.3
30	93	9.1	93.7	4.8	80.2	9.7
60	95.5	7.1	94.9	4.4	95.5	1.2

[0171] 实施例4:用于初始I期研究的醋酸阿比特龙片剂

[0172] 以表5中所示量在乳糖一水合物和十二烷基硫酸钠的存在下干磨醋酸阿比特龙,以产生用于制备在I期试验中使用的片剂的药物产物中间体。将材料在具有1.5加仑夹套冷却罐的Union Process 1S磨碎机中研磨。将该材料用研磨体研磨40分钟。

[0173] 表5:用于制备用于I期试验的片剂的药物产物中间体

[0174]

成分名称和等级	重量百分比	量/批(g)
醋酸阿比特龙	30.00	300.0
乳糖一水合物,USP	67.75	677.5
十二烷基硫酸钠,NF	2.25	22.5
合计	100.00	1000.0

[0175] 使用配置有AquaPrep II样品池的Micromeritics Saturn DigiSizer II 5205粒度分析仪测量研磨的药物产物中间体中的醋酸阿比特龙的粒度分布。仪器的样品储器填充有分散剂溶液(0.1%聚维酮K30)。通过将100mg研磨的粉末和20mL的分散剂加入30mL的玻璃瓶中制备样品。通过用移液管搅拌使颗粒分散,然后将加盖的瓶置于超声水浴(Branson Ultrasonic浴,型号5510-MT,输出135W,42KHz)中使得浴槽水的水平位于瓶子侧面的一半处。然后将样品超声处理30分钟。将分散的样品逐滴加到液体样品处理单元的储器中,直到达到约7%的遮蔽值。内部声探头以100%强度运行300秒,和然后在数据收集之前将样品循环120秒。当遮蔽值在5和10%之间时,在65°的光束角设置下收集数据。每个测量重复三次,并报告三次测量的平均值。在表6中报告了来自研磨的粉末的粒度数据。

[0176] 表6:研磨的醋酸阿比特龙粒度

[0177]

粒度参数	结果(微米)
------	--------

D ₁₀	0.105
D ₅₀	0.387
D ₉₀	1.308
D _{4,3}	0.588
D _{3,2}	0.247

[0178] 将研磨的药物产物中间体与颗粒内赋形剂结合,并使用辊压和研磨进行干法制粒。将颗粒与颗粒外赋形剂混合,并在旋转式压片机中压制以得到具有表7中所示组成的100mg醋酸阿比特龙片剂。

[0179] 表7:用于初始1期试验的醋酸阿比特龙100mg片剂组成

[0180]

成分	%w/w	mg/片
醋酸阿比特龙	14.29	100.0
乳糖一水合物,NF	32.26	225.8
十二烷基硫酸钠,NF	1.42	10.0
微晶纤维素,NF	44.53	311.7
交联羧甲基纤维素钠,NF	7.00	49.0
硬脂酰富马酸钠,NF	0.50	3.5
合计	100.00	700.0

[0181] 在具有0.1% SLS的900mL的pH 4.5缓冲液中在USP仪器II,75rpm中测量如上所述制备的片剂的溶出速率。通过HPLC分析样品。另外,为了比较目的,在相同的溶出条件下测试Zytiga®片剂。因为Zytiga®片剂是250mg,其接近溶出介质的溶解度极限,所以将片剂切割成等同于100mg醋酸阿比特龙的重量。使用UV在270nm下测量Zytiga®样品。该分析的结果示于表8中;在5分钟内实现所制备的片剂的完全溶出(>85%溶出),而Zytiga®片剂溶出在20分钟内实现。

[0182] 表8:100mg醋酸阿比特龙片剂的溶出

[0183]

	用于 1 期临床试验的 Zytiga® 片剂 (切割成
--	-----------------------------

[0184]

	100mg 片剂		100mg)	
时间(分钟)	平均%溶出	% RSD	平均%溶出	% RSD
5	88	7.2	32.7	27.1
10	99	1.8	59.0	21.3
15	99	1.1	78.2	9.6
20	-	-	91.6	6.7
30	100	1.1	97.1	4.0
45	100	1.2	97.6	3.8
60	100	1.2	97.7	3.8

[0185] 实施例5:与1000mg的Zytiga®相比100、200和400mg剂量的醋酸阿比特龙制剂的I期研究

[0186] 在禁食条件下的健康男性患者中测试100mg、200mg和400mg剂量(分别为1、2或4×100mg片剂)的如实施例4中所述制备的醋酸阿比特龙100mg片剂制剂。在相同的研究中,测试1000mg剂量(4×250mg片剂)的Zytiga®。该研究的结果示于表9中。

[0187] 表9:醋酸阿比特龙片100mg药代动力学数据(算术平均值)

[0188]

PK 参数	统计学	研磨的醋酸阿比特龙			Zytiga®
		100 mg	200 mg	400 mg	1,000 mg
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	N	19	18	19	19
	平均值*	74.49	183.34	319.92	421.23
	S.D.	42.22	86.7	140.74	183.83
	CV (%)	56.68	47.29	43.99	43.64
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	N	19	18	19	19
	平均值*	67.55	169.99	302.9	387.34
	S.D.	39.37	83.73	137.17	168.67
	CV (%)	58.28	49.25	45.29	43.55

[0189]

$C_{\max}$ (ng/mL)	N	19	18	19	19
	平均值*	17.28	39.11	65.42	79.46
	S.D.	10.41	21.69	35.58	39.56
	CV (%)	60.29	55.46	54.39	49.78
$T_{\max}$ (小时)	N	19	18	19	19
	平均值	1.55	1.78	2.32	2.16
	S.D.	0.57	0.77	1.33	0.78
	CV (%)	37.02	43.38	57.22	36.27
$t_{1/2}$ (hr)	N	19	18	19	19
	平均值*	4.72	7.83	8.84	14.48
	S.D.	2.57	3.88	2.96	5.11
	CV (%)	54.35	49.51	33.45	35.32
K_e (hr ⁻¹)	N	19	18	19	19
	均值	0.18	0.11	0.09	0.05
	S.D.	0.08	0.05	0.03	0.02
	CV (%)	43.38	45.27	30.8	36.98

[0190] *观察到的差异在四种处理中是高度显著的 ($p < 0.0001$, ANOVA)。

[0191] ^观察到的差异是显著的 ($p < 0.05$, Wilcoxon符号秩次检验), 与1,000mg的 Zytiga®相比。

[0192] 实施例6: 醋酸阿比特龙粉末共混物和片剂的稳定性

[0193] 在用乳糖一水合物和十二烷基硫酸钠干磨醋酸阿比特龙后, 通过HPLC检测到0.2-0.6% AUC的总杂质增长。当将研磨的醋酸阿比特龙粉末共混物(或药物产物中间体; “DPI”)进一步加工成片剂时, 发现杂质水平更高了, 约为0.5-1.1%。稳定性试验表明杂质在25°C/60% RH和40°C/75% RH下增长, 但在2-8°C下不增长。此外, 片剂中的杂质增长比研磨的DPI中的杂质增长快。表10及图3A和3B(菱形, 5°C; 方块, 25°C/60% RH; 和三角形, 40°C/75% RH)提供了在加速稳定性试验中研磨的DPI批次和片剂中杂质水平的概况。冷冻储存的片剂具有可接受的低水平的杂质, 但是希望的是具有可在环境条件下储存的制剂。

[0194] 表10.醋酸阿比特龙稳定性(总杂质)

[0195]

醋酸阿比特龙 DPI (含有研磨的 API)				醋酸阿比特龙片, 100mg (含有研磨的 API)		
时间 (月)	5° C	25 ° C/60% RH	40 ° C/75% RH	5° C	25 ° C/60% RH	40 ° C/75% RH
0	0.20	0.44	0.44	0.73	0.48	0.48
1	0.33	0.65	0.65	0.77	0.78	3.02
2	0.34	0.65	1.21	0.77	1.86	3.34
3	0.28	0.8	1.71	0.72	2.25	4.49

[0196] 在含有细颗粒醋酸阿比特龙的DPI和片剂中的杂质增长是由于醋酸阿比特龙的氧化降解。测试陈化的Zytiga® (醋酸阿比特龙) 片剂的纯度, 并且发现杂质水平比含有细颗粒的醋酸阿比特龙的陈化的片剂低得多。含有细颗粒醋酸阿比特龙的片剂的更快降解可能由许多来源产生, 包括但不限于: 更大的API表面积、相对于API的较高赋形剂比例和赋形剂的差异。进一步的研究发现, API在赋形剂存在下具有一些降解, 但是一旦混合物被研磨, 降解就会大大加速。在表11中提供了数据。

[0197] 表11.醋酸阿比特龙稳定性

[0198]

产品	研磨	稳定性	通过 HPLC 的 总杂质(%AUC)
醋酸阿比特龙(API)	无	80° C, 4 hrs	0.23
	SPEX 振动	80° C, 4 hrs	0.17

[0199]

	磨		
药物产物中间体 (API, SLS, 乳糖一水合物)	无	80 ⁰ C, 4 hrs	0.28
	SPEX 振动磨	80 ⁰ C, 4 hrs	3.90
片剂(API, SLS, 乳糖一水合物, 微晶纤维素, 交联羧甲基纤维素钠, 硬脂酰富马酸钠)	无	80 ⁰ C, 4 hrs	0.76
	SPEX 振动磨	105 ⁰ C, 4 hrs	10.00
Zytiga®(醋酸阿比特龙)片剂	无	室温存储直到过期	0.20

[0200] 实施例7:用抗氧化剂或螯合剂研磨阿比特龙

[0201] 在乳糖一水合物和十二烷基硫酸钠及各种抗氧化剂和/或螯合剂的存在下进行醋酸阿比特龙的干磨。在一项研究中,干磨包括抗坏血酸和富马酸的组合或丁基化羟基苯甲醚(BHA)和丁基化羟基甲苯(BHT)的组合:配方示于表12中。每批在有0.5加仑的夹套冷却罐的Union Process 1S磨碎机中研磨。将200g批料用研磨体研磨40分钟。当根据实施例2中所述的方法通过光散射测试时,两种DPI配方都含有D₉₀低于1000nm的醋酸阿比特龙。

[0202] 表12:含有抗氧化剂或螯合剂的DPI制剂

[0203]

成分	功能	DPI 制剂 抗坏血酸/富马酸 %w/w	DPI 制剂 BHA/BHT %w/w
醋酸阿比特龙	活性成分	30.00	30.00
乳糖一水合物	研磨化合物	67.35	67.65
十二烷基硫酸钠	促进试剂	2.25	2.25

[0204]

抗坏血酸	抗氧化剂	0.20	
富马酸	螯合剂	0.20	
丁基化羟基苯甲醚(BHA)	抗氧化剂		0.05
丁基化羟基甲苯(BHT)	抗氧化剂		0.05
合计		100.00	100.00

[0205] 通过向DPI制剂中加入指定的赋形剂、干法制粒和压片,使用两种不同的DPI配方来制备如表13中详述的两种不同的相应片剂制剂。

[0206] 表13:含有抗氧化剂或螯合剂的片剂制剂

[0207]

		片剂制剂 抗坏血酸/富马酸	片剂制剂 BHA/BHT
	功能	%w/w	%w/w
DPI 制剂 抗坏血酸/富马酸 (醋酸阿比特龙, 乳糖一水合物, SLS, 抗坏血酸, 富马酸)		47.62	
DPI 制剂 BHA/BHT(醋酸阿比特龙, 乳糖一水合物, SLS, BHA, BHT)			47.62
微晶纤维素	稀释剂	44.53	44.53
十二烷基硫酸钠	润湿剂	0.35	0.35
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	7.0	7.0
硬脂酰富马酸钠	润滑剂	0.5	0.5
合计		100	100

[0208] 在加速条件下测试两种片剂制剂的稳定性。表14含有的数据证明,与不含抗氧化剂的制剂相比,具有抗氧化剂的两种片剂制剂在40°C/75%RH下储存3个月后具有显著改善的稳定性,具有BHA/BHT的制剂几乎停止所有降解。这表明在研磨期间加入抗氧化剂和/或螯合剂可以显著地改善稳定性。

[0209] 表14. 含有和不含抗氧化剂的片剂稳定性数据

[0210]

条件	无氧化剂		制剂 坏血酸和富马酸		制剂 BHA&BHT	
	测定(% 标示量)	总杂质 (%AUC)	测定(% 标示量)	总杂质 (%AUC)	测定(% 标示量)	总杂质 (%AUC)
开始	98.6	0.48	101.5	0.31	101.6	0.16
1个月, 25 °C/60% RH	98.1	0.78	100.9	0.89	101.1	0.15
1个月, 40 °C/75% RH	92.4	3.02	96.8	1.13	100.7	0.19
2个月, 25 °C/60% RH	97.5	1.86	95.5	1.26	96.7	0.13
2个月, 40 °C/75% RH	92.8	3.36	97.5	1.46	97.4	0.16
3个月, 25 °C/60% RH	95.2	2.25	97.8	1.75	95.5	0.45
3个月, 40 °C/75% RH	92.5	4.49	96.0	1.90	98.6	0.70

[0211] 使用USP仪器II以75rpm在900ml含有0.1% SLS的pH 4.5的磷酸盐缓冲液中测试片剂制剂抗坏血剂/富马酸和片剂制剂BHA/BHT中醋酸阿比特龙的溶出速率。所有三种类型的片剂在10分钟内完全溶出(>85%的醋酸阿比特龙溶出)。

[0212] 实施例8:用于另外的I期研究的醋酸阿比特龙片剂

[0213] 通过干磨醋酸阿比特龙、乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠、BHA和BHT制备另外的药物产物中间体制剂。研磨以形成该中间体的材料的组成示于表15中。将该制剂在定制的夹套冷却的62加仑磨碎机中研磨;将粉末共混物与研磨体一起研磨72分钟。

[0214] 表15:用于1期临床研究的含有BHA和BHT的研磨的药物产物中间体

[0215]

成分	重量百分比	量/批(g)
醋酸阿比特龙	30.0	8.400
乳糖一水合物, USP	63.8	17.886
十二烷基硫酸钠, NF	6.0	1.680
BHA	0.1	0.028
BHT	0.1	0.028
合计	100	28.000

[0216] 使用配置有Hydro MV湿样品分散单元的MAZ3000型Malvern Mastersizer 3000粒度分析仪,通过光散射测量该药物产物中间体中醋酸阿比特龙的粒度分布。使用两种不同的方法测量粒度分布,如下所述:

[0217] 方法1:所使用的分散剂为0.1%聚维酮K30水溶液。将约20mg样品粉末和5mL分散剂加入塑料离心管中。将管旋转以分散粉末,然后以5秒开启和15秒关闭的超声处理循环以20%振幅超声处理(Branson数字超声波仪250,具有102C型声探头)1分钟。粒度分析仪样品分散单元填充有分散剂,并将样品用移液管移入储器中,直到达到5-15%的目标遮蔽并保持恒定。搅拌器以1500rpm运行,并收集数据10秒钟。进行三次测量并报告各个粒径参数的平均值。

[0218] 方法2:使用的分散剂为含有0.1%泊洛沙姆338和0.1%氯化钙的水溶液,其在使用前通过0.2μm尼龙过滤器过滤。将约20mg样品粉末和5mL分散剂溶液加入到玻璃小瓶中。将小瓶加盖并旋动以分散粉末颗粒。然后将小瓶盖松开,将小瓶置于声波浴(Elma Elmsonic P30H超声浴)的中心。将小瓶浸入,使得浴液液面高于小瓶中分散剂的水平,但小瓶不接触浴槽底。将样品在37kHz,100%功率下超声处理10分钟。粒度分析仪样品分散单元填充有分散剂,并将样品用移液管移入储器中,直到获得5-15%的遮蔽并保持恒定。搅拌器以1500rpm运行,收集数据10秒钟。进行三次测量并报告每个粒度参数的平均值。

[0219] 表16呈现了使用上述方法1和2,在研磨之前和之后表15中描述的药物产物中间体(DPI)中醋酸阿比特龙的粒度值的比较。

[0220] 表16:含有BHA和BHT的醋酸阿比特龙DPI的粒度分布数据

参数	粒径(μm)		
	未研磨的	研磨的	研磨过的
	方法 1	方法 1	方法 2
[0221] D ₁₀	1.64	0.153	0.124
D ₅₀	3.07	0.747	0.286
D ₉₀	5.79	3.250	0.937
D _{4,3}	3.44	1.300	0.479
D _{3,2}	2.75	0.390	0.241

[0222] 将研磨的药物产物中间体与颗粒内赋形剂结合,并使用辊压和研磨进行干法制粒。将颗粒与颗粒外赋形剂共混并在旋转式压片机中压制,得到具有表17所示组成的125mg醋酸阿比特龙片剂。

[0223] 表17:研磨的醋酸阿比特龙片剂125mg组成

[0224]

组分	% w/w	mg/片
醋酸阿比特龙	14.37	125.00
乳糖一水合物,NF	30.56	265.83

十二烷基硫酸钠,NF	2.87	25.00
BHA (丁基化羟基苯甲醚),NF	0.05	0.42
BHT (丁基化羟基甲苯),NF	0.05	0.42
微晶纤维素,NF	44.60	388.06
交联羧甲基纤维素钠,NF	7.00	60.90
硬脂酰富马酸钠,NF	0.50	4.38
合计	100.00	870.00

[0225] 在USP仪器II,75rpm中,在具有0.12%SLS的pH 4.5缓冲液中测量这些片剂的溶出速率。通过HPLC分析样品。该分析的结果示于表18中;在10分钟内达到完全溶出(>85%溶出)。

[0226] 表18:醋酸阿比特龙片剂的溶出

[0227]

时间(分钟)	%溶出的醋酸阿比特龙	%RSD
5	53	6.6
10	86	3.4
15	93	3.5
30	95	2.9
45	95	3.1
60	95	3.0

[0228] 实施例11:125mg、500mg和625mg剂量的醋酸阿比特龙制剂相比于1000mg的**Zytiga®**的I期研究

[0229] 在健康男性患者中在禁食条件下测试125mg、500mg和625mg剂量(分别为1、4或5×125mg片剂)的如实施例10中所述制备的醋酸阿比特龙125mg片剂。在相同的研究中,测试1000mg剂量(4×250mg片剂)的**Zytiga®**。该研究的结果示于表19中。

[0230] 表19:醋酸阿比特龙片125mg药代动力学数据(算术平均值)

[0231]

PK 参数	统计学	研磨的醋酸阿比特龙			Zytiga®
		125 mg	500 mg	625 mg	1,000 mg
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	N	33	34	34	33
	平均值*	112.12	438.02	473.31	453.18
	S.D.	65.94	249.43	247.19	219.07
	CV (%)	58.81	56.94	52.23	48.34
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	N	33	34	34	34
	平均值*	102.55	416.23	450.19	415.91
	S.D.	63.27	245.73	241.85	210.67
	CV (%)	61.7	59.04	53.72	50.65

[0232]

C _{max} (ng/mL)	N	33	34	34	34
	平均值*	28.22	84.16	100.76	83.4
	S.D.	16.46	44.05	63.75	57.4
	CV (%)	58.34	52.34	63.27	68.83
T _{max} (小时)	N	33	34	34	34
	平均值	1.61	1.79	1.84	2.21
	S.D.	0.98	1.12	0.97	1.44
	CV (%)	61.16	62.55	52.61	65.34
t _{1/2} (hr)	N	33	34	34	33
	平均值*	7.2	14.2	14.54	20.64
	S.D.	3.47	6.44	5.54	9.03
	CV (%)	48.28	45.61	38.07	43.75
Ke (/hr)	N	33	34	34	33
	平均值	0.13	0.06	0.05	0.04
	S.D.	0.09	0.05	0.02	0.02
	CV (%)	65.7	71.26	36.1	46.69

[0233] 实施例12: 另外的醋酸阿比特龙粉末和片剂

[0234] 通过干磨醋酸阿比特龙、乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠、BHA和BHT制备另外的药物产品中间体制剂。被研磨以形成该中间体的材料的组成示于表16中。两批物料用不同的加工条件研磨,产生略微不同的粒度。

[0235] 表16: 另外的研磨的药物产物中间体

[0236]

成分	重量百分比	量/批(g)
醋酸阿比特龙	30.00	450.00
乳糖一水合物, USP	67.55	1013.25

[0237]

十二烷基硫酸钠, NF	2.25	33.75
丁基化羟基甲苯 (BHT)	0.10	1.50
丁基化羟基苯甲醚 (BHA)	0.10	1.50
合计	100.00	1500.0

[0238] 使用配有Hydro MV湿样品分散单元的MAZ3000型Malvern Mastersizer 3000粒度分析仪,通过光散射测量两批药物产物中间体中醋酸阿比特龙的粒度分布。使用实施例8中所述的方法1获得表17所示的粒度分布。

[0239] 表17: 醋酸阿比特龙DPI的另外的粒度分布数据

[0240]

参数	粒度(μm)		
	未研磨的	批物料 1, 研磨的	批物料 2, 研磨的
D ₁₀	1.69	1.17	1.36
D ₅₀	3.55	2.13	2.46
D ₉₀	7.58	4.17	4.64
D _{4,3}	5.94	5.45	4.46
D _{3,2}	3.02	1.95	2.25

[0241] 将来自批物料1的研磨的药物产物中间体与颗粒内赋形剂结合,并使用辊压和研磨进行干法制粒。将颗粒与颗粒外赋形剂共混,并在旋转式压片机中压制,以得到具有表18中所组成的100mg醋酸阿比特龙片剂。

[0242] 表18: 研磨的醋酸阿比特龙片剂100mg组成

[0243]	组分	%w/w	mg/片
	醋酸阿比特龙	14.29	100.0
	乳糖一水合物, NF	32.17	10.0
	十二烷基硫酸钠, NF	1.42	0.3
	BHA (丁基化羟基苯甲醚), NF	0.05	0.3
	BHT (丁基化羟基甲苯), NF	0.05	225.2
	微晶纤维素, NF	44.53	311.7
[0244]	交联羧甲基纤维素钠, NF	7.00	49.0
	硬脂酰富马酸钠, NF	0.50	3.5
	合计	100.0	700.0

[0245] 在USP仪器II, 75rpm中, 在具有0.1% SLS的pH 4.5缓冲液中测量这些片剂的溶出速率。通过UV在270nm下分析样品。该分析的结果示于表19中; 在10分钟内达到完全溶出(> 85%溶出)。

[0246] 表19: 醋酸阿比特龙片, 100mg的溶出

[0247]	时间(分钟)	%溶出的醋酸阿比特龙	%RSD
	5	60.2	7.1
	10	94.3	4.0
	15	97.6	3.4
	30	98.8	2.1
	45	98.2	2.3
	60	98.3	2.3

[0248] 实施例13: 片剂的稳定性

[0249] 通过干磨醋酸阿比特龙、乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠、BHA和BHT制备另外的药物产物中间体制剂。被研磨以形成该中间体的材料的组成示于表20中。

[0250] 表20: 含有BHA和BHT的研磨的药物产物中间体

[0251]

成分	重量百分比	量/批 (kg)
醋酸阿比特龙	30.00	7.44
乳糖一水合物, USP	63.8	15.82

十二烷基硫酸钠, NF	6.0	1.49
丁基化羟基甲苯 (BHT)	0.10	0.025
丁基化羟基苯甲醚 (BHA)	0.10	0.025
合计	100.00	24.80

[0252] 使用配置有Hydro MV湿样品分散单元的MAZ3000型Malvern Mastersizer 3000粒度分析仪,通过光散射测量该药物产物中间体中醋酸阿比特龙的粒度分布。使用实施例8中所述的方法1获得表21所示的粒度分布。

[0253] 表21: 含有BHA和BHT的醋酸阿比特龙DPI的另外的粒度分布数据

参数	粒度(μm)	
	未研磨的	研磨的
D ₁₀	1.69	0.184
D ₅₀	3.55	1.20
D ₉₀	7.58	3.57
D _{4,3}	5.94	1.56
D _{3,2}	3.02	0.49

[0255] 将研磨的药物产物中间体与颗粒内赋形剂结合,并使用辊压和研磨进行干法制粒。将颗粒与颗粒外赋形剂共混,并在旋转式压片机中压制,得到具有表22所示组成的125mg醋酸阿比特龙片剂。

[0256] 表22: 研磨的醋酸阿比特龙片剂125mg组成

[0257]

成分	% w/w	mg/片
醋酸阿比特龙	14.34	125.00
乳糖一水合物, USP	30.49	265.83
丁基化羟基甲苯 (BHT)	0.05	0.42
丁基化羟基苯甲醚 (BHA)	0.05	0.42
十二烷基硫酸钠, NF	2.87	25.00
微晶纤维素, NF	44.69	389.63
交联羧甲基纤维素钠, NF	7.02	61.25
硬脂酰富马酸钠, NF	0.50	4.38
合计	100.00	871.92

[0258] 将片剂包装并在40℃和75%相对湿度下加装用于加速稳定性。通过稳定性指示HPLC方法测量杂质。在USP仪器II, 75rpm中,在具有0.12% SLS的pH 4.5缓冲液中测量这些片剂的溶出速率。结果示于表23中。在40℃/75%RH下经3个月没有观察到杂质增长,并且在40℃/75%RH下经过3个月,溶出保持不变,在10分钟内完全溶出(>85%溶出)。

[0259] 表23. 醋酸阿比特龙片剂125mg的稳定性

[0260]

醋酸阿比特龙片剂, 125mg								
	最初		1 个月 40° C/75% RH		2 个月 40° C/75% RH		3 个月 40° C/75% RH	
总 杂 质 (%AUC)	0.05		<0.05		0.05		<0.05	
时间(分钟)	平 均 % 溶 出 (n=6)	%RSD	平 均 % 溶 出 (n=3)	%RSD	平 均 %溶 出(n=3)	%RSD	平 均 %溶 出(n=3)	%RSD
4	60.8	10.2	60.3	8.3	63.4	8.0	65.3	8.6
6	81.3	8.3	80.0	5.0	87.2	3.0	85.8	2.9
8	92.1	1.5	91.6	4.2	94.2	1.2	93.8	0.7
10	93.9	1.2	93.6	2.9	95.5	0.8	95.3	0.6
20	95.0	1.4	97.4	1.9	97.4	0.6	97.4	0.4
30	95.3	1.4	97.7	0.6	98.0	0.3	97.3	0.8
40	95.4	1.9	98.0	0.1	99.3	2.9	97.0	1.2
60	98.1	4.7	97.4	0.7	99.0	1.2	97.2	0.7

[0261] 实施例14: 进食或空腹状态的影响

[0262] 在单中心、单剂量、随机的、开放标记的、2-阶段、2-治疗交叉药代动力学研究中评价高脂饮食对500mg剂量的125mg研磨的阿比特龙片剂的口服生物利用度的影响。在第一给药期中,在禁食10小时后,用240mL水对约一半受试者施用测试品。在服用标准FDA高脂早餐后约30分钟对其余受试者给予测试品。在七天的清除期后,将各个受试者交叉进行另一治疗。在施用测试品之前即时及在施用测试品之后0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、18.0、24.0和48.0小时抽取血浆样品。分析样品的阿比特龙浓度,并且将结果用于计算每个受试者和治疗的药代动力学参数(AUC_{0-∞}、AUC_{0-t}和C_{max})。当在进食状态下施用测试品时,AUC_{0-∞}、AUC_{0-t}和C_{max}的几何平均值分别为1444.1ng·h/mL、1393.4ng·h/mL和443.7ng/mL,而当在空腹状态下给药时,这些相同参数的几何平均值为322.7ng·h/mL、301.0ng·h/mL和67.9ng/mL。AUC_{0-∞}、AUC_{0-t}和C_{max}的比率(进食/空腹)分别为4.48、4.63和6.53。

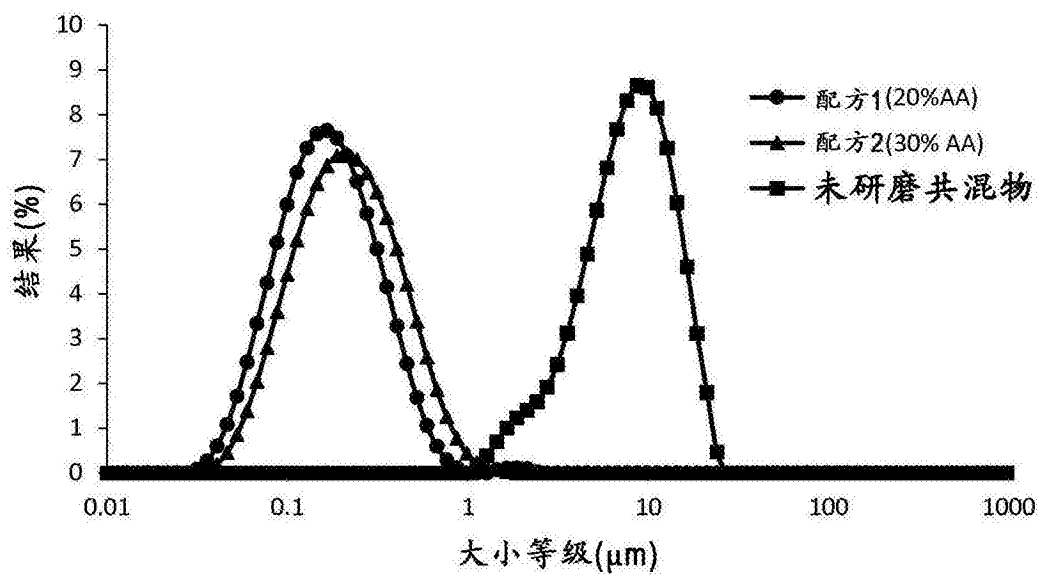


图1

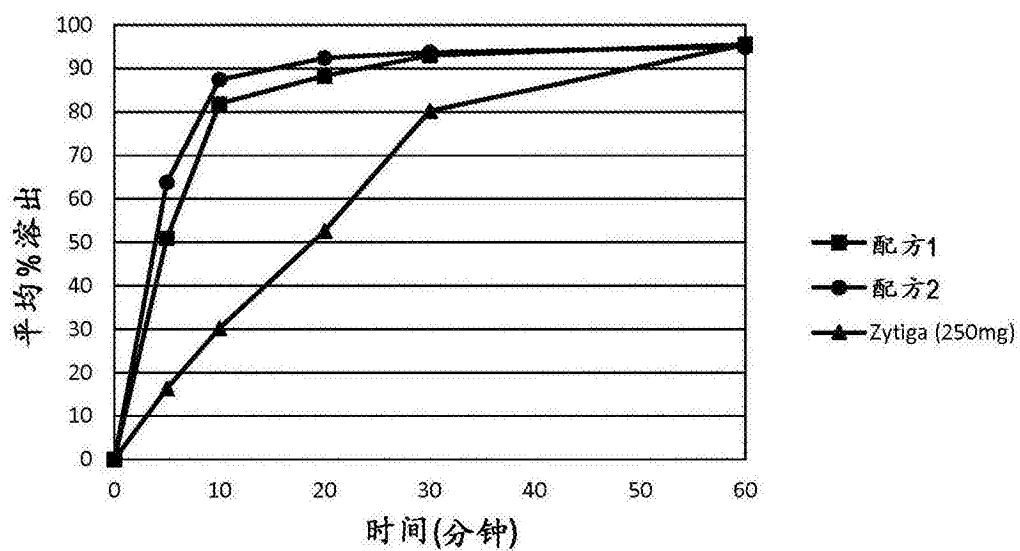


图2

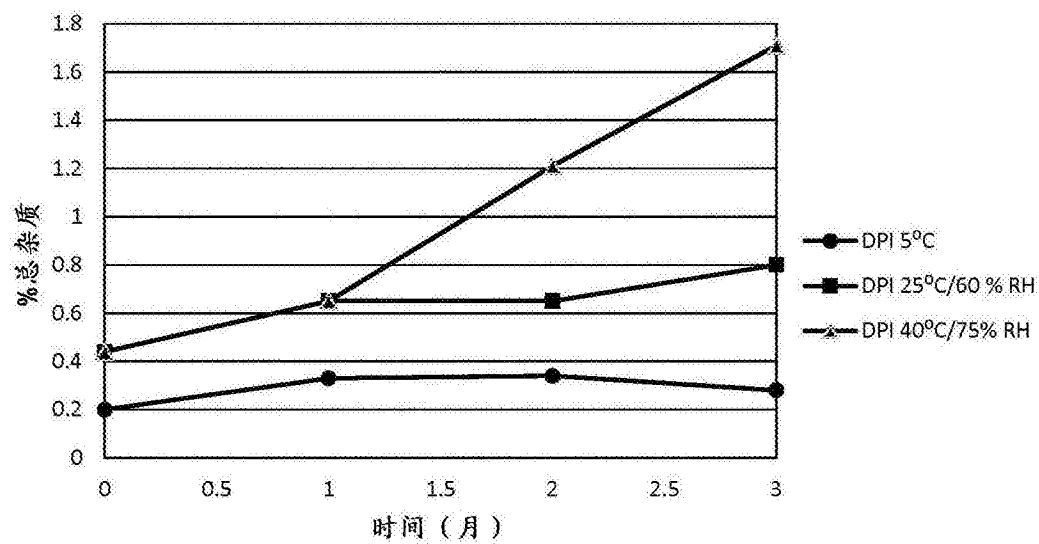


图3A

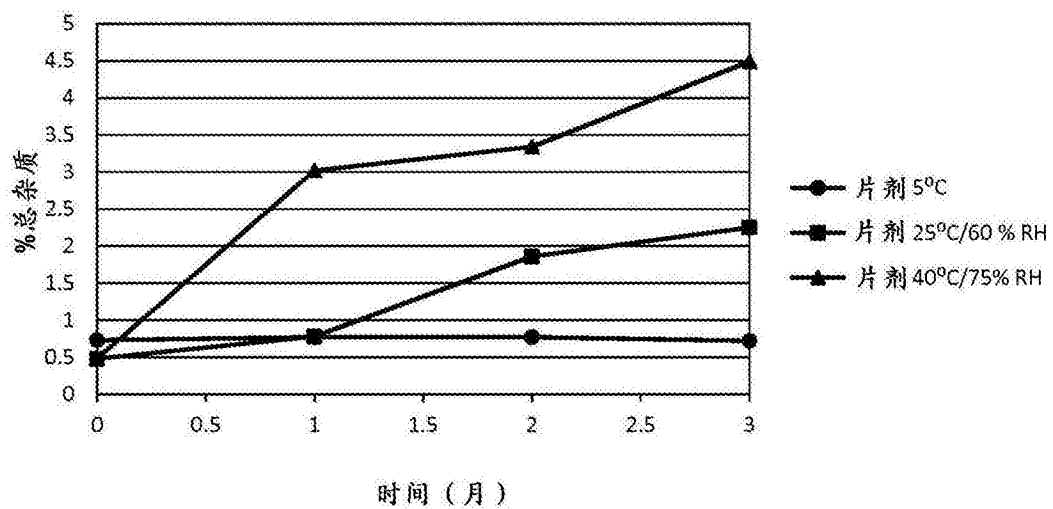


图3B