

用于口腔掩味的含氢溴酸沃替西汀的包衣颗粒、固体分散体和制剂

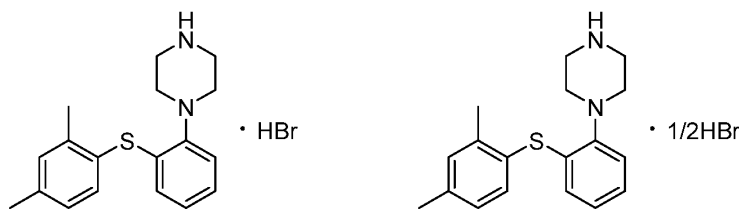
技术领域

本申请涉及药物制剂技术领域，具体涉及用于口腔掩味的包衣颗粒、固体分散体、组合物和制剂。

背景技术

沃替西汀（又名伏硫西汀）是多靶点抗抑郁药，兼具 5-HT₃ 受体拮抗作用和 5-HT_{1A} 受体激动作用，用于重症抑郁症的治疗。目前临床使用的是沃替西汀的氢溴酸盐作为其活性成分，由武田制药公司（Takeda）和灵北公司（Lundbeck）共同研发，2013 年 09 月 30 日由 FDA 批准上市，商品名为 Brintellix，获批的规格有四种，分别为 5mg、10mg、15mg 和 20mg，剂型为薄膜包衣片。

氢溴酸沃替西汀的化学名为：1-[2-(2,4-二甲基苯硫烷基)苯基]哌嗪氢溴酸盐，英文名为 Vortioxetine hydrobromide，分子式为 C₁₈H₂₂N₂S·HBr。此外，US9562024B2 中披露了沃替西汀的氢溴酸半盐化合物，即每两个沃替西汀分子共用一个氢溴酸分子，分子式为 C₁₈H₂₂N₂S·1/2HBr。C₁₈H₂₂N₂S·HBr 和 C₁₈H₂₂N₂S·1/2HBr 结构式如下：



抑郁症是多发疾病，临床需求旺盛。但是抑郁症患者在发病期间，经常拒绝或者不配合治疗，在医护人员和家庭护理人员不注意时吐出服用的药片。普通的片剂和胶囊属于“整体型药片”，精神病人、老年人、长期卧床病人（药片梗在食管中），服用还有一定的危险。因此，临床需要有更合适的剂型来提高患者的用药依从性或顺应性。口腔分散制剂使药物在口腔中能够以微粒型制剂（例如颗粒剂、散剂、混悬剂、干混悬剂）状态或液体型制剂（例如口服混悬液）状态存在，或者在口腔中能够快速转变为微粒状态或液体状态（例如口腔崩解片、口腔分散片）。口腔分散剂型是最合适的提高抑郁症患者顺应性的技术手段，其中口腔崩解片因为使用方便、携带方便、运输方便、质量稳定，是最佳的剂型。例如阿普唑仑口崩片、奥氮平口崩片和利培酮口崩片等。

由于沃替西汀原料药自身理化特性及临床顺应性多方面的原因，至今少有其它剂型上市。

沃替西汀的氢溴酸盐和欧洲上市的乳酸盐对口腔粘膜均具有很强的刺激性，口腔暴露时会给使用者造成不适，尤其对舌面有强烈的刺激感，即使漱口后，这种刺激感仍然持续

半天甚至更长时间。这样会影响用药的顺应性，限制了其在口腔有暴露的口服制剂的应用。因此，需要制备薄膜包衣片以外的口腔分散剂型口服制剂来克服粘膜刺激性的难题。

通常使用两种方法来克服药物的不良味道。第一种方法为降低药物的溶解度，减少药物在口腔中的暴露量。另一种方法是改变药物与味觉受体相互作用的能力，对味觉相关受体得影响，这会有潜在的未知毒副作用。因此第一种方法对患者是更安全的。为了减少药物在口腔中的刺激，就要降低药物在口腔中的暴露量、降低药物的溶出度；但是，降低药物溶出度的同时，又会减缓药物的吸收，从而影响速释剂型的吸收和代谢速度，影响药效和安全性。这种技术上的矛盾，也是该产品没有口腔掩味速释剂型上市的主要技术障碍。尤其是当患者病情改善，愿意配合服药从而换用普通的速释包衣片之后，两个剂型因为溶出和吸收代谢速度不同，导致患者换药后产生潜在的生理和病理问题。

利用矫味剂矫味也是调节原料药苦涩等不良口感的方法，但是矫味剂对于沃替西汀的刺激性改善的效果很差。

已批准上市的沃替西汀乳酸盐口服液因刺激性强，故上市多年仍未获得市场认可。因此，亟需开发新型适合抑郁患者的掩味口腔暴露型速释制剂，满足临床上个性化用药。

发明内容

为解决沃替西汀对口腔黏膜、舌面的刺激及口感差的问题，本申请的一个或多个实施方式提供了沃替西汀的掩味速释剂型制剂，其通过采用适宜的辅料及制备方法，提高患者的依从性和顺应性。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀半盐的口腔分散制剂，其包含氢溴酸沃替西汀半盐和药物可接受的辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的口腔分散制剂为片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、干混悬剂、溶液剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，片剂为口崩片或分散片。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的口腔分散掩味制剂，其包含氢溴酸沃替西汀半盐或一盐以及药物可接受的掩味辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，在本申请的口腔分散掩味制剂中，所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐被所述掩味辅料包衣，形成包衣颗粒。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述包衣颗粒中的所述掩味辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、或聚乙烯醇。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述包衣颗粒中的所述掩味辅料中包含碱性辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述包衣颗粒中包含抗粘剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐分散在掩味辅料中，形成固体分散体。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述固体分散体中的掩味辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、聚维酮、聚乙烯醇、或聚乙二醇类。在本申请的一个或多个实施方式中，所述固体分散体中的掩味辅料中包含碱性辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述固体分散体中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与碱性辅料混合。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述固体分散体中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸钾、乙酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾、或葡甲胺中的至少一种混合，形成组合物。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的掩味包衣颗粒，其中所述掩味包衣颗粒的掩味包衣辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、或聚乙烯醇类。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述掩味包衣辅料中包含碱性辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述掩味包衣辅料中包含抗粘剂。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的掩味固体分散体，其中掩味辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、聚维酮、聚乙烯醇、或聚乙二醇类。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述掩味辅料中包含碱性辅料。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的掩味组合物，其包含氢溴酸沃替西汀半盐或一盐以及碱性辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述掩味组合物中的碱性辅料为磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸钾、乙酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾、或葡甲胺中的至少一种。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、或掩味固体分散体中的甲基丙烯酸共聚物类为聚丙烯酸树脂。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、或掩味固体分散体中的聚丙烯酸树脂为聚丙烯酸树脂 II 或聚丙烯酸树脂 IV。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或掩味包衣颗粒中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐被掩味辅料包衣而形成包衣颗粒，所述包衣颗粒进一步分散在掩味辅料中而形成固体分散体；另外，所形成的固体分散体还可进一步与碱性辅料混合。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或固体分散体中的所述氢溴酸

沃替西汀半盐或一盐分散在掩味辅料中而形成固体分散体，所述固体分散体进一步被掩味辅料包衣而形成包衣颗粒；另外，所形成的包衣颗粒还可进一步与碱性辅料混合。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或掩味包衣颗粒中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐被掩味辅料包衣而形成包衣颗粒，所述包衣颗粒进一步与碱性辅料混合。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或固体分散体中的所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐分散在掩味辅料中而形成固体分散体，所述固体分散体进一步与碱性辅料混合。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或掩味包衣颗粒中的掩味包衣辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、或聚乙烯醇类。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或掩味固体分散体中的掩味辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、聚维酮、聚乙烯醇、或聚乙二醇类。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂或掩味组合物中的碱性辅料为磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸钾、乙酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾、或葡甲胺中的至少一种。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、或掩味组合物中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与药物可接受的用于形成包衣或固体分散体的掩味辅料的重量比为 1:0.1-1:5，例如 1:0.3-1:3、1:0.5-1:1.5，又例如 1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与药物可接受的碱性辅料的重量比 1:0.01-1:1.1，例如 1:0.01-1:1，又例如 1:0.01、1:0.02、1:0.03、1:0.04、1:0.05、1:0.06、1:0.07、1:0.08、1:0.09、1:0.1、1:0.5、1:1、1:1.1。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、或掩味组合物为晶态或非晶态物质。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、或掩味组合物还包含填充剂、矫味剂、释放调节剂、增塑剂、抗粘剂和/或崩解剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，该抗粘剂为滑石粉，其占所述掩味包衣颗粒总重量的 5%-25%，例如 10%-20%，又例如 10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或 20%。

在本申请的一个或多个实施方式中，该矫味剂为纽甜，其占所述口腔分散掩味制剂总重量的 0.05%-0.5%，例如 0.1%、0.2%、或 0.3%。

在本申请的一个或多个实施方式中，该释放调节剂为聚乙二醇或碱性辅料。

在本申请的一个或多个实施方式中，该崩解剂为羧甲淀粉钠、交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮及其组合，其占所述口腔分散掩味制剂总重量的 1%-8%，优选地 2%-6%。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、或掩味组合物为或被制备为片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、干混悬剂、溶液剂。在本申请的一个或多个实施方式中，所述片剂为口崩片或分散片。

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散制剂、口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、或掩味组合物中的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐为无定型物或晶体。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀半盐在制备口腔分散剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、掩味组合物、或口腔分散掩味制剂中的用途。在本申请的一个或多个实施方式中，所述口腔分散剂或者口腔分散掩味制剂为片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、干混悬剂、溶液剂。在本申请的一个或多个实施方式中，所述片剂为口崩片或分散片。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀一盐在制备口腔分散剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、掩味组合物、或口腔分散掩味制剂中的用途。在本申请的一个或多个实施方式中，所述制备口腔分散剂或者口腔分散掩味制剂为片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、干混悬剂、溶液剂。在本申请的一个或多个实施方式中，所述片剂为口崩片或分散片。

本申请的一个或多个实施方式提供了制备氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的掩味包衣颗粒或其制剂的方法，其包括：

(1) 将氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉碎得到氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末；

(2a) 将掩味辅料在溶剂中分散，通过流化床将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末用所述掩味辅料包衣并去除溶剂后得到掩味辅料包衣的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐；或者

(2b) 将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末和掩味辅料加入溶剂形成氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的混悬液，通过流化床、喷雾干燥或蒸发去除溶剂后得到掩味辅料包衣的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐；

(3) 任选地，将所述包衣的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐制备为制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，在粉碎后过 20-300 目筛，例如过 100、150、或 200 目筛。

在本申请的一个或多个实施方式中，将掩味辅料和释放调节剂在溶剂中分散。在本申请的一个或多个实施方式中，所述释放调节剂为聚乙二醇或碱性辅料。在本申请的一个或多个实施方式中，所述溶剂为水、乙醇或二氯甲烷；

优选地，所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末、掩味辅料、释放调节剂和增塑剂加入

溶剂形成氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的混悬液；更优选地，所述增塑剂为聚乙二醇或枸橼酸三乙酯；优选地，所述溶剂为水、乙醇或二氯甲烷。

本申请的一个或多个实施方式提供了制备氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的固体分散体或其制剂的方法，其包括：

(1) 将氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉碎得到氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末；

(2a) 将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末和掩味辅料混合，在 50-150°C 下加热软化或液化，降温固化，粉碎后得到粉末；或

(2b) 将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末和掩味辅料在溶剂中溶解，通过蒸馏、流化床或喷雾干燥去除溶剂，得到粉末；

(3) 任选地，将步骤 (2a) 或 (2b) 中得到的粉末制备为制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，在粉碎后过 20-300 目筛，例如过 100、150 或 200 目筛。

在本申请的一个或多个实施方式中，将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末、掩味辅料和释放调节剂混合。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述溶剂为水、乙醇或二氯甲烷。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述掩味辅料为醋酸纤维素类、乙基纤维素类、羟丙基纤维素类、甲基丙烯酸共聚物类、壳聚糖类、共聚维酮、聚维酮、聚乙烯醇、或聚乙二醇类。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述甲基丙烯酸共聚物类为聚丙烯酸树脂。

在本申请的一个或多个实施方式中，聚丙烯酸树脂为聚丙烯酸树脂 II 或聚丙烯酸树脂 IV。

本申请的一个或多个实施方式提供了制备氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的掩味组合物或其制剂的方法，其包括：

(1) 将氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉碎得到氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末；

(2) 将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末与碱性辅料混合得到掩味组合物；

(3) 任选地，将所述掩味组合物制备为制剂。

优选地，粉碎后过 50-300 目筛，更优选地过 100-200 目筛；

优选地，所述碱性辅料为磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸钾、乙酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾、或葡甲胺；

在本申请的一个或多个实施方式中，可采用本领域的常规方法将所述粉末制备为常规制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与药物可接受的掩味辅料的重量比为 1:0.1-1:5，例如 1:0.5-1:1.5，1:0.3-1:1.5，1:0.3-1:1.3，又例如 1:0.1、1:0.2、

1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:2、1:3、1:4、或 1:5；氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与药物可接受的碱性辅料的重量比 1:0.01-1:1.1，优选地 1:0.01-1:1。本申请的一个或多个实施方式提供了包含氢溴酸沃替西汀半盐和聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体，其中所述氢溴酸沃替西汀半盐与聚丙烯酸树脂 IV 的重量比为 1:0.1-1:5，例如 1:0.3-1:2，1:0.5-1:1.5，又例如 1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:2、1:3、1:4、或 1:5。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀一盐和聚丙烯酸树脂 IV 形成的固体分散体，其中所述氢溴酸沃替西汀半盐与聚丙烯酸树脂 IV 的重量比为 1:0.1-1:5，1:0.3-1:2，1:0.5-1:1.5，又例如 1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:2、1:3、1:4、或 1:5。

在本申请的一个或多个实施方式中，包含氢溴酸沃替西汀半盐和聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体具有图 20 所示的特征峰。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀一盐和聚丙烯酸树脂 IV 形成的固体分散体具有图 22 所示的特征峰。

在本申请的一个或多个实施方式中，对于包含氢溴酸沃替西汀半盐和聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体、或者氢溴酸沃替西汀一盐和聚丙烯酸树脂 IV 形成的固体分散体，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：4.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、和 22.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在本申请的一个或多个实施方式中，对于包含氢溴酸沃替西汀半盐和聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体、或者氢溴酸沃替西汀一盐和聚丙烯酸树脂 IV 形成的固体分散体，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：4.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、和 29.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

在本申请的一个或多个实施方式中，包含氢溴酸沃替西汀半盐和聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体、或者氢溴酸沃替西汀一盐和聚丙烯酸树脂 IV 形成的固体分散体，还包含 PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000 中的至少一种。在本申请的一个或多个实施方式中，所述聚丙烯酸树脂 IV 与 PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000 中的至少一种的重量比为 1:0.05-1:2，例如 1:0.05、1:0.1、1:0.5、1:1、1:1.5、或 1:2。

本申请的一个或多个实施方式提供了本申请的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、掩味组合物在制备抗抑郁药物中的用途。

本申请的一个或多个实施方式提供了本申请的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、掩味组合物，其用于治疗抑郁症或制备抗抑郁药物。

本申请的一个或多个实施方式提供了治疗抑郁症的方法，该方法包括向有此需要的对象施用前述权利要求中任一项所述的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐的口腔分散掩味制剂、掩味包衣颗粒、掩味固体分散体、掩味组合物。

具体实施方式

在本申请的一个或多个实施方式中，口腔分散制剂使药物在口腔中能够以微粒型制剂（例如颗粒剂、散剂、混悬剂、干混悬剂）状态或液体型制剂（例如口服悬浮液）状态存在，或者在口腔中能够快速转变为微粒状态或液体状态（例如口腔崩解片、口腔分散片）。

在本申请的一个或多个实施方式中，将氢溴酸沃替西汀粉末用合适的掩味高分子辅料包埋或包衣后得到包衣颗粒，然后按公知的口服制剂制备方法制成口腔分散制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀的口腔分散制剂包含氢溴酸沃替西汀，掩味用聚合物、壳聚糖、脱乙酰基壳聚糖之一的聚合物，及其它辅料，其配比（重量比）为氢溴酸沃替西汀:含二甲氨基乙基单元的聚合物、壳聚糖、或脱乙酰基壳聚糖=1:0.1-1:5，例如0.3-1:3。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散制剂还包含抗粘剂以防止掩味包衣颗粒制备过程中的粘结，其配比（占掩味颗粒的总重量）为 5%-25%。该抗粘剂可为滑石粉。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散制剂还包含矫味剂，其配比（占制剂的总重量的比）为 0.05%-0.5%。矫味剂可为纽甜（Neotame）。

本申请的一个或多个实施方式提供了的第二方案，将氢溴酸沃替西汀与合适的高分子辅料制成晶态或非晶态的固体分散体，然后按公知口服制剂制备方法制成口腔分散制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，该氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂，包含氢溴酸沃替西汀、掩味用聚合物、壳聚糖、脱乙酰基壳聚糖之一的聚合物，及其它辅料，其配比（重量比）为氢溴酸沃替西汀:含二甲氨基乙基单元的聚合物、壳聚糖、或脱乙酰基壳聚糖=1:0.3-1:5。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂还包含矫味剂，其配比（占制剂的总重量的比）为 0.05%-0.5%。该矫味剂可为纽甜（Neotame）。

本申请的一个或多个实施方式提供了的第三方案，用弱碱性辅料，短时改变药物分散在口腔局部的 pH 环境，造成口腔内容出在刺激阈值以下，在胃液中恢复到酸性的 pH 环境，同时解决了口腔暴露和胃肠道内容出与吸收代谢的问题。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂包含氢溴酸沃替西汀、碱性或弱碱性掩味剂和矫味剂。其配比（重量比）为氢溴酸沃替西汀:矫味剂=1:(0.0001-0.01)，例如 1:(0.0009-0.009)。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂中的掩味剂为可供药用碱性辅料，包括但不限于磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸钾、乙酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾、或葡甲胺。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂中的矫味剂为可供药用的矫味剂，包括但不限于纽甜（Neotame）。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀的掩味包衣颗粒或掩味固体分散体可被制备为用于口腔分散的氢溴酸沃替西汀口服制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀的掩味包衣颗粒或掩味固体分散体的口腔暴露或分散制剂包括但不限于在口腔中能够以微粒型制剂（例如颗粒剂、散剂、混悬剂、干混悬剂）状态或溶液型制剂（例如口服溶液）状态存在，或者在口腔中能够快速转变为微粒状态或溶液状态（例如口腔崩解片、口腔分散片）。。

本申请的一个或多个实施方式提供了氢溴酸沃替西汀药物的掩味制剂的制备方法，其至少包括三种方法。

方法一：

（1）将氢溴酸沃替西汀粉碎得到氢溴酸沃替西汀粉末；优选地在粉碎后过 20-300 目筛，更优选地过 100-200 目筛；

（2a）将掩味辅料在溶剂中分散，通过流化床将所述氢溴酸沃替西汀粉末用所述掩味辅料包衣并去除溶剂后得到掩味辅料包衣的氢溴酸沃替西汀；优选地，将掩味辅料和释放调节剂在溶剂中分散；更优选地，所述释放调节剂为聚乙二醇或碱性辅料；优选地，所述溶剂为水、乙醇或二氯甲烷；或者

（2b）将所述氢溴酸沃替西汀粉末和掩味辅料加入溶剂形成混悬液，通过流化床、喷雾干燥或蒸发去除溶剂后得到掩味辅料包衣的氢溴酸沃替西汀；优选地，所述氢溴酸沃替西汀粉末、掩味辅料、和/或释放调节剂和增塑剂加入溶剂形成氢溴酸沃替西汀的混悬液；优选地，所述增塑剂为聚乙二醇或枸橼酸三乙酯；优选地，所述溶剂为水、乙醇或二氯甲烷；

（3）任选地，将所述包衣的氢溴酸沃替西汀制备为制剂。

方法二：

（1）将氢溴酸沃替西汀粉碎得到氢溴酸沃替西汀粉末；优选地在粉碎后过 20-300 目筛，更优选地过 100-200 目筛；

（2a）将所述氢溴酸沃替西汀粉末和掩味辅料混合，在 50-150°C 下加热软化或液化，降温固化，粉碎后得到粉末；优选地，将所述氢溴酸沃替西汀粉末、掩味辅料和释放调节剂混合；或

（2b）将所述氢溴酸沃替西汀粉末和掩味辅料在溶剂中溶解，通过蒸馏、流化床或喷

雾干燥去除溶剂，得到粉末；优选地，所述溶剂为水、乙醇或二氯甲烷；

(3) 任选地，将步骤(2a)或(2b)中得到的粉末制备为制剂。

方法三：

(1) 将氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉碎得到氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末；优选地，粉碎后过 50-300 目筛，更优选地过 100-200 目筛；

(2) 将所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐粉末与碱性辅料混合得到掩味组合物；优选地，所述碱性辅料为磷酸三钠、磷酸氢二钠、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸三钾、乙酸钠、氢氧化钙、或葡甲胺；

(3) 任选地，将所述掩味组合物制备为制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，上述方法中可采用氢溴酸沃替西汀的半盐或一盐，可采用无定型或晶态的氢溴酸沃替西汀半盐或一盐。

在本申请的一个或多个实施方式中，上述三种制备方法三可独立实施，也可以相互组合实施，还可按公知的制剂制备工艺组合实施。

在本申请的一个或多个实施方式中，上述制备方法中的释放调节剂包括但不限于甘露醇、山梨醇、木糖醇、聚乙二醇、羟丙纤维素、和/或羟丙甲纤维素。

在本申请的一个或多个实施方式中，上述制备方法中的增塑剂包括但不限于聚乙二醇和/或枸橼酸三乙酯。

在本申请的一个或多个实施方式中，氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂的制备方法，采用药物可接受的一种或多种树脂与氢溴酸沃替西汀共溶于药物可接受的一种或多种溶剂，得到真溶液，该溶液经旋转蒸发、喷雾干燥或流化床制粒去除溶剂后，在聚合物的限制空间内得到微晶态的氢溴酸沃替西汀固体分散体；按常规的制剂工艺，加入处方量的其它公知的辅料，再用小分子碱性材料掩味，也可制备口腔暴露型氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂。

在本申请的一个或多个实施方式中，采用聚丙烯酸树脂 IV 与氢溴酸沃替西汀一盐或半盐在溶剂中溶解，氢溴酸沃替西汀一盐或半盐与聚丙烯酸树脂 IV 的重量比为 1:0.1-1:5，优选地 1:0.3-1:2，更优选地 1:0.5-1:1.5。去除溶剂后得到固体分散体，粉末晶体衍射特征峰： $4.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、和 $22.6\pm 0.2^\circ$ ；更进一步地，粉末晶体衍射特征峰： $4.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $22.6\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $26.0\pm 0.2^\circ$ 、 $28.2\pm 0.2^\circ$ 、和 $29.0\pm 0.2^\circ$ 。该固体分散体经稳定性研究证明溶出稳定，杂质稳定，晶态稳定。

在本申请的一个或多个实施方式中，沃替西汀口腔分散掩味制剂的制备方法采用药物可接受的一种和多种树脂与氢溴酸沃替西汀共溶于药物可接受的一种或多种溶剂，然后降低溶液的溶解性或者去除溶剂，沃替西汀与树脂形成固体分散体及其颗粒；按常规的制剂

工艺, 加入处方量其它公知的辅料, 可制备氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂; 其中沃替西汀以离子或分子状态存在于树脂, 并与树脂中的官能团形成相互作用, 从而在口腔环境中解离减慢、在经过胃液的环境后, 能在胃肠道中快速解离成沃替西汀。

在本申请的一个或多个实施方式中, 采用药物可接受的一种和多种树脂与氢溴酸沃替西汀半盐或一盐共溶于药物可接受的一种或多种溶剂, 然后降低溶液的溶解性(例如加入不良溶剂, 或者降低温度)或者去除溶剂, 得到非晶态的氢溴酸沃替西汀固体分散体; 按常规的制剂工艺, 加入处方量其它公知的辅料, 可以选择性的在外加辅料中加入碱性辅料混合, 碱性辅料可以改变黏膜和味蕾上受体的微环境, 减轻刺激感; 其中氢溴酸沃替西汀以无定型聚集状态存在。

在本申请的一个或多个实施方式中, 树脂包括但不限于聚丙烯酸树脂类(L、S型或II型、III型、IV型)、含官能团-NH₂、NR₂、-COOH、-COO⁻、-SO₃H、或-SO₃⁻的甲基丙烯酸树脂类、二乙烯基苯类树脂类及聚苯乙烯树脂类型的线形高分子材料。

在本申请的一个或多个实施方式中, 氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂的制备方法将药物可接受的一种和多种掩味辅料、药物可接受的一种和多种释放调节剂与氢溴酸沃替西汀混合均匀后, 用热熔制粒及热熔挤出的工艺制备固体分散体后, 按常规的制剂工艺, 加入处方量其它公知的辅料; 固体分散体可以再用碱性掩味辅料混合, 也可以进一步用掩味辅料包衣。该氢溴酸沃替西汀口腔分散掩味制剂在口腔环境中释放缓慢或不释放、在经过胃液的环境后, 能在胃肠道中快速解离成氢溴酸沃替西汀, 被胃肠道吸收。

在本申请的一个或多个实施方式中, 碱性线性高分子材料包括但不限于聚丙烯酸树脂类(例如II型或IV型)、壳聚糖、或氨基糖聚合物。

在本申请的一个或多个实施方式中, 所述释放调节剂包括但不限于甘露醇、山梨醇、不糖醇、聚乙二醇、羟丙纤维素、或羟丙甲纤维素。

发明人意外发现, 沃替西汀半盐(C₁₈H₂₂N₂S·1/2HBr)比沃替西汀一盐(C₁₈H₂₂N₂S·HBr)的刺激显著降低, 即使折算成完全相同的C₁₈H₂₂N₂S量, 也是如此。两者在模拟口腔环境pH 6.8的醋酸钠介质中, 溶解度差别不大(采用美国药典通则方法检测, 沃替西汀一盐的溶解度为0.15mg/ml; 沃替西汀半盐的溶解度0.14mg/ml), 但是沃替西汀半盐的刺激显著降低。

因为沃替西汀半盐的口腔和舌部刺激性更低, 可以和高分子辅料制备成固体分散体, 大大提高沃替西汀在胃肠道中的溶出速度和总溶出量, 同时又能保持无口腔刺激。

崩解速度是口腔崩解片的重要临床指标, 各国药典均推荐不大于1分钟, 临床实践是越快越好, 尤其对于存在患者顺应性问题的药物。冻干型的口腔崩解片可采用冷冻干燥技术, 药物活性成分以微粉或溶液状态均匀分散骨架材料溶液中, 定量分装、冷冻干燥后的制成品可在5秒以内崩解; 但工艺复杂, 产业化难度大。压制型的口腔崩解片采用通用的

片剂制备技术, 通过使用高效崩解剂及减小压片压力, 也能达到 1 分钟的崩解时限; 但减小压片压力会很大程度上影响片剂的强度, 生产、运输及使用过程中因磨损破碎会有诸多的不便; 研究人员通过多种崩解剂联合使用, 得到的复合崩解剂已能确保制成品在片剂的正常强度范围内, 控制崩解在 10 秒以内。

在本申请的一个或多个实施方式中, 复合崩解剂包括但不限于羧甲淀粉钠、交联羧甲纤维素钠及交联聚维酮。

在本申请的一个或多个实施方式中, 羧甲淀粉钠、交联羧甲纤维素钠及交联聚维酮的重量比为 1:1:1, 在制剂中的重量比分别为 1%-8%, 例如 2%-6%。

在本申请的一个或多个实施方式中, 本申请使用公认为安全的聚合物。该类聚合物目前公知的成型产品主要有聚丙烯酸树脂 II 型和聚丙烯酸树脂 IV 型 (尤特奇 E 型), 其中尤特奇 E 型英文商品名 Eudragit E, 通用名为 Amino Methacrylate Copolymer, 已被美国药典 USP40-NF35 版收载, FDA 明确在用于口崩片掩味时该聚合物的最大日用量为 214.28mg, 能满足氢溴酸沃替西汀掩味的需求, 其类似物尤释 E100 具有相同的化学结构理化特性及质量标准, 也能满足制备的需要。

在本申请的一个或多个实施方式中, 通过选择性加入矫味剂矫味, 进一步改善口味, 同时提供各种口味选择。该技术中用到的矫味剂之一是纽甜 (Neotame), 已被美国药典 USP40-NF35 版收载, 纽甜已作为食品添加剂广泛使用。

在本申请的一个或多个实施方式中, 使用碱性辅料掩味剂, 能够明显减轻其对舌部的刺激性, 刺激可以减轻到临床用药可接受的程度。

在本申请的一个或多个实施方式中, 使用的掩味剂是药用可接受的辅料。

本申请的一个或多个实施方式提供的制剂可提高患者的依从性和顺应性、提高氢溴酸沃替西汀的溶出性, 潜在提高药物的生物利用度, 解决现有技术中沃替西汀口服制剂剂型单一, 未适应临床差异化、个性化给药需要的缺点。

本申请发明人对市售的氢溴酸沃替西汀薄膜包衣片进行了研究: 单次使用 20mg, 10mg 及 5mg 规格, 口腔分散后都有明显的苦涩和长时间强烈的延后刺激感。口腔刺激限制了其除薄膜包衣片外的其它口服制剂的开发及临床应用。

附图说明

图 1: 氢溴酸沃替西汀半盐 X 射线粉末衍射图。

图 2: 氢溴酸沃替西汀一盐 (α 型) X 射线粉末衍射图。

图 3: 氢溴酸沃替西汀一盐 (β 型) X 射线粉末衍射图。

图 4: 尤释 E100:PEG6000=1:0.23 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图。

图 5: 氢溴酸沃替西汀半盐:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末 X 射线粉末衍射

图。

图 6: 氢溴酸沃替西汀一盐 α 型: 尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末 X 射线粉末衍射图。

图 7: 氢溴酸沃替西汀一盐 β 型: 尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末 X 射线粉末衍射图。

图 8: 氢溴酸沃替西汀一盐在 0.1N 盐酸中紫外扫描图。

图 9: 尤特奇 E PO 在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 10: 氢溴酸沃替西汀一盐: 尤特奇 E PO=1:0.5 混合粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 11: 氢溴酸沃替西汀一盐: 尤特奇 E PO=1:0.5 混合热熔粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 12: 氢溴酸沃替西汀半盐在 0.1N 盐酸中紫外扫描图。

图 13: 氢溴酸沃替西汀半盐: 尤特奇 E PO=1:1.5 直接混合粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 14: 氢溴酸沃替西汀半盐: 尤特奇 E PO=1:1.5 热熔粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 15: 氢溴酸沃替西汀半盐: 尤特奇 E PO=1:5 直接混合粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 16: 氢溴酸沃替西汀半盐: 尤特奇 E PO=1:5 混合的热熔后粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 17: 聚丙烯酸树脂 IV 在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 18: 氢溴酸沃替西汀一盐: 聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 的直接混合粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 19: 氢溴酸沃替西汀一盐: 聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 热熔粉末在 0.1N 盐酸中的紫外扫描图。

图 20: 氢溴酸沃替西汀半盐-聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体 X 射线粉末衍射图。

图 21: 聚丙烯酸树脂 IV 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图。

图 22: 氢溴酸沃替西汀一盐-聚丙烯酸树脂 IV 的固体分散体 X 射线粉末衍射图。

图 23: 氢溴酸沃替西汀一盐: 聚丙烯酸树脂 II=1:1.5 固体分散体 X 射线粉末衍射图。

图 24: 聚丙烯酸树脂 II (乙醇旋蒸) X 射线粉末衍射图。

图 25: 氢溴酸沃替西汀半盐: 聚丙烯酸树脂 II=1:1.5 固体分散体 X 射线粉末衍射图。

实施例

下面结合具体实施例对本申请的实施方案进行详细描述, 但是本领域技术人员应理解, 实施例仅用于说明本申请, 而不应视为限定本申请的范围。

实施例中未注明具体条件者，按照常规条件、制造商或供应商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商和具体型号者，均为可以通过市购获得的常规产品。

对于本文的聚丙烯酸树脂 II，其欧洲药典命名为 Methyl methacrylate - methacrylic acid copolymer (1:1)，美国药典命名为 Methacrylic Acid Copolymer Type A，中国药典命名为聚丙烯酸树脂 II，例如，其可购自供应商罗姆公司（例如，商品名为尤特奇 L、尤特奇 L100、尤特奇 L PO）或安徽山河药用辅料有限公司（例如，产品名为聚丙烯酸树脂 II）。

对于本文中的聚丙烯酸树脂 IV，其美国药典命名为 Amino Methacrylate Copolymer，中国药典命名为聚丙烯酸树脂 IV，例如，其可购自供应商罗姆公司（例如，商品名为尤特奇 E100、尤特奇 E PO）、广州茂丰药用辅料有限公司（例如，商品名为尤释 E、尤释 E100）或安徽山河药用辅料有限公司（例如，产品名聚丙烯酸树脂 IV）。

对于其他聚丙烯酸树脂，其可购自例如罗姆公司，例如，商品名为尤特奇 RL100、尤特奇 L100、尤特奇 RS PO、尤特奇 S100。实施例中使用的辅料并非本专利关联的辅料，采用本专利制备制剂时，可根据剂型、制剂稳定性及临床使用的需要采用其它公知的普通及功能性药用辅料。实施例中氢溴酸沃替西汀一盐未注明具体使用晶型者，表示 α 、 β 或 γ 晶型均可。

实验中所用的仪器：

X 射线粉末衍射(XRD)所使用的仪器为 D/max-2200/pc, 配置有 θ -2 θ 测角仪 RINT2000 Vertical goniometer、MO 单色仪、Scintillation counter 探测器。采集软件是 XG operation。仪器用仪器自带的单晶硅标准品校准。检测条件为：2 θ 扫描角度范围为 3-40°或 3-50°，步长 0.02°，速度 6°/分钟。检测过程：采用铜靶波长为 1.54nm 的 $K\alpha$ X-射线，在 40 kV 和 20mA 的操作条件下，样品在室温条件下测试，把需要的样品放在 Si P 无反射板上。样品在检测前过筛。

紫外可见分光光度计：UV-2600 型，日本岛津。

分析天平：AUW120D，SHIMADZU。

旋转蒸发器：R205，台州市信力电子设备有限公司。

热风循环烘箱：DHG-9070A 型，上海一恒科学仪器有限公司。

漩涡混合机：Vortex-2 上海沪析实业有限公司。

多功能流化床：BWF-1G，重庆英格造粒包衣技术有限公司。

真空冷冻干燥机：FD-2D，北京博医康实验仪器有限公司。

旋转压片机：ZP8，上海信源制药机械有限公司。

高效包衣机：Labcoating IV，深圳市信宜特科技有限公司。

干法制粒机：GL-5B，浙江明天机械有限公司。

整粒机：P100，深圳市信宜特科技有限公司。

便携式 pH 计：STARTER 300 型。
冷冻干燥干机：SCIENT2-30F，宁波新芝生物科技股份有限公司。
平板式泡罩包装机：浙江明天机械有限公司。
相关数据采集方法：

酸碱度及暴露量（以沃替西汀计）检测法：取本品一片（或相当于沃替西汀 20mg 的粉末），加纯化水 5.0 克，36±2℃密闭振摇分散后孵于 5 分钟，放冷至室温，检测混悬液 pH 值，用 0.22um 微孔滤膜滤过，取续滤液 2.0ml 用纯化水稀释至 10ml，作为供试溶液，另取用纯化水定量稀释成 10ug/ml（以沃替西汀计）的溶液作为对照溶液，UV 法在 226nm 波长处分别检测吸收值，计算沃替西汀溶出浓度及相对溶出量。

相对溶出量=
$$\frac{\text{样品吸光度} \times \text{对照浓度} \times 1000 \times 25}{\text{对照吸光度} \times 20} \times 100\%。$$

滴定法测氢溴酸沃替西汀溴含量检测方法：
先配制 0.1mol/L 的硝酸银滴定液，再配制 5mg/ml 的曙红 Y 试液。取 0.3g 样品加 60mL 甲醇溶解，然后加入 20mL 水、20mL 冰醋酸和 8 滴曙红 Y 试液，用硝酸银滴定液滴定至终点(粉红色)。进行一个空白测试。计算公式：
$$\text{Br}\% = \frac{(V_s - V_b) \times N \times 7.990}{0.1 \times W \times (1 - \text{水}\%)} \times 100\%$$

- 其中，
- V_s = 样品消耗的 0.1mol/mL 硝酸银滴定液的体积，mL
 - V_b = 空白消耗的体积，mL
 - N = 硝酸银滴定液的当量浓度
 - W = 样品重量，mg
 - 水% = 样品的水分
 - 7.990 = 每 mL 的 0.1mol/mL 硝酸银滴定液相当于 7.990mg 的 Br

在实施例中，掩味效果是通过受试者对于受试样品对口腔、舌部的苦涩感和刺激性的感受进行评价的。

受试者尝试口感、刺激的分级：

0-1 分钟瞬时刺激	延时刺激	苦涩感
+++ 强烈刺激，几乎不能耐受	延时 1-15 分钟	可接受
++ 有刺激，可耐受	延时 15-30 分钟	
+ 几乎无刺激	延时 30 分钟以上	不可接受
5-10 名受试者尝试后取平均值		

制备例 1 沃替西汀游离碱制备

参照专利文献 WO2007/144005A1 实施例 24 的制备方法合成沃替西汀。具体为：氮气保护下将 500mL 四口烧瓶中依次加入 200mL 甲苯、40.76g 叔丁醇钠、0.33g Pd(dba)₂[二(二亚苺基丙酮)钯]和 0.68g rac-BINAP (2,2'-双(二苺膦)-1,1'-联萘)，开动搅拌，再加入 19.54g 2,4-二甲基苺硫酚，析出白色沉淀，加入 42.00g 2-溴碘代苺，升温回流反应 5 小时，冷却到室温，过滤，除去不溶物，滤液倒回 500mL 四口烧瓶中，加入 42.20g 无水哌嗪、40.76g 叔丁醇钠、0.33g Pd(dba)₂ 和 0.68g rac-BINAP，回流反应 2 小时，反应完成。

冷却至室温，加入 100mL 水萃取，有机相过滤，滤液用 3×80mL 饱和食盐水洗涤，有机相加热到 70°C，加入 16.50mL 48%的氢溴酸 (145.9mmol) 和 8.3mL 水，搅拌 30 分钟，冷却到室温，保温 2 小时，过滤，甲苯洗涤，抽干，滤饼在 50°C 下真空干燥 10 小时，得到 40.18g 类白色固体 1-[2-(2,4-二甲基苺基硫基)苺基]哌嗪氢溴酸盐，即氢溴酸沃替西汀盐，摩尔收率 75%。

将上步所得的 40.18g 氢溴酸沃替西汀盐溶液 200mL 水中，加入 200mL 二氯甲烷，用 15%的氢氧化钠水溶液调节 pH 9-10，保温 30 分钟，静置分层，水相用 100mL 二氯甲烷萃取一次，合并有机相，100mL 水洗涤，有机相分离，加入 5g 无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩干溶剂，得到类白色晶体 1-[2-(2,4-二甲基苺基硫基)苺基]哌嗪 29.7g，即沃替西汀游离碱，摩尔收率 94.0%。

制备例 2 氢溴酸沃替西汀半盐制备

参照专利 US9562024B2 实施例 1 的合成方法制备氢溴酸沃替西汀半盐。具体为：取 8.00g (26.8mmol) 沃替西汀置于 250mL 的圆底烧瓶中，加入 122mL 乙醇后超声溶解；取 2.70g 氢溴酸 (浓度为 40%重量比，13.3mmol)，加入 16mL 乙醇后超声溶解；搅拌条件下，将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中，滴加过程中有固体析出，40°C 旋干除去溶剂，40°C 真空干燥 24 小时，得到 8.91g (13.1mmol) 白色固体氢溴酸沃替西汀半盐，产率 98.5%。滴定法测得的溴含量为 11.60%。

制备例 3 氢溴酸沃替西汀一盐 α 晶型制备

参照专利文献 WO2007/144005A1 实施例 4a 的制备方法合成沃替西汀一盐 α 晶型。具体为：将 2.0g 1-[2-(2,4-二甲基苺基硫基)苺基]哌嗪溶解于 30mL 的热的乙酸乙酯中，并加入 0.73mL 48%-wt 的氢溴酸水溶液。反应液形成了浓稠的料液，为了适于搅拌，另外加入 10mL 的乙酸乙酯，将所得的料液在室温下搅拌 1 小时。过滤料液，并在真空下干燥 (20°C) 过夜，产生 2.0g 白色固体产物，收率 80%。该产物即为氢溴酸沃替西汀一盐的 α 晶型产物。滴定法测得的溴含量为 20.76%。

制备例 4 氢溴酸沃替西汀一盐 β 晶型制备

参照专利文献 WO2007/144005A1 实施例 4c 的制备方法合成沃替西汀一盐 α 晶型。具体为：将 49.5g 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫基)苯基]哌嗪溶解于 500mL 的乙酸乙酯中，并加入 18.5mL 48%-wt 的氢溴酸水溶液。反应液形成了浓稠的料液，将该料液在室温下搅拌过夜。过滤，并在真空下干燥（50℃）过夜，生产 29.6g 的白色固体产物，收率 47%。该产物即为氢溴酸沃替西汀一盐的 β 晶型产物。滴定法测得的溴含量为 20.69%。

制备例 5 氢溴酸沃替西汀一盐 γ 晶型制备

参照专利文献 WO2007/144005A1 实施例 4e 的制备方法合成沃替西汀一盐 γ 晶型。具体为：将 1g 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫基)苯基]哌嗪氢溴酸盐溶解于 20mL 水中并加热至 85℃，反应液基本澄清，滴加 1 滴 HBr 水溶液使之澄清。加入 HBr 水溶液直到观察到浊点产生。溶液冷却至室温过滤并干燥。该产物即为氢溴酸沃替西汀一盐的 γ 晶型产物。滴定法测得的溴含量为 20.73%。

实施例 1 氢溴酸沃替西汀+包衣材料掩味粉末制备

1a) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末制备

取 30.00 克尤释 E100、7.00 克 PEG 6000 加入至 470.02 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取 100-200 目氢溴酸沃替西汀半盐 100.00 克、粒径小于 325 目滑石粉 10.00 克置按底喷包衣模式安装的 BWF-1G 多功能流化床内，调整进风量及导流筒高度，使物料呈流化状态，设置进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 5rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的尤释包衣液，喷雾结束，持续流化 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温，收集物料，筛分收集粒径 60-150 目粉末，得掩味粉末 125.79 克，得率为 85.57%，检测粉末含量为 60.14%（以沃替西汀计）。

若制备过程中物料粘结，可停机后加入适量滑石粉，保证物料处于流化状态。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 1:

表 1 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 2	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	15-30	可接受	可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

氢溴酸沃替西汀半盐:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末 X 射线粉末衍射图见图 5, 尤释 E100:PEG6000=1:0.23 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图为图 4。

1b) 氢溴酸沃替西汀一盐 α 型:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末制备

取 30.09 克尤释 E100、7.05 克 PEG 6000 加入至 470.20 克药用乙醇中, 搅拌溶解后备用。

取 100-200 目氢溴酸沃替西汀一盐 α 型 100.02 克、粒径小于 325 目滑石粉 10.05 克置按底喷包衣模式安装的 BWF-1G 多功能流化床内, 调整进风量及导流筒高度, 使物料呈流化状态, 设置进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 5rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入制备好的尤释包衣液, 喷雾结束, 持续流化 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温, 收集物料, 筛分收集粒径 60-150 目粉末, 得掩味粉末 127.81 克, 得率为 86.82%, 检测粉末含量为 52.77% (以沃替西汀计)。

若制备过程中物料粘结, 可停机后加入适量滑石粉, 保证物料处于流化状态。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 α 型 100 目粉末进行对比, 证明刺激有所改善。

自制样品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 2:

表 2 氢溴酸沃替西汀一盐 α 型掩味粉末口感测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

氢溴酸沃替西汀一盐 α 型:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末 X 射线粉末衍射图见图 6, 尤释 E100:PEG6000=1:0.23 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图为图 4。

1c) 氢溴酸沃替西汀一盐 β 型:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末制备

取 30.00 克尤释 E100、7.00 克 PEG 6000 加入至 470.20 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取 100-200 目氢溴酸沃替西汀一盐 β 型 100.00 克、粒径小于 325 目滑石粉 10.00 克置按底喷包衣模式安装的 BWF-1G 多功能流化床内，调整进风量及导流筒高度，使物料呈流化状态，设置进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 5rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的尤释包衣液，喷雾结束，持续流化 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温，收集物料，筛分收集粒径 60-150 目粉末，得掩味粉末 126.78 克，得率为 86.24%，检测粉末含量为 53.13%（以沃替西汀计）。

若制备过程中物料粘结，可停机后加入适量滑石粉，保证物料处于流化状态。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 β 型 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 3：

表 3 氢溴酸沃替西汀一盐 β 型掩味粉末口感测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

氢溴酸沃替西汀 β 型:尤释 E100:PEG6000=1:0.3:0.07 掩味粉末 X 射线粉末衍射图见图 7，尤释 E100:PEG6000=1:0.23 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图为图 4。

1d) 氢溴酸沃替西汀半盐:乙基纤维素 N10:PEG6000=1:3:0.07 掩味粉末制备

取 150.00 克乙基纤维素 N10、3.50 克 PEG 6000 加入至 1500.00 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取 100-200 目氢溴酸沃替西汀半盐 50.00 克、粒径小于 325 目滑石粉 25.00 克置按底喷包衣模式安装的 BWF-1G 多功能流化床内，调整进风量及导流筒高度，使物料呈流化状态，设置进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 5rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的尤释包衣液，喷雾结束，持续流化 30 分钟去除残留乙醇后，停止加热，待物料温度降至室温，收集物料，筛分收集粒径 60-150 目粉末，得掩味粉末 162.91 克，得率为 71.30%，检测粉末

含量为 19.57%（以沃替西汀计）。

若制备过程中物料粘结，可停机后加入适量滑石粉，保证物料处于流化状态。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 4:

表 4 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	15-30	可接受	可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

1e) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 RL100:葡甲胺=1:3:0.07 掩味粉末制备

取 150.00 克尤特奇 RL100、3.50 克葡甲胺加入至 1500.00 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取 100-200 目氢溴酸沃替西汀半盐 50.00 克、粒径小于 325 目滑石粉 25.00 克置按底喷包衣模式安装的 BWF-1G 多功能流化床内，调整进风量及导流筒高度，使物料呈流化状态，设置进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 5rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的尤释包衣液，喷雾结束，持续流化 30 分钟去除残留乙醇后，停止加热，待物料温度降至室温，收集物料，筛分收集粒径 60-150 目粉末，即得。

若制备过程中物料粘结，可停机后加入适量滑石粉，保证物料处于流化状态。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 5:

表 5 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品

受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	15-30	可接受	可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 2 氢溴酸沃替西汀+包衣材料掩味粉末制备

2a) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤释 E100=1:0.7 掩味粉末制备

取 7.73 克尤释 E100 加入至 77.20 克药用乙醇中, 搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀半盐 10.02 克加入至上述溶液中, 搅拌分散, 过 100 目不锈钢筛网后, 收集物料, 持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入制备好的混悬物料, 随时观察物料状态, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得掩味粉末 7.81 克, 得率为 43.98%, 检测粉末含量为 48.63% (以沃替西汀计)。

剩余物料轻度研磨后筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得掩味粉末 6.23 克, 得率为 35.08% (以沃替西汀计), 检测粉末含量为 49.38% (以沃替西汀计)。

分别取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明刺激改善较多。

两种掩味粉末混合后, 取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明刺激改善较多。

自制样品 1: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制样品 2: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制混合样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 6:

表 6 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 3	+	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

2b) 氢溴酸沃替西汀一盐:尤释 E100:PEG6000=1:0.77 掩味粉末制备

取 7.70 克尤释 E100 加入至 77.10 克药用乙醇中, 搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀一盐 10.00 克加入至上述溶液中, 搅拌分散, 过 100 目不锈钢筛网后, 收集物料, 持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入制备好的混悬物料, 随时观察物料状态, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得掩味粉末 6.98 克, 得率为 39.44%, 检测粉末含量为 44.63% (以沃替西汀计)。

剩余物料轻度研磨后筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得掩味粉末 5.93 克, 得率为 33.50%, 检测粉末含量为 45.38% (以沃替西汀计)。

分别取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比, 证明刺激改善较多。

两种掩味粉末混合后, 取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明刺激改善较多。

自制样品 1: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制样品 2: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制混合样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 7:

表 7 氢溴酸沃替西汀一盐掩味粉末口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

2c) 氢溴酸沃替西汀半盐:醋酸纤维素:PEG6000=1:0.7:0.07 掩味粉末制备

取 7.00 克醋酸纤维素、0.70 克 PEG6000 加入至 70.20 克药用乙醇中,搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀半盐 10.00 克加入至上述溶液中,搅拌分散,过 100 目不锈钢筛网后,收集物料,持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床,设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm,喷入制备好的混悬物料,随时观察物料状态,喷雾结束,持续 30 分钟后,停止加热,待物料温度降至室温后,收集物料,筛分收集粒径小于 80 目粉末,得掩味粉末 6.97 克,得率为 40.76%,检测粉末含量为 47.93% (以沃替西汀计)。

剩余物料轻度研磨后筛分收集粒径小于 80 目粉末,得掩味粉末 6.00 克,得率为 33.90% (以沃替西汀计),检测粉末含量为 48.98% (以沃替西汀计)。

分别取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末,经 5 名受试者尝试口感,并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比,证明刺激改善较多。

两种掩味粉末混合后,取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末,经 5 名受试者尝试口感,并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比,证明刺激改善较多。

自制样品 1: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制样品 2: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制混合样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 8:

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

2d) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚乙烯醇 (低粘度) =1:0.7 掩味粉末制备

取 7.00 克聚乙烯醇 (低粘度) 加入至 100.00 克纯化水中, 90℃水浴搅拌溶解, 放冷至室温后, 加入枸橼酸钾 0.07 克, 搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀半盐 10.00 克加入至上述溶液中, 搅拌分散, 过 100 目

不锈钢筛网后，收集物料，持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 30-33m³、进风温度 60-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的混悬物料，随时观察物料状态，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，轻度研磨后筛分收集粒径小于 80 目粉末，得掩味粉末 12.79 克，得率为 75.24%，检测粉末含量为 50.99%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的沃替西汀氢溴酸半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激改善较多。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 9：

表 9 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品	混合样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 3 氢溴酸沃替西汀半盐:包衣材料=1:1 掩味粉末制备

3a) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 E100:PEG6000=1:1:0.07 掩味粉末制备

取 10.00 克尤特奇 E100、0.70 克 PEG6000 加入至 70.00 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀半盐 10.01 克加入至上述溶液中，搅拌分散，过 100 目不锈钢筛网后，收集物料，持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的混悬物料，随时观察物料状态，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，轻度研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得掩味粉末 13.78 克，得率为 66.54%，检测含量为 41.79%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激改善很大，几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 10:

表 10 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A

3b) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 L100:PEG6000=1:1:0.07 掩味粉末制备

取 10.00 克尤特奇 L100、0.70 克 PEG6000 加入至 70.00 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀半盐 10.00 克加入至上述溶液中，搅拌分散，过 100 目不锈钢筛网后，收集物料，持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的混悬物料，随时观察物料状态，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，轻度研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得掩味粉末 14.14 克，得率为 68.31%，检测含量为 42.01%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激改善很大，几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 11:

表 11 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 4	+	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A

3c) 氢溴酸沃替西汀半盐:共聚维酮 AV64=1:1 掩味粉末制备

取 10.00 克共聚维酮 AV64、加入至 70.00 克药用乙醇中，搅拌溶解后备用。

取过 200 目的氢溴酸沃替西汀半盐 10.00 克加入至上述溶液中，搅拌分散，过 100 目不锈钢筛网后，收集物料，持续搅拌防止沉集。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入制备好的混悬物料，随时观察物料状态，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，轻度研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得掩味粉末 14.16 克，得率为 70.80%，检测含量为 42.78%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的掩味粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的沃替西汀氢溴酸半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激改善很大，几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 12:

表 12 氢溴酸沃替西汀半盐掩味粉末口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 4 氢溴酸沃替西汀:尤特奇=1:0.5 混合物制备

4a) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 E PO=1:0.5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀半盐 5.00 克、尤特奇 E PO 2.50 克，置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中，用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130°C 加热 30 分钟，物料变为半流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得

到 1:0.5 的混合物粉末。

取相当于 20mg 沃替西汀的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 13:

表 13 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

4b) 氢溴酸沃替西汀一盐:尤特奇 E PO=1:0.5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀一盐 5.00 克、尤特奇 E PO 2.50 克，置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中，用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130℃加热 30 分钟，物料变为半流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得到 1:0.5 的混合物粉末。

取相当于 20mg 沃替西汀的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 14:

表 14 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 3	++	+++	> 30	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

紫外扫描图显示处理后的物料沃替西汀的最大吸收波长及峰强度无明显变化，结果见图 8、图 9、图 10 和图 11。

4c) 氢溴酸沃替西汀一盐:尤特奇 RS PO=1:0.5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀一盐 5.00 克、尤特奇 RS PO 2.50 克，置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中，用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130℃加热 30 分钟，物料变为半流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得到 1:0.5 的混合物粉末。

取相当于 20mg 沃替西汀的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比，证明刺激有所改善。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 15:

表 15 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	> 30	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 5 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 E PO=1:1.5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀半盐 5.00 克、尤特奇 E PO 7.50 克，置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中、用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130℃加热 30 分钟，物料变为半

流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得到 1:1.5 的混合物粉末。

取相当于 20mg 沃替西汀的 1:1.5 的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激明显改善。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 16:

表 16 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

紫外扫描图显示处理后的物料沃替西汀的最大吸收波长及峰强度无明显变化，结果见图 9、图 12、图 13 和图 14。

实施例 6 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 E PO=1:5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀半盐 5.00 克、尤特奇 E PO 25.00 克，置洁净干燥的 100ml 螺口玻璃试剂瓶中，用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130℃加热 30 分钟，物料变为半流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得到 1: 5 的混合物粉末，含量检测为 14.39%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的 1:5 的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明几乎感觉不到刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 17:

表 17 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品

受试者 1	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

紫外扫描图显示处理后的物料沃替西汀的最大吸收波长及峰强度无明显变化，结果见图 9、图 12、图 15 和图 16。

实施例 7 氢溴酸沃替西汀:聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 混合物制备

7a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀半盐 5.00 克、过 100 目粉末状聚丙烯酸树脂 IV 7.50 克，置洁净干燥的 100ml 螺口玻璃试剂瓶中，用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130℃加热 30 分钟，物料变为半流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得到 1:1.5 的混合物粉末 10.98 克，得率 87.84%，含量检测为 35.71%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的 1:1.5 的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明刺激性明显减轻。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 18:

表 18 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

7b) 氢溴酸沃替西汀一盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 混合物制备

取过 200 目不锈钢筛的氢溴酸沃替西汀一盐 5.00 克、过 100 目粉末状聚丙烯酸树脂 IV

7.50 克，置洁净干燥的 100ml 螺口玻璃试剂瓶中，用 Vortex-2 型漩涡混匀仪混合 5 分钟，过 100 目不锈钢筛后继续用漩涡混匀仪混合 5 分钟，取出供检测样品 0.50 克，剩余物料收集后堆积在直径 75mm 不锈钢盘中，置 DHG-9070A 型热风循环烘箱，120-130℃加热 30 分钟，物料变为半流体状态，取出放冷后，用 BJ-300A 多功能粉碎机经过多次粉碎过 100 目不锈钢筛后，得到 1:1.5 的混合物粉末 11.23 克，得率 89.84%，含量检测为 31.12%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的 1:1.5 的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比，证明刺激性明显减轻。

自制样品：瞬时刺激 ++，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 19:

表 19 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

紫外扫描图显示处理后的物料沃替西汀的最大吸收波长及峰强度无明显变化，结果见图 8、图 17、图 18 和图 19。

实施例 8 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂=1:0.3 固体分散体制备

8a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:0.3 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、3.00 克聚丙烯酸树脂 IV、0.70 克 PEG4000 加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得物料 10.29 克，得率为 75.11%，检测含量为 62.97%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg

沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀固体分散体有轻度刺激, 能耐受。

自制样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 20:

表 20 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

8b) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 II=1:0.3 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、3.00 克聚丙烯酸树脂 II 加入至 300.00 克药用乙醇中, 搅拌溶解, 备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀固体分散体有轻度刺激, 能耐受。

自制样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 21:

表 21 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 9 氢溴酸沃替西汀:掩味辅料=1:0.7 固体分散体制备

9a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:0.7 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、7.70 克聚丙烯酸树脂 IV (其购自供应商罗姆公司的尤特奇 E100 或尤特奇 E PO、广州茂丰药用辅料有限公司的尤释 E 或尤释 E100)、安徽山河药用辅料有限公司的聚丙烯酸树脂 IV (商品名)) 加入至 170.00 克药用乙醇中, 加热至 50-55°C 搅拌溶解, 50-55°C 保温备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、物料进料温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得物料 12.69 克, 得率为 71.69%, 检测含量为 49.47% (以沃替西汀计)。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀的固体分散体几乎无刺激。

自制样品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 22:

表 22 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:0.7 的固体分散体 X 射线粉末衍射图见图 20, 聚丙烯酸树脂 IV 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图见图 21。

9a) 中的固体分散体按 2015 版中华人民共和国药典要求进行了稳定性试验 (6 个月的加速, 40±2°C, 湿度 75%±5%), 稳定性良好; 9a) 中的固体分散体在 0.1N 的盐酸及 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中的溶出度 (桨法, 50 转/分钟) 溶出速度 (10 分钟数据) 快、溶出完全 (30

分钟)，结果见表 23。

表 23 氢溴酸沃替西汀一盐稳定性试验表

时间	鉴别		检查			最大单杂 (%)
	碱基	溴离子	0.1N 盐酸溶出度 (%) 10 分钟	pH4.5 醋酸盐溶出度 (%)		
				10 分钟	30 分钟	
初始	+	+	95	94	98	0.11
6 个月	+	+	96	97	99	0.12

9b) 氢溴酸沃替西汀一盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:0.77 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀一盐、7.70 克聚丙烯酸树脂 IV (其购自供应商罗姆公司的尤特奇 E100 或尤特奇 E PO、广州茂丰药用辅料有限公司的尤释 E 或尤释 E100)、安徽山河药用辅料有限公司的聚丙烯酸树脂 IV (商品名)) 加入至 300.00 克药用乙醇中, 搅拌溶解, 备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得物料 11.73 克, 得率为 66.27%, 检测含量为 44.47% (以沃替西汀计), 测得的固体分散体中氢溴酸沃替西汀的溴含量为 11.83%。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀的固体分散体有轻微刺激。

自制样品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 24:

表 24 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
-------	---	-----	------	------	-----	------	-----	-----

氢溴酸沃替西汀一盐:聚丙烯酸树脂 IV =1:0.77 的固体分散体 X 射线粉末衍射图见图 22, 聚丙烯酸树脂 IV 喷雾干燥后 X 射线粉末衍射图为图 21。

9b) 中的固体分散体按 2015 版中华人民共和国药典要求进行了稳定性试验 (6 个月的加速, $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $75\%\pm 5\%$), 稳定性良好; 9b) 中的固体分散体在 0.1N 的盐酸及 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中的溶出度 (桨法, 50 转/分钟) 溶出速度 (10 分钟数据) 快、溶出完全 (30 分钟), 结果见表 25。

表 25 氢溴酸沃替西汀一盐稳定性试验表

时间	鉴别		检查			最大单杂 (%)
	碱基	溴离子	0.1N 盐酸溶出度 (%) 10 分钟	pH4.5 醋酸盐溶出度 (%)		
				10 分钟	30 分钟	
初始	+	+	95	93	97	0.10
6 个月	+	+	96	95	99	0.11

9c) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 RL100:PEG6000=1:0.7:0.07 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、7.00 克尤特奇 RL100、0.70 克 PEG6000 加入至 300.00 克药用乙醇中, 搅拌溶解, 备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m^3 、进风温度 $50-55^{\circ}\text{C}$ 、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀的固体分散体几乎无刺激。

自制样品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 26:

表 26 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	++	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 3	++	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

9d) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 S100:PEG6000=1:0.7 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、7.00 克尤特奇 S100 加入至 300.00 克药用乙醇中, 搅拌溶解, 备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀的固体分散体几乎无刺激。

自制样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 27:

表 27 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	++	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

9e) 氢溴酸沃替西汀半盐:尤特奇 L100=1:0.7 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、7.00 克尤特奇 L100 加入至 300.00 克药用乙醇中, 搅拌溶解, 备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀的固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 28:

表 28 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	++	++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 10 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:1 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、10.00 克聚丙烯酸树脂 IV、0.70 克 PEG6000 加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得物料 13.31 克，得率为 64.30%，检测含量为 43.38%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 29:

表 29 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 11 氢溴酸沃替西汀:掩味辅料=1:1.5 固体分散体制备

11a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、15.00 克聚丙烯酸树脂 IV 加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得物料 18.11 克，得率为 72.44%，检测含量为 34.47%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 30:

表 30 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

11b) 氢溴酸沃替西汀一盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:1.5 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀一盐、15.00 克聚丙烯酸树脂 IV、0.70 克 PEG6000 加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、

蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得物料 17.17 克，得率为 66.81%，检测含量为 30.57%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 31:

表 31 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

11c) 氢溴酸沃替西汀一盐:乙基纤维素 N10=1:1.5 固体分散体制备
取 10.00 克氢溴酸沃替西汀一盐、15.00 克乙基纤维素 N10 加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，加入过 200 目筛的枸橼酸钾 1.00 克，搅拌分散均匀后持续搅拌防沉降，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的沃替西汀氢溴酸一盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 32:

表 32 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 12 氢溴酸沃替西汀半盐:掩味辅料=1:2 固体分散体制备

12a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:2 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、20.00 克聚丙烯酸树脂 IV、0.70 克 PEG6000 加入至 300.00 克药用乙醇中, 搅拌溶解, 备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末, 得物料 20.20 克, 得率为 65.80%, 检测含量为 27.99% (以沃替西汀计)。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 +++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 33:

表 33 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
-------	---	----	------	------	-----	------	-----	-----

12b) 氢溴酸沃替西汀半盐:醋酸纤维素=1:2 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、20.00 克醋酸纤维素、0.70 克 PEG8000 加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的沃替西汀氢溴酸半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 34:

表 34 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 13 氢溴酸沃替西汀半盐+掩味辅料固体分散体制备

13a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 IV=1:5 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、50.00 克聚丙烯酸树脂 IV 加入至 500.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，得物料 49.29 克，得率为 82.15%，检测含量为 14.67% (以沃替西汀计)。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 35：

表 35 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

13b) 氢溴酸沃替西汀半盐:羟丙纤维素 LF=1:3 固体分散体制备

取 10.00 克沃替西汀氢溴酸半盐、30.00 克羟丙纤维素 LF 及 1 克葡甲胺加入至 300.00 克药用乙醇中，搅拌溶解，备用。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 50-55℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 80 目粉末，即得。

取相当于 20mg 沃替西汀的固体分散体，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的沃替西汀氢溴酸半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体几乎无刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 36：

表 36 沃替西汀氢溴酸半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 3	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 14 氢溴酸沃替西汀+聚丙烯酸树脂固体分散体制备

14a) 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 II=1:5 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、50.00 克聚丙烯酸树脂 II, 加乙醇至 500.00 克, 水浴 40-50°C 搅拌溶解后, 用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 滤液在搅拌状态下用 5% (g/g) 氢氧化钠溶液调节物料酸碱度至物料中不再出现析出物后 (此时 pH 为 8.54), 用旋转蒸发器真空去除乙醇, 得到的固形物用真空冷冻干燥机 40-50°C 除去残留乙醇后, 研磨过 100 目不锈钢筛, 得到含沃替西汀的固体分散体物 50.54 克, 得率 84.23%, 检测含量为 14.79% (以沃替西汀计)

取相当于 20mg 沃替西汀的混合物粉末, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明感觉不到沃替西汀特有的刺激。

自制样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 37:

表 37 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

14b) 氢溴酸沃替西汀一盐:聚丙烯酸树脂 II=1:1.5 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀一盐、15.00 克聚丙烯酸树脂 II, 加乙醇至 250.00 克, 水浴 40-50°C 搅拌溶解后, 用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 滤液在搅拌状态下用 5% (g/g) 氢氧化钠溶液调节物料酸碱度至物料中不再出现析出物后 (此时 pH 为 8.32), 用旋转蒸发器真空去除乙醇, 得到的固形物用真空冷冻干燥机 40-50°C 除去残留乙醇后, 研磨过 100 目不锈钢筛, 得到含沃替西汀的固体分散体物 19.67 克, 得率 78.68%, 检测含量为 29.97% (以沃替西汀计)

取相当于 20mg 沃替西汀的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐 100 目粉末进行对比，证明感觉不到沃替西汀特有的刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 38:

表 38 氢溴酸沃替西汀一盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

氢溴酸沃替西汀一盐:聚丙烯酸树脂 II=1:1.5 固体分散体 X 射线粉末衍射图见图 23，聚丙烯酸树脂 II（乙醇旋蒸）后 X 射线粉末衍射图为图 24。

实施例 15 氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 II=1:1.5 固体分散体制备

取 10.00 克氢溴酸沃替西汀半盐、15.00 克聚丙烯酸树脂 II，加乙醇至 250.00 克，水浴 40-50℃搅拌溶解后，用 0.45um 微孔滤膜滤过，滤液在搅拌状态下用 5%（g/g）氢氧化钠溶液调节物料酸碱度至物料中不再出现析出物后（此时 pH 为 8.47），分离出不溶物加入至纯化水 400 克中，于 40-50℃匀浆过 100 目筛网后，用 BWF-1G 多功能流化床顶喷制粒，得到的粉末研磨过 100 目不锈钢筛，得到含沃替西汀的固体分散体 12.94 克，得率 51.76%，检测含量为 35.77%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的混合物粉末，经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明感觉不到沃替西汀特有的刺激。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 39:

表 39 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

受试者 2	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	+++	1-15	1-15	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A

氢溴酸沃替西汀半盐:聚丙烯酸树脂 II=1:1.5 固体分散体 X 射线粉末衍射图为图 25, 聚丙烯酸树脂 II (乙醇旋蒸) X 射线粉末衍射图见图 24。

实施例 16 掩味包衣粉末制备掩味颗粒

取尤特奇 RS100 10.00 克, 加入 150.00 克乙醇中, 搅拌溶解后备用。

取实施例 1d 粉末 10.00 克加入至上述溶液中, 搅拌分散后过 60 目不锈钢筛网, 持续搅拌防沉降。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床, 设置风量 33m³、进风温度 50-55°C、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm, 喷入上述步骤制备好溶液, 随时观察物料状态, 并适当调整参数, 保证雾化及干燥正常, 喷雾结束, 持续 30 分钟后, 停止加热, 待物料温度降至室温后, 收集物料, 研磨筛分收集粒径小于 50 目粉末, 得粉末 15.87 克, 得率 79.35%, 含量 25.47% (以沃替西汀计)。

取相当于 20mg 沃替西汀的颗粒, 经 5 名受试者尝试口感, 并与相当于 20mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比, 证明未处理物料刺激明显, 几乎不能耐受, 处理后的沃替西汀固体分散体有轻度刺激, 能耐受。

自制样品: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

对照品: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 40:

表 40 氢溴酸沃替西汀半盐掩味包衣颗粒口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 17 固体分散体制备掩味包衣粉末

取壳聚糖 (脱乙酰度大于等于 85%) 5.00 克, 加入 100.00 克纯化水中, 搅拌分散后备

用。

取实施例 9a 粉末 10.00 克加入至上述溶液中，搅拌分散后过 60 目不锈钢筛网，持续搅拌防沉降。

按顶喷制粒模式安装的 BWF-1G 多功能流化床，设置风量 33m³、进风温度 60-65℃、蠕动泵转速 8rpm、雾化压力 1.0-1.5atm，喷入上述步骤制备好溶液，随时观察物料状态，并适当调整参数，保证雾化及干燥正常，喷雾结束，持续 30 分钟后，停止加热，待物料温度降至室温后，收集物料，研磨筛分收集粒径小于 60 目粉末，得粉末 11.11 克，得率 74.07%，含量 35.17%（以沃替西汀计）。

取相当于 20mg 沃替西汀的粉末经 5 名受试者尝试口感，并与相当于 20mg 沃替西汀氢溴酸的沃替西汀半盐 100 目粉末进行对比，证明未处理物料刺激明显，几乎不能耐受，处理后的沃替西汀固体分散体有轻度刺激，能耐受。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

对照品：瞬时刺激 ++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 41:

受试者	瞬时刺激		延时刺激（分钟）		苦涩感		沙砾感	
	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品	样品	对照品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	+	++	1-15	> 30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	N/A	N/A

实施例 18 10mg/片氢溴酸沃替西汀一盐薄膜包衣片的制备

制成 100 片、每片片芯重 0.152 克的配方组成如下：

实施例 9b 制备粉末	2.25 克（相当于沃替西汀 1.0 克）
微晶纤维素	4.15 克
甘露醇 P100SD	8.00 克
羧甲淀粉钠	0.70 克
硬脂酸镁	0.10 克
胃溶性包衣材料	适量（0.456 克）
共计	15.20 克

制法：

(1) 取处方量实施例 9b 制备的粉末、微晶纤维素、甘露醇 P100SD、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目筛后继续混合五分钟，取出过 80 目筛后继续混合五分钟即得压片预混料；

(2) 取压片预料混用 ZP8 压片机，直径 8mm 模具，控制片重 147-157mg/片压片，控制压片硬度 40-60N，即得片芯；

(3) 取胃溶性包衣材料，用纯化水制成含固量约 10%的混悬液，持续搅拌备用；

(4) 采用步骤 (3) 制备的包衣液，用高效包衣机对片芯进行包衣，即得，片芯实际增重约 1%。

分别取市售品 (10mg/片) 及本申请的制成品研成粉末后经 10 名受试者尝试口感，市售品有明显刺激，受试者不能耐受，本申请的自制品口感可接受。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

市售品：瞬时刺激 +++，延时刺激 30 分钟以上消失，苦涩感不可接受。

详见表 42:

表 42 氢溴酸沃替西汀一盐薄膜包衣片口感对比测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品	市售品	样品	市售品	样品	市售品	样品	市售品
受试者 1	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 2	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 3	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 4	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 5	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 6	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 7	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 8	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 9	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A
受试者 10	+	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	N/A	N/A

本申请的制成品按 2015 版中华人民共和国药典要求进行了初步稳定性试验，并与市售品同步对比，本申请的制成品在 0.1N 的盐酸及 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中的溶出度 (桨法，50 转/分钟) 溶出速度 (10 分钟数据) 明显快于市售品、溶出程度 (30 分钟) 明显优于市售品，结果见表 43。

表 43 氢溴酸沃替西汀一盐初步稳定性试验表 (温度 50°C ± 2°C，湿度 75% ± 5%)

时间	样品来源	鉴别		检查				最大单杂 (%)
		碱基	溴离子	含量均匀度	0.1N 盐酸溶出度 (%) 10 分钟	pH4.5 醋酸盐溶出度 (%)		
						10 分钟	30 分钟	
初始	市售	+	+	合格	81	68	78	0.12
	自制	+	+	合格	94	93	98	0.10
5 天	市售	+	+	合格	79	71	79	0.13
	自制	+	+	合格	98	97	99	0.11
10 天	市售	+	+	合格	84	65	81	0.14
	自制	+	+	合格	95	97	99	0.12

实施例 19 20mg/片口腔崩解片的制备 (压制片)

19a: 用氢溴酸沃替西汀半盐制成 100 片、每片重 0.088 克的配方组成如下:

氢溴酸沃替西汀半盐	2.28 克 (相当于沃替西汀 2 克)
甘露醇 P100SD	5.14 克
无水磷酸三钠	0.228 克
交联聚维酮 XL	0.352 克
交联羧甲纤维素钠	0.352 克
羧甲淀粉钠	0.352 克
硬脂酸镁	0.044 克
纽甜	0.010 克
红氧化铁	0.044 克
合计	8.802 克

制法:

(1) 纽甜、红氧化铁过 200 目, 其它原辅料过 100 目筛后备用;

(2) 分别称取处方量的氢溴酸沃替西汀半盐、无水磷酸三钠、甘露醇 P100SD、交联聚维酮 XL、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、纽甜、红氧化铁等物料置 50ml 玻璃瓶制备中, 拧紧瓶盖, 用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛, 用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛后, 用漩涡混匀仪混合五分钟混匀即得压片预混料;

(3) 分别取压片预混料用 ZP8 旋转压片机, 直径 6.0mm 浅凹模具, 控制片重 86-90mg/片, 硬度 0.7-1.5kG 压片即得。

19b: 用氢溴酸沃替西汀一盐制成 100 片、每片重 0.088 克的配方组成如下:

氢溴酸沃替西汀一盐	2.54 克 (相当于沃替西汀 2 克)
-----------	----------------------

甘露醇 P100SD	4.88 克
无水磷酸三钠	0.228 克
交联聚维酮 XL	0.352 克
交联羧甲纤维素钠	0.352 克
羧甲淀粉钠	0.352 克
硬脂酸镁	0.044 克
纽甜	0.010 克
红氧化铁	0.044 克
合计	8.802 克

制法:

- (1) 纽甜、红氧化铁过 200 目, 其它原辅料过 100 目筛后备用;
- (2) 分别称取处方量的氢溴酸沃替西汀一盐、无水磷酸三钠、甘露醇 P100SD、交联聚维酮 XL、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、纽甜、红氧化铁等物料置 50ml 玻璃瓶制备中, 拧紧瓶盖, 用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛, 用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛后, 用漩涡混匀仪混合五分钟混匀即得压片预混料;
- (3) 分别取压片预混料用 ZP8 旋转压片机, 直径 6.0mm 浅凹模具, 控制片重 86-90mg/片, 硬度 0.7-1.5kG 压片即得。

经 10 名受试者尝试口感, 两份样品均无沙砾感; 用氢溴酸沃替西汀半盐制成的样品几乎感觉不到刺激, 口感较好; 用氢溴酸沃替西汀一盐制成的样品刺激明显强于氢溴酸沃替西汀半盐样品, 有轻度的不适。

自制样品 19a: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。
自制样品 19b: 瞬时刺激 ++, 延时刺激 30 分钟以上消失, 苦涩感不可接受。

详见表 44:

表 44 氢溴酸沃替西汀半盐口腔崩解片口感测试

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	半盐样品	一盐样品	半盐样品	一盐样品	半盐样品	一盐样品	半盐样品	一盐样品
受试者 1	+	++	1-15	15-30	可接受	可接受	无	无
受试者 2	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	无	无
受试者 3	+	+	1-15	15-30	可接受	不可接受	无	无
受试者 4	++	+++	1-15	>30	可接受	不可接受	无	无
受试者 5	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	无	无
受试者 6	++	+++	1-15	15-30	可接受	不可接受	无	无

受试者 7	+	++	1-15	15-30	可接受	可接受	无	无
受试者 8	+	++	1-15	15-30	可接受	不可接受	无	无
受试者 9	++	+++	1-15	> 30	可接受	不可接受	无	无
受试者 10	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无

实施例 20 20mg/片口腔崩解片的制备（压制片）：

氢溴酸沃替西汀半盐分散体制成 100 片、每片重 0.152 克的配方组成如下：

实施例 10 制备粉末 4.61 克（相当于沃替西汀 2.0 克）

甘露醇 P100SD 8.30 克

无水磷酸三钠 0.304 克

交联聚维酮 XL 0.608 克

交联羧甲纤维素钠 0.608 克

羧甲淀粉钠 0.608 克

硬脂酸镁 0.076 克

纽甜 0.015 克

红氧化铁 0.076 克

合计 15.205 克

制法：

（1）纽甜、红氧化铁过 200 目，其它原辅料过 100 目筛后备用；

（2）分别称取处方量的固体分散体、无水磷酸三钠、甘露醇 P100SD、交联聚维酮 XL、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、纽甜、红氧化铁等物料置 50ml 玻璃制备瓶中，拧紧瓶盖，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛后，用漩涡混匀仪混合五分钟混匀即得压片预混料；

（3）分别取压片预混料用 ZP8 旋转压片机，直径 8.0mm 浅凹模具，控制片重 145-149mg/片，硬度 15-30N 压片即得。

酸碱度及相对暴露量检测值为：8.92，0.19%（7.5ug/ml）

经 10 名受试者尝试口感，样品在口腔 10 秒内容散，无沙砾感、几乎感觉不到刺激，口感好。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

详见表 45：

表 45 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口腔崩解片口感测试

受试者	瞬时刺激	延时刺激（分钟）	苦涩感	沙砾感
受试者 1	+	1-15	可接受	无

受试者 2	+	1-15	可接受	无
受试者 3	+	1-15	可接受	无
受试者 4	+	1-15	可接受	无
受试者 5	+	1-15	可接受	无
受试者 6	+	1-15	可接受	无
受试者 7	+	1-15	可接受	无
受试者 8	+	1-15	可接受	无
受试者 9	+	1-15	可接受	无
受试者 10	++	1-15	可接受	无

实施例 21 20mg/片口腔崩解片的制备（冻干片）

处方：

氢溴酸沃替西汀半盐	0.912 克
甘露醇	1.876 克
山梨醇	2.000 克
PEG4000	1.030 克
无水磷酸三钠	0.248 克
药用 B 型明胶	0.124 克
纽甜	0.001 克
红氧化铁	0.003 克
合计	6.194 克

纯化水加至 16 克，制成 40 片，每片约 0.4 克，含固形物约 0.1548 克。

制法：

- （1）氢溴酸沃替西汀氢半盐、红氧化铁过 100 目筛后备用；
 - （2）称取处方量甘露醇、山梨醇、PEG4000、药用 B 型明胶、纽甜等物料置洁净干燥的 20ml 管制螺口玻璃瓶中，加纯化水约 8 克，拧紧瓶盖，在 50℃ 振荡溶解后，放冷至室温，加处方量的氢溴酸沃替西汀半盐、红氧化铁、无水磷酸三钠，振荡分散后加纯化水至处方量，振荡分散后过 80 目不锈钢筛网 3 次，即得分装用混悬液，持续搅拌防止沉降；
 - （3）分装用混悬液按每孔 0.4 克分装于模孔中，冷冻干燥；
 - （4）将冷冻干燥后的样品热封，即得冻干口腔崩解片。
- 酸碱度及相对暴露量检测值为：10.42，0.27%（10.7ug/ml）
- 经 10 名志愿受试者测试，样品在口腔中 5 秒内崩解，无沙砾感、刺激极轻微。
- 自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

详见表 46:

表 46 氢溴酸沃替西汀半盐口腔崩解片口感测试

受试者	瞬时刺激	延时刺激（分钟）	苦涩感	沙砾感
受试者 1	+	1-15	可接受	无
受试者 2	+	1-15	可接受	无
受试者 3	++	1-15	可接受	无
受试者 4	+	1-15	可接受	无
受试者 5	+	1-15	可接受	无
受试者 6	+	1-15	可接受	无
受试者 7	+	1-15	可接受	无
受试者 8	++	1-15	可接受	无
受试者 9	+	1-15	可接受	无
受试者 10	+	1-15	可接受	无

实施例 22 20mg/片口腔崩解片的制备（压制片、冻干片）

22a: 氢溴酸沃替西汀半盐微粉包衣粉末制成 100 片、每片重 0.152 克的配方组成如下:

实施例 3a 制备的粉末	4.79 克（相当于沃替西汀 2.0 克）
甘露醇 P100SD	8.15 克
碳酸氢钠	0.304 克
交联聚维酮 XL	0.608 克
交联羧甲纤维素钠	0.608 克
羧甲淀粉钠	0.608 克
硬脂酸镁	0.076 克
纽甜	0.015 克
红氧化铁	0.076 克
合计	15.205 克

制法:

（1）纽甜、红氧化铁过 200 目，其它原辅料过 80 目筛后备用；

（2）分别称取处方量的实施例 3a 制备的粉末、碳酸氢钠、甘露醇 P100SD、交联聚维酮 XL、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、纽甜、红氧化铁等物料置 20ml 管制螺口玻璃瓶中，拧紧瓶盖，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛后，用漩涡混匀仪混合五分钟混匀即得压片预

混料;

(3) 分别取压片预混料用 ZP8 旋转压片机, 直径 8.0mm 浅凹模具, 控制片重 145-149mg/片, 硬度 15-30N 压片即得。

22b: 氢溴酸沃替西汀半盐微粉包衣粉末制成冻干型口崩片

处方:

实施例 3a 制备的粉末	1.914 克 (相当于沃替西汀 0.8 克)
甘露醇	2.000 克
山梨醇	2.000 克
PEG4000	1.030 克
碳酸氢钠	0.124 克
药用 B 型明胶	0.124 克
纽甜	0.001 克
红氧化铁	0.003 克
合计	7.196 克

纯化水加至 16 克, 制成 40 片, 每片约 0.4 克, 含固形物约 0.1799 克

制法:

- (1) 原料药过 100 目筛后备用;
- (2) 称取处方量甘露醇、山梨醇、PEG4000、药用 B 型明胶、纽甜等物料置洁净干燥的 20ml 管制螺口玻璃瓶中, 加纯化水约 8 克, 拧紧瓶盖, 在 50℃ 振荡溶解后, 放冷至室温, 加处方量的实施例 3a 制备的粉末、碳酸氢钠, 振荡分散后加纯化水至处方量, 振荡分散后过 80 目不锈钢筛网 3 次, 即得分装用混悬液, 持续搅拌防止沉降;
- (3) 分装用混悬液按每孔 0.4 克分装于模孔中, 冷冻干燥;
- (4) 将冷冻干燥后的样品热封, 即得冻干口腔崩解片。

酸碱度及相对暴露量检测值为:

样品 22a: pH 8.02, 0.21% (8.3ug/ml)

样品 22b: pH 9.79, 0.25% (9.9ug/ml)

经 10 名志愿受试者测试, 样品 22a 在口腔中 10 秒内崩解、样品 20b 在口腔中 5 秒内崩解, 均无沙砾感、刺激极轻微。

自制样品 22a: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制样品 22b: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

详见表 47:

表 47 氢溴酸沃替西汀半盐微粉包衣口腔崩解片口感比对

受试者	瞬时刺激	延时刺激 (分钟)	苦涩感	沙砾感
-----	------	-----------	-----	-----

	样品 22a	样品 22b	样品 22a	样品 22b	样品 22a	样品 22b	样品 22a	样品 22b
受试者 1	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 2	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 3	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 4	++	++	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 5	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 6	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 7	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 8	+	+	1-15	15-30	可接受	不可接受	无	无
受试者 9	+	+	1-15	15-30	可接受	不可接受	无	无
受试者 10	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无

实施例 23 20mg/片口腔崩解片的制备（压制片、冻干片）

23a: 氢溴酸沃替西汀半盐微粉包衣粉末制成 100 片、每片重 0.152 克的配方组成如下:

实施例 7a 制备的粉末	5.60 克（相当于沃替西汀 2.0 克）
甘露醇 P100SD	7.31 克
无水磷酸三钾	0.304 克
交联聚维酮 XL	0.608 克
交联羧甲纤维素钠	0.608 克
羧甲淀粉钠	0.608 克
硬脂酸镁	0.076 克
纽甜	0.015 克
红氧化铁	0.076 克
合计	15.205 克

制法:

(1) 纽甜、红氧化铁过 200 目，其它原辅料过 80 目筛后备用；

(2) 分别称取处方量实施例 7a 制备的粉末、无水磷酸三钾、甘露醇 P100SD、交联聚维酮 XL、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、纽甜、红氧化铁等物料置 50ml 玻璃制备瓶中，拧紧瓶盖，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛后，用漩涡混匀仪混合五分钟混匀即得压片预混料；

(3) 分别取压片预混料用 ZP8 旋转压片机，直径 8.0mm 浅凹模具，控制片重 145-149mg/片，硬度 15-30N 压片即得。

23b: 氢溴酸沃替西汀半盐微粉包衣粉末制成冻干型口崩片

处方:

实施例 7a 制备的粉末	2.240 克 (相当于沃替西汀 0.8 克)
甘露醇	2.000 克
山梨醇	2.000 克
PEG4000	1.030 克
无水磷酸三钾	0.124 克
药用 B 型明胶	0.124 克
纽甜	0.001 克
红氧化铁	0.003 克
合计	7.522 克

纯化水加至 16 克, 制成 40 片, 每片约 0.4 克, 含固形物约 0.1881 克

制法:

- (1) 原料药过 100 目筛后备用;
- (2) 称取处方量甘露醇、山梨醇、PEG4000、药用 B 型明胶、纽甜等物料置洁净干燥的 20ml 管制螺口玻璃瓶中, 加纯化水约 8 克, 拧紧瓶盖, 在 50°C 振荡溶解后, 放冷至室温, 加处方量的实施例 7 制备的粉末、无水磷酸三钾、红氧化铁, 振荡分散后加纯化水至处方量, 振荡分散后过 100 目不锈钢筛网 3 次, 即得分装用混悬液, 持续搅拌防止沉降;
- (3) 分装用混悬液按每孔 0.4 克分装于模孔中, 冷冻干燥;
- (4) 将冷冻干燥后的样品热封, 即得冻干口腔崩解片。

酸碱度及相对暴露量检测值为:

样品 23a: pH 8.02, 0.21% (8.3ug/ml)

样品 23b: pH 9.79, 0.25% (9.9ug/ml)

经 10 名志愿受试者测试, 样品 21a 在口腔中 10 秒内崩解、样品 21b 在口腔中 5 秒内崩解, 均无沙砾感、刺激极轻微。

自制样品 23a: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

自制样品 23b: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

详见表 48:

表 48 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口腔崩解片口感比对

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品 23a	样品 23b	样品 23a	样品 23b	样品 23a	样品 23b	样品 23a	样品 23b
受试者 1	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 2	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无

受试者 3	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 4	+	++	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 5	++	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 6	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 7	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 8	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 9	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 10	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无

实施例 24 20mg/片口腔崩解片的制备（压制片、冻干片）

24a: 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体粉末制成 100 片、每片重 0.152 克的配方组成如下:

实施例 11a 制备的粉末	5.80 克（相当于沃替西汀 2.0 克）
甘露醇 P100SD	7.140 克
无水磷酸氢二钠	0.304 克
交联聚维酮 XL	0.608 克
交联羧甲纤维素钠	0.608 克
羧甲淀粉钠	0.608 克
硬脂酸镁	0.076 克
纽甜	0.015 克
红氧化铁	0.076 克
合计	15.235 克

制法:

(1) 纽甜、红氧化铁过 200 目，其它原辅料过 80 目筛后备用；

(2) 分别称取处方量的实施例 11a 制备的粉末、无水磷酸氢二钠、甘露醇 P100SD、交联聚维酮 XL、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、纽甜、红氧化铁等物料置 50ml 玻璃制备瓶中，拧紧瓶盖，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目不锈钢筛后，用漩涡混匀仪混合五分钟混匀即得压片预混料；

(3) 分别取压片预混料用 ZP8 旋转压片机，直径 8.0mm 浅凹模具，控制片重 147-157mg/片，硬度 15-30N 压片即得。

24b: 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体粉末制成冻干型口崩片

处方:

实施例 11a 制备的粉末	2.321 克 (相当于沃替西汀 0.8 克)
甘露醇	2.000 克
山梨醇	2.000 克
PEG4000	1.030 克
无水磷酸二钠	0.124 克
药用 B 型明胶	0.124 克
纽甜	0.001 克
红氧化铁	0.003 克
合计	7.603 克

纯化水加至 16 克, 制成 40 片, 每片约 0.4 克, 含固形物约 0.1901 克

制法:

- (1) 红氧化铁过 200 目后备用。
- (2) 称取处方量甘露醇、山梨醇、PEG4000、药用 B 型明胶、纽甜等物料置洁净干燥的 20ml 管制螺口玻璃瓶中, 加纯化水约 8 克, 拧紧瓶盖, 在 50℃ 振荡溶解后, 放冷至室温, 加处方量的实施例 11a 制备的粉末、无水磷酸二钠、红氧化铁, 振荡分散后加纯化水至处方量, 振荡分散后过 80 目不锈钢筛网 3 次, 即得分装用混悬液, 持续搅拌防止沉降;
- (3) 分装用混悬液按每孔 0.4 克分装于模孔中, 冷冻干燥;
- (4) 将冷冻干燥后的样品热封, 即得冻干口腔崩解片。

酸碱度及相对暴露量检测值为:

- 样品 24a: pH 7.98, 0.29% (11.5ug/ml)
- 样品 24b: pH 9.79, 0.35% (13.9ug/ml)

经 10 名志愿受试者测试, 样品 22a 在口腔中 10 秒内崩解、样品 22b 在口腔中 5 秒内崩解, 均无沙砾感、刺激极轻微。

- 自制样品 24a: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。
- 自制样品 24b: 瞬时刺激 +, 延时刺激 1-15 分钟内消失, 苦涩感可接受。

详见表 49:

表 49 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口腔崩解片口感比对

受试者	瞬时刺激		延时刺激 (分钟)		苦涩感		沙砾感	
	样品 24a	样品 24b	样品 24a	样品 24b	样品 24a	样品 24b	样品 24a	样品 24b
受试者 1	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 2	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 3	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无

受试者 4	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 5	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 6	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 7	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 8	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 9	+	++	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无
受试者 10	+	+	1-15	1-15	可接受	可接受	无	无

实施例 25 20mg/片分散片的制备

制成 100 片、每片重 0.152 克的配方组成如下：

实施例 10 制备的固体分散体粉末	4.61 克（相当于沃替西汀 2.0 克）
微晶纤维素	2.68 克
甘露醇 P100SD	7.35 克
氢氧化钙	0.02 克
羧甲淀粉钠	0.60 克
纽甜	0.01 克
硬脂酸镁	0.05 克
共计	15.17 克

制法：

（1）取处方量实施例 10 制备的固体分散体粉末、微晶纤维素、甘露醇 P100SD、氢氧化钙、羧甲淀粉钠、纽甜、硬脂酸镁置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目筛，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目筛后继续混合五分钟即得压片预混料；

（2）取压片预料混用 ZP8 旋转压片机，直径 8.0mm 浅凹模具压片，控制片重 147-157mg/片压片，控制压片硬度 50-80N，即得。

酸碱度及相对暴露量检测值为：pH 8.79，0.45%（17.9ug/ml）

样品研成粉末后，取相当于沃替西汀 20mg 的粉末经 10 名受试者尝试口感，1 分钟内刺激轻微，制成品口感可接受。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

详见表 50：

表 50 氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体分散片口感测试

受试者	瞬时刺激	延时刺激（分钟）	苦涩感	沙砾感
受试者 1	+	1-15	可接受	无

受试者 2	+	1-15	可接受	无
受试者 3	+	1-15	可接受	无
受试者 4	++	1-15	可接受	无
受试者 5	+	1-15	可接受	无
受试者 6	+	1-15	可接受	无
受试者 7	++	1-15	可接受	无
受试者 8	+	1-15	可接受	无
受试者 9	+	1-15	可接受	无
受试者 10	+	1-15	可接受	无

实施例 26 20mg/片分散片的制备

制成 100 片、每片重 0.152 克的配方组成如下：

实施例 17 制备的掩味包衣粉末	5.69 克（相当于沃替西汀 2.0 克）
微晶纤维素	5.35 克
甘露醇 P100SD	3.50 克
羧甲淀粉钠	0.60 克
纽甜	0.01 克
硬脂酸镁	0.05 克
共计	15.20 克

制法：

（1）取处方量实施例 16 制备的掩味包衣粉末、微晶纤维素、甘露醇 P100SD、羧甲淀粉钠、纽甜、硬脂酸镁置洁净干燥的 50ml 螺口玻璃试剂瓶中，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目筛，用漩涡混匀仪混合五分钟后取出过 80 目筛后继续混合五分钟即得压片预混料；

（2）取压片预料混用 ZP8 旋转压片机，直径 8.0mm 浅凹模具压片，控制片重 147-157mg/片压片，控制压片硬度 50-80N，即得。

酸碱度及相对暴露量检测值为：pH 8.79，0.45%（17.9ug/ml）

样品研成粉末后，取相当于沃替西汀 20mg 的粉末经 10 名受试者尝试口感，1 分钟内刺激轻微，制成品口感可接受。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

详见表 51：

表 51 沃替西汀氢溴酸半盐分散片口感测试

受试者	瞬时刺激	延时刺激 (分钟)	苦涩感	沙砾感
受试者 1	+	1-15	可接受	无
受试者 2	+	1-15	可接受	无
受试者 3	+	1-15	可接受	无
受试者 4	+	1-15	可接受	无
受试者 5	+	1-15	可接受	无
受试者 6	+	1-15	可接受	无
受试者 7	+	1-15	可接受	无
受试者 8	+	1-15	可接受	无
受试者 9	+	1-15	可接受	无
受试者 10	+	1-15	可接受	无

实施例 27 颗粒剂的制备或干混悬剂 (每袋 5 克, 含沃替西汀 20mg)

制成 100 袋、每袋重 5 克的配方组成如下:

氢溴酸沃替西汀半盐	2.28 克 (相当于沃替西汀 2.0 克)
木糖醇	180 克
甘露醇 P100SD	180 克
微晶纤维素	104 克
胶态二氧化硅	5 克
羧甲纤维素钠	5 克
枸橼酸三钾	2.5 克
羧甲淀粉钠	20 克
纽甜	0.5 克
硬脂酸镁	1 克
共计	500.28 克

制法:

(1) 原辅料过 100 目筛后备用;

(2) 取处方量氢溴酸沃替西汀半盐、木糖醇、甘露醇 P100SD、微晶纤维素、胶态二氧化硅、羧甲纤维素钠、枸橼酸三钾、羧甲淀粉钠、纽甜及硬脂酸镁置 2 升不锈钢料斗中, 把料斗安装在料斗混合机上, 10 转/分钟混合 10 分钟后取出, 用旋转整粒机、0.5mm 不锈钢圆孔网板整粒后, 继续用料斗混合机 10 转/分钟混合 10 分钟, 即得制粒用预混料;

(3) 取制粒用预混料用干法制粒机压成薄片，用 1.5mm 不锈钢圆孔网板整粒，用 40 目不锈钢筛网筛分后，细粉返回重新制粒。得颗粒 461.34 克，得率 92.2%；

(4) 制得的颗粒按 5 克/袋装入铝塑热封袋后，热封即得。

分别取样品一袋，分散到 20ml 纯化水中，经 10 名受试者尝试口感，制成品口感可接受。

自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。

详见表 52:

表 52 氢溴酸沃替西汀半盐颗粒剂口感测试

受试者	瞬时刺激	延时刺激 (分钟)	苦涩感	沙砾感
受试者 1	+	1-15	可接受	无
受试者 2	+	1-15	可接受	无
受试者 3	+	1-15	可接受	无
受试者 4	++	1-15	可接受	无
受试者 5	+	1-15	可接受	无
受试者 6	+	1-15	可接受	无
受试者 7	+	1-15	可接受	无
受试者 8	+	1-15	可接受	无
受试者 9	+	1-15	可接受	无
受试者 10	+	1-15	可接受	无

实施例 28 口服混悬剂的制备（每瓶 5ml，含沃替西汀 20mg）

氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体制备 5ml; 20mg 口服混悬液 100 支处方如下:

实施例 13a 固体分散体 13.63 克（相当于沃替西汀 2.0 克）
木糖醇 50 克
羧甲纤维素钠 0.5 克
乙酸钠 0.5 克

纯化水加至 500ml，

制法:

- (1) 取处方量实施例 13a 固体分散体、木糖醇、羧甲纤维素钠、乙酸钠加入纯化水 400ml 中，12000 转/分钟匀浆 2 分钟，持续搅拌备用；
- (2) 上述步骤制得的混悬液过 100 目不锈钢筛后用 1N 的盐酸或 1N 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 8.0-8.5 后，加纯化水至处方量，搅拌备用；

(3) 按每支 5ml 将混悬液分装至管制西林瓶中，加塞，轧盖即得。
分别取样品 5ml，经 10 名受试者尝试口感，制成品口感可接受。
自制样品：瞬时刺激 +，延时刺激 1-15 分钟内消失，苦涩感可接受。
详见表 53：

表 53：氢溴酸沃替西汀半盐固体分散体口服混悬剂口感测试

受试者	瞬时刺激	延时刺激 (分钟)	苦涩感	沙砾感
受试者 1	+	1-15	可接受	无
受试者 2	+	1-15	可接受	无
受试者 3	+	1-15	可接受	无
受试者 4	+	1-15	可接受	无
受试者 5	+	1-15	可接受	无
受试者 6	+	1-15	可接受	无
受试者 7	+	1-15	可接受	无
受试者 8	+	1-15	可接受	无
受试者 9	+	1-15	可接受	无
受试者 10	+	1-15	可接受	无

对比实施例 1 不同盐的口感对比

分别将相当于 5mg 沃替西汀的乳酸沃替西汀盐、氢溴酸沃替西汀一盐和氢溴酸沃替西汀半盐过 100 目的粉末直接放在舌面前上部一分钟，每个盐型组有 10 名受试者，每个受试者每种盐型随机尝试 3 次，尝试完一种盐型的口感后，漱口，待完全无刺激后再尝试另外一种盐型。尝试口感后记录苦味级别和舌部刺激感，数秒后吐出，漱口，记录刺激性消退时间，1-1.5 小时后进食，再次记录刺激感。下表 54 为 10 名受试者 30 次尝试对不同沃替西汀的盐型口感对比。

表 54 10 名受试者 30 次尝试对不同沃替西汀的盐型口感对比（单位：次）

盐型	感受到不同苦味级别的人数			感受不同刺激性人数		
	极苦	稍苦	不苦	无法忍受	稍有刺激，可以忍受	基本无刺激
乳酸盐	29	1	0	27 ⁽¹⁾	3 ⁽²⁾	0
氢溴酸一盐	28	2	0	28 ⁽¹⁾	2 ⁽²⁾	0
氢溴酸半盐	12	18	0	12 ⁽¹⁾	17 ⁽²⁾	1

注：(1) 由于刺激性太强，几乎无法忍受，多次漱口也无法消退，消退时间均高于 1 小时，进食后刺激感也无法消退。

(2) 漱口后完全无刺激。

对比实施例 2 本申请的固体分散体与上市制剂口感对比

取由实施例 9b 制备的相当于 10mg 沃替西汀的固体分散体、相当于 10mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀半盐粉末和相当于 10mg 沃替西汀的氢溴酸沃替西汀一盐上市片剂压制成的粉末,过 100 目筛后,3 种粉末直接放在舌面前上部一分钟,每种粉末组有 20 名受试者,尝试完一种粉末的口感后,漱口,待完全无刺激后再尝试另外一种。尝试口感后记录苦味级别和舌部刺激感,数秒后吐出,漱口,记录刺激性消退时间,1-1.5 小时后进食,再次记录刺激感。下表 55 为 20 名受试者对不同沃替西汀的粉末口感对比。

表 55 20 名受试者对不同沃替西汀粉末的口感对比 (单位: 个)

粉末	感受到不同苦味级别的人数			感受不同刺激性人数		
	极苦	稍苦	不苦	无法忍受	稍有刺激,可以忍受	基本无刺激
氢溴酸沃替西汀半盐粉末	9	11	0	2 ⁽¹⁾	12 ⁽²⁾	6
实施例 9b 制备的固体分散体	2	18	0	1 ⁽¹⁾	6 ⁽²⁾	13
上市制剂压制粉末	20	0	0	20 ⁽¹⁾	0	0

注: (1) 由于刺激性太强,几乎无法忍受,多次漱口也无法消退,消退时间均高于 2 小时,进食后刺激感也无法消退。

(2) 漱口后完全无刺激。