

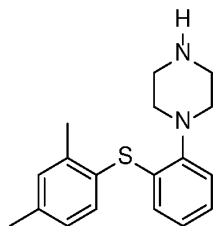
一种沃替西汀药物组合物及其制备方法和应用

技术领域

本申请涉及药物制剂技术领域，具体涉及一种沃替西汀药物组合物，尤其涉及一种低亚硝胺杂质含量的沃替西汀药物组合物，及其制备方法和应用。

背景技术

沃替西汀（又名伏硫西汀）的化学名为：1-[2-(2,4-二甲基苯硫烷基)苯基]哌嗪，英文名为 Vortioxetine，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。沃替西汀结构式如下：



亚硝胺((R₁)(R₂)N-N=O)化合物，属于基因毒物质，有些已被国际癌症研究机构(IARC)列为可能或潜在的人类致癌物。ICH 指南建议，将包括亚硝胺化合物在内的任何已知致突变/致癌物控制在人类癌症风险可忽略的摄入量水平。

据文献 Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. Wu, et al. AAPS PharmSciTech, 2011, 12(4), 1248-1263 报道，部分常用辅料中含有-NO²，而-NO²与仲胺能够反应生成亚硝胺结构的杂质。沃替西汀结构中包含哌嗪环，其中仲胺结构在化合物制备过程中或者在制剂制备、贮藏过程中可能会生成亚硝胺结构的杂质。但目前为止，关于控制沃替西汀药物组合物中亚硝胺杂质含量的相关文献，未见有报道。

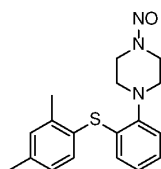
鉴于亚硝胺杂质的毒性，亟需一种能够将亚硝胺杂质含量控制在较低水平的沃替西汀药物组合物。

发明内容

本申请人在研究沃替西汀的药物组合物时，发现在沃替西汀原料药的制备工艺中会产生一种亚硝胺杂质，且沃替西汀的药物组合物在制备、贮藏过程中还发现该亚硝胺杂质含量会升高，这对于患者用药的安全性存在着隐患。因此，本发明提供了该亚硝胺杂质的结构及其在测定沃替西汀或沃替西汀药物组合物中的该杂质含量的方法。并提供了一种药物组合物，其亚硝胺杂质含量较低，具有较高的安全性，还提供了该药物组合物的制备方法及应用。

本发明通过以下几个方面的技术方案实现了本发明：

在本发明的第一方面中，提供了一种药物组合物，包含沃替西汀或其药学上可接受的盐和碱性辅料，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于20ppm，所述亚硝胺杂质的结构式如式SJ003-139所示：



SJ003-139。

在本发明的一些实施方式中，所述碱性辅料为磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸三钾、磷酸氢二钾、磷酸钙、碳酸钙、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，优选碳酸钠。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物还包含具有苯酚结构的抗氧化剂二丁基羟甲基苯或丁基羟基茴香醚，优选二丁基羟基甲基苯。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于19ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于18ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于17ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于16ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于15ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于14ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于13ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于12ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于11ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于10ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于9ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于8ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于7ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于6.7ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于6ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于5ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于4ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于3ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物的亚硝胺杂质含量不大于2ppm。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物还包含以下两种或两种以上药学上可接受的辅料：稀释剂、崩解剂、助流剂、润滑剂，其中所述稀释剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、聚乙二醇、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、无水乳糖中的一种或两种，优选甘露醇或微晶纤维素中的一种或两种，更优甘露醇；

所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠中的至少两种，优选交联聚维酮和交联羧甲纤维素钠；

所述助流剂选自滑石粉、凝胶二氧化硅、硅酸镁中的至少两种，优选滑石粉和凝胶二氧化硅；

所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉中的至少一种，优选硬脂酸镁；

任选地，所述药物组合物还包含矫味剂和掩味剂中的至少一种，其中所述矫味剂选自L-薄荷脑、纽甜、谷氨酸钠、糖精中的至少一种，优选L-薄荷脑或纽甜；所述掩味剂选自甲基丙烯酸胺烷酯共聚物、聚丙烯酸树脂II、聚丙烯酸树脂III、聚醋酸乙烯酞酸酯中的至少一种，优选甲基丙烯酸胺烷酯共聚物。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物包含：沃替西汀或其药学上可接受的盐 10~20%；碱性辅料 0.2~5%；抗氧化剂 0.02~0.1%；稀释剂 30~85%；崩解剂 1.5~15%；助流剂 1.0~12%；润滑剂 0.25~5%；掩味剂 1~25%。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物包含沃替西汀或其药学上可接受的盐 10~20%；无水碳酸钠 0.2~5%；二丁基羟基甲苯 0.02~0.1%；甘露醇 30~85%；交联聚维酮 1~5%；交联羧甲纤维素钠 0.5~8%；滑石粉 1~10%；凝胶二氧化硅 0.1~1.0%；硬脂酸镁 0.25~5%；甲基丙烯酸胺烷酯共聚物 1~25%，其中，所述药学上可接受的盐为盐酸盐、氢溴酸盐或半氢溴酸盐。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物为口服固体制剂，优选片剂或颗粒剂。

在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物为口崩片。

在本发明的第二方面中，提供了上述第一个方面所述的药物组合物在制备抗抑郁药物和治疗认知损伤药物中的用途。

本发明的优点在于：

本申请人发现由于在制备沃替西汀的过程中不可避免地使用到水，而水中含有亚硝酸盐，因此沃替西汀可与水中的亚硝酸盐会发生反应产生亚硝胺杂质SJ003-139。而且在制备沃替西汀的药物组合物过程中，有些药用辅料（比如无水乳糖、微晶纤维素和羟丙纤维素）也含有 $-\text{NO}^2$ ，包含这些辅料的沃替西汀的药物组合物在制备、贮藏的过程中沃替西汀和 $-\text{NO}^2$ 会发生反应，并产生亚硝胺杂质SJ003-139。本申请人发现沃替西汀药物组合物中加入碱性辅料（如无水碳酸钠）或抗氧化剂能抑制活性成分沃替西汀转化成亚硝胺杂质SJ003-139，同时加入碱性辅料和抗氧化剂抑制活性成分沃替西汀转化成亚硝胺杂质SJ003-139的效果更佳，这对于患者来说，药物基因毒杂质降低，有利于保障用药安全。

本发明中的片剂为了改善口感或者增加用药的顺应性，可任选地添加一种或多种选自L-薄荷脑、纽甜、谷氨酸钠或糖精的矫味剂。

具体实施方式

以下通过具体实施方式，对本发明的上述内容做进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明的限制。

本发明中稀释剂的例子包括购自Roquette Freres公司的甘露醇100SD；购自Microcellulose Weissenborn GmbH + Co. KG的微晶纤维素，型号为PH102，或112；

本发明崩解剂的例子包括重庆斯泰克瑞登梅尔材料技术有限公司的交联聚维酮XL-10；

本发明的助流剂的例子包括Grace GmbH公司的凝胶二氧化硅244FP；

本发明的润滑剂的例子包括北京凤礼公司的硬脂酸镁。

本发明中抗氧化剂“BHT”为二丁基羟基甲苯的缩写。

本发明中检测SJ003-139杂质时，除了需测定片剂的初始杂质含量外，其余是在按市售包装或拟市售包装放置实验的天数后再测定SJ003-139杂质含量。

ppm: parts per million, 百万分之一，1ppm即为一百万分之一。

所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均可为通过正规渠道购买得到的市售产品。

实施例1 亚硝胺杂质SJ003-139的制备

向反应瓶中加入2g 沃替西汀和10ml 乙醇，搅拌下加入1.7g浓盐酸，降温至30℃以下；

滴入10ml NaNO²溶液（浓度为0.5g/ml）；TLC监控反应完毕，降温析出固体，过滤，真空干燥，得到目标物1.5g。

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

实施例2 沃替西汀半氢溴酸盐的制备

向反应瓶中加入10g沃替西汀和100ml乙酸乙酯，搅拌下加入2.82g 氢溴酸（48%.wt），抽滤，真空干燥，得沃替西汀半氢溴酸盐10.80g。

液质联用分析条件：

仪器： Shimadzu LC-20ADXR LC with Sciex API 4000 QTrap 或等同，Agilent Poroshell 120 EC C18, 3.0 mm ×100 mm, 2.7μm;

色谱参数：流速: 0.5 mL/min ；柱温: 35°C；样品室温度:25°C；进样量:5μL；稀释剂: 乙腈: 水 =60:40 (V/V)；流动相 A:乙酸铵缓冲液；流动相 B:乙腈
梯度洗脱程序：

时间 （分钟）	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	60	40
5	15	85
10	15	85
11	60	40
15	60	40

质谱工作参数：

	参数
极性	正向
雾化器气体 (psi)	45
加热气体(psi)	50
气帘气(psi)	30
离子化温度 (°C)	450
喷雾电压 (V)	5000

MRM channels:多反应监测模式参数

名称	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	Dwell (ms)	去簇电位 DP (V)	射入电压 EP	碰撞电压 CE	碰撞室射出电压
----	-----------	-----------	------------	-------------	---------	---------	---------

					(V)	(V)	CXP (V)
SJ003-139	328.3	298.2	100	60	10	16	15

配制本实施例制备得到的沃替西汀半氢溴酸盐浓度为 2mg/ml 的样品，经用上述液质联用分析条件检测，本实施例制备得到的沃替西汀半氢溴酸盐中 SJ003-139 含量为 0.23ppm。

实施例3 沃替西汀氢溴酸盐的制备

向反应瓶中加入10.0g 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪，加入100ml 乙酸乙酯，升温至60℃后加入5.65g 氢溴酸水溶液（48%.wt），逐渐析出大量固体，降温至0-10℃，抽滤，真空干燥，得沃替西汀氢溴酸盐白色固体 12.30g。

经液质联用检测沃替西汀氢溴酸盐中的SJ003-139含量为0.25ppm，液质联用检测条件同实施例2。

实施例4 沃替西汀盐酸盐的制备

向反应瓶中加入10.0g 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪，加入80ml 乙酸乙酯，升温至60℃后滴入3.40g 浓盐酸，滴毕后逐渐析出大量固体，降温至0-10℃，抽滤，真空干燥，得沃替西汀盐酸盐白色固体10.30g。

经液质联用检测沃替西汀盐酸盐中的SJ003-139含量0.28ppm，液质联用检测条件同实施例2。

实施例5

片剂的制备方法：

- 1、内颗粒制备：将掩味剂和抗氧化剂溶于无水乙醇中，在搅拌下加入主药和助流剂，流化床制粒、干燥，过筛，混合得到内颗粒；
- 2、片剂的制备：将稀释剂、崩解剂和碱性辅料混合，得到混合物 I，将混合物 I、润滑剂和步骤 1 得到的内颗粒混合得到混合物 II，将混合物 II 过筛整粒，压片，即得片剂。

表 1 沃替西汀半氢溴酸盐片剂处方对碱性辅料和抗氧化剂的考察

处方号		1号（mg/片）	2号（mg/片）	3号（mg/片）	4号（mg/片）	5号（mg/片）
成分						
主药	沃替西汀半氢溴酸盐	22.72	22.72	22.72	22.72	22.72
掩味剂	甲基丙烯酸胺 烷酯共聚物	9.3	9.3	9.3	9.3	9.3
助流剂	滑石粉	5.394	5.394	5.394	5.394	5.394
	凝胶二氧化硅	1.76	1.76	1.76	1.76	1.76
抗氧化剂	BHT	-	0.04	0.04	-	-
	维生素 C	-	-	-	-	0.04
碱性辅料	无水碳酸钠	1.86	-	1.86	-	-
稀释剂	甘露醇	119.456	121.276	119.416	121.316	121.276
崩解剂	交联聚维酮	8.89	8.89	8.89	8.89	8.89
	交联羧甲纤维素钠	12.22	12.22	12.22	12.22	12.22
润滑剂	硬脂酸镁	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
合计		186	186	186	186	186

表 1 中提供了分别含无水碳酸钠、BHT、维生素 C、无水碳酸钠和 BHT、不含无水碳酸钠和 BHT 的沃替西汀半氢溴酸盐片剂处方；表 1 中沃替西汀半氢溴酸盐重量以沃替西汀计算为 20mg/片，对表 1 各处方初始片剂及在 60℃下放置 10 天后进行检测，杂质 SJ003-139 含量如表 2 所示，

表 2 1 号~5 号片剂杂质含量

处方号	抗氧化剂和碱性辅料含量	杂质 SJ003-139 含量（ppm）	60℃，10 天（ppm）
1 号	1%无水碳酸钠	0.36	2.5
2 号	0.02%BHT	0.435	7.1
3 号	0.02%BHT+1%无水碳酸钠	0.273	1.6

4 号	-	2.5	11.57
5 号	0.02%维生素 C	2.37	8.1

表格中“-”表示不含抗氧化剂和碱性辅料。

由表 2 可以看出，3 号处方同时含有 BHT 和无水碳酸钠，杂质 SJ003-139 含量最低，为 0.273ppm；从 2 号和 4 号处方杂质含量可以看出，加抗氧化剂 BHT 能够很好的抑制或降低杂质含量，不加 BHT 的情况下，60℃下放置 10 天的杂质含量，高于加 BHT；从 2 号和 5 号处方杂质含量可以看出，BHT 作为抗氧剂，杂质含量明显小于维生素 C 作为抗氧剂的处方，说明片剂中用 BHT 作为抗氧剂比维生素 C 作为抗氧剂的抑制杂质生成量的效果要好；从 1 号和 4 号处方可以看出，仅仅加 1%的无水碳酸钠杂质含量明显比不加抗氧化剂和无水碳酸钠的含量要低。

将 5 批 3 号片剂在 25℃/40RH(40%相对湿度)条件下按拟市售包装长期放置 32 个月，检测其 SJ003-139 含量为 1.5~1.9ppm。将原研未拆封 Brintellix 片剂（生产日期：2020.12）放置 32 个月，检测 SJ003-139 含量为 9.21ppm。原研 Brintellix 片剂中不含无水碳酸钠和 BHT，这也证明了加抗氧化剂和碱性辅料后能够抑制 SJ003-139 的生成。

表 2 的结论说明了作为碱性辅料的无水碳酸钠和作为抗氧剂的 BHT 分别能够抑制片剂中杂质的生成，片剂中同时加了无水碳酸钠和 BHT 相较于只加其中一种，其抑制亚硝胺杂质生成的效果更佳。

实施例6

表3 沃替西汀氢溴酸盐片剂

处方号 成分	6 号（mg/片）	7 号（mg/片）	8 号（mg/片）	9 号（mg/片）
沃替西汀氢溴酸盐	25.42	25.42	25.42	25.42
甘露醇	66.12	67.86	66.084	67.90
微晶纤维素	67.88	67.88	67.88	67.88
凝胶二氧化硅	3.56	3.56	3.56	3.56
交联羧甲纤维素钠	11.36	11.36	11.36	11.36
硬脂酸镁	1.88	1.88	1.88	1.88
无水碳酸钠	1.78	-	1.78	-
BHT	-	0.0356	0.0356	-

合计	178	178	178	178
----	-----	-----	-----	-----

表 3 中提供了分别含无水碳酸钠、BHT、无水碳酸钠和 BHT、不含无水碳酸钠和 BHT 的沃替西汀氢溴酸盐片剂组分；表 3 中沃替西汀氢溴酸盐重量以沃替西汀计算为 20mg/片，片剂的制备参考实施例 1 沃替西汀半氢溴酸盐片剂的制备方法。

表 4 6 号~9 号片剂处方初始杂质含量

处方号	抗氧化剂和碱性辅料含量	杂质 SJ003-139 含量 (ppm)
6 号	1%无水碳酸钠	0.988
7 号	0.02%BHT	1.267
8 号	0.02%BHT+1%无水碳酸钠	0.644
9 号	-	25.711

6 号~9 号片剂分别在 60℃下放置 10 天，其中，6 号~8 号片剂杂质 SJ003-139 含量均不超过 6.7ppm，而 9 号片剂在 60℃下放置 10 天后杂质 SJ003-139 含量为 32.577ppm。

表 4 中四种片剂杂质 SJ003-139 的含量说明了作为碱性辅料的无水碳酸钠和作为抗氧化剂的 BHT 分别能够很好地抑制沃替西汀氢溴酸盐片剂中杂质 SJ003-139 的生成。

实施例7

表5 沃替西汀盐酸盐片剂处方

成分 \ 处方号	10 号 (mg/片)	11 号 (mg/片)	12 号 (mg/片)	13 号 (mg/片)
沃替西汀盐酸盐	22.45	22.45	22.45	22.45
甲基丙烯酸胺烷酯共聚物	9.09	9.09	9.09	9.09
滑石粉	5.17	5.17	5.17	5.17
甘露醇	114.15	115.97	114.11	116.01
交联聚维酮	7.04	7.04	7.04	7.04
交联羧甲纤维素钠	14.08	14.08	14.08	14.08
硬脂酸镁	4.4	4.4	4.4	4.4
凝胶二氧化硅	1.76	1.76	1.76	1.76
无水碳酸钠	1.86	-	1.86	-

BHT	-	0.04	0.04	-
合计	180	180	180	180

表 5 中提供了分别含无水碳酸钠、BHT、无水碳酸钠和 BHT、不含无水碳酸钠和 BHT 的沃替西汀盐酸盐片剂处方；表 5 中沃替西汀盐酸盐重量以沃替西汀计算为 20mg/片，片剂的制备参考实施例 1 沃替西汀半氢溴酸盐片剂的制备方法。

10 号~13 号片剂杂质 SJ003-139 初始含量分别为 1.210ppm、1.531ppm、0.933ppm 和 25.711ppm，其中在 60℃下放置 10 天后，10 号~12 号片剂杂质 SJ003-139 含量均不超过 6.7ppm，13 号片剂杂质 SJ003-139 含量为 34.731ppm。实施例 6 主药是沃替西汀氢溴酸盐，比实施例 5 中的沃替西汀氢溴酸半盐片剂杂质含量相对较高，本实施例的主药是沃替西汀盐酸盐，杂质 SJ003-139 含量相较于沃替西汀氢溴酸和沃替西汀半氢溴酸盐片剂含量要高。

实施例8

表6 主药为沃替西汀半氢溴酸盐，碱性辅料为磷酸钙的处方

成分 \ 处方号	14 号 (mg/片)	15 号 (mg/片)
沃替西汀半氢溴酸盐	22.72	22.72
甲基丙烯酸胺烷酯共聚物	9.3	9.3
滑石粉	5.394	5.394
凝胶二氧化硅	1.76	1.76
BHT	-	0.04
磷酸钙	9.3	9.3
甘露醇	112.016	111.976
交联聚维酮	8.89	8.89
交联羧甲纤维素钠	12.22	12.22
硬脂酸镁	4.4	4.4
合计	186	186

经检测，上表6中14号和15号处方片剂中SJ003-139杂质初始含量分别为0.198ppm和0.11ppm，而60℃下放置10天后的杂质SJ003-139含量分别为3.1ppm和2.7ppm。

实施例9

表7 主药为沃替西汀半氢溴酸盐，碱性辅料为乙酸钠的处方

成分 处方号	16号（mg/片）	17号（mg/片）	18号(mg/片)
沃替西汀半氢溴酸盐	22.72	22.72	22.72
甲基丙烯酸胺烷酯共聚物	9.3	9.3	9.3
滑石粉	5.394	5.394	5.394
凝胶二氧化硅	1.76	1.76	1.76
BHT	-	0.186	0.186
乙酸钠	0.372	-	0.372
甘露醇	120.944	121.13	120.758
交联聚维酮	8.89	8.89	8.89
交联羧甲纤维素钠	12.22	12.22	12.22
硬脂酸镁	4.4	4.4	4.4
合计	186	186	186

经检测，上表7中16号、17号和18号处方片剂中SJ003-139杂质初始含量分别为0.683ppm、0.664ppm和0.439ppm，而60℃下放置10天后的杂质SJ003-139含量均小于6.7ppm。表1的2号处方与表7的17号处方区别在于两者BHT含量不同，17号处方中BHT含量是2号处方中BHT含量的4~5倍，但BHT含量的升高并没有使杂质SJ003-139含量降低，反而有升高趋势，说明抗氧化剂含量并不是越高越好。

对比例1：考察上市Brintellix片剂中加入BHT和碳酸钠后杂质的含量

表8 沃替西汀氢溴酸盐片剂

成分	对比例 1-1（mg/片）	对比例 1-2（mg/片）	对比例 1-3（mg/片）	对比例 1-4(mg/片)
沃替西汀氢溴酸盐	12.71	12.71	12.71	12.71
甘露醇	61.29	62.49	60.99	62.79
微晶纤维素	61	61	61	61
羟丙纤维素	3	3	3	3
羧甲淀粉钠	7.5	7.5	7.5	7.5

硬脂酸镁	3	3	3	3
无水碳酸钠	1.5	-	1.5	-
BHT	-	0.3	0.3	-
合计	150	150	150	150

表 8 中对比例 1-1, 对比例 1-2, 对比例 1-3 为已上市的 Brintellix 片剂处方, 再加入无水碳酸钠或/和 BHT 制备得到的片剂, 与对比例 1-4, 即原研处方进行对比。检测初始片剂的杂质含量, 其中对比例 1-1 中杂质 SJ003-139 含量为 1.22ppm; 对比例 1-2 中杂质 SJ003-139 含量为 1.18ppm; 对比例 1-3 中杂质 SJ003-139 含量为 1.15ppm; 对比例 1-4 中的杂质 SJ003-139 含量 4.0ppm。通过制备原研上市处方, 不加碱性辅料和/或抗氧化剂, 其杂质 SJ003-139 含量高于加入碱性辅料和/或抗氧化剂的处方, 说明碱性辅料和/或抗氧化剂能够很好地降低片剂中亚硝酸胺杂质含量。

对比例 2

表 9 沃替西汀氢溴酸盐与含亚硝酸根离子的辅料做成的片剂处方

片剂成分名	对比例 2-1 (mg/片)	对比例 2-2 (mg/片)	对比例 2-3 (mg/片)	对比例 2-4(mg/片)
沃替西汀氢溴酸盐	25.42	25.42	25.42	25.42
微晶纤维素 PH102	70.96	72.384	70.60	72.74
羟丙纤维素	7.12	7.12	7.12	7.12
无水乳糖	72.72	72.72	72.72	72.72
无水碳酸钠	1.78	-	1.78	-
BHT	-	0.356	0.356	-
合计	178	178	178	178

上表中对比例 2-1 中杂质 SJ003-139 含量为 1.25ppm; 对比例 2-2 中杂质 SJ003-139 含量为 1.20ppm; 对比例 2-3 中杂质 SJ003-139 含量为 1.16ppm; 对比例 2-4 中杂质 SJ003-139 含量为 4.5ppm, 将对比例 2-4 中的沃替西汀氢溴酸盐替换为沃替西汀盐酸盐制备得到的片剂, 经检测, 杂质 SJ003-139 含量为 6.74ppm。

表 9 中的无水乳糖、微晶纤维素和羟丙纤维素是文献 Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. Wu, et al. AAPS PharmSciTech, 2011, 12(4), 1248-1263 中报道的含有亚硝酸根的常用辅料, 而原研 Brintellix

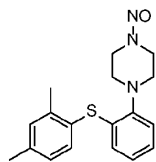
片剂中就含有微晶纤维素和羟丙纤维素，这两种辅料容易生成亚硝胺杂质。表 9 中四种片剂 SJ003-139 含量的检测结果说明了无水碳酸钠和 BHT 均能抑制这三种辅料中亚硝酸根与沃替西汀反应生成亚硝胺杂质。

等同方案和范围

上面已经描述了本发明的一些非限制性优选实施方案。本领域技术人员，可以在不背离权利要求书界定的本发明实质范围的情况下对该描述作出多种不同改变和修饰。这些改变和修饰也应视为本发明保护的范围。

权 利 要 求 书

1、一种药物组合物，其特征在于，包含沃替西汀或其药学上可接受的盐和碱性辅料，所述药物组合物的亚硝酸胺杂质含量不大于20ppm，所述亚硝酸胺杂质的结构式如式SJ003-139所示：



SJ003-139。

2、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述碱性辅料为磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸三钾、磷酸氢二钾、磷酸钙、碳酸钙、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，优选碳酸钠。

3、根据权利要求1或2所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包含具有苯酚结构的抗氧化剂二丁基羟基甲苯或丁基羟基茴香醚，优选二丁基羟基甲苯。

4、根据权利要求1~3任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的亚硝酸胺杂质含量不大于19ppm，不大于18ppm，不大于17ppm，不大于16ppm，不大于15ppm，不大于14ppm，不大于13ppm，不大于12ppm，不大于11ppm，不大于10ppm，不大于9ppm，不大于8ppm，不大于7ppm，不大于6.7ppm，不大于6ppm，不大于5ppm，不大于4ppm，不大于3ppm，或不大于2ppm。

5、根据权利要求4所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的亚硝酸胺杂质含量不大于6.7ppm，不大于6ppm，不大于5ppm，不大于4ppm，不大于3ppm，或不大于2ppm。

6、根据权利要求1~5任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包含以下两种或两种以上药学上可接受的辅料：稀释剂、崩解剂、助流剂、润滑剂，其中

所述稀释剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、聚乙二醇、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、无水乳糖中的一种或两种，优选甘露醇或微晶纤维素中的一种或两种，更优甘露醇；

所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠中的至少两种，优选交联聚维酮和交联羧甲纤维素钠；

所述助流剂选自滑石粉、凝胶二氧化硅、硅酸镁中的至少两种，优选滑石粉和凝胶二氧化硅；

所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉中的至少一种，优选硬脂酸镁；

任选地，所述药物组合物还包含矫味剂和掩味剂中的至少一种，其中所述矫味剂选自L-

薄荷脑、纽甜、谷氨酸钠、糖精中的至少一种，优选L-薄荷脑或纽甜；所述掩味剂选自甲基丙烯酸胺烷酯共聚物、聚丙烯酸树脂II、聚丙烯酸树脂III、聚醋酸乙烯酞酸酯中的至少一种，优选甲基丙烯酸胺烷酯共聚物。

7、根据权利要求1~6任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含：

沃替西汀或其药学上可接受的盐 10~20%；

碱性辅料 0.2~5%；

抗氧化剂 0.02~0.1%；

稀释剂 30~85%；

崩解剂 1.5~15%；

助流剂 1.0~12%；

润滑剂 0.25~5%；

掩味剂 1~25%。

8、根据权利要求1~6任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物包含

沃替西汀或其药学上可接受的盐 10~20%；

无水碳酸钠 0.2~5%；

二丁基羟基甲苯 0.02~0.1%；

甘露醇 30~85%；

交联聚维酮 1~5%；

交联羧甲纤维素钠 0.5~8%；

滑石粉 1~10%；

凝胶二氧化硅 0.1~1.0%；

硬脂酸镁 0.25~5%；

甲基丙烯酸胺烷酯共聚物 1~25%；

其中，所述药学上可接受的盐为盐酸盐、氢溴酸盐或半氢溴酸盐。

9、根据权利要求1~8任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为口服固体制剂，优选片剂或颗粒剂，更优选口崩片。

10、权利要求1~9所述的药物组合物在制备抗抑郁药物和治疗认知损伤药物中的用途。