

权利要求书

1. 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。
2. 如权利要求 1 所述的口腔分散制剂，其为片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、干混悬剂、溶液剂，优选地所述片剂为口崩片或分散片，更优选地为口崩片。
3. 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。
4. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂，其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；优选地，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；任选地，所述掩味辅料中包含碱性辅料；任选地，所述包衣颗粒中包含抗粘剂。
5. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂，其中所述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；优选地，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；任选地，所述掩味辅料中包含碱性辅料。
6. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂，其中所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与碱性辅料混合，优选与磷酸三钠、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。
7. 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；任选地，所述掩味包衣辅料中包含碱性辅料；任选地，所述掩味包衣辅料中包含抗粘剂。
8. 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；任选地，所述掩味辅料中包含碱性辅料。

9. 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；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、或葡甲胺中的至少一种。

10. 如权利要求 4 或 5 所述的口腔分散掩味制剂、权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒、或权利要求 8 所述的掩味固体分散体，其中所述甲基丙烯酸共聚物类为聚丙烯酸树脂，优选地聚丙烯酸树脂为聚丙烯酸树脂 II 或聚丙烯酸树脂 IV。

11. 如权利要求 4 所述的口腔分散掩味制剂或权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒，其中所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐被所述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；任选地，所形成的固体分散体进一步与碱性辅料混合。

12. 如权利要求 5 所述的口腔分散掩味制剂或权利要求 8 所述的固体分散体，其中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；任选地，所形成的包衣颗粒进一步与碱性辅料混合。

13. 如权利要求 4 所述的口腔分散掩味制剂或权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒，其中所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐被所述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。

14. 如权利要求 5 所述的口腔分散掩味制剂或权利要求 8 所述的固体分散体，其中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。

15. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂、权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒、权利要求 8 所述的掩味固体分散体、或权利要求 9 所述的掩味组合物，其中所述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，优选地 1:0.3-1:3，更优选地 1:0.5-1:1.5；其中所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐与所述药物可接受的碱性辅料的重量比 1:0.01-1:1.1，优选地 1:0.03-1:1。

16. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂、权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒、权利要求 8 所述的掩味固体分散体、或权利要求 9 所述的掩味组合物, 其为晶态或非晶态物质。

17. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂、权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒、权利要求 8 所述的掩味固体分散体、权利要求 9 所述的掩味组合物、或权利要求 15 所述的口腔分散掩味制剂, 其还包含填充剂、矫味剂、释放调节剂、增塑剂、抗粘剂、和/或崩解剂; 优选地, 该抗粘剂为滑石粉, 占所述掩味包衣颗粒总重量的 5%-25%, 例如 10%-20%; 所述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%; 优选地所述矫味剂为纽甜, 其占所述口腔分散掩味制剂总重量的 0.05%-0.5%, 优选地 0.1%-0.3%。

18. 如权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂、权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒、权利要求 8 所述的掩味固体分散体、或权利要求 9 所述的掩味组合物, 其为或被制备为片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、干混悬剂、溶液剂, 优选地所述片剂为口崩片或分散片, 更优选地为口崩片。

19. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔分散制剂、权利要求 3 所述的口腔分散掩味制剂、权利要求 7 所述的掩味包衣颗粒、权利要求 8 所述的掩味固体分散体、或权利要求 9 所述的掩味组合物, 其中所述氢溴酸沃替西汀半盐或一盐为无定型物或晶体。

20. 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, 优选地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, 优选地所述片剂为口崩片或分散片, 更优选地为口崩片。

21. 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, 优选地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, 优选地所述片剂为口崩片或分散片, 更优选地为口崩片。

22. 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; 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; 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半盐或一盐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半盐或一盐; 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/或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; 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半盐或一盐制备为制剂。

23. 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; 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; 优选地, 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; 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; 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。

24. 如权利要求 22 或 23 所述的方法, 其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; 优选地, 所述甲基丙烯酸共聚物类为聚丙烯酸树脂; 更优选地聚丙烯酸树脂为聚丙烯酸树脂 II 或聚丙烯酸树脂 IV。

25. 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; 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、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;

(3) 任选地, 将所述掩味组合物制备为制剂。

26. 如权利要求 22-25 中任一项所述的方法, 其中所述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, 优选地 1:0.3-1:3, 更优选地 1:0.5-1:1.5; 其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, 优选地 1:0.01-1:1.

27. 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, 优选地 1:0.3-1:2, 更优选地 1:0.5-1:1.5; 优选地, 具有图 20 所示的特征峰。

28. 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一盐与聚丙烯酸树脂 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; 优选地, 具有图 22 所示的特征峰。

29. 如权利要求 27 或 28 所述的固体分散体, 其中使用 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 $^\circ$ 。

30. 如权利要求 27 或 28 所述的固体分散体, 其中使用 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 $^\circ$ 。

31. 如权利要求 27 或 28 所述的固体分散体, 其还包含 PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000 中的至少一种; 优选地, 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。

32. 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、掩味组合物在制备抗抑郁药物中的用途。

33. 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, 其用于治疗抑郁症或制备抗抑郁药物。

34. 治疗抑郁症的方法, 其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。