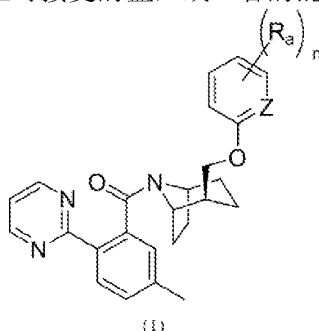


权利要求书

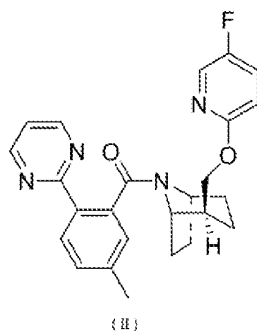
1、一种固体药物制剂，其特征在于，所述固体药物制剂包含活性成分，该活性成分为式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐，或二者的混合物；



其中 R_n 为氢、氟、氯、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基；Z 为 N 或 CR_0 ； R_0 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基；n 为 0、1 或 2；

并且所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 50\mu m$ 。

2、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，式（I）所示的化合物为式（II）化合物：



3、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，所述活性成分的含量为 1%–15%，更佳地为 4%–10%，更佳地为 9.5%–10%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

4、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，所述固体药物制剂还包括粘合剂，所述粘合剂选自羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚维酮、海藻酸钠、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种，所述粘合剂的含量为 0.5%–10%，更佳地为 1.5%–3%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

5、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，所述固体药物制剂还包括填充剂，所述填充剂选自微晶纤维素、乳糖、纤维素乳糖复合物、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙中的一种或多种，所述填充剂的含量为 60% 至 90%，更佳地为 73% 至 85%，更佳地为 73%–82.5%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

6、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，所述固体药物制剂还包括崩解剂，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素-K4M、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的一种或多种，所述崩解剂的含量为 5%–15%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

7、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，所述固体药物制剂还包括润滑剂，所述润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸富马酸钠中的一种或多种，所述润滑剂的含量为 0.1%–1%，更佳地为 0.4%–0.5%，更佳地为 0.48%–0.5%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

8、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，所述固体药物制剂为片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、滴丸剂或膜剂，优选为片剂。

9、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，包含以固体药物制剂的总干燥重量计的下述组分：

a) 活性成分：((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮，或其药学上可接受的盐，或二者的混合物；所述活性成分的含量为 1%–15%，更佳地为 4%–10%，更佳地为 9.5%–10%；

b) 填充剂，选自微晶纤维素、乳糖、纤维素乳糖复合物、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙中的一种或多种，所述填充剂的含量为 60%–90%，更佳地为 73%–85%，更佳地为 73%–82.5%；

c) 粘合剂，选自羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚维酮、海藻酸钠、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种，所述粘合剂的含量为 0.5%–10%，更佳地为 1.5%–3%；

d) 崩解剂，选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素-K4M、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的一种或多种，所述崩解剂的含量为 5%–15%；和

e) 润滑剂，选自硬脂酸镁、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸富马酸钠中的一种或多种，所述润滑剂的含量为 0.1%–1%，更佳地为 0.4%–0.5%，更佳地为 0.48%–0.5%；

其中所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 35\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} \leq 30\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} \leq 10\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 20\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$ ，或为 $D_{90} = 10\mu\text{m} \sim 20\mu\text{m}$ 。

10、如权利要求 1 所述的固体药物制剂，其特征在于，包含以固体药物制剂的总干燥重量计的下述组分：

a) 活性成分：((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐，或二者的混合物；所述活性成分的含量为 4%–10%；

- b) 微晶纤维素, 含量为 24%–27.5%;
- c) 乳糖, 含量为 48.5%–56.5%;
- d) 羟丙甲纤维素-E5, 含量为 1.5%–3%;
- e) 交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M, 含量为 5%–15%; 和
- f) 硬脂酸镁, 含量为 0.4%–0.5%;

其中所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 35\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} \leq 30\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} \leq 10\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 20\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 10\mu\text{m} \sim 20\mu\text{m}$ 。

11、如权利要求 1 所述的固体药物制剂, 其特征在于, 包含以固体药物制剂的总干燥重量计的下述组分:

a) 活性成分: ((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐, 或二者的混合物; 所述活性成分的含量为 9.5%–10%;

- b) 微晶纤维素, 含量为 24%–27.5%;
- c) 乳糖, 含量为 48.5%–56.5%;
- d) 羟丙甲纤维素-E5, 含量为 1.5%–3%;
- e) 交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M, 含量为 5%–15%; 和
- f) 硬脂酸镁, 含量为 0.48%–0.5%;

其中所述活性成分的粒径为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 30\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 20\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 10\mu\text{m} \sim 20\mu\text{m}$, 所述固体制剂为片剂。

12、一种片剂的制备方法, 所述方法包括下述步骤:

- (a) 将活性成分颗粒、填充剂、粘合剂和第一崩解剂混合后湿法制粒;
- (b) 将步骤 (a) 所得产物干燥;
- (c) 将步骤 (b) 所得产物、第二崩解剂和润滑剂干混合; 和
- (d) 将步骤 (c) 所得产物压制成片;

其中活性成分为((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐, 或二者的混合物;

活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 50\mu\text{m}$ 。

13、如权利要求 12 所述的制备方法, 其特征在于, 按照步骤 (c) 所得混合物的总干燥重量计, 活性成分的含量为 4%–10%。

14、如权利要求 12 所述的制备方法, 其特征在于, 按照步骤 (c) 所得混合物的总干燥重量计, 填充剂的含量为 73%–82.5%。

15、如权利要求12所述的制备方法，其特征在于，按照步骤（c）所得混合物的总干燥重量计，粘合剂的含量为1.5%–3%。

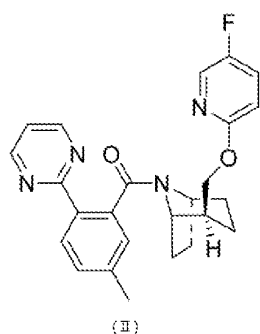
16、如权利要求12所述的制备方法，其特征在于，按照步骤（a）中所有组分的干燥重量计，第一崩解剂的含量为2%–10%，更佳地为5%–6%；按照步骤（c）中所有组分的总干燥重量计，第二崩解剂的含量为5%–10%。

17、如权利要求12所述的制备方法，其特征在于，按照步骤（c）中所有组分的总干燥重量计，润滑剂的含量为0.1%–1%，更佳地为0.4%–0.5%，更佳地为0.48%–0.5%。

18、如权利要求12所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括：

（e）将步骤（d）所得产物进行包衣。

19、一种单位剂型，其特征在于，以所述单位剂型的总重量计，所述单位剂型包含：约10mg、约20mg或约40mg的活性成分，该活性成分为式（II）化合物；



约25mg至约150mg的微晶纤维素；

约50mg至约300mg的乳糖；

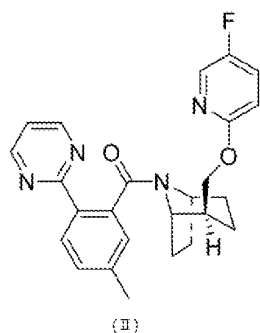
约1mg至约15mg的羟丙甲纤维素；

约10mg至约50mg交联羧甲基纤维素钠；和

约0.5mg至约3mg的硬脂酸镁，

其中所述活性成分的粒径为D90=1 μ m~20 μ m。

20、一种单位剂型，其特征在于，以所述单位剂型的总重量计，所述单位剂型包含：8mg至12mg的活性成分，该活性成分为式（II）化合物；



20mg至30mg的微晶纤维素；

46mg至56mg的乳糖；

2mg至4mg的羟丙甲纤维素；

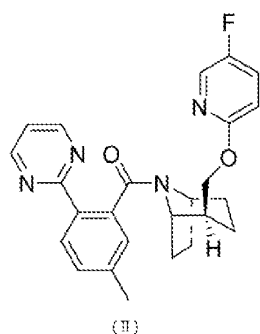
5mg至15mg交联羧甲基纤维素钠；和

0.3mg至0.7mg的硬脂酸镁，

其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

21、一种单位剂型，其特征在于，以所述单位剂型的总重量计，所述单位剂型包含：

18mg至22mg的活性成分，该活性成分为式（II）化合物；



46mg至56mg的微晶纤维素；

97mg至107mg的乳糖；

5mg至7mg的羟丙甲纤维素；

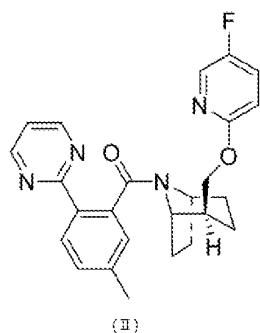
15mg至25mg交联羧甲基纤维素钠；和

0.8mg至1.2mg的硬脂酸镁，

其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

22、一种单位剂型，其特征在于，以所述单位剂型的总重量计，所述单位剂型包含：

38mg至42mg的活性成分，该活性成分为式（II）化合物；



97mg至107mg的微晶纤维素；

199mg至209mg的乳糖；

11mg至13mg的羟丙甲纤维素；

35mg至45mg交联羧甲基纤维素钠；和

1.8mg至2.2mg的硬脂酸镁，

其中所述活性成分的粒径为D90=1 μ m~20 μ m。

23、根据权利要求2所述的固体药物制剂或根据权利要求19~22任意一项所述的单位剂型，其特征在于，作为活性成分的式（II）化合物以结晶形式A或结晶形式B存在。

24、根据权利要求19~22任意一项所述的单位剂型，其特征在于，所述单位剂型为片剂或胶囊。

25、根据权利要求1~11任意一项所述固体药物制剂或权利要求19~22任意一项所述的单位剂型在制备治疗与食欲素有关疾病的药物中的应用。

26、根据权利要求25所述的应用，其中所述与食欲素有关疾病包括失眠、慢性阻塞性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、嗜睡、焦虑、强迫、恐慌、尼古丁依赖或饮食混乱障碍。