(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2021 年 9 月 16 日 (16.09.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/180196 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/495 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/080384

(22) 国际申请日: 2021 年 3 月 12 日 (12.03.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010175561.0 2020年3月13日 (13.03.2020) CN
202010633150.1 2020年7月2日 (02.07.2020) CN
202010675258.7 2020年7月14日 (14.07.2020) CN

(71) 申请人: 东莞市东阳光仿制药研发有限公司 (**DONGGUAN HEC GENERIC DRUG R&D CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省东莞市长安镇长安振安中路368号7号楼101室, Guangdong 523871 (CN)。 广东东阳光药业有限公司 (**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省东莞市松山湖北部工业园, Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 严霞 (**YAN, Xia**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 郭彬彬 (**GUO, Binbin**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 宋平 (**SONG, Ping**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 涂柳晓 (**TU, Liuxiao**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 赵步文 (**ZHAO, Buwen**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 游劲松 (**YOU, Jinsong**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 黄芳芳 (**HUANG, Fangfang**); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** COMPOSITION OF PIPERAZINE-BASED DRUGS

(54) 发明名称: 一种哌嗪基类药物的组合物

(57) **Abstract:** A composition of piperazine-based drugs and a preparation method. The piperazine-based drugs are vothiaxetine or a salt thereof. The composition includes an active ingredient and a wetting agent and is a ready-to-use liquid injection.

(57) 摘要: 一种哌嗪基类药物的组合物及制备方法，该哌嗪基类药物为伏硫西汀或其盐，组合物包含活性成分和润湿剂，为即用型液体注射剂。

WO 2021/180196 A1

一种哌嗪基类药物的组合物

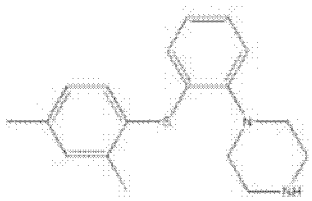
技术领域

本发明涉及医药制剂领域，具体涉及一种哌嗪基类药物的组合物及其制备方法。

背景技术

抑郁症又称抑郁障碍，以显著而持久的心境低落为主要临床特征，是心境障碍的主要类型。临床可见心境低落，自卑抑郁，甚至悲观厌世，有自杀企图或行为。多数病例有反复发作的倾向，每次发作大多数可以缓解，部分可有残留症状或转为慢性。在全世界，受某种形式的抑郁影响的人数占全部妇女的 25%，全部男性的 10%，以及全部青少年的 5%。抑郁症的病因尚不清楚，目前，抗抑郁药已成为抑郁病人的首选治疗手段，临床上以选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）为主，应用最为广泛。

伏硫西汀(英文名 **vortioxetine**)，化学名为 1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪基，化学结构式如下：



。

伏硫西汀是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI），其治疗抑郁症效果与度洛西汀相似，且优于文拉法辛和阿戈美拉汀，加之安全性良好，肝、肾损伤患者人群也适用，效果优于维拉佐酮，在有效性和安全性方面优于传统的 SSRI。目前伏硫西汀只有不同规格的经口服给药的氢溴酸伏硫西汀片剂上市，该剂型血药浓度维持时间短，需要每日给药（每天一次），由于需要频繁给药，增加了患者的不顺应性，且由于患者本身情绪波动及其他症状的影响，造成自行服药困难，常常导致治疗失败。

当前并没有伏硫西汀及其盐的长效注射剂上市，现有技术中缺乏对伏硫西汀及其盐的非肠道给药制剂的研究。

发明内容

发明概述

本发明第一方面提供了一种伏硫西汀注射剂，该制剂中活性成分的浓度较高、粒径可控，可在有限的注射体积内，获得较高的给药剂量，并通过控制粒径分布等，达到长效释药的作用，该制剂在注射后，在至少 2 周的时间期间持续释放伏硫西汀，给不宜口服给药的特殊人群带来新的用药选择，并且可两周或者

更长时间给药一次，增加了患者的顺应性。根据本领域技术人员公知，注射剂中加入的辅料种类越多，引入的风险越大，而本发明提供的伏硫西汀注射剂，处方简单，只需要加入较少种类的辅料，可降低辅料带来的风险。本发明提供的伏硫西汀注射剂可为即用型注射剂，可直接使用，避免复溶时操作失误引入的污染和安全风险。本发明提供的注射剂储存稳定性好，加速条件下放置 6 个月仍然稳定。

本发明第二方面提供了一种所述伏硫西汀注射剂的制备方法，该方法简单易行，稳定性好，安全性高，适于工业化生产。

本发明第三方面提供了所述伏硫西汀注射剂在制备用于治疗重度抑郁症药物中的用途。

术语定义

本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术等等)，以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

术语“包含”或“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

本发明中，“任选地”或 “任选的”表示可以有也可以没有，如“任选地包含助悬剂”表示：可以包含助悬剂，或者不包含助悬剂。

在本发明的上下文中，无论是否使用“大约”或“约”等字眼，所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现10%以下的差异或者本领域人员认为的合理的差异，如1%、2%、3%、4%或5%的差异。

术语“D[4,3]”是指采用Malvern Mastersizer 2000激光粒度测定仪测定得到的体积加权平均值。

术语“Dv10”是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到10%时所对应的粒径，术语“Dv50” 是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到50%时所对应的粒径，术语“Dv90” 是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到90%时所对应的粒径，术语“Dv99” 是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到99%时所对应的粒径。

LC/MS/MS指液质联用。

“持续释放”是指采用LC/MS/MS分析仪器检测样品，根据其检测限，能检测到伏硫西汀的血药浓度。

TPGS是指聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯， RH40是指聚氧乙烯氢化（40）蓖麻油。

浓度“ mg/mL”指毫克/毫升，为重量/体积，所述体积为混悬液体积。所述注射剂中各组分的浓度范围，按照组分的重量与注射剂总体积的比计算。

μm指微米， μL指微升，L指升，mm指毫米，mL指毫升，nm指纳米，ng指纳克，kg指千克，min指分钟，d指天数，Hz指赫兹，g指克，qs.指加至，mbar指毫巴，V指伏特，℃指摄氏度。

发明详述

基于现有技术的不足，本发明经过深入考察和研究，提供了含伏硫西汀药物的注射剂，该制剂可为可以直接使用的混悬液，采取肌肉注射或者皮下注射方式，相对于口服伏硫西汀片剂，发明优势包括：

(1)该混悬液中伏硫西汀以溶解度低的难溶性颗粒存在，注射后能够缓慢持续释放药物，可明显降低给药次数，避免峰谷波动，从而提高患者的治疗依从性和安全性；

(2)本制剂载药量较高，可获得至少 2 周或更长时间的持续释放；

(3)该混悬液中伏硫西汀粒度较小，且分布均匀，具有良好的可注射性，有利于提高其生物利用度。

本发明提供的伏硫西汀注射剂，具有良好的稳定性，利于储藏和运输。

本发明提供一种伏硫西汀注射剂，活性成分为伏硫西汀或其盐，按照伏硫西汀的重量与注射剂总体积的比计算，活性成分的浓度范围为 50.0mg/mL -400.0mg/mL（W/V），所述伏硫西汀注射剂进一步包括润湿剂。

在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 100.0mg/mL -300.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 50.0mg/mL -100.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 50.0mg/mL -200.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 50.0mg/mL -300.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 100.0mg/mL -200.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 100.0mg/mL -400.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 200.0mg/mL -300.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 200.0mg/mL -400.0mg/mL；在一些实施方式中，所述活性成分的浓度范围为 300.0mg/mL -400.0mg/mL。在一些实施例中，所述活性成分的浓度为 100.0mg/mL，200.0mg/mL，或者 300.0mg/mL。

在一些实施方式中，所述活性成分为伏硫西汀。在一些实施方式中，所述活性成分为伏硫西汀氢溴酸盐。

在一些实施方式中，所述伏硫西汀注射剂，活性成分为伏硫西汀游离碱，所述注射剂为即用型混悬液。在一些实施例中，所述伏硫西汀即用型混悬液经肌肉注射或者皮下注射。

所述润湿剂，可包括选自泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、吐温-20、吐温-60、吐温-80、聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯 TPGS、聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40、蓖麻油聚烃氧酯 EL35 和 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中的至少一种。

在一些实施方式中，所述润湿剂，包括选自泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338 和泊洛沙姆 407 中的至少一种。按照润湿剂的重量与注射剂总体积的比计算，所述润湿剂的浓度范围为 5.0mg/mL -80.0mg/mL（W/V）。在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 10.0mg/mL -80.0mg/mL。在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 20.0mg/mL -60.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 20.0mg/mL -30.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 20.0mg/mL -40.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 20.0mg/mL -50.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 30.0mg/mL -40.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 30.0mg/mL -50.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 30.0mg/mL -60.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 40.0mg/mL -50.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 40.0mg/mL -60.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 50.0mg/mL -60.0mg/mL。在一些实施例中，所述润湿剂的浓度为 20.0mg/mL，30.0mg/mL， 40.0mg/mL，50.0mg/mL，或者 60.0mg/mL。

在一些实施方式中，所述润湿剂，包括选自吐温-20、吐温-60 和吐温-80 中的至少一种。按照润湿剂的重量与注射剂总体积的比计算，所述润湿剂的浓度范围为 2.0mg/mL -20.0mg/mL（W/V）。在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 5.0mg/mL -10.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 2.0mg/mL -5.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 2.0mg/mL -10.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 2.0mg/mL -15.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 5.0mg/mL -15.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 5.0mg/mL -20.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 10.0mg/mL -15.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 10.0mg/mL -20.0mg/mL；在一些实施方式中，所述润湿剂的浓度范围为 15.0mg/mL -20.0mg/mL。

本发明所述伏硫西汀注射剂，还可以包括助悬剂。

在一些实施方式中，所述伏硫西汀注射剂，包括活性成分和润湿剂，所述活性成分为伏硫西汀或其盐，按照伏硫西汀的重量与注射剂总体积的比计算，活性成分的浓度范围为 50.0mg/mL -400.0mg/mL（W/V）；任选地包含助悬剂。

在一些实施方式中，所述助悬剂包含选自羧甲基纤维素钠、果胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、阿拉伯胶和聚乙二醇中的至少一种。在一些实施例中，所述助悬剂为羧甲基纤维素钠。

在一些实施方式中，所述助悬剂包括羧甲基纤维素钠；所述羧甲基纤维素钠包括选自羧甲基纤维素钠 7L2P，羧甲基纤维素钠 7MF，羧甲基纤维素钠 7LF 和羧甲基纤维素钠 HF 中的至少一种。在一些实施例中，所述助悬剂为羧甲基纤维素钠 7L2P；在一些实施例中，所述助悬剂为羧甲基纤维素钠 7MF。

在一些实施方式中，所述助悬剂包括选自聚维酮 K12，聚维酮 K17，聚维酮 K25，聚维酮 K30，聚维酮 K90，羟丙基纤维素，聚乙二醇 300，聚乙二醇 400，聚乙二醇 3350 和聚乙二醇 4000 中的至少一种。在一些实施例中，所述助悬剂为聚维酮 K12；在一些实施例中，所述助悬剂为聚维酮 K30；在一些实施例中，所述助悬剂为羟丙基纤维素；在一些实施例中，所述助悬剂为聚乙二醇 4000。

在一些实施方式中，所述助悬剂包括选自羧甲基纤维素钠 7L2P，羧甲基纤维素钠 7MF，羧甲基纤维素钠 7LF，羧甲基纤维素钠 HF，聚维酮 K12，聚维酮 K17，聚维酮 K25，聚维酮 K30，聚维酮 K90，羟丙基纤维素，聚乙二醇 300，聚乙二醇 400，聚乙二醇 3350 和聚乙二醇 4000 中的至少一种；按照助悬剂的重量与注射剂总体积的比计算，所述助悬剂的浓度为 0 -30.0mg/mL。

所述助悬剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 0 -30.0mg/mL。在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 1.0mg/mL-30.0mg/mL。在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 0 -5.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 0 -10.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 0 -20.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 1.0mg/mL -20.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 5.0mg/mL -10.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 5.0mg/mL -20.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 5.0mg/mL -30.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 10.0mg/mL -20.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 10.0mg/mL -30.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 20.0mg/mL -30.0mg/mL。在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 2.0mg/mL，4.0mg/mL，或者 10.0mg/mL。

本发明所述伏硫西汀注射剂，还可以包括渗透压调节剂。

在一些实施方式中，所述渗透压调节剂选自包括氯化钠，葡萄糖，甘露醇和山梨醇的至少一种。在一些实施例中，所述渗透压调节剂为氯化钠。

所述渗透压调节剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 1.0 mg/mL -30.0mg/mL。在一些实施方式中，所述渗透压调节剂的浓度为 1.0mg/mL-20.0mg/mL。在一些实施例中，所述渗透压调节剂的浓度为 1.0mg/mL -5.0mg/mL；在一些实施例中，所述助悬剂的浓度为 1.0mg/mL -10.0mg/mL；在一些实施例中，所述渗透压调节剂的浓度为 3.0mg/mL -6.0mg/mL。

在一些实施方式中，所述伏硫西汀注射剂，包括活性成分和润湿剂，所述活性成分为伏硫西汀或其盐，按照伏硫西汀的重量与注射剂总体积的比计算，活性成分的浓度范围为 50.0mg/mL -400.0mg/mL（W/V）；任选地包含渗透压调节剂。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀或其盐，浓度范围为 50.0mg/mL-400.0mg/mL（W/V），和

(b) 润湿剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度范围为 10.0mg/mL -80.0mg/mL（W/V）。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 活性成分伏硫西汀，浓度范围为 100.0mg/mL-300.0mg/mL，和

(b) 润湿剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度范围为 20.0mg/mL -60.0mg/mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度范围为 100.0mg/mL-300.0mg/mL，和

(b) 泊洛沙姆 338，浓度范围为 20.0mg/mL -60.0mg/mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度范围为 100.0mg/mL-300.0mg/mL，

(b) 泊洛沙姆 338，浓度范围为 20.0mg/mL -60.0mg/mL，和

(c) 氯化钠。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度范围为 100.0mg/mL-300.0mg/mL，

(b) 泊洛沙姆 338，浓度范围为 20.0mg/mL -60.0mg/mL，

(c) 氯化钠，和

(d) 纯化水。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL，和

(b) 泊洛沙姆 338，浓度为 20.0mg/mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 300.0mg/mL，和

(b) 泊洛沙姆 338，浓度为 50.0mg/mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度范围为 100.0mg/mL-300.0mg/mL，和

(b) 吐温-80，浓度范围为 2.0mg/mL -20.0mg/mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 润湿剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 助悬剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 0 -20.0mg/ mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 润湿剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 助悬剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 0 -20.0mg/ mL；任选地包含

(d) 渗透压调节剂。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 泊洛沙姆 188，或者泊洛沙姆 338，或者泊洛沙姆 407，浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 羧甲基纤维素钠 7L2P，或者羧甲基纤维素钠 7MF，浓度为 0 -20.0mg/ mL。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 泊洛沙姆 188，或者泊洛沙姆 338，或者泊洛沙姆 407，浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 羧甲基纤维素钠 7L2P 或者羧甲基纤维素钠 7MF，浓度为 0 -20.0mg/ mL；任选地包含

(c) 氯化钠。

在一些实施方式中，一种伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 伏硫西汀，浓度为 300.0mg/mL；

(b) 泊洛沙姆 188，或者泊洛沙姆 338，或者泊洛沙姆 407，浓度为 50.0mg/mL；和/或

(c) 羧甲基纤维素钠 7L2P 或者羧甲基纤维素钠 7MF，浓度为 10.0mg/mL。

本发明所述的伏硫西汀注射剂，其中所述的活性成分的 D[4,3]范围为 0.05 微米-20.0 微米，或者 0.1 微米-10.0 微米，或者 1.0 微米-10.0 微米，或者 0.5 微米-15 微米，或者 0.1 微米-1.0 微米，或者 10.0 微米-15.0 微米，或者 15.0 微米-20.0 微米。在一些实施方式中，其中所述的活性成分的 D[4,3]范围为 1.0 微米-10.0 微米。

本发明所述的伏硫西汀注射剂，其在注射后，在至少 2 周的时间期间持续释放伏硫西汀。

本发明所述的伏硫西汀注射剂，为混悬液形式，存在于混悬液中的伏硫西汀的 D[4,3]范围为 0.05 微米 - 20.0 微米，所述制剂在至少 2 周的时间，多达 4 周的时间或者更长时间例如多达 6 周的时间期间持续释放伏硫西汀。

本发明所述的伏硫西汀注射剂，为混悬液形式，存在于混悬液中的伏硫西汀的浓度范围为 50.0mg/mL - 400.0mg/mL，所述制剂在至少 2 周的时间，多达 4 周的时间或者更长时间例如多达 6 周的时间期间持续释放伏硫西汀。

另一方面，本发明提供一种制备上述任一伏硫西汀注射剂的方法。一种制备所述伏硫西汀注射剂的方法，包括下列步骤：

(1) 将润湿剂和/或其他辅料加入水中，完全溶解，再加入活性成分，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

(2) 研磨(1)所得伏硫西汀混悬液。

在一些实施例中，一种制备伏硫西汀注射剂的方法，包括下列步骤：

(1) 将泊洛沙姆 338 加入水中，完全溶解，再加入伏硫西汀，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

(2) 研磨(1)所得伏硫西汀混悬液。

本发明还提供了前述的伏硫西汀注射剂在制备用于治疗重度抑郁症药物中的用途。

一种伏硫西汀注射剂在制备用于治疗重度抑郁症药物中的用途，所述药物可经肌肉内注射或者皮下注射。

附图说明

图1描述在大鼠体中注射本发明实施例4制剂（实施例4中的01-06号处方）后，伏硫西汀的平均血浆浓度与时间关系的图。

图 2 描述在大鼠体中注射本发明实施例 5 制剂（实施例 5 中的 01-05、07、08 号处方）后，伏硫西汀的平均血浆浓度与时间关系的图。

图 3 描述在大鼠体中注射本发明实施例 6 制剂（实施例 6 中的 01-04 号处方）后，伏硫西汀的平均血浆浓度与时间关系的图。

图 4 描述在大鼠体中注射本发明实施例 7 制剂（实施例 7 中的 01-03 号处方）后，伏硫西汀的平均血浆浓度与时间关系的图。

图 5 描述在大鼠体中注射本发明实施例 8 制剂（实施例 8 中的 01-03 号处方）后，伏硫西汀的平均血浆浓度与时间关系的图。

具体实施方式

实施例 1：不同润湿剂伏硫西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量				
	01	02	03	04	05
伏硫西汀游离碱	30.0g	30.0g	30.0g	9.0g	9.0g

泊洛沙姆 188（润湿剂）	2.0g	N/A	N/A	N/A	N/A
泊洛沙姆 338（润湿剂）	N/A	2.0g	N/A	N/A	N/A
泊洛沙姆 407（润湿剂）	N/A	N/A	2.0g	N/A	N/A
TPGS（润湿剂）	N/A	N/A	N/A	0.6g	N/A
RH40（润湿剂）	N/A	N/A	N/A	N/A	0.6g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.5g	0.5g	0.5g	0.15g	0.15g
纯化水（溶剂）	qs.100mL	qs.100mL	qs.100mL	qs.30mL	qs.30mL

组分	用量				
	06	07	08	09	10
伏硫西汀游离碱	9.0g	9.0g	9.0g	9.0g	9.0g
EL35（润湿剂）	0.6g	N/A	N/A	N/A	N/A
HS15（润湿剂）	N/A	0.6g	N/A	N/A	N/A
卵磷脂（润湿剂）	N/A	N/A	0.6g	N/A	N/A
吐温 20（润湿剂）	N/A	N/A	N/A	0.15g	N/A
吐温 80（润湿剂）	N/A	N/A	N/A	N/A	0.15g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g
纯化水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL

备注：01、02、03、04、05、06、07、08、09 和 10 例混悬液中仅润湿剂的种类不同，其中，01-08 例浓度均为 20mg/mL，09-10 例浓度为 5 mg/mL，伏硫西汀游离碱为 300mg/mL，氯化钠浓度为 5mg/mL。

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、TPGS、RH40、EL35、HS15、卵磷脂、吐温 20、吐温 80 和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量纯化水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、Zeta 电位和黏度，考察稳定性和可注射性。

实验结果：08 样品加入伏硫西汀游离碱后变粘稠，并且一段时间后明显分层，故不适合进行下一步研究。其余样品见表 1-1 和表 1-2。

表 1-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品	粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
	Dv10	Dv50	Dv4,3	Dv90	Dv99		
01	1.103	3.090	3.479	6.397	9.694	8.10	6.37
02	0.923	2.454	2.851	5.339	8.508	8.09	7.04
03	0.706	1.642	1.968	3.708	6.142	8.05	7.01
04	0.455	0.966	1.229	2.384	4.257	8.08	16.69
05	0.470	1.004	1.265	2.444	4.277	8.13	3.98
06	0.464	0.990	1.225	2.332	3.932	8.11	4.11
07	0.436	0.952	1.156	2.185	3.513	8.06	3.86
09	0.869	2.374	3.073	5.822	12.365	7.88	3.75
10	0.823	2.143	2.650	4.945	9.075	7.96	3.83

根据实验结果可知，不同润湿剂种类制备的浓度为 300mg/mL 的伏硫西汀混悬液，均可获得 D[4,3] 在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 1-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品	显微结果	Zeta 电位（mV）
01	颗粒分散，无聚集现象	17.8±0.404
02	颗粒分散，无聚集现象	13.5±0.200
03	颗粒分散，无聚集现象	12.4±0.153
04	颗粒分散，无聚集现象	16.4±0.208
05	颗粒分散，无聚集现象	22.1±0.624
06	颗粒分散，无聚集现象	16.7±0.473
07	颗粒分散，无聚集现象	21.2±0.603
09	颗粒分散，无聚集现象	30.3±0.702
10	颗粒分散，无聚集现象	23.9±0.611

根据实验结果可知，不同润湿剂种类制备的浓度为300mg/mL的伏硫西汀混悬液，颗粒分散，无聚集现象，电位均在30mV以内，显示该混悬液较为稳定。

实施例2：不同浓度伏硫西汀长效注射剂制备

处方表：

组分	用量				
	01	02	03	04	05
伏硫西汀游离碱	2.0g	3.0g	6.0g	9.0g	45.0g
泊洛沙姆338（润湿剂）	2.0g	0.6g	0.6g	0.6g	2.0g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.5g	0.15g	N/A	0.15g	0.5g
纯化水（溶剂）	qs.100mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.100mL
备注：01、02、03、04和05例中伏硫西汀游离碱浓度分别为20mg/mL、100mg/mL、200mg/mL、300mg/mL和450mg/mL。					

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆338和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量纯化水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测pH、粒度分布、Zeta电位和黏度，考察稳定性和可注射性。

实验结果：01样品颗粒分布不均一，05样品D[4,3]较大，故不适合进行下一步研究。其余样品结果见表2-1和表2-2。

表2-1 混悬液粒径、pH和黏度数据

样品	粒度分布（单位：μm）	pH	黏度

	Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		(mPa·s)
02	0.705	2.083	2.872	5.982	13.259	7.86	2.21
03	0.716	1.872	2.482	4.847	10.864	7.40	2.51
04	0.896	2.362	2.768	5.205	8.367	8.23	5.41

根据实验结果可知，02、03 和 04 样品均可获得 D[4,3]在 1.0-10 微米之间的混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 2-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品	显微结果	Zeta 电位（mV）
02	颗粒分散，无聚集现象	12.6±0.058
03	颗粒分散，无聚集现象	17.6±0.265
04	颗粒分散，无聚集现象	12.9±0.321

根据实验结果可知，02、03 和 04 批样品样品颗粒均分散均匀，无聚集现象，电位均在 30mV 以内，显示该混悬液较为稳定。

实施例 3：不同泊洛沙姆 338 用量伏硫西汀长效注射剂制备

处方表：

组分	用量						
	01	02	03	04	05	06	07
伏硫西汀	3.0	30.0g	30.0g	9.0g	9.0g	30.0g	9.0g
泊洛沙姆 338（润湿剂）	0.075g	2.0g	3.0g	1.2g	1.5g	6.0g	3.0g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.15g	0.5g	0.5g	0.15g	0.15g	0.5g	0.15g
纯化水（溶剂）	qs. 30mL	qs. 100mL	qs. 100mL	qs. 30mL	qs. 30mL	qs. 100mL	qs. 30mL

备注：01、02、03、04、05、06 和 07 样品中泊洛沙姆 338 浓度分别为 2.5mg/mL、20mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL 和 100 mg/mL；01 例伏硫西汀游离碱为 100 mg/mL，其余均为 300 mg/mL；氯化钠均为 5mg/mL。

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 338 和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量纯化水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、Zeta 电位和黏度，并在加速条件（40℃，RH75%）和长期条件（25℃，RH60%）下放置，考察稳定性和可注射性。

实验结果：01 批采用泊洛沙姆 338 浓度为 2.5mg/mL 时，研磨后有大量 API 析出，无法获得稳定的混悬液；07 批采用泊洛沙姆 338 浓度为 100mg/mL 时，研磨前基本无流动性，较粘稠，不具备可注射性，这两个处方不满足要求，不进行下一步研究。其余处方见表 3-1 和表 3-2。

表 3-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品		粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
		Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		
02	0 天	0.896	2.362	2.768	5.205	8.367	8.26	5.41
	加速 1 月	0.904	2.407	2.819	5.318	8.514	7.93	6.30
	加速 3 月	0.964	2.454	2.874	5.370	8.674	7.92	5.92
	加速 6 月	0.923	2.418	2.902	5.561	9.442	8.04	6.35
	长期 9 月	0.907	2.465	2.844	5.320	8.371	8.04	5.84
	长期 12 月	0.952	2.482	2.902	4.994	8.723	7.89	5.88
03	0 天	1.032	3.076	3.596	6.872	11.008	8.10	8.28
	加速 1 月	0.994	3.040	3.585	6.927	11.183	7.86	8.47
	加速 3 月	1.134	3.221	3.793	7.255	11.877	7.86	8.20
	加速 6 月	1.045	3.131	3.740	7.302	12.051	7.90	8.76
	长期 9 月	1.030	3.115	3.618	6.884	11.126	8.03	8.38
	长期 12 月	1.074	3.152	3.703	7.079	11.759	7.94	8.16

04	0 天	1.198	4.121	5.512	10.480	24.773	8.18	—
	加速 1 月	1.450	4.516	5.805	10.981	24.693	7.90	15.26
	加速 3 月	1.261	4.300	5.287	10.734	18.697	7.73	16.37
	加速 6 月	1.196	4.201	6.847	11.271	81.256	7.83	15.26
05	0 天	0.984	2.806	3.790	6.531	19.717	8.14	12.5
	加速 1 月	1.105	2.946	3.470	6.536	10.933	7.80	11.41
	加速 3 月	1.057	2.829	3.403	6.534	11.098	7.76	12.18
	加速 6 月	0.965	2.759	3.420	6.653	12.109	7.85	11.56
06	0 天	1.691	7.054	11.574	24.033	88.245	8.23	25.27
	加速 1 月	1.750	7.401	13.600	26.358	123.190	7.97	24.90
	加速 3 月	1.821	7.463	12.339	26.113	91.197	7.94	20.45
	加速 6 月	1.740	7.493	12.958	27.953	96.796	8.00	25.46
	长期 9 月	1.715	7.077	12.600	25.566	100.596	8.12	22.51
	长期 12 月	1.782	7.388	13.273	26.803	106.700	7.94	19.76

根据实验结果可知，02、03 和 06 样品在加速 0、1、3、6 个月和长期 9、12 个月均可获得 D[4,3]在 0.5-15 微米之间的混悬液，04 和 05 样品在加速 0、1、3、6 个月均可获得 D[4,3]在 1.0-10 微米之间的混悬液，02、03、04、05 和 06 样品的 pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射剂要求，可注射性良好。

表 3-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品		显微结果	Zeta 电位（mV）
02	0 天	颗粒分散，无聚集现象	12.9±0.321
	加速 1 月	颗粒分散，无聚集现象	12.5±0.320
	加速 3 月	颗粒分散，无聚集现象	14.0±0.306
	加速 6 月	颗粒分散，无聚集现象	12.0±0.436
	长期 9 月	颗粒分散，无聚集现象	9.77±0.330
	长期 12 月	颗粒分散，无聚集现象	13.1±0.141

03	0 天	颗粒分散，无聚集现象	11.7±0.350
	加速 1 月	颗粒分散，无聚集现象	13.4±0.470
	加速 3 月	颗粒分散，无聚集现象	13.7±0.361
	加速 6 月	颗粒分散，无聚集现象	12.2±0.666
	长期 9 月	颗粒分散，无聚集现象	9.39±0.085
	长期 12 月	颗粒分散，无聚集现象	12.0±0.071
04	0 天	颗粒分散，无聚集现象	15.2±0.320
	加速 1 个月	颗粒分散，无聚集现象	12.9±0.400
	加速 3 个月	颗粒分散，无聚集现象	11.4±0.306
	加速 6 个月	颗粒分散，无聚集现象	9.41±0.288
05	0 天	颗粒分散，无聚集现象	17.0±0.503
	加速 1 月	颗粒分散，无聚集现象	11.2±0.250
	加速 3 月	颗粒分散，无聚集现象	12.3±0.252
	加速 6 月	颗粒分散，无聚集现象	10.9±0.265
06	0 天	颗粒分散，无聚集现象	9.32±0.420
	加速 1 月	颗粒分散，无聚集现象	13.5±0.400
	加速 3 月	颗粒分散，无聚集现象	12.0±0.231
	加速 6 月	颗粒分散，无聚集现象	9.47±0.135
	长期 9 月	颗粒分散，无聚集现象	8.75±0.140
	长期 12 月	颗粒分散，无聚集现象	9.1±0.445

结果显示，02-06 样品颗粒分散，无聚集现象，电位均在 30mV 以内，显示该混悬液稳定性好。

实施例 4：不同种类润湿剂制备的伏硫西汀混悬液在大鼠体内的药物动力学研究

处方表：

组分	用量					
	01	02	03	04	05	06
伏硫西汀游离碱	9.0g	9.0g	9.0g	9.0g	9.0g	0.05g
泊洛沙姆 188（润湿剂）	0.6g	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
泊洛沙姆 338（润湿剂）	N/A	0.6g	N/A	N/A	N/A	N/A
泊洛沙姆 407（润湿剂）	N/A	N/A	0.6g	N/A	N/A	N/A
EL35（润湿剂）	N/A	N/A	N/A	0.6g	N/A	N/A

HS15（润湿剂）	N/A	N/A	N/A	N/A	0.6g	N/A
氯化钠（渗透压调节剂）	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	7.5g
注射用水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.50mL

备注：01、02、03、04 和 05 例混悬液中仅润湿剂的种类不同，其浓度均为 20mg/mL，伏硫西汀游离碱为 300mg/mL，氯化钠浓度为 5mg/mL；06 例为伏硫西汀溶液，浓度为 1mg/mL。

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、EL35、HS15 和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量注射用水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、Zeta 电位和黏度，考察稳定性和可注射性；进行体内药动学试验评价其缓释效果。

实验结果见表 4-1 至表 4-4。

表 4-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品	粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
	Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		
01	0.772	2.094	2.928	5.949	14.319	7.80	1.18
02	0.757	2.175	2.855	5.763	12.174	7.77	1.47
03	0.769	2.286	3.319	6.356	15.540	7.73	1.37
04	0.827	2.336	2.976	6.108	10.432	7.89	1.07
05	0.768	2.036	2.620	5.294	9.694	7.87	1.16

根据实验结果可知，不同润湿剂种类制备的浓度为 300mg/mL 的伏硫西汀混悬液，均可获得 D[4,3] 在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 4-2 混悬液显微结果和 Zeta 电位数据

样品	性状/显微结果	Zeta 电位（mV）
01	颗粒分散，无聚集现象	19.4±0.173

02	颗粒分散，无聚集现象	13.7±0.346
03	颗粒分散，无聚集现象	12.4±0.306
04	颗粒分散，无聚集现象	11.8±0.173
05	颗粒分散，无聚集现象	14.0±0.252

根据实验结果可知，不同润湿剂种类制备的浓度为300mg/mL的伏硫西汀混悬液，颗粒分散，无聚集现象，电位均在30mV以内，显示该混悬液较为稳定。

表4-3 混悬液含量及有关物质

样品	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
02	102.4	—	—
03	103.6	—	—
04	103.8	0.05	0.05
05	104.7	0.05	0.05

选择实施例4中不同处方样品，进行大鼠实验，实验如下：分析用的LC/MS/MS系统包括LC-30超高效液相色谱仪和Qtrap-5500离子肼质谱仪。定量分析在MRM模式下进行，MRM转换的参数如表A所示：

表 A

多反应检测扫描	299→150
碎裂电压	33 V
毛细管电压	4000 V
干燥器温度	350℃
雾化器	40 psi
干燥器流速	9 L/min

分析使用Waters Xbridge C18，2.1 × 50 mm，2.7 μM 柱，注入1 μL 样品。分析条件：流动相为 2mM甲酸铵+0.1%甲酸(A) 和 甲醇+2mM甲酸铵+0.1%甲酸 (B)。流速为 0.7 mL/min。流动相梯度如表 B 所示：

表 B

时间	流动相B的梯度
0.3min	20%
0.6min	95%
1.8min	95%

1.81min	20%
2.8min	stop

将各组别混悬液稀释至终浓度 100mg/mL 后对大鼠进行肌肉注射给药，其中混悬液的给药量是 30mg/kg，溶液剂的给药量是 1.3mg/kg。在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、5h、7h、24h、48h、72h、96h、120h、144h、168h 采集全血，分离血浆后冻存待测。并在 4℃条件下 12,000 转/分钟下离心 2 分钟。收集血浆，于-20℃或-70℃下保存直到进行 LC/MS/MS 分析。表 4-4 列出了实施例 4 中 5 个样品在大鼠体内的药代动力学数据。

表 4-4：化合物在大鼠体内的药代动力学数据

样品	给药剂量（mg/kg）	大鼠性别	暴露量AUC_{last} (h*ng/ml)	峰浓度 C_{max} (ng/ml)	半衰期 $T_{1/2}$(h)	达峰时间 T_{max}(h)
实施例4- 01	30	雄性	3590	36.7	71.8	6.33
实施例4 -02	30	雄性	8390	91.3	69.9	17.7
实施例4 -03	30	雄性	6380	86.5	72.4	24
实施例4 -04	30	雄性	4460	45.1	64.3	11.3
实施例4 -05	30	雄性	4390	48.3	52	20.7

结果显示，01-05 样品具有良好的药代动力学性质，与溶液剂相比体现出不同的缓释趋势。包括理想的达峰时间（Tmax）、半衰期（T1/2）和暴露量（AUClast），吸收及释放曲线与溶液剂相比较为平缓，T1/2 在 52-73h 之间，在 168h 伏硫西汀血药浓度基本可以维持在检测限以上。药时曲线见图 1。

实施例 5：不同类型助悬剂伏硫西汀混悬液在大鼠体内的药物动力学研究

处方表：

组分	用量			
	01	02	03	04
伏硫西汀游离碱	30.0g	30.0g	9.0g	9.0g
泊洛沙姆 188（润湿剂）	2.0g	2.0g	0.6g	0.6g
羧甲基纤维素钠 7L2P（助悬剂）	0.2g	N/A	N/A	N/A
羧甲基纤维素钠 7MF（助悬剂）	N/A	0.2g	N/A	N/A
聚维酮 K12（助悬剂）	N/A	N/A	0.06g	N/A
聚维酮 K30（助悬剂）	N/A	N/A	N/A	0.06g

氯化钠（渗透压调节剂）	0.5g	0.5g	0.15g	0.15g
纯化水（溶剂）	qs.100mL	qs.100mL	qs.30mL	qs.30mL

组分	用量			
	05	06	07	08
伏硫西汀游离碱	9.0g	9.0g	9.0g	0.05g
泊洛沙姆 188（润湿剂）	0.6g	0.6g	0.6g	N/A
聚乙二醇 4000（助悬剂）	0.06g	N/A	N/A	N/A
羟丙甲基纤维素（助悬剂）	N/A	0.06g	N/A	N/A
羟丙基纤维素（助悬剂）	N/A	N/A	0.06g	N/A
羟丙基 β-环糊精（增溶剂）	N/A	N/A	N/A	7.5g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.5g	0.5g	0.15g	N/A
注射用水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL

备注：01、02、03、04、05、06 和 07 例混悬液中仅助悬剂的种类不同，其浓度均为 2mg/mL，伏硫西汀游离碱为 300mg/mL，氯化钠浓度为 5mg/mL；08 例为伏硫西汀溶液，浓度为 1mg/mL。

混悬液制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 188、羧甲基纤维钠 7L2P/7MF、聚维酮 K12/K30、聚乙二醇 4000、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量纯化水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、Zeta 电位和黏度，考察稳定性（加速条件：40℃，RH75%）和可注射性。

溶液制备过程：

（1）称取处方量的伏硫西汀游离碱于 50mL 容量瓶中；

（2）称取处方量的羟丙基 β-环糊精于半处方量的注射用水中，搅拌充分溶解后转移至容量瓶中；

（3）超声 20min 后加水定容至刻度。

实验结果：06 样品研磨后气泡满杯，混悬液无流动性，不满足处方要求，故不进行下一步研究。其

余处方样品见表 5-1 至表 5-2。

表 5-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品		粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
		Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		
01	0 天	0.943	2.567	2.682	4.547	5.932	8.41	7.72
	加速 1 月	1.091	3.275	3.611	6.532	9.753	8.10	7.76
	加速 3 月	1.176	3.413	3.753	6.717	9.344	8.22	8.66
	长期 3 月	1.068	3.304	3.595	6.495	9.263	8.30	8.52
02	0 天	1.200	3.776	4.253	7.921	12.258	8.17	19.87
	加速 1 月	1.122	3.685	4.195	7.963	12.369	7.86	21.65
	加速 3 月	1.044	3.353	3.817	7.261	11.006	7.95	17.03
	长期 3 月	1.116	4.021	4.549	8.661	13.453	8.05	17.28
03	0 天	0.742	1.765	2.091	3.932	7.572	8.04	4.63
04	0 天	0.728	1.727	2.100	3.996	15.276	8.05	5.41
05	0 天	0.730	1.694	2.038	3.857	6.355	8.07	4.75
07	0 天	0.500	1.171	1.443	2.791	9.269	8.03	5.36

根据实验结果可知，不同助悬剂种类制备的伏硫西汀混悬液，均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 5-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品		显微结果	Zeta 电位（mV）
01	0 天	颗粒分散，无聚集现象	-18.0±0.379
	加速 1 月	颗粒分散，无聚集现象	-21.2±0.643
	加速 3 月	颗粒分散，无聚集现象	-22.9±0.500
	长期 3 月	颗粒分散，无聚集现象	-21.9±0.424
02	0 天	颗粒分散，无聚集现象	-39.0±0.611
	加速 1 月	颗粒分散，无聚集现象	-40.2±0.153
	加速 3 月	颗粒分散，无聚集现象	-51.4±1.556
	长期 3 月	颗粒分散，无聚集现象	-40.5±3.394
03	0 天	颗粒分散，无聚集现象	17.7±0.451

04	0 天	颗粒分散，无聚集现象	15.1±0.265
05	0 天	颗粒分散，无聚集现象	19.0±0.361
07	0 天	颗粒分散，无聚集现象	15.9±0.200

根据实验结果可知，不同润湿剂种类制备的浓度为 300mg/mL 的伏硫西汀混悬液，颗粒分散，无聚集现象，电位均在±50mV 以内，显示该混悬液较为稳定。

选择实施例 4-01 样品和实施例 5 中不同处方样品，进行大鼠实验，将各组别混悬液稀释至终浓度 100mg/mL 后对大鼠进行肌肉注射给药，其中混悬液的给药量是 30mg/kg，溶液剂的给药量是 1.3mg/kg。在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、5h、7h、24h、48h、72h、96h、120h、144h、168h 采集全血，分离血浆后冻存待测。并在 4℃条件下 12,000 转/分钟下离心 2 分钟。收集血浆，于-20℃或-70℃下保存直到进行 LC/MS/MS 分析（分析方法同实施例 4）。表 5-4 列出了实施例 2 中 5 个样品在大鼠体内的药代动力学数据。

表 5-4：化合物在大鼠体内的药代动力学数据

样品	给药剂量（mg/kg）	大鼠性别	暴露量AUC_{last} (h*ng/ml)	峰浓度 C_{max} (ng/ml)	半衰期 $T_{1/2}$(h)	达峰时间 T_{max}(h)
实施例4- 01	30	雄性	3590	36.7	71.8	6.33
实施例5 -01	30	雄性	2870	33.3	96.5	5.67
实施例5 -02	30	雄性	4750	70.8	46.2	12.7
实施例5 -03	30	雄性	5830	86.8	35.2	16.7
实施例5 -04	30	雄性	5180	73.9	40.2	32
实施例5 -05	30	雄性	2340	22.2	52	32
实施例5 -07	30	雄性	3930	32.2	44.2	26.3
实施例5 -08	1.3	雄性	253	51.9	2.88	0.333

结果显示，01-07 样品具有良好的药代动力学性质，与 08 的溶液剂相比体现出不同的缓释趋势。包括理想的达峰时间（Tmax）、半衰期（T1/2）和暴露量（AUClast），吸收及释放曲线与溶液剂相比较为平缓，T1/2 在 35-97h 之间，在 168h 伏硫西汀血药浓度基本可以维持在检测限以上。药时曲线见图 2。

实施例 6：不同浓度羧甲基纤维素钠 7L2P 制备的伏硫西汀混悬液在大鼠体内的药物动力学研究

处方表：

组分	用量			
	01	02	03	04

伏硫西汀游离碱	9.0g	9.0g	9.0g	9.0g
泊洛沙姆 188（润湿剂）	0.6g	0.6g	0.6g	0.6g
羧甲基纤维素钠 7L2P（助悬剂）	N/A	0.06g	0.12g	0.3g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g
注射用水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL

备注：01、02 和 03 例混悬液中仅羧甲基纤维素钠 7L2P 浓度不同，分别为 2、4 和 10mg/mL，伏硫西汀游离碱为 300mg/mL，氯化钠浓度为 5mg/mL。

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 188、羧甲基纤维钠 7L2P 和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量纯化水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、Zeta 电位和黏度，考察稳定性和可注射性；进行体内药动学试验评价其缓释效果。

实验结果：处方样品见表 6-1 至表 6-4。

表 6-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品	粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
	Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		
01	0.772	2.094	2.928	5.949	14.319	7.80	1.18
02	0.850	2.247	2.885	5.805	10.687	8.40	1.99
03	0.809	2.094	2.598	5.067	9.156	8.17	2.87
04	0.859	2.234	2.991	5.744	14.833	8.34	1.16

根据实验结果可知，不同浓度羧甲基纤维素钠 7L2P 制备的伏硫西汀混悬液，均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 6-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品	显微结果	Zeta 电位（mV）

02	颗粒分散，无聚集现象	-43.4±0.252
03	颗粒分散，无聚集现象	-48.6±0.300
04	颗粒分散，无聚集现象	-50.6±0.808

根据实验结果可知，不同浓度羧甲基纤维素钠 7L2P 制备的伏硫西汀混悬液，颗粒分散，无聚集现象，同时电位结果显示该混悬液稳定。

表 6-3 混悬液含量及有关物质

编号	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
02	104.7	0.04	0.04
03	107.6	0.06	0.06
04	107.2	0.23	0.23

选择实施例 6 中不同处方样品，进行大鼠实验，将各组别混悬液稀释至终浓度 100mg/mL 后对大鼠进行肌肉注射给药，给药剂量 30mg/kg。在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、5h、7h、24h、48h、72h、96h、120h、144h、168h 采集全血，分离血浆后冻存待测。并在 4℃条件下 12,000 转/分钟下离心 2 分钟。收集血浆，于-20℃或-70℃下保存直到进行 LC/MS/MS 分析（分析方法同实施例 4）。表 6-4 列出了实施例 6 中 4 个样品在大鼠体内的药代动力学数据。

表 6-4：化合物在大鼠体内的药代动力学数据

样品	给药剂量（mg/kg）	大鼠性别	暴露量AUC_{last} (h*ng/ml)	峰浓度 C_{max} (ng/ml)	半衰期 $T_{1/2}$(h)	达峰时间 T_{max}(h)
实施例6- 01	30	雄性	3590	36.7	71.8	6.33
实施例6 -02	30	雄性	2870	33.3	96.5	5.67
实施例6 -03	30	雄性	7280	99.2	39.2	12.7
实施例6 -04	30	雄性	11500	185	31.5	24

结果显示，4 mg/mL 和 10mg/mL 羧甲基纤维素钠 7L2P 助悬剂制备的混悬液，其暴露量和峰浓度均高于不采用助悬剂制备的混悬液，同时 2-10mg/mL 范围羧甲基纤维素钠 7L2P 制备的混悬液大鼠血药暴露量和峰浓度随羧甲基纤维素钠 7L2P 用量的增大而增大。药时曲线见图 3。

实施例 7：不同用量泊洛沙姆 338 制备的伏硫西汀混悬液在大鼠体内的药物动力学研究

处方表：

组分	用量		
	01	02	03
伏硫西汀游离碱	9.0g	9.0g	9.0g
泊洛沙姆 338（润湿剂）	0.3g	0.6g	1.2g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.15g	0.15g	0.15g
灭菌注射用水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL
备注：01、02 和 03 例混悬液中仅泊洛沙姆 338 的浓度不同，分别为 10、20 和 40mg/mL，伏硫西汀游离碱为 300mg/mL，氯化钠浓度为 5mg/mL。			

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 338 和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量灭菌注射用水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、渗透压、Zeta 电位和黏度，考察稳定性和可注射性；进行体内药动学试验评价其缓释效果。

实验结果：处方样品见表 7-1 至表 7-4。

表 7-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品	粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
	Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		
01	0.772	2.228	2.852	5.703	11.348	7.89	1.35
02	0.757	2.175	2.855	5.763	12.174	7.82	1.47
03	0.795	2.289	3.065	6.404	12.418	7.73	1.76

根据实验结果可知，不同泊洛沙姆 338 用量制备的伏硫西汀混悬液，均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 7-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品	显微结果	Zeta 电位（mV）

01	颗粒分散，无聚集现象	13.8±0.208
02	颗粒分散，无聚集现象	13.7±0.346
03	颗粒分散，无聚集现象	14.5±0.400

根据实验结果可知，不同泊洛沙姆 338 用量制备的伏硫西汀混悬液，颗粒分散，无聚集现象，电位均在 30mV 以内，显示该混悬液较为稳定。

表 7-3 混悬液含量及有关物质

编号	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
01	103.6	—	—
02	102.4	—	—
03	104.1	—	—

选择实施例 7 中不同处方样品，进行大鼠实验，将各组别混悬液稀释至终浓度 100mg/mL 后对大鼠进行肌肉注射给药，给药剂量 30mg/kg。在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、5h、7h、24h、48h、72h、96h、120h、144h、168h 采集全血，分离血浆后冻存待测。并在 4℃条件下 12,000 转/分钟下离心 2 分钟。收集血浆，于-20℃或-70℃下保存直到进行 LC/MS/MS 分析（分析方法同实施例 4）。表 7-4 列出了实施例 7 中 3 个样品在大鼠体内的药代动力学数据。

表 7-4：化合物在大鼠体内的药代动力学数据

样品	给药剂量（mg/kg）	大鼠性别	暴露量AUC_{last} (h*ng/ml)	峰浓度 C_{max} (ng/ml)	半衰期 $T_{1/2}$(h)	达峰时间 T_{max}(h)
实施例7- 01	30	雄性	4280	37.6	103	11.3
实施例7 -02	30	雄性	8390	91.3	69.9	17.7
实施例7 -03	30	雄性	5920	57	84.7	24

结果显示，01-03 号样品均具有良好的药代动力学性质，包括理想的达峰时间（Tmax）、半衰期（T1/2）和暴露量（AUClast），吸收及释放曲线与溶液剂相比较为平缓，T1/2 在 70-103h 之间，在 480h 伏硫西汀血药浓度基本可以维持在检测限以上。药时曲线见图 4。

实施例 8：不同粒径伏硫西汀混悬液在大鼠体内的药物动力学研究

处方表：

组分	用量		
	01	02	03
伏硫西汀游离碱	3.0g	3.0g	3.0g
泊洛沙姆 338（润湿剂）	0.60g	0.60g	0.60g
氯化钠（渗透压调节剂）	0.15g	0.15g	0.15g
纯化水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL
备注：01、02 和 03 例混悬液中伏硫西汀游离碱浓度 300mg/mL，泊洛沙姆 338 为 20mg/mL，氯化钠为 5mg/mL。			

制备过程：

（1）称取处方量的泊洛沙姆 338 和氯化钠依次加入上述不同组别的处方量纯化水中，搅拌至完全溶解；

（2）将处方量的伏硫西汀在搅拌的状态下缓慢加入上述辅料溶液中，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；

（3）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（4）观察显微结果，检测 pH、粒度分布、渗透压、Zeta 电位和黏度，考察稳定性和可注射性；进行体内药动学试验评价其缓释效果。

实验结果：处方样品见表 8-1 至表 8-4。

表 8-1 混悬液粒径、pH 和黏度数据

样品	粒度分布（单位：μm）					pH	黏度 (mPa·s)
	Dv10	Dv50	D[4,3]	Dv90	Dv99		
01	1.300	4.957	11.724	23.182	139.129	7.77	2.22
02	0.975	3.539	9.222	14.051	150.741	7.83	3.41
03	0.705	2.083	2.083	5.982	13.259	7.86	2.21

根据实验结果可知，不同粒径大小的伏硫西汀混悬液，pH 均在 4-9 范围内，黏度均在 30 mPa·s 以内，该混悬液满足注射要求，可注射性良好。

表 8-2 混悬液显微和 Zeta 电位结果

样品	显微结果	Zeta 电位（mV）
01	颗粒分散，无聚集现象	13.9±0.461
02	颗粒分散，无聚集现象	11.9±0.351

03	颗粒分散，无聚集现象	12.6±0.058

根据实验结果可知，不同粒径大小的伏硫西汀混悬液，颗粒分散，无聚集现象，电位均在 30mV 以内，显示该混悬液较为稳定。

表 8-3 混悬液含量结果

编号	01	02	03
含量（%）	98.64	98.73	98.71

选择实施例 8 中不同处方样品，进行大鼠实验，将各组别混悬液稀释至终浓度 100mg/mL 后对大鼠进行肌肉注射给药，给药剂量 30mg/kg。在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、5h、7h、24h、48h、72h、96h、120h、140h、170h、220h、290h、340h、410h、500h 采集全血，分离血浆后冻存待测。并在 4℃条件下 12,000 转/分钟下离心 2 分钟。收集血浆，于-20℃或-70℃下保存直到进行 LC/MS/MS 分析（分析方法同实施例 4）。表 8-4 列出了实施例 8 中 3 个样品在大鼠体内的药代动力学数据。

表 8-4：化合物在大鼠体内的药代动力学数据

样品	给药剂量（mg/kg）	大鼠性别	暴露量AUC_{last} (h*ng/ml)	峰浓度 C_{max} (ng/ml)	达峰时间 T_{max}(h)
实施例8- 01	30	雄性	6730	63.2	32
实施例8 -02	30	雄性	7270	75.7	16.7
实施例8 -03	30	雄性	5820	57.8	3

结果显示，D[4,3]在 1.0-15.0 微米之间的混悬液，均具有良好的药代动力学性质，包括理想的达峰时间（Tmax）、半衰期（T1/2）和暴露量（AUClast），在 290h 伏硫西汀血药浓度基本可以维持在检测限以上；药时曲线见图 5。

本发明说明书的描述中，参考术语“一些实施例”、“一些实施方式”、“一个具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

1. 一种伏硫西汀注射剂，包括：润湿剂和活性成分伏硫西汀或其盐，按照伏硫西汀的重量与注射剂总体积的比计算，活性成分的浓度为 50.0mg/mL -400.0mg/mL。
2. 根据权利要求 1 所述的伏硫西汀注射剂，所述活性成分为伏硫西汀，所述注射剂为即用型混悬液。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，所述润湿剂包括选自泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、吐温-20、吐温-60、吐温-80、聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯 TPGS、聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40、蓖麻油聚烃氧酯 EL35 和 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中的至少一种。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，所述润湿剂包括选自泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338 和泊洛沙姆 407 中的至少一种；按照润湿剂的重量与注射剂总体积的比计算，所述润湿剂的浓度为 10.0mg/mL -80.0mg/mL。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，所述润湿剂包括选自吐温-20、吐温-60 和吐温-80 中的至少一种；按照润湿剂的重量与注射剂总体积的比计算，所述润湿剂的浓度为 2.0mg/mL -20.0mg/mL。
6. 根据权利要求 1-5 任一所述的伏硫西汀注射剂，其进一步包含助悬剂。
7. 根据权利要求 6 所述的伏硫西汀注射剂，所述助悬剂包括选自羧甲基纤维素钠、果胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、阿拉伯胶和聚乙二醇中的至少一种。
8. 根据权利要求 6 所述的伏硫西汀注射剂，所述助悬剂包括羧甲基纤维素钠；所述羧甲基纤维素钠包括选自羧甲基纤维素钠 7L2P，羧甲基纤维素钠 7MF，羧甲基纤维素钠 7LF 和羧甲基纤维素钠 HF 中的至少一种。
9. 根据权利要求 6 所述的伏硫西汀注射剂，所述助悬剂包括选自聚维酮 K12，聚维酮 K17，聚维酮 K25，聚维酮 K30，聚维酮 K90，羟丙基纤维素，聚乙二醇 300，聚乙二醇 400 和聚乙二醇 3350 中的至少一种。
10. 根据权利要求 6 所述的伏硫西汀注射剂，所述助悬剂包括选自羧甲基纤维素钠 7L2P，羧甲基纤维素钠 7MF，羧甲基纤维素钠 7LF，羧甲基纤维素钠 HF，聚维酮 K12，聚维酮 K17，聚维酮 K25，聚维酮 K30，聚维酮 K90，羟丙基纤维素，聚乙二醇 300，聚乙二醇 400，聚乙二醇 3350 和聚乙二醇 4000 中的至少一种；按照助悬剂的重量与注射剂总体积的比计算，所述助悬剂的浓度为 0 -30.0mg/mL。
11. 根据权利要求 1-10 任一所述的伏硫西汀注射剂，其进一步包含渗透压调节剂。
12. 根据权利要求 11 所述的伏硫西汀注射剂，所述渗透压调节剂包括选自氯化钠和葡萄糖中的至少一种。
13. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，包含：

    (a) 活性成分伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL，和

    (b) 润湿剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 20.0mg/mL -60.0mg/mL。
14. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 活性成分伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 润湿剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 助悬剂，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 0 -20.0mg/ mL。

15. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 活性成分伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 泊洛沙姆 188，或者泊洛沙姆 338，或者泊洛沙姆 407，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 羧甲基纤维素钠 7L2P，或者羧甲基纤维素钠 7MF，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 0 -20.0mg/ mL。

16. 根据权利要求 1 或 2 所述的伏硫西汀注射剂，包含：

(a) 活性成分伏硫西汀，浓度为 100.0mg/mL-300.0mg/mL；

(b) 泊洛沙姆 188，或者泊洛沙姆 338，或者泊洛沙姆 407，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 10.0mg/mL -60.0mg/mL；任选地包含

(c) 羧甲基纤维素钠 7L2P，或者羧甲基纤维素钠 7MF，按照其重量与注射剂总体积的比计算，其浓度为 0 -20.0mg/ mL；任选地包含

(d) 氯化钠。

17. 根据权利要求 1-16 任一所述的伏硫西汀注射剂，所述活性成分的 D[4,3]为 0.05 微米-20.0 微米或 0.1 微米-10.0 微米。

18. 根据权利要求 1-17 任一所述的伏硫西汀注射剂，其在注射后，在至少 2 周的时间期间持续释放活性成分。

19. 制备如权利要求 1-18 任一所述伏硫西汀注射剂的方法，包括下列步骤：

(1) 将润湿剂，任选的其他辅料加入水中，完全溶解，再加入活性成分，搅拌分散均匀，得伏硫西汀混悬液；和

(2) 研磨(1)所得伏硫西汀混悬液。

20. 一种权利要求 1-19 任一所述的伏硫西汀注射剂在制备用于治疗重度抑郁症药物中的用途。

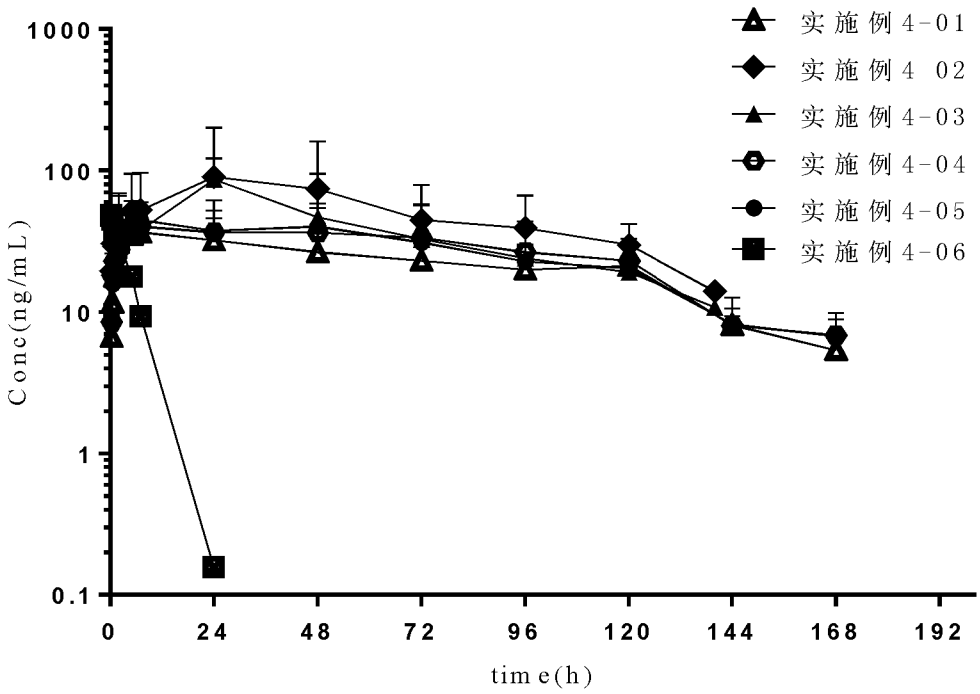

1000
100
10
1
0.1
Conc(ng/mL)
0
24
48
72
96
120
144
168
192
time(h)
实施例4-01
实施例4 02
实施例4-03
实施例4-04
实施例4-05
实施例4-06

图1

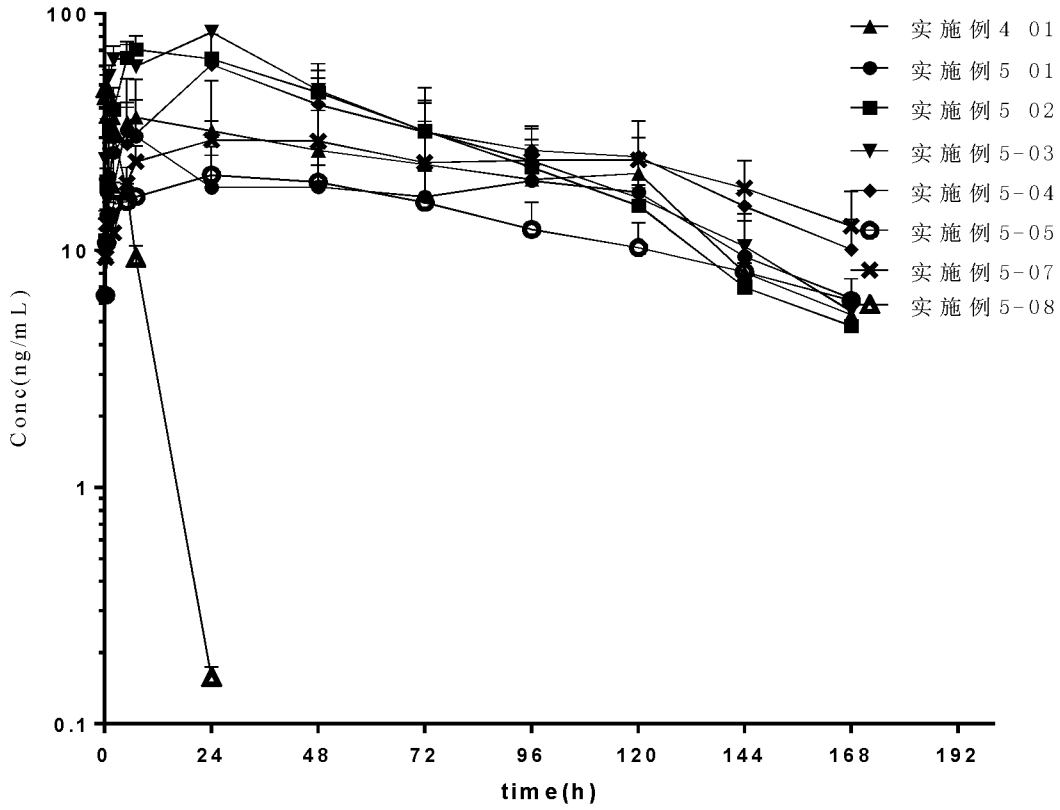

100
10
1
0.1
Conc(ng/mL)
0
24
48
72
96
120
144
168
192
time(h)
实施例4 01
实施例5 01
实施例5 02
实施例5-03
实施例5-04
实施例5-05
实施例5-07
实施例5-08

图2

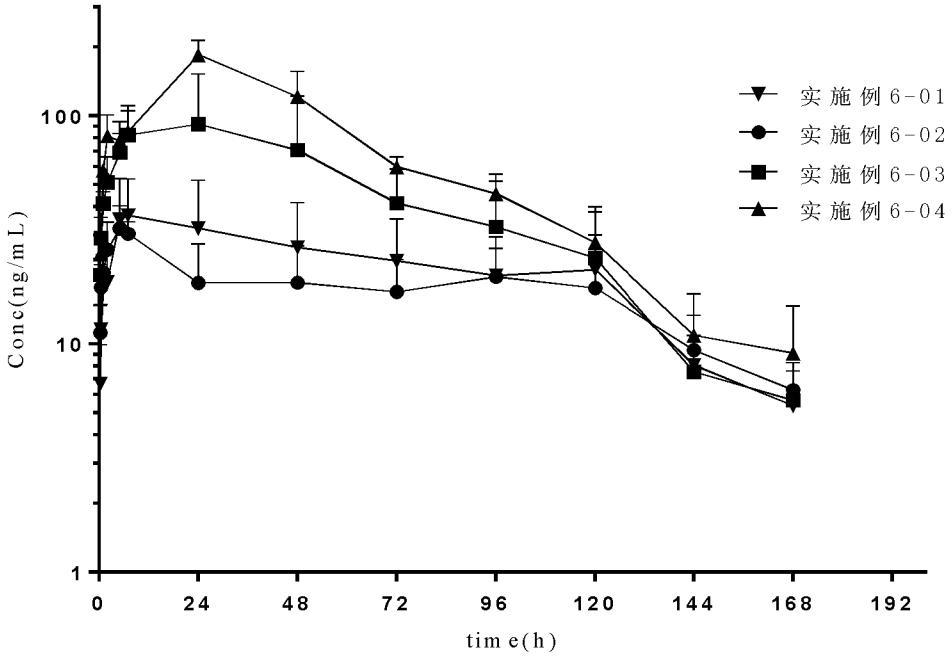

实施例6-01
实施例6-02
实施例6-03
实施例6-04
Conc(ng/mL)
100
10
1
0
24
48
72
96
120
144
168
192
time(h)

图3

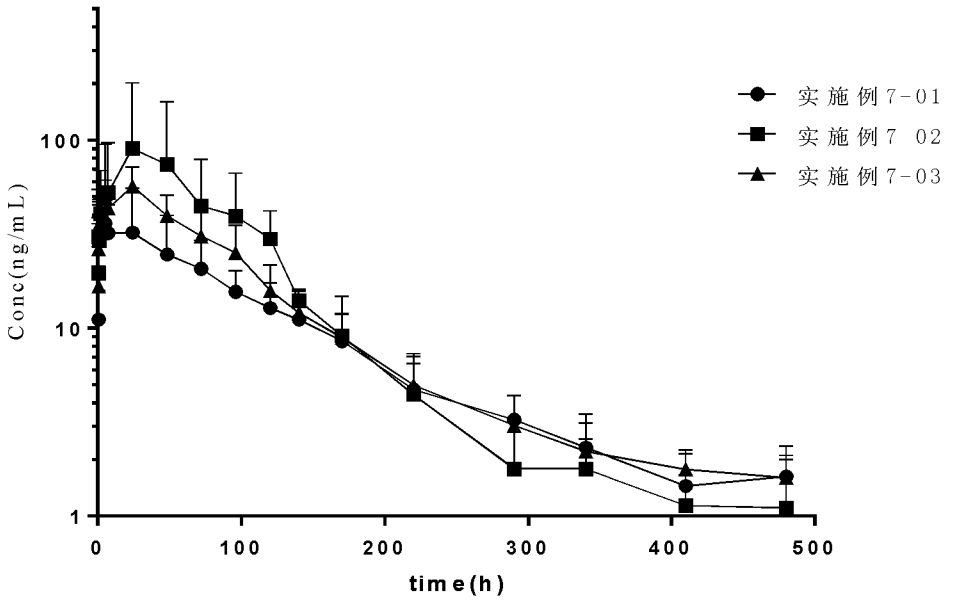

实施例7-01
实施例7 02
实施例7-03
Conc(ng/mL)
100
10
1
0
100
200
300
400
500
time(h)

图4

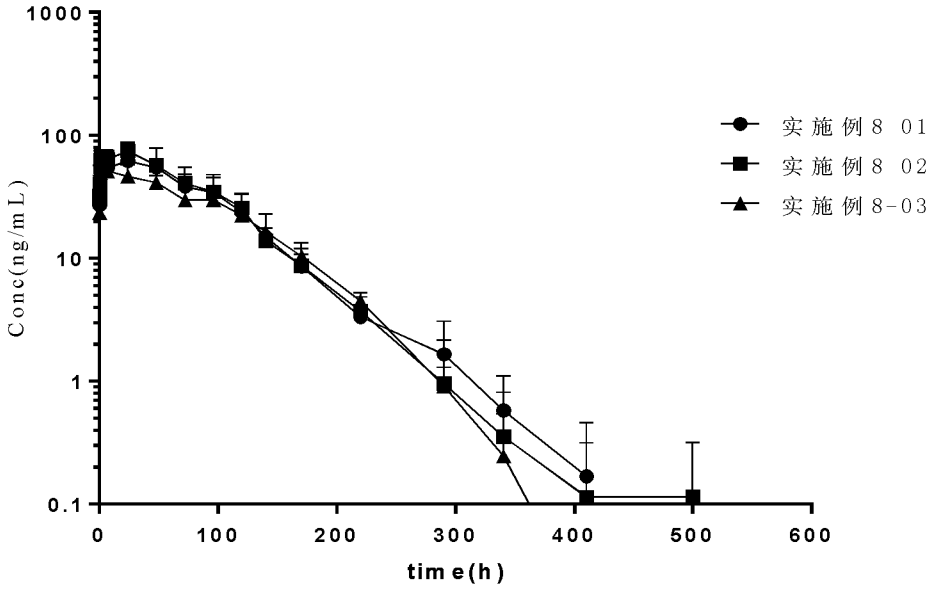

1000
100
10
1
0.1
Conc(ng/mL)
0
100
200
300
400
500
600
time(h)
实施例8 01
实施例8 02
实施例8-03

图5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/080384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/495(2006.01)i; A61K 9/19(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, CNABS, CNTXT, CNKI, CNMED: 伏硫西汀, 沃替西汀, 沃泰西汀, 沃赛汀, 注射剂, 即用型, 泊洛沙姆, 吐温, Vortioxetine, injection, Tween, poloxamer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018086534 A1 (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL) 17 May 2018 (2018-05-17) abstract, claims 1-17, description page 2 last paragraph - page 3 paragraph 6, page 3 last paragraph - page 4 paragraph 4, page 6 paragraphs 1-5 from the bottom, embodiments 1, 5	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 May 2021	**23 June 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/080384

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2018086534 A1	17 May 2018	CN 109922806 A	21 June 2019

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/080384

A. 主题的分类

A61K 31/495(2006.01)i; A61K 9/19(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

DWPI, CNABS,CNTXT,CNKI,CNMED:伏硫西汀，沃替西汀，沃泰西汀， 沃赛汀，注射剂，即用型，泊洛沙姆，吐温，Vortioxetine, injection, Tween, poloxamer

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2018086534 A1 (广东东阳光药业有限公司) 2018年 5月 17日 (2018-05-17) 摘要，权利要求1-17，说明书2页最后1段-第3页第6段，第3页最后1段-第4页第4段，第6页倒数第1-5段，实施例1、5	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 5月 27日	2021年 6月 23日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	王慧研
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-（010）-62411126

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/080384

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2018086534 A1	2018年 5月 17日	CN 109922806 A	2019年 6月 21日