

(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



(10) 国际公布号
WO 2018/086534 A1

(43) 国际公布日
2018 年 5 月 17 日 (17.05.2018)

(51) 国际专利分类号:

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

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/109941

(22) 国际申请日: 2017 年 11 月 8 日 (08.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

2016109936425 2016 年 11 月 9 日 (09.11.2016) CN

(71) 申请人: 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科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 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)。朱思琪(**ZHU, Siqi**); 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:** VORTIOXETINE HYDROBROMIDE LONG-ACTING INJECTION PREPARATION

(54) 发明名称: 氢溴酸沃替西汀长效注射制剂

(57) **Abstract:** The present invention relates to a vortioxetine hydrobromide long-acting injection preparation. The preparation comprises vortioxetine hydrobromide, a suspending agent, a stabilizer, a buffering agent, a pH regulator, and a solvent. The preparation may be a ready-to-use liquid injection, and may also be a freeze-dried powder injection. After injection, the preparation has an obvious slow-release effect and can reduce times of administration, prolong the duration of the drug, improve patient compliance and increase bioavailability. Moreover, the present invention also provides a method for preparing the vortioxetine hydrobromide long-acting injection preparation. The method is simple and economic, and is applicable to industrial production.

(57) **摘要:** 本发明涉及一种氢溴酸沃替西汀长效注射制剂。所述制剂包含氢溴酸沃替西汀、助悬剂、稳定剂、缓冲剂、pH 调节剂、溶剂, 所述制剂可以为即用型液体注射剂, 也可以为冻干粉针剂, 所述制剂注射后具有明显缓释效果, 可减少给药次数, 延长药物作用时间, 提高患者依从性, 提高生物利用度。同时, 本发明还提供了制备上述氢溴酸沃替西汀长效注射制剂的方法, 该方法简单经济, 适用于工业化生产。



WO 2018/086534 A1

氢溴酸沃替西汀长效注射制剂

技术领域

本发明涉及医药制剂领域，具体涉及一种氢溴酸沃替西汀长效注射制剂。

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，临床上以选择性五羟色胺（5-HT）再摄取抑制剂为主，应用最为广泛。

沃替西汀是 2013 年上市的新药，主要用于重度抑郁症（MDD）的治疗，其作用机制尚未完全明确，但通常认为与 5-HT 再提取抑制有关，是第一个包括 5-HT 受体激活和重吸收抑制双重作用机制的抗抑郁药。该药具有非劣或优于 SSRIs(5-羟色胺再摄取抑制剂)和 SNRIs（5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂）的安全性数据，更好的体重控制数据。对于对 SSRI/SNRI 不能完全响应的患者沃替西汀优效于阿戈美拉汀。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，需注意的是其增加青少年自杀倾向的危险性，但总体来说沃替西汀在有效性和安全性方面优于传统的 SSRIs。目前沃替西汀只有不同规格的经口服给药的氢溴酸沃替西汀片剂上市，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。

当前并没有沃替西汀及其盐的长效注射剂上市，现有技术中缺乏对沃替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氢溴酸沃替西汀长效注射制剂，该制剂中氢溴酸沃替西汀的浓度较高、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，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氢溴酸沃替西汀，该制剂储存稳定性好，给不宜口服给药的特殊人群带来新的用药选择，并且可两周给药一次，增加了患者的顺应性。

本发明第二方面提供了一种第一方面所述氢溴酸沃替西汀长效注射制剂的制备方法，该方法简单易行，稳定性好，安全性高，适于工业化生产，该方法还可增加冷冻干燥步骤，制备得氢溴酸沃替西汀冻干

制剂。

本发明第三方面提供了一种氢溴酸沃替西汀长效注射制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。

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。

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，能检测到氢溴酸沃替西汀的血药浓度。

TPGS是指聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯，EL 35是指聚氧乙烯(35)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。

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，制备了含氢溴酸沃替西汀药物的长效注射剂，该

制剂可以是混悬液的形式，也可以是冻干粉的形式，前者可以直接使用，后者以配套的无菌注射用水混合调配成混悬液使用，采取肌肉注射或者皮下注射方式，相对于口服沃替西汀片剂，发明优势包括：

(1)该混悬液中氢溴酸沃替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)该混悬液中氢溴酸沃替西汀粒度较小，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。

本发明得到的混悬液或者经冻干制剂，均具有良好的稳定性，利于储藏和运输。

本发明提供一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，所述制剂载药量较高，其中氢溴酸沃替西汀的浓度范围为 40.0mg/mL-400.0mg/mL。在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 60.0mg/mL-350.0mg/mL。在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 50.0mg/mL-200.0mg/mL；在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 60.0mg/mL-150.0mg/mL；在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 150.0mg/mL-200.0mg/mL；在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 150.0mg/mL-300.0mg/mL；在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 200.0mg/mL-300.0mg/mL；在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 50.0mg/mL-300.0mg/mL；在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 300.0mg/mL-350.0mg/mL。在一些实施例中，所述氢溴酸沃替西汀的浓度为 63 mg/mL，150.0 mg/mL，190.2 mg/mL，300.0mg/mL，或 380.0 mg/mL。

所述氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂和助悬剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂，和/或助悬剂，和/或缓冲剂，和/或 pH 调节剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂、助悬剂、缓冲剂和 pH 调节剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂、缓冲剂和 pH 调节剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂、助悬剂和 pH 调节剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂、缓冲剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂、pH 调节剂。

在一些实施方式中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括稳定剂、助悬剂、缓冲剂。

所述稳定剂的浓度范围为 0.1mg/mL-60.0mg/mL。在一些实施例中，所述稳定剂的浓度范围为 1.0mg/mL-40.0mg/mL，或者 0.01mg/mL-20.0mg/mL，或者 0.1mg/mL-10.0mg/mL，或者 5.0 mg/mL-55.0mg/mL，或者 1.0mg/mL -5.0mg/mL，或者 5.0 mg/mL -10.0mg/mL，或者 5.0 mg/mL -20.0mg/mL，或者 5.0 mg/mL -40.0mg/mL，或者 10.0 mg/mL -20.0mg/mL，或者 10.0 mg/mL -40.0mg/mL，或者 20.0

mg/mL -40.0mg/mL, 或者 40.0 mg/mL -50.0mg/mL。在一些实施例中, 所述稳定剂的浓度范围为 5.0mg/mL-55.0mg/mL。在一些实施例中, 所述稳定剂的浓度为 4.0 mg/mL, 6.0 mg/mL, 10.0 mg/mL, 18.0 mg/mL, 20.0mg/mL, 40.0 mg/mL, 或 50.0 mg/mL。在一些实施例中, 所述稳定剂的浓度为约 53.5 mg/mL。

所述稳定剂包含选自吐温20、吐温60、吐温80、司盘20、泊洛沙姆188、聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40、EL 35、卵磷脂、酸酯聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯、聚乙二醇的至少一种。在一些实施例中, 所述稳定剂为吐温20, 吐温80, TPGS, EL 35, 或者吐温20和司盘20的组合。

所述助悬剂的浓度范围为 0.1 mg/mL -20.0mg/mL, 或者 0.1 mg/mL -5.0mg/mL, 或者 0.2 mg/mL -2.0mg/mL, 或者 0.5 mg/mL -5.0mg/mL, 或者 1.0 mg/mL -5.0mg/mL, 或者 2.0 mg/mL -5.0mg/mL。在一些实施例中, 所述助悬剂的浓度范围为 0.2-2.0mg/mL。在一些实施例中, 所述助悬剂的浓度为 0.5mg/mL, 1.0mg/mL, 或者约 0.53 mg/mL。在一些实施例中, 所述助悬剂的浓度为 0.5mg/mL。在一些实施例中, 所述助悬剂的浓度为 1.0mg/mL。在一些实施例中, 所述助悬剂的浓度为约 0.53 mg/mL。在一些实施例中, 所述助悬剂的浓度为约 5.0mg/mL。

所述助悬剂包含选自羧甲基纤维素钠、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、阿拉伯胶的至少一种。在一些实施例中, 所述助悬剂为羧甲基纤维素钠。所述缓冲剂包含选自一水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸、柠檬酸、柠檬酸钠、琥珀酸、己二酸、酒石酸、抗坏血酸、苯甲酸、苹果酸的至少一种。在一些示例中, 所述缓冲剂为一水磷酸二氢钠。

所述pH调节剂选自酸性pH调节剂或者碱性pH调节剂, 所述酸性pH调节剂选自盐酸、乙酸、磷酸的至少一种, 所述碱性pH调节剂选自氢氧化钠、磷酸氢钠、碳酸钙、氢氧化镁的至少一种。在一些实施例中, 所述pH调节剂为氢氧化钠。

在一些实施方式中, 一种氢溴酸沃替西汀注射制剂, 包括:

- (a) 氢溴酸沃替西汀, 浓度范围为 60.0mg/mL-350.0mg/mL,
 - (b) 稳定剂吐温 80,
 - (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠,
 - (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠,
- 并任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠。

在一些实施例中, 一种氢溴酸沃替西汀注射制剂, 包括:

- (a) 氢溴酸沃替西汀, 浓度为 190.2mg/mL,
- (b) 稳定剂吐温 80, 浓度为 10.0mg/mL,
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠, 浓度为 0.5mg/mL,
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠;

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 190.2mg/mL，
- (b) 稳定剂吐温 80，浓度为 10.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 1.0mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一个具体示例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 150.0mg/mL，
- (b) 稳定剂吐温 80，浓度为 40.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为约 0.53mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠，

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 50mg/mL，
- (b) 稳定剂吐温 20，浓度为 50.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 2.0mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 60mg/mL，
- (b) 稳定剂 EL35，浓度为 20.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 0.5mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 300.0mg/mL，
- (b) 稳定剂 TPGS，浓度为 5.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 5.0mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 200.0mg/mL，
- (b) 稳定剂吐温 80，浓度为 10.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 0.5mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 200.0mg/mL，
- (b) 稳定剂吐温 20，浓度为 10.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 0.5mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

在一些实施例中，一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，包括：

- (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度为 200.0mg/mL，
- (b) 稳定剂 EL35，浓度为 10.0mg/mL，
- (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，浓度为 0.5mg/mL，
- (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠；

任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠，以调节 pH 值为 6.0 至 7.0。

所述的氢溴酸沃替西汀注射制剂，其中所述的氢溴酸沃替西汀的 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，其中所述的氢溴酸沃替西汀的 D[4,3]范围为 1.0 微米-10.0 微米。

本发明所述的氢溴酸沃替西汀注射制剂，其在注射后，在至少 2 周的时间期间持续释放氢溴酸沃替西汀。

本发明所述的氢溴酸沃替西汀注射制剂，可为混悬液形式，存在于混悬液中的氢溴酸沃替西汀的 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氢溴酸沃替西汀。

本发明所述的氢溴酸沃替西汀注射制剂，可为混悬液形式，存在于混悬液中的氢溴酸沃替西汀的浓度为 40.0mg/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氢溴酸沃替西汀。

本发明所述的氢溴酸沃替西汀注射制剂，可为即用型液体注射剂或冻干制剂。在一些实施例中为即用

型液体注射剂，在一些实施例中为冻干粉针剂。

在一些实施方式中，所述的氢溴酸沃替西汀注射制剂为冻干制剂，所述冻干制剂是饼块的形式。

另一方面，本发明提供一种制备上述任一氢溴酸沃替西汀注射制剂的方法。一种制备氢溴酸沃替西汀注射制剂的方法，包括下列步骤：

- (a) 分别将稳定剂、任选的，和缓冲剂依次溶解于水中，
- (b) 任选地，加入助悬剂至上述溶液中，搅拌至完全溶解，
- (c) 加入氢溴酸沃替西汀，得混悬液，任选地，用 pH 调节剂调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容，
- (d) 将上述混悬液用球磨机研磨，得最终混悬液。

在一些实施例中，一种制备氢溴酸沃替西汀注射制剂的方法，包括下列步骤：

- (a) 分别将吐温 20、一水磷酸二氢钠依次溶解于水中，
- (b) 加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解，
- (c) 加入氢溴酸沃替西汀，得混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容，
- (d) 将上述混悬液用行星式球磨机研磨，得最终混悬液。

本发明所述的一种制备氢溴酸沃替西汀注射制剂的方法，采用的是湿磨技术，研磨珠材质为相容性良好的氧化锆。

一种制备氢溴酸沃替西汀注射制剂的方法，还可包括制备成冻干制剂的步骤，所述制备成冻干制剂的步骤包括：将所述最终混悬液冷冻干燥。在一些实施例中，所述冷冻干燥包括通过冷却所述最终混悬液至 -30°C 以下，并在低于 0°C 干燥所述冷却的最终混悬液；在一些实施例中，所述最终混悬液冷冻干燥是以三个阶段实施的：

- (1) 预冻阶段，包括在 -45°C 冷却最终混悬液，
- (2) 初步干燥阶段，在低于 0°C 干燥冷却的最终混悬液，和
- (3) 二次干燥阶段，在高于 0°C 干燥冷却的最终混悬液，从而得到氢溴酸沃替西汀冻干制剂。

所述的氢溴酸沃替西汀冻干制剂，在与水混合后，形成混悬液形式的注射剂，其中，存在于混悬液中的氢溴酸沃替西汀的 D[4,3] 范围为 0.05 微米-20.0 微米，所述制剂注射后，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氢溴酸沃替西汀。

所述的氢溴酸沃替西汀冻干制剂，在与水混合后，形成混悬液形式的注射剂，其中，存在于混悬液中的氢溴酸沃替西汀的浓度范围为 40.0mg/mL-400.0mg/mL，所述制剂注射后，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氢溴酸沃替西汀。

本发明还提供了前述的溴酸沃替西汀注射制剂在制备用于治疗重度抑郁症药物中的用途。

一种溴酸沃替西汀注射制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10制剂（实施例10中的01、02、03号处方）后，沃替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：不同浓度氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量			
	01	02	03	04
氢溴酸沃替西汀（主药）	1.902g	5.706g	3.80g	6.75g
吐温 20（稳定剂）	0.3g	0.3g	0.18g	0.30g
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.045g	0.045g	0.015g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.015g	0.015g	0.005g	0.008g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.08g	0.20g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.10mL	qs.15mL

备注：01、02、03 及 04 例中氢溴酸沃替西汀浓度分别为 63mg/ml、190.2mg/ml、380mg/ml 和 450mg/ml。

制备过程：

- （1）将吐温 20、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中；
- （2）加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- （3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；
- （4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；
- （5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，检测含量和有关物质，并放置加速条件，考察稳定性。

实验结果：04 样品研磨之后，基本无流动性，较粘稠，不具备可注射性，故该处方不进行下一步研究。其余处方样品见表 1-1 和表 1-2。

表 1-1 研磨后混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	3.169	6.951	12.875	7.523
02	1.254	5.316	10.633	5.834
03	0.942	5.266	10.186	5.629

氢溴酸沃替西汀混悬液粒度检测仪器参数（实施例通用）：

进样器名称：Hydro 2000SM（A）

物质名称：氢溴酸沃替西汀

颗粒折射率：1.52

分散剂折射率：1.33

分散剂：纯化水

背景测量时间：10 秒

样品测量时间：10 秒

遮光度：10%~20%

搅拌速度：2000 转/分钟

分析模型：通用

测量范围：0.02~96.86μm

颗粒吸收率：0.1

重复测量三次，创建平均值。

根据实验结果可知，浓度为 63mg/mL 及 380mg/mL 的混悬液，研磨后可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间，该混悬液可注射性良好。

表 1-2 混悬液 40℃稳定性考察

编号	0d			30d		
	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
01	102.34	0.41	0.46	102.19	0.16	0.16
02	102.35	0.37	0.42	103.11(35d)	0.37（35d）	0.43（35d）
03	108.25	0.39	0.45	108.27	0.18	0.23

根据实验结果可知，浓度为 63mg/mL 及 380mg/mL 的混悬液，研磨后均未引入工艺杂质；且加速条件放置 30(或 35)天后，含量及有关物质未有明显变化。

氢溴酸沃替西汀含量和有关物质方法（实施例通用）

色谱条件：

高效液相色谱仪（Agilent HPLC-DAD）

色谱柱：Symmetryshield RPC18，150mm×4.6mm，3.5μm

检测器：UV 检测器，检测波长 230nm 流 速：1.0 ml/min

流动相 A：0.05%三氟乙酸 流动相 B：乙腈

稀释剂：水:乙腈=80:20 柱 温：35℃

有关物质梯度洗脱条件如下，运行时间为 70min，进样量为 20μl：

时间（min）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	80	20
30	60	40
50	20	80
60	20	80

60.1	80	20
70	80	20

含量梯度洗脱条件如下，运行时间为 40min，进样量为 10 μ l：

时间（min）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	80	20
30	60	40
30.1	80	20
40	80	20

实施例 2：不同处方氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量				
	01	02	03	04	05
氢溴酸沃替西汀（主药）	5.706g	5.706g	5.706g	5.706g	2.85g
吐温 20（稳定剂）	0.30g	N/A	N/A	N/A	N/A
吐温 80（稳定剂）	N/A	0.30	N/A	N/A	N/A
EL 35（稳定剂）	N/A	N/A	0.60	N/A	N/A
TPGS（稳定剂）	N/A	N/A	N/A	0.60	N/A
司盘 80（稳定剂）	N/A	N/A	N/A	N/A	0.15
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.045g	0.045g	0.045g	0.045g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.015g	0.015g	0.015g	0.015g	0.008g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.20g	0.20g	0.20g	0.20g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.30mL	qs.15mL

备注：01、02、03、04 和 05 例混悬液中仅稳定剂的种类及用量不同，分别为吐温 20（10mg/ml）、吐温 80（10mg/ml）、EL 35（20mg/ml）、TPGS（20mg/ml）和司盘 80（10mg/ml），氢溴酸沃替西汀浓度为 190.2mg/ml，其余辅料浓度一致。

制备过程：

（1）将吐温 20、吐温 80、EL 35、TPGS、司盘 80 分别与水磷酸二氢钠依次溶解或分散于约 60% 配制总量的纯化水中；

（2）加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；

（3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；

（4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；

（5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，检测含量和有关物质，并放置加速条件，考察稳定性。

实验结果：采用司盘 80 为稳定剂时，研磨后大量 API 析出，无法获得稳定的混悬液，故该处方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 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

	样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	0 天	1.254	5.316	10.633	5.834
	加速 20 天	1.036	4.175	10.091	5.043
02	0 天	0.764	2.554	4.928	2.798
	加速 20 天	0.850	2.445	5.873	2.998
03	0 天	0.829	2.415	4.682	2.638
	加速 20 天	0.847	2.818	5.441	3.053
04	0 天	0.914	2.953	6.353	3.480
	加速 20 天	0.897	3.244	6.792	3.639

结论：浓度为 190.2mg/mL 的混悬液，研磨后不同处方（稳定剂）样品，均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，加速条件放置 20 天后，粒径无明显变化。

表 2-2 混悬液 40℃ 稳定性考察

编号	0d			35d		
	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
01	102.35	0.37	0.42	103.11	0.37	0.43
02	103.29	0.39	0.45	103.73	0.39	0.44
03	102.97	0.38	0.43	103.76	0.39	0.39

结论：浓度为 190.2mg/mL 的混悬液，研磨后不同处方（稳定剂）样品，含量稳定，且均未引入工艺杂质，40℃放置 35 天后，未有明显变化。

实施例 3：不同处方氢溴酸沃替西汀冻干制剂制备

处方表：

组分	用量			
	01	02	03	04
氢溴酸沃替西汀（主药）	2.853g	2.853g	2.853g	2.853g
吐温 20（稳定剂）	0.15g	N/A	N/A	N/A
吐温 80（稳定剂）	N/A	0.15	N/A	N/A
EL 35（稳定剂）	N/A	N/A	0.30	N/A
TPGS（稳定剂）	N/A	N/A	N/A	0.30

一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.023g	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.007g	0.007g	0.007g	0.007g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL

备注：01、02、03 及 04 例冻干粉中仅稳定剂的种类及用量不同，分别为吐温 20（10mg/ml）、吐温 80（10mg/ml）、EL 35（20mg/ml）和 TPGS（20mg/ml），氢溴酸沃替西汀浓度为 190.2mg/ml，其余辅料浓度一致。

制备过程：

- （1）分别将吐温 20、吐温 80、EL 35、TPGS、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中；
- （2）加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- （3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；
- （4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；
- （5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，检测含量和有关物质；
- （6）将研磨后的混悬液灌装于 7ml 西林瓶中，灌装量为 2ml，进行冷冻干燥，测定冻干后粒径、含量、有关物质，放置加速条件，考察稳定性，冻干工艺如表 3-1：

表 3-1 冻干工艺

	设定温度 (°C)	设定时间 (min)	持续时间 (min)	控制真空 (mbar)
预冻	-45	1	60	常压
	-15	30	90	
	-45	1	150	
一次升华	-20	60	120	0
	-20	1	1560	0.10
二次升华	0	60	180	0.10
	35	60	180	0.10
	35	1	600	0

实验结果：见表 3-2 和表 3-3。

表 3-2 冻干前后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

	样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	冻干前	1.996	7.073	13.389	7.576
	冻干后	2.332	7.124	14.205	7.834
02	冻干前	0.726	3.036	5.671	3.210

03	冻干后	1.303	3.207	6.310	3.567
	冻干前	0.784	2.753	5.865	3.221
04	冻干后	0.776	2.326	4.465	2.521
	冻干前	0.369	1.628	2.875	1.651
	冻干后	0.217	0.900	2.548	1.201

结论：浓度为 190.2mg/mL 的混悬液，研磨后不同处方（稳定剂）样品，均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，且冻干前后粒度无明显变化。

表 3-3 混悬液冻干前后含量、有关物质变化

编号	冻干前			冻干后(0 天)			冻干后(加速 30 天)		
	含量 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)	含量 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)	含量 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)
01	109.29	0.38	0.43	107.74	0.38	0.43	109.16	0.18	0.23
02	109.70	0.39	0.44	110.19	0.40	0.45	110.82	0.19	0.24
03	114.43	0.37	0.42	112.45	0.38	0.43	113.96	0.15	0.20

结论：浓度为 190.2mg/mL 的混悬液，冻干后不同处方（稳定剂）样品，含量及有关物质无明显变化。

实施例 4：不同粒径氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量			
	01	02	03	04
氢溴酸沃替西汀（主药）	2.25g	2.25g	2.25g	2.25g
TPGS（稳定剂）	0.30g	0.30g	0.30g	0.30g
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.023g	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.008g	0.008g	0.008g	0.008g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL

备注：01、02、03 及 04 例处方一致，仅研磨工艺不同。

制备过程：

- （1）分别将 TPGS、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中；
- （2）加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- （3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；

(4) 将上述混悬液用球磨机进行研磨；

(5) 采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，并放置加速条件，考察稳定性。

实验结果：见表 4-1 和表 4-2。

表 4-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	0.348	0.821	1.971	1.015
02	0.677	2.256	4.320	2.419
03	0.689	3.456	7.750	4.039
04	0.977	5.558	11.974	6.263

表 4-2 混悬液 0 天含量和有关物质结果

编号	0d		
	含量（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
01	106.12	0.21	0.31
02	103.71	0.19	0.29
03	104.06	0.19	0.24
04	105.21	0.19	0.24

结论：同样处方的混悬液，通过控制研磨参数（研磨珠配比和研磨时间），可以制备出不同 D[4,3]的混悬液，且含量、有关物质符合要求。

实施例 5：不同吐温-20 用量氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量		
	01	02	03
氢溴酸沃替西汀（主药）	2.25g	2.25g	2.25g
吐温 20（稳定剂）	0.09g	0.30g	0.60g
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.008g	0.008g	0.008g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL

备注：01、02 及 03 例混悬液中仅吐温 20 的用量不同，分别为 6mg/ml、20mg/ml 及 40mg/ml，其余原辅料浓度

一致。

制备过程:

- (1) 分别将吐温 20、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中;
- (2) 加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中, 搅拌至完全溶解;
- (3) 一边搅拌, 一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀, 搅拌得沃替西汀混悬液, 用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0, 定容;
- (4) 将上述混悬液用球磨机进行研磨;
- (5) 采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布, 并放置加速条件, 考察稳定性。

实验结果: 见表 5-1。

表 5-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度 (单位: μm)

	样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	0 天	1.596	4.300	8.637	5.296
	加速 30 天	1.306	4.237	8.072	4.572
02	0 天	1.963	4.854	8.408	5.068
	加速 30 天	2.075	4.969	9.056	5.303
03	0 天	0.790	3.123	7.514	3.951
	加速 30 天	1.181	3.478	7.571	4.040

结论: 处方中吐温-20 用量为 6mg/mL 至 40mg/mL 范围内, 研磨后均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液, 且加速条件放置 30 天后, 粒径无明显变化。

实施例 6: 不同吐温-80 用量氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表:

组分	用量				
	01	02	03	04	05
氢溴酸沃替西汀 (主药)	2.85g	2.25g	2.25g	2.25g	2.25g
吐温 80 (稳定剂)	0.03g	0.06g	0.09g	0.30g	0.60g
一水磷酸二氢钠 (缓冲剂)	0.023g	0.023g	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠 (助悬剂)	0.008g	0.008g	0.008g	0.008g	0.008g
氢氧化钠 (pH 调节剂)	0.10g	0.10g	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水 (溶剂)	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL

备注: 01、02、03、04 及 05 例混悬液中吐温 80 的用量不同, 分别为 2mg/ml、4mg/ml、6mg/ml、20mg/ml 及 40mg/ml。

制备过程:

- (1) 分别将吐温 80、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中；
- (2) 加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- (3) 一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；
- (4) 将上述混悬液用球磨机进行研磨；
- (5) 采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，并放置加速条件，考察稳定性。

实验结果：吐温 80 用量为 2mg/ml 时，研磨后，有较多 AP 析出，难以制备成稳定的混悬液，故该处方不进行下一步研究，其余批次结果见表 6-1 和表 6-2。

表 6-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

	样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
02	0 天	1.928	6.700	13.601	7.368
	加速 30 天	N/A	N/A	N/A	N/A
03	0 天	0.785	3.289	7.205	4.066
	加速 30 天	0.826	3.631	7.471	3.989
04	0 天	0.859	3.722	6.658	3.892
	加速 30 天	0.855	3.368	6.131	3.560
05	0 天	1.003	3.846	7.121	4.094
	加速 30 天	0.901	3.663	7.146	3.986

结论：处方中吐温-80 用量为 4mg/mL 至 40mg/mL 范围内，研磨后均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，且加速条件放置 30 天后，粒径无明显变化。

表 6-2 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀含量及有关物质

编号	0d			30d		
	含量 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)	含量 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)
03	106.72	0.20	0.25	107.97	0.17	0.22
04	105.12	0.20	0.25	105.83	0.18	0.23
05	105.37	0.20	0.25	105.85	0.15	0.20

结论：处方中吐温-80 用量为 4mg/mL 至 40mg/mL 范围内，制备的混悬液稳定性良好，加速条件放

置 30 天后, 含量和有关物质没有明显变化。当吐温 80 用量为 2mg/ml 甚至更低时, 则无法制备成稳定的混悬液。

实施例 7: 不同 EL 35 用量氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表:

组分	用量				
	01	02	03	04	05
氢溴酸沃替西汀 (主药)	2.85g	2.25g	2.25g	2.25g	2.25g
EL 35 (稳定剂)	0.03g	0.06g	0.09g	0.30g	0.60g
一水磷酸二氢钠 (缓冲剂)	0.023g	0.023g	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠 (助悬剂)	0.008g	0.008g	0.008g	0.008g	0.008g
氢氧化钠 (pH 调节剂)	0.10g	0.10g	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水 (溶剂)	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL

备注: 01、02、03、04 及 05 例混悬液中 EL 35 的用量不同, 分别为 2mg/ml、4mg/ml、6mg/ml、20mg/ml 及 40mg/ml。

制备过程:

- (1) 分别将 EL 35、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中;
- (2) 加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中, 搅拌至完全溶解;
- (3) 一边搅拌, 一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀, 搅拌得沃替西汀混悬液, 用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0, 定容;
- (4) 将上述混悬液用球磨机进行研磨;
- (5) 采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布, 并放置加速条件, 考察稳定性。

实验结果: EL 35 用量为 2mg/ml 时, 研磨后, 有较多 API 析出, 难以制备成稳定的混悬液, 故该处方不进行下一步研究, 其余批次结果见表 7-1。

表 7-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度 (单位: μm)

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
02	0 天	1.128	4.752	10.629
	加速 30 天	N/A	N/A	N/A
03	0 天	0.699	4.299	9.536
	加速 30 天	1.002	4.573	9.542
04	0 天	0.804	3.281	6.858
	加速 30 天	0.647	3.014	7.120
05	0 天	0.955	3.404	7.708

加速 30 天	1.085	3.526	8.108	4.235
---------	-------	-------	-------	-------

结论：处方中 EL-35 用量为 4mg/mL 至 40mg/mL 范围内，研磨后均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，且加速条件放置 30 天后，粒径无明显变化。当 EL-35 用量为 2mg/ml 甚至更低时，则无法制备稳定的混悬液。

实施例 8：不同 TPGS 用量氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量		
	01	02	03
氢溴酸沃替西汀（主药）	2.25g	2.25g	2.25g
TPGS（稳定剂）	0.15g	0.30g	0.60g
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.008g	0.008g	0.008g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.15mL	qs.15mL	qs.15mL

备注：01、02 及 03 例混悬液中仅 TPGS 的用量不同，分别为 10mg/ml、20mg/ml 及 40mg/ml，其余原辅料浓度一致。

制备过程：

- （1）分别将 TPGS、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中，加热溶解；
- （2）待冷却至室温后，加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- （3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；
- （4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；（5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，并放置加速条件，考察稳定性。

实验结果：见表 8-1。

表 8-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]	
01	0 天	0.809	3.159	5.848	3.343
	加速 30 天	0.664	2.379	4.553	2.535
02	0 天	0.677	2.256	4.320	2.419
	加速 30 天	0.721	2.108	4.129	2.308
03	0 天	0.285	1.805	2.987	1.725
	加速 30 天	0.224	1.492	3.949	2.010

结论：处方中 TPGS 用量为 10mg/mL 至 40mg/mL 范围内，研磨后均可获得 D[4,3] 在 1.0-10.0 微米之间的混悬液，且加速条件放置 30 天后，粒径无明显变化。

实施例 9：氢溴酸沃替西汀长效注射剂在大鼠体内的药物动力学研究

处方表：

组分	用量		
	01	02	03
氢溴酸沃替西汀（主药）	2.853g	3.00g	2.853g
吐温 20（稳定剂）	0.75g	0.50g	N/A
司盘 20（稳定剂）	0.053g	0.035g	N/A
TPGS（稳定剂）	N/A	N/A	0.75g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.15mL	qs.10mL	qs.15mL

备注：01、02 及 03 例混悬液中氢溴酸沃替西汀的浓度分别为 190.2mg/mL、300mg/mL 和 190.2mg/mL。

制备过程：

（1）分别将吐温 20、TPGS、司盘 20 一水磷酸二氢钠依次溶解、分散于约 60%配制总量的纯化水中；

（2）加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；

（3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；

（4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；（5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布。

实验结果：见表 9-1。

表 9-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	0.923	2.388	6.276	3.127
02	0.828	2.648	6.349	3.289
03	0.637	2.927	7.185	3.504

结论：API 浓度为 190.2mg/mL 和 300mg/mL 的混悬液，研磨后不同处方（稳定剂）样品，均可获得 D[4,3] 在 1.0-10.0 微米之间的混悬液。

选择实施例 9 中不同浓度及处方样品，进行大鼠实验，实验如下：

分析用的 LC/MS/MS 系统包括 Agilent 1200 系列真空脱气炉，二元注射泵，孔板自动采样器，柱恒温箱，带电喷雾电离 (ESI) 源的 Agilent G6430 三级四级杆质谱仪。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	299.1→150
碎裂电压	25 V
毛细管电压	4000 V
干燥器温度	350°C
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 15 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 0.3 mL/min。流动相梯度如表 B 所示:

表 B

时间	流动相 B 的梯度(WT\XT\实施例 9 01\实施例 9 02\实施例 9 03)
0.5min	10%
1.5min	85%
2.7min	85%
2.71min	10%
4.0min	stop

本发明对实施例 9 的 01、02、03 号样品在大鼠体内的药代动力学研究进行了评估。采用肌肉注射给药, 动物给予沃替西汀混悬制剂 (30mg/kg 或 47.2mg/kg) 后。在给药前和给药后 0.25h、1h、2h、5h、7h、24h、48h、72h、96h、120h、144h、168h、216h、288h、336h、408h 和 504h 采集全血, 分离血浆后冻存待测。并在 12,000 转/分钟下离心 2 分钟。收集血浆, 于-20°C或-70°C下保存直到进行上述的 LC/MS/MS 分析。表 9-2 列出了实施例 9 中 3 个样品在大鼠体内的药代动力学数据。本发明化合物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 (T_{max})、半衰期 ($T_{1/2}$) 和暴露量 (AUC_{last}), 吸收及释放曲线与溶液剂相比较为平缓, $T_{1/2}$ 在 95-134h 之间, 在 504h 沃替西汀血药浓度基本可以维持在检测限以上。本发明实施例 9 制剂在大鼠肌肉注射后体内平均药时曲线见说明书附图 1。

表 9-2: 化合物在大鼠体内的药代动力学数据

样品	剂型	给药量 (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9- 01	混悬剂	30	雄性	6220.3	57.4	106.9	9.0
实施例9 -02	混悬剂	47.2	雄性	10855.2	64.2	133.9	24.3

实施例9 -03	混悬剂	30	雄性	7297.3	87.5	95.2	1.7
----------	-----	----	----	--------	------	------	-----

实施例 10：不同羧甲基纤维素钠用量氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量		
	01	02	03
氢溴酸沃替西汀（主药）	2.25g	2.25g	2.25g
吐温 80（稳定剂）	0.30g	0.15g	0.15g
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.023g	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.008g	0.075g	0.15g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs. 15mL	qs. 15mL	qs. 15mL

备注：01、02 及 03 例混悬液中羧甲基纤维素钠的用量不同，分别为 0.5mg/ml、5mg/ml 及 10mg/ml。

制备过程：

- （1）分别将吐温 80、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中；
- （2）加入处方量的羧甲基纤维素钠至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- （3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；
- （4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；（5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布，并放置加速条件，考察稳定性。

实验结果：当羧甲基纤维素钠用量为 10mg/ml 时，研磨后，样品产生气泡明显，且较为粘稠，该混悬液不具备可注射性，故该处方不进行下一步研究。其余处方结果见表 10-1。

表 10-1 研磨后各批次混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	0.859	3.722	6.658	3.892
02	0.552	3.340	16.877	7.281

结论：处方中羧甲基纤维素用量为 0.5mg/mL 至 5mg/mL 范围内，研磨后均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液。当羧甲基纤维素用量超过 10.0mg/mL 时，则无法制备可注射的混悬液。

实施例 11：不同助悬剂氢溴酸沃替西汀混悬液制备

处方表：

组分	用量
	01
	02

氢溴酸沃替西汀（主药）	2.25g	2.25g
吐温 80（稳定剂）	0.15g	0.15g
一水磷酸二氢钠（缓冲剂）	0.023g	0.023g
羧甲基纤维素钠（助悬剂）	0.075g	N/A
羟丙甲纤维素钠（助悬剂）	N/A	0.075g
氢氧化钠（pH 调节剂）	0.10g	0.10g
纯化水（溶剂）	qs.15mL	qs.15mL

备注：01 及 02 例混悬液中，仅助悬剂使用类型不同，分别为羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素。

制备过程：

- （1）分别将吐温 80、一水磷酸二氢钠依次溶解于约 60%配制总量的纯化水中；
- （2）加入处方量的羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素至上述溶液中，搅拌至完全溶解；
- （3）一边搅拌，一边缓慢加入处方量的氢溴酸沃替西汀，搅拌得沃替西汀混悬液，用氢氧化钠调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容；
- （4）将上述混悬液用球磨机进行研磨；
- （5）采用 Malvern Mastersizer 2000 粒度测定仪测定研磨后混悬液粒度分布。

实验结果：当采用羟丙甲纤维素为助悬剂时，研磨后，样品产生气泡明显，且无流动性，该混悬液不具备可注射性，故该处方不进行下一步研究。其余处方结果见表 11-1。

表 11-1 研磨后混悬液中氢溴酸沃替西汀颗粒粒度（单位：μm）

样品	Dv10	Dv50	Dv90	D[4,3]
01	0.552	3.340	16.877	7.281

结论：选择羧甲基纤维素钠为助悬剂，研磨后均可获得 D[4,3]在 1.0-10.0 微米之间的混悬液。以羟丙甲纤维素为助悬剂，则无法制备可注射的混悬液。

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。

权 利 要 求 书

1. 一种氢溴酸沃替西汀注射制剂，其特征在于，所述氢溴酸沃替西汀的浓度范围为 40.0mg/mL -400.0mg/mL。
2. 根据权利要求 1 所述的制剂，其进一步包括稳定剂。
3. 根据权利要求 2 所述的制剂，任选地，其进一步包括助悬剂和/或缓冲剂，和/或 pH 调节剂。
4. 根据权利要求 3 所述的制剂，所述助悬剂的浓度范围为 0.1mg/mL -5mg/mL。
5. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中所述助悬剂包含选自羧甲基纤维素钠、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、阿拉伯胶的至少一种。
6. 根据权利要求 2 所述的制剂，所述稳定剂的浓度范围为 5.0 mg/mL -55.0mg/mL。
7. 根据权利要求 2 所述的制剂，其中所述稳定剂包含选自吐温 20、吐温 60、吐温 80、司盘 20、泊洛沙姆 188、聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40、EL 35、卵磷脂、酸酯聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯、聚乙二醇的至少一种。
8. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中所述缓冲剂包含选自一水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸、柠檬酸、柠檬酸钠、琥珀酸、己二酸、酒石酸、抗坏血酸、苯甲酸、苹果酸的至少一种。
9. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中所述 pH 调节剂选自酸性 pH 调节剂或者碱性 pH 调节剂，所述酸性 pH 调节剂包含选自盐酸、乙酸、磷酸的至少一种，所述碱性 pH 调节剂选自包含氢氧化钠、磷酸氢钠、碳酸钙、氢氧化镁的至少一种。
10. 根据权利要求 1 所述的制剂，其包括：
 - (a) 氢溴酸沃替西汀，浓度范围为 60.0mg/mL-350.0mg/mL，
 - (b) 稳定剂吐温 80，
 - (c) 助悬剂羧甲基纤维素钠，
 - (d) 缓冲剂一水磷酸二氢钠，并任选地包含 pH 调节剂氢氧化钠。
11. 根据权利要求 1 所述的制剂，所述氢溴酸沃替西汀的 D_[4,3]为 0.05 微米-20.0 微米，或者 0.1 微米-10.0 微米。
12. 根据权利要求 1 所述的制剂，其在注射后，在至少 2 周的时间期间持续释放氢溴酸沃替西汀。
13. 根据权利要求 1 所述的制剂，其为即用型液体注射剂或冻干制剂。
14. 根据权利要求 13 所述的制剂，其中所述冻干制剂是饼块的形式。
15. 制备如权利要求 3-10 任一所述制剂的方法，包括下列步骤：
 - (a) 将稳定剂，任选的，和缓冲剂依次溶解于水中，
 - (b) 任选地，加入助悬剂至上述溶液中，搅拌至完全溶解，
 - (c) 加入氢溴酸沃替西汀，得混悬液，任选地，用 pH 调节剂调节 pH 值为 6.0 至 7.0，定容，

(d) 将上述混悬液用球磨机研磨，得最终混悬液。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其还包括制备成冻干制剂的步骤，所述步骤包括：将所述最终混悬液冷冻干燥。
17. 一种权利要求 1-14 任一所述的制剂在制备用于治疗重度抑郁症药物中的用途。

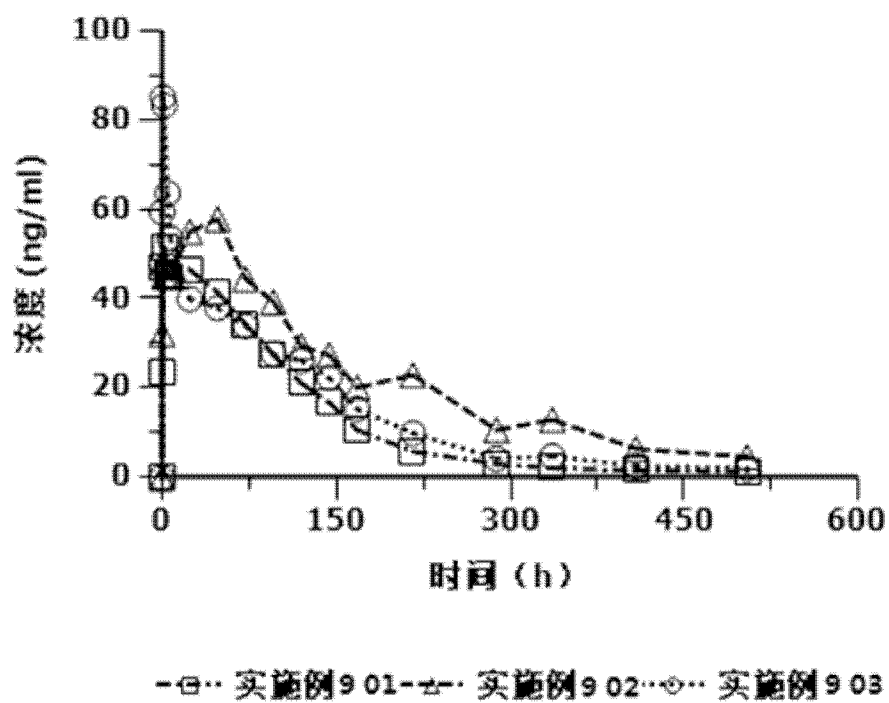


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/109941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

CPRSABS, DWPI, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, CAPLUS: 沃替西汀, 沃赛汀, Vortioxetine, 注射, injection, 冻干, freezing-drying, 胃肠外, Parenteral, 吐温, TWEEN 等

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015035802 A1 (HANGZHOU PUSHAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 19 March 2015 (2015-03-19) entire document, especially the description, page 9, paragraphs 4 and 5 and page 10, paragraph 4	1-17
X	CN 104146953 A (LI, XUEMEI) 19 November 2014 (2014-11-19) entire document, especially claims 1-4, and description, paragraphs [0005], [0010] and [0013]	1-3, 6, 8, 9, 11, 13-17
PX	WO 2017119936 A1 (ABON PHARMACEUTICALS LLC) 13 July 2017 (2017-07-13) entire document	1-17
PX	WO 2017167180 A1 (SHANGHAI SYNERGY PHARMACEUTICAL SCIENCES CO., LTD.) 05 October 2017 (2017-10-05) entire document	1-17
PX	CN 106265498 A (ANHUI RUNSHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 January 2017 (2017-01-04) entire document	1-17
PX	CN 107049932 A (SICHUAN UNIVERSITY) 18 August 2017 (2017-08-18) entire document	1-17

☐ 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

25 January 2018

Date of mailing of the international search report

09 February 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
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/CN2017/109941

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2015035802	A1	19 March 2015	US	2016200698	A1	14 July 2016
				CN	104736526	B	20 April 2016
				CN	104736526	A	24 June 2015
				US	2016214950	A1	28 July 2016
				US	9562024	B2	07 February 2017
CN	104146953	A	19 November 2014	None			
WO	2017119936	A1	13 July 2017	US	2017196802	A1	13 July 2017
				US	2017196855	A1	13 July 2017
				WO	2017119928	A1	13 July 2017
WO	2017167180	A1	05 October 2017	None			
CN	106265498	A	04 January 2017	None			
CN	107049932	A	18 August 2017	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/109941

A. 主题的分类 A61K 31/495(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/19(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)) CPRSABS, DWPI, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, CAPLUS: 沃替西汀, 沃赛汀, Vortioxetine, 注射, injection, 冻干, freezing-drying, 胃肠外, Parenteral, 吐温, TWEEN 等																							
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015035802 A1 (杭州普晒医药科技有限公司) 2015年 3月 19日 (2015 - 03 - 19) 全文, 尤其是说明书第9页第4、5段, 第10页第4段</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104146953 A (李雪梅) 2014年 11月 19日 (2014 - 11 - 19) 全文, 尤其是权利要求1-4, 说明书第[0005], [0010], [0013]段</td> <td>1-3, 6, 8, 9, 11, 13-17</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017119936 A1 (ABON PHARMACEUTICALS LLC) 2017年 7月 13日 (2017 - 07 - 13) 全文</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017167180 A1 (上海华汇拓医药科技有限公司) 2017年 10月 5日 (2017 - 10 - 05) 全文</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 106265498 A (安徽省润生医药股份有限公司) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 全文</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 107049932 A (四川大学) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 全文</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2015035802 A1 (杭州普晒医药科技有限公司) 2015年 3月 19日 (2015 - 03 - 19) 全文, 尤其是说明书第9页第4、5段, 第10页第4段	1-17	X	CN 104146953 A (李雪梅) 2014年 11月 19日 (2014 - 11 - 19) 全文, 尤其是权利要求1-4, 说明书第[0005], [0010], [0013]段	1-3, 6, 8, 9, 11, 13-17	PX	WO 2017119936 A1 (ABON PHARMACEUTICALS LLC) 2017年 7月 13日 (2017 - 07 - 13) 全文	1-17	PX	WO 2017167180 A1 (上海华汇拓医药科技有限公司) 2017年 10月 5日 (2017 - 10 - 05) 全文	1-17	PX	CN 106265498 A (安徽省润生医药股份有限公司) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 全文	1-17	PX	CN 107049932 A (四川大学) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 全文	1-17
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2015035802 A1 (杭州普晒医药科技有限公司) 2015年 3月 19日 (2015 - 03 - 19) 全文, 尤其是说明书第9页第4、5段, 第10页第4段	1-17																					
X	CN 104146953 A (李雪梅) 2014年 11月 19日 (2014 - 11 - 19) 全文, 尤其是权利要求1-4, 说明书第[0005], [0010], [0013]段	1-3, 6, 8, 9, 11, 13-17																					
PX	WO 2017119936 A1 (ABON PHARMACEUTICALS LLC) 2017年 7月 13日 (2017 - 07 - 13) 全文	1-17																					
PX	WO 2017167180 A1 (上海华汇拓医药科技有限公司) 2017年 10月 5日 (2017 - 10 - 05) 全文	1-17																					
PX	CN 106265498 A (安徽省润生医药股份有限公司) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 全文	1-17																					
PX	CN 107049932 A (四川大学) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 全文	1-17																					
☐ 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 2018年 1月 25日		国际检索报告邮寄日期 2018年 2月 9日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 肖瑛 电话号码 (86-10)62089320																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/109941

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	2015035802	A1	2015年 3月 19日	US	2016200698	A1	2016年 7月 14日
				CN	104736526	B	2016年 4月 20日
				CN	104736526	A	2015年 6月 24日
				US	2016214950	A1	2016年 7月 28日
				US	9562024	B2	2017年 2月 7日
CN	104146953	A	2014年 11月 19日	无			
WO	2017119936	A1	2017年 7月 13日	US	2017196802	A1	2017年 7月 13日
				US	2017196855	A1	2017年 7月 13日
				WO	2017119928	A1	2017年 7月 13日
WO	2017167180	A1	2017年 10月 5日	无			
CN	106265498	A	2017年 1月 4日	无			
CN	107049932	A	2017年 8月 18日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)