



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106902090 A

(43)申请公布日 2017.06.30

(21)申请号 201510946326.8

A61K 47/12(2006.01)

(22)申请日 2015.12.17

A61K 47/02(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(71)申请人 重庆润泽医药有限公司

地址 400042 重庆市渝北区勤业路9号

(72)发明人 叶雷

(74)专利代理机构 重庆弘旭专利代理有限责任
公司 50209

代理人 李靖

(51)Int.Cl.

A61K 9/46(2006.01)

A61K 31/4015(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷
乙酰胺泡腾片及其制备方法

(57)摘要

一种(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡
腾片,其特征在于,它是由下列重量配比的原料
料制得:(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺1
份、酒石酸1~6份、碳酸氢钠1~6份、氯化钠0.5~
0.9份、聚乙二醇6000 0.75~1.35份、糊精1~5份、
三氯蔗糖0.2~0.8份、薄荷油0.3~0.6份、草莓香
精0.1~0.5份、质量分数为8%~16%PVP/VA64乙醇
溶液15~26份;依照本发明制得的(S)-4-羟基-2
氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片制备过程中颗粒成
型性好,粉层量少,成品产气快,崩解速度快,并
且本品货架期可长达24个月,成品口感好,易被
广大患者所接受。

1. 一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,其特征在于,它是由下列重量配比的原料辅料制得:(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺约1份、酒石酸约1~6份、碳酸氢钠约1~6份、氯化钠约0.5~0.9份、聚乙二醇6000 约0.75~1.35份、糊精约1~5份、三氯蔗糖约0.2~0.8份、薄荷油约0.3~0.6份、草莓香精约0.1~0.5份、质量分数为8%~16%PVP/VA64乙醇溶液约15~26份;取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度40℃~50℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度40~45℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度40℃~50℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为120~150分钟,保证颗粒水分 $\leq 2\%$;将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下。

2. 如权利要求1所述的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,其特征在于,它是由下列重量配比的原料辅料制得:(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺约1份、酒石酸约2~5份、碳酸氢钠约2~5份、氯化钠约0.7~0.9份、聚乙二醇6000约 1.05~1.35份(氯化钠:聚乙二醇6000 =2:3)、糊精约2~4份、三氯蔗糖约0.3~0.6份、薄荷油约0.5~0.6份、草莓香精约0.2~0.4份、质量分数为9%~11%PVP/VA64乙醇溶液约17~22份;取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度45℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度42℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度45℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为130~140分钟,保证颗粒水分 $\leq 2\%$;将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下。

3. 如权利要求1或2所述的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片的制备方法,其特征在于,它是按如下步骤制得的:

A. 取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度45℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗

糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;

B.取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度42℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;

C.将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度45℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为130~140分钟,保证颗粒水分 $\leq 2\%$;

D.整粒、分筛:将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下;

E.压片:设定好压片机压力、调节片重,压片,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下;

F.内包:(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片用铝塑包装机包装,设定包装规格为6片/板,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下,包装即得。

一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明主要涉及制药技术领域,具体涉及一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片及其制备方法。

背景技术

[0002] 奥拉西坦(S-oxiracetam)是一种合成的羟基氨基丁酸(BABOB)环状衍生物,仅用于中枢神经系统,主要分布在大脑皮层、海马,有激活、保护或促进神经细胞的功能恢复,改善智能障碍患者的记忆学习功能,而药物本身没有直接的血管活性,也没有中枢兴奋作用,对学习记忆能力的影响是一种持久的促进作用。

[0003] 该药于1987年在意大利上市,上市的剂型为片剂,800mg;胶囊,800mg;注射液,1g/5ml。目前国内只有奥拉西坦胶囊和注射液上市,且所用主要活性成分均为外消旋体。叶雷等在公开号为CN 103735545 A专利中提到(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺对酒精中毒所致昏迷的促醒作用明显,而右旋奥拉西坦基本没有作用,(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺的上述促醒效果为消旋奥拉西坦的2倍;(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺对外伤、麻醉所致昏迷的促醒作用均显著。张峰等在公开号为CN 103599101 A的专利中披露(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺对液压及自由落体所致创伤性脑损伤大鼠学习记忆认知功能障碍均有明显的改善作用,其药效远高于右旋奥拉西坦。且200mg/kg(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺与400mg/kg奥拉西坦的作用相当。药代动力学研究结果显示:(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺和右旋奥拉西坦在比格犬体内无明显手性转化。比格犬单次静脉注射给予左旋和2倍剂量的消旋奥拉西坦后血浆中(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺的主要药动学参数均无明显差异。安全药理、急毒、长毒等试验结果表明,在同等剂量水平下,(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺与奥拉西坦对受试动物或细胞的毒性无明显差异。上述临床前的研究结果表明,(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺是奥拉西坦体内发挥药效的主要活性成分,单独使用本品可降低临床使用剂量,降低潜在的毒副作用。

[0004] 现有(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾制剂主要存在制粒过程颗粒不易成型、颗粒粉层较多、粒径不易控制,压片过程容易粘冲、成品产气慢、崩解慢、口感较差、不易被广大患者所接受等技术问题。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片。

[0006] 本发明的另一目的在于提供上述(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片的制备方法。

[0007] 本发明的目的是通过如下技术措施实现的:

[0008] 一种口感好、崩解快的左旋奥拉西坦泡腾片,其特征在于,它是从左旋奥拉西坦为

原料,再加入一定量的酸源、碱源、粘合剂、润滑剂、填充剂、矫味剂制得;其中所述酸源为柠檬酸、酒石酸、富马酸、己二酸、苹果酸中的一种;所述碱源为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钙中的一种;所述粘合剂为水、乙醇、蔗糖、淀粉浆、糊精、共聚维酮VA64(PVP/VA64)中的一种或多种;所述润滑剂为滑石粉、硬脂酸镁、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、硬脂酸、硬脂酸钙、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶、氧化镁、石蜡中的一种或多种;填充剂为淀粉、乳糖、糊精、糖粉、硫酸钙、蔗糖、甘露醇、微晶纤维素、葡萄糖、羧甲基纤维素钠、氯化钠中的一种或多种;所述矫味剂为蔗糖、麦芽糖、乙基麦芽酚、三氯蔗糖、甜菊甘、山梨醇、甘露醇、葡萄糖、阿司帕坦、薄荷油、草莓香精、苹果香蕉、水蜜桃香精、巧克力香精中的一种或多种。

[0009] 发明人在研究过程中发现,选择适宜的辅料种类、特定的原辅料用量配比关系,配合特殊的处理方法,可以使得上述(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片生产过程颗粒较易成型,压片过程不会粘冲,成品具有口感好、产气快,崩解快等特点;上述口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,其特征在于,它是由下列重量配比的原料制得:(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺1份、酒石酸1~6份、碳酸氢钠1~6份、氯化钠0.5~0.9份、聚乙二醇6000 0.75~1.35份、糊精1~5份、三氯蔗糖0.2~0.8份、薄荷油0.3~0.6份、草莓香精0.1~0.5份、质量分数为8%~16%PVP/VA64乙醇溶液15~26份;取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度40℃~50℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度40~45℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度40℃~50℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为120~150分钟,保证颗粒水分 $\leq 2\%$;将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下。

[0010] 为了进一步加快(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片崩解产气速度,改善其口感,一种(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,其特征在于,它是由下列重量配比的原料制得:(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺1份、酒石酸2~5份、碳酸氢钠2~5份、氯化钠0.7~0.9份、聚乙二醇6000 1.05~1.35份(氯化钠:聚乙二醇6000=2:3)、糊精2~4份、三氯蔗糖0.3~0.6份、薄荷油0.5~0.6份、草莓香精0.2~0.4份、质量分数为9%~11%PVP/VA64乙醇溶液17~22份;取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度45℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度42℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳

酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度45℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为130~140分钟,保证颗粒水分 $\leq 2\%$;将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下。

[0011] 上述所需原辅料,均为本领域技术人员公知的,市场上均可购买到。

[0012] 一种口感好的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片的制备方法,其特征在于,它是按如下步骤制得的:

[0013] 1.取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度45℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;

[0014] 2.取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度42℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;

[0015] 3.将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度45℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为130~140分钟,保证颗粒水分 $\leq 2\%$;

[0016] 4.整粒、分筛:将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下;

[0017] 5.压片:设定好压片机压力、调节片重,压片,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下;

[0018] 6.内包:(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片用铝塑包装机包装,设定包装规格为6片/板,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下,包装即得。

[0019] 本发明具有如下的有益效果:

[0020] 本发明(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片制备过程中颗粒成型性好,粉层量少,颗粒粒度检测不符合规定的颗粒重量小于4%,压片过程不会粘冲,成品产气快,崩解速度快,崩解时间不会超过30秒,并且本品货架期可长达24个月,成品口感好,易被广大患者所接受。

具体实施方式

[0021] 下面通过实施例对本发明进行具体的描述,有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明进行进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,在不背离本发明精神和实质的情况下,对本发明方法、步骤或条件所作的修改或替换,均属于本发明的范围。

[0022] 实施例1

[0023] 一种口感好的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,按以下步骤制得:

成分	用量
(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺	1 份
酒石酸	2 份
碳酸氢钠	2 份
氯化钠	0.7 份
聚乙二醇 6000	1.05 份
糊精	2 份
三氯蔗糖	0.3 份
薄荷油	0.5 份
草莓香精	0.2 份
质量分数 9%的 PVP/VA64 乙醇溶液	15 份

制成 1000 片

[0024] 制剂工艺:

[0025] 1. 取处方量的糊精置于碾磨中,加入等质量的纯化水,碾磨混合,操作过程中加入处方量的薄荷油和草莓香精,继续碾磨10~20分钟,取出,置于鼓风干燥箱中,设置干燥温度45℃干燥至水分低于3%取出,置于万能粉碎机中,加入处方量的左旋奥拉西坦、酒石酸、三氯蔗糖,混合粉碎,过100目筛后收集混合粉末,将混合粉末置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得酸相颗粒,备用;

[0026] 2. 取处方量的碳酸氢钠、氯化钠混合,置于万能粉碎机中粉碎,过100目筛后收集混合粉末,备用;将处方量的聚乙二醇6000加热熔化,设定熔化温度42℃,待聚乙二醇6000熔化后,加入上述碳酸氢钠与氯化钠的混合粉末,搅拌混合均匀,冷却后置于万能粉碎机中,粉碎,过100目筛后置于湿法制粒机中加入粘合剂,启动制粒机(安装12目尼龙筛),制粒,得碱相颗粒,备用;

[0027] 3. 将酸相湿颗粒、碱相湿颗粒分别投入鼓风干燥箱中,设定温度45℃,控制相对湿度低于30%,开始干燥;随时观察颗粒情况,干燥时间为130~140分钟,保证颗粒水分≤2%;

[0028] 4. 整粒、分筛:将酸相颗粒与碱相颗粒混合置于粉碎整粒机中,用16目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下;

[0029] 5. 压片:设定好压片机压力、调节片重,压片,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下;

[0030] 6. 内包:(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片用铝塑包装机包装,设定包装规格为6片/板,控制环境温度25℃以下,相对湿度30%以下,包装即得。

[0031] 试验一:颗粒粒径测定

[0032] 1. 试验材料:实施例1制备过程中整粒后所得颗粒

[0033] 2. 试验方法:取供试品颗粒5g,精密称定,照2010年版《中国药典》颗粒粒径测定中双筛法测定,选择筛网12目尼龙筛和16目尼龙筛,置水平方向上连续左右运动过筛3分钟,取未过12目筛的颗粒和过了16目筛的颗粒混合,称得总重,计算可得。

[0034] 3. 试验结果:

[0035]

样品编号	称样量(g)	不合格颗粒量(g)	颗粒粒径(%)
样1	5.083	0.137	2.7
样2	5.026	0.143	2.8

[0036] 4. 试验结论:由上表试验结果可看出,颗粒粒径小于3%,表明颗粒成型性好,粉层量少,颗粒外观均匀。

[0037] 试验二:崩解时限

[0038] 1. 试验材料:取实施例1制得的泡腾片样品10片,检查崩解时限。

[0039] 2. 测定法:取供试品10片,分别置于锥形瓶中,加入纯化水50ml,记录泡腾片崩解完全所需时间。

[0040] 3. 试验结果:崩解时限检查结果见下表:

[0041]

样品编号	1#	2#	3#	4#	5#
崩解时间(s)	22	25	19	22	23
样品编号	6#	7#	8#	9#	10#
崩解时间	21	18	24	21	23

[0042] 4. 试验结论:由上表试验结果可知,(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片崩解时间均小于30s。

[0043] 试验三:稳定性实验

[0044] 实验材料:

[0045] (S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片:为实施例1制得。

[0046] 加速实验方法:将实施例1制得的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片按上市包装,置加速实验箱中,一定时间取样,对考察项目进行检验。

[0047] 加速实验温度:40±2℃

[0048] 加速实验湿度:RH75%±5%

[0049] 考察时间:0、1、2、3、6月

[0050] 考察指标:性状、片重差异、崩解时限、有关物质、含量、微生物限度

[0051] 加速试验稳定性记录:

[0052]

加速	性状	片重差异	崩解时限	有关物质	含量 (%)	微生物限度
				总杂质 (%)		
0 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.19%	100.1%	符合规定
1 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.20%	99.7%	符合规定
2 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.22%	99.2%	符合规定
3 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.23%	99.5%	符合规定
6 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.28%	99.8%	符合规定

[0053] 加速实验结果表明：加速6月样品与0月样品各项检测指标质量相当，表明本品加速实验6月，质量保持稳定，本品稳定性较好。

[0054] 长期实验方法：将实施例1制得的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片按上市包装，置长期留样箱中，一定时间取样，对考察项目进行检验。

[0055] 长期实验温度： $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$

[0056] 长期实验湿度： $\text{RH}60\% \pm 10\%$

[0057] 考察时间：0、3、6、9、12、18、24月

[0058] 考察指标：性状、片重差异、崩解时限、有关物质、含量、微生物限度

[0059] 长期试验稳定性记录：

[0060]

长期	性状	片重差异	崩解时限	有关物质	含量 (%)	微生物限度
				总杂质 (%)		
0 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.19%	100.1%	符合规定
3 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.20%	100.3%	符合规定
6 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.21%	99.5%	符合规定
9 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.22%	99.3%	符合规定
12 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.23%	99.7%	符合规定
18 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.25%	99.6%	符合规定
24 月	本品为白色或类白色片	符合规定	符合规定	0.27%	100.1%	符合规定

[0061] 长期试验表明：本品长期试验24个月性状、片重差异、崩解时限、有关物质、含量、

微生物限度均无显著变化,均符合生产用质量标准草案的各项相关规定。本品长期试验24个月质量稳定,故本品有效期最少24个月,长期试验仍在继续考察过程中。

[0062] 试验四:味道、口感市场调查

[0063] 本发明一种口感好的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片是经过特定原辅料配伍,经过多次调味而制成,具有口感极佳,味道香甜,能被广大患者所接受。

[0064] 方法:随机选择10岁以上的人群1000人,进行味道品尝,现将品尝结果统计如下表:

[0065] (S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片口味调查表

[0066]

非常好	较好	一般	差
583	161	173	83

[0067] 根据味道品尝市场调查可知,本品易于受广大患者所接受,具不完全统计,觉得味道非常好的占整个人群的58.3%,觉得味道比较好的占16.1%,觉得味道一般的占17.3%,觉得味道差的只占8.3%。故本品具有口感好,易受广大患者群体所接受的特点。

[0068] 实施例2

[0069] 一种口感好的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,按以下步骤制得:

成分	用量
(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺	1份
酒石酸	5份
碳酸氢钠	5份
氯化钠	0.9份
聚乙二醇 6000	1.35份
糊精	4份
三氯蔗糖	0.6份
薄荷油	0.6份
草莓香精	0.4份
质量分数为 11%PVP/VA64 乙醇溶液	22份

制成 1000 片

[0070] 制剂工艺:照实施例1的制备工艺制得。按实施例1的试验方法,分别进行制备过程颗粒粒径测定、崩解时限检查、样品稳定性试验以及口感调查,颗粒粒径测定结果表明本品颗粒成型性好,粉层量少,颗粒粒度检测不符合规定的颗粒重量小于3%,崩解时限检查结果表明本品崩解时间均小于30秒,稳定性试验结果表明加速6月样品质量稳定,长期24个月质量稳定,故本品有效期至少24个月,口感调查结果表明本品口感好,易被广大患者所接受。

[0071] 实施例3

[0072] 一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,按以下步骤制得:

成分	用量
(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺	1份
酒石酸	4份
碳酸氢钠	4份
氯化钠	0.8份
聚乙二醇 6000	1.2份
糊精	3份
三氯蔗糖	0.5份
薄荷油	0.6份
草莓香精	0.3份
质量分数为 10%PVP/VA64 乙醇溶液	20份

制成 1000 片

[0073] 制剂工艺:照实施例1的制备工艺制得。按实施例1的试验方法,分别进行制备过程颗粒粒径测定、崩解时限检查、样品稳定性试验以及口感调查,颗粒粒径测定结果表明本品颗粒成型性好,粉层量少,颗粒粒度检测不符合规定的颗粒重量小于4%,崩解时限检查结果表明本品崩解时间均小于30秒,稳定性试验结果表明加速6月样品质量稳定,长期24个月质量稳定,故本品有效期至少24个月,口感调查结果表明本品口感好,易被广大患者所接受。

[0074] 实施例4-6:一种口感好的(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺泡腾片,按以下重量的原辅料制备而得,制备方法同实施例1:

[0075]

实施例	4	5	6
(S)-4-羟基-2氧代-1-吡咯烷乙酰胺	1份	1份	1份
酒石酸	3份	4份	3份
碳酸氢钠	3份	4份	3份
氯化钠	0.8份	0.8份	0.8份
聚乙二醇6000	1.2份	1.2份	1.2份
糊精	4份	3份	2份
三氯蔗糖	0.4份	0.5份	0.6份
薄荷油	0.6份	0.5份	0.6份
草莓香精	0.3份	0.3份	0.3份
质量分数为10%PVP/VA64乙醇溶液	19份	20份	21份

[0076] 制剂工艺:照实施例1的制备工艺制得。按实施例1的试验方法,实施例4、5、6所制得的样品分别进行制备过程颗粒粒径测定、崩解时限检查、样品稳定性试验以及口感调查,

实施例4、5、6颗粒粒径测定结果表明本品颗粒成型性好,粉层量少,颗粒粒度检测不符合规定的颗粒重量均小于4%,实施例4、5、6崩解时限检查结果表明本品崩解时间均小于30秒,实施例4、5、6稳定性试验结果表明加速6月样品质量稳定,长期24个月质量稳定,故本品有效期至少24个月,实施例4、5、6口感调查结果表明本品口感好,易被广大患者所接受。