



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106943377 A

(43)申请公布日 2017. 07. 14

(21)申请号 201610427301.1

A61P 25/00(2006.01)

(22)申请日 2016.06.15

A61P 35/00(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 9/50(2006.01)

A61K 31/4015(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

一种左旋奥拉西坦颗粒及其制备方法

(57)摘要

一种左旋奥拉西坦颗粒,其特征在于,它是由下列重量配比的原辅料制得:左旋奥拉西坦1份、L-半胱氨酸0.7~1.3份、甘露醇0.8~1.5份、微晶纤维素0.6~1.2份、羧甲基纤维素钠1.0~1.5份、乳糖1.0~1.5份、滑石粉0.07~0.15份、聚乙二醇4000 0.8~1.7份、羟丙甲纤维素0.5~1.2份、蜂蜜0.3~0.8份、体积分数为70%~90%的乙醇9~16份;本发明左旋奥拉西坦颗粒制备过程杂质增加量较小、其增加量仅为0.04%,制粒过程不会粘连筛网、易于制粒,颗粒粉层量少,粒径均一,流动性好,休止角小于37°,装量差异低于5%,储存过程稳定性好,产品不易吸潮结块,货架期长达24个月。

1. 一种左旋奥拉西坦颗粒, 其特征在于, 它是由下列重量配比的原辅料和制备方法制得: 左旋奥拉西坦约1份、L-半胱氨酸约0.7~1.3份、甘露醇约0.8~1.5份、微晶纤维素约0.6~1.2份、羧甲基纤维素钠约1.0~1.5份、乳糖约1.0~1.5份、滑石粉约0.07~0.15份、聚乙二醇4000 约0.8~1.7份、羟丙甲纤维素约0.5~1.2份、蜂蜜约0.3~0.8份、体积分数为70%~90%的乙醇约9~16份; 取处方量的蜂蜜, 置于铁锅中, 加入蜂蜜2倍重量份的纯化水, 搅拌均匀, 加热至100~105℃, 保温20~25分钟, 取出, 用80目筛过滤, 取滤液, 放冷后加入处方量的乙醇, 搅拌溶解, 备用; 取处方量的左旋奥拉西坦、L-半胱氨酸、甘露醇、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、乳糖置于万能粉碎机中, 粉碎过100目筛, 置于湿法制粒机中, 加入先前处理好的蜂蜜乙醇溶液, 启动制粒机(安装18目尼龙筛), 开始制粒; 将湿颗粒投入流化床中, 温床温度设定50℃~70℃, 开始干燥, 干燥时间为50~55分钟; 取处方量的聚乙二醇4000、羟丙甲纤维素, 加水制成质量分数为8%~10%的包衣液, 备用; 将上述干颗粒投入流化床中, 通入热空气, 使之悬浮流化, 床温为40~50℃; 将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床, 设定喷浆速度50~60rpm, 雾化压力为0.8~1.0bar, 持续进风干燥, 溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热, 冷却出料; 将包衣颗粒置于粉碎整粒机中, 用20目筛过筛整粒; 将处方量的滑石粉粉碎过100目筛, 加入整粒后的颗粒中, 用三维运动混合机混合10min~20min即得。

2. 如权利要求1所述的左旋奥拉西坦颗粒, 其特征在于, 它是由下列重量配比的原辅料和制备方法制得: 左旋奥拉西坦1份、L-半胱氨酸0.9~1.2份、甘露醇1.0~1.3份、微晶纤维素0.8~1.1份、羧甲基纤维素钠1.2~1.4份、乳糖1.1~1.3份、滑石粉0.11~0.14份、聚乙二醇4000 1.1~1.5份、羟丙甲纤维素0.7~1.0份、蜂蜜0.5~0.7份、体积分数为70%~90%的乙醇12~15份; 取处方量的蜂蜜, 置于铁锅中, 加入蜂蜜2倍重量份的纯化水, 搅拌均匀, 加热至100~105℃, 保温20~25分钟, 取出, 用80目筛过滤, 取滤液, 放冷后加入处方量的乙醇, 搅拌溶解, 备用; 取处方量的左旋奥拉西坦、L-半胱氨酸、甘露醇、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、乳糖置于万能粉碎机中, 粉碎过100目筛, 置于湿法制粒机中, 加入先前处理好的蜂蜜乙醇溶液, 启动制粒机(安装18目尼龙筛), 开始制粒; 将湿颗粒投入流化床中, 温床温度设定50℃~70℃, 开始干燥, 干燥时间为50~55分钟; 取处方量的聚乙二醇4000、羟丙甲纤维素, 加水制成质量分数为8%~10%的包衣液, 备用; 将上述干颗粒投入流化床中, 通入热空气, 使之悬浮流化, 床温为40~50℃; 将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床, 设定喷浆速度50~60rpm, 雾化压力为0.8~1.0bar, 持续进风干燥, 溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热, 冷却出料; 将包衣颗粒置于粉碎整粒机中, 用20目筛过筛整粒; 将处方量的滑石粉粉碎过100目筛, 加入整粒后的颗粒中, 用三维运动混合机混合10min~20min即得。

3. 如权利要求1或2所述的左旋奥拉西坦颗粒的制备方法, 其特征在于, 它是按如下步骤制得的:

A. 粘合剂的制备: 取处方量的蜂蜜, 置于铁锅中, 加入蜂蜜2倍重量份的纯化水, 搅拌均匀, 加热至100~105℃, 保温20~25分钟, 取出, 用80目筛过滤, 取滤液, 放冷后加入处方量的乙醇, 搅拌溶解, 即得;

B. 原辅料前处理: 取处方量的左旋奥拉西坦、填充剂、矫味剂置于万能粉碎机中, 粉碎过100目筛, 备用;

C. 制粒: 取前处理后所得混合粉末, 置于湿法制粒机中, 加入粘合剂, 启动制粒机(安装18目尼龙筛), 开始制粒;

D.干燥:将湿颗粒投入流化床中,温床温度设定50℃~70℃,开始干燥;随时观察颗粒沸腾状况、鼓风情况,防止颗粒粘住锅底,造成颗粒焦化或糊化,干燥时间为50~55分钟,保证颗粒水分 $\leq 3\%$;

E.包衣:

E(1)包衣液的配置:取处方量的包衣材料,加水制成质量分数为8%~10%的溶液,备用;

E(2)包衣过程:将上述干颗粒投入流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,床温为40~50℃;将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,设定喷浆速度50~60rpm,雾化压力为0.8~1.0bar,持续进风干燥,溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热,冷却出料,即得包衣颗粒;

F.整粒、分筛:将包衣颗粒置于粉碎整粒机中,用20目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度50%以下;

G.总混:将润滑剂粉碎过100目筛,加入整粒后的颗粒中,用三维运动混合机混合10min~20min;

H.内包:用颗粒包装机进行包装,设定包装规格为1g/袋,控制环境温度25℃以下,相对湿度50%以下,即得。

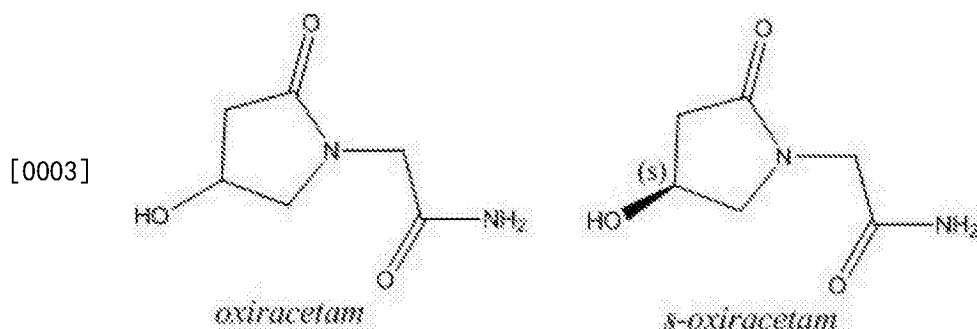
一种左旋奥拉西坦颗粒及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明主要涉及制药技术领域,具体涉及一种左旋奥拉西坦颗粒及其制备方法。

背景技术

[0002] 奥拉西坦(oxiracetam,CAS No.:62613-82-5)化学名为4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,为意大利ISFS.P.A公司于1974年首次合成的抗缺氧类促智药(化合物披露于US4118396),是环GABOB衍生物,可促进磷酸胆碱和磷酸乙醇胺合成,促进脑代谢,透过血脑屏障,对特异性中枢神经道路有刺激作用,可以改善智力和记忆,对脑血管病、脑外伤、脑瘤、颅内感染、脑变性疾病等也具有较好的疗效,并且该药物毒性极低,无致突变和致癌作用及生殖毒性。Giorgio等人在US4118396中披露了奥拉西坦的化学结构和制备方法,Chiodini等人在W09306826A中披露,临床结果证明S构型(左旋)的奥拉西坦的药效强于R构型(右旋),奥拉西坦和左旋奥拉西坦结构如下所示。



[0004] 现有奥拉西坦颗粒主要存在制备过程中杂质增加较大,制粒过程易粘连筛网、制粒困难,颗粒粉层较多,粒径不易控制,储存过程稳定性较差,颗粒吸湿性强,易粘团结块,货架期短等技术问题。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种易制备,粒径可控、稳定性好的左旋奥拉西坦颗粒。

[0006] 本发明的另一目的在于提供上述左旋奥拉西坦颗粒的制备方法。

[0007] 本发明的目的是通过如下技术措施实现的:

[0008] 一种左旋奥拉西坦颗粒,其特征在于,它是以左旋奥拉西坦为原料,再加入一定量的填充剂、矫味剂、粘合剂、润滑剂、包衣材料制得;其中所述填充剂为淀粉、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、L-半胱氨酸中的一种或多种;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、阿司帕坦中的一种或多种;所述粘合剂为水、乙醇、蔗糖、淀粉浆、糊精、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、蜂蜜中的一种或多种;所述润滑剂为滑石粉、硬脂酸镁、聚乙二醇、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;所述包衣材料为聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、聚乙烯乙醛二乙胺乙酯、羟丙基甲基纤维素酞酸酯中的一种或多种。

[0009] 发明人在研究过程中发现,特定的原辅料种类配合特定的原辅料用量配比关系,再配合特殊的处理方式,可使得上述左旋奥拉西坦颗粒制备过程杂质增加量较小,制粒过程易于制粒,不会粘连筛网,产品不易吸湿,不易粘团结块、颗粒粒径均匀,装量差异小,产品稳定性好,货架期长;上述左旋奥拉西坦颗粒,其特征在于,它是由下列重量配比的原辅料制得:左旋奥拉西坦1份、L-半胱氨酸0.7~1.3份、甘露醇0.8~1.5份、微晶纤维素0.6~1.2份、羧甲基纤维素钠1.0~1.5份、乳糖1.0~1.5份、滑石粉0.07~0.15份、聚乙二醇4000 0.8~1.7份、羟丙甲纤维素0.5~1.2份、蜂蜜0.3~0.8份、体积分数为70%~90%的乙醇9~16份;取处方量的蜂蜜,置于铁锅中,加入蜂蜜2倍重量份的纯化水,搅拌均匀,加热至100~105℃,保温20~25分钟,取出,用80目筛过滤,取滤液,放冷后加入处方量的乙醇,搅拌溶解,备用;取处方量的左旋奥拉西坦、L-半胱氨酸、甘露醇、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、乳糖置于万能粉碎机中,粉碎过100目筛,置于湿法制粒机中,加入先前处理好的蜂蜜乙醇溶液,启动制粒机(安装18目尼龙筛),开始制粒;将湿颗粒投入流化床中,温床温度设定50℃~70℃,开始干燥,干燥时间为50~55分钟;取处方量的聚乙二醇4000、羟丙甲纤维素,加水制成质量分数为8%~10%的包衣液,备用;将上述干颗粒投入流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,床温为40~50℃;将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,设定喷浆速度50~60rpm,雾化压力为0.8~1.0bar,持续进风干燥,溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热,冷却出料;将包衣颗粒置于粉碎整粒机中,用20目筛过筛整粒;将处方量的滑石粉粉碎过100目筛,加入整粒后的颗粒中,用三维运动混合机混合10min~20min即得。

[0010] 进一步的,为了提高左旋奥拉西坦颗粒的稳定性,延长货架期,一种左旋奥拉西坦颗粒,其特征在于,它是由下列重量配比的原辅料制得:左旋奥拉西坦1份、L-半胱氨酸0.9~1.2份、甘露醇1.0~1.3份、微晶纤维素0.8~1.1份、羧甲基纤维素钠1.2~1.4份、乳糖1.1~1.3份、滑石粉0.11~0.14份、聚乙二醇4000 1.1~1.5份、羟丙甲纤维素0.7~1.0份、蜂蜜0.5~0.7份、体积分数为70%~90%的乙醇12~15份;取处方量的蜂蜜,置于铁锅中,加入蜂蜜2倍重量份的纯化水,搅拌均匀,加热至100~105℃,保温20~25分钟,取出,用80目筛过滤,取滤液,放冷后加入处方量的乙醇,搅拌溶解,备用;取处方量的左旋奥拉西坦、L-半胱氨酸、甘露醇、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、乳糖置于万能粉碎机中,粉碎过100目筛,置于湿法制粒机中,加入先前处理好的蜂蜜乙醇溶液,启动制粒机(安装18目尼龙筛),开始制粒;将湿颗粒投入流化床中,温床温度设定50℃~70℃,开始干燥,干燥时间为50~55分钟;取处方量的聚乙二醇4000、羟丙甲纤维素,加水制成质量分数为8%~10%的包衣液,备用;将上述干颗粒投入流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,床温为40~50℃;将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,设定喷浆速度50~60rpm,雾化压力为0.8~1.0bar,持续进风干燥,溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热,冷却出料;将包衣颗粒置于粉碎整粒机中,用20目筛过筛整粒;将处方量的滑石粉粉碎过100目筛,加入整粒后的颗粒中,用三维运动混合机混合10min~20min即得。

[0011] 一种左旋奥拉西坦颗粒的制备方法,其特征在于,它是按如下步骤制得的:

[0012] 1. 粘合剂的制备:取处方量的蜂蜜,置于铁锅中,加入蜂蜜2倍重量份的纯化水,搅拌均匀,加热至100~105℃,保温20~25分钟,取出,用80目筛过滤,取滤液,放冷后加入处方量的乙醇,搅拌溶解,即得;

[0013] 2. 原辅料前处理:取处方量的左旋奥拉西坦、填充剂、矫味剂置于万能粉碎机中,

粉碎过100目筛,备用;

[0014] 3.制粒:取前处理后所得混合粉末,置于湿法制粒机中,加入粘合剂,启动制粒机(安装18目尼龙筛),开始制粒;

[0015] 4.干燥:将湿颗粒投入流化床中,温床温度设定50℃~70℃,开始干燥;随时观察颗粒沸腾状况、鼓风情况,防止颗粒粘住锅底,造成颗粒焦化或糊化,干燥时间为50~55分钟,保证颗粒水分 $\leq 3\%$;

[0016] 5.包衣:

[0017] (1)包衣液的配置:取处方量的包衣材料,加水制成质量分数为8%~10%的溶液,备用;

[0018] (2)包衣过程:将上述干颗粒投入流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,床温为40~50℃;将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,设定喷浆速度50~60rpm,雾化压力为0.8~1.0bar,持续进风干燥,溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热,冷却出料,即得包衣颗粒;

[0019] 6.整粒、分筛:将包衣颗粒置于粉碎整粒机中,用20目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度50%以下;

[0020] 7.总混:将润滑剂粉碎过100目筛,加入整粒后的颗粒中,用三维运动混合机混合10min~20min;

[0021] 8.内包:用颗粒包装机进行包装,设定包装规格为1g/袋,控制环境温度25℃以下,相对湿度50%以下,即得。

[0022] 本发明具有如下的有益效果:

[0023] 本发明左旋奥拉西坦颗粒制备过程杂质增加量较小、其增加量仅为0.04%,制粒过程不会粘连筛网、易于制粒,颗粒粉层量少,粒径均一,流动性好,休止角小于37°,装量差异低于5%,储存过程稳定性好,产品不易吸潮结块,货架期长达24个月,制备工艺简单可行,值得市场推广。

具体实施方式

[0024] 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。

[0025] 实施例1

[0026] 一种左旋奥拉西坦颗粒,按以下步骤制得:

[0027]	成分	用量
	左旋奥拉西坦	1 份
	L-半胱氨酸	0.9 份
	甘露醇	1.0 份
	微晶纤维素	0.8 份
	羧甲基纤维素钠	1.2 份
	乳糖	1.1 份
	滑石粉	0.11 份
	聚乙二醇 4000	1.1 份
	羟丙甲纤维素	0.7 份
	蜂蜜	0.5 份
	体积分数为 70%酒精	12 份

制成 1000 袋

[0028] 制剂工艺:

[0029] 1. 粘合剂的制备:取处方量的蜂蜜,置于铁锅中,加入蜂蜜2倍重量份的纯化水,搅拌均匀,加热至100~105℃,保温20~25分钟,取出,用80目筛过滤,取滤液,放冷后加入处方量的乙醇,搅拌溶解,即得;

[0030] 2. 原辅料前处理:取处方量的左旋奥拉西坦、L-半胱氨酸、甘露醇、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、乳糖置于万能粉碎机中,粉碎过100目筛,备用;

[0031] 3. 制粒:取前处理后所得混合粉末,置于湿法制粒机中,加入粘合剂,启动制粒机(安装18目尼龙筛),开始制粒;

[0032] 4. 干燥:将湿颗粒投入流化床中,温床温度设定50℃~70℃,开始干燥;随时观察颗粒沸腾状况、鼓风情况,防止颗粒粘住锅底,造成颗粒焦化或糊化,干燥时间为50~55分钟,保证颗粒水分≤3%;

[0033] 5. 包衣:

[0034] (1)包衣液的配置:取处方量的聚乙二醇4000、羟丙甲纤维素,加水制成质量分数为8%~10%的溶液,备用;

[0035] (2)包衣过程:将上述干颗粒投入流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,床温为40~50℃;将包衣液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,设定喷浆速度50~60rpm,雾化压力为0.8~1.0bar,持续进风干燥,溶液喷完后继续加热10~15分钟后停止加热,冷却出料,即得包衣颗粒;

[0036] 6. 整粒、分筛:将包衣颗粒置于粉碎整粒机中,用20目筛过筛整粒,控制环境温度25℃以下,相对湿度50%以下;

[0037] 7. 总混:将滑石粉粉碎过100目筛,加入整粒后的颗粒中,用三维运动混合机混合10min~20min;

[0038] 8.内包:用颗粒包装机进行包装,设定包装规格为1g/袋,控制环境温度25℃以下,相对湿度50%以下,即得。

[0039] 在制粒过程中,观察可知,实施例1制粒过程未发现粘连筛网的情况,产品易于制粒。

[0040] 为了更好的理解本发明,以下通过本发明稳定性试验来进一步阐述发明药物的有益效果,而非对本发明的限制。

[0041] 试验一:颗粒休止角测定

[0042] 1.试验材料:实施例1制备过程中总混完成后样品

[0043] 2.试验方法:实施例1总混完成后,分别在三维运动混合机的上、中、下、左、右各点分别取样测定休止角,判定其流动性;

[0044] 3.试验结果:

[0045]		左旋奥拉西坦颗粒
	休止角测定次数1(上)	35.3°
	休止角测定次数2(中)	36.7°
	休止角测定次数3(下)	33.8°
	休止角测定次数4(左)	35.2°
	休止角测定次数5(右)	33.9°

[0046] 4.试验结论:由上表试验结果可看出,五次测量休止角均小于37°,表明颗粒流动性好。

[0047] 试验二:装量差异

[0048] 1.试验材料:取实施例1制得的颗粒样品10袋,照《中国药典》2010年版二部附录颗粒剂项下装量差异检查。

[0049] 2.测定法:取供试品10袋,分别称定每袋内容物的重量,每袋的重量与标示装量相比较。

[0050] 3.试验结果:装量差异检查结果见下表:3

样品号	样品标示装量 (g)	装量 (g)	装量差异 (%)	标准规定
样 1	1g	1.012	1.2	不得过±10%
样 2		1.043	4.3	
样 3		0.962	-3.8	
样 4		1.027	2.7	
样 5		0.957	-4.3	
样 6		1.029	2.9	
样 7		1.027	2.7	
样 8		0.983	-1.7	
样 9		1.021	2.1	
样 10		1.029	2.9	

[0052] 4. 试验结论:由上表试验结果可以看出,本品装量差异均小于±5%,证明装量差异稳定,装量差异小。

[0053] 实验三:本发明一种左旋奥拉西坦颗粒处方对制备过程杂质增加的影响

[0054] 1. 实验材料:

[0055] 左旋奥拉西坦颗粒样品:按实施例1制备。

[0056] 左旋奥拉西坦对照样品:为在实施例1处方的基础上缺少L-半胱氨酸所制得的样品,其 制备工艺同实施例1。

[0057] 2. 实验方法:实施例1制备过程中,分别测定左旋奥拉西坦原料药和左旋奥拉西坦颗粒成品的有关物质,观察左旋奥拉西坦颗粒在制备过程中杂质增加情况。同时,取缺少L-半胱氨酸的实施例1的处方作为对照处方,按实施例1的制备方法制备,同样分别测定左旋奥拉西坦原料药和左旋奥拉西坦颗粒成品的有关物质,观察左旋奥拉西坦颗粒在制备过程中杂质增加情况。

[0058] 3. 实验结果见下表:

供试品	原料药有关物质%	制备完成后有关物质%	制备过程有关物质增加量%
实施例 1	0.12%	0.14%	0.02%
对照样品		0.19%	0.08%

[0060] 4. 实验结论:实施例1的处方,配合特定制备方法,有关物质增加仅为0.02%,明显优于对照样品。

[0061] 试验四:本发明一种左旋奥拉西坦颗粒稳定性实验

[0062] 实验材料:

[0063] 左旋奥拉西坦颗粒：为实施例1制得。

[0064] 加速实验方法：将实施例1制得的左旋奥拉西坦颗粒按上市包装，置加速实验箱中，一定时间取样，对考察项目进行检验。

[0065] 加速实验温度： $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$

[0066] 加速实验湿度： $\text{RH}75\% \pm 5\%$

[0067] 考察时间：0、1、2、3、6月

[0068] 考察指标：性状、水分、粒度、溶化性、有关物质、含量、微生物限度

[0069] 加速试验稳定性记录：

[0070]	加速	性状	水分%	粒度%	溶化性	有关物质 总杂质 (%)	含量 (%)	微生物 限度
	0 月	本品为白色或类白色颗粒	2.4	4.2	符合规定	0.17%	101.3%	符合规定
	1 月	本品为白色或类白色颗粒	2.7	3.5	符合规定	0.19%	101.2%	符合规定
	2 月	本品为白色或类白色颗粒	2.6	4.7	符合规定	0.21%	100.9%	符合规定
	3 月	本品为白色或类白色颗粒	2.8	3.8	符合规定	0.23%	101.2%	符合规定
	6 月	本品为白色或类白色颗粒	2.3	3.9	符合规定	0.28%	100.7%	符合规定

[0071] 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。

[0072] 长期实验方法：将实施例1制得的左旋奥拉西坦颗粒按上市包装，置长期留样箱中，一定时间取样，对考察项目进行检验。

[0073] 长期实验温度： $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$

[0074] 长期实验湿度： $\text{RH}60\% \pm 10\%$

[0075] 考察时间：0、3、6、9、12、18、24月

[0076] 考察指标：性状、水分、粒度、溶化性、有关物质、含量、微生物限度

[0077] 长期试验稳定性记录：

[0078]

长期	性状	水分%	粒度%	溶化性	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颗粒	2.4	4.2	符合规定	0.17%	101.3%	符合规定
3 月	本品为白色或类白色颗粒	2.6	4.5	符合规定	0.18%	101.5%	符合规定
6 月	本品为白色或类白色颗粒	2.7	4.1	符合规定	0.20%	100.9%	符合规定
9 月	本品为白色或类白色颗粒	2.5	3.7	符合规定	0.21%	101.2%	符合规定
12 月	本品为白色或类白色颗粒	2.3	3.6	符合规定	0.23%	100.9%	符合规定
18 月	本品为白色或类白色颗粒	2.8	4.5	符合规定	0.26%	101.3%	符合规定
24 月	本品为白色或类白色颗粒	2.2	3.9	符合规定	0.28%	101.2%	符合规定

[0079] 长期试验表明:本品长期试验24个月性状、水分、粒度、溶化性、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。

[0080] 实施例2

[0081] 一种左旋奥拉西坦颗粒,按以下步骤制得:

[0082]

成分	用量
左旋奥拉西坦	1 份
L-半胱氨酸	1.2 份
甘露醇	1.3 份
微晶纤维素	1.1 份
羧甲基纤维素钠	1.4 份
乳糖	1.3 份
滑石粉	0.14 份
聚乙二醇 4000	1.5 份
羟丙甲纤维素	1.0 份
蜂蜜	0.7 份
体积分数为 90%酒精	15 份

制成 1000 袋

[0083] 制剂工艺:照实施例1的制备工艺制得。观察产品制粒过程未发现粘连筛网的现象,产品易于制粒。所制得的成品按实施例1的试验方法进行试验,休止角试验测定结果表明本品颗粒流动性好,休止角低于35°,装量差异试验表明本品装量差异小于4%,本品装量

稳定,可控,产品处方对制备过程杂质增加的影响试验结果表明本品制备过程杂质增加量较小,制备过程中有关物质仅增加0.03%,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。

[0084] 实施例3

[0085] 一种左旋奥拉西坦颗粒,按以下步骤制得:

[0086]	成分	用量
	左旋奥拉西坦	1 份
	L-半胱氨酸	1.1 份
	甘露醇	1.2 份
	微晶纤维素	1.0 份
	羧甲基纤维素钠	1.3 份
	乳糖	1.2 份
	滑石粉	0.12 份
	聚乙二醇 4000	1.3 份
	羟丙甲纤维素	0.8 份
	蜂蜜	0.6 份
	体积分数为 80%酒精	13 份

制成 1000 袋

[0087] 制剂工艺:照实施例1的制备工艺制得。观察产品制粒过程未发现粘连筛网的现象,产品易于制粒。所制得的成品按实施例1的试验方法进行试验,休止角试验测定结果表明本品颗粒流动性好,休止角低于 36° ,装量差异试验表明本品装量差异小于5%,本品装量稳定,可控,产品处方对制备过程杂质增加的影响试验结果表明本品制备过程杂质增加量较小,制备过程中有关物质仅增加0.04%,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。

[0088] 实施例4-6:一种左旋奥拉西坦颗粒,按以下重量的原辅料制备而得,制备方法同实施例1:

[0089]

实施例	4	5	6
左旋奥拉西坦	1份	1份	1份
L-半胱氨酸	1.0份	1.0份	1.1份
甘露醇	1.1份	1.2份	1.1份
微晶纤维素	1.0份	0.9份	0.9份
羧甲基纤维素钠	1.4份	1.3份	1.2份
乳糖	1.1份	1.2份	1.3份
滑石粉	0.12份	0.13份	0.14份

聚乙二醇4000	1.4份	1.3份	1.2份
羟丙甲纤维素	0.8份	0.9份	0.8份
蜂蜜	0.7份	0.6份	0.5份
体积分数为80%酒精	13份	14份	13份

[0090] 制剂工艺:照实施例1的制备工艺制得。实施例4、5、6产品制备过程均未发现粘连筛网的现象,产品易于制粒。实施例4、5、6所制得的样品按实施例1的试验方法进行试验,休止角试验测定结果表明本品颗粒流动性好,休止角分别低于 35° 、 33° 、 35° ,装量差异试验表明实施例4、5、6产品装量差异均小于5%,本品装量稳定,可控,实施例4、5、6产品处方对制备过程杂质增加的影响试验结果表明本品制备过程杂质增加量较小,制备过程中实施例4、5、6样品有关物质分别仅增加0.02%、0.02%、0.03%,实施例4、5、6稳定性试验结果表明加速6月样品质量均稳定,长期24个月质量均稳定,故本品有效期至少24个月。