(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114028343 A
(43)申请公布日 2022.02.11

(21)申请号 202111520582.2

(22)申请日 2021.12.13

(71)申请人 江苏艾立康医药科技有限公司
地址 211100 江苏省南京市江宁区江宁科学园龙眠大道568号

(72)发明人 陆平波 董海红 舒欣 陈扣群

(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 31/4015(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

一种布立西坦速释制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种布立西坦速释制剂及其制备方法，属于药物制剂领域。本发明所述的速释制剂包括活性成分布立西坦或其盐和辅料，该速释制剂1g/100mL水溶液黏度为2-150mpa.s，所述辅料包括增稠剂。所述制备方法包括：填充剂粉碎过筛，备用；称取处方量活性成分与矫味剂、增稠剂、粘合剂预混合，过筛；将过筛混合后物料转移至流化床中，设定进风温度为、物料温度，采用纯化水为润湿剂进行制粒，控制水分在3%以内，筛分，控制80目以下细粉在12%以内，备用；最后分装。本发明提供的布立西坦速释制剂掩味效果好、不粘结，方便老人、小孩等吞服困难或特殊情况病人服用，能缓释嗜睡、头晕、疲劳等精神性不良反应。

CN 114028343 A

1.一种布立西坦速释制剂,其包括活性成分布立西坦或其盐和辅料,其特征在于,所述速释制剂的1g/100mL水溶液黏度为2-150mpa.s,优选为40-80mpa.s,所述辅料包括增稠剂。

2.根据权利要求1所述的一种布立西坦速释制剂,其特征在于,所述辅料还包括填充剂、矫味剂、粘合剂。

3.根据权利要求1-2所述的一种布立西坦速释制剂,其特征在于,所述速释制剂为颗粒,所述活性成分在所述颗粒中的重量百分比为10-30%,优选为10%。

4.根据权利要求3所述的一种布立西坦速释制剂,其特征在于,以各组分占总成分质量百分比计,其中填充剂为1-60%,矫味剂1-60%,增稠剂0.18-10%,粘合剂1-10%;优选地,填充剂为60%,矫味剂为22%,增稠剂为1%,粘合剂为7%;优选地,填充剂为55%,矫味剂为23.6%,增稠剂为10%,粘合剂为1.4%;优选地,填充剂为50%,矫味剂为37%,增稠剂为1%,粘合剂为2%;优选地,填充剂为60%,矫味剂为38.82%,增稠剂为0.18%,粘合剂为1%。

5.根据权利要求3所述的一种布立西坦速释制剂,其特征在于,所述填充剂选自乳糖、蔗糖、果糖、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇、糊精、预交化淀粉、玉米淀粉、微晶纤维素、环拉酸钠的任意一种或几种,优选为蔗糖、甘露醇、山梨醇中的一种或几种。

6.根据权利要求3所述的一种布立西坦速释制剂,其特征在于,所述矫味剂选自蔗糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇、甜菊苷、糖浆、香精、糖精钠、阿斯巴甜、三氯蔗糖、甜蜜素、安赛蜜的任意一种或几种,优选为蔗糖、甘露醇、香精、阿巴斯甜、三氯蔗糖、安赛蜜;所述香精选自苹果香精、香蕉香精、甜橙香精、橘子香精、草莓香精。

7.根据权利要求3所述的布立西坦速释制剂,其特征在于,所述增稠剂选自黄原胶、卡拉胶、瓜尔胶、琼脂、羧甲纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、海藻酸钠、卡波姆、聚氧乙烯、聚维酮、聚丙烯酸等,优选为黄原胶、瓜尔胶、羧甲纤维素钠。

8.根据权利要求3所述的一种布立西坦速释制剂,其特征在于:所述粘合剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉浆、聚乙烯醇、聚乙二醇、海藻酸钠和聚维酮的任意一种或几种,优选羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素,优选为羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,所述聚维酮优选为聚维酮K25、聚维酮K30、聚维酮K60、聚维酮K90。

9.一种如权利要求1-8任一项的布立西坦速释制剂的制备方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(1)填充剂粉碎过筛,备用;

(2)称取处方量活性成分与矫味剂、增稠剂、粘合剂预混合,过筛备用;

(3)将混合后物料转移至流化床中,设定进风温度、物料温度,采用纯化水为润湿剂进行制粒,控制水分在3%以内,筛分,控制80目以下细粉在12%以内备用;

(4)分装。

10.根据权利要求9所述的布立西坦速释制剂的制备方法,其特征在于,设定进风温度为50-70℃、物料温度为30-40℃。

一种布立西坦速释制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域，具体涉及缓解布立西坦嗜睡、头晕、疲劳等精神性不良反应的一种布立西坦速释制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 布立西坦(brivaracetam)，是由比利时UCB(优时比)制药公司开发的新一代抗癫痫药物，目前布立西坦已上市的剂型有三种：口服溶液、片剂、静脉注射液。欧洲上市的口服液用于辅助治疗成人、青少年和4岁以上儿童的部分性癫痫发作。

[0003] FDA资料显示，布立西坦是一种白色至灰白色结晶粉末，BCS分类为I类极易溶于水、缓冲液(pH 1.2、4.5和7.4)、乙醇、甲醇和冰醋酸，易溶于乙腈和丙酮，溶于甲苯，极微溶于正己烷。实验中还发现布立西坦味道苦涩、容易粘结。

[0004] 布立西坦已上市制剂剂型主要有几种，分别是缓释颗粒、片剂、口服溶液、静脉注射液、输液等。片剂对吞咽困难的患者服用困难、口感差，对儿童患者也不容易精确控制给药剂量，影响治疗效果，发明人经实验还发现，低熔点的布立西坦在压片中接触冲模比表面积大，连续工业化生产使低熔点的布立西坦易软化而发生粘冲现象，不利于工业化生产，且导致活性成分的稳定性差。静脉注射液和输液在使用过程中容易引起患者皮肤红肿、疼痛甚至是炎症反应。将布立西坦制成口服溶液确实可以有效解决片剂口感差和不易精确控制给药剂量的问题，但由于制备口服溶液的某些辅料在水中难以溶解，静置后浓度不均匀且容易产生沉淀，制备工艺有一定复杂性，杂质较多，并且常使用防腐剂，难以制得符合相关标准的口服溶液。口溶膜载药量有限，很难完全发挥布立西坦的药效。

[0005] 实际给药中还发现布瓦西坦存在以下问题：布瓦西坦原料药苦涩味道非常明显，不仅如此，布瓦西坦还因具有非常高的水溶解度(溶解度超过0.85g/mL)，因此在口腔中能迅速溶解；而味道是影响病人服药顺应性的重要因素。基于此，在制剂中掩盖其不良味道很重要，但普通掩味技术掩盖布瓦西坦的不良味道存在较大的难度。专利申请WO2010006929中提到了加入粘合剂聚维酮K30的抗粘结技术，还提到了加入甜味剂如阿斯巴甜和矫味剂如橙味香精的掩味技术，但发明人经过实验，发现并不能达到很好的掩味效果、且制粒过程容易发生粘结。

[0006] 另外据官方报道，已公开的布立西坦制剂存在嗜睡、头晕、疲劳、恶心、呕吐、头疼等不良反应。总体来说，现有布立西坦公开制剂存在几点不足：1、具备最常见的不良反应嗜睡、头晕、疲劳、头疼、恶心、呕吐等精神性不良反应，严重影响患者的生活质量；2、容易粘结；3、掩味效果不理想。鉴于此，有必要提供一种副作用少、疗效好、抗粘、口感佳的布立西坦制剂，以弥补现有技术的不足。

发明内容

[0007] 本发明的目的包括提供一种包括活性成分布立西坦或其盐和辅料的布立西坦速释制剂，该制剂能够缓解布立西坦所致的嗜睡、头晕、疲劳等副作用。所述组合物可进一步

制备成颗粒剂，湿法制粒效果非常优异，在避免粘结方面起到惊人的效果，掩盖布立西坦的不良味道出乎意料的好，口感佳，有效改善儿童、老人和其他难以吞咽患者服药顺应性。

[0008] 本发明的目的还包括提供布立西坦速释制剂的制备方法，该方法简单、容易控制、成本低、环保、适合工业化大生产。

[0009] 为实现上述至少一个目的，本发明采用一下技术方案：

[0010] 本发明第一方面，提供了一种布立西坦速释制剂，其包括活性成分布立西坦或其盐和辅料，所述速释制剂的1g/100mL水溶液黏度为2-150mpa.s，所述辅料包括增稠剂。

[0011] 进一步优选地，所述速释制剂的1g/100mL水溶液黏度为40-80mpa.s。

[0012] 进一步地，所述辅料还包括填充剂、矫味剂、粘合剂。

[0013] 进一步优选地，所述速释制剂为颗粒，所述活性成分在所述颗粒中的重量百分比为10-30％，优选地，所述颗粒中的重量百分比为10％。

[0014] 进一步优选地，其中填充剂的含量按速释制剂重量计为1-60％，其中矫味剂的含量按速释制剂重量计为1-60％，其中增稠剂的含量按速释制剂重量计为0.18-10％，其中粘合剂的含量按速释制剂重量计为1-10％。优选地，填充剂为60％，矫味剂为22％，增稠剂为1％，粘合剂为7％；优选地，填充剂为55％，矫味剂为23.6％，增稠剂为10％，粘合剂为1.4％；优选地，填充剂为50％，矫味剂为37％，增稠剂为1％，粘合剂为2％；优选地，填充剂为60％，矫味剂为38.82％，增稠剂为0.18％，粘合剂为1％。

[0015] 进一步优选地，所述填充剂选自乳糖、蔗糖、果糖、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇、糊精、预交化淀粉、玉米淀粉、微晶纤维素、环拉酸钠的任意一种或几种，更优选为蔗糖、甘露醇、山梨醇中的一种或几种。

[0016] 进一步优选地，所述矫味剂选自蔗糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇、甜菊苷、糖浆、香精、糖精钠、阿斯巴甜、三氯蔗糖、甜蜜素、安赛蜜的任意一种或几种，更优选为蔗糖、甘露醇、香精、阿巴斯甜、三氯蔗糖、安赛蜜；所述香精选自苹果香精、香蕉香精、甜橙香精、橘子香精、草莓香精。

[0017] 进一步优选地，所述增稠剂选自黄原胶、卡拉胶、瓜尔胶、琼脂、羧甲纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、海藻酸钠、卡波姆、聚氧乙烯、聚维酮、聚丙烯酸等，更优选为黄原胶、瓜尔胶、羧甲纤维素钠。

[0018] 进一步优选地，所述粘合剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉浆、聚乙烯醇、聚乙二醇、海藻酸钠和聚维酮的任意一种或几种，优选羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素，更优选为羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素，所述聚维酮优选为聚维酮K25、聚维酮K30、聚维酮K60、聚维酮K90。

[0019] 本发明的颗粒剂可以采用本领域常规方法制备。在本发明的另一方面，提供了包括活性成分布立西坦或其盐和辅料的布立西坦速释制剂的制备方法，具体按照以下步骤制备：

[0020] (1)填充剂粉碎过筛，备用；

[0021] (2)称取处方量活性成分与矫味剂、增稠剂、粘合剂预混合，过筛备用；

[0022] (3)将混合后物料转移至流化床中，设定进风温度、物料温度，采用纯化水为润湿剂进行制粒，控制水分在3％以内，筛分，控制80目以下细粉在12％以内备用；

[0023] (4)分装。

[0024] 所述设定进风温度优选为50-70℃、物料温度优选为30-40℃。

[0025] 所述的布立西坦颗粒分装规格为:500mg颗粒/袋,布立西坦颗粒的用法用量:16岁以上癫痫患者,通常口服一次剂量为1袋,一日2次。将药品放入水杯中,加入适量的温水,混合到药液完全溶解后即可服用。一般每天剂量不要超过1.5g(即3袋),或在医生指导下使用。

[0026] 本发明的活性成分、参比制剂、辅料和试剂均为购买。

[0027] 术语定义:

[0028] 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。

[0029] 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。

[0030] 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。

[0031] 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。

[0032] 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。基于公开的数字,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。

[0033] 本发明中的BCS是生物药剂学分类;mg指毫克;℃指摄氏度;min代表分钟;1g/100mL是指每100mL水溶液中含有1克本发明的布立西坦颗粒剂。

[0034] 通过以上技术方案,对布立西坦速释制剂的黏度进行限定,本发明具有以下有益效果:

[0035] 1、本发明的速释制剂通过其处方的设计,令人惊讶地显著避免了布立西坦在制粒过程的粘结情况,制备工艺简单,生产成本低,适合工业大生产。

[0036] 2、根据实验证明,本发明提供的布立西坦速释制剂口感好,掩盖了布立西坦的不良味道,剂量容易控制,方便老人、小孩等吞服困难或特殊情况病人服用。

[0037] 3、本发明提供的速释制剂在1g/100mL水溶液中黏度在合适范围内,溶出快,适当的黏度方便服用后在人体食道处短暂停留,防止释药过快带来嗜睡、头晕、疲劳等不良反应,提高患者服药的依从性。

[0038] 因此,本发明提供了一种满足多方面需求的布立西坦速释制剂。

具体实施方式

[0039] 下面结合实施例对本发明进行进一步的阐述,下面的描述仅是为了解释本发明,并不对其内容进行任何限定。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的

条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0040] 下面对本发明实施例的布立西坦速释制剂及其制备方法进行具体说明。

[0041] 实施例1：本发明的药物组合物配方及颗粒剂组分如下：

处方组分	处方量（mg/袋）
布立西坦	50
蔗糖	225
甘露醇	160

[0042]

三氯蔗糖	20
羧甲纤维素钠	35
羟丙基纤维素	5
橘子香精	5
合计	500

[0043] 制备方法：

[0044] 1.填充剂粉碎：蔗糖粉碎过60目筛，备用；

[0045] 2.物料处理：称取处方量与其他辅料预混合10分钟后，过40目筛备用。

[0046] 3.制粒：将混合后物料转移至流化床中，设定进风温度为50-70℃，物料温度为30-40℃，采用纯化水为润湿剂进行制粒，控制水分在3％以内，80目细粉在12％以内，备用。

[0047] 4.分装：按500mg/袋进行分装，备用。

[0048] 以下表1中实施例的制备方法参考实施例1，均采用湿法制粒。

[0049] 表1实施例2-10

[0050]

实施例 2		实施例 3		实施例 4	
处方组成	处方量（mg/袋）	处方组成	处方量（mg/袋）	处方组成	处方量（mg/袋）
布立西坦	50	布立西坦	50	布立西坦	50
蔗糖	250	蔗糖	235	蔗糖	253
甘露醇	160	甘露醇	160	甘露醇	160
三氯蔗糖	20	三氯蔗糖	20	三氯蔗糖	20
羧甲纤维素钠	10	羧甲纤维素钠	25	黄原胶	7
羟丙基纤维素	5	羟丙基纤维素	5	羟丙基纤维素	5
橘子香精	5	甜橙香精	5	苹果香精	5
合计	500	合计	500	合计	500
实施例 5		**实施例 6**		**实施例 7**	
处方组成	处方量（mg/袋）	处方组成	处方量（mg/袋）	处方组成	处方量（mg/袋）
布立西坦	50	布立西坦	50	布立西坦	50
蔗糖	207	蔗糖	249.1	蔗糖	259.1
甘露醇	160	甘露醇	160	山梨醇	160
安赛蜜	20	安赛蜜	20	安赛蜜	20
黄原胶	7	瓜尔胶	0.9	瓜尔胶	0.9
羟丙基甲基纤维素	50	羟丙甲基纤维素	15	羟丙甲基纤维素	5
苹果香精	6	香蕉香精	5	橘子香精	5
合计	500	合计	500	合计	500
实施例 8		**实施例 9**		**实施例 10**	
处方组成	处方量（mg/袋）	处方组成	处方量（mg/袋）	处方组成	处方量（mg/袋）
布立西坦	50	布立西坦	50	布立西坦	50
蔗糖	251.25	蔗糖	253	蔗糖	259.1
山梨醇	160	山梨醇	160	山梨醇	160
阿巴斯甜	20	阿巴斯甜	20	阿巴斯甜	20
羧甲纤维素钠	8.75	黄原胶	7	瓜尔胶	0.9
聚维酮 K30	5	聚维酮 K60	5	聚维酮 K90	5
橘子香精	5	甜橙香精	5	香蕉香精	5
合计	500	合计	500	合计	500

[0051] 对比例1-10

[0052] 分别按照实施例1-10中的处方未加增稠剂，其余的操作如实施例1。

[0053] 对比例11

[0054] 除了处方中加入少量硬脂酸镁，制粒方法采用干法制粒，减少采用纯化水为润湿剂，其余的操作如实施例1。

[0055] 对比例12

[0056] 按照专利WO2010006929实施例1的处方重复实验，湿法制粒制备布立西坦颗粒剂：

[0057]

组成	处方量（mg）
布立西坦	500
甘露醇	451
聚维酮 K30	19
橘子香精	1
阿巴斯甜	30

[0058] 效果实验例

[0059] 一、体外实验

[0060] 将实施例1～10及对比例1～12分别制得的布立西坦颗粒溶出按照FDA溶出度检查法(桨法)，分别以pH6.4磷酸盐缓冲液900mL为溶出介质，转速为每分钟50转，依法操作，于5、15、30min取溶液适量，同时补充相同温度、相同体积的空白介质。所取溶液用0.45μm水系微孔滤膜滤过，取续滤液作为供试品溶液。另取布瓦西坦对照品适量，以溶出介质溶解，制成对照品溶液。精密量取对照品溶液与供试品溶液各20μL注入高效液相色谱仪，按外标法计算供试品中布瓦西坦的浓度，计算每份的溶出量，其他质量检验项目按中国药典2020年版四部制剂通则0104进行质量检验，具体检验结果如表2。

[0061] 表2质量检验结果

[0062]

项目 / 样品	制粒难易	口感	装量差异	溶化性	水分	干燥失重	1g/100mL药液中的黏度(mpa.s)	溶出(%)		
								5 min	15 min	30 min
实施例1	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	3%	符合规定	70	45	70	100
实施例2	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	2%	符合规定	40	38	69	100
实施例3	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	2%	符合规定	75	54	75	99

[0063]

	少									
实施例4	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	3%	符合规定	68	47	72	97
实施例5	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	2%	符合规定	72	38	62	98
实施例6	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	1%	符合规定	79	47	70	99
实施例7	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	1%	符合规定	74	40	75	98
实施例8	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	2%	符合规定	80	45	71	99
实施例9	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	1%	符合规定	69	42	67	99
实施例10	制粒时不粘容器，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	3%	符合规定	71	42	71	99
对比例1	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	5%	符合规定	0	80	99	99
对比例2	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无	符合规定	合格	4%	符合规定	1	85	100	100

[0064]

	较脆，干燥后细粉较多	苦涩味								
对比例3	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	6%	符合规定	0	84	95	100
对比例4	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	5%	符合规定	0	86	99	100
对比例5	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	4%	符合规定	0	85	100	100
对比例6	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	3%	符合规定	0	89	98	100
对比例7	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	6%	符合规定	0	86	97	100
对比例8	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	5%	符合规定	0	89	99	100
对比例9	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	3%	符合规定	0	88	98	100
对比例10	制粒时略有粘附，过筛略有粘附，制得的颗粒较脆，干燥后细粉较多	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	7%	符合规定	0	86	99	100
对比例11	制粒时略发粘，不易过筛	香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味	符合规定	合格	5%	符合规定	0	87	98	100

[0065]

		苦涩味								
对比例12	制粒时发粘，不易过筛	有苦涩味	符合规定	合格	4%	符合规定	28	90	99	100

[0066] 综合上述表中结果可以得出，本发明经过改进处方，令人惊讶地发现，本发明的采

用湿法制粒并加入增稠剂制得的布立西坦颗粒制粒不粘容器、抗粘性极强，制得颗粒均匀，过筛容易，废弃物料较少；掩味效果好，口感香甜，活性成分有胶质感，爽口，无苦涩味口，方便老人、儿童、特殊病人等不方便吞咽患者服用；溶化性合格，装量差异、水分、干燥失重符合规定；溶出快，起始溶出稍微受到抑制但是不影响整体溶出速度。

[0067] 二、体内实验：声音敏感性小鼠的动物模型

[0068] 所有实验均按照当地动物实验伦理委员的指南进行。

[0069] 对比例13是市售原研公司Briviact口服薄膜包衣片剂参比制剂。

[0070] 对比例14是市售原研公司Briviact口服溶液参比制剂。

[0071] 对比例15是市售原研公司Briviact静脉注射液参比制剂。

[0072] 对比例13～15的服用或注射方法、使用剂量参见FDA说明书https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205836Orig1s000,205837Orig1s000,205838Orig1s000lbl.pdf。

[0073] 本试验的目的在于评价化合物在声音敏感性小鼠、即一种具有反射性癫痫发作的遗传性动物模型中的缓解嗜睡、头晕、疲劳的效力。在原发性全身性癫痫模型中，在无电或化学刺激的情况下引起癫痫发作并且癫痫发作类型至少部分与人中出现的癫痫发作在临床现象学方面类似(W.&Schmidt D.,Epilepsy Res.(1998),2,145-181;Buchhalter J.R.,Epilepsia(1993),34,S31-S41)。

[0074] 使用来源于由中国药科大学饲养单位繁殖的遗传上声音敏感性雄性或雌性小鼠(14-28g;N＝39)。实验设计由13组组成，10组分别由随机的三只小鼠接受实施例1～10的颗粒剂，其他3组分别接受购买的市售参比制剂。在诱发听原性癫痫发作前60分钟进行口腔灌药或注射给药。给药剂量范围具有对数阶梯，一般在1.0×10^{-5}mol/kg-1.0×10^{-3}mol/kg，但如果必要，则测试较低或较高剂量。

[0075] 为了进行测试，将动物放入在声音衰减室内的小笼子，1只小鼠1只笼子。在30秒定向期后，通过位于每个笼子上面的扬声器输送听觉刺激(90dB,10-20kHz)30秒。在这一间隔过程中，观察小鼠并且记录癫痫发作活动的3个阶段即野跑、阵挛性和强直性痉挛的存在，并分别对改善了小鼠的嗜睡、头晕、疲劳不良反应的情况进行打分。各项使用效果总分为5分：5分为最高分，6小时完全没有出现上述不良反应；4分为较好，3小时完全没有出现上述不良反应；3分为一般，2小时完全没有出现上述不良反应；3分以下为不好，不良反应明显。以下为各项平均得分。结果见表3：

[0076] 表3综合效果考察

[0077]

使用效果 各实施例 平均得分	缓解嗜睡情况	缓解头晕情况	缓解疲劳情况
实施例 1	4.9	5.0	4.8
实施例 2	4.7	4.9	4.9
实施例 3	5.0	4.7	4.9
实施例 4	4.9	4.9	4.8
实施例 5	4.8	5.0	5.0
实施例 6	5.0	4.9	4.9
实施例 7	4.9	4.8	4.7
实施例 8	4.8	5.0	4.9
实施例 9	4.9	4.9	5.0
实施例 10	4.8	4.9	5.0
对比例 12	2.4	2.3	2.2
对比例 13	2.9	2.7	2.9
对比例 14	2.8	2.9	2.8
对比例 15	2.6	2.8	2.7

[0078] 根据以上结果发现，本发明制备的布立西坦颗粒剂在1g/100mL水溶液中黏度在40-80mpa.s范围内，该适当黏度范围的颗粒剂可以使得布立西坦在人体食道处短暂停留，稍微延缓释放，防止释药过快带来嗜睡、头晕、疲劳等不良反应，而且没有副作用产生。

[0079] 本技术领域技术人员可以理解，除非另外定义，这里使用的所有术语(包括技术术语和科学术语)具有与本申请所属领域中的普通技术人员的一般理解相同的意义。还应该理解的是，诸如通用字典中定义的那些术语应该被理解为具有与现有技术的上下文中的意义一致的意义，并且除非像这里一样定义，不会用理想化或过于正式的含义来解释。

[0080] 本申请中所述的“和/或”的含义指的是各自单独存在或两者同时存在的情况均包括在内。以上述依据本发明的理想实施例为启示，通过上述的说明内容，相关工作人员完全可以在不偏离本项发明技术思想的范围内，进行多样的变更以及修改。本项发明的技术性范围并不局限于说明书上的内容，必须要根据权利要求范围来确定其技术性范围。