

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.010

左乙拉西坦缓释片制备工艺研究*

杨鑫¹, 杨广德², 张继业², 徐晶^{3△}

(1. 西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安 710004; 2. 西安交通大学医学部药学院, 陕西 西安 710061; 3. 陕西省人民医院, 陕西 西安 710068)

摘要:目的 建立简单易行、符合大生产要求的左乙拉西坦缓释片的制备工艺。方法 通过对自制左乙拉西坦缓释片处方中粘合剂、缓释材料,以及对制备工艺中制片方法、筛网大小、压片压力的筛选,优化该缓释片的处方及制备工艺。通过硬度、质量差异、脆碎度、含量,以及溶出均一性、稳定性试验等对中试样品片剂进行质量评价。结果 自制左乙拉西坦缓释片以羟丙甲基纤维素为骨架材料、与 Keppra XRTM的释药行为相似,其硬度、溶出效果与原研片无显著差异,其质量差异、脆碎度检查,以及溶出均一性、稳定性试验结果符合2015年版《中国药典(二部)》中的相关规定。结论 建立的左乙拉西坦缓释片制备工艺可行。

关键词:左乙拉西坦缓释片;处方筛选;工艺研究;质量标准;药品一致性评价

中图分类号:R94;R971⁺.9

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0039-04

Preparation Process of Levetiracetam Sustained-Release Tablets

YANG Xin¹, YANG Guangde², ZHANG Jiye², XU Jing³

(1. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710004; 2. School of Pharmacy, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710061; 3. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710068)

Abstract: Objective To establish a simple and feasible preparation process that meet the requirements of mass production for Levetiracetam Sustained-Release Tablets. **Methods** The formulation and preparation process of Levetiracetam Sustained-Release Tablets were optimized by screening the binders and sustained-release materials in the formulation, the preparation method, mesh size and compression pressure in the preparation process. The quality of the pilot sample tablets was evaluated by hardness, weight difference, fragility, content, and the dissolution uniformity test and stability test. **Results** The self-made Levetiracetam Sustained-Release Tablets were made of hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as the skeleton material, and their drug release behavior was similar to that of Keppra XRTM. Their hardness and dissolution were not significantly different from those of the original tablets. The results of the weight difference, fragility assay, dissolution uniformity test and stability test were in line with the relevant regulations in the *Chinese Pharmacopoeia* (2015 Edition, Volume II). **Conclusion** The preparation process of Levetiracetam Sustained-Release Tablets is feasible.

Key words: Levetiracetam Sustained-Release Tablets; prescription screening; process research; quality standard; drug consistency evaluation

我国癫痫总体患病率7.0‰,年发病率28.8/10万,每年新增癫痫患者40万,其在我国已成为仅次于头痛的第二大常见病^[1-2]。左乙拉西坦(LEV)属吡咯烷酮衍生物,主要用于治疗局限性及继发性全身性癫痫^[3-5],高效低毒,口服吸收快且安全,生物利用度几近100%,其药物代谢动力学(简称药代动力学)分布与抗癫痫药物理想的动力学分布模型相似^[6-7]。2008年美国批准UCB公司的左乙拉西坦缓释片(levetiracetam, Keppra XRTM)上市。2006年11月原国家食品药品监督管理局(SFDA)批准进口LEV。目前国内仅原研产品在售,LEV原料药成本较低,因此,其缓释片的仿制药在国内具有广阔的应用前景。本研究中参考相关文献、UCB公司在美国上市申请的专利、《美国药典》(USP32-NF27)及《欧洲药典》(EP8.0)关于LEV质量标准的规定,拟研制以羟丙甲基纤维素(HPMC)为骨架材料、与Keppra XRTM的释

药行为相似的LEV缓释片(规格为每片500mg),且所建制备工艺需简单易行,适合大规模生产,以为国产LEV缓释片的开发提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

高效液相色谱系统(含SPD-10Avp型紫外检测器、LC-10ATvp, LC-Solution色谱工作站)、AY120型电子天平(日本Shimadzu公司);ZRS-8G型溶出度测试仪、YD-1型片剂硬度测试仪、CS-2型脆碎度测试仪(天津市鑫洲科技有限公司);DP-30A型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);TD型电子天平(余姚市金诺天平仪器有限公司);电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);PHS-29A型pH计(上海雷磁创益仪器仪表有限公司);KH5200型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);SHZ-D(III)型循环水

*基金项目:国家自然科学基金[81402925]。

第一作者:杨鑫,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物制剂和分析,(电子信箱)183794638@qq.com。

△通信作者:徐晶,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为药物制剂和分析,(电子信箱)49667694@qq.com。

式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司);CH-10型槽型混合机、YK-160型摇摆式颗粒剂(上海天和制药机械有限公司);HPX-250B型恒温恒湿箱(上海悦车仪器仪表有限公司)。

1.2 试药

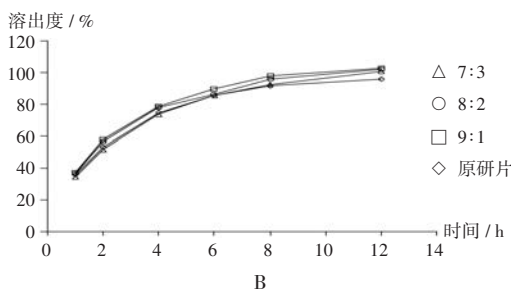
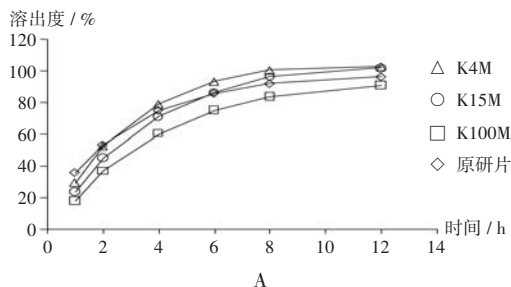
LEV原料药(北京师宏药物研制中心);LEV对照品(美国国家标准局);左乙拉西坦对照品(北京百灵威科技有限公司);左乙拉西坦缓释片(比利时UCB公司,商品名开浦兰);HPMC(上海卡乐康公司,黏度类型包括K4M、K15M、K100M);滑石粉(广西龙胜华美滑石开发有限公司);硬脂酸镁、二氧化硅(浙江湖州展望药业);聚乙烯吡咯烷酮K30(PVPK30,西安富力化学厂);无水乙醇(广东省化学试剂工程技术研究开发中心);乙腈(天津市科密欧化学试剂有限公司);硫酸(北京化工厂);磷酸二氢钾、氢氧化钠(广东光华化学厂有限公司);氢氧化钾(中国化学试剂三厂);异丙醇(美国TE-DIA公司);正己烷(美国Tedia公司)。

2 方法与结果

2.1 处方筛选

粘合剂选择:称取500 mg左乙拉西坦原料药和200 mg HPMC K15M,混匀后加入不同的粘合剂(85%乙醇、5%PVP溶液、10%PVP溶液、90%乙醇、95%乙醇)制软材,过筛制颗粒,烘干,整粒后将干颗粒与5 mg二氧化硅、10 mg硬脂酸镁混匀、压片,制备样品缓释片。原研片质量为 (715 ± 15) mg,平均硬度为23,而两种PVP溶液作为粘合剂制备得到的样品片剂硬度值均小于12,不符合要求;90%乙醇溶液制备得到的样品片剂硬度大于18,同时片剂表面光滑无斑点,可压性好,故选择90%乙醇溶液作为粘合剂^[8]。

缓释材料选择:称取500 mg左乙拉西坦原料药和200 mg不同黏度HPMC^[9],分别混匀后加入90%乙醇制软材,过筛制颗粒,烘干,整粒后将干颗粒与5 mg二氧化硅、10 mg硬脂酸镁混匀、压片,制备样品缓释片,溶出曲线见图1 A。可见,随着HPMC黏度的增加,药物溶出度呈逐渐降低趋势。K4M溶出较快,8 h时即基本释放完全,与原研片溶出曲线的相似因子(f_2)值为60.06(>60为相似性较好),但与12 h缓释的实验目的不符;K100M和K15M在前期溶出与原研片的溶出量差距较大,其12 h溶出曲线与原研片溶出曲线的 f_2 值均小于60^[10]。故考虑单用1种缓释材料不能很好控制LEV的12 h有效释放,采用不同配比的HPMC K15M及HPMC K100M作为混合缓释材料。结果配比为7:3、8:2、9:1(m/m)时的 f_2 值分别为78.61,68.5,65.9,可见,以7:3为配比的混合缓释材料溶出曲线与原研片的溶出曲线相似度最高,12 h溶出释放效果最理想,故选择。溶出曲线见图1 B。



A. 单一 HPMC 制得样品与原研片 B. 不同配比 HPMC 制得样品与原研片

图1 溶出曲线

A. Samples prepared by a single sustained-release material and original tablets B. Samples prepared by sustained-release materials with different ratios and original tablets

Fig. 1 Dissolution profiles

2.2 工艺筛选

制片方法:预试验考察了粉末直接压片法和湿法制粒压片法对药物释放的影响。湿法制粒压片法制得的样品片剂表面光滑,质量为 (720 ± 25) mg,且硬度值大于22,形状与原研片接近;粉末直接压片法制得的片剂可压性差,片剂外表面光滑性较差,易松散,且制得的片剂质量差异较大,含量均匀度不如湿法制粒压片。故选用湿法制粒压片法。

筛网大小:根据常用筛网大小和文献^[11],按处方湿法制粒后分别过16目和24目筛,烘干后制备样品片剂。两种筛网制得的样品片剂在质量、硬度及药物释放方面无明显差异,但24目筛所得样品片剂表面更光滑、色泽更均匀。故选择24目筛。

压片压力:一般通过控制片剂硬度来控制压片压力的大小。根据原研片的硬度和缓释制剂常见硬度^[12],根据处方湿法制粒并干燥后考察,压力为7 N时,制得的样品片剂表面光泽度较差,且有斑点出现,硬度值小于12,而压力为8 N及9 N时,样品片剂外观无明显差异,但以9 N压力压制样品片剂的硬度及质量均匀度与原研片更接近。故选择压片压力为9 N。

2.3 中试样品制备

按处方量1万片称取LEV原料药粉末及选定的混合缓释材料粉末,在槽型混合机中混匀,平行3个批次(批号分别为20120209,20120210-1,20120210-2),按每片消耗约0.8 mL 90%乙醇制备软材,使用摇摆式

制粒机制成湿颗粒,放入真空干燥箱中70℃干燥3h,取出,整粒。称取处方量的二氧化硅、硬脂酸镁和滑石粉粉末混合后,与整粒后的颗粒混匀,调节好压力(9N)及填充量后用单冲压片机压片。压片得到的样品片剂使用欧巴代包衣液包衣后进行包装放置,即得中试样品片剂3万片。

2.4 中试样品片剂质量检查

硬度测定:取3批中试样品片剂各10片,使用硬度仪测定中试样品片剂和原研片的硬度值(长端)。结果3批次中试样品片剂硬度值与原研片接近,RSD均小于4.0%($n=10$),符合检查标准。详见表1。

表1 中试样品片剂硬度测定结果($n=10$)

Tab. 1 Results of the hardness test of pilot sample tablets ($n=10$)

批号	硬度					\bar{X}	RSD(%)
20120209	22.6	23.5	22.6	24.3	23.1	23.36	2.97
	23.5	22.8	24.6	23.7	22.9		
20120210-1	23.7	24.6	22.5	22.9	23.2	23.42	3.12
	24.1	22.6	22.9	24.3	23.4		
20120210-2	22.2	22.7	24.5	23.7	23.9	23.29	3.06
	22.8	23.5	22.6	23.8	23.2		

质量差异:取3批中试样品片剂各20片,精密称定总质量并计算平均片质量,再分别精密称定各片的质量。比较每片质量与平均每片质量,超出质量差异限度的片剂不得多于2片,且不得有1片超出限度1倍。结果3批中试样品片剂质量差异小(RSD均小于2%),符合检查标准。详见表2。

脆碎度测定:按2015年版《中国药典》片剂脆碎度检查法检查。取3批中试样品片剂各10片,称定初始质量,吹去脱落粉末,精密称定质量,置脆碎度检查仪圆筒中,25 r/min转动4 min;取出,同法除去粉末,精密称定质量,计算减失的质量,观察片剂本身有无断裂、

表2 中试样品片剂质量差异测定结果($n=20$)

Tab. 2 Results of the determination of weight difference of pilot sample tablet ($n=20$)

批号	质量(g/片)					\bar{X} (g/片)	RSD(%)
20120209	0.7128	0.7247	0.7345	0.7138	0.7091	0.7221	1.27
	0.7246	0.7356	0.7282	0.7194	0.7327		
	0.7143	0.7258	0.7374	0.7302	0.7263		
	0.7183	0.7084	0.7142	0.7118	0.7206		
20120210-1	0.7193	0.7164	0.7201	0.7184	0.7265	0.7221	1.09
	0.7318	0.7269	0.7186	0.7243	0.7151		
	0.7341	0.7132	0.7092	0.7281	0.7239		
	0.7207	0.7141	0.7126	0.7302	0.7381		
20120210-2	0.7318	0.7286	0.7346	0.7158	0.7246	0.7238	1.05
	0.7219	0.7281	0.7237	0.7192	0.7238		
	0.7236	0.7287	0.7362	0.7149	0.7103		
	0.7362	0.7218	0.7126	0.7159	0.7231		

表3 中试样品片剂脆碎度检查结果($n=10$)

Tab. 3 Results of the fragility assay of pilot sample tablets ($n=10$)

项目	20120209	20120210-1	20120210-2
初始质量(g)	7.2236	7.2318	7.2406
检查后质量(g)	7.1825	7.1942	7.2086
减失质量(%)	0.57	0.52	0.44
检查后片剂外观	无裂片与碎片	无裂片与碎片	无裂片与碎片

龟裂及粉碎。详见表3。

含量测定:取3批中试样品片剂各10片,精密称定,研成细粉,分别称取约72 mg,置50 mL容量瓶中,加入40 mL流动相,超声(功率200 W,频率40 kHz,下同)处理20 min后,放至室温,用流动相定容,摇匀,经0.45 μm滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液;取1 mL,置100 mL容量瓶中,用流动相定容,摇匀,作为自身对照溶液。取LEV对照品和左乙拉西坦酸对照品适量,分别制成质量浓度为1 mg/mL的LEV对照品溶液及质量浓度为0.78 μg/mL的左乙拉西坦酸对照品溶液,各取适量,进样测定,计算样品片剂中LEV及左乙拉西坦酸的含量^[13]。结果样品片剂中LEV含量为98%~102%,左乙拉西坦酸含量小于0.3%,供试品溶液和自身对照溶液中未检测到杂峰。详见表4。

表4 中试样品片剂中左乙拉西坦及左乙拉西坦酸含量测定结果

Tab. 4 Results of content determination of levetiracetam and levetiracetamic acid of pilot sample tablets

批号	左乙拉西坦(%)	左乙拉西坦酸(%)	其他杂质(%)
20120209	100.46	0.014	未检出
20120210-1	99.36	0.016	未检出
20120210-2	99.98	0.013	未检出

溶出均一性考察:参照国家药品监督管理局药品审评中心局《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》,量取经脱气处理的溶出介质(pH 6.0 PBS)900 mL,置溶出杯,在溶剂温度(37 ± 0.5)℃,转速100 r/min条件下,取同一批中试样品片剂6片,分别投入6个转篮,至1,2,4,6,8,12 h时吸取溶出液1 mL(立即补加等温等量溶出介质)、经0.45 μm滤膜滤过,取续滤液,进样测定,计算溶出液中LEV浓度并计算该批制剂不同时间累计溶出度,结果的RSD均小于3%($n=6$),详见表5。表明其批内均一性良好。

稳定性考察:取中试样品片剂适量,分别在高温(40℃、60℃)、高湿[相对湿度(RH)为75%、92.5%]和强光照[(4 500 ± 500)lx]条件下贮存5 d和10 d时各取10片,研成细粉,分别取3份72 mg粉末,置50 mL容量瓶中,加入40 mL流动相超声处理20 min,放至室温,加流动相定容,摇匀,经0.45 μm滤膜滤过,取续滤液进样测定。结果左乙拉西坦、左乙拉西坦酸含量均符合《美国药典》和《欧洲药典》标准(正常值分别为98%~

表5 中试样品片剂累计溶出率(%)

Tab. 5 Cumulative dissolution percentage of pilot sample tablets (%)

片剂编号	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
1	32.36	48.42	69.17	82.47	88.06	95.43
2	32.91	49.07	70.46	83.22	89.43	96.11
3	32.75	49.14	70.54	82.38	89.26	95.82
4	32.72	49.40	71.34	83.76	91.95	98.78
5	31.47	51.65	73.74	85.38	92.73	98.42
6	33.03	50.93	72.73	85.08	92.65	99.17
\bar{X}	32.54	49.77	71.33	83.72	90.68	97.29
RSD(%)	1.76	2.50	2.33	1.53	2.21	1.72

表6 样品片剂高温、高湿、光照条件下放置后含量测定结果(%)

Tab. 6 Results of content determination of sample tablets after placing under high temperature, high humidity and light conditions (%)

待测成分	0天含量	40 °C		60 °C		75%RH		92.5%RH		(4 500 ± 500)lx		
		5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d	
LEV	1	99.36	98.71	98.81	98.05	98.96	98.38	98.54	98.21	98.19	98.45	98.66
	2	98.83	99.09	99.02	98.36	99.19	98.90	98.19	98.28	98.46	98.30	98.88
	3	99.27	98.46	99.39	98.16	98.94	98.33	98.90	98.55	98.61	98.83	98.45
	\bar{X}	99.15	98.75	99.07	98.19	99.03	98.53	98.54	98.35	98.42	98.53	98.66
左乙拉西坦酸	1	0.012	0.011	0.016	0.015	0.022	0.013	0.022	0.017	0.035	0.018	0.023
	2	0.013	0.014	0.017	0.014	0.020	0.014	0.025	0.018	0.038	0.018	0.026
	3	0.014	0.013	0.018	0.016	0.019	0.015	0.024	0.019	0.036	0.019	0.022
	\bar{X}	0.013	0.013	0.017	0.015	0.020	0.014	0.024	0.018	0.036	0.018	0.024

能灵活调节给药剂量和时间等^[16]。

本研究结果显示,中试样品片剂质量差异及脆碎度检查符合2015年版《中国药典(二部)》中有关规定,样品片剂的硬度与原研片相近。不同溶出介质中12 h溶出曲线与原研片溶出曲线的相似度符合要求,两者12 h溶出度无明显差异。还发现,中试样品片剂中LEV含量、杂质含量及溶出度在加速和长期试验放置后稳定性良好。本研究中确立了自制缓释片剂处方及制备工艺和质量标准,对于国产LEV缓释片的早日问世具有一定意义。

参考文献

[1] 沈雁文,石秀玉,邹丽萍. 癫痫治疗的机制研究新进展[J]. 解放军医学院学报,2020,41(12):1240-1246.
[2] 李蓉,汪雨萱,黎玉丹,等. 抗癫痫药物临床评价指标研究进展[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(4):552-556.
[3] 王冰,王敏,张琛,等. 左乙拉西坦的神经保护作用研究进展[J]. 医学综述,2017,23(24):4960-4964.
[4] 邓晓娟,蒋翠云,贝宁,等. 左乙拉西坦联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫临床研究[J]. 中国药业,2021,30(13):53-56.
[5] 李容,王刚,吕凤俊. 高效液相色谱法监测癫痫患儿血清中左乙拉西坦的血药浓度[J]. 中国药业,2016,25(23):28-32.
[6] KLITGAARD H, VERDRU P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy [J]. Expert Opinion on Drug

Discovery,2007,2(11):1537-1545.

3 讨论

LEV缓释片是比利时UCB公司开发的抗癫痫新药,与传统抗癫痫药物相比,其药效好、安全性高、耐受性好,临床广泛应用^[14-15],但其作用机制尚未明确。LEV缓释片可减少血药浓度的峰谷现象,从而提高药物的安全性;其次,LEV缓释片使血药浓度在较长时间内维持在有效治疗浓度范围内,可降低给药频率,使用更方便。但该药也存在一些不足,如生产工艺较普通制剂复杂,需特别谨慎对待药物突然释放导致的中毒,不

[7] 李 聃,秦利芬,李惠英. 抗癫痫药物所致不良反应的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(24):175-176.
[8] 沈广青,彭俊清,陆 竞,等. 仿制药盐酸胍法辛缓释片的制备及体外评价[J]. 中国现代应用药学,2020,37(17):2103-2108.
[9] 宫晓菲,张 丹,王一然,等. 乙醇对盐酸二甲双胍缓释片体内外释药特性的影响[J]. 中国药理学杂志,2019,54(1):47-52.
[10] 肖拥军,罗湘冀. 高效液相色谱法测定左乙拉西坦片的含[J]. 广东药学院学报,2005,21(6):687-688.
[11] 祁静波,王 敏,谢 鹏,等. 头孢氨苄胃漂浮缓释片的制备与质量评价[J]. 西北药学杂志,2020,35(1):95-99.
[12] 刘胜春,赵学刚,牛建飞,等. 盐酸羟考酮缓释片体外一致性评价研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(18):2299-2305.
[13] 张金梁,潘裕生,崔梦锁,等. 格列齐特缓释片的制备及其药物释放影响因素的考察[J]. 中南药学,2020,18(9):1455-1459.
[14] 刘明鹭,李 震,杨龙华,等. 左乙拉西坦片仿制药与原研药溶出度一致性评价[J]. 中国药业,2021,30(13):37-40.
[15] 李 蕊,中红霞,徐鲁杰,等. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫安全性的Meta分析[J]. 儿科药理学杂志,2022,28(9):21-25.
[16] 朱 颖,原 野,黄成琼,等. 我院现有口服缓释制剂及其不合理用药分析[J]. 海峡药学,2014,26(7):150-152.

(收稿日期:2022-03-19;修回日期:2022-10-13)