卢非酰胺片的处方优化及初步评价

丁银春，汤继辉*

（安徽医科大学药学院，新型释药技术研究及产业化安徽省联合共建学科重点实验室，安徽合肥 230032）

摘要：该研究对卢非酰胺（**1**）片的处方进行了优化，以 **1** 片在 0.1 mol/L 盐酸和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液的释放曲线为考察指标，与参比制剂释放曲线进行对比，筛选合适的填充剂比例、黏合剂用量及型号、崩解剂用量等。结果显示，优化处方（单片用量）为：**1** 200.00 mg、乳糖 50.00 mg、微晶纤维素 PH101 66.75 mg、玉米淀粉 20.00 mg、HPMC K4M 6.50 mg 和交联羧甲纤维素钠 10.00 mg。所得优化自制制剂与参比制剂的释放行为相似，且以此优化处方制备的中试样品在 6 个月内稳定性好。

关键词：卢非酰胺；体外释放；片剂；处方优化；稳定性

中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1254-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.016

Formulation Optimization and Preliminary Quality Evaluation of Rufinamide Tablets

DING Yinchun, TANG Jihui*

(*Anhui Province Joint Established Key Lab. of New Drug Release Technology Research and Industrialization, School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032*)

ABSTRACT: The formulation of rufinamide (**1**) tablets were optimized in this paper. The release curves of **1** tablets in 0.1 mol/L hydrochloric acid and phosphate buffer (pH 6.8) were drawn. The parameters, namely the proportion of filling agent, adhesive agent amount and type, and disintegrating agent amount, were optimized by evaluating the similarity of release curves between the self-made tablets and the reference preparation. The results showed that the optimized composition of a tablet was 200.00 mg of **1**, 50.00 mg of lactose, 66.75 mg of microcrystalline cellulose PH101, 20.00 mg of corn starch, 6.50 mg of HPMC K4M, and 10.00 mg of cross-linked sodium carboxymethyl cellulose. The release test results showed that the release curves between the optimized self-made tablets and the reference preparation were similar. In addition, the optimal tablets produced in a pilot-scale was rather stable within 6 months.

Key Words: rufinamide; *in vitro* release; tablet; formulation optimization; stability

卢非酰胺（rufinamide，**1**）是一种抗癫痫药物，用于 4 岁及以上儿童和成人患者伦诺克斯 - 加斯托综合征（Lennox-Gastaut syndrome）相关癫痫发作的辅助治疗。美国 FDA 于 2008 年 11 月批准原研厂家日本卫材北美子公司的 **1** 片上市[1]，但其原料药和制剂至今仍没有在中国上市和销售[2]。现阶段临床研究表明，**1** 的辅助治疗减少了癫痫的发作次数，增加了药物的耐受性[3]。**1** 为白色或类白色的结晶性粉末，属于生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类药物，在乙腈和乙醇中极微溶，在 THF 和甲醇中微溶，在水中几乎不溶。**1** 的生物半衰期为 6 ～ 10 h，设计成缓释制剂可延长药物作用时间、减少服药次数、减小血药浓度波动[4]。由于溶解度较低，**1** 的普通片剂即可实现缓释效果。

本研究以参比制剂说明书中公布的辅料种类为

收稿日期：2022-07-20

基金项目：安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0157)、安徽省级质量工程项目(2021xnfzxm053)、安徽省药品监管科学中心药品监督管理科学研究重点项目(AHYJ-KJ-202206)

作者简介：丁银春(1986—)，女，硕士研究生，专业方向：药物新制剂与新剂型。

通信作者：汤继辉(1981—)，男，教授，硕士生导师，从事药物新制剂与新剂型的研究。

E-mail：tangjh@ahmu.edu.cn

基础，首先以自制制剂和参比制剂在 0.1 mol/L 盐酸和 PBS（pH 6.8）中释放曲线的相似因子（f_2）为评价指标，进行 **1** 片处方筛选，然后测定优化后的自制制剂在不同 pH 值释放介质的释放曲线，并与参比制剂释放曲线比较，以获得与参比制剂体外释放特性一致的 **1** 片自制制剂。

1 仪器与试药

CP7 型自动溶出仪（瑞士 SOTAX 公司）；MS105DU 型和 XSE104 型电子天平［梅特勒 - 托利多仪器（上海）有限公司］；HLSG MINI LAB 型制粒机、S60 型实验室压片机（山东新马制药装备有限公司）；LC-20A 型高效液相色谱仪［岛津科技（中国）有限公司］。

1 原料药（马耳他 Amino Chemicals 公司，含量 99.8%，批号 A180227004）；参比制剂（日本卫材株式会社，批号 120207，规格 200 mg，效期 2022-12-31）；乳糖（江苏道宁药业有限公司，规格 200 目，批号 1805014）；微晶纤维素（MCC，型号 PH101，批号 P118832250）、交联羧甲纤维素钠（CMC-Na，批号 TN17830780）均购自美国 FMC 公司；玉米淀粉（法国罗盖特公司，批号 E4554）；HPMC（陶氏化学公司，型号 E5LV、K100M 和 K4M，批号分别为 PD449197、PDR472432 和 PDR468307）；欧巴代包衣粉（上海卡乐康包衣技术有限公司）；SDS（德国 BASF 集团）；二氧化硅、硬脂酸镁均购自安徽山河药用辅料股份有限公司；甲醇和乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 体外释放度测定方法

取 **1** 片，参照《美国药典》41 版溶出方法 4（USP 41<711>），采用流通池法在开环装置中测定体外释放度，流通池直径为 22.6 mm，流速为 16 mL/min，温度为 37 ℃，在一定释放介质中，于指定时间点取样作为供试品溶液，照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0512 采用 HPLC 法测定。

1 含量测定的色谱条件：色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶柱（4.6 mm×250 mm，10 μm）；流动相 水、甲醇、THF 和乙酸（体积比 100 ∶ 50 ∶ 13 ∶ 0.12），混合体系中加入戊烷磺酸钠一水合物（1.07 mmol/L）；检测波长 220 nm；流速 1.2 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

精密称取 **1** 原料药 10.94 mg，置 25 mL 量瓶中，加甲醇 20 mL 超声溶解后加混合溶剂［甲醇和水（体积比 30 ∶ 70）］定容，作为 **1** 贮备液。分别量取 **1** 贮备液适量，用混合溶剂稀释成含 **1** 约为 1.1、5.5、54.7、109.4、218.8、437.6 μg/mL 的系列溶液，作为线性供试液，照上述色谱条件进样检测。结果表明，**1** 质量浓度（c）为 1.1 ～ 437.6 μg/mL 时与峰面积（A）线性关系良好，标准曲线方程为 A=0.429 3c+0.225 2（R^2=1.000 0）。本法精密度和回收率试验结果均符合定量分析要求。

2.2 释放介质和取样时间点的选择

分别测定参比制剂在水、0.1 mol/L 盐酸、PBS（pH 6.8）和 0.1 mol/L 盐酸（含 1% SDS）的释放曲线。结果显示，参比制剂在上述介质中释放 30 min，均出现饱和现象，且 60 min 内均无法完全释放。因此，参照美国 FDA 建议的释放方法[5]，选择 0.1 mol/L 盐酸、水和不同 pH 值的 PBS 作为 **1** 片释放度测定所用介质，设计 3 种释放介质调整方案，具体如下：① 0.1 mol/L 盐酸 960 mL（0 ～ 1 h）、水 10 560 mL（1 ～ 14 h）；② 0.1 mol/L 盐酸 960 mL（0 ～ 1 h），PBS（pH 4.5）10 560 mL（1 ～ 14 h）；③ 0.1 mol/L 盐 酸 960 mL（0 ～ 1 h），PBS（pH 6.8）10 560 mL（1 ～ 14 h）。

根据 2016 年发布的《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》[6]，计算本品与参比制剂释放曲线相似因子（f_2）选取的时间点拟定为 60、120、180、300 和 840 min。

2.3 处方筛选

参照参比制剂说明书中披露的 **1** 片所含辅料，自制制剂的辅料组成如表 1 所示。初步推断参比制剂采用湿法制粒工艺压片、包衣制成。将原辅料置制粒机中，根据生产经验及现有的生产条件确定工艺参数为：搅拌桨转速为 400 r/min、切割转速 2 000 r/min，混合 10 min。将 2% HPMC 水溶液加至制粒机中，制粒 10 min，得软材。然后采用快速整粒机进行整粒，筛网孔径为 2.0 mm。所得湿颗粒用流化床干燥，设置进风温度为 60 ℃，进风量为

50 m^3/h，干燥至颗粒水分 <3.0%。加入硬脂酸镁和胶态二氧化硅进行混合，压片。配制 15%的欧巴代包衣液并进行包衣，包衣锅转速为 8 r/min，风机温度为 60 ℃，将素片放入包衣锅中进行包衣，增重 3.0%左右即可。

表 1　自制制剂的处方组成

Tab.1　Formulation Composition of the Self-made Preparation

成分	作用	每片用量/mg
1	活性成分	200.00
乳糖	填充剂	50.00
MCC	填充剂、崩解剂	66.75
玉米淀粉	填充剂	20.00
HPMC	黏合剂	6.50
CMC-Na	崩解剂	10.00
SDS	表面活性剂	1.00
胶态二氧化硅	助流剂	1.75
硬脂酸镁	润滑剂	4.00
欧巴代包衣粉	包衣剂	—

2.3.1　填充剂比例

处方中填充剂为乳糖、MCC 和玉米淀粉，设计并制备含有不同比例（表 2）混合填充剂的自制制剂，其他辅料用量如表 1 所示，按“**2.3**”项下方法制备 1 000 片，测定其在释放介质方案③中的释放曲线，结果如图 1 所示。结果表明，4 批自制制剂与参比制剂的释放曲线相似，处方 R_1 到 R_4 的 f_2 值分别为 58.46、63.90、50.10、51.00，均 >50，根据相似程度，选择处方 R_2 进行后续试验。

表 2　填充剂比例的筛选 /mg

Tab.2　Screening of the Filler Proportion/mg

填充剂	处方编号			
	R_1	R_2	R_3	R_4
乳糖200	30.00	50.00	40.00	40.00
MCC	87.25	67.25	82.25	72.25
玉米淀粉	20.00	20.00	15.00	25.00

2.3.2　崩解剂用量

崩解剂选用 CMC-Na，用量如表 3 所示，其他辅料用量如表 1 所示，按“**2.3**”项下方法制备 1 000 片自制制剂，测定其在释放介质方案③中的释放曲线，结果如图 2 所示。结果表明，自制制剂

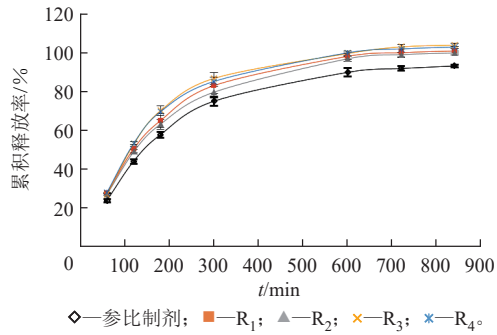


图 1　不同比例填充剂 1 片的释放曲线（*n*=6）

Fig.1　Release Curves of the Self-made **1** Tablets with Different Filler Proportions (*n*=6)

前期释放速度随着崩解剂（CMC-Na）用量的增加而增加，且释放曲线均与参比制剂相似（f_2>50），处方 R_2、R_5、R_6 的 f_2 值分别为 63.90、52.00、54.00。处方 R_5 中降低了崩解剂比例，同时增加了 MCC 用量，但释放结果显示，整体释放速度变慢，且明显慢于参比制剂；而处方 R_6 中的崩解剂用量增加，释放速度明显提升且快于参比制剂；崩解剂用量为每片 10 mg 时，即处方 R_2，自制制剂的释放结果与参比制剂较接近。

表 3　崩解剂用量的筛选 /mg

Tab.3　Screening of Disintegrating Agent Amount/mg

辅料	处方编号		
	R_2	R_5	R_6
乳糖200	50.00	40.00	40.00
MCC	67.25	80.25	74.25
CMC-Na	10.00	7.00	13.00

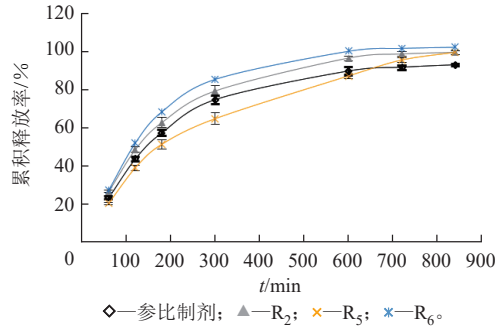


图 2　不同用量崩解剂 1 片的释放曲线（*n*=6）

Fig.2　Release Curves of the Self-made **1** Tablets with Different Disintegrating Agent Amounts (*n*=6)

2.3.3 黏合剂

本品中黏合剂为HPMC，分别采用外加法和内外加法按“**2.3**”项下方法制备自制制剂1 000片，选用的HPMC型号和加入方式如表4所示，其他辅料用量如表1所示，测定其在释放介质方案③中的释放曲线，结果如图3所示。结果表明，采用E5LV和K100M的HPMC制粒，黏合剂黏度过大，过筛困难，过筛速度依序为：R_8>R_2>R_7。自制制剂释放曲线均与参比制剂相似（f_2>50），处方R_2、R_7、R_8的f_2值分别为63.90、62.45、66.63。因此，选择黏合剂用内外加法，以增加过筛颗粒收率。

表4 黏合剂型号和加入方式的筛选

Tab.4 Screening of Adhesive Agent Type and Adding Method

型号和加入方式	处方编号		
	R_2	R_7	R_8
HPMC型号	E5LV	K100M	K4M
外加/mg	6.00	4.50	4.50
内加/mg	—	1.50	1.50

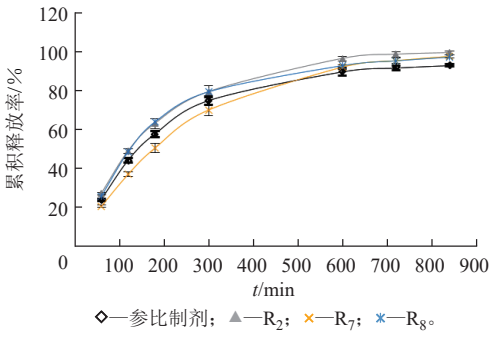


图3 黏合剂型号和加入方式对1片释放曲线的影响（n=6）

Fig.3 Effects of Adhesive Agent Type and Adding Method on Release Curves of **1** Tablets（n=6）

在处方R_8基础上，设计不同用量黏合剂的处方（表5），按“**2.3**”项下方法制备自制制剂1 000片，测定其在释放介质方案③中的释放曲线，结果如图4所示。结果表明，黏合剂的用量越多，观察到制粒过程中颗粒越紧密，片剂的崩解越慢，其中处方R_9制品与参比制剂在释放曲线相似度最高，f_2值为77.58。综合自制制剂的释放度测定结果，初步确定处方R_9为优化处方。

表5 黏合剂用量的筛选 /mg

Tab.5 Screening of Adhesive Agent Amount/mg

辅料	处方编号		
	R_8	R_9	R_{10}
MCC PH101	67.25	66.75	63.25
HPMC	4.50（外加） 1.50（内加）	5.00（外加） 1.50（内加）	8.50（外加） 1.50（内加）

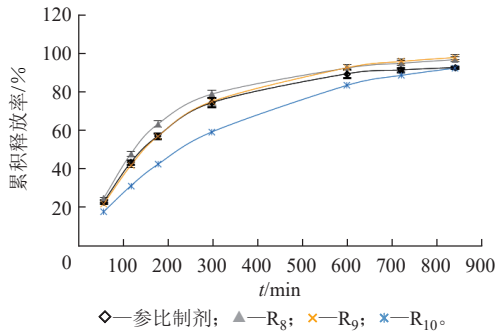


图4 不同用量黏合剂1片的释放曲线（n=6）

Fig.4 Release Curves of **1** Tablets with Different Adhesive Agent Amounts（n=6）

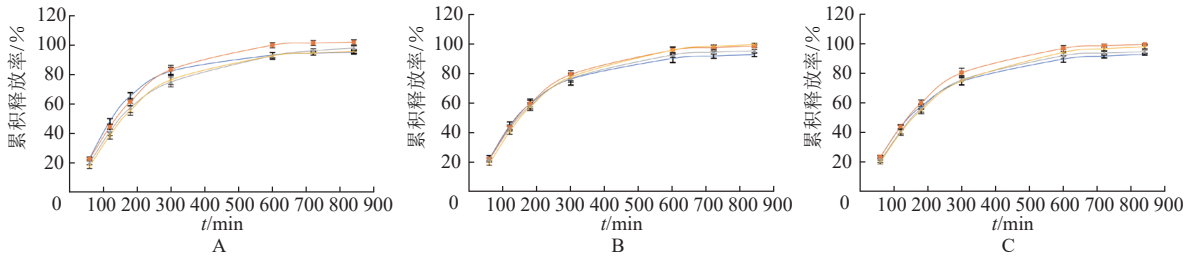
2.4 中试样品制备

按处方R_9生产3批中试样品（批号分别为20190712、20190718和20190720），每批10万片，测定其在3种方案释放介质中的释放曲线，并与参比制剂比较，结果如图5所示。自制制剂与参比制剂在3种方案释放介质中的释放曲线相似（f_2>50），表明处方工艺可行。最终确定**1**片的优化处方（单片用量）：**1** 200.00 mg，乳糖50.00 mg，MCC 66.75 mg，玉米淀粉20.00 mg，HPMC 6.50 mg，CMC-Na 10.00 mg，SDS 1.00 mg，二氧化硅1.75 mg，硬脂酸镁4.00 mg，包衣粉适量。

2.5 性状、释放、含量及有关物质稳定性研究

中试样品以铝塑包装，在加速条件［(40±2)℃，相对湿度（RH）(75±5)％］下放置6个月，考察**1**片性状、体外释放度、含量和有关物质含量，结果如表6和图6所示。取样品20片，精密称定，研细，称取细粉适量，用稀释液［乙腈、甲醇、水（体积比40 ∶ 50 ∶ 10）］配制成0.08 mg/mL的供试品溶液。同法配制对照溶液，按外标法，采用HPLC法测含量和有关物质。

有关物质检测的色谱条件：色谱柱 Waters

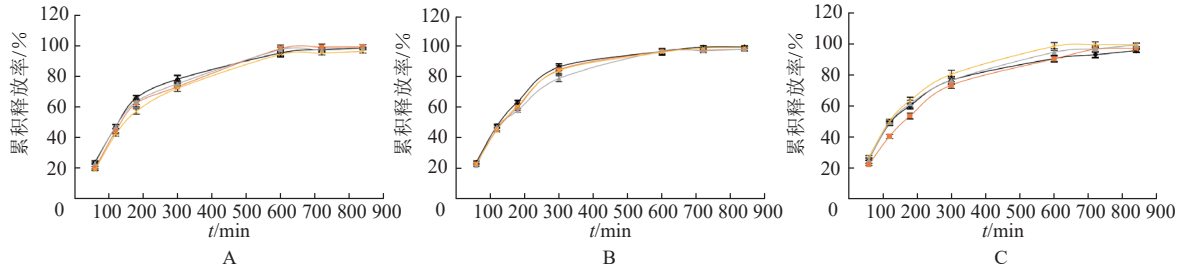


A—释放介质方案①；B—释放介质方案②；C—释放介质方案③。

◇—参比制剂；■—20190712；▲—20190718；×—20190720。

图 5　3 批中试制剂与参比制剂在不同 pH 介质中的释放曲线（*n*=6）

Fig.5　Release Curves of Three Batches of Pilot-scale Preparation and Reference Preparation in Various pH Media (*n*=6)



A—释放介质方案①；B—释放介质方案②；C—释放介质方案③。

◇—参比制剂；■—20190712；▲—20190718；×—20190720。

图 6　在加速条件放置 6 个月后 3 批中试制剂与参比制剂在不同 pH 介质中的释放曲线（*n*=6）

Fig.6　Release Curves of Three Batches of Pilot-scale Preparation after Stored under Accelerated Conditions for 6 Months and the Reference Preparation in Various pH Media (*n*=6)

表 6　稳定性试验中自制制剂 1 含量和有关物质的测定结果 /%

Tab.6　Determination Results of **1** Content and Related Substances of the Self-made Preparations in the Stability Test/%

批号	**1**含量(*n*=4)		有关物质(*n*=2)			
			最大单杂		总杂	
	初始	加速6个月	初始	加速6个月	初始	加速6个月
20190712	99.21±0.52	98.93±0.61	0.03	0.05	0.08	0.10
20190718	100.21±0.63	99.23±0.59	0.02	0.05	0.06	0.09
20190720	98.79±0.47	99.25±0.64	0.02	0.04	0.05	0.11

Symmetry C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5.0 μm）；流动相　0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 4.0）、甲醇和 THF（体积比 80 ∶ 15 ∶ 5），等度洗脱；检测波长 210 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 20 μL。

结果显示，自制制剂在加速条件下放置 6 个月后，性状未发生改变，除去薄膜包衣后均显白色，**1** 含量及有关物质无明显变化；并且，在不同 pH 介质中的释放行为也未发生明显变化。

3　讨论

1 溶解性低且吸收速度相对缓慢，通过调节填充剂、崩解剂、黏合剂的比例可使自制制剂在不同条件下释放曲线及释放速率与参比制剂一致。

MCC 作为稀释剂，可与乳糖配合使用，并具有较强的吸水膨胀作用，可促使水分快速进入片剂内部，使片剂具有良好的崩解性能。试验结果表明，CMC-Na 用作崩解剂时，随着崩解剂用量的增加，

（下转第1268页）

[3] 刘志红. 醋酸曲普瑞林-PLGA缓释微球的研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2005.
[4] FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: LUPRON DEPOT-PED KIT [EB/OL]. (2022-04-22)[2022-10-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020263s050lbl.pdf.
[5] 郭宁子, 辛中帅, 杨化新. 微球制剂质量控制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(18): 2115-2121.
[6] 孙考祥, 梁荣才, 王麒麟, 等. 利培酮缓释微球组合物: 中国, 103338752A [P]. 2014-10-29.
[7] 山本一路, 山田明子, 畑善夫. 缓释组合物及其制备方法: 中国, 1535141A [P]. 2004-10-06.
[8] BODMER D, FONG J W, KISSEL T, *et al*. Sustained released formulations of water soluble peptides: US, 5639480A [P]. 1997-06-17.
[9] PMDA. Review report: Sandostain®LAR®kit for i. m. injection [EB/OL]. (2004-04-23)[2022-10-31]. https://www.pmda.go.jp/drugs/2004/P200400010/53029300_21600AMY00140_A100_1.pdf.
[10] 王似锦, 刘文杰, 高　春. 注射用利培酮微球无菌检查法的建立[J]. 中国新药杂志, 2013, **22**(11): 1341-1344.
[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05)[2022-10-31]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3.

(上接第1258页)

吸水速度加快，导致片剂释放加快；较低的MCC用量及适量的乳糖和玉米淀粉可使片剂的释放速率更接近参比制剂。选用不同方式加入HPMC及采用不同型号HPMC进行制粒时，颗粒大小及粘筛情况有所不同，并且随着HPMC用量增加，释放速度减慢，故HPMC用量对**1**片的释放行为影响较大。

本研究通过调整辅料的比例及型号优化处方，通过相似因子法评价自制制剂与参比制剂体外释放曲线的相似性[7—9]，最终获得的优化处方为R_9。按R_9制备3批中试规模的**1**片，其在3种方案释放介质中的释放曲线均与参比制剂一致(f_2>50)。自制制剂在加速条件下放置6个月后，除去包衣，其性状、释放曲线、含量和有关物质无明显变化，可初步判断自制制剂的处方和工艺具有合理性和可行性。

参考文献：

[1] 佚名. 新闻视窗[J]. 世界临床药物, 2008, **29**(12): 762-763.
[2] 邵　亮, 倪　扬, 许明珍, 等. 液-质联用法测定人血浆中卢非酰胺的浓度及其在药学研究中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2016, **36**(12): 988-992.
[3] 邵利娟, 卢立欣, 杨　静. 新型癫痫治疗药－卢非酰胺[J]. 齐鲁药事, 2010, **29**(1): 60-61.
[4] 封宇飞, 徐巧玲, 李文英, 等. 新型抗癫痫药卢非酰胺的药理与临床[J]. 中国新药杂志, 2009, **23**(18): 1182-1185.
[5] 赵　洁, 易　红, 刘晓谦, 等. 流通池法测定药物溶出度的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2014, **49**(17): 1486-1490.
[6] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)[EB/OL]. (2016-03-18)[2022-07-08]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html.
[7] 祝丽欣, 陈　芝, 郭　莹, 等. f_2相似因子法评价银杏酮酯缓释微丸大类成分总黄酮和各类成分的体外释放相关性研究[J]. 中草药, 2015, **46**(23): 3482-3488.
[8] 高永坚, 袁春平, 郭　静, 等. 相似因子法评价替米沙坦氢氯噻嗪片自研制剂与原研制剂溶出曲线的相似性[J]. 中国药学杂志, 2018, **53**(6): 460-466.
[9] 孔　彬, 刘晓霞. 国产与进口尼莫地平片溶出曲线相似性分析[J]. 医药导报, 2021, **40**(2): 252-256.