

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2026.01.002

# 布立西坦口服溶液的处方工艺筛选 及对有关物质的研究

孙 慧<sup>1</sup>, 王 娜<sup>2</sup>, 唐 云<sup>2</sup>, 朱永强<sup>1</sup>

(1.南京师范大学食品与制药工程学院,江苏 南京 210023)

(2.江苏正大丰海制药有限公司,江苏 南京 210033)

[摘要] 为考察布立西坦口服溶液的处方工艺对有关物质的影响,探究本品的稳定性. 本文建立有关物质的检查方法并进行方法学验证;按拟定的处方工艺放大生产,考察成品在高温、光照条件下的稳定性. 结果显示,有关物质的检测方法可靠,原料药(active pharmaceutical ingredient, API)和杂质实现良好的分离;同时控制药液 pH 值在 5.0~6.0 范围内,能有效减缓其在高温下有关物质的增长;无水枸橼酸在原料药之前加入,能显著降低药液有关物质的水平. 本文开发了布立西坦口服溶液有关物质的检查方法,并通过优化处方工艺,解决了儿童及吞咽困难的老人等癫痫患者用药短缺的问题.

[关键词] 药物分析,布立西坦口服溶液,癫痫,有关物质,处方工艺筛选

[中图分类号] R917 [文献标志码] A [文章编号] 1001-4616(2026)01-0005-10

## Study on the Formulation Optimization and Related Substances of Brivaracetam Oral Solution

Sun Hui<sup>1</sup>, Wang Na<sup>2</sup>, Tang Yun<sup>2</sup>, Zhu Yongqiang<sup>1</sup>

(1.School of Food and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

(2.Jiangsu Chia Tai Fenghai Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210033, China)

**Abstract:** Exploring the stability of brivaracetam oral solution, by examining the influence of formulation process on related substances in the solution. A method for related substances was established and validated. Scaling up the production of samples based on the optimized formulation composition and packaging form, and examining the stability of the product under high temperature and light conditions. The developed method for detecting related substances is feasible, achieving great separation of the active pharmaceutical ingredient(API) and impurities. Controlling pH value of the product to 5.0-6.0 can effectively slow down the increase of related substances under high temperature; adding the API after the addition of anhydrous citric acid and sodium citrate can significantly reduce the level of related substances. This article developed a method for detecting related substances in brivaracetam oral solution and addressed the medication shortage for pediatric and elderly patients with epilepsy who have difficulty swallowing by optimizing the formulation process.

**Key words:** pharmaceutical analysis, brivaracetam oral solution, epilepsy, the related substance, formulation optimization

癫痫是一种常见的慢性疾病,其主要病理改变为脑部神经元过度放电,导致大脑功能突然、反复或短暂的失常. 中国流行病学资料显示,我国癫痫的患病率为 7%,国内大约有 1 000 万癫痫患者,每年新发 30 万<sup>[1]</sup>,其中 500~600 万患者属于活动性癫痫,目前该病在国内已成为神经科的第二大常见疾病<sup>[2]</sup>. 脑部神经元由于多种病因而异常放电,从而导致中枢神经系统功能的异常<sup>[3]</sup>,在儿童与青少年中发病率较高. 根据发作时起源的部位,癫痫一般分为两大类:全面性发作和部分性发作,且部分性发作可能会发展成全面性发作. 临床表现为感觉、运动、行为及自主神经等神经功能障碍;此外,患者的心理社会并发症也会对其健康产生不利影响<sup>[4]</sup>,同时患者将面对教育、就业、婚姻、生育、经济等一系列的社会问题,严重时可能会

收稿日期:2024-11-21.

基金项目:企业横向基金项目(FH542).

通讯作者:朱永强,博士,教授,研究方向:分子靶向抗肿瘤药物设计及研究,计算机辅助药物设计,仿制药合成工艺产业化及晶型研究.

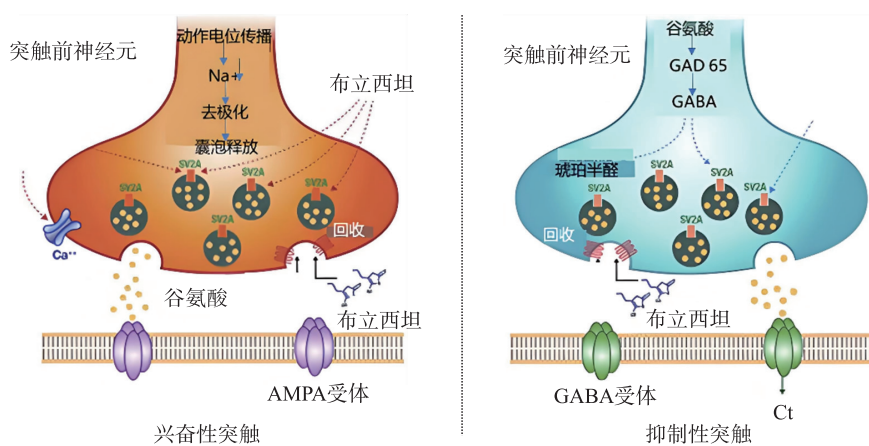
E-mail:zhyqscu@hotmail.com

影响患者的一生<sup>[5-7]</sup>,对个人、家庭及社会等产生较大的危害。

目前,癫痫的主要治疗方法依然是药物治疗,既要防止癫痫的发作,又要避免患者难以耐受药物而出现的不良反应,从而改善或提高患者的生活质量<sup>[8]</sup>。

布立西坦(Brivaracetam, BRV)由 UCB(优时比公司)研制开发,商品名为 BRIVIACT<sup>®</sup>,于 2016 年 1 月 14 日经欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准上市,次月 18 日经美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)批准上市,商品名为 Briviact<sup>®</sup>,剂型有片剂、注射剂和口服溶液剂<sup>[9]</sup>,是治疗部分性癫痫发作的首个抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs),适用于儿童、青少年和成人的局灶性癫痫发作(伴或不伴继发性全面发作)的治疗。

BRV 是第三代 AEDs,为第二代 AEDs 左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)的 4 位碳原子连接正丙基衍生物,其作用靶点和左乙拉西坦一致,但其对靶点的亲和力是左乙拉西坦的 15~30 倍,能显著降低约 10 倍的使用剂量。中枢突触囊泡蛋白 2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)对中枢神经系统功能的维持起到关键作用,并与癫痫的病理生理相关。大脑中的 SV2A 表现出对布立西坦的高选择性亲和力,从而减少兴奋性神经递质的释放,调节脑内兴奋性递质和抑制性递质之间的平衡,进而精准地控制癫痫的发作(图 1)<sup>[10-11]</sup>。在 60 岁以后,癫痫的发病率会随年龄的增长而显著增加<sup>[12]</sup>,BRV 已被证实对老年患者的治疗有效且耐受性良好,包括患有精神病合并症的患者和从 LEV 或 AEDs 转换的患者<sup>[13]</sup>。Strzelczyk 等<sup>[14]</sup>证实,BRV 在实际治疗中有良好的耐受性,能改善各种癫痫综合征患者的长期癫痫发作。



AMPA:  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸; GABA:  $\gamma$ -氨基丙酸; GAD 65: 谷氨酸脱羧酶 65

图 1 布立西坦的作用机制

Fig. 1 The mechanism of brivaracetam

目前国内药品说明书中对儿童适应症的发作形式或适用年龄的说明均不充分,对辅料的标注也远不及国外,需深入推进 AEDs 说明书中对儿童用药相关信息的补充完善<sup>[15]</sup>,并且由于药品说明书中对儿童用药相关信息的缺失,很大程度会导致儿科在临床上超说明书的用药。

口服溶液剂在临床上具有独特的优势:其在体内被快速高效吸收,患者的顺应性良好,且给药剂量灵活、准确,特别适用于儿童和有吞咽困难的老人等患者。同时,由于液体的特性,药液有关物质的水平影响其稳定性,成为制约口服液体剂发展的关键因素。

布立西坦口服溶液尚未在国内批准上市,而进口原研药品的价格昂贵(其在美国属于管制类药物),且国内尚无相关仿制药。及时开展布立西坦口服溶液的仿制药研究,不仅能满足国内不同年龄段特殊患者的用药需求,还能显著降低用药成本,获得较大的社会效益。此外,该研究也为后续口服液体剂的研发提供了重要的参考。

本文以有关物质为重点指标,通过建立高效液相色谱法(HPLC)进行有关物质的检查,并进行方法学验证,包括专属性、线性、准确度、精密度、检测限和定量限等。研究处方工艺对制剂有关物质的影响,通过优化处方工艺,确保制剂的稳定性和质量符合要求。按优化后的处方工艺放大生产,考察成品在高温、光照条件下的稳定性。研制的布立西坦口服溶液给药剂量准确、灵活,毒副作用小,耐受性好,患者顺应性好,在市场上占据重要地位,实用价值较高。通过本研究,我们期望能够填补国内布立西坦口服溶液市场

的空白,提供一种更安全有效的用药选择,同时推动国内口服液体制剂的研发水平,为相关领域的研究提供科学依据和技术支持。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

pH 计(METTLER S<sub>220</sub>型, METTLER TOLEDO), 电子天平(METTLER XP205DR/XP205/XP6, METTLER TOLEDO), 高效液相色谱仪(UltiMate3000, DIONEX), 高效液相色谱仪(1260, Agilent), 色谱柱(Thermo Hypersil GOLD™ aQ C<sub>18</sub>柱, 4.6×150 mm, 3 μm), 光照试验箱(HNP-300GDZ-I, 重庆宇硕实验仪器有限公司), 药品稳定性试验箱(SHH-500SD, 重庆市永生实验仪器厂), 磁力搅拌反应浴(HWCL-3, 郑州长城科工贸有限公司)。

### 1.2 材料

布立西坦口服溶液、空白辅料溶液(江苏正大丰海制药有限公司), 布立西坦、杂质 BL-D(绍兴京新药业有限公司), 布立西坦、杂质 BL-A、杂质 BL-B、杂质 BL-C、杂质 BL-F(QCS), 杂质 BL-E、杂质 BL-G(RXA), 结晶山梨醇溶液(山东天力药业有限公司), 无水枸橼酸、枸橼酸钠、三氯蔗糖(四川博利恒药业有限公司), 羟苯甲酯(江西阿尔法高科药业有限公司), 甘油(浙江遂昌惠康药业有限公司), 羧甲纤维素钠(安徽山河药用辅料股份有限公司), 树莓香精(森馨香精色素科技(中国)有限公司), 乙腈(Honeywell), 磷酸二氢钾、氢氧化钠(国药集团化学试剂有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 有关物质分析方法建立和验证

经查询,仅《欧洲药典》收载布立西坦原料药及相关制剂,对于儿童等特殊患者的用药,应参考相关药典制定更加严格的标准限度。通过对色谱条件进行大量摸索并优化,对原料的起始物料、原料工艺杂质、降解杂质和辅料降解杂质进行充分研究,分析可能存在的杂质。

布立西坦口服溶液处方中包含多种辅料,需提高方法的分离能力,同时制备空白辅料溶液用于扣除多个辅料的出峰,以各已知杂质与相邻峰之间的分离度、主峰与相邻峰间的分离度为考察指标,调节流动相的配比、pH 等建立色谱条件,确定优选的 HPLC 条件后,进行专属性、线性和范围、检测限和定量限、校正因子、准确度、精密密度、溶液稳定性、耐用性方法学验证。

### 2.2 原辅料相容性

口服液体制剂的给药剂量灵活、准确,但可能存在药液稳定性不佳、适口性要求高等问题,布立西坦口服溶液的处方见表 1。

表 1 布立西坦口服溶液的处方组成  
Table 1 Formulation composition of brivaracetam oral solution

处方组成	处方用量	作用	处方组成	处方用量	作用
布立西坦	3 g	活性成分	三氯蔗糖	12 g	矫味剂
结晶山梨醇溶液	71.94 g	增稠剂、矫味剂	羧甲纤维素钠	适量	增稠剂
无水枸橼酸	适量	pH 调节剂	甘油(供注射用)	45.6 g	增稠剂、矫味剂
枸橼酸钠	适量	pH 调节剂	香精	适量	矫味剂
羟苯甲酯	0.3 g	抑菌剂	纯化水	加至 300 mL	溶剂

在液体制剂中,山梨醇溶液用作甜味剂。因山梨醇溶液、甘油和三氯蔗糖在本品中用量较大,进而影响到药液粘度,起增稠作用,可以干扰味蕾的味觉而达到矫味的目的。羧甲纤维素钠在水中溶胀成胶状溶液可用作增稠剂,具有粘稠缓和的性质。无水枸橼酸和枸橼酸钠共同用作 pH 调节剂,控制成品 pH 在弱酸条件下可减少辅料间相互作用产生的杂质,提高制剂的稳定性。羟苯甲酯在液体制剂中用作抑菌剂,避免药液在贮存及使用过程被微生物污染。香精用作矫味剂,能掩盖产品中的不良气味,增加患者服药的顺应性。

考虑到本品为液体制剂,无需单独进行原辅料相容性的考察。在处方研究中,以制剂影响因素考察结果评估原辅料的相容性,参考《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》(《中国药典》2020 年版第四部 9001)<sup>[16]</sup>与《化学药物稳定性研究技术指导原则》,取 1 批自研产品去除外包装后,于 60 °C 恒温条件下放 5 d、10 d 和

30 d;在光照(4 500 lx±500 lx)条件下放 5 d 和 12 d,考察项目为性状、pH 值、澄清度、含量和有关物质。

### 2.3 处方研究

药液的 pH 值会影响有关物质的水平,依据参比制剂(RLD)说明书中 pH 值范围,制备不同 pH 值的自研产品,通过对比有关物质的水平,来确定合适的成品 pH 值范围。具体操作如下:

按处方进行配制,分别加无水枸橼酸、枸橼酸钠或氢氧化钠调节药液 pH 值为 4.5、5.0、5.5、6.0 和 6.5,并放置在高温(60 ℃,30 d)、光照(4 500 lx±500 lx,12 d)条件,对成品的 pH 值和有关物质进行考察。

### 2.4 工艺研究

因处方中含羧甲基纤维素钠及大量的山梨醇溶液、甘油和三氯蔗糖,导致药液更加粘稠;合理的加入顺序确保各物料充分溶解及 API 的稳定,是配制工艺的关键参数。制备时,先加约 50%的纯化水(按配制总量计算),开启加热和搅拌后,按顺序加入其他辅料,考察无水枸橼酸、枸橼酸钠和布立西坦的加入顺序对药液性状、pH 和有关物质的影响。

## 3 结果与讨论

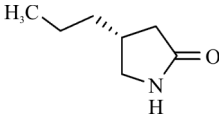
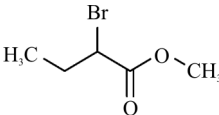
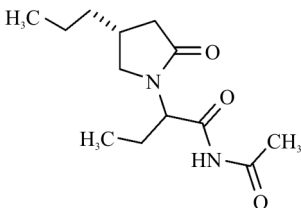
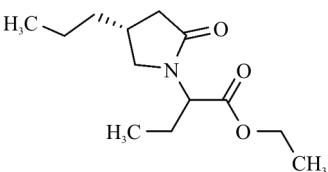
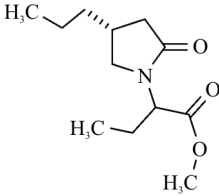
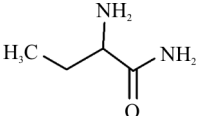
### 3.1 有关物质分析方法验证

#### 3.1.1 有关物质的分析

本品中可能存在的已知杂质见表 2。

表 2 有关物质中可能存在的杂质

Table 2 Possible impurities in the substance

杂质名称/代号	化学名	结构式	来源
杂质 28	(R)-4-丙基-吡咯烷-2-酮		原料的起始物料
杂质 29	2-溴丁酸甲酯		原料的起始物料
杂质 11	N-乙酰基-2-((R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酰胺		原料工艺杂质
杂质 21	2-((2R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酸乙酯		原料工艺杂质
杂质 30	2-((2R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酸甲酯		原料工艺杂质
杂质 8	2-氨基丁酰胺		原料工艺杂质

续表 2  
Table 2 Continued

杂质名称/代号	化学名	结构式	来源
杂质 27	酒石酸		原料工艺杂质(拆分剂)
杂质 BL-A	(S)-2-((S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酰胺		原料工艺杂质(异构体)
杂质 BL-B	(R)-2-((S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酰胺		原料工艺杂质(异构体)
杂质 BL-C	(R)-2-((R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酰胺		原料工艺杂质(异构体)
杂质 BL-D	(S)-2-((R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)丁酸		降解杂质
杂质 BL-E	(2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5,6-五羟基己基 4-羟基苯甲酸酯		辅料降解杂质
杂质 BL-F	对羟基苯甲酸		辅料降解杂质
杂质 BL-G	4-羟基苯甲酸-2,3-二羟基丙酯		辅料降解杂质

结合原料药厂家质量标准可知,杂质 28、杂质 29、杂质 11、杂质 21、杂质 30、杂质 8、杂质 27、杂质 BL-A、杂质 BL-B、杂质 BL-C 和杂质 BL-D 均是原料药合成过程中研究的杂质. 根据多批 API 的 COA 检测结果,上述杂质在原料中的检出量均小于 0.05%,因杂质 BL-D 为降解杂质,杂质 BL-A、杂质 BL-B 和杂质 BL-C 均为布立西坦的异构体. 杂质 BL-E、杂质 BL-F 与杂质 BL-G 为制剂中辅料相互作用引入的杂质.

### 3.1.2 分析方法验证

参考《欧洲药典》,对本品主成分、各辅料及各已知杂质进行紫外扫描;其中树莓香精、甘油、三氯蔗糖、羧甲基纤维素钠和山梨醇均无紫外吸收,羟苯甲酯、布立西坦及各已知杂质等在末端波长处吸收相近,

考虑到有关物质检测灵敏度,确定以 210 nm 作为检测波长.重现原料药厂家的有关物质检测方法,空白溶剂与各辅料峰不干扰有关物质测定,主峰与相邻峰之间分离良好,各已知杂质与相邻峰之间、主峰与相邻峰之间分离良好,符合检测要求,有关物质分析方法如下:

色谱柱:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Thermo Hypersil GOLD™ aQ C<sub>18</sub>柱,4.6×150 mm,3 μm 或其他效能相当的色谱柱);流动相:以 0.1%磷酸溶液为流动相 A,以乙腈为流动相 B;柱温:40 ℃;检测波长:210 nm;流速:1 mL·min<sup>-1</sup>;检测器:紫外检测器;进样体积:10 μL;测定方法:自身对照法.

洗脱梯度详见表 3.

表 3 洗脱梯度  
Table 3 Elution gradient

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%	时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	95	5	43	25	75
10	80	20	45	95	5
35	45	55	50	95	5
40	25	75			

### 3.1.3 分析方法验证结果

参照《化学药品仿制药口服溶液剂药学研究技术指导原则》<sup>[17]</sup>等相关指导原则对有关物质分析方法进行验证,可接受标准和验证结果如下:

#### (1) 专属性

a. 空白溶剂及空白辅料峰对有关物质测定均无干扰,符合要求;

b. 混合对照溶液(布立西坦 1.0 mg·mL<sup>-1</sup>,杂质 BL-D、杂质 BL-E、杂质 BL-F 与杂质 BL-G 浓度分别为 2 μg·mL<sup>-1</sup>、12 μg·mL<sup>-1</sup>、12 μg·mL<sup>-1</sup>、12 μg·mL<sup>-1</sup>,相对于主成分浓度百分比分别为 0.2%、1.2%、1.2%与 1.2%)出峰顺序依次为杂质 BL-E 相对保留时间为 0.31,与相邻峰最小分离度为 12.7;杂质 BL-F 相对保留时间为 0.42,与相邻峰最小分离度为 2.7;杂质 BL-G 相对保留时间为 0.45,与相邻峰最小分离度为 2.7;杂质 BL-D 相对保留时间为 1.20,与相邻峰最小分离度为 15.9;各已知杂质与相邻峰之间、主峰与相邻峰间的分离度均≥1.5,符合要求,典型色谱图(图 2)如下:

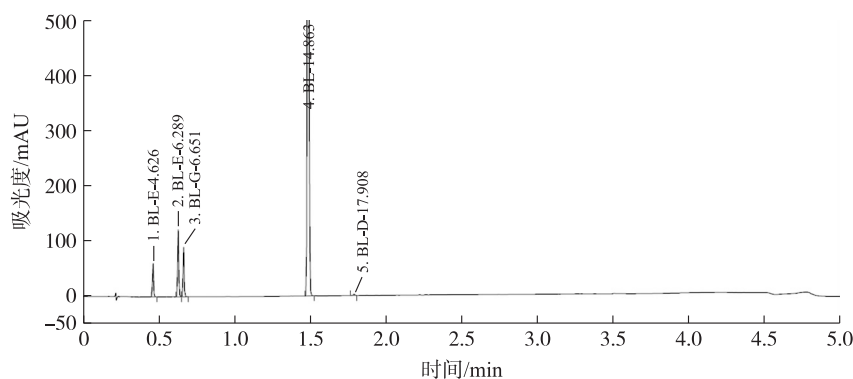


图 2 曲线色谱图

Fig. 2 Typical chromatogram

c. 供试品溶液中各已知杂质与相邻峰之间及主峰与相邻杂质之间的分离度均≥1.5,符合要求.

#### (2) 线性和范围

在定量限~0.4%供试浓度范围内,各组分浓度与峰面积呈良好的线性关系,线性相关系数  $R^2 \geq 0.98$ .

#### (3) 检测限和定量限

定量限均≤0.05%.

#### (4) 校正因子

不同仪器的校正因子基本一致.

#### (5) 准确度

杂质 BL-E、杂质 BL-F、杂质 BL-G 回收率在 95%~102%之间,杂质 BL-D 回收率在 92%~105%之间,

且  $RSD \leq 10\%$ .

上述(2)、(3)、(4)和(5)的验证结果详见表 4.

表 4 验证结果

Table 4 Verification results

项目	主成分/杂质	浓度(相当于供试品溶液浓度百分比)	线性方程	校正因子均值	
线性和范围	布立西坦	0.023 9~24.183 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (0.002%~2.4%)	$y=0.165 4x+0.026 0$	不适用	
	杂质 BL-E	0.060 4~24.155 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (0.006%~2.4%)	$y=0.422 0x+0.024 5$	0.4	
	杂质 BL-F	0.058 6~23.435 9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (0.006%~2.4%)	$y=1.052 9x-0.057 3$	0.2	
	杂质 BL-G	0.062 4~24.946 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (0.006%~2.4%)	$y=0.605 9x+0.036 2$	0.3	
	杂质 BL-D	0.140 8~3.755 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (0.014%~0.4%)	$y=0.164 7x+0.000 4$	1.0	
项目	主成分/杂质	浓度( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	与供试品溶液浓度比	浓度( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	与供试品溶液浓度比
检测限和定量限	布立西坦	0.023 9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.002%	0.012 0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.001%
	杂质 BL-E	0.060 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.006%	0.012 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.001%
	杂质 BL-F	0.058 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.006%	0.011 7 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.001%
	杂质 BL-G	0.062 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.006%	0.012 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.001%
	杂质 BL-D	0.140 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.014%	0.075 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.008%
项目	杂质	仪器 1	仪器 2	平均值	
校正因子	杂质 BL-E	0.4	0.4	0.4	
	杂质 BL-F	0.2	0.2	0.2	
	杂质 BL-G	0.3	0.3	0.3	
	杂质 BL-D	1.0	1.0	1.0	
项目	杂质	回收率	平均回收率/% , $n=3$	$RSD/\%$ , $n=9$	
准确度	杂质 BL-E	50% (相当于供试品溶液浓度的 0.6%)	96.7	0.4	
		100% (相当于供试品溶液浓度的 1.2%)	96.9		
		150% (相当于供试品溶液浓度的 1.8%)	96.2		
	杂质 BL-F	50% (相当于供试品溶液浓度的 0.6%)	96.9	0.4	
		100% (相当于供试品溶液浓度的 1.2%)	97.1		
		150% (相当于供试品溶液浓度的 1.8%)	96.5		
	杂质 BL-G	50% (相当于供试品溶液浓度的 0.6%)	98.9	0.4	
		100% (相当于供试品溶液浓度的 1.2%)	99.1		
		150% (相当于供试品溶液浓度的 1.8%)	98.5		
	杂质 BL-D	50% (相当于供试品溶液浓度的 0.3%)	100.6	1.4	
		100% (相当于供试品溶液浓度的 0.5%)	98.8		
		150% (相当于供试品溶液浓度的 0.8%)	97.7		

### (6) 精密度

a. 重复性:6 份供试品溶液杂质含量测定结果基本一致;

b. 中间精密度:共 12 份供试品溶液(包含重复性样品),杂质含量测定结果基本一致.

验证结果见表 5.

表 5 精密度的验证结果

Table 5 Verification results of precision

序号	同一人员/同一仪器						同一人员/同一仪器(不同时期)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
杂质 BL-E/%	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
杂质 BL-F/%	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
杂质 BL-G/%	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03
杂质 BL-D/%	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05
RRT1.03/%	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02

### (7) 溶液稳定性

供试品溶液在室温放置 24 h 无新增杂质,且各杂质含量均未发生明显变化,表明其在室温下 24 h 内稳定.

(8) 耐用性

适当调整色谱条件,供试品溶液中各已知杂质与相邻峰及布立西坦与相邻峰的最小分离度均不小于 1.5,符合要求,说明本法耐用性良好。

采用上述方法测定多批生产规模样品,有关物质的结果基本一致,有关物质参考图谱见图 3。

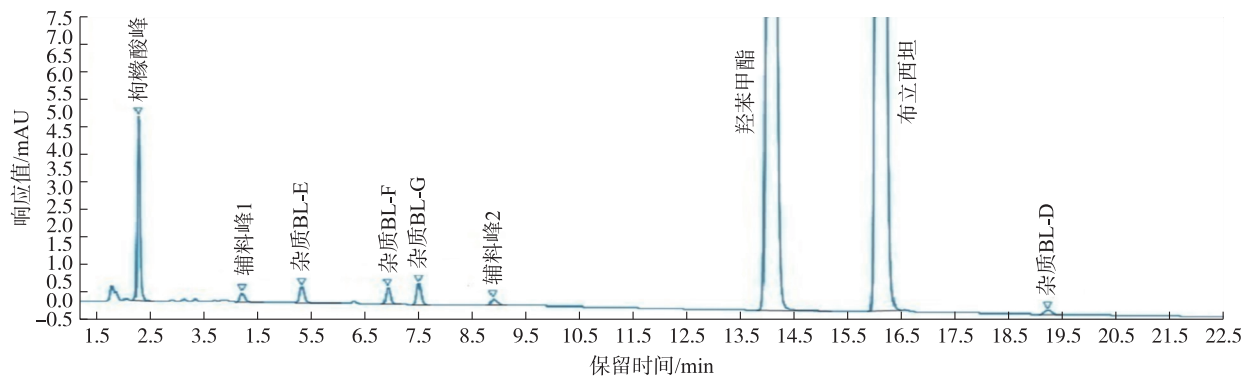


图 3 布立西坦口服液有关物质 HPLC 图谱

Fig. 3 HPLC chromatogram of brivacetam oral solution related substances

3.2 原辅料相容性

经研究,原料药在光照下较稳定,但空白辅料溶液在光照下杂质会增长,故优选棕色玻璃瓶包装,本品的稳定性影响产品质量,需重点关注. 在影响因素条件下,自研产品各检测指标均符合规定. 高温条件下,有关物质逐渐增长,单个杂质和其他杂质之和均符合限度,其他各项指标均无显著性变化;光照条件下,杂质 BL-D、杂质 BL-E、杂质 BL-F、杂质 BL-G 均未检出,其它各项指标均无显著性变化. 以上结果表明,药液贮存时需避免高温,原辅料无相容性问题. 具体数据详见图 4。

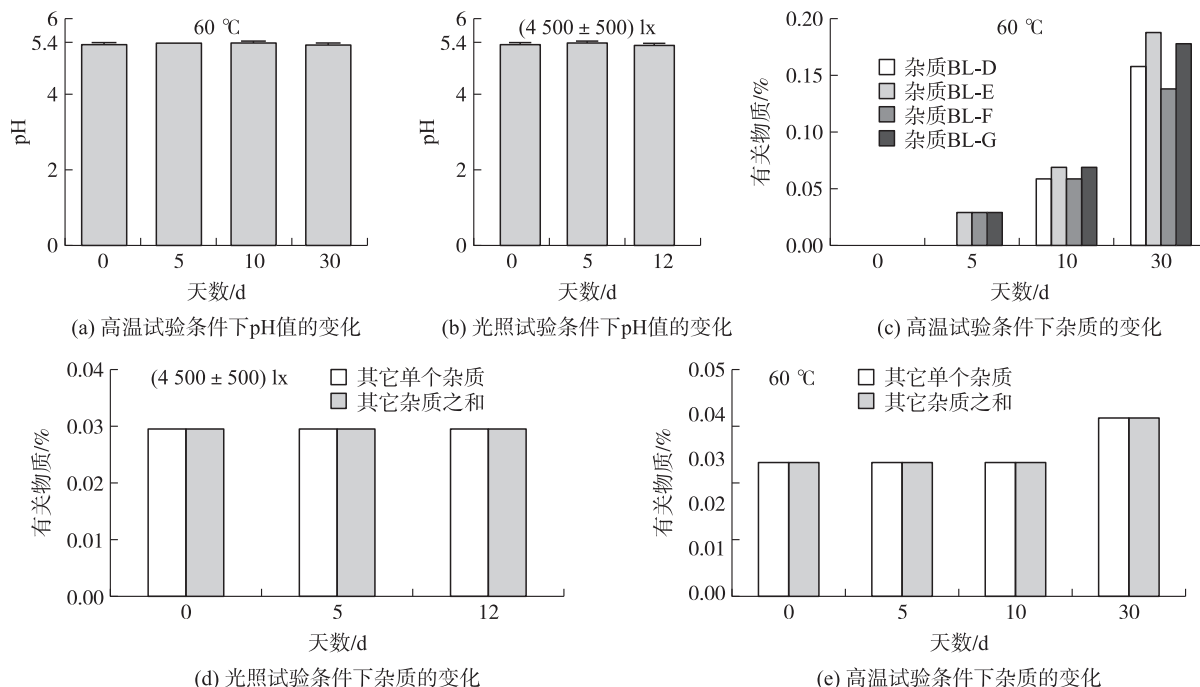


图 4 高温试验条件下 pH 值和杂质的变化

Fig. 4 Changes of pH value and impurities of thermal stability and photostability testing

3.3 处方研究

参照 RLD 说明书中 pH 值范围,制备不同 pH 值的药液,考察项目为:性状、pH 值和有关物质. 与 0 天相比,高温和光照下样品 2、样品 3 和样品 4 的 pH 值均无显著性变化,样品 1 和样品 5 的 pH 值稍有下降;不同 pH 值的样品在高温下,总杂随放置时间的增加而增大,样品 2、样品 3 和样品 4 的增长相对较小,其

中样品 3 的增长最小;当药液 pH 值 $>5.5$  时,总杂随着 pH 值的增加而显著增长;当药液 pH 值在 4.5~5.5 范围内时,总杂随着 pH 值的增加而降低,样品 1 在高温下杂质的增长最显著,结果详见表 6。

综合成品 0 天及影响因素下有关物质随 pH 值的变化趋势:pH 值在 5.0~6.0 范围内药液的总杂在高温下增长较小,且 pH 值均无显著性变化,故确定成品 pH 值范围为 5.0~6.0。

表 6 处方研究结果

Table 6 Results of formulation research

样品	条件	pH 值	总杂/%	样品	条件	pH 值	总杂/%
1	0 d	4.5	0.04	4	0 d	6.0	0.03
	4500 lx±500 lx 12 d	4.4	0.05		4500 lx±500 lx 12 d	6.0	0.04
	60℃ 30 d	4.4	0.82		60℃ 30 d	6.0	0.49
2	0 d	5.0	0.04	5	0 d	6.5	0.03
	4500 lx±500 lx 12 d	5.0	0.04		4500 lx±500 lx 12 d	6.5	0.05
	60℃ 30 d	5.0	0.35		60℃ 30 d	6.2	0.94
3	0 d	5.5	0.04				
	4500 lx±500 lx 12 d	5.5	0.03				
	60℃ 30 d	5.5	0.27				

### 3.4 工艺研究

考察无水枸橼酸、枸橼酸钠和布立西坦的加入顺序对药液的性状、pH 值和有关物质的影响。无水枸橼酸、枸橼酸钠的加入顺序对原料药的溶解速度几乎无影响,但对药液的有关物质有影响,工艺 1 和工艺 2 制得药液的有关物质水平显著小于工艺 3,说明工艺 1 和 2 的加入顺序均可选择,即无水枸橼酸在原料药之前加入,制得药液的有关物质水平最小,结果详见表 7。

表 7 工艺研究结果

Table 7 Results of process research

工艺	1	2	3
加入顺序	无水枸橼酸、枸橼酸钠、布立西坦	无水枸橼酸、布立西坦、枸橼酸钠	布立西坦、枸橼酸钠、无水枸橼酸
API 溶解时间	1 min	1 min	1 min
pH 值	5.5	5.4	5.4
有关物质/%	最大单杂	0.02	0.06
	总杂	0.02	0.11

## 4 结论

本文中建立的有关物质方法可靠,能实现 API 和杂质的良好分离。在对布立西坦口服溶液进行影响因素试验时,杂质 BL-D、杂质 BL-E、杂质 BL-F、杂质 BL-G 在高温下会随放置时间的增加而增长。本品在贮存时需避免长时间放在高温环境中,减缓降解杂质的增长。在选择处方工艺时需特别注意,将成品 pH 值控制在 5.0~6.0,能有效减缓药液在高温下有关物质的增长;无水枸橼酸在原料药之前加入,能显著降低药液中有关物质的水平,提高药品的稳定性。

本研究提供了布立西坦口服溶液的处方工艺,因本品的给药剂量灵活、准确,顺应性好等特点,适用于儿童、青少年及成人癫痫患者的长期用药,解决了儿童及吞咽困难的老人等癫痫患者的用药短缺问题,实用价值较高,同时在有关物质方法开发、处方工艺筛选等方面,为药企在新药研发和仿制药一致性评价中提供了参考。

### [参考文献]

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册(2023 修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2023.
- [2] 吴志. 癫痫"发飙"或是情感诱发[J]. 保健医苑,2019(5):42-43.
- [3] 朱亚峰,顾仁骏. 常用抗癫痫药物的临床应用及药理特点[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(52):98-100.
- [4] Hohmann L, Berger J, Kastell S U, et al. Perceived epilepsy-related stigma is linked to the socioeconomic status of the residence[J]. Frontiers in Public Health,2022,10:1-11.

- [5] Eisner J, Harvey D, Dunn D, et al. Long-term characterization of cognitive phenotypes in children with seizures over 36 months [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 154: 1–10.
- [6] Andualem F, Melkam M, Tadesse G, et al. Quality of life and associated factors among people with epilepsy in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 1529.
- [7] Kane J C, Elafros M A, Murray S M, et al. A scoping review of health-related stigma outcomes for high-burden diseases in low- and middle-income countries [J]. *BMC Medicine*, 2019, 17(1): 1–40.
- [8] 王世琳, 徐克雷. 癫痫研究新进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(1): 1–3.
- [9] EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: briviact [R]. London: EMA/CHMP, 2015.
- [10] Feyissa A M. Brivaracetam in the treatment of epilepsy: a review of clinical trial data [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019, 15: 2587–2600.
- [11] Gillard M, Fuks B, Leclercq K, et al. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain; relationship to anti-convulsant properties [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 664(1–3): 36–44.
- [12] Beghi E, Giussani G, Costa C, et al. The epidemiology of epilepsy in older adults: a narrative review by the ILAE task force on epilepsy in the elderly [J]. *Epilepsia*, 2023, 64(3): 586–601.
- [13] Faught E, Besson H, D'Souza W, et al. Brivaracetam effectiveness and tolerability in older and younger adults with epilepsy: EXPERIENCE, a pooled analysis of international data from retrospective studies [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2024: 158.
- [14] Strzelczyk A, Zaveta C, Felix V P, et al. Long-term efficacy, tolerability, and retention of brivaracetam in epilepsy treatment: a longitudinal multicenter study with up to 5 years of follow-up [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(12): 2994–3004.
- [15] 秦倩倩, 丁倩, 刘晓玲, 等. 儿童常用新型抗癫痫发作药国内外说明书儿童用药信息分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(17): 2401–2407.
- [16] 国家药典委员会. 中国药典 2020 年版·四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 457–460.
- [17] 国家食品药品监督管理局. 《化学药品仿制药口服溶液剂药学研究技术指导原则》 [Z]. 国食药监注 [2024] 35 号, 2024.

[责任编辑: 杜忆忱]