

卡马西平制剂的研究进展

陈 宝, 郑思嘉, 吴传斌*

(中山大学药学院, 广东 广州 510080)

摘要: 通过查阅大量的文献,对近年来卡马西平在制剂方面的研究进展进行整理分析,阐述卡马西平制剂在各种给药途径特别是口服给药的新进展,提出今后的研究方向重点是提高卡马西平口服制剂的生物利用度和改善口服制剂的稳定性。

关键词: 卡马西平; 药用制剂; 投药,口服; 生物利用度

中图分类号: R971.6; R943.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)01-0046-05

Progress in research on the carbamazepine dosage forms

CHEN Bao, ZHENG Si-jia, WU Chuan-bin

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: After retrieving and analyzing the scientific papers about carbamazepine, different carbamazepine dosage forms, especially its oral solid dosage forms, are discussed. Future research can be focused on improving the bioavailability and stabilizing dosage forms of carbamazepine products.

Key words: carbamazepine; pharmaceutical preparations; administration, oral; biological availability

卡马西平(carbamazepine,简称CBZ)是用于治疗癫痫的首选药物,也常用于治疗三叉神经痛、躁狂抑郁、心律失常等症,是临床常用的药物,市场巨大。1961年由瑞士的Schneider等合成,1968年诺华公司以Tegretol[®]片剂上市,至目前为止国际上主要的品牌有Tegretol[®](诺华公司),Carbatrol[®](希雷公司),Equetro[™](希雷公司),Epitol[®](TEVA公司),Teril[®](Taro公司)。上市的剂型也从简单的片剂发展到咀嚼片、混悬剂和缓释制剂。1997年,希雷公司开发的由速释、缓释、肠溶微丸组合的缓释胶囊Carbatrol[®]获得FDA批准,推动了卡马西平的剂型开发。2004年,希雷公司的卡马西平缓释胶囊Equetro[™]又得到美国FDA批准上市,这是目前唯一有效治疗双相情感障碍患者的卡马西平制剂,从而吸引了大量的研究者进行研究,本文将近五年来的卡马西平剂型研究综述如下。

1 卡马西平的特点

卡马西平是生物药剂分类系统中Ⅱ类药物,其特殊的物理化学性质和药理特点是剂型开发首先要考虑的问题。

1.1 卡马西平在水中几乎不溶($113 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 25°C)^[1],油水分配系数理论值为1.98,实验值为2.45(正辛醇/水),在油中的溶解性也不好,其pKa为7,因此溶解度不受pH的影响。

1.2 卡马西平的晶型很多,根据目前的报道,其无水物至少有4种晶型,已确定的4种晶型分别为Ⅰ,Ⅱa,Ⅱb,Ⅲ,其中在室温中最稳定的是晶型Ⅲ^[2,3],不同的晶型其溶解度不同,在胃肠道中的溶出速率也不同^[4,5]。而且卡马西平容易与各种溶剂形成溶剂化合物,从而影响其溶解度,例如在水中很容易形成稳定的、更难溶的二水合物。

1.3 低溶解性和高膜渗透性使得卡马西平经口服后在胃肠道吸收慢且不规则,血药浓度个体差异较大,而且治疗窗狭窄($4 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),容易产生各种毒副作用,例如致敏反应、肝损伤、高血压等。

1.4 治疗剂量大($> 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),而且由于有剂量依赖性的自身诱导作用,长期服用后需要加大治

收稿日期:2007-08-05

作者简介:陈 宝,女,在读博士研究生,研究方向:缓控释、靶向制剂,Tel:020-87331215,E-mail:lsscb@mail.sysu.edu.cn

* 通讯作者:吴传斌,男,博士生导师,教授,研究方向:缓控释、靶向制剂,Tel:020-87330728,E-mail:cbwu2000@yahoo.com

疗剂量,并且在肝中有首过效应。

2 口服给药

口服给药是临床给药的首选途径,由于卡马西平水中难溶的特点,口服制剂的研究开发重点在于提高胃肠道中的溶出度,从而提高生物利用度。提高卡马西平生物利用度的方法包括固体分散体技术、包合物技术、胃漂浮技术等。

2.1 固体分散体

固体分散体的药物是以分子、胶体状态、微晶或无定型分散在另一种惰性、亲水性固体载体中,因此能通过有效地减少药物粒径、增强引湿性、改变药物的晶型来提高药物的溶出度,固体分散体在卡马西平制剂研究中应用最多,研究者通过采用不同的制备方法和载体材料来达到预期的释放行为,结果表明均能有效地提高药物的溶出速率。

2.1.1 共沉淀法 利用载体在水和有机相的溶解度不同制备微粒^[6]。将卡马西平加入含肠溶性材料 Eudragit®L100-55 的乙醇中,羟丙基甲基纤维素(HPMC)溶液作为稳定剂加入后,再加入水稀释、离心收集微粒,结果包封率 > 85%,室温下放置 5 个月,溶出速率不变,与物理混合物相比,生物利用度提高了 5 倍。

2.1.2 喷雾干燥法 卡马西平与高分子载体材料混合后喷雾干燥可得到微粒或微球。Filipović-Grcić 等^[7]以壳聚糖和 HPMC 为载体,通过喷雾干燥法制备卡马西平微球,并考察其影响因素,结果显示载药量、载体材料都能影响药物的释放度,载药量越低释放度越好,低分子量的壳聚糖要好于高分子量的壳聚糖。

2.1.3 喷雾冷凝法 将卡马西平分散于熔融的囊材中,在冷气流中喷雾、凝固而成微囊。Passerini 等^[8]应用该法制备卡马西平-Gelucire50/13(聚乙二醇脂肪酸甘油酯)微球,得到微球的直径为 150 ~ 250 nm,包封率 > 90%,体外溶出实验表明该法能明显地提高药物的溶出速率。

2.1.4 喷雾液态冷凝法 与喷雾冷凝法稍不同的是以液态氮为冷凝剂,喷嘴是浸入冷凝剂中。Hu 和 Rogers 等^[9-11]先将卡马西平溶于有机相中(四氢呋喃或乙腈),与水相的泊洛沙姆 407 和聚维酮(PVP K15)混合后喷雾,收集颗粒,冷冻干燥,干燥好的颗粒具有良好的流动性和润湿性,X 线衍射显示卡马西平是以无定形态均匀分布在颗粒中,扫描电镜可看到

高度的多孔性,颗粒直径大约为 7 μm,溶出度 10 min 即可释放 99%,2 个月的稳定性实验(25°C/60% RH)表明仍然具有良好的流动性和稳定的物化性质。

2.1.5 球磨机法 卡马西平和微晶纤维素混合后,直接在球磨机中研磨 3 h,得到的固体分散体与物理混合物相比较,固体分散体的溶出度在 20 min 即达到 97.5%,而物理混合物为 40%,家兔体内的药代动力学实验结果表明,固体分散体的生物利用度提高了 2 倍多^[12]。

Patterson 等^[13]分别通过球磨机法、热熔挤出和喷雾干燥法制备以 PVP K30 为载体的卡马西平固体分散体,采用 X 线投射显微镜、温度调制式差示扫描量热仪、光学显微镜和拉曼显微光谱仪等技术分析固体分散体的结构,结果是通过球磨机制备的固体分散体中的药物分布不均匀,药物不能完全以玻璃态分散在基质中,基质能与药物形成氢键的固体分散体稳定性较好,制备方法对物理稳定性没有影响,但影响药物的溶出,喷雾干燥的溶出度最差,可能是因为 PVP 能迅速从喷雾干燥的颗粒中溶出而影响了药物的溶出。

2.1.6 溶剂蒸发法 药物与载体溶于有机相中,有机相蒸发后就能得到微球。Barakat 等^[14]以乳酸-乙醇酸共聚物为载体,用溶剂蒸发法制备卡马西平长效微球,包封率达 68% ~ 82%,加入泊洛沙姆 F-68 不仅能提高包封率,而且还能使微球的表面光滑及增加药物的释放,制备的微球体外释放符合二相模型,药物开始突释,然后 24 h 保持恒速释放,药物的释放随着微球中的丙交酯的百分含量的增加而增加,该法制备的微球成功地控制了药物的释放。

2.1.7 超临界流体技术 Sethia 等^[1,15,16]用 PEG 8000 或 PVP K30 为载体制备卡马西平固体分散体,处方中添加表面活性剂 Gelucire 44/14 或维生素 E-TPGS 后其特性溶出速率提高 10 倍以上,然后以 Caco-2 为模型,细胞成活率为指标,考察表面活性剂的细胞毒性,结果是表面活性剂在大于 0.1% 的浓度下才存在明显的细胞毒性。比较了超临界流体技术和传统的溶剂蒸发法两种制备技术对溶出速率的影响,前者的溶出速率要高于后者,前者能完全将晶型 III 转化成溶出速率较好的晶型 I。

2.2 包合物

Koester 等^[17-21]应用包合技术提高了卡马西平的溶出度。β-环糊精和卡马西平按 1:1 的比例混合,喷雾干燥得到包合物粉末,与 HPMC 混合压制

成缓释骨架片,体内的生物利用度表明,比 Tegretol CR 200[®]提高了 6 倍,并考察了 β -环糊精和包合物制备方法对卡马西平溶出度的影响,结果表明 β -环糊精比例越高所得包合物的溶出度越高,冻干法和喷雾干燥法对溶出度没有明显的影响。

2.3 胃漂浮片

Kar 等^[22]通过制备胃漂浮片延长药物在胃中的停留时间,提高药物的吸收来提高生物利用度,他们用 HPMC、瓜耳胶、碳酸氢钠和卡波姆压制非崩解型的胃漂浮片,体外释放实验表明药物的释放行为遵从零级释放。

2.4 其他

Douroumis 等^[23]将卡马西平溶于有机相中,滴加入含助溶剂 PEG300 水相中,搅拌后得到粒径为 10 ~ 20 nm 的胶体系统,通过在胶体系统中加入 HPMC600 和聚维酮(PVP PF17)可有效地抑制晶型的生长,这种抑制作用主要是 PVP 的羰基与 HPMC 的羟基作用形成稳定的流体边界层,有效抑制药物析出晶体或颗粒聚集,稳定胶体体系,放置 5 个月,粒径无明显增加。

Mitchell 等^[24]用 HPMC 与卡马西平干粉混合,预压片法压制成片或碾压成条后再粉碎成自由流动的粉末,相比物理混合物,该粉末的溶出度明显提高,可能是药物与 HPMC 紧密结合,溶出时与 HPMC 一起进入溶出介质中。该法主要优点是简单,经济,容易放大生产,无需溶剂和加热。

通过加入非离子表面活性剂和增溶剂来提高药物的溶出度的技术也应用到卡马西平口服制剂中,Kogan 等^[25]用 R-(+)-柠檬油、乙醇、丙二醇和吐温 60 制备卡马西平微乳,Friedrich 等^[26,27]在非挥发性溶剂中(丙二醇、PEG200 或 PEG400)加入卡马西平,再与微晶纤维素和微粉硅胶混合制粒后压片,体外实验表明能不同程度地提高药物的溶出度。

3 鼻腔给药

Gavini 等^[28]制备鼻腔给药的微球,利用喷雾干燥方法,分别以盐酸壳聚糖和壳聚糖谷氨酸为载体制备,体内外的实验证实制备的微球能有效提高卡马西平的生物利用度,壳聚糖谷氨酸载体要好于盐酸壳聚糖。

4 静脉注射给药

近年来出现了一种新的方法,SolEmuls[®]技术,

主要用于在油水两相中都难溶的药物,方法是先将药物微粉化至纳米范围,然后在搅拌下,将药物或药物的混悬液加入到空白脂肪乳剂或初乳中,高压均质至目标粒径范围。使用这种方法制备的亚微乳剂,药物多分布在油水界面的磷脂层中。Müller 等^[29,30]运用这种技术已成功地将两性霉素 B、卡马西平和伊曲康唑制备成了静脉注射亚微乳剂,Müller 将卡马西平加入到 0.5% 吐温 80 中,1 500 bar 高压均质,循环 20 次,得到粒径为 484 nm 卡马西平混悬液,该混悬液再与 20% Lipofundin[®]中链三酸甘油酯混合后高压均质,得到 200 nm 可用于静脉注射的亚微乳剂。

Regina 等^[31]利用自乳化技术制备静脉注射纳米乳,油相为蓖麻油:中链三酸甘油酯(1:1, w/w),药物分散在油相中,大豆卵磷脂先溶于 50% 的丙酮乙醇溶液中再加入到油相中,然后油相在搅拌下慢慢加入到吐温 80 的水溶液中,即制得粒径为 150 nm, zeta 电位为 -40 mV 的纳米乳,等渗调节剂为甘油, pH 调节剂为 0.1 mol · L⁻¹ 的氢氧化钠溶液,体外释放研究表明符合 Higuchi 动力学模型的释药过程。

5 直肠给药

由于卡马西平有一定的肝首过效应,直肠给药可避免肝首过效应,但是传统的栓剂易引起患者的不适和易达到直肠末端等缺陷,El-Kamel 等^[32]开发了热敏感型液体栓剂,实验处方为:20% 的泊洛沙姆 407 或结冷胶(Gellan gum),15% 的泊洛沙姆 188 或者 1% 乙基纤维素和一定量的卡波姆,所有处方的卡马西平含量为 10%。以胶凝温度、胶凝强度、生物粘附力、释放度为指标筛选出合适的处方为:20% 泊洛沙姆 407,1% 乙基纤维素,0.5% 卡波姆,栓剂的释放符合 Fick 扩散,与口服等药量的混悬剂相比,该栓剂的血浆浓度峰值较高,但生物利用度没有明显的统计学差异。

6 展望

从近年的研究可看出,卡马西平仍然以口服给药为主,研究重点是提高其生物利用度,但也展开了对其他给药途径的研究,以解决口服困难患者的用药问题。随着研究的深入,相信很快就有相应非口服制剂上市。卡马西平于 1974 年进入中国,对其研究一直关注在临床的应用上,对剂型的开发很少,在

国外积极地进行制剂开发的同时,国内应加大力度对其研究,开发出可上市的新剂型。由于存在卡马西平的多晶型和溶剂化合物,而且不同的晶型和溶剂化合物在胃肠道中的溶出速率又不相同,从研究的结果看,目前口服制剂大多数存在不同程度的稳定性问题,因此开发生物利用度高又稳定的口服制剂仍然是卡马西平今后开发的重点方向。

参 考 文 献

- [1] Sethia S, Squillante E. Physicochemical characterization of solid dispersions of carbamazepine formulated by supercritical carbon dioxide and conventional solvent evaporation method [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(9):1948-1957.
- [2] Hilfiker R, Berghausen J, Blatter F, et al. Polymorphism-integrated approach from high-throughput screening to crystallization optimization[J]. *J Therm Anal Calorim*, 2003, 73(2):429-440.
- [3] Hickey MB, Peterson ML, Scoppettuolo LA, et al. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 67(1):112-119.
- [4] Carino SR, Sperry DC, Hawley M. Relative bioavailability estimation of carbamazepine crystal forms using an artificial stomach-duodenum model[J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(1):116-125.
- [5] Kobayashi Y, Ito S, Itai S, et al. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate[J]. *Int J Pharm*, 2000, 193(2):137-146.
- [6] Dong WY, Maincent P, Bodmeier R. *In vitro* and *in vivo* evaluation of carbamazepine-loaded enteric microparticles [J]. *Int J Pharm*, 2007, 331(1):84-92.
- [7] Filipović-Grcić J, Perissutti B, Moneghini M, et al. Spray-dried carbamazepine-loaded chitosan and HPMC microspheres: preparation and characterisation [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(7):921-931.
- [8] Passerini N, Perissutti B, Moneghini M, et al. Characterization of carbamazepine-Gelucire 50/13 microparticles prepared by a spray-congealing process using ultrasounds [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(3):699-707.
- [9] Hu J, Johnston KP, Williams RO 3rd. Spray freezing into liquid (SFL) particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water soluble drugs: organic solvent versus organic/aqueous co-solvent systems [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20(3):295-303.
- [10] Hu J, Rogers TL, Brown J, et al. Improvement of dissolution rates of poorly water soluble APIs using novel spray freezing into liquid technology [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(9):1278-1284.
- [11] Rogers TL, Overhoff KA, Shah P, et al. Micronized powders of a poorly water soluble drug produced by a spray-freezing into liquid-emulsion process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 55(2):161-172.
- [12] Barzegar-Jalali M, Nayebi AM, Valizadeh H, et al. Evaluation of *in vitro-in vivo* correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine after cogrinding with microcrystalline cellulose [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2006, 9(3):307-316.
- [13] Patterson JE, James MB, Forster AH, et al. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling [J]. *Int J Pharm*, 2007, 336(1):22-34.
- [14] Barakat NS, Radwan MA. *In vitro* performance of carbamazepine loaded to various molecular weights of poly (D,L-lactide-co-glycolide) [J]. *Drug Deliv*, 2006, 13(1):9-18.
- [15] Sethia S, Squillante E. *In vitro-in vivo* evaluation of supercritical processed solid dispersions: permeability and viability assessment in Caco-2 cells [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(12):2985-2993.
- [16] Sethia S, Squillante E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods [J]. *Int J Pharm*, 2004, 272(1/2):1-10.
- [17] Koester LS, Bertuol JB, Groch KR, et al. Bioavailability of carbamazepine: beta-cyclodextrin complex in beagle dogs from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(2/3):201-207.
- [18] Koester LS, Xavier CR, Mayorga P, et al. Influence of β -cyclodextrin complexation on carbamazepine release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 55(1):85-91.
- [19] Koester LS, Mayorga P, Bassani VL. Carbamazepine/ β CD/HPMC solid dispersions. I. Influence of the spray-drying process and β CD/HPMC on the drug dissolution profile [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29(2):139-144.
- [20] Koester LS, Mayorga P, Pereira VP, et al. Carbamazepine/ β CD/HPMC solid dispersions. II. Physical characterization [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29(2):145-154.
- [21] Koester LS, Ortega GG, Mayorga P, et al. Mathematical evaluation of *in vitro* release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58(1):177-179.
- [22] Kar M, Reddy MS. Design and *in vitro* evaluation of floating drug delivery system for an antipsychotic agent; a technical report [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2006, 60(6):389-394.
- [23] Douroumis D, Fahr A. Stable carbamazepine colloidal systems using the cosolvent technique [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 30(5):367-374.
- [24] Mitchell SA, Reynolds TD, Dasbach TP. A compaction process to enhance dissolution of poorly water-soluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose [J]. *Int J Pharm*, 2003, 250(1):3-11.
- [25] Kogan A, Aserin A, Garti N. Improved solubilization of carbamazepine and structural transitions in nonionic microemulsions upon aqueous phase dilution [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2007, 315(2):637-647.

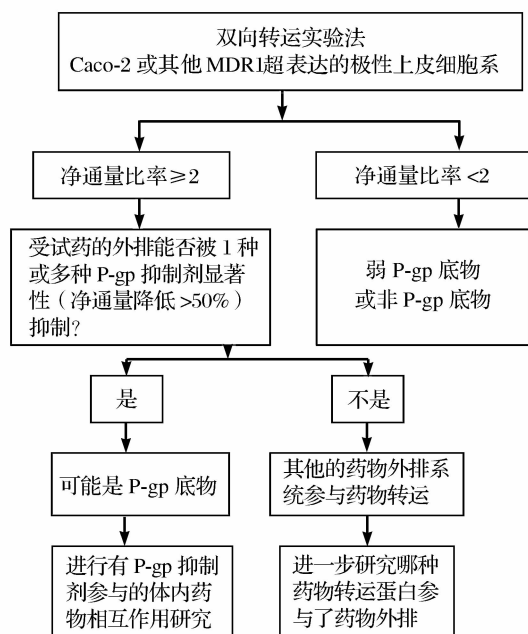


图 2 受试药是否是 P-gp 底物以及是否需要
进行体内实验的流程

指南指出,目前体外评价 P-gp 诱导效应的适当方法没有确立,因此受试药潜在的 P-gp 诱导活性只能通过体内实验评估。由于 CYP3A 和 P-gp 具有类似的诱导机制,受试药对 CYP3A 的诱导结果可以用来推论受试药对 P-gp 的诱导效应。如果体外实验没

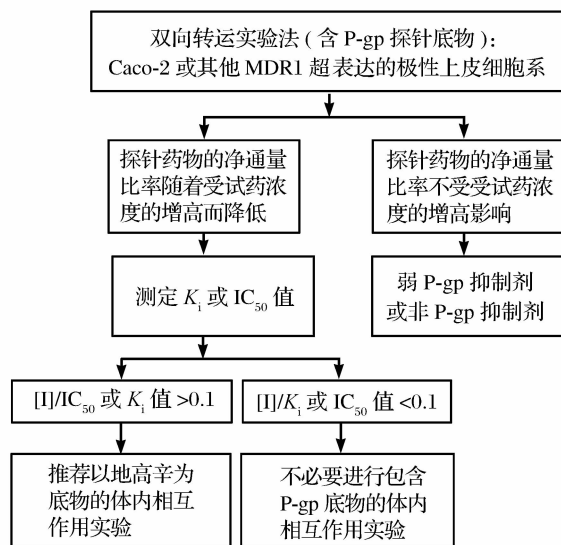


图 3 受试药是否 P-gp 抑制剂以及是否需要
进行体内实验的流程

有发现受试药对 CYP3A 具有诱导效应,不必做 CYP3A 和 P-gp 的体内考察实验。如果受试药体外诱导实验阳性而进行的 CYP3A 体内实验结果阴性(无诱导作用),也不必进行受试药的 P-gp 的体内诱导实验。但是如果 CYP3A 体内实验显示有酶诱导作用,指南推荐受试药进行 P-gp 敏感探针底物的体内诱导研究。

(上接第 49 页)

[26] Friedrich H, Fussnegger B, Kolter K, et al. Dissolution rate improvement of poorly water-soluble drugs obtained by adsorbing solutions of drugs in hydrophilic solvents onto high surface area carriers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 62(2):171-177.

[27] Javadzadeh Y, Jafari-Navimipour B, Nokhodchi A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine) [J]. *Int J Pharm*, 2007, 341(1/2):26-34.

[28] Gavini E, Hegge AB, Rassu G, et al. Nasal administration of carbamazepine using chitosan microspheres: *in vitro/in vivo* studies[J]. *Int J Pharm*, 2006, 307(1):9-15.

[29] Müller RH, Schmidt S, Buttle I, et al. SolEmuls®-novel technology for the formulation of i. v. emulsions with poorly soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2004, 269(2):293-302.

[30] Akkar A, Müller RH. Formulation of intravenous carbamazepine emulsions by SolEmuls® technology[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 55(3):305-312.

[31] Kelmann RG, Kuminek G, Teixeira HF, et al. Carbamazepine parenteral nanoemulsions prepared by spontaneous emulsification process[J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1/2):231-239.

[32] El-Kamel A, El-Khatib M. Thermally reversible *in situ* gelling carbamazepine liquid suppository [J]. *Drug Deliv*, 2006, 13(2):143-148.

欢迎订阅, 欢迎投稿, 欢迎登录我刊网站