

阿苯达唑抗全身性蠕虫感染剂型的研究进展

梁莉*,张鸿燕#,王法琴,焦海胜(兰州大学第二医院药剂科,兰州 730030)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1618-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.31

摘要 目的:了解阿苯达唑治疗全身性蠕虫病感染剂型的研究进展。方法:依据文献,综述了阿苯达唑在抗全身性蠕虫感染剂型及疗效方面的研究进展。结果与结论:目前国内外在阿苯达唑新剂型研究中主要通过改变剂型、处方组成和工艺过程等方法来改变药物的分散状态,或通过改变用药途径和提高药物的溶出速率等达到提高其生物利用度的目的。阿苯达唑新剂型的研究主要涉及脂质体、固体分散体、纳米粒、微球、缓释微囊、微粒、磁性水凝胶等;其在提高了阿苯达唑的生物利用度的同时,也提高了抗全身性蠕虫病感染的疗效。

关键词 阿苯达唑;全身性蠕虫病;剂型;研究进展

阿苯达唑(Albendazole, ABZ),又名丙硫咪唑,是治疗多种蠕虫病的首选药物,且对虫卵的发育有显著抑制作用,具有杀灭人体内虫卵和幼虫的功效。ABZ性质稳定、毒性较小,在体内代谢为砷和亚砷,其中活性代谢物阿苯达唑亚砷^[1]在血浆中浓度较高,可透入组织与体液;无论对肠道线虫还是组织内寄生的蠕虫如旋毛虫、囊虫与棘球蚴均有良好的效果,对于全身性的绦虫感染特别是不能手术的或散播型的包虫病和神经系统囊虫病病人使用药物化疗均能提高疗效和安全性,降低复发率^[2]。但由于ABZ为难溶性药物,口服片剂溶解度极低,在肠道内吸收极少,生物利用度极低,因此主要用于靶向治疗胃肠道内的寄生虫。然而这种特性对有效治疗动物和人类组织内的蠕虫病感染,如包虫病、丝虫病则是非常不利的。针对ABZ临床用药过程中出现的不良反应以及本身的缺点,为了提高ABZ生物利用度,提高病人的依从性,减少不良反应,目前国内外对ABZ新剂型的研究方向主要集中在提高该药物的体外溶出速率以提高其生物利用度或制备靶向制剂以提高疗效,降低毒副作用等方面。因此,本文按剂型分类简要综述目前已有的剂型研究进展文献,报道如下。

1 作用机制

最新研究表明,ABZ对微管蛋白具有高亲和力,因此可抑制微管的聚合,阻断寄生虫生长发育若干重要的生理过程,如运动性和营养的摄取。ABZ可选择性、不可逆性地抑制虫体摄取葡萄糖,使虫体内源性糖原耗竭,并抑制延胡索酸还原酶,抑制无氧酵解通路,部分逆向的三羧酸循环,增加脂肪、氨基酸、黄嘌呤的分解代谢,阻碍三磷酸腺苷产生,致使虫体因能源耗竭而逐渐死亡^[3-4]。

2 剂型研究现状

2.1 脂质体

脂质体作为药物载体,可降低药物毒性,提高药效。脂质体的脂质双分子层结构使其既可以包封疏水性药物也可以包封亲水性药物,并能持续释放包封的底物,并具有生物相容性、生物降解性和低毒性的优点,因此是良好的药物载体。聚乙二醇(PEG)可改变脂质体的表面特性,有效阻止网状内皮系统(PES)对其的摄取。掺入PEG脂类,可延长脂质体在血液中

的循环时间($t_{1/2} > 40$ h)。其在组织中的分布相对平均,大部分药物仍在中央腔隙,仅有10%~15%的剂量到达肝脏。血液中循环时间的延长,使得PEG脂质体给各种药物提供了提高治疗指数的平台。Horiuchi A等^[5]使用卵磷脂-PEG胆固醇-ABZ(10:13.6:2.5, m/m/m)制备ABZ-PEG酯脂质体,治疗幼虫移行症,提高了对感染犬弓蛔线虫的小鼠脑部和肝脏的靶向性,使幼虫减少。

Panwar P等^[6]使用传统的快速蒸发法成功制备了ABZ脂质体和PEG脂质体控释剂型,分别由磷脂酰胆碱卵磷脂(PC)-胆固醇(CH)(6:4,物质的量之比)和PC:CH:PEG(5:4:1, m/m/m)组成。并比较了这两种脂质体在粒径[分别为(157 ± 7.6) nm和(160 ± 8.7) nm, 4 °C]、包封率(分别为81%和72%)、药物的体外释放行为方面的差别。ABZ的释放率以游离ABZ、ABZ传统脂质体、ABZ-PEG脂质体依次呈现递减的趋势。ABZ从脂质体中释放具有缓释性,240 min累积释放度不到50%。由于结合了纳米粒径和脂质体的特性,在全身循环系统中延长的滞留时间可帮助其达到靶细胞,因此,ABZ-PEG纳米脂质体有可能成为ABZ治疗包虫病很有前途的剂型。

在主动靶向制剂研究方面,王述恒用抗泡球蚴抗体制备免疫脂质体作为ABZ载体治疗小鼠继发性泡球蚴病。用单克隆抗体(Monoclonal antibody, mAb)插入脂质体的脂质双层中制备的免疫脂质体,载药量大,在体内滞留时间长,又具有靶细胞专一性等优点,可提高ABZ治疗包虫病的靶向特异性,是当前极受重视也是较有前途的药物靶向释药系统^[7]。

2.2 固体分散体

固体分散体(Solids dispersions, SDs)能显著提高难溶性药物的溶出度。常用于制备固体分散体的聚合物有聚乙烯吡咯烷酮(PVP K 30)^[8]、泊洛沙姆188^[9]、PEG等。Castro SG等^[10]制备了不同比例的ABZ和泊洛沙姆188的SDs与物理混合物(Physical mixtures, PMs)并进行比较后发现,ABZ在SDs和PMs都快速释放,很快达到稳态,通常聚合物比例高时,溶出度较大;但泊洛沙姆188所占比例较小时,即ABZ为25%(m/m)时,呈现溶出速率增加的趋势,这种现象可能归因于在SDs粒子表面的水溶液微环境中该泊洛沙姆浓度形成了温度可逆的凝胶有关。与PMs相比,SDs具有更好的流动性和压紧性。因此,ABZ-SDs可能是固体剂型设计和制备更为方便的手段。

Dario L等^[11]采用溶剂蒸发法制备了ABZ-PEG6000 SDs,考察其对治疗感染了犬弓蛔线虫幼虫移行症小鼠的治疗效果。ABZ从固体分散体中的溶出随聚合物比例的增加而显著

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0931-8942791。E-mail:2239169441@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学和体内药物分析。E-mail:hongyanxr@163.com

增加,当药物-聚合物质量比达到1:9时,大于90%的药物在10 min内溶出。对幼虫移行症的体内评估结果表明,与ABZ水混悬液组相比,ABZ-PEG6000溶液呈现更好的脑部抗蠕虫效果,而且发现肝脏和肺部的幼虫数量明显降低。这些数据表明ABZ-PEG6000 SDs显著增加了ABZ抗幼虫移行症的效果,特别是其能够完全阻止幼虫移行到小鼠的脑部。

Palomares-Alonso F等^[12]分别用果胶和PVP制备了2种三元 β -环糊精(β -CD)ABZ固体分散系统:ABZ- β -CD-PEC和ABZ- β -CD-PVP。90 min时ABZ、ABZ- β -CD-PEC和ABZ- β -CD-PVP溶出度分别为(9 \pm 0.75)%、(44.7 \pm 2.4)%和(78.5 \pm 6.5)%,有显著性差异($P<0.05$)。而且聚合物的种类同样也影响药物的溶出度。ABZ- β -CD-PEC三元系统的 c_{max} 和AUC与对照组(肠虫清组)相比,无明显差异($P<0.05$),而ABZ- β -CD-PVP的生物利用度明显增加, c_{max} 分别是肠虫清的2.3倍和ABZ- β -CD-PEC的1.68倍。在杀虫活性方面,所有治疗组寄生虫都明显减少($P<0.05$),寄生虫减少的平均百分比在给予ABZ- β -CD-PEC、肠虫清和ABZ- β -CD-PVP治疗后分别为33%、38%和83%。ABZ- β -CD-PVP三元系统的治疗效果有明显的提高($P<0.05$),是ABZ- β -CD-PEC组的2.5倍。杀虫活性的提高与ABZ的主要活性代谢产物阿苯达唑亚砷(ABZSO)的全身生物利用度的增加直接相关。因此,ABZ- β -CD-PVP三元系统是一种可供选择的全身性蠕虫感染的剂型。

2.3 乳剂

Xiao SH等^[13]用ABZ与大豆油制得ABZ乳剂(ABZE-30),其中大豆油的浓度为30%。将ABZE-30与ABZ的1%黄耆胶混悬液(ABZS)分别用于治疗小鼠细粒棘球绦虫和多房棘球绦虫感染,比较评估其疗效。结果发现,治疗细粒棘球绦虫囊肿疗效研究中,小鼠口服给药后,ABZE-30比ABZS更有效,与对照组相比,给予ABZS[100 mg/(kg·d),连续给药14 d],包虫囊肿的质量减少了45%,无显著性差异。然而,给予同等剂量ABZE-30治疗的小鼠的包虫囊肿的质量则减少了81%($P<0.05$)。这是因为给予ABZE-30的小鼠体内ABZ的主要活性代谢产物ABZSO具有更高的血浆药物浓度,大豆油乳化的ABZ复合物显著穿透包虫囊壁,在包虫囊肿内部ABZSO的浓度更高。而在治疗多房棘球绦虫囊肿研究中,给予感染3个月的小鼠ABZE-30(100 mg/kg),每周给药5 d,连续给药8周治疗后,包虫囊肿的质量减少了92%,而给予同等剂量ABZS的小鼠的包虫囊肿质量也减少了85%,ABZE-30的疗效只是略优于ABZS。因此,作者认为在治疗鼠类感染棘球属包虫囊肿方面,ABZE-30表现出更强的生物利用度和生物活性。

Mukherjee T等^[14]采用最佳配比试验设计优选ABZ过饱和自乳化药物传递系统(Supersaturated self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)的处方工艺,并评估了其在小鼠体内的口服药动学参数。最佳处方组成为5 mg/g ABZ、30%聚氧乙烯蓖麻油、15%吐温80、45% PEG400的5%盐酸溶液、10%丙二醇单辛酸盐(Capmul PG-8)。此种研究方法允许确定辅药和主药的负载水平以产生最大的和最稳定的动态溶解度,在制备过程中使用酸化的PEG400作为潜溶剂是提高载药量的独特方法。6只家兔口服给药ABZ-SMEDDS 10 mg/kg,其口服生物利用度为63%,远高于普通的商品化的混悬液,因此该ABZ-SMEDDS也许可以提高ABZ全身利用度,提高治疗全身性蠕虫感染的疗效。

2.4 纳米粒子

使用纳米技术,将生物高分子可降解材料制成纳米球或靶向纳米球等,能被肝组织靶向摄取,降低了毒副作用,减少了不良反应^[15-16]。

国外使用聚合物(D, L-多乳酸化合物),利用乳化溶剂挥发法制备ABZ纳米粒子(300 nm),获得足够的包封率(36.4 \pm 6.4)%,并明显增加了阿苯达唑的溶解度,与ABZ混悬液相比,提高了从纳米粒子中扩散出来的ABZ通过包虫囊壁的能力^[17]。

湿法研磨技术是提高溶出度和增加亚微粒药物晶体最有效的途径,由于药物混悬在水溶液中,湿磨法产生的湿热能比干磨法低。超先端磨(ULTRA APEX MILL)使用很多细微粒球进行湿法研磨,利用中心分离技术可以将1 g~20 kg的药物磨成纳米粒径。Tanaka Y等^[18]使用超先端磨制备了几种难溶性和热不稳定药物的纳米粒子,包括奥美拉唑、ABZ、达那唑,并对研磨后的药物进行了物理化学特性的研究。结果发现使用适当的分散剂如泊洛沙姆188和108,可以得到纳米粒径的药物粉末,分散的粒子可以使用低压冻干法从研磨的浆体中分离出来。该技术同样适合热不稳定药物。因此,利用ULTRA APEX MILL制备药物纳米粉末是一种可行的制药工业技术。

2.5 微粒

将ABZ载入可生物降解聚合物微粒中,也是一种提高药物溶出度的方法。利用离子交联的方法,将ABZ溶解在壳聚糖(CS)的乙酸溶液中,以NaOH和十二烷基硫酸钠(SLS)为离子交联剂(pH=13.0),将药物聚合物溶液喷入离子交联液中,得到呈球形的微米级微粒,产率较高,120 min的溶出度大于65%,与原料药相比显著提高^[19]。

2.6 微球

利用离子凝胶化法制备ABZ-CS微球,以NaOH或SLS为抗衡离子,简便,无毒,在室温下引入水相,而不使用有机溶剂或交联剂。Barrera MG等^[20]以NaOH或SLS为离子交联剂,滴制或喷雾制备ABZ-CS微球,并研究了其治疗犬属弓蛔虫幼虫移行症的疗效。喷雾法制得的ABZ微球粒径更小,更趋向于球形,以NaOH为交联剂的ABZ微球包封率达到了68.15%。感染了犬属弓蛔虫病的小鼠接受ABZ微球治疗28 d,与安慰剂组和ABZ-H₂O的混悬液组相比,体内抗幼虫移行效果的评估表明,ABZ微球呈现出显著的脑部抗蠕虫效果(0幼虫/鼠)。而且,肝脏和肺中幼虫的数量也明显减少。这些结果表明ABZ-CS微球通过减少肝脏和肺中的幼虫数量治疗弓蛔虫病感染是有效的。

Simi SP等^[21]则用CS制备了ABZ结肠靶向传递微囊,治疗蠕虫病、丝虫病、结直肠癌,用不同浓度的海藻酸钠(SA)、CS、羟丙甲纤维素,在CaCl₂存在下,通过CS和SA这2种带相反电荷聚合物之间的静电相互作用形成聚电解质复合物膜,将ABZ包埋其中,形成ABZ微胶囊。体外释放结果表明,随着CS浓度的增加和SA浓度的降低,药物的释放度明显降低。由于CS主要在结肠降解,因此在实验E组(2% SA和0.4% CS)的模拟释放液中加入了兔的盲肠内容物,发现其24 h的累积释放度达到了99.7%,而没加盲肠内容物时其24 h的累积释放度只有53.82%。所以掺入CS作包衣可以实现在结肠厌氧环境下最大限度的释放,而在模拟胃肠道条件下的释放较少,从而达到结肠靶向释放的目的。

2.7 磁性水凝胶

在智能水凝胶系统中掺入磁性纳米颗粒,制备磁靶向给药系统,达到提高药物治疗指数、降低药物不良反应的目的。Wang FQ等^[22]首次以ABZ为主药,以CS、Fe₃O₄磁性纳米粒和SA为主要载体,研究ABZ-pH/磁双重敏感性水凝胶给药系统。正交试验优化工艺制得的ABZ-CS-SA磁性凝胶小球呈深褐色,干燥之前外观形态圆整,较规则。磁性凝胶小球的饱和磁化强度为15.13 emu/g,表现出典型的超顺磁性,表明其具有良好的磁响应性;并具有明显的pH敏感的溶胀行为和较明显的pH敏感释药行为,在人工胃液(pH 1.5)中2 h释放了36.36%,在pH 2.5和pH 6.8的磷酸盐缓冲液中的累积释放度分别为5.51%和60.61%。连续释放曲线表明在人工胃液中3 h平均累积释放度为44.15%,转移到pH 6.8的磷酸盐缓冲液中19 h后可达到98.92%。ABZ-CS-SA磁性凝胶小球可望研究开发为适合肠道给药的pH/磁双重敏感性靶向智能释药系统,达到治疗肠道寄生虫疾病时用药的智能化和按需定位释放药物的目的。

3 结语

ABZ由于其水溶性差,造成生物利用度低,治疗全身性蠕虫感染疗效不理想。现有的剂型研究虽在提高溶出度、提高生物利用度方面有一定进展,但仍存在以下缺点限制了其在临床治疗包虫病中的应用:口服ABZ剂型溶出度较低,胃肠道内吸收较少,导致其体内血药浓度低、生物利用度差,难以达到有效治疗浓度;体内分布广泛、组织选择性差,缺乏靶向性,因此对有些非肠道寄生虫病如细粒棘球蚴病、泡状棘球蚴病、神经囊尾蚴病等疗效不稳定;传统的ABZ药物剂型抗肠道寄生虫时疗效较好,但其显著缺点是给药剂量很大。因此,研究具有靶向性的ABZ药物新剂型,减少对其他脏器及组织的毒副作用,提高生物利用度,降低不良反应,减少给药剂量,是ABZ剂型研究的新方向。

参考文献

[1] Ramirez T, Eastmond DA, Herrera LA. Non-disjunction events induced by albendazole in human cells[J]. *Mutat Res*, 2007, 626(1/2):191.

[2] Seekin H, Yagmurlu B, Yigitkanli K, et al. Metabolic changes during successful medical therapy for brain hydatid cyst: case report[J]. *Surgical Neurol*, 2008, 70(2):186.

[3] Li QZ, Hao YH, Gao XJ, et al. The target of benzimidazole carbamate against cysticerci cellulosae[J]. *Agric Sci China*, 2007, 6(8):1 009.

[4] Markoski MM, Trindade ES, Cabrera G, et al. Praziquantel and albendazole damaging action on in vitro developing *Mesocestoides corti* (Platyhelminthes: cestoda) [J]. *Parasitol Int*, 2006, 55(1):51.

[5] Horiuchi A, Satou T, Akao N, et al. The effect of free and polyethylene glycol-liposome- entrapped albendazole on larval mobility and number in *Toxocara canis* infected mice[J]. *Vet Parasitol*, 2005, 129(1/2):83.

[6] Panwar P, Pandey B, Lakhera PC, et al. Preparation, characterization, and in vitro release study of albendazole-encapsulated nanosize liposomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5:101.

[7] 王述恒. 免疫载药脂质体体内治疗小鼠泡球蚴[J]. 北京医科大学学报, 1997, 29(2):109.

[8] 徐晓弘, 翟所迪. 阿苯达唑固体分散物制备及体外溶出特性研究[J]. *中国药学杂志*, 2002, 37(4):283.

[9] Dib A, Palma S, Suárez G, et al. Albendazole sulphoxide kinetic disposition after treatment with different formulations in dogs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2010, 34(2):136.

[10] Castro SG, Bruni SS, Lanusse CE, et al. Improved albendazole dissolution rate in pluronic 188 solid dispersions [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(4):1 518.

[11] Darío L, Echenique C, Lamas MC, et al. High efficacy of albendazole-PEG6000 in the treatment of toxocara canis larva migrans infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(2):375.

[12] Palomares-Alonso F, Rivas GC, Bernad-Bernad MJ, et al. Two novel ternary albendazole-cyclodextrin-polymer systems: dissolution, bioavailability and efficacy against *Taenia crassiceps* cysts[J]. *Acta Trop*, 2010, 113(1):56.

[13] Xiao SH, You JQ, Wang MJ, et al. Augmented bioavailability and cysticidal activity of albendazole reformulated in soybean emulsion in mice infected with *Echinococcus granulosus* or *Echinococcus multilocularis*[J]. *Acta Trop*, 2002, 82(1):77.

[14] Mukherjee T, Plakogiannis FM. Development and oral bioavailability assessment of a supersaturated self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of albendazole[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(9):1 112.

[15] 邢贞建, 李祥, 陶涛. 青蒿琥酯纳米粒的制备及其体外细胞抑制试验[J]. *中国药房*, 2011, 22(25):2 357.

[16] 于莲, 赵向男, 崔丹, 等. 依托泊苷固体脂质纳米粒的研制[J]. *中国药房*, 2011, 22(33):3 118.

[17] Truong Cong T, Faivre V, Nguyen TT, et al. Study on the hydatid cyst membrane: permeation of model molecules and interactions with drug-loaded nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2008, 353(1/2):223.

[18] Tanaka Y, Inkyo M, Yumoto R, et al. Nanoparticulation of poorly water soluble drugs using a wet-mill process and physicochemical properties of the nanopowders[J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 2009, 57(10):1 050.

[19] Leonardi D, Lamas MC, Olivieri AC. Multiresponse optimization of the properties of albendazole-chitosan microparticles[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(3):802.

[20] Barrera MG, Leonardi D, Bolmaro RE, et al. In vivo evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(3):451.

[21] Simi SP, Saraswathi R., Sankar C. Formulation and evaluation of Albendazole microcapsules for colon delivery using chitosan[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2010, 3(5):374.

[22] Wang FQ, Li P, Zhang JP, et al. pH-sensitive magnetic alginate-chitosan beads for albendazole delivery[J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 16(3):228.

(收稿日期:2012-05-17 修回日期:2012-07-22)