

· 综述 ·

抗疟药的剂型研究进展

刘萍^{1,2}, 卢光照¹, 鲁莹¹, 邹豪¹ (1. 海军军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433; 2. 解放军第九七〇医院药剂科, 山东 烟台 264001)

[摘要] 疟疾是发展中国家尤其是非洲地区所面临的传染病中的头号杀手, 严重威胁人类健康。喹啉类、二氢叶酸还原酶抑制剂以及青蒿素类药物是目前治疗疟疾的主要药物, 具有良好的临床应用价值, 但存在溶解度差、缺乏靶向性等缺点。目前, 优化抗疟疾药物剂型已成为研究的热点。现对抗疟药的各种优化剂型, 例如固体分散体、环糊精包合物、纳米粒、脂质体等进行综述。

[关键词] 疟疾; 抗疟药; 剂型; 纳米粒

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)06-0481-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.001

Advances in research on antimalarial dosage forms

LIU Ping^{1,2}, LU Guangzhao¹, LU Ying¹, ZOU Hao¹ (1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, No. 970 hospital of PLA, Yantai 264001, China)

[Abstract] Malaria is a critical public health problem resulting in substantial morbidity and mortality in developing countries, especially in Africa. Quinoline, dihydrofolate reductase inhibitors and artemisinin drugs are currently the main drugs for the treatment of malaria, and have good clinical application value, but have the disadvantages of poor solubility, low bioavailability and lack of targeting. To overcome these drawbacks, optimizing the anti-malarial drug dosage form has become a research hotspot at present. Various optimized dosage forms for antimalarial drugs, such as solid dispersions, cyclodextrin inclusion complexes, nanoparticles, liposomes, etc., are now reviewed.

[Key words] malaria; antimalarials; dosage forms; nanoparticles

世界卫生组织发布的《2018年世界疟疾报告》指出, 2017年全世界共发生2.19亿例疟疾, 其中43.5万人死于该疾病。非洲区域占疟疾病例总数的92%, 占疟疾死亡总数的93%^[1]。疟疾对发展中国家的人民健康仍具有严重的威胁。目前临床使用的抗疟药物主要包括: ①喹啉类: 通过与血红素结合进而抑制血红素聚合酶破坏疟原虫膜功能, 导致细胞裂解和疟原虫细胞自消化从而诱导疟原虫凋亡, 包括奎宁、氯喹、磷酸伯氨喹、磷酸哌喹等; ②二氢叶酸还原酶抑制剂: 抑制疟原虫的二氢叶酸还原酶, 影响疟原虫叶酸代谢过程从而干扰疟原虫的DNA合成, 导致疟原虫的生长繁殖受到抑制, 包括乙胺嘧啶等; ③青蒿素类: 产生导致溶血和裂解受感染细胞的

自由基, 最终对疟原虫的细胞结构及功能造成破坏使疟原虫凋亡, 包括青蒿素及其衍生物双氢青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚等。抗疟药物常用的制剂剂型有片剂、注射剂和栓剂等, 但其存在溶解度差、半衰期短和缺乏靶向性等问题限制了其临床应用。因此, 如何改善上述问题成为当前各国药理学科学家研究的热点, 本文综述近年来抗疟药剂型研究的进展。

1 固体分散体

固体分散体是指药物高度分散于固体载体中所形成的一种分散系统, 通过不同的载体和制备方法可达到改善药物溶出度和缓控释的目的。

Saeed等^[2]通过溶剂蒸发和冻干技术制备了青蒿琥酯的固体分散体。与纯药物相比, 溶剂蒸发固体分散体的溶解度最大增加2.66倍, 冻干固体分散体的溶解度最大增加2.99倍。此外, Shahzad等^[3]制备的青蒿素的固体分散体溶解度最高可达到755.4 μg/ml, 而青蒿素原料药在水中和在磷酸盐缓

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773278); 军队后勤科研重大项目(AWS14J011); 重大新药创制(2018ZX09J18110-004)

[作者简介] 刘萍, 硕士研究生, 主管药师, EMail: youran9964@163.com

[通讯作者] 邹豪, 博士, 副教授, 研究方向: 新型药物制剂研究, EMail: haozou@smmu.edu.cn

冲液(PBS)中的溶解度分别为 12.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 15.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。Letchmanan 等^[4]采用共喷雾干燥法制备了青蒿素的固体分散体。体外溶出试验显示,纯青蒿素在 5 min 时溶解度为 7.6 mg/L,在整个实验过程中溶解度逐渐增加并在 2 h 时为 43 mg/L;青蒿素的固体分散体 5 min 时溶解度即达到 101 mg/L。这说明固体分散体可以有效地改善药物的溶解度。

2 环糊精包合物

包合物是指利用环糊精及其衍生物的分子内部存在疏水空穴,药物分子能被包合在空穴内形成包合物,从而使药物分子的溶解度和稳定性等物理性质发生改变。

Kakran 等^[5]分别制备了青蒿素纳米粒和青蒿素- β -环糊精包合物。结果显示,4 h 时纯青蒿素的溶出度为 13%,青蒿素纳米粒溶出度为 76%,而青蒿素- β -环糊精包合物(青蒿素: β -环糊精=1:1)溶出度为 100%。陈方伟等^[6]采用搅拌法制备了双氢青蒿素-羟丙基- β -环糊精,包合后双氢青蒿素的溶解度从 0.13 mg/ml 增至 19.36 mg/ml。

3 微粒分散系

3.1 纳米粒

纳米粒是由粒径 1~1 000 nm 的粒子组成的体系,是当前药物剂型研究的热点之一。具有实现药物缓释和药物靶向递送的特性。Kumar 等^[7]制备了负载磷酸伯氨喹的半乳糖基化明胶纳米粒,经体外研究,载药纳米粒持续释放超过 24 h,而原料药在 8 h 内几乎 100% 释放,表明纳米粒可以实现抗疟药的缓释。此外,纳米粒还能延长药物半衰期,如该制剂的半衰期($t_{1/2}$)为 51 h,原料药的 $t_{1/2}$ 仅为 6 h。在动物研究中,载药纳米粒到达肝脏时的药物量较高,为 286.6 μg ,而原料药仅为 35.4 μg ,表明载药纳米粒较原料药具有更好的靶向性。肝脏是疟疾感染中疟原虫的宿主器官,因此,具备肝脏靶向且以更高药物浓度累积到肝脏的抗疟药可发挥更有效的治疗作用。

Dai 等^[8]采用高压乳匀法制备了青蒿素脂质纳米粒(ART-NLC)。大鼠经尾静脉注射给药后,ART-NLC 组的 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ 为 707.45 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 明显比 ART 溶液组的 368.98 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 大。ART-NLC 组的 MRT 3.38 h 较 ART 溶液组 1.39 h 有所延长。大鼠经腹腔注射给药后,ART-NLC 组的 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ (1233.06 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 与 MRT (4.97 h) 都

比 ART 溶液组的 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ (871.17 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 与 MRT (1.75 h) 增加很多。Wang 等^[9]使用溶剂蒸发法制备双氢青蒿素-磷脂复合物-纳米颗粒。经体外研究,载药纳米粒持续释药达到 7 d,而原料药在 4 h 内几乎完全释放。

Dauda 等^[10]以聚乳酸羟乙酸共聚物(PLGA)为载体,制备了青蒿琥酯(ART)纳米颗粒。小鼠体外实验显示,游离青蒿琥酯的抑虫率为 58.2%,相比之下纳米粒具有较高的抑虫率(62.6%)。就血小板计数结果而言,对照组明显地高于游离青蒿琥酯组和 ART-PLGA 组。因此,药物的使用没有导致肝毒性的产生。体外细胞毒性试验结果表明,ART-PLGA 的半数抑制浓度(468.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 显著高于游离青蒿琥酯(7.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$), $P < 0.05$ 。说明该纳米粒是一种有效安全的抗疟制剂。

3.2 脂质体

脂质体是一种由类脂质双分子层所构成的药物载体剂,药物包封于类脂质双分子层内。余荧蓝等^[11]制备了青蒿素长循环脂质体。体外释放试验显示,在 1 h 时,游离青蒿素溶液和青蒿素长循环脂质体的累积释放量分别为 99.10% 和 37.36%;24 h 后,青蒿素长循环脂质体的最大累积释放量为 83.63%,之后释放趋于平缓。说明,该脂质体具有缓释作用。史光玉等^[12]分别采用微乳法和高压乳匀法制备了蒿甲醚纳米结构脂质载体。二者的体外释放试验均显示缓释特性,释放规律均符合一级动力学方程,48 h 累积释放率分别为 80.86% 和 83.9%。

胡诚等^[13]制备了聚乙二醇₁₀₀₀维生素 E 琥珀酸酯修饰青蒿琥酯脂质体。体外释放试验显示,与青蒿琥酯溶液在 2 h 内基本释放完全相比,脂质体组 12 h 释放约 80%,表明脂质体具有延缓药物释放的特性。田柳^[14]以乙醇注入法制备得到了蒿甲醚脂质体(ARM-Lips),体外释放的结果显示,在含有 1%吐温的 pH 7.4 的 PBS 中,蒿甲醚增溶溶液的释放较为迅速,在 8 h 时累积释放百分率高达(81.30 \pm 2.26)%;而 ARM-Lips 释放较为缓慢,8 h 时累积释放百分率接近 50.76%,48 h 时累积释放百分率达到 79.35%,表明其有良好的缓释作用。

Isacchi 等^[15]制备了青蒿素脂质体和青蒿素-PEG 化脂质体。伯氏疟原虫感染小鼠体外试验显示,脂质体制剂特别是青蒿素-PEG 化脂质体起效更快,且青蒿素血浆浓度变化较小,说明其在一段时间内具有恒定的药物释放。此外,史光玉^[16]制备的胆碱-聚乙二醇双修饰蒿甲醚脂质纳米粒可进入感

染红细胞并聚集于疟原虫周围,具有针对感染红细胞的靶向作用。

3.3 微乳

微乳是由油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的一种热力学稳定系统,是难溶性药物常用的一种剂型。柯云玲等^[17]制备了青蒿琥酯自微乳。体外释放结果表明,青蒿琥酯自微乳在30 min内溶出>80%,而原料药30 min溶出仅约27%。因此,微乳能显著提高抗疟药的体外溶出。

张亚红等^[18]制备了蒿甲醚微乳,大鼠灌胃给药结果显示,用蒿甲醚混悬液给药后的 C_{max} 、AUC分别为96.33 ng/ml、322.66 ng·h/ml,而蒿甲醚微乳给药后 C_{max} 、AUC则分别提高1倍和3倍。综上所述微乳可以在体内维持药物在较高浓度水平,从而增强疗效。席建军等^[19]制备了青蒿琥酯自微乳。大鼠体内的药动学参数显示,青蒿琥酯原料药和青蒿琥酯自微乳的 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 AUC_{0-t} 分别为:87.6 ng/ml,1.88 h和43.3 ng·h/ml;421 ng/ml,1.48 h和282 ng·h/ml。其中,两者的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 参数存在显著性差异($P<0.01$)。综上所述微乳可以在体内维持药物在较高浓度水平,从而增强疗效。

田霞等^[20]制备的蒿甲醚微乳在30 min时溶出度达到80%,而蒿甲醚原料药在60 min时溶出度仅为15.73%,说明微乳还能加快药物溶出,从而使药物快速起效。微乳也有掩盖气味的作用,沈雪松等^[21]制备了水包油型的青蒿琥酯微乳。水包油型乳剂可起到掩味作用,亦可添加矫味剂从而提高患者的依从性。

3.4 微球

微球是应用相应的载体材料,将药物包裹或分散于其中的微粒分散体系,可供口服、注射、滴鼻或皮下埋植使用。Sahu等^[22]制备了负载氯喹的热交联明胶微球。药物从微球中释放长达24 h,并且可以通过改变药物和聚合物的比例来控制释放时间。潘旭旺等^[23]制备的青蒿琥酯缓释微球在60 h内缓慢释药,而青蒿琥酯原料药在4 h内基本释放完全,表明抗疟药微球具有缓释的作用。

3.5 聚合物胶束

胶束是由具有亲水基团和疏水基团的两亲嵌段共聚物在水中自组装形成的热力学稳定体系,其中疏水基团为内核,亲水基团为外壳。Manjili等^[24]采用纳米沉淀法将青蒿素包裹在甲氧基聚乙二醇-聚己内酯(mPEG-PCL)胶束内,制成青蒿素/mPEG-PCL胶束。体外释放试验显示,青蒿素原料药在PBS(pH 7.4)中释放迅速,在12 h内即达到总

量的70.95%;青蒿素胶束在PBS(pH 7.4)、PBS(pH 1.2)和血浆培养基中最大释放量是在96 h后,分别为60.99%、65.56%和66.54%,说明载药胶束中抗疟药呈现缓慢持续释放。Manjili等^[25]制备了青蒿素(ART)胶束。体外释放试验显示,在PBS(pH 7.4)、PBS(pH 5.5)和人血浆中,青蒿素原料药释放迅速,在10 h内分别达到其总峰值的80%、88%和82%;ART胶束在72 h时释放的ART量分别为38%、50%和42%。药动学研究显示,装载ART的胶束的 $t_{1/2}$ 增加至3.51 h,而ART水性组的 $t_{1/2}$ 为1.02 h,这表明将ART包裹在胶束中可延长体内停留时间,从而实现长期治疗效果;胶束平均 $AUC_{0-\infty}$ 值(5234 ng·h/ml)比ART水性组(320 ng·h/ml)高16倍,表明胶束制剂产生更高的ART暴露,且增加了ART在体内的生物利用度。Pestehchian等^[26]制备了负载乙胺嘧啶的泊洛沙姆407纳米胶束。感染伯氏疟原虫的小鼠体内试验显示,载药纳米胶束组小鼠的寄生虫血症发生率始终低于5%,存活率高达77.7%并存活至研究结束;乙胺嘧啶组小鼠的寄生虫血症发生率最高可达22%,且在第23天全部死亡。组织病理学显微镜检查结果显示,纳米胶束组抑制脾脏和肾脏寄生虫引起的组织损伤,使其组织病理学变化小于乙胺嘧啶组和阳性对照组。说明载药纳米胶束具有有效的抗疟疾活性和更高的安全性。

4 其他

4.1 经皮给药制剂

经皮给药制剂是指经皮肤给药后,药物穿透皮肤、进入血液循环而起到全身治疗作用的制剂。邱玉琴等^[27]制备了蒿甲醚可溶解微针透皮贴剂。大鼠体内药动学试验显示,与肌肉注射组32 h后即检测不到药物相比,微针经皮给药组60 h后仍能检测到,并且微针经皮给药组的平均驻留时间是肌肉注射组的2倍以上。Qiu等^[28]制备的蒿甲醚(ARM)可溶解微针透皮贴剂。体外渗透试验显示,该制剂在120 h在皮肤上的累积释放达50%以上,ARM悬浮液的累积释放不到20%,说明该制剂可在长时间内持续释放。可见,透皮给药系统具有避免肝脏及胃肠道的首过效应和实现抗疟药的缓释等作用。

4.2 鼻腔给药

此外,根据文献报道,目前较热门的抗疟药剂型研究还有鼻腔给药,可避免肝脏首过效应的影响且具有脑靶向作用,特别适用于治疗脑型疟疾。Jain等^[29]制备了可鼻腔给药的蒿甲醚纳米脂质体,表现出较强的脑靶向性,且可持续释放96 h。

5 结语

对于未来新剂型的研究,以下四点或许有所启发:①针对固体分散体稳定性差的问题,建立系统的体内外稳定性评价体系,并进行有针对性的稳定性考察,将更好地发挥其应用价值;②将液体自微乳转换成固体自微乳,可以进一步提高微乳的性能,改善其稳定性,兼具微乳和固体制剂的双重优点,具有良好的研发前景;③无表面活性剂的微乳可从根本上解决因大量表面活性剂加入导致的问题,应是未来的研究热点之一;④将环糊精分子与药物载体如纳米粒、脂质体等结合,研发出多重载体以弥补它们各自的缺陷。另外,两种或两种以上配伍组成的复方抗疟药物,与单方药相比有降低复发率和毒副作用等特点,也受到研究人员的关注^[30]。

随着各种制剂新技术的深入研究,必将会有更多抗疟药物的新制剂突破实验室研究服务于临床,随着这些新制剂的产业化,对于提高我国制药工业技术水平,帮助人类战胜疟疾具有重要的意义。

【参考文献】

- [1] RAHMAN K, KHAN S U, FAHAD S, et al. Nano-biotechnology: a new approach to treat and prevent malaria[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 1401-1410.
- [2] SAEED M A, ANSARI M T, CH B A. Enhancement of solubility and dissolution profile of artesunate by employing solid dispersion approach: an in-vitro evaluation [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, 32(1): 353-361.
- [3] SHAHZAD Y, SOHAIL S, ARSHAD M S, et al. Development of solid dispersions of artemisinin for transdermal delivery[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 197-205.
- [4] LETCHMANAN K, SHEN S C, NG W K, et al. Enhanced dissolution and stability of artemisinin by nano-confinement in ordered mesoporous SBA-15 particles[J]. *J Microencapsul*, 2015, 32(4): 390-400.
- [5] KAKRAN M, SAHOO N G, LI L, et al. Dissolution enhancement of artemisinin with β -cyclodextrin [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(5): 646-652.
- [6] 陈方伟, 郭涛, 李海燕, 等. 双氢青蒿素羟丙基- β -环糊精包合物的制备与表征[J]. *药学报*, 2012, 47(4): 529-534.
- [7] KUMAR H, GOTHWAL A, KHAN I, et al. Galactose-anchored gelatin nanoparticles for primaquine delivery and improved pharmacokinetics: a biodegradable and safe approach for effective antiplasmodial activity against *P. falciparum* 3D7 and in vivo hepatocyte targeting [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(10): 3356-3369.
- [8] DAI H L, GAO W Q, ZHANG G S, et al. Preparation of the nanostructured lipid carriers of artemisinin and its pharmacokinetic evaluation [J]. *J Chin Pharm*, 2017, 26(3): 180-186.
- [9] WANG L, WANG Y F, WANG X Q, et al. Encapsulation of low lipophilic and slightly water-soluble dihydroartemisinin in PLGA nanoparticles with phospholipid to enhance encapsulation efficiency and in vitro bioactivity [J]. *J Microencapsul*, 2016, 33(1): 43-52.
- [10] DAUDA K, BUSARI Z, MORENIKEJI O, et al. Poly(D, L-lactic-co-glycolic acid)-based artesunate nanoparticles: formulation, antimalarial and toxicity assessments [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18(11): 977-985.
- [11] 余发蓝, 郑智元, 伊宸辰, 等. 青蒿素长循环脂质体的制备及体外性质评价 [J]. *药学报*, 2018, 53(6): 1002-1008.
- [12] 史光玉, 王晓蕾, 王锐利, 等. 蒿甲醚纳米结构脂质载体的制备及体外释放 [J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(5): 699-705.
- [13] 胡诚, 梁琨, 安靓, 等. TPGS 修饰青蒿琥酯脂质体的制备及其体外抗肿瘤活性 [J]. *中成药*, 2017, 39(3): 492-498.
- [14] 田柳. 蒿甲醚脂质体的制备及其抗肿瘤作用的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [15] ISACCHI B, BERGONZI M C, GRAZIOSO M, et al. Artemisinin and artemisinin plus curcumin liposomal formulations: enhanced antimalarial efficacy against *Plasmodium berghei*-infected mice [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(3): 528-534.
- [16] 史光玉. 胆碱-聚乙二醇双修饰蒿甲醚脂质纳米粒的制备及其体内药效与初步靶向性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [17] 柯云玲, 潘金明, 席建军, 等. 青蒿琥酯自微乳的制备与质量评价 [J]. *医药导报*, 2018, 37(6): 735-740.
- [18] 张亚红, 唐倩, 刘耀, 等. 自微乳化给药系统提高蒿甲醚大鼠的口服生物利用度 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(14): 1481-1485.
- [19] 席建军, 张建康, 潘旭旺, 等. 青蒿琥酯自微乳在大鼠体内的药理学研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(3): 385-389.
- [20] 田霞, 范云周, 孙媛, 等. 星点设计-效应面法优化蒿甲醚自微乳释药系统 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(5): 966-970.
- [21] 沈雪松, 莫宇玲, 金美华, 等. 青蒿素衍生物微乳系统的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(4): 892-894.
- [22] SAHU S K, RAM A. Preparation and characterization of chloroquine loaded microspheres for prophylactic use [J]. *Curr Drug Deliv*, 2013, 10(5): 601-607.
- [23] 潘旭旺, 庄让笑, 邵益丹, 等. 青蒿琥酯聚乳酸微球的制备及其药剂学性质研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(7): 1760-1762.
- [24] KHEIRI MANJILI H R, MALVANDI H, MOSAVI M, et al. Preparation and physicochemical characterization of biodegradable mPEG-PCL core-shell micelles for delivery of artemisinin [J]. *Pharm Sci*, 2016, 22(4): 234-243.
- [25] MANJILI H K, MALVANDI H, MOUSAVI M S, et al. In vitro and in vivo delivery of artemisinin loaded PCL-PEG-PCL micelles and its pharmacokinetic study [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(5): 926-936.
- [26] PESTEHCHIAN N, VAFAEI M R, NEMATOLAHY P, et al. A new effective antiplasmodial compound: nanoformulated pyrimethamine [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019, 19: S2213-S7165.
- [27] 邱玉琴, 李春, 张锁慧, 等. 蒿甲醚可溶解微针透皮贴片的制备和评价 [J]. *今日药学*, 2016, 26(8): 532-537.
- [28] QIU Y Q, LI C, ZHANG S H, et al. Systemic delivery of artemether by dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2016, 508(1-2): 1-9.
- [29] JAIN K, SOOD S, GOWTHAMARAJAN K. Optimization of artemether-loaded NLC for intranasal delivery using central composite design [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(7): 940-954.
- [30] 葛斌, 徐闫, 丁俊威, 等. 抗疟疾新药研发的各种策略 [J]. *国外医药抗生素分册*, 2018, 39(1): 1-13.

【收稿日期】 2019-04-08 【修回日期】 2019-10-28

【本文编辑】 陈盛新