

阿苯达唑药物制剂研究进展

贾程, 侯慧梁, 宁博, 李映定, 程探宇*

(上海师范大学 化学与材料科学学院, 上海 200234)

摘要: 阿苯达唑(ABZ)是一种苯并咪唑类衍生物,主要用作抗寄生虫药物,可用于治疗钩虫、蛔虫和鞭虫等线虫病,也可以治疗囊虫和包虫病。ABZ具有低溶解性以及体内广泛分布的特性,因此其在体内较难被吸收,生物利用度很低。近年来,为了提高ABZ的生物利用度与疗效,一系列的新型ABZ药物制剂被研发出来。文章综述了近20年来ABZ药物制剂的研究进展。

关键词: 阿苯达唑(ABZ); 抗寄生虫药物; 药物制剂

中图分类号: TQ 423.93 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5137(2024)01-0107-06

Research progress of albendazole medicinal preparations

JIA Cheng, HOU Huiliang, NING Bo, LI Yingding, CHENG Tanyu*

(College of Chemistry and Materials Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

Abstract: Albendazole (ABZ) is a benzimidazole derivative which was mainly used as an antiparasitic drug to treat nematode diseases such as hookworm, roundworm, and trichuris, as well as cysticercosis and echinococcosis. Due to its low solubility and widespread distribution *in vivo*, ABZ is difficult to be absorbed *in vivo* and has low bioavailability. In recent years, in order to improve the bioavailability and efficacy of ABZ, a series of new ABZ formulations have been developed. This article reviews the research progress of ABZ medicinal preparations in the past two decades.

Key words: albendazole(ABZ); antiparasitic agents; medicinal preparations

0 引言

阿苯达唑(ABZ)为苯并咪唑类药物,具体结构如图1所示,由于其具有广谱的杀菌、驱虫和抗癌活性,受到人们的广泛关注。1976年,ABZ由美国Smith Kline & Beecham公司研制开发,1977年ABZ首次在临床上使用,此后ABZ广泛应用于各种寄生虫病的治疗。1979年,我国兽药监察所仿制该类药物成

收稿日期: 2023-11-01

基金项目: 国家自然科学基金(21872095)

作者简介: 贾程(1999—),男,硕士研究生,主要从事药物制剂等方面的研究。E-mail: 865589114@qq.com

* 通信作者: 程探宇(1983—),男,教授,主要从事有机合成和农药制剂等方面的研究。E-mail: tycheng@shnu.edu.cn

引用格式: 贾程,侯慧梁,宁博,等.阿苯达唑药物制剂研究进展[J].上海师范大学学报(自然科学版中英文),2024,53(1):107-112.

Citation format: JIA C, HOU H L, NING B, et al. Research progress of albendazole medicinal preparations [J]. Journal of Shanghai Normal University (Natural Sciences), 2024, 53(1): 107-112.

功,1981年开始试生产,此后一系列关于ABZ的研究陆续被报道。

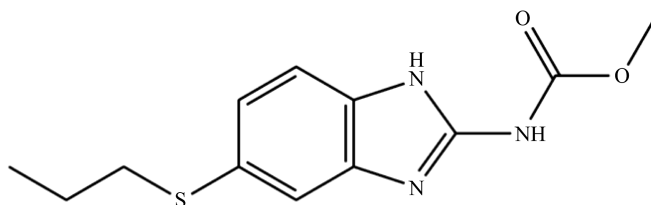


图1 ABZ药物结构

2008年,ARIF等^[1]研究报道了除标准的外科治疗外,ABZ是治疗肝包虫病安全有效的辅助治疗,术前使用ABZ 2个月,可显著降低手术时囊肿存活率,术后使用ABZ 2个月,也可减少囊肿复发率,术前和术后联合使用ABZ共4个月,可有效降低术前囊肿存活率和术后囊肿复发率,优于术前或术后单独使用该药物的效果。

2013年,ABZ在中国注册为杀菌剂,此后ABZ被用于水稻、大白菜、小麦、烟草、葡萄、香蕉和西瓜等7种作物和水果,防止作物腐败。ABZ在农业中特别是作物和水果中的广泛应用引起了人们对食品安全的担忧,2023年,YANG等^[2]提出并验证了一种简单、灵敏、可靠的UPLC-MS/MS药物ABZ鉴别方法,从而对ABZ在农产品中的残留量进行确定,研究发现ABZ在农产品中残留量符合规定标准。

2016年,CASTRO等^[3]研究报道ABZ是一种很有前途的肿瘤控制分子。癌症细胞往往处于高氧化应激状态,抗癌药物诱导的活性氧(ROS)物种会导致细胞抗氧化机制和线粒体膜电位发生变化,从而诱导程序性细胞死亡。CASTRO等^[3]研究发现ABZ会在小牛胸腺DNA上引起氧化裂解,即ABZ可以破坏DNA,且使用ABZ后也使ROS产生量增加,从而促进氧化应激,所以认为ABZ能够诱导氧化应激,促进DNA断裂,从而引发细胞凋亡和诱导细胞死亡。此外,由于ROS作为信号级联的细胞开关作用,可能与致癌促进或抗肿瘤信号通路有关,因此使用氧化还原调节作为抗癌治疗的策略是可行的。

2019年,ZHANG等^[4]研究了ABZ的抗肿瘤作用及其可能的作用机制。研究发现:ABZ显著降低了皮肤鳞状细胞癌细胞系的细胞活力,通过调节内质网应激和癌症干细胞显示出抗肿瘤作用。这些现象表明ABZ可以用于皮肤鳞状细胞癌的治疗。

2021年,NGUYEN等^[5]报道了一例ABZ成功脱敏治疗神经囊虫病的病例。神经囊虫病是可预防性癫痫发作的最常见原因,影响了全球数百万人,并且可能导致致命感染。如果不加以治疗,幼虫可以在体内存活多年,并在全身迁移,包裹在骨骼肌和各种器官中。已报道了很多驱虫药(包括吡喹酮)治疗后发生药物过敏的案例,也有很多关于吡喹酮脱敏治疗的报道,但是关于ABZ脱敏治疗,该报道是第一例。

2023年,HU等^[6]设计并合成了以4-氨基-1-丁醇作为连接剂的ABZ胆汁酸衍生物。通过对ABZ胆汁酸衍生物的分子排列与结晶状的ABZ理化表征,对比发现药物形态发生了改变,呈现出短距离无序无定型状态。ABZ胆汁酸衍生物在体外的平衡溶解度比ABZ高4倍,在大鼠体内的生物利用度比体内ABZ高26倍,且发现添加胆汁酸不会影响抗包虫病的效果。这种ABZ胆汁酸衍生物为治疗慢性、致命和容易被忽视的寄生虫感染性泡状棘球蚴提供了一种有效的、口服的药物治疗方法。

虽然ABZ及其衍生物有很好的治疗效果,但是ABZ溶解性差,不溶于水及大量有机溶剂,仅在冰醋酸中具有较好的溶解性,这一缺陷导致其肠溶性差、生物利用度低,从而影响医用疗效。为了提高ABZ的治疗效果,一系列不同的ABZ剂型被研究开发出来并进行了应用。目前,关于ABZ药物制剂的剂型主要有纳米脂质体、微球及纳米颗粒、片剂等。

1 ABZ的不良反应

ABZ作为广谱驱虫药,在我国应用十分广泛,其耐受性良好、价格合适、疗效肯定,是我国驱虫的基

本药物.但ABZ的毒性与使用剂量、病种存在很大的关联性,对于需求剂量小的寄生虫病时,人体或动物体内可以自行进行调节,避免副作用产生;对于需求剂量大的寄生虫病,则会容易引发一系列的不良反应.随着ABZ临床应用增加,关于该药物不良反应的报道也逐渐增多.通过国内外文献报道分析,可以得知ABZ的不良反应涉及神经系统、消化系统、皮肤及其附件、血液系统、心血管系统、泌尿系统等生物体内的各种系统^[7].研究发现:ABZ用药之后的不良反应会有潜伏期,最快会在用药30 min内出现(如过敏性休克、过敏性药疹等速发性过敏反应),最长可能会在用药半年之内出现(如血液系统损害),且长期服用ABZ容易引起肝脏损害和肝酶升高的不良反应,同时ABZ会抑制骨髓功能,造成继发性贫血和粒细胞缺乏症,导致ABZ治疗效果下降,因此在服用ABZ药物时要严格控制药物使用量^[7].

2 ABZ的体内过程

ABZ属于两性分子,既难溶于水,又难溶于大量的有机溶剂.由于ABZ在胃肠道里溶解度差,导致其服用后会大量留存于胃肠道内,可以有效地驱除肠道寄生虫,但鉴于ABZ的难溶特性,其对非肠道寄生虫的治疗效果很差.药代动力学研究表明:由于药物的低溶解度以及其他因素,会导致其口服给药后的血浆水平存在较大的个体内和个体间差异^[8].

ABZ被吸收后,在体内主要以其代谢产物ABZ亚砷和ABZ唑砷分布^[8].ABZ亚砷具有抗过敏活性且比母体化合物具有更好的组织渗透性,并可以扩散穿过大脑屏障.通过放射同位素标记法研究发现:ABZ代谢物会分布于血、肝、脾、肾、心、胸腺、肺、胃中.药物服用4 h后,血液与肝脏中的药物浓度最高,其他器官组织中药物浓度较低.

3 ABZ的药物制剂及应用

3.1 ABZ纳米脂质体

脂质体是一种大小不等的囊泡,由一个球形脂质双层和一个在体外产生的水性内部隔室组成.1965年,BANGHAM等^[9]首次使用脂质体结构作为模型去研究麻醉剂对脂质双层膜的影响.研究发现:脂质体结构在提高生物相容性、生物降解性和降低毒性等方面有很大作用,并且可以通过改变大小、脂质组成和物理特性去控制生物分布,也可以截留疏水性和亲水性药物持续释放截留的基质,是一种极佳的药物载体.在多种靶向药物载体中,脂质体由于其具有适应多种药物的能力,以及良好的生物相容性、低毒性和缺乏免疫系统激活或抑制而被广泛研究.近年来,关于ABZ的纳米脂质体制备和使用常常被报道,通过制备得到纳米尺寸的脂质体使其可在全身循环中长时间停留,从而有利于将ABZ送到目标组织,提高药物生物利用度.

2010年,PANWAR等^[10]报道了一种纳米聚乙二醇化ABZ脂质体.常规的ABZ脂质体包封率可达到72%,聚乙二醇化ABZ脂质体包封率可达到81%.且相较于常规的ABZ脂质体,聚乙二醇化ABZ脂质体由于表面存在聚乙二醇涂层,缓释时间更加持久,可在相对较长的时间内缓慢释放药物.通过研究游离的ABZ原药、负载ABZ的常规脂质体和聚乙二醇化脂质体的体外释放情况,发现超过80%的游离ABZ原药会在30 min内释放,负载ABZ的常规脂质体药物释放量超过35%,聚乙二醇化ABZ脂质体药物释放量超过25%,表明该聚乙二醇化ABZ脂质体在使用后可起到良好的缓释效果,ABZ可以从聚乙二醇脂质体制剂中长期释放.且由于制备得到的脂质体具有纳米尺寸,能够在全身循环中停留较长时间,该脂质体有利于药物被运送到目标组织,从而提高ABZ的生物利用度.

2020年,EID等^[11]报道了一种治疗旋毛虫病的壳聚糖(CS)包覆的ABZ纳米脂质体.ABZ作为治疗

旋毛虫的首选药物,通过抑制微管蛋白的聚合和降低葡萄糖摄取来杀死寄生虫,但是由于ABZ溶解性差,会导致其生物利用度低,口服给药后其生物利用度低至5%。这种低的口服生物利用度会较大限度的降低成功治疗旋毛虫的机率。该研究制备了CS包覆的ABZ纳米脂质体,研究发现CS包覆的纳米脂质体相较于未用CS包覆的,递送效果更好,且无论是否使用CS进行包覆,纳米脂质体的效果都优于ABZ悬浮液制剂。通过实验表明:无论感染阶段情况如何,该纳米脂质体都可提高疗效。没有任何一种治疗手段可以完全根除感染,还需经过重复给药来验证该CS包覆的ABZ脂质体是否可以根除感染。

3.2 ABZ微球及纳米颗粒

ABZ微球以及纳米颗粒药物制剂主要通过溶剂扩散法或者化学交联法制备微球或者纳米颗粒,以使ABZ药物具有缓慢释放的能力,从而降低由于ABZ溶解度差、生物利用率低带来的治疗效果差的影响。相较于ABZ原药使用,制备得到的ABZ微球以及一系列纳米颗粒皆可以在体内外不同pH值条件下表现出良好的缓释效果,展现较高的生物利用度,从而提高药物治疗效果。以下是关于近些年来报道的关于ABZ微球以及纳米颗粒的制备,以它们的一些应用进展。

2010年,BARRERA等^[12]报道了一种用于治疗犬弓形幼虫移行症的ABZ-CS微球,并对其进行了体内评价。该新型的ABZ-CS微球通过与十二烷基硫酸钠的离子凝胶或与氢氧化钠的液相-液相分离制备得到,方法简单、无毒,并且只涉及室温下的水相混合物,没有使用有机溶剂或交联试剂,且制备得到颗粒粒径适当。使用喷雾装置会产生更小、更具有球形的微粒,使用滴液装置会产生更大、形状更不规则的微粒。犬弓形幼虫会在寄生宿主内发生迁移,研究发现使用ABZ原药与ABZ-CS微球治疗患病小鼠,ABZ-CS微球能够有效阻止幼虫进入小鼠大脑,从而表明该ABZ-CS微球在治疗幼虫迁移引起的慢性感染方面明显比单独使用ABZ原药有效。

为了提高ABZ的溶解度与抗癌活性,2017年KANG等^[13]开发了CS包覆的聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)ABZ纳米颗粒。通过溶剂扩散法将PLGA纳米颗粒悬浮在CS溶液中制备CS包覆的PLGA纳米颗粒。研究发现:不同pH值下该制备纳米颗粒的ABZ释放均优于单独使用ABZ原药,在pH=7.4下,CS包覆的纳米颗粒的ABZ体外释放比ABZ原药高200倍,且这种释放可持续12 h;在pH=1.2下,CS包覆的PLGA纳米颗粒的ABZ释放比未处理的ABZ原药高1.5倍。研究发现,该纳米颗粒对粘蛋白颗粒具有高亲和力,可覆盖粘蛋白颗粒表面,相较于单独使用ABZ原药细胞毒性有所降低,且会提高ABZ体外抗癌活性,缺点是还没有针对癌细胞治疗进行的实验证明。

目前,脊柱包虫病缺乏临床安全有效的治疗方法,而ABZ-CS微球和强度放射治疗具有一定的抗包虫病能力。2021年,WANG等^[14]比较了ABZ-CS微球、强度放射治疗以及ABZ-CS微球联合强度放射治疗对脊柱包虫病的体内外治疗效果。首先,用不同的处理方法处理原头节,通过监测原头节的活力变化来评估其各自的抗脑膜炎球菌的作用,之后通过检测线粒体膜电位的变化、凋亡蛋白的表达和原头节的超微结构变化来评估原头节细胞的凋亡状态。然后,构建患有脊柱囊性包虫病的沙土鼠模型,进一步应用B超和核磁共振成像技术来评估体内包虫的大小,获得囊肿,并进行称重,比较不同组的抑制率。最后,研究发现:ABZ-CS微球联合强度放射治疗对脊柱包虫病的体内外治疗均有所提高,该联合治疗相较于单独治疗效果最好,在18 d内原头节死亡率可以提高到90%以上,细胞凋亡率最高且囊肿抑制率最高(可达到61.4%),可以成为治疗脊柱包虫病新的治疗选择。

ABZ是治疗囊性棘球蚴病的一线药物,但由于ABZ原药低水溶性以及其在血浆中的生物利用度不稳定,往往会导致治疗失败。2022年,BAKHTIAR等^[15]评估了单独使用ABZ和使用负载ABZ的 β -环

糊精对原头节细胞的凋亡作用,研究发现:与单独使用ABZ处理相比,使用负载ABZ的 β -环糊精的具有更强的杀蛔速率,仅在 $800\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质量浓度下观测到ABZ的具有显著的杀蛔率。 $200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以及 $400\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质量浓度下,ABZ原药在连续作用9 d后可以达到100%杀蛔率,而 $400\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质量浓度下负载ABZ的 β -环糊精连续作用5 d就可以达到100%杀蛔率。从而表明了该负载ABZ的 β -环糊精有望作为改进体内囊性棘球蚴治疗的有效手段。

ABZ作为治疗旋毛虫的标准药物,由于自身水溶性低,导致肠道吸收差,生物利用度低,从而对旋毛虫的治疗效果较差,到目前为止,还没有有效治疗旋毛虫的手段。2023年,EL-WAKIL等^[16]通过将小鼠分为9种对照组对患有旋毛虫的小鼠进行了治疗,研究了ABZ制剂对肠道和肌肉间的治疗作用。研究发现:黄连素是一种有前途的抗旋毛虫药物,与ABZ联合使用时可以通过协同作用调节免疫反应、炎症和幼虫包膜的形成,且通过纳米颗粒形式对该两种药物进行联合递送较单独使用原药递送效果好,可以有效提高治疗效果。

3.3 ABZ片剂

ABZ纳米脂质体、ABZ微球以及纳米颗粒的制备常常会消耗大量的外壳材料,导致大量的药丸负担,为了减小这一影响,常通过ABZ片剂的制备来进行药物改进。

2019年,HU等^[17]研究设计了一种新型ABZ片剂以提高药物ABZ的溶出度和生物利用度,该方法通过在胃pH值条件下产生更快的初始溶解速度(即弹簧)和在肠pH值条件下延长药物过饱和度(即降落伞)来改善药物的溶解行为。选用ABZ盐酸盐和羧丙基纤维素钠醋酸酯琥珀酸盐共同构成制备药物片剂,实验发现新制备的ABZ片剂在体内实验中生物利用度比ABZ原药高出3倍,且在患棘球蚴小鼠体内的治疗效果是ABZ原药的2.4倍,证明了该片剂可以潜在地缓解抗包虫病斗争中未满足及比较迫切的临床要求。

4 总结与展望

本文综述了近些年来ABZ药物制剂方面的研究进展。关于ABZ纳米脂质体、ABZ片剂、ABZ微球以及纳米颗粒等药物制剂剂型的研发和制备可以使ABZ在生物体内缓慢释放,达到提高ABZ溶解度和生物利用度,以及提高疗效的目的。但关于所制备的ABZ剂型的人体实验以及临床应用还未有所开展,离达到安全有效地应用于人体治疗还有很长的路要走,因此,这仍是值得学者们研究的课题。

参考文献:

- [1] ARIF S H, WANI N A, ZARGAR S A, et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver [J]. *International Journal of Surgery*, 2008, 6(6): 448-451.
- [2] YANG L, YAO S, FAJAR A, et al. Residual behavior and dietary risk assessment of albendazole as fungicide in citrus orchards [J]. *Food Chemistry*, 2023, 419: 135796.
- [3] CASTRO L S, KVIECINSKI M R, OURIQUE F, et al. Albendazole as a promising molecule for tumor control [J]. *Redox Biology*, 2016, 10: 90-99.
- [4] ZHANG Q L, LIAN D D, ZHU M J, et al. Antitumor effect of albendazole on cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) cells [J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 3689517.
- [5] NGUYEN Q L, HOFFMAN W, PENN B H, et al. Successful treatment of neurocysticercosis with albendazole desensitization [J/OL]. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* [2023-09-14]. <https://apjai-journal.org/wp->

- content/uploads/2021/03/AP-191020-0983.pdf. DOI: 10.12932/AP-191020-0983.
- [6] HU C, QIN M, ZHANG F, et al. Improvement of antialveolar echinococcosis efficacy of novel albendazole-bile acids derivatives with enhanced oral bioavailability [J]. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2023,17(1):e0011031.
- [7] 赵世丹, 王慧, 刘翠丽. 阿苯达唑不良反应的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2013,10(5):299-302,305.
- ZHAO S D, WANG H, LIU C L, et al. Literature analysis of adverse reactions to albendazole [J]. Chinese Pharmacovigilance, 2013,10(5):299-302,305.
- [8] 王建华, 温浩, 孙殿甲. 阿苯达唑的体内过程和剂型研究进展 [J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2002,15(3):63-65.
- WANG J H, WEN H, SUN D J, et al. Research progress on *in vivo* processes and dosage forms of albendazole [J]. Chinese Journal of Parasitic Disease Control, 2002,15(3):63-65.
- [9] BANGHAM A D, STANDISH M M, MILLER N. Cation permeability of phospholipid model membranes: effect of narcotics [J]. Nature, 1965,208(5017):1295-1297.
- [10] PANWAR P, PANDEY B, LAKHERA P C, et al. Preparation, characterization, and *in vitro* release study of albendazole-encapsulated nanosize liposomes [J]. International Journal of Nanomedicine, 2010,5:101-108.
- [11] EID R K, ASHOUR D S, ESSA E A, et al. Chitosan coated nanostructured lipid carriers for enhanced *in vivo* efficacy of albendazole against *Trichinella spiralis* [J]. Carbohydrate Polymers, 2020,232:115826.
- [12] BARRERA M G, LEONARDI D, BOLMARO R E, et al. *In vivo* evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010,75(3):451-454.
- [13] KANG B S, CHOI J S, LEE S E, et al. Enhancing the *in vitro* anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles [J]. Carbohydrate Polymers, 2017,159:39-47.
- [14] WANG S, WANG S, WANG W, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of albendazole chitosan microspheres with intensity-modulated radiation therapy in the treatment of spinal echinococcosis [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2021,65(11):e0079521.
- [15] BAKHTIAR N M, AKBARZADEH A, AHMADPOUR E, et al. *In vitro* efficacy of albendazole-loaded beta-cyclodextrin against protoscoleces of *Echinococcus granulosus sensu stricto* [J]. Experimental Parasitology, 2022,243:108428.
- [16] EL-WAKIL E S, KHODEAR G A M, AHMED H E S, et al. Therapeutic efficacy of albendazole and berberine loaded on bovine serum albumin nanoparticles on intestinal and muscular phases of experimental trichinellosis [J]. Acta Tropica, 2023,241:106896.
- [17] HU C, LIU Z, LIU C, et al. Enhanced oral bioavailability and anti-echinococcosis efficacy of albendazole achieved by optimizing the “spring” and “parachute” [J]. Molecular Pharmaceutics, 2019,16(12):4978-4986.

(责任编辑:郁慧,包震宇)