

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.11

阿苯达唑纳米混悬剂的研制及其评价

田凯¹,许丹¹,卢迪¹,谢书宇²,赵宝凯^{1*}

(1. 沈阳伟嘉生物技术有限公司, 沈阳 110020; 2. 华中农业大学, 武汉. 430070)

[收稿日期] 2021-11-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0060-08 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为了解决阿苯达唑的溶解性和口服吸收难题,借助高分子活性剂的稳定作用,利用反溶剂法-高压匀质法制备阿苯达唑纳米混悬剂,并考察该制剂的药学特征及稳定性,研究该制剂在大鼠体内的药代动力学特征。研究创制的纳米混悬液在电镜下药物形状大小均一,中位粒径为 358.1 nm。其药学特征符合中国《兽药质量标准》(2017 版)中对混悬液的质量要求。稳定性试验表明,6 个月加速考察该制剂外观、色泽、含量、pH 值、沉降体积比、重分散性均未发生明显变化。大鼠单剂量(45 mg/kg bw)口服阿苯达唑纳米混悬液的 C_{max} 为 5.895 $\mu\text{g}/\text{mL}$,显著高于参比制剂阿苯达唑伊维菌素粉、佛山正典阿苯达唑混悬液的 2.804 和 2.053 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。与阿苯达唑伊维菌素粉、佛山正典阿苯达唑混悬液相比,该制剂的相对生物利用度分别为 214% 和 299.74%,表明该阿苯达唑纳米混悬液能显著提高阿苯达唑的吸收,将有助于提高临床治疗效果。

[关键词] 阿苯达唑;纳米晶体;混悬液;药动学;生物利用度

Preparation and Evaluation of Albendazole Nanosuspensions

TIAN Kai¹, XU Dan¹, LU Di¹, XIE Shu-yu², ZHAO Bao-kai^{1*}

(1. Shenyang Vica Animal Biotechnology Technology Co., Ltd, Shenyang 110020, China;

2. Huangzhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Corresponding author: ZHAO Bao-kai, E-mail: 623373657@qq.com

Abstract: In order to solve the problem of the solubility and oral absorption of albendazole, with the help of the stabilizing effect of polymer active agent, this paper adopts the anti-solvent and high pressure homogenization technology, preparation of albendazole nanosuspension. Then, to investigate the pharmaceutical characteristics and stability of the preparation, and evaluate the pharmacokinetics of the preparation in rats. The albendazole nanosuspension was uniform in shape and size under the scanning electron microscope, and the median particle size was 358.1 nm. The test results of albendazole nanosuspension characteristics meet with the quality requirement of the suspension agent in China Quality Standards for Veterinary Drugs(2017 Edition). The stability

作者简介: 田凯, 硕士, 兽医师, 从事兽药制剂开发工作。

通讯作者: 赵宝凯。E-mail: 623373657@qq.com

test showed that the appearance, color, content, pH value, sedimentation volume ratio, and redispersibility of the preparation did not change significantly after 6 - month accelerated inspection. The C_{max} of a single - dose oral albendazole nanosuspension (45 mg/kg bw) in rats was 5.895 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which was significantly higher than the reference preparation albendazole - ivermectin powder and Foshan zhengdian albendazole suspension, those C_{max} were 2.804 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 2.053 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Compared with albendazole - ivermectin powder and Foshan zhengdian albendazole suspension, the relative bioavailability of the albendazole nanosuspension was 214% and 299.74%, respectively; therefore the albendazole nanosuspension can significantly improved the absorption of albendazole in vivo, which will result in a significant promote of albendazole in the clinical treatment effect.

Key words: albendazole; nanocrystals; suspension; pharmacokinetics; bioavailability

阿苯达唑 (albendazole, ABZ), 别名丙硫咪唑, 化学名称为 5 - 丙硫基 - 1H - 苯并咪唑 - 2 - 氨基甲酸甲酯, 是苯并咪唑类的广谱抗寄生虫药, 现已被世界卫生组织 (WHO) 认定成为抗棘球蚴病的首要药物之一。近年来临床应用广泛, 且疗效得到了广泛认可^[1]。遗憾的是, 阿苯达唑溶解性低、首过效应强, 在胃肠道吸收率极低, 在血浆和肝脏组织中浓度不高, 对非肠道寄生虫如细粒棘球蚴病等治愈率仅为 30%^[2]。目前市场上阿苯达唑经常使用的制剂类型以片剂、粉剂和混悬剂为主。混悬剂在给药途径上优于片剂和粉剂, 但由于阿苯达唑溶解度较差, 普通混悬液的生物利用度依然很低。目前阿苯达唑的溶解性低、生物利用度低等缺点已经严重制约其在兽医临床上的使用, 因此开发新制剂技术提高其生物利用度非常必要。

纳米晶体 (Nanocrystals, NC), 是将水难溶性的药物或药物化合物在稳定剂的作用下分散于介质中 (常以水为介质), 利用机械研磨、高压均质、控制析晶等纳米化工艺, 将药物粒径降低至 1 μm 以下, 使药物形成纳米胶体分散体系, 可以明显使难溶性药物的溶解度及生物利用度得以改善。相比其他解决药物难溶性问题的方法, 此方法不需要加入任何载体, 只需在制备过程中加入稳定剂来稳定制备的纳米晶体, 具有生产工艺简单、纳米混悬液制剂溶解性好、生物利用度高的优点, 因此利用此方法可有效解决难溶性药物临床应用问题, 有利于药物在肠道内吸收并延长药物的体内作用时间, 从而提高难溶性药物的生物利用度^[3-4]。

通过改变传统的混悬剂制备工艺, 本研究利用反溶剂法 - 高压均质法制备阿苯达唑纳米混悬剂, 并考察该制剂的药剂学特征及稳定性; 同时进行大鼠体内的药代动力学研究, 考察其生物利用度, 为提高阿苯达唑的临床效果提供新的策略。

1 材料

1.1 药品与试剂 阿苯达唑对照品 (含量 99.9%, 批号 100373 - 201103), 甲苯咪唑对照品 (含量 99.8%, 批号 H1032011), 均购自中国兽医药品监察所; 阿苯达唑亚砷对照品 (含量 99.07%, 批号 G119446), 购自德国 Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司; 阿苯达唑原料 (含量 99.2%, 批号 9011806059), 购自连云港亚晖医药有限公司; 苹果酸, 购自西安天正药用辅料有限公司; 肝素钠、吐温 80、苯甲酸钠均购自国药集团化学试剂有限公司; 聚维酮 K30 (PVP_{K-30}) (批号 20180603), 购自湖州展望药业有限公司。阿苯达唑伊维菌素粉 (含量 10%, 规格 250 g, 批号 2019040101), 沈阳伟嘉生物技术有限公司; 阿苯达唑混悬液 (含量 10%, 规格 100 ml, 批号 2019101701), 佛山市正典生物技术有限公司。甲醇、乙腈, 色谱纯; 氢氧化钠、乙酸乙酯、冰醋酸、95% 乙醇, 分析纯; 均购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 试验仪器 LC - 1260 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; 分析天平 MS105DU/A, 梅特勒 - 托利多公司; PGC - 01D 型氮吹仪, 天津艾维欧科技发展有限公司; UV - 2501PC 紫外分光光度计, 日本

岛津公司; PHS-3C 型 pH 计, 上海仪电科学仪器股份有限公司; TGL-18C 高速台式离心机, 上海安亭科学仪器厂; XH-C 涡旋混合器, 常州迈科诺仪器有限公司; XHF-DY 高速分散器, 宁波新芝生物科技股份有限公司; Zetasizer Nano-ZS90 纳米粒度电位仪, 英国马尔文仪器有限公司; 高压匀质机 APV2000, 德国 APV 公司。

1.3 试验动物 清洁级 SD 大鼠 30 只, 雄性, 体重 200 ± 20 g, 由辽宁长生生物技术股份有限公司提供。试验前正常饲养 1 周, 自由饮水和采食; 并于试验前 1 d 检查确认试验动物处于良好的健康状态。

2 方法

2.1 阿苯达唑纳米混悬剂的处方筛选 根据《兽药质量标准》(2017 版) 记载, 阿苯达唑混悬液规格为 100 mL:10 g。故本研究以阿苯达唑为主药, 按照混悬剂制备要求, 通过单因素试验进行纳米混悬剂中助溶剂、稳定剂的筛选^[5]。通过粒径测定, 最终确定 L-苹果酸为助溶剂, 吐温 80 与 PVP_{K-30} 为稳定剂, 苯甲酸钠为防腐剂。

2.2 制备工艺 按照配方比例, 先将助溶剂苹果酸用少量蒸馏水溶解, 加热至 $80\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 将阿苯达唑原料加入其中, 保持加热温度使其完全溶解于助溶剂溶液中; 另称取稳定剂吐温 80 和 PVP_{K-30} 溶于适量蒸馏水中, 使用高速分散器在剪切条件下将溶解的阿苯达唑溶液缓慢加入稳定剂溶液中, 使阿苯达唑重新结晶析出, 通过剪切获得较小的粒径, 得到制剂初混液。将制剂初混液置于高压均质机中, 设定温度、压力及均质次数进行均质, 即获得纳米混悬液。向制得的纳米晶体混悬液中加入适量已溶解的防腐剂, 搅拌均匀并调节 pH, 最后加纯化水至全量, 混合均匀即得。

2.3 纳米混悬剂的质量评价

2.3.1 纳米混悬剂的质量检测 参照《兽药质量标准》(2017 版) 中“阿苯达唑混悬液”的质量标准进行检查。检测项包括制剂的外观、色泽、pH 值、沉降体积比及含量。重分散性检测项参照《药剂学》(第七版) 中混悬剂“重新分散性”检测方法进行检查。

2.3.2 纳米颗粒形态及粒径分布 将纳米混悬液进行扫描电镜检测, 观察药物形态特征。并测定纳米混悬液的粒径大小及分布。

2.3.3 制剂稳定性研究 参照《中华人民共和国兽药典》(2015 版) 中的“制剂稳定性试验指导原则”, 对该纳米混悬剂进行常温、加速考察试验, 定期 6 个月, 研究该制剂在高温、高湿等条件下的稳定性。

2.4 药物动力学试验

2.4.1 药物动力学试验设计 将大鼠随机分为三组, 一组给药阿苯达唑伊维菌素粉, 一组给药本研究制备的阿苯达唑纳米混悬液, 一组给药佛山正典的阿苯达唑混悬液, 给药前 12 h 禁食, 自由饮水, 给药后 6 h 恢复进食。根据阿苯达唑在猪上的临床使用剂量, 并参考相关文献^[6], 进行换算得出大鼠的使用剂量为 $45\text{ mg/kg}\cdot\text{bw}$, 进行灌胃给药; 三组药物给药前均用适量水稀释制成储备液备用, 对每只大鼠进行称重标记, 按照 $2\text{ mL}/0.2\text{ kg}$ 大鼠体重进行灌胃。并于给药前、给药后 0.5、1.5、3、4、5、6、7、8、12 和 24 h 从尾静脉取血约 0.5 mL 置于肝素抗凝的离心管中, $4000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离血浆, 保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 待测定。

2.4.2 大鼠血中阿苯达唑亚砷 (ABZSX) 的色谱条件 色谱柱: Ultimate[®] XB-C18, $3\text{ }\mu\text{m}$, $4.6 \times 250\text{ mm}$; 流动相 (甲醇:乙腈 = 1:1) 与水按照 70:30 (V/V) 的初始比例进行梯度洗脱, 在 0~34 min 水相比例由 70% → 30%; 在 34~40 min 其比例由 30% → 70%; 检测波长 295 nm; 流速 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温 $35 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[2]。

2.4.3 血浆样品处理 精确量取 200 μL 大鼠血浆, 置于 2 mL 离心管中, 依次加入 NaOH 溶液 50 μL (0.4 mol/L), 甲苯咪唑 (MBZ) 内标溶液 100 μL ($10\text{ }\mu\text{g/mL}$) 及 1.0 mL 乙酸乙酯, 涡旋振荡 3 min, 于 $12000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min; 吸取上清液置于另一离心管, 并于第一管中再加入 0.5 mL 乙酸乙酯, 重复前述操作进行涡旋振荡及离心, 合并两次上清液, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 氮气流吹干, 残留物用 200 μL 甲醇乙腈混合液 (V/V = 1:1) 溶解, $12000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上

清即为待测样品,进样量 50 μL ^[2,7]。

2.4.4 血浆标准曲线的建立 精密量取空白血浆 200 μL 9 份,分别置 2 mL 离心管中,留一支作为空白对照,其他分别加入等量的甲苯咪唑(MBZ)内标溶液,然后各加入不同量的阿苯达唑亚砷(ABZSX)标准工作液,得到药液浓度依次为 0.01、0.02、0.05、0.2、1、3.5、7、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准血浆样品。按照“血浆样品处理”方法处理,进行 HPLC 分析,记录色谱图。以测得的 ABZSX 峰面积与内标 MBZ 峰面积的比值为横坐标(x),ABZSX 浓度(y)为纵坐标,建立血浆中 ABZSX 标准曲线,拟合回归方程,求得相关系数(r)。

2.4.5 方法学验证 取空白血浆 200 μL ,分别加入经稀释的高、中、低三个浓度的 ABZSX 标准工作液,混合均匀,以制成含 ABZSX 浓度分别是 0.2、3.5、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆样品,按照“血浆样品处理”方法处理,进行 HPLC 检测,每个浓度一天内制备 5 个平行样品检测,考察日内变异系数;连续重复检测 5 d,测定日间变异系数。并计算方法的回收率、准确度及精密度。

2.4.6 大鼠血浆中药物浓度的测定 同一只鼠的血浆样品在同一分析批内完成,按照“血浆样品处

理”方法处理检测,将得到的 ABZSX 的峰面积代入标准曲线回归方程,计算各时间点血浆中 ABZSX 的浓度。

2.5 数据分析 利用 Excel 软件分析处理检测方法学数据,绘制血浆标准工作曲线及药-时曲线图;并利用药动力学分析软件 Winnonlin5.2 以非房室模型处理血浆浓度-时间数据,获得的药动力学参数以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示。

3 结果与分析

3.1 阿苯达唑纳米混悬剂的制备工艺 以纳米混悬液粒径为评价指标,根据配方筛选单因素试验结果,选择 $L_9(3^4)$ 表设计,进行正交试验,进一步优化匀质压力(A)、均质次数(B)、匀质温度(C)的工艺条件。正交试验各因素与水平、正交设计试验结果见表 1,表 2。

表 1 正交设计试验的因素与水平

Tab 1 Factors and levels of orthogonal design experiment

水平 Level	因素 Factors		
	A (MPa)	B (n)	C ($^{\circ}\text{C}$)
1	35 + 50	15	20
2	70 + 50	20	30
3	100 + 50	25	50

注:A 指匀质压力组合;B 指匀质次数;C 指匀质温度。

表 2 正交设计表

Tab 2 Orthogonal experiment table

组别 Group	因素 Factors			
	A(匀质压力组合)	B(匀质次数)	C(温度)	平均粒径 (nm)
1	A1	B1	C1	452.63 \pm 1.98
2	A1	B2	C2	428.36 \pm 1.65
3	A1	B3	C3	417.83 \pm 1.53
4	A2	B1	C2	386.60 \pm 1.59
5	A2	B2	C3	384.98 \pm 1.44
6	A2	B3	C1	375.64 \pm 1.47
7	A3	B1	C3	387.61 \pm 1.72
8	A3	B2	C1	381.45 \pm 1.67
9	A3	B3	C2	363.21 \pm 1.53
K1	1298.82	1226.84	1209.72	
K2	1147.22	1194.79	1178.17	
K3	1132.27	1156.68	1190.42	
R1	166.55	70.16	31.55	

纳米晶体粒径受各因素影响的主次关系为 $A > B > C$, 说明匀质压力对纳米晶体制备影响最大。根据正交试验结果, 优选的工艺参数为温度 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 100 MPa 和 50 MPa 下各循环 25 次。同时为保证制备工艺的可行性, 按照最佳工艺条件进行 3 次不同批量的重复试验, 所得结果平均粒径为 $(365.43 \pm 1.68)\text{ nm}$, 说明优选出的制备工艺稳定可行。

3.2 阿苯达唑纳米混悬液的质量评价

3.2.1 质量检测结果 该纳米混悬剂外观为类白色, 长时间静置, 性状无明显变化。pH 值在 $5.0 \sim 7.0$ 内, 含量为 99.6% , 沉降体积比为 0.99 , 符合规定。

室温下, 将该制剂置于 100 mL 具塞量筒中, 密塞放置, 沉降 7 d 后, 并以 $20\text{ 次}/\text{min}$ 的速度翻转量筒, 底部沉降物随即消失, 说明制剂重分散性较好。

3.2.2 形态观察与粒径分布结果 纳米混悬液在扫描电镜下药物形状大小均一, 且中位粒径为 358.1 nm 。具体见图 1、表 3。

3.2.3 稳定性考察结果 将纳米混悬剂在温度 $30 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $65 \pm 5\%$ 的条件下进行加速试验, 并分别于 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月考察样品的各检测项, 与常温放置样品比较均无明显差异。同时对放置 6 个月的样品进行粒径检测, 结果显示粒径有所增加, 但仍为纳米级, 具体结果见表 4、表 5。

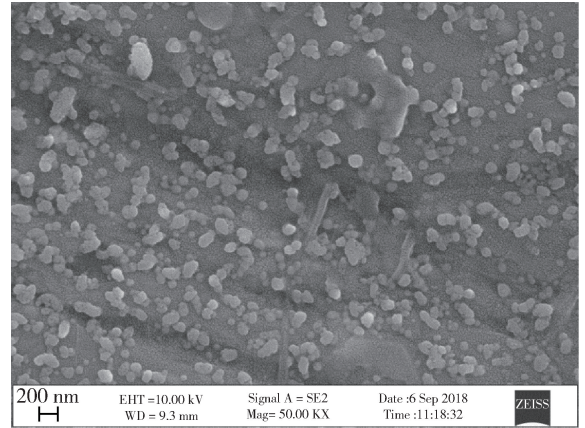


图 1 阿苯达唑纳米混悬液扫描电镜图片

Fig 1 SEM photo of albendazole Nanosuspension

表 3 阿苯达唑纳米混悬液的粒径分布

Tab 3 Particle size distribution of albendazole nanosuspension ($n = 3$)

粒径分布 Particle size distribution	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	D[4,3]
粒径(nm) Particle size	205.7 ± 1.24	358.1 ± 1.47	562.9 ± 1.58	373.3 ± 1.68

表 4 阿苯达唑纳米混悬液加速试验结果

Tab 4 Accelerated test results of albendazole nanosuspension

项目	0 月	1 月		2 月		3 月		6 月	
		常温	加速	常温	加速	常温	加速	常温	加速
阿苯达唑含量	99.6%	99.43%	99.28%	99.52%	99.06%	99.23%	98.95%	99.16%	98.65%
外观色泽	类白色	类白色	类白色	类白色	类白色	类白色	类白色	类白色	类白色
pH 值	6.76	6.72	6.69	6.73	6.65	6.70	6.66	6.68	6.58
沉降体积比	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.98
重分散性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好

表 5 阿苯达唑纳米混悬液的物理稳定性

Tab 5 Physical stability of albendazole nanosuspension ($n = 3$)

粒径分布/nm	初始	室温 6 个月	加速 6 个月
Dv(10)	205.7 ± 1.24	214.47 ± 1.54	226.48 ± 1.42
Dv(50)	358.1 ± 1.47	372.36 ± 1.43	394.44 ± 1.64
Dv(90)	562.9 ± 1.58	583.60 ± 1.68	594.12 ± 1.85
D[4,3]	373.3 ± 1.68	386.06 ± 1.49	397.63 ± 1.62

3.3 阿苯达唑纳米混悬液在大鼠体内的药动力学特征

3.3.1 方法专属性 阿苯达唑亚砷 ABZSX 在本试验所建立的色谱条件下, 保留时间为 9.7 min , 基线平稳, 药物峰形良好, 均能与杂质峰良好分离, 检测效率高。内标甲苯咪唑的保留时间为 22 min , 阿

苯达唑保留时间为 28 min。空白血浆色谱图如图 2, 空白血浆添加 ABZSX (2ug/mL)、内标 MBZ (10 μg/mL)、阿苯达唑 ABZ (3 μg/mL) 的色谱图如图 3, 样品血浆色谱图如图 4。

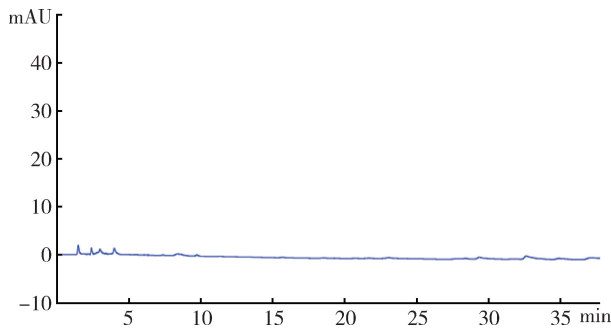


图 2 空白血浆色谱图

Fig 2 Chromatogram of blank plasma

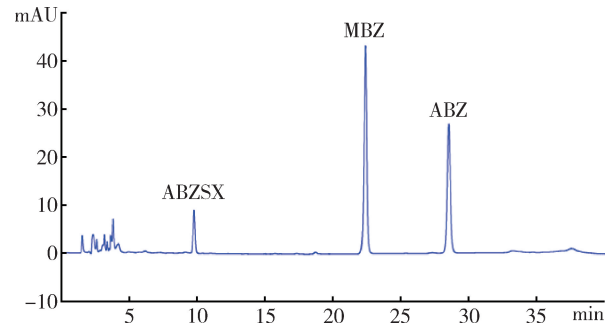


图 3 空白血浆中添加 ABZSX、MBZ、ABZ 色谱图

Fig 3 Chromatogram of plasma with ABZSX、MBZ、ABZ

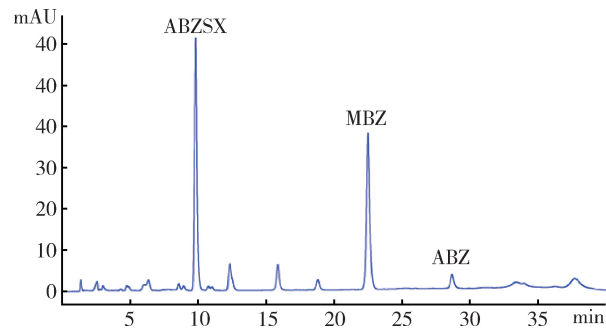


图 4 给药后血浆中 ABZSX、MBZ、ABZ 色谱图

Fig 4 Chromatogram of ABZSX、MBZ、ABZ in plasma after administration

3.3.2 血浆标准工作曲线 阿苯达唑亚砷 (ABZSX) 在 0.02 ~ 10 μg/mL 浓度范围内, 血浆药物浓度与 ABZSX 峰面积与内标峰面积二者比值呈良好的线性关系, 回归方程为 $y = 0.2501x + 0.0147$, 相关系

数 r 为 0.9992。

3.3.3 方法学验证结果 阿苯达唑亚砷 (ABZSX) 在 0.02 ~ 10 μg/mL 浓度范围内, 该分析方法的回收率为 83.39% ~ 95.41%; 日内变异系数均在 6.29% 以内, 日间变异系数均在 6.19% 以内, 精密度良好; 检测限 (LOD)、定量限 (LOQ) 分别为 0.01、0.02 μg/mL。

3.3.4 药物动力学数据 大鼠口服三种制剂的各时间点平均血药浓度见表 6, 平均血药浓度 - 时间曲线见图 5。采用非房室模型分析方法估算三种制剂的药物学参数及相对生物利用度, 具体药物动力学参数见表 7。

研制的阿苯达唑纳米混悬液与阿苯达唑伊维菌素粉、佛山正典阿苯达唑混悬液的血药峰浓度 C_{max} 分别为 5.895、2.804、2.053 μg/mL, 药物达峰时间 T_{max} 分别为 4.0、4.667 和 4.40 h, 表明研制的阿苯达唑纳米混悬液药物峰浓度显著高于阿苯达唑伊维菌素粉及佛山正典阿苯达唑混悬液, 吸收速率明显高于其他两种制剂; 且其对阿苯达唑伊维菌素粉、佛山正典阿苯达唑混悬液的相对生物利用度分别为 214.0% 和 299.74%, 表明研制的阿苯达唑纳米混悬液能显著提高阿苯达唑的生物利用度。

表 6 大鼠口服阿苯达唑伊维菌素粉及 2 种混悬液 (45 mg/kg. bw) 后各时间点代谢产物 ABZSX 的血药浓度 (n = 10)

Tab 6 Plasma concentration of metabolite ABZSX vs time of rats after oral administration of Albendazole Ivermectin Powder and 2 suspensions (45 mg/kg. bw) (n = 10)

时间/h	平均血药浓度 (± S. D) / (μg. mL ⁻¹)		
	阿苯达唑伊维菌素粉	佛山正典阿苯达唑混悬液	本研究阿苯达唑纳米混悬液
0.5	0.653 ± 0.142	0.416 ± 0.084	1.048 ± 0.252
1.5	1.48 ± 0.347	1.288 ± 0.333	2.352 ± 0.495
3	2.345 ± 0.435	1.842 ± 0.459	5.243 ± 0.826
4	2.65 ± 0.605	1.734 ± 0.441	5.764 ± 0.473
5	2.612 ± 0.669	1.646 ± 0.269	5.674 ± 0.454
6	2.479 ± 0.609	1.497 ± 0.299	5.275 ± 0.493
7	2.10 ± 0.486	1.143 ± 0.321	4.86 ± 0.658
8	1.859 ± 0.614	0.918 ± 0.322	4.142 ± 0.59
12	0.755 ± 0.446	0.59 ± 0.466	1.711 ± 0.367
24	0.049 ± 0.022	0.096 ± 0.067	0.04 ± 0.006

表 7 大鼠口服阿苯达唑伊维菌素粉及 2 种混悬液 (45 mg/kg. bw) 后 ABZSX 的主要药动学参数 (n = 10)
Tab 7 Main pharmacokinetic parameters of ABZSX after oral administration of Albendazole Ivermectin Powder and 2 suspensions (45 mg/kg. bw) in rats

药动学参数	单位	平均值(±S. D)		
		阿苯达唑伊维菌素粉	佛山正典阿苯达唑混悬液	本研究阿苯达唑纳米混悬液
t _{1/2}	h	3.711 ± 0.495	3.126 ± 0.524	3.25 ± 0.057
T _{max}	h	4.667 ± 1.211	4.40 ± 1.517	4.0 ± 0.756
C _{max}	ug/mL	2.804 ± 0.669	2.053 ± 0.351	5.895 ± 0.444
AUC _{0-t}	h * ug/mL	26.098 ± 6.12	18.254 ± 5.705	56.207 ± 5.337
AUC _{0-∞}	h * ug/mL	26.333 ± 6.142	18.801 ± 5.682	56.354 ± 5.358
V _{Z_F}	mL/kg	8249.8 ± 3119.93	13503.61 ± 3172.33	2736.572 ± 239.059
Cl _F	mL/h/kg	1796.9 ± 457.73	2572.35 ± 745.046	804.431 ± 70.772
MRT	h	6.888 ± 0.881	6.895 ± 1.843	7.001 ± 0.326

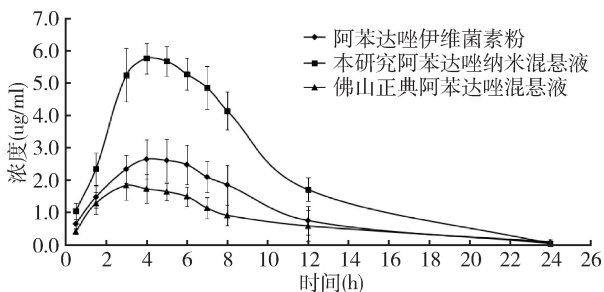


图 5 大鼠口服阿苯达唑伊维菌素粉及 2 种混悬液 (45 mg/kg. bw) 后 ABZSX 的血药浓度-时间曲线

Fig 5 Blood concentration - time curve of ABZSX in rats after oral administration of Albendazole Ivermectin Powder and 2 suspensions (45 mg/kg. bw)

4 讨论与结论

纳米晶体是提高难溶性药物溶解度的有效策略之一^[8],本研究纳米混悬剂制备工艺主要是将“Bottom-up”技术中的沉淀技术与“Top-down”技术中的高压均质技术联合起来使用,即反溶剂法-高压均质法^[9]。沉淀过程当中药物在析出时会产生结晶态颗粒的纳米晶体,或者产生无定型态的纳米晶体,在此两种形态的纳米晶体基础上,再次进行高压均质会较容易获得分散指数及粒径更小的纳米晶体。同时在药物沉淀过程中通过高速分散器剪切,使析出的纳米晶体通过初步剪切获得较小粒径,得到初混液,在将初混液进行高压均质,避免需要更多的均质化循环和更大的循环压力使粒径降低,可节约时间减低机器磨损。

纳米混悬剂在配方上,改变了传统沉淀法是将药物溶解于有机溶剂中,稳定剂溶解至反溶剂(通常是水)中进行结晶析出的方法。传统沉淀法的缺点是需要将药物溶解在有机溶剂中,得到的纳米混悬液会残留有机溶剂,物理稳定性较差,易产生沉降聚集使药物负载量低^[10]。本研究未采用有机溶剂,而是将药物溶解在助溶剂苹果酸溶液中,在保证药物性质稳定的加热条件下,进行溶解后,加入稳定剂水溶液中进行结晶析出。该制剂中辅料苹果酸可用于药物制剂,有利于药物在体内吸收、扩散,对机体有益。

本研究纳米混悬剂的质量评价及制剂稳定性研究表明,其符合《中国兽药典》2015 版中对混悬液的质量要求,并在规定条件下进行加速试验 6 个月,经检测均符合质量要求,说明本研究阿苯达唑纳米混悬液具有很高的物理稳定性。

阿苯达唑口服后,被代谢为阿苯达唑亚砷 ABZSX、阿苯达唑砷 ABZSN 及 ABZSO₂-NH₂,其中最主要代谢产物为 ABZSX,它也是抗棘球蚴病的活性成分^[11]。大鼠体内的药物代谢动力学和相对生物利用度实验结果表明,口服本研究的阿苯达唑纳米混悬液与阿苯达唑伊维菌素粉、佛山正典阿苯达唑混悬液相比,体内的主要药动学参数 T_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}、V_{Z_F}、Cl_F、t_{1/2}均有显著差异;本制剂的生物利用度显著高于粉剂(相对生物利用度 F 为 214.0%)、佛山正典产品(相对生物利用度 F 为 299.74%)。阿苯达唑属于浓度依赖性药物,药物

浓度的提高将显著提高其临床治疗效果。

本研究中,大鼠单剂量(45 mg/kg. bw)口服阿苯达唑纳米混悬液后,纳米混悬剂组 T_{max} 为 4.0 h, C_{max} 为 5.895 $\mu\text{g}/\text{mL}$;粉剂组 T_{max} 为 4.667 h, C_{max} 为 2.804 $\mu\text{g}/\text{mL}$;纳米混悬剂相对粉剂组生物利用度为 214.0%。与任洁如等^[12]研究的大鼠单剂量(63 mg/kg. bw)口服阿苯达唑纳米微粉的结果基本趋势一致,即纳米微粉组 T_{max} 为 3.15 h, C_{max} 为 6.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$;原料药组 T_{max} 为 3.42 h, C_{max} 为 3.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$;纳米微粉相对原料药的生物利用度为 157.0%;说明阿苯达唑纳米制剂可提高药物在体内的吸收速度和吸收量,以提高药物生物利用度,增强药物疗效。

综上,将阿苯达唑采用反溶剂法-高压匀质法制备的纳米混悬液,可获得更小的药物粒径,与阿苯达唑伊维菌素粉、佛山正典阿苯达唑混悬液相比,药物制剂粒径的减小使其更易迅速均匀的分散于胃肠液中,在胃肠道内吸收迅速且吸收量增加,提高药物生物利用度,增强驱虫效果。本研究将对阿苯达唑的新剂型研发和临床使用提供重要参考。

参考文献:

[1] 张学农,唐丽华,张强.阿苯达唑抗包虫作用及药物新制剂研究进展[J].中华临床医药杂志,2004,5(12):43-45.
Zhang X N, Tang L H, Zhang Q. Anti-hydatid effect of albendazole and research progress of new drug preparations[J]. Journal of Chinese Clinical Medicine, 2004, 5(12): 43-45.

[2] 黄毅,闫明,康爱荣,等.阿苯达唑固体分散体外溶出和大鼠体内药动学研究[J].中国新药杂志,2009,18(23):2259-2263.
Huang Y, Yan M, Kang A R, et al. Dissolution behavior in vitro and pharmacokinetic profile of albendazole solid dispersion in rats[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(23): 2259-2263.

[3] 谢元彪,许俊男,陈颖琳,等.纳米晶体技术在难溶性药物中的应用进展与思考[J].世界科学技术-中医药现代化专题讨论二:中药药剂学现代研究策略与应用进展,2016,18(10):1788-1793.
Xie Y B, Xu J N, Chen Y C, et al. Application progress and thinking of nanocrystal technology in poorly soluble drugs[J]. World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica Panel Discussion 2: Modern Research Strategies and Application Progress of Traditional Chi-

nese Medicine Pharmaceutics, 2016, 18(10):1788-1793.

- [4] 王晓青,顾宗林,袁明月,等.阿苯达唑-壳聚糖纳米粒的制备及体内外评价[J].中国新药杂志,2013,22(7):755-761.
Wang X Q, Gu Z L, Yuan M Y, et al. Preparation of albendazole-chitosan nanoparticles and its characteristics in vivo and in vitro[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2013, 22(7): 755-761.
- [5] 崔福德.药剂学:7版[M].北京人民卫生出版社,2011,152-157.
Cui F D. Pharmacy: 7th edition [M]. Beijing People's Medical Publishing House, 2011, 152-157.
- [6] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理实验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.
Huang J H, Huang X H, Chen Z Y, et al. Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [7] 魏丽红,张永军,陈卫军,等.阿苯达唑自微乳化释药系统大鼠体内药代动力学的研究[J].农垦医学,2011,33(2):125-129.
Wei L H, Zhang Y J, Chen W J, et al. Pharmacokinetics of self-microemulsifying drug delivery system albendazole in rat[J]. Journal of Nongken Medicine, 2011, 33(2): 125-129.
- [8] Gao L, Liu G Y, Ma J L, et al. Drug nanocrystals: In vivo performances[J]. Journal of Controlled Release, 2012, 160(3): 418-430.
- [9] 和素娜,杨晖,杜景霞,等.纳米混悬药物传递系统研究进展[J].现代生物医学进展,2014,30:5991-5994.
He S N, Yang H, Du J X, et al. Recent Progress in Nanosuspension Drug Delivery System[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 30:5991-5994.
- [10] Beck C, Sievens-Figueroa L, Gartner K, et al. Effects of stabilizers on particle redispersion and dissolution from polymer strip films containing liquid antisolvent precipitated griseofulvin particles[J]. Powder Technology, 2013, 236: 37-51.
- [11] Wu Z M, Medlicott N J, Razzak M, et al. Development and optimization of a rapid HPLC method for analysis of ricobendazole and albendazole sulfone in sheep plasma[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2005, 39(1-2): 225-232.
- [12] 任洁如.阿苯达唑纳米微粉的冻干工艺、生物利用度及毒性初步研究[D].新疆:新疆医科大学,2014.
Ren J R. Studies on the freeze-drying technology, bioavailability and preliminary toxicity of albendazole nano powder[D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2014.