

· 综述 ·

青蒿素类抗疟制剂研究概述

沈硕, 刘淑芝, 杜茂波

中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: 青蒿素是我国于 20 世纪 70 年代发现的抗疟活性成分。为满足不同的用药需要, 研究人员近年来对其化学结构进行了改造, 获得了系列青蒿素类衍生物, 并根据药物的理化性质和实际临床需求, 研制出了多种青蒿素类抗疟制剂, 其中常用的制剂有片剂、栓剂和注射剂等。随着制剂技术不断发展, 技术人员针对青蒿素类的纳米注射剂、经皮制剂和黏膜给药制剂等新剂型进行了大量研究。本文根据不同的给药途径, 对近年来青蒿素类抗疟制剂的研究情况进行系统的整理和论述。

关键词: 青蒿素; 疟疾; 抗疟制剂; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2015.10.039

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2015)10-0125-04

Research Progress of Artemisinin-based Antimalarial Agents SHEN Shuo, LIU Shu-zhi, DU Mao-bo
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Artemisinin is the antimalarial active ingredient, which is discovered by Chinese scientists in 1970s. The chemical structure of artemisinin is modified or altered to obtain a series of analogues to satisfy the medication requirements. According to the physicochemical properties of medicines and actual clinical necessities, the preparations of artemisinins are developed and the common preparations include tablet, suppository, injection, etc.. With the developing of technology, researchers have conducted a large number of studies on the artemisinins nanoparticles injection, transdermal drug delivery systems, mucosal drug delivery systems and etc. This article systematically collected and discussed the recent studies on the antimalarial preparations of artemisinins in line with different administration routes.

Key words: artemisinin; malaria; antimalarial agent; review

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥地上部分, 其味苦微辛、性寒, 归肝、胆经, 主要用于治疗疟疾寒热、暑邪发热、阴虚发热等^[1]。关于青蒿的现存记载, 最早见于公元前 168 年的《五十二病方》^[2], 但此记载并非用于治疗疟疾, 而是用于治疗痔疮。青蒿用于治疗疟疾始见于东晋葛洪所著《肘后备急方》“青蒿一握, 以水二升渍, 绞取汁, 尽服之”。在传统制剂方面, 古医书记载了许多含有青蒿的抗疟方剂, 如《太平圣惠方》“青蒿散”、《圣济总录》“青蒿汤”、《丹溪心法》“截疟青蒿丸”等。青蒿在抗疟疾治疗中被广泛使用, 体现了青蒿在我国抗疟史中

的重要性。

我国药学工作者根据古人经验, 结合现代药学研究手段, 于 20 世纪 70 年代从青蒿中分离得到了抗疟活性成分“青蒿素”, 此后又对青蒿素的化学结构进行了改造, 获得青蒿琥酯、蒿乙醚和蒿甲醚等青蒿素类抗疟药物^[3]。这类药物可高效杀灭红细胞内期的疟原虫, 且耐药性低、不良反应小^[4-6], 长期作为治疗恶性疟疾及重症疟疾的首选药。但由于青蒿素及其部分衍生物的水溶性不佳、体内代谢速度快、生物利用度较低^[7], 因此, 临床为了维持稳定有效的血药浓度、控制复燃现象的发生, 需连续多次给药。为此, 近年来研究人员针对青蒿素及其衍生物的理化特点和药代动力学特征, 进行了多种青蒿素类新型制剂的探索研究, 其中包括青蒿素类纳米注射剂、经皮给药制剂和黏膜给药制剂等。新制剂的开发将提高青蒿素类抗疟药物的

基金项目: 中国博士后科学基金(2013M541159); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ0608)

通讯作者: 刘淑芝, E-mail: liushuzhi2004@sina.com

抗疟效果、抑制复燃现象的发生、延长此类药物的使用寿命。笔者现按不同给药途径,对近年来青蒿素类抗疟制剂的研究情况进行系统整理,为今后相关研究提供参考。

1 经肠道给药制剂

1.1 口服抗疟制剂

目前,青蒿素类口服制剂主要有片剂及胶囊剂等。由于片剂生产成本低、制备方便,在青蒿素类药物的研究和抗疟治疗中被广泛应用。20世纪70年代,药学工作者对青蒿素类片剂(青蒿素片、青蒿粗制片、青蒿浸润片等)进行了药效评价,发现青蒿素片可以高效、快速杀灭疟原虫,有效控制症状^[8-10]。

随着青蒿素类药物的应用,耐药性现象也逐渐显现。1990年,世界卫生组织(WHO)建议在治疗疟疾的过程中采用青蒿素与其他抗疟药物配伍^[11]。因此,青蒿素类药物与其他抗疟药配伍组成的复方抗疟药物成为世界抗疟药研究与开发的热点。目前已上市青蒿素类复方抗疟口服制剂主要包括蒿甲醚/本芴醇复方片剂、青蒿琥酯/盐酸阿莫地喹片、双氢青蒿素/磷酸哌喹片等。

1.2 新型口服制剂的探索研究

为应对青蒿素及其部分衍生物水溶性不佳和药物体内代谢速度快的问题,研究人员正积极进行新型口服制剂的探索研究。由丙烯酸树脂作为载体,将其与青蒿素制备成青蒿素缓释固体分散物,可增加难溶性药物的溶出速率、延长药物的释放时间,从而同时实现提高生物利用度和药物缓释的目标^[7]。Anna Giulia Balducci等^[12]采用喷雾干燥法,将青蒿素制备成青蒿素/ β -环糊精微粒,经处理后的药物水溶性增加;在溶出实验中,青蒿素可在10 min内溶出70%,药物生物利用度也有较大提高。另外,近些年抗疟多层片的研究也比较热门。有学者将双氢青蒿素制备成双层片,即在药物缓释层上增加一层速释层,可同时达到起效快、长时间维持抗疟效果的目的^[13]。

1.3 口服纳米制剂

微乳与脂质体技术可增强药物在溶液中的稳定性,提高药物的透膜性能;还可增加难溶性药物的溶解度,并提高药物的生物利用度。有学者将青蒿素、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二油酰基卵磷脂及胆固醇等制备成青蒿素脂质体,并进行了口服青蒿素脂质体与口服青蒿素水混悬液的药代动力学对比研究;结果显示,口服脂质体组的药物 C_{max} 得到提高、 T_{max} 有所缩短,相对生物利用度由口服混悬液组的31.83%提高到脂质体组的97.91%^[14]。在抗疟微乳领域,有研究人员将

青蒿素与相应的油相、表面活性剂制备成自乳化制剂,并通过体内实验进行评价。结果体外研究显示,青蒿素自微乳在人工胃液中的溶出度明显高于原料药;体内药代动力学研究显示,青蒿素自乳化制剂的 C_{max} 得到大幅提高,自乳化制剂达峰时的AUC值是原料药组的3倍以上^[15]。

2 非肠道给药制剂

2.1 经皮给药制剂

药物经皮给药可避免肝脏及胃肠道首过效应,减少药物的胃肠道不良反应,具有药物缓释输送、给药次数少、患者顺应性好等优点^[16]。因此,结合青蒿素及其衍生物的理化性质和体内药代动力学特征,将此类药物制备成经皮制剂,有助于稳定血药浓度和减少给药次数。

2.1.1 青蒿素类药物压敏胶贴片 压敏胶是一种对压力敏感的胶黏剂,与脂溶性强的药物具有很好相容性,载药量大,制剂稳定;另外,压敏胶还具有良好的皮肤粘附性和生物相容性。因此,压敏胶是一种理想的经皮制剂药物载体。目前,常用的压敏胶的种类主要有聚丙烯酸压敏胶、硅酮压敏胶、聚异丁烯压敏胶和热熔压敏胶SIS等^[17]。

结合青蒿素类药物的自身特点和压敏胶基质的优势,近些年对青蒿素类压敏胶贴片的研究较为热门。杨氏等^[18]选择蒿甲醚作为模型药、聚丙烯酸酯压敏胶为基质材料、丙二醇和月桂氮卓酮为复合促渗剂,制备出蒿甲醚抗疟贴片。药效学实验中,该贴片表现出优异的抗疟效果,每次给药剂量在75 mg/kg时,贴片组给药次数仅为灌胃给药次数的1/4即可产生相似与口服组的抗疟效果,且贴片组的复燃率低。侯氏等^[19]将青蒿琥酯、十四烷酸异丙酯、异丙醇、羟丙基甲基纤维素等制备成青蒿琥酯贴片,并对其进行了体外释放行为的研究。结果显示,该贴片随着时间增加,释放速度加快;但一定时间后,体外释放速度趋于恒定。青蒿琥酯贴片的这一特性,有利于稳定血药浓度、增强药物的抗疟效果。

2.1.2 青蒿素类药物软膏剂 软膏剂是药物与基质均匀混合制成具有一定黏性和稠度的半固体外用制剂^[20]。经皮软膏剂易于涂抹,使膏体与皮肤可紧密接触、药物与皮肤的输药通道能快速连接,这些都有利于药物的透皮吸收。

杜氏等^[21]将双氢青蒿素与适宜的软膏基质制备成油性软膏、水性软膏和乳膏剂,这些软膏剂稠度适中、细腻、无刺激性;并在一定促渗剂配合下,各软膏剂中的双氢青蒿素均可以较快透过皮肤。吴氏^[20]

将青蒿素与硬脂酸、液体石蜡和白凡士林等辅料制备成青蒿素油性软膏剂,体外透皮实验显示该软膏剂的 24 h 累计透过量为 $16.64 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,表明青蒿素软膏剂的药物透皮性能良好。

2.2 栓剂

肛门栓剂可使药物经直肠静脉和肛门静脉被人体吸收,从而绕过肝脏进入大循环,起到全身治疗作用^[6]。此类制剂起效快,将青蒿素类药物制成栓剂,可避免药物在肝脏的破坏,提高其抗疟效果。

在青蒿素的早期研究中,广大药学工作者对青蒿素栓剂做了大量的研究工作。其中,李氏等^[6]于 20 世纪 80 年代早期对青蒿素栓剂进行了临床研究,其采用栓剂总量 2800 mg、3 d 疗程的方式治疗恶性疟疾,取得良好抗疟效果;治疗过程中药物均可快速控制症状,患者退热时间为 20.7 h 左右,转阴时间为 53.2 h 左右。

近些年,研究人员对新型抗疟栓剂进行了探索。Dalapathi Gugulothu 等^[22]采用二乙二醇单乙基醚、半合成甘油酯、硬脂酸聚乙二醇甘油酯、 β -蒿甲醚及微乳辅料,制备成 β -蒿甲醚微乳栓剂并进行了体内外评价。结果显示,新型微乳栓剂具有与普通聚乙二醇栓剂相似的理化特征,但新型栓剂可以保持更为持久的抗疟效果。

2.3 注射剂

青蒿素类抗疟注射剂是用来抢救脑型疟及危重疟疾的一种有效药物。由于青蒿素水溶性较差,20 世纪七八十年代常采用的青蒿素类注射剂主要是青蒿素水混悬液或油混悬液,并选择肌肉注射的方式进行抗疟研究。随着青蒿素衍生物研究的不断深入,涌现出多种抗疟效果和理化性质更好的青蒿素类药物。其中,青蒿琥酯为水溶性青蒿素类衍生物,可开发成静脉注射剂^[23];蒿甲醚具有数倍于青蒿素的抗疟效果,但水溶性不佳,可将其制成肌肉注射剂^[24-25]。新型衍生物的研制为青蒿素类注射剂的开发提供了新的动力。随着制剂技术的发展,药学工作者对各类注射用青蒿素类抗疟纳米制剂进行了深入研究。

2.3.1 青蒿琥酯注射剂 青蒿琥酯是水溶性最好的青蒿素衍生物,其钠盐常被制成静脉注射液。青蒿琥酯的发明,为青蒿素类药物静脉注射剂的开发提供了新的方向。1985 - 1986 年,郭氏等^[23]对青蒿琥酯注射液进行了临床研究,采用青蒿琥酯总量 240 mg 静脉注射治疗 173 例恶性疟,取得良好的抗疟效果,平均退热时间为 16.1 h 左右,平均转阴时间为 56.4 h 左右,且治疗后受试者各生理指标均正常。在新型青蒿琥酯注

射剂研究方面,胡氏等^[26]利用伪三元相图法优化青蒿琥酯微乳的辅料用量,制备出乳滴平均粒径在 53 nm 左右、质量稳定(150 d 常温放置,不分层,药物无析出)、安全可靠的青蒿琥酯微乳注射液。

2.3.2 蒿甲醚注射剂 在物理性质方面,蒿甲醚与青蒿素相比水溶性更低,故常将其制备成油针、水混悬剂或油混悬剂,采用肌肉注射的方式进行抗疟研究和治疗。为了将蒿甲醚改造成静脉注射剂,研究人员利用蒿甲醚的高脂溶性,将其制成 O/W 型静脉注射乳剂,在保证制剂安全性和稳定性的前提下,取得了良好的抗疟效果。近年来,有关蒿甲醚纳米脂质体静脉注射液^[24]、纳米乳静脉注射液、靶向注射液^[25]和缓释制剂的研究也在不断深入并取得一定成果。

2.4 鼻腔给药制剂

鼻腔给药与其他非肠道给药制剂相同,可避免药物肝脏首过效应及药物对肝脏的损伤;另外,在抗疟应用中鼻腔给药优势在于药物的脑靶向,对于治疗凶险的脑型疟具有独特优势^[27]。

Elka Touitou 等^[28]将雄性 ICR 小鼠接种伯氏疟原虫 ANKA,并按照鼻腔给药组(双氢青蒿素 $2 \times 5 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$)、腹腔给药组(双氢青蒿素 $2 \times 5 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$)等分别进行处理,其中鼻腔给药制剂为双氢青蒿素脂质体。结果鼻腔给药双氢青蒿素具有与腹腔注射相同的抗疟效果。Kunal Jain 等^[27]进行了蒿甲醚脂质体鼻制剂的构建及药物脑靶向的评价工作。选用 Wistar 大鼠进行蒿甲醚脂质体、蒿甲醚溶液鼻腔给药制剂和蒿甲醚溶液注射剂的靶向性评价,其中蒿甲醚脂质体鼻制剂的脑靶向效率为 278.16,与药物溶液相比显示出较强的脑靶向性。

3 其他类型制剂

根据文献报道,目前关于青蒿素类抗疟和抗寄生虫制剂的研究,还包括青蒿素类舌下制剂、青蒿素类皮肤埋埋制剂、青蒿素类抗疟滴丸和青蒿素类抗疟充液胶囊等^[29-32],新型抗疟制剂的开发将有效提高青蒿素类药物的抗疟效果。

4 展望

青蒿素为我国发现的高效抗疟活性成分,挽救了数百万疟疾患者的生命,为国际社会抗疟工作作出了巨大贡献。在新型青蒿素类制剂的探索研究方面,通过结合脂质体技术、固体分散技术和包合技术等制剂方法而制备出的青蒿素类抗疟制剂,将会改善药物自身的物理性质、合理改变药物体内代谢特征,从而达到提高药物的生物利用度、延长药物作用时间、提高药物抗疟效果的目的。另外,由于青蒿素类药物在抗

疟工作中的长期应用,疟原虫耐药性现象逐渐显现,为延长青蒿素类药物在抗疟中的使用寿命,今后有必要进行新型复方抗疟药物制剂的开发。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:184.
- [2] 尚志钧.《五十二病方》药物“蒿、青蒿、白蒿”考释[J]. 中药材,1988,11(6):42.
- [3] 黄小燕. 青蒿素类抗疟药研究进展[J]. 赣南医学院学报,2009,29(6):983-984.
- [4] 青蒿研究协作组. 抗疟新药青蒿素的研究[J]. 药学通报,1979,14(2):49-52.
- [5] 中医研究院中药研究所药理研究室. 青蒿的药理研究[J]. 新医学杂志,1979(1):23-33.
- [6] 李国桥,郭兴伯,简华香,等. 青蒿素栓剂治疗恶性疟疾100例疗效观察[J]. 中医杂志,1984,25(5):26-28.
- [7] 李国栋,周全,赵长文,等. 青蒿素缓释固体分散物的制备及体外溶出研究[J]. 解放军药科学,2000,16(1):15-17.
- [8] 河南省中草药抗疟研究协作组. 青蒿浸膏片治疗间日疟现症病人效果观察[J]. 河南预防医学杂志,1977(1):14-18.
- [9] 罗忠友. 青蒿浸膏片及配方治疗209例间日疟临床报告[J]. 成都医学院学报,1978(1):26-28.
- [10] 广州中医学院疟疾防治研究小组. 青蒿素治疗凶险型恶性疟48例临床报告[J]. 新医学杂志,1979(1):17-19.
- [11] 张楠. 对青蒿素类药物耐药性的探析[J]. 中国药物评价,2012,29(4):300-304.
- [12] Anna Giulia Balducci, Enrico Magosso, Gaia Colombo, et al. Agglomerated oral dosage forms of artemisinin/ β -cyclodextrin spray-dried primary microparticles showing increased dissolution rate and bioavailability[J]. AAPS Pharm Sci Tech,2013,14(3):911-918.
- [13] 刘建平,闫洁莲. 二氢青蒿素的双层片及其制备方法:中国,101836967[P]. 2010-09-22.
- [14] Bayomi MA, Al-Angary AA, Al-Meshal MA, et al. In vivo evaluation of artemether liposomes[J]. International Journal of Pharmaceutics,1998,175(1):1-7.
- [15] 殷玉娟,吕小满,李国栋. 青蒿素自乳化制剂的制备及其在家兔体内的药动学研究[J]. 第二军医大学学报,2008,29(7):822-825.
- [16] 华晓东,仁变文. 经皮给药系统的研究进展[J]. 现代药物与临床,2009,24(5):282-285.
- [17] 杨华生. 蒿甲醚透皮给药系统的研制与评价[D]. 长沙:湖南中医药大学,2008.
- [18] 杨华生,王乃婕,梁秉文,等. 蒿甲醚贴剂的研制及小鼠体内药效学研究[J]. 中国药理学杂志,2008,43(24):1878-1881.
- [19] 侯海霞,周莉玲,李锐. 青蒿琥酯贴片的释放行为研究[J]. 中成药,2001,23(8):547-550.
- [20] 吴雪松. 青蒿素软膏的制剂与质量研究[D]. 扬州:扬州大学,2013.
- [21] 杜丰,李荣生,王乃婕,等. 双氢青蒿素软膏处方筛选及体外渗透性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(9):49-50.
- [22] Dalapathi Gugulothu, Sulabha Pathak, Shital Suryavanshi, et al. Self-microemulsifying suppository formulation of β -Artemether[J]. AAPS Pharm Sci Tech,2010,11(3):1179-1184.
- [23] 郭兴伯,符林春,刘广平,等. 青蒿琥酯静脉注射治疗恶性疟173例[J]. 广州中医学院学报,1988,5(1):9-11.
- [24] Chimanuka B, Gabriels M, Detaevernier MR, et al. Preparation of β -artemether liposomes, their HPLC-UV evaluation and relevance for clearing recrudescence parasitaemia in plasmodium chabaudi malaria-infected mice[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2002,28(1):13-22.
- [25] 陈瑞珠,汪国玮,马晋隆,等. 蒿甲醚靶向性静脉乳剂的研究[J]. 上海医药,1997(1):28-30.
- [26] 胡宏伟,刘根新,王婧,等. 青蒿琥酯纳米乳注射液的研制与质量安全性评价[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(20):1780-1782.
- [27] Kunal Jain, Sumeet Sood, Kuppusamy Gowthamarajan. Optimization of artemether-loaded NLC for intranasal delivery using central composite design[J/OL]. Drug Delivery. [2014-2-10]. <http://informahealthcare.com/doi/pdfplus/10.3109/10717544.2014.885999>.
- [28] Elka Tuitou, Judith H Waknine, Biana Godin, et al. Treatment of malaria in a mouse model by intranasal drug administration[J]. International Journal for Parasitology,2006,36(14):1493-1498.
- [29] 卡尔文·约翰·罗斯. 含二氢青蒿素的舌下喷雾制剂:中国,102395362[P]. 2012-03-28.
- [30] 石孟芝,胡代炎,任茂元,等. 青蒿琥酯皮下埋植剂预防小鼠日本血吸虫病初步观察[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2004,16(5):380-381.
- [31] 孔伶俐,魏吉城. 一种治疗疟疾的双氢青蒿素滴丸剂的制备方法:中国,101310709[P]. 2008-11-26.
- [32] 孔伶俐,魏吉城. 一种治疗疟疾的青蒿琥酯充液胶囊的制备方法:中国,101310709[P]. 2008-11-10.

(收稿日期:2014-11-13)

(修回日期:2014-12-23;编辑:梅智胜)