

抗结核药盐酸莫西沙星缓控释制剂研究进展

张 珺^{1,2}, 阎雪莹¹, 李艳红^{1,2}, 杨小凤², 王向涛^{2*}

1. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 北京协和医学院药用植物研究所 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室, 北京 100193

摘要: 莫西沙星 (moxifloxacin) 作为第四代喹诺酮类超广谱抗菌药, 其最低抑菌浓度低、抗耐药特性较强, 在抗结核药物中具优势和潜力。耐药结核菌群不断出现、一线药物临床疗效下降、患者顺应性差等使结核病临床治愈率低。为此, 开发适合肺部介入给药的莫西沙星缓释制剂, 以减少给药次数、增加患者顺应性, 具有理论意义与临床价值。综述近年来出现的脂质体、微球、纳米粒子等莫西沙星缓控释制剂的国内外研究进展, 为新药研发提供依据。

关键词: 莫西沙星; 抗结核药; 缓控释制剂; 脂质体; 纳米粒子

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2013) 06 - 0476 - 03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.06.018

Research advance in antituberculosis drug Moxifloxacin hydrochloride controlled-release preparations

ZHANG Jun^{1,2}, YAN Xue-ying¹, LI Yan-hong^{1,2}, YANG Xiao-feng², WANG Xiang-tao²

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The Key Laboratory for Chinese Herbal Medicine Material Base and Resource Utilization of the Education Ministry of China, The Institute of Medicinal Plant Development, Beijing 100193, China

Abstract: Moxifloxacin (MXF) is a novel fourth generation fluoroquinolone with a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, anaerobes, and atypical organisms, the lower MIC value and high antibacterial effects make it a suitable antibiotic for treating various infectious diseases. The drug-resistant strains, the clinical efficacy decline of the first-line drugs including isoniazid and rifampicin equality, and the decreasing of resistance of patients push the therapy of the infection caused by drug-resistant strains in an embarrassing place. Therefore, it is imperative to research the MXF controlled-release preparation for pulmonary intervention therapy to decrease the dosage and improve the patient's compliance. The paper summarizes the study progress on MXF controlled-release preparation such as liposome, microsphere, and nanoparticle, both in China and abroad.

Key words: Moxifloxacin; antituberculosis drugs; controlled-release preparations; liposome; nanoparticle

结核病是由结核分支杆菌引起的慢性传染病, 肺结核是结核病中最常见的一种。2011年, 结核病尤其是耐多药结核病在世界范围内蔓延, 成为世界第二大传染性疾病^[1-2]。目前全球有约20亿人感染结核菌, 占世界人口的30%左右; 近年来, 每年有约920万人感染结核病, 有170万人死于该病^[3-5]。结核病给人类健康和社会发展带来严重威胁, 世界卫生组织(WHO)于20世纪90年代就一再呼吁给予高度关注。

结核病多发于发展中国家, 以农村地区居多,

一来与对结核病的不重视以及临床监督不及时导致结核病快速传播有关; 反复的治疗降低患者顺应性又导致的多药耐药菌群的出现, 使一线药物(异烟肼和利福平等)疗效不佳^[6]。缓控释制剂可以减少给药次数、增加患者顺应性, 因此抗-耐多药结核菌新药的缓控释制剂研发为抗结核药的新方向。

莫西沙星是20世纪90年代末德国拜耳公司上市的第四代氟喹诺酮类抗菌药(FQs), 其抗结核菌活性强于第三代FQs且不亚于一线药物利福平^[7], 重要的是莫西沙星与异烟肼和利福平等无交叉耐

收稿日期: 2013-08-07

基金项目: 重大传染病专项(2012ZX10003009-001-002)

作者简介: 张珺(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物新型制剂。Tel: (010)57833264 E-mail: 19497592@qq.com

*通信作者 王向涛, 研究员, 研究方向为纳米及缓控释给药系统研究。Tel: (010)57833266 E-mail: xtaowang@163.com

药。自从上市以来,以其抗菌谱广、抗菌力强、体内分布广、体内药物浓度高、半衰期长、疗效好、副作用小、与其他抗菌药物无交叉耐药性、几乎无光敏反应等优点而得到临床上广泛应用^[8]。近年来研究发现莫西沙星早期灭菌活性高、防突变浓度低、耐药选择指数低,并且组织穿透性好,在呼吸道黏膜及肺组织中易蓄积,其治疗领域不断扩大,发展迅猛^[9]。

水溶性药物在体内溶出快,维持药效时间短。目前上市的水溶性药物缓释制剂多为口服片剂及胶囊等,其延迟释放时间基本上在8~12 h内。若想实现药物在体内长时间滞留、缓慢释放,除选择合适的给药途径(如肺部介入给药)外,还需要发展合适的剂型。上市的莫西沙星制剂为拜耳公司的盐酸莫西沙星注射液和口服片剂,均非缓控释剂型。目前释放超过12 h的制剂,除皮下植入剂外,以微球、微囊、纳米粒、脂质体、固体分散体、凝胶剂等为主。对于莫西沙星的缓控释研究亦是从脂质体、微粒和纳米粒等几个方面进行的。医药工作者结合莫西沙星的诸多优势对其缓控释制剂进行不断地研究,本文就国内外研究现状进行介绍。

1 莫西沙星壳聚糖滴剂

黄道秋等^[10]以水溶性壳聚糖为黏合剂和增效剂制备了莫西沙星滴鼻剂,0.3%莫西沙星、0.5%壳聚糖和适量的苯扎溴铵防腐剂,以氯化钠和磷酸盐调等渗。壳聚糖的加入增加了药液的黏度,延长了药物在眼内的滞留时间,减少给药频率,其本身的抗菌、消炎、促进创面修复的功效又增强了滴眼液的疗效。

林兰等^[10]用相对分子质量 1×10^5 、脱乙酰度75%的壳聚糖与等量盐酸莫西沙星以注射用水配制成滴鼻剂,加入适量羟苯乙酯后以氯化钠调渗透压。壳聚糖延长了药物在鼻腔内的滞留时间,利于发挥更好的疗效。壳聚糖本身有一定的止血、抗菌作用,可促进创面再生、修复和愈合。

上述两种制剂配方合理,制备工艺简单、质量稳定,质控方法简便,作为新制剂开发很有前途。

2 莫西沙星纳米粒子

赵宁民等^[12]以葡聚糖(Dextran-70)和聚氰基丙烯酸丁酯(PBCA)为辅料,应用乳化聚合法制备了莫西沙星聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒(MXF-PBCA-NP)。将一定量的葡聚糖和盐酸莫西沙星溶于水,盐酸调pH值至2.5,搅拌下滴加PBCA(Sicomet[®] 6000)溶液适量,继续搅拌6 h,用一定

浓度的NaOH淬火反应,过滤得乳黄色胶体溶液,冷冻干燥得到MXF-PBCA-NP冻干粉。制得的纳米粒略呈球形、大小均匀,平均粒径89.5 nm,平均载药量11.7%、包封率89.2%,样品保存6个月载药量及粒径均无明显变化,体外2 h累积释药量33.5%,60 h时累积释药量81.3%,具有突释和缓释的双重特征。

Kisich等^[13]同样采用聚合法制备莫西沙星的PBCA纳米粒,具体步骤为在500 r/min恒速搅拌条件下将质量分数为1%聚氨基丙烯酸丁酯水溶液逐滴加到莫西沙星的盐酸溶液(葡聚糖质量分数为1%)中,搅拌3 h后,以一定浓度的NaOH淬火反应,反应液过滤,冷冻干燥得莫西沙星的PBCA纳米粒。制得的莫西沙星纳米粒在磷酸缓冲液中前期释放有55%左右的突释,是由于体系中的游离药物的原因,后期缓慢释放,48 h后约35%的药物未能释放。莫西沙星纳米粒被巨噬细胞吞噬的速度是莫西沙星溶液的3倍。从巨噬细胞完全代谢需要的时间长达48 h,是莫西沙星溶液的6倍。和莫西沙星溶液相比,纳米粒能够更好地抑制被感染巨噬细胞。体外抗菌实验结果表明,该纳米粒对结核分枝杆菌的敏感度较高,其最小抑菌浓度(MIC)仅为莫西沙星溶液的1/10。

Ahmad等^[14]采用复乳法以聚羟基乙酸(PLG)为辅料制备莫西沙星纳米粒。将莫西沙星水溶液加到PLG的二氯甲烷溶液中制备初乳,再加入到PVA水溶液中超声成复乳,搅拌过夜除去二氯甲烷,离心收集纳米粒。制得的纳米粒平均粒径217 nm,莫西沙星的包封率为 $(33.69 \pm 3.88)\%$ 。给小鼠分别ig相同剂量的莫西沙星纳米制剂和溶液,莫西沙星溶液在血液中含量仅仅维持12 h,而纳米粒血药浓度维持达4 d。莫西沙星纳米粒在多个组织中的浓度维持在治疗浓度以上达6 d,而莫西沙星溶液在组织中含量的维持仅24 h。同时纳米粒易被巨噬细胞吞噬而蓄积在组织中产生缓释作用,有利于针对不同组织结核菌感染的治疗。

3 莫西沙星微球

Ventura等^[15]采用喷雾干燥法制备莫西沙星壳聚糖微球,将壳聚糖(脱乙酰度85%)加热溶于1%乙酸溶液,滴加莫西沙星与戊二醛的混合溶液,搅拌15 min后喷雾干燥,得微球。体外释放研究结果显示经戊二醛交联的微球存在明显突释现象,戊二醛用量越高突释越明显,处方中含4、2、0.5 mL戊

二醛的莫西沙星壳聚糖微球分别在 PLG 内突释 60%、40%和 25% (质量分数), 随后平缓释放。而未交联微球在 24 h 释放 90%, 并可与磷脂分子层疏水区相互作用提高生物膜渗透性, 促进了跨膜; 而交联的微球未表现出此性质。由此可见未经交联微球能够更好地延迟药物释放, 且更易跨膜直达病灶。

4 微球-原位凝胶复合系统

Guo 等^[16]采用喷雾干燥法制备莫西沙星 PLGA 微球, 将质量分数 1%的 PLGA (50:50, 相对分子质量 40 000~75 000) 和质量分数 0.05%的莫西沙星溶于甲醇-二氯甲烷混合溶液中, 混合均匀后匀速通过不锈钢毛细管, 在毛细管管尖处高电场(11~13 kV)作用下分散成细小的液滴, 溶剂蒸发成微球, 落到收集盘里。微球中莫西沙星的质量分数约 21%, 平均粒径 1 μm , 再与硫酸软骨素混合制备微球-原位凝胶双重缓释系统, 可以维持释放达 10 d 以上; 而直接将莫西沙星分散在凝胶中不到 24 h 释放完全, 缓释效果明显, 但突释较严重。

5 结语

莫西沙星是水溶性很强的小分子药物, 单独的凝胶给药系统对药物的缓释没有实质上的贡献, 只能降低药物扩散而带来有限的缓释作用, 更多作用是能较溶液剂型增加在给药部位的滞留时间。由于水溶性强、相对分子质量小, 无论采取何种封装方法制备纳米粒或微囊, 制备过程中都难以避免药物向水溶性体相中的泄露, 或者在各种去除溶剂的过程中聚集在纳米粒或微球的表面, 造成载药量低、封装率低和药物的突释。载药量过低无法达到治疗剂量、严重突释带来的用药安全问题等限制了其在临床上的应用。

迄今为止, 国内外对像莫西沙星这样的水溶性小分子药物, 在微米和纳米尺度内的缓释研究仍然面临着巨大的挑战。对莫西沙星缓释控制剂的研究还有待医药学工作者的进一步努力, 新的载药或者释放机制可能是突破口。除了开发缓释剂型外, 寻找更有效的临床给药方式和对莫西沙星进行结构修饰, 可能是以后新药研发的方向。

参考文献

[1] World Health Organization. *Global Tuberculosis Control 2011* [M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
[2] Villemagne B, Crauste C, Flipo M, et al. Tuberculosis:

The drug development pipeline at a glance European [J]. *J Med Chem*, 2012, 5(1): 1-16.

- [3] The Union Tuberculosis. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease [EB/OL]. (2008-02-11) [2012-08-23]. <http://www.theunion.org/tuberculosis/tuberculosis.html>.
- [4] Frieden T R, Sterling T R, Munsiff S S, et al. Tuberculosis (Seminar) [J]. *Lancet*, 2003, 362: 887-899.
- [5] World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing* [M]. Geneva: World Health Organization, 2007, 9-11.
- [6] Gupta R, Kim J K, Espinal M A, et al. Responding to market failures in tuberculosis control [J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1049-1051.
- [7] Gosling R D, Uiso L O, Sam N E, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(11): 1342-1345.
- [8] 孟静娟. 新抗生素莫西沙星国内外研究应用最新进展 [J]. *微生物学杂志*, 2007, 279(5): 98-101.
- [9] 王以炳, 张天民, 刘黎, 等. 莫昔沙星的抗结核作用及其应用研究进展 [J]. *中国防痨杂志*, 2009, 28(6): 411-413.
- [10] 黄道秋, 张斌, 汪华蓉, 等. 莫西沙星壳聚糖滴眼液的研制 [J]. *中国抗生素杂志*, 2007, 32(2): S02.
- [11] 林兰, 徐晓梅. 盐酸莫西沙星壳聚糖滴鼻剂的制备和质量控制 [J]. *现代医药卫生*, 2006, 17: 2614-2615.
- [12] 赵宁民, 张红艳, 王豫辉. 莫西沙星聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的性质及制备优化 [J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(10): 808-811.
- [13] Kisich K O, Gelperina S, Higgins M P, et al. Encapsulation of moxifloxacin within poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles enhances efficacy against intracellular Mycobacterium tuberculosis [J]. *Int J Pharm*, 2007, 345: 154-162.
- [14] Ahmad Z, Pandey R, Sharma S, et al. Novel chemotherapy for tuberculosis: chemotherapeutic potential of econazole-and moxifloxacin-loaded PLG nanoparticles [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(2): 142-146.
- [15] Ventura C A, Tommasini S, Crupi E, et al. Chitosan microspheres for intrapulmonary administration of moxifloxacin: Interaction with biomembrane models and *in vitro* permeation studies [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(2): 235-244.
- [16] Guo Q Y, Aly A, Schein O, et al. Moxifloxacin in situ gelling microparticles-bioadhesive delivery system [J]. *Results Pharm Sci*, 2012, 2: 66-71.