

与抗寄生虫药物阿苯达唑相关的中国发明专利

赵军, 高惠静, 王建华*

【提要】 本文对在中国已授权的阿苯达唑药物发明专利进行综述, 从专利角度反映抗寄生虫药物阿苯达唑的研究现状, 为从事阿苯达唑药物研究或申请有关发明专利的研究人员提供资料。

【关键词】 阿苯达唑; 专利; 化学合成; 溶解性; 剂型; 兽药

中图分类号: R978.6 文献标识码: A

Chinese Invention Patent about Anti-parasitic Drug Albendazole

ZHAO Jun, GAO Hui-jing, WANG Jian-hua*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

【Abstract】 This paper summarizes authorized Chinese invention patents about albendazole and shows research status of albendazole from patents. It can provide data for persons involved in the relevant research activities on the drug.

【Key words】 Albendazole; Patent; Chemical synthesis; Solubility; Preparation; Veterinary drug

Supported by the Hi-tech Research and Development Program of China (No. 2007AA021805) and the Youth Scientific Research Special Fund of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (No.2009-QN-13)

* Corresponding author, E-mail: jhw716@163.com

阿苯达唑(albendazole)属苯并咪唑类, 化学名为 5-丙硫基-1H-苯并咪唑 2-氨基甲酸甲酯, 是一种广谱高效低毒的驱肠虫药^[1]。该药品于 1976 年由美国 Smith Kline & Beecham 公司研制开发。自 1977 年首次上市以来, 广泛应用于临床治疗钩虫、蛔虫、鞭虫病、蛲虫、旋毛虫、绦虫和囊尾蚴等寄生虫感染, 临床疗效良好^[2,3]。1979 年中国首次合成阿苯达唑, 1981 年开始试生产。阿苯达唑生产厂家很多, 据不完全统计, 仅中国就占 39 家。近年来, 在中国阿苯达唑销售额基本列居抗寄生虫药销售额的前三位^[3]。但阿苯达唑药物从原料合成, 到制剂生产和人兽应用均存在一定的缺陷或有待进一步提高的方面, 故近年来在中国申请有关阿苯达唑合成新技术和新产品的专利不断增加。尽管专利是反映科学研究成果的一个重要方面, 专利申请本身是一项重要的科学研究工作, 但长期以来, 专利所包含的科学研究成果在文献中未得到充分的反映。故本文以阿苯达唑为关键词在中国专利网数据库进行检索, 共检索到已公开的发明专利 140 项, 包括 35 项有专利权的授权专利, 59 项已公开

的、尚未授权、处于实质审查阶段的发明专利, 46 项因过期、无效、驳回、撤回和放弃等原因的无权专利。公开日为 1998–2008 年已授权的 35 项专利中有 28 项与阿苯达唑药物新技术或新产品成果有关, 且分属于阿苯达唑药物原料或代谢产物的化学合成方法、原料理化性质的改善、新剂型制备、联合用药以增强疗效和兽用等领域, 28 项授权专利分布概况见表 1。本文就以上几个领域对该 28 项授权专利进行总结和分析, 着重从专利方面反映抗寄生虫药物阿苯达唑的研究现状, 除了弥补专业文献对阿苯达唑研究现状介绍的不足, 还为对申请阿苯达唑中国专利的研究人员提供一定的帮助。

1 阿苯达唑原料或代谢产物化学合成方法

1.1 阿苯达唑原料的化学合成方法 目前阿苯达唑的工业化生产路线存在两点不足: ① 在合成过程中使用大量的硫化钠, 并以氰氨基甲酸甲酯为闭环剂, 产生大量废水, 污染环境; ② 采用“一锅煮”法, 即使多次精制, 仍然色泽差, 单个杂质含量高^[4]。专利 200810023967.6 改进了不足, 在缩合反应中以聚乙二醇类相转移催化剂, 用纯氢氧化钠溶液代替硫化钠溶液, 通过采用氯化锌络合分离法, 从反应混合物中直接分离得到 2-硝基-4-丙硫基苯胺氯化锌络合物,

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 项目 (No. 2007AA-021805); 新疆医科大学第一附属医院青年科研专项基金 (No. 2009-QN-B)

作者单位: 新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054

* 通讯作者, E-mail: jhw716@163.com

表 1 阿苯达唑药物相关的已授权专利分布概况

公开年份	申请人	发明人	名称	专利号	用途
1998	麦克公司	Meinke PT, Shih T, Fisher MH	球孢子酸衍生物	96193987.7	提供了一种新的杀寄生虫药物、制备方法和组合物和应用
2000	中国预防医学科学院寄生虫病研究所	肖树华, 高芳华, 柴君杰, 等	阿苯达唑乳剂	99113446.x	提供了一种阿苯达唑的乳剂处方
2002	阿库斯菲尔公司	Straub J, Bernstein H, Chickering DE III, <i>et al</i>	多孔药物基质及其制备方法	08808161.1	提供了一种提高低溶解度药物溶解速率的形式和方法
2002	付俊昌	付俊昌	一种胶囊体及其制备方法	00124811.1	提供了一种控制结肠定时定位给药的胶囊体处方及其制备方法
2002	R·P 施舍尔有限公司	Murry O, Hall M, Green R, <i>et al</i>	包含鱼胶的快速分散剂型	00807309.0	提供了一种口腔快速分散剂型处方、制备方法和使用方法
2002	R·P 施舍尔有限公司	Grother LP, Murray OJ, Green R, <i>et al</i>	不含明胶的快速分散剂型	00803159.2	提供了一种口腔快速分散剂型处方和制备方法
2002	德克萨斯大学董事会	Thorpe PE, Brekken RA	用于通过选择性抑制 VEGF 来治疗癌症的组合物和方法	00809417.9	提供了一种用于治疗癌症等疾病新的基于抗体的组合物和方法及联合方案
2002	詹森药业有限公司	Ekhart PF, Wandelen WV, Jetten JM	通过给水系统将水不溶性药物对目标动物给药的兽医制剂	00812337.3	提供了一种水不溶性兽药的悬浮乳液制剂的处方和制备方法及使用方法
2003	斯凯伊药品加拿大公司	Verhoff FH, Snow RA, Pace GW	介质研磨	01812579.4	提供了一种获得细颗粒固体材料的研磨方法
2003	斯凯伊药品加拿大公司	Pace G, Mishra AK	改进的水不溶性药物粒子的制备方法	01811445.8	提供了一种制备含水溶性差药物微小粒子的制备方法
2003	阿库斯菲尔公司	Chickering DE III, Narasimha NS, Altreuter D, <i>et al</i>	使用喷雾干燥器和内连气流粉碎机制备粒子的方法和设备	200380106437.3	提供了一种制备小粒子的工艺设备和方法
2003	新疆医科大学第一附属医院	温浩, 王建华, 牛若杰, 等	阿苯达唑脂质体及中和法制备脂质体的方法	02152519.6	提供了一种阿苯达唑脂质体处方与中和法制备脂质体的新方法
2003	中国农业科学院蚕业研究所	沈中元, 张国政, 徐莉, 等	抗家蚕微孢子虫饲料添加剂	0112726.7	提供了一种抗家蚕微孢子虫饲料添加剂的配方
2003	明治制果株式会社	森田淳, 石原守, 沟口秀城, 等	用于河豚的杀寄生物药和杀寄生物方法	01812673.1	提供了一种用于河豚的杀寄生物药和杀寄生物方法
2004	斯凯伊药品加拿大公司	Verhoff F, Pace GW, Snow RA, <i>et al</i>	磨制颗粒	01818039.6	提供了一种协同制备小颗粒组合物的研磨方法
2005	锡德克斯公司	Thompson DO, Zimmerer RO, Pipkin JD	以衍生物环糊精稳定化的含水性填充组合物的胶囊	03825141.8	提供了一种稳定内含水性组合物囊壳的胶囊剂处方
2005	量子高科(北京)研究院有限公司	李和伟, 王洪飞, 王铭洲, 等	一种口腔速溶制剂及其生产方法	200410038822.5	提供了一种口腔速溶制剂的处方及其生产方法
2006	新疆维吾尔自治区药物研究所	闫明, 黄毅, 徐芳	阿苯达唑自乳化制剂及其制备方法	200510098951.8	提供了一种阿苯达唑自乳化制剂处方及其制备方法
2006	阿尔克-阿贝洛有限公司	Houghton CG, Lundegaard AR	具有糖基质的剂型	200480005366.2	提供了一种适合口腔黏膜施用的快速分散固体剂型处方和制备方法
2006	阿克纳公司	傅有榕, 裴哲民, 西门健, 等	用于制备速溶片的高度可塑性颗粒	200480019424.7	提供了一种在口中速溶的片剂处方和制备方法
2006	诺瓦提斯公司	Isele U	适口的可塑可咀嚼兽用组合物	200480021551.0	提供了一种兽用制剂配方、制备方法和使用方法
2007	华中农业大学	袁宗辉, 刘振果, 陶燕飞, 等	阿苯达唑砒的化学合成	200710051366.1	提供了一种阿苯达唑体内代谢产物的化学合成方法
2007	华中农业大学	袁宗辉, 刘振果, 陶燕飞, 等	阿苯达唑砒的化学合成	200710051367.6	提供了一种阿苯达唑体内代谢产物的化学合成方法
2007	华中农业大学	袁宗辉, 刘振果, 陶燕飞, 等	阿苯达唑-2-氨基砒的化学合成	200710051365.7	提供了一种阿苯达唑体内代谢产物的化学合成方法
2007	新疆维吾尔自治区包虫病临床研究所	温浩, 王建华, 陈迹, 等	新型前体胶束及其生产方法	200610200344.2	提供了一种用于低溶解性药物的新型前体胶束处方、生产方法和使用方法
2007	量子高科(北京)研究院有限公司	李和伟, 王洪飞, 王铭洲, 等	口腔崩解制剂及其生产方法	200580013010.8	提供了一种无须水服在口腔迅速崩解的崩解制剂处方和生产方法
2008	常州亚邦齐辉医药化工有限公司	刘祥宜, 朱建民, 邢国平, 等	一种阿苯达唑的制备方法	200810023967.6	提供了一种阿苯达唑原料药的制备方法
2008	北京红林制药有限公司	甘勇, 周新腾	一种控释给药的药芯组合物和控释制剂及其制备方法	200610113725.7	提供了一种用于低溶解性活性药物的控释制剂处方及其制备方法

再用碱破坏络合物并溶解氯化锌, 获得 2-硝基-4-丙硫基苯胺纯品; 在还原反应中采用水合肼进行还原; 在闭环反应中采用 0-甲基异脲甲酸甲酯为环合试剂。该方法具有收率高, 成本低、生产过程清洁安全、产品纯度高和能实现工业化的优点。

1.2 阿苯达唑代谢产物化学合成方法 阿苯达唑进入体内后首先经首过效应代谢为阿苯达唑亚砜, 阿苯达唑亚砜继而代谢成阿苯达唑砜, 最后代谢为阿苯达唑-2-氨基砜, 其中阿苯达唑亚砜是阿苯达唑驱虫的主要活性成分^[5]。以上 3 种代谢产物均为阿苯达唑残留检测的目标代谢物, 因此, 制备这 3 种代谢产物对于研究阿苯达唑的代谢、药理毒理和残留具有重要意义。专利 200710051366.1 和 200710051367.6 以阿苯达唑为原料, 冰乙酸为反应介质, 30%双氧水为氧化剂, 适当控制双氧水的用量, 氧化阿苯达唑得到粗品, 对粗品重结晶, 制得纯度>99.5%的阿苯达唑亚砜或砜, 使合成条件易控, 路线简单, 溶剂易得, 产品纯度高。专利 200710051365.7 以阿苯达唑砜为中间体, 在酸溶液中加热回流, 反应完毕, 调节混合液 pH, 制得粗品, 对粗品重结晶, 获得纯度>99.5%的阿苯达唑-2-氨基砜。

2 阿苯达唑原料理化性质的改善方法

阿苯达唑难溶于水和大多数有机溶剂的特性, 影响了其在人体内吸收和生物利用度, 以及治疗棘球蚴病疗效, 且使其剂型多样化的研究工作遇到了巨大的挑战^[6]。药物的溶解度和溶出速度直接影响药物在体内的吸收和生物利用度, 改善难溶性药物的溶解性是医药学亟待解决的问题^[7,8]。有 5 项专利提供了减小阿苯达唑粒径, 增大表面积, 以期改善其溶解性差的方法。其中, 2 项采用机械粉碎方法, 专利 01812579.4 提供的方法是在研磨室中使用两种尺寸分布的研磨介质与阿苯达唑共同研磨, 待其研磨成细颗粒后, 从研磨介质中分离出来; 专利 01818039.6 所涉及的方法为在研磨室中使用两种或多种研磨介质体组合物, 组合物在研磨过程产生碎片, 该组合物和碎片共同发挥碾磨阿苯达唑成小颗粒的作用, 小颗粒与研磨介质以协同共混物的形式保留。另外 3 项专利采用物理化学方法, 专利 01811445.8 首先在阿苯达唑的熔点或以上温度以高剪切的方式混合该药物与表面活性剂, 匀化后获得热匀浆, 接着冷却至药物熔点以下成为短暂稳定型冷匀浆, 最后形成干燥的药物微小粒子; 专利 00808161.1 将具有阿苯达唑溶解于一种挥发性溶剂中形成药物溶液, 将造孔剂与药物溶液合并形成乳液、悬浮液等, 然后除去挥发性溶剂和造孔剂, 最终产生

多孔药物基质, 增大了阿苯达唑的溶解速率; 专利 200380106437.3 提供的方法是首先制备包含溶剂和阿苯达唑的乳液、溶液或混悬液, 通过雾化器雾化后, 进入干燥室, 使溶剂蒸发到干燥气体中, 同时使填充材料形成分散于干燥气体中的粒子, 最后使该粒子流过气流粉碎机以解聚或受到研磨, 进一步减小粒径。

3 阿苯达唑新剂型

目前已有的阿苯达唑片剂、胶囊剂和颗粒剂等普通剂型, 服用后肠道吸收差, 生物利用度较低, 病灶局部药物浓度低。有文献报道, 普通剂型对非肠道寄生虫病的治愈率约为 30%^[9]。采用新的制剂技术是增强阿苯达唑疗效的重要手段, 共有 13 项授权专利涉及阿苯达唑药物新剂型领域。

3.1 阿苯达唑乳剂 专利 99113446.X 提供了一种阿苯达唑乳剂的处方, 即含有阿苯达唑 0.125~10.0 (重量比), 同时还含有液状油脂、乳化剂、防腐剂和调味剂, 其治疗寄生虫病疗效优于阿苯达唑混悬液。但所制备的阿苯达唑乳剂存在物理稳定性差、体积较大的问题。专利 200510098951.8 提供了一种阿苯达唑自乳化制剂及其制备方法, 其组成按照重量百分比: 阿苯达唑 1~35, 食用油脂或脂肪酸 3~85, 乳化剂 1~40, 有机酸或酰胺 0~45, 助乳化剂 0~40, pH 调节剂 0~10, 抗氧剂 0~0.05, 固化剂 0~84, 制备方法简便易行, 产品易于操作和工业化生产, 具有溶解性好, 生物利用度高的特点, 便于储存运输。其中专利 99113446.X 已成功转化为国家四类新药并上市, 目前在治疗棘球蚴病的临床验证和初步推广应用中, 已治疗患者超过 2 000 例, 在卫生部“西部地区防病脱贫的研究”项目支持下在新疆、甘肃、青海和内蒙古等 4 省区推广应用效果良好^[10]。

3.2 阿苯达唑脂质体 专利 02152519.6 提供了一种阿苯达唑脂质体的处方, 即含有 0.5%~1.0%阿苯达唑粉、1.0%~3.0%卵磷脂、0~0.3%苯甲酸钠、0~0.02%抗氧剂和 0.7%~0.9%氯化钠溶液。还提供了一种制备脂质体的中和法, 所制阿苯达唑脂质体可增加其溶解度, 提高生物利用度, 增强靶向性和疗效。该专利已被新疆医科大学第一附属医院成功地转化为医院制剂, 目前已广泛用于动物和临床各种棘球蚴病的治疗^[11,12]。

3.3 阿苯达唑新型前体胶束 专利 200610200344.2 公布了一种新型前体胶束制剂的处方及其生产方法和使用方法, 所制前体胶束含有主药(阿苯达唑)、溶剂、表面活性剂和辅料, 该制剂不但具备了胶束有利于阿苯达唑的体内吸收和药效发挥的特点, 而且有效

解决了微粒给药剂型普遍存在的物理稳定性问题。该专利尚未被转化应用。

3.4 阿苯达唑新型胶囊 有 2 项涉及阿苯达唑新型胶囊的授权专利, 专利 03825141.8 所述的液体胶囊填充组合物包含水、衍生的环糊精、阿苯达唑和任选的赋形剂, 所制液体胶囊不但比固体胶囊更易于得到较高的均匀性和释放度, 而且在储藏过程中能防止壳的降解、溶蚀、溶胀或溶解。另一项专利(00124811.1) 所述的是固体胶囊, 该胶囊特点是在胶囊壳体的内壁涂敷一层非水溶性聚合物, 在胶囊壳体的外壁涂敷一层肠溶 pH 敏感聚合物, 可用于阿苯达唑在结肠给药系统的可控释放。上述两个新型胶囊专利目前未见转化应用报道。

3.5 阿苯达唑渗透泵控释制剂 专利 200610113725.7 提供了一种用于阿苯达唑控释给药的药芯组合物, 包括含药层和助推层, 含药层包含阿苯达唑和亲水性聚合物载体, 助推层包含促渗透聚合物、不溶性聚合物和渗透压促进剂, 半透性材料薄膜包于药芯外部, 药芯组合物可以受控的速率释放阿苯达唑, 含有该药芯组合物的渗透泵制剂可达到每日给药 1 次即可在约 24 h 内释放阿苯达唑的目的。目前以阿苯达唑为活性成分的渗透泵控释制剂未见转化应用报道。

3.6 阿苯达唑口腔速溶制剂 口腔速溶制剂具有速崩、速溶、起效快、吸收充分、生物利用度高、肠道残留少、不良反应低和服用方便等优点^[13]。此外, 该类制剂可通过口腔黏膜而迅速吸收, 可避免胃肠道的降解作用和肝脏首过效应等^[14]。速溶制剂主要由活性药物和辅料两部分组成, 动物明胶是最常用的辅料之一, 但其具有难闻的味道、且载药量低、安全性差和加工工艺复杂等, 使应用受到限制^[15]。共有 6 项授权专利涉及阿苯达唑口腔速溶制剂, 其中 5 项专利克服现有辅料明胶等的不足, 专利 00807309.0 采用的辅料是鱼胶, 避免了动物明胶的许多缺陷; 专利 00803159.2 采用携带更高浓度活性成分(阿苯达唑)的改性淀粉为辅料; 专利 200410038822.5 采用的辅料是普鲁兰、骨架支持剂和增稠助悬剂, 可使制剂成型性更好; 专利 200580013010.8 采用的辅料包括普鲁兰和氨基酸, 使制剂吸水性减弱, 稳定性增强; 专利 200480005366.2 采用麦芽糖糊精和山梨糖醇作为辅料, 可制备口腔黏膜使用的非压缩性快速分散固体剂型。另一项专利(200480019424.7)提供了合并多孔可塑性物质、透水促进剂和黏合剂, 以便形成高度可塑性颗粒, 再压制成片剂的方法, 其中, 阿苯达唑作为活性药物可在方法的不同阶段加入, 所制片剂在口腔中速溶且具有良好的硬度与低脆性。虽然有

众多口腔速溶制剂的专利, 但尚未见相关专利转化应用的报道。

4 与阿苯达唑联合用药以增强疗效

联合用药以增强疗效是一种临床常用手段, 在药物治疗寄生虫病的研究中, 联合用药治疗效果比单一用药具有更好的抗寄生虫作用^[16]。共有 2 项授权专利涉及阿苯达唑联合用药领域, 专利 96193987.7 提供了一种杀寄生虫药物球孢子酸衍生物, 并说明与阿苯达唑药物在驱虫方面有协同作用。专利 00809417.9 提供了一种可特异性抑制血管内皮生长因子(VEGF)结合两种 VEGF 受体之一 VEGFR2 的抗体, 并说明其与阿苯达唑在抗肿瘤方面有协同作用。以上两种与阿苯达唑联合应用以增强抗寄生虫疗效或抗肿瘤疗效的用药方式, 目前仍停留在专利水平。

5 阿苯达唑兽药

阿苯达唑是一种可人兽两用的广谱高效的抗寄生虫药, 涉及兽用的新制剂和新用途领域的阿苯达唑药物授权专利共有 4 项。

5.1 兽用阿苯达唑新制剂 由于兽医面临动物自然行为的挑战, 必须将兽药设计成真正被动物接受和自愿摄取的适口性形式, 药物才能达到应有的疗效。专利 200480021551.0 提供了一种适口的兽用组合物, 包括阿苯达唑、肉调味剂、部分胶凝淀粉、软化剂和至多 9% 的水。除了混合在饲料内给药外, 可通过溶于饮用水给药, 这可避免在饲料内投药的许多缺陷, 但阿苯达唑等苯并咪唑类药物不溶于水, 故专利 00812337.3 提供了一种悬浮乳液制剂的制备方法, 即将细磨形式的阿苯达唑分散在水不混溶液体中, 然后将该系统在水相中均化, 并加入稳定剂, 从而可通过给水系统将阿苯达唑兽药有效施用给动物。

5.2 兽用阿苯达唑新用途 虽然阿苯达唑药物是广谱的抗寄生虫药, 但有 2 项专利拓展了其抗寄生虫谱。由于家蚕饲养中所发生的家蚕微孢子病, 无有效的防治手段和药物, 专利 01127276.7 提供了一种家蚕病害的防治药物, 即以阿苯达唑等苯并咪唑类化合物与其他成分组合作为抗家蚕微孢子虫饲料添加剂, 达到了较好的防治效果。专利 01812673.1 提供了以阿苯达唑等为主要活性成分杀虎河豚等水产养殖领域中寄生虫的药物和方法。

6 阿苯达唑已公开但未授权的专利

从与日俱增的正在实质审查的公开专利内容中,

可以洞悉阿苯达唑的研究热点或发展趋势,例如,在新剂型领域,阿苯达唑还可制成不含有机溶剂的缓释制剂、抗破碎的缓释制剂、含有机涂层的控释制剂、透皮释药制剂、改善释放的多微粒制剂、纳米制剂、微胶囊、胃内漂浮性微丸、糖丸、口腔崩解剂、复方咀嚼片和复方颗粒剂等,从而达到改善其释药时间和药量,提高生物利用度和适应性。在提高阿苯达唑溶解性方面,有关公开专利报道了 3 种方法,即通过短期加热和快速干燥将阿苯达唑制备成固溶体,与接枝共聚体联合制成固体分散体,与聚合物组合,从而改善其低水溶性和溶解速度。阿苯达唑还可与紫杉醇、采他子卡和免疫刺激寡核苷酸联用,增强抗癌药和抗感染药的疗效。与驱虫药、1-芳基-4 环丙基吡唑、奈必洛尔或其代谢物、与磷脂酰丝氨酸结合的抗体可结晶片段(FC)融合构建体等组合,提高其杀寄生物的疗效。在兽药方面,阿苯达唑可制成纳米动物诱食性自动吞食剂、复方缓释注射制剂、驱虫香肠、预混剂和含聚山梨酯的悬浮液等新制剂,用于家畜、鱼类和貉貉驱虫;还可通过抑制微胆管蛋白形成治疗家蚕微孢子。

7 结语

专利是反映科学研究成果的一个重要方面,本文从已授权专利方面对阿苯达唑药物研究已取得的进展进行了介绍。作为发明专利,每一项授权专利必须同时具备新颖性、创造性和实用性才能被授予专利权^[17],因而其相应形成的专利文献可以启迪科研创新思路,了解该领域的最新动态,有利于技术开发和技术转让及引进先进技术和设备,方便专利检索或专利诉讼等。与阿苯达唑相关的发明专利属于医药行业的专利,医药专利无论是产品专利、制备方法专利,还是用途专利,均须符合中国《药品注册管理办法》规定,需要强大的资金投入,完成一个复杂详细的转化研究过程及在食品药品监督管理局注册成功后,才能最终应用于临床。因此,在已授权的 28 项阿苯达唑相关专利中,仅阿苯达唑原料及代谢产物化学合成方法、阿苯达唑乳剂和阿苯达唑脂质体等以阿苯达唑为核心或模型药物的少部分专利得以转化,取得了一定的经济和社会效益。其他大多数相关专利仍停留在专利水平。专利转化率低还与个别专利存在技术缺陷,转化风险较大等有关。有些专利是组合申请的,其目的不在于转化,只是为了保护某个核心专利技术。鉴于阿苯达唑在抗寄生虫病中的地位,围绕阿苯达唑的研究将会进一步深入开展下去,提高专利成果的数量和质量,提高专

利转化率才能体现真正的科研创新能力。

参 考 文 献

- [1] Yao JW. Improved synthesis of albendazole [J]. J Yantai Univ (Nat Sci Eng Ed), 2006, 19(1): 74-78. (in Chinese) (姚建文. 广谱驱虫药阿苯达唑合成工艺的改进 [J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2006, 19(1): 74-78.)
- [2] Zhu ZG, Zheng RY, Yang XZ, et al. Market research and analysis of albendazole [J]. Chin Pharm, 2009, 2(1): 18-21. (in Chinese) (朱振国, 郑荣远, 杨学志, 等. 阿苯达唑市场调查分析 [J]. 中国药房, 2009, 2(1): 18-21.)
- [3] Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans [J]. Parasitology, 2000, 121(Suppl): 131-132.
- [4] Liu XY, Zhu JM, Xing GP, et al. Preparation of albendazole. China, CN200810023967.6 [P]. 2008-9-24. <http://search.Cnpr.com/expressway.do>. (in Chinese) (刘祥宜, 朱建民, 邢国平, 等. 一种阿苯达唑的制备方法: 中国, CN200810023967.6 [P]. 2008-9-24. <http://search.Cnpr.com/expressway.do>.)
- [5] Mirfazaelian A, Dadashzadeh S, Rouini MR. Effect of gender in the disposition of albendazole metabolites in humans [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2002, 58(6): 403-408.
- [6] Wang JH, Wen H, Gao XL, et al. Pharmaceutics study of liposomal albendazole in rat by oral administration [J]. Endem Dis Bull, 2001, 16(2): 78-82. (in Chinese) (王建华, 温浩, 高晓黎, 等. 口服阿苯达唑脂质体大鼠体内药物动力学的研究 [J]. 地方病通报, 2001, 16(2): 78-82.)
- [7] Wang JR. Study on improving bioavailability of oral insoluble drugs [J]. Capital Med, 2011, 28(8): 52-53. (in Chinese) (王金蕊. 提高难溶性口服药物生物利用度方法研究 [J]. 首都医药, 2011, 28(8): 52-53.)
- [8] Zhang YM, Gao XR. Advances on improving bioavailability of insoluble drugs [J]. J Milit Surg Southwest Chin, 2010, 12(2): 311-312. (in Chinese) (张永模, 高秀蓉. 增加难溶性药物生物利用度方法研究进展 [J]. 西南军医, 2010, 12(2): 311-312.)
- [9] Gao JN, Zhai ZL. Advances in experimental studies on albendazole and other drugs against hydatid disease [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 1999, 17(3): 178-183. (in Chinese) (高建宁, 翟自立. 阿苯达唑及其它抗包虫药物的实验研究进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1999, 17(3): 178-183.)
- [10] Maimaitim·DLK, Baer GL, Simayi·ADL, et al. Short-term observations on clinical efficacy of small dose of albendazole emulsions in 36 cases of cystic echinococcosis [J]. Endem Dis Bull, 2007, 22(5): 99. (in Chinese) (多力坤·买买提, 古丽·拜尔, 阿迪力·司马义, 等. 小剂量阿苯达唑乳剂治疗囊型包虫病 36 例近期临床疗效观察 [J]. 地方病通报, 2007, 22(5): 99.)
- [11] Xie ZR, Liu DP, Wu MT, et al. Experimental study on efficacy of liposomal albendazole administered orally against bone echinococcosis granulosis [J]. J Pathogen Biol, 2007, 2(5): 350-352. (in Chinese) (谢增如, 刘大鹏, 乌米提, 等. 口服阿苯达唑脂质体治疗沙鼠骨细粒棘球蚴病的实验研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2007, 2(5): 350-352.)
- [12] Li HT, Ke S, Shao YM, et al. Clinical observation of efficacy on liposomal albendazole on *Echinococcus* infections in 66 cases [J]. Endem Dis Bull, 2004, 19(1): 16-19. (in Chinese) (李海涛, 柯山, 邵英梅, 等. 阿苯达唑脂质体治疗 66 例人体包虫病的疗效观察 [J]. 地方病通报, 2004, 19(1): 16-19.)
- [13] Kong WZ, Xiong YH. Technology research and development of rapidly disintegrating solid oral dosage form [J]. Chin Pract Med, 2009, 4(21): 247-249. (in Chinese)

胞为对象, 采用 CCK-8 法检测弓形虫速殖子对多种肿瘤细胞的增值作用的影响进行了初步观察。CCK-8 细胞生长测定方法, 较过去普遍采用的 MTT 法更为灵敏且重复性好, 可验证其对多种肿瘤细胞增殖的抑制作用。结果显示其对不同肿瘤细胞的抑制作用存在明显的量效关系, 随着弓形虫速殖子浓度的增加其抑制率明显增强, 但是弓形虫速殖子浓度达到一定水平后, 其抑制作用不再显著增强; 本研究结果与既往同类实验中的观察结果基本一致。

据文献报道, 刚地弓形虫国际标准强毒株 RH 株速殖子具有细胞寄生广谱、感染速度快和细胞病变显著等特点, 且其培养上清能够诱导细胞凋亡^[7,8,10-12]。利用弓形虫速殖子感染细胞后可诱发细胞凋亡这一特性, 可在某些肿瘤的治疗上开拓新的思路。检测凋亡的方法较多, 可以从细胞凋亡率、细胞凋亡时相、凋亡细胞形态、核酸片段化和凋亡相关基因表达等不同方面进行。本研究采用流式细胞技术对弓形虫速殖子诱导 A549 细胞的凋亡情况进行了凋亡相关基因的检测。结果表明弓形虫具有上调抑癌基因 P53 的表达, 下调癌基因 Bcl-2 的表达作用, 从而诱发 A549 细胞凋亡。本研究结果提示刚地弓形虫速殖子在体外有显著的抗肿瘤活性, 对弓形虫速殖子应用于常见恶性肿瘤治疗机制的进一步研究将显示出较好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Kim JO, Jung SS, Kim SY, et al. Inhibition of Lewis lung carcinoma growth by *Toxoplasma gondii* through induction of Th1 immune responses and inhibition of angiogenesis [J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(Suppl): 38-46.
- [2] Darani HY, Shirzad H, Mansoori F, et al. Effects of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis* antigens on WEHI-164 fibrosarcoma growth in a mouse model [J]. Korean J Parasitol, 2009, 47(2): 175-177.
- [3] Zhang XC, Cai NG, Sun L, et al. Apoptosis of human leukemia K562 cell *in vitro* induced by *Toxoplasma gondii* [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2007, 25(3): 185-188. (in Chinese)
(张秀昌, 蔡念光, 孙黎, 等. 弓形虫诱导人白血病细胞 K562 凋亡的实验观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2007, 25(3): 185-188.)
- [4] Gao J, Ye B, Wu WH, et al. Inhibition of proliferation and apoptosis of human colon cancer cell sw480 cell line induced by the co-culture supernatant of *Toxoplasma gondii* [J]. Chin J Zoonoses, 2010, 26(3): 229-234. (in Chinese)
(高剑, 叶彬, 武卫华, 等. 刚地弓形虫细胞培养上清对人结肠癌细胞 sw480 增殖与凋亡的影响 [J]. 中国人兽共患病学报, 2010, 26(3): 229-234.)
- [5] Gao J, Ye B, Wu WH, et al. Effects of *Toxoplasma gondii* tachyzoites on proliferation and cell cycle of mouse colon cancer cells ct26 [J]. Chin J Zoonoses, 2010, 26 (12): 1088-1092. (in Chinese)
(高剑, 叶彬, 武卫华, 等. 刚地弓形虫 RH 株速殖子对小鼠结肠癌细胞 ct26 体外增殖和细胞周期的影响 [J]. 中国人兽共患病学报, 2010, 26(12): 1088-1092.)
- [6] Xu J, Sun X, Yang XD, et al. Proliferation and apoptosis of B16 melanoma cells in the sera of mice infected with *Toxoplasma gondii* [J]. J Pathogen Biol, 2009, 4 (3): 202-204. (in Chinese)
(徐军, 孙新, 杨小迪, 等. 弓形虫感染小鼠血清对小鼠 B16 黑色素瘤细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国病原生物学杂志, 2009, 4(3): 202-204.)
- [7] Peng J, Ye B, Wu WH, et al. Effect of culture supernatant of *Toxoplasma gondii* on proliferation and apoptosis of human breast cancer cell line MCF-7 [J]. Chin J Zoonoses, 2009, 25(8): 768-771. (in Chinese)
(彭净, 叶彬, 武卫华, 等. 刚地弓形虫培养上清对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(8): 768-771.)
- [8] Ge P, Li CL, Ran YL, et al. Supernatant of *Toxoplasma gondii* culture inhibits the proliferation of human lung cancer cell line A549 [J]. Basic Clin Med, 2010, 30 (2): 185-188. (in Chinese)
(葛璞, 李春莉, 冉亚林, 等. 刚地弓形虫培养上清抑制肺癌 A549 细胞系增殖 [J]. 基础医学与临床, 2010, 30(2): 185-188.)
- [9] Deng BL, Zhang XC, Gao BX, et al. Advance on antitumor effect of parasites [J]. Chin J Vet Parasitol, 2008, 16(3): 43-46. (in Chinese)
(邓柏林, 张西臣, 高步先, 等. 寄生虫抗肿瘤研究进展 [J]. 中国兽医寄生虫病, 2008, 16(3): 43-46.)
- [10] Nishikawa Y, Kawase O, Vielemeyer O, et al. *Toxoplasma gondii* infection induces apoptosis in noninfected macrophages: role of nitric oxide and other soluble factors [J]. Parasite Immunol, 2007, 29(7): 375-385.
- [11] Zhang G, Ge YY, Wu JP, et al. Effects of culture supernatant of *Toxoplasma gondii* on CD4⁺CD25⁺ T cells in mice *in vitro* [J]. Chin J Schisto Control, 2007, (3): 196-199. (in Chinese)
(张改, 葛以跃, 吴江平, 等. 弓形虫培养上清体外对 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的影响 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2007, (3): 196-199.)
- [12] Chen HF. Infection of *Toxoplasma* and apoptosis [J]. Parasit Dis Foreign Med Sci, 2000, 27(2): 60-63. (in Chinese)
(陈海峰. 弓形虫感染与细胞凋亡 [J]. 国外医学寄生虫病分册, 2000, 27(2): 60-63.)
(收稿日期: 2011-10-27 编辑: 杨频, 张争艳)
- (上接第 156 页)
- (孔维忠, 熊永辉. 口服速释固体制剂技术与进展 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(21): 247-249.)
- [14] Zheng WH, Huang SW. Advances in oral dosage [J]. Chin Pharmacist, 2007, 10(2): 132-135. (in Chinese)
(郑卫红, 黄绳武. 口腔用制剂的研究进展 [J]. 中国药师, 2007, 10(2): 132-135.)
- [15] Xiao W, Cheng XH, Shi Y. Advances in preparation of rapidly disintegrating oral dosage [J]. J Qiqihar Med Coll, 2009, 30(11): 1375-1376. (in Chinese)
(肖威, 程晓慧, 石岩. 口腔速释制剂制备工艺的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(11): 1375-1376.)
- [16] Zhang HW, Peng XY. Advances in traditional Chinese and Western medications combined with albendazole to treat echinococcosis [J]. J Pathogen Biol, 2009, 4(9): 705-708. (in Chinese)
(张宏伟, 彭心宇. 中西药联合阿苯达唑治疗棘球蚴病研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2009, 4(9): 705-708.)
- [17] Ouyang DF, Pan WS. Practical Medicine Patents [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 16-20. (in Chinese)
(欧阳德芳, 潘卫三. 实用药品专利 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 16-20.)
(收稿日期: 2011-08-12 编辑: 杨频, 张争艳)