

刘磊,张继瑜,周绪正,等.伊维菌素制剂的研究进展[J].江苏农业科学,2013,41(9):183-185.

# 伊维菌素制剂的研究进展

刘磊<sup>1,2</sup>,张继瑜<sup>1</sup>,周绪正<sup>1</sup>,李冰<sup>1</sup>,李金善<sup>1</sup>

(1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业部兽用药物创制重点实验室/甘肃省新兽药工程重点实验室,甘肃兰州 730050;

2. 甘肃农业大学动物医学院,甘肃兰州 730070)

**摘要:**伊维菌素为广谱抗寄生虫药物,临床应用结果表明,它具有高效、用量小、副反应轻等优点,因此研制其新型制剂具有更加重要的意义。伊维菌素制剂的研发深受兽医临床重视,目前不同的剂型被广泛地应用于临床,但随着药物研究领域的不断发展,特别是脂质体纳米药物的研制引起广泛的关注。对近年来伊维菌素制剂的研究及其制剂应用发展现状作了详细的综述。

**关键词:**伊维菌素;制剂;纳米乳

**中图分类号:** S859.79<sup>+</sup>6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2013)09-0183-02

伊维菌素(ivermectin, IVM)具有广谱、高效、用量小和安全等优点,对体内外寄生虫特别是线虫和节肢动物均具有高效驱杀作用。它对哺乳动物的机体组织有更强的渗透性和安全性,持效期更长,特别适用于一般口服驱虫剂难以到达的肌肉、器官和特殊组织中的寄生虫防治<sup>[1]</sup>,对家畜的胃肠道线虫、外寄生虫有着特殊的疗效。临床应用结果表明,它具有广谱、高效、用量小、副反应轻等优点<sup>[2]</sup>。但由于伊维菌素几乎不溶于水,严重制约着该类药物的使用。目前,伊维菌素已制成预混剂、片剂、软膏剂、溶液剂、注射剂、透皮剂等常规剂型及缓释丸剂、埋植剂、微球剂等新剂型<sup>[3-8]</sup>。20 世纪 90 年代,纳米技术被应用于药物的研究领域,纳米级药物具有极强的靶向性特点,从而引起广泛关注。

## 1 伊维菌素的理化性质

伊维菌素为白色结晶性粉末,无味,在甲醇、乙醇、丙酮、醋酸乙酯中易溶,在水中几乎不溶。伊维菌素是一种十六元环的大环内酯类抗生素,其基本结构是碳 16 位上的大酯环和 3 个主要取代基团,即 C2 到 C8 位上的六氢苯丙咪唑类, C13 位上的双糖基, C17 到 C18 位上的酮基。

## 2 作用机理

伊维菌素的杀虫机理是药物与靶虫细胞上的特异性高亲和力的位点结合,影响了细胞膜对 Cl<sup>-</sup> 的通透性,继而引起线虫的神经细胞及节肢动物的肌细胞抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的释放量增加,以及打开谷氨酸控制的 Cl<sup>-</sup> 通道,增强神经膜对 Cl<sup>-</sup> 的通透性, GABA 作用于突触前神经末

梢,减少兴奋性递质的释放,使突触后膜产生兴奋性突触后电位减弱,突触后神经元因膜电位的去极化程度达不到阈值而不能进入兴奋状态,从而引起抑制作用,使虫体麻痹、死亡。哺乳动物的外周神经递质为乙酰胆碱, GABA 虽分布于中枢神经系统,但由于该类药物不易透过血脑屏障,而对其影响极小,因此使用时就比较安全<sup>[9-10]</sup>。

## 3 伊维菌素制剂的研究现状

伊维菌素制剂的发展大体分为几个阶段:第一时期为传统药物制剂时期,主要有溶液剂、片剂、注射剂、预混剂等;第二时期为缓释制剂和控释制剂时期,例如微球亚微球乳剂、透皮吸收剂、浇淋剂、缓释片、缓释胶囊;第三时期为靶向给药系统的开发时期,如脂质体、磁性微球等作为载体的各类靶向制剂。这些制剂长期以来发挥了良好的作用。近年来,伊维菌素新制剂的研发也不断有了新的成果,其应用也更加广泛。

### 3.1 传统药物制剂

即第一代制剂,包括伊维菌素预混剂、片剂、口服液、气雾剂、注射剂(普通)等,这类制剂具有生产工艺较简单,价格相对便宜的特点。伊维菌素预混剂,其药物含量有 0.2%、0.5%、0.6% 等几种,由于投喂方便,省时省力,在中、大型猪场获得了广泛的应用,可在妊娠后期母猪包括临产猪上安全使用。但该制剂易出现因采食量不同造成摄入不足或过多的现象。伊维菌素片剂又可分为标准片、可咀嚼片和晶型片,其中咀嚼片的生物利用度最高,主要用于动物胃肠道内寄生虫的防治。伊维菌素口服液体剂型是利用增溶作用配制而成的一种缔合胶体溶液,也有制成干粉混悬剂后临时按说明加水而成,投服方便迅速。韩博、马良诚做了国产伊维菌素口服液对绵羊体内外寄生虫的驱杀效果试验,证实国产伊维菌素口服液对绵羊寄生虫具有十分显著的驱杀效果,其虫卵减少率最低达 99.7%,虫卵转阴率最低为 85%,驱虫率都在 95% 以上。进一步研究发现,国产伊维菌素口服液的驱虫率  $\geq$  进口害获灭的驱虫率。伊维菌素气雾剂是经口喷射给药,通过口腔黏膜吸收达到驱除畜禽体内线虫和体外各种寄生虫的目的,而且携带、操作方便,特别适于广大牧区推广应用。据张勤、张华莹等报道可知,0.32 mg/kg 剂量组的虫卵减少率达

收稿日期:2013-03-01

基金项目:国家现代农业肉牛牦牛产业技术体系建设专项(编号: CARS-38);中央级科研院所基本科研业务费(编号: 1610322011005)。

作者简介:刘磊(1987—),男,山东青岛人,硕士研究生,研究方向为兽医药理学与毒理学。E-mail: marsll666@163.com。

通信作者:张继瑜,研究员,博士生导师,从事兽医药理学与毒理学的研究。E-mail: infzjy@sina.com。

到 100%, 0.22 mg/kg 的剂量除对奥斯特线虫的驱虫率为 99.7% 外, 对捻转血矛线虫、毛圆线虫、细颈线虫和毛首线虫的驱虫率均达 100%。0.32 mg/kg 虫螨净对上述线虫的驱虫率均达 100%, 驱虫效力与进口的伊维菌素注射剂害获灭相当。注射剂由于能保证剂量准确, 动物体摄药均衡, 是目前使用最为广泛的一种制剂, 广泛应用于猪、牛、羊、兔、犬、马等。因肌肉注射和静脉注射易引起中毒反应, 现该剂型仅限于皮下注射。与口服给药相比, 皮下注射给药吸收更充分, 作用时间更长。由于皮下注射给药血中药物浓度较高, 因而对外寄生虫的药效强于口服给药。

### 3.2 缓释制剂和控释制剂

目前, 伊维菌素缓释和控释制剂研究较多的包括伊维菌素缓释巨丸剂、伊维菌素聚乳酸微球制剂、透皮吸收剂、长效注射剂等。伊维菌素透皮吸收剂(浇泼剂)经皮给药, 使药物通过皮肤吸收后进入血液循环系统而发挥全身疗效, 主要以异丙醇作为透皮吸收剂。该制剂最大的优点是经皮给药, 避免了肝脏的首过效应。伊维菌素长效注射剂是一种油悬剂, 由部分溶解的伊维菌素和部分悬浮的伊维菌素颗粒组成, 溶解的药物释放速度较快, 能迅速清除体内寄生虫, 悬浮的伊维菌素颗粒在体内缓慢地以恒速释放, 有效浓度能维持 45 d 左右, 在杀死成虫的同时, 可有效地防止虫卵孵化后再度感染。赵永星等以大豆磷脂 S75、注射用大豆油和 Poloxamer 188 为辅料, 采用高压匀质法, 制备注射用伊维菌素亚微乳, 制备工艺简单、稳定性好、刺激性小<sup>[5]</sup>。

### 3.3 靶向给药制剂伊维菌素脂质体

符华林等以卵磷脂和胆固醇为载体, 采用注入法制备了伊维菌素脂质体, 并应用紫外倍率系数法测定脂质体中伊维菌素的含量, 采用高速离心法测定其包封率。结果表明, 采用注入法制备的伊维菌素脂质体稳定性好, 大小均匀, 包封率效果良好(77.42% 以上)<sup>[11]</sup>。大量试验证明, 作为药物载体, 脂质体可以控制药物释放, 提高药物靶向性以降低药物毒性和减少药物副作用, 并减小药物剂量, 提高药物疗效<sup>[12]</sup>。将伊维菌素做成脂质体, 不仅可以延长药物作用时间、提高药物对靶器官的选择性, 而且可以降低毒性, 提高治疗指数。

3.3.1 伊维菌素纳米乳 纳米乳(nanoemulsion)是由油相、水相、乳化剂和助乳化剂组成, 乳滴粒径为 10~100 nm 的透明或半透明液体载药系统, 其乳滴多为球形, 大小比较均匀<sup>[13]</sup>。它具有增加难溶性药物溶解度、提高药物稳定性和生物利用度等优点, 许多难溶性药物制成纳米乳后具有缓释和靶向作用<sup>[14]</sup>; 同时, 纳米乳生物相容性好, 可生物降解, 因此将它用作脂溶性药物和对水解敏感药物的载体可以减少药物的刺激性及毒副作用。它热力学稳定, 久置不分层, 不破乳, 因而是难溶性药物的理想载体。

3.3.2 微乳的类型 纳米乳从结构上可分为水包油型(OPW)、油包水型(WPO)及双连续型, 即当油水比例适当时, 任一部分油相在形成液滴被水连续相包围的同时, 也与其他油滴一起组成油连续相包围介于油相中的水滴。药物可载于外相, 也可载于内相。通常说来, WPO 型纳米乳可以延长水溶性药物的释放时间, 起缓释作用; OPW 型纳米乳可增加脂溶性药物溶解度; 双连续型纳米乳是 WPO 型与 OPW 型之间的过渡状态, 实际应用比较少<sup>[15]</sup>。

3.3.3 微乳的特点 (1)具有增溶增敏的特点。作为一种分离分析手段同样有其独特的优势, 纳米乳液在药物分析方面也有着巨大的发展潜力<sup>[16]</sup>。(2)物理稳定性好。由于微乳的特定结构和纳米尺度使其具有良好的稳定性, 一般在高温下可以保持基本的稳定状态。(3)微乳可以促进大分子水溶性药物在动物体的吸收, 提高药物的生物利用度<sup>[17]</sup>。(4)黏度低, 注射时不会引起疼痛<sup>[18]</sup>。(5)纳米乳有缓释和靶向作用。纳米乳由于需要的乳化剂或多或少都有毒性, 如何降低乳化剂的用量, 从而降低纳米乳的毒性, 具有重要的研究价值<sup>[19]</sup>。

3.3.4 纳米药物的靶向作用 纳米药物的靶向作用可以分为主动靶向作用和被动靶向作用, 主动靶向作用是指生物导向利用抗体, 细胞膜表面受体或特定基因片段的专一性作用, 将配位子结合在载体上, 在启动子的作用下与目标细胞表面的抗原性识别器进行特异性结合, 使药物能够准确送到靶细胞中, 实现靶向治疗<sup>[20]</sup>。粒径小于 4  $\mu\text{m}$  的被动靶向载药微粒表面经受体的配体、单克隆抗体和其他化学物质修饰后, 能避免巨噬细胞的摄取而达到特定的靶部位。将药物修饰成前体药物, 也能通过在体内特定靶区激活而发挥作用<sup>[21]</sup>。

3.3.5 伊维菌素纳米乳制剂 5% 伊维菌素纳米乳于室温放置 150 d 仍能保持澄清透明, 无分层、药物析出现象。将 5% 伊维菌素纳米乳放置于高温(40、60  $^{\circ}\text{C}$ )、低温(4  $^{\circ}\text{C}$ )及光照强度为(4 500  $\pm$  500) lx 下进行试验, 其粒度和含量无明显变化。0.1% 伊维菌素纳米乳给药剂量达到 15 g/kg 时, 小鼠的死亡率为 0, 属于实际无毒范围, 该试验也说明 0.1% 伊维菌素纳米乳在这个浓度条件下所采用的辅料也属实际无毒。同时, 通过试验得到纳米乳剂可以有效提高伊维菌素的药物含量, 载药量高达 5%<sup>[22]</sup>。

## 4 伊维菌素制剂存在的问题及发展趋势

伊维菌素具有广谱高效性、较高的安全性、不易产生耐药性、一次投药效果显著等优势, 是兽医临床领域深受重视的高效抗寄生虫药物, 因此研制其新型制剂具有更加重要的意义。伊维菌素新制剂的研究会使药物变得经济、实效。伊维菌素现有制剂的使用比较广泛, 但是缺乏制剂之间系统的比较研究, 应当注重伊维菌素新制剂的开发及应用, 新型高效的制剂在寄生虫防治这个长期复杂的工程中起至关重要的作用。

### 参考文献:

- [1] 马永铸, 魏春妹. 阿维菌素同系物和衍生物[J]. 上海农业学报, 2000, 16(增刊): 64-68.
- [2] 吴中兴, 钱益新. 伊维菌素的药效、药理和临床研究[J]. 热带病与寄生虫学, 2003, 1(3): 184-187.
- [3] 王敏儒, 陈杖榴, 冯洪辉. 伊维菌素聚乳酸微球制备条件的优化及药物含量测定[J]. 华南农业大学学报, 1998, 19(4): 8-12.
- [4] 蒲文兵, 杨帆, 宋刚华, 等. 伊维菌素(维力加)注射液对羊体内外寄生虫的驱虫试验[J]. 中国动物传染病学报, 2009, 17(1): 54-57.
- [5] 赵永星, 张雪晓, 孙倩, 等. 注射用伊维菌素亚微乳的制备及其稳定性研究[J]. 中国兽药杂志, 2010, 44(6): 27-29.
- [6] 宋晓娟, 李引乾, 侯勃, 等. 伊维菌素脂质体的制备及其质量评价[J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2010, 38(4): 24-30.

朱小翌, 张 林, 江明锋. 反刍动物复胃发育与调控基因(综述)[J]. 江苏农业科学, 2013, 41(9): 185–187.

# 反刍动物复胃发育与调控基因(综述)

朱小翌, 张 林, 江明锋

(动物遗传育种学国家民委-教育部重点实验室/西南民族大学生命科学与技术学院, 四川成都 610041)

**摘要:**反刍动物从出生到哺乳期结束, 经历了从单胃消化到复胃消化、从以液体乳营养为主向以草料营养为主的转变。该转变阶段是反刍动物生长发育水平最强, 饲料利用率最高, 开发潜力最大的阶段。了解转变过程中的影响因素, 对于控制或减少幼年反刍动物发病率, 加快复胃发育, 提高反刍生物生产性能有重要意义。本文从影响反刍动物复胃发育的因素(日龄, 饲料成分和物理性质, 瘤胃微生物群, 瘤胃 pH 值, 挥发性脂肪酸, 调控基因等方面)探讨了反刍动物的复胃发育。

**关键词:**反刍动物; 复胃; 生长发育; 调控基因

**中图分类号:** S81      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1002-1302(2013)09-0185-03

反刍动物出生后消化方式以单胃摄食液体营养如乳汁和代乳粉<sup>[1]</sup>, 靠皱胃分泌消化酶来分解脂肪、碳水化合物、蛋白质。在其成年后, 消化方式转变成以复胃消化草料营养, 由瘤胃中的微生物群消化饲料中的纤维素物质和非蛋白氮类等不能被单胃生物利用吸收的物质, 为反刍动物提供易吸收的营养物质。该转化与复胃上皮细胞的增殖和分化有直接联系。从胎儿期起, 反刍动物复胃上皮细胞开始分化, 而出生后并未

结束, 而是一直继续分化到约 8 周龄才达到平衡。大量研究表明, 反刍动物在饲喂开食料后开始复胃发育。幼年反刍动物复胃发育受其日龄、调控基因、饲料组成和形态、瘤胃微生物群、瘤胃 pH 值、挥发性脂肪酸(VFA)等因素影响, 相关研究鲜有报道。本研究从复胃上皮细胞增殖方面阐述不同因素对反刍动物复胃发育的影响, 并对其影响因素进行探讨, 旨在为促进反刍动物复胃健康发育, 提升饲料利用率提供依据。

## 1 反刍动物复胃的发育

### 1.1 非反刍阶段

反刍动物刚出生时不能消化粗纤维, 皱胃作为 4 个复胃中唯一具有消化能力的胃, 在刚出生反刍动物中消化液态食物, 与幼年单胃动物类似。当此时幼龄反刍动物喝乳汁或代乳品时, 食道沟闭合, 使液态乳避开网胃和瘤胃直接进入真胃。由真胃分泌凝乳酶和盐酸, 使液态乳在酸性环境下凝固, 保存于皱胃中供幼龄反刍动物化学消化。液态乳中的脂肪是

收稿日期: 2013-03-04

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31172198); 教育部科学技术研究重点项目(编号: 210265); 四川省学术和技术带头人培养资金(编号: 2011-1); 四川省青年科技基金(编号: 09ZQ026-011); 西南民族大学研究生创新型科研项目(编号: CX2013SZ64)。

作者简介: 朱小翌(1989—), 男, 湖北洪湖人, 硕士研究生, 研究方向为遗传学。E-mail: 604417607@qq.com。

通信作者: 江明锋, 博士, 教授。E-mail: mingfengjiang@vip.sina.com。

[7] Shoop W L, Mrozik H, Fisher M H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health[J]. Veterinary Parasitology, 1995, 59(2): 139–156.

[8] 夏晓静, 周建平, 王 翔, 等. 伊维菌素聚乳酸微球的制备[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(5): 429–432.

[9] Pong S S, Wang C C, Fritz L C. Studies on the mechanism of action of avermectin B1a: stimulation of release of gamma-aminobutyric acid from brain synaptosomes[J]. Journal of Neurochemistry, 1980, 34(2): 351–358.

[10] Calcott P H, Fatig R O 3rd. Inhibition of chitin metabolism by avermectin in susceptible organisms[J]. The Journal of Antibiotics, 1984, 37(3): 253–259.

[11] 符华林, 吴 蕾. 伊维菌素脂质体的制备及质量控制研究[J]. 动物医学进展, 2004, 25(6): 102–104.

[12] 张灵芝. 脂质体制备及其在生物医学中的应用[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998.

[13] 陆 彬. 纳米乳与亚微乳给药系统[J]. 中国药师, 2004, 7(10): 759–761.

[14] Szebeni J, Alving C R, Savay S, et al. Formation of complement-

activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions[J]. International Immunopharmacology, 2001, 1(4): 721–735.

[15] 于 力, 张钧寿, 周建平. 纳米乳的研究及其在制剂学领域的应用[J]. 药学进展, 2006, 30(11): 491–497.

[16] 董秋香. O/W 微乳体系的基础性研究及其对间尼索地平增溶效果的考察[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.

[17] 王晓黎, 蒋雪涛, 刘皋林, 等. 环孢素 A 微乳口服液的制备及稳定性研究[J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(1): 40–43.

[18] He L, Wang G L, Zhang Q. An alternative paclitaxel microemulsion formulation: hypersensitivity evaluation and pharmacokinetic profile[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 250(1): 45–50.

[19] 张阳德. 纳米药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 163.

[20] 周泉波, 陈汝福. 纳米靶向载体在肿瘤治疗中的应用[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2005, 32(7): 483–485.

[21] 陆 彬. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 493.

[22] 刘根新, 张继瑜, 吴培星, 等. 伊维菌素纳米乳注射液的研制与质量安全性评价[J]. 畜牧兽医学报, 2011, 42(8): 1161–1167.