

青蒿素多孔淀粉微球的制备、表征与水溶性评价

赵 雪, 杨逢建, 葛云龙, 王玲玲, 李汶罡, 邓怡平, 赵修华*

东北林业大学 森林植物生态学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要:目的 将难溶于水的脂溶性青蒿素 (artemisinin, Art) 通过多孔淀粉 (porous starch, PS) 负载后形成青蒿素多孔淀粉微球 (Art-PSM), 使其理化性质优于 Art 原药, 从而改善 Art 的水溶性。方法 采用物理吸附方法使 PS 微粒对 Art 原药进行负载, 通过单因素法优化制备 Art-PSM 的最佳条件。通过扫描电镜检测 (SEM)、比面积的测定 (BET)、红外光谱检测 (FTIR)、X 射线衍射检测 (XRD)、差示扫描量热 (DSC) 和热重分析 (TG) 检测分别对 Art-PSM 的理化性质进行表征与分析。分别检测 Art-PSM 在水、人工胃液和人工肠液中的溶解度。结果 通过对理化性质的表征验证了在最佳制备条件下, PS 已成功负载 Art 形成微球, 其载药量为 $(20.37 \pm 0.61)\%$, 包封率为 $(81.86 \pm 3.06)\%$ 。PS 负载 Art 的过程中只发生了物理变化, Art 原药已完全被 PS 所吸附, 体现出和 PS 一样具有无定形态结构, 从而提高了 Art 原药的水溶性。Art-PSM 的溶解度显著提高, 在水、人工胃液、人工肠液中分别是 Art 原药的 3.77、1.64 和 1.72 倍。结论 Art-PSM 显著提高了 Art 原药的水溶性, 为解决难溶性药物的临床应用提供了重要的研究依据。

关键词: 青蒿素; 多孔淀粉; 微球; 水溶性; 制备; 表征; 物理吸附

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)07-1596-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.07.015

Preparation, characterization and water solubility evaluation of porous starch loaded artemisinin microspheres

ZHAO Xue, Yang Feng-jian, GE Yun-long, WANG Ling-ling, LI Wen-gang, DENG Yi-ping, ZHAO Xiu-hua

Key Laboratory of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Abstract: Objective The fat-soluble artemisinin (Art), which is poorly soluble in water, was loaded with porous starch to form Art microspheres, and its physical and chemical properties were better than the original powder, so as to improve the water solubility of Art. **Methods** The porous starch particles were loaded on Art powder by physical adsorption method. The physical and chemical properties of Art microspheres loaded with porous starch were characterized and analyzed by SEM, BET, FTIR, XRD, DSC, and TG respectively. The saturated solubilities of porous starch loaded Art microspheres in water, artificial gastric juice and artificial intestinal fluid were determined. **Results** In the characterization test, we found that under the optimal preparation conditions, porous starch had successfully loaded Art to form microspheres with drug loading of $(20.37 \pm 0.61)\%$ and entrapment efficiency of $(81.86 \pm 3.06)\%$. In the process of loading Art with porous starch, only physical changes happened. The original Art powder had been completely loaded by porous starch, showing that it had the same amorphous structure as porous starch, thus improving the water solubility of the original Art powder. The saturated solubility of the porous starch loaded Art microspheres was significantly improved, and the water, artificial gastric juice and artificial intestinal fluid were 3.77, 1.64, and 1.72 times higher than the original Art powder, respectively. **Conclusion** This paper significantly improved the water solubility of Art powder and provided important research basis for solving the clinical application of insoluble drugs.

Key words: artemisinin; porous starch; microsphere; water solubility; preparation; characterization; physical adsorption

青蒿素 (artemisinin, Art) 是首次从药用植物 种内含过氧基团的倍半萜内酯化合物^[1-2], 也是目前黄花蒿 *Artemisia annua* Linn. 中分离纯化出来的一 世界上最有效的治疗脑型疟疾和抗氯喹恶性疟疾的

收稿日期: 2019-01-24

基金项目: 黑龙江省林业科技项目 (逊克) (HLJXK01); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (2572016AA37)

作者简介: 赵 雪 (1990—), 女, 博士研究生, 研究方向为药用植物资源学。E-mail: zhaoxue@nefu.edu.cn

*通信作者 赵修华, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为植物化学与植物药。Tel: (0451)82191517 E-mail: xiuhua Zhao@nefu.edu.cn

药物^[3-4]。近年来药理研究表明, Art 及其衍生物不仅可以抗疟,而且还具有抗病毒、抗炎、免疫调节和抗肿瘤等多方面的药理作用^[5],尤其在抗肿瘤方面表现出的低毒和与其他化疗药物无交叉耐药的特点,已成为国内外学者研究的热点。Art 及其衍生物能够使癌细胞周期停滞,从而抑制癌细胞生长,抑制血管生成,破坏癌细胞迁移,控制癌细胞核受体的响应,导致癌细胞凋亡^[6]。

然而, Art 难溶于水,属脂溶性化合物,口服生物利用度低,药效差,导致其生物活性的发挥以及在临床中的应用大大受限^[7-9]。研究人员通过改变 Art 的官能团,进行糖基化和盐基化结构修饰获得一系列的衍生物,如蒿甲醚、双氢青蒿素、青蒿琥酯等^[10]。Art 衍生物虽然在一定程度上增加了 Art 的水溶性,但其制备工艺相对较为复杂,生产效率低、成本高、功耗较大。通过制备不同剂型来改善 Art 的水溶性主要有以下 2 个方面,一方面是考虑提高 Art 的溶解能力,加快其在生物体内释放速度,主要制剂包括微粉^[11]、微乳^[12-14]、环糊精包合物^[15]、固体分散体^[16-17]等;另一方面从延长 Art 在生物体内的停留时间,改善其生物利用度,制备缓控释制剂的角度,如脂质体制剂^[18-19]等。这些制剂方法都在一定程度上提高了 Art 原药在水中的溶解度,但在制备工艺、原料成本、生物利用度的效果等方面依然存在很多缺点和问题。而普通静脉注射剂和肌肉注射剂虽然可以避免受肝脏代谢首关效应使药物充分的发挥药效,但受 Art 类药物的生物半衰期较短的影响,需要频繁给药,给临床治疗带来麻烦^[20]。因此,如何在不改变 Art 化学结构的基础上,解决其水溶性差、生物利用度低的难题,是当今科研人员较为关注的问题。

多孔淀粉(porous starch, PS)又称微孔淀粉,是通过机械、化学或生物方法作用于生淀粉,使其内部形成微米级孔径的一种新型辅料,具有安全、无毒、高效、生物可降解以及廉价易得等优点,是一类极具开发潜力的新型药物载体,在国内外已被广泛研发并应用于医药卫生领域^[21]。PS 具有优良的吸附性能,是由于表面吸附和孔径吸附的共同作用。PS 具有许多小孔一直延伸到淀粉颗粒中心附近,形成蜂窝状的内部中空结构,可以产生巨大的吸引力,能将药物吸附到小孔中,使药物不容易脱离,而且仍保持颗粒基本形状^[22-23]。PS 本身不溶于水,但由于具有较大的比表面积,因此在吸附药物后,它可

以有效提高药物的溶出速度与溶出率。PS 已成功用于制备多种化学药物,如洛伐他汀^[24]、卡马西平^[23]、普罗布考^[25]和环丙沙星^[26]等。本实验以 Art 为原料, PS 为载体,制备了青蒿素多孔淀粉微球(Art-PSM),并且进行了制备工艺优化、理化性质的表征和水溶性的测试。

1 仪器与材料

1.1 仪器

电子分析天平,德国 Danfu 仪器公司;超声波清洗仪,昆山市超声仪器有限公司;DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器,上海凌科实业发展有限公司;LXJ-IIIB 型离心机,上海安亭科学仪器厂;R-205 旋转蒸发仪,上海申胜生物技术有限公司;3k-15 型高速离心机,德国 Sigma 公司;高效液相色谱仪(1525 型泵,2487 型检测器),美国 Waters 公司;S4800 型扫描电子显微镜(SEM),日本 Hitachi 公司;全自动物理吸附仪(BET)、DSC 131 型差示量热扫描仪(DSC),法国 Setaram 公司;IRAffinity-1 傅里叶红外光谱仪(FTIR),日本 Shimadzu 公司;XPert-Pro X-射线衍射仪(XRD),荷兰 Philip 公司;NETZSCH TG 209 F3 型热重分析仪(TG),美国 PerkinElmer 公司。

1.2 材料

Art 分析纯对照品,上海 Aladdin 公司,质量分数 98%,批号 171130; Art 原药,西安通泽生物科技有限公司,质量分数 98%,批号 140705; PS,辽宁立达生物科技有限公司,玉米淀粉为原料,批号 170624;丙酮、乙腈(色谱级)、甲醇(色谱级)、磷酸二氢钾(分析纯)、氢氧化钠(分析纯),天津市天力化学试剂有限公司;去离子水,实验室自制;盐酸,新乡市宏盛化工有限公司。

2 方法与结果

2.1 Art-PSM 的制备

2.1.1 最佳投药质量浓度和吸附比例的测定 为了考察 Art 原药的投药质量浓度对 PS 吸附率大小的影响,在烧杯中加入 10 mL 丙酮,分别按 Art 原药的投药质量浓度为 40、50、60、70、80、90、100 mg/mL 投入吸附体系中,再分别投入相应的 PS(按 Art 原药与 PS 比例 1:5 投药)。将吸附体系在室温中超声 30 min 后,置于恒温加热水浴锅中,开启磁力搅拌器在 37 °C 下搅拌吸附 2 h。每组实验重复 3 次。吸附完成后分别取样置入离心管内 12 000 r/min 离心 10 min 后,取上清液用 HPLC 法^[27]检测上清中

Art 的含量。按梯度配制不同质量浓度的 Art 对照品溶液, 进样 HPLC 测得峰面积, 绘制标准曲线所得线性回归方程为 $Y=371\,926X-405.08$, $r^2=0.999\,9$, 方程拟合优度高, 数据具有可信性。

根据标准曲线方程, 可由测得的峰面积反推计算出质量浓度, 反应定容体积为 25 mL, 即可计算出上清中含有 Art 原药的质量。根据差减法, 原始投药量减去上清中含有 Art 的质量即为理论上载入 PS 中的 Art 的质量, 根据载药量=载上 Art 的质量/称取吸附体系剩余沉淀的量, 药物包封率=载上 Art 的质量/原始投入 Art 的质量, 可以得到最大载药量与包封率时的投药质量浓度。根据 Langmuir 吸附方程推导出 $A=Q_e/(1+Q_e)$ (A 为载药量, Q_e 为 PS 的吸附率) 可计算出不同投药浓度下 PS 的吸附率 Q_e , C_e 为上清中 Art 的浓度。根据 $1/C_e$ 与 $1/Q_e$ 的曲线可以得出线性回归方程 $y=kx+b$ 。根据常数 $k=1/(K_d \times Q_{\max})$ 、 $b=1/Q_{\max}$, 可分别计算出 K_d 、 $Q_{\max}$ 的值。 $Q_{\max}$ 即为每克淀粉中最多可以吸附 Art 原药的量, K_d 为吸附常数。

结果如图 1 所示, 当 Art 的投药量达到 80 mg/mL 时, 载药量达到最大 (19.45 ± 0.21)%, 随着投药量质量浓度的增加, 载药量趋于平衡, 不再升高, 吸附率也在投药量达到 80 mg/mL 时, 出现拐点 (24.70 ± 0.63)%, 从结果中可以得出, Art 的最佳投药质量浓度为 80 mg/mL。

图 2 为根据 $1/C_e$ 与 $1/Q_e$ 所得线性回归方程为 $Y=0.027\,5X+0.003\,2$, $r^2=0.993\,8$ 的等温吸附曲线。根据常数 $k=0.027\,5=1/(K_d Q_{\max})$, $b=0.003\,2=1/Q_{\max}$, 可计算出 $K_d=0.116\,4$, $Q_{\max}=312.5$ mg/g, 即每克 PS 中最多可以吸附 312.5 mg Art。PS 最大吸附率的确定为后续实验确定最佳投药量与投入

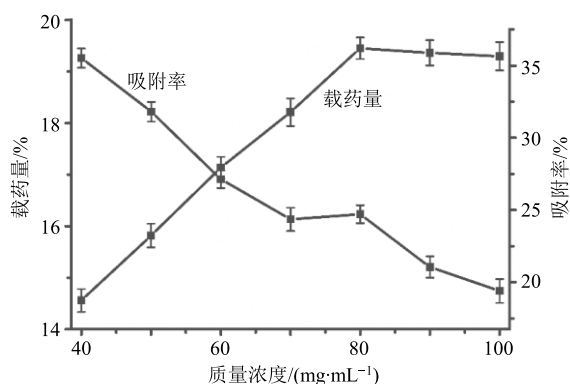


图 1 Art 原药不同投药质量浓度下的吸附率和载药量
Fig. 1 Adsorption rate and drug loading of artemisinin at different concentrations

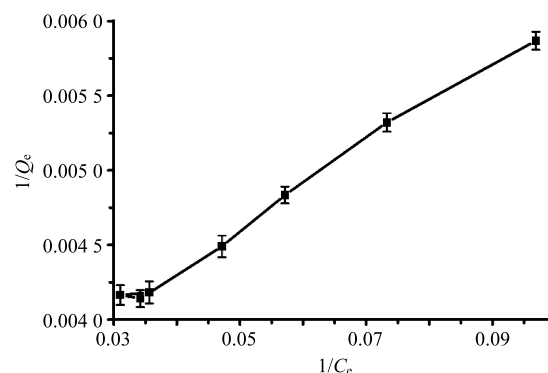


图 2 PS 对 Art 原药的等温吸附曲线
Fig. 2 Isothermal adsorption curve of PS for Art

PS 的比例提供了重要依据, 既保证了不会浪费药物原料, 又保证了微球的最佳负载状态。

2.1.2 最佳吸附时间的测定 为了考察吸附时间对 PS 吸附率大小的影响, 在确定最佳 Art 原药的投药浓度和最佳吸附比例后, 按上述结果分别在 10 mL 的丙酮中投入 Art 和 PS 后, 将吸附体系在室温中超声 30 min 后, 置于 37 °C 恒温加热水浴锅中, 开启磁力搅拌器, 分别设置搅拌吸附时间为 5、10、15、20、25、30、60、120 min。每组实验重复 3 次。吸附完成后分别取样置入离心管内 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液用高效液相色谱仪检测上清液中 Art 的含量。

根据“2.1.1”项确定的 Art 的最佳投药质量与吸附比例, 即在 10 mL 的吸附体系中, Art 和 PS 的投药量分别为 800 mg 和 2 560 mg。在相同的吸附体系下设定不同的吸附时间, 根据不同时间下的载药量和吸附率, 绘制曲线方程。如图 3 所示, 当吸附时间达到 30 min 后, PS 对 Art 的载药量和吸附

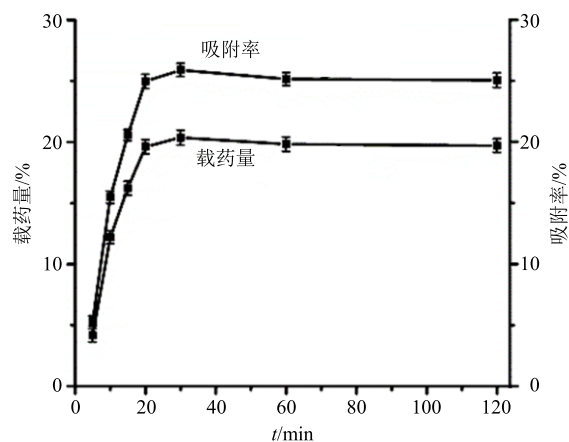


图 3 Art-PSM 在不同吸附时间下的吸附率和载药量
Fig. 3 Adsorption rate and drug loading of Art-PSM at different adsorption time

率也均呈现出最大值, 分别为 $(20.37 \pm 0.61)\%$ 和 $(25.89 \pm 0.54)\%$, 之后 2 h 内吸附过程趋于平衡状态, 从而载药量与吸附率的曲线也呈现出平衡趋势。因此, 综合载药量、吸附率和工艺效率的考虑, PS 吸附 Art 的最佳吸附时间选定为 30 min。经测定, 最优条件下制得的 Art-PSM 载药量为 $(20.37 \pm 0.61)\%$, 封装率为 $(81.86 \pm 3.06)\%$ ($n=3$)。

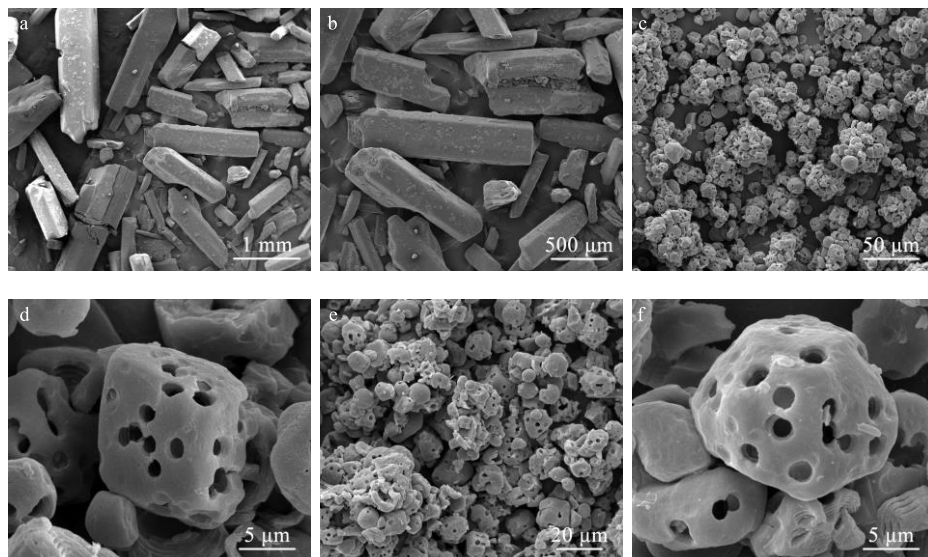


图 4 Art 原药 (a、b)、PS (c、d) 和 Art-PSM (e、f) 的 SEM 照片

Fig. 4 SEM of Art (a, b), PS (c, d), and Art-PSM (e, f)

粒径大于 1 mm, 呈不规则长柱状, 在水中形成不溶于水的混悬体系。图 4-c、d 中可见, PS 的表面具有多孔连通结构, 孔径小于 $1 \mu\text{m}$, PS 自身不溶于水, 但在体内胃肠道酶的降解作用后可逐渐溶解。图 4-e、f 中可见, PS 已成功负载 Art 形成微球, 被吸附在 PS 微球空隙中的 Art, 可以在 PS 被体内胃肠道酶降解后释放, 从而发挥药效。

2.2.2 比表面积的测定 采用 BET 仪, 用低温液氮 (-196°C) 吸附法测定。相对压力 (P/P_0) 范围 0.01~1.0, 测定前样品在 300°C 下脱气 10 h。低温氮吸附法测定 PS 的比表面积是以 PS 为吸附剂, 氮气为吸附质, 在低温下 (-196°C) 进行物理吸附的方法。氮吸附法以 BET 吸附公式为测定依据, 通过 BET 法测定比表面积。PS 属于无定形态结构, 粒径小, 表面多孔, 而 Art 原药具有晶体结构, 水溶性差。在制备过程中, PS 将 Art 原药吸附, 使 Art 的粒径变小, 提高其水溶性。比表面积测定结果发现没有载药的 PS 比表面积为 $5.11 \text{ m}^2/\text{g}$, 载入 Art 后形成的 Art-PSM 样品比表面积为 $0.12 \text{ m}^2/\text{g}$, 比载药前缩小了 97.65%。PS 孔隙被 Art 填充, 使其孔径变小,

2.2 Art-PSM 的表征

2.2.1 SEM 检测 将 PS、Art 原药与 Art-PSM 分别用双面导电胶粘到样品台上, 再用离子溅射镀膜机在样品台上喷金, 采用 SEM 分别观察 PS、Art 原药与 Art-PSM 的颗粒形貌, 并进行比较分析。通过图 4-a、b 可见, Art 原药为脂溶性, 由真溶液的单分子态经过重结晶后成为微米级的大径颗粒, 平均

因此, 如测定结果所示, Art-PSM 样品的比表面积明显小于 PS, 表明了 PS 已成功负载了 Art。

2.2.3 FTIR 检测 本实验采用傅里叶红外光谱仪对样品的表面化学结构进行检测。分别称取 2 mg 样品和 200 mg 溴化钾, 同时放入玛瑙研钵中研磨均匀, 将研磨好的样品置于红外烘干器中烘干, 烘干后的样品即可用红外压片模制片。在室温下, 采用 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ 范围扫描, 测定样品的红外吸收峰。如图 5 所示, PS 的 FTIR 图谱在大约 2929 、 1415 和 1016 cm^{-1} 处各有 1 个特征峰。Art 原药经对照完全符合《药品红外光谱集》中收录的 Art 的红外图谱, 其在波数大约为 1750 cm^{-1} 处有 1 个明显的多羰基的伸缩振动特征峰。而在 Art-PSM 中主要表现出 PS 的特征峰, 并且在 1750 cm^{-1} 处也可以观察到 1 个吸收峰。根据图 4-f 的 SEM 照片可知, 这是由于 Art 除了被 PS 内部孔径吸附, 在 PS 表面同时也会被吸附少量的 Art, 因此可以在红外光谱扫描中被检测到。由此可以初步判断 Art 原粉经过 PS 的吸附过程, 其表面化学结构没有变化, Art 主要被吸附于 PS 内部孔径之中, 在表面有少量分布。

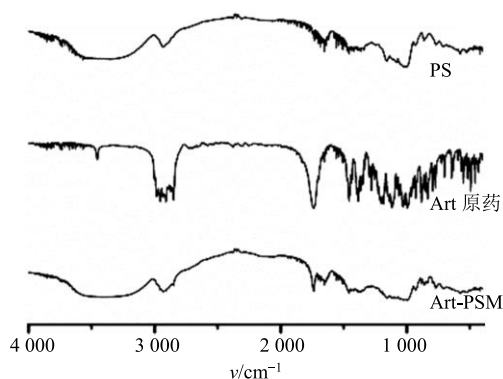


图 5 PS、Art 原药与 Art-PSM 的 FTIR 检测图谱

Fig. 5 Infrared spectrum of PS, Art, and Art-PSM

2.2.4 XRD 分析 本实验采用 XRD 仪分别对 PS、Art 原药与 Art-PSM 样品粉末进行测定, 电压与电流分别为 40 kV 和 30 mA, X 射线衍射的范围为 $5^{\circ} \sim 80^{\circ}$ 。XRD 图谱如图 6 所示, PS 样品图谱中的衍射峰, 分别在 2θ 18.32° 和 22.12° 处表现出极其微弱的峰值, PS 属于无定形态结构, 以无定形态形式存在。Art 原药样品图谱中的衍射峰, 分别在 2θ 7.32° 、 11.73° 、 14.78° 、 22.24° 、 38.89° 和 42.06° 处, 此 6 处有明显衍射峰, Art 原药具有晶体结构, 以晶体形式存在。Art-PSM 样品图谱中的衍射峰, 分别在 2θ 7.32° 、 11.73° 、 14.78° 、 22.24° 、 38.89° 和 42.06° 处, 此 6 处有明显衍射峰, Art-PSM 与 Art 原药相比较, 图谱中体现出了较弱的衍射峰, 结晶度降低, 绝大多数为无定形态, 而在 2θ 18.32° 、 22.12° 处也出现了和 PS 相同的很弱的衍射峰。

2.2.5 DSC 和 TG 检测 DSC 和 TG 检测用于进一步确认 XRD 的结果。采用差示量热扫描仪来测定样品 DSC 数据, 以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温速度从 25°C 升温到 200°C , 及时观察测试中的现象并进行数据处

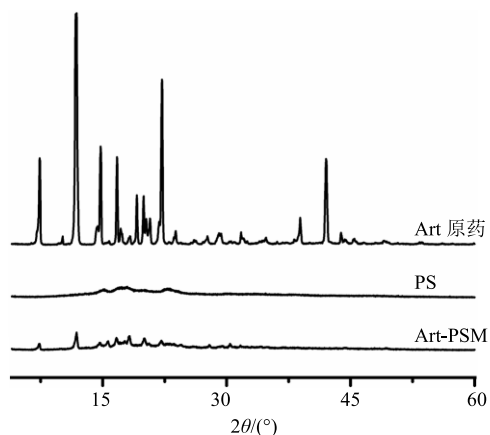


图 6 Art 原药、PS 与 Art-PSM 的 XRD 图谱

Fig. 6 XRD spectrum of Art, PS, and Art-PSM

理。DSC 结果如图 7 所示, PS 主要以无定形态存在[28], 没有熔点峰。Art 原药在 155°C 处显示出 1 个吸热峰, 与文献报道中 Art 的熔点 $150 \sim 156^{\circ}\text{C}$ 相吻合[16,29]。Art-PSM 在 155°C 处也出现了 1 处较小的吸热峰, 这说明大部分的 Art 已经被 PS 吸附在内部空隙中, 而只有少量吸附在了 PS 微球的表面, 这与 XRD 的检测结果是相一致的。

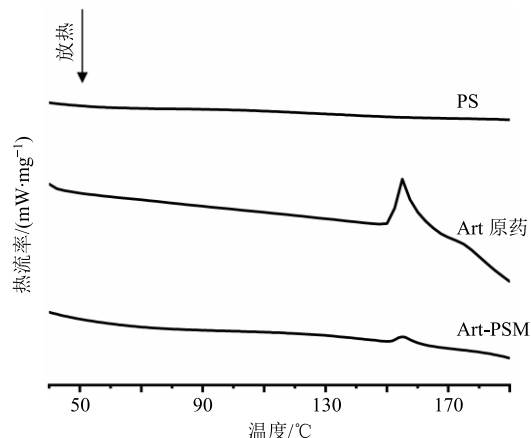


图 7 PS、Art 原药与 Art-PSM 的 DSC 图谱

Fig. 7 DSC spectrum of PS, Art, and Art-PSM

采用热重分析仪来进行样品 TG 测定, 分别取 3 mg 样品置于样品池后, 以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温速度从 25°C 升温到 400°C 。根据图 8 的 TG 数据结果分析, PS 在 300°C 左右开始热失重, Art 原药在 200°C 左右开始出现迅速失重, 直至 250°C 时基本已经完全热分解, 而 Art-PSM 在 200°C 左右开始出现热重损失, $250 \sim 300^{\circ}\text{C}$ 时质量损失不明显, 而当温度升高到 300°C 后开始再次出现较为迅速的质量损失。这一现象说明在 Art-PSM 微球中, 首先受热分解的是 Art 晶体, 当 Art 分解完全并达到一定温度时 PS 才开始分解失重。值得注意的是, 在 250°C 之前, Art-PSM 的质量损失百分比约为 20% 左右, 而这一结果和测得的载药量 (20.37 ± 0.61) % 也是接近的。

2.3 溶解度的测定

在分别装有 2 mL 水、人工胃液和人工肠液 3 种溶出介质的西林瓶中, 分别过量投入 5 mg Art 原药、Art-PSM (其中 Art 含量为 5 mg) 和与 Art-PSM 中具有相同质量比的 Art 和 PS 物理混合物(下文简称为物理混合物), 密封后置于恒温搅拌器内, 转速 $40 \text{ r}/\text{min}$, 在 37°C 恒温下释放。反应 48 h 后, 取样品 1 mL 经离心后取上清液, 用 $0.22 \mu\text{m}$ 的滤膜滤过后, 用 HPLC 检测 Art 的含量。Art 原药、Art-PSM 和物理混合物分别在不同溶出介质中 37°C 时溶解

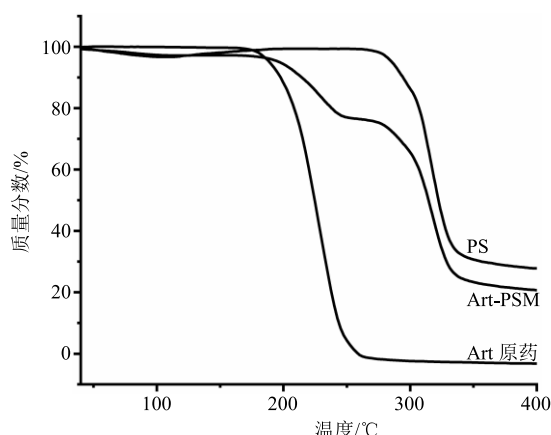


图 8 PS、Art 原药与 Art-PSM 的 TG 图谱
Fig. 8 TG spectrum of PS, Art, and Art-PSM

度见表 1。由结果可知 Art-PSM 的溶解度相对于原药有显著提高, 在水、人工胃液、人工肠液中的溶解度分别是 Art 原药的 3.77、1.64 和 1.72 倍。在溶解度的检测过程中, Art 原药因成功被 PS 吸附到其孔隙中, 在水、人工胃液、人工肠液中, 孔隙中的 Art 释放到溶出介质中, 从而增加了 Art 水溶性。物理混合物在 3 种介质中的溶解度不但没有提高原药溶解度, 反而均低于原药组, 这说明了直接将 Art 与 PS 物理混合并不能够提高 Art 的水溶性。物理混合物溶解度低于原药的原因可能是 PS 对溶出的 Art 具有吸附作用, 已经溶解的 Art 分子部分吸附于 PS 内, 相当于在饱和溶液里面加入了吸附剂, 存在吸附与解吸附的平衡。

表 1 Art 原药与 Art-PSM 的溶解度

Table 1 Solubility of Art crude drug and Art-PSM

样品	溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		
	水	人工胃液	人工肠液
Art 原药	31.27 ± 1.14	39.42 ± 0.96	26.94 ± 1.57
Art-PSM	118.12 ± 1.14	64.58 ± 1.77	46.38 ± 2.08
物理混合物	25.65 ± 2.13	32.45 ± 1.35	18.90 ± 2.26

3 讨论

在提高 Art 水溶性的报道中, Ramazani 等^[30]采用单步纳米沉淀法将 Art 包裹在胶束中, 制备了平均粒径为 91.87 nm 负载 Art 的 PCL-PEG-PCL 胶束, 载药量 19.33% 与本实验接近, 但作者主要关注抗疟原虫性能的提高, 仅考察了 25 °C 条件下水中溶解度, 而本实验中 37 °C 条件下模拟胃液、肠液环境的溶解度结果更具参考价值。Isacchi 等^[31]制备了 Art 普通脂质体和 PEG 化长循环脂质体, 成功在

冷冻干燥的工艺条件下制备出了粒径在 150 nm 左右的 Art 纳米粒, 且分布较窄的具有良好稳定性冻干脂质体, 但在溶出速率与生物利用度方面的结果欠缺。对比与目前的研究结果, 本实验使用了天然可降解的 PS 作为药物载体, 采用物理吸附方法使 PS 微粒吸附 Art 原药, 通过单因素法优化, 从而确定了最佳制备条件, 在最优条件下制得的 Art-PSM 包封率为 $(81.86 \pm 3.06)\%$, 载药量为 $(20.37 \pm 0.61)\%$ 。通过对 Art-PSM 的理化性质表征分析, 验证了 Art 原药绝大多数被 PS 吸附在内部空隙中形成了载药微球, 而且并没有改变 Art 的表面化学结构, 具有无定形态结构, 其水溶性提高了 3.77 倍。

综上所述, 本研究利用 PS 的吸附作用, 将脂溶性的 Art 制备成水溶性的 Art-PSM, 显著提高了 Art 的溶解度, 从而达到在保证药效的前提下, 减小药物用量减轻或消除毒副作用的目的。同时本研究为解决难溶性药物提高溶解度的难题提供了充分的实验依据, 以及为进一步提高青蒿素的溶出速率以及生物利用度的研究提供了重要的研究基础。

参考文献

- [1] Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1217-1220.
- [2] Liu C X. Discovery and development of artemisinin and related compounds [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(2): 101-114.
- [3] Li Y. Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(9): 1141-1146.
- [4] 张铁军, 王于方, 刘 丹, 等. 天然药物化学史话: 青蒿素——中药研究的丰碑 [J]. *中草药*, 2016, 47(19): 3351-3361.
- [5] Li T, Chen H, Wei N, *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 144-150.
- [6] Slezakova S, Ruda-Kucerova J. Anticancer activity of artemisinin and its derivatives [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11): 5995-6003.
- [7] Muangphrom P, Seki H, Fukushima E O, *et al.* Artemisinin-based antimalarial research: Application of biotechnology to the production of artemisinin, its mode of action, and the mechanism of resistance of *Plasmodium parasites* [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(3): 318-334.
- [8] Morris C A, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, *et al.* Review of

- the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration [J]. *Malar J*, 2011, 10: 263-269.
- [9] 高伟祺, 栾淑伟, 王锐利, 等. 青蒿素在不同溶剂中平衡溶解度和表观油水分配系数的测定 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 35-38.
- [10] Lu J J, Meng L H, Shankavaram U T, *et al*. Dihydroartemisinin accelerates c-MYC oncoprotein degradation and induces apoptosis in c-MYC-overexpressing tumor cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(1): 22-30.
- [11] Yu H, Zhao X, Zu Y, *et al*. Preparation and characterization of micronized artemisinin via a rapid expansion of supercritical solutions (RESS) method [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(4): 5060-5073.
- [12] Memvanga P B, Preat V. Formulation design and *in vivo* antimalarial evaluation of lipid-based drug delivery systems for oral delivery of beta-artether [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(1): 112-119.
- [13] 刘伟, 张莹莹, 周文杰, 等. 复方诃清膏微乳的制备及稳定性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3252-3260.
- [14] 肖瑶, 苏文晶, 张明珠, 等. 番荔枝亚微乳的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1325-1330.
- [15] Kakran M, Sahoo N G, Li L, *et al*. Dissolution enhancement of artemisinin with β -cyclodextrin [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(5): 646-652.
- [16] Shahzad Y, Sohail S, Arshad M S, *et al*. Development of solid dispersions of artemisinin for transdermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 197-205.
- [17] 任娟, 孙兴, 阮佳, 等. 马甲子总三萜固体分散体的制备及其溶出性能研究 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4038-4044.
- [18] Isacchi B, Arrigucci S, La Marca G, *et al*. Conventional and long-circulating liposomes of artemisinin: Preparation, characterization, and pharmacokinetic profile in mice [J]. *J Liposome Res*, 2011, 21(3): 237-244.
- [19] Guo Y, Shen L X, Lu Y F, *et al*. Preparation of rutin-liposome drug delivery systems and evaluation on their *in vitro* antioxidant activity [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(4): 371-375.
- [20] 陆婷, 张加伟, 艾凤伟. 高生物利用度的青蒿素类化合物给药系统及制剂技术研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 180-183.
- [21] 唐宜轩, 韩丽, 张定堃, 等. 多孔淀粉的制备及其在医药应用中的研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37(6): 1321-1324.
- [22] Meer T A, Moravkar K, Pawar J, *et al*. Crosslinked porous starch particles--A promising carrier [J]. *Polim Med*, 2015, 45(1): 11-19.
- [23] Ali M T, Fule R, Sav A, *et al*. Porous starch: A novel carrier for solubility enhancement of carbamazepine [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(3): 919-926.
- [24] Wu C, Wang Z, Zhi Z, *et al*. Development of biodegradable porous starch foam for improving oral delivery of poorly water soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2011, 403(1/2): 162-169.
- [25] Zhang Z, Huang J, Jiang S, *et al*. Porous starch based self-assembled nano-delivery system improves the oral absorption of lipophilic drug [J]. *Int J Pharm*, 2013, 444(1/2): 162-168.
- [26] Gao F, Li D, Bi C H, *et al*. The Adsorption and release characteristics of CPFY in porous starch produced through different drying methods [J]. *Dry Technol*, 2013, 31(13/14): 1592-1599.
- [27] 李锦葵, 蒋伟哲. 反相高效液相色谱法测定青蒿素的含量 [J]. 医药导报, 2005, 24(11): 1053-1054.
- [28] Jiang S W, Yu Z Y, Hu H L, *et al*. Adsorption of procyanidins onto chitosan-modified porous rice starch [J]. *Lwt-Food Sci Technol*, 2017, 84: 10-17.
- [29] 谢玉洁, 乐园, 王洁欣, 等. 反溶剂重结晶法制备青蒿素超细粉体 [J]. 化工学报, 2012, 63(5): 1607-1614.
- [30] Ramazani A, Keramati M, Malvandi H, *et al*. Preparation and *in vivo* evaluation of anti-plasmodial properties of artemisinin-loaded PCL-PEG-PCL nanoparticles [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(9): 911-920.
- [31] Isacchi B, Bergonzi M C, Grazioso M, *et al*. Artemisinin and artemisinin plus curcumin liposomal formulations: Enhanced antimalarial efficacy against *Plasmodium berghei*-infected mice [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(3): 528-534.