

青蒿素及其衍生物制剂技术及新型给药系统研究进展

杨蓉¹, 吴卓娜¹, 王冰^{2*}¹上海中医药大学中药学院; ²上海中医药大学教学实验中心, 上海 201203

摘要: 青蒿素及其衍生物抗疟活性已得到世界公认。其主要衍生物包括双氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚、青蒿琥酯等。现代药理研究表明, 青蒿素及其衍生物除抗疟活性外, 还具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节及抗病毒等作用, 具有潜在的临床应用价值。但青蒿素及其衍生物存在水溶性差、半衰期短, 生物利用度低等缺点, 阻碍了其临床应用。研究表明, 运用现代新型给药系统及制剂技术, 能够增加青蒿素及其衍生物的溶解度和稳定性, 改善生物利用度, 提高其作为临床用药的医疗应用前景。本文查阅了近二十年来国内外文献, 对青蒿素及其衍生物制剂技术及新型给药系统相关文献进行归纳和总结, 期望为该类药物的研究开发及未来的临床应用提供参考价值。

关键词: 青蒿素; 青蒿素衍生物; 制剂技术; 新型给药系统

中图分类号: R28

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.S.036

Advances on Preparations Technology and New Drug Delivery System of Artemisinin and Its Derivatives

YANG Rong¹, WU Zhuo na¹, WANG Bing^{2*}¹School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; ²Experiment Center for Teaching and Learning, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai 201203, China

Abstract: The antimalarial activity of artemisinin and its derivatives had been recognized worldwide. Its main derivatives include dihydroartemisinin, artemether, artesunate and so on. Modern pharmacological studies had shown that artemisinin and its derivatives, besides antimalarial activity, had antitumor, anti-inflammatory, immunomodulatory and antiviral effects, and had potential clinical value. However, artemisinin and its derivatives had disadvantages of poor water solubility, short half-life and low bioavailability, which hinder their clinical application. The research showed that the use of modern new drug delivery system and preparation technology can increase the solubility and stability of artemisinin and its derivatives, ameliorate the bioavailability, improve the clinical drug application in medical field. This article had consulted the domestic and foreign literature in recent twenty years. The related literature of artemisinin and its derivatives preparation technology and new drug delivery system were classified and summarized, hoping to provide some reference value for the research and development of drugs and future clinical application.

Key words: artemisinin; artemisinin derivatives; preparation technology; new drug delivery system

青蒿素是 1972 年由我国药物学家从菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 中提取分离出的一种有过氧化基团的倍半萜内酯药物, 最早应用于临床是因为其对疟疾具有良好的疗效^[1]。青蒿素的主要衍生物包括双氢青蒿素 (dihydroartemisinin)、蒿甲醚 (artemether)、青蒿琥酯 (artesunate) 等。青蒿素及其衍生物不仅是高效低毒的抗疟药, 还具有其他多种药理作用, 如抗血吸虫^[2]、抗心律失常、抗平喘、抗

变态反应^[3]、抗红斑狼疮^[4] 以及免疫抑制等作用^[5]。此外, 青蒿素类药物还能够抑制肿瘤细胞增殖、抑制血管形成以及诱导细胞凋亡^[6]。但青蒿素及其衍生物存在水溶性差、半衰期短, 生物利用度低等缺点, 阻碍了其临床应用。本文查阅了近二十年来国内外文献, 对青蒿素及其衍生物制剂技术及新型给药系统相关文献进行归纳和总结, 期望为该类药物的研究开发及未来的临床应用提供参考价值。

1 青蒿素来源

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干

燥地上部分,其味苦、辛,性寒,归肝、胆经,主要用于治疗骨蒸劳热、疟疾寒热、暑邪发热、阴虚发热等^[7]。1972年,中国科研人员首次从菊科植物黄花蒿的叶和花蕾中提取得到有效抗疟疾成分,并将其命名为“青蒿素”,在植物体内,青蒿素可通过二氢青蒿酸过氧化物中间体,经光催化由二氢青蒿酸氧化得到。此后,国内外报道了较多的全合成、半合成青蒿素化合物的方法^[8],人工合成工艺复杂且价格昂贵,目前为止,青蒿素仍主要来源于经黄花蒿提取或经黄花蒿中青蒿酸半合成途径制备,通常,青蒿素的含量仅为黄花蒿的花和叶干重的0.01%~0.8%^[9],将黄花蒿进行组织培养也仅能将青蒿素的含量提高4~11倍^[10]。

2 青蒿素主要衍生物及其药理作用

以青蒿素为母体衍生的主要化合物,如双氢青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯等均已开发成为治疗疟疾有效药物。青蒿素及其衍生物对临床各型疟疾的治疗作用疗效显著,通过对青蒿素抗疟机制的深入探索,陆续有研究报道青蒿素类药物也具有抗菌、抗肿瘤、抗纤维化、抗病毒等多种药理作用。大量研究发现,青蒿素类药物青蒿琥酯、双氢青蒿素对多种类型的肿瘤细胞均有抑制作用^[11],蒿甲醚对脑胶质瘤^[12]、胃癌^[13]、肝癌^[14]细胞具有抑制作用。

2.1 双氢青蒿素

双氢青蒿素是由青蒿素经四氢硼钠还原而成^[15],其抗疟活性强于青蒿素。药理学研究发现,双氢青蒿素除具有抗疟活性外^[16,17],还具有抗血吸虫、抗孕及抗肿瘤等方面的作用^[18,19],双氢青蒿素对胰腺癌、白血病、骨肉瘤和肺癌细胞的抗肿瘤作用甚佳。

2.2 蒿甲醚

蒿甲醚是还原青蒿素加的甲基乙醚衍生物,具有脂溶性。其抗疟作用为青蒿素的6倍。研究发现蒿甲醚除具有抗疟作用外,还有抗肿瘤^[20,21]、抗血吸虫等方面的药理作用,除此之外,蒿甲醚还具有抗肿瘤血管生成的作用^[22]。

2.3 青蒿琥酯

在青蒿素的还原反应中,以硼氢化钾代替硼氢化钠,合成了双氢青蒿素的琥珀酸半酯,即青蒿琥酯。青蒿琥酯是抗疟药青蒿素的衍生物成分,除具有明显的抗疟作用外,还有抗疟疾、抗血吸虫、抗弓形虫、抗心律失常和肿瘤细胞毒性等作用。

3 青蒿素及其衍生物的制剂技术

青蒿素及其衍生物水溶性差、体内循环时间短、静脉注射效果不佳,口服给药的生物利用度一般仅为30%左右^[23]。绝大多数的青蒿素类药物进入生物体后在1~2h内血中药物浓度达到最大,而且药物的消除半衰期都很短^[24],阻碍了其在临床治疗中的应用。为了克服青蒿素及其衍生物制剂学上的缺陷,提高生物利用度,研究人员对青蒿素类化合物进行了剂型改革,研发了新的制剂技术和手段,如环糊精包合物技术、固体分散体、微型包囊技术和微粉化技术等,同时一些新型给药系统如纳米给药系统、自乳化传递系统、经皮给药系统等也被广泛应用于青蒿素类药物的制剂研究中。

3.1 环糊精包合技术

环糊精包合技术是指采用适宜的方法,将某些小分子(又称客分子)包藏于环糊精分子(又称主分子)的空穴结构内,形成环糊精包合物。常以 β -环糊精(β -CD)作为主分子,用于包合挥发性、难溶性成分或油状液体,环糊精包合物能够增加药物的溶解度和稳定性,提高药物的生物利用度。

周慧等^[25]采用正交实验法,优选双氢青蒿素(DHA)-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)包合物的最佳制备条件为主客分子比为4:1,90%乙醇作溶媒,HP- β -CD浓度为15%,根据正交优化结果进行试验,结果显示包合物载药量可达6.26%,得率达94.03%,且稳定性和重现性好。段友构等^[26]通过单因素及正交试验确定青蒿素与 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、 γ -环糊精形成包合物的最佳条件为配比1:1(mol/mol)、包合温度40℃、包合时间5h、包合反应时溶液pH7,青蒿素与 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、 γ -环糊精的包合常数分别为80.06、58.68、116.96L/mol,计算包合反应前后的吉布斯自由能变化分别为-11.76、-10.93、-12.78kJ/mol,表明青蒿素与环糊精可以形成1:1型稳定的包合物,环糊精可以增大青蒿素的溶解度。陈方伟等^[27]采用正交设计法,优选双氢青蒿素羟丙基- β -环糊精包合物(DHA-HP- β -CD)最佳包合条件为DHA与HP- β -CD的投料摩尔比为1:5、包合温度为50℃、包合时间为1h;红外光谱法、差示扫描量热法和粉末X-射线衍射分析均表明DHA与HP- β -CD形成了包合物,分子模拟结果揭示了DHA与HP- β -CD包合物具有较低的结合自由能和较高的溶剂可及表面积,表明

HP- β -CD 包含 DHA 可行,能显著提高 DHA 的水溶性。

3.2 固体分散体技术

固体分散体是指药物尤其是难溶性的固体药物以分子、胶态、微晶或无定形态高度分散在适宜的载体材料中形成的固态分散体系。固体分散体可增加药物的化学稳定性,利用不同性质的载体达到速效、缓释、控释的目的^[28]。

Shahzad 等^[29]利用 PVP、PEG 共混聚合物为载体制备青蒿素固体分散体,结果表明,制备固体分散体能提高青蒿素的溶解度及透皮吸收能力。Van Nijlen 等^[30]采用 PVPK25 为载体制备了青蒿素固体分散体,DSC 和 XRD 实验表明,当 PVPK25 含量到 67% 时,所制备的固体分散体转化为无定形态,同时溶出速率远远高于青蒿素原料药。李国栋等^[31]采用溶剂法,以Ⅲ号丙烯酸树脂为载体制备青蒿素缓释固体分散物,所制备的固体分散物体外溶出时间明显延长,体外溶出度显著增加,达到原药的 5 倍以上,提高了生物利用度,在 RH75%,40℃ 条件下放置 3 个月后,固体分散物 X-射线衍射图谱和体外溶出速率均无明显变化,说明所制备的青蒿素缓释固体分散物具有较好的生物利用度和稳定性。黄兰芷等^[32]以乙基纤维素(EC)作为固体分散体的载体,采用溶剂法制备青蒿琥酯缓释固体分散体,结果发现乙基纤维素的黏度对成型有一定影响,而 EC 用量在一定程度上影响缓释效果,随着辅料用量增大,药物的释放速度逐渐变慢,当用量较大时,药物基本呈零级释放,释放调节剂羟丙甲纤维素的加入能改善缓释效果,结果表明以乙基纤维素为载体,采用固体分散技术制备的青蒿琥酯固体分散体缓释效果明显。

3.3 微型包囊技术

微型包囊技术简称微囊化,实质上就是将气体、液体或固体(囊心物)用半合成、天然合成的高分子材料(囊材)制成微型球或微型囊的过程。微型包囊技术目前已经在国内外医学界认为是提高药物靶向性的有效手段,微囊的生物利用度好,可提高药物的稳定性,特别适用于含有挥发油的中药^[33]。

潘旭旺等^[34]以聚乳酸为材料,聚乙烯醇为乳化剂,采用 O/W 乳化-溶剂挥发法制备青蒿琥酯聚乳酸微球,确定了最佳工艺条件为聚乳酸和聚乙烯醇质量分数 0.9%,药载比 1:2,搅拌速度 1000 rpm,制得的微球粒径为 101.7 μm ,载药量和包封率分别为

30.8%、53.6%,研究表明该工艺合理,稳定性好。潘旭旺等^[35]采用 O/W 乳化-溶剂挥发法制备微球,制得的微球形态圆整,粒径分布适宜,且其体外释药特性符合长效制剂特征。艾凤伟等^[36]以明胶为囊材,单凝聚法制备青蒿素微囊,最佳工艺条件为明胶质量分数 5.06%,囊心囊材质量比为 1:3,搅拌速度为 751 rpm,以最佳工艺条件制备青蒿素微囊工艺稳定,包封率高,同时体外释放试验表明,该微囊具有较好的缓释作用。阮心明等^[37]采用微囊制粒机制备了青蒿油-壳聚糖缓释微囊,产品的载药量为 34.22%,包封率为 39.20%,微囊大小均匀而圆整,不黏连,成形度好、表面无药物结晶吸附,干燥后的粒径在 250 μm 左右。

3.4 微粉化技术

微粉化技术是指通过某些手段在不改变药物化学性质的条件下,将固体药物粉碎成粒径细小的微粒的过程。药物的粒径减小,可以显著提高药物的比表面积,从而增加药物与介质的有效接触面积来提高药物的溶解度和溶出速度^[38]。

祖元刚等^[39]利用超临界快速膨胀(RESS)法,以 HP- β -CD 和甘露醇配伍作为填充剂制备青蒿素冻干粉,制备出平均粒径为 550 nm 的青蒿素超微粉,改善了青蒿素的水溶性,冻干粉复溶性及溶解性好。谢玉洁等^[40]利用超临界快速膨胀(RESS)法,以乙醇为溶剂,水为反溶剂,采用反溶剂重结晶法制备了青蒿素超细粉体,考察药用辅料类型、溶剂体积比、药物溶液浓度和混合强度对产品颗粒形貌和大小的影响,结果表明,辅料羟丙甲纤维素(HPMC)与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)联用可有效控制颗粒形貌,当溶剂体积比为 20,青蒿素乙醇溶液浓度为 20 mg/mL,搅拌转速为 8000 rpm 时,浆料中可得到针状颗粒,此浆料经喷雾干燥可得到类球形粉体颗粒,体外溶出测试结果表明,青蒿素超细粉体的溶出速率远优于原料药。

4 青蒿素及其衍生物的新型给药系统

4.1 纳米给药系统

纳米给药系统是指通过物理或化学的方式将药物分子负载在纳米材料载体上,形成复合体系,并输送至生物体内。常用的纳米药物载体包括:纳米粒、脂质体、胶束以及其他纳米载体。本文主要介绍纳米粒、脂质体和胶束。

4.1.1 纳米粒

纳米粒是以高分子材料为载体,将药物溶解、吸收或包裹于材料中制成粒径在 10 ~ 100 nm 范围内的固态胶体载药微粒。许娜等^[41]采用生物相容性好且能生物降解的 mPEG-PLGA 为载体,采用改良的自乳化法制备青蒿琥酯 m PEG-PL-GA 纳米粒 (Art-Nps),所制备 Art-Nps 为类球形实体粒子,表面光滑,平均粒径为 156.70 nm,载药量为 14.51%,包封率为 86.51%,体外释放规律符合 Higuchi 方程,体外实验证明其可诱导人白血病 K562 细胞凋亡,且具有缓释作用。代华灵等^[42]采用高压乳匀法制备青蒿素脂质纳米粒 (ART-NLC),得到的 ART-NLC 粒径为 (53.06 ± 2.11) nm, zeta 电位 (-28.7 ± 3.59) mV,包封率 (73.9% ± 0.5%),载药量 (-11.23% ± 0.37%),ART-NLC 在体外呈现缓释特性,且对人体红细胞未发现显著的溶血性。Ho HN 等^[43]采用同轴电喷雾法制备了青蒿琥酯壳核结构纳米粒,结果显示以聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 和壳聚糖为载体时,所得纳米粒粒径为 (303 ± 93) nm,包封率为 80.5%,体外释放 2 h 内快速释放而后非常缓慢释放的特征,释放机制符合 Korsmeyer-Peppas 模型,结果表明以 PLGA 和壳聚糖为载体的壳核结构纳米粒可作为青蒿琥酯抗肿瘤治疗的潜在载体。傅川等^[44]采用溶剂乳化蒸发法制备青蒿

素固体脂质纳米粒 (ART-SLN),经效应面法得最佳工艺条件为 1.4 mg 青蒿素、0.75% 表面活性剂、22.5 mg 的大豆磷脂,制得的 ART-SLN 其粒径为 233.4 nm,载药量为 2.32%,结果发现 ART-SLN 的处方优化成功,达到了预期目的。张洪等^[45]采用离子交联法制备青蒿琥酯-壳聚糖纳米粒 ART-CS-NPs,制得的 ART-CS-NPs 在透射电镜下呈现圆整、均匀的球形微粒,形态规则完整,粒径为 (186.8 ± 12.2) nm, PDI 为 (0.259 ± 0.004), Zeta 电位为 (+31.7 ± 1.5) mV,包封率为 (69.4 ± 1.4)%,载药量为 (19.67 ± 0.32)%,ART-CS-NPs 体外释放曲线以 Higuchi 方程拟合结果最好,表明其体外释放具有缓释作用,稳定性较好。程瑶等^[46]采用去溶剂化-交联法并通过正交试验优选青蒿琥酯白蛋白纳米粒的最佳制备条件为 500 μL 浓度为 5 mg/mL 的牛血清白蛋白水溶液,在涡旋的情况下滴加浓度为 500 μg/mL 的青蒿琥酯无水乙醇溶液至溶液变成乳白色后,用旋蒸仪上以 1000 rpm 的转度旋转 30 min,制得的纳米粒平均包封率为 82%,体外释放试验前期有明显突释现象,结果表明在最优制备条件下,可增加原料药的包封率,所制青蒿琥酯纳米粒在体外具有较好的缓释性,对肿瘤细胞有较强的抑制作用。

表 1 青蒿素类纳米粒
Table 1 Artemisinin nanoparticles

药物 Drug	制备方法 Preparation	载体材料 Carrier material	粒径 Particle size (nm)	包封率 Encapsulation rate (%)	载药量 Drug loading (%)	体外释放 In vitro release	参考文献 References
青蒿琥酯	自乳化法	聚乙二醇单甲醚-聚乳酸-乙醇酸嵌段共聚物	156.70	86.51	14.51	24 h 累积释放 45%,50 h 后相对平缓释放,5d 后释放度达 70%	41
青蒿素	高压乳匀法	肉豆蔻酸异丙酯、中链甘油三酯和聚氧乙烯氯化蓖麻油	53.06	73.9	11.23	4 h 内药物释放 67.4%,6-12 h 药物释放速率显著降低	42
青蒿琥酯	同轴电喷雾法	聚乳酸-羟基乙酸共聚物和壳聚糖	303	80.5	-	20 h 内快速释放后非常缓慢释放,20 h 累计释放量达 60%	43
青蒿素	溶剂乳化蒸发法	三月桂酸甘油酯、大豆磷脂	233.4	2.32	-	10 h 累积释放率达 90%	44
青蒿琥酯	离子交联法	壳聚糖、多聚磷酸钠	186.8	69.4	19.67	40 h 累积释放率达 70%	45

4.1.2 脂质体

脂质体系将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型小囊,可包封水溶性和脂溶性药物,并可根

据临床需要制成不同给药途径的脂质体。

沈雪松等^[47]采用薄膜分散法制备双氢青蒿素和青蒿琥酯纳米脂质体,冷冻干燥法制成冻干脂质

体,采用透析法测定其包封率和体外释放曲线,以紫外分光光度法测定青蒿素类药物的血药浓度,与以青蒿素原料药作对照,比较大鼠体内的药动学参数结果显示,药物的平均包封率为 74.4%,有明显的延缓药物释放的特性。胡诚等^[48]采用薄膜分散法制备聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)修饰青蒿琥酯脂质体,所得脂质体平均粒径 126.7 nm, PDI 0.182, Zeta 电位 -10.1 mV, 包封率 78.8%, 载药量 18.38%, MTT 法评价其对入肝癌 HepG2 细胞的毒活性,其对 HepG2 细胞具有明显抑制作用。颜婷等^[49]以大豆卵磷脂和大豆油为载体,采用薄膜分散-高压乳匀法制备蒿甲醚-蔗糖铁纳米脂质体,制得的脂质纳米粒呈类球状,粒径较均匀,平均粒径为 161 ± 17.4 nm 的脂质体颗粒,体外释放实验表明,该药物同样具备缓释特征。瞿建江等^[50]采用乙醇注入法制备青蒿素脂质体,所得脂质体形态均匀,包封率大于 85%,载药量达 27.22%,粒径约为 90 nm,具有良好的稳定性。陆慧等^[51]通过对青蒿素纳米脂质体的处方和制备工艺的研究,采用薄膜水化法制备脂质体,所得脂质体形态均匀,包封率大于 43%,粒径为 194 nm;在 -4 °C 条件下,观察和贮存 2 周和 4 周后,无显著变化,具有良好的稳定性,采用 U14 宫颈癌荷瘤小鼠模型研究青蒿素纳米脂质体的抗肿瘤效果,其抑制率为 71.86%,与青蒿素水溶液比较有较好的抗肿瘤效果 ($P < 0.01$)。胡玉贞等^[52]采用薄膜分散法制备了青蒿琥酯脂质体,冻干后得到粉雾剂(DPI),经肺吸入后用于治疗急性肺损伤(ALI),青蒿琥酯脂质体的包封率为 71.4%,粒径为 47.3 nm, zeta 电位为 -13.7 mV,粉雾剂的空气动力学粒径 $4.2 \mu\text{m}$,体外肺部沉积率为 34.5%;将脂多糖(LPS)经气管喷入大鼠肺中成功建立 ALI 大鼠模型,大鼠很快出现自主活动明显减少、精神萎靡、呼吸加快和腹泻等症状,1 h 后将青蒿琥酯脂质体粉雾剂(LADPIs)经气管直接喷入 ALI 大鼠肺内。LADPIs 治疗组与模型组比较,症状减轻,DPI 组的炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平低于青蒿琥酯原料药组和阳性药地塞米松组 ($P < 0.05$),表明青蒿琥酯治疗 ALI 的主要机制为抗炎作用,并且脂质体粉雾剂剂型可增加药物肺内利用,提高疗效。

4.1.3 胶束

胶束是含有亲水基和疏水基的两亲性高分子化合物在水溶液中可形成外部亲水,内部疏水的“核-壳”结构,不仅可以增加胶束微粒与体液间的相容

性,提高药物的溶解度,还可以促进药物吸收,延长药物在体内的停留时间,具有长循环效果^[53,54]。不同的药物可以同时包载于同一胶束中,制成复方制剂^[55,56],利于联合用药。

向存程等^[57]以聚乙二醇单甲醚(m PEG)和外消旋丙交酯(D, L-LA)为原料,采用开环聚合合法合成聚乙二醇单甲醚-聚乳酸(m PEG-PLA)共聚物,并用溶剂挥发法制备包载双氢青蒿素(DHA)的共聚物胶束(DHA/m PEG-PLA),结果表明 m PEG-PLA 共聚物的临界胶束浓度(CMC)为 7.71 mg/L, DHA/m PEG-PLA 共聚物胶束呈球形,平均粒径 118.1 ± 1.9 nm,载药量和包封率分别为 2.7% 和 77.1%,胶束对 DHA 的水相表观溶解度增大约 1.5 倍,紫外光光照 39 h,纯 DHA 在混悬液中降解率达 37% 且持续增长,胶束中 DHA 降解率达到 10% 后基本保持不变。Lu 等^[58]采用改进后的溶剂蒸发法制备负载二氢青蒿素(DHA)的甲氧基聚乙二醇/聚 L-乳酸两亲嵌段共聚物胶束(DHA-CM),胶束形态包括球状和蠕虫状,平均粒径小于 130 nm,此外,胶束的药物释放曲线呈现 pH 高度依赖性,DHA-CM 对肿瘤细胞(KB 细胞系)的诱导凋亡能力比 DHA 悬浮液提高了 30% 左右,而对正常细胞(L02 细胞系)几乎没有毒性。刘朋等^[59]以共聚物 PLGA-PEG-PLGA 为载体,采用溶剂挥发法制备了青蒿素聚合物胶束,考察有机溶剂、有机相/水相(体积比)、投药量和聚合物浓度对胶束粒径及包封率的影响,结果表明以丙酮为有机溶剂,投药量为 4 mg 时制备的胶束粒径最小,包封率最高,胶束粒径及包封率随聚合物浓度的增加而增加,透射电镜下观察胶束为球形颗粒,分布较均一,稀释实验和胶束与牛血清白蛋白相互作用的实验表明,胶束具有良好的稳定性。

4.2 自乳化传递系统

自乳化传递系统即药物制剂口服后,遇体液在 37 °C 和胃肠蠕动的条件下,可自发分散成 O/W 型纳米乳。自乳化药物传递系统增加难溶药物的溶解度,提高药物的稳定性,同时增加药物在肠道内经淋巴吸收,使药物避免肝脏首过效应,提高药物的生物利用度。

Memvanga 等^[60]用花生油/芝麻油、单亚油酸甘油酯、吐温-80、聚氧乙烯蓖麻油、无水乙醇等制备蒿甲醚的自乳化口服制剂,乳滴平均粒径为 80 ~ 250 nm, Caco-2 肠细胞实验表明该制剂未见明显毒性,小鼠体内抗疟实验表明,该自乳化口服制剂比传统

的肌肉注射制剂有更高的抗疟效力。张小梅等^[61]设计并优化了青蒿素自乳化制剂的最佳处方,为中链甘油三酸酯-聚山梨醇酯-80-无水乙醇(31:37:20, w/w/w),制得的微乳液外观透明均一、质量稳定、粒径在200 nm左右、乳化时间快(25 s),结果显示青蒿素自乳化制剂乳化速度快、质量稳定,能有效提高青蒿素的溶解度。田霞等^[62]通过溶解度实验、伪三元相图的绘制及星点设计-效应面法,筛选蒿甲醚自微乳最优处方为聚氧乙烯蓖麻油39.29%、二乙二醇单乙基醚35.71%、中链甘油三酯25%,其平均粒径为24.52 nm, Zeta电位为-10.10 mV,平衡溶解度大于88 mg/g,显著提高蒿甲醚的溶解度和体外溶出度。张亚红等^[63]通过溶解度实验、伪三元相图绘制和正交实验设计筛选优化蒿甲醚自微乳化的处方为单月桂酸丙二醇酯为油相,聚氧乙烯蓖麻油为乳化剂,月桂酸聚乙二醇甘油酯为助乳化剂,最佳配比为4:4:2,其中蒿甲醚的载药量80 mg/g,自制的蒿甲醚自微乳化释药系统均在2 min以内完成自微乳化,粒径为(61.50 ± 8.66) nm,常温下3个月基本保持稳定,体外溶出度结果显示120 min即能达到大于99.5%的溶出率,累积溶出百分率为原料药的7倍,表明所制备的蒿甲醚自微乳化释药系统外观和稳定性良好,能显著提高体外溶出度。席建军等^[64]以单剂量灌胃青蒿琥酯自微乳和青蒿琥酯原料药,考察青蒿琥酯自微乳在大鼠体内的药动学参数,结果表明,青蒿琥酯自微乳的AUC是原料药的6.5倍,青蒿琥酯自微乳的C_{max}和AUC_{0-t}与青蒿琥酯原料药相比较显著增加,将青蒿琥酯制成自微乳制剂,其生物利用度显著提高。

4.3 经皮给药系统

经皮给药系统是指通过皮肤给药以达到局部或全身治疗目的的一种给药途径。它能避免肝脏首过效应、延长有效作用时间、避免胃肠道的不良反应,给药方法简单等优点,是现代制剂研究的一个热点^[65]。

王乃婕等^[66]采用TK-6A型透皮扩散仪,以SD大鼠腹部皮肤为透皮屏障,以透皮速率为考察指标,筛选压敏胶、结晶抑制剂、促渗剂,结果青蒿素在淀粉压敏胶中透皮速率最高,PVP K30对抑制青蒿素结晶效果较好,最佳加入量为10%,丙二醇(PG)对青蒿素促渗作用大于氮酮(azone),两者配伍使用有协同作用,所制备的贴剂青蒿素载药量为6%,其体外透皮速率可达到稳态。马诗琳等^[67]采用甘油酯、卡比醇,二甲基亚砜,肉豆蔻酸异丙酯等促渗剂制备

了青蒿素压敏胶贴剂,该贴剂大鼠在体给药(20 cm²)2.5 h,最高血药浓度达220 ng/mL,维持血药浓度可以在100 ng/mL以上最少达到72 h。杨华生等^[68]以改良Franz扩散池为实验装置,SD大鼠腹部皮肤为渗透皮肤,以透皮速率、初黏力、持黏力、剥离强度为考察指标,筛选最佳黏胶基质,结果显示,DOW CORNING MD-0607压敏胶为适合青蒿素衍生物(EBM)经皮给药系统的压敏胶。邱玉琴等^[69]制备了蒿甲醚可溶解微针透皮贴片,实验结果表明以酶切寡聚透明质酸钠为基质材料制备蒿甲醚可溶解微针,抗湿性优良,压力大于30 N(0.178 N/针)时可将微针阵列刺入猪皮,微针刺入猪皮后渗透速率在6~8 h达最高,8 h后逐渐下降,大鼠体内药代动力学试验表明,蒿甲醚可溶解微针贴片透皮给药与肌内注射相比,生物利用度相近,但前者血药浓度更平稳。何峻瑶等^[70]采用TK-12A型透皮扩散仪,加入含不同浓度的薄荷油、氮酮、松节油的蒿甲醚样品,用离体大鼠皮肤进行体外透皮实验,以HPLC测定一定时间点接收池中的药物浓度,计算累积透过量、稳态透皮速率及24 h药物在皮肤中的滞留量,结果表明几种不同浓度的促渗剂均能不同程度地提高蒿甲醚的稳态透皮速率、累积透过量 and 皮肤滞留量,且皮肤滞留量与累积透过量之间存在线性相关性。

5 结语

自2015年,屠呦呦因发现青蒿素治疗疟疾的新疗法获诺贝尔生理学或医学奖,对于青蒿素的研究迎来新高潮。目前研究主要集中在青蒿素、双氢青蒿素和青蒿琥酯等化合物,新型青蒿素衍生物的合成与活性研究也成为发展趋势之一。

为使青蒿素类药物发挥更好的临床疗效,青蒿素及其衍生物类药物的研究主要围绕两方面,一是由于青蒿素类药物在水中溶解度较差,使药物在生物体内溶出度较差,所以要提高青蒿素类化合物的溶解能力,增加药物在生物体内的释放速度。另一方面,受肝脏代谢首过效应的影响,导致青蒿素类药物的生物利用度很低,而且其生物半衰期较短,需频繁给药。新制剂和给药系统的研究主要针对改善药物溶解性、提高药物生物利用度、增加药物的缓释性展开,固体分散体、环糊精包合、脂质体、纳米粒等技术能显著改善青蒿素类药物的药剂学性质和疗效,为青蒿素类药物的临床应用提供基础,但仍处于实验研究阶段,而且对于青蒿素类药物长期使用的安全性、其他药物之间的相互作用以及毒副作用还有

待今后的临床试验中进一步考察和验证。此外,关于青蒿素及其衍生物的药理活性及分子生物学机制探讨等方面,也尚待进一步深入系统研究。

参考文献

- Guo Y(郭燕), *et al.* Recent advancement in pharmacological effects of artemisinin and its derivatives [J]. *Chin J Clin Pharm Ther*(中国临床药理学与治疗学), 2006, 11: 615-620.
- Liu R, *et al.* Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis; a systematic review and meta-analysis [J]. *Parasit Vectors*, 2011, 4: 201.
- Li T, *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of artemisinin on contact hypersensitivity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12: 144-150.
- Li WD, *et al.* Dihydroarteannuin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF- α and blocking the signaling pathway NF- κ B translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6: 1243-1250.
- Lee SH, *et al.* Artesunate inhibits proliferation of naive CD4 + T cells but enhances function of effector T cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38: 1195-1203.
- Firestone GL, *et al.* Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e32.
- Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol- I (中华人民共和国药典: 第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 198.
- Paddon CJ, *et al.* Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12: 355-367.
- Efferth T. Willmar Schwabe Award 2006: antiparasitic and antitumor activity of artemisinin from ench to bedside [J]. *Planta Med*, 2007, 73: 299-309.
- Liu C. Artemisinin: current state and perspectives for biotechnological production of an antimalarial drug [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 72: 11-20.
- Mc Gready R, *et al.* Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 388-396.
- Li XY, *et al.* Multifunctional liposomes loaded with paclitaxel and artemether for treatment of invasive brain glioma [J]. *Biomaterials*, 2014, 35: 5591-5604.
- Alcantara DD, *et al.* *In vitro* evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of artemether, an antimalarial drug, in a gastric cancer cell line (PG100) [J]. *J Appl Toxicol*, 2013, 33: 151-156.
- Chen HJ, *et al.* Potential sonodynamic anticancer activities of artemether and liposome-encapsulated artemether [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51: 4681-4684.
- O'Neill PM. Medicinal chemistry: a worthy adversary for malaria [J]. *Nature*, 2004, 430: 838-839.
- Chen PQ(陈沛泉), *et al.* Comparative studies on effects of dihydroartemisinin and quinine on plasmodium falciparum gametocytes at early stage [J]. *J Guangzhou Univ Trad Chin Med*(广州中医药大学学报), 2001, 18(1): 22-24.
- Chen PQ(陈沛泉), *et al.* Effects of dihydroartemisinin on fine structure of erythrocytic stages of plasmodium berghei ANKA strain [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21: 234-238.
- Singh NP, *et al.* Artemisinin induces apoptosis in human cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24: 2277-2280.
- Lin F(林芳), *et al.* Effect of dihydroartemisinin on the proliferation of MCF-7 cell [J]. *Chin J New Drug*(中国新药杂志), 2002, 11: 934-936.
- Ricci J, *et al.* Discovery of artemisinin-glycolipi hybrids as anti-oral cancer agents [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2011, 59: 1471-1475.
- Li Y(李杨), *et al.* Effect of artemether on cell cycle and apoptosis of human glioblastoma cell line U251 cells [J]. *Chin J Clin Neurosurg*(中国临床神经外科杂志), 2013, 18: 289-291.
- Chen HH(陈欢欢). Inhibitory effects of artemisinin derivatives on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF Receptors Flt-1 and KDR/flk-1 [D]. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), 2003.
- Medhi B, *et al.* Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: an update [J]. *Pharmacology*, 2009, 84: 323-332.
- [24] Balint G A. Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents [J]. *Pharmacol Ther*, 2001, 90: 261-265.
- Zhou H(周慧), *et al.* Study on preparation process of inclusion complex of Dihydroartemisine-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *Chin Mod Med*(中国当代医药), 2016, 23(8): 9-11.
- Duan YG(段友构), *et al.* Optimization of inclusion reactions of β -cyclodextrin and its derivatives with artemisinin [J]. *Food Sci*(食品科学), 2013, 34(8): 89-93.
- Chen FW(陈方伟), *et al.* Preparation and characterization of dihydroartemisinin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex [J]. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 2012, 47: 529-534.
- Vasconcelos T, *et al.* Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. *Drug Dis-*

- cov Today, 2007, 12:1068-1075.
- 29 Shahzad Y, et al. Development of solid dispersions of artemisinin for transdermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 457: 197-205.
 - 30 Van Nijlen T, et al. Improvement of the dissolution rate of artemisinin by means of supercritical fluid technology and solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2003, 254: 173-181.
 - 31 Li GD (李国栋), et al. Study on the Preparation and dissolution of the sustained release solid dispersions of artemisinin. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报), 2000, 1: 18-20.
 - 32 Huang ZL (黄兰芷), et al. Study on the Preparation and dissolution of the sustained release solid dispersions of artesunate [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2010, 32: 1702-1704.
 - 33 Dong FY (董方言). New technologies and new forms of modern practical traditional medicine gol. 340 (现代实用中药新剂型新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 363-364.
 - 34 Pan XW (潘旭旺), et al. Preparation and characteristics study of artesunate polylactic acid microspheres [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2014, 32: 1760-1762.
 - 35 Pan XW (潘旭旺), et al. Study on preparation process of artesunate polylactic acid microspheres [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 4071-4075.
 - 36 Ai FW (艾凤伟), et al. Optimizing preparation of artemisinin microcapsules by central composite design and response surface method [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2015, 37: 1457-1461.
 - 37 Ruan XM (阮心明), et al. Preparation and evaluation of artemisia annua oil-chitosan sustained-release microcapsules. *J Zhejiang Chin Med Univ* (浙江中医药大学学报), 2014, 38: 1098-1102.
 - 38 Cui FD (崔福德), et al. The application of powder technology to pharmaceutical industry [J/OL]. *Chin J Pharm (Online Edition)* (中国药理学杂志), 2003, 1(2): 69-76.
 - 39 Zu YG (祖元刚), et al. Study on preparation of artemisinin ultra-fine powders and artemisinin lyophilized powders [J]. *Forest Eng* (森林工程), 2009, 25(3): 48-52.
 - 40 Xie YJ (谢玉洁), et al. Preparation of ultra-fine artemisinin by antisolvent recrystallization [J]. *J Chem Ind Eng* (化工学报), 2012, 63: 1607-1614.
 - 41 Xu N (许娜), et al. Study on preparation of artesunate-loaded m PEG-PLGA-nanoparticles and its inhibition on K562 cells [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2013, 28(1): 85-89.
 - 42 Dai HL (代华灵), et al. Preparation of the nanostructured lipid carriers of artemisinin and its pharmacokinetic evaluation [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2017, 26: 180-186.
 - 43 [43] Ho HN, et al. Development of electrosprayed artesunate-loaded core-shell nanoparticles [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 48: 981.
 - 44 Fu C (傅川), et al. Study on the preparation of artemisinin-loaded solid lipid nanoparticle formulation [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2014, 34: 1546-1550.
 - 45 Zhang H (张洪), et al. Preparation and quality assessment of artesunate-chitosan nanoparticles [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2013, 33: 349-355.
 - 46 Cheng Y (程瑶), et al. Preparation of artesunate albumin nanoparticles and preliminary study on their antitumor activity [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm* (中国民族民间医药), 2016, 25(24): 33-36.
 - 47 Shen XS (沈雪松), et al. Pharmacokinetics of artemisinin like nanoliposomes in rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2011, 22: 384-386.
 - 48 Hu C (胡诚), et al. Preparation of TPGS-modified artesunate liposomes and their in vitro anti-tumor activity [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2017, 39: 492-498.
 - 49 Yan T (颜婷), et al. Preparation and characterization of Artemether-iron sucrose lipid nanoparticles [J]. *J of Sichuan Univ; Med Sci* (四川大学学报: 医学版), 2009, 40: 724-726.
 - 50 Qu JJ (瞿建江), et al. Preparation and quality evaluation of artemisinin liposomes [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2011, 28: 251-256.
 - 51 Lu H (陆慧), et al. Preparation and pharmacodynamics of artemisinin nanoliposomes [J]. *Chem Enterp Mgt* (化工管理), 2017, 11: 120-121.
 - 52 Hu YZ (胡玉贞), et al. Preparation of liposomal artesunate dry powder inhalers and the effect on the acute lung injury of rats [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2016, 51: 1906-1912.
 - 53 Huang Xuan, et al. In vitro antitumor activity of stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles loading podophyllotoxin [J]. *J Microencapsul*, 2012, 29(1): 1-8.
 - 54 Kawano K, et al. Enhanced antitumor effect of camptothecin loaded in long-circulating polymeric micelles [J]. *J Control Release*, 2006, 112: 329-332.
 - 55 Tsallas A, et al. The uptake of paclitaxel and do-cetaxel into ex vivo porcine bladder tissue from polymeric micelle formulations [J]. *Cancer Chemo Pharmacol*, 2011, 68: 431-444.
 - 56 Gill KK, et al. Mixed micelles of PEG2000-DSPE and vitamin-ETPGS for concurrent delivery of paclitaxel and parthenolide; Enhanced chemosensitization and antitumor efficacy against non-small cell lung cancer (NSCLC) cell lines [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(1-2): 64-71.
 - 57 Xiang CC (向存程), et al. Solubilizing and light protecting effect of mPEG-PLA copolymer micelles on DHA [J]. *J Funct Polym* (功能高分子学报), 2017, 30: 221-226.

- 58 Lu WF, *et al.* In vitro, evaluation of efficacy of dihydroartemisinin-loaded methoxypoly (ethylene glycol)/poly (l-lactic acid) amphiphilic block copolymeric micelles [J]. *J Appl Polym Sci*, 2013, 12:3084-3092.
- 59 Liu P (刘朋). Preparation and characterization of a novel thermosensitive micelle for site-special drug delivery [D]. Chongqing: Chongqing University (重庆大学), 2009.
- 60 Memvanga PB, *et al.* Formulation design and *in vivo* anti-malarial evaluation of lipid-based drug delivery systems for oral delivery of beta-artether [J]. *Eur J Pharm Biophm*, 2012, 82:112-119.
- 61 Zhang XM (张小梅), *et al.* Design, optimization and quality evaluation of artemisinin self-emulsifying preparation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, 18(9):59-63.
- 62 Tian X (田霞), *et al.* Optimization of artemether self-microemulsifying drug delivery system by central composite design-response surface methodology [J]. *J Int Pharm Res* (国际药学研究杂志), 2016, 43:966-970.
- 63 Zhang YH (张亚红), *et al.* Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system for artemether *in vitro* [J]. *J Third Mil Med Univ* (第三军医大学学报), 2013, 35:2348-2351.
- 64 Xi JJ (席建军), *et al.* Pharmacokinetics of artesunate self-microemulsion in rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2017, 34:385-389.
- 65 Ma HD (马宏丹), *et al.* Research progress on transdermal drug delivery system and new drug carrier [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med* (陕西中医杂志), 2017, 38:1319-1320.
- 66 Wang NJ (王乃婕), *et al.* Study on artemisinin transdermal delivery systems [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2009, 16(8):41-43.
- 67 Ma SL (马诗琳). A novel transdermal delivery system for autimalarial artemisinin. Dalian university of technology [D]. Dalian: Dalian University of Technology (大连理工大学), 2008.
- 68 Yang HS (杨华生), *et al.* Selection of the pressure sensitive adhesive in transdermal delivery system of artemisinin derivative (EBM) [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2008, 14(1):17-19.
- 69 Qiu YQ (邱玉琴), *et al.* Preparation and evaluation of artemether-loaded dissolving microneedles [J]. *Pharm Today* (今日药学), 2016, 26:532-537.
- 70 He JY (何峻瑶), *et al.* Effect of several penetration enhancers on transdermal permeation and skin accumulation of artemether [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2008, 10:1130-1132.
- (上接第 106 页)
- 3 Du ZJ (杜志坚), Yu X (于新). Analysis of nutrient components in tomato seeds [J]. *J Guangzhou Univ: Nat Sci Ed* (广州大学学报: 自科版), 2005, 4(1):47-48.
- 4 Eller FJ, Moser JK, Kenar JA, *et al.* Extraction and analysis of tomato seed oil [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2010, 87:755-762.
- 5 Xu W (徐王), Yan J (彦君), Lian KY (练杭芸), *et al.* Study on chemical constituents of cottonseed [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学学报), 2015, 1:4-9.
- 6 Wei SP (魏沙平). Analysis of the fat acid in the tomato seed oil by GC-MS [J]. *J Southwest Agri Univ* (西南农业大学学报), 1997, 19:271-274.
- 7 Jie CX (解成喜), Zhang LJ (张丽静). Analysis of fatty acids in tomato seed oil [J]. *J Xinjiang Univ* (新疆大学学报), 1995, 12(2):77-78.
- 8 Wang AX (王爱霞), Liu HH (刘洪海), Wang ZM (王忠民) *et al.* Physicochemical properties and fatty acid composition of tomato seed oil GC-MS analysis [J]. *Cereals oils processing* (粮油加工与食品机械), 2006, 3:52-53.
- 9 Wu PK (武鹏凯), Lin HY (林宏英), Huang JM (黄建梅), *et al.* Effects of methylesterification methods on the fatty acid composition analysis of the tomato, hami melon, grape, or pomegranate seed oil [J]. *Spec Wild Econo Animal & Plant Res* (特产研究), 2015, 37(1):50-57.
- 10 Xiao G (肖刚), Sun QJ (孙庆杰), Yang LQ (杨利齐). Composition of fatty acids and glycerides in tomato seed oil [J]. *J Wuxi Univ Light Ind* (无锡轻工大学学报), 2000, 19:177-183.
- 11 Maklecka M. Antioxidant properties of the unsaponifiable matter isolated from tomato seeds, oat grains and wheat germ oil [J]. *Food Chem*, 2002, 79:327-330.
- 12 Botinestean C, Hadarugang NG, Hadaruga DI, *et al.* Fatty acids composition by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and most important physical chemicals parameters of tomato seed oil [J]. *J Agroalimentary Process Tech*, 2012, 18(1):89-94.
- 13 Ohta M, Sasa S, Inoue A, *et al.* Characterization of novel steviol glycosides from leaves of stevia rebaudiana morita [J]. *JSAG*, 2010, 57:199-209.
- 14 Prakash VS. Isolation and structural characterization of a new minor penta β -D-glucopyranosyl diterpene from stevia rebaudiana bertonii [J]. *AJPS*, 2014, 5:3519-3525.
- 15 Yu XX (虞新新), Lv EL (吕恩利), Lu HZ (陆华忠), *et al.* Impact of air on the quality of tomato based on principal component analysis and validation [J]. *Mod Food Sci Tech* (现代食品科技), 2017, 37:254-260.