

# 单因素结合 Box-Behnken 响应曲面法优化载青蒿素聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒制备工艺

胡迪迪<sup>1†</sup>, 薛昊<sup>2†</sup>, 金旭东<sup>1</sup>, 李宛俞<sup>1</sup>, 徐湘迪<sup>1</sup>, 陈靖<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>扬州大学医学院(转化医学研究院),扬州 225001; <sup>2</sup>深圳大学医学部生物医学工程学院,深圳 518000;

<sup>3</sup>江苏省中西医结合老年病防治重点实验室,扬州 225001

**摘要:**本研究优化包载青蒿素(artemisinin, ART)聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米粒(PLGA-ART-NPs)的最优工艺。首先采用乳化-溶剂法制备纳米粒,以单因素实验确定乳化剂种类(聚乙烯醇、吐温 80、泊洛沙姆)、乳化剂浓度、水-油两相比例及载体-药物比例对粒径、载药量、包封率的影响;以载药量为评价指标,通过 Box-Behnken 响应面法,进一步优化 PLGA-ART-NPs 制备工艺。结果表明聚乙烯醇乳化效果最好,以乳化剂浓度、水-油两相比例、载体-药物比例为影响因素,最优处方确定为:乳化剂浓度为 0.017 g/mL,水-油两相比例为 18:1 (V/V),载体-药物比例为 10:1 (W/W)。以最优处方制备的纳米粒载药量为  $(4.43 \pm 0.22)\%$ , zeta 电位为  $-28.28 \pm 2.17$  mV,表明本文优化后的处方工艺条件稳定,重复性良好,可行性高,制得的纳米溶液稳定性良好。

**关键词:**聚乳酸-羟基乙酸共聚物;青蒿素纳米粒;响应曲面法;单因素分析;乳化-溶剂挥发法

中图分类号:R943

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)9-1592-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.9.015

## Optimization of the preparation technics of artemisinin-loaded lactic-co-glycolic acid nanoparticles based on Box-Behnken response surface method combined with a single factor analysis

HU Di-di<sup>1†</sup>, XUE Hao<sup>2†</sup>, JIN Xu-dong<sup>3</sup>, LI Wan-yu<sup>1</sup>, XU Xiang-di<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine(Institute of Translational Medicine), Yangzhou University, Yangzhou 225001, China;

<sup>2</sup>School of Biomedical Engineering, Medical School, Shenzhen University, Shenzhen 518000, China;

<sup>3</sup>Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Yangzhou 225001, China

**Abstract:** This study aims to optimize the preparation technics of artemisinin (ART) loaded lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles (PLGA-ART-NPs). The emulsification-solvent evaporation method was performed to prepare the nanoparticles. The influences of emulsifier types (polyvinyl alcohol, Tween 80, and poloxamer), the concentrations of the emulsifier, water-oil ratio, and carrier-drug ratio on the particle size, encapsulation efficiency, and drug loading capacity were analyzed by a single factor analysis. The preparation technics of PLGA-ART-NPs were optimized by using drug loading capacity as the index based on a Box-Behnken response surface method. The results indicated that polyvinyl alcohol had a better emulsification effect. Emulsifier concentration, water-oil phase ratio, and carrier-drug ratio were chosen as the influence factors and the optimal formulations were as follows: emulsifier concentration of 0.017 g/mL, water-oil phase ratio of 18:1 (V/V), and carrier-drug ratio of 10:1 (W/W). Drug loading rate for the nanoparticles prepared under the optimal conditions was detected to be  $(4.43 \pm 0.22)\%$  together with zeta potential at  $-28.28 \pm 2.17$  mV. The formulation process optimized in this work, therefore, is stable, reproducible and feasible, and the prepared nanoparticles possess a satisfying solution stability.

**Key words:** polylactic acid-glycolic acid copolymer; artemisinin nanoparticles; response surface method; single factor analysis; emulsification-solvent evaporation method

收稿日期:2024-02-29 接受日期:2024-07-18

基金项目:宁夏自然科学基金(2023AAC03679)

† 共同第一作者

\* 通信作者 Tel:86-0514-87978804; E-mail:chenjing2018@yzu.edu.cn

青蒿素(artemisinin, ART)是一种含独特过氧基团的倍半萜内酯类抗疟药,具有高效、低毒特点。但因 ART 属难溶性药物,存在生物利用度低、口服吸

收不完全、达峰时间短(约 1~2 h)、短半衰期及个体差异大等特性,导致临床复燃率高<sup>[1]</sup>。为了改善 ART 体内过程,近年来纳米制剂、环糊精包合物、固体分散体、缓控释纳米技术成为药物新剂型研究热点。Letchmanan 等<sup>[2]</sup>运用共喷雾干燥技术,将 ART 和甲氟喹包裹在介孔二氧化硅(SBA-15)中,使药物由晶态转为非晶态,显著促进药物溶出,并具有良好的稳定性;Natesan 等<sup>[3]</sup>通过离子凝胶法研制了 ART 磁性纳米粒,通过与荧光素异硫氰酸酯-壳聚糖偶联,证实了药物在 BALB/c 小鼠乳腺肿瘤部位的靶向性富集;Dai 等<sup>[4]</sup>以高压乳匀法制备了 ART 脂质纳米粒,采用 LC-MS/MS 分析了经尾静脉与腹腔注射后 ART 在大鼠体内的药代动力学差异,发现与原料组相比,纳米粒组药时曲线下面积、平均滞留时间均显著提高,说明纳米化后的药物在两种给药方式下,在达到促进药物吸收、避免降解的同时,实现了缓释特性。近年来,聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米粒子因其生物可降解性、高生物相容性和可调节的释放动力学特性,成为一种很有前景的多功能药物递送平台<sup>[5]</sup>。本论文前期采用乳化-溶剂挥发法,将 ART 制备成具有长循环作用的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒(PLGA-ART-NPs),结果发现制得的纳米粒圆整、形态光滑,粒径分布均一,平均粒径为  $192.2 \pm 9.13$  nm,纳米粒在人工胃液、人工肠液和含 10% 血浆的 PBS 溶液中孵育 8 h 稳定性良好,主药 ART 主要在胃肠道吸收,相较于原料药生物利用度显著提高,亦存在缓释特性<sup>[6]</sup>。但其制剂最佳工艺条件尚不明确。故本文进一步采用单因素法和 Box-Behnken 响应面法,以载药量或包封率为指标,明确工艺影响因素,优化并验证纳米粒制备处方,为后续实现其工业化提供一定的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物和试剂

ART(纯度 >98%,批号:220711,上海晶纯生化科技股份有限公司);PLGA(分子量 10 000,批号:20221030,山东省药学科学院);泊洛沙姆 F68(分析纯,批号:C12106742,上海麦克林生化科技有限公司);聚乙烯醇(PVA,分析纯,批号:13A0224031,德国巴斯夫化工公司);吐温 80(Tween 80,分析纯,批号:20220928,国药集团化学试剂有限公司);甲醇(色谱纯,批号:221700,美国 Thermo Fisher Scientific 公司);乙酸铵(色谱纯,批号:C11105343,上海麦克

林生化科技有限公司);甲酸(色谱纯,批号:220819,上海晶纯生化科技股份有限公司);二氯甲烷(分析纯,批号:20220329,国药集团化学试剂有限公司)。

### 1.2 实验仪器

十万分之一克精密电子天平(型号:BSA124S,北京赛多利斯有限公司);超纯水系统(型号:MINI-Q,南京汉隆实验有限公司);马尔文粒子分析仪(型号:ES90 Nano,英国 Malvern instruments 公司);数控超声波清洗机(型号:KH-3200DE,昆山禾创超声仪器有限公司);三联磁力搅拌器(型号:SN-MS-3D,上海尚普仪器设备有限公司);高速冷冻离心机(型号:5424R,德国 Eppendorf 公司);超声波细胞破碎仪(型号:JY98-IIIDN,上海向帆仪器有限公司);Qtrap 6500 + 三重四级杆-线性离子阱复合质谱(型号:QTRAP<sup>®</sup> 6500 + LC-MS/MS,美国 AB Sciex 公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 PLGA-ART-NPs 的制备

以乳化-溶剂挥发法制备 PLGA-ART-NPs。制备方法如下<sup>[6]</sup>:称取处方量的原料药、PLGA,溶于适量二氯甲烷,超声至完全溶解,制成有机相。

称取处方量的乳化剂,搅拌溶解于适量超纯水即得水相。室温下将有机相在 600 r/min 转速下逐滴滴入水相中,搅拌即得初乳。初乳运用超声波细胞破碎仪以功率为 300 Hz,超声时间 3 min,开 2 s,停 3 s,进行充分乳化。

PLGA-ART-NPs:将乳化后溶液倒入搅拌下的 100 mL 超纯水中,搅拌过夜,挥发有机溶剂后,4 ℃,14 000 r/min,离心 45 min,弃去上清液,将底部沉淀的纳米粒以超纯水复溶,连续洗涤三次后,即得。

#### 1.3.2 包封率与载药量的测定

超速离心洗去游离药物后,取适量 PLGA-ART-NPs 于 10 mL 量瓶中,加入适量甲醇破乳,超声 3 min 溶解,涡旋振荡 3 min 后以甲醇定容,超声波清洗器冰浴超声 30 min,0.22 μm 滤膜过滤,取续滤液进样测定,按实验室建立的 LC-MS/MS 含量测定方法<sup>[6]</sup>,记录峰面积,计算纳米粒中药物量,按公式(1)、(2)计算包封率( $R_1$ )、载药率( $R_2$ )。

$$R_1 = \frac{m_1}{m_0} \times 100\% \quad (1)$$

$$R_2 = \frac{m_1}{m_2} \times 100\% \quad (2)$$

式中,  $m_1$  为纳米粒中药物量;  $m_0$  为投药量;  $m_2$  为纳米粒质量。

### 1.3.3 单因素筛选实验

#### 1.3.3.1 乳化剂种类筛选

根据“1.3.1”项下方法, 固定载体-药物比例为 10:1 (W/W), 水-油两相比比例为 20:1 (V/V), 乳化剂浓度为 0.016 g/mL 时, 不同乳化剂 F68、PVA 及 Tween 80 对纳米粒外观状态、粒径、包封率及载药量影响。

#### 1.3.3.2 乳化剂浓度筛选

根据“1.3.1”项下方法, 固定载体-药物比例为 10:1, 水-油两相比比例为 20:1, 考察选定的乳化剂 PVA 浓度分别为 0.012、0.016、0.02、0.024、0.028 g/mL 时, 纳米粒外观状态、粒径、包封率及载药量差异。

#### 1.3.3.3 水-油两相比比例筛选

根据“1.3.1”项下方法, 固定载体-药物比例为 10:1, 乳化剂 PVA 浓度为 0.016 g/mL, 考察水-油两相比比例为 10:1、15:1、20:1、25:1、30:1 时, 纳米粒外观状态、粒径、包封率及载药量差异。

#### 1.3.3.4 载体-药物比例筛选

根据“1.3.1”项下方法, 固定水-油两相比比例为 20:1, 乳化剂 PVA 浓度为 0.016 g/mL, 考察载体-药物比例为 6:1、8:1、10:1、12:1、14:1 时, 纳米粒外观

状态、粒径、包封率及载药量差异。

### 1.3.4 Box-Benhnken 响应面设计实验

在单因素筛选基础上进一步优化处方, 以载药量 ( $Y$ ) 为指标, 考察乳化剂浓度 ( $A$ )、水-油两相比比例 ( $B$ )、载体-药物比例 ( $C$ ) 三个因素的交互作用对纳米粒的影响。

### 1.3.5 最优处方验证

按最优处方平行制备三批 PLGA-ART-NPs, 测定粒径、包封率、载药量及 Zeta 电位, 以验证最优处方。

### 1.3.6 数据处理

所有检测数据为 3 次重复的平均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。使用 Design-Expert 13 进行响应曲面分析, 使用 GraphPad Prism 8.0.2 绘图, 使用 SPSS 20 进行 ANOVA 分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 单因素实验结果

#### 2.1.1 乳化剂种类筛选

如图 1 所示, 以三种乳化剂制成的纳米溶液均一、透明澄清, 有乳光, PVA 组乳光更明显。PVA 作乳化剂时所得粒径较小, 分布均匀, 包封率及载药量最高, 其乳化效果明显强于 F68 和 Tween 80。因此选择 PVA 作为乳化剂。

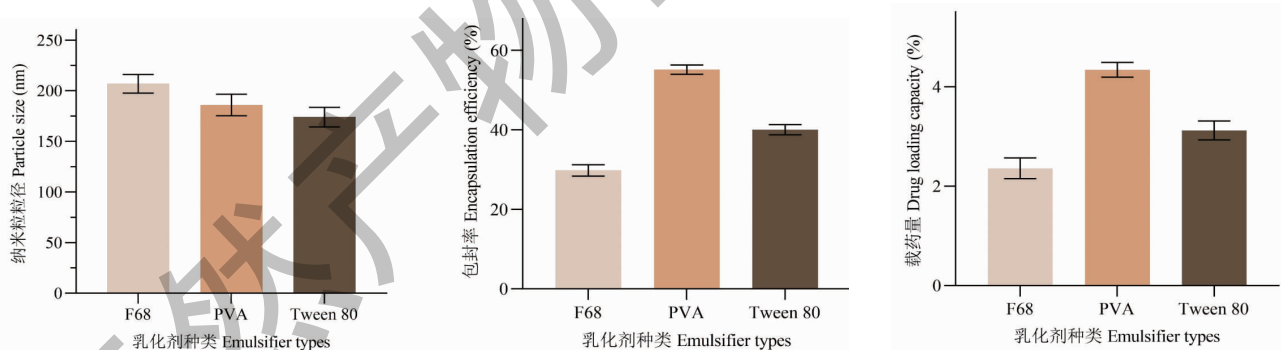


图 1 乳化剂种类对纳米粒粒径、包封率及载药量的影响

Fig. 1 Impact of different emulsifier types on the particle size, encapsulation efficiency, and drug loading capacity

#### 2.1.2 乳化剂浓度筛选

如图 2 所示, 乳化剂浓度为 2.0% 时, 粒径最小, 但 PLGA-ART-NPs 载药量和包封率均在 1.6% 时最高, 可能由于在一定浓度内, 乳化效果与 PVA 浓度呈正相关, PVA 浓度越高, 载药效率越好; 但当浓度继续增加, 更多药物会扩散进入水相, 呈游离态, 载药率随之降低。因此, 选择乳化剂浓度为 0.016 g/mL, 该浓度下制得的纳米溶液呈现明显乳

光。

#### 2.1.3 水-油两相比筛选

当水-油两相比比例为 10:1、15:1、20:1、25:1 时, 均能保持溶液的均一、透明和澄清度以及明显乳光。如图 3 所示, 随水相比比例增大, PLGA-ART-NPs 载药量先增大后减小, 这可能是由于水相浓度较低时, 乳化剂的量不足, 导致乳化效果不佳; 当水相增多, 乳化剂的量也随之增加, 乳化效果变好; 但水相持续增

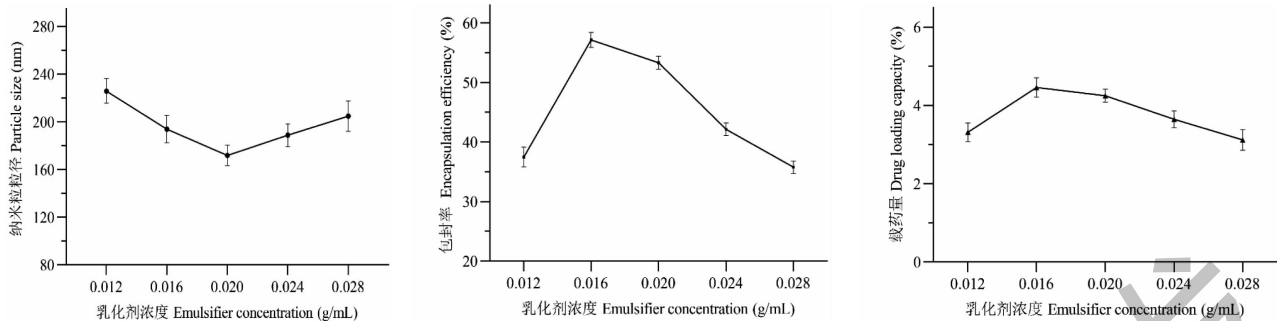


图2 乳化剂浓度对纳米粒粒径、包封率及载药量的影响

Fig. 2 Impact of emulsifier concentrations on the particle size, encapsulation efficiency, and drug loading capacity

加,油相中的 ART 在有机相挥发时更易向体积充足的水相中扩散,导致被包裹的 ART 质量减少,更多的 ART 呈游离态被离心洗去。水相比比例过大会造

成更多的药物损失,进而使载药量变小。因此,选择水-油两相比比例为 20:1。

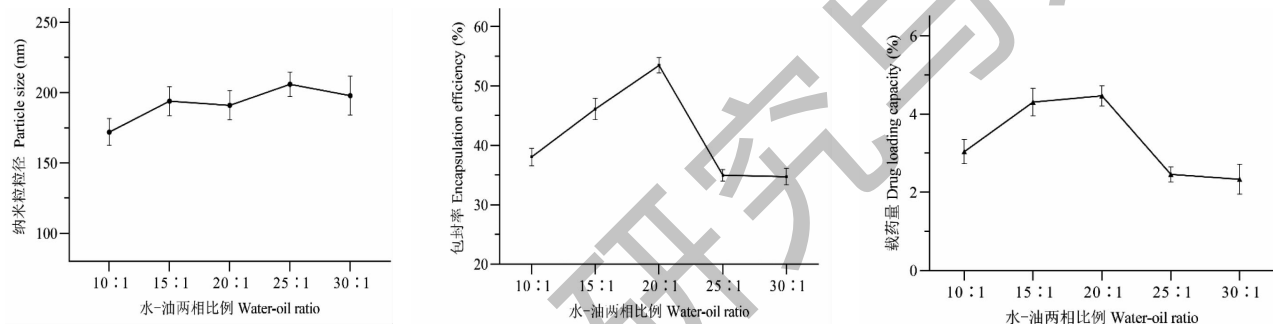


图3 水-油两相比比例对纳米粒粒径、包封率及载药量的影响

Fig. 3 Impact of water-oil ratio on the particle size, encapsulation efficiency, and drug loading capacity

#### 2.1.4 载体-药物比例筛选

当载体-药物比例为 6:1 时,溶液略浑浊,乳光不明显,其余比例均能保持良好外观状态。如图 4 所示,当载体-药物比例逐渐增大时,PLGA-ART-NPs 粒径先减小后增加,这说明当载体量不足时,不能将药物完全包裹,部分药物游离,二氯甲烷的挥发除去时,游离药物在水相中析出沉降,故分布状态不佳,

粒径也不稳定,溶液亦呈浑浊状态;载体量增加至适宜值,随着有机相的除去,药物与适宜量载体形成核壳结构,药物在体系中浓度相对减少,被有机相挥发时带入水相中的量也会随之减少,载药率随之提高;当载体量过高时,会有部分载体仅包载少量甚至是微量药物,使得载药率下降,浪费载体。因此选择载体-药物比例为 10:1。

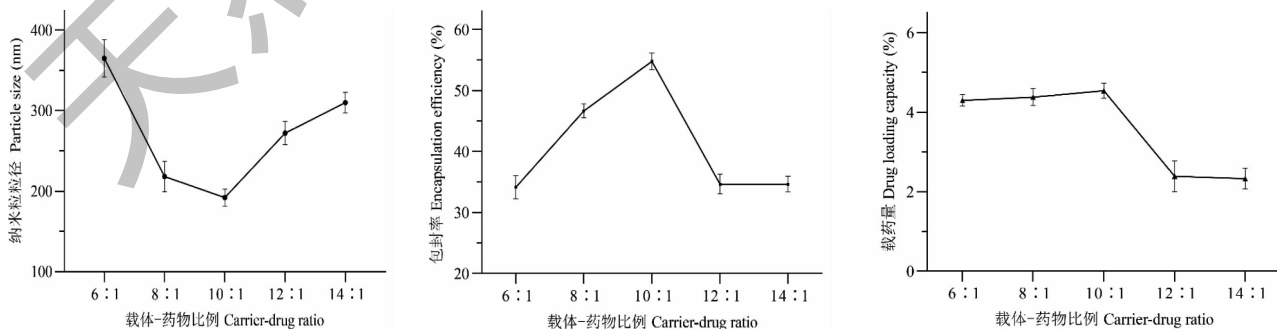


图4 药载比例对纳米粒粒径、包封率及载药量的影响

Fig. 4 Impact of drug loading ratios on the particle size, encapsulation efficiency, and drug loading capacity

## 2.2 响应面设计实验结果

### 2.2.1 响应面实验设计

在单因素结果基础上,选择乳化剂浓度(A)、

水-油两相比比例(B)、载体-药物比例(C)三个影响因素,设计响应面实验,每组实验均平行3次,考察指标为载药量,结果见表1、2。

表1 Box-Behnken 响应面法因素水平

Table 1 Factors and levels design for Box-Behnken response surface method

水平 Level	因素 Factor		
	A 乳化剂浓度 Emulsifier concentration (g/mL)	B 水-油两相比比例 Water-oil ratio	C 载体-药物比例 Carrier-drug ratio
-1	0.012	15:1	8:1
0	0.016	20:1	10:1
1	0.02	25:1	12:1

表2 实验设计及测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 2 Experimental design and the detected outcomes( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

编号 No.	A 乳化剂浓度 Emulsifier concentration (g/mL)	B 水-油两相比比例 Water-oil ratio	C 载体-药物比例 Carrier-drug ratio	载药量 Drug loading (%)
1	0.012	15:1	10:1	3.05 ± 0.18
2	0.02	15:1	10:1	3.91 ± 0.09
3	0.012	25:1	10:1	1.58 ± 0.23
4	0.02	25:1	10:1	2.35 ± 0.19
5	0.012	20:1	8:1	2.71 ± 0.26
6	0.02	20:1	8:1	3.47 ± 0.18
7	0.12	20:1	12:1	1.32 ± 0.08
8	0.02	20:1	12:1	2.16 ± 0.16
9	0.016	15:1	8:1	3.69 ± 0.12
10	0.016	25:1	8:1	2.06 ± 0.25
11	0.016	15:1	12:1	2.28 ± 0.15
12	0.016	25:1	12:1	1.01 ± 0.16
13	0.016	20:1	10:1	4.53 ± 0.18
14	0.016	20:1	10:1	4.37 ± 0.17
15	0.016	20:1	10:1	4.39 ± 0.25
16	0.016	20:1	10:1	4.42 ± 0.21
17	0.016	20:1	10:1	4.59 ± 0.13

使用 Design-Expert 8.0.6 软件对表中数据进行分析,将各因素对载药量影响进行二项式方程拟合,由此得到纳米粒制备工艺的二次多项回归方程: $Y = -48.269 + 16.809A + 1.294B + 5.726C - 0.011AB + 0.025AC + 9.000E-003BC - 4.945A^2 - 0.038B^2 - 0.313C^2$ 。

模型拟合的相关参数与分析结果见表3。从表3结果可知,三种因素影响 PLGA-ART-NPs 载药量顺序依次为  $B > C > A$ ,即为水-油两相比比例影响最大,载体-药物比例次之,乳化剂浓度影响相对最小。载药量模型  $P < 0.0001$ ,说明模型差异极显著。因变量失拟值大于 0.05,不具显著性,表明无失拟因

素存在,该模型拟合良好,可以进一步对 PLGA-ART-NPs 载药量进行结果预测和分析。

### 2.2.2 响应面优化和预测

根据以上回归模型,采用 Design-Expert 8.0.6 软件,绘制响应面图和等高线图,从图中可分析出各因素之间的交互作用对 PLGA-ART-NPs 载药量的影响,结果如图5所示。

在3D响应面图中,曲线的走势可直观反映该因素对载药量的影响程度。而在等高线图中,因素对载药量的影响程度则通过等高线密集度反映,等高线越密集,则对载药量影响越大。由数据图可知,

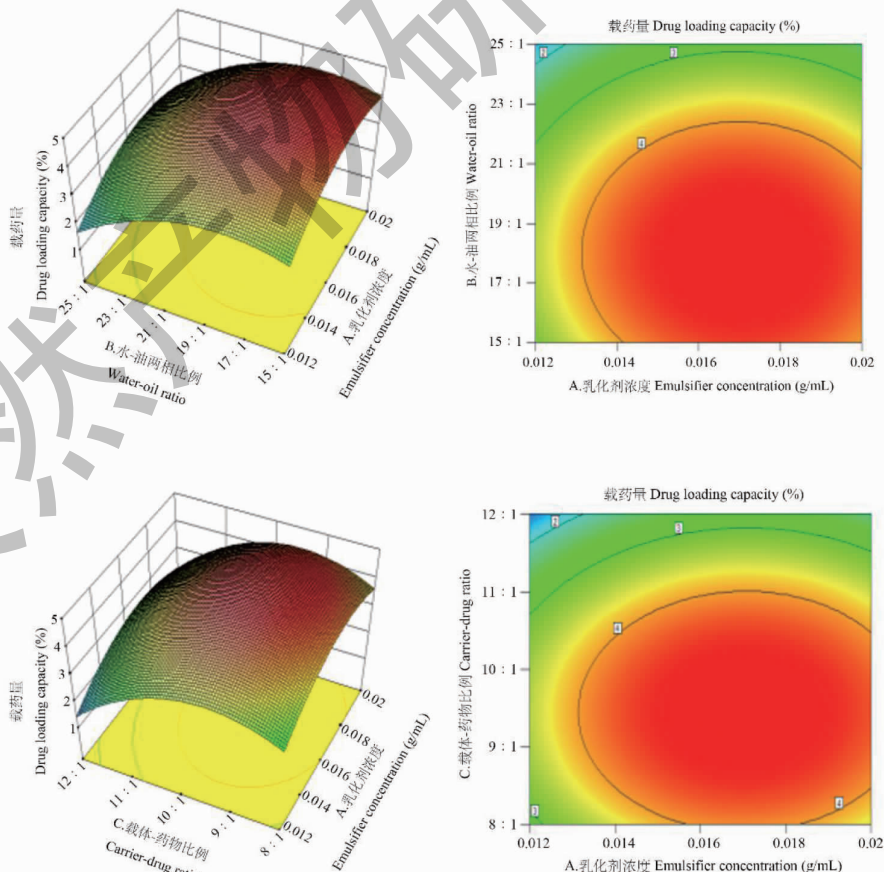
三种因素均可显著影响 PLGA-ART-NPs 的载药量。预测的最优处方为乳化剂浓度 0.017 g/mL,水-油两相比例为 17.96:1 (V/V),载体-药物比例为 9.46:1

(W/W),预测载药量为 4.75%。结合实际操作,选择最优处方为乳化剂浓度 0.017 g/mL,水油两相比例为 18:1,载体-药物比例为 10:1。

表 3 方差分析结果

Table 3 Analysis of variance results

来源 Source	平方和 Sum of squares	自由度 <i>df</i>	均方 Mean square	F 值 F value	P 值 P value
模型 Model	23.54	9	2.62	300.58	<0.000 1
A	1.30	1	1.30	199.21	<0.000 1
B	4.40	1	4.40	671.45	<0.000 1
C	3.33	1	3.33	508.40	<0.000 1
AB	2.025E-003	1	2.025E-003	0.31	0.595 4
AC	1.600E-003	1	1.600E-003	0.24	0.636 2
BC	0.03	1	0.03	4.95	0.061 5
A <sup>2</sup>	2.64	1	2.64	402.68	<0.000 1
B <sup>2</sup>	3.77	1	3.77	575.90	<0.000 1
C <sup>2</sup>	6.62	1	6.62	1 011.01	<0.000 1
残差 Residual	0.05	7	6.546E-003	-	-
失拟项 Lack of fit	9.425E-003	3	3.142E-003	0.35	0.795 6
纯误差 Pure error	0.04	4	9.100E-003	-	-
总和 Cor total	23.59	16	-	-	-



续图 5 (Continued Fig.5)

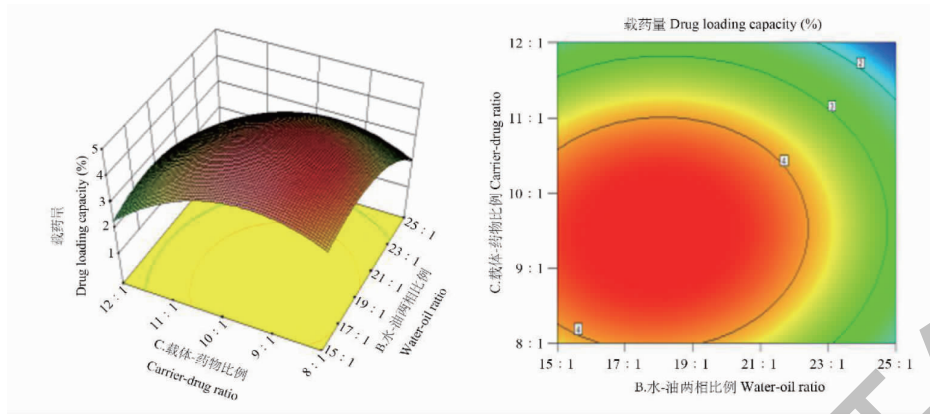


图5 各因素相互作用对 PLGA-ART-NPs 载药量的影响

Fig. 5 Interaction effects of various factors on the drug loading of PLGA-ART-NPs

### 2.2.3 最优处方下纳米粒溶液外观形态

粒溶液均匀、透明、澄清,存在明显乳光(见图6)。

最优处方条件制备 PLGA-ART-NPs,得到纳米



图6 最优处方制备的 PLGA-ART-NPs 溶液外观形态

Fig. 6 Appearance morphology of PLGA-ART-NPs solutions prepared by optimal formulation

### 2.2.4 最优处方验证结果

按最优处方制备三批 PLGA-ART-NPs,进行处方验证,结果见表4,表明优化后的处方重复性良好,可行性高,Zeta 电位接近30的绝对值,说明粒子在溶液中的状态相对稳定。

表4 最优处方验证结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 4 The results of optimal prescription validation( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

指标 Index	$\bar{x} \pm s$
载药量 Drug loading(%)	4.63 ± 0.05
包封率 Encapsulation efficiency(%)	61.75 ± 1.47
粒径 Particle size(nm)	193.80 ± 7.65
Zeta 电位 Zeta potential(mV)	-28.28 ± 2.17

## 3 讨论与结论

PLGA 纳米粒的制备方法包括乳化-挥发法、乳化-扩散法、纳米沉淀法和盐析法等<sup>[7-10]</sup>,论文在预实验中分别考察了瞬时纳米沉淀法、自乳化溶剂扩散法和乳化溶剂挥发法三种制备方法。结果发现,应用瞬时纳米沉淀法时,尽管制备的纳米粒粒径(约80 nm)与PDI(约0.1)很小,但当浓缩给药时,粒子会聚结、沉降,无法浓缩至给药浓度。应用自乳化溶剂扩散法时,受 PLGA 玻璃化转变温度(45 ℃)限制,采取40 ℃加热除有机试剂,制得的纳米粒粒径(大于300 nm)与PDI(约0.4)较大,效果不佳。最终采用乳化-溶剂挥发法成功制备了 PLGA-ART-NPs,并采用单因素实验结合 Box-Behnken 响应面设计实验,对三因素(乳化剂浓度、水-油两相比、载体-药物比例)的交互作用及对载药量的影响,优化得到最优处方得到制备 PLGA-ART-NPs 的最优处

方为乳化剂浓度 0.017 g/mL,水-油两相比比例为 18:1(V/V),载体-药物比例为 10:1(W/W)。按最优处方平行制备三批进行验证,制得的 PLGA-ART-NPs 重现性良好,溶液粒子较稳定。

目前用来构建药物体内递送系统的生物材料主要为两类,即天然聚合物和合成的生物可降解聚合物<sup>[11]</sup>。天然聚合物以壳聚糖和透明质酸最具代表性,而合成聚合物多为相对疏水的材料,如  $\alpha$ -羟基酸<sup>[12]</sup>。在聚合物领域中,PLGA 是目前最具前景的生物材料之一,因其良好的生物降解性及相容性、药物的可控性释放、防止药物或基因的分解,以及在肿瘤诊断和治疗中可被靶向试剂进行表面修饰等优点而备受关注<sup>[13-15]</sup>,且已被 FDA 批准为有效的药物载体和组织工程支架<sup>[16]</sup>。PLGA 是乳酸 (polylactic acid, PLA) 和乙醇酸 (polyglycolic acid, PGA) 单体聚合而成的共聚物<sup>[17]</sup>,主要以缩聚反应和开环聚合反应制备<sup>[18]</sup>。以不同方法、不同单体比例制备的 PLGA 会以其特征性的降解速率影响药物控释效果<sup>[19]</sup>。非晶态的 PLGA 为刚性链状结构,呈玻璃化特性,转变温度在 45 ~ 55 °C,在丙酮、氯仿、二氯甲烷等试剂中具有较好溶解性。PLGA 水解时,包含酯键的聚合物主链的水解是随机的,水解后的酯键会生成羟基基团和羧基基团<sup>[20]</sup>。长聚合物链的断裂引起分子量的降低,亲水性随之增强,分子量随降解过程持续降低,最终生成乙醇酸和乳酸,以生物体细胞相同的代谢途径从体内清除<sup>[21]</sup>,显现出良好的生物相容性和安全性。

总之,药物临床疗效不仅取决于其体内动力学特性,更依赖于靶点生物利用度,与给药方式密切相关。纳米结构的药物载体以控制药物输送方式给疾病治疗带来革命性变化<sup>[22]</sup>,具有诸多优势,如减小颗粒尺寸、改善细胞渗透、提高药物包封率<sup>[23]</sup>,同时可实现药物在靶点的可控性释放,并通过多种机制提高血循环中纳米粒子的半衰期,大大提高临床效果<sup>[24]</sup>。

## 参考文献

- 1 Teuscher F, Gattton ML, Chen NH, et al. Artemisinin-induced dormancy in *Plasmodium falciparum*: duration, recovery rates, and implications in treatment failure[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202: 1362-1368.
- 2 Letchmanan K, Shen SC, Ng WK, et al. Dissolution and physicochemical stability enhancement of artemisinin and me-

- floquine co-formulation via nano-confinement with mesoporous SBA-15[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 155: 560-568.
- 3 Natesan S, Ponnusamy C, Sugumaran A, et al. Artemisinin loaded chitosan magnetic nanoparticles for the efficient targeting to the breast cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 104: 1853-1859.
- 4 Dai HL, Gao WQ, Zhang GS, et al. Preparation of the nano-structured lipid carriers of artemisinin and its pharmacokinetic evaluation[J]. *J Chin Pharm Sci (中国药学)*, 2017, 26: 180-186.
- 5 Sharmah B, Borthakur A, Manna P. PLGA-based drug delivery systems: a promising carrier for antidiabetic drug delivery [J]. *Adv Ther*, 2024. DOI: 10.1002/adtp.202300424.
- 6 Xue H, Jin XD, Song RL, et al. Pharmacokinetic profiling of prepared artemisinin-loaded poly(lactic co-glycolic acid nanoparticles in mice infected with artemisinin-sensitive and -resistant *Plasmodium berghei* K173 using by HPLC-MS/MS assay[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2023, 19: 87-97.
- 7 Kumar S, Lather V, Pandita D. A facile green approach to prepare core-shell hybrid PLGA nanoparticles for resveratrol delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 84: 380-384.
- 8 Park MH, Jun HS, Jeon JW, et al. Preparation and characterization of bee venom-loaded PLGA particles for sustained release[J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23: 857-864.
- 9 Dhas NL, Ige PP, Kudarha RR. Design, optimization and *in-vitro* study of folic acid conjugated-chitosan functionalized PLGA nanoparticle for delivery of bicalutamide in prostate cancer[J]. *Powder Technol*, 2015, 283: 234-245.
- 10 Zweers MLT, Engbers GHM, Grijpma DW, et al. In vitro degradation of nanoparticles prepared from polymers based on DL-lactide, glycolide and poly(ethylene oxide)[J]. *J Control Release*, 2004, 100: 347-356.
- 11 Langer RS, et al. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems [J]. *Biomaterials*, 1981, 2: 201-214.
- 12 Pascouau C, Carlotti S, Cramail H, et al. Ring-opening polymerization of L-lactide in the presence of  $\alpha$ -hydroxy- $\gamma$ -butyrolactone[J]. *Polym Advan Technol*, 2024, 35: e6324.
- 13 Gu F, Zhang LF, Teply BA, et al. Precise engineering of targeted nanoparticles by using self-assembled biointegrated block copolymers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2586-2591.
- 14 Qodratnama R, Serino LP, Cox HC, et al. Formulations for modulation of protein release from large-size PLGA microparticles for tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 47: 230-236.