

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202410006



# 虾青素微囊粉的制备与质量评价 及其初步药代动力学

许晓英<sup>1</sup>, 虞文熙<sup>1</sup>, 孙源培<sup>1</sup>, 王之<sup>2</sup>, 王立强<sup>1</sup>, 侯志勇<sup>1,3</sup>

(1. 华侨大学 生物医学学院, 福建 泉州 362021;

2. 陆军军医大学 第二附属医院, 重庆 400037;

3. 解放军 962 医院, 黑龙江 哈尔滨 150080)

**摘要:** 采用喷雾干燥法制备虾青素微囊粉(Asta-MCs),对 Asta-MCs 的外观、粒径、质量分数、含水量、溶解度、包封率、载药量和休止角等指标进行质量评价,并进行体内药代动力学研究。结果表明:Asta-MCs 为橙红色粉末,理化性能良好;自制 Asta-MCs 的半衰期为 $(15.523 \pm 3.079)$  h,平均滞留时间为 $(17.787 \pm 0.108)$  h,达峰质量浓度为 $(1.191 \pm 0.060)$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,达峰时间为 8 h,血药质量浓度-时间曲线下面积( $\text{AUC}_{0 \sim t}$ )为 $(26.874 \pm 2.198)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,相对生物利用度达到 182.32%;相较于雨生红球藻油和市售 Asta-MCs,自制 Asta-MCs 的药代动力学参数有显著提升。

**关键词:** 虾青素微囊粉; 喷雾干燥; 雨生红球藻油; 质量评价; 药代动力学

中图分类号: R 94

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2025)03-0288-08

## Preparation, Quality Evaluation of Astaxanthin Microcapsule Powder and Its Preliminary Pharmacokinetics

XU Xiaoying<sup>1</sup>, YU Wenxi<sup>1</sup>, SUN Yuanpei<sup>1</sup>,  
WANG Zhi<sup>2</sup>, WANG Liqiang<sup>1</sup>, HOU Zhiyong<sup>1,3</sup>

(1. School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. The Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China;

3. PLA 962 Hospital, Harbin 150080, China)

**Abstract:** Astaxanthin microcapsule powder (Asta-MCs) was prepared by spray drying method. The quality of Asta-MCs was evaluated by parameters such as appearance, particle size, mass fraction, water content, solubility, encapsulation efficiency, drug loading and angle of repose, and pharmacokinetic studies *in vivo* were also carried out. The results showed that Asta-MCs were orange-red powders with good physicochemical properties. For the self-made Asta-MCs, the half-life was  $(15.523 \pm 3.079)$  h, the average retention time was  $(17.787 \pm 0.108)$  h, the peak mass concentration was  $(1.191 \pm 0.060)$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , the peak time was 8 h, the area under the blood drug mass concentration-time curve ( $\text{AUC}_{0 \sim t}$ ) was  $(26.874 \pm 2.198)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ , and the relative bioavailability reached 182.32%. Compared with haematococcus pluvialis oil and commercially available Asta-MCs, the pharmacokinetic parameters of the self-made Asta-MCs were significantly improved.

收稿日期: 2024-10-14

通信作者: 侯志勇(1972-),男,副主任药师,主要从事创新药物的研究。E-mail:mpp5358@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFE0101700);福建省高校产学研合作重大项目(2019Y4007);华侨大学研究生科研创新基金资助项目(18013071019)

**Keywords:** astaxanthin microcapsule powder ; spray drying; haematococcus pluvialis oil; quality evaluation; pharmacokinetics

虾青素(astaxanthin,Asta)化学名称为 3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- $\beta,\beta'$ -胡萝卜素,是一种在自然界中广泛存在的天然色素,在甲壳类动物、鲑鱼及某些藻类等生物体内均有分布<sup>[1]</sup>。研究表明,Asta 具有丰富多样的生物活性,包括抗癌<sup>[2]</sup>、可猝灭多种活性氧(ROS)<sup>[3]</sup>和活性氮(RNS)<sup>[4]</sup>及其他自由基<sup>[5]</sup>、可强效抑制脂质过氧化物的积累<sup>[6]</sup>、还可抑制生物体内多种炎症因子等<sup>[7]</sup>作用。因此,Asta 可应用于食品、医药、美妆<sup>[8]</sup>等诸多领域中,其相关产品在调节人体机能、维护健康等方面发挥着重要功能<sup>[9]</sup>。然而,相较于其他普通类胡萝卜素,Asta 具有更强的易被氧化性,更容易受到光照、氧气、温度等环境因素的影响,从而影响其稳定性和生物利用度<sup>[10]</sup>。

为提升 Asta 在更广泛实际应用场景中的效能,并解决其稳定性差、生物利用度低及水溶性差的问题,采用微胶囊运载体系对 Asta 进行包埋<sup>[11]</sup>。微胶囊<sup>[12]</sup>(microcapsules,MCs)化是指通过高分子壁材将芯材(即需包埋的物质)包埋形成微小粒子的技术。高分子壁材形成的致密囊壁可有效隔离氧气、光线、水分等因素,防止 Asta 因氧化和降解导致结构受到破坏,从而提高其稳定性,并且部分高分子壁材具有增溶和缓释作用,可改善 Asta 的溶解性和释放特性,从而提高其在体内的生物利用度。相关研究表明,MCs 的包埋效果和作用主要取决于壁材的特性及制备方法<sup>[13]</sup>。为实现高效包埋效果,提高 Asta 的包封率和稳定性,本文采用喷雾干燥法制备了虾青素微囊粉(Asta-MCs),并对其进行质量评价及体内药代动力学研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验仪器

JJ-2B 型高速剪切匀浆机(上海达洛科学仪器有限公司);SN-P4TD 型超声细胞破碎仪(深圳柏莱科技有限公司);YC-500 型实验室喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司);SU3800 型扫描电子显微镜(SEM)(上海日立高新技术公司);90 Plus PALS 型粒度分析仪(美国 Brookhaven Instruments 公司);台式冷冻高速离心机(湖南湘仪实验仪器开发公司);DHS 型电子水分测定仪(上海邦西仪器科技有限公司);YRE-201D 型旋转蒸发器(河南省巩义市予华仪器有限责任公司);UV-201 型紫外可见分光光度计(美国赛默飞世尔科技公司);P230 型高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司)。

### 1.2 实验材料

SPF 级雄性 SD 大鼠(体质量为 250~300 g,购自福州吴氏试验动物研究中心);虾青素标准品(纯度>98%,阿拉丁试剂上海有限公司);雨生红球藻油(Hpo)(质量分数为 15%,昆明白鸥微藻技术有限公司);市售天然虾青素微囊粉(纯度为 2%,山东拜昂生物技术有限公司);辛烯基琥珀酸酯淀粉(河北鸿鹄科技有限公司,食品级);羟丙基- $\beta$ -环糊精(淄博千汇生物科技公司,药用辅料);麦芽糊精(天津市天力化学试剂有限公司);聚甘油脂肪酸酯、单硬脂酸甘油酯(山东优索化工科技公司);甲醇、二氯甲烷、石油醚、丙酮、正己烷(中国医药集团有限公司,分析纯)。

### 1.3 Asta-MCs 的制备

选取辛烯基琥珀酸酯淀粉(OSA)、羟丙基- $\beta$ -环糊精(H- $\beta$ -CD)及麦芽糊精(MD)作为高分子壁材,三者质量比为 6:3:2,固形物质量分数为 24%。以 Hpo 作为芯材,壁材与芯材的质量比为 3.5:1.0。按比例称取 OSA、H- $\beta$ -CD 和 MD 置于烧杯中,加入一定量蒸馏水后,于 50℃水浴中放置 10 min,期间持续搅拌,使壁材完全溶解。取出壁材溶液,待其充分冷却后,加入质量分数为 2%的乳化剂(聚甘油脂肪酸酯和单硬脂酸甘油酯的质量比为 1:1),使用高速剪切匀浆机 5 000 r·min<sup>-1</sup>剪切 3 min,缓慢均匀向其中加入芯材,剪切 5 min,得到初乳化液。再将初乳化液放置到超声细胞破碎仪内,于 500 W 的功率条件下,超声 15 min 进行细化,制备得到 Asta 乳化液。设定喷雾干燥机的进风温度为 140℃,进料速度为 10 r·min<sup>-1</sup>,待实验完成后,收取喷雾干燥机收料罐内的 Asta-MCs。

### 1.4 Asta-MCs 的质量评价

#### 1.4.1 Asta-MCs 形貌

将制成的 Asta-MCs 用毛细管点在锡箔纸上,室温条件下,在样品上喷金镀

膜,置于扫描电子显微镜下,在 15 kV 条件下观察拍照。

1.4.2 Asta 标准曲线的建立 称取 10 mg 虾青素标准品,加入体积比为 3 : 1 的甲醇-二氯甲烷溶液溶解并定容至 100 mL,配制得到  $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液。取一定量上述标准品溶液,分别配制成质量浓度为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液。采用紫外可见分光光度计在波长 480 nm 处测量其吸光度值。将不同质量浓度的 Asta 标准品溶液与其对应的吸光度值进行拟合,绘制标准曲线。

1.4.3 粒径测定 将 0.1 mg 的 Asta-MCs 与 5 mL 蒸馏水充分混匀稀释,采用纳米粒度仪在室温下测定(粒径入射角  $165^{\circ}$ )Asta-MCs 的粒径分布。

1.4.4 Asta 质量分数的测定 取一定量的 Asta-MCs 与 20 mL 纯水混匀,超声辅助溶解,用体积比为 1 : 1 的石油醚-丙酮溶液进行少量多次萃取,待分层后取上层液,多次萃取直至下层液无色,将上层液合并使用旋转蒸发仪烘干,用甲醇-二氯甲烷溶液复溶,在 480 nm 波长下检测吸光度值并记录,根据稀释比例和标准曲线方程计算得到 Asta 质量分数。

1.4.5 含水量测定 取一定量的 Asta-MCs,置于水分测定仪中,  $105\text{ }^{\circ}\text{C}$  下烘至恒质量,测定其含水量。

1.4.6 溶解度测定 取质量为  $m_0$  的 Asta-MCs,加入 10 mL 蒸馏水,涡旋振荡 5 min 后,置于高速离心机中,转速  $5\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min,取上清。重新加入 10 mL 蒸馏水,重复上述离心操作。将两次离心得到的上清液合并后,放入  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  的恒温干燥箱中,直至达到恒质量。此时,称量上清残余物,质量记为  $m_1$ 。溶解度计算公式<sup>[14]</sup>为

$$\text{溶解度}=\frac{m_1}{m_0}\times 100\%。$$

(1)

1.4.7 包封率和载药量测定 取质量为  $m$  的 Asta-MCs 加入 20 mL 正己烷涡旋 1 min 后抽滤、旋蒸烘干,用体积比为 3 : 1 的甲醇-二氯甲烷溶液复溶,在波长 480 nm 下测其吸光度,并根据稀释比和标准曲线方程计算得到 Asta-MCs 表面的 Asta 质量( $m_{\text{表}}$ )。取等量 Asta-MCs 与 20 mL 纯水混匀,用体积比为 1 : 1 的石油醚-丙酮萃取至上清无色,合并烘干后用甲醇-二氯甲烷复溶,在波长 480 nm 下测其吸光度,并根据稀释比和标准曲线方程计算得到 Asta 总质量( $m_{\text{总}}$ )。Asta-MCs 包封率( $R_{\text{E}}$ )<sup>[15]</sup>计算公式为

$$R_{\text{E}}=\frac{m_{\text{总}}-m_{\text{表}}}{m_{\text{总}}}\times 100\%。$$

(2)

Asta-MCs 载药量( $Q$ )<sup>[16]</sup>计算公式为

$$Q=\frac{m_{\text{总}}-m_{\text{表}}}{m}\times 100\%。$$

(3)

1.4.8 休止角测定 通过测定休止角表征 Asta-MCs 的流动性。精确称量 2 g Asta-MCs,将漏斗固定在特定高度位置,向漏斗中缓慢加入称取的 Asta-MCs,使其能够垂直到漏斗下方,Asta-MCs 粉末在下方堆积形成一个锥体。测量该锥体,得到锥体高度为  $h$ ,锥体半径为  $r$ ,休止角( $\theta$ )<sup>[17]</sup>计算公式为

$$\theta=\tan^{-1}(h/r)。$$

(4)

1.5 Asta-MCs 的体内分析方法

1.5.1 色谱条件 用依利特 SinoChrom ODS-BP 型色谱柱(4.6 mm×250.0 mm,  $5\text{ }\mu\text{m}$ );流动相为甲醇-水(体积比为 95 : 5);检测波长为 480 nm;流速为  $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ;进样量为  $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

1.5.2 溶液配制 称取 10 mg 虾青素标准品,加入体积比为 3 : 1 的甲醇-二氯甲烷溶液溶解并定容至 100 mL,配制得到  $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液。取一定量 Hpo 溶于玉米油中,配置得到 Hpo 组灌胃制剂。取一定量自制 Asta-MCs,加入蒸馏水中溶解并定容至 100 mL,配置得到自制 Asta-MCs 组灌胃制剂;同样方法配置得到市售 Asta-MCs 组灌胃制剂。

1.5.3 血浆样品制备 取 0.5 mL 大鼠眼眶静脉丛血置于含有肝素钠的 1.5 mL EP 管中,置于高速冷冻离心机,在  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $10\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  的条件下离心 10 min。离心结束后,吸取上清液(即为经过初步处理的大鼠血浆),存放于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中备用。精确移取  $200\text{ }\mu\text{L}$  上述大鼠血浆,加入 5 倍体积的甲醇-二氯甲烷溶液,充分混匀后于  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $10\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  条件下离心 5 min,收集下层液体,重复萃取 3 次,合并萃取液,再用氮气将合并萃取液吹干。用 1 mL 甲醇-二氯甲烷溶液复溶,再用  $0.22\text{ }\mu\text{m}$  有机滤膜过

滤后,将其置于棕色液相进样瓶中,从而得到待测血浆样品<sup>[18]</sup>。

1.5.4 专属性实验 分别取空白血浆、给药后大鼠体内血浆、含药血浆(取空白血浆加入一定量的 Asta 标准品储备液)3 种血浆样品,处理待检测样品后,按照上述色谱条件进样分析。

1.5.5 体内标准曲线的绘制 分别取一定量  $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液,用甲醇-二氯甲烷溶液稀释,配制成质量浓度分别为  $0.4$ 、 $0.8$ 、 $1.6$ 、 $3.2$ 、 $4.8$ 、 $6.4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液。准确移取各个质量浓度的 Asta 标准品溶液  $50\text{ }\mu\text{L}$  并加入  $150\text{ }\mu\text{L}$  空白血浆,充分混匀,得到质量浓度为  $0.1$ 、 $0.2$ 、 $0.4$ 、 $0.8$ 、 $1.2$ 、 $1.6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的含药血浆,提取并按上述色谱条件进样分析,建立标准曲线。

1.5.6 精密度实验 分别移取  $50\text{ }\mu\text{L}$  低、中、高 3 种质量浓度( $0.4$ 、 $3.2$ 、 $6.4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )的 Asta 标准品溶液,并加入  $150\text{ }\mu\text{L}$  空白血浆,充分混匀,得到质量浓度分别为  $0.1$ 、 $0.8$ 、 $1.6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的含药血浆。提取后进样分析,每个样品重复测定 6 次。

1.5.7 稳定性实验 取一定量  $3.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液与空白血浆以体积比  $1:3$  混合,涡旋混匀,得到质量浓度为  $1.6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的含药血浆,于  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  环境中保存,分别于  $0$ 、 $24$ 、 $48$ 、 $72\text{ h}$  取用,提取后进样分析,每个样品重复测定 3 次。

1.5.8 回收率实验 分别取  $0.4$ 、 $3.2$ 、 $6.4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 Asta 标准品溶液  $50\text{ }\mu\text{L}$ ,每个样品重复测定 3 次,代入标准曲线计算 Asta 实际质量浓度,结合 Asta 理论质量浓度,计算回收率( $\eta$ )。

### 1.6 大鼠体内药动学研究

将 24 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,随机分成 4 组(空白对照组、Hpo 组、市售 Asta-MCs 组、自制 Asta-MCs 组),每组 6 只。正式实验灌胃前,禁食 12 h,不禁水。按照  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的剂量对大鼠进行单次灌胃。灌胃给药后,于  $0.5$ 、 $1.0$ 、 $2.0$ 、 $4.0$ 、 $8.0$ 、 $10.0$ 、 $12.0$ 、 $16.0$ 、 $24.0$ 、 $48.0\text{ h}$  对大鼠进行眼眶取血  $0.5\text{ mL}$ ,处理血浆制备样品。按上述色谱条件对样品进行分析,将样品的峰面积数据代入标准曲线方程中计算得知血药质量浓度<sup>[19]</sup>,以时间为横坐标,血药质量浓度为纵坐标绘图。对 Asta-MCs 进行大鼠的体内评价研究,通过实施单次口服的药代动力学实验,收集大鼠喂药后的血液样本,检测得到 Asta 在不同时间点的血药质量浓度,采用非房室模型对结果进行处理分析,并与 Hpo 及市售 Asta-MCs 进行对比。数据分析采用 DAS 2.0 软件,相对生物利用度( $F$ )计算公式为

$$F=\frac{\text{AUC}_{\text{T},0\sim\infty}\cdot D_{\text{R}}}{\text{AUC}_{\text{R},0\sim\infty}\cdot D_{\text{T}}}\times 100\%。$$

(5)

式(5)中: $\text{AUC}_{\text{T},0\sim\infty}$ 表示受试制剂的血药质量浓度-时间曲线下面积; $\text{AUC}_{\text{R},0\sim\infty}$ 表示参比制剂的血药质量浓度-时间曲线下面积; $D_{\text{R}}$ 表示参比制剂的给药剂量; $D_{\text{T}}$ 表示受试制剂的给药剂量。

## 2 实验结果与分析

### 2.1 Asta-MCs 的质量评价

2.1.1 Asta-MCs 形貌 Asta-MCs 的扫描电镜图和外观图,如图 1 所示。由图 1(a)、(b)可知:Asta-MCs 颗粒呈类球形,多数颗粒均匀且结构完整,少数存在裂缝和凹陷现象,原因可能是喷雾干燥过程中,部分 MCs 遇冷皱缩,或是在喷雾过程中受机械应力的影响导致。在结构完好的 MCs 中,壁材能将芯材紧密包裹其中,从而隔绝外界不良环境因素的影响,使虾青素的稳定性显著提高。

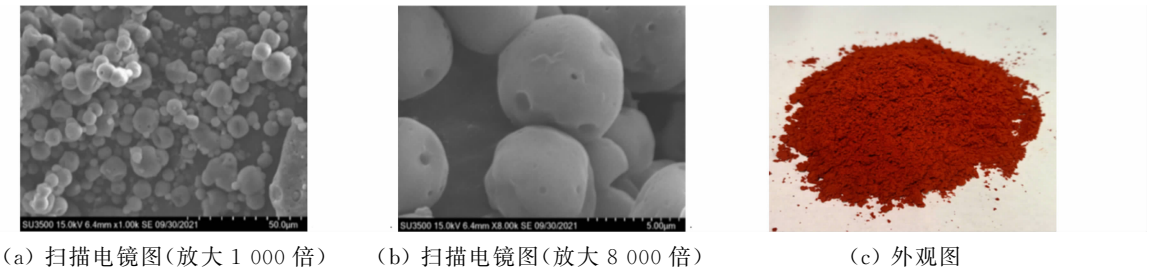


图 1 Asta-MCs 的扫描电镜图和外观图

Fig. 1 Scanning electron microscope and appearance images of Asta-MCs

由图 1(c)可知:自制 Asta-MCs 为橙红色粉末,无不良气味,颗粒细致均匀,无结块现象,表明喷雾

干燥法能够制备出干燥的 Asta-MCs,相较于 Hpo,其稳定性更高、便携性更佳。

2.1.2 Asta 的标准曲线 采用紫外可见分光光度法测定不同质量浓度的 Asta 标准品溶液,线性回归得到 Asta 标准曲线方程 $Y=0.200\ 91X+0.011\ 6$ ,相关系数 $R^2=0.999\ 8$ 。表明 Asta 在 $1\sim10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内呈现出显著的线性关系。

2.1.3 Asta-MCs 基本理化性能 经测定,Asta-MCs 的各项基本理化性能如下:粒径为 $(478.000\pm22.724)\ \text{nm}$ ,颗粒分布较为均匀;Asta 质量分数为 $(2.031\pm0.535)\%$ ;含水量为 $(3.26\pm0.51)\%$ ,含水量较低,产品不易结块和变质,有利于保存;Asta-MCs 溶解度为 $(95.05\pm1.85)\%$ ,相比 Hpo 的溶解度 $(1.27\pm0.65)\%$ ,Asta-MCs 在水中的溶解性更好,Asta-MCs 的复水溶液在避光条件下静置 24 h 未出现明显分层现象,进一步证明了其良好的稳定性;Asta-MCs 的包封率为 $(79.07\pm0.72)\%$ ;Asta-MCs 的载药量为 $(1.013\pm0.241)\%$ ;Asta-MCs 的休止角为 $(30.87\pm1.54)^\circ$ ,表明该 Asta-MCs 流动性良好。

综上所述,所制备的 Asta-MCs 在各项基本评价指标上表现良好,具有广阔的应用前景。

## 2.2 Asta-MCs 的体内分析结果

2.2.1 专属性 采用高效液相色谱(HPLC)法测定 3 种血浆样品,其色谱图如图 2 所示。图 2 中:A 为光吸收强度; $t$  为时间。由图 2 可知:Asta 在此色谱条件下 10 min 出峰,系统适应性良好,且空白血浆对 Asta 的测定不产生干扰,该体内分析方法专属性良好,且符合体内样品的基本分析要求。

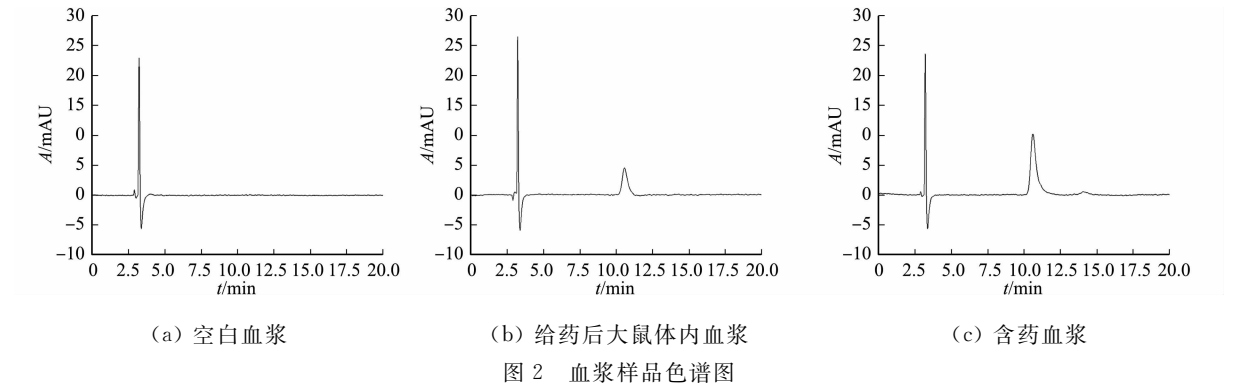


Fig. 2 Chromatograms of plasma samples

2.2.2 Asta 体内标准曲线 采用 HPLC 法测定不同质量浓度( $\rho$ )的含药血浆,线性回归得到 Asta 体内标准曲线,如图 3 所示。由图 3 可知:大鼠血浆的标准曲线方程为 $Y=68.499X-7.910$ ,相关系数 $R^2=0.997\ 2$ ,表明 Asta 在质量浓度 $0.1\sim1.6\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内的线性关系显著。

2.2.3 精密度 Asta 精密度实验结果,如表 1 所示。表 1 中: $\rho_a$  为 Asta 质量浓度实测值; $\sigma_\rho$ 、 $\text{RSD}_\rho$  分别为 Asta 质量浓度的标准差和相对标准偏差。由表 1 可知:在低、中、高 3 种质量浓度的含药血浆中,Asta 质量浓度的相对标准偏差分别为 3.52%、2.26%、1.20%,均小于 5%,表明该方法精密度良好。

表 1 Asta 精密度实验结果

Tab. 1 Results of Asta precision examination

$\rho/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\rho_a/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$						$\sigma_\rho/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\text{RSD}_\rho/\%$
	1	2	3	4	5	6		
0.1	0.098	0.103	0.106	0.107	0.099	0.103	$0.103\pm0.004$	3.52
0.8	0.818	0.825	0.803	0.786	0.822	0.784	$0.806\pm0.018$	2.26
1.6	1.603	1.574	1.566	1.601	1.593	1.617	$1.592\pm0.019$	1.20

2.2.4 稳定性 测得 0、24、48、72 h 的含药血浆中 Asta 质量浓度分别为 $(1.591\pm0.015)$ 、 $(1.644\pm0.067)$ 、 $(1.564\pm0.007)$ 、 $(1.604\pm0.012)\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , $\sigma_\rho$  为 $(1.601\pm0.042)\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , $\text{RSD}_\rho$  为 2.63%,小于 5%,表明该血浆样品在 0~72 h 内稳定性良好。

2.2.5 回收率 Asta 回收率实验结果,如表 2 所示。表 2 中: $\sigma_{\eta}$ 、 $RSD_{\eta}$  分别为 Asta 回收率的标准差和相对标准偏差。由表 2 可知:低、中、高 3 种质量浓度的 Asta 血浆样品溶液回收率分别为 97.25%~104.75%, $RSD_{\eta}$  分别为 3.91%、1.67%、1.07%,均小于 5%,表明该方法回收率良好。

表 2 Asta 回收率实验结果  
Tab. 2 Results of Asta recovery rate experiment

$\rho/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\rho_0/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\eta/\%$	$\sigma_{\eta}/\%$	$RSD_{\eta}/\%$
0.4	0.396	99.00	$100.330\pm0.039$	3.91
	0.389	97.25		
	0.419	104.75		
3.2	3.289	102.78	$101.090\pm0.169$	1.67
	3.181	99.41		
	3.235	101.09		
6.4	6.416	100.25	$100.630\pm0.108$	1.07
	6.518	101.84		
	6.387	99.80		

2.2.6 大鼠体内药动力学研究 大鼠单次口服给药后,血药质量浓度( $\rho_p$ )-时间曲线,如图 4 所示。

由图 4 可知:大鼠口服 Hpo 后,血药质量浓度在 4 h 达到峰值,为 $(0.937\pm0.050)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;而口服市售 Asta-MCs 和自制 Asta-MCs 的两组大鼠的血药质量浓度则在 8 h 时达到峰值,分别为 $(1.139\pm0.063)$ 、 $(1.191\pm0.060)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。实验结果表明:Asta-MCs 可以延长血药质量浓度达到峰值的时间。大鼠在口服自制 Asta-MCs 后,血药质量浓度峰值高于市售 Asta-MCs 组,且为 Hpo 组血药质量浓度峰值的 1.619 倍,表明经过工艺优化后的 Asta-MCs 生物利用度良好,且延长了 Asta 在大鼠体内的作用时间。

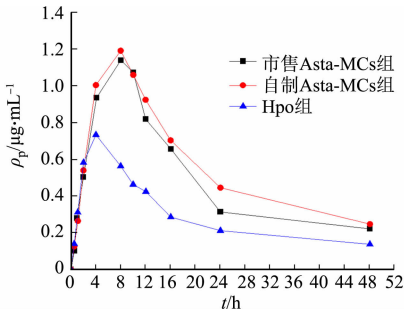


图 4 血药质量浓度-时间曲线  
Fig. 4 Blood drug mass concentration-time curve

使用 Data Analysis System 软件通过非房室模型计算药代动力学参数,结果如表 3 所示。表 3 中: $t_{1/2}$  为半衰期; $t_{M,0\sim\infty}$ 、 $t_{M,0\sim t}$  分别表示时间  $0\sim\infty$  和  $0\sim t$  的平均滞留时间; $\rho_{\max}$  为达峰质量浓度; $t_{\max}$  为达峰时间; $AUC_{0\sim\infty}$ ; $AUC_{0\sim t}$  分别表示时间  $0\sim\infty$  和  $0\sim t$  的血药质量浓度-时间曲线下面积;与 Hpo 相比,\* 表示  $P<0.05$ ,\*\* 表示  $P<0.01$ ,\*\*\* 表示  $P<0.001$ 。

表 3 非房室模型药代动力学参数  
Tab. 3 Pharmacokinetic parameters of non-compartmental model

药代动力学参数	Hpo 组	市售 Asta-MCs 组	自制 Asta-MCs 组
$t_{1/2}/\text{h}$	$10.704\pm1.123$	$11.362\pm4.088^*$	$15.523\pm3.079^{***}$
$t_{M,0\sim\infty}/\text{h}$	$24.592\pm0.572$	$25.867\pm4.142^*$	$27.192\pm2.128^{**}$
$t_{M,0\sim t}/\text{h}$	$16.885\pm1.040$	$17.069\pm0.785^{***}$	$17.787\pm0.108^{***}$
$\rho_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$0.736\pm0.058$	$1.139\pm0.063^{**}$	$1.191\pm0.060^{**}$
$t_{\max}/\text{h}$	4	8	8
$AUC_{0\sim\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$16.667\pm4.310$	$26.094\pm4.143^{**}$	$30.387\pm2.264^{**}$
$AUC_{0\sim t}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$14.027\pm1.564$	$23.387\pm2.804^{**}$	$26.874\pm2.198^{***}$
$F/\%$	—	156.56	182.32

由表 3 可知:相比市售 Asta-MCs 和 Hpo,自制 Asta-MCs 在多个药代动力学参数均显著提升。自制 Asta-MCs 的  $t_{1/2}$  显著高于 Hpo 和市售 Asta-MCs,且是 Hpo 的 1.45 倍,表明其在体内的代谢过程相对缓慢;自制 Asta-MCs 的  $t_{M,0\sim t}$  显著高于另外两组,表明自制 Asta-MCs 在体内停留时间更长、缓释性能更好;自制 Asta-MCs 的最大质量浓度为 $(1.191\pm0.060)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,相较于 Hpo 的 $(0.736\pm0.058)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 有显著提高,且是 Hpo 的 1.62 倍;自制 Asta-MCs 的达峰时间为 8 h,与市售 Asta-MCs 相同,但长于 Hpo 的 4 h,表明 Asta-MCs 制剂(包括市售和自制)相较于 Hpo,能够延迟 Asta 在体内达到

峰值质量浓度的时间,这可能是由于微囊化结构对 Asta 的释放起到了调控作用;自制 Asta-MCs 的  $AUC_{0\sim t}$  明显大于 Hpo 和市售 Asta-MCs,且是 Hpo 的 1.92 倍,表明自制 Asta-MCs 在体内吸收程度更好,药物在体内的暴露量更大;自制 Asta-MCs 的相对生物利用度为 182.32%,明显高于市售 Asta-MCs 的 156.56%,表明自制 Asta-MCs 对提升 Asta 在体内生物利用度方面效果显著。

相较于 Hpo 和市售 Asta-MCs,自制 Asta-MCs 具有更高的血药质量浓度和相对生物利用度,可能有以下 3 点原因。

1) 自制 Asta-MCs 采用喷雾干燥法制备,喷雾干燥过程中快速干燥,可以减少热敏成分 Asta 的降解,保持其生物活性。

2) 自制 Asta-MCs 选择优质 Asta 原料,合适的壁材和工艺参数可有效提高 Asta 的水溶性、稳定性和生物利用度。

3) 口服给药后,Asta-MCs 可能通过微囊化保护 Asta 免受消化过程中的降解,以及调控其在肠道中的释放提高口服生物利用度。

### 3 结 论

已有研究指出,部分运载体系如脂质体、乳液和纳米颗粒等可提高 Asta 的稳定性和生物利用度。Pan 等<sup>[20]</sup>使用大豆磷脂酰胆碱通过膜分散-超声技术将 Asta 包封在纳米脂质体中,与游离 Asta 相比,大大增强了 Asta 的水分散性,还降低了其释放速率。Xu 等<sup>[21]</sup>开发了以玉米醇溶蛋白和海藻酸钠为稳定剂的 Asta 负载 Pickering 乳液,在不同 pH 值(3.0~11.0)和金属离子条件下表现出良好的稳定性,且在加热过程中能够有效保持 Asta 的抗氧化活性。Hoang 等<sup>[22]</sup>利用聚乳酸和聚乙二醇组成的共聚物包裹 Asta,成功制备出含有 5% 虾青素的纳米颗粒,粒径约为 90 nm,大大提升了其溶解度和生物利用度,实现更好的递送效果。然而,这些方法存在一定的局限性。脂质体和乳液虽然能够提高 Asta 的生物利用度,但贮藏稳定性差,容易在储存和使用过程中发生药物泄露,影响疗效。纳米颗粒虽然稳定性较好,但制备过程中使用的聚合物往往价格昂贵,且制备工艺复杂,限制了其在工业生产中的应用。

采用辛烯基琥珀酸酯淀粉、羟丙基-β-环糊精及麦芽糊精作为高分子壁材,并以 Hpo 为芯材,按照特定的比例和严格的工艺流程,运用喷雾干燥法成功制备了 Asta-MCs,并对其进行质量评价及体内研究。结果显示,自制 Asta-MCs 呈现出良好的粒径、适宜的含水量、高溶解度、较高的包封率和载药量,以及良好的流动性,这为其在食品、医药和化妆品等领域的应用提供了基础。此外,通过大鼠单次口服给药的药代动力学实验发现,自制 Asta-MCs 在药代动力学参数上相较于 Hpo 和市售 Asta-MCs 均表现出显著的优势,自制 Asta-MCs 的相对生物利用度高达 182.32%,这表明自制 Asta-MCs 能显著提高 Asta 的口服生物利用度。未来的研究将进一步优化微囊化工艺、探索不同壁材对虾青素稳定性和生物利用度的影响,研究微囊粉在不同环境条件下的稳定性。

### 参考文献:

[1] 裴晖,朱晓立. 虾青素的结构与功能[J]. 食品工程,2007(1):16-18. DOI:10.3969/j.issn.1673-6044.2007.01.006.

[2] FARAONE I,SINISGALLI C,OSTUNI A,*et al.* Astaxanthin anticancer effects are mediated through multiple molecular mechanisms: A systematic review[J]. Pharmacological Research,2020,155:104689. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104689.

[3] ZHENG Xinxin,HUANG Qing. Assessment of the antioxidant activities of representative optical and geometric isomers of astaxanthin against singlet oxygen in solution by a spectroscopic approach[J]. Food Chemistry,2022,395:133584. DOI:10.1016/j.foodchem.2022.133584.

[4] GUERRA B A,OTTON R. Impact of the carotenoid astaxanthin on phagocytic capacity and ROS/RNS production of human neutrophils treated with free fatty acids and high glucose[J]. International Immunopharmacology,2011,11(12):2220-2226. DOI:10.1016/j.intimp.2011.10.004.

[5] NISHIDA Y,NAWAZ A,HECHT K,*et al.* Astaxanthin as a novel mitochondrial regulator: A new aspect of carotenoids, beyond antioxidants[J]. Nutrients,2022,14(1):107. DOI:10.3390/nu14010107.

[6] RIZZARDI N,PEZZOLESI L,SAMORI C,*et al.* Natural astaxanthin is a green antioxidant able to counteract lipid

- peroxidation and ferroptotic cell death[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(23):15137. DOI:10.3390/ijms232315137.
- [7] KOHANDEL Z, FARKHONDEH T, ASCHNER M, *et al.* Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 145:112179. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112179.
- [8] LIM K C, YUSOFF F M, SHARIFF M, *et al.* Astaxanthin as feed supplement in aquatic animals[J]. Reviews in Aquaculture, 2018, 10(3):738-773. DOI:10.1111/raq.12200.
- [9] ZHANG Congqiang, CHEN Xixian, TOO H-P. Microbial astaxanthin biosynthesis: Recent achievements, challenges, and commercialization outlook[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(13):5725-5737. DOI:10.1007/s00253-020-10648-2.
- [10] 李浩明, 高蓝. 虾青素的结构、功能与应用[J]. 精细化工, 2003, 20(1):32-37. DOI:10.3321/j.issn:1003-5214.2003.01.011.
- [11] MENG Weihao, SUN Hongnan, MU Taihua, *et al.* Chitosan-based Pickering emulsion: A comprehensive review on their stabilizers, bioavailability, applications and regulations[J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 304:120491. DOI:10.1016/j.carbpol.2022.120491.
- [12] YAN C, KIM S-R. Microencapsulation for pharmaceutical applications: A review[J]. ACS Applied Bio Materials, 2024, 7(2):692-710. DOI:10.1021/acsabm.3c00776.
- [13] KWON O S, JANG J, BAE J. A review of fabrication methods and applications of novel tailored microcapsules[J]. Current Organic Chemistry, 2013, 17(1):3-13. DOI:10.2174/138527213805289196.
- [14] SU Ya, CHEN Yingchen, ZHANG Lizhang, *et al.* Synthesis and characterization of lotus seed protein-based curcumin microcapsules with enhanced solubility, stability, and sustained release[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2022, 102(6):2220-2231. DOI:10.1002/jsfa.11560.
- [15] NIIZAWA I, ESPINACO B Y, ZORRILLA S E, *et al.* Natural astaxanthin encapsulation: Use of response surface methodology for the design of alginate beads[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 121:601-608. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.044.
- [16] POTROZ M G, MUNDARGI R C, GILLISSEN J J, *et al.* Plant-based hollow microcapsules for oral delivery applications: Toward optimized loading and controlled release[J]. Advanced Functional Materials, 2017, 27(31):1700270. DOI:10.1002/adfm.201700270.
- [17] KOREDDI H, SURYADEVARA V, TALAMANCHI B, *et al.* Design and evaluation of bosentan controlled-release microcapsules[J]. International Journal of Applied Pharmaceutics, 2022, 14(2):87-94. DOI:10.22159/ijap.2022v14i2.43730.
- [18] LI Dahu, WU Houjiu, DOU Huating. Weight loss effect of sweet orange essential oil microcapsules on obese SD rats induced by high-fat diet[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2019, 83(5):923-932. DOI:10.1080/09168451.2019.1578640.
- [19] KIDD P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential[J]. Alternative Medicine Review, 2011, 16(4):355-364. DOI:10.1016/j.peptides.2011.09.020.
- [20] PAN Li, WANG Hongyan, GU Keren. Nanoliposomes as vehicles for astaxanthin: Characterization, *in vitro* release evaluation and structure[J]. Molecules, 2018, 23(11):2822. DOI:10.3390/molecules23112822.
- [21] XU Yan, JIA Zhe, WANG Jiaxing, *et al.* Property and stability of astaxanthin emulsion based on Pickering emulsion templating with zein and sodium alginate as stabilizer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(16):9386. DOI:10.3390/ijms23169386.
- [22] HOANG T M H, HO T O, QUACH T Q, *et al.* Astaxanthin-loaded nanoparticles enhance its cell uptake, antioxidant and hypolipidemic activities in multiple cell lines[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2023, 80:104133. DOI:10.1016/j.jddst.2022.104133.

(责任编辑:黄晓楠 英文审校:刘源岗)