

PEG 修饰蒿甲醚纳米结构脂质载体在大鼠体内的药动学

肖小阳, 孙艺丹, 任国莲, 王锐利, 张淑秋*

(山西医科大学药学院, 山西太原 030001)

摘要: 建立了液相色谱-串联质谱法同时测定大鼠血浆中蒿甲醚及其活性代谢物双氢青蒿素的浓度。以未修饰的蒿甲醚纳米结构脂质载体(NLC)作对照, 考察聚乙二醇(PEG)修饰体系(PEG-NLC)经尾静脉注射给药后在大鼠体内的药动学行为。结果显示, 蒿甲醚及其代谢物双氢青蒿素在大鼠体内的药动学特征均符合双室模型。PEG-NLC组大鼠血浆中蒿甲醚的 $AUC_{0 \rightarrow t}$ [(1 487.87±215.30) h·ng·ml⁻¹]、 $t_{1/2(\beta)}$ [(4.68±0.53) h] 和 MRT [(6.43±0.71) h] 均显著大于 NLC 组 [(1 054.11±192.95) h·ng·ml⁻¹、(3.43±0.45) h 和 (4.67±0.54) h] ($P<0.01$); 同时, 双氢青蒿素的 $AUC_{0 \rightarrow t}$ [(1 170.03±176.76) h·ng·ml⁻¹]、 $t_{1/2(\beta)}$ [(4.29±0.54) h] 和 MRT [(5.81±0.68) h] 也均显著大于 NLC 组 [(756.32±142.52) h·ng·ml⁻¹、(2.71±0.44) h 和 (3.68±0.56) h] ($P<0.01$)。结果显示, 与未修饰的蒿甲醚 NLC 相比, PEG-NLC 静脉注射后可使蒿甲醚及其活性代谢物双氢青蒿素的血浆半衰期延长, 血药浓度整体水平增加, 血浆中的循环时间延长。

关键词: 蒿甲醚; 双氢青蒿素; 纳米结构脂质载体; 聚乙二醇修饰; 液相色谱-串联质谱; 药代动力学

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)05-0639-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.05.015

青蒿素(artemisinin, **1**)类药物是世界卫生组织(WHO)推荐使用的一线抗疟药^[1], 广泛用于疟疾, 特别是恶性疟疾的治疗。蒿甲醚(artemether, **2**)是**1**的半合成醚类衍生物, 主要用于恶性及重症疟疾的治疗^[2]。本实验室前期研究表明, 多剂量口服给药后**2**在大鼠体内的药代动力学存在明显的时间依赖性, 其机制可能是与药物的自身诱导代谢(主要是诱导首过代谢)有关^[3]; 而静脉注射给药未观察到自身诱导代谢的现象, 因此将**2**以注射方式给药可避免其自身诱导代谢, 提高血药浓度。纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carrier, NLC)是实现**2**静脉注射给药的较理想载体, 它不仅可避免首过代谢作用, 且经聚乙二醇(PEG)修饰后可望达到血中循环的作用。

本实验室采用 NLC 包裹**2**, 制成了包封率高、

稳定性较好的**2**脂质纳米粒(**2**-NLC), 并采用 PEG 对脂质纳米粒进行表面修饰得到 PEG-**2**-NLC, 以增加其亲水性并形成空间位阻来避免网状内皮系统中单核巨噬细胞对纳米粒的吞噬, 以期增加纳米粒在血液中的循环时间, 发挥长效作用^[4]。双氢青蒿素(dihydroartemisinin, **3**)是**2**的主要活性代谢物^[5-6], 本试验在前期工作基础上, 以**1**为内标, 建立了血浆样品中**2**及其活性代谢物**3**的液相-串联质谱法测定含量, 考察了大鼠尾静脉注射**2**-NLC、PEG-**2**-NLC 后的药动学过程。

1 仪器与试剂

API 3200 型质谱仪, 配备电喷雾电离(ESI)源和 Analyst1.6.2 数据处理系统(美国 AB 公司); 1200 型高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司); pHs-320 型高精度智能酸度计(成都世纪方舟科技有限公司); LN-300P 型氮空一体机(上海凌析仪器有限公司); ZEN3690 型 Malvern 激光粒度分析仪(英国 Malvern 公司)。

PEG-**2**-NLC 和**2**-NLC(照文献自制^[4]); **1**对照品(内标, 含量>99.0%, 批号 C00120150304)、**2**(含量≥99.0%, 批号 C00320130502)和**3**(含量>99.0%, 批号 C00220150105)(重庆华立武陵山制药有限公司); 单硬脂酸甘油酯(GMS, 天津光复精细化工研究所); 中链甘油酸三酯(MCT, 德国 Sasol); 聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH40, 上海运宏化工试剂

收稿日期: 2017-11-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373364)

作者简介: 肖小阳(1992—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药物代谢动力学。

Tel: 18234118589

E-mail: xxiaoyang92@163.com

通信联系人: 张淑秋(1962—), 女, 博士, 教授, 从事新剂型与药物代谢动力学研究。

Tel: 0351-4690140

E-mail: shuqiu.zhang@126.com

辅料有限公司)；聚乙二醇单硬脂酸酯 2000(SA-PEG 2000, 东京化成工业株式会社)；乙腈、乙酸铵、甲酸和甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯, 水为超纯水。

健康雄性 SD 大鼠 [12 只, (220±20) g, 山西医科大学实验动物中心提供, 合格证号 SCXK(晋)2015-0001]。

2 方法与结果

2.1 样品的制备^[4]

2-NLC: 精密称取 GMS 2 g、MCT 1.1 g 和 RH40 1.3 g 置烧杯中, 于 (70±3) °C 水浴中搅拌熔融, 加入 **2** 0.5 g, 搅拌至完全溶解后, 将同温度的水相缓缓滴加至油相中, 加完后搅拌使形成初乳。初乳经高速分散 3 min, 再于 80 MPa 压力下循环 5 次, 0 °C 冰水浴中迅速冷却即得。

PEG-2-NLC: 精密称取 GMS 2 g、MCT 1.1 g 和 RH40 1.3 g 置烧杯中, 于 (70±3) °C 水浴中搅拌使其熔融, 加入 **2** 0.5 g, 搅拌至完全溶解后, 再加入 PEG 0.4 g, 搅拌至溶解。将同温度的水相缓缓滴加入油相, 加毕搅拌使形成初乳, 将初乳高速分散 3 min, 再于 80 MPa 压力下循环 5 次, 0 °C 冰水浴中迅速冷却即得。

所得的 **2**-NLC 和 PEG-**2**-NLC 均为呈淡蓝色乳光的半透明液体制剂; 粒径为 (36.5±0.92) nm 和 (28.1±0.68) nm, 多分散系数 (PDI) 均小于 0.3, 提示纳米粒的粒度分布较窄; ζ 电位为 (-26.7±1.12) mV 和 (-34.3±1.01) mV, 提示纳米粒稳定性较好。

2.2 液相色谱 - 串联质谱法测定大鼠血浆中 **2** 和 **3** 浓度方法的确证

2.2.1 溶液的配制

2 对照品溶液: 精密称取 **2** 对照品 10 mg, 置 100 ml 量瓶中, 乙腈溶解并定容, 摇匀, 配制得 100 μ g/ml 的 **2** 贮备液; 精密量取适量, 用乙腈稀释成 5、15、25、50、100、200 和 500 ng/ml 的系列 **2** 标准溶液, 置 4 °C 冰箱内保存待用。

3 对照品溶液: 精密称取 **3** 对照品 10 mg, 置 100 ml 量瓶中, 乙腈溶解并定容, 摇匀, 配制得 100 μ g/ml 的 **3** 贮备液; 精密量取适量, 用乙腈稀释成 2、5、10、50、100、200 和 500 ng/ml 的系列 **3** 标准溶液, 置 4 °C 冰箱内保存待用。

内标溶液: 精密称取 **1** 对照品 10 mg, 置 100 ml 量瓶中, 乙腈溶解并定容, 摇匀, 配制得 100 μ g/ml 的 **1** 贮备液; 精密量取适量, 用乙腈稀释成 60 ng/ml 的内标溶液, 置 4 °C 冰箱内保存待用。

2.2.2 色谱与质谱条件

色谱条件: 色谱柱 Agilent C₁₈ 柱 (4.6 mm×50 mm, 1.8 μ m); 保护柱 Dikma C₁₈ 柱 (3.0 mm×4.0 mm, 5 μ m); 流动相 10 mmol/L 乙酸铵溶液 (含 0.1% 甲酸): 乙腈 (35 : 65); 柱温 20 °C; 流速 0.6 ml/min; 进样量 20 μ l。

质谱条件: 离子化源 ESI 源; 源电压 5.5 kV; 检测方式 正离子检测; 碰撞气压力 124.1 kPa; 气帘压力 103.4 kPa; 毛细管温度 215 °C; 辅助气① 379.2 kPa; 辅助气② 172.4 kPa; 扫描方式 多反应监测; 所用气体均为氮气。用于定量分析的离子反应分别为 m/z 316.0 ($[M+NH_4]^+$) \rightarrow 163.0 (**2**), m/z 267.0 ($[M+H-H_2O]^+$) \rightarrow 162.9 (**3**), m/z 299.9 ($[M+NH_4]^+$) \rightarrow 208.9 (**1**), 扫描时间为 0.1 s。

2.2.3 血浆样品处理

取大鼠血浆样品 100 μ l 置试管中, 依次加入乙腈 100 μ l, 内标溶液 50 μ l, pH 7.4 磷酸盐缓冲液 200 μ l, 涡旋 1 min, 加提取溶剂乙醚 3 ml, 旋涡 1 min, 置振荡器中往复振荡 10 min, 离心 (598×g) 10 min, 分取乙醚层, 置 40 °C 水浴中用氮气流吹干, 残留物加入流动相 200 μ l 复溶, 涡旋 1 min, 进样测定。

2.2.4 方法的专属性

分别取空白血浆, 空白血浆外加 **1**、**2** 或 **3**, 给药后血浆样品外加内标, 均按 “2.2.3” 项下方法处理后测定。结果 (图 1) 表明, 血浆中的内源性物质基本不干扰 **2**、**3** 及内标的测定, **2**、**3** 和内标峰形良好, 保留时间分别为 6.18、2.08 和 3.01 min。

2.2.5 标准曲线和定量下限的确定

取大鼠空白血浆 100 μ l, 加入 **2**、**3** 系列标准溶液 100 μ l (分别相当于血浆中含 **2** 5、15、25、50、100、200、500 ng/ml 和 **3** 2、5、10、50、100、200、500 ng/ml), 除不加乙腈 100 μ l 外, 其他按 “2.2.3” 项下方法操作。每个系列标准浓度平

行进行3个样本的分析,重复3个分析批;分别以生物样品中待测物(2或3)的浓度(c)为横坐标,以2或3与1的峰面积比(R)为纵坐标,采用加权($W=1/c^2$)最小二乘法进行线性回归,得标准曲线方程2: $R=0.004c+0.0173$, $r^2=0.9982$;3: $R=0.00134c+0.0406$, $r^2=0.9974$ 。表明2和3的浓度在5~500 ng/ml和2~500 ng/ml范围内线性关系良好。

另取大鼠空白血浆100 μ l,分别加2、3标准溶液100 μ l(相当于血浆中2和3的浓度为5和2 ng/ml),除不加乙腈100 μ l外,其他按“2.2.3”项下方法操作,进行6样本分析,根据随行标准曲线计算每一样本浓度。计算得2的日内RSD为4.37%,准确度(RE)为99.8%;3的日内RSD为10.3%,RE为93.3%,均符合中国药典2015年版的规定。因此,本法测定血浆中2和3的最低定量限(LLOQ)分别为5和2 ng/ml。

2.2.6 精密度和准确度试验

按“2.2.3”项下方法制备2质控样品(10、30、450 ng/ml)和3质控样品(3、30、450 ng/ml),每一浓度进行6样本分析,连续3 d测定,计算方法的精密度和准确度。结果表明,低、中、高浓度2质控样品的日内RSD分别为4.99%、6.18%和3.31%,RE分别为93.5%、100.63%和104.84%;日间RSD分别为5.07%、6.17%和4.17%,RE分别为95.95%、101.60%和105.51%。低、中、高浓度3质控样品的日内RSD分别为7.01%、8.59%和3.25%,RE分别为94.67%、103.07%和108.51%;日间RSD分别为7.12%、7.07%和3.24%,RE分别为95.24%、104.29%和106.94%。可见,2和3的日内和日间RSD均小于15%,RE在85%~115%范围内,均符合中国药典2015年版的规定。

2.2.7 样品稳定性试验

用空白血浆配制低、中、高浓度(相当于2血浆浓度为10、30、450 ng/ml,3血浆浓度为3、30、450 ng/ml)的样品。每浓度进行3样本分析,分别考察大鼠血浆样品反复冻融3次、处理后室温放置2和4 h的稳定性。结果表明,低、中、高浓度2样品反复冻融3次的RSD分别为8.24%、

7.69%和7.83%,RE分别为103.06%、98.75%和95.87%;处理后室温放置2 h的RSD分别为4.07%、5.26%和6.82%,RE分别为109.52%、94.38%和93.24%;处理后室温放置4 h的RSD分别为7.43%、6.27%和5.90%,RE分别为105.91%、102.64%和104.09%。低、中、高浓度3样品反复冻融3次的RSD分别为5.71%、7.94%和8.56%,RE分别为113.34%、98.78%和94.69%;处理后室温放置2 h的RSD分别为4.58%、6.77%和6.23%,RE分别为98.33%、106.35%和102.06%;处理后室温放置4 h的RSD分别为7.9%、5.5%和5.6%,RE分别为106.70%、92.18%和97.64%。可见,大鼠血浆样品反复冻融3次、处理后室温放置2和4 h,测得的2和3浓度的RSD均小于15%,RE在85%~115%范围内,均符合中国药典2015年版的规定。表明血浆样品在上述条件下较稳定。

2.3 大鼠体内药动学研究

2.3.1 给药方案及样品采集

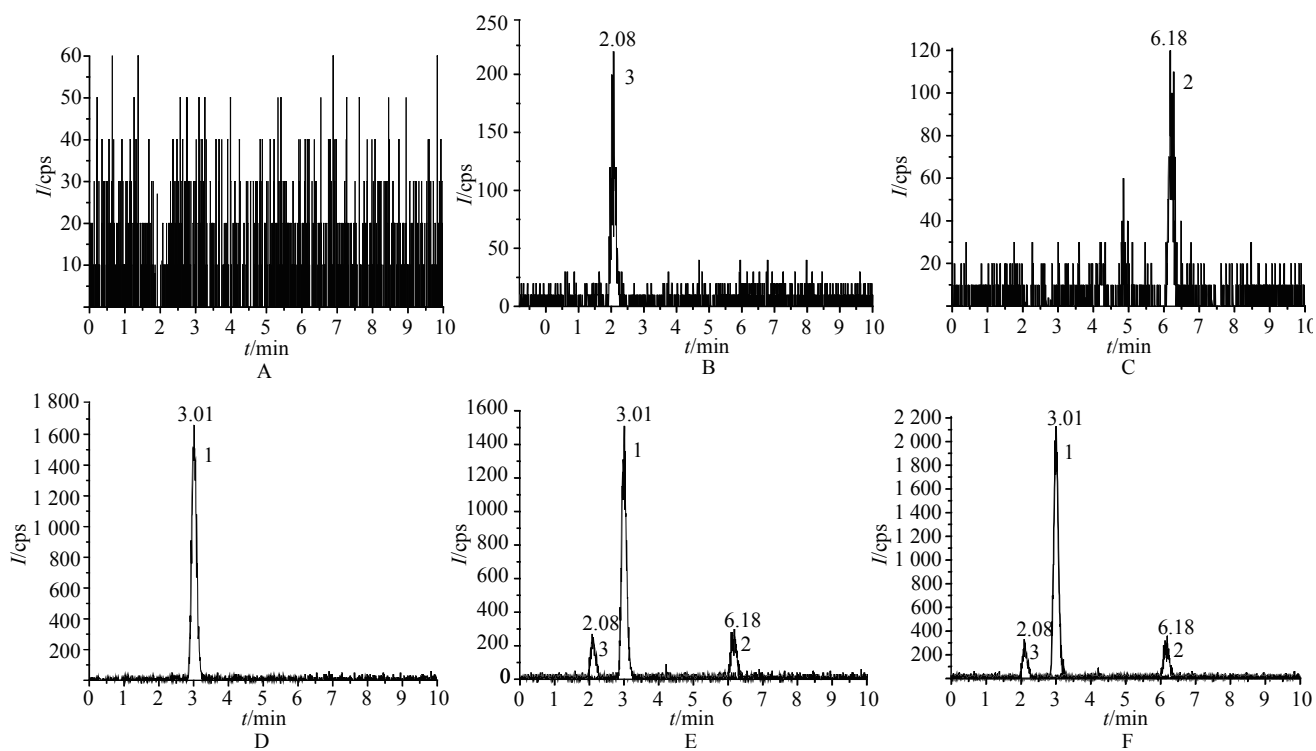
健康雄性SD大鼠12只,随机分为PEG-2-NLC组和2-NLC组,每组6只,于给药前禁食12 h,自由饮水。大鼠称重后,将含药量均为5.3 mg/ml的PEG-2-NLC和2-NLC按照13 mg/kg的剂量尾静脉注射给药。分别于给药后0.1、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12和24 h经大鼠眼眶静脉丛取血约0.5 ml,置肝素管中,离心(589 \times g)10 min,取上层血浆,于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存待测。

血浆样品按“2.2.3”项下方法操作。每日随行标准曲线及低、中、高(双样本)质控样品分析,根据当日标准曲线计算质控样品的相对偏差在 $\pm 15\%$ 之内时,当日数据方可接受,否则重检样品。

2.3.2 药动学试验结果

大鼠分别尾静脉给予PEG-2-NLC和2-NLC后,不同时间点血浆中2及代谢物3的血药浓度-时间曲线见图2。

采用DAS 2.0软件,分别利用单室模型和双室模型对2和3的血药浓度数据进行拟合,1/ c (估测值)进行权重。根据AIC判据,2-NLC和PEG-2-NLC经尾静脉注射给药后,2及3的药动学行为符合双室模型特征,主要药动学参数见表1。



A : 空白血浆, B : 空白血浆 +3 (2 ng/ml), C : 空白血浆 +2 (5 ng/ml), D : 空白血浆 +1 (60 ng/ml),
E : 空白血浆 +3 (2 ng/ml) +2 (5 ng/ml) +1 (60 ng/ml), F : 大鼠尾静脉给予 2-NLC (13 mg/kg) 2 h 的血浆样品
1-1; 2-2; 3-3

图 1 典型 MRM 色谱图
Fig.1 Representative MRM Chromatograms

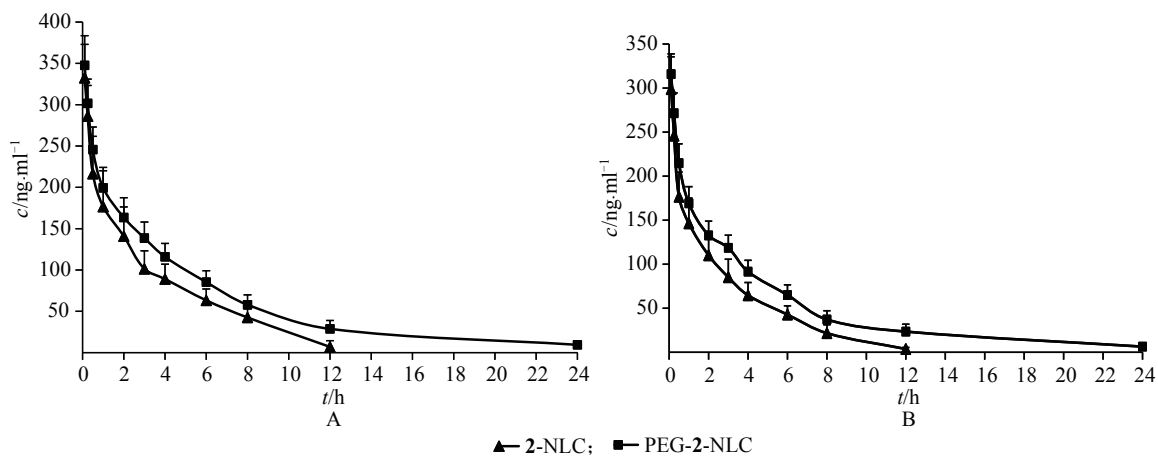


图 2 大鼠静脉注射 2-NLC 或 PEG-2-NLC 后 2(A) 及代谢物 3(B) 的血药浓度 - 时间曲线 ($n=6$)
Fig.2 Plasma Concentration-time Profiles of 2 (A) and Its Metabolite 3 (B) in Rats after Intravenous Injection of 2-NLC or PEG-2-NLC ($n=6$)

表1 大鼠静脉注射 PEG-2-NLC 或 2-NLC 后 2 及其代谢物 3 的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Tab.1 Main Pharmacokinetic Parameters of 2 and Its Metabolite 3 in Rats after Intravenous Injection of PEG-2-NLC or 2-NLC ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

参数	2		3	
	PEG-2-NLC	2-NLC	PEG-2-NLC	2-NLC
$AUC_{0 \rightarrow t} / \text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	1 487.87 \pm 215.30	1 054.11 \pm 192.95 ²⁾	1 170.03 \pm 176.76	756.32 \pm 142.52 ²⁾
α / h^{-1}	2.35 \pm 0.35	3.41 \pm 0.73 ²⁾	2.51 \pm 0.49	4.56 \pm 1.28 ²⁾
$A / \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	175.52 \pm 20.10	187.23 \pm 28.84	181.67 \pm 21.35	189.80 \pm 21.28
β / h^{-1}	0.15 \pm 0.02	0.21 \pm 0.04 ²⁾	0.17 \pm 0.02	0.26 \pm 0.05 ²⁾
$B / \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	211.55 \pm 36.54	206.47 \pm 57.36	177.89 \pm 25.69	186.52 \pm 49.18
$CL / \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$	0.009 \pm 0.001	0.013 \pm 0.003 ²⁾	0.011 \pm 0.002	0.018 \pm 0.003 ²⁾
MRT/h	6.43 \pm 0.71	4.67 \pm 0.54 ²⁾	5.81 \pm 0.68	3.68 \pm 0.56 ²⁾
V / L	0.034 \pm 0.002	0.034 \pm 0.005	0.036 \pm 0.003	0.035 \pm 0.005
K_{10} / h^{-1}	0.26 \pm 0.02	0.37 \pm 0.05 ²⁾	0.31 \pm 0.03	0.51 \pm 0.09 ²⁾
K_{12} / h^{-1}	0.89 \pm 0.19	1.32 \pm 0.13 ²⁾	1.02 \pm 0.14	1.89 \pm 0.40 ²⁾
K_{21} / h^{-1}	1.34 \pm 0.27	1.90 \pm 0.71	1.34 \pm 0.38	2.43 \pm 0.92 ¹⁾
$t_{1/2(K10)} / \text{h}$	2.65 \pm 0.25	1.85 \pm 0.21 ²⁾	2.25 \pm 0.25	1.40 \pm 0.22 ²⁾
$t_{1/2(\alpha)} / \text{h}$	0.30 \pm 0.04	0.21 \pm 0.04 ²⁾	0.29 \pm 0.05	0.16 \pm 0.04 ²⁾
$t_{1/2(\beta)} / \text{h}$	4.68 \pm 0.53	3.43 \pm 0.45 ²⁾	4.29 \pm 0.54	2.71 \pm 0.44 ²⁾

注: 与 2-NLC 组相比, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

采用 SPSS 11.5 软件对以上参数进行独立样本 t 检验, 结果显示 $t_{1/2(K10)}$ 、 $t_{1/2(\alpha)}$ 、 $t_{1/2(\beta)}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 、 CL 、 MRT 在两组间的差异均有统计学意义。

3 讨论

2 在大鼠体内经细胞色素 P450 酶的作用, 可转化为活性代谢物 3^[7]。考察 2-NLC 药动力学研究的含量测定方法时, 应同时测定 2 及活性代谢物 3, 以此阐明药物在体内的转归^[8]。

1 类药物普遍存在消除速度快、口服生物利用度低的特征^[9-11]。单剂量口服 2, 其消除半衰期在 1 h 左右, 本试验中两种 2-NLC 的半衰期均有所延长。有研究表明^[5], 2 单剂量口服给药后, 3 的 AUC 占 2 的 83.7%; 本试验中 PEG-2-NLC 经尾静脉注射给药后, 3 的 AUC 占 2 的 78.6%, 可见 PEG-2-NLC 经静脉注射给药后转化为 3 的百分率略低于口服给药, 可能与给药途径有关。

本试验以 2-NLC 为对照, 考察该体系经 PEG 修饰后在大鼠体内的药动学行为特征。尾静脉注射 PEG-2-NLC 后, 药物 2 在大鼠体内的平均 $t_{1/2(K10)}$ 、 $t_{1/2(\alpha)}$ 、 $t_{1/2(\beta)}$ 、 MRT 和 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 2-NLC 给药后的 1.43、1.43、1.36、1.38 和 1.41 倍; 活性代谢物 3 在大鼠体内的平均 $t_{1/2(K10)}$ 、 $t_{1/2(\alpha)}$ 、 $t_{1/2(\beta)}$ 、 MRT 和

$AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 2-NLC 给药后的 1.61、1.81、1.58、1.58 和 1.55 倍。由此可知, NLC 经 PEG 修饰后, 延长了 2 及其代谢物 3 的血浆半衰期, 提高了血药浓度整体水平, 达到了血中长循环的预期效果。

参考文献:

- [1] WHO. Guidelines for the treatment of malaria [EB/OL]. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
- [2] 单琳琳, 尚晓鹏, 宋世震, 等. 蒿甲醚治疗重症疟疾的 Meta 分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(7): 611-616.
- [3] 王向, 白克华, 孙坤, 等. 青蒿素类药物对大鼠肝内组成型雄烷受体和 CYP2B 的诱导作用[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(8): 849-851.
- [4] 孙艺丹, 赵青, 王锐利, 等. 正交设计联用星点设计-效应面法优化蒿甲醚长循环纳米结构脂质载体处方[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(1): 7-13.
- [5] Xing J, Bai KH, Liu T, *et al.* The multiple-dosing pharmacokinetics of artemether, artesunate, and their metabolite dihydroartemisinin in rats [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(3): 252-258.
- [6] Huang L, Olson A, Gingrich D, *et al.* Determination of artemether and dihydroartemisinin in human plasma with a new hydrogen peroxide stabilization method [J].

Bioanalysis, 2013, 5(12): 1501-1506.

- [7] Salman S, Bendel D, Lee TC, *et al.* Pharmacokinetics of a novel sublingual spray formulation of the antimalarial drug artemether in healthy adults [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 3197-3207.
- [8] 李 春, 邱玉琴, 杨国忠, 等. 超高效液相色谱-质谱联用技术同时检测大鼠血浆中蒿甲醚及其主要代谢产物双氢青

蒿素[J]. *分析化学*, 2015, 43(4): 588-593.

- [9] 李 锐. 青蒿素及其衍生物抗疟作用和药代动力学研究[J]. *四川生理科学动态*, 1986, (2): 56-60.
- [10] 赵凯存, 宋振玉. 双氢青蒿素在人的药代动力学及与青蒿素的比较[J]. *药学学报*, 1993, 28(5): 342-346.
- [11] 刘 甜. 青蒿素类抗疟药的生物转化及其时间依赖性药动学研究[D]. 济南: 山东大学硕士学位论文, 2012: 27-28.

Pharmacokinetics of Artemether-loaded PEG-modified Nanostructured Lipid Carriers in Rats

XIAO Xiaoyang, SUN Yidan, REN Guolian, WANG Ruili, ZHANG Shuqiu*

(School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

ABSTRACT: A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was established for simultaneous determination of artemether and its active metabolite dihydroartemisinin in rat plasma. The pharmacokinetic behaviors after intravenous injection of two preparations of artemether, non-modified nanostructured lipid carriers (NLC) and polyethylene glycol-modified NLC (PEG-NLC), were investigated with SD rats as models. The characteristics of the artemether and dihydroartemisinin in rat plasma were both fit a two-compartment model on the basis of the calculation results of DAS 2.0 software. The main pharmacokinetic parameters for artemether [$AUC_{0 \rightarrow t}$, $t_{1/2(\beta)}$ and MRT] were $(1\ 487.87 \pm 215.30) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(4.68 \pm 0.53) \text{ h}$ and $(6.43 \pm 0.71) \text{ h}$ for PEG-NLC group and $(1\ 054.11 \pm 192.95) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(3.43 \pm 0.45) \text{ h}$ and $(4.67 \pm 0.54) \text{ h}$ for NLC group. Meanwhile, $AUC_{0 \rightarrow t}$, $t_{1/2(\beta)}$ and MRT for dihydroartemisinin were $(1\ 170.03 \pm 176.76) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(4.29 \pm 0.54) \text{ h}$ and $(5.81 \pm 0.68) \text{ h}$ in PEG-NLC group and $(756.32 \pm 142.52) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(2.71 \pm 0.44) \text{ h}$ and $(3.68 \pm 0.56) \text{ h}$ in NLC group. These results showed that PEG-NLC loaded with artemether exhibited significantly longer plasma half-life and *in vivo* cycle time, and higher overall level of the plasma drug concentration than artemether-NLC in rats after intravenous injection.

Key Words: artemether; dihydroartemisinin; nanostructured lipid carrier; PEGylation; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; pharmacokinetics

