

Preparation, Optimization and Characterization of Podophyllotoxin Loaded Chitosan Microparticles by Ionic Cross-Linking Method

Xianli XU^{1,2,3}, Caixia LI^{1,3}, Yingying LIU^{1,2,3}, Jiecuo DUO^{1,2,3},
Wenzhu SONG^{1,3}, Haisheng FENG^{1,3} & Hizhen MA^{1,3,*}

¹ Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences,
Xining, Qinghai, 810008, China

² University of Chinese Academy of Sciences,
Beijing, 100049, China

³ Qinghai Key Laboratory of Qinghai-Tibet Plateau Biological Resources in Qinghai Province,
Xining, Qinghai, 810008, China

SUMMARY. In order to improve the short metabolic time and low bioavailability of podophyllotoxin (PPT) in the body, podophyllotoxin loaded chitosan microparticles (PPT-CS-MPs) were prepared by ionic cross-linking method. The preparation conditions optimized by single factor experiment and response surface methodology were as follows: 2 mg/mL of chitosan, 1 mg/mL of TPP, acetic acid pH 3-4, 3 min of homogenizing time, 7 Kr/min of homogenizing rate, 40 min of magnetic stirring time. The PPT loading capacity of the PPT-CS-MPs was observed as 31 mg/g, and the encapsulation efficiency was up to 50.32%. The morphologies of the system were observed by scanning electron microscopy (SEM), and it showed the spherical microparticles with d(0.5) 58.14 µm. The FTIR results showed that there was a weak physical interaction between PPT and chitosan. The DSC analysis indicated the formation of non-crystalline PPT in microparticles. The *in vitro* release studies demonstrated longer release properties of PPT-CS-MPs. Cell cytotoxicity results showed the better cytotoxicity of PPT-CS-MPs. This work suggested that the prepared PPT-CS-MPs could realize slow release characteristics and improve the utilization, which exhibit good potential for the new formulation development of PPT.

RESUMEN. Con el fin de mejorar el corto tiempo metabólico y la baja biodisponibilidad de la podofilotoxina (Pml PT) en el cuerpo, se prepararon micropartículas de quitosano cargadas con podofilotoxina (PPT-CS-MP) mediante el método de reticulación iónica. Las condiciones de preparación optimizadas por el experimento de factor único y la metodología de superficie de respuesta fueron las siguientes: 2 mg/mL de quitosano, 1 mg/mL de TPP, e ácido acético pH 3-4, 3 min de tiempo de homogeneización, 7 Kr/min de velocidad de homogeneización, 40 min de tiempo de agitación magnética. La capacidad de carga de PPT de los PPT-CS-MP se observó en 31 mg / gy la eficiencia de encapsulación fue de hasta 50,32%. Las morfologías del sistema se observaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), y mostró las micropartículas esféricas con d (0.5) 58.14 µm. Los resultados de FTIR mostraron que había una interacción física débil entre PPT y quitosano. El análisis de DSC indicó la formación de PPT no cristalino en micropartículas. Los estudios de liberación *in vitro* demostraron propiedades de liberación más prolongada de PPT-CS-MP. Los resultados de citotoxicidad celular mostraron la mejor citotoxicidad de PPT-CS-MP. Este trabajo sugirió que los PPT-CS-MP preparados podrían obtener características de liberación lenta y mejorar la utilización, que exhiben un buen potencial para el desarrollo de nuevas formulaciones de PPT.

KEY WORDS: characterization, ionic cross-linking method, optimization, podophyllotoxin loaded chitosan microparticles, preparation.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: szma@nwiwb.cas.cn