



青蒿素提取分离方法及工艺

曹莹莹^{1,2,3}, 陈柄彤¹, 王慧^{1,2*}

1. 中国科学院过程工程研究所, 离子液体清洁过程北京市重点实验室, 北京 100190;

2. 龙子湖新能源实验室, 郑州 450000;

3. 河南大学 能源科学与技术学院, 郑州 450001

摘要: 青蒿素是治疗疟疾的特效天然药物, 从黄花蒿中提取是工业生产青蒿素的主要工艺, 包括提取(从黄花蒿中将青蒿素提取出来)和分离(将青蒿素与杂质分离)两个过程。本文主要综述了近年来在青蒿素提取和分离纯化方面取得的进展, 包括工业生产青蒿素的工艺、新型介质开发(超临界 CO_2 、离子液体、分子印迹材料等)、工艺创新(微波强化、超声波强化、提取-制剂一体化工艺)等, 对比分析了各工艺优劣势。同时展望了青蒿素生产过程绿色化进程中所面临的挑战, 并提出了应对措施。

关键词: 青蒿素; 提取; 分离; 功能介质; 绿色过程

中图分类号: TQ9

文献标识码: A

文章编号: 1674-4969(2026)01-0003-12

引言

青蒿素是一种无色针状晶体, 是含过氧基团的倍半萜内酯, 结构式如图1所示。中国中医科学院屠呦呦首先发现并成功从黄花蒿中提取获得青蒿素。以青蒿素类药物为主的联合疗法是当前治疗疟疾的最有效手段, 具有速效、低毒、安全等优势^[1]。针对近年青蒿素在部分地区出现的抗药性问题, 屠呦呦团队在抗

药性成因、调整治疗方案等方面取得新突破, 提出新的治疗应对方案: 一是适当延长用药时间, 由三天疗法增至五天或七天疗法; 二是更换青蒿素联合疗法中已产生抗药性的辅助药物, 有效解决了抗药性问题^[2]。随着研究的不断深入, 研究人员发现青蒿素类药物还具有抗肿瘤^[3-4]、治疗多囊卵巢综合征^[5]、抗糖尿病^[6]、免疫调节^[7]、抗病毒及预防心血管疾病^[8]等多种药理作用。

收稿日期: 2024-11-07; 修回日期: 2024-11-23

基金项目: “一带一路”国际科学组织联盟资助(ANSO-CR-KP-2021-11); 国家自然科学基金项目(22308087)

作者简介: 曹莹莹(1993—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为功能化离子液体设计及应用。

陈柄彤(1998—), 女, 博士研究生, 研究方向为功能材料设计及应用。

*王慧(1983—), 女, 博士, 研究员, 研究方向为基于离子液体的功能材料设计及分离过程强化。E-mail: huiwang@ipe.ac.cn(通讯作者)

引用格式: 曹莹莹, 陈柄彤, 王慧. 青蒿素提取分离方法及工艺[J]. 工程研究——跨学科视野中的工程, 2026, 18(1): 3-14. DOI: 10.3724/j.issn.1674-4969.20240130. CSTR: 32282.14.JES.20240130

CAO Y Y, CHEN B T, WANG H. Processes for Extraction and Purification of Artemisinin[J]. Journal of Engineering Studies, 2026, 18(1): 3-14. DOI: 10.3724/j.issn.1674-4969.20240130. CSTR: 32282.14.JES.20240130

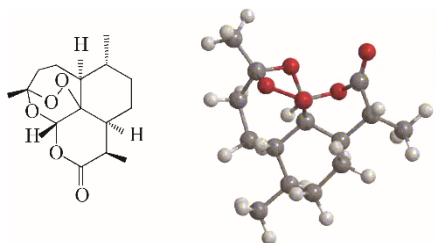


图1 青蒿素结构式: 键线式(左)、球棍模型(右)

Figure 1 Structure of artemisinin: bond-line type (left) and ball-stick model (right)

青蒿素的生产方式有两种: 人工合成或从天然植物黄花蒿中提取。周维善团队以 *R*-(+)-香茅醛为原料, 经环化、硼氢化、氧化、脱水、加氢等 12 步反应, 成功合成了青蒿酸, 收率仅为 6%^[9]。再由青蒿酸经 9 步反应得到目标产物青蒿素^[10]。张万斌团队^[11]研发了特定催化剂, 将青蒿酸还原得到二氢青蒿酸, 随后以过氧化氢为氧化剂在过渡金属催化剂作用下形成过氧桥环同时完成内酯化, 经结晶获得青蒿素, 收率为 60%。但总体而言, 人工合成青蒿素的路线烦琐, 涉及多步反应, 产品收率低^[9,12-13], 难以大规模生产。工业青蒿素主要来源于菊科植物黄花蒿, 首先将黄花蒿叶与有机溶剂按一定比例混合、浸提, 获得含青蒿素的提取液, 但同时黄花蒿叶中的长链脂肪酸、黄酮类物质以及青蒿素的结构相似物(青蒿烯)也被提取出^[14]。因此, 为了获得青蒿素产品, 后续步骤中必须有效地将青蒿素从复杂的杂质中分离出来。针对青蒿素的提取与分离, 学者们已经研发出了多种新型提取溶剂、分离介质及流程, 例如超临界流体提取法、离子液体提取法, 以及利用分子印迹材料进行青蒿素的选择性分离等。这些创新成果为生产工艺的节能降耗奠定了坚实的基础。然而, 目前关于这些方法的综述仍然较为匮乏。本文着重综述了青蒿素的提取与分离方法及其相应的工艺流程, 对各方法的优缺点进行了深入的对比分析, 并展望了在新形势下青蒿素生产绿色化进程中可能遭遇的挑战, 同时针对性地提出了相应的解决方案。

1 青蒿素提取方法及工艺

目前市场上供应的青蒿素主要从黄花蒿叶中提取

获得, 原理为黄花蒿叶中的青蒿素在乙醇、乙醚、石油醚等溶剂中具有良好的溶解度。根据加热方式可将提取过程分为传统加热提取和外场强化提取(超声波、微波等), 本节将主要总结从黄花蒿中提取青蒿素的方法, 并分析各方法的优缺点。

1.1 传统加热提取法

传统加热提取法是最常用的青蒿素提取工艺之一, 该方法是将干燥后的黄花蒿叶放入有机溶剂(乙醇、石油醚等)中浸泡, 提取青蒿素。谢莹等^[15]将 50 g 干黄花蒿叶粉碎, 依次用 200、150、100 ml 石油醚浸泡 24 h, 过滤, 合并滤液并将其在 35~40℃ 下减压浓缩, 随后经柱色谱法精制, 结晶干燥, 获得达到后续衍生化纯度要求(纯度>98.0%)的青蒿素产品, 收率为 0.13%(以黄花蒿干叶质量为基准)。韦国峰等^[16]以 120 号溶剂油为溶剂提取青蒿素, 对比了不同提取工艺的效果(冷浸、索氏法及回流法提取), 发现索氏法和回流法的提取效率较高, 其中回流法所需时间更短、能耗更低。赵兵等^[17]对比了热搅拌条件下不同溶剂(乙醚、氯仿、正己烷、石油醚)提取青蒿素的效果, 采用高效液相色谱(HPLC)分析了所得提取液的成分, 发现石油醚提取液所含杂质相对较少, 且石油醚的低沸点(30~60℃)可抑制活性组分分解, 因此该溶剂是从黄花蒿中提取青蒿素的适宜介质, 也是工业生产青蒿素的常用提取剂。然而, 上述有机溶剂挥发性强, 生产过程存在安全隐患, 在绿色可持续发展的背景下, 科学家们一直致力于开发绿色、高效提取青蒿素的新型溶剂和技术。

超临界流体提取药物活性成分是用超临界条件下的流体从天然植物中提取所需成分的一种方法^[18], 超临界流体兼具气液两相特性, 具有良好的液固溶解能力以及与气体相当的高扩散系数和低黏度, 易与提取出的固体物质分离。Kohler 等^[19]利用超临界介质(含 97% 的 CO₂ 和 3% 甲醇)提取青蒿素和青蒿酸, 在温度 50℃、压力 15 MPa 条件下, 从 100 g 黄花蒿中分别可提取出 0.13~0.96 g 青蒿素和 0.07~1.43 g 青蒿酸。何春茂等^[20]以超临界 CO₂ 为介质提取青蒿素, 研究了压力和温度等因素对提取过程的影响, 发现青蒿素收率随压力和温度的升高而增加, 但温度升

高会导致提取液中杂质含量上升, 过高的温度还会分解青蒿素。在提取时间 2 h、压力 20 MPa、温度 60℃时, 青蒿素收率为 0.28%。超临界提取过程的条件较苛刻, 对设备要求高, 投资高, 难以实现大规模应用。

离子液体是一类结构和性质可设计的非常规介质, 近年来在化学化工领域展现了很好的应用前景^[21]。英国 Bioniq 公司研究了 5 种功能化离子液体提取青蒿素的效果^[22], 通过对比发现 *N,N*-二甲基乙醇铵辛酸盐([DMEA][Oct])和双(2-甲氧基乙基)铵双(三氟甲磺酰基)酰胺盐([BMOEA][NTf₂])的提取效果最好。[BMOEA][NTf₂]体系的提取速率相对较低, 但该体系中青蒿素的浓度较[DMEA][Oct]体系高 23%。对比了离子液体提取工艺与正己烷提取工艺, 发现[BMOEA][NTf₂]体系的提取速率与正己烷体系相当, 但提取性能更高; 而[DMEA][Oct]体系的提取速率优于正己烷体系, 且二者保持相当的提取性能^[22-23]。亦有研究将离子液体介质与超声外场耦合用于强化青蒿素的提取, 该方法将在 1.2 节外场强化部分进行详细介绍。基于离子液体的提取过程具有溶剂挥发性低、易循环利用等优势, 但离子液体体系也存在一些问题, 如: 离子液体易残留于药物中、其生物相容性有待提高、成本相对较高等。

1.2 外场强化提取法

现代过程工业的发展对天然产物提取技术提出了更高要求, 通过施加外场提高提取效率是一种重要的过程强化手段, 目前用于强化青蒿素提取过程的外场主要包括微波和超声波。

微波加热是在电磁场的作用下, 介质分子由原本的随机分布状态转变为基于电场方向的取向排列状态, 并随着交变电磁场的变化而持续调整。这一过程中, 分子间的运动加剧, 相互摩擦产生热量。简而言之, 微波辐照能将交变电磁场有效转化为介质的热能, 从而导致温度不断上升。微波加热具有加热均匀、速度快等显著优势。Hao 等^[24]利用微波外场强化青蒿素提取过程, 发现 6 号溶剂油的提取效果优于其他溶剂(乙醇、三氯甲烷、正己烷、石油醚、120 号溶剂油), 增加黄花蒿叶的粉碎程度、溶剂介电常数、

提取过程液固比均有利于提高提取效率, 最优条件下提取率为 92.1%, 且将提取时间由索氏提取、常规加热提取的数小时缩短至 12 min。李志英等^[25]研究了微波条件下用正己烷从黄花蒿中提取青蒿素的效果, 采用单因素实验获得了最优条件(温度 40℃、功率 500 W、液固比 40:1 ml/g、时间 2 min), 最优条件下从 1 g 原料叶中可提取出 1.39 mg 青蒿素, 优于索式、超声提取过程。

超声波外场强化技术是一种利用超声波的物理和化学效应增强提取过程传热传质效率, 从而实现天然产物高效提取的方法。Zhang 等^[26]提出超声波强化醇醚溶剂提取青蒿素的策略, 发现超声波空化效应增强了提取过程的传质扩散, 耦合丙二醇甲醚优异的溶解能力, 在降低提取温度(由 50℃降至 38℃)的同时, 获得了与石油醚索氏提取相当的提取效果, 并大幅缩短了提取时间(由 8 h 缩短至 0.5 h)。Chemat 等^[27]以超声波外场强化黄花蒿中青蒿素的提取[溶剂: 己烷-乙酸乙酯混合液(95:5)], 发现相同提取温度下, 超声波过程具有更高提取效率, 仅用 10 min 提取率即可达 70%, 而热浸提过程需 60 min 才可获得相当的效果。动力学研究发现超声波提取过程可分为两个阶段: 扩散系数大幅提升的第一阶段(扩散系数为热浸提过程的 7 倍), 扩散系数与热浸提相当的第二阶段, 即超声波强化了体系传质, 从而提高了提取效率, 与 Zhang 等的研究结论一致^[26]。Briars 等^[28]研究了超声波强化正己烷提取青蒿素的效果, 并与热浸提工艺进行了对比, 发现 25℃下超声波外场可将提取率增加 58%, 且提取液中青蒿素的浓度较高。夏禹杰等^[29]以常规离子液体 1-乙基-3-甲基咪唑溴([C₂mim]Br)的水溶液(体积比 1:4)为介质, 在超声波作用下提取青蒿素, 优化条件下(黄花蒿粉粒径 0.38 mm、液固比 50 ml/g、时间 30 min、温度 20℃、功率 600 W), 青蒿素提取量为 4.37 mg/g 黄花蒿, 提取率为 97%, 优于传统石油醚超声波提取工艺(80%~90%)。低共熔溶剂是由氢键受体和氢键供体作用所形成的熔点显著低于母体的混合物^[30], 它的物化性质与离子液体非常相似, 也有研究者将其归为类离子液体。Cao 等^[31]以甲基三辛基氯化铵为氢键受体, 不同链长(多元)醇为氢键供体合成了多个疏水低共熔溶剂, 将其与超声波外

场耦合强化青蒿素的提取,发现含甲基三辛基氯化铵和1-丁醇(摩尔比1:4)的溶剂体系具有最高提取率,在液料比17.5 ml/g、超声功率180 W、温度45℃、粒径187.5 μm 、提取时间70 min时,青蒿素提取量为7.99 mg/g 黄花蒿,高于传统石油醚体系。

开关型溶剂是一类能够在外部环境刺激下可逆地改变自身性质的智能溶剂,具有可控性和可逆性,通过简单的外界响应即可实现目标物质与溶剂的快速分离。陈川等构建了基于脂肪酸的双循环 CO_2 开关溶剂^[32],以其为介质并耦合超声波外场强化青蒿素的提取。具体地,将5 g 黄花蒿叶与100 ml 正辛酸混合超声提取1 h,然后在50℃下搅拌提取2.5 h,过滤获得脂肪酸提取液。在提取液中加入质量分数4%的聚(丙二醇)二(2-氨基丙基醚)(D230)水溶液搅拌0.5 h,疏水脂肪酸提取液和D230水溶液反应生成亲水性脂肪酸-胺复合物(FA-D230),同时析出青蒿素,经过滤所收集液体为FA-D230水溶液,固体经干燥,得到青蒿素粉末。将回收的FA-D230水溶液通入 CO_2 实现相分离,上层脂肪酸直接循环用于青蒿素提取;向下层脂肪酸(FA)与 CO_2 反应生成的 DHCO_3 中通入 N_2 ,转化为D230水溶液,循环用于青蒿素分离,具体工艺流程见图2。

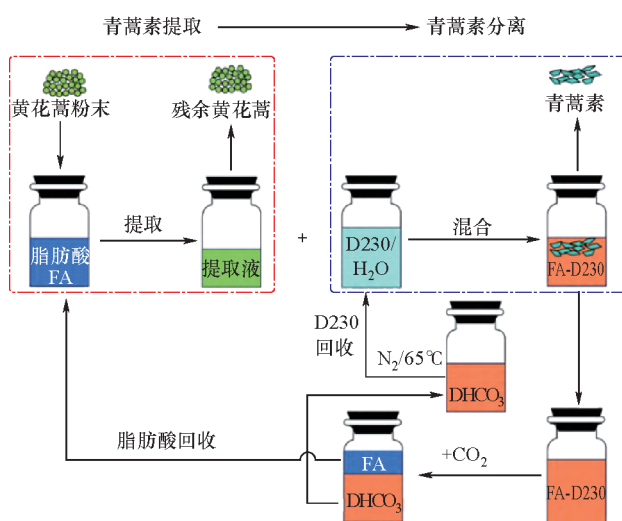


图2 基于脂肪酸的双循环 CO_2 开关溶剂体系提取青蒿素流程图^[32]

Figure 2 Schematic diagram of extraction and separation of artemisinin by a dual-circulation CO_2 -switchable solvent system based on fatty acids^[32]

2 分离方法及工艺

在将青蒿素从黄花蒿中提取出来之后,黄花蒿叶中的其他成分也伴随青蒿素进入提取液,导致提取液组成复杂,含百余种物质,包括青蒿素、青蒿烯、蒿黄素、猫眼草黄素、七叶内酯、噁皮啶、东莨菪内酯、蒎烯、桉油精、蒿酮等^[33-35]。为了获得青蒿素产品,需将其与杂质分离,目前所报道的分离方法主要包括柱色谱-结晶、萃取-结晶以及近年开发的基于新型介质(分子印迹材料、离子液体等)的分离方法。本节主要阐述青蒿素的分离纯化方法,并基于第1节中提取工艺,形成青蒿素生产的全工艺流程。

2.1 柱色谱-结晶耦合分离法

柱色谱法是工业常用纯化天然活性药物的方法,主要利用各物质与填料亲和力的差异实现分离,一般而言极性大的物质易被填料吸附,极性小的物质不易被吸附。Singh等^[36]用正己烷处理50 kg 黄花蒿叶,随后将提取液部分浓缩,流经载有硅胶填料的色谱柱,然后分别用10%乙酸乙酯-90%正己烷、15%乙酸乙酯-85%正己烷混合液洗脱,收集最后洗脱液,于乙酸乙酯-正己烷混合液中结晶获得目标产品,收率为0.065%(质量分数,以原料质量计)。Tzeng等^[37]以含16.25%乙醇共溶剂的超临界 CO_2 体系提取青蒿素,采用硅胶色谱柱纯化提取液,并用体积比为9:1的正己烷-乙酸乙酯溶液洗脱,随后结晶获得青蒿素产品(纯度:98.2%),回收率为54.4%。胡淼等^[38]报道了柱色谱法纯化超临界 CO_2 提取所得青蒿素粗品的方法,考察了洗脱剂种类、流速、进样量等对产品中青蒿素含量和收率的影响。结果表明,在最佳洗脱剂正己烷-乙醚(80:20)、空塔流速0.5 cm/min、进样量18.9 mg/ml柱体积、2倍床层体积甲醇再生条件下,青蒿素含量由15%提高至70%,回收率达90%以上,经重结晶精制,产品中青蒿素含量超过99.5%。柱色谱耦合结晶也是工业生产青蒿素常用的分离纯化方法,将含有青蒿素的石油醚提取液流经装有硅胶填料的色谱柱,控制硅胶装填量、进样体积和流速,完成吸附,随后以石油醚和乙酸乙酯混合液为洗脱剂洗脱,收集中间洗脱液,并将其结晶、重结晶(具体工

艺流程见图3), 可获得纯度>98%的青蒿素产品^[39-40]。

柱色谱耦合结晶的分离技术能够实现青蒿素的分离纯化, 但所用有机溶剂种类多(石油醚、乙酸乙酯、甲醇等)、消耗量大, 易造成环境污染, 且效率低、产品收率低。此外, 再生硅胶填料需在高温下进行, 导致能耗高、成本高。

2.2 萃取-结晶耦合分离法

萃取是另一种常见的分离方法, 主要利用青蒿素和杂质在两种互不相溶溶剂中溶解度的差异实现分离, 并进一步通过结晶、重结晶获得青蒿素产品。邓素兰等^[41]先用1%的活性炭将黄花蒿的石油醚浸提液脱色, 将其浓缩获得浸膏, 然后用80%的甲醇水溶液萃取浸膏可脱除其中的长链脂肪酸, 滤液在2℃冰箱中结晶24 h, 可获得青蒿素含量为70.8%的产品。Cao等^[42]发现适宜浓度的醇溶液可从浸提液浓缩浸膏中有效萃取出青蒿素, 随后将含青蒿素的萃取液置于

5~10℃结晶, 可获得纯度为75%~80%的青蒿素产品。为进一步提高产品纯度, 需进行多次重结晶。萃取-结晶的纯化工艺易于实现连续化生产及工程放大(典型工艺流程如图4所示), 禹州市天源生物科技有限公司60 t/a工业装置即采用萃取-结晶的耦合工艺实现青蒿素分离。但不同产地黄花蒿中所含各组分的量有差异, 需要基于所提取黄花蒿的性质及组成, 筛选适宜的萃取剂。

2.3 基于新型介质的分离技术

随着研究的开展, 基于分子印迹材料、功能化离子液体等新型介质的分离方法也被用于纯化青蒿素, 旨在提高分离效率及产品纯度。分子印迹技术的基本原理是将印迹分子(也称模板分子, 即目标分子)与一个或多个功能单体共聚形成聚合物, 随后通过物理或化学方式去除印迹分子, 使得材料中产生可与目标分子相互作用的位点, 实现对目标分子的选择性识

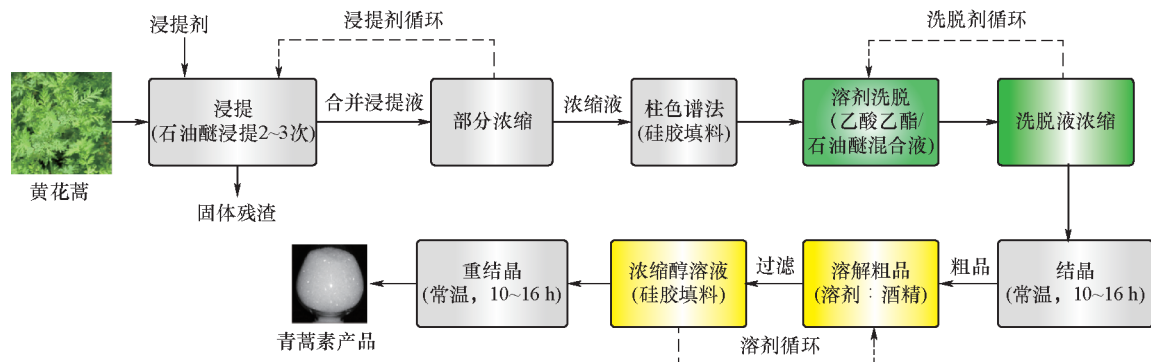


图3 典型青蒿素生产工艺流程简图(提取、柱色谱-结晶分离工艺)

Figure 3 Typical process for artemisinin production (with leaching and purification by column chromatography-crystallization)

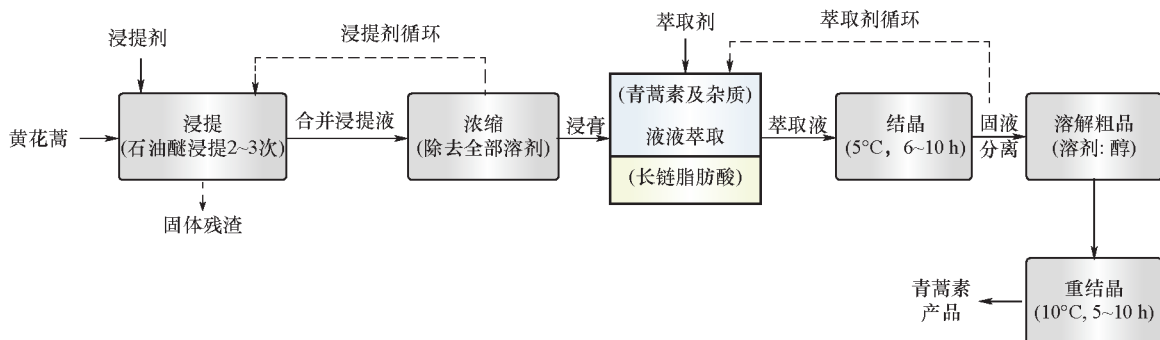


图4 典型青蒿素生产工艺流程简图(提取、萃取-结晶分离工艺)

Figure 4 Typical process for artemisinin production (with leaching and purification by extraction-crystallization)

别^[43]。李小燕等^[44]以青蒿素为模板分子, 将其与丙烯酰胺和乙二醇二甲基丙烯酸酯在偶氮二异丁腈(AIBN)引发剂存在条件下聚合, 随后分别用冰醋酸和甲醇洗脱所得聚合物去除青蒿素, 获得分子印迹材料, 研究了其对青蒿素、双氢青蒿素的吸附性和选择识别能力, 识别因子达2.16, 可实现二者的有效分离。为通过增加材料比表面积来提高其分离性能, Gong等^[45]以青蒿素为印迹分子, 将印迹分子、功能单体(丙烯酰胺和甲基丙烯酸)、交联剂(乙二醇二甲基丙烯酸酯)在AIBN引发作用下聚合于改性硅胶表面, 脱除印迹分子获得颗粒状材料, 该材料中青蒿素/蒿甲醚、青蒿素/蒿乙醚的选择性分离系数分别为2.88和3.38。为进一步增加分子印迹材料的比表面积及印迹位点可及性, 研究者将相关材料制备成膜, 使得印迹位点暴露于表面, 以提高分子辨识能力。Cui等^[46]在聚偏氟乙烯膜表面自组装多巴胺, 随后以青蒿素为印迹分子, 将其与丙烯酰胺和乙二醇二甲基丙烯酸酯交联共聚得到聚合物膜, 脱除青蒿素后获得分子印迹膜, 1 g膜材料可吸附158.85 mg青蒿素, 蒿甲醚/青蒿素的渗透选择性为0.18, 可实现选择性分离。但目前分子印迹技术主要用于分离青蒿素与某一特定物质, 还未见将该类材料应用于分离实际黄花蒿提取液的研究报道。

特殊介质离子液体为复杂体系的高选择性分离提供了新机遇^[47]。笔者团队前期研究发现含不饱和基团的功能化离子液体可分离青蒿素与其结构相似物青蒿烯, 所筛选离子液体中*N*-烯丙基-*N,N,N*-三甲基氯化铵的分离性能最优, 青蒿烯/青蒿素分离选择性可达12.2^[48]。光谱分析表明, 离子液体中C=C可与青蒿烯不饱和键形成 π - π 作用, 使得离子液体可从分子水平识别青蒿烯, 进而实现二者高选择性分离。但水溶液体系中离子液体难回收利用, 为解决这一问题, 设计合成了功能化离子液体1-(三甲氧基硅烷基)苯-3-乙烯基咪唑氯盐改性的二氧化硅材料(IL@SiO₂)^[49], 并研究了其吸附青蒿烯和青蒿素的性能, 发现该材料可快速吸附青蒿烯。进一步研究表明, IL@SiO₂可选择性分离青蒿烯/青蒿素, 一次分离后青蒿素纯度由95.1%提高至99.5%。并通过红外光谱解析了分离过程机理, 发现离子液体中C=C、芳香环和青蒿烯

C=C之间的 π - π 作用增强了IL@SiO₂辨识青蒿烯的能力, 从而实现这两种结构相似物的选择性分离。

聚离子液体是由离子液体单体自聚或与其他单体共聚获得的一类离子型聚合物^[50], 兼具离子液体和聚合物的特性, 且克服了离子液体的流动性, 处理过程损耗更低^[51], 亦可解决液-液萃取体系中离子液体易残留的问题。笔者团队设计了刺激响应型共聚离子液体以提高其循环利用性^[52], 用异丙基丙烯酰胺和1-甲基-3-(4-乙基苄基)咪唑氯盐通过自由基聚合制备了共聚离子液体Poly(MVBIM_{*n*}-*co*-NIPAM_{*m*}), 其水溶液具有优异选择性分离青蒿烯/青蒿素的性能, 且分离选择性随共聚离子液体中离子液体单体含量的增加而升高, 含11.2% (摩尔分数)离子液体单体的共聚物体系中青蒿烯/青蒿素分离选择性为3.6。此外, 通过改变离子液体单体含量、添加无机盐以及改变盐含量, 可精确调控共聚离子液体水溶液的浊点温度(相变)。因此, 通过改变温度和添加无机盐的双重刺激响应性可实现共聚离子液体回收。

壳聚糖是甲壳素脱乙酰基所得产物, 其氨基反应活性优于甲壳素分子中的乙酰氨基, 因此可对壳聚糖进行化学修饰以获得功能材料。Cao等^[42]基于壳聚糖膜易于功能化及优异吸油特性, 提出壳聚糖材料强化青蒿蜡油/青蒿素分离的新方法, 将C₈、C₁₈长链烷基接枝于壳聚糖膜上以增强其疏水性, 发现在青蒿素的醇萃取液中加入C₈改性壳聚糖膜处理一段时间, 随后将溶液结晶, 一次结晶即可获得纯度>98%的青蒿素产品(不加壳聚糖膜的空白对照组所得产品纯度: 约77%)。红外光谱和模拟计算结果表明, 功能壳聚糖膜与青蒿蜡油主要成分之间存在氢键、疏水等耦合作用, 从而吸附部分青蒿蜡油, 抑制结晶过程中青蒿蜡油析出, 提高了产品纯度。

3 提取-制剂一体化技术

由黄花蒿生产青蒿素需要经过提取、纯化分离等过程才能获得青蒿素原料药, 该路线已经实现工业化, 但生产周期长、效率低, 所使用石油醚、乙酸乙酯、甲醇等溶剂易燃易爆, 存在安全隐患。此外, 青蒿素水溶性差, 口服利用率低, 为提高药效, 需将青

蒿素经还原、盐析、结晶等衍生化过程制成下游产品(双氢青蒿素、青蒿琥酯等), 流程复杂, 提高了生产成本。开发绿色高效的青蒿素提取-制剂一体化工艺可简化流程、降低成本及能耗, 对于在疟疾流行的非洲国家普及青蒿素具有重要现实意义。

沸水煎煮是从中药材中提取活性成分最简单经济的方法, 且所用溶剂是水, 绿色环保。然而, 青蒿素在水中溶解度极低(0.84 mg/ml , 25°C)^[53], 且对热敏感, 温度高于 70°C 时易分解, 因此沸水煎煮的方法不适用于从黄花蒿中提取青蒿素。为解决上述问题, 笔者所在团队开发了可提高青蒿素溶解度的增溶剂, 并耦合超声波外场强化水溶液提取青蒿素^[54]。研究发现环糊精衍生物可提高提取效果, 且 β -环糊精衍生物的效果优于 γ -环糊精衍生物, 优化条件下[增溶剂浓度 8%(质量分数)、液固比 30:1、 40°C 、40 min、超声功率 150 W], 从 1 g 原料中可提取出 8.66 mg 青蒿素, 略高于石油醚体系(8.07 mg/g), 明显高于纯水体系(1.70 mg/g)。解析了环糊精衍生物强化提取过程的微观机理, 发现环糊精衍生物与青蒿素以摩尔比 1:1 形成包合物(图 5), 增加了青蒿素在水中的溶解度, 且超声空化效应强化了体系传质, 提高了提取效率, 实现温和条件下青蒿素绿色高效提取, 形成介质-外场耦合强化青蒿素提取新过程, 实现提取-制剂一体化。进一步研究表明, 青蒿素/环糊精衍生物水溶液的吸收性能优于青蒿素及市售制剂双氢青蒿素-磷酸哌喹, 但半衰期及在小鼠体内消除时间较短, 应用过程中可通过减少青蒿素水提液用量并增加给药频率, 达到有效抗疟效果^[55]。

Ferreira 等^[56]以亲水离子液体水溶液为溶剂从黄花蒿中提取青蒿素, 对比了咪唑、季磷类和胆碱类离子液体及水杨酸钠水溶液的提取性能, 发现胆碱水杨酸、水杨酸钠水溶液的提取效果最优, 优化条件下, 上述两个体系中青蒿素的提取量分别可达 6.44、6.50 mg/g。研究了提取液的抗疟性能, 发现与合成青蒿素或用常规有机溶剂所得提取液相比, 青蒿素的水杨酸盐提取液对恶性疟原虫菌株具有更好杀灭效果, 且提取液中的洋艾素、去甲金霉素等物质可提高水提液的抗疟性能。上述提取-制剂一体化技术有望

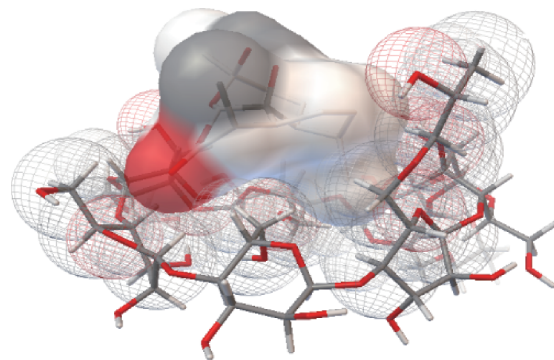


图5 环糊精衍生物-青蒿素包合物结构^[54]

Figure 5 Configuration of cyclodextrin derivative-artemisinin complex^[54]

大幅降低青蒿素的生产成本, 推动世界卫生组织消除疟疾目标的实现。

4 结论与展望

青蒿素开创了新一代抗疟药物, 除了治疗疟疾外, 青蒿素还具有多种药理作用, 如抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、治疗红斑狼疮等, 具有很高的药用价值。青蒿素主要从黄花蒿中直接提取, 随后经过纯化分离获得, 整个过程用到石油醚、乙酸乙酯、甲醇等挥发性有机溶剂, 对人体健康和生态环境有较大危害。在绿色、低碳、可持续发展成为国际共识的背景下, 研究人员开发了基于绿色介质及外场强化的提取、分离工艺, 如: 超声波强化环境友好型醇醚溶剂、离子液体提取青蒿素, 分子印迹材料、聚离子液体高选择性分离青蒿素及其结构相似物。此外, 提取-制剂一体化工艺是进一步简化流程、降低生产成本的创新型工艺技术, 为青蒿素类药物的生产提供了新路径。

虽然青蒿素的绿色化生产已经取得了相应进展, 但绿色低碳发展是永恒话题, 以下工作仍有待深入研究:

(1) 溶剂提取是将青蒿素与黄花蒿分离的有效手段, 黄花蒿成分复杂, 提取过程的选择性与后续分离的效率、能耗密切相关。石油醚已被证实是提取青蒿素的有效溶剂, 表现出提取液中杂质含量相对较低、选择性好的优势, 但所得提取液中仍含长链脂肪酸、

挥发油、黄酮类、青蒿素结构相似物等多种杂质,因此开发具有更高提取选择性的溶剂具有重要意义。人工智能(AI)技术的快速发展可为提取剂的筛选提供更快捷、准确的路径,大幅缩短筛选周期。

(2) 分离青蒿素与杂质的过程中,所开发新型纯化技术主要围绕青蒿素与某一特定杂质(如蒿甲醚、青蒿烯、双氢青蒿素)的分离开展工作,但实际提取液中的杂质有上百种物质,大幅增加了分离过程难度,新型介质分离实际溶液的性能有待进一步验证。此外,还需基于分离效果、整个过程的能量/物质消

耗核算经济性,验证工程放大及应用的可行性。

(3) 环糊精衍生物或水杨酸盐的水溶液已被证实可直接从黄花蒿中提取青蒿素,实现提取-制剂一体化,然而所得青蒿素水提液的稳定性规律、对人体的毒副作用、实际抗疟效果及药代动力学特性等仍不清晰,其治疗疟疾的效果需要进一步地临床验证。此外,所得提取液须通过相关药品监督管理部门的审批、认证,才可进行生产与推广,而这有很长的路要走,呼吁更多的研究人员投入相关工作,共同推动青蒿素及中医药产业的绿色升级和健康发展。

参考文献

- [1] Mathenge P G, Low S K, Vuong N L, et al. Efficacy and resistance of different artemisinin-based combination therapies: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Parasitology International*, 2020, 74: 101919.
- [2] Wang J G, Xu C C, Liao F L, et al. A temporizing solution to "artemisinin resistance"[J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380(22): 2087-2089.
- [3] Zhu Y, Klausen C, Zhou J Y, et al. Novel dihydroartemisinin dimer containing nitrogen atoms inhibits growth of endometrial cancer cells and may correlate with increasing intracellular peroxynitrite[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 15528.
- [4] Wan X Y, Zhong H, Pan W, et al. Programmed release of dihydroartemisinin for synergistic cancer therapy using a CaCO_3 mineralized metal-organic framework[J]. *Angewandte Chemie (International Ed)*, 2019, 58(40): 14134-14139.
- [5] Liu Y, Jiang J J, Du S Y, et al. Artemisinins ameliorate polycystic ovarian syndrome by mediating LONP1-CYP11A1 interaction[J]. *Science*, 2024, 384(6701): eadk5382.
- [6] Sharafati-Chaleshtori R, Nickdasti A, Mortezaipoor E, et al. Artemisia species as a new candidate for diabetes therapy: A comprehensive review[J]. *Current Molecular Medicine*, 2021, 21(10): 832-849.
- [7] Qiu F F, Liu J F, Mo X M, et al. Immunoregulation by artemisinin and its derivatives: A new role for old antimalarial drugs[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 751772.
- [8] Posadino A M, Giordo R, Pintus G, et al. Medicinal and mechanistic overview of artemisinin in the treatment of human diseases[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 163: 114866.
- [9] 许杏祥, 朱杰, 黄大中, 等. 青蒿素及其一类物结构和合成的研究 X VII. 双氢青蒿酸甲酯的立体控制性全合成: 青蒿素全合成[J]. *化学学报*, 1984, 42(9): 940-942.
Xu X X, Zhu J, Huang D Z, et al. Studies on structure and syntheses of arteannuin and related compound X VII. The stereocontrolled total synthesis of methyl dihydroarteannuate: The total synthesis of arteannuin[J]. *Acta Chimica Sinica*, 1984, 42(9): 940-942.
- [10] 许杏祥, 朱杰, 黄大中, 等. 青蒿素及其一类物结构和合成的研究 X. 从青蒿酸立体控制合成青蒿素和脱氧青蒿素[J]. *化学学报*, 1983, 41(6): 574-576.
Xu X X, Zhu J, Huang D Z, et al. Studies on structure and syntheses of arteannuin and related compound X. The stereocontrolled syntheses of arteannuin and deoxyarteannuin from arteannuic acid[J]. *Acta Chimica Sinica*, 1983, 41(6): 574-576.
- [11] 李晓军, 张万斌, 高栓虎. 复杂天然产物全合成: 化学合成与生物合成结合的策略[J]. *有机化学*, 2018, 38(9): 2185-2198.
Li X J, Zhang W B, Gao S H. Total synthesis of complex natural products: Combination of chemical synthesis and biosynthesis strategies[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2018, 38(9): 2185-2198.
- [12] Paddon C J, Westfall P J, Pitera D J, et al. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 528-532.
- [13] 刘德龙, 张万斌. 青蒿素可工业化合成研究进展[J]. *科学通报*, 2017, 62(18): 1997-2006.

- Liu D L, Zhang W B. The development on the research of industrial production of artemisinin[J]. Chinese Science Bulletin, 2017, 62(18): 1997-2006.
- [14] 唐其, 盛孝邦. 黄花蒿药用成分提取方法及检测技术研究进展[J]. 作物研究, 2006, 20(5): 535-540.
- Tang Q, Sheng X B. Research progress on extraction methods and detection techniques of medicinal components of *Artemisia annua*[J]. Crop Research, 2006, 20(5): 535-540.
- [15] 谢莹, 侯华. 青蒿中青蒿素的提取分离及蒿甲醚的制备[J]. 中国药业, 2008, 17(11): 18.
- Xie Y, Hou H. Extraction and isolation of arteannuin from herba *Artemisiae annuae* and preparation of artemether[J]. China Pharmaceuticals, 2008, 17(11): 18.
- [16] 韦国锋, 梁峰, 覃特营. 青蒿不同提取工艺的研究[J]. 数理医药学杂志, 2002, 15(2): 170-171.
- Wei G F, Liang F, Qin T Y. Different techniques for extracting *Artemisia L. apiacea* hce[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2002, 15(2): 170-171.
- [17] 赵兵, 王玉春, 吴江, 等. 青蒿素提取条件研究[J]. 中草药, 2000, 31(6): 421-423.
- Zhao B, Wang Y C, Wu J, et al. Studies on the extraction processes of artemisinin[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2000, 31(6): 421-423.
- [18] Qu A L, Du C, Yang L, et al. Composing functional food from agro-forest wastes: Selectively extracting bioactive compounds using supercritical fluid extraction[J]. Food Chemistry, 2024, 455: 139848.
- [19] Kohler M, Haerdi W, Christen P, et al. Extraction of artemisinin and artemisinic acid from *Artemisia annua* L. using supercritical carbon dioxide[J]. Journal of Chromatography A, 1997, 785(1-2): 353-360.
- [20] 何春茂, 梁忠云. 用超临界CO₂萃取技术提取青蒿素的研究[J]. 中草药, 1999, 30(7): 497-498.
- He C M, Liang Z Y. Studies on extraction of artemisinin from sweet wormwood (*Artemisia annua*) by supercritical carbon dioxide[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 1999, 30(7): 497-498.
- [21] Zhang S J, Huang Y H, Zhang L, et al. The advanced applications of ionic liquids in new energy, electronic information materials, and biotechnologies[J]. Green Chemistry, 2024, 26(16): 9048-9074.
- [22] Limited B. Extraction of artemisinin using ionic liquids[R]. York: Bioniqs Ltd., 2008
- [23] Lapkin A A, Plucinski P K, Cutler M. Comparative assessment of technologies for extraction of artemisinin[J]. Journal of Natural Products, 2006, 69(11): 1653-1664.
- [24] Hao J Y, Han W, Huang S D, et al. Microwave-assisted extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L[J]. Separation and Purification Technology, 2002, 28(3): 191-196.
- [25] 李志英, 吕红艳, 张海容. 微波提取青蒿中青蒿素的研究[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(8): 1459-1461.
- Li Z Y, Lyu H Y, Zhang H R. Microwave extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2010, 30(8): 1459-1461.
- [26] Zhang Y Q, Prawang P, Li C S, et al. Ultrasonic assisted extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L. using monoether-based solvents [J]. Green Chemistry, 2018, 20(3): 713-723.
- [27] Chemat S, Aissa A, Boumechhour A, et al. Extraction mechanism of ultrasound assisted extraction and its effect on higher yielding and purity of artemisinin crystals from *Artemisia annua* L. leaves[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2017, 34: 310-316.
- [28] Briars R, Paniwnyk L. Effect of ultrasound on the extraction of artemisinin from *Artemisia annua*[J]. Industrial Crops and Products, 2013, 42: 595-600.
- [29] 夏禹杰, 曾建立, 赵兵. 超声强化溴化1-乙基-3-甲基咪唑从黄花蒿中提取青蒿素[J]. 过程工程学报, 2008, 8(4): 774-778.
- Xia Y J, Zeng J L, Zhao B. Extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L. with 1-ethyl-3-methylimidazolium bromide enhanced by ultrasonic wave[J]. The Chinese Journal of Process Engineering, 2008, 8(4): 774-778.
- [30] Vorobyova V, Skiba M, Vasyliov G. Deep eutectic solvents: Quantum chemical investigation, thermal stability and physicochemical properties[J]. Chemical Physics, 2024, 586: 112401.
- [31] Cao J, Yang M, Cao F L, et al. Well-designed hydrophobic deep eutectic solvents as green and efficient media for the extraction of artemisinin from *Artemisia annua* leaves[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2017, 5(4): 3270-3278.
- [32] 陈川, 田云, 郭龙燕, 等. 基于脂肪酸的双循环CO₂开关溶剂体系提取分离青蒿素[J]. 精细化工, 2024, DOI: 10.13550/j.jxhg.20240036.
- Chen C, Tian Y, Guo L Y, et al. Extraction and separation of artemisinin by a dual-circulation CO₂-switchable solvent system based on

- fatty acids[J]. *Fine Chemicals*, 2024, DOI: 10.13550/j.jxhg.20240036.
- [33] 李海波, 秦大鹏, 葛雯, 等. 青蒿化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(14): 3461-3470.
Li H B, Qin D P, Ge W, et al. Research progress on chemical constituents of *Artemisia annua* and its pharmacological activities[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50(14): 3461-3470.
- [34] 王鸿博, 肖皖, 华会明, 等. 黄花蒿的化学成分研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(6): 430-433.
Wang H B, Xiao W, Hua H M, et al. Research progress on chemical constituents of *Artemisia annua*[J]. *Drugs & Clinic*, 2011, 26(6): 430-433.
- [35] Zhigzhitzhapova S V, Dylenova E P, Gulyaev S M, et al. Composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia annua* L[J]. *Natural Product Research*, 2020, 34(18): 2668-2671.
- [36] Singh A, Vishwakarma R, Husain A. Evalutation of *Artemisia annua* strains for higher artemisinin production[J]. *Planta Medica*, 1988, 54(5): 475-476.
- [37] Tzeng T C, Lin Y L, Jong T T, et al. Ethanol modified supercritical fluids extraction of scopoletin and artemisinin from *Artemisia annua* L [J]. *Separation and Purification Technology*, 2007, 56(1): 18-24.
- [38] 胡淼, 钱国平, 苏宝根, 等. 硅胶柱层析纯化青蒿素[J]. *华西药学杂志*, 2005, 20(4): 283-285.
Hu M, Qian G P, Su B G, et al. The process of artemisinin purification by silica gel column chromatography[J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 20(4): 283-285.
- [39] 盘玉淑, 谢刚, 覃华兴, 等. 一种降低青蒿素中青蒿烯的方法: CN107746407A[P]. 2018-03-02.
Pan Y S, Xie G, Qin H X, et al. A method to reduce artemisinene in artemisinin: CN107746407A[P]. 2018-03-02.
- [40] Qu H, Christensen K B, Fretté X C, et al. Chromatography-crystallization hybrid process for artemisinin purification from *Artemisia annua* [J]. *Chemical Engineering & Technology*, 2010, 33(5): 791-796.
- [41] 邓素兰, 余继宏, 毛丽梅. 青蒿中青蒿素的提取分离研究[J]. *安徽农学通报*, 2007, 13(5): 31-34.
Deng S L, Yu J H, Mao L M. Study on abstraction and separating of artemisinin in *Artemisia annus* L[J]. *Anhui Agricultural Science Bulletin*, 2007, 13(5): 31-34.
- [42] Cao Y Y, Zhang Y Q, Zhang Y, et al. Biodegradable functional chitosan membrane for enhancement of artemisinin purification[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 246: 116590.
- [43] Luo Z D, Xu Y W, Tian M F, et al. An intelligent solvent-responsive surface molecularly imprinted membrane with switchable adsorption/desorption performance for selective separation of psoralen and recognition mechanism[J]. *Industrial Crops and Products*, 2024, 207: 117766.
- [44] 李小燕, 全海娟, 雷福厚, 等. 青蒿素分子印迹聚合物分子识别性研究[J]. *中草药*, 2012, 43(4): 795-798.
Li X Y, Tong H J, Lei F H, et al. Study on recognition properties of artemisinin molecular imprinted polymer[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2012, 43(4): 795-798.
- [45] Gong X Y, Cao X J. Preparation of molecularly imprinted polymers for artemisinin based on the surfaces of silica gel[J]. *Journal of Biotechnology*, 2011, 153(1-2): 8-14.
- [46] Cui J Y, Wu Y L, Meng M J, et al. Bio-inspired synthesis of molecularly imprinted nanocomposite membrane for selective recognition and separation of artemisinin[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2016, 133(19): e43405.
- [47] Fesliyan S, Maslov M M, Sanaullah, et al. Investigation of magnetic ionic liquids for selective and rapid extraction of gallic acid from complex samples using experimental, statistical modeling and density functional theory studies[J]. *Food Chemistry*, 2024, 460: 140516.
- [48] Cao Y Y, Tan X, Zhan G X, et al. Novel process for selective separation of trace artemisitene from artemisinin by ammonium functional ionic liquids[J]. *AIChE Journal*, 2022, 68(8): e17711.
- [49] Chen B T, Cao Y Y, Wang J, et al. Synthesis of functional ionic liquid modified silica and its excellent performance in selective separation of artemisinin/artemisitenes[J]. *Chemical Engineering Science*, 2023, 272: 118612.
- [50] Khorsand Kheirabad A, Friedrich H K J, Chang J, et al. Ice-assisted porous poly(ionic liquid)/mxene composite membranes for solar steam generation[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(48): 56347-56355.
- [51] Li Q, Yan F, Texter J. Polymerized and colloidal ionic liquids: Syntheses and applications[J]. *Chemical Reviews*, 2024, 124(7): 3813-3931.
- [52] Cao Y Y, Wang Y F, Chen B T, et al. Design of dual stimuli-responsive copolymerized ionic liquid with flexible phase transition temperature and its application in selective separation of artemisitene/artemisinin[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2023, 11

(11): 4463-4472.

- [53] Xiao D, Yang B, Yang X M, et al. Synthesis of water soluble chitosan-artemisinin conjugate[J]. Asian Journal of Chemistry, 2013, 25(8): 4637-4639.
- [54] Zhang Y Q, Cao Y Y, Meng X Z, et al. Extraction of artemisinin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin aqueous solution for fabrication of drinkable extract[J]. Green Chemical Engineering, 2021, 2(2): 197-206.
- [55] 王静. 功能离子液体强化青蒿素分离及应用新过程[D]. 北京: 中国科学院大学, 2024.
Wang J. Functional ionic liquids enhanced separation and application of artemisinin[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2024.
- [56] Ferreira A M, Sales I, Santos S A O, et al. Enhanced antimalarial activity of extracts of *Artemisia annua* L. achieved with aqueous solutions of salicylate salts and ionic liquids[J]. Chem & Bio Engineering, 2024, 1(1): 44-52.

Processes for Extraction and Purification of Artemisinin

CAO Yingying^{1,2,3}, CHEN Bingtong¹, WANG Hui^{1,2*}

1. Beijing Key Laboratory of Ionic Liquids Clean Process, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2. Longzihu New Energy Laboratory, Zhengzhou 450000, China;

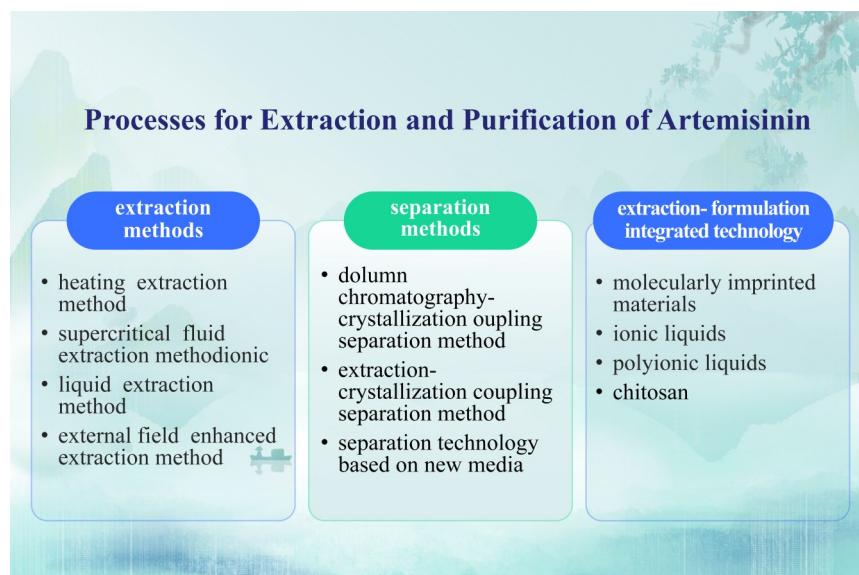
3. College of Energy Science and Technology, Henan University, Zhengzhou 450001, China

Highlights

The paper reviews artemisinin's extraction and separation processes, covering various methods and integrated technologies while comparing their pros and cons, offering key references for application.

It indicates the challenges and solutions in artemisinin's green production, emphasizing the importance of the extraction-formulation integration innovation.

Graphical Abstract



Abstract: Malaria is one of the three major infectious diseases that seriously affect human health. According to the World Malaria Report, about 249 million people caught malaria in 2022, among which 608000 persons died. Artemisinin is an effective natural medicine for the treatment of malaria, with the characteristics of quick action and low toxicity. Besides the antimalarial property, this drug also has the pharmacologic efficacy in antitumor, anti-inflammatory, treating lupus erythematosus, and so on.

Artemisinin can be obtained by synthesis, however, the corresponding routes are complex (*e.g.*, containing 8–12 steps) with low yield of the target product. Currently, *Artemisia annua* L. is the main source for the production of artemisinin in industry. In order to obtain artemisinin, *Artemisia annua* L. needs to be extracted with solvents (like petroleum ether, hexane, ethyl acetate), and at the same time impurities including fatty acids with long alkyls, wax oil, structural analogues (*e.g.*, artemisitene) will be co-extracted into the liquid along with artemisinin, making subsequent purification and separation more difficult. In order to obtain the target compound with high purity, artemisinin should be separated from the complex impurities. Under the background of sustainable development, green solvents/media and process for artemisinin extraction or purification have been developed. In this paper, the progress of artemisinin extraction and purification in recent years was reviewed, including innovation of the media (such as supercritical CO₂, ionic liquid, environmental benign monoether, *etc.*) and the outfield strengthening technology (process intensified by microwave, ultrasonics) in the extraction of artemisinin, the development of novel efficient separation media (*e.g.*, molecularly imprinted materials, poly(ionic liquid), *etc.*) and the coupled processes (column chromatography-crystallization coupling, extraction-crystallization coupling) for the purification. The advantages and disadvantages of each process were analyzed from the aspects of possibility in large-scale application and economy. At the same time, it is pointed out that the development of extraction-formulation integrated technology by directly treating *Artemisia annua* L. with solutizer/water solution can simplify the process for production of artemisinin based drugs, with reduced cost and energy consumption. The integrated technology has important practical significance for the popularization of artemisinin in African countries where malaria is endemic. Finally, the challenges in the greenization of artemisinin production were given, including development of novel solvents with high selectivity (and thus less impurities) for extraction of artemisinin from the leaves, efficiency of functional materials (*e.g.*, poly(ionic liquid), molecularly imprinted materials, *etc.*) in separating real artemisinin extract solution, stability of the aqueous artemisinin/cyclodextrin derivative or artemisinin/salicylate solution as well as the side effects on the human body. Moreover, relevant countermeasures were put forward. AI technology can be used to screen suitable solvents for extraction and purification of artemisinin, improving the screening efficiency, saving time, and providing a new route for the rapid development of media for artemisinin production. In this paper, the development of technology for artemisinin production in recent years is reviewed to provide reference for artemisinin researchers, with another aim to promote the green upgrading and healthy development of artemisinin as well as the traditional Chinese medicine industry.

Keywords: artemisinin; extraction; purification; functional media; green process