

中图分类号: R944.4; R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)02-0079-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.016



蒿甲醚结直肠定位释放片处方及稳定性研究*

李文婷¹, 付 围¹, 张锐武², 段国蕾², 杨兆祥^{2Δ}

(1 楚雄医药高等专科学校, 云南 楚雄 675005; 2 昆药集团股份有限公司, 云南 昆明 650106)

摘要:目的 优选蒿甲醚结直肠定位释放片的处方,并考察其稳定性。方法 采用单因素试验法优选片剂处方;以累积释放度、含量、外观作为评价指标,采用光照、高温、高湿和加速试验考察片剂稳定性。结果 将蒿甲醚 pH 依赖型固体分散体与其他辅料分开制粒压片,提高了 pH 选择性,最终筛选出具备结直肠释放特性的片剂,最佳处方为,每片含固体分散体 100 mg(含蒿甲醚 50 mg),乳糖 112.5 mg,微晶纤维素 36.3 mg,羟丙甲纤维素 7.5 mg,硬脂酸镁 1.2 mg。光照、高温、加速试验中,片剂含量、累积释放度与初始相比无明显变化,但湿度大会造成片剂外观出现麻点。结论 成功筛选出蒿甲醚结直肠定位释放片制备方法和处方,所得片剂具备良好的结直肠释药性能,应于干燥条件下贮存。

关键词:蒿甲醚;结直肠定位释放片;累积溶出度;稳定性

Study on Formulation and Stability of Artemether Colorectal Site - Specific Release Tablets

LI Wenting¹, FU Wei¹, ZHANG Ruiwu², DUAN Guolei², YANG Zhaoxiang^{2Δ}

(1. Chuxiong Medical College, Chuxiong, Yunnan 675005, China; 2. KPC Pharmaceuticals, Inc., Kunming, Yunnan 650106, China)

Abstract: Objective To optimize the formulation of artemether colorectal site - specific release tablets and investigate their stability. **Methods** The tablet formulation was optimized by single - factor experiment. The cumulative release rate, content, and appearance were selected as evaluation factors, the tablet stability was investigated by light exposure, high temperature, high humidity, and accelerated tests. **Results** The artemether pH - dependent solid dispersion and the other excipients were separately granulated

*基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目[2021J1125]。

第一作者:李文婷,女,汉族,硕士研究生,讲师,研究方向为药剂学,(电子信箱)53362392@qq.com。

Δ通信作者:杨兆祥,男,白族,大学本科,高级工程师,研究方向为心脑血管创新药物的研发,(电子信箱)yangzxky@163.com。

ES, et al. High Glucose Impairs Insulin Signaling in the Glomerulus: An in Vitro and Ex Vivo Approach[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158873.

[4] NITULESCU GM, VAN DE VENTER M, NITULESCU G, et al. The Akt pathway in oncology therapy and beyond (Review)[J]. Int J Oncol, 2018, 53(6): 2319 - 2331.

[5] LU M, WANG P, QIAO Y, et al. GSK3β - mediated Keap1 - independent regulation of Nrf2 antioxidant response: A molecular rheostat of acute kidney injury to chronic kidney disease transition[J]. Redox Biology, 2019, 26: 101275.

[6] ZHANG L, WANG X, CHANG L, et al. Quercetin improves diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis and regulating the Nrf2 in streptozotocin - induced diabetic rats[J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2327495.

[7] ZHOU Y, LU J, CHEN W, et al. Sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(25): 2847 - 2861.

[8] 刘 超, 谭若芸, 殷长军, 等. 晚期糖基化终末产物诱导大鼠主动脉平滑肌细胞转分化的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(5): 905 - 907.

[9] 刘运华, 张新雪, 高 坤, 等. 基于 Keap1 / Nrf2 / HO - 1 信号转导通路探讨糖肾宁防治糖尿病肾病的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2409 - 2417.

[10] RUIZ - ORTEGA M, RODRIGUES - DIEZ RR, LAVOZ C, et al. Special Issue "Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment"[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 813.

[11] FIORETTO P, ZAMBON A, ROSSATO M, et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney[J]. Diabetes Care, 2016, 39(Suppl 2): S165 - S171.

[12] WANNER C, HEERSPINK HJL, ZINMAN B, et al. EMPA - REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA - REG OUTCOME Trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(11): 2755 - 2769.

[13] NI L, YUAN C, CHEN G, et al. SGLT2i: beyond the glucose - lowering effect[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 98.

[14] 张 楠, 李进冬, 孔 敏, 等. 恩格列净对糖尿病小鼠肾组织氧化应激及 Nrf2 / ARE 通路的影响[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(10): 742 - 746.

[15] LIAO J, LIU B, CHEN K, et al. Galangin attenuates oxidative stress - mediated apoptosis in high glucose - induced renal tubular epithelial cells through modulating renin - angiotensin system and PI3K / AKT / mTOR pathway[J]. Toxicology Research, 2021, 10(3): 551 - 560.

(收稿日期: 2024 - 07 - 09; 修回日期: 2025 - 09 - 20)

and then compressed into tablets, the pH selectivity was improved. The optimal formulation for tablets with colorectal release characteristics was ultimately screened. The optimal formulation was as follows; containing 100 mg of solid dispersion (containing 50 mg of artemether), 112.5 mg of lactose, 36.3 mg of microcrystalline cellulose, 7.5 mg of hydroxypropyl methylcellulose, and 1.2 mg of magnesium stearate per tablet. under the conditions of light exposure, high temperature, and accelerated tests, the content and cumulative release rate of tablet showed no significant changes compared to initial values. However, high humidity caused pitting on the tablet surface. **Conclusion** The preparation method and formulation for artemether colorectal site - specific release tablets are successfully screened. The obtained tablets possess good colorectal drug release characteristics and should be stored under dry conditions.

Key words: artemether; colorectal site - specific release tablets; cumulative dissolution rate; stability

研究表明,青蒿素类药物在结直肠癌治疗中能增强放射治疗(简称放疗)效果^[1],对结肠癌细胞SW480具有细胞毒性,并能显著抑制其生长及促进其凋亡^[2-4];随后,有研究进一步证明了青蒿素抗结肠癌作用的特定靶点,提高了青蒿素类药物对于肠道癌细胞增殖的靶向治疗方面的可能性^[5]。目前市场上蒿甲醚类药物剂型包括片剂、胶囊剂、胶丸剂等,但基本用于疟疾的治疗,且普通口服制剂溶出度及生物利用度均较低,临床应用范围有限^[6]。口服结肠定位药物递送系统(OCDDS)弥补了普通口服剂型的这一缺点^[7]。OCDDS属特殊给药技术,可使药物在口服后通过胃肠道上端时不释放,直达盲肠或结肠区域才开始崩解或蚀解,从而在目标部位释放药物,实现局部或全身治疗效果^[8]。前期研究中已筛选出稳定性好,并具有pH依赖性的蒿甲醚pH依赖型固体分散体(SD),但蒿甲醚SD在pH 6.8条件下累积溶出度为80%,在pH 7.6累积溶出度为100%,两者的溶出度差异不显著^[9]。在此基础上,本研究中以体外释放度为关键指标,通过处方工艺的筛选,进一步提高pH选择性,达到良好的结直肠定位效果,将蒿甲醚制备成符合OCDDS要求的pH敏感型^[10]口服结肠定位给药制剂;同时进行稳定性试验,考察蒿甲醚SD在制剂或长期贮存的过程中是否会发生老化,从而为该制剂的研发提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

PTWS 1210型智能溶出仪(德国Pharmatest公司);1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);XP205型电子天平(精度为0.1 mg)、PE20型pH酸度仪,均购自瑞士Mettler Toledo公司;BT-1001型智能粉体特性测定仪(丹东百特仪器有限公司);MA35型快速水分测定仪(德国Sartorius公司);WK-50型摇摆式颗粒机(泰州市第三制药机械厂);702-4型电热鼓风箱(大连实验设备厂);ZP-10A型旋转式压片机(北京国药龙立科技有限公司);YD-20KZ型片剂硬度仪(天大天发科技有限公司);Milli Q[®]超纯水机(美国Millipore公司);SK8210HP型超声波清洗仪(上海科导超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

蒿甲醚pH依赖型SD(笔者自制,批号为20220228-20220330);微粉硅胶(青岛海洋化工厂,批号为130231);硬脂酸镁(山东聊城阿华制药股份有限公司,批号为20230108);淀粉(批号为230302)、糊精(批号为220201),均购自汉中秦发糊精有限责任公司;乳糖(荷兰DFE Pharma公司,批号为23115P2001);微晶纤维素(湖州展望药业有限公司,批号为231215003);羟丙甲纤维素(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号为220715003);聚乙二醇4000(江西益普生药业有限公司,批号为20230101);羧甲基纤维素钠(中国医药集团有限公司,批号为F20110915);乙腈为色谱纯,盐酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水(75:25, V/V);流速:1 mL/min;检测波长:216 nm;柱温:25 °C;进样量:20 μL。

2.1.2 溶液制备

对照品溶液:取蒿甲醚对照品30 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加入乙腈,振摇使溶解,加乙腈定容,即得。

供试品溶液:取样品6片,粉碎,称取30 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加乙腈,超声(功率200 W、频率40 kHz)处理30 min,冷却至室温,加乙腈定容,经0.45 μm滤膜过滤,得含主药0.6 mg/mL的供试品溶液。

2.1.3 方法学考察

线性范围考察:取蒿甲醚对照品适量,精密称定,置容量瓶中,用乙腈溶解后定容(10 μg/mL);取适量,以乙腈制成质量浓度分别为10,50,100,150,300,600 μg/mL的系列对照品溶液;取20 μL,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以蒿甲醚质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归^[11],得回归方程为 $Y = 664.86X - 1.6613$ ($R^2 = 1$)。结果表明,蒿甲醚质量浓度在10~600 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取2.1.2项下对照品溶液适量,按2.1.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果蒿甲醚峰面积的RSD为0.34%($n=6$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取样品适量,精密称定,各6份,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,再按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果蒿甲醚平均含量为99.74%,RSD为1.18%($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品适量,共9份,分别加入低、中、高质量浓度的蒿甲醚对照品溶液,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,再按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率。结果见表1(表中数据均为折算的蒿甲醚的量)。

表1 加样回收试验结果($n=9$)

Tab. 1 Results of the recovery test($n=9$)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
15.09	9.00	24.39	103.32		
15.09	9.00	24.49	104.43		
15.07	9.00	24.25	102.02		
15.12	15.00	30.24	100.78		
15.06	15.00	30.11	100.28	101.34	1.56
15.09	15.00	30.21	100.76		
15.06	21.00	36.15	100.41		
15.10	21.00	36.06	99.85		
15.10	21.00	36.14	100.20		

2.2 释放度测定

参考2020年版《中国药典(四部)》通则0931溶出度与释放度测定方法第二法测定^[12]。取样品适量,置溶出杯中,转速50 r/min,温度(37±0.5)℃,于设定时间取样,经0.45 μm微孔滤膜过滤。先放入500 mL的pH 1.2盐酸溶液(2 h),后加入pH 6.8磷酸盐缓冲液[Na₃PO₄-Na₂HPO₄(5:2, V/V)]至700 mL(3 h),再加入pH 7.6磷酸盐缓冲液(0.2 mol/L Na₃PO₄)至900 mL(2 h)。依据药物在各介质中的标准曲线计算累积释放度,绘制释放度曲线。

2.3 蒿甲醚结直肠定位释放片处方优化^[3,11]

填充剂选择:由于将固体分散体单独制粒后与空白颗粒混合压片为最佳工艺流程,在处方中填充剂仅用于单独制备空白颗粒,填充剂种类的选择对蒿甲醚结直肠定位释放片的释药性能影响较小,因此,选择乳糖和微晶纤维素作为填充剂,选择常用量。具体处方为:每片含SD 100 mg,硬脂酸镁0.5%,乳糖45%,微晶纤维素17.5%。

粘合剂筛选:以乳糖-微晶纤维素(3:1, m/m)为

填充剂,硬脂酸镁为润滑剂,分别选择羟丙甲纤维素、聚乙二醇4000、羧甲基纤维素钠为粘合剂进行制片,每片含SD 100 mg,乳糖45%,微晶纤维素17.5%,按2.2项下方法考察释放度并绘制评价指标。结果聚乙二醇4000作为粘合剂时片剂420 min累积释放度仅为76%,羟丙甲纤维素和羧甲基纤维素钠作为粘合剂时片剂420 min累积释放度均为100%,但在300 min pH 6.8环境下,羧甲基纤维素钠作为粘合剂时的片剂累积释放度为26%,而羟丙甲纤维素为粘合剂时仅为15%。故选择羟丙甲纤维素为粘合剂。详见图1。

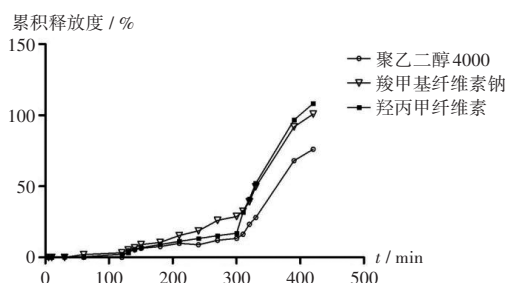


图1 累积释放度曲线

Fig. 1 Cumulative release rate curves

润滑剂筛选:以乳糖-微晶纤维素(3:1, m/m)为填充剂,羟丙甲纤维素为粘合剂,分别选择硬脂酸镁和微粉硅胶为润滑剂进行制片,每片含SD 100 mg,乳糖45%,微晶纤维素17.5%,以硬度、休止角、外观为评价指标进行筛选。结果硬脂酸镁和微粉硅胶对粉末的流动性影响不大(休止角分别为30°、32°),压制的片剂硬度(68 N、63 N)也相似,外观均为白色、颜色均匀。本研究中设计的蒿甲醚结直肠定位释放片要求在5 h内几乎不释放,故选择疏水性润滑剂硬脂酸镁,用量为0.5%。

2.4 蒿甲醚结直肠定位释放片稳定性试验^[12-13]

光照试验:取样品适量,在25℃、(4500±500)lx光照强度下放置10 d。于第5天和第10天分别取样,评估片剂外部形态、颜色,测定含量并计算7 h内累积释放度。结果样品外观、累积释放度和含量无明显变化。详见表2。

高温试验:取样品适量,在60℃下放置10 d。于第5天和第10天分别取样,评估片剂外部形态、颜色,测定含量并计算7 h内的累积释放度。结果样品外观、累积释放度和含量无明显变化。详见表2。

高湿试验:取样品适量,在25℃、92%相对湿度条件下放置10 d。于第5天和第10天分别取样,评估片剂外部形态、颜色,测定含量并计算7 h内的累积释放度。结果样品外观发生了变化,放置第10天时外观出现麻点,累积释放度降低。详见表2。

加速试验:取3批样品各适量,于(25±2)℃、(65±5)%

表2 稳定性试验结果(n=3)

Tab. 2 Results of the stability test (n=3)

因素	时间(d)	外观	含量(%)	累积释放度(%)
光照	0	白色、颜色均匀	99.74	108.27
	5	白色、颜色均匀	102.71	98.28
	10	白色、颜色均匀	101.65	99.43
高温	0	白色、颜色均匀	99.74	108.27
	5	白色、颜色均匀	100.58	98.34
	10	白色、颜色均匀	91.15	97.67
高湿	0	白色、颜色均匀	99.74	108.27
	5	白色、颜色均匀	100.69	98.90
	10	白色、出现麻点	99.10	85.45

恒温恒湿箱中放置6个月,于第0,1,3,6个月时取样,观察片剂外部形态、颜色,测定含量并计算累积释放度。结果样品含量、累积释放度均未见明显变化,但有2批样品在放置第3个月时外观出现麻点。详见表3。

表3 加速试验结果

Tab. 3 Results of the accelerated test

序号	时间(月)	外观	含量(%)	累积释放度(%)
1	0	白色、颜色均匀	99.74	108.27
	1	白色、颜色均匀	102.23	104.25
	3	白色、出现麻点	97.67	99.87
	6	白色、出现麻点	97.54	99.69
2	0	白色、颜色均匀	98.61	99.45
	1	白色、颜色均匀	99.01	98.89
	3	白色、出现麻点	97.78	99.12
	6	白色、出现麻点	97.64	99.05
3	0	白色、颜色均匀	98.69	99.39
	1	白色、颜色均匀	99.45	98.74
	3	白色、颜色均匀	98.34	99.65
	6	白色、出现麻点	98.27	99.51

3 讨论

口服给药途径因其具有易用、无创和便利,受到患者青睐。然而,在结直肠癌治疗中口服 pH 敏感药物存在重大挑战。人体胃肠道对于有效给药存在生理障碍^[14]。胃肠道不同部位的 pH 不同,且消化酶的存在,会使这些药物的稳定性和吸收进一步复杂化^[15]。因此,结直肠定位的准确性对于结直肠癌的治疗非常关键。本研究中应用 OCDDS 相关原理,将蒿甲醚 pH 依赖型 SD 压制成片剂,采用分开制粒的方法湿法制粒压片,解决了其他辅料对 SD 分散状态的影响,保持并加强了 SD 的 pH 选择性,采用单因素试验进行处方优化,筛选了填充剂、粘合剂、润滑剂的种类及其用量,最终得出了蒿甲醚结直肠定位释放片的最佳处方:每片含 SD 100 mg(含蒿甲醚 50 mg),乳糖 112.5 mg,微晶纤维素 36.3 mg,羟丙甲纤维素 7.5 mg,硬脂酸镁 1.2 mg。

在片剂稳定性试验中,光照和高温条件下,片剂基本保持稳定,高湿试验中的蒿甲醚含量变化与前期 SD 研究结果相符,但累积释放度略有下降,且外观出现麻点,原因可能为高湿度环境下辅料吸潮,进一步造成固体分散体吸湿,水分降低了载体的玻璃化转变温度,体系的分子迁移率增加,体系发生相分离,因而药物重结晶的抑制力降低,造成 SD 老化^[16],使其对蒿甲醚的累积释放度下降。而加速试验中,片剂仅在放置到第3和第6个月时外观出现麻点,但蒿甲醚的含量和累积释放度无明显变化,结合定性试验结果,说明在常规高湿度环境下,不会影响 SD 对蒿甲醚的释放度,故在生产和贮存过程中,注意保持干燥,以保障药物的正常释放。

本研究中研制的蒿甲醚结直肠释放片制备工艺简单,筛选出的处方物料流动性好、产品释放度符合要求,工艺稳定可控,为青蒿素类药物及其衍生物实现结直肠定位释放奠定了基础。通过选择合适的制备方法和辅料,进一步优化了蒿甲醚 pH 依赖型 SD 的释放特性,制备出的片剂已显示出基于沿人体胃肠道 pH 变化的 pH 受控释放而将靶向结肠的口服药物递送的潜力。该制备工艺打破了一般结直肠定位释放的实现常用的包衣的方法,适应于更多剂型的开发,步骤简单,方法有效,对投入实际生产有很大的潜力。稳定性试验也证实了 SD 的稳定性是影响其应用的关键因素^[17],但由于时间和试验条件的限制,仅进行了稳定性考察,在下一步的研究过程中尚需进一步完善体内药物代谢动力学数据。

参考文献

- [1] 李琛琛,尹 昆,闫 歌. 抗疟药青蒿素及其衍生物相关药理学作用研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2016,11(2): 185-188.
- [2] 汪 溪,李建业,夏春成,等. 双氢青蒿素抗人结肠癌 HCT116 细胞作用的研究[J]. 实用医学杂志,2011,27(4): 574-576.
- [3] 吴永贵,伍治平,高诚伟,等. 口服蒿甲醚片剂抑制小鼠结直肠癌生长的实验研究[J]. 中医药通报,2007,6(6):57-58.
- [4] 王思毓. 蒿甲醚逆转结直肠癌化疗抗性的作用及机制研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2021.
- [5] GENG Y, LI W, WONG NK, et al. Discovery of Artemisinins as Microsomal Prostaglandins Synthase - 2 Inhibitors for the Treatment of Colorectal Cancer via Chemoproteomics[J]. J Med Chem, 2024, 67(3): 2083-2094.
- [6] 张亚红,王丽娟,甘淋玲,等. 蒿甲醚及其制剂的临床应用研究进展[J]. 重庆医学,2014,43(29):3967-3970.
- [7] PINTO JF. Site - specific drug delivery systems within the gastro - intestinal tract: From the mouth to the colon[J]. Int J Pharm, 2010, 395(1-2): 44-52.
- [8] 詹璐璐,尹东东,王杏林,等. 结肠靶向给药制备技术的研