

· 论著 ·

乙醇和丙二醇单用与联用对曲安奈德喷雾溶液透皮性能的影响

马巧艳¹, 李 荣², 李凤娇², 孙 茹², 戴小华¹, 吉利伟² (1. 新疆农业大学动物医学学院, 新疆 乌鲁木齐 830052; 2. 山东鲁抗舍里乐药业有限公司, 山东 济宁 272000)

【摘要】 目的 对曲安奈德喷雾溶液进行体外透皮试验, 考察乙醇和丙二醇单用与联用时对曲安奈德喷雾溶液体外透皮功能的影响。**方法** 选取新西兰白兔腹部皮肤, 用 Franz 扩散池法对曲安奈德喷雾溶液进行体外透皮试验, 用高效液相色谱法(HPLC)测定曲安奈德含量, 用单因素方差分析法对各组间的透皮吸收速率进行对比分析。**结果** 乙醇和丙二醇联用时的透皮吸收速率均显著高于单用时的透皮吸收速率($P<0.05$), 且乙醇和丙二醇联用时对曲安奈德喷雾溶液的促透作用顺序为 10% 乙醇+25% 丙二醇>10% 乙醇+20% 丙二醇>15% 乙醇+25% 丙二醇>15% 乙醇+20% 丙二醇。**结论** 10% 乙醇和 25% 丙二醇联用时可使曲安奈德喷雾溶液的透皮功能达到最佳化。

【关键词】 曲安奈德喷雾溶液; 体外透皮试验; Franz 扩散池; 高效液相色谱法

【文章编号】 2097-2024(2023)12-0733-04

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202208022

Effects of ethanol and propylene glycol alone or in combination on the transdermal properties of triamcinolone acetonide spray solution

MA Qiaoyan¹, LI Rong², LI Fengjiao², SUN Ru², DAI Xiaohua¹, JI Liwei² (1. College of Veterinary Medicine, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China; 2. Shandong Lukangshelile Pharmaceutical Co., Ltd, Jining 272000, China)

【Abstract】 Objective To conduct *in vitro* transdermal test on triamcinolone acetonide spray solution, and investigate the effects of ethanol and propylene glycol alone or in combination on the *in vitro* transdermal function of triamcinolone acetonide spray solution. **Methods** Rabbit abdominal skin was selected, and the *in vitro* penetration test of triamcinolone acetonide spray solution was carried out by Franz diffusion cell method, and the content of triamcinolone acetonide was determined by HPLC. The rate of transdermal absorption was compared. **Results** The transdermal absorption rate of the combined use of ethanol and propylene glycol was significantly higher than that of the single use ($P<0.05$), and the order of promoting the penetration of triamcinolone acetonide spray solution when ethanol and propylene glycol were combined by 10% ethanol + 25% propylene glycol > 10% ethanol + 20% propylene glycol > 15% ethanol + 25% propylene glycol > 15% ethanol + 20% propylene glycol. **Conclusion** The combination of 10% ethanol and 25% propylene glycol could optimize the transdermal function of triamcinolone acetonide spray solution.

【Key words】 triamcinolone acetonide spray; *in vitro* transdermal test; franz diffusion cell; HPLC

曲安奈德属于肾上腺糖皮质激素类药物, 具有抗炎、抗毒素、抗休克等作用^[1]。目前临床上主要有注射液和乳膏两种剂型, 其中曲安奈德注射液用于治疗关节及结缔组织方面的炎症, 曲安奈德乳膏用于治疗皮肤炎症, 二者效果均显著, 但副作用大, 不可长期和大面积使用^[2]。曲安奈德喷雾溶液作为一种新剂型, 由于其活性成分浓度低, 副作用小, 如果再具有适度的透皮性能, 则可进一步降低其在治疗皮肤病时的副作用, 实现可长期和大面积使用的

优势。因此, 改善曲安奈德喷雾溶液的透皮功能对该药物的临床广泛应用具有重要价值。目前, 药物中添加氮酮类化合物、多元醇类、表面活性剂等渗透促进剂是改善药物透皮功能的主要方法^[3]。试验选取对皮肤温和的多元醇类中的乙醇和丙二醇两个渗透促进剂, 考察单用与联用时对曲安奈德喷雾溶液透皮性能的影响, 为曲安奈德喷雾溶液的透皮研究提供有用信息。

1 材料

1.1 仪器

1260 Infinity II 型高效液相色谱仪(安捷伦); 智能透皮扩散仪(上海黄海药检仪器有限公司, 规格: 供给池容积 4.8 ml、接收池容积 8 ml、内径 1.7 cm, 外径 2.7 cm); KQ-250DE 型数控超声波清洗器(昆

【基金项目】 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2022E02014)

【作者简介】 马巧艳, 硕士, 研究方向: 药物制剂, Email: 1439970857@qq.com

【通信作者】 戴小华, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 天然产物功能性研究, Email: 254799258@qq.com; 吉利伟, 博士, 研究方向: 兽药新产品研发, Email: jlw1745105@163.com

山市超声仪器有限公司); PB303-M 型梅特勒-托利多电子天平。

1.2 试药与动物

曲安奈德 0.015% 喷雾溶液(自制); 曲安奈德对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100055-201804); 8% 硫化钠溶液; 纯化水(屈臣氏); 0.9% 氯化钠溶液; 色谱级甲醇; 色谱级乙腈。雄性健康新西兰白兔[体质量 2.0~2.5 kg, 动物生产许可证号: SCXK(鲁)2020004, 购自于济南西岭角养殖繁育中心]。

2 方法和结果

2.1 曲安奈德喷雾溶液的制备

称取不同量的乙醇溶解曲安奈德, 添加不同含量的丙二醇, 以水定容, 即得曲安奈德喷雾溶液。

2.2 兔腹部皮肤的制备及处理

将健康的体质量为 2 kg 雄性新西兰白兔处死后立即取腹部皮肤, 用配制好的 8% 硫化钠溶液进行浸泡, 至兔毛透明时立即用棉签褪去兔毛, 用配制好的 0.9% 氯化钠溶液清洗褪毛后的兔皮, 待硫化钠气味消失后开始剥离兔皮的皮下黏膜组织和脂肪, 随后用蒸馏水反复冲洗, 待无白色浑浊时用 0.9% 氯化钠溶液再次清洗, 最后将清洗好的兔皮浸泡至 0.9% 氯化钠溶液中, 放置 4℃ 冰箱冷藏保存, 并在 1 周内使用。

2.3 体外透皮试验

采用的透皮试验条件分别为有效渗透面积: 2.27 cm²; 温度: (32±1)℃; 供给液体积: 4.6 ml; 接收液体积: 8 ml。体外透皮试验方法为将处理好的

兔皮固定于 Franz 透皮扩散池的两池之间, 角质层朝上, 注入超声排尽气泡后的曲安奈德喷雾溶液, 用封口膜将供给池顶部密封, 分别于 2、6、10、16、18、20、22 和 24 h 时吸取接收液 2 ml, 每次取样后在接收池中补加相同温度和相同体积的含 10% 乙醇的生理盐水。在接收池中所取 2 ml 样品, 用 0.45 μm 的聚醚砜微孔滤膜进行过滤, 取续滤液即为供试品溶液。

2.4 曲安奈德对照品溶液的制备

精密称取曲安奈德对照品 15.00 mg, 置于 100 ml 的量瓶内, 先用 60 ml 的甲醇将曲安奈德对照品溶解, 再用纯化水定容至刻度线, 得曲安奈德对照品储备液。精密量取 2 ml 曲安奈德对照品储备液, 置于 10 ml 量瓶内, 加 60% 甲醇至刻度线进行稀释, 即得曲安奈德对照品溶液(30 μg/ml)。

2.5 曲安奈德含量测定

2.5.1 色谱条件

色谱柱 Zorbax SB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水(60:40); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 240 nm; 进样量: 20 μl。

2.5.2 专属性试验

分别精密吸取 20 μl 空白接收液、曲安奈德对照品溶液和供试品溶液, 注入液相色谱仪进行检测, 所得的色谱图如图 1 所示, 由图 1 可知曲安奈德供试品溶液主峰与对照品溶液的出峰时间相同, 且空白接收液无干扰, 说明所用的方法专属性良好。

2.5.3 精密度试验

精密量取 45 μg/ml 的曲安奈德对照品溶液适量, 按照“2.5.1”项下方法连续检测 6 次, 所得曲安

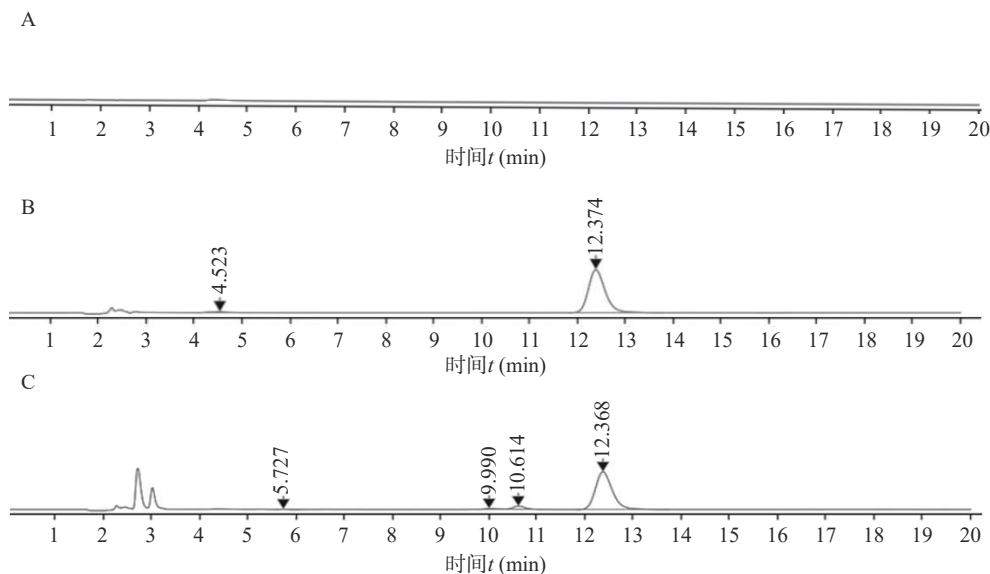


图 1 空白接收液、曲安奈德对照品溶液和供试品溶液的 HPLC 图

A. 空白接收液; B. 对照品溶液; C. 供试品溶液

奈德峰面积的 RSD 为 0.9%, 说明所用液相色谱仪的精密密度良好, 适用于曲安奈德的含量检测。

2.5.4 线性和范围

将曲安奈德对照品储备液用含 10% 乙醇的生理盐水逐级稀释, 配制成 45、35、18、9、6、0.9 和 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 系列浓度的线性溶液, 摇匀后经 0.45 μm 滤膜过滤, 精密吸取 20 μl 续滤液, 注入液相色谱仪进行检测, 以上系列浓度溶液分别进行 2 次检测, 检测结果以主峰浓度 (C) 为横坐标, 以主峰峰面积 (A) 为纵坐标进行线性回归, 结果显示在 0.06 ~ 45 $\mu\text{g/ml}$ 的范围内线性关系良好, 所得回归方程为 $A=44.003C+0.1663$ ($r=1.0000$)。

2.5.5 重复性试验

按照“2.3”项方法分别制备同一浓度的供试液 6 份, 按照“2.5.1”项下方法进行检测, 所得曲安奈德含量的 RSD 为 1.80%, 说明所用含量测定方法的重复性良好。

2.5.6 回收率试验

在含 10% 乙醇的生理盐水中添加适量曲安奈德对照品储备液, 配制成高、中、低浓度即 18、9、0.9 $\mu\text{g/ml}$ 的曲安奈德供试品溶液, 各浓度平行制备 3 份并进行测定, 所得的平均回收率为 102.02%, RSD 为 3.07%, 说明该方法的准确度良好。

2.5.7 稳定性试验

精密量取曲安奈德喷雾溶液剂自制样品适量, 用含 10% 乙醇的生理盐水分别配制成高、中、低

(18 $\mu\text{g/ml}$ 、9 $\mu\text{g/ml}$ 和 0.9 $\mu\text{g/ml}$) 浓度的供试品溶液, 摇匀, 在室温下放置, 于 0、3、6、9、12、15、18、21 和 24 h 时精密量取 20 μl , 注入液相色谱仪进行检测, 所得放置 24 h 后的高中低浓度供试品溶液的峰面积 RSD 分别为 0.61%、0.61% 和 0.29%, 符合规定 ($\text{RSD} \leq 2\%$), 说明高中低浓度的供试品溶液常温放置 24 h 后, 样品稳定。

2.6 透皮吸收促进剂考察试验

各时间点所取的接收液按照“2.3”项下方法制备供试品溶液, 供试品溶液按照“2.5.1”项下方法进行检测, 并计算单位面积累计透皮吸收量 (Q)。

$$Q = m_n / S = v C_n^i / S = (V C_n + V \sum C_{n-1}) / S$$

式中 m_n 为接收池中曲安奈德的质量, S 为扩散池的有效渗透面积, C_n^i 为第 n 次样品的校正质量浓度, v 为接收池中接收液的体积, C_n 为第 n 次样品的实测质量浓度, V 为各时间点的取样量。

以时间为横坐标, 以累计透皮吸收量为纵坐标, 进行线性回归, 线性回归方程的斜率即为透皮吸收速率 (J_s)。

2.6.1 乙醇用量对透皮吸收的影响

为改善曲安奈德喷雾溶液的透皮性能, 又不会对皮肤造成刺激性, 选取乙醇用量 5%、10% 和 15% 进行体外透皮吸收试验, 计算透皮吸收速率 (J_s), 结果见表 1, 表明当乙醇用量超过 10% 时, J_s 增加不显著, 故当乙醇和丙二醇合用时, 乙醇用量选择 10% 和 15%。

表 1 乙醇、丙二醇单用和联用时对曲安奈德喷雾溶液体外透皮性能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

渗透促进剂	质量分数(%)	回归方程	r	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)
乙醇	5	$Y=1.7509 X-6.5211$	0.9990	1.7509
	10	$Y=3.0109 X-8.5210$	0.9993	3.0109
	15	$Y=3.0213 X-7.5620$	0.9991	3.0213
丙二醇	15	$Y=3.8389 X-3.4150$	0.9992	1.8389
	20	$Y=3.7539 X-5.4120$	0.9996	3.7539
	25	$Y=3.7511 X-6.2323$	0.9992	3.7511
乙醇+丙二醇	10+20	$Y=5.7090 X-7.4240$	0.9990	5.7090*
	10+25	$Y=5.8864 X-9.9481$	0.9974	5.8864*
	15+20	$Y=5.6520 X-11.6100$	0.9970	5.6520*
	15+25	$Y=5.6891 X-6.1902$	0.9992	5.6991*

* $P < 0.05$, 乙醇和丙二醇联用时与单用时比较

2.6.2 丙二醇用量对透皮吸收的影响

基于丙二醇需要添加超过 10% 的浓度才能发挥促透作用的理论基础, 同时结合曲安奈德喷雾溶液的特点, 即需要保证药物渗透至皮肤但不过多的进入体循环, 分别配制含丙二醇 15%、20% 和 25% 的曲安奈德喷雾溶液进行体外透皮试验, 结果见

表 1, 表明当丙二醇用量超过 20% 时, J_s 增加不显著, 故当乙醇和丙二醇合用时, 丙二醇用量选择 20% 和 25%。

2.6.3 乙醇和丙二醇联用对透皮吸收的影响

分别配制含乙醇 10% 和 15% 联合 20% 和 25% 丙二醇的曲安奈德喷雾溶液, 进行体外透皮吸收试

验,结果见表1。用SPSS 21中的单因素方差分析法对各组间的透皮吸收速率进行对比分析,结果显示,乙醇和丙二醇联用时的透皮吸收速率显著高于单用时的透皮吸收速率($P<0.05$)。

3 讨论

体外透皮试验是经皮给药制剂处方筛选的重要手段,而接受介质的选择是体外透皮试验条件中的重点,其不仅需要结合药物的理化性质和处方因素,还需要在满足漏槽条件的同时不改变皮肤性质^[4]。对于水溶性药物而言,生理盐水和磷酸盐缓冲液是常用的接受介质,而对于水溶性不好或脂溶性药物而言,生理盐水和磷酸盐缓冲液不能满足药物的漏槽条件,需要在其中加入乙醇、非离子表面活性剂等^[5-6]。试验中曲安奈德极微溶于水,试验前期发现生理盐水作为接受介质无法满足漏槽条件,而在生理盐水中添加10%乙醇作为接收介质,既满足漏槽条件,同时不影响皮肤渗透功能,故选择含10%乙醇的生理盐水作为曲安奈德喷雾溶液体外透皮试验的接收介质。

曲安奈德喷雾溶液属于经皮给药制剂,可避免发生药物的肝肠首过效应及全身毒副作用,但由于皮肤角质层对经皮给药制剂渗透进入皮肤造成一定的阻碍,影响药物发挥治疗效果,因此,需要在经皮给药制剂中添加合适的渗透促进剂^[7]。经皮给药制剂中常用的渗透促进剂种类多样,例如氮酮、萜烯类物质及多元醇,其中乙醇主要通过促进药物溶解和改变皮肤性能发挥促渗作用,丙二醇通过增加皮肤角质层中药物的溶解度发挥促渗作用^[8-10]。Kiramati等^[11]发现丙二醇可显著改善口腔速溶膜剂的透皮功能。以上研究表明,药物制剂中加入乙醇或丙二醇,可增加药物的透皮功能。但众多研究发现,单用透皮吸收促进剂时的效果不如联用时,联用会产生促渗协同效果,使得药物的透皮功能达到最佳化^[12-13]。基于此,本实验选择多元醇类中的乙醇和丙二醇作为渗透促进剂,并考察了乙醇和丙二醇单用和联用时对曲安奈德喷雾溶液透皮功能的影响,以获得乙醇和丙二醇单用或联用时的最佳配比,使得药物的透皮功能达到最佳化。结果显示,乙醇和丙二醇联用时的透皮吸收速率显著高于单用时的透皮吸收速率($P<0.05$),且乙醇和丙二醇联用时对曲安奈德喷雾溶液的促透作用顺序为10%乙醇+25%丙二醇>10%乙醇+20%丙二醇>15%乙醇+25%丙二醇>15%乙醇+20%丙二醇,该

结果可能是因为丙二醇使得乙醇更易进入皮肤发挥作用,二者产生了协同促渗作用^[14]。本研究为如何增加曲安奈德喷雾溶液及该类药物制剂的透皮功能提供了重要信息,后续还需要在此基础上继续深入研究其透皮效果和透皮机制。

【参考文献】

- [1] NOOR F, WASEEM A, TARAR S A, et al. Frequency of destructive hip disease post intra-articular corticosteroid hip injection [J]. *Pakistan J Med Health Sci*, 2022, 16 (3): 344-344.
- [2] THOMAS ODK, CURRY ODJ. Longstanding crystalline retinopathy secondary to intravitreal triamcinolone injection [J]. *Optometr Clin Pract*, 2022, 4 (1): 5.
- [3] JHA H, SAHU A, ARORA R. Anti-neoplastic transdermal patches: a novel approach for targeted drug delivery using nano-carriers in cancer therapy [J]. *J Adv Res*, 2022, 13(5): 1-16.
- [4] 邵鹏, 郑金琪, 潘芳芳, 等. 外用半固体制剂的体外释放试验和等效性评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(20): 2481-2487.
- [5] TIFFNER K I, KANFER I, AUGUSTIN T, et al. A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an *in vitro* release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5% [J]. *Int J Pharm*, 2018, 535 (1/2): 217-227.
- [6] 李璐, 周建明, 杨一帆, 等. 复方南星止痛膏活性成分在不同接收介质中的透皮扩散行为比较 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (3): 1-7.
- [7] 董王明, 江昌照, 叶金翠, 等. 经皮给药制剂促透方法研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (18): 2089-2097.
- [8] KOVACIK A, KOPECNA M, VAVROVA K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17 (2): 145-155.
- [9] HAQUE T, TALUKDER M M U. Chemical enhancer: a simplistic way to modulate barrier function of the stratum corneum [J]. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8 (2): 169-179.
- [10] LUO Z, LIU C, QUAN P, et al. Effect of chemical penetration enhancer-adhesive interaction on drug release from transdermal patch: mechanism study based on FT-IR spectroscopy, ¹³C NMR spectroscopy, and molecular simulation [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22 (5): 198.
- [11] Kiramat Ali Shah, 高彬彬, 李洁琼, 等. 丙二醇对利扎曲普坦普鲁兰多糖/麦芽糖糊精口腔速溶膜剂制剂学性质的影响 [J]. *当代化工*, 2020, 49 (11): 2379-2382.
- [12] LI Z H, LI Y Y, HOU M, et al. Topically applied hypericin exhibits skin penetrability on nude mice [J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33 (6): 1279-1286.
- [13] CHEN H L, CAI C C, MA J Y, et al. Effect of the dispersion states of azone in hydroalcoholic gels on its transdermal permeation enhancement efficacy [J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107 (7): 1879-1885.
- [14] 贺梦媛, 丛竹凤, 张兵, 等. 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52 (11): 1409-1417.

【收稿日期】 2022-08-04 【修回日期】 2023-02-27

【本文编辑】 李春德