

曲安奈德在聚丙烯酸酯压敏胶中稳定性研究

丁雪¹, 孙玉明², 孙盟¹, 石彦瑾¹, 蒲婷婷¹, 陈亚楠¹, 汪晴^{*1,3}

(1. 大连理工大学 制药科学与技术学院, 辽宁 大连 116024;

2. 大连理工大学 化学分析测试中心, 辽宁 大连 116024;

3. 大连理工大学 精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116024)

摘要: 曲安奈德是一种用于治疗皮肤炎症的中长效糖皮质激素. 采用高效液相色谱-二极管阵列检测器(HPLC-DAD), 考察了曲安奈德在强酸、强碱、强氧化剂强制降解条件下的稳定性, 以及与几种常用聚丙烯酸酯压敏胶的相容性. 结果发现, 曲安奈德在酸性和氧化性条件下, 实验后测定含量分别为 100.02% 和 92.47%, 而在碱性条件下完全降解. 曲安奈德与压敏胶 DURO-TAK[®] 87-2510、87-4098、87-2051 配伍时稳定, 而与 DURO-TAK[®] 87-2677、87-2852 或 87-2516 配伍时含量显著降低(分别为 70.96%、80.38% 和 6.53%), 但各检测波长下未见有关物质生成. 参照各国药典, 进一步使用液相色谱-高分辨质谱联用(LC-HRMS)技术分析样品中的有关物质, 未见已收录的各有关物质. 比较实验中所用各种聚丙烯酸酯压敏胶的特性, 推测这种现象可能与 DURO-TAK[®] 87-2677、87-2852 和 87-2516 中存在的交联剂有关.

关键词: 曲安奈德; 聚丙烯酸酯压敏胶; 交联剂; 稳定性

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

doi: 10.7511/dllgxb201705001

0 引言

曲安奈德(triamcinolone acetonide)是一种中长效糖皮质激素, 临床多以注射剂的形式治疗关节炎类疾病, 局部外用制剂则用于治疗各类皮肤炎症^[1]. 目前, 市售的曲安奈德的局部制剂为乳膏、凝胶等半固体制剂^[2-4], 虽然涂抹方便, 但治疗效率较低^[5], 且易被擦落.

贴剂是一种负载治疗药物应用于皮肤表面的制剂, 其中, 将药物与压敏胶直接混合的胶药混合型(drug-in-adhesive)贴剂, 具有制备工艺简单, 成品轻便柔软的优点^[6]. 具有良好透气透水性的聚丙烯酸酯压敏胶是其广泛使用的基质. 通常, 这类合成药用高分子材料被认为是较为惰性的, 与药物具有良好的相容性^[7-9].

因此考虑采用聚丙烯酸酯压敏胶研制一种含曲安奈德的复方皮肤局部贴剂, 以方便治疗使用, 提高治疗效率. 本文通过曲安奈德的原料药破坏性实验及其与基质的配伍稳定性实验, 使用

HPLC-DAD 和 LC-HRMS 分析检测其中的有关物质生成情况, 并通过比较各压敏胶的特性, 讨论可能的药物降解机理.

1 实验材料与方法

1.1 实验仪器和材料

实验仪器包括 LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司), 配有自动进样器、PDA 检测器、数据分析软件 LabSolution; LTQ Orbitrap XL 型液相色谱质谱联用仪(美国 ThermoFisher 公司), 配有电喷雾离子化源、Accela 液相色谱系统(包括自动进样器、四元梯度泵、PDA 检测器)和数据分析软件 Xcalibur 2.0; Ultimate[®] XB-C18 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱(中国月旭科技公司). 分析中所用试剂为色谱级: 甲醇(MREDA 公司)、乙腈(MREDA 公司)、纯水(自制). 实验材料包括 DURO-TAK[®] 系列聚丙烯酸酯压敏胶(德国汉高公司); 曲安奈德原料药(天津天药药业股份有限公司, 批号: NET101101); 其他药用辅料

来自河南羚锐制药股份有限公司;曲安奈德对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100333-201102)。

1.2 强制降解实验

精密称取 9.7 mg 曲安奈德于 25 mL 棕色容量瓶中,以甲醇溶解并定容,得到 388 $\mu\text{g/mL}$ 曲安奈德溶液。分别取 1 mL 该溶液于不同的 10 mL 棕色容量瓶中,分别加入 1 mL 纯水、浓度为 1 mol/L 的盐酸溶液、浓度为 1 mol/L 的氢氧化钠溶液或 30% 的过氧化氢溶液,于 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 3 h,进行强酸、强碱及强氧化剂条件下的强制降解实验。酸、碱条件下的反应溶液经中和后冷却至室温,以乙醇定容,待分析。

1.3 与压敏胶配伍的稳定性

将曲安奈德溶解于适量甲醇中,而后将药物溶液与压敏胶混合,于室温下搅拌 1 h 至均匀,制备药物含量为 0.1% (压敏胶以固形物含量计) 的胶液。室温下静置 30 min 除去气泡。以 0.4 mm 厚度涂布于 Scotchpak[®] 9748 型离型膜(美国 3M 公司)上。80 $^{\circ}\text{C}$ 烘干 20 min,冷却至室温后压覆 Cotran[®] 9733 型背衬(美国 3M 公司)。制得的贴剂于铝箔袋中避光保存。将进行稳定性考察的贴剂样品置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 下,20 d 后取样进行分析。

1.4 样品处理

取 10 cm^2 贴片样品,揭去离型膜并称重,剪碎置于 10 mL 棕色容量瓶中,加入 2 mL 乙醚超声使胶层溶胀,再加入 5 mL 乙醇,25 $^{\circ}\text{C}$ 下超声 30 min 至胶层充分分散,再以乙醇定容。取 0.3 mL 该溶液,与 0.6 mL 纯水涡旋混合,得相当于曲安奈德终浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$ 的供试品溶液,经 0.45 μm 滤膜过滤后,进行 HPLC-DAD 分析。或将 2 mL 滤液经固相萃取净化处理后,在氮气流中吹干,以 0.4 mL 乙腈复溶,进行 LC-HRMS 分析。

1.5 与交联剂的作用

精密称取 25.2 mg 曲安奈德和 255 mg 交联剂于 25 mL 容量瓶中,以乙酸乙酯溶解并定容,作为实验组;精密称取 25.0 mg 曲安奈德于 25 mL 容量瓶中,以乙酸乙酯溶解并定容,作为对照组。量取 1 mL 上述实验组或对照组溶液于各 10 mL 容量瓶中,密封后置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 下。分别于 0、9、24 和 48 h 时取出一组容量瓶,每组包含 3 个实验组样品和 3 个对照组样品,自然冷却至室温后,以乙醇定容。以 0.22 μm 滤膜过滤溶液,取续滤液以水稀释 10 倍,进行 HPLC-DAD 分析。

1.6 分析方法

HPLC-DAD 分析方法:采用梯度洗脱条件,A 相为甲醇/乙腈溶液(1:1,体积比),B 相为纯水。梯度洗脱程序:0~15 min,B 相由 70% 降为 15%,并维持该比例至 30 min;30~35 min,B 相由 15% 升至 70%,并维持该比例至 45 min 停止。流动相经 0.45 μm 滤膜过滤,超声脱气。柱温 35 $^{\circ}\text{C}$,检测波长 240 nm,流速 1.0 mL/min,进样体积 90 μL 。

LC-HRMS 分析方法:采用梯度洗脱条件,A 相为甲醇,B 相为纯水,C 相为乙腈。梯度洗脱程序:A 相全程 5%;0~30 min,B 相由 70% 降为 15%,并维持该比例至 60 min;60~70 min,B 相由 15% 升至 70%。流动相经 0.45 μm 滤膜过滤,超声脱气。柱温 35 $^{\circ}\text{C}$,检测波长 240 nm,流速 0.5 mL/min,进样体积 5 μL 。采用 ESI 源,源喷射电压为 3.5 kV,鞘气流速为 15.0 L/min,辅助气流速为 5.0 L/min,加热毛细管温度为 350 $^{\circ}\text{C}$ 。正离子模式检测,扫描方式为一级全扫描,分辨率为 30 000。

2 实验结果及分析

2.1 强制降解实验结果

采用剧烈条件对药物进行强制降解,考察药物在酸、碱、氧化剂条件下的降解情况,是药物稳定性研究的常用方法,通常对于药物制剂的开发具有指导意义。本文考察了曲安奈德(结构式如图 1 所示)原料药在强酸、强碱及强氧化剂存在时的稳定性。图 2 结果显示,即使在“加热”这样剧烈实验条件下,曲安奈德在酸性下仍然稳定,含量未发生明显变化;在氧化强制降解后发生少量降解,含量测定结果为 92.47%;碱性条件下则完全降解。综上,曲安奈德的稳定性受 pH 影响较大,在酸性条件下稳定性良好,但碱性条件下易降解,这与文献报道相一致^[10]。以上结果显示,在进行曲安奈德贴剂的处方设计时,应使用中性和酸性的基质材料和辅料,尽量避免使用可以构成碱性微环境的辅料。

2.2 聚丙烯酸酯压敏胶的配伍稳定性

药物的稳定性实验需要在不同的温度条件下进行,当使用较高温度的实验条件时,通常可以在比较短的实验时间内获得具有指导意义的实验结果。本研究考察了曲安奈德与不同型号聚丙烯酸酯压敏胶配伍的稳定性,在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下储存 20 d 后相应的含量测定结果如表 1 所示。

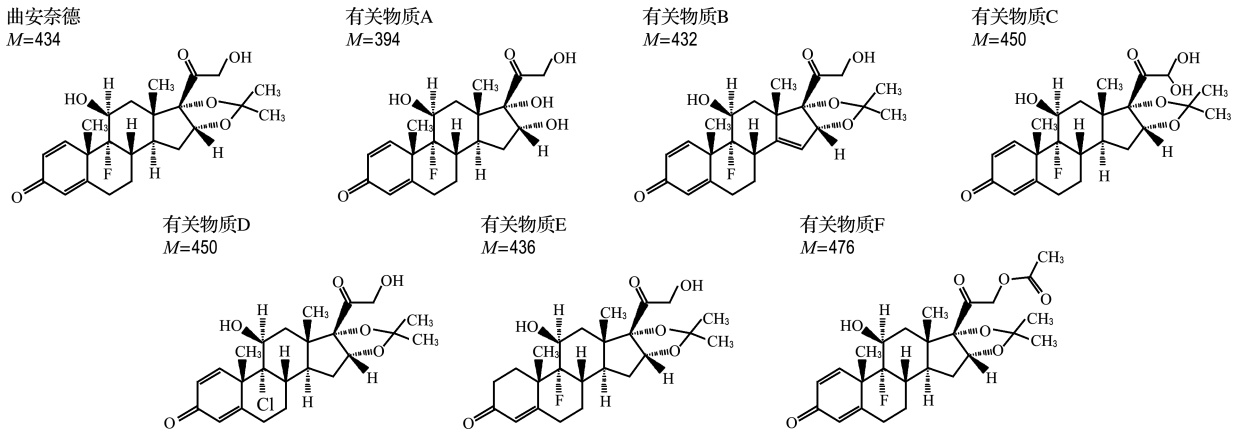


图 1 曲安奈德及其有关物质的化学结构式和相对分子质量

Fig. 1 Chemical structural formula and relative molecular mass of triamcinolone acetonide and its related substances

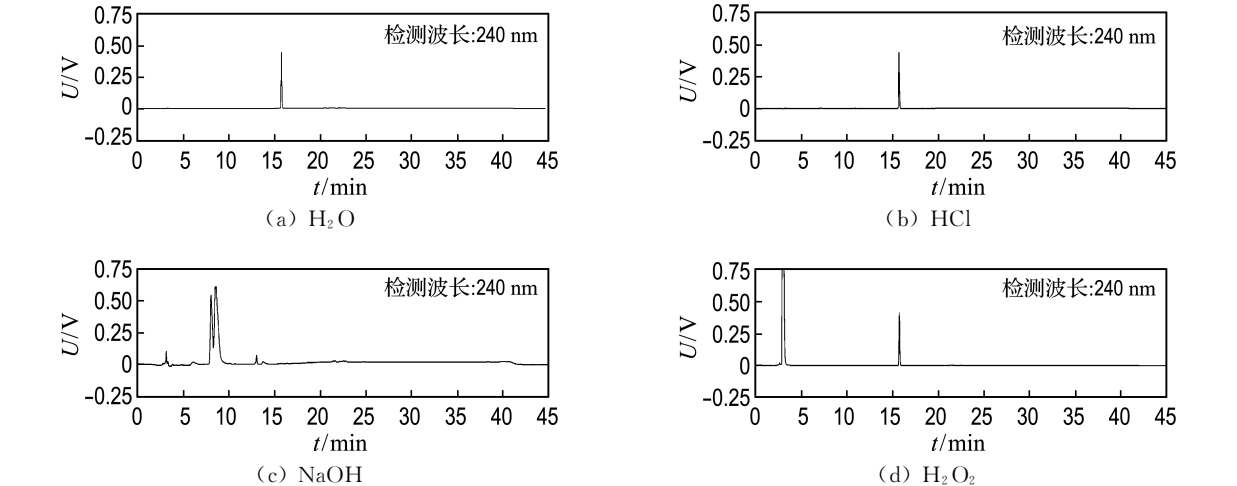


图 2 曲安奈德原料药强制降解实验后典型 HPLC-DAD 谱图

Fig. 2 HPLC-DAD chromatograms of triamcinolone acetonide substance after forced degradation test

表 1 曲安奈德与聚丙烯酸酯压敏胶配伍后
样品经高温影响因素实验后的含量

Tab.1 The content of triamcinolone acetonide in
polyacrylates press sensitive adhesives after
high temperature stressed test

压敏胶种类	曲安奈德含量/%
87-2510	98.39±5.29
87-2051	97.70±2.49
87-4098	95.00±2.97
87-2852	80.38±1.44
87-2677	70.96±2.71
87-2516	6.53±1.21

结果显示,与不同压敏胶配伍时,曲安奈德的稳定性差异较大.以 87-4098、87-2510 和 87-2051 作为基质时,实验条件下曲安奈德的测定含量为 95.00%~98.39%,稳定性良好;而以 87-2677、

87-2852 和 87-2516 作为贴剂的基质时,实验后曲安奈德的含量仅为 70.96%、80.38%和 6.53%.表明曲安奈德与上述 3 种压敏胶的相容性较差,含量显著降低,但采用 HPLC-DAD 分析其提取样品时,均未见新生成有关物质的色谱峰(图 3).考虑可能是由于基质的组成复杂,生成的有关物质浓度比较低,及所使用方法的选择性和灵敏性不足等多种因素造成的.

2.3 LC-HRMS 分析有关物质

选择曲安奈德与 87-2677 压敏胶配伍后的实验样品,采用 LC-HRMS 分析其中可能存在的曲安奈德降解产物.图 1 中为目前《中国药典》(2015 版)和《欧洲药典》(8.0)中收录的所有曲安奈德有关物质结构式.在 LC-HRMS 分析中按照各化合物精确相对分子质量进行选择离子监测,该方法具有良好的选择性和灵敏度,但本研究的实验样

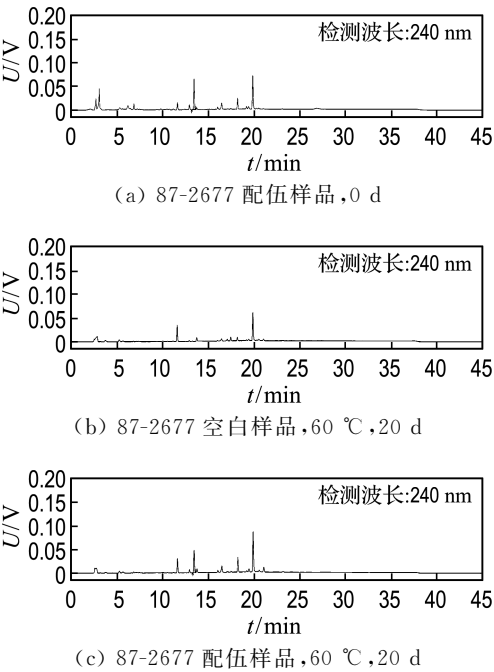


图 3 曲安奈德与 87-2677 压敏胶配伍样品经高温影响因素实验后典型 HPLC-DAD 谱图

Fig. 3 HPLC-DAD chromatograms of triamcinolone acetone in 87-2677 press sensitive adhesive after high temperature stressed test

品中未检出药典中收录的各有关物质(图 4). 结果显示,曲安奈德与聚丙烯酸酯压敏胶配伍时虽然含量显著降低,但均未发现已知的降解途径发生,且未发现其他明显的降解产物,由此推测其含量降低可能是由于化合物与基质间发生了较强的吸附或结合使该化合物无法从基质中被提取出来,而不是由于自身化学结构变化造成的降解.

2.4 曲安奈德与聚丙烯酸酯压敏胶的相互作用

表 2 中显示了各压敏胶的特征,观察到发生曲安奈德含量降低现象的 87-2677、87-2852、87-2516 的共同特征为含交联剂.

药用压敏胶中使用交联剂,可以有效地提高压敏胶的承溶剂性,缓解促渗剂等组分对基质的破坏,改善贴剂的内聚力等黏附性能.但此类交联剂往往通过连接压敏胶高分子链段中的羟基、羧基等官能团发挥作用^[11],若药物分子中含有同类基团,可能会与压敏胶相应的官能团发生竞争性作用,从而被交联剂消耗.在本研究涉及的压敏胶中,一方面 87-2677 与 87-2852 所使用的交联剂为乙酰丙酮螯合盐^[12],其中的多价金属可以与羧基、羟基等极性基团反应,成为交联中心^[13-15],

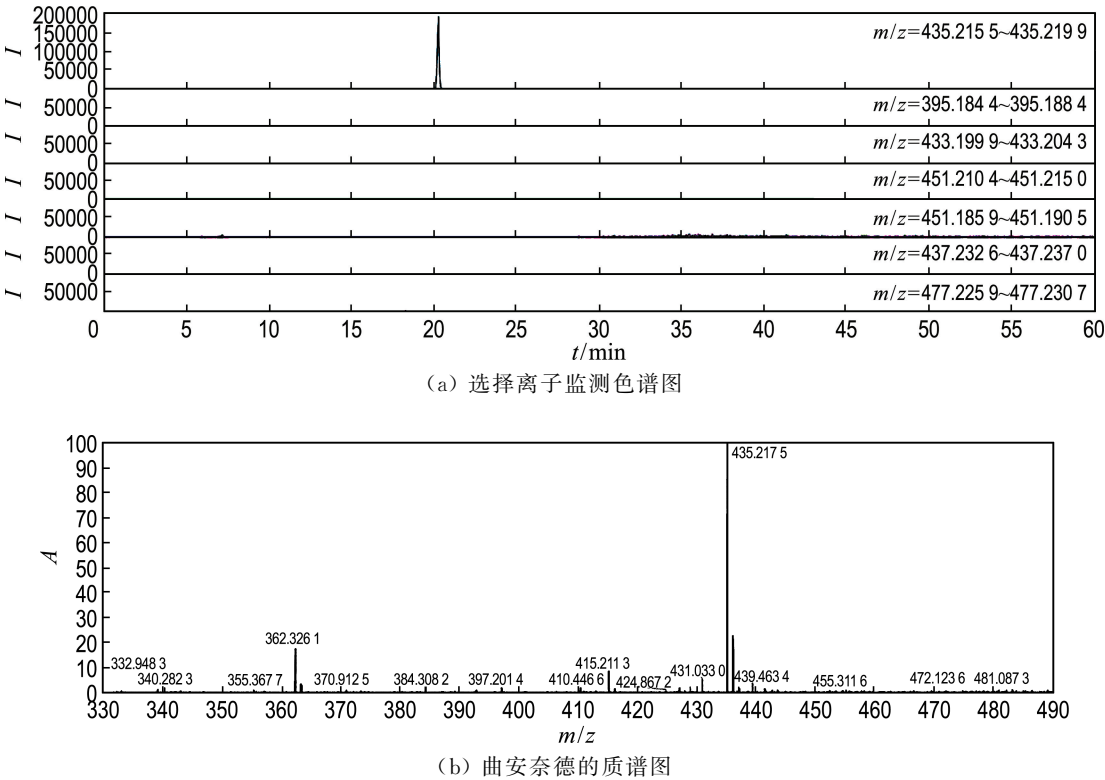


图 4 曲安奈德与 87-2677 压敏胶配伍样品经高温影响因素实验后的典型 LC-HRMS 谱图

Fig. 4 LC-HRMS chromatograms of triamcinolone acetone in 87-2677 press sensitive adhesive after high temperature stressed test

表2 几种聚丙烯酸酯压敏胶的主要特征

Tab.2 Characteristics of several polyacrylates press sensitive adhesives

型号	含有乙酸乙烯酯	官能团	交联剂	溶剂
87-4098	√	无	N/A	乙酸乙酯
87-2510	—	—OH	—	乙酸乙酯,正庚烷
87-2516	√	—OH	√	乙酸乙酯,正庚烷,甲醇,乙醇
87-2051	√	—COOH	—	乙酸乙酯,正己烷
87-2677	√	—COOH	√	乙酸乙酯,正己烷,异丙醇,甲苯,乙酰丙酮
87-2852	—	—COOH	√	乙酸乙酯,正庚烷,异丙醇,甲苯,乙酰丙酮

在商品化的聚丙烯酸酯压敏胶里,作为螯合物配体的乙酰丙酮存在于溶剂系统,使胶体在储存时不会发生交联;在贴剂制备工艺的烘干过程中,乙酰丙酮被除去,交联剂发挥作用,贴剂的黏附性得到改善,而曲安奈德结构中存在多个羟基(图1),符合乙酰丙酮螯合盐的作用机理.另一方面,相较于87-2677和87-2852,压敏胶87-2516中使用的交联剂种类未知,但其作用目标为链段中的羟基官能团,因此可能更容易与曲安奈德发生作用,而实验中曲安奈德与其配伍时含量降低的现象也更为明显.推测结构中含有羟基的药物分子在交联剂作用下,可能与压敏胶高分子链段发生了连接,可以解释实验中曲安奈德含量降低、但未检出有关物质生成的现象.因此取适量曲安奈德与87-2677中的交联剂混合后检查稳定性.随着实验的进行,样品中曲安奈德含量逐渐降低(图5),这一现象说明曲安奈德确实能够与交联剂发生作用.

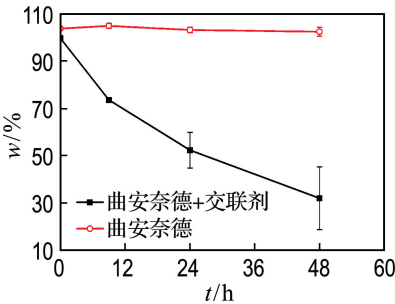


图5 曲安奈德与交联剂混合并置于60℃后的含量-时间曲线

Fig.5 The concentration-time curve of triamcinolone acetonide mixed with the crosslinker at 60 °C

3 结 语

本文考察了曲安奈德与聚丙烯酸酯压敏胶配伍时的稳定性,发现以DURO-TAK® 87-2677、87-2852或87-2516压敏胶作为基质时,在60℃储存20d后曲安奈德含量降低,而这种现象可能

与压敏胶中存在的交联剂有关.曲安奈德与压敏胶的这种作用,影响制剂中药物的稳定性.结果提示,在将含有羟基或羧基的药物制备为贴剂时,应注意考察聚丙烯酸酯压敏胶中交联剂的影响.

参考文献:

[1] INOUE Y, MAEDA R, FURUYA K, *et al.* Relationship between the usability and physicochemical properties of triamcinolone acetonide ointments [J]. **Results in Pharma Sciences**, 2013, **3**:15-19.

[2] BRUNNER P M, KHATTRI S, GARCET S, *et al.* A mild topical steroid leads to progressive anti-inflammatory effects in the skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2016, **138**(1): 169-178.

[3] CHOI S G, BAEK E J, DAVAA E, *et al.* Topical treatment of the buccal mucosa and wounded skin in rats with a triamcinolone acetonide-loaded hydrogel prepared using an electron beam [J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2013, **447**(1/2): 102-108.

[4] LIU Wei, HU Meiling, LIU Wenshuang, *et al.* Investigation of the carbopol gel of solid lipid nanoparticles for the transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetonide acetate [J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2008, **364**(1):135-141.

[5] 黄嗣航,劳贺存,陈露诗,等.派瑞松乳膏中3种药物透皮特性的研究[J].*中国药师*, 2012, **15**(6): 794-797.

HUANG Sihang, LAO Hecun, CHEN Lushi, *et al.* Percutaneous penetration of three active ingredients in Pevisone creams [J]. **China Pharmacist**, 2012, **15**(6):794-797. (in Chinese)

[6] PRAUSNITZ M R, MITRAGOTRI S, LANGER R. Current status and future potential of

- transdermal drug delivery [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, **3**(2):115-124.
- [7] BANERJEE S, CHATTOPADHYAY P, GHOSH A, *et al.* Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems [J]. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2014, **50**:70-84.
- [8] LIU Chao, HUI Mei, QUAN Peng, *et al.* Drug in adhesive patch of palonosetron: Effect of pressure sensitive adhesive on drug skin permeation and *in vitro-in vivo* correlation [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, **511**(2):1088-1097.
- [9] SUN Shaomin, LI Mengling, LIU A. A review on mechanical properties of pressure sensitive adhesives [J]. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2013, **41**:98-106.
- [10] DAS GUPTA V. Stability of triamcinolone acetone solutions as determined by high-performance liquid-chromatography [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, **72**(12):1453-1456.
- [11] 方 亮. 药用高分子材料学[M]. 4 版. 北京:中国医药科技出版社, 2015.
- FANG Liang. *Polymers in Pharmaceuticals* [M]. 4th ed. Beijing: China Medical Science Press, 2015. (in Chinese)
- [12] TAN H S, ZHANG I, LYDZINSKI S, *et al.* Enhancer tolerant pressure sensitive adhesives for transdermal drug delivery: EP0913445A1 [P]. 1999-05-06.
- [13] CZECH Z, WOJCIECHOWICZ M. The crosslinking reaction of acrylic PSA using chelate metal acetylacetonates [J]. *European Polymer Journal*, 2006, **42**(9):2153-2160.
- [14] MURAKAMI H, FUTASHIMA K, NANCHI M, *et al.* Unique thermal behavior of acrylic PSAs bearing long alkyl side groups and crosslinked by aluminum chelate [J]. *European Polymer Journal*, 2011, **47**(3):378-384.
- [15] LEE S-W, PARK J-W, PARK C-H, *et al.* Optical properties and adhesion performance of optically clear acrylic pressure sensitive adhesives using chelate metal acetylacetonate [J]. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2013, **47**:21-25.

Stability of triamcinolone acetone in polyacrylates press sensitive adhesives

DING Xue¹, SUN Yuming², SUN Meng¹, SHI Yanjin¹,
PU Tingting¹, CHEN Yanan¹, WANG Qing^{*1,3}

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

2. Chemical Analysis and Research Center, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

3. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: Triamcinolone acetone is a medium and long-acting glucocorticoid used in treatment of various dermatoses. An HPLC-DAD method is used to detect the stability of triamcinolone acetone in forced degradation experiment under strong acid/alkali/oxidant condition, and its compatibility with several polyacrylates press sensitive adhesives (PSA). In the forced degradation experiment, the concentrations of triamcinolone acetone are 100.02% and 92.47% in acidic and oxidative conditions respectively, but it completely degrades in the basic condition. Triamcinolone acetone is stable when the patches use DURO-TAK[®] 87-2510, 87-4098, 87-2051 as matrix, but the concentration decreases in case of DURO-TAK[®] 87-2677, 87-2852 or 87-2516 (70.96%, 80.38% and 6.53% respectively), and no impurity peak is observed in the sample at each experiment wavelength. Then a LC-HRMS method is employed to screen the impurities of triamcinolone acetone in the samples according to a variety of pharmacopeias, but none of the related substance has been detected. Thus the characteristics of the polyacrylates PSA are compared, and it is assumed that the degradation is caused by the crosslinkers existing in PSA DURO-TAK[®] 87-2677, 87-2852 and 87-2516.

Key words: triamcinolone acetone; polyacrylates press sensitive adhesive; crosslinker; stability