

曲安奈德注射液的溶出度研究

王小苏¹, 王 瑞¹, 李林朔¹, 刘绪贵², 张 涛^{1,2,3*}

1. 中国海洋大学 医药学院, 山东 青岛 266003

2. 山东齐都药业有限公司, 山东 淄博 255400

3. 创新口服制剂山东省工程研究中心, 山东 淄博 255400

摘要: **目的** 建立曲安奈德注射液的溶出度测定方法。**方法** 采用 SHIMSEN Superb II C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以甲醇-水 (21:19) 为流动相, 检测波长 240 nm, 体积流量 1.5 mL/min, 柱温 30 °C, 进样体积 20 μL。考察溶出介质、表面活性剂浓度、转速、介质体积对曲安奈德注射液中曲安奈德溶出度的影响。**结果** 曲安奈德在 2.22~88.80 μg/mL 线性良好, 平均回收率为 99.88%, RSD 值为 0.26%。采用桨法 (75 r/min) 进行溶出试验, 以 900 mL 含 0.05% 十二烷基硫酸钠和 0.5% 羟丙甲纤维素的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液为介质时, 可获得理想的曲安奈德注射液溶出曲线。**结论** 方法操作简便、结果准确, 能够有效评价曲安奈德注射液的体外释放行为。

关键词: 曲安奈德注射液; 曲安奈德; 溶出度; 高效液相色谱

中图分类号: R927.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)03-0651-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.012

Dissolution of Triamcinolone Acetonide Injection

WANG Xiaosu¹, WANG Rui¹, LI Linshuo¹, LIU Xugui², ZHANG Tao^{1,2,3}

1. College of Medicine, Ocean University of China, Qingdao 266003, China

2. Shandong Qidu Pharmaceutical Co., Ltd., Zibo 255400, China

3. Shandong Engineering Research Center of Innovative Oral Preparations, Zibo 255400, China

Abstract: Objective To establish a dissolution method for Triamcinolone Acetonide Injection. **Methods** A SHIMSEN Superb II C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used, with a mobile phase of methanol - water (21 : 19), detection wavelength of 240 nm, flow rate of 1.5 mL/min, column temperature of 30 °C, and injection volume of 20 μL. The effects of dissolution medium, surfactant concentration, rotational speed, and medium volume on the dissolution rate of triamcinolone acetonide in Triamcinolone Acetonide Injection were studied. **Results** Triamcinolone acetonide showed good linearity within the concentration range of 2.22 — 88.80 μg/mL, with an average recovery rate of 99.88% and an RSD value of 0.26%. The dissolution test was performed using the paddle method (75 r/min), and the ideal dissolution curve of Triamcinolone Acetonide Injection was obtained with 900 mL of pH 7.4 phosphate buffer containing 0.05% SLS and 0.5% HPMC as the medium. **Conclusion** The method is easy to operate and the results are accurate, which can effectively evaluate the *in vitro* release behavior of Triamcinolone Acetonide Injection.

Key words: Triamcinolone Acetonide Injection; triamcinolone acetonide; dissolution; HPLC

曲安奈德是一种合成的糖皮质激素类药物, 由于难溶于水, 其注射给药的剂型主要为混悬剂, 起到抗炎、抗过敏、免疫抑制作用, 可通过关节腔注射来实现对关节炎或滑膜炎等局部疾病的治疗^[1-2]。目前全球已获批的曲安奈德关节腔注射制剂主要包括两种: Kenalog-40[®] (Bristol-Myers Squibb 公司) 和 Zilretta[®] (Pacira Pharmaceuticals 公司), 其中

Kenalog-40[®]兼具肌内注射, 其给药途径差异可导致显著的药效学特征^[3]。曲安奈德的国内创新专利主要集中在缓释微球、可溶性微针等高端制剂, 临床阶段以玻璃体/关节腔给药剂型为主, 已上市药物仍以经皮/鼻腔给药剂型占主导。溶出度检测技术最初主要应用于口服固体制剂的质量控制, 随着制药技术的发展, 其适用范围已逐步延伸至缓控释制剂等

收稿日期: 2025-08-22

作者简介: 王小苏, 女, 硕士生研究生。E-mail: wangxiaosu@stu.ouc.edu.cn

*通信作者: 张 涛, 男, 正高级工程师, 硕士生导师。E-mail: zhangtao226@163.com

新型给药系统。尽管体外溶出度试验是评估制剂质量、预测体内行为的核心手段之一，现行各国药典和进口注册标准 JX20150141^[4]却均未对曲安奈德注射液设立专属的溶出度检测项目。本研究开发了适用曲安奈德注射液的质量控制方法，针对其溶出特性建立了检测方案，通过系统优化实验参数，包括溶出介质组成、搅拌速率等关键条件，确立了具有良好重现性且简便易行的分析方法，该方法为曲安奈德注射液的质量标准制定和生物等效性评价提供了技术基础。

1 仪器与试剂

LC-20AT 高效液相色谱仪，日本岛津公司；SQP 型电子天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；FADT-1202 通用溶出仪，富科思科技（深圳）有限公司。

曲安奈德对照品，质量分数 99.3%，中国食品药品检定研究院；曲安奈德注射液，商品名 Kenalog-40[®]，规格 1 mL/支，批号 8063665，Bristol-Myers Squibb 公司；曲安奈德原料药，批号 QNWF230402，天津太平洋化学制药有限公司；羟丙甲纤维素（HPMC），药用级，美国 Ashland 公司；羧甲基纤维素钠，批号 C232204，亚什兰（中国）投资有限公司；聚山梨酯 80（II），批号 F119C231201，湖北葛店人福药用辅料有限责任公司；苯甲醇，批号 C-08-230401，江苏保易制药有限公司；氯化钠，批号 202405004，山东肥城精制盐厂有限公司；甲醇，色谱纯，上海星可高纯试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

SHIMSEN Superb II C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），以甲醇-水（21:19）为流动相，检测波长 240 nm，体积流量 1.5 mL/min，柱温 30 °C，进样体积 20 μL。

2.2 溶液的配制

2.2.1 溶出介质的配制 将 36.0 g 无水磷酸二氢钠和 9.38 g 氢氧化钠溶于 6 L 水，pH 值调至（7.4±0.5），配制得含 0.05% 十二烷基硫酸钠（SLS）和 0.5% HPMC 的磷酸盐缓冲液，即得。

2.2.2 对照品溶液的配制 精密称取曲安奈德对照品 29.63 mg，置 50 mL 量瓶中，加适量流动相，超声至完全溶解后定容。取 3 mL 溶液置 40 mL 量瓶中，用溶出介质稀释至刻度，得质量浓度约为 44 μg/mL 的对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的配制 取曲安奈德注射液样品，照溶出度测定法（《中国药典》2025 年版四部通则 0931 第二法）在溶出介质 900 mL、转速 75 r/min、温度（37.0±0.5）°C 条件下，于各时间点取样 1.5 mL（每次取样后立即补加 1.5 mL 溶出介质）。经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，收集滤液，即得。

2.2.4 空白辅料溶液的配制 按曲安奈德注射液处方比例即每毫升无菌水混悬液中含有 0.66% 氯化钠、0.99% 苯甲醇、0.63% 羧甲基纤维素钠、0.04% 聚山梨酯 80 配制，即得。

2.3 线性关系考察

取曲安奈德对照品，用流动相配制成 2.22~88.80 μg/mL 系列标准溶液，进样分析。以质量浓度对峰面积作标准曲线，得回归方程 $Y=257\ 568 X+50\ 827$ ， $r=0.995\ 4$ ，表明曲安奈德在 2.22~88.80 μg/mL 线性关系良好。

2.4 专属性试验

取空白辅料溶液 1.0 mL，加入 900 mL 溶出介质中，恒温搅拌 12 h。同法制备供试品溶液、溶出介质空白溶液，将上述溶液均用 0.45 μm 滤膜滤过，进样分析，所得色谱图（图 1）显示曲安奈德与辅料色谱峰分离良好，且溶出介质无干扰峰。

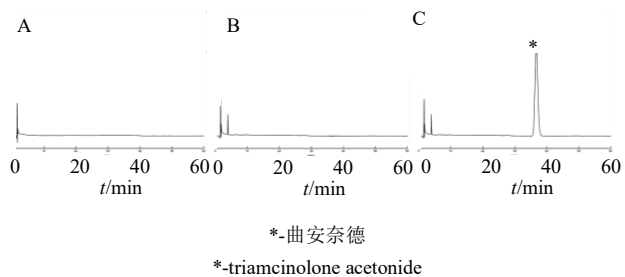


图 1 溶出介质（A）、空白辅料（B）和曲安奈德注射液（C）的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of dissolution medium (A), blank excipient (B), and Triamcinolone Acetonide Injection (C)

2.5 精密度试验

取 44 μg/mL 曲安奈德对照品溶液，连续进样 6 次，采集特征峰面积，计算得曲安奈德峰面积 RSD 值为 0.34%。

2.6 稳定性试验

取曲安奈德注射液样品 1.0 mL，进行溶出度测定，分别于 0.5、1.0、1.5 h 采集 1.5 mL（每次取样后立即补加等量溶出介质），滤过，收集滤液，制备供试品溶液，分别在 0、2、4、8、12、16、24 h 进行分析，测定曲安奈德峰面积，结果表明 0.5、1.0、

1.5 h 采集液中曲安奈德峰面积的 RSD 值分别为 0.58%、0.62%、0.42%。

2.7 回收率试验

取适量曲安奈德对照品，用流动相将其溶解，经溶出介质稀释定容，配制成 1 mg/mL 对照品储备液。取曲安奈德注射液 12 份，每份 0.25 mL，分别精密加入对照品储备液 0.5、5.0、10.0、15.0 mL，各 3 份，用溶出介质定容至 100 mL，经 0.45 μm 滤膜滤过后测定曲安奈德峰面积，计算回收率，结果平均回收率为 99.88%，RSD 值为 0.26%。

2.8 滤膜吸附性试验

过滤溶出液时，若滤膜对主成分存在吸附，将造成检测结果负偏差。因此应对比初滤液与弃去一定体积后的续滤液浓度，若两者无显著差异，则表明吸附可忽略；否则应更换滤膜或弃用初滤液。取适量曲安奈德注射液，用流动相将其溶解，经溶出介质稀释定容，制成含曲安奈德 8.88、44.40 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。用一次性无菌注射器吸取，经 0.45 μm 滤膜滤过，依次收集未弃初滤液和弃去 1、2、3 mL 初滤液后的续滤液作为供试品溶液，注入液相色谱仪，记录主成分色谱图，并测定其峰面积^[5]。结果 RSD 值依次为 0.71%、0.08%、0.34%，表明各续滤液与未弃初滤液的主成分峰面积无显著差异，证明该滤膜对主成分无吸附。

2.9 溶出度测定条件的确定

2.9.1 溶出介质的选择 曲安奈德注射液为肌肉和关节内给药的混悬型注射剂，故溶出介质的选择需模拟体内给药部位的生理环境特征，故选择磷酸钠缓冲液 (SPB, pH 7.4)、模拟体液 (SBF, pH 7.4)、模拟肌液 (SMF, pH 7.0) 3 种溶液为溶出介质^[6]。取曲安奈德注射液，采用桨法，分别以上述 3 种各含 0.05% SLS 的溶液为溶出介质测定，各 6 杯，在 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 取样 1.5 mL (每次取样后立即补加 1.5 mL 溶出介质)，滤过。将续滤液用于检测药物释放量，并据此绘制释放动力学曲线，结果见图 2。结果表明，在 3 种溶出介质中，曲安奈德在 0.5 h 释放量均超过 40%，2.0 h 时累积释放率达 90% 以上，释放趋势无明显差异。基于操作便利性和溶液稳定性考虑，选择常规使用的 pH 7.4 SPB 溶液作为溶出介质。鉴于初筛介质中均观察到显著突释，添加质量分数 0.1%~0.5% HPMC 以调节释放动力学，通过增加扩散阻力延缓药物释放，结果见图 3。结果表明，溶出介质在加

入 HPMC 后能显著抑制突释现象，0.5% HPMC 更能体现混悬注射液的缓释作用，且最终能够溶出完全，因此选择含 0.5% HPMC 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质。

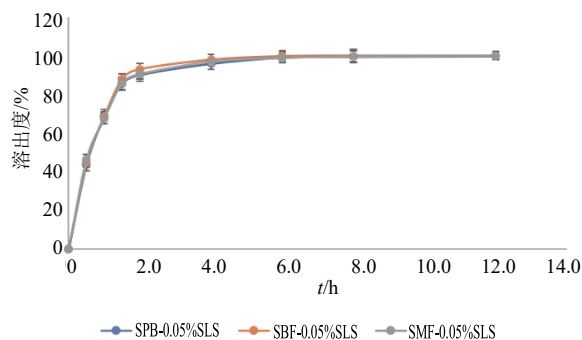


图 2 曲安奈德注射液在不同溶出介质中的溶出曲线
Fig. 2 Dissolution profile of Triamcinolone Acetonide Injection in various dissolution media

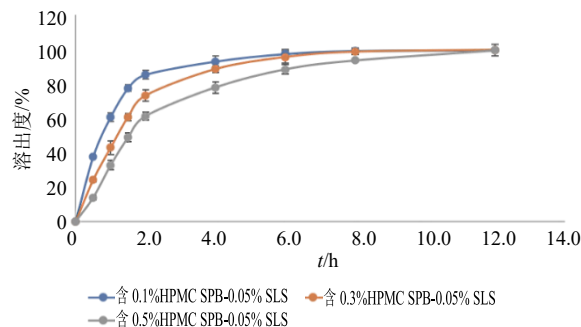


图 3 曲安奈德注射液在含不同质量浓度 HPMC 的溶出介质中的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution profile of Triamcinolone Acetonide Injection in dissolution media containing different concentrations of HPMC

2.9.2 表面活性剂浓度的选择 分别取曲安奈德注射液照溶出度测定法，以 900 mL 含 0.5% HPMC 的 SPB 作为基础溶出介质，分别制备 4 种体系：不含表面活性剂的介质、含 0.05% SLS 的介质、含 0.1% SLS 的介质以及含 0.25% SLS 的介质，各 6 杯，设定转速为 75 r/min。在 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 取样 1.5 mL (每次取样后立即补加 1.5 mL 溶出介质)，滤过。将续滤液用于检测药物释放量，并据此绘制释放动力学曲线，结果见图 4。结果表明，曲安奈德在不含表面活性剂的溶出介质中释放速率显著受限，12.0 h 时累积释放量仅为 16.22%，随着表面活性剂浓度增加，溶出度提高。鉴于该制剂为混悬剂型，活性成分的溶出特性与其粒径分布密切相关。为建立具有区分力的质量

控制方法，既要能有效识别不同生产工艺所得产品的溶出差别，又要确保药物释放曲线能呈现典型的平台期特征，因此选择 0.05% SLS 浓度。

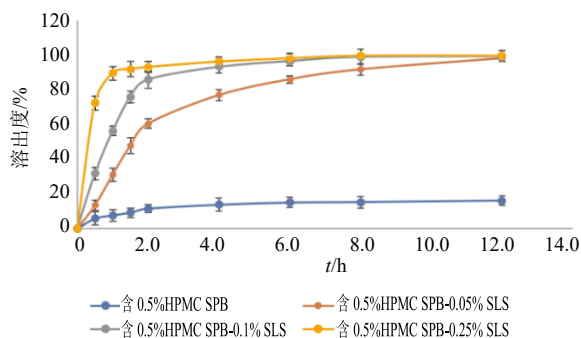


图 4 曲安奈德注射液在含不同表面活性剂质量分数的溶出介质中的溶出曲线

Fig. 4 Dissolution profile of Triamcinolone Acetonide Injection in media containing different surfactant concentrations

2.9.3 转速的选择 分别取曲安奈德注射液照溶出度测定法，以 900 mL 含 0.05% SLS 和 0.5% HPMC 的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液为溶出介质，各 6 杯，分别在 50、75 r/min 条件下进行测定。在 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 取样 1.5 mL（每次取样后立即补加 1.5 mL 溶出介质），滤过，将续滤液用于检测药物释放量，并据此绘制释放动力学曲线，结果见图 5。结果表明，50 r/min 转速下混悬剂沉积形成致密堆积层，导致后期释放停滞；提高转速至 75 r/min 后，流体动力学剪切力增强，能够维持颗粒悬浮状态，确保释放动力学不受沉积干扰。因此选用转速 75 r/min。

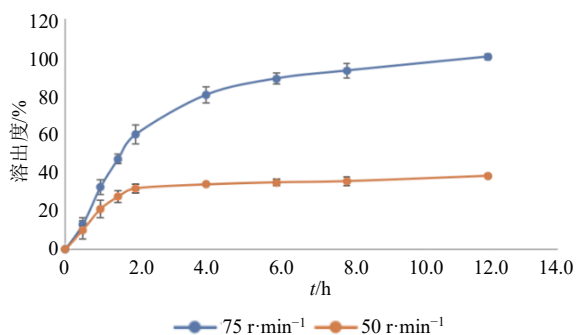


图 5 曲安奈德注射液在不同转速下的溶出曲线

Fig. 5 Dissolution profile of Triamcinolone Acetonide Injection under different rotation speeds

2.9.4 介质体积的选择 分别取曲安奈德注射液照溶出度测定法，以含 0.05% SLS 和 0.5% HPMC

的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 900、500 mL 为溶出介质，各 6 杯，转速为 75 r/min。在 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 时取出溶液 1.5 mL（每次取样后立即补加 1.5 mL 溶出介质），滤过，将续滤液用于检测药物释放量，并据此绘制释放动力学曲线，结果见图 6。实验数据显示，900 mL 与 500 mL 两种介质体积下曲安奈德的释放曲线高度重合，鉴于活性成分溶解度极低，采用 900 mL 体积可确保漏槽条件始终成立，同时可保证对产品质量差异的区分能力。

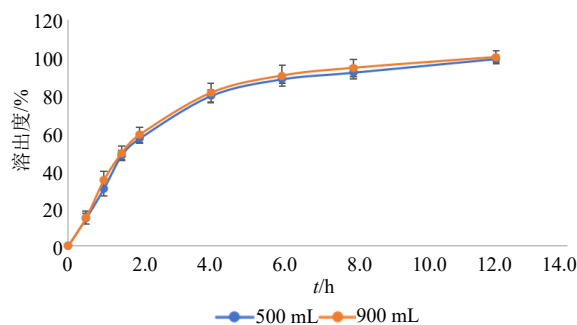


图 6 曲安奈德注射液在不同体积溶出介质下的溶出曲线

Fig. 6 Dissolution profile of Triamcinolone Acetonide Injection in varying volumes of dissolution media

2.10 验证实验

将曲安奈德原料经粉碎制得 3 种不同粒径原料，其平均粒径分别为 2.87、5.15、7.03 μm，且各测定结果 RSD 值均小于 2%，根据处方比例制备曲安奈德注射液。分别取各不同粒径曲安奈德注射液照溶出度测定法，以含 0.05% SLS 和 0.5% HPMC 的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质各 6 杯，转速为 75 r/min。在 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 时取出溶液 1.5 mL（每次取样后立即补加 1.5 mL 溶出介质），滤过，将续滤液用于检测药物释放量，并据此绘制释放动力学曲线，结果见图 7。结果表明，3 种粒径的曲安奈德注射液的释放速率随粒径增大而依次减小。该结果证实，基于前期系统筛选所确立的溶出条件具有良好的区分力，能够灵敏反映由原料药粒径这一关键物料属性差异所导致的释放行为变化，该方法可为制剂处方和工艺优化提供可靠的体外评价依据。

3 讨论

体外释放方法已成为现代药物制剂质量控制体系中的核心评价手段之一，开发方法时应结合释放机制，方法应对可能影响体内释放行为的关键理

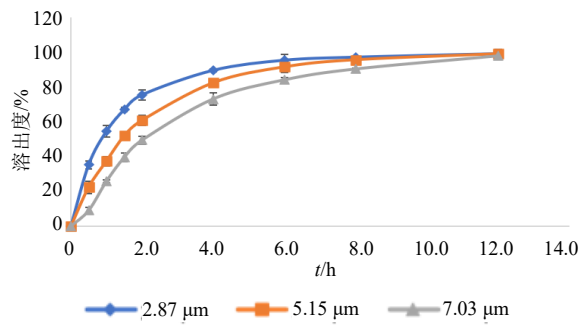


图 7 不同粒径曲安奈德注射液的溶出曲线

Fig. 7 Dissolution profile of Triamcinolone Acetonide Injections with different particle sizes

化特性和工艺参数具备一定的区分力^[7]。由于曲安奈德是一种疏水性药物，本研究优化了溶出介质组成。通过引入 SLS 作为增溶剂，显著改善了药物的溶解性能。实验数据显示，在无表面活性剂的空白介质中，12.0 h 累积释放量仅为 16.22%；而随着 SLS 浓度的提升，药物释放速率呈现明显的剂量相关增长。初期试验中还观察到有突释现象，为此进一步考察了 HPMC 浓度的影响，以调节介质黏度，延缓药物扩散，使体外溶出更接近体内释放环境（如滑膜液），模拟体内缓慢释放行为，使溶出曲线更接近真实药效释放情况。

本研究对曲安奈德的溶出度检测方法进行了探索，建立了具有良好区分力的体外释放评价体

系，本方法操作简便、结果准确，能够有效地评价曲安奈德注射液的体外释放行为，可为曲安奈德注射液的质量控制提供科学依据，确保生产工艺的稳定性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wise J. Steroid injections for knee osteoarthritis are not supported by study [J]. *BMJ*, 2017, 357: j2386.
- [2] Katz J N, Arant K R, Loeser R F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(6): 568-578.
- [3] 邵天娇, 金莉莉, 王珊, 等. 曲安奈德给药途径及相应剂型的研究进展 [J]. *中国药房*, 2024, 35(7): 896-900.
- [4] Laboratorio Italiano Biochimico Parmicentico Lisapharma S.P.A. 曲安奈德注射液进口注册标准 JX20150141 [S]. 国家食品药品监督管理总局. 2016.
- [5] 刘玉佳, 王淑君. 阿莫西林克拉维酸钾片溶出曲线检测方法的建立与验证 [J]. *中国药剂学杂志: 网络版*, 2023, 21(5): 233-240.
- [6] Simon A, de Almeida Borges V R, Cabral L M, *et al.* Development and validation of a discriminative dissolution test for betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate intramuscular injectable suspension [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1): 425-434.
- [7] 王静文, 文强, 彭玉帅, 等. 长效注射剂体外释药检查方法研究进展 [J]. *药物分析杂志*, 2024, 44(11): 1842-1851.

【责任编辑 解学星】