

曲安奈德给药途径及相应剂型的研究进展^Δ

邵天娇^{1,2*}, 金莉莉¹, 王珊², 闫博华², 胡昕明^{1,2}, 高静^{2#}(1. 延边大学药学院, 吉林延吉 133002; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0896-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.23



摘要 曲安奈德作为一种临床应用广泛的糖皮质激素药物,可以通过眼部、鼻腔、关节腔、皮肤等多途径给药,用于治疗关节炎、黄斑水肿、鼻炎、荨麻疹等多种局部疾病。曲安奈德作为一种在水中溶解度极低的药物,剂型与给药途径、给药部位息息相关。曲安奈德经注射(包括关节腔注射、玻璃体注射、脉络膜上腔注射、肌内注射)给药的剂型主要为混悬剂,代表性药物包括Kenalog-40[®]、Zilretta[®]、Triesence[®]、Xipere[®]等;鼻腔黏膜给药的剂型多为喷雾剂,代表性药物为Nasacort[®];口腔黏膜给药的剂型多为贴剂、软膏剂和乳膏剂,代表性药物为Oracort[®];经皮给药的剂型多为软膏剂、乳膏剂和洗剂,代表性药物包括Triamex[®]、Teva-Triacomb[®]等。现阶段有关曲安奈德各种给药途径的剂型研究主要围绕递送载体的构建、增加助溶剂或借助新型递送工具等展开。

关键词 曲安奈德; 给药途径; 剂型; 注射给药; 黏膜给药; 经皮给药

Research progress in the route of administration and corresponding dosage form of triamcinolone acetonide

SHAO Tianjiao^{1,2}, JIN Lili¹, WANG Shan², YAN Bohua², HU Xinming^{1,2}, GAO Jing²(1. College of Pharmacy, Yanbian University, Jilin Yanji 133002, China; 2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT As a glucocorticoid drug with wide clinical application, triamcinolone acetonide can be administered by multiple routes, such as eye, nose, joint cavity, and skin, for the treatment of various local diseases such as arthritis, macular edema, rhinitis, and urticaria. As a drug with extremely low solubility in water, the dose form of triamcinolone acetonide is closely correlated with administration route and site. The dosage form of triamcinolone acetonide administered via injection (including joint cavity injection, vitreous injection, suprachoroidal injection, intramuscular injection) is mainly suspension, and the representative drugs include Kenalog-40[®], Zilretta[®], Triesence[®], Xipere[®], etc.; the dosage forms of nasal mucosal administration are mostly sprays, and the representative drug is Nasacort[®]; the dosage forms of oral mucosal administration are mostly patches, ointments and creams, and the representative drug is Oracort[®]; the dosage forms for transdermal administration are mostly ointments, creams and lotions, and the representative drugs include Triamex[®], Teva-Triacomb[®], etc. At present, the research on dosage forms of triamcinolone acetonide by various administration routes mainly focuses on the construction of delivery carriers, the addition of cosolvents or the use of new delivery tools.

KEYWORDS triamcinolone acetonide; route of administration; dosage form; injection administration; mucosal administration; transdermal administration

曲安奈德(triamcinolone acetonide),分子式为C₂₄H₃₁FO₆,分子量为434.50,药物为白色或类白色结晶性粉末,溶于丙酮,略溶于三氯甲烷,微溶于甲醇和乙醇,在水中极微溶解。作为一种合成糖皮质激素受体激动剂,曲安奈德可结合并激活糖皮质激素受体使其易位至细胞核激发广谱抗炎反应^[1],例如下调促炎细胞因子表达、阻止前列腺素和白三烯合成、阻止花生四烯酸释放、激活脂皮素等抗炎转录因子,从而减轻抗体组织对损害性刺激所产生的病理反应^[2-4]。作为一种中效糖皮质激素,曲安奈德的临床应用广泛,常用于治疗关节炎、腱鞘

炎、鼻炎、荨麻疹、神经性皮炎等皮肤疾病,可通过眼部、鼻腔、关节腔、皮肤等多途径给药。基于给药途径的多样性,其剂型也很丰富,从最初的速度混悬剂、喷雾剂、软膏剂和乳膏剂,到后续出现的洗剂、喷剂、贴剂,再到2017年曲安奈德注射用缓释微球(Zilretta[®]),混悬剂,关节腔给药)首次由美国FDA批准上市,曲安奈德经历了一系列剂型变化。截至2023年9月,美国FDA已批准的曲安奈德原研药(reference listed drug, RLD)和参比制剂(reference standard, RS)见表1。

在曲安奈德剂型发展的过程中,药物递送系统由最初的速度逐步扩展到缓释,给药途径也由最初的肌内给药逐渐发展到关节腔、玻璃体等给药。为进一步理解曲安奈德不同给药途径与药物剂型、药物作用部位之间的关系,本文拟对曲安奈德上市药品给药途径及相应剂型

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82173788)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药物制剂。E-mail: tianjiao0060@163.com

通信作者 研究员,博士生导师,博士。研究方向:纳微药物递送系统。电话:010-66874665。E-mail: gjsmmu@126.com

表1 美国FDA已批准的曲安奈德RLD或RS

给药途径	剂型	代表药物	适应证	开发公司	上市国家	上市年份	是否为RLD	是否为RS
注射给药	混悬剂	Zilretta®	骨关节炎	美国 Pacira Pharmaceuticals 公司	美国	2017	是	是
		Xipere®	葡萄膜炎相关黄斑水肿	美国 Bausch&Lomb 公司	美国	2021	是	是
		Kenalog-10®	各种过敏性及炎症性疾病	美国 Bristol-Myers Squibb 公司	美国	1982	是	否
		Kenalog-40®	各种过敏性及炎症性疾病	美国 Bristol-Myers Squibb 公司	美国	1982	是	是
		Triesence®	玻璃体摘除术的视觉恢复;交感性眼炎、颞动脉炎、眼色素层炎及眼炎症	瑞士 Novartis Pharmaceuticals 公司	美国	2007	是	是
黏膜给药	喷雾剂	Nasacort®	过敏性鼻炎及其他过敏性疾病	美国 Chattem 公司	美国	2013	是	是
经皮给药	软膏剂	Triamcinolone Acetonide	皮质类固醇反应性皮肤病的炎症和瘙痒	以色列 Padagis 公司	美国	1982	是	是
		Nystatin and Triamcinolone Acetonide	皮肤念珠菌病	以色列 Taro Pharmaceuticals 公司	美国	1987	否	是
		Trianex®	皮质类固醇反应性皮肤病的炎症和瘙痒	美国 CMP Pharma 公司	美国	1995	否	是
	乳膏剂	Triamcinolone Acetonide	皮质类固醇反应性皮肤病的炎症和瘙痒	美国 Fougera Pharmaceuticals 公司	美国	1982	是	是
	洗剂	Triamcinolone Acetonide	皮质类固醇反应性皮肤病的炎症和瘙痒	印度 Wockhardt 公司	美国	1985	否	是

的研究进展进行综述,以期为后续开发更适宜临床应用、性质更为稳定的曲安奈德递送系统提供依据,也为其他难溶性药物的剂型开发提供参考。

1 曲安奈德给药途径及相应剂型

1.1 注射给药及相应剂型

曲安奈德属于难溶性药物,在磷酸缓冲盐溶液中的溶解度仅为(19.78 ± 0.20) μg/mL^[5],基于此,曲安奈德注射给药的剂型主要为混悬剂,可用于关节腔注射给药、玻璃体注射给药、脉络膜上腔注射给药、肌内注射给药等,起到治疗局部炎症的作用。

1.1.1 关节腔注射给药及代表药物

曲安奈德可通过关节腔注射来实现关节炎或滑囊炎等局部疾病的治疗^[6-9]。与其他给药方式相比,关节腔给药不会产生生理激素效应(如刺激中枢系统、升高血糖、升高血压等),同时会减轻对其他器官的毒性作用。现阶段,曲安奈德上市药物中有2种通过关节腔注射给药,分别为Kenalog-40®(美国Bristol-Myers Squibb公司生产,于1982年1月1日在美国获批上市)和Zilretta®(美国Pacira Pharmaceuticals公司生产,于2017年10月6日在美国获批上市)。

Kenalog-40®可通过肌内注射或关节腔注射,经不同途径给药会发挥不同的药效。通过关节腔注射给药时,主要用于急性痛风性关节炎、急性和亚急性滑膜炎、急性非特异性腱鞘炎、类风湿性关节炎等的短期治疗和辅助治疗。曲安奈德关节腔单次注射给药后的药效维持时间通常较短^[10],Kenalog-40®需要多次注射才可充分缓解症状,但反复进行关节腔注射给药可能会增加感染风险,加速关节退行性变^[11]。

Zilretta®是目前唯一经美国FDA批准的使用缓释微球技术的骨关节炎疼痛治疗药物。Zilretta®利用丙交酯乙交酯共聚物包裹曲安奈德可实现在关节中3个月的长效释放,减少给药次数,提高生物利用度。速释的曲安奈德制剂会在注射后数小时内从关节逐渐遍布全身,限制药物在关节部位发挥抗炎作用,也可能导致全身代谢^[12];而Zilretta®可显著延长曲安奈德在关节腔的停留时间,减少全身暴露^[6],并减轻皮质类固醇相关的全身不良反应(如血糖升高、肾功能受损等),其在糖尿病患者体内发挥疗效的同时还能有效抑制血糖升高,相

于速释曲安奈德制剂具有更高的安全性和更好的疗效^[13]。

在曲安奈德关节腔给药剂型的研发过程中,软骨结构及毛细血管和淋巴管的清除与静电作用会阻碍药物渗透进入关节腔内软骨组织^[14]。为改善这一问题,研究人员制备了微米级颗粒、纳米级颗粒、水凝胶等载体及混合型载体来帮助药物渗透进入软骨并延长滞留周期。例如将曲安奈德包裹进自组装的葡聚糖硫酸盐纳米颗粒已被证实可用于类风湿性关节炎的靶向治疗^[11];基于水凝胶的曲安奈德输送系统具备“药物贮库”优势,可以延长药物释放周期,并能提供可支撑的3D空间以减少物理摩擦^[15]。但由于关节腔内释放的复杂性及高端制剂处方工艺的复杂性,国内的曲安奈德关节腔给药缓释产品仍主要停留在实验室阶段,仅有1种曲安奈德缓释微球进入临床试验(CTR20222560)。

1.1.2 玻璃体注射给药及代表药物

曲安奈德可以通过玻璃体注射给药,以保证玻璃体和视网膜中具有较高的药物浓度,诱导产生广谱的抗炎效应,从而减少黄斑水肿并改善患者视力^[3]。2007年11月29日,瑞士Novartis Pharmaceuticals公司研发的曲安奈德药物Triesence®获批上市,该药通过玻璃体注射以治疗由疾病或损伤引起的炎症,也可用于玻璃体切除术等眼科手术中的视觉恢复。这是曲安奈德上市制剂中最早用于玻璃体内给药的药物。上文提到的混悬剂Kenalog-40®在使用过程中会出现快速沉降的情况,而Triesence®加入了表面活性剂助悬,因此更便于药物稳定分散。

曲安奈德通过玻璃体注射给药后展现出独特的药物优势,但同时也面临着诸多挑战。例如需要在无菌环境中由专业人员注射,因此患者用药具有一定的局限性;同时,这种给药方式可诱导晶状体上皮细胞的病理性增殖及活性氧的产生,进而可能导致白内障、青光眼等严重的眼部疾病^[16]。有研究表明,多次反复玻璃体注射会使黄斑渗出增加且较注射前更为严重^[17]。因此,开发曲安奈德玻璃体给药的长效制剂具有重要的临床价值。

1.1.3 脉络膜上腔注射给药及代表药物

作为一种眼部治疗的创新技术,脉络膜上腔注射给药可实现药物的靶向递送和区域化滞留。2021年10月25日,由美国Bausch&Lomb公司研发的Xipere®(曲安奈

德眼用混悬液)经美国FDA批准上市。这是美国FDA批准的第一个通过脉络膜上腔注射给药的产品,主要用于治疗由于血糖升高导致的微血管损伤、视网膜缺氧和缺血,即糖尿病黄斑水肿^[18]。相比于其他眼内制剂会将药物扩散到眼的所有区域,造成疗效低、副作用显著的后果,Xipere[®]借助微注射器将药物直接注射到脉络膜上腔,既可以缩短药物分散至眼后的时间,还可以减轻糖皮质激素类药物经房水引流清除造成的眼压升高等问题^[19]。

眼部给药制剂在曲安奈德剂型的研发和应用中备受关注。目前国内共有3项曲安奈德眼部给药制剂的临床试验(CTR20210035、CTR20210106、CTR20212691),其中有2项试验都是围绕曲安奈德脉络膜上腔注射混悬液(ARVN001)展开,研究ARVN001通过脉络膜上腔给药分别用于治疗糖尿病黄斑水肿和葡萄膜炎性黄斑水肿的临床疗效。这是脉络膜上腔注射给药制剂第一次在我国进入临床试验阶段。另一个试验品种(玻璃体内注射用曲安奈德)为玻璃体注射给药,用于玻璃体手术时的玻璃体可视化。在全球范围内,进入临床Ⅲ期试验的曲安奈德制剂也多为眼部给药,主要针对黄斑水肿、视网膜病变等疾病的治疗。

1.1.4 肌内注射给药及代表药物

目前上市的曲安奈德注射液多数采用肌内注射方式给药。上文提到的Kenalog-10[®]、Kenalog-40[®]是最早经美国FDA批准通过肌内注射应对炎症、过敏等全身性疾病的曲安奈德制剂。1993年12月3日,由加拿大SteriMax公司研发的曲安奈德注射用混悬液获批上市,经肌内注射用于皮炎、广泛性类风湿性关节炎和其他结缔组织疾病的治疗。曲安奈德肌内注射给药的一大弊端是不能针对给药部位进行局部抗炎,并可能会产生较为严重的糖皮质激素副作用。因此,近年来新开发的曲安奈德肌内注射制剂较少,大多为关节腔或玻璃体注射制剂。

1.2 黏膜给药及相应剂型

曲安奈德黏膜给药主要分为鼻腔黏膜给药和口腔黏膜给药两种,这两种给药途径所对应的剂型与作用部位相关。曲安奈德鼻腔黏膜给药的剂型以喷雾剂或混悬剂为主,借助喷雾装置可以实现患者自主给药;曲安奈德口腔黏膜给药则主要利用贴剂、软膏剂、乳膏剂进行区域特异性治疗。

1.2.1 鼻腔黏膜给药及代表药物

2021年9月我国发布的《鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识》中,曲安奈德被列为治疗变应性鼻炎的一线用药。鼻用曲安奈德在体循环中没有显著吸收,并且在治疗剂量下不抑制下丘脑-垂体-肾上腺(the hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的功能^[19]。截至2023年9月,曲安奈德上市药品中共有8种的给药途径为鼻腔黏膜给药,剂型多为喷雾剂或混悬剂。2016年6月15日,加拿大Apotex公司研发的曲安奈德鼻喷雾剂Apo-Triamcinolone AQ获批上市,其可用于治疗过敏性

鼻炎和鼻息肉等,但可能伴有流鼻血、流鼻涕等鼻喷雾剂常见的副作用。由美国Chattem公司研发的曲安奈德药物Nasacort[®]于2013年10月11日获批上市,这是首个非处方类过敏药物喷鼻剂,且为美国FDA规定的RLD和RS。该药物可用于治疗成人和2岁及以上儿童的花粉症等过敏性鼻炎症状,单剂量使用可实现长达24h的过敏症状缓解。

随着鼻腔给药制剂的不断发展,曲安奈德相关剂型的研究也在不断丰富,除去常见的滴鼻剂、洗鼻剂、鼻用膏剂等,还有鼻用喷雾剂、纳米粒、微球、乳剂等新剂型。针对曲安奈德这一难溶性化合物,鼻腔给药还需要更复杂的递送系统和递送方式^[20]——在制备过程中可以通过加入助溶剂或表面活性剂等来增加曲安奈德的溶解度和渗透性;构建纳米混悬剂、纳米脂质体等聚合物纳米系统以提高曲安奈德在鼻腔中的递送效率^[21];还可对曲安奈德分子结构进行修饰以提高其溶解度和渗透性等^[22-23]。在鼻腔给药过程中,也可以利用药物支架实现曲安奈德的释放。例如Relieva Stratus[™]是一种暂时植入筛窦的药物支架,支架包含的曲安奈德可以通过装置缓慢释放到筛窦黏膜中,从而提供局部和有针对性的抗感染药物黏膜递送^[24]。但这些方法都具有一定的局限性,比如引入新物质可能会增加对鼻腔和上呼吸道的刺激性、造成制剂的物理性质不稳定等。

1.2.2 口腔黏膜给药及代表药物

针对口腔溃疡等口腔黏膜炎性疾病,曲安奈德可激活细胞内糖皮质激素受体,使其在细胞核中上调抑制核因子 κ B通路的各种靶基因的表达,通过抑制环氧合酶2和肿瘤坏死因子 α 的产生达到抗炎目的^[25-26]。同时,曲安奈德通过口腔黏膜吸收可以绕过肝脏首过代谢,且黏膜部位具有丰富的毛细血管,可使药物起效加快。

曲安奈德用于口腔局部治疗的常见剂型包括贴剂、软膏剂、乳膏剂等。相对于全身给药,区域特异性治疗的副作用较小^[24]。由新西兰AFT公司研发并于1992年12月31日在加拿大获批上市的Oracort[®]是一种曲安奈德软膏剂,在患处涂上后形成薄膜可以起到治疗口腔溃疡的作用。此外,曲安奈德口腔软膏(美国Bristol-Myers Squibb公司生产)在临床中可用于治疗口腔黏膜炎症,包括复发性口腔溃疡、创伤性溃疡等,通过曲安奈德与创面长时间接触,可充分发挥药物疗效并保护所覆盖的创面。

口腔中的唾液是一种pH 5.5~7.0的弱缓冲液,且其pH会在消化食物过程中发生变化^[25],所以应用于口腔黏膜的药物应具有足够的安全性,不应在口腔中引起局部刺激,且药物在5.5~7.0的pH范围内应具有较高的水溶性^[27]。曲安奈德作为难溶性药物,实现在口腔中的快速释放仍具有较大挑战,需要对口腔黏膜递药系统进行进一步研究与开发。

1.3 经皮给药及相应剂型

曲安奈德经皮给药可以实现抗炎、抗瘙痒等作用,

被皮肤吸收后通过类似于全身应用皮质类固醇的药代动力学途径处理,主要在肝脏中代谢,经肾脏排泄。经皮给药无需创口即可实现药物递送,便于患者自主给药,这是目前上市的曲安奈德药物使用最多的给药途径。经美国FDA批准用于经皮给药的曲安奈德上市药物共89个,包含软膏剂37个、乳膏剂40个和洗剂12个。常见的曲安奈德乳膏剂包括曲安奈德益康唑乳膏、复方曲安奈德乳膏等;曲安奈德软膏剂包括Trianax[®]、Teva-Triacomb[®]等,均用于治疗皮肤过敏。需要注意的是,曲安奈德膏剂和洗剂在皮肤上大范围使用时可能会对HPA轴产生抑制作用。

除传统的经皮给药剂型外,近年来的研究开始借助新剂型来实现曲安奈德的透皮递送。微针制剂可增加治疗药物的透皮通透性,Thantaviriya等^[28]利用可溶性微针直接将曲安奈德输送到真皮,增强了药物对角质层的渗透,有效地减小了炎症性痤疮面积并减轻了痤疮后发红现象;同时,与传统的病灶内注射类固醇相比,患者的依从性更高。但曲安奈德难溶的特点也会导致微针的载药量较低,可以采用增加助溶剂、修改药物分子结构或借助药物递送装置来改善这一问题。Yim等^[29]在弹簧式涂抹器的帮助下将带有凹槽的微针尖端植入皮肤,并通过改变凹槽位置和曲安奈德溶液浓度来准确地输送所需药物。

总之,曲安奈德经皮给药制剂可以很好地实现患者自主给药,且与眼部、口腔等其他敏感性给药部位相比,皮肤可承受药物刺激的能力更强,出现不良反应的概率更小,但仍存在需要反复用药的问题。

2 总结及展望

近十年来,美国FDA批准的曲安奈德上市药物有50余个,主要剂型为乳剂和膏剂,少数为混悬剂、喷雾剂,其中大多数药物的递送方式为经皮给药。关于曲安奈德制剂的研究多围绕着玻璃体给药、关节腔给药等新的给药途径展开,国内曲安奈德获批专利主要的研究方向多为缓释微球和可溶性微针等高端制剂,进入临床试验阶段的药物也以玻璃体给药、关节腔给药剂型为主,但上市药物仍以经皮给药、鼻腔给药剂型居多。这一方面体现了曲安奈德在全身或局部抗过敏、抗炎等方面的有效性,另一方面也体现了曲安奈德递送系统开发的难度,尤其是针对作用于眼睛、关节腔等不适宜频繁注射的部位。同时,不同的给药方式对应着不同的药物剂型,例如曲安奈德注射给药多为混悬剂和注射剂,鼻腔给药多为喷剂,皮肤给药则多为膏剂和洗剂等。因此,如何结合药物性质实现药物释放的可控化、确定给药部位和递送策略、控制血药浓度始终在安全范围内等成为限制曲安奈德应用的关键问题。

对于注射给药来说,曲安奈德难溶性的特点可能使其混悬剂的单次给药剂量受到限制。当其所需剂量过大时,需要增加给药次数或借助载体材料优化处方以制备载药量高的制剂;当需反复注射给药时,可通过丙交

酯乙交酯共聚物、聚乳酸、聚己内酯等可生物降解的高分子材料实现曲安奈德的定时定点释放。对于黏膜给药来说,曲安奈德的难溶性会使口腔黏膜贴剂的生物利用度低,导致溃疡创面的治疗效果不稳定,因此可以借助介孔聚多巴胺等可降解生物材料实现更高的药物递送量和生物利用度^[30];鼻腔黏膜给药的制剂既可加入助溶剂来增加其溶解度和通透性,也可构架纳米递送系统或对药物分子结构进行修饰。在经皮给药方面,当制备乳剂或膏剂等对曲安奈德溶解性有一定要求的剂型时,可以对药物分子进行修饰或者利用曲安奈德亲脂性前药代替曲安奈德来改善药物溶解性^[31];除了传统剂型,还可以借助微针、贴片等实现经皮递送,以增加药物的透皮效率并加快体内吸收^[29,32],同时借助超声、加入增溶剂、改变载体材料性能等措施来改善曲安奈德溶解度较低的局限性^[33-34]。

总之,从剂型和给药部位入手,开发更为适宜和稳定的药物递送系统是接下来有关曲安奈德这一难溶性药物制剂的研究重点。新的制剂形式也将促进曲安奈德作为具有广泛抗炎作用的糖皮质激素药物进一步应用于临床。

参考文献

- [1] SARAO V, VERITTI D, BOSCIA F, et al. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases[J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 989501.
- [2] SELLAM J, BERENBAUM F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 625-635.
- [3] FUNG S, SYED Y Y. Suprachoroidal space triamcinolone acetate: a review in uveitic macular edema[J]. *Drugs*, 2022, 82(13): 1403-1410.
- [4] ALVES J C, SANTOS A, JORGE P, et al. A pilot study on the efficacy of a single intra-articular administration of triamcinolone acetate, hyaluronan, and a combination of both for clinical management of osteoarthritis in police working dogs[J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 512523.
- [5] TIPNIS N P, SHEN J, JACKSON D, et al. Flow-through cell-based *in vitro* release method for triamcinolone acetate poly (lactic-co-glycolic) acid microspheres[J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119130.
- [6] MCALINDON T E, LAVALLEY M P, HARVEY W F, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs. saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(19): 1967-1975.
- [7] WISE J. Steroid injections for knee osteoarthritis are not supported by study[J]. *BMJ*, 2017, 357: j2386.
- [8] 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.
- [9] RILLO O, RIERA H, ACOSTA C, et al. PANLAR consensus recommendations for the management in osteoarthritis

- of hand, hip, and knee[J]. *J Clin Rheumatol*, 2016, 22(7): 345-354.
- [10] PAIK J, DUGGAN S T, KEAM S J. Triamcinolone acetonide extended-release: a review in osteoarthritis pain of the knee[J]. *Drugs*, 2019, 79(4): 455-462.
- [11] SHE P, BIAN S, CHENG Y Q, et al. Dextran sulfate-triamcinolone acetonide conjugate nanoparticles for targeted treatment of osteoarthritis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158: 1082-1089.
- [12] HABIB G, SAFIA A. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate on blood glucose levels in controlled diabetic patients with symptomatic osteoarthritis of the knee[J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(1): 85-87.
- [13] KRAUS V B, CONAGHAN P G, AAZAMI H A, et al. Synovial and systemic pharmacokinetics (PK) of triamcinolone acetonide (TA) following intra-articular (IA) injection of an extended-release microsphere-based formulation (FX006) or standard crystalline suspension in patients with knee osteoarthritis (OA) [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2018, 26(1): 34-42.
- [14] 朱开元, 徐翰南, 王云, 等. 关节腔内药物递送系统研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2020, 41(5): 271-274, 302.
ZHU K Y, XU H N, WANG Y, et al. Advances in intra-articular drug delivery system[J]. *Int J Orthop*, 2020, 41(5): 271-274, 302.
- [15] SEO B B, KWON Y, KIM J, et al. Injectable polymeric nanoparticle hydrogel system for long-term anti-inflammatory effect to treat osteoarthritis[J]. *Bioact Mater*, 2022, 7: 14-25.
- [16] VALDES L M, SOBRIN L. Uveitis therapy: the corticosteroid options[J]. *Drugs*, 2020, 80(8): 765-773.
- [17] DIKMETAS O, KUEHLEWEIN L, GELISKEN F. Rebound phenomenon after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2020, 243(6): 420-425.
- [18] KATO F, NOZAKI M, KATO A, et al. Retinal microvascular changes after intravitreal triamcinolone acetonide in diabetic macular edema[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3475.
- [19] JEAL W, FAULDS D. Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis[J]. *Drugs*, 1997, 53(2): 257-280.
- [20] FORBES B, BOMMER R, GOOLE J, et al. A consensus research agenda for optimizing nasal drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(2): 127-132.
- [21] SALLAM M A, HELAL H M, MORTADA S M. Rationally designed nanocarriers for intranasal therapy of allergic rhinitis: influence of carrier type on *in vivo* nasal deposition[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 2345-2357.
- [22] PEÑA M A. Solubilization and controlled release strategy of poorly water-soluble drugs[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(11): 1353.
- [23] KUMAR M, KUMAR D, KUMAR S, et al. A recent review on bio-availability enhancement of poorly water-soluble drugs by using bioenhancer and nanoparticulate drug delivery system[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(39): 3212-3224.
- [24] TAULU R, NUMMINEN J, BIZAKI A, et al. Image-guided, navigation-assisted Relieva Stratus MicroFlow spacer insertion into the ethmoid sinus[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(9): 2335-2340.
- [25] VANDEWALLE J, LUYPART A, DE BOSSCHER K, et al. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 42-54.
- [26] NANIWA M, NAKATOMI C, HITOMI S, et al. Analgesic mechanisms of steroid ointment against oral ulcerative mucositis in a rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12600.
- [27] LAM J K, XU Y Y, WORSLEY A, et al. Oral transmucosal drug delivery for pediatric use[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 73: 50-62.
- [28] THANTAVIRIYA S, KAMANAMOOLOO N, SANSUREERUNGSIKUL T, et al. Efficacy and safety of detachable microneedle patch containing triamcinolone acetonide in the treatment of inflammatory acne[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 16: 1431-1441.
- [29] YIM S G, SEONG K Y, THAMARAPPALLI A, et al. Fast-embeddable grooved microneedles by shear actuation for accurate transdermal drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7): 1966.
- [30] QU X Y, GUO X L, ZHU T T, et al. Microneedle patches containing mesoporous polydopamine nanoparticles loaded with triamcinolone acetonide for the treatment of oral mucositis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1203709.
- [31] PENG C L, LIU C, TANG X. Determination of physicochemical properties and degradation kinetics of triamcinolone acetonide palmitate *in vitro*[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(12): 1469-1476.
- [32] DISPHANURAT W, SIVAPORN PAN N, SRISANTITHUM B, et al. Efficacy of triamcinolone acetonide-loaded dissolving microneedle patch for the treatment of hypertrophic scars and keloids: a randomized, double-blinded, placebo-controlled split-scar study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2023, 315(4): 989-997.
- [33] JANG M, KANG B M, YANG H, et al. High-dose steroid dissolving microneedle for relieving atopic dermatitis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(7): e2001691.
- [34] WANG H, FU Y X, LIU P, et al. Supramolecular dissolving microneedle patch loading hydrophobic glucocorticoid for effective psoriasis treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(12): 15162-15171.

(收稿日期:2023-08-04 修回日期:2024-03-17)

(编辑:胡晓霖)