

复方利多卡因乳膏体外透皮吸收研究

刁雨辉^①, 袁荣刚¹, 周建平¹(南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008; ¹中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘要 目的 研制复方利多卡因乳膏,并考察促渗剂对其经皮渗透的影响。方法 以 Franz扩散池和离体小鼠皮肤进行体外渗透试验,采用 HPLC法同时测定利多卡因和布比卡因的透皮量。结果 Azone可显著提高药物的透皮作用,2%浓度时有最大促渗效果,与不含 Azone的乳膏相比,利多卡因和布比卡因的稳态渗透流量(J)分别提高1.99和2.11倍。结论 含2% Azone的复方利多卡因乳膏有望成为有效的浅表性局麻药新制剂。

关键词 利多卡因;布比卡因;乳膏;Azone;透皮吸收

中图分类号: R944.2 1 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0489-03

在激光治疗手术前,常规的表面麻醉药给药方法是皮下或皮内注射,该方法不仅给药不便且使患者畏惧,采用透皮技术使局麻药渗透进入皮肤组织产生局麻作用,是目前临床浅表性麻醉用药的新趋势^[1]。瑞典 AstraZeneca公司采用利多卡因和丙胺卡因,研制、生产了复方局麻药乳膏(恩纳霜, EMLA cream)和贴片(恩纳贴片, EMLA disc),并已取得较好的临床局麻效果^[2]。本文根据盐酸利多卡因和盐酸布比卡因作用时效的互补性,制备了复方利多卡因乳膏,并着重研究了 Azone对本乳膏有效成分的透皮促渗作用,为优化复方利多卡因乳膏处方和临床使用提供实验依据。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

LC-10AD型高效液相色谱仪(日本岛津公司), HW 色谱工作站(南京千谱软件有限公司), TP-2A型智能透皮实验仪(南京红蓝电子科技中心), Delta-320 pH计(梅特勒-托利多仪器上海有限公司)

1.2 药品与试剂

盐酸利多卡因(江苏济川制药厂);盐酸布比卡因(上海三维制药有限公司);Azone(扬州化学试剂厂);复方利多卡因乳膏(自制) 甲醇为色谱纯;醋酸、磷酸盐、氯化钠等均为分析纯

1.3 动物

昆明种小鼠,雄性,体重为 18~ 20 g(中国药科大

学实验动物中心提供)

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Kromasil C₁₈柱(250 mm× 4.6 mm, 5 μm);流动相: 甲醇-醋酸盐缓冲液(pH 4.6)= 65:35;流速: 1.0 ml/min;检测波长: 245 nm;进样量: 20 μl;柱温: 40℃。

2.2 专属性试验

对照品溶液制备:精密称取盐酸利多卡因、盐酸布比卡因适量,用流动相稀释成每 1 ml含盐酸利多卡因、盐酸布比卡因各约 0.1 mg的溶液,摇匀,作为对照品溶液

样品溶液:取乳膏剂适量(0.5 g),均匀地涂布于 Franz扩散池的鼠皮上,12 h取接收液适量,0.2 μm滤膜滤过,取续滤液作为样品溶液。

空白基质液:取空白基质 0.5 g,均匀地涂布于 Franz扩散池的鼠皮上,12 h取接收液适量,0.2 μm滤膜滤过,取续滤液作为空白基质液

分别取上述对照品溶液、样品溶液、空白基质液 20 μl进样,记录色谱图,结果见图 1(A B C)。结果表明空白基质及皮肤不干扰测定。

2.3 标准曲线的制备

精密称取盐酸利多卡因、盐酸布比卡因各 100 mg,置 100 ml量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,得标准储备液。精密吸取标准储备液 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 ml置 10 ml量瓶

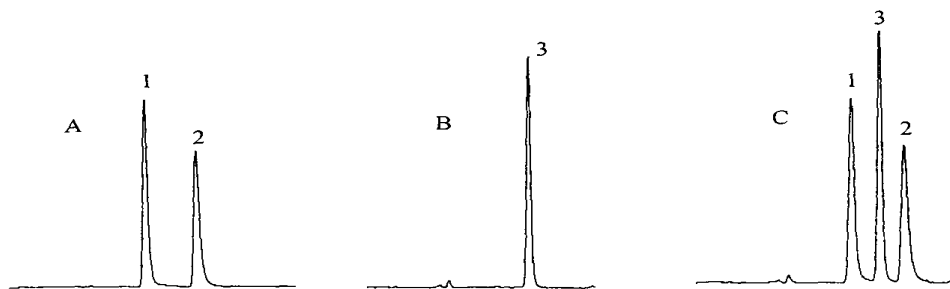


Fig 1. HPLC of chemical reference substance (A) blank ingredient (B) and sample (C)

1-Lidocaine; 2-Bupivacaine; 3-blank ingredient

中,加流动相稀释至刻度,摇匀。取 $20\mu\text{l}$ 进样,按峰面积 (A) 对浓度 (C) 进行回归。线性范围均为 $5\sim 300\mu\text{g/ml}$,标准曲线方程为:利多卡因: $C=0.7976+0.000506A$ ($r=0.9999$);布比卡因: $C=0.3748+0.000548A$ ($r=0.9999$)。

2.4 体外透皮实验^[3]

2.4.1 离体皮肤的制备 小鼠断颈处死后,用剪刀减去小鼠腹部的毛,涂上脱毛液,放置 $1\sim 2\text{min}$ 后用水冲洗,剪下腹部皮肤,除净皮下脂肪,洗净,将其内表面贴于用 0.9% 生理盐水湿润的滤纸上,置培养皿中,备用。

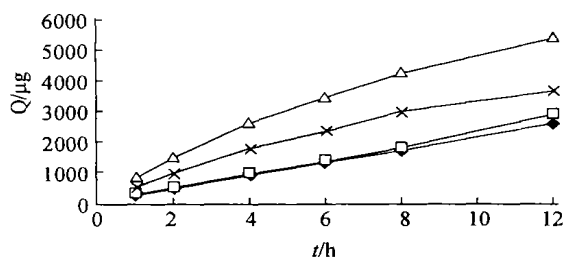
2.4.2 透皮扩散装置 同 Franz 扩散装置,释药面积为 2cm^2 ,接受介质体积为 16ml ,搅拌速度为 400r/min , $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒温。

2.4.3 实验步骤 将皮肤固定在 37°C 恒温接受池上,在皮肤表面均匀涂布 0.5g 软膏剂,加 16ml 磷酸盐缓冲液 ($\text{pH}=7.4$) 于接收池,启动 TP-2A 型智能透皮实验仪,并开始计时。分别于 $1, 2, 4, 6, 8, 10, 12\text{h}$ 取样,每次取 2.0ml ,再立即补充 2.0ml 缓冲液。样品用 $0.2\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液 $20\mu\text{l}$ 进样 (必要时加流动相定量稀释),记录峰面积,用标准曲线求出相应的药物浓度,并按下式计算出各时间点的累积渗透量 (Q):

$$Q_t = C_n \times V + V_0 \times \sum_{i=1}^{n-1} C_i$$

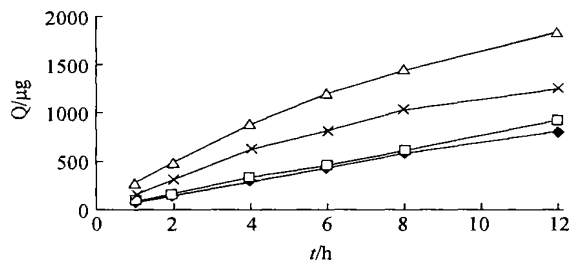
C_n : 第 n 个取样点测得的药物浓度 ($\mu\text{g/ml}$); C_i : 第 i 个取样点测得的药物浓度 ($\mu\text{g/ml}$); V : 接收室中的缓冲液体积 (ml); V_0 : 取样体积 (ml)。

以 $Q-t$ 作线性回归,直线的斜率即为稳态渗透流量 ($J, \mu\text{g/h}$)。将稳态直线推至时间轴,得渗透时滞 t_{lag} (h)。结果见图 2 3 和表 1 2。



—◆— 0% —■— 1% —△— 2% —×— 3%

Fig 2. The penetration profiles of lidocaine from the cream containing different concentration of Azone through the mice skin



—◆— 0% —■— 1% —△— 2% —×— 3%

Fig 3. The penetration profiles of bupivacaine from the cream containing different concentration of Azone through the mice skin

结果表明:利多卡因和布比卡因的渗透无时滞,在 $0\sim 12\text{h}$ 范围内,不同浓度的 Azone 对利多卡因和布比卡因的渗透速率 (J) 和药物 12h 渗透总量 (Q_{12}) 的影响大小依次为 2% , 3% , 1% , 0% 。可见 Azone 浓度为 2% 时,对软膏剂中的利多卡因和布比卡因有最佳促渗作用。

3 讨论

利多卡因是常用的局麻药,一般药效维持时间

Tab 1. The penetration parameters of lidocaine(*n*= 4)

| Azone (%) | Q ₁₂ (μ g) | Equation | J (μ g/h) | T _{lag} (h) |
|---------------|--------------------------|------------------------|--------------|-------------------------|
| 0 | 2584 | $Q=207.4\mu\text{g/h}$ | 207.4 | -0.34 |
| 1 | 2893 | $Q=230.4\mu\text{g/h}$ | 230.4 | -0.18 |
| 2 | 5397 | $Q=412.0\mu\text{g/h}$ | 412.0 | -1.81 |
| 5 | 3651 | $Q=285.8\mu\text{g/h}$ | 285.8 | -1.62 |

Tab 2. The penetration parameters of bupivacaine(*n*= 4)

| Azone (%) | Q ₁₂ (μ g) | Equation | J (μ g/h) | T _{lag} (h) |
|---------------|--------------------------|------------------------|--------------|-------------------------|
| 0 | 813.2 | $Q=67.32\mu\text{g/h}$ | 67.32 | -0.4 |
| 1 | 932.1 | $Q=75.94\mu\text{g/h}$ | 75.94 | -0.26 |
| 2 | 1846 | $Q=142.6\mu\text{g/h}$ | 142.6 | -1.69 |
| 5 | 1258 | $Q=100.1\mu\text{g/h}$ | 100.1 | -1.55 |

在 1.5 h,属于短效局麻药;布比卡因为目前已知局麻药中时效最长的药物(可达 5 h 以上),麻醉强度为利多卡因的 4 倍,安全范围较利多卡因大^[4]。两者合用具有起效快,麻醉作用时间长,临床适用性广等特点。因此本文根据两药的作用特点及临床时效的互补性,制备了含利多卡因和布比卡因的外用软膏,以满足临床用药之需求。

在本乳膏剂处方中,利多卡因和布比卡因小鼠离体透皮实验无时滞(*t*_{lag} < 0),且利多卡因较布比卡因更易透过小鼠皮肤,利多卡因 12 h 累积透皮量约为布比卡因 3.2 倍(稳态渗透流量之比为 3.1 倍),表明本乳膏能发挥利多卡因快速起效和布比卡因延长麻醉时间之作用,符合处方设计目的和临床用药要

求

Azone 为典型的透皮促渗剂,对大部分药物具有良好的透皮促渗作用^[5]。在乳膏剂处方中,不同浓度的 Azone 对利多卡因和布比卡因均有明显的促渗作用。2% Azone 对药物具有最大促渗作用,利多卡因 12 小时累积透皮量(*Q*₁₂)为 5379 μg,稳态渗透流量(*J*)为 412 μg/h;布比卡因 12 h 累积透皮量(*Q*₁₂)为 1846 μg,稳态渗透流量(*J*)为 142.6 μg/h;与不含 Azone 的乳膏相比,利多卡因和布比卡因稳态渗透流量分别提高 1.99 倍和 2.12 倍,表明 Azone 对布比卡因的促渗作用较利多卡因稍强。同时证明了 Azone 浓度在 0~2% 范围内,对药物的透皮具有浓度依赖性,浓度愈高,透皮促渗作用愈强;但 5% Azone 对药物的促渗作用有降低趋势,其原因可能是高浓度 Azone 对药物具有较高的溶解度,而 Azone 一般较难透过皮肤,导致药物透皮性下降。

参 考 文 献

[1] Fleischer AB, Ford PG. How to minimize adverse effects of topical anesthetics [J]. *Skin and Aging*, 1998, 6(3): 54-61.
[2] 虞瑞尧. 5% 恩纳霜在皮肤科临床的应用 [J]. 中国新药杂志 (*Chin New Drugs J*), 2000, 9(9): 608-610.
[3] 周建平,钟鸣,黄建华. 尼莫地平透皮制剂的研究 [J]. 中国药科大学学报 (*J China Pharm Univ*), 2000, 31(5): 348-351.
[4] 上海医科大学. 药理学: 上册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979.
[5] 毕殿洲. 药剂学: 第四版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.

Studies on Penetration of the Cream Containing Lidocaine and Bupivacaine through the Mice Skin

DIAO Yu-Hui, YU AN Rong-Gang¹, ZHO U Jian-Ping¹
The Affiliated Gulou Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008; ¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT **AIM** To develop the compound lidocaine cream containing lidocaine and bupivacaine and to study the effect of enhancers. **METHOD** The permeation of the cream was studied with Franz diffusing cell and mice skin. The amount of lidocaine and bupivacaine was determined by HPLC. **RESULTS** Azone can enhance markedly the lidocaine and bupivacaine through the mice skin. When the cream containing 2% Azone, the cream had the best permeation ratio through the mice skin. The steady-state percutaneous flows of lidocaine and bupivacaine in the cream containing 2% Azone were 1.99 and 2.11 times than those of them in the blank cream respectively. **CONCLUSION** The compound lidocaine cream containing 2% Azone will be an effective new preparation for clinics.
KEY WORDS Lidocaine; Bupivacaine; Cream; Azone; HPLC; Penetration