

盐酸丁卡因离子导入研究*

许东航 梁文权¹ 宋继芬(杭州 310009 浙江医科大学附属第二医院药剂科;¹ 杭州 310006 浙江医科大学药剂教研室)

摘要 目的:研究药物的电压与离子导入速率的关系。方法:以盐酸丁卡因为模型药物,采用去毛大鼠腹部皮肤和双室扩散池,分别测定不同电压下的增渗倍数(ER)。结果:增渗倍数对电压的线性回归方程为:ER = - 3 × 10⁻³ + 3.202V, r = 0.9979。结论:增渗倍数与电压成正比。

关键词 离子导入;电压;增渗倍数;盐酸丁卡因

Study of iontophoresis of dicaine hydrochloride

Xu Donghang(Xu DH), Liang Wenquan(Liang WQ), Song Jifen(Song JF) (Department of Pharmaceutics , Second Hospital Attached to Zhejiang Medical University , Hangzhou 310009)

ABSTRACT **OBJECTIVE** :To study the effect of voltage on drug transdermal iontophoresis . **METHOD** :The enhancing rate(ER) of dicaine hydrochloride with different voltage through rat skin were determined respectively using valia - chien two - chamber diffusion cells . **RESULTS** :linear regression show that :ER = - 3 × 10⁻³ + 3.202V , r = 0.9979 (V is voltage) . **CONCLUSION** :The enhancing rate is proportion to voltage .

KEY WORDS iontophoresis , voltage , enhancing rate , dicaine hydrochloride

离子导入(iontophoresis)是利用直流电流将离子型药物经由电极定位导入皮肤或粘膜,进入组织或血液循环的一种方法^[1]。由于离子导入使经皮给药的速率有了较大的提高,因此已受到越来越多的关注,特别是其影响因素的研究^[2-6]。目前研究较多的电学因素是电流强度,认为离子导入速度与电流强度呈线性关系^[2-5]。但对于另一个电学因素 - 电压与离子导入速度的关系研究却未多见^[6]。

根据 Nernst - Planck 方程:

$$J = - D \times \frac{dc}{dx} \pm DZeEC / KT \quad (1)$$

J 是离子移动通过某一平面膜的速率, D 是扩散系数, C 是化合价为 Z、电荷数为 e 的离子化合物的浓度, E 是电压, k 是玻兹曼常数, T 是绝对温度。

(1) 式说明离子型药物向皮肤的渗透流量是浓度梯度和电势梯度二者共同作用的结果。由于由扩散作用进入机体的约占 6% ~ 9%^[7], 因此(1)式可简化为:

$$J = DZeEC / KT \quad (2)$$

(2) 式表明在电场作用下, 渗透速率 J 同电压成正比。

盐酸丁卡因为长效的酯族局麻药, 脂溶性高, 穿透力强, 局麻效能较普鲁卡因高 5 ~ 10 倍。本实验选用盐酸丁卡因为模型药物, 采用离子导入作为促透方法, 研

究不同电压下离子导入增渗倍数(enhancing rate)的变化。

实验部分

1 材料和仪器

盐酸丁卡因(第二军医大学朝晖制药厂); DU - 65 紫外分光光度计(Beckmen 公司); 751 G 分光光度计; Ag/ AgCl 电极(自制); Ag 电极(自制); Valia - chien 双室扩散池(自制); pH S - 3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂); 501 型超级恒温水浴(重庆试验设备厂); 直流导入仪(自制); pH7.4 磷酸缓冲液(配制参照《中国药典》1995 年二部)。

盐酸丁卡因最大吸收波长的测定

采用紫外分光光度计进行扫描, 以 pH7.4 磷酸缓冲液为空白, 以盐酸丁卡因的磷酸缓冲液作为样品进行测定, 测得盐酸丁卡因最大吸收波长为 312nm。

盐酸丁卡因标准曲线的制备

准确称量盐酸丁卡因 0.0350g, 加 pH7.4 磷酸缓冲液配成 50ml 溶液。精密量取 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6 和 0.8ml 分别置于 50ml 量瓶中, 加 pH7.4 磷酸缓冲液至刻度, 配成盐酸丁卡因标准溶液, 采用 751 G 分光光度

* 国家自然科学基金项目, 第 39370658 号

计在 $\lambda_{312\text{nm}}$ 处测定吸收度,得标准曲线为: $C(\mu\text{g}/\text{ml}) = 0.02953 + 13.26A, r = 0.9999$ 。

离体皮肤的制备

取重约 200g 的雄性 SD 大鼠,断颈处死,剪去腹部皮肤毛,剪取皮肤,剥离皮下组织,在生理盐水中浸洗 30 min 后使用。

2 实验装置与方法

用双室扩散池(扩散面积为 0.87cm^2),供应室放置盐酸丁卡因溶液(称取盐酸丁卡因约 0.030g ,加蒸馏水至 100ml 即可)。接受室放置 pH7.4 磷酸缓冲液,每池容积 3.6 ml。

盐酸丁卡因的被动扩散达稳态后,间隔 2h 取出全部接受室溶液,测定药物浓度(共测定 4 组稳态浓度),并补充等量的 pH7.4 磷酸缓冲液。然后,供应室加 Ag/AgCl 电极,接正极,接受室加 Ag 电极,接负极,调节电压,使电压恒定在所需值,间隔 0.5h 取出全部接受室溶液,测定药物浓度,并补充等量的 pH7.4 磷酸缓冲液,直至稳态。

分析方法及结果处理:分光光度计在 312nm 处测定接受室溶液的吸收度。根据标准曲线,接受室体积和有效扩散面积,求得单位面积药物渗透量。由于时间已充分大,因此这就是稳态药物渗透量。再根据 $J - dM/dt$ 求得稳态透皮速率。

3 结果与讨论

盐酸丁卡因在不同电压下的稳态透皮速率见表 1。

表 1 盐酸丁卡因稳态透皮速率 $J_s(\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h})(n=16)$

试验号	被动扩散速率	电压	离子导入速度	ER
1	3.56 ± 0.37	5	57.0 ± 5.0	16.0
2	3.63 ± 0.49	10	114.6 ± 8.9	31.6
3	3.67 ± 0.47	15	173.6 ± 13.1	47.3
4	3.83 ± 0.31	20	255.8 ± 22.0	66.8
5	3.76 ± 0.34	25	295.0 ± 31.4	78.5

$$ER = \frac{\text{离子导入速度}}{\text{被动扩散速率}}$$

3.1 盐酸丁卡因在电压为 5,10,15,20 和 25v 时稳态透皮速率 J_s 分别比被动扩散时的速率增加 16.0,31.6,47.3,66.8 和 78.5 倍,因此离子导入是一种较好的经皮给药促透方法。

3.2 以 ER 对电压回归,得方程 $ER = -3 \times 10^{-3} + 3.202v, r = 0.9979$ 。说明在一定电压范围内,离子导入速度随电压增大而增大。

3.2 根据实验记录的数据,电压为 5,10,15,20 和 25v 相对应的电流强度分别为 0.05,0.10,0.15,0.20 和 0.25mA,因此也可推出电流强度和离子导入速度有线性关系。

参考文献

- 1 梁秉文,梁文权,平其能,等.经皮给药制剂.第 1 版.中国医药科技出版社:180.
- 2 Singh P, Maibach HI. Iontophoresis: an alternative to the use of carriers in cutaneous drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 18: 379.
- 3 Clemessy M, Couarraze G, Bevan B, et al. Mechanisms involved in iontophoretic transport of angiotensin. *Pharm Res*, 1995, 12(7): 998.
- 4 高见曙,高建青,张丽菊.药物经皮离子电渗的影响因素. *中国药学杂志*, 1996, 31(1): 6.
- 5 曹德英,张立德.经皮离子电导入给药系统. *中国药学杂志*, 1996, 31(1): 3.
- 6 Hinsberg WHMC, Bax L, Flinterman NHM, et al. Iontophoresis of a model peptide across human skin in vitro: effects of iontophoresis protocol, pH, and ionic strength on peptide flux and skin impedance. *Pharm Res*, 1994, 11(9): 1296.
- 7 Riviere JE, Heit MC. Electrically-assisted transdermal drug delivery. *Pharm Res*, 1997, 14(6): 687.

收稿日期:1998-03-27