

盐酸普鲁卡因经皮离子导入的研究

许东航 缪国娟¹ 梁文权² (杭州 310009 浙江医科大学附属第二医院药剂科;¹ 萧山 311200 浙江萧山人民医院药剂科;² 杭州 310006 浙江医科大学药剂教研室)

摘要 目的:考察盐酸普鲁卡因的离子导入与电流强度、药物浓度的关系。方法:测定不同的电流强度、不同的药物浓度的离子导入增渗倍数(ER)。结果:固定药物浓度,电流强度为0.1、0.2和0.3mA时的ER值分别为68、99和127。固定电流强度为0.2mA,药物浓度为0.0151、0.0304和0.0605g/100ml时的ER值分别为95、99和98。结论:离子导入可以显著提高药物渗透速率,增渗倍数(ER)随着电流强度的增加而增加,但与药物浓度无关。
关键词 离子导入;盐酸普鲁卡因;增渗倍数;电流强度;药物浓度

Study of iontophoresis of procaine hydrochloride

Xu Donghang (Xu DH), Miu Guojuan (Miu GJ), Liang Wenquan (Liang WQ) (Department of Pharmaceutics, Second Hospital Attached to Zhejiang Medical University, Hangzhou 310009)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of current intensity and drug concentration on iontophoresis of procaine hydrochloride. **METHODS:** The enhancing rates different current intensities and different concentration have been determined. **RESULTS:** When the current strength of iontophoresis is 0.1, 0.2 and 0.3 mA, the ERs are 68, 99 and 127 respectively. Keeping the current strength constantly (0.2 mA), the ERs are 95, 99 and 98 when the donor concentration is 0.0151, 0.0304 and 0.0605g/100ml respectively. **CONCLUSION:** Iontophoresis increased the flux of drug obviously. The enhancing rate (ER) correlated closely to the current intensity, but had is no relationship with drug concentration.

KEY WORDS iontophoresis, procaine hydrochloride, enhancing rate, current intensity, drug concentration

离子导入(iontophoresis)是利用电场促进药物离子通过皮肤转运的一种物理促渗手段。影响离子导入的因素主要有药物的解离性质、药物的浓度、药物的酸碱性、电流强度、通电时间、电流类型等^[1-4]。

盐酸普鲁卡因因局部麻醉作用迅速而维持时间长,穿透力强,可以用于浸润麻醉、外周神经阻滞、蛛网膜下腔阻滞等。为了探讨更好的麻醉效果,本课题采用离子导入作为促渗方法,以离子导入增渗倍数(enhancing rate;ER=离子导入稳态透皮速率/被动扩散稳态透皮速率)为考察对象,研究了电流强度、药物浓度与其离子导入的关系。

1 实验部分

1.1 材料和仪器

盐酸普鲁卡因(南京制药厂);DU-65 紫外分光光度计(Beckmen 公司);751 G 分光光度计(上海分析仪器厂);Ag/AgCl 电极(自制);Ag 电极(自制);Valia-chien 双室扩散池(自制);pHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂);501 型超级恒温水浴(重庆实验设备厂);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)^[5]。

1.2 盐酸普鲁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,以盐酸普鲁卡因的磷酸缓冲液作为样品进行测定,测得盐酸普鲁卡因最大吸收波长为 290nm。

1.3 盐酸普鲁卡因标准曲线的制备

准确称量盐酸普鲁卡因 0.0643g,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,配成盐酸普鲁卡因标准溶液,采用 751 G 分光光度计在 λ_{290nm} 处测定吸收度,得标准曲线为: $c(\mu g/ml) = 0.02953 + 13.26A, r = 0.9999 (n = 3)$ 。

1.4 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,在室温下于生理盐水中浸泡,每隔 30min 换一次生理盐水,共浸泡 12h 后使用。

1.5 供应室溶液的配制

称取盐酸普鲁卡因相应克数,加蒸馏水至 100ml 即可(见表 1)。

1.6 实验装置与方法

用双室扩散池(扩散面积为 $0.87cm^2$),供应室放置盐酸普鲁卡因溶液(供应室溶液),接受室放置 pH7.4 磷酸缓冲液,每池容积 3.6ml。

盐酸普鲁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,并补充等量的 pH7.4 磷酸缓冲液。测定 4 组稳态被动扩散数据后,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,使电流强度恒定在所需值,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,稳态后再测定 4 组稳态离子导入扩散数据。

1.7 分析方法及结果处理

分光光度计在 290nm 处测定接受室溶液的吸光度。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,这就是稳态药物渗透量(M)。再根据透皮速率 $J = dM/dt$ 求得稳态透皮速率。

1.8 皮肤吸收峰干扰情况

经浸泡 12h 的大鼠皮肤置于双室扩散池中,供应室加蒸馏水,接受室加 pH7.4 磷酸缓冲液,方法同前。分别测定被动扩散(间隔 2h)与离子导入扩散(间隔 0.5h,电流强度为 0.2mA)在 290nm 处的皮肤吸收峰干扰。

2 结果与讨论

盐酸普鲁卡因在不同电流强度、不同药物浓度下的稳态透皮速率见表 1。

表 1 盐酸普鲁卡因稳态透皮速率 $J_s(\mu g/cm^2 \cdot h)$ ($n = 16$)

电流强度 / mA	药物浓度 / g/100ml	稳态透皮速率		ER
		被动扩散	离子导入	
0.1	0.0304	5.9 ± 1.5	401 ± 56	68
0.2	0.0304	5.2 ± 0.9	511 ± 43	99
0.3	0.0301	5.2 ± 0.5	662 ± 62	127
0.2	0.0151	3.1 ± 0.8	295 ± 30	95
0.2	0.0605	9.7 ± 1.4	948 ± 101	98

2.1 离子导入在电流强度为 0.1,0.2 和 0.3mA 时分别比被动扩散增渗 68,99 和 127 倍,因此离子导入是经皮给药一种较好的渗透促进方法。

2.2 从表 1 中,可以看出随着电流强度的增加,ER 相应增加,两者有较好的线性关系。这和理论上认为离子导入药物流量与电流强度呈线性关系非常吻合^[1]。

2.3 药物浓度低,则离子导入速率也小,但随着药物浓度降低,被动扩散速率也降低。因此,浓度相差一倍,电流强度相等的 ER 值相近(见表 1)。所以可以认为在一定浓度范围内,ER 随着电流强度的增加而增加,但与供应室药物浓度无关。

2.4 曾有作者研究了皮肤在浸泡若干小时后的吸收峰干扰情况^[6],在供应室与接受室均加 0.05mol/L pH7.4 磷酸缓冲液,分别于 2,6,8,10,12 和 24h 取出接

受室溶液,于 200 ~ 400nm 波长范围作光谱扫描,发现 8h 以上的皮肤吸收峰在 290nm 的吸收趋于 0。作者实验中也发现被动扩散与离子导入扩散皮肤吸收峰在 290nm 吸收度平均值为 0.0036 和 0.0037,因此皮肤吸收峰在 12h 生理盐水浸泡后其在 290nm 的吸收可忽略。

2.5 由于皮肤的个体差异,稳态渗透速率相应的变异系数(CV)较大,同时也造成盐酸普鲁卡因被动扩散稳态透皮速率之间有差异。

参考文献

1 梁秉文,梁文权,平其能,等.经皮给药制剂.第1版.北京:

中国医药科技出版社,1992:186.

2 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.

3 曹德英,张立德.经皮离子导入给药系统.中国药学杂志,1996,31(1):3.

4 许东航,缪国娟,梁文权.盐酸丁卡因离子导入研究.中国现代应用药学,1999,16(3):26.

5 中国药典.二部.1995:附录177.

6 梁文权,刘毅萍,林武.一阶导数紫外光谱法测定炎痛喜康透皮速率.浙江医科大学学报,1990,19(5):204.

收稿日期:1998-08-10