

离子导入持续时间对盐酸丁卡因凝胶影响的研究

许东航¹, 王加秒¹, 徐翔¹, 梁文权² (1. 浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 研究离子导入持续时间对盐酸丁卡因凝胶累积渗透量的影响。方法 以盐酸丁卡因为模型药物, 采用离子导入作为促透方法, 分别测定不同持续时间下的盐酸丁卡因凝胶在离子导入后接受室溶液的吸收度, 计算它们的累积渗透量。结果 离子导入持续时间为 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 时, 稳态累积渗透量分别为 5.74, 11.25, 15.37, 20.97, 28.82 和 36.96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。结论 在一定的电流强度和漏槽条件下, 盐酸丁卡因离子导入凝胶累积渗透量与持续时间有较好的线性关系。

关键词: 盐酸丁卡因; 离子导入; 凝胶; 持续时间; 累积渗透量

中图分类号: R944.15; R971.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2004)02-0138-03

Influence of continuous time on tetracaine hydrochloride gel transdermal iontophoresis

XU Dong-hang¹, WANG Jia-miao¹, XU Xiang¹, LIANG Wen-quan² (1. The Second affiliated Hospital of Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2. College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

基金项目: 浙江省药剂专业委员会医院药学基金资助

作者简介: 许东航, 男, 硕士, 主管药师。

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate the effect of continuous time on drug amount transdermal iontophoresis flux of jel. **METHOD** Tetracaine hydrochloride was employed as model drug, The amount iontophoretic flux of tetracaine hydrochloride jel through rat skin was investigated using modified Franz one-chamber diffusion cells. **RESULTS** When the continuous time of iontophoresis was 15,30,45,60,90 and 120 minute, the amount iontophoretic flux of tetracaine hydrochloride jel was 5.74,11.25,15.37,20.97,28.82 and 36.96 mg/cm² respectively. **CONCLUSION** The amount iontophoretic flux of jel is proportional to the applied continuous time. **KEY WORDS** tetracaine hydrochloride; iontophoresis; jel; continuous time; amount iontophoretic flux

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黏膜,进入组织或血液循环的一种方法^[1]。目前对离子导入持续时间的研究报道认为供应室是溶液时,离子导入持续时间和离子导入累积渗透量有较好的线性关系^[2,3]。但实际应用中,离子导入基本采用凝胶等制剂,很少会采用溶液剂。而在离子导入凝胶剂中,由于药物在凝胶中离子导入速率大大小于药物在溶液中的速率,药物在凝胶中的转运有可能成为新的限速因素,从而破坏了离子导入持续时间和离子导入累积渗透量的线性关系。凝胶制剂中是否还存在离子导入累积渗透量和持续时间的线性关系,这就是本实验研究的目的。

盐酸丁卡因(tetracaine hydrochloride)为长效的亲脂性局麻药,脂溶性高,穿透力强,局麻效能较普鲁卡因高5~10倍。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,研究不同持续时间下盐酸丁卡因凝胶离子导入累积渗透量,探讨凝胶离子导入累积渗透量与持续时间之间的关系。

1 仪器与试药

756 MC 紫外可见分光光度计(上海分析仪器总厂);铅电极(自制);Ag 电极(自制);改良 Franz 单室扩散池(自制,扩散面积为 4.30cm²,接受室体积为 9.8 mL);PHS-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);盐酸丁卡因(原料药,第二军医大学朝晖制药厂,批号为 981101);羟丙基甲基纤维素(HPMC, K₄M,英国 Colorcon 公司);聚乙烯吡咯烷酮(PVP,上海化学试剂采购供应站);聚乙烯醇 124(PVA124,广州南方化玻公司);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,上海化学试剂采购供应站);甘油(杭州东南化工总厂);pH7.4 磷酸盐缓冲液^[4]。

♂ SD 大鼠,体重约 200g,浙江大学医学院实验动物中心提供。

2 实验方法

2.1 盐酸丁卡因凝胶的制备

将适量的 HPMC,PVP,PVA124 和 CMC-Na 加蒸馏水浸泡一定时间,水浴加热使溶,加入甘油和药物,搅拌均匀,摊涂于平板上干燥即得。

2.2 标准曲线的制备

2.2.1 盐酸丁卡因最大吸收波长的测定

采用 756 MC 紫外可见分光光度计进行扫描,以 pH7.4 磷酸盐缓冲液为空白,以盐酸丁卡因的磷酸盐缓冲液作为样品进行测定,测得盐酸丁卡因的最大吸收波长为 312nm。

2.2.2 标准曲线的制备

准确称量盐酸丁卡因 0.069 0g,加 pH7.4 磷酸盐缓冲液配成 100 mL 溶液,精密量取 0.1,0.2,0.3,0.4,0.6,0.8 mL 分别置于 50 mL 量瓶中,加 pH7.4 磷酸盐缓冲液到刻度,配成盐酸丁卡因标准溶液,采用 756 MC 紫外可见分光光度计在 312nm 处测定吸收度,以浓度对吸收度回归,得标准曲线为 $C(\mu\text{g/mL}) = 0.498 + 14.93A, r = 0.9992$ 。

2.3 离体皮肤的制备

取重约 200g 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。

2.4 实验装置与方法

采用改良 Franz 单室扩散池,大鼠皮肤真皮面向接受室,角质层贴上湿润的盐酸丁卡因凝胶,再压上铅板电极,接稳压电源的正极,以 Ag 电极接电源负极插入接受室中,接受液为 pH7.4 磷酸缓冲液,控制夹层水浴温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。调节电流强度为 0.1 mA(被动扩散时电流强度为 0 mA),进行体外渗透实验。间隔一定时间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,直至接受室溶液浓度达稳态。然后测定离子导入持续时间分别为 15,30,45,60,90,120 min 时的接受室溶液浓度。

2.5 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 Q_8 。

3 结果与讨论

3.1 盐酸丁卡因在不同持续时间下的稳态累积渗透量列于表 1。

表 1 盐酸丁卡因凝胶体外不同持续时间下稳态累积渗透量

Tab 1 The amount iontophoresis flux of different continuous time for tetracaine hydrochloride gel *in vitro* ($n = 16$)

持续时间 (min)	离子导入累积渗透量 (mg/cm ²)	被动扩散累积渗透量 (mg/cm ²)
1	15	5.74 ± 0.9
2	30	11.25 ± 0.6
3	45	15.37 ± 1.1
4	60	20.97 ± 2.3
5	90	28.82 ± 5.3
6	120	36.96 ± 5.0

3.2 以离子导入渗透量对持续时间回归,得方程: $Q_8 = -1.461 + 0.403t, r = 0.9813$ 。(t 是离子导入持续时间,单位 min)。说明在一定的持续时间范围内,离子导入累积渗透量随持续时间增加而增大,两者有较好的线性关系。

3.3 可以看到离子导入稳态渗透量大致为被动扩散渗透量

的 4 倍,因此离子导入是一种较好的经皮给药促渗方法。

3.4 离子导入引起皮肤刺激主要是由于电流强度大。有文献报道,离子导入电流强度 $> 0.5 \text{ mg/cm}^2$,就可引起患者皮肤刺痛感,在本实验采用的电流强度(0.1 mA)应该比较安全,但低电流强度长时间应用是否也可引起患者的皮肤刺激,有待于进一步研究。

3.5 由于离子导入电流强度过大可能引起皮肤刺激,因此在无法增加电流强度的情况下,我们可以通过延长离子导入作用时间来达到增加经皮给药量的目的。

3.6 需要保持实验的漏槽条件。在本实验中,最大渗透通过皮肤的盐酸丁卡因总量为涂在皮肤角质层凝胶的 13 %左

右,因此可认为供应室浓度基本保持不变。

参考文献

- [1] 梁秉文,梁文权,平其能,等.经皮给药制剂[M].北京:中国医药科技出版社,1992:180.
- [2] 高见曙,高建青,张丽菊.药物经皮离子电渗的影响因素[J].中国药学杂志,1996,31(1):6.
- [3] 曹德英,张立德.经皮离子电导入给药系统[J],中国药学杂志,1996,31(1):3.
- [4] 中国药典 2000 年二部[S].2000:附录 174.

收稿日期:2003-04-20