

盐酸丁卡因离子导入凝胶的研究

胡珏^{1,2}, 许东航¹ (1. 浙江大学附属第二医院, 杭州 310009; 2. 浙江医学高等专科学校, 杭州 310053)

摘要:目的 研究电流强度对盐酸丁卡因离子导入凝胶的渗透速率的影响。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,分别测定不同电流强度下的盐酸丁卡因离子导入凝胶在离子导入后接受室溶液的吸收度,计算它们的稳态透皮速率。结果 电流强度为 0.05, 0.1, 0.15, 0.2 和 0.25 mA 时,稳态透皮速率分别为 10.18, 22.94, 34.62, 41.60 和 51.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}$ 。结论 在一定的电流强度下,漏槽条件下,盐酸丁卡因离子导入凝胶渗透速率与电流强度有较好的线性关系。

关键词: 盐酸丁卡因; 离子导入; 凝胶; 电流强度; 渗透速率

中图分类号: R943.43 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)04-0307-02

Influence of current on tetracaine hydrochloride gel transdermal iontophoresis

HU Jue^{1,2}, XU Dong-hang¹ (1. The Second Hospital Affiliated to Department of Medical, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2. Zhejiang Medical College, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of current on drug transdermal iontophoresis flux of gel. **METHODS** Tetracaine hydrochloride was employed as model drug. The iontophoretic flux of tetracaine hydrochloride gel through rat skin was investigated using modified Franz one-chamber diffusion cells. **RESULTS** When the current strength of iontophoresis was 0.05 mA, 0.1 mA, 0.15 mA, 0.2 mA and 0.25 mA, the iontophoretic flux of tetracaine hydrochloride gel were 10.18, 22.94, 34.62, 41.60 and 51.35 ($\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}$) respectively. **CONCLUSION** The iontophoretic flux of gel is proportional to the applied current density.

KEY WORDS: tetracaine hydrochloride; iontophoresis; gel; current; iontophoretic flux

局部麻醉药经皮给药,具有无痛、无损伤的特点,可代替局部浸润麻醉,尤其适用于一些不宜采用局部浸润麻醉和长时间镇痛的情况,在临床将有广阔的应用前景。但普通的经皮给药系统,起效时间长,无法缓解深部疼痛。为此研究者将直流电流应用于经皮给药系统,认为可将药物快速导入皮肤或黏膜,进入组织或血液循环,这种方法称离子导入^[1]。目前的研究局限于体外溶液剂的研究,认为电流强度和离子导入渗透速率(或离子导入增渗倍数)有较好的线性关系^[2-4]。但实际应用中,离子导入基本采用凝胶、贴片等制剂,很少会采用溶液剂。在离子导入凝胶剂中,是否还存在离子导入渗透速率和电流强度的线性关系?这就是本试验研究的目的。

盐酸丁卡因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。本试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,研究不同电流强度下盐酸丁卡因凝胶离子导入渗透速率,探讨凝胶离子导入渗透速率与电流强度之间的关系。

1 仪器与试药

756MC 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 4.30cm^2 ,接受室体积为 9.8mL);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,纯度为 99.92%);其他原料均为分析纯;pH7.4 磷酸盐缓冲液^[5]。

♂ SD 大鼠,体重约 200g,浙江大学医学院实验动物中心提供。

2 实验方法和结果

2.1 标准曲线的制备

2.1.1 盐酸丁卡因最大吸收波长的测定

采用 756MC 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 。

2.1.2 标准曲线的制备

准确称量盐酸丁卡因 0.0690g ,加 pH7.4 磷酸盐缓冲液配成 100mL 溶液,精密量取 $0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8\text{mL}$ 分别置于 50mL 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 756MC 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 $C(\mu\text{g}/\text{mL}) = 0.498 + 14.93A$ $r = 0.9992$ 。

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:胡珏,女,硕士在读,讲师。

通讯作者:许东航,副主任药师。E-mail: xudonghang@zju.edu.cn

2.2 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 30min 后使用。

2.3 盐酸丁卡因凝胶制备方法

将 0.47g 卡波泊 934, 3.95g 聚乙烯吡咯烷酮, 3mL 甘油, 加 30mL 蒸馏水浸泡一定时间,水浴加热使溶,加入 0.05g 盐酸丁卡因搅拌均匀,滴加三乙醇胺调节 pH 至 7,摊涂于培养皿中干燥即得。

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,角质层贴上湿润的药物凝胶,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 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。调节电流强度为所需值,进行离子导入实验。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。

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,再根据 $J = dm/dt$,求得稳态透皮速率。

盐酸丁卡因在不同电流强度下的稳态透皮速率见表 1。

表 1 盐酸丁卡因在不同电流强度的稳态离子导入速率 ($n = 6$)

Tab 1 The iontophoresis flux of different current for tetracaine hydrochloride gel in vitro ($n = 6$)

Current (mA)	iontophoresis flux[Js((g/cm ² × h)]
0.05	10.18 ± 1.0
0.10	22.94 ± 2.9
0.15	34.62 ± 3.3
0.20	41.60 ± 2.0
0.25	50.35 ± 5.3

3 讨论

3.1 以 ER 对电流强度回归,得方程: $ER = -2.238 + 198I, r$

$= 0.9930$ 。(I 是电流强度)。说明在一定的电流强度范围内,离子导入速度随电流强度增大而增大,两者有较好的线性关系。

3.2 电流强度过大(大于 0.5mA),会损伤皮肤。在家兔在体实验中发现,电流强度 $> 0.3\text{mA}$,虽然皮肤未受损伤,但家兔出现明显的刺激反应,而在 0.25mA 以下,家兔未出现刺激反应。另外,电流强度低于 0.25mA,去电流后渗透速率会在较短时间(约 1.5h)恢复到被动稳态速率,说明电流强度低于 0.25mA 对皮肤影响小。

3.3 盐酸丁卡因凝胶为通过均匀设计获得的最佳处方^[6],同时考察了盐酸丁卡因浓度和离子导入持续时间对离子导入渗透速率的影响,已另文发表^[7-8]。

3.4 必须保证实验的漏槽条件。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 10% 左右,因此可认为供应室浓度不变。

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,1992:180-198.
- [2] 许东航,廖国娟,梁文权等.盐酸普鲁卡因经皮离子导入的研究[J].中国现代应用药学,1999;16(5):18.
- [3] 高见曙,高建青,张丽菊.药物经皮离子电渗的影响因素[J].中国药理学杂志,1996;31(1):6-9.
- [4] 曹德英,张立德.经皮离子电导入给药系统[J].中国药理学杂志,1996,31(1)3-5.
- [5] 中国药典(2000年)二部[S].2000:附录 174.
- [6] 周宏民,许东航,梁文权,等.盐酸丁卡因经皮离子导入凝胶的制备[J].中国医院药学杂志,1999,19(8):494.
- [7] 徐翔,许东航,梁文权.药物浓度对盐酸丁卡因离子导入凝胶影响的研究[J].中国新药杂志,2003,12(12):1204.
- [8] 许东航,王加秒,徐翔,等.离子导入持续时间对盐酸丁卡因凝胶影响的研究[J].中国现代应用药学,2004,21(2):138.

收稿日期:2005-08-21