

利多卡因——卵磷脂微乳处方的初步研究

鲁莹¹, 吉小欣¹, 高申¹, 刘毅清² (1. 第二军医大学药剂学教研室, 上海 200433; 2. 成都军区联勤部军事医学研究所, 四川成都 650032)

摘要 目的: 以卵磷脂微乳为载体, 制备利多卡因透皮给药系统。方法: 伪三元相图考察油包水型微乳形成区域; 测定微乳黏度, 正交分析法筛选微乳处方; 紫外分光光度法直接测定微乳中盐酸利多卡因浓度。结果: 助表面活性剂的种类和 K_m (表面活性剂/助表面活性剂用量比) 对微乳形成区域有显著性影响, 正丙醇和异丙醇所形成的微乳区较大; 低纯卵磷脂微乳形成区域较高纯卵磷脂大; 醇的种类对微乳的黏度均有显著的影响, K_m 对微乳的黏度有较大影响。选定紫外检测波长为 262nm, 盐酸利多卡因浓度在 0.02~0.5mg/mL 范围内线性关系良好 ($R = 0.9999$)。平均回收率 (100.17 ± 0.16)%。日内差与日间差分别为 0.0137 ± 0.0121 , 0.0119 ± 0.0115 。结论: 选择混合表面活性剂利于制备微乳, 醇的种类与用量对于利多卡因透皮微乳体系处方的选择具有重要意义。

关键词 微乳; 利多卡因; 卵磷脂; 透皮吸收

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)03-0141-04

Studies of lidocaine-lecithin microemulsion

Lu Ying¹, Ji Xiao-xin¹, Gao Shen¹, Liu Yiqing² (1. School of Pharmacy, The Second Military Medical University, Shanghai 200433; 2. Military Medical Scientific Research Institution of Chengdu, Chengdu, 650032)

Abstract Objective: To study the formation of transdermal delivery system of lidocaine with lecithin microemulsions as delivery system. **Methods:** Area of water-in-oil microemulsions was investigated through pseudo-ternary phase diagrams. Viscosity of microemulsions were measured to select the the right formulation using orthogonal test method. The content of hydrochloride lidocaine in microemulsions was measured by spectrophotometric. **Results:** Nature of cosurfactant and K_m showed predominant influence on the area of microemulsions, area of microemulsions in propanol and iso-propanol system were larger. The area of microemulsions was larger in low purity lecithin system. Cosurfactant showed predominant influence on the viscosity of the microemulsion. Content of lidocaine was measured at 262nm, the standard curve was linear in the range of 0.02~0.5mg/mL, the average recovery was (100.17 ± 0.16)%, the within day and between day precision of determination of lidocaine was 0.0137 ± 0.0121 , 0.0119 ± 0.0115 . **Conclusion:** Choosing mixed surfactant will help the formation of microemulsion. Nature and potent of alcohol have very important effect on selection of the formulation of lidocaine transdermal microemulsions.

KEY WORDS Microemulsion; lidocaine; lecithin; transdermal absorption

各种皮肤外科手术操作时需要麻醉, 而无论浸润麻醉或阻滞麻醉都需局部注射麻醉剂, 其疼痛感令病人无法接受。若将常用局麻药制成透皮吸收制剂, 局部外用透过表皮深达真皮而起到表面麻醉作用, 无疑为皮肤外科小手术病人带来福音。

微乳是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例混合自发形成的各向同性、透明、热力学稳定的分散体系^[1]。微乳乳滴一般小于 100nm, 包封于其中的药物分散度提高, 经皮给药的微乳一旦进入角质层能同时改变药物透皮转运的脂质和极性途径, 增加药物的渗透^[2]。随着透皮药物转运系统的

应用开发日益增多, 微乳作为透皮给药系统的载体已受到药学界极大关注。

利多卡因呈弱碱性, 具穿透力强, 作用快, 弥散广和性质稳定等优点, 是公认的理想局部麻醉药。本研究以盐酸利多卡因为模型药物而制备的卵磷脂微乳, 可作为急需的皮肤表面局部麻醉制剂供临床使用。

1 仪器与材料

1.1 材料 低纯度卵磷脂(PC 约 60%)(上海浦江磷脂有限公司, 批号 20000922); 十四酸异丙酯(IPM)(美国 Unichima 公司, 进口分装); 乙醇(上海振兴化工一厂, 批号 200004211); 正丙醇(上海试剂一厂, 批号 871101); 异丙醇(上海试剂一厂, 批号

920703); 正丁醇(中国医药(集团)上海化学试剂公司,批号 990623); 正戊醇(上海化学试剂采购供应站,批号 860610); 三蒸水(实验室自制); 盐酸利多卡因(上海复星朝晖药厂提供)。

1.2 仪器 JA5003 型电子天平(上海天平仪器厂); 毛细管黏度计(品式)(上海青浦县前明玻璃仪器厂); 阿贝折光仪(上海光学仪器厂); 751G 紫外分光光度计(上海分析仪器厂); 紫外扫描仪(日本岛津)。

2 方法

2.1 卵磷脂微乳制备及相图研究 在具塞的玻璃试管中,先加入一定比例的卵磷脂与醇,使卵磷脂完全溶解,再加入不同量的油相 IPM,向混合液中滴加水,同时不断振摇,使各组充分混匀,记录系统的状态变化情况,绘制相图。梯形法计算微乳形成区域面积。

2.2 微乳的黏度测定 根据十四酸异丙酯/卵磷脂/醇/水系统相图研究的结果,选择醇的种类, K_m , 表面活性剂用量和水相用量共四个因素的五个浓度水平,用正交设计考察各因素对微乳黏度影响。黏度测定:品式黏度剂按中国药典 2000 版规定方法测定(25℃)。

2.3 紫外分光光度法测定微乳中盐酸利多卡因的含量

2.3.1 吸收波长的确定 精确称取干燥至恒重的盐酸利多卡因标准品适量,置 100mL 容量瓶中,加 95% 乙醇稀释至刻度,摇匀。取 1.00mL 工作液加无水乙醇稀释至 10mL,照分光光度法(中国药典 2000 版二部附录 26 页),在 200~400nm 波长扫描。按照处方比例配制空白微乳,以无水乙醇稀释后在 200~400nm 波长扫描;按照处方比例配制盐酸利多卡因微乳,以无水乙醇稀释后在 200~400nm 波长扫描。

2.3.2 标准曲线的制备 精密称取盐酸利多卡因 2.5001g 置于 100mL 容量瓶中,用无水乙醇稀释至刻度,得到 25.0001mg/mL 的储备液,取储备液 0.02、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mL 置于 25mL 容量瓶中各加入空白微乳储备液(无水乙醇稀释 10 倍即得)1mL,用无水乙醇稀释至刻度,在 262nm 波长处测定吸收度。

2.3.3 回收率和精密度 称取一定量盐酸利多卡因标准品,按照“2.3.2”下操作,在 262nm 处测定其吸收度,计算其回收率及精密度。

3 结果

3.1 醇的种类和用量对微乳形成区域的影响 见图 1 和图 2。以低纯卵磷脂为表面活性剂,不同醇作为助表面活性剂所形成的微乳区域面积由大至小依次为:正丙醇>异丙醇>正丁醇>乙醇>正戊醇。正丙醇与异丙醇所形成的微乳区在 $K_m < 1u$ 时基本恒定, $K_m > 1u$ 时随着 K_m 增大(醇用量减少)反而呈下降趋势;正丁醇和正戊醇的情况恰好相反,随着 K_m 增大(醇用量减少)微乳形成区域增加;乙醇作助表面活性剂、不同 K_m 值微乳形成区域由大至小依次为 $3u > 1u > 1u > 2u > 2u$, K_m 为 $3u$ 或 $1u$ 时形成的微乳区面积相近,但较 $K_m 2u$ 时的微乳区增加了近一倍,说明乙醇系统中微乳形成区域受 K_m 影响较大。方差分析结果表明醇的种类对微乳形成区域的大小存在显著性影响,而 K_m 值对微乳形成区域没有显著性影响($P < 0.05$)。

3.2 卵磷脂纯度对微乳形成区域的影响 图 3 中可见高纯卵磷脂/乙醇系统中微乳形成区面积小且 K_m 值对微乳形成区域的影响较小,而低纯卵磷脂/乙醇系统中微乳区较大且随 K_m 值变化明显;卵磷脂纯度对其他几种醇系统的微乳形成区域影响较小^[3]。

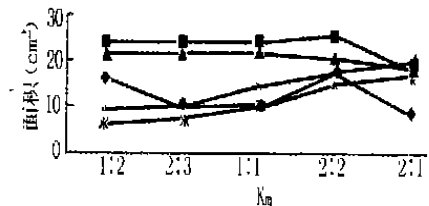


图 1 醇对微乳形成区域的影响

—◆—: 乙醇, —■—: 正丙醇, —▲—: 异丙醇,
—×—: 正丁醇, —※—: 正戊醇

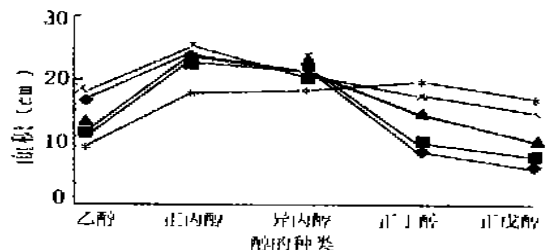


图 2 K_m 对微乳形成区域的影响

—◆—: 1:2, —■—: 2:3, —▲—: 1:1,
—×—: 3:2, —※—: 2:1

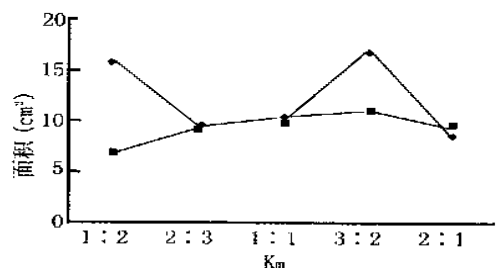


图 3 卵磷脂纯度对微乳形成区域的影响

—◆—: 低纯卵磷脂(面积), —■—: 高纯卵磷脂

3.3 不同因素对微乳黏度的影响 各因素、水平设计见表 1, 方差分析结果见表 2。结果表明 K_m 对体系黏度有显著影响: 体系黏度随着 K_m 值的增大而增大; 醇的种类对体系黏度有较大影响, 随着醇中碳原子数的增加黏度增大, 其中戊醇系统黏度较其他系统明显增大; 水相和卵磷脂用量对体系黏度没有显著性影响。

表 1 正交因素水平表

水平	因素			
	醇的种类	卵磷脂/醇	水相用量(%)	表面活性剂用量(%)
1	乙醇	1: 2	5	70
2	正丙醇	2: 3	10	60
3	异丙醇	1: 1	15	50
4	正丁醇	3: 2	20	30
5	正戊醇	2: 1	25	20

表 2 方差分析表

	SS	N	MS	F
A	675.65	4	168.91	4.455
B	1 141.74	4	285.43	7.527*
C	382.29	4	95.57	2.520
D	228.47	4	57.11	1.506
误差	151.68	4	37.92	

* $P < 0.05$

3.4 波长选择 盐酸利多卡因在 262nm 处有最大吸收, 空白基质在此处基本无吸收, 选择 262nm 为检测波长。经回归得标准曲线方程: $A = 1.176C + 0.2114$ (mg/mL) $R = 0.9999$ 。平均回收率: (100.17 ± 0.16)%, 日内差: 0.0137 ± 0.0121, 日间差: 0.0119 ± 0.0115。

4 讨论

4.1 含水量低时, 各系统均可形成油包水型微乳, 表现为一种透明或半透明略带乳光的溶液, 偏光显微镜下观察无双折射现象; 当表面活性剂含量高时会出现液晶态, 其黏度较大, 偏光显微镜下观察有双折射现象, 在卵磷脂/正丙醇/IPM/水系统中, K_m 值 2U、3U、2U 以及卵磷脂/异丙醇/IPM/水系统中, K_m 为 2U、1U、3U、2U 时均观察到有液晶形成。有些油包水型微乳加水至一定量即出现混浊, 再加水至一定比例时又澄清, 此时认为形成了水包油型微乳, 由于卵磷脂系统中水包油微乳区较小, 笔者主要研究了油包水型微乳形成区域的变化规律。

4.2 助表面活性剂的作用 主要是降低界面张力、增加界面膜的流动性和调节体系 HLB 值。表面活性剂与醇形成混合膜, 其特点是具有更高的柔性, 使

液面易于弯曲, 利于微乳的形成。不同醇对微乳形成区域的影响主要与醇的烃链长度有关: 正丙醇、异丙醇所形成的微乳区较大, 且有液晶区产生, 此试验结果符合 Bansal 等提出烃链中碳原子数目的相关性: $L_s = L_a + L_c$ (式中 L_s 为表面活性剂分子中碳原子数; L_a 为醇分子中的碳原子数; L_c 为油分子中的碳原子数)^[4]。丙醇与异丙醇由于具有合适的链长, 当 K_m 增加即醇用量降低时, 微乳形成区域有减小的趋势; 而丁醇与戊醇由于作为助表面活性剂作用较差, 因此当 K_m 增加即醇用量降低时微乳形成区域反而增大; 乙醇系统的微乳形成区域变化较大, 提示在选用乙醇作为助表面活性剂时应特别注意选择合适的比例。

4.3 卵磷脂纯度对形成区域的影响 低纯卵磷脂相对于高纯卵磷脂来说, 微乳形成区域有所增大, 原因在于高纯卵磷脂中主要成分为磷脂酰胆碱(PC > 96%) 而低纯卵磷脂中含有磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺等多种组分。不同表面活性物质对体系起到混合乳化作用, 增大了界面膜的柔性, 利于微乳形成。此规律对微乳体系中表面活性剂的选择具有指导意义, 提示我们在制备微乳时可选用几种不同表面活性物质共同充当表面活性剂。

4.4 给药体系黏度是影响药物的透皮转运的重要因素 本实验考察各种因素对微乳处方黏度的影响, 发现卵磷脂/醇比例(K_m)、醇的种类对体系黏度均有显著性和较大影响, 尤其戊醇系统黏度明显比其他体系增大, 提示助表面活性剂链长对体系黏度有重要意义。本实验中水相用量和表面活性剂的用量对体系黏度影响较小, 此结果与高纯卵磷脂微乳体系结果不同^[3]。分析原因可能在于: 高纯卵磷脂体系的黏度主要由 PC 与水的相互作用产生, 因此体系黏度受水相与卵磷脂用量影响较大; 本实验采用低纯卵磷脂为表面活性剂, PC 含量相对下降, 醇的种类和用量对体系黏度的影响相对增大成为影响体系黏度的主要因素, 此推断尚需进一步实验证实。关于体系中各组分比例对微乳中利多卡因透皮速率的影响以及处方黏度与药物透皮速率的相关性的研究工作正在进行中。

4.5 文献上曾报道采用高效液相色谱法和高效毛细管电泳法测定利多卡因, 我们建立了紫外分光光度法直接测定微乳中利多卡因的含量, 本法操作简便, 测定快速, 结果准确可靠并且回收率高, 微乳以及醇对测定无干扰, 可用于制剂的含量测定。

(下转 155 页)

制细菌在尿中的生长,这常能使患者的临床症状完全消失,而且还大大减少前列腺感染病灶引发严重疾病危险性。例如复方新诺明 40~200mg/d,一般采用睡前给药,因为夜间排尿次数少,药物能在膀胱尿液中保留较长的时间^[4]。

3.3 非细菌性前列腺炎和前列腺痛 局部疼痛为其临床表现,非细菌性前列腺炎和前列腺痛病因不明,但前列腺液检查都有白细胞升高现象,可能为不明确病原体感染所致,可能为沙眼衣原体、解脲支原体。

前列腺痛被描述为非细菌性前列腺炎的特殊类型,治疗上与非细菌性前列腺炎无异。抗生素可被选用,疗程6周,使用时密切观察病人,症状有所改善,再使用6周,有报导最长治疗时间为12个月。给药方式一般为口服,药物可选用大环内酯类、喹诺酮类、强力霉素。亦有采用序联方法治疗非细菌性前列腺炎,任大恒^[7]使用口服复方新诺明(1.0g bid)、左旋氧氟沙星(0.2g bid)、罗红霉素(0.15g bid)3种抗生素联用作序贯治疗非细菌性前列腺炎,3种抗生素各使用10d,每月重复一次,持续3个月,总有效率为72.7%。

4 讨论

4.1 细菌性前列腺炎中急性细菌性前列腺炎和慢性细菌性前列腺炎各占前列腺炎的5%左右,非细菌性前列腺炎和前列腺痛约占前列腺炎的90%。为减少前列腺炎的症状,改善生活质量,可联用 α -受体阻滞剂、非甾体抗炎药、抗胆碱能药物、地西泮、别嘌醇、舍尼通等改善症状的药物, α -受体阻滞剂目前是治疗非细菌性前列腺炎和前列腺痛最重要的药物。

4.2 合理选择抗菌药物是医治前列腺炎的关键,应依据药敏试验和抗菌药的理化性质选择在前列腺液中有较高的浓度的抗菌药物。

4.3 由于大多数药物在前列腺中的浓度都小于血浆中浓度,因此医治前列腺炎的抗菌药物都使用高剂量,随着药物剂量的加大,药物不良反应和耐药几率随之增多。

4.4 目前国内有许多报道使用前列腺灌注方法治疗前列腺炎,主要采取联用敏感抗生素、糖皮质激素、局部麻醉药等药物。认为糖皮质激素有膜稳定、抗炎、抗过敏和抑制免疫作用,局部麻醉药可减轻注射时疼痛。但此种方法目前国外并不推荐使用^[2]。

4.5 喹诺酮类药物是医治前列腺炎的重要药物,目前临床使用较广,新一代喹诺酮类如左旋氧氟沙星、加替沙星、洛美沙星等的治疗效果仍有待于临床的进一步验证。

4.6 由于慢性前列腺炎的疗程较长,药物治疗成本较高,如复方新诺明价格低,但疗效不高,而喹诺酮类药物疗效较好,但价格较贵,因此选用抗菌药物治疗时需注意治疗方案的经济性。

参考文献:

- [1] 顾方六主编. 现代前列腺病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2002. 534.
- [2] Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment[J]. World Urol, 2003, 21(2): 105.
- [3] 王国增. 由耐甲氧西林表皮葡萄球菌引起的前列腺炎的治疗[J]. 男科学报, 1997, 3(4): 274.
- [4] 张玉海, 邵强. 前列腺外科[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001. 445.
- [5] Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients[J]. Infection, 1991, 19 (Suppl 3): 119.
- [6] Taylor SE, Paterson DL, YU VL. Treatment options for chronic prostatitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998, 17: 798.
- [7] 任大恒. 抗菌药对慢性非细菌性前列腺炎治疗价值的探讨[J]. 临床医药实践杂志, 2002, 11(7): 510.

收稿日期: 2003-03-03

(上接 143 页)

参考文献:

- [1] 鲁莹, 刘英, 蒋雪涛. 新型药物载体: 微乳[J]. 国外医药-合成药生化药制剂分册, 1999, 20(4): 253.
- [2] Changez M, Varshney M. Aerosol-OT microemulsions as trans-

dermal carriers of tetracaine hydrochloride[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000; 26(5): 507.

- [3] 鲁莹, 蒋雪涛, 曾仁杰. 卵磷脂微乳的制备与理化性质考察[J]. 药学报, 2000, 35(1): 52.
- [4] 王红喜, 蒋雪涛. 微乳制剂的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 1996, 23(4): 206.

收稿日期: 2003-12-05