

利多卡因凝胶经皮吸收的动力学和药效学

贾士聪, 丁平田*, 陈多, 郑俊民

(沈阳药科大学药学院, 沈阳 辽宁 110016)

摘要: 目的 研究利多卡因凝胶的经皮吸收动力学以及药效学。方法 用经皮微渗析的方法测定大鼠真皮内药物浓度的变化, 计算相关参数; 用电刺激法考察药效, 并与市售 EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) 霜剂进行药效比较。结果 持续用药 1 h, 利多卡因经皮吸收动力学曲线在 1.25 h 达到峰值; 起效时间与 EMLA 霜剂相近, 局麻作用维持时间和局麻强度优于 EMLA。结论 利多卡因凝胶具有良好的局麻作用; 局部用药后, 利多卡因产生局部麻醉作用的真皮中最低有效浓度为 $12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

关键词: 利多卡因; 凝胶; 经皮微渗析; 药效学

中图分类号: R943.43; R945.2 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2003)08 - 0631 - 03

Cutaneous permeation kinetics and pharmacodynamics of topical lidocaine gel in rat

JIA Shi-cong, DING Ping-tian*, CHEN Duo, ZHENG Jun-min

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Aim** To study the cutaneous permeation kinetics and pharmacodynamics of lidocaine gel. **Methods** The concentration of lidocaine in dermis following topical application in rats was determined by the cutaneous microdialysis technique and related parameters were calculated; the pharmacodynamics of the gel was evaluated by electric stimulation method with EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) cream as a control. **Results** The peak of percutaneous absorption kinetic profile of lidocaine gel across rat skin occurred at 1.25 h; the onset time of local anesthetic action of lidocaine gel was similar to that of EMLA, but both the duration and depth of anesthetic effect were superior to EMLA cream. **Conclusion** Lidocaine gel showed good anesthetic effect. The minimum effective concentration of lidocaine in dermis is $12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$.

Key words: lidocaine; gel; cutaneous microdialysis; pharmacodynamics

利多卡因(lidocaine)是一种药效强、局麻作用维持时间长的酰胺类局麻药,在临床上广泛使用,目前国内只有注射剂和胶浆剂两种剂型,尚无皮肤外用制剂。本文旨在应用经皮微渗析技术测定自制利多卡因凝胶皮肤局部给药后大鼠真皮中的药物浓度变化,并与药效学测定结果相结合,确定利多卡因产生局部麻醉作用的真皮中最低有效浓度。

材料与方法

药品与试剂 5%利多卡因凝胶(自制), EMLA霜剂(利多卡因 2.5%, 丙胺卡因 2.5%; 瑞士阿斯特拉公司), 生理盐水(沈阳志鹰制药厂), 甲醇(色谱纯, 山东禹王实业总公司化工厂), 海绵胶圈(日本松下电工株式会社), 三乙胺、冰醋酸均为分析纯试剂。

实验动物 Wistar 大鼠, ♂, 体重 180 ~ 220 g, 沈阳军区总医院动物中心提供。

实验仪器 高效液相色谱仪(日本岛津), KH-1 微量泵控制器(中国科学院化学研究所), LM10 线型探针(Bionalytical System Inc. USA), Oster 电动剃毛刀(Oster Inc. USA), YSB-4G 药理多用生理刺激仪

收稿日期: 2002-08-25.

* 通讯作者 Tel: 86 - 24 - 23953228,

E-mail: dingpingtian@yahoo.com.cn

(蚌埠医疗仪器厂)。

色谱条件及标准曲线^[1] 色谱柱(ODS C₁₈, 5 μm, 250 mm × 4.6 mm, Zorbax USA), 流动相为甲醇-冰醋酸-三乙胺-水(47: 2: 1: 50), 检测波长 230 nm, 流速 0.8 μL·min⁻¹, 柱温 35 °C, 进样量 20 μL。标准曲线为 $A = 5\ 725.5\ C - 2\ 582.5$ ($r = 0.999\ 9$, 线性范围: 1.02 ~ 16.32 mg·L⁻¹)。

经皮吸收动力学实验^[2-5] 取 200 g 左右的 δ 大鼠, 用 25% 乌拉坦麻醉(4 μL·g⁻¹, ip); 剃除腹部鼠毛, 将 LM10 线型探针植入大鼠真皮中。在探针植入位置上方的皮肤表面按 0.2 g·cm⁻² 的给药量涂布利多卡因凝胶, 海绵胶圈包封。将生理盐水灌注液以 1 μL·min⁻¹ 的流量泵入探针, 平衡 30 min 后, 每隔 30 min 取样, 样品直接经 HPLC 检测。生理盐水灌注流量为 1 μL·min⁻¹ 时, 用反向渗析法求得药物在体回收率为 63.2%。

药效学实验^[6,7] 将 200 g 左右的 δ 大鼠固定于鼠板上, 用电动剃毛刀剃除腹部鼠毛。在腹部皮肤上画一直径为 2 cm 的圆, 将一电极置于圆心, 另一电极于圆周上的十等分点变动, 调整生理刺激仪的输出电压, 刺激持续时间为 1 s。当输出电压为 0 时, 刺激 10 次中有连续 5 次发出叫声者和输出电压为 72 V 时, 刺激 10 次中有连续 5 次不叫者弃去。筛选出合格大鼠, 喂养 7 d 后, 将合格大鼠随机分为空白组、利多卡因凝胶给药组(给药量 0.2 g·cm⁻², 海绵胶圈包封) 和 EMLA 对照组(给药量 0.2 g·cm⁻², 海绵胶圈包封), 每组 8 ~ 10 只, 给药时间为

1 h; 调整生理刺激仪的输出电压, 以刺激 10 次中有连续 5 次发出叫声为疼痛指标, 测定空白组的平均疼痛阈值以及给药组、对照组给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 和 4 h 的疼痛阈值变化。以给药组、对照组给药后疼痛阈值对时间作图, 绘制药效曲线。

另外取合格大鼠分为空白组、给药组和对照组, 每组 8 ~ 10 只, 给药量 0.2 g·cm⁻², 给药时间为 1 h, 以固定刺激强度(高于空白组疼痛阈值 5 V 的电压, 即 51 V) 对实验动物进行刺激, 分别测定给药组、对照组凝胶剂的起效时间和药效维持时间。

结果

1 经皮吸收动力学研究^[8]

将测定的真皮中的药物浓度对时间(*t*) 作图, 得到经皮吸收动力学曲线。图 1A 为给药 1 h 后清除皮肤表面凝胶的动力学曲线, 求得其消除速率常数 K_e 为 0.96 h⁻¹。由图 1A 可见, 用药 1 h 后清除掉大鼠皮肤表面凝胶, 真皮细胞外液中的药物浓度继续升高, 并在 1.25 h 达到峰值; 说明药物在表皮中具有一定的滞留量, 体表药物被清除后, 表皮中的药物仍可持续释放一段时间。在皮肤中, 利多卡因的吸收远比消除快, 所以药物在皮肤的局部浓度应远远高于血液循环中的药物浓度。文献^[9] 认为在皮肤中部分利多卡因可直接向深层组织(如皮下脂肪、肌肉等) 转移。无论是消除还是直接转移, 或是两个过程都存在, 药物从真皮中的消除速率均可以由表观消除速度常数 K_e 表现出来。

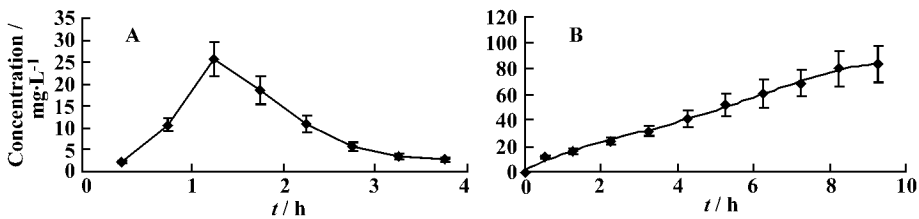


Figure 1 Permeation kinetic profile of lidocaine gel used for 1 h (A) and 10 h (B) across rat skin *in vivo* ($n = 5$) at the dose of 0.2 g·cm⁻²

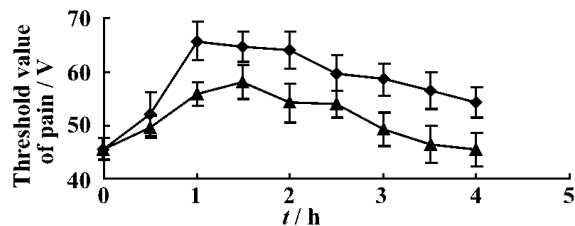
图 1B 为利多卡因凝胶持续给药 10 h 的动力学曲线。由图 1B 可以看出, 随着给药时间的延长, 真皮中的药物浓度不断升高。将 2 h 以后的部分进行线性回归, 得到线性良好的直线 ($r = 0.998$), 可认为持续给药数小时后药物经皮吸收符合 Fick 扩散定律, 为零级过程。原因可能有两个: 一是吸收速度大于消除速度; 二是持续给药使皮肤的表皮水化程度较强, 皮肤的屏障功能减弱, 但皮肤的屏障作用仍是

限制药物吸收的主要因素, 药物的经皮渗透过程是利多卡因凝胶经皮吸收的限速步骤。

2 药效学研究

利多卡因凝胶给药组和 EMLA 霜剂对照组的药效曲线如图 2 所示, 给药组和对照组的平均最高疼痛阈值与空白组相比分别提高了 21 V 和 11 V; 另外, 测得给药组和对照组的起效时间分别为(50 ± 8) min 和(55 ± 9) min, 局麻作用维持时间分别为 4 和

3 h。由图 2 可见,本实验中制备的利多卡因凝胶与 EMLA 霜剂相比,药效维持时间长,麻醉强度深,起效时间相近,具有良好的局麻作用。



◆—◆ Experimental group; ▲—▲ Control group

Figure 2 Pharmacodynamic curves of lidocaine gel and eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) externally used for 4 h in rat at the dose of $0.2 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$

将图 1 A 和图 2 比较可见,药效最优时间与微渗析的浓度峰值时间相吻合,两条曲线的形状也十分相似。由药效曲线和微渗析药动学曲线相结合,在利多卡因凝胶剂起效时间 50 min 时,由微渗析药动学曲线可求出大鼠真皮细胞外液中的利多卡因质量浓度为 $12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。即当大鼠真皮组织液中的利多卡因质量浓度达到 $12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,即可产生局麻作用。这是利多卡因产生局麻作用所需的真皮中的最低浓度。

综上所述,利多卡因凝胶起效时间与 EMLA 霜剂相近,局麻作用维持时间和局麻强度优于 EMLA 霜剂,具有良好的局麻作用;药效曲线和微渗析药动学曲线相结合可计算出大鼠真皮中利多卡因的最低有效浓度为 $12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

致谢:本实验得到沈阳军区总医院皮肤科刘宝军主任的大力支持。

References:

- [1] Roos RW, Laur Cam CA. General reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the separation of drugs using triethylamine as a competing base [J]. *J Chromatogr*, 1986, **370**(3):403 - 418.
- [2] Schnetz E, Fartasch M. Microdialysis for the evaluation of penetration through the human skin barrier — a promising tool future research [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **12**(1):165 - 174.
- [3] Sarre S, Belle KV, Smolders I, et al. The use of microdialysis for the determination of plasma protein binding of drugs [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1992, **10**(10 - 12):735 - 739.
- [4] Kushla GP, Zatz JL, Mills OH, et al. Noninvasive assessment of anesthetic activity of topical lidocaine formulations [J]. *J Pharm Sci*, 1993, **82**(11):1118 - 1121.
- [5] Boschi G, Launay N, Rips R, et al. Brain microdialysis in the mouse [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 1995, **33**(1):29 - 33.
- [6] Xu SY, Bian RL, Chen X. *Methodology of Pharmacology Experiments* (药理学实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982.457 - 462.
- [7] Ziegenmeyer J, Meyer F. Local anesthesia by percutaneous absorption. *Arch Int Pharm*, 1976, **224**(2):164 - 176.
- [8] Deng SH, Liu ZP. *Pharmacokinetics-Theory and Practice* (药物动力学理论与实践) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998.37 - 45.
- [9] Singh P, Roberts MS. Dermal and underlying tissue pharmacokinetics of lidocaine after topical application [J]. *J Pharm Sci*, 1994, **83**(6):774 - 782.