

局部麻醉药复方罗哌卡因乳膏的处方研究与应用

孟剑霞¹ 杨盟^{*2}

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科 上海黄浦 200011

2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科 上海黄浦 200011

摘要: 目的: 制备复方罗哌卡因乳膏, 并对其进行含量测定、体外透皮及药效学研究。方法: 十八醇、聚乙二醇-7-硬脂酸酯、轻质液状石蜡为乳膏油相, 利多卡因和罗哌卡因为主药制备复方罗哌卡因乳膏; 采用 HPLC 法于 220nm 波长处测定复方罗哌卡因乳膏中利多卡因和罗哌卡因的含量; 采用 Franz 扩散池对乳膏进行体外透皮试验; 采用小鼠热板试验进行药效学研究。结果: 复方罗哌卡因乳膏能显著提高热板法实验小鼠的痛阈, 并均呈良好的量效依赖关系。结论: 复方罗哌卡因乳膏具有良好的局部麻醉效果, 且不良反应少, 可广泛用于临床。

关键词: 复方罗哌卡因; 乳膏; HPLC; 体外透皮; 药效学研究

前言

罗哌卡因作为长效酰胺类局部麻醉剂, 麻醉效能强、作用持久, 能够使感觉与运动阻滞分离, 对中枢神经及心血管系统毒性低。利多卡因也属于酰胺类局麻药, 起效快、弥散性强、不良反应少, 广泛应用于整形美容门诊手术^[1]。复方利多卡因乳膏通过释放利多卡因与罗哌卡因两种活性成分, 使其渗透至皮肤及皮下层(深度可达 5-6 毫米), 并在痛觉感受器和神经末梢处富集, 从而发挥局部麻醉效果。本研究制备了外用复方罗哌卡因乳膏剂, 不仅给药方便, 而且还避免了全身的不良反应, 提高了长期用药的安全性。

1 实验方法和结果

1.1 处方组成

利多卡因 5%、罗哌卡因 3%, 聚乙二醇-7-硬脂酸酯 12.5%, 十八醇 4%, 轻质液状石蜡 13%, 羟苯乙酯 0.1%, EDTA-2Na 0.1%, 其余加纯化水适量

1.2 制备工艺

取聚乙二醇-7-硬脂酸酯、十八醇、轻质液状石蜡、羟苯乙酯于 500 ml 不锈钢杯中, 为油相; 将利多卡因、罗哌卡因、EDTA-2Na、适量水于 500 ml 烧杯中, 为水相; 将水相油相分别置于煤气炉上加热至融化; 利用温度检测器, 当待测温度达到 70℃时, 将油相缓慢注入水相中, 并在持续搅拌状态下冷却至室温, 随后密封保存, 最终制得白色细腻的乳膏。

1.3 含量测定方法的建立

1.3.1 色谱条件

C18 色谱柱, 流动相: 0.025mol/L 磷酸缓冲液 (PH 2.5): 乙腈 = 80: 20, 流速: 1.0 mL/min, 检测波长: 220 nm, 柱温: 25℃, 进样量: 20 μ L, 进样浓度: 0.2mg/mL

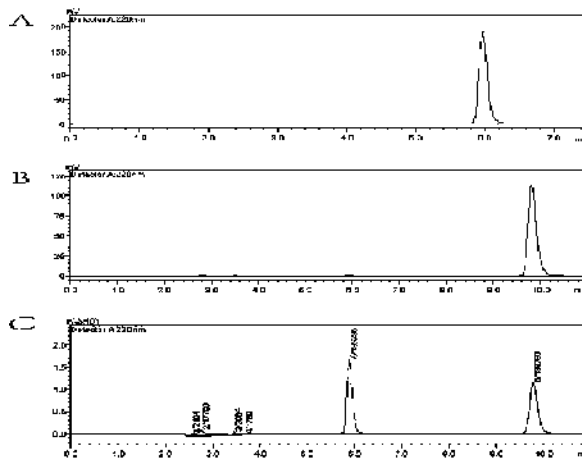


图 1 高效液相色谱图 (A 利多卡因; B 罗哌卡因; C 复方罗哌卡因乳膏)

1.3.2 线性关系实验

精密配制利多卡因对照品溶液 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、20.0、50.0、100.0 mg/ml, 将各标准溶液分别转移至 10 ml 容量瓶中, 混匀吸取 20 μ L 进样。以利多卡因对照品浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标绘制标准曲线, 得到线性回归方程 $y = 28632x - 6104.5$ ($R^2 = 0.9962$)。结果表明,

在 0.50~100.00 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内,利多卡因吸收峰面积与浓度之间具有良好的线性关系;以同样方法得罗哌卡因线性回归方程为 $y=30107x - 4290.3$ ($r=0.9996$)。结果表明,罗哌卡因吸收峰面积 A 与浓度 C 在 0.50~100.00 $\mu\text{g/ml}$ 范围内呈良好线性关系。

1.3.3 方法学验证与含量测定

取对照品溶液,按色谱条件进样,重复进样 6 次,利多卡因 RSD 值为 0.42%。罗哌卡因峰 RSD 值为 0.24%,表明仪器测试的精密度良好。平行配置 6 份供试品溶液,测得利多卡因与罗哌卡因的峰面积相对标准偏差 (RSD) 分别为 1.40% 和 1.31%,表明该方法具有优良的重复性。精密称取 6 份已知含量的乳膏样品,每 3 份为一组,分别精密添加适量利多卡因与罗哌卡因对照品溶液至复方罗哌卡因乳膏中,经进样并记录峰面积后计算回收率。结果显示,利多卡因的平均加样回收率为 95.11%,RSD 为 2.07%;罗哌卡因的平均加样回收率为 94.90%,RSD 为 2.42%,表明该方法具有良好的回收率。取 3 批复方利多卡因乳膏,按色谱条件进样,计算含量,三批样品中利多卡因含量分别为 4.89%、4.93%、4.90%,罗哌卡因含量分别为 3.46%、3.37%、3.41%。

1.4 处方筛选设计实验

本实验采用体外透皮实验筛选复方罗哌卡因乳膏处方。

1.4.1 离体皮肤的制备

实验前一天将 ($20 \pm 2\text{ g}$) KM 小鼠腹部用脱毛膏进行脱毛,第二天处死小鼠后,立即取完整的腹部脱毛皮肤样本,并用刀片清除皮肤表面残留的脂肪及其他附着组织,用 0.9% 氯化钠溶液洗净后,锡箔纸密封,置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱短期保存备用。

1.4.2 体外透皮实验

取出前一天处理好的离体皮肤,浸泡于 0.9% 生理盐水中半小时,吸干小鼠皮肤表面水分,将皮肤角质层朝上固定于 Franz 扩散池中。在接收池内放置磁子,并注入 PBS 溶液作为接收液,置于 32 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中。将 0.2 ml 实验乳膏均匀涂抹于皮肤表面,铝箔密封。分别于 0.5、1、2、3、4、6、8、10 和 12 小时时间点从接收池中取样 1 ml 接收液,并向接收池中补充 1 ml PBS。样品超声半小时破乳,离心 (5 min, 10000 rpm),取上清液,按照色谱条件对其进行测定。

按下列公式计算单位面积药物的累积渗透量 (Q): $Q=[C_n \cdot V + \sum (C_i \times 1)]/S$ 。其中, Q 表示药物在单位面积内的经皮累积渗透量, S 为有效透皮面积, V 代表接收液体积,

C_i 是从首次取样到上一次取样时各接收液中的药物浓度, C_n 则是本次取样时接收液中的药物浓度^[2]。

表 1 乳膏中利多卡因和罗哌卡因体外透皮吸收结果 (n=6)

药品	批号	回归方程	$Q_n/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$	$J_s/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
利多卡因	20210310	$Q=458.64x + 467.09$ $r=0.9709$	4365.44	1189.06
	20210312	$Q=449.28x + 99.79$ $r=0.975$	4362.53	1468.59
罗哌卡因	20210310	$Q=302.16x + 136.16$ $r=0.9702$	2695.09	765.94
	20210312	$Q=245.06x + 5.4645$ $r=0.9771$	2366.34	874.57

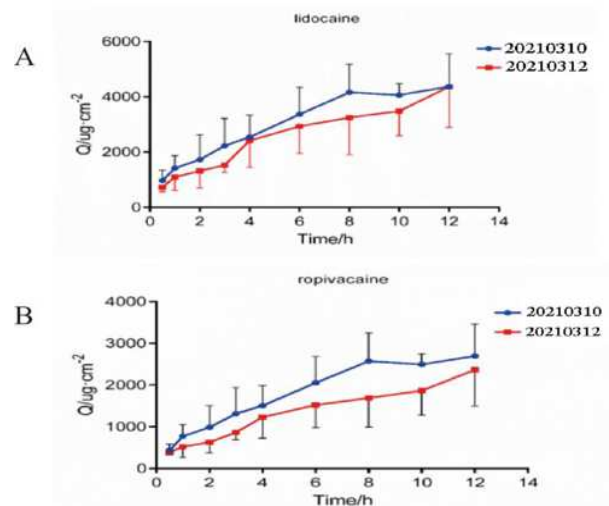


图 2 乳膏中利多卡因 (A) 和罗哌卡因 (B) 累计透皮吸收量

由此可见,不同批号的复方利多卡因乳膏 12 小时累计透皮吸收量并无明显差别,遂对其物理性质 (稠度,质地,稳定性等) 进行比较,选出最优处方即批号为 20210312 的乳膏处方。

1.5 药效学实验

1.5.1 小鼠热板试验

选取昆明种雌性小鼠 80 只,置于温度恒定于 (55.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 的热板上,每只小鼠在给药前测定两次痛阈值,间隔 30 分钟,选取痛阈平均值处于 10 ~ 30 秒之间的 50 只用于后续实验。将其腹部剃毛 (区域约 1.5 cm $\times$ 1.5 cm),并随机分为五组:空白对照组、复方利多卡因乳膏低、中、高剂量组及阳性对照组。各组受试物均匀涂抹于小鼠腹部脱毛区及四足掌 (每处给药面积约 1 cm^2)。低剂量组共涂抹 2 次,首次涂腹部,第二次涂四足掌;中剂量组共 4 次,前两次涂腹部,后两次涂四足掌;高剂量组共 6 次,前三次涂腹部,后三次涂四足掌,每次涂抹间隔均为 30 分钟。空白对照组与阳性对照组涂抹方式与高剂量组相同。各组动物于末次给

药后 30、60、90 及 120 分钟分别测定痛阈值，若痛阈超过 60 秒，则按 60 秒记录^[1]。

实验结果显示，复方罗哌卡因乳膏各剂量组动物的痛阈值均在给药后 60 分钟达到峰值，与空白对照组相比差异显著 ($P < 0.05$)，并呈现明显的量效依赖关系，结果见表 2。

表 2 各实验组对小鼠热板试验的影响 (n=10)

组别	剂量 /ml	给药前痛阈值 /s	给药后痛阈值 /s			
			30min	60min	90min	120min
空白基质组	1.2	15.5	12.1	15.4	28.1	21.7
低剂量组	0.4	18.3	26.9	29.6	16.8	20.9
中剂量组	0.8	17.6	43.9	48.3	34.4	30
高剂量组	1.2	14.5	51.6	59.9	45.3	45.2
复方利多卡因乳膏	1.2	16.5	54.3	55.5	35.3	37.9

2 讨论

本研究主要考察了复方罗哌卡因乳膏的处方组成、含量测定以及处方优化。处方以利多卡因和罗哌卡因为主药，以聚乙二醇-7-硬脂酸酯、十八醇、轻质液状石蜡为乳膏油相，羟苯乙酯为防腐剂，EDTA-2Na 为金属离子络合剂最终制备而得。含量测定使用 HPLC 法，方法学检测证明该法可行性良好，适用于复方利多卡因乳膏的含量测定。本研究使用了体外透皮吸收法进行处方筛选。药效学实验选用热板法镇痛实验，在动物实验中复方罗哌卡因乳膏能明显提高小鼠的痛阈值，作用效果在两小时时达到最强，并呈现良好的量效依赖关系且作用时间短，应用复方罗哌卡因乳膏 1 h 后起到了满意的镇痛效果，罗哌卡因和利多卡因都是中效酰胺类局部麻醉药，已广泛应用于浅表损害及皮肤手术的镇痛^[3]。

以往研究表明，盐酸利多卡因和盐酸罗哌卡因对于表面麻醉有着极大的作用^[4]，本研究更是为其投入临床使用建立了可能性。本研究采用了复方乳膏外用剂型，增强了药效，大大降低了其可能带来的不良反应，这对于使用复方罗哌卡因乳膏用于整形科表面麻醉提供了重要参考价值。

参考文献：

[1] 杜文霞, 钱金, 岳明月, 等. 复方罗哌卡因乳膏的制备及药效学研究 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(6): 432-436.

[2] 杨盟, 杨帝顺, 顾永卫, 等. 基于皮肤、血液双位点同步微透析技术的雷公藤甲素纳米乳体内药动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(11): 894-899.

[3] 常梦琦, 孙宇琦, 徐秋瑾, 等. 复方利多卡因乳膏在中国健康受试者体内的生物等效性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(09): 1321-1326.

[4] Yang X, Wei X, Mu Y, et al. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine [J]. Medicine (Baltimore). 2020, 99(17): e19898.

作者简介: 孟剑霞 (1992-), 女, 汉族, 籍贯江苏, 主管药师, 硕士, 主要从事整复外科相关药物临床研究与基础实验, E-mail: shjymjx@163.com。

通信作者: 杨盟 (1991-), 主管药师, 主要从事药物新型给药系统及抗肿瘤免疫药剂学, 药物新制剂、新技术及皮肤肿瘤免疫机制研究。

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”启明星项目(扬帆专项) (22YF1423000)