

局部麻醉药的缓释剂型研究进展

俞 媛, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要: 局部麻醉药可用于局部麻醉及缓解患者术中、术后和炎症等引起的疼痛。本文综述了微球、微丸、脂质体等局麻药缓释新剂型的研究进展状况。就新剂型具有的长时效特点进行了讨论。

关键词: 局部麻醉药; 缓释; 作用持续时间

中图分类号: R971⁺. 2 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2001)02- 0091- 04

局部麻醉药是一类能在用药局部可逆性地阻断感觉神经冲动发生与传导的药物。一般来说, 局麻药液的浓度决定阻滞的性质和范围。但是局麻药除了局部麻醉作用外, 还会产生一定的吸收作用。目前的局部麻醉需小剂量频繁给药以维持有效治疗浓度。剂量较大时, 有效治疗浓度的维持时间长, 但最大血药浓度 C_{max} 超出治疗窗, 导致副反应。如: 局麻药吸收入血并达到一定浓度, 产生毒性反应, 作用于中枢神经系统, 表现为神志错乱, 肌肉震颤等。而剂量过小则不能有效缓解患者病痛。另外局麻药有不同程度的扩展外周血管的作用, 使药物经血管吸收加速, 作用时间缩短。

近年来, 针对局麻药在临床应用中存在的问题以及临床治疗需要缓释的长效局部麻醉制剂来缓解

患者术中、术后、癌症和神经系统疾病引起的各种疼痛。采用现代制剂技术设计了各种缓释给药系统, 来延缓药物在体内的释放和吸收, 旨在延长局麻药效, 减少体循环吸收, 减轻不良反应, 从而提高药物的治疗指数。

本文主要就近期工作中局部麻醉药缓释剂型的研究进展加以综述。

1 缓释微丸

董英海等^[1]研究的缓释胶丸属于植入型缓释剂, 以明胶为辅料, 在缓释主药盐酸利多卡因释出的同时, 明胶被蛋白酶不断降解, 10d 左右基本被吸收, 不留残余物。

术后疼痛的病理生理分为两大类: 浅表痛和深部痛。手术后深部痛已缓解或基本缓解。浅表痛的

3.3.4 对于同浓度的 DP 和 AZ 间进行比较, 2%、3% DP 组促透效果显著优于同浓度的 AZ 组 ($P < 0.05$); 而 4% AZ 则显著比 4% DP 促透效果好 ($P < 0.05$)。

3.3.5 促透效果最好的 3% DP 对于所有实验样本均有显著差异 ($P < 0.05$)。

3.3.6 对于 DP 和 AZ 总体促透效果比较, 两者无显著差异。

4 讨论

4.1 实验结果表明: 对 TNZ 溶液透皮促进效果最好的是 2% DP、3% DP、3% AZ、4% AZ, 他们之间促透的大小顺序为 3% DP > 2% DP \approx 4% AZ > 3% AZ, 作用最强的是 3% DP。

4.2 DP 的促透效果与文献报道的 LM 的相似^[2, 3], 因两者结构相同仅旋光性不同, 意味着他们具有相似的透皮机理。

4.3 因 DP 具有挥发性, 所以实验采用自制透皮装置以保证整个系统的密闭性。

4.4 为了保证实验条件的一致, 本实验均在同一水浴锅中进行; 为防止磁力搅拌器转速不同而产生误差, 所以采用无搅拌装置, 仅在取样时摇晃接受瓶以使透过药物均匀。

4.5 本实验充分证实了 DP 是一种效果较好的透皮促进剂, 无论在其低浓度还是高浓度, 都与 AZ 的促透效果相当。且 DP 的人工合成方便易行, 其味芳香宜人, 有望成为一种良好的外用药辅助剂。

参考文献:

- [1] 宋玉华, 杜光焰. 不同浓度的氮酮对鼻宁滴鼻剂透皮吸收的影响[J]. 解放军药学报, 1999, (5): 53.
- [2] Bhatia KS, Singh J. Effect of linolenic acid/ethanol or limonene/ethanol and iontophoresis on the in vitro percutaneous absorption of LHRH and ultrastructure of human epilemis[J]. Int J Pharm, 1999, 180(2): 235.
- [3] Zhao K, Singh J. Mechanisms of percutaneous absorption of tamoxifen by terpenes: eugenol, D- limonene and menthone[J]. J Controlled Release, 1998, 55(2- 3): 253.

感觉器位于皮肤表层,分布密度稠密,是术后痛觉的主要原因,成为术后镇痛主要矛盾。一般局部麻醉药的作用持续时间较短,对于少数疼痛比较敏感的患者或大手术的患者,缓释胶丸能够缓慢、持久的释放局麻药物,在手术切口部位产生有效浓度,可大大减少用药量和次数,减轻患者痛苦。

根据缓释胶丸高浓度产生局部麻醉,低浓度产生局部镇痛的特点,在 Wistor 大鼠清醒状态作皮肤切口,按剂量植入利多卡因缓释胶丸,对大鼠进行针刺、光热刺激、电刺激,并记录局麻作用直径及痛阈评定疗效。利多卡因缓释胶丸 7.5mg/丸术后镇痛持续 36h 以上,15.3mg/丸持续 48h 以上,而利多卡因水溶液镇痛时间仅持续 2h,胶丸镇痛有明显量效和时效依赖关系。

葡聚糖(CS)是一种很好的生物高分子材料,由于它的无毒性、生物相容性和生物降解性,可作为植入剂材料而避免身体的排斥反应,用于药物的缓释载体。Loder 第一次报道了将低分子 CS 加入 1% (w/w) 利多卡因盐酸盐溶液中延长神经阻断。Kaplan 等在 0.75% 布比卡因溶液中加入低分子 CS,脊髓神经阻断时间提高了 2 倍。Kyoko 等^[2]将 1% (w/w) 葡聚糖溶于 0.1M 醋酸盐缓冲液(pH4.5)再和 1% 利多卡因盐酸盐溶液混和,最后逐滴加入 10% 氨基酸溶液中,制备了利多卡因 CS 胶丸。体外释放实验显示出良好的缓释效果。

2 微球

微球是近十年来发展的新型药物载体。由于微球与某些细胞组织有特殊亲和性,能被器官组织的网状内皮系统(RES)所内吞或被细胞融合,集中于靶区逐步扩散释出药物或被溶酶体中的酶降解释出药物。所以微球作为药物载体可达到缓释和延长药物作用时间的目的。局麻药微球制剂可用于硬膜外麻醉、脊髓麻醉、局部浸润麻醉及外周神经阻滞等。局麻神经阻断是缓解剧烈疼痛和长期持久疼痛的有效方式,但通过导管埋入进行多次小剂量注射是一种很不方便而且不安全的方法。如果不通过导管埋入的注射方法,按单一剂量进行局部麻醉,普通局麻药一般只能维持 6~12h 止痛作用,甚至只能达到 4~6h 的有效作用时间。应用可生物降解材料制成微球,由于其生物降解性良好和可直接注射等优点,作为缓释载体延长局部麻醉药作用持续时间具有很好的临床应用价值。

局麻药微球可通过溶剂挥发法制得。聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)和聚丙交酯乙交酯(PL-

GA)等聚合物是微球制备中良好的缓释骨架材料,具有安全无毒性,可生物降解,制备简单等特点^[3]。Corre^[4]和 Malinovsk^[5]等,制备了 PLA 布比卡因微球并将其用于脊髓和硬膜外麻醉,但由于载药量低,仅达到 16h 的作用时间。

Curley 等^[6]将糖皮质激素包封于微球内,用以提高布比卡因微球的作用持续时间。溶剂挥发法制备 PLGA 微球,并将一定量的地塞米松加入有机相使其包封于微球内,制得的微球药物含量可达 75% (w/w)。以 150mg/kg 剂量对大鼠进行局麻注射,相对不含地塞米松的布比卡因 PLGA 微球,可将坐骨神经及运动肌肉阻断时间由(3.0±1.0)h 提高到(103.0±14.0)h,达到 10h~5.5d 的神经阻断持续时间,对术后止痛无疑有很大意义。Milan^[7]以 PLA90(90 000~120 000g/mol)为材料,制备了利多卡因毫微球,粒径集中在 250nm、370nm、800nm。载药量为 6.5%~32.8% (w/w)。药物含量 13% 的毫微球体外释放超过 15h,7% 含量的毫微球在 2h 后存在突释效应。大粒径、高载药量的毫微球体外释药时间达 100h,比小粒径毫微球释药时间长 4 倍。说明随粒径的增加毫微球释药将减慢。

由于蛋白质药物更易被胞内和胞外的蛋白酶降解,Blanco 等^[8]制备了布比卡因白蛋白微球,将其分散到聚合物 PLGA 制备的膜剂中,将膜剂(1.8cm×1.6cm)植入大鼠背部皮下。95h 后,血药浓度达到峰值(147.6±5.0)ng/ml,相对布比卡因溶液注射后,药物体内消除半衰期提高了 50 倍。17d 后血液中仍可检测到药物,50d 后共聚物完全降解。所以微球制剂作为局麻药物的缓释剂型有着很好的临床应用前景。

作为药物载体的聚合物聚合度的不同将影响局麻药的释放及作用效果。Corre 等^[9]对此进行了研究。分别用 PLA2000 和 PLA9000 (MW2000、MW9000g/mol)为载体以溶剂挥发法制备了布比卡因聚乳酸微球。分组对实验兔进行脊髓麻醉,并以布比卡因盐酸盐溶液作为对照。血药浓度检测发现微球使药物吸收减慢。PLA2000 微球与对照组运动肌阻断时间分别为 172min 和 44min。微球达到缓释布比卡因的作用,延长了局部麻醉持续时间。PLA9000 微球由于释放速率低未得到良好的阻断效果。Corre 等^[10]对不同分子量的 PLA 和 PLGA 制备局麻药微球作了比较,来衡量载体材料的优劣。以 PLGA RG503 (MW9000)、PLGA RG504 (MW12000) 和 PLA R194 (MW2000) 为载体制备了局麻药微球。两

种 PLGA 微球药物含量均高于 PLA 微球, 体外 50% 释药时间是 PLA 微球的 7~9 倍。说明 PLGA 是一种优良的局麻药微球载体。

3 脂质体

脂质体以磷脂双分子层为载体, 具有器官或组织的网状内皮系统趋向性, 脂质体能够改变药物在体内分布, 起到缓释或靶向释药作用; 1971 年英国 Rymen 等人开始将脂质体用作药物载体。为了延长局部麻醉药的作用持续时间, 脂质体作为药物载体系统具有药物分散屏障作用, 在体外膜平衡测定中显示了对局麻药的缓释作用。对小鼠尾部进行浸润麻醉延长了痛感丧失时间^[11]。Mashimo 等^[12]用利多卡因脂质体注射剂对狗进行硬膜外麻醉, 硬膜外阻断时间是利多卡因溶液的 3 倍, 观察到了良好的神经阻断效果。并且由于其减少了药物体循环吸收, 相对利多卡因盐酸盐溶液更具有安全性。

为了研究脂质体包封局麻药后的时效延长效果, Mashimo 等^[13]以卵磷脂和胆固醇为材料制备脂质体, 将利多卡因盐酸盐包封其中, 最后得到 2% 利多卡因脂质体溶液 (pH 6.0), 药效学实验得出结论: 利多卡因脂质体的硬膜外阻断时间是利多卡因盐酸盐溶液的 3 倍, 分别为 (170 ± 49.5) min 和 (61 ± 18.1) min, 说明了脂质体的缓释效果。

不同类型的脂质体对药物包封率也同样不一样。有研究表明^[14], 利用大多孔脂质体包封布比卡因, 获得了 64%~82% 的药物包封率。对豚鼠皮下浸润麻醉, 药物的缓释由药物在脂质体内存在一个 pH 梯度实现, 使布比卡因的神经阻断时间延长了 3 倍。豚鼠皮肤炎症模型显示 85% 脂质载体 2d 后仍存在于注射部位。为了获得较优的药物与脂质体包封比率, 从而产生最有效的药物持续时间, Malinorsky 等^[15]将不同剂量布比卡因包封于卵磷脂脂质体, 药物动力学研究表明: 布比卡因与脂质重量比为 0.1875:1 时, 能够获得最佳神经阻断时间。

4 其他

聚丙交酯、聚乙交酯和它们的共聚物, 这些可生成降解的多元酯可随有机体的新陈代谢而自然降解。如聚 3- 羟基丁酸酯 [PHB], 具有易纯化、无残留催化剂等优点, 可用于整形外科手术缝合线, 作为药物缓释载体有广泛应用。除了作为微球等制剂的载体, 这些可生物降解聚合物还可作为局部麻醉药制剂的基质, 制成埋植剂或注射混悬剂, 分散或包裹于聚合物中的药物随基质的降解而缓慢释放药物, 达到维持有效浓度条件下长效的局部麻醉效果。

4.1 注射用糊剂

硬膜外麻醉用于手术麻醉, 术后止痛及剧烈、长期疼痛或癌症疼痛。由于药物注射受时间限制, 所以局部麻醉药的重复注射可通过硬膜外导管埋入来完成, 但是, 导管埋入的连续使用可能出现一些如导管移位, 用药期间导管阻塞及需重复注射而且重复给药时间难以控制等问题。因此延长局麻药单一剂量的作用持续时间对解决这些问题无疑将起到很大作用。

Fukazaki 等^[16]以共缩聚反应合成了羟基乙酸及其内酯的共聚物作为药物的载体。Sato 等^[17]将利多卡因与共聚物混溶, 制备了 10% (w/w) 利多卡因共聚物糊剂 (lid-copol), 以达到延长硬膜外麻醉作用时间的目的。体外药效和药动学实验中, 以 0.15ml/kg 剂量分别对两组实验兔进行了硬膜外麻醉。Lid-copol 组的感觉和神经阻断持续时间达到 800% 和 975%, 高于单纯注射利多卡因溶液组。利多卡因溶液注射在 5min 后血药浓度达到峰值, 而 Lid-copol 组则在 30min 以后达到最大血药浓度。表明 Lid-copol 有很好的缓释作用。

4.2 聚合物小球

Masters 等^[18]以脂肪酸酐作为聚和物基质, 将盐酸布比卡因以热融法混融于基质中, 制成 50mg/丸的小球, 布比卡因含量为 20% (w/w)。沿小鼠坐骨神经方向皮下植入布比卡因聚合物小球。药效学实验观察到 2~6d 的肌肉和体表刺激感觉阻断效果。埋植后 1、4、28、48、72h 布比卡因血药浓度均小于 0.1μg/ml, 低于可产生不良反应的最小血药浓度 3~5μg/ml。说明布比卡因聚合物小球可逆性延长了局部阻断。

4.3 微晶注射剂

脂质包封药物来达到使其具有缓释作用的制剂得到了研究。Haynes 和 Johansson 等均报道了以卵磷脂制备的丁卡因微晶注射剂延长局麻药效。Boedeker 等^[19]以 10% 丁卡因卵磷脂微晶注射剂对小鼠尾部进行皮下浸润麻醉, 可得到 43h 的局部麻醉效果。而单纯 10% 丁卡因盐酸盐溶液则产生毒性至小鼠死亡。所以丁卡因卵磷脂微晶注射剂可维持药物低吸收, 在不产生体循环毒性下使局部麻醉药达到长效的持续作用。

4.4 凝胶栓剂

凝胶缓释栓剂分为亲水凝胶栓剂和干凝胶栓剂。其缓释作用是由于亲水凝胶为结晶状弹性物质, 由乙烯氧化物交联而成。具有亲水性、生物粘附性和生物学惰性。能够使药物缓慢释放和吸收。利

多卡因亲水凝胶和干凝胶栓剂与盐酸利多卡因 PEG2000 栓剂相比具有缓慢释药和生物利用度高的优点,可用于直肠给药。

鉴于临床治疗中对局部麻醉药长效制剂需要,能够更好的缓解患者的病痛,具有缓释作用的局麻药新剂型将会有更好的发展前景和重要的应用价值。

参考文献:

- [1] 董英海,宋必卫,方明,等. 盐酸利多卡因缓释胶丸对术后切口镇痛作用实验研究[J]. 中国疼痛学杂志, 1999, 5: 177.
- [2] Kyoko K, Kaori S, Murata Y, et al. Preparation and drug retention of biodegradable chitosan gel beads[J]. Chem Pharm Bull, 1999, 47(10): 1494.
- [3] Yamaguchi K, Anderson JM. In vivo biocompatibility studies of medisorb 65/35 DL lactide, glycolid copolymer microspheres[J]. J Controlled Release, 1993, 24(1): 81.
- [4] Le Corre P, Le Guevello P, Gajan V, et al. Preparation and characterization of bupivacaine loaded polylactide and polylactide-co-glycolide microspheres[J]. J Biomed Mater Res, 1994, 107(1): 41.
- [5] Malinovsky JM, Bernard JM, Le corre P, et al. Motor and blood pressure effects of epidural. Sustained-release bupivacaine from polymer microspheres: a dose-response study in rabbits[J]. Anesth Analg, 1995, 81(3): 519.
- [6] Curley J, Castillo J, Hotz J, et al. Glucocorticoids Prolong regional Nerve blockade[J]. Anesthesiology, 1996, 84(6): 1401.
- [7] Milan P, Gorner T, Gref R, et al. Lidocaine loaded biodegradable nanospheres II. Modeling of drug release[J]. J Controlled Release, 1999, 60(2): 169.
- [8] Blanco MD, Bernardo MV, Gomez C, et al. Bupivacaine-loaded comatrix formed by albumin microspheres included in a poly(lactide-co-glycolide) film: in vivo biocompatibility and drug release studies[J]. Biomaterials, 1999, 20(20): 1919.
- [9] Le Corre P, Estebe JP, Chevanne F, et al. Spinal controlled delivery of

bupivacaine from DL-lactic acid oligomer microspheres[J]. J Pharm Sci, 1995, 84(1): 75.

- [10] Le Corre P, Rytting JH, Gajan V, et al. In vitro controlled release kinetics of local anaesthetics from poly(D, L-Lactide) microspheres[J]. J Microencapsul, 1997, 14(2): 243.
- [11] Grant GJ, Vemeulin K, Langeman L, et al. Prolonged analgesia with liposomal bupivacaine in a mouse model[J]. Reg Anesth, 1994, 19(3): 264.
- [12] Mashimo T, Inagaki Y, Uchida I, et al. Prolongation of anesthetic effect by epidural administration of liposomal encapsulated Lidocaine in dogs[J]. Anesthesiology, 1990, 73(9): A 797.
- [13] Mashimo T, Uchida I, Pak M, et al. Prolongation of Canine epidural anesthesia by liposome encapsulation of lidocaine[J]. Anesth Analg, 1992, 74(5): 827.
- [14] Mowat JJ, Mok MJ, Macleod BA, et al. Bupivacaine extended duration nerve blockade using large unilamellar vesicles that exhibit a proton gradient[J]. Anesthesiology, 1996, 85(3): 635.
- [15] Malinovsky JM, Le Corre P, Meunier JF, et al. A dose response study of epidural liposomal bupivacaine in rabbits[J]. J Controlled Release, 1999, 60(2): 111.
- [16] Fukazaki H, Yoshida M, Asano M, et al. A new biodegradable copolymer of glycolic acid and lactones with relatively low molecular weight prepared by direct copolycondensation in the absence of catalyst[J]. J Biomed Mater Res, 1991, 25(4): 315.
- [17] Sato S, Baba Y, Jajima K, et al. Prolongation of epidural anesthesia in the Rabbit with the use of a biodegradable copolymer paste[J]. Anesth Analg, 1995, 80(1): 97.
- [18] Masters DB, Berde CB, Butta SK, et al. Prolonged regional nerve blockade by controlled release of local anesthetic from a biodegradable polymer matrix[J]. Anesthesiology, 1993, 79(2): 340.
- [19] Boedeker BH, Lojesk EW, Kline MD, et al. Ultra-long-duration local anesthesia produced by injection of lecithin-coated tetracaine microcrystals[J]. J Clin Pharmacol, 1994, 34(7): 699.

收稿日期: 2000-09-07

硫磺乳剂型凝胶的制备

蔡海敏(解放军第 425 医院, 三亚 572012)

摘要: 目的: 用一种新基质和方法制备硫磺软膏, 解决传统软膏剂不易涂布和乳膏剂不够稳定等的不足。方法: 以卡波普 940 为凝胶基质, 蓖麻油为油相, 水、甘油、乙醇为水相, 聚山梨酯 80 为乳化剂, 硼砂为中和剂, 配制成乳剂型凝胶基质, 作为硫磺软膏基质。结果: 此新型软膏细腻富有光泽, 极易涂布和洗除, 兼有乳剂和凝胶的一些特性, 无刺激性且比较稳定。结论: 硫磺乳剂型凝胶比传统硫磺软膏剂容易涂布, 与乳膏剂相比, 方法简单, 质量稳定。

关键词: 硫磺; 乳剂型凝胶剂; 基质

中图分类号: R944.1⁺5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2001)02-0094-02

硫磺仍是皮肤科治疗疥疮的常用药物, 具有强疏水性, 常用凡士林软膏作基质, 粘稠不易涂布; 也有用乳膏(霜剂)作基质, 但不够稳定, 本研究试图寻

找一种配制硫磺软膏的新基质, 以克服上述制剂的缺点。

1 仪器与试药