

การศึกษาเปรียบเทียบทฤษฎีภาษาเฉพาะที่บูปัวาเคนและลิโตเคน
โดยใช้เยื่อเซลล์เทียม



นางสาว นิตยารวรรณ กุลณารวรรณ

001250

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ภาสัชศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาสารวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๒๒

I15933438

COMPARATIVE STUDY OF THE ACTION OF LOCAL ANAESTHETICS
"BUPIVACAINE AND LIDOCAINE" USING ARTIFICIAL CELL MEMBRANE

Miss Nittayawan Kulnawan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirement

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1979

Thesis Title Comparative Study of the Action of Local
 Anaesthetics "Bupivacaine and Lidocaine"
 Using Artificial Cell Membrane

By Miss Nittayawan Kulnawan

Department Physiology

Thesis Advisor Assistant Professor Papavadee Klongpityapong

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University
in partial fulfillment of the requirement for the Master's degree.

S. Bunnag
..... Dean of Graduate School
(Associate Professor Supradit Bunnag Ph.D)

Thesis Committee

Chamnong VisutasunthornChairman
(Assistant Professor Chamnong Visutasunthorn M.Sc. in Pharm.)

Chalao LipinantanaMember
(Professor Chalao Lipinantana M.Sc. in Pharmacol.)

Papavadee KlongpityapongMember
(Assistant Professor Papavadee Klongpityapong M.S.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ยาชาเฉพาะที่

ปูปิวาเคน และลิโดเคน โดยใช้เยื่อเซลล์เทียม

ชื่อนิสิต

นางสาวนิศยาวรรณ กุลฉาวรรณ

อาจารย์ที่ปรึกษา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คล่องพิทยาพงษ์

แผนกวิชา

สรีรวิทยา

ปีการศึกษา

๒๕๒๑



บทคัดย่อ

ปัจจุบัน ปูปิวาเคน เป็นยาชาเฉพาะที่เอไมด์ชนิดใหม่ในวงการแพทย์ ซึ่งออกฤทธิ์ยาวนานกว่า ลิโดเคน ในการทดลองครั้งนี้ ต้องการเปรียบเทียบฤทธิ์ของยาปูปิวาเคน และลิโดเคน ในความเข้มข้นทั้งสอง คือ 0.25% และ 0.5% ที่มีต่อเยื่อเซลล์เทียม ซึ่งประกอบด้วยส่วนผสมของ egg lecithin - cholesterol ในอัตราส่วน 1:2, 2:2 และ 3:1 ; และในส่วนผสมของ egg lecithin - cholesterol - bovine serum albumin ในอัตราส่วน 1:3:4, 2:2:4 และ 3:1:4 ในสภาวะ pH 5.9 และ pH 7.2

ผลปรากฏว่า ปูปิวาเคนทุกความเข้มข้น ทำปฏิกิริยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับเยื่อเซลล์เทียม ในทุกอัตราส่วน และปฏิกิริยามากกว่า ลิโดเคน โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ pH 7.2 ซึ่งแสดงว่า ปูปิวาเคนมีฤทธิ์ในการเป็นยาชาเฉพาะที่ได้ดีกว่าลิโดเคน ดังนั้น ปริมาณยาที่ใช้ในการทำให้ชาเฉพาะที่จึงน้อยกว่า ลิโดเคน จากผลการทดลองอันนี้ อาจใช้เป็นแนวทาง ในการกำหนดปริมาณยา ปูปิวาเคน สำหรับเตรียมยาทาผิว ซึ่งอาจจะน้อยกว่าปริมาณของลิโดเคน ประมาณ ๑-๒ เท่า แต่ทั้งนี้ยังต้องการศึกษาโดยเฉพาะทางการแพทย์ เพื่อหาปริมาณที่แน่นอนต่อไป

Thesis Title Comparative Study of the Action of Local
Anaesthetics "Bupivacaine and Lidocaine"
Using Artificial Cell Membrane

Name Miss Nittayawan Kulnawan

Thesis Advisor Assistant Professor Papavadee Klongpityapong

Academic Year 1978

ABSTRACT



Bupivacaine is the newest amide local anaesthetic being used in medical fields, it has longer duration than lidocaine. The objective of this experiment is to comparatively study the action of these two local anaesthetics at different concentrations, 0.25% and 0.5%, on the artificial cell membranes composed of the mixed egg lecithin-cholesterol (1:3, 2:2, and 3:1 area ratios) and the mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:4, 2:2:4 and 3:1:4 area ratios) at pH 5.9 and pH 7.2

The results showed that bupivacaine at all concentrations significantly interacted with every ratio of artificial cell membranes and the interaction had more than lidocaine particularly at pH 7.2 . That is the local anaesthetic action of bupivacaine is greater than lidocaine, therefore its dose must be less than lidocaine. The results from this experiment may be used as a guideline for estimating bupivacaine topical dose which may be 1-2 times less than lidocaine dose, however it needs more further clinical studies to estimate the exact dose.



ACKNOWLEDGMENT

I am deeply indebted and grateful to my advisor, Assistant Professor Papavadee Klongpityapong, instructor of the Department of Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her kind and useful guidance throughout the course of this study.

I would also extend my deep gratitude to Assistant Professor Chamnong Visutasunthorn, Head of the Department of Physiology, and Mr. Boonyong Tantisira, instructor of Department of Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences for their guidance and helps.

Thanks are also due to Mrs. Nareerat Chunekamrai, Marketing Manager of ASTRA (Thailand) for giving me some lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride powder, and to Mrs. Suda Kirikulvahana for allowing me using her equipments.

Finally, I would like to express my grateful thank to Chulalongkorn University Graduate School, for financial support to conduct this experiment.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (Thai).....	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGMENT.....	vi
TABLES.....	viii
FIGURES.....	x
CHAPTER	
1 INTRODUCTION.....	1
2 MATERIALS AND METHODS.....	17
3 RESULTS.....	26
4 DISCUSSION.....	58
5 CONCLUSION AND RECOMMENDATION.....	61
REFERENCES.....	62
VITA.....	65



TABLES

Table		Page
I	Recommended dose of bupivacaine.....	5
II	Recommended dose of Lidocaine.....	8
III	Duration of bupivacaine action in lumbar extradural block, double blind study.....	10
IV	The conclusion of the results of lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride action from the curves, at pH 5.9, on artificial cell membranes (Egg Le: Cho: BSA; 1:3:0, 2:2:0, 3:1:0)..	33
V	The conclusion of the results of lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride action from the curves, at pH 7.2, on artificial cell membranes (Egg Le: Cho: BSA; 1:3:0, 2:2:0, 3:1:0)..	41
VI	The conclusion of the results of lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride action from the curves, at pH 5.9, on artificial cell membranes (Egg Le: Cho: BSA, 1:3:4, 2:2:4, 3:1:4)..	49

Table

Page

VII	The conclusion of the results of lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride action from the curves, at pH 7.2, on artificial cell membranes (Egg Le: Cho: BSA; 1:3:4, 2:2:4, 3:1:4)..	57
-----	--	----

FIGURES



Figure		Page
1	Arrangement of lipid molecules on water surface ..	12
2	Langmuir's film balance	15
3	Result of langmuir's experiment	15
4	All glass "Alga" micro-syringe and micrometer	19
5	Tensiometer with teflon trough and movable barrier	20
6	Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:0 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetics (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (Δ)	27
7	Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:0 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (Δ)	28

Figure

Page

- 8 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:0 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 29
- 9 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:0 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 30
- 10 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:0 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 31
- 11 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:0 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 32

Figure

Page

- 12 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:0 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 35
- 13 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:0 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 36
- 14 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:0 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 37
- 15 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:0 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 38

Figure

Page

- 16 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:0 area ratio) films on suphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 39
- 17 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:0 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 40
- 18 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:4 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 43
- 19 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:4 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 44

Figure

Page

- 20 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:4 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 45
- 21 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:4 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 46
- 22 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:4 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 47
- 23 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:4 area ratio) films on subphases at pH 5.9 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 48

Figure

Page

- 24 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:4 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 51
- 25 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:4 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetics (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 52
- 26 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:4 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.25% lidocaine hydrochloride (\square), 0.25% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 53
- 27 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (1:3:4 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (\triangle) 54

Figure

Page

- 28 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (2:2:4 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (Δ) 55
- 29 Surface pressure-surface area (π -A) curves of mixed egg lecithin-cholesterol-bovine serum albumin (3:1:4 area ratio) films on subphases at pH 7.2 containing no local anaesthetic (O), 0.5% lidocaine hydrochloride (\square), 0.5% bupivacaine hydrochloride (Δ) 56