

# 消炎痛酯脂质微球的抗炎作用

Y. Mizushima等 (日本川崎圣玛丽安娜大学内科教研室)

用作人体非肠道营养的粒子大小为0.2  $\mu\text{m}$ 的脂质微球容易被炎症细胞吸收。这种微球比脂质体更稳定。有人于1982年阐述过把地塞米松的抗炎活性合入脂质微球中。现在我们将消炎痛酯(消炎痛乙氧羰基甲酯)合入脂质微球中(脂质消炎痛),并将它与消炎痛钠在鼠体中的抗炎活性进行比较。

消炎痛乙氧羰基甲酯由下列方法合成。将1.7g(0.01 mol.)溴醋酸乙酯溶于5 ml苯的溶液加到由3.6g(0.01 mol)消炎痛和1.5g(0.01 mol.) 1,8-二氮杂双环〔5.4.0〕-7-十一碳烯溶于50ml苯中所成的溶液中,在室温下(20°)搅拌混合液2小时。然后用水洗涤反应的混合物,置于无水硫酸镁上干燥,并真空蒸发。用醋酸乙酯-正己烯重结晶得2.4g(54%)淡黄色针状结晶(mp. 82~84°)的消炎痛乙氧羰基甲酯。用NMR和IR光谱鉴定。

由于曾发现具有相似化学结构的消炎痛羰基甲酯(acemetacin)在鼠体内几乎完全代谢成消炎痛,很可能大多数消炎痛乙氧羰基甲酯在鼠体被转变成消炎痛。初步实验(未发表),当脂质消炎痛与鼠肝匀浆培养时,大多数乙氧羰基甲酯转变成消炎痛。在局部角叉菜胶鼠爪水肿试验中,乙氧羰基甲酯本身没有象消炎痛羰基甲酯那样的抗炎作用。

把消炎痛乙氧羰基甲酯溶于豆油中

(124mg/ml),制备每毫升含有1.24mg的消炎痛酯的脂质消炎痛,甚至在室温(20°)下也很稳定。脂质消炎痛和消炎痛钠溶液在应用前以0.9%盐水适当地稀释。

试验采用200~250g的雄鼠,由后爪注入1%角叉菜胶0.05ml。2小时后把试验动物随机分成若干组(每组7只)。分别静注脂质消炎痛、消炎痛或生理盐水。在注射角叉菜胶前后分别测爪趾的体积,对给药两小时后的消炎痛制剂对角叉菜胶水肿抑制活性进行统计分析。结果表明,脂质消炎痛在0.25mg/kg和0.5mg/kg,以及消炎痛钠2mg/kg剂量下对水肿有明显地抑制作用,而单独脂质微球不具有抑制作用。

在注入角叉菜胶4小时,脂质消炎痛和消炎痛钠抑制水肿的剂量反应曲线表明,在30%抑制剂量时,脂质消炎痛抗炎活性似乎是游离消炎痛的5倍。正如早期研究用角叉菜胶水肿那样,脂质粒子(脂质类固醇)高度分布到炎症爪部。这些研究说明,在角叉菜胶水肿模型中脂质消炎痛比游离消炎痛更有选择地被某些炎症细胞吸收,结果产生更强的抗炎活性。

[J. pharm. pharmacol. 《药理学和药理学杂志》, 35(6): 289, 1983(英文)]

王高峰译 罗蕴先校