

酮基布洛芬制剂学研究进展

第二军医大学 长海医院
药 学 系

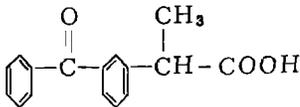
胡晋红 郑晓梅 张 菁
蒋雪涛审校

一、概 况

酮基布洛芬是法国在1967年研究成功的一种非甾体类消炎、镇痛、解热药。近二十年来美国、日本、德国、加拿大、丹麦、意大利、西班牙、比利时、瑞士、非洲等国先后将此药以胶囊、片剂、注射剂、栓剂、软膏剂、薄膜剂、外用洗剂等剂型用于临床，并进行了大量的理化性质、临床药理作用、作用机制、剂型、毒性反应、药物动力学、生物利用度及联合用药等方面的研究工作。近年来又研制成功缓释剂型、肠衣片剂以及酮基布洛芬的第二代产品。

1982年我国也合成了酮基布洛芬，并以胶囊剂用于临床，获得满意的临床效果。其结构及理化性质如下：

结构式：



化学名：3-苯甲酰基- α -甲基苯乙酸

本品为白色结晶性粉末、无臭、味微苦。

几乎不溶于水，易溶于酒精、氯仿、乙醚，可溶于甲醇。

分子量： $C_{18}H_{14}O_3$ 254.29

熔点：93~96°C

UV最大吸收波长：254 \pm 1 nm

pKa: 7.2

LD₅₀ (小白鼠口服)：101mg/kg

ED₅₀ (对角叉菜胶引起的小白鼠腿水肿的治疗)：33mg/kg

二、药理作用

酮基布洛芬是一种苯丙酸衍生物，具有镇痛、消炎和解热作用，其特点为高效低毒，

疗效优于同类布洛芬。根据临床试验，在同等剂量下，抗炎镇痛作用比阿司匹林强约150倍，解热作用四倍于消炎痛，100倍于阿司匹林，毒性为消炎痛的1/20。主要用于治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、肌炎、骨关节炎。也有报道用于强直性脊椎炎、颈椎病、腰椎病、痛风、感冒、巴特(Bartter)氏综合症、口腔疾病、眼部炎症、日光性皮肤损伤，也可用于关节扭伤、软组织挫伤、骨折疼痛、头痛及各种手术疼痛的止痛作用。其抗炎机制主要是抑制前列腺素合成，其体外溶出速度比阿司匹林快，引起胃出血率比阿司匹林低，减轻关节周围疼痛作用优于布洛芬。

体内过程 主要由胃肠道吸收，一次剂量后血浆峰浓度出现于0.5到2小时，血浆半衰期为1~4小时。本品可与血浆蛋白广泛结合，主要以葡萄糖醛酸结合的形式从尿中排出。服药后6小时尿中排出30~90%，粪中排出很少。酮基布洛芬给药途径与体内血药浓度关系见表1。

表1 酮基布洛芬给药途径与体内血药浓度

给药途径	口服	肌注	直肠
常用剂量(毫克/天)	100~300	100	200
达峰时间(分钟)	60	30	45
维持时间(小时)	4~5	3~4	

常见副作用为胃肠道刺激，少数出现中枢神经、心血管过敏等反应。

三、制剂概况

由于酮基布洛芬有毒性小、疗效高、副作用比布洛芬、消炎痛少而轻的特点，故许多国家已将其制成各种剂型广泛应用于临

床,得到了肯定的抗炎镇痛效果。

(一) 片剂

随着片剂技术与机械设备等方面的迅速发展,英、法等国对酮基布洛芬片剂及其药物动力学、生物利用度进行了大量的研究,除制成普通片剂外,还研制成肠溶衣缓释片等。在传统片剂的基础上进行抗酸包衣,避免本品与胃粘膜直接接触引起刺激。若将羟乙基纤维素混悬于药片中,可制成肠溶衣缓释片,该片在胃或肠中形成表面层凝聚屏障,有调节药物释放作用,延长作用时间。普通片剂在人工胃液中2小时溶出100%,肠溶衣缓释片在人工胃液中1小时仅溶出1%,人工肠液中21小时溶出90%,有较好的肠内缓释作用。比较普通片肠溶衣缓释片的生物利用度,得知肠溶衣缓释片的酮基布洛芬血浓度可恒定而持续地维持10小时之久,而普通片只能维持2小时。

据意大利Bramanti, G等人报道,酮基布洛芬的扩散速率随着其粒径的减小而增加。英国在普通片剂的基础上用高分子材料包衣制成缓释片,并进行了影响片剂释放因素的研究,结果如表2所示,赋形剂量越多,酮基布洛芬粒径越小, t_{50} 越大。

表2 粒径、赋形剂与 t_{50} 的关系

标记	赋形剂粒径	赋形剂%	t_{50} (min)
33 ○	0.600	63	25
35 ○	0.600	67.4	27
37 ○	0.600	71	57
34 □	0.300	63	82
36 □	0.300	67.4	94
38 □	0.300	71	132

注: t_{50} 为有效药物溶出50%的时间

从不同压力压成的片剂体外溶出速率实验发现:压力越大,酮基布洛芬溶出时间越长, t_{50} 越大。

综合片剂硬度、粒子大小、赋形剂比例、高分子包衣材料等各种因素进行体外溶出速

率的实验表明:压力为15kg粒径为0.380~0.300mm、赋形剂和药物比例为3.5:1时,体外溶出情况令人满意,6小时溶出89.70%。

(二) 胶囊剂

酮基布洛芬制成胶囊剂用于临床具有较优的疗效,《现代医学研究与意见》杂志中比较了酮基布洛芬普通胶囊、缓释胶囊在患风湿性关节炎病人的血药浓度、滑液浓度和药物动力学,结果表明无论是普通胶囊还是缓释胶囊,服药1天后与服药7天后测得的血药浓度曲线、滑液浓度曲线形状基本相同,可见滑液中药物峰值水平比血浆峰值水平低,达峰时间长。在缓释胶囊中这种情况更明显。

非甾体抗炎药物在给药间隙可产生稳定的滑液浓度,所以滑液浓度水平与临床疗效之间可能有更密切的关系。药物在滑液中的 t_{50} 约是血浆中 t_{50} 的三倍。酮基布洛芬普通胶囊、缓释胶囊在血浆或滑液中浓度一时间曲线有相似的 AUC_{0-24} 值。长期服药(7天)普通胶囊的滑液浓度一时间曲线的 AUC_{0-24} 与血浆中浓度-时间曲线的 AUC_{0-24} 的比值为0.75,而缓释胶囊比值为0.60。缓释胶囊在血浆中的 t_{50} 是普通胶囊的四倍,有明显的缓释作用。

(三) 针剂

德国Metz, Gunter等人将酮基布洛芬制成针剂对由白陶土引起小白鼠爪子炎肿有抗炎作用。应用酮基布洛芬赖氨酸盐肌注1mg/kg,小白鼠的治愈率为48.3%,而应用其钠盐肌注2mg/kg,小白鼠的治愈率仅23.3%,结果说明酮基布洛芬赖氨酸盐比其钠盐的活性强。

据日本Rinsho Yakuri报道,酮基布洛芬经不同给药途径后的药物动力学研究表明,肌注给药并无优点,故建议仅在急性炎症发烧的病人使用。

(四) 栓剂(肠道胶囊)

酮基布洛芬对胃刺激性较大, 将其制成栓剂可以通过直肠吸收, 50~70%的药物直接进入大循环而产生全身作用, 从而避免对胃产生刺激, 减少肝脏对药物的破坏及副作用, 所以日本等国对酮基布洛芬栓剂进行了大量的研究。

酮基布洛芬栓剂 (5~20mg/kg) 给予小白鼠后产生的药理作用结果表明: 镇痛作用的强度相等于酮基布洛芬口服制剂, 相等于消炎痛栓剂, 大于二氯苯胺乙酸钠栓剂。栓剂解热作用低于消炎痛栓剂, 致溃疡的活性明显低于其口服制剂和消炎痛栓剂。

表3 体内试验酮基布洛芬栓剂的组成

标号	200毫克栓剂的组成			
	主药 酮基布洛芬 (毫克)	赋形剂		
		葵酸甘油酯 毫克(重量/重量百分数)	其它甘油三酯	
			名称	毫克(重量/重量百分数)
tc _{1k}	7.4	115.6 (60%)	(三)月桂酸甘油酯	77.0 (40%)
tc _{2k}	7.4	77.0 (40%)	(三)月桂酸甘油酯	115.6 (60%)
tc _{3k}	7.4	159.9 (75%)	(三)十四酸酯	32.7 (25%)
tc _{4k}	7.4	181.1 (90%)	(三)棕榈酸甘油酯	11.6 (10%)
tc _{5k}	7.4	183.0 (92%)	(三)硬脂酸甘油酯	9.6 (8%)

表4 酮基布洛芬栓剂小白鼠体内试验的AUC_{0-60min}

酮基布洛芬栓剂 型号	AUC _{0-60min} μg·ml ⁻¹ ·h
tc _{1k}	3445
tc _{2k}	1915
tc _{3k}	2851
tc _{4k}	3396
tc _{5k}	3386

(五) 其它外用制剂

近几年许多国家对酮基布洛芬做了各种剂型的研究, 如3%的酮基布洛芬胶体型软膏局部应用后作用迅速, 可进入肌肉和滑膜组织, 有效地对抗慢性肌肉炎症和关节炎,

据报道酮基布洛芬栓剂基质对其吸收有一定影响, 以蜡为基质的栓剂比以明胶为基质者为快, 且肠道给药时不引起疼痛, 病人使用后感到舒适。故建议临床使用硬型酮基布洛芬栓剂。

表3是不同配比的油脂性基质对酮基布洛芬栓剂体外释药的影响, 表4是小白鼠体内试验血浆水平的AUC_{0-60min}。由表可见, tc_{1k}号栓剂生物利用度最高, 即以60%W/W的葵酸甘油酯与40%W/W的三月桂酸甘油酯组成的混合基质制成酮基布洛芬栓剂的AUC_{0-60min}值最大。

安全范围明显高于口服制剂, 并且不会导致皮肤过敏。以100mg/7.07cm²的剂量局部涂用, 豚鼠肌肉中浓度, 酮基布洛芬软膏是消炎痛软膏的6倍, 其作用机制为: (1) 显著减少滑膜中前列腺素含量。(2) 减轻关节处炎性水肿。(3) 相对降低总体容积蛋白水平、白细胞数、滑液中磷酸酯活性。通过对酮基布洛芬各种剂型的研究, 使该药的使用价值和范围大大提高。

四、酮基布洛芬研究进展

酮基布洛芬虽然具有优良的解热、镇痛消炎作用, 但有胃肠道的刺激和引起胃溃疡的副作用。因此提高其疗效和减少其毒副作用是很多研究目的之一。目前主要采用并用疗法和制成衍生物或复合制剂的方法。

(一) 并用疗法

据埃及的F. A. Ismail等人报道, 酮基布洛芬与金属盐抗酸剂并用有减轻对胃粘膜的刺激作用。如含铝抗酸药Al(OH)₃。与酮基布洛芬并用, 可减轻对胃肠道的刺激, 但生物利用度下降。

(二) 制成酮基布洛芬衍生物及复合制剂

通常报道卤化物能延长药物的作用, 故有人将酮基布洛芬制成卤化物, 但这种产品的抗炎、镇痛作用目前正在进一步试验中。

美国Lombardino, Joseph, G等人将炎痛喜康和酮基布洛芬制成复合物, 致溃疡率低于炎痛喜康。小白鼠口服2 mg/kg, 小白鼠爪子水肿消肿率为64%。

日本Tsukada Mataru等人还将酮基布洛芬与消炎痛、阿司匹林等药制成复合制剂应用于临床, 也获得了满意的效果, 其抗炎作用增加, 副作用降低。

参考文献

- [1] Martindale, The Extra Pharmacopocia, 28th Ed, 1982
- [2] Merck Index, 10th Ed, 1983
- [3] 西南合成制药厂: 酮基布洛芬胶囊使用说明书
- [4] CA, 103: 98456W, CA, 103: 98457X, CA, 89: 117659a, CA, 90: 632r
- [5] Fr. Demende. FR. 2, 556, 956 (A1)
- [6] UK. Patent. Application GB. 2, 407, 214 A
- [7] CA: 102: 209440n, CA, 105: 72604J, CA, 103: 59203s
- [8] F. A. Ismail et al: International Journal of pharmaceutics (34): 189~96, 1987
- [9] G. G. Liversidge et al: International Journal of pharmaceutics (13): 243~51, 1983
- [10] J. D. McCrea et al: Current Medical Research and Opinion 10 (2): 73~81, 1986

上海引进塑料瓶装大输液生产线

孙嘉麟

上海长征制药厂生产玻璃瓶装及塑料袋装大输液(部份产品出口), 供应全国久享盛名。

近十多年来塑料瓶装大输液大有发展, 因为塑料瓶具有许多优点: 易于成型、轻便不会破碎、封闭严密、微粒污染率低、携带运输和贮存均较方便。当然塑料瓶也有透明度欠佳、透水透气及可能吸着药物等缺点。

上海长征药厂为了发展塑料瓶装大输液的生产, 引进了先进生产设备, 已安装调试完毕, 即将正式投产。该线包括不锈钢溶液配制罐、millipore公司出品的无菌过滤器、Kemiterm公司的无热原蒸汽发生器、瑞士

Rommelag公司的塑料瓶吹制灌装联动机、瑞典Getinge公司出品的自动高压灭菌机等。

不锈钢溶液配制罐附装有磁性搅拌器, 配制溶液前可采用无热原蒸汽发生器所产生的无热原蒸汽将配液罐完全消毒。

塑料瓶吹制灌装联动机采用聚乙烯为原料, 在无菌条件下, 同时完成制瓶、灌液及封口操作, 大大简化了大输液生产工艺, 保证了产品质量。

该机生产过程是: 挤塑机将聚乙烯颗粒挤成热塑料管, 再在模具内吹塑成输液瓶, 瓶口在纯蒸汽的保护下, 将从配液罐输送来