

• 实验研究 •

布洛芬及其复方制剂的药效学比较

浙江医科大学药理学系(杭州310006) 楼宜嘉 刘鹤雏 赵妹珏*

提要 布洛芬与咖啡因(30:1)组成复方制剂,与单用布洛芬进行药效学比较。在经口给药后4h内,对大鼠足跖角叉菜胶炎性肿胀的抗炎作用、家兔伤寒——副伤寒三联菌苗所致体温升高的解热作用,复方布洛芬制剂的药效均显著强于单用布洛芬($P < 0.01$),而对小鼠热痛反应的镇痛作用,两者无明显的统计学差异。按上述比例加入咖啡因并不明显影响布洛芬的 LD_{50} 。

关键词 布洛芬; 复方布洛芬

布洛芬(Ibuprofen 简称IBF),为丙酸衍化物,具有与阿斯匹林类似的药理作用。其疗效并不强于阿斯匹林及其他抗炎镇痛药,然由于其不良反应较轻,实用性优于其他抗炎退热药^[1],目前应用较广。但IBF仍可引起消化道反应及影响血小板功能。文献报道^[2,3],解热镇痛药常与咖啡因等配伍,并认为配伍后可提高前者疗效并减少不良反应^[3]。为提高疗效,减少用量,本研究以IBF与咖啡因(30:1,此量为常用复方解热镇痛药配伍中咖啡因用量的1/3量。)组成复方制剂IBF_{co},在抗炎、镇痛、解热作用与急性 LD_{50} 等方面与单用IBF进行动物实验比较,为开发布洛芬的新复方制剂提供药理依据。

材料与方 法

动物 Wistar大鼠,体重 $233 \pm 51g$, NIH小鼠,体重 $20 \pm 3g$,家兔(短毛),体重 $1.9 \pm 0.2kg$,均由本校实验动物中心提供。

药品 布洛芬片(200mg),山东新华药厂产品,苯甲酸钠咖啡因注射剂,上海第

七制药厂产品,伤寒——副伤寒三联菌苗,卫生部上海生物制品研究所产品。角叉菜胶(Sigma产品),复方布洛芬含苯甲酸钠咖啡因3.3%,以1%羧甲基纤维素(CMC)配成混悬液。

方法 1. 抗角叉菜胶炎性肿胀:以1%角叉菜胶生理盐水液注射于大鼠后足跖皮下,引起炎性肿胀^[4],以改进的毛细管放大测量法测量致炎足跖的体积变化。IBF_{co}组与IBF组进行比较,并分别与溶剂对照组比较以t测验评价其显著性。2. 对家兔三联菌苗引起发热的解热作用:家兔经予选体温正常者,实验前禁食6h,三联菌苗1.25ml/kg,iv,30min后体温上升 $0.5^{\circ}C$ 左右^[5]。观察用药后体温变化,以用药前后体温差,评价IBF_{co}与IBF组的解热作用差别。3. 对小鼠热板法的镇痛作用:选用♀小鼠,对 $55 \pm 0.5^{\circ}C$ 热痛反应时间 $< 30s$ 者供试,以用药前后痛阈差为评价指标。4. 小鼠急性毒性 LD_{50} 比较,按加权机率单位法计算。以上试验所用布洛芬量,为人用剂量以体表面积折算的等效剂量。

*现在浙江省药品检验所

结 果

一、复方布洛芬与布洛芬对大鼠角叉菜胶炎性肿胀的抗炎作用

IBF_{co}与IBF组大鼠,按IBF含量100 mg/kg灌胃给予,对照组给以同容积1% CMC,于给药后15 min,分别给各组大鼠

右后足跖皮下注入1%角叉菜胶0.1 ml,测量4 h内足跖的肿胀程度,以测量容积(ml)表示,结果见表1。IBF_{co}组抗炎性肿胀作用显著强于IBF组($P<0.01$),两者分别与对照组比较,均有显著的抗炎作用($P<0.01$)。

Table 1 Comparison of Antiinflammatory Effect on Swollen Rat Hind Paws Induced by Carrageenin Between IBF_{co} and IBF ($n=7$, $\bar{x}\pm SD$)

Drug	Dose mg/kg (p. o)	Size of swollen paws in different time after carrageenin treatment (ml)			
		1	2	3	4
		(h)			
IBF	100.0	0.28±0.07	0.29±0.05	0.27±0.04	0.27±0.05
IBF _{co}	100.0	0.15±0.04**	0.17±0.04**	0.16±0.07**	0.19±0.06*
Control (1%CMC)	10ml/kg	0.35±0.09	0.48±0.10	0.66±0.18	0.72±0.24

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, Comparison between IBF_{co} and IBF.

$P<0.01$ Comparison between IBF, IBF_{co} and control.

二、复方布洛芬与布洛芬对家兔伤寒—副伤寒三联菌苗引起体温升高的解热作用

家兔每组7只,三联菌苗1.25 ml/kg iv. 后30 min,平均体温升高0.5℃以上,分别给予IBF、IBF_{co} 55.5mg/kg ig及同容积溶剂对照,观察4h内体温变化,结果见表2。按给药后与给菌苗前的体温差,

经t测验,在给药后2—4 h, IBF_{co}组与IBF组比较,前者降温作用显著增强($P<0.01-0.001$),1h内无明显差别($P>0.05$)。两者与对照组比较,降温作用均显著,但给药后4 h, IBF组作用已减弱,与对照组比较无明显差别($P>0.05$)。

Table 2 Comparison of Antipyretic Effect on vaccine Treated Rabbits between IBF_{co} and IBF ($n=7$, $\bar{x}\pm SD$)

Drng	Dose mg/kg (p. o)	Temperature befor vaccine treatment (℃)	Difference of Temperature after treatment (℃)			
			1	2	3	4(h)
IBF	55.5	38.9±0.6	0.30±0.01	0.30±0.01	1.10±0.01	0.90±0.01*
IBF _{co}	55.5	39.1±0.3	0.30±0.02	0.10±0.0**	0.20±0.01**	0±0.01***
Control (1%CMC)	5.5ml/kg	38.9±0.3	1.30±0.01	1.50±0.02	1.60±0.02	1.20±0.02

** $P<0.01$, *** $P<0.001$, Comparison between IBF_{co} and IBF.

$P<0.01$, Comparison between IBF, IBF_{co} and control except* $P>0.05$.

三、复方布洛芬与布洛芬对小鼠热痛反应的镇痛作用

♀小鼠每组10只,分别给予IBF、IBF_{co} 200 mg/kg P.O及溶剂对照,在给药后

4 h 内观察对55℃热板反应(舔后足)的痛阈(sec),以给药前后痛阈差,进行t测验,结果见表3。IBF组与IBF_{co}组在给药后

0.5—4 h 内与对照组比较,痛阈均有明显提高($P < 0.01-0.001$),而IBF_{co}与IBF组比较痛阈无显著差别($P > 0.05$)。

Table 3 Comparison of Analgesic Effect Tested with Mouse Hot-plate Method between IBF_{co} and IBF ($n=10, \bar{x} \pm SD$)

Drug	Dose mg/kg (p. o)	Pain threshold before treatment (S)	Difference of pain threshold before and after treatment (s)				
			0.5	1	2	3	4(h)
IBF	200.0	17.5±2.4	2.5±0.3**	5.6±0.6***	12.0±1.3***	7.4±0.9**	5.7±0.7**
IBF _{co}	200.0	18.0±3.6	3.3±0.6**	7.5±0.8***	10.9±2.1***	6.6±0.5**	4.2±0.4**
Control (1%CMC)	20ml/kg	15.3±2.0	0.30±0.05	-1.0±0.2	1.20±0.14	1.70±0.12	1.20±0.13

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, Comparison between IBF_{co}, IBF and control.

$P > 0.05$, Comparison between IBF_{co} and IBF.

四、复方布洛芬与布洛芬对小鼠急性毒性比较

小鼠各40只,分为4个剂量组,分别测试IBF及IBF_{co}口服急性LD₅₀,观察72 h的死亡数,按加权机率单位法微机计算LD₅₀及可信限,并计算两者显著性,所得结果为IBF LD₅₀(PO)=1201.2±167.9mg/kg, IBF_{co} LD₅₀(PO)=1074.5±122.1mg/kg,显著性测验 $P > 0.05$,无明显统计学差别。

讨 论

本研究证明,布洛芬佐以咖啡因(30:1)组成复方制剂与单用布洛芬比较,在相等的IBF剂量下,对大鼠角又菜胶所致足跖肿胀的抗炎作用,对家兔以伤寒一副伤寒三联菌苗所致体温升高的解热作用均能显著增效,同时解热作用的持续时间IBF_{co}组比IBF组亦有所延长,而对小鼠热痛反应的痛阈两组无明显差别。据报道^[6],咖啡因作为镇痛辅助剂,每片含量为32—50 mg才能增强镇痛效果,而本研究中所用咖啡因的剂量,仅相当于每片含10 mg,可能就由于IBF_{co}中咖啡因含量偏低,因而未能增强镇痛作用。

为考虑IBF_{co}的毒性是否比IBF增大,而测定了两种制剂对小鼠的经口急性LD₅₀,经显著性测验,两者无明显统计学差异($P > 0.05$)。本研究仅进行了IBF_{co}与IBF在相同剂量下药效学比较,初步证明抗炎、解热作用复方制剂有明显增强,在IBF_{co}制剂中降低IBF剂量下是否能产生相同的药效,尚待进一步实验观察。从复方制剂增强药效这点来看,似可在IBF_{co}中减少IBF用量。

丙酸类衍生物作为抗炎、镇痛解热剂,目前以其耐受性较阿斯匹林等其他类药为好而发展较快,在美国市场上已有Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen及Ketoprofen^[1],其中以Naproxen耐受性最佳,次为Ibuprofen及Fenoprofen。IBF为这类化合物中第一个制剂^[7],迄今广用于临床,其消化道反应发生率约为5~15%。根据国内情况,在生产IBF的同时,如能开发一种复方制剂,提高疗效,减少用量,降低不良反应,对于风湿性关节炎等疾病的治疗将具有实用意义,本研究提供了IBF_{co}的初步资料。

参 考 文 献

- [1] Insel P. A.: Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press, Inc. U. S. A. 1990, 664—668
- [2] Fordes Z.A. et al, Clin. pharmacol.

Ther. 1987, 41: 161

- [3] Laska E.M. et al, JAMA 1984, 251: 1711.
- [4] 王本祥等, 中国药理学报, 1981; 2 (1):60~63.
- [5] 许德义等, 药科学报, 1986; 2 (1):61~64.
- [6] 何恩厚, 药学通报, 1985; 20(4): 247.
- [7] Kanter T. G.: Ibuprofen, Ann. Intern. Med., 1979, 91:877—882.

Comparison of Pharmacodynamics Between Ibuprofen and Compound Ibuprofen

Lou Yijia et al.

(The Faculty of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Medical University, Hangzhou, China)

Abstract

Compound Ibuprofen (IBF₀₀) contains Ibuprofen (IBF) and caffeine (30:1). The present work focuses on the pharmacodynamic comparison between IBF₀₀ and IBF. At the same dosage, IBF₀₀ shows more potent antiinflammatory effect than IBF on swollen rat hind paws induced by carrageenin and an stronger antipyretic effect on rabbits with fever induced by typhoparatyphoid vaccine. Whereas the analgesic effect tested with mouse hot-plate method (55℃) and the acute LD₅₀ value in mice are not significantly different between the two tested preparations.

Key words Ibuprofen, Compound Ibuprofen