

• 儿童用药 •

酮基布洛芬退热栓的试制与临床应用

第二军医大学第一附属医院(上海, 200041) 药局 胡晋红 钱俊 金山丛 王增福
儿科 雄平 赵玉环 马则敏

摘要 本文研制的酮基布洛芬栓成品符合中国药典有关规定^[1], 采用紫外分光光度法测定其含量。经临床儿科试用, 具有明显的降温效果。

关键词 酮基布洛芬, 退热栓。

酮基布洛芬(Ketoprofen)为非甾体类消炎、镇痛、解热新药, 具有疗效高、作用快, 毒性小等特点, 其解热效果优于阿斯匹林。目前, 国内有胶囊, 片剂、针剂等剂型, 但这些剂型服用后易引起胃肠反应, 尤其不适用于小儿。鉴于小儿退热药品种单一, 服用不便的情况, 我们在研究酮基布洛芬片剂, 针剂的基础上研制了酮基布洛芬栓剂, 应用于临床, 作为小儿退热制剂, 取得满意的效果。

实验材料

1. 试药

无水乙醇: 分析纯, 江苏常州卫星试剂厂
空白栓剂基质: 上海油脂二厂

酮基布洛芬对照品: 西南合成制药厂

聚乙二醇-400: 上海化学试剂采购供应站。

2. 仪器

紫外分光光度计: UV-2100型(日本岛津)

药物溶出度测定仪: RCD-6型

上海黄海药检
仪器厂

片剂四用测定仪: 78-X-2型

上海黄河制药厂

栓剂制备

处方:

酮基布洛芬	1.25 g	2.0 g	3.75 g
聚乙二醇-400	10 ml	10 ml	10 ml
栓剂基质加至	75 g	75 g	75 g

按栓剂常规方法操作, 共制得酮基布洛芬栓剂三种规格各100粒。

质量控制

1. 物理常数测定: 软化点, 硬度, 融变时间和重量差异等物理指标参照药典规定进行测定, 结果见表1。

表1 酮基布洛芬栓各物理常数

项目	软化点	硬度	融变时间	重量差
结果	37℃ ± 0.1℃	0.3kg	10'48"	合格

2. 含量测定

(1) 吸收光谱的绘制及测定波长的确定。

取60℃干燥至恒重的酮基布洛芬对照品适量, 加无水乙醇溶解并配成每毫升含10 μg的无水乙醇溶液。另取酮基布洛芬栓和栓剂

空白基质各适量, 配成适当浓度的无水乙醇溶液。上述三种样品均在200—350 nm的波长范围内进行扫描, 栓剂和酮基布洛芬对照品均在254 nm的波长处有最大吸收, 与文献报道^[2]一致。栓剂空白基质在此波长处略有吸收, 测定酮基布洛芬栓时, 可以此为空白, 进行校正, 故选 254 ± 1 nm处作为测定波长。

(2) 标准曲线的制备

精密称取酮基布洛芬干燥品 57.2 mg, 置100 ml容量瓶中, 加无水乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取此液 0.5 ml、1.0 ml、1.5 ml、2.0 ml、2.5 ml、分别置50 ml量瓶中, 加无水乙醇至刻度, 摇匀, 照分光光度法, 在 254 ± 1 nm的波长处测定吸收度。以浓度(C)为横坐标, 吸收度(A)为纵坐标, 绘制标准曲线(图1), 求得回归方程为: $C = 14.588A + 0.5402$ 相关系数 $r = 0.9999$ 。表明吸收度与浓度间线性关系良好。

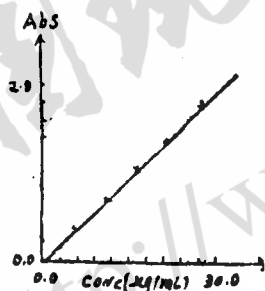


图1 酮基布洛芬标准曲线

(3) 稳定性试验

取上述溶液在室温下放置不同时间后再分别测定其吸收度, 结果在24小时内吸收度无明显变化。可见酮基布洛芬无水乙醇溶液稳定。

(4) 添加回收实验

精密称取酮基布洛芬对照品和酮基布洛芬栓剂样品适量, 用无水乙醇配成含样品

0.674 mg/ml 和对照品 2.0 μg/ml, 以及含样品 0.674 mg/ml 和对照品 4 μg/ml 的两种溶液, 另以含样品 0.674 mg/ml 的溶液为空白, 在 254 ± 1 nm 的波长处测定吸收度, 代入回归方程, 求出浓度, 计算回收率, 四次的平均回收率为100.1%, 变异系数为0.16%。

(5) 酮基布洛芬退热栓的含量测定

取样品10粒, 精密称定, 在60℃水浴加热使溶化, 室温搅拌至冷凝后, 从中精密称取适量(约相当于酮基布洛芬 1 mg), 加适量无水乙醇, 置60℃水浴上加热使溶解后, 放冷, 过滤, 滤液移入100 ml容量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 在 254 ± 1 nm 的波长处测定吸收度(以同批号栓剂基质作为空白对照), 代入回归方程, 即可求出供试品中酮基洛芬的含量。

四批样品的二次平均含量均在标示量的98%—102%之间。

3. 体外溶出试验

用纤维素管透样法进行, 本法参照Themas的加压纤维素法^[3], 在一定温度和水压下, 测定透过膜的药量。

将500 ml人工肠液加入到烧杯中, 置恒温水浴中预热到 $37^\circ\text{C} \pm 0.1^\circ\text{C}$, 另取一长为15 cm 的透析用纤维素管, 一端用棉线扎紧并吊一约2 g 的重物, 另一端放入栓剂, 尖头向下, 并放入烧杯中固定, 使栓剂的中央部到水平面约8 cm, 管中的空气由于水压而排出管外, 栓剂与纤维膜呈密接状态, 并立即搅拌(58 rpm), 从搅拌开始, 每隔一定时间吸取溶出液, 用紫外分光光度法在 254 ± 1 nm 波长处测定吸收度, 求得各时间的累积百分数, 三种规格的酮基布洛芬栓各取6粒进行体外溶出试验, 取平均值, 30分钟溶出度均在50%以上, 溶出曲线见图2, 溶出试验装置见图3。

4. 刺激性试验

取健康家兔11只, 分为二组, 一组为对

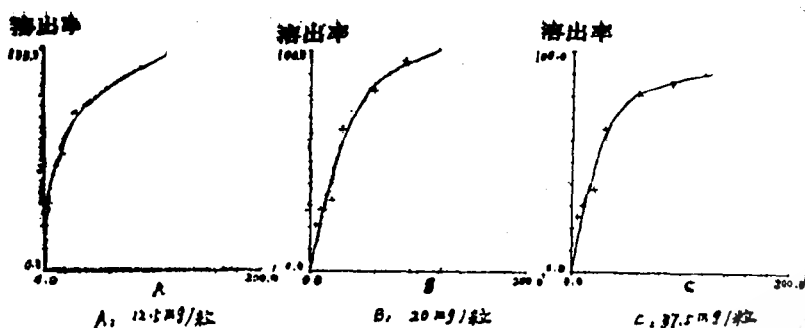
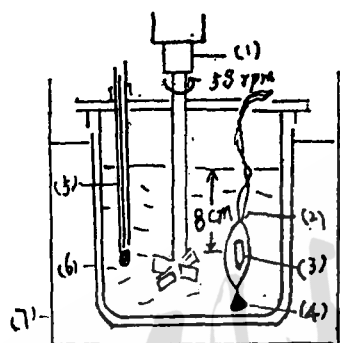


图2 三种规格酮基布洛芬退热栓溶出曲线



(1) 搅拌器 (2) 纤维素管 (3) 栓剂
(4) 重物 (5) 温度计 (6) 烧杯 (7) 水浴筒

图3 释放装置

照组(2只)。另一组为试验组(9只), 试验组家兔再分成三组, 每组3只, 第一试验组每只家兔每天直肠塞入一粒12.5 mg的酮基布洛芬退热栓, 第二试验组每只每天直肠塞入一粒20 mg的酮基布洛芬退热栓, 第三试验组每只家兔每天直肠塞入一粒37.5 mg的酮基布洛芬退热栓, 连续塞药七天后将家兔处死, 观察其直肠粘膜的病理改变, 试验组与对照组两组家兔直肠粘膜均光滑, 无充血, 水肿, 糜烂、溃疡、发炎等变化。

临床资料

1. 病例、85例因各种原因引起的发烧病儿, 年龄1—12岁, 其中男43例, 女42例, 肛温均在39℃以上。

2. 药物规格及用量

规格: 12.5 mg/粒 20 mg/粒

37.5 mg/粒

用量: 1—3岁 12.5 mg/次

4—6岁 20 mg/次

7—12岁 37.5 mg/次

3. 观察方法及疗效评定

每个病儿在用药前及用药后的30'、60'、120'、180'各测肛温一次, 观察期间禁用其它任何中西降温药及物理降温。

疗效评定: 显效—1小时肛温下降>

1.0℃

有效—1小时肛温下降0.5—0.9℃

无效—1小时肛温下降<

0.5℃

4. 对照

为与酮基布洛芬栓剂疗效作比较, 另选一组肛温在39℃以上的患儿口服酮基布洛芬片剂(剂量相当于栓剂), 共13例, 观察方法同栓剂。

5. 结果

85例各类发烧病儿, 应用酮基布洛芬栓剂降温, 用药后大部分患儿有少量出汗, 肛温在3小时内逐渐下降至正常, 解热效果见表2。

对照组13例病儿用药前平均肛温

表2 酮基布洛芬退热栓解热效果

年 龄 组 (岁)	例 数	用药前后平均温度(℃)			例 数 (%)				
		用药前	用药后 30'	60'	120'	180'	显 效	有 效	无 效
1—3	40	39.6	38.9	38.3	37.9	37.6	31(77.5)	8(20.0)	1(2.5)
4—6	23	39.7	39.2	38.6	38.2	38.0	18(78.3)	4(17.40)	1(4.3)
7—12	22	39.6	39.1	38.4	38.2	37.9	15(68.2)	6(27.3)	1(4.5)
平 均	—	39.6	39.1	38.4	38.1	37.8	—(74.6)	—(21.6)	—(3.8)

39.4℃, 口服酮基布洛芬片剂30'后, 平均下降0.4℃, 1小时下降0.8℃, 2小时下降1.3℃, 3小时下降1.5℃, 与栓剂降温效果比较见图4。

用药前后体温比较有高度显著性差异 $P < 0.001$

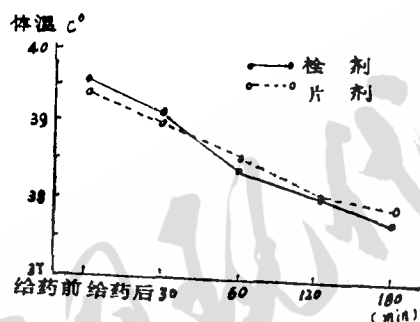


图4 酮基布洛芬栓剂与片剂降温效果比较

讨 论

本实验设计的酮基布洛芬栓剂处方合理, 各种质量指标符合栓剂要求, 此制剂应用于临床对小儿降温作用进行观察, 总有效率为96.2%, 其中显效为74.6%, 有效为21.6%, 无效仅占3.8%, 解热效果出现时间, 肛温下

降 $>0.5^{\circ}\text{C}$, 30分钟以内者共49例, 占57.6%, 1小时以内者82例, 占96.5%, 用药后肛温下降程度平均30分钟下降 0.5°C , 1小时下降 1.2°C , 2小时下降 1.5°C , 3小时下降 1.8°C , 与国外报道^[4], 结果基本一致, 极个别患儿给药后大量出汗, 肛温降至过低, 仅占一例, 占1.2%, 未发现其它毒副作用及不良反应, 在两种不同给药途径降温效果比较图中可以看出, 栓剂与片剂的降温效果基本相同, 但片剂口服胃肠反应大, 患儿不易接受, 喂服中有呕吐现象, 故酮基布洛芬退热栓经临床应用表明具疗效高, 毒性低, 剂量小, 见效快, 无疼痛和易接受等特点, 在目前, 阿斯匹林类小儿退热制剂逐渐趋于淘汰的情况下, 我们认为此栓剂是一种具有前景的小儿退热制剂。

参 考 文 献

- [1] 中国药典(1985年版)附录6页
- [2] 沈克温等: 实用药物分离鉴定手册1986 P 632 人民军医出版社
- [3] 吉野广祐: 药剂学Vol.41, No.2 (1981) P103 (日文)
- [4] 摘译《北川等: 小儿科诊疗46, 1912 No. 11 1983》(日文)