

托美汀与其复方制剂的药效学比较

浙江医科大学药學系(杭州, 310006) 刘鹤雏 徐敏* 楼宜嘉

提要 托美汀与咖啡因(20:3)组成复方制剂, 与单用托美汀进行药效学比较。在分别经口给药后4 h内, 抑制大鼠足跖角叉菜胶炎性肿胀及对家兔伤寒——副伤寒三联菌苗致体温升高的解热作用, 复方托美汀的药效均显著强于单用托美汀($P < 0.001$, $P < 0.01$); 而对小鼠热板法镇痛作用及对小鼠急性毒性(LD_{50}), 两者无显著差异。

关键词 托美汀, 复方托美汀

托美汀(Tolemetin 简称TMT, 钠盐商品名 Tolectin), 为一抗炎、镇痛解热药^[1], 美国1976年用于临床^[2]。杭州民生制药厂正在试制, 其化学结构为:

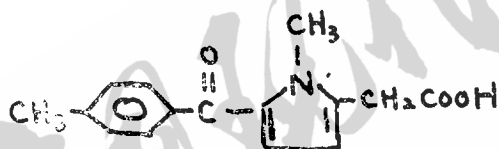


图1 托美汀化学结构式

临床用于治疗骨关节炎、风湿性关节炎以及青少年型关节僵硬与脊椎炎^[3], 有效量时不良反应虽较消炎痛与阿斯匹林轻, 但仍有25—40%病人产生不良反应, 常见为消化道反应及神经性焦虑不安等症。文献报道^[4,5]解热镇痛药常与咖啡因等配伍, 并认为配伍后可提高疗效并减轻不良反应^[6]。本研究以TMT与咖啡因(20:3)组成复方制剂(简称TMTCO), 希能增强TMT的抗炎、镇痛解热作用, 减少常用量以降低不良反应, 使之更适用于需长期服药的关节炎患者。本文报道TMTCO与TMT的药效比较, 为开发TMT新制剂提供药理依据。

材料与方法

一、材料

1. 动物 SD大鼠, 体重 140 ± 20 g, NIH小鼠, 体重 20 ± 2 g, 家兔(短毛), 体重 2.4 ± 0.2 kg, 均由浙江医科大学实验动物中心提供。

2. 药品 托美汀, 淡黄色结晶性粉末, 由杭州民生制药厂提供。苯甲酸钠咖啡因注射剂, 上海第七制药厂产品。角叉菜胶(Sigma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。TMTCO由TMT与咖啡因(20:3)以1%羧甲基纤维素钠CMC-Na配成混悬液供试。

二、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, 以改进的范·阿门(Van Arman's)水银转移法^[7]测定4 h内足跖体积, 比较致炎前后足跖体积差的均值, 以t检验评价其显著性。

2. 对家兔三联菌苗引起发热的解热作用 家兔经预选体温正常者, 实验前禁食6h, 三联菌苗1.25 ml/kg iv, 30 min后体温

*本系88届毕业生, 现在浙江省中医院

上升 0.5°C 以上,分别给药,记录给药后4 h内各组家兔肛温,将给菌苗后30 min的发热体温与给药后各不同时间的体温差均值进行比较,计算各组显著性。

3. 对小鼠热板法的镇痛作用:选用♀小鼠,对 $55\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的热痛反应 $<30\text{S}$ 者供试,以用药前后痛阈差为指标进行各组显著性检验。以上试验所用TMT量,为人用剂量以体表面积折算的等效剂量。

4. 对小鼠急性毒性试验,以加权机率单位法计算 LD_{50} 。

结 果

一、复方托美汀与托美汀对大鼠角叉菜

Table 1 Comparison of effect between TMTCO and TMT on swollen rat hind paws induced by carrageenin ($n=10$, $\bar{x}\pm\text{SD}$)

Drug	Dose mg/kg (p.o)	Size of swollen paws in different time after carrageenin treatment (ml)			
		1	2	3	4
Control (1% CMC-Na)	10ml/kg	0.90 ± 0.02	0.98 ± 0.03	0.85 ± 0.04	0.73 ± 0.03
TMT	40.0	0.85 ± 0.02	0.84 ± 0.06	0.74 ± 0.07	0.61 ± 0.06
TMTco	20.0	$0.84\pm 0.05^*$	$0.86\pm 0.06^*$	$0.76\pm 0.08^*$	$0.63\pm 0.08^*$
	40.0	$0.76\pm 0.04^{**}$	$0.68\pm 0.02^{**}$	$0.58\pm 0.03^{**}$	$0.45\pm 0.03^{**}$

** $P<0.001$, Comparison between TMTco and TMT (40mg/kg)

* $P>0.05$, Comparison between TMTco (20mg/kg) and TMT (40mg/kg)

二、复方托美汀与托美汀对家兔伤寒一副伤寒三联菌苗引起体温升高的解热作用

家兔给予三联菌苗后,30 min平均体温升高 0.5°C 以上,分别灌胃给予TMTCO 150 mg/kg, TMT 150 mg/kg及1% CMC-Na 10 ml/kg作对照,在1—4 h测得肛温,以用药前发热体温减去用药后体温的均差表示,结果见表2。对照组在1—3 h体温继续升高($0.13\text{—}0.35^{\circ}\text{C}$), TMT组与TMTCO组分别在1—4 h降温 $0.71\text{—}1.14^{\circ}\text{C}$ 及 $1.08\text{—}1.73^{\circ}\text{C}$,两者与对照组比较均有显著的解

胶炎性肿胀的抗炎作用

大鼠四组, TMTCO分为40及20 mg/kg两组, TMT组40 mg/kg, 对照组给予同容积的1% CMC-Na液。在大鼠后足跖皮下注入1%角叉菜胶0.1 ml/只,测定1—4 h足跖肿胀容积,以致炎前后均差表示,所得结果见表1。TMTCO 40 mg/kg与同剂量TMT组比较,前者抗炎性肿胀强于后者,差别非常显著($P<0.001$), TMTCO 20 mg/kg与TMT 40 mg/kg组比较,抗炎性肿胀作用无显著差别($P>0.05$),提示TMTCO 20 mg/kg与TMT 40 mg/kg抗炎作用相当。两种制剂与对照组比较均有显著的抗炎作用($P<0.01\text{—}0.001$)。

热作用($P<0.001$), TMTCO组与TMT组解热作用比较,前者显著增强($P<0.01$)。

三、复方托美汀与托美汀对小鼠热痛反应的镇痛作用

♀小鼠每组15只,分别灌胃给予TMTCO及TMT各40 mg/kg,以1% CMC-Na同容积作对照。在给药后0.5—3.5 h对 55°C 热痛反应(舔后足)的痛阈(sec),以给药前后痛阈均差进行t检验,结果见表3。TMTCO组及TMT组与对照组比较,痛阈均有显著提高($P<0.001$),而TMTCO组与TMT组比较,痛阈无明显差别($P>0.05$)。

Table 2 Comparison of antipyretic effect between TMTCO and TMT on vaccine treated rabbits (n = 7, $\bar{x} \pm SD$)

Drug	Dose mg/kg (p.o)	Difference of temperature before and after treatment ($^{\circ}\text{C}$)			
		1	2	3	4
		(h)			
Control (1%CMC-Na)	10ml/kg	-0.13 ± 0.16	-0.35 ± 0.11	-0.13 ± 0.19	0.05 ± 0.28
TMT	150.0	0.71 ± 0.14	0.96 ± 0.19	1.04 ± 0.23	1.14 ± 0.25
TMTco	150.0	$1.08 \pm 0.09^{**}$	$1.38 \pm 0.20^{**}$	$1.63 \pm 0.26^{**}$	$1.73 \pm 0.13^{**}$

** $P < 0.01$, Comparison between TMTco and TMT.

Table 3 Comparison of analgesic effect between TMTCO and TMT on mouse (hot-plate method) (n = 15, $\bar{x} \pm SD$)

Drug	Dose mg/kg (p.o)	Difference of pain threshold before and after treatment (s)			
		0.5	1.5	2.5	3.5
		(h)			
Control (1%CMC-Na)	10ml/kg	0.0 ± 1.03	1.7 ± 1.5	2.5 ± 1.8	2.2 ± 2.3
TMT	40.0	$4.2 \pm 2.2^{**}$	$7.0 \pm 2.5^{**}$	$7.3 \pm 3.2^{**}$	$7.7 \pm 2.7^{**}$
TMTCO	40.0	$3.1 \pm 1.9^{**}$	$7.2 \pm 3.1^{**}$	$6.1 \pm 3.1^{**}$	$6.2 \pm 3.4^{**}$

** $P < 0.001$, Comparison between TMTCO, TMT and control.

四、复方托美汀与托美汀对小鼠急性毒性比较

小鼠50只,分为5个剂量组,剂量间组比值为0.8分别灌胃给予 TMTCO 及 TMT 1% CMC-Na 的混悬液,记录7d各剂量组的死亡数,按加权机率单位法微机计算 LD_{50} 及可信限 ($P = 0.95$),并计算两组 LD_{50} 的显著性,所得结果为: TMTCO 的 $LD_{50} = 1.20 \pm 0.17 \text{ g/kg}$ TMT 的 $LD_{50} = 1.24 \pm 0.17 \text{ g/kg}$,两者 LD_{50} 无明显差别 ($P > 0.05$)。

讨 论

本研究结果, TMT 佐以咖啡因(20:3)的复方制剂与 TMT 单用比较,在抗炎和解热作用方面均有显著增强,尤以对大鼠角叉菜胶所致炎性肿胀的抗炎作用, TMTCO 减少一半剂量 (20 mg/kg) 与 TMT (40 mg/

kg) 组比较,两者抗炎作用强度无显著差别,同剂量则有非常显著增强,说明 TMTCO 可显著提高抗炎作用。同剂量 (150 mg/kg) 的解热作用比较, TMTCO 组亦较 TMT 组显著增强。但对小鼠热板法镇痛作用,两者对痛阈的提高无明显差异,与复方布洛芬制剂的结果相似^[6]。本实验提高咖啡因浓度亦未能增强对小鼠热板法镇痛作用。 TMTCO 及 TMT 组与对照组比较,虽也显著提高痛阈 ($P < 0.001$),但痛阈提高均在 10 s 之内,说明小鼠热板法试验本类药物镇痛作用不够灵敏。

TMTCO 与 TMT 的急性 LD_{50} 值无明显差别,说明 TMT 佐以咖啡因(20:3)的复方制剂在增强抗炎、解热作用时,毒性无明显增大。由于本实验表明 TMTCO 的抗炎作用约增强一倍,提示临床应用该复方制剂有可能降低剂量仍达到相似的疗效。 TMT 主

要用于治疗骨关节炎、风湿性关节炎，尤适用于青少年型关节僵硬，脊髓炎。托美汀钠 (Tolectin) 片剂 200 mg/片，胶囊剂 400 mg/囊，常用量为 600—1800 mg/d，最大量为 2 g/d，儿童首次用量 15—30 mg/kg/d，分 3—4 次服，维持量 15—30 mg/kg/d。口服吸收完全，峰时为 20—60 min， $T_{1/2}$ 为 5h，从 2h 开始积聚于滑膜液中，持续 8h^[7]。对风湿性关节炎的疗效，TMT (0.8—1.0 g/d) 与阿斯匹林 (4—5 g/d) 或消炎痛 (100—150 mg/d) 的疗效无明显区别，在相等疗效剂量托美汀的耐受性较佳^[3]。但仍有 25—40% 服药病人产生不良反应，以消化道反应与神经症状为主，本研究提供托美汀复方制剂的药理依据，对临床用于关节炎等疾患，

或可提高疗效，减少用量，对长期用药患者将具有实用意义。

参 考 文 献

- [1] Won S. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973; 185:127
- [2] 程彰华等：新药与临床，1983；2(2):17—19.
- [3] Insel P. A.: Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press, Inc., U. S. A. 1990, pp. 663—664.
- [4] Fordes Z. A. et al, Clin. Pharmacol. Ther. 1987; 47:161
- [5] Laska E. M. et al, JAMA 1984; 251:177
- [6] 楼宜嘉等：现代应用药理学 1991；8(2):1—4
- [7] Selley M. L. et al, Clin. Pharmacol. Ther. 1975; 17:599

Comparison of Pharmacodynamics Between Tolmetin and Compound Tolmetin

Liu Hezhu, Xu Min, Lou Yijia

(The Faculty of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Medical University,
Hangzhou, 310006 China)

Abstract

Compound Tolmetin (TMT_{co}) contains Tolmetin (TMT) and caffeine (20:3). The present work focuses on the pharmacodynamic comparison between TMT_{co} and TMT. The results showed that TMT_{co} has more potent effect than TMT on swollen rat hind paws induced by carrageenin and a stronger antipyretic effect on rabbits with fever induced by typhoparatypoid vaccine. However the analgesic effect tested with mouse hot-plate method (55℃) and the acute LD₅₀ value in mice are not significantly different between the two preparations.

Key words Tolmetin, Compound Tolmetin