

文章编号:1672-3384(2005)-06-0060-02

氟比洛芬酯注射液及其应用

【作者】 刘红星

中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R944.9

【文献标识码】 B

非甾体抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 具有抗炎、止痛及解热作用, 临床用于疼痛或炎症疾病的治疗。目前市场上 NSAIDs 制剂多为口服剂或栓剂。由于已经发现口服 NSAIDs 后易引起胃肠道功能紊乱等副作用, 而且在治疗术后疼痛或因癌症引起的疼痛时, 多数无法口服药物, 因此, 有必要研制 NSAIDs 的静脉给药剂型。

脂微球 (lipid microspheres, LM) 载体是一种靶向药物载体, 可以选择性地蓄积在炎症组织及血管损伤部位, 改变了药物的体内分布^[1], 因此将 NSAIDs 制成 LM 制剂静脉给药, 具有靶向治疗的作用, 使药物选择性到达炎症部位, 随后被前列腺素 (prostaglandin, PG) 合成细胞如巨噬细胞和中性白细胞摄取, 抑制 PG 的生物合成, 用于治疗术后及因癌症引起的疼痛^[2]。

1 氟比洛芬酯注射液的工艺

氟比洛芬是临床广泛使用的 NSAIDs 类药物, 由于其难溶于水, 很难制成注射剂型, 氟比洛芬酯是氟比洛芬的前体药, 具有一定的亲脂性, 可溶于大豆油中制成 LM 制剂。将氟比洛芬酯溶于大豆油中, 外面包裹着卵磷脂膜, 制成平均直径为 200nm 的脂微球, 即氟比洛芬酯注射液, 用于静脉注射。同氟比洛芬口服液剂型相比, LM 制剂起效更迅速, 不易引起胃黏膜等不良反应^[3]。氟比洛芬酯注射液于 1992 年 7 月在日本上市, 每 5mL 乳剂中含 50mg 氟比洛芬酯, 适应证为治疗术后及因癌症引起的疼痛。

2 药理学

氟比洛芬酯注射液静脉给药后, 释放的氟比洛芬乙酸乙酯被血中酯酶迅速水解成其活性代谢物氟

比洛芬, 氟比洛芬到达炎症部位后, 被 PG 合成细胞, 如巨噬细胞和中性白细胞摄取, 抑制 PG 的生物合成, 从而起到止痛作用。大鼠、小鼠及兔子试验均表明, 氟比洛芬酯具有显著的镇痛、解热和抗炎作用, 作用强于酮洛芬和阿司匹林-DL-赖氨酸。氟比洛芬酯与中枢镇痛药喷他佐新的镇痛作用相近甚至更强, 作用持续时间更长; 此外, 大鼠单次和连续 7d 给药结果显示, 氟比洛芬酯对胃黏膜的损伤作用比口服的氟比洛芬弱, 安全系数为口服制剂的 3~10 倍^[4]。

氟比洛芬酯的化学结构如下:

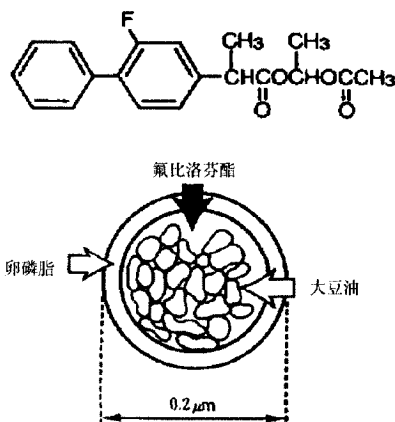


图1 氟比洛芬酯注射液脂微球模型

3 药代动力学

健康受试者静脉注射本制剂 5mL (50mg) 后 5~10min, 血药浓度即达峰值。药物消除半衰期为 5.8h。主要以羟化物和结合物的形式经肾脏排泄。用药后 48h 尿中药物累积排泄量约为给药剂量的 85%。连续给药 5 次, 每次间隔 12h, 最后一次用药后 48h 尿中药物累积排泄率近 100%, 未发现药物在

体内的蓄积^[5]。

4 临床应用

日本文献报道^[6]，腹部术后患者 224 例，癌性疼痛患者 163 例，随机分为氟比洛芬酯组 192 例与酮洛芬组 195 例，氟比洛芬酯对术后疼痛改善率 73.9%，高于酮洛芬组的 66.1%；氟比洛芬酯对癌性疼痛改善率 77%，高于酮洛芬对癌性疼痛改善率 59.3%。氟比洛芬酯与肌肉注射的酮洛芬相比，在治疗术后疼痛和癌性疼痛时，氟比洛芬酯的疗效与酮洛芬相近，但镇痛时间明显延长。

北京大学中国药物依赖性研究所联合北京大学第一医院及北京大学人民医院于 2003 年对氟比洛芬酯用于术后疼痛进行了随机双盲安慰剂对照临床试验^[7]，结果显示，氟比洛芬酯具有良好的镇痛效果，总有效率达到 98%，对照药安慰剂为 43.9%。注射氟比洛芬酯后 15min 出现镇痛作用，30min 镇痛效果明显，在 1~5h 达到最佳镇痛效果，作用持续时间可达 6h 以上。

5 不良反应

日本文献报道^[6]，氟比洛芬酯不良反应发生率 低，在所有使用氟比洛芬酯的 1 089 名患者中，只有 2.9% 的患者出现不良反应，主要为胃肠道反应如 恶心、呕吐、腹泻和神经精神症状如热感、思睡， 畏寒，个别患者出现注射部位局部的反应，皮下出 血和注射部位疼痛。有 1% 的患者出现 GOP、GPT 或 BUN 值异常，还不能确定与用药有无关系。

我国文献报道^[7]，99 例使用氟比洛芬酯的患者 中出现的可能与用药有关的不良反应仅 2 例（2%）， 分别为恶心和心悸。

6 结论

氟比洛芬酯注射液通过抑制 PG 的合成，降低疼 痛阈值而发挥镇痛效果^[8]。它不会产生阿片类镇痛 药的副作用，例如呼吸抑制、便秘、成瘾性等。氟 比洛芬酯注射液可单独用于术后及癌性疼痛的镇痛； 同时，由于它与阿片类镇痛药的镇痛机制不同，如 果与阿片类镇痛药合用，既可减少阿片类镇痛药的 剂量，而且镇痛作用大大增强。随着氟比洛芬酯注 射液在临床应用得越来越多，我们也将有更多更客 观的用药经验。

【参考文献】

[1] Washinton C. Stability of lipid emulsions for drug deliver. Adv Drug Delivery Rev,1996,20(213):131~145
[2] Takenaga M. Application of lipid microspheres for treatment of cancer. Adv Drug Delivery Rev,1996,20(213):209~219
[3] Ohmukai O. Lipo - NSAIDs preparation. Adu Drug Delivery Rev, 1996,20(213):203~220
[4] Kuriyama K,Hiyama Y,Aoyama Y,et al. Pharmacological studies of a non - steroidal analgesic and antipyretic drug of LFP83. Nip- pon Yakurigaku Zasshi,1989,93(2): 61~73
[5] Ohmukai O. Lipo - NSAIDs preparation. Adv Drug Deliv Rev, 1996,20:203~207
[6] 安峥,谭元菊. 氟比洛芬酯与注射用酮洛芬对照治疗日本患 者术后及癌性疼痛. 中国新药杂志,2004,13(9):846~848
[7] 徐国柱,李晓玲,等. 氟比洛芬酯注射液用于术后镇痛多中心 随机双盲对照研究. 中国新药杂志,2004,13(9):848~851
[8] Ferreira S. H. Prostaglandins aspirin - like drugs and analgesia. Nature New Biol,1972,240:200~203

(上接第 15 页)

商品名	生产厂家	商品名	生产厂家
赛而(注射剂)	北京赛生药业	前列腺素 E1(注射剂)	哈尔滨三联药业
前列腺素 E1(注射剂)	杭州澳亚生物技术	前列腺素 E1(注射剂)	哈尔滨加滨药业
佛尔舒(注射剂)	哈尔滨三联药业	迪尔彤(注射剂)	广东北生公司长春凯旋制药
别名			
Prostin VR、PGE1			