

中图分类号:R943;R971.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)16-0057-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.014



酮咯酸氨丁三醇双相控释片的制备及处方优化*

石林^{1,2},曾媛²,刘辉^{1,3△},许宁宁²

(1. 湖北科技学院药学院,湖北 咸宁 437100; 2. 中国人民解放军中部战区总医院医疗保障中心药剂科,湖北 武汉 430070; 3. 中国人民解放军中部战区总医院医疗保障中心,湖北 武汉 430070)

摘要:目的 制备酮咯酸氨丁三醇双相控释片并优化其处方。方法 采用高效液相色谱法测定样品中酮咯酸氨丁三醇含量,并计算累积释放度。单因素考察速释层中填充剂、崩解剂、润滑剂及控释层包衣增重对样品体外释放行为的影响。以速释层总质量、速释层硬脂酸镁质量占比和控释层包衣增重为考察因素,1,16 h累积释放度和硬度为评价指标,采用 Box-Behnken 设计-效应面法优化其双相控释片处方,并验证。结果 最优处方为速释层总质量为 320 mg,以微晶纤维素(MCC)作填充剂、交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)作崩解剂、4.4 mg 硬脂酸镁作润滑剂,控释层包衣增重为 14.4% 时制备酮咯酸氨丁三醇双相控释片,所得制剂 1 h 累积释放度为 19.14%,16 h 累积释放度为 93.58%,硬度为 47 N。实测值与预测值偏差为 -6.18%~1.08%。结论 制成的酮咯酸氨丁三醇双相控释片具有临床所需的速效及长效的双相释放特性,是一种能有效缓解疼痛的新型制剂。

关键词:酮咯酸氨丁三醇;双相控释片;制备工艺;累积释放度;响应面法

Preparation and Prescription Optimization of Ketorolac Tromethamine Biphasic Controlled - Release Tablets

SHI Lin^{1,2}, ZENG Yuan², LIU Hui^{1,3}, XU Ningning²

(1. School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei, China 437100; 2. Department of Pharmacy, Medical Support Center of the General Hospital of the Central Theater Command of the Chinese PLA, Wuhan, Hubei, China 430070; 3. Medical Support Center of the General Hospital of the Central Theater Command of the Chinese PLA, Wuhan, Hubei, China 430070)

Abstract: Objective To prepare ketorolac tromethamine biphasic controlled - release tablets, and to optimize their prescription. **Methods** The content of ketorolac tromethamine in the samples was determined by the high - performance liquid chromatography (HPLC) method, and the cumulative release rate was calculated. The effects of filler, disintegrating agent, lubricant in rapid - release layer and coating weight gain of controlled - release layer on the *in vitro* release behavior of samples were investigated by the single factor test. The prescription of ketorolac tromethamine biphasic controlled - release tablets was optimized by the Box - Behnken design - response surface methodology, with the total mass of rapid - release layer, the mass proportion of magnesium stearate in rapid - release layer and the coating weight gain of controlled - release layer as the investigation factors, and with the one - hour, 16 - hour cumulative release rates and the hardness as the evaluation indicators. Then, the verification test was carried out.

Results The optimal prescription of ketorolac tromethamine biphasic controlled - release tablets was as follows: the total mass of rapid - release layer was 320 mg, with microcrystalline cellulose (MCC) as the filler, cross - linked carboxymethylcellulose sodium (CCMC - Na) as the disintegrating agent, 4.4 mg magnesium stearate as the lubricant, and the coating weight gain of controlled - release layer was 14.4%. The one - hour cumulative release rate of the prepared prescription was 19.14%, the 16 - hour cumulative release rate was 93.58%, and the hardness was 47 N. The deviation between the measured value and the predicted value was in the range of -6.18% to 1.08%. **Conclusion** The prepared ketorolac tromethamine biphasic controlled - release tablets have the rapid and long - term biphasic release characteristics required for clinical treatment, which are new type of prescription that can effectively relieve pain.

Key words: ketorolac tromethamine; biphasic controlled - release tablets; preparation process; cumulative release rate; response surface methodology

双相控释片系统适用于按2种不同的速率或在2个不同的时间段以速释/缓释或缓释/速释的方式释放药物。速释/缓释释放系统提供药物释放的初始爆发,然后在规定的时间内以恒定速率释放^[1]。使用该类药物多需快速达到药物的起效浓度并长时间维持,

以避免重复给药,其合适的候选药物包括非甾体抗炎药(NSAID)、抗高血压、抗组胺和抗过敏药物^[1]。酮咯酸氨丁三醇为具有强效镇痛活性的NSAID,属非选择性环氧合酶(COX)抑制剂,通过阻断花生四烯酸的代谢,抑制环氧合酶,减少前列腺素的合成,从而达到镇痛效

*基金项目:中国人民解放军联勤保障部队应用基础研究项目[CLB21J015]。

第一作者:石林,男,硕士,住院医师,研究方向为药物新剂型与新技术,(电子信箱)1822090374@qq.com。

△通信作者:刘辉,男,博士,主任药师,研究方向为药物新剂型与新技术,(电话)027-50772781(电子信箱)pharmacyman@126.com。

果^[2],常用于临床需要阿片水平镇痛的短期治疗,其作用于外周神经抑制,无呼吸抑制作用且无成瘾性^[3]。其国内市售剂型主要有注射剂、片剂、胶囊剂、滴眼剂^[4],国内外处于研发阶段的剂型有骨架型缓释片、口服缓释微囊、缓释植入剂、鼻喷剂、胃漂浮片、渗透泵片等^[5-10]。目前,酮咯酸氨丁三醇在临床用于剧烈疼痛的镇痛,如骨科术前及术后镇痛^[11-13]、肿瘤科的镇痛^[14-16]、妇产科的镇痛^[17-18]等,普通口服制剂和注射剂虽然起效迅速,但1 d内需多次给药,血药浓度波动大;口服缓释制剂作用时间长但起效慢,不能达到迅速止痛的效果^[19]。该药的双相控释片既能迅速镇痛并减少用药次数,又能长时间稳定持续作用及降低不良反应发生率,具有显著临床优势。为此,本研究中探讨了该双相控释片的制备方法及处方工艺的优化。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

BT25S型超微量电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);YDP-200C型片剂硬度测定仪、RCZ-8型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司);PP-120型单冲压片机(湖南省衡阳市药械设备厂);Labcoating3型高效包衣机(深圳信宜特科技有限公司);SDK-I-02型激光打孔机(天津市工业自动化仪表研究所);DHG9146A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);LC-20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)。

1.2 试药

酮咯酸氨丁三醇对照品(中国食品药品检定研究院,批号为101532-202001,含量99.8%);酮咯酸氨丁三醇(海南卓科制药有限公司,批号为Y-20200902);醋酸纤维素(ESTMAN,批号为AC-02080NF);聚乙二醇4000(PEG 4000,南京威尔化工有限公司,批号为20190107B-1);丙酮(江苏强盛功能化学股份有限公司,批号为20180702);甲醇(批号为20191031)、冰醋酸(批号为20190121),均购自国药集团化学试剂有限公司;硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号为200701);氧化铁红(批号为20200309)、氧化铁黄(批号为20190524),均购自上海一品颜料有限公司;羟丙甲纤维素K4M(HPMC-K4M,批号为D180J5U002)、PEO WSR303(批号为D682J57RR3)、PEO N10(批号为D682J3SRH4),均购自陶氏化学公司;聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP-K30,安徽山河药用辅料股份有限公司,批号为190408);NaCl(江苏省勤奋药业有限公司,批号为20190725)。

2 方法与结果

2.1 制备

酮咯酸氨丁三醇双相控释片包括速释层和控释

层,采用压制包衣法将速释层粉末均匀包裹于控释片外,即得双相控释片。

控释片的制备:取控释片含药层处方量药物和辅料各适量,分别过80目筛,按等量递加法使其充分混合。将处方量PVP-K30溶于适量乙醇,将其与含药层进行混合制软材,过20目筛制得湿颗粒,置40℃烘箱内干燥4 h,过18目筛整粒,加入处方量润滑剂,混匀,得处方量含药层颗粒。同法制备助推层颗粒。取处方量含药层颗粒适量,置压片机模孔内,预压使其表面平整,再加入处方量的助推层颗粒,压制成酮咯酸氨丁三醇控释片片芯。为了保证药片的成型性,压制过程中保持片芯硬度为50~60 N。取处方量PEG 4000于处方量水中完全溶解,缓慢加入处方量的醋酸纤维素,边加边搅拌,至完全溶解。对压制好的双层片芯进行包衣。包衣参数:包衣锅内温度40℃,包衣锅转速40 r/min,喷雾速率2~4 mL/min。包衣到一定增重后,置40℃烘箱中干燥24 h,最后将包衣完成的药片含药层一侧打一个孔径为1.0 mm的释药孔,即得酮咯酸氨丁三醇控释片。

速释层的制备:将速释层处方量的酮咯酸氨丁三醇及辅料分别过80目筛后备用,按照等量递加法混合均匀,加入润滑剂混匀,获得速释层粉末备用。

双相控释片的制备:将一定量的速释层粉末置12号冲模的底部进行轻压,使其平整,然后将制备好的控释片置于冲模的中心位置,加入剩余量速释层粉末,再次压片,得双相控释片(样品)。

2.2 释放度测定

2.2.1 色谱条件

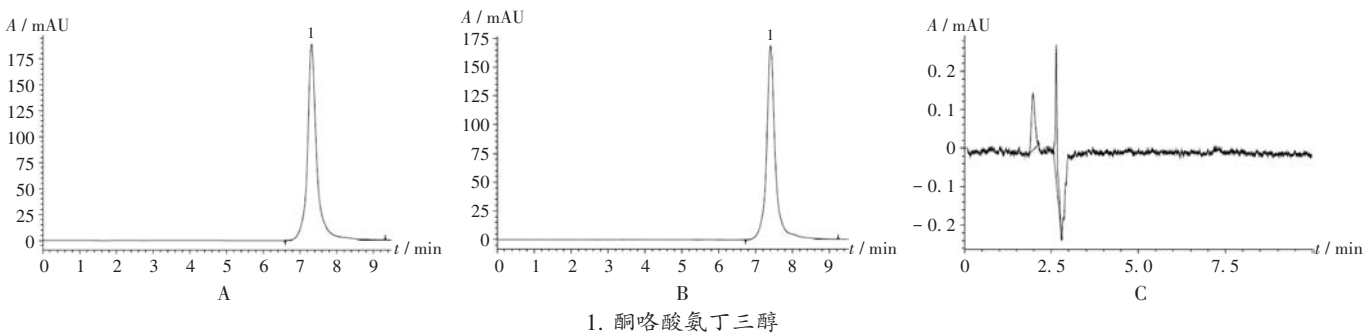
色谱柱:Diamonsil C₁₈柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水-冰醋酸(65:34:1,V/V/V);流速:0.9 mL/min;检测波长:322 nm;柱温:40℃;进样量:20 μL。

2.2.2 溶液制备

取酮咯酸氨丁三醇对照品15 mg,精密称定,置250 mL棕色容量瓶中,加纯化水溶解并定容,摇匀,得对照品溶液。取样品适量,以600 mL纯化水作释放介质,转速为50 r/min,在规定时间点取样,每次约4 mL,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。按处方量制备不含药物的双相控释片,同法取样,滤过,取续滤液,即得阴性对照品溶液。

2.2.3 方法学考察

专属性试验:分别取供试品溶液、对照品溶液和阴性对照品溶液各适量,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果阴性对照品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱峰相同保留时间处无干扰峰,表明专属性良好。详见图1。



1. 酮咯酸氨丁三醇
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液
图1 高效液相色谱图
1. Ketorolac tromethamine
A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

线性关系考察:取酮咯酸氨丁三醇对照品 50 mg,精密称定,置 100 mL 棕色容量瓶中,加纯化水溶解并定容;分别取 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 mL, 置 50 mL 容量瓶内制成系列对照品溶液。各取 10 μ L, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以酮咯酸氨丁三醇质量浓度(X , μ g/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 29\,368X - 36\,329$ ($R^2 = 0.999\,7$)。结果表明,酮咯酸氨丁三醇质量浓度在 5 ~ 200 μ g/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

定量限与检测限考察:分别精密量取 2.2.2 项下对照品溶液适量,倍比稀释,并按 2.2.1 项下色谱条件进样测定,以信噪比为 10:1、3:1 时的质量浓度分别记作定量限及检测限。结果酮咯酸氨丁三醇定量限及检测限分别为 1.262 7, 0.378 8 μ g/mL。

精密度试验:取 2.2.2 项下对照品溶液适量,按 2.2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次或连续进样 7 d,每天进样 1 次,记录峰面积。结果,酮咯酸氨丁三醇峰面积的 RSD 分别为 0.06% ($n = 6$), 0.12% ($n = 7$),表明日内、日间精密度均良好。

稳定性试验:取 2.2.2 项下供试品溶液适量,分别于室温下放置 0, 4, 8, 12, 24 h 时按 2.2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,酮咯酸氨丁三醇峰面积的 RSD 为 0.18% ($n = 5$),表明供试品溶液在室温放置 12 h 内基本稳定。

重复性试验:称取样品适量,精密称定,共 6 份,按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液,再按 2.2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果,酮咯酸氨丁三醇平均含量的 RSD 为 0.32% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取 2.2.3 项下系列对照品溶液各适量,加入相对应处方量的辅料,制得浓度相当于释放度为 10%, 20%, 40%, 80%, 120% 的供试品溶液,再按 2.2.1 项下

色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率。结果,平均回收率为 101.32%, RSD 为 0.98% ($n = 5$),表明方法准确度良好。

2.2.4 样品释放度的测定

采用沉降篮法。取样品 6 片,以 600 mL 纯化水为释放介质,溶出液温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速为 50 r/min。在 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 h 时取样 4 mL,并及时补充,溶液经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得待测溶液;另取 2.2.2 项下对照品溶液;按 2.2.1 项下色谱条件进样测定,平行 3 次,记录峰面积并计算含量及样品在各时间点的累积释放度(Q)。

2.3 单因素试验

速释层 MCC 型号:保持处方其他因素不变,分别以速药层 MCC 不同型号(MCC PH - 301、MCC UF - 711、MCC KG - 802、MCC KG - 1000)制成样品,检测其硬度和脆碎度。结果表明,将 KG - 802 型 MCC 制成样品时,硬度和脆碎度符合要求。详见表 1。

表 1 速释层 MCC 型号对样品硬度和脆碎度的影响

Tab. 1 Effect of MCC type in rapid - release layer on the hardness and friability of samples			
MCC 型号	硬度(N)	脆碎度	成型性
MCC PH - 301	39.2	不合格	良好
MCC UF - 711	42.1	不合格	良好
MCC KG - 802	45.7	合格	良好
MCC KG - 1000	51.8	不合格	良好

CCMC - Na 用量:保持处方其他因素不变,分别以速释层 CCMC - Na 不同用量(速释层总质量的 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%)制成样品,检测崩解时限。结果崩解时限分别为 182, 156, 124, 96, 71, 42 s,表明 CCMC - Na 用量为 3% ~ 4% 时,崩解时限符合要求。

速释层硬脂酸镁质量占比:保持处方其他因素不

变,将速释层润滑剂硬脂酸镁质量占比分别设置为0.5%,1.0%,1.5%制成样品,检测样品流动性和硬度。结果表明,硬脂酸镁质量占比为1.5%时,样品硬度和流动性均符合要求。详见表2。

表2 硬脂酸镁的用量对样品流动性和硬度的影响

Tab. 2 Effect of magnesium stearate dosage on the fluidity and hardness of samples

硬脂酸镁的用量	流动性	硬度(N)
0.5%	粘冲	51.2
1.0%	粘冲	48.7
1.5%	良好	45.3

速释层总质量:保持处方其他因素不变,将速释层总质量设置为200,300,400 g制成样品,检测样品成型性和脆碎度。结果表明,速释层总质量在300 g时,样品成型性最佳,且脆碎度符合要求。详见表3。

表3 速释层总质量对样品成型性和脆碎度的影响

Tab. 3 Effect of total mass of rapid-release layer on the formability and friability of samples

总质量(g)	成型性	脆碎度
200	裂片	不合格
300	片剂完整	合格
400	裂片	不合格

控释片包衣增重:保持处方其他因素不变,将包衣增重设置为10%,12%,14%,16%制成样品,测定含量并绘制体外释放曲线。结果表明,包衣增重14%时的样品比包衣增重16%(1 h)时的释放更快,比包衣增重12%时的释放得更平缓,最符合速释阶段迅速达到药物起效浓度,控释阶段能维持有效血药浓度的要求。药物体外释放曲线见图2。

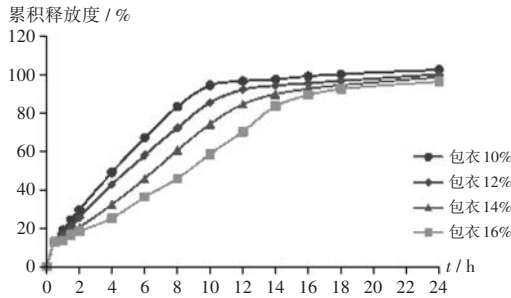


图2 药物体外释放曲线

Fig. 2 Drug release profiles in vitro

2.4 处方优化

试验设计:由单因素试验结果可知,速释层总质量(因素A,mg)、速释层硬脂酸镁质量占比(因素B,%)和控释层包衣增重(因素C,%)是影响药物释放行为的主要因素。采用Box-Behnken响应面法设计三因素三水平试验,以1 h累积释放度 Y_1 (%)、16 h累积释放度 Y_2

(%)和硬度 Y_3 (N)为评价指标。因素与水平见表4,试验设计及各指标测定结果见表5。

表4 因素与水平

Tab. 4 Factors and their levels

水平	因素A(mg)	因素B(%)	因素C(%)
1	200	0.5	12
0	300	1.0	14
-1	400	1.5	16

表5 Box-Behnken试验设计与结果

Tab. 5 Design and results of Box-Behnken test

编号	因素			Y_1 (%)	Y_2 (%)	Y_3 (N)
	A	B	C			
10	0	-1	1	20.11	97.04	34.5
2	-1	1	0	19.24	93.26	54.3
6	-1	0	1	19.96	96.58	47.2
17	0	0	0	19.32	94.21	42.8
15	0	0	0	19.35	94.56	43.2
12	0	-1	-1	16.24	90.23	34.9
5	1	0	1	21.33	99.40	27.3
7	1	0	-1	17.13	91.24	28.1
14	0	0	0	19.48	94.81	41.9
9	0	1	1	19.93	96.89	52.1
8	-1	0	-1	15.78	89.59	53.6
1	1	1	0	19.89	95.32	29.6
3	1	-1	0	19.95	95.68	28.3
13	0	0	0	19.68	95.21	41.7
11	0	1	-1	16.03	89.57	40.9
4	-1	-1	0	19.23	93.99	52.3
16	0	0	0	19.73	95.67	43.1

模型拟合:经Design-Expert软件分析,以3个考察指标为因变量对各因素进行二次多项式拟合。结果速释层总质量(Y_1) = $19.51 - 0.51 \times A + 0.055 \times B - 2.02 \times C - 0.018 \times A \times B + 5 \times 10^{-3} \times A \times C + 7 \times 10^{-3} \times B \times C + 0.27 \times A^2 - 0.20 \times B^2 - 1.23 \times C^2$ ($R^2 = 0.9898$, $P < 0.0001$);速释层硬脂酸镁质量占比(Y_2) = $86.49 - 8.84 \times A + 3.55 \times B - 7.99 \times C - 0.26 \times A \times B - 4.12 \times A \times C + 2.27 \times B \times C + 0.54 \times A^2 - 0.17 \times B^2 - 2.22 \times C^2$ ($R^2 = 0.9767$, $P < 0.0001$);控释层包衣增重(Y_3) = $42.54 + 11.76 \times A - 3.36 \times B - 0.45 \times C - 0.18 \times A \times B + 1.40 \times A \times C + 2.90 \times B \times C - 1.48 \times A^2 + 0.067 \times B^2 - 2.01 \times C^2$ ($R^2 = 0.8514$, $P < 0.0001$)。

方差分析:将模型的回归参数进行方差分析,结果见表6。速释层总质量及速释层硬脂酸镁质量占比影响因素排序均为因素C > 因素A > 因素B,控释层包衣增重影响因素排序为因素A > 因素B > 因素C。

表6 回归模型的方差分析结果

Tab. 6 Results of the ANOVA of regression model

因素	Y_1		Y_2		Y_3	
	F值	P值	F值	P值	F值	P值
模型	75.40	<0.000 1	63.33	<0.000 1	31.56	<0.000 1
A	34.15	0.000 6	39.60	0.000 4	87.42	<0.000 1
B	0.40	0.549 5	2.12	0.189 1	7.14	0.019 2
C	532.41	<0.000 1	502.40	<0.000 1	0.13	0.726 3
AB	0.020	0.851 5	0.16	0.700 7	8.997×10^{-3}	0.927 1
AC	1.633×10^{-3}	0.968 9	1.60	0.245 8	0.58	0.472 7
BC	3.674×10^{-3}	0.953 4	0.30	0.598 0	2.47	0.160 0
A ²	4.98	0.060 9	0.96	0.360 4	0.68	0.436 9
B ²	2.85	0.135 4	5.97	0.044 6	1.409×10^{-3}	0.971 1
C ²	104.19	<0.000 1	16.34	0.004 9	1.25	0.301 1

响应面预测:随着速释层总质量的减小,控释层包衣增重减小,1 h 累积释放度逐渐增大。随着速释层总质量的增大,控释层包衣增重增大,16 h 累积释放度逐渐减少。随着速释层总质量的减小,硬脂酸镁质量占比增大,硬度逐渐减小。详见图3。由图可知,最优处方为速释层总质量320 mg,速释层硬脂酸镁质量4.4 mg,控释层包衣增重14.4%。

2.5 验证试验

依据优化处方:按上述处方工艺制备3批酮咯酸氨丁三醇控释片进行处方验证。结果表明,1 h 累积释放度为 $(19.15 \pm 0.26)\%$,16 h 累积释放度为 $(93.58 \pm 0.74)\%$,双相控释片硬度为 $(47 \pm 0.7)\text{N}$,与各指标预测值较接近,表明建立的模型具有良好的预测效果。详见表7。

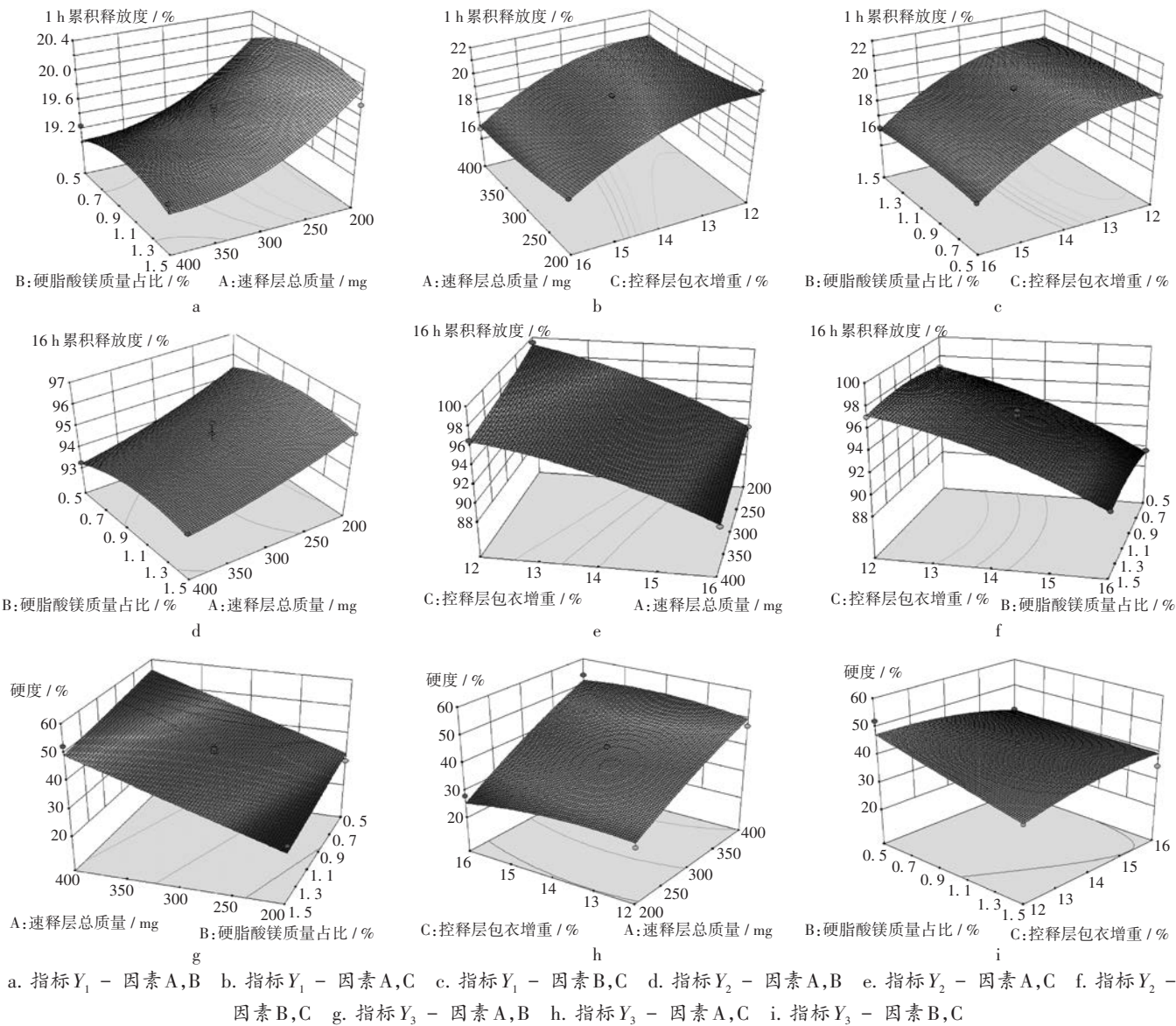


图3 响应面图

a. Indicator Y_1 -factors A and B b. Indicator Y_1 -factors A and C c. Indicator Y_1 -factors B and C d. Indicator Y_2 -factors A and B e. Indicator Y_2 -factors A and C f. Indicator Y_2 -factors B and C g. Indicator Y_3 -factors A and B h. Indicator Y_3 -factors A and C i. Indicator Y_3 -factors B and C

Fig.3 Response surface diagrams

表7 最优处方的实测值与预测值

Tab.7 Measured and predicted values of the optimal prescription

指标	预测值	实测值	偏差(%)
1 h 累积释放度(%)	19.103 7	19.23	0.66
		19.31	1.08
		18.89	-1.12
16 h 累积释放度(%)	93.865	93.25	-0.66
		93.17	-0.74
		94.32	0.49
硬度(N)	49.35	47.20	-4.36
		47.50	-3.75
		46.30	-6.18

3 讨论

本研究结果表明,速释层总质量、速释层包衣增重、速释层硬脂酸镁质量占比对药物的成型性和累积释放度有显著影响,速释层总质量会影响双相控释片的硬度和成型性,过大或过小均会导致药物在压片过程中出现裂片。速释层微晶纤维素的种类对双相控释片的成型性及脆碎度有很大影响,选择合适的种类的微晶纤维素,才能成功制得双相控释片。在压制双相控释片的过程中,发现在将速释层压制包衣于控释片时,需先将速释层总质量的50%置冲模底部铺平,将控释片置于其中心,再将另50%速释层覆盖其上进行压制包衣,这样才能尽量保证双相控释片在压制过程中不出现裂片,压制包衣过程中需要匀速进行,这样才能尽量排尽粉末内的空气,减少裂片的风险。包衣增重对控释片的释放速率有很大的影响,包衣增重越大,控释片的释放就越慢,若要药物既能快速达到起效浓度,又能长久维持有效浓度,就需要平衡速释层药物的含量及控释片的包衣增重,使其能较平稳地释放药物,延长药物的作用时间。

本研究所制得的酮咯酸氨丁三醇双相控释片的1 h及16 h累积释放度符合预期效果,既能迅速释药迅速镇痛,又能长时间恒速释放药物长效镇痛,更符合临床需要,可为临床提供一种起效更快、安全性更高、镇痛时间更长的镇痛药物。

参考文献

[1] LOPES CM, LOBO JMS, PINTO JF, et al. Compressed matrix core tablet as a quick / slow dual - component delivery system containing ibuprofen [J]. AAPS PharmSciTech, 2007, 8 (3) : E195 - E202.

[2] CUSSA J, JUÁREZ JM, COSTA MBG, et al. Nanostructured SBA - 15 host applied in ketorolac tromethamine release system [J]. J Mater Sci: Mater Med, 2017, 28 (8) : 113.

[3] RADWAN MA, ABOU EL ELA AEL F, HASSAN MA, et al. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketorolac floating

delivery system [J]. Drug Delivery, 2015, 22 (3) : 320 - 327.

[4] 张冠军. 酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的药物相关问题分析 [J]. 中国药业, 2022, 31 (7) : 121 - 124.

[5] 张莹, 曾媛, 刘辉, 等. 酮咯酸氨丁三醇控释片的制备工艺研究及处方优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (5) : 485 - 490.

[6] 杨慧. 热熔挤出技术制备酮咯酸氨丁三醇缓释植入剂 [D]. 广州: 广东药学院, 2014.

[7] SHAFIEE A, BOWMAN LM, HOU E, et al. Aqueous humor penetration of ketorolac formulated in DuraSite or DuraSite 2 delivery systems compared to Acular LS in rabbits [J]. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2013, 29 (9) : 812 - 816.

[8] HE A, HERSH EV. A review of intranasal ketorolac tromethamine for the short - term management of moderate to moderately severe pain that requires analgesia at the opioid level [J]. Current Medical Research and Opinion, 2012, 28 (12) : 1873 - 1880.

[9] BULLINGHAM R, JUAN A. Comparison of intranasal ketorolac tromethamine pharmacokinetics in younger and older adults [J]. Drugs, Aging, 2012, 29 (11) : 899 - 904.

[10] GORDON MS, LING TL, YEE JP, et al. Ketorolac Tromethamine Bioavailability Via Tablet, Capsule, and Oral Solution Dosage Forms [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1995, 21 (10) : 1143 - 1155.

[11] 林洪娇, 黄志东, 陈梅凤, 等. 酮咯酸氨丁三醇与布托啡诺对踝关节骨折术后镇痛效果、MMSE 评分及血清 NE、Cor 含量的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47 (11) : 1344 - 1348.

[12] 王雷, 余德涛, 邢贞武, 等. 酮咯酸氨丁三醇在全膝关节置换术后镇痛效果分析 [J]. 河北医药, 2022, 44 (14) : 2168 - 2171.

[13] 郑之铭, 谭亚利, 周书转, 等. 酮咯酸氨丁三醇联合地佐辛在下肢骨科术后镇痛中的应用效果 [J]. 现代医药卫生, 2021, 37 (17) : 2917 - 2925.

[14] 马敏, 曹芳. 酮咯酸氨丁三醇片用于老年胃癌患者术后镇痛效果及对免疫功能的影响 [J]. 中国老年保健医学, 2022, 20 (2) : 73 - 76.

[15] 胡志强, 顾贤成, 周炎, 等. 术后使用酮咯酸氨丁三醇与布托啡诺对肿瘤患者镇痛及炎症因子的影响 [J]. 中外医学研究, 2022, 20 (2) : 29 - 32.

[16] 李树武, 晓锋, 寇广海. 右美托咪定复合酮咯酸氨丁三醇在腹腔镜结直肠癌术后静脉自控镇痛中的应用及安全性分析 [J]. 中国现代医生, 2021, 59 (4) : 106 - 110.

[17] 张志军, 康新国. 酮咯酸氨丁三醇对无痛人流术后子宫缩痛的疗效观察 [J]. 贵州医药, 2021, 45 (10) : 1628 - 1630.

[18] 何丹, 杨胜男, 邹爱伟, 等. 酮咯酸氨丁三醇对瘢痕子宫剖宫产术后子宫收缩疼痛的影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21 (18) : 3109 - 3111.

[19] 徐勇, 马凤森, 黄颖聪. 酮咯酸新型制剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31 (1) : 116 - 121.

(收稿日期: 2022 - 12 - 26; 修回日期: 2023 - 02 - 14)