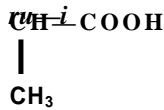


Ketoprofen

Synonym:

2-(3-Benzoyl-phenyl)propionsäure

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Färb- und geruchloses Pulver, das gegenüber Licht und Luft unempfindlich ist, bei 20° C praktisch unlöslich in Wasser, löslich in Benzol, leicht löslich in Methanol, Ethanol, Aceton, Chloroform und Diethylether. Molekulargewicht 254,3; Schmelzpunkt 92° C.

Verwendung:

Indikation: Schmerz- und Entzündungszustände bei Gelenk- und Weichteilrheumatismus, Arthrosen, Gicht und Wirbelsäulensyndromen.

Gegenanzeigen: Ulcus ventriculi et duodeni; Überempfindlichkeit gegenüber ASS und anderen nicht-steroidalen Antirheumatika; schwere Leberparenchym- und Nierenschäden; Schwangerschaft.

Vorkommen:

Handelsname: Alrheumun®; Orudis®

Hersteller: Bayropharm GmbH, 5000 Köln-Mülheim
Rhône-Poulenc, Pharma GmbH, 2000 Norderstedt

Darreichungsformen: Kapseln zu 50 mg, O.P. 30 und 100 Stück und A.P.; Kapseln zu 100 mg, O.P. zu 20, 50 und 100 Stück und A.P.; Suppositorien zu 100 mg, O.P. zu 10 und 50 Stück und A.P.; Injektionsflaschen mit 100 mg Trockensubstanz zur intramuskulären Injektion, O.P. zu 3 Inj.fl. + Lösungsmittel (Benzylalkohol 125 mg + Aqua ad Inj. auf 5 ml)

Dosierung: 200-300 mg K. pro Tag, verteilt auf 2-3 Dosen.

Wirkungscharakter:

1973 eingeführtes nicht-steroidales Antirheumatikum der Reihe der Propionsäurederivate mit Benzophenonstruktur; es besitzt antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkungen, die auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Blockade der Cyclooxygenase, der Blockierung der Kininrezeptoren und einem stabilisierenden Effekt auf die Lysosomenmembran beruht. Ein Teil der analgetischen Wirkung ist auch zentral bedingt. Herz-, Kreislauf-, Atmungssystem und der Wasser- und Elektrolythaushalt werden nicht beeinflusst. Dagegen hemmt es stark die kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation.

Interferenzen: Die blutgerinnungshemmende Wirkung von Kumarinderivaten scheint durch Ketoprofen nicht beeinflusst zu werden. Spironolacton senkt die Wirkung.

Pharmakokinetik:

Aufnahme: Ketoprofen wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel treten nach 60-90 Minuten nach peroraler, 45-60 Minuten nach rektaler und 20-30 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung auf; die Serumspitzenkonzentration beträgt nach 50 mg p.o. 3,25-3,3 mg/l, nach 100 mg p.o.

3,1-12,5 mg/l, nach 150 mg p.o. 6,8-22,5 mg/l. Auch bei einer Langzeitbehandlung tritt keine Kumulation ein. Auch bei normaler Dosierung sind Vergiftungssymptome möglich.

Metabolismus: Ketoprofen verteilt sich im Organismus überwiegend extrazellulär; die Bluthirnschranke passiert es nur in geringem Maß. In der Leber wird es am Phenylrest hydroxyliert und mit Glucuronsäure konjugiert. Die Metabolisierung ist jedoch keine Vorbedingung für die Ausscheidung. Ferner unterliegen Ketoprofen und seine Metabolite einem enterohepatischen Kreislauf. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 90 %.

Ausscheidung: Alle Metabolite und die unveränderte Substanz werden überwiegend über die Nieren (85 %) ausgeschieden, konjugierte Metabolite teilweise auch mit der Galle über den Darm (1-8 %). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,5-2,2 Stunden je nach Applikationsart. Innerhalb von 24 Stunden werden 82 % ausgeschieden, zum größten Teil in konjugierter Form (90 %).

Toxizität:

Therapeutische Blutkonzentration: 1,9-8,4 mg/l

Akute Toxizität: LD₅₀ (mg/kg KG)

Maus i.v. 350-710

i.p. 580-728

s.c. 417-725

p.o. 257-504

Ratte s.c. 62-160

p.o. 117-219

Meerschweinchen i.v. 450

p.o. 1300

Kaninchen p.o. 71-296

Hund i.m. über 200

p.o. über 2000

Die akute Toxizität von Indometacin ist vergleichsweise bis zu 20fach größer.

Chronische Toxizität: Bei Ratten und Hunden führten Dosen bis zu 36 mg/kg KG zu den für nicht-steroidale Antirheumatika typischen ulcerösen gastrointestinalen Läsionen. Bei sehr hohen Dosen kann es zu Ödemen durch Natrium- und Wasserretention kommen. Hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen wurden nicht gefunden.

Symptome:

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen; Ulcus, Blutungen

Zentralnervös: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz

Allergisch: Exantheme, Pruritus

Nierenfunktionsstörungen.

Nachweis:

Kolorimetrisch: Wird mit p-Nitrophenylhydrazin umgesetzt, reagiert mit Trimethylbenzylammonium; es entsteht ein violetter Farbstoff. Die Nachweisgrenze liegt bei 2-5 mikrogramm/ml.

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (Nachweisgrenze 0,02-0,04 mikrogramm/ml) (Stenberg)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Medizinalkohle und Glaubersalz; ggf. Antazida. Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.

Literatur:

BALLERINI, R., CAMBI, A., DEL SOLDATO, P. et al.: Determination of ketoprofen by direct injection of deproteinized body fluids into a high-pressure liquid Chromatographie System, J. Pharm. Sci. 68: 366-368, 1979.

BANNIER, A., BRAZIER, J. L., RIBON, R., QUINCY, C.: Determination of ketoprofen in biological fluids by reversed-phase chromatography. J. Pharm. Sci. 69: 763-765, 1980.

- BRAZIER, J. L., TAMISIER, J. N., AMBERT, D., BANNIER, A.: Bioavailability of ketoprofen in man with and without concomitant administration of aluminium phosphate. *Eur. J. Clin. Pharm.* 19: 305-307, 1981.
- DELBARRE, F., ROUCAYROL, J. C., AMOR, B. et al.: Pharmacokinetic study of ketoprofen (19.583 R.P.) in man using the tritiated Compound. *Scand. J. Rheumatology, Suppl.* 14: 45-52, 1976.
- FARINOTTI, R., MAHUZIER, G.: High-performance liquid Chromatographie determination of ketoprofen in blood and urine. *J. Pharm. Sci.* 68: 484-485, 1979.
- JEFFERIES, T. M., THOMAS, W. O. A., PARFITT, R. T.: Determination of ketoprofen in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 162: 122-124, 1979.
- JULOU, L. et al.: Étude des propriétés pharmacologiques d'un nouvel antiinflammatoire, l'acide (benzoyl-3-phenyl)-2-propionique. *J. Pharmacol.* 2 (1971) 259-286.
- KAYE, C. M., SANKEY, M. G., HOLT, J. E.: A high-pressure liquid Chromatographie method for the assay of ketoprofen in plasma und urine, and its application to determining the urinary excretion of free and conjugated ketoprofen following oral administration of Orudis to man. *Brit. j. Clin. Pharm.* 11: 395-398, 1981.
- RAHBEK, I.: Gastroskopic evaluation of the effect of a new antirheumatic Compound, ketoprofen. *Scand. J. Rheumatol. (Suppl.)* 14 (1976) 63-72.
- STENBERG, P., JONSSON, T. E., NILSSON, B., WOLLHEIM, F.: Determination of ketoprofen in plasma by extractive methylation and electron-capture gas chromatography. *J. Chrom.* 177: 145-148, 1979.
- UPTON, R. A., BUSKIN, J. N., GUENTERT, T. W. et al.: Convenient and sensitive high-performance liquid chromatography assay for ketoprofen, naproxen and other allied drugs in plasma or urine. *J. Chrom.* 190: 119—128, 1980.
- UPTON, R. A., WILLIAMS, R. L., GUENTERT, T. W. et al.: Ketoprofen pharmacokinetics and bioavailability based on an improved sensitive and specific assay. *Eur. J. Clin. Pharm.* 20: 127—133, 1981.