

本PDF文件由爱化学免费提供，全部信息请点击[70374-39-9](#)，若要查询其它化学品请登录[CAS号查询网](#)如果您觉得本站对您的学习工作有帮助，请与您的朋友一起分享：) 爱化学[www.ichemistry.cn](#)

CAS Number:70374-39-9 基本信息

中文名:	氯诺昔康; 6-氯-4-羟基-2-甲基-3-(2-吡啶氨基甲酰基)-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-1,1-二氧化物
英文名:	Lornoxicam
别名:	6-Chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide
分子结构:	
分子式:	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S ₂
分子量:	371.82
CAS登录号:	70374-39-9

物理化学性质

性质描述:	<p>氯诺昔康 (70374-39-9) 的性状:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 橙色至黄色结晶, 熔点225~230°C (分解); 2. 干燥失重≤0.5%, 炽灼残渣≤0.2%, 重金属≤20ppm, 单一杂质≤0.5%, 有关杂项≤1.0%, 纯度≥ 98.5%; 3. pK_a 24.7, UV最大吸收: 371nm, 分配系数 (正辛醇/pH值7.4缓冲液): 1.8; 4. 急性毒性LD₅₀小鼠, 大鼠, 兔子, 狗, 猴子 (mg/kg): 全部>10口服。
-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

安全信息

安全说明:	S26: 万一接触眼睛, 立即使用大量清水冲洗并送医诊治。 S36: 穿戴合适的防护服装。
危险类别码:	R36/37/38: 对眼睛、呼吸道和皮肤有刺激作用。

CAS#70374-39-9化学试剂供应商(点击生产商链接可查看价格)

孝感深远化工有限公司 (医药中间体生产商) 专业从事70374-39-9及其他化工产品的生产销售 0712-2580635 15527768836

大连美仑生物技术有限公司 氯诺昔康专业生产商、供应商, 技术力量雄厚 0411-82593631、82593920

将来试剂-打造最具性价比试剂品牌 长期供应6-氯-4-羟基-2-甲基-3-(2-吡啶氨基甲酰基)-2H-噻吩并[2,3-e]-1,2-噻嗪-1,1-二氧化物等化学试剂, 欢迎垂询报价 021-61552785

供应商信息已更新且供应商的链接失效, 请登录爱化学 [CAS No. 70374-39-9](#) 查看若您是此化学品供应商, 请按照[化工产品收录](#)说明进行免费添加

其他信息

产品应用:	氯诺昔康 (70374-39-9) 是非甾体抗炎镇痛药。通过阻断环状氧合酶来抑制前列腺素的合成, 但对脂质氧合酶无作用。
	<p>1. 氯诺昔康 (70374-39-9) 的生产方法:</p> <p>①2,5二氯噻吩 (I) 用氯磺酸在氯化亚砜存在下进行氯磺化反应, 得到磺酰氯 (II)。</p> <p>②接着和甲胺在氯仿中酰化, 得到磺酰胺 (III)。再和二氧化碳及丁基锂在乙醚中进行羧化反应, 得到羧酸 (IV)。(IV)先和五氯化磷作用, 再加入甲醇, 酯化得到羧酸酯 (V)。(V)在二甲基甲酰胺中, 氢化钠存在下, 和碘乙酸甲酯反应, 生成叔胺 (VI)。再在甲醇钠作用下, 环合得到噻嗪衍生物 (VII)。</p> <p>③最后和2-氨基吡啶, 在二甲苯中回流, 得 氯诺昔康 (70374-39-9)。</p>

2. (1) 剂型规格

粉针: 8mg; 片剂: 4mg、8mg; 分散片: 8mg。

(2) 性状特征

化学名称为6-氯-4-羟基-2-甲基-N-2-吡啶基-2H-噻吩- (2, 3-e) -1, 2-噻嗪-3-碳乙二酰乙二胺-1, 1-二氧化物。分子式为 $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$, 分子量为371.82。

注射剂除含本药以外, 还含有以下辅药: 100mg甘露醇、12mg氨基丁三醇、0.2mg乙二胺四乙酸钠, 为黄色冻干粉。

片剂含有以下辅药: 硬脂酸镁、聚维酮K25、交联羧甲纤维素钠、微晶纤维素(PH102)、乳糖、聚乙二醇6000、二氧化钛E171、滑石粉、羟丙基甲基纤维素。为白色或略带黄色的薄膜衣片。

(3) 功能主治

针剂: 急性中度手术后疼痛以及与急性腰坐骨神经痛相关的疼痛。

片剂: 各种急性轻度至中度疼痛和由某些类型的风湿性疾病引起的关节疼痛和炎症。

(4) 用法用量

注射剂:

每次8毫克, 每日剂量一般不超过16毫克。对于某些病人, 如有需要, 首24小时内的首次剂量可为16毫克, 之后可再加用8毫克。即第一天的最大剂量为24mg。其后的剂量为8mg, 每日2次。每日剂量不应超过16mg。

片剂 :

需用足量水送服。

急性轻度或中度疼痛: 每日剂量量为8-16mg, 仅一次使用时, 服用8-16mg。如需反复用药, 每日最大剂量为16mg。最好分为每日2次服用。

风湿性疾病引起的关节疼痛和炎症: 每日的剂量为12-16mg。推荐使用的剂量为每次1片, 每日2次。

最大剂量: 每日不得超过16mg。

如果忘记服用一次, 尽快重新服用一次。然后继续治疗。

(5) 氯诺昔康 (70374-39-9) 的不良反应

出现频率在10%以上的不良反应: 无。

出现频率在1-10%的不良反应: 注射部位疼痛、发热、刺痛样紧张感, 胃痛、恶心、呕吐, 眩晕、思睡、嗜睡加重、头痛, 皮肤潮红。

出现频率在1%以下的不良反应: 胃肠胀气、躁动、消化不良、腹泻、血压增高、心悸、寒战、多汗、味觉障碍、口干、白细胞减少、血小板减少、排尿障碍。

(6) 耐受性研究

有关昔康类非甾体抗炎药的毒性, 一般被认为与该类药物对人类血清白蛋白(HAS)的亲和力以及其分布容积相关。有试验显示, 容易与HAS解离并且分布容积较大的昔康类非甾体抗炎药, 其毒性较大, 因为HAS水平的任何减低, 或从这些蛋白质上被转换下来, 都会引起药物在组织和器官中形成高水平。本药的半衰期短、对HAS的亲和力强、其分布容积低, 因此, 其毒性低。

非甾体抗炎药的毒性反应主要表现在这类药物对胃肠道、肾脏和凝血方面的作用。匹罗昔康和替诺昔康可导致较高的胃肠道出血发生率, 这可能与它们的清除半衰期长有关, 因为在半衰期长的情况下, 对胃有保护作用的前列腺素不能在两次用药期间恢复到正常水平。此外, 这也与非甾体抗炎药共有的直接和间接的局部作用相关。由于本药的清除半衰期短, 与现有的昔康类药物相比, 它对胃肠道的不良作用较小。以下是对本药研究期间所报告的不良作用作出的回顾, 其中对胃肠道症状以及对容易出现不良反应的高危病人组给予特别重视。

一期研究

在200余名健康青壮年志愿者中进行的一期研究发现, 采用本药0.3-160mg单剂用药, 以及多剂用药(剂量可达8mg每日2次, 治疗22天)后, 病人的耐受性普遍良好, 未观察到药物对呼吸、心血管、肾脏或肝脏参数以及体温或排泄有任何影响, 也未能测定出耐受性阈值。

胃肠道不良作用: 本药引起的胃肠道刺激作用与剂量相关。在一項内窥镜对比研究中, 45名志愿者服用本药4mg或吲哚美辛50mg每日2次, 共29天。内窥镜对比结果表明, 在用这两种药物前、后, 大多数病人的胃肠道粘膜在外观上均显示正常。虽然在这一研究中可观察到, 吲哚美辛引起的粘膜损害和便血情况最为严重, 其次为本药, 最后为安慰剂, 但这些差异无统计学意义。在一項深入的双盲、双仿真(double-dummy)交叉研究中, 18名志愿者接受本药8mg或萘普生500mg每日2次共7天的治疗。在不同的治疗之间设有3周洗脱期, 以便前一治疗引起的改变在下一治疗开始之前得以恢复。在内窥镜检查后, 用视觉类比量表对胃肠道粘膜外观进行评分。结果发现, 本药在胃、十二指肠球

部 ($P=0.0001$) 和十二指肠中段 ($P<0.001$) 引起的侵蚀、出血、粘膜刺激情况，显著少于萘普生。在另一项确定幽门螺杆菌是否对非甾体抗炎药引起的粘膜变化有影响的研究中，77例病人随机分组，接受吲哚美辛、昔康类药物（匹罗昔康、本药或CHF-1194，后者为一种研究中的昔康类药物）或安慰剂治疗，结果并未发现幽门螺杆菌与胃肠粘膜损害或消化不良的发生有关。

肾功能研究：有人对健康男性志愿者进行了两项肾功能研究。在第一项研究中，受试者分为4组，每组6人，分别接受本药2mg/日，或2mg、4mg或6mg每日2次共14天的治疗。在第二项研究中，受试者分为3组，每组8人，分别接受本药4、6或8mg每日2次共22天的治疗。结果显示，各项重检的肾功能评估指标，包括血清Tamm-Horsfall糖蛋白 (THG) 和肌酐、尿N-乙葡萄糖胺、THG、视黄醇结合蛋白和肌酐检测，都未发现存在相关的肾毒性作用。

对凝血参数的作用：有人就本药对止血、凝血和血栓溶解的作用进行了研究，受试者为12名志愿人士，接受本药每日4和8mg共15天的治疗。结果显示，受试者的止血和凝血时间见轻微延长，血栓溶解能力见轻微降低。这些结果并无统计学意义，并且很可能与血小板聚集受抑制相关，后者常见于其他非甾体抗炎药的应用。一项有48名志愿者参加，采用本药4、8或16mg或安慰剂治疗10天的研究表明，目前尚不能确定本药对血小板计数和凝血酶原时间的影响。本药对凝血酶原时间的影响，似乎存在与时间相关的增加，而对出血时间的影响，似乎存在与剂量相关的增加，但在凝血酶时间或纤维蛋白原方面，均未找到任何有统计学意义的发现。所有的变化都在正常范围之内。

二期和三期研究

迄今已有4349例病人在本药二期和三期研究中接受治疗。其中大约800例病人的治疗期为4–6个月，治疗期1年以上者约600例。本药治疗组中共有24.9%的病人出现与药物相关的不良反应，其中主要是与剂量相关的胃肠道症状 (16.4%)，包括消化不良、腹痛、恶心、腹泻和呕吐。常见的中枢神经系统不良反应为头痛和眩晕，其发生率与安慰剂组相仿 (5.1%)。有2.1%的病人出现皮肤反应，但主要归因于不耐受的结果，而不是真正的过敏反应。这些反应包括红色斑丘疹和水疱疹、荨麻疹、聚集性银屑病样疹、瘙痒和多汗。共有2.0%的反应被分类为“精神性”，主要包括思睡 (0.9%) 和食欲减退 (0.5%)。属于“全身性”症状的表现包括无力、疲乏、发热、不适、疼痛、过敏和潮热。出现泌尿系统不良反应者只占0.5%，包括面部水肿。肝功能异常见于0.3%的病人。

不良反应发生率增高的危险因素分析：对比性临床试验的汇集资料表明，在短期治疗时，本药的耐受性至少与其他非甾体抗炎药相当。短期临床试验中出现的不良事件和胃肠道事件总发生率，在本药治疗组和参比药物治疗组中是相似的。

较长期的本药治疗对不良反应发生率的影响，已在二期和三期试验中进行了研究（共有1981例病人接受本药长达3周至1年以上的治疗）。另有一项试验，还对826例接受安慰剂或参比的非甾体抗炎药（主要是双氯芬酸和奈普生）的不良反应发生情况作了研究。

在这一亚组中，本药组病人的药物相关不良事件总发生率为29.2%。不良反应的类型与所报告过的本药不良作用相似，也与参比的非甾体抗炎药的不良反应相似。胃肠道不良反应与剂量相关，发生率在8mg/日组中为15.6%、在12mg/日组为19.7%、在16 mg/日组为24.4%。最大剂量组的发生率与参比的非甾体抗炎药物组的发生率相似。一般性和特异性胃肠道不良反应的累积发生情况，大多数都在治疗的第1个月内发生。由此可见，不良反应发生率与剂量有相关性。双氯芬酸不良反应的发生率介乎于本药4mg每日3次和8mg每日2次之间；萘普生不良反应的发生率则比本药任一剂量的发生率都高。

这些长期治疗的研究结果显示，在65岁以下和65岁以上病人中，未观察到胃肠道不良反应的发生率有显著差异。

与此相似，当计算性别对胃肠道不良反应的影响的比值比 (OR) 时，发现女性的危险并没有升高 (OR=1.0248)。

这些专门的分析均确定本药具有良好的耐受性。

实验室安全性参数的变化：

所有的研究均未见本药对实验室安全性参数有一致性的改变。血液尿素氮的增高 (7.1%的病人) 和肌酐的增高 (3.5%的病人) 情况，均与安慰剂组相似（分别为5.0%和2.1%），也与双氯芬酸组相似（分别为5.4%和7.3%）。

死亡：在临床试验中，没有出现过与本药相关的死亡病例。

(7) 药理作用

本药属于非甾体类抗炎镇痛药，系噻嗪类衍生物，具有较强的镇痛和抗炎作用。它的作用机制包括：

通过抑制环氧酶 (COX) 活性进而抑制前列腺素合成；但是本药并不抑制5-脂质氧化酶的活性，因此不抑制白三烯的合成，也不将花生四烯酸向5-脂质氧化酶途径分流。

激活阿片神经肽系统，发挥中枢型镇痛作用。

动物体内安全性结果显示，毒性特征与环氧酶抑制作用是一致的。消化道和肾脏是对毒性作用最敏感的器官。

临床疗效

研究人员已针对各种疼痛和炎症性疾病，就本药各种治疗剂量及其临床疗效进行了研究。此外，也有研究对本药的临床有效剂量和已经确立疗效的非甾体抗炎药进行了对比性试验。

镇痛作用：手术后疼痛-有数种非甾体抗炎药在控制不同类型的术后疼痛方面，其镇痛效果与阿片类药物的效果相等或甚至更好。的确，非甾体抗炎药可减少阿片类药物的应用，从而减少该类药物不良反应的发生，如恶心、呕吐、呼吸抑制、嗜睡、肠蠕动减少以及血液动力学紊乱等。此外，在术中和术后，受损组织会释放出疼痛介质和前列腺素，非甾体抗炎药则可减少局部、脊髓和中枢的敏感性，从而减少疼痛冲动。因此，选择非甾体抗炎药治疗术后疼痛是符合逻辑的，特别是应用静脉注射时，更可提供快速的镇痛效果。所以，有人针对各种术后疼痛情况，对本药的疗效进行了研究。

椎板切除术或椎间盘切除术- 椎板切除术或椎间盘切除术特别适合作为评估术后疼痛的手术模型，因为这类手术技术已充分标准化，手术时间也相对恒定。同时，这一模型还可减少病人之间的差异（这种差异在其他手术模型中经常出现）。此外，非甾体抗炎药能有效治疗术后疼痛的另一原因，是因为这类药物能减轻与手术操作相关的术后疼痛性炎症。

在一项随机、双盲研究中，研究者在接受椎间盘切除术或椎板切除术的病人中，比较了多次静脉注射本药与吗啡的止痛效果。共有96例病人受试，并采用病人自控镇痛（PCA）方法，24小时内允许使用的最大剂量为32mg本药或40mg吗啡。结果表明，在用PCA给药的情况下，本药24小时内的总体镇痛作用与吗啡相等。本药的总用量为20mg/24小时；吗啡的总用量为22mg/24小时，分别为最大允许用量的63%和55%。在治疗初始阶段，吗啡组病人能稍快获得镇痛效果，对PCA的需求略少，但这可能部分归因为本药组病人的基线疼痛水平较高。结果还表明，本药的耐受性比吗啡好，不良反应的发生率较低（本药21.7%、吗啡38.0%）。

一项观察者盲化的研究，分别比较了80例椎板切除术后病人静注本药4mg和8mg与哌替啶50mg的镇痛作用，结果表明本药8mg和哌替啶的镇痛作用比本药4mg或安慰剂为佳；本药8mg组首剂用药后至第一次重新给药的时间，也比哌替啶为长，但在所有其他疗效参数方面，这两种药物都展示了相似的疗效。在病人评估总疗效时，本药8mg和哌替啶被评为疗效最高。总之，本药8mg至少与哌替啶同样有效，而本药的耐受性更好，提示其危险-效益更佳。

前交叉韧带手术：在一项双盲、平行组试验中，76例接受前交叉韧带修补术的病人被随机分配接受肌注本药8mg（初始剂量为16mg）或肌注曲马多100mg。用法为每隔8小时给药1次，共3天。结果发现，用药后8小时，本药组的总体疼痛缓解度显著强于曲马多组（ $P=0.014$ ），当把基线疼痛值做为参比因素分析时，这一差异仍然显著。另外，本药组病人所获的最大疼痛缓解度也较大。在这项研究中，本药的不良反应发生率也较低。

子宫切除术：一项试验对78例妇科手术（主要是子宫切除术）后出现中度至无法忍受疼痛的病人（平均年龄46岁）进行了研究，分别比较静注本药4mg或8mg与合成的可待因同类物曲马多50mg以及安慰剂的疗效。研究的主要疗效测定指标是首剂用药后到首次重复给药的时间。与安慰剂相比，这一时间在本药8mg组显著较长（ $P<0.05$ ）；在其他治疗组间则未发现显著性差异。疼痛强度的减轻（PID）在本药8 mg 组最大，其次为曲马多组，然后是氯诺昔康4mg组；安慰剂对这一参数无作用。24小时内所需要的给药次数，在所有治疗组中都相同，病人对药物治疗组所给予的评分，都比给安慰剂的评分高。

外阴切开术：在一项有270例外阴切开术后出现中度到重度疼痛病人（平均年龄26岁）参予的双盲试验中，本药2mg或4mg单剂口服后所获得的镇痛作用比安慰剂强，且与阿司匹林600mg的效果相似。

牙科手术：阻生的第三磨牙疼痛模型是评价非甾体抗炎药止痛效果的一种可靠而且敏感的评估模型。已有多项前瞻性随机双盲试验，对手术拔除阻生的第三磨牙后出现中度到重度疼痛的健康青壮年病人进行了研究，从而比较本药与安慰剂以及其他镇痛药的镇痛效果。

有一研究在383例病人中比较了手术前、后口服本药2mg或8mg与布洛芬400mg以及安慰剂的镇痛效果。病人在术前30分钟和术后3小时都各用药一剂。受试者共分7组，包括术前术后都用安慰剂组、术前用安慰剂而术后用镇痛药物组（即术后用本药2mg、8mg或布洛芬400mg）、术前术后都用同一剂量同一镇痛药物组（即术前术后都用本药4mg、16mg或布洛芬800mg）。术后给药后的12小时内，每小时都对疼痛强度和缓解情况进行一次评估。

结果显示，术后用药之前，出现疼痛强度最低者为术前用布洛芬400mg病人组，其次是术前用本药8mg病人组。术后3小时用药后，本药8mg和16mg组在第4、8和12小时所获得的镇痛作用，比布洛芬800mg或400mg组为佳。本药的剂量-效应关系明显，2mg和4mg组比安慰剂组有效；8mg和16mg组的疗效显著优于较低剂量本药组和安慰剂组。术前未用镇痛药物的病人，术后用本药8mg后有超过50%的病人对本药的疗效评价为“很好”或“极好”，相比之下，术后用400mg 布洛芬的病人只有32%作出这样的评价。

在一项有278例病人受试的研究中，研究者比较了单剂本药4、8、16和32mg与酮咯酸10 mg或安慰剂的疗效，结果表明，6小时后总的疼痛缓解在各镇痛药物治疗组都显著优于安慰剂组（ $P<0.0001$ ）。本药的最大镇痛作用在给药后2-3小时达到，并且持续大约8小时。酮咯酸的镇痛效果介于本药8mg和16mg之间，但持续时间较短。本药显示明显

生产方法及其他：

的剂量-效应关系，在4mg与16mg和32mg剂量之间的差异有显著性。在16mg以上剂量，本药的镇痛效果可达一平台，数学计算揭示，16mg是最高效果剂量。

有2项研究在总共353例病人中比较了单剂口服本药2-8mg和阿司匹林650mg及安慰剂的疗效，分别对疼痛强度和疼痛缓解程度进行12小时的监测。第一项研究显示，所有镇痛药物治疗组病人的疼痛，都从基线水平显著地减轻 ($P < 0.001$)。各组之间直接进行比较的结果表明，本药8mg比安慰剂显著有效 ($P < 0.05$)，而其他各治疗组之间则未观察到显著性差异。值得提出的是，本药2mg和4mg的镇痛作用比阿司匹林强。第二项研究显示，本药4mg或8mg或阿司匹林650mg，都比安慰剂能更快更好地达到镇痛效果。虽然不同剂量本药组之间未见显著性差异，但两组的再次用药时间以及疗效持续时间都比阿司匹林组长。另外，在用药后4-7小时，本药8mg可提供比阿司匹林更为显著的疼痛缓解作用。

有人在252例病人中比较了肌注单剂本药4、8、16和20mg与吗啡10或20mg对急性术后疼痛的镇痛作用。结果表明，本药或吗啡组的病人都比安慰剂组病人获得更大程度的疼痛缓解 ($P = 0.0001$)，此外，在所有镇痛药物治疗组中，用药后第1个小时的疼痛缓解程度都迅速增强。本药8mg和吗啡20mg可获同等的镇痛效果，都优于本药4mg和吗啡10mg的疗效。用药后8小时，病人对治疗用药的总体评价显示：本药各剂量的疗效都优于任一剂量吗啡的疗效；所有镇痛药物的疗效都比安慰剂的疗效好。这一模型可区分不同剂量吗啡、本药以及安慰剂的疗效，表明该模型在评估镇痛作用方面具有高度敏感性。这项研究还证实病人对氯诺昔康的耐受性良好。因此，本药在中度至重度疼痛的治疗中，是一种有吸引力、可以替代吗啡的治疗药物。

癌症疼痛：一项在29例癌症骨转移疼痛病人中进行的随机、双盲、平行组研究，比较了氯诺昔康8mg每日3次和萘普生500mg每日2次的疗效。按照1=尚可、2=好的评分量表，病人在接受本药治疗期间对他们的一般情况作出的评分为1.9分；而在萘普生治疗期间作出的评分为1.4分。医师对接受本药的病人作出的评价为2.1分，对接受萘普生的病人所作的评价为1.7分。研究以开放方式延伸，治疗继续了平均22.2周（1-48周）。在此治疗延伸期间，本药8mg每日3次或4次都能发挥充分的镇痛作用。

腰背痛：腰背损伤是常见的病症，病人因为腰背痛而失去的工作时间，无论对病人还是对社会而言，都会在经济上产生一定影响。由于非甾体抗炎药是治疗腰背痛的常用药物，因此，研究人员在2项共包括365例慢性腰背痛病人的随机、双盲、平行组试验中，以及包括618例急性腰背痛病人的6项设计相似的试验中，研究了本药的疗效。

慢性腰背痛：对慢性腰背痛病人进行的研究设有洗脱期，其长短取决于以往所用药物的清除半衰期，以消除以往所用药物可能产生的干扰。病情的评估采用口头评定和视觉判断量表（visual analogue scales），对患者在静息、运动以及夜间时所产生的疼痛进行评分。研究包括了对脊柱活动性的客观测定，以及病人和医师对总体疗效的评估。

第一项研究在201例病人中进行，对本药4mg每日2次与双氯芬酸50mg每日2次的疗效进行了比较，疗程14天。结果显示，与基线情况相比，两种药物的镇痛效果相等 ($P < 0.0172$)。病人自我评定结果表明，每组中病人疼痛缓解得到改善的比率都占80%。第二项研究是比较氯诺昔康4mg和8mg每日2次与萘普生500mg每日2次以及安慰剂的疗效。结果表明，与基线情况相比，本药两种剂量的镇痛作用以及在改善Oswestry腰痛病残问卷的得分方面，至少与萘普生的作用相等。与其他治疗组相比，本药8mg每日2次组所需的另外镇痛药显著较少 ($P < 0.05$)。

急性腰背痛：研究者将总共171例病人随机分组，第一组为本药组（第1天口服16mg和8mg；第2-4天为8mg每日2次；第5天为8mg/日）；第二组为双氯芬酸组（50mg每日3次）；第三组为安慰剂组。结果发现，在主要疗效参数方面，本药优于安慰剂 ($P=0.015$)，且与双氯芬酸等效。主要疗效参数定义为：第1天由病人在用药后6小时，以一种100mm视觉判断量表来评估腰背疼痛强度的变化。

在一项耐受性和安全性的研究中，病人先肌注一次16mg本药，之后如果需要，可用8mg 肌注每日2次，再治疗3日。研究结束时，93%的病人对耐受性评估为“好”，52%的患者在活动时的疼痛有改善。在另一项采用单剂本药8mg肌注、本药8mg口服或安慰剂的比较研究中，95例病人被随机分组。治疗后4小时，虽然活动时的疼痛（主要终点指标）在各组间无统计学显著差异，但次要参数（如静息时疼痛和疼痛缓解程度）在本药组有显著改善。

对于急性腰背痛，口服、静注或肌注本药2-16mg，单剂或每日2次治疗，都比安慰剂能更显著减轻疼痛。本药4或8mg每日2次的疗效与萘普生500mg相等。本药16mg肌注后，1小时内可发挥作用，并且持续8-9个小时。病人静注本药2-4mg每日2次后，在临床症状得以改善的病人中，发现内源性强啡肽和 β -内啡肽水平增高，表明本药有中枢性作用。

其他疼痛：因骨折、腱鞘炎或其他损伤而引起骨关节疼痛的病人，经本药4mg每日2次共7天治疗后，可有效控制静息、运动和夜间时的疼痛。也可改善关节的活动功能。

与安慰剂相比，本药4mg每日3次可显著减少偏头痛的发作频率 ($P < 0.05$)，并可减少镇痛药物的用量。停用本药后，偏头痛发作的频率显著增加 ($P < 0.05$)，表明本药在防止偏头痛发作方面有作用。

镇痛作用概述：针对中度至重度疼痛，一项荟萃分析覆盖了所有具可比性的本药（口服或非肠道剂型）与安慰剂对照的研究资料，结果表明本药有确切的剂量-效应关系。分析显示，本药4mg比安慰剂显著有效，与阿司匹林650mg

和布洛芬200mg等效；本药8mg比安慰剂显著有效，与布洛芬400mg和酮咯酸10mg等效。镇痛效果一般在用药后1小时内出现，持续时间长达8小时以上。最大疗效剂量在16和32 mg之间，很可能为20 mg。根据这些结果，氯诺昔康的推荐镇痛剂量是8mg每日2次。

抗炎作用

类风湿性疾病：类风湿性关节炎：有人在10项随机、双盲、平行组研究中，对近2000例类风湿性关节炎病人用本药与安慰剂以及临幊上已经确立疗效的数种非甾体抗炎药进行了比较。疗效的评估是根据疾病严重程度指标，例如Ritchie关节指数、关节计数、关节晨僵持续时间、疼痛缓解程度和关节功能情况等作出的。病人和医师也都作出总体评估。

最初的剂量研究发现，口服本药2-8mg每日2次或4mg每日3次，都比安慰剂有效。其中最大规模的一项研究确认了本药的剂量-效应关系，即4mg每日3次或8mg每日2次，都比2-4mg每日2次有效。当间接地将这些结果分别与替诺昔康和匹罗昔康的疗效研究结果相比较时，本药8mg每日2次的疗效，相等于替诺昔康20mg每日1次或匹罗昔康20mg每日1次。

另一项为期超过12周的研究，将本药与匹罗昔康直接进行了比较，结果表明本药4mg每日2次的疗效，几乎相等于匹罗昔康20mg每日1次。在对该研究进行的开放式延伸试验中，51例病人继续用本药治疗40周，结果显示Ritchie关节指数进一步降低了15.6%。有人在一項类似的研究中比较了本药4mg每日2次和吲哚美辛50mg每日2次的疗效。虽然吲哚美辛看起来是这两种药物中较有效者，但二药在疗效上的差异无统计学意义。

在一項为期3周、有316例病人受试的研究中，本药4mg每日3次在改善所有临床参数方面都与双氯芬酸等效。这一结果也在另两项为期12周的双盲研究中得以证实。第一项研究比较了本药4mg和双氯芬酸50mg（均为每日2次）的疗效。结果显示，医师和病人的评价都认为这两种药物对疾病活动性和疼痛的改善具有相似的效果。第二项研究也得出相似的结果，Ritchie关节指数在本药4mg每日3次、8mg每日2次和双氯芬酸50mg每日3次治疗组中，分別改善25%、24%和20%。这两项研究都包括为期9个月的开放式延伸期。延伸期研究发现，在长期治疗中，本药的疗效能得到进一步的维持或提高。

在一項深入的研究中，研究人员探讨了本药治疗类风湿性关节炎的效果，共有225例病人受试，分別用本药4mg每日3次、8mg每日2次或萘普生500mg每日2次，共12周治疗。在12周双盲期末，3种疗法都显示出相似的疗效。

有人对设计上具可比性的数项研究进行了荟萃分析（共包括了治疗3周到1年的944例病人）。结果显示，与安慰剂相比，本药4mg每日3次、8mg每日2次的治疗，都能明显改善Ritchie关节指数及疼痛缓解程度。这些剂量与双氯芬酸50mg每日3次，或萘普生500mg每日2次都具有相同程度的镇痛作用。分析中未观察到本药大于8mg每日2次的剂量可进一步提高疗效。因此，该剂量是治疗类风湿性关节炎的最大推荐剂量。

强直性脊柱炎：强直性脊柱炎是一种组织病理学上出现类风湿性关节炎样改变、并引起脊椎骨样强直的疾病。在一項为期4周的随机、双盲、平行组对比性研究中，60例强直性脊柱炎病人在最初7天的洗脱期后接受本药4mg、吲哚美辛50mg或安慰剂每日3次治疗。病人和医师均主观地评估了本药和吲哚美辛对脊柱疼痛、晨僵时间、胸部胀感、脊柱活动性和一般情况的作用。结果表明，两者在改善这些方面的效果相似。该研究的结论是：用上述剂量治疗，氯诺昔康至少与吲哚美辛等效。

骨关节炎：有人在总共包括了1471例病人的系列随机、双盲、寻找合适剂量、以及对比性研究中，研究了本药在骨关节炎中的疗效。所用的主要疗效指标为疾病严重程度指标，如Lequesne指数、疼痛缓解分数、关节功能和所需另外镇痛药物的使用量。

在寻找合适剂量研究中，本药4-8mg每日2次在改善疾病严重程度指标方面显著优于安慰剂。较小剂量（2-4mg每日2次）所取得的疗效与安慰剂无差异。本药的这种剂量-效应关系，也在另一項研究中得以证实。该研究显示，本药4mg和6mg每日2次的疼痛缓解作用，比安慰剂显著有效。这种关系也能从缺乏疗效而退出研究的病人数中反映出来。对功能状态的评价，也显示了剂量相关效果，表明本药6mg每日2次显著优于安慰剂。

另有一項确认性研究，比较了本药8mg每日2次和安慰剂的疗效。研究在166例膝关节骨关节炎病人中进行，疗程4周。结果表明，本药与安慰剂相比，疾病严重程度指标的改善有统计学显著意义（5.5比2.7， $P<0.0001$ ）。此外，在治疗结束时，病人和研究人员都确认，氯诺昔康组的总体骨关节炎疼痛、在较急剧运动时承重所引起的疼痛、静息时疼痛以及总疗效都有显著的改善。

为确定本药的远期疗效，有人在132例老年（平均年龄71岁）病人中进行了一項为期12个月的开放式、多中心研究。在这些病人中，104例为髋或膝关节骨关节炎、28例为类风湿性关节炎。在洗脱期（长短取决于过去所用药物的清除半衰期）后，病人开始接受本药8mg每日2次治疗。对疼痛的评价，采用视觉类比评定量表；对骨关节炎严重程度的评估，则用Lequesne指数。结果表明，随着时间的进展，病人的上述两种指标都出现统计学上显著的改善（ $P<0.001$ ）。Lequesne指数在治疗后1个月和12个月时，分別从基线改善20%和45%，而疼痛分数在治疗后1个月和12个月

时，分别改善25%和55%。医师对58%的骨关节炎病人在用药后1个月时的疗效评价至少为“好”，至12个月时，此比例增加至69%。在用药后1个月时，有69%的病人评价他们的病情改善为“好”，10%评价为“好得多”。

有数项研究将本药与已确立疗效的非甾体抗炎药进行了比较，结果表明，本药4mg每日3次或8mg每日2次治疗12周后，在改善疾病严重程度方面与双氯芬酸50mg每日3次等效。在每一组中，约46%的病人的疾病严重程度都得到了改善；客观评定疼痛有改善的病人占42-48%，主观评定有改善者占80-89%。在该研究的40周延伸研究中，疾病严重程度略有增加，很可能是由于基础疾病病程的进展，即使如此，仍观察到疼痛缓解的进一步增加（达23%）。

有两项研究比较了本药和萘普生的疗效。第一项是双盲平行组试验，有374例病人接受本药4mg或萘普生500mg每日2次，共3个月的治疗。这些病人中有70例继续参加一项开放式36周的延伸研究。在双盲试验期中，两组病人都有显著的症状改善（与基线值相比），研究退出率及愿意参加延伸研究的病人数在两组中均相似。在延伸期中，原有的疗效得到保持。第二项研究是有74例病人参与的双盲、三相交叉式研究。病人接受本药8mg、萘普生500mg或安慰剂每日2次，疗程都为14天。结果显示，本药和萘普生都比安慰剂具有更显著的镇痛效果（P<0.005）。在该研究的所有3个阶段中，病人需要补救性止痛药的用量均相似。因此，在骨关节炎治疗上，本药4-8mg每日2次的作用，看来与萘普生500mg每日2次等效。

根据一项荟萃分析（包括了数项具可比性研究，共753例骨关节炎病人）的结果显示，氯诺昔康8mg每日2次明显优于安慰剂，并且在改善疾病严重程度及减轻疼痛方面（与基线值相比），至少与双氯芬酸50mg每日3次或萘普生500mg每日2次等效。把这些结果与匹罗昔康和替诺昔康对骨关节炎的疗效进行比较时，本药的效果与该两种药中任何一种的每日20mg剂量的效果相等。

(8) 动物药代动力学

肌肉注射后，本药吸收迅速而完全，0.4小时后达血药峰值浓度，无首过效应。绝对生物利用度（以AUC计算）为97%，平均半衰期3-4小时。

口服4mg后，本药吸收迅速而完全，在2.5小时后达血药峰值浓度270ug/L，在2-6mg，每日2次的计量范围内，显示剂量依赖性的药代动力学特征。与食物同时服用，药物吸收减慢并减少约20%。生物利用度基本为100%，平均半衰期3-5小时。

本药在血浆中以原型和羟基化代谢物的形式存在；其羟基化代谢物不显示药理活性。本药的血浆蛋白结合率为99%，并且不具浓度依赖性。

本药是以代谢产物形式被完全排泄，其中约1/3由尿排出，2/3由粪便排出。

本药在老年人、连续给药时、肝肾功能损害不严重时或与抗酸药合用时，其药代动力学参数无显著性差异。

(9) 注意事项

肝、肾功能受损者，有胃肠道出血或十二指肠溃疡病史者，凝血障碍者，哮喘患者，以及老人慎用。

对本药或任何一种前述辅药过敏者；对非甾体类抗炎药（如乙酰水杨酸）过敏者；有出血性素质、凝血障碍或手术中有出血危险或止血机制不健全的病人；急性胃/肠出血或溃疡；中度到重度肾功能受损；脑出血或疑有脑出血者；大量失血或脱水者；肝功能严重受损者；心功能严重受损者；妊娠和哺乳期病人禁用。

对年龄小于18岁或大于65岁病人缺乏临床经验的情况。

相关化学品信息

2-(三氟甲氧基)亚苄基氯 4-苯基亚甲基-2,6-二叔丁基-2,5-环己二烯-1-酮 反-N,N'-二乙酰-1,2-环己烷二胺 70389-17-2 70988-94-2 4-溴久洛尼定 70750-27-5 700338-19-8 70280-67-0 7-溴-2-甲基吲唑 7049-09-4 70591-12-7 7085-39-4 706788-98-9 706803-72-7 70557-32-3 2-氯-4-氟苯乙酮 70852-56-1 70889-25-7 N-甲氧基琥珀酰-丙酰氨-丙酰氨-脯酰氨-蛋氨酸对硝基酰苯胺 705927-40-8 7051-90-3 70631-15-1 704911-47-7 70794-11-5 (S)-N-BOC-2,3-二氯吡咯-2-甲酰胺 7050-52-4 70969-71-0 701-47-3 70092-46-