

Ketorolak Trometamin

Lütfi GENÇ*^o

Ketorolak Trometamin

Özet : Ketorolak trometamin (KT) analjezik - antiinflamatuar aktiviteli, oral ve intravenöz uygulamadan sonra hızla absorplanan (T_{max} 1.0 saat), p.o. ve i.m. uygulamadan sonra relatif biyoyararlanımı %87 olan nonsteroidal bir ilaçtır. Plazma yarı ömrü 1.1-6.0 saattir. KT sistemik antiinflamatuar aktivitede fenilbutazona göre 36, indometazine göre 2, naproksene göre de 3 defa daha güçlüdür. Bu derlemede KT'nin fizikokimyasal, farmakolojik özellikleri, miktar tayini, farmakokinetik ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Ketorolak Trometamin, nonsteroidal antiinflamatuar, farmakokinetik, biyoyararlılık

Geliş Tarihi : 18.6.1998

Düzeltili Tarihi : 16.11.1998

Kabul Tarihi : 16.11.1998

Ketorolak Tromethamine

Summary : Ketorolac tromethamine (KT) is a nonsteroidal drug with potent analgesic and antiinflammatory activity and is absorbed rapidly (T_{max} 1.0 hr.) with an relative bioavailability of 87% following oral and intramuscular administration. The plasma half life of ketorolac ranges from 1.1 hr to 6.0 hr. Ketorolac tromethamine was 36 times more potent than phenylbutazone, approximately twice as potent as indomethacin and 3 times more potent than naproxen in systemic anti-inflammatory activity. The physicochemical and pharmacological properties, assay, pharmacokinetics and bioavailability of KT is reviewed.

Key words: Ketorolac Tromethamine, nonsteroidal antiinflammatory, pharmacokinetics, bioavailability

Giriş

Ketorolak trometamin (KT), periferik etkili nonsteroidal antiinflamatuar (NSAI) bir analjeziktir. Güçlü analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkileri olan bir ilaçtır. Analjezik etkinliğinin güçlü olması nedeniyle; sadece romatizmal hastalıklarda değil, postoperatif ağrı, dental ağrı, renal kolik, kanser ağrısı gibi ağrılı durumlarda da kullanılmaktadır^{1,2}. Kısa süreli ağrı tedavisi için sulu çözeltileri FDA tarafından onaylanmıştır. NSAI ilaçların migren ağrılarının abortif tedavisinde ergotamin bileşiklerine son derece iyi bir alternatif oluşturduğu kanıtlanmıştır. İlk parenteral NSAI ilaç olan ketorolak; postoperatif ağrının giderilmesinde narkotikler ile yarışmaktadır. Başka avantajları; sedasyon yapmaması ve bilinen bir bağımlılık po-

tansiyelinin olmamasıdır. Bu özellikleri nedeniyle ketorolak'ın akut migren ağrılarının acil tedavisindeki yeri dikkate alınmaya değerdir³. Ketorolak trometamin, absorpsiyon veya enjeksiyondan sonra fizyolojik pH'da anyon formu olan ketorolak'a dönüştüğü için tüm araştırmalarda plazmada KT değil, ketorolak analizi yapılmıştır. Ketorolak'ın trometamin tuzunun kullanımı, çözünürlüğünü ve absorpsiyon hızını arttırmaktadır. Ketorolak gönüllülere ve hayvanlara intramüsküler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve oral (p.o.) olarak verildikten sonra, ajanın metabolik profili hem plazmada hem de idrarda belirlenmiştir ve aynı zamanda p- hidroksi ketorolak'ın (PHK) plazma konsantrasyonları ölçülmüştür⁴. Analjezik-antiinflamatuar aktiviteye sahip KT, oral ve i.v. uygulamadan sonra hızla absorplanır. Plazma yarı

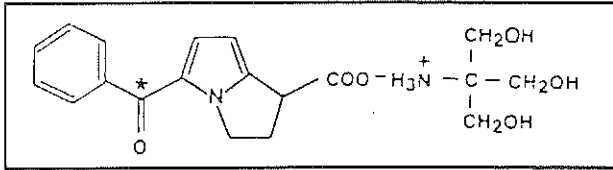
* Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 26470 Eskişehir.

^o Correspondence

ömrü 1.1-6.0 saattir. Sistemik antiinflamatuvar aktivitede fenilbutazon'a göre 36, indometazine göre 2, naproksen'e göre 3 defa daha güçlüdür⁵.

Fizikokimyasal Özellikleri

Ketorolak trometamin; (\pm) 5-benzoil -2,3-dihidro -1H-pirrolizin -1 - karboksilik asit'in trometamol tuzudur. Kapalı formülü $C_{19}H_{24}N_2O_6$ 'dır. Maddenin açık formülü Şekil 1'de verilmiştir. Erime derecesi $155^{\circ}C$ 'dir. Beyaz, kristalen ve kokusuz bir tozudur. Distile suda kolay çözünür. Asit ortamdaki çözünürlüğü nötral ve alkali ortamlara göre daha azdır^{1,6}.



Şekil 1. Ketorolak Trometamin'nin kimyasal yapısı.

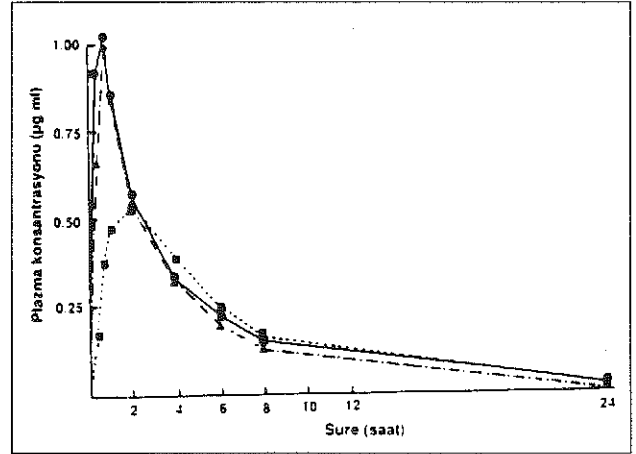
Miktar Tayini Yöntemleri

Ketorolak trometamin 'nin miktar tayininde; ince tabaka kromatografisi (TLC), spektrofotometrik ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) metodları kullanılmıştır. İdrar ve plazma örneklerinden KT'nin ve metabolitlerinin tayininde bu yöntemlerden yararlanılmıştır⁷⁻⁹.

Metabolizması ve Dağılımı

Ketorolak trometamin; insanlara ve deney hayvanlarına i.v., p.o. ve i.m. olarak verildikten sonra hızla absorplanmıştır ($T_{max} < 1.0$ saat). p.o. ve i.m. dozu takiben bütün türlerde relatif biyoyararlanımı %87'dir. Plazma biyolojik yarı ömrü 1.1 ile 6.0 saat arasında değişmektedir¹⁰. Ketorolak gönüllülere ve hayvanlara verildikten sonra maddenin metabolik profili hem plazmada, hem de idrarda belirlenmiştir. Ketorolak gönüllülerde p.o. ve i.m. kullanıldıktan sonra hızla ve tamamıyla absorbe edilmiştir. Bu sonuca ulaştıran araştırmaların absorpsiyon ve kinetik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ketorolak yüksek oranda yağ içeren gıdalardan 1 saat sonra verildiğinde, absorpsiyonu gecikmiş, ancak yemekten sonra absorbe edilen ilaç miktarı, bütün gece aç kaldıktan sonra absorbe

olana eşdeğer bulunmuştur. Antiasit'lerle (Maalox) birlikte kullanımı, gerek absorpsiyon hızını, gerek absorbe olan ilaç miktarını etkilememektedir⁴. Sonuçlar grafik ve tablo halinde Şekil 2'de verilmiştir. Ketorolak'ın ve metabolitlerinin atılımı gönüllü ve hayvanlar üzerinde ölçülmüştür. P.o. ve i.m. dozlardan sonraki atılım hızı ve oranı, i.v. dozlardan sonrakilere benzer bulunmuştur⁴. 12 gönüllüde aynı zamanda PHK plazma konsantrasyonları da ölçülmüştür. Plazma metabolitleri; insan plazma



Doz Rejimleri

Parametre	A	B	C
(üniteler)	Açlık (●)	Maalox (▲)	Yemek (■)
T_{max} (dakika)	30.0 (10.4)	33.33 (13.0)	91.7 (35.6)
C_{max} (mg/mL)	1.14 (0.31)	1.13 (0.25)	0.57 (0.12)
AUC(mg/mL.saat)	4.92 (1.28)	4.39 (1.20)	4.44 (1.12)
$t_{1/2}$	5.57 (0.88)	4.81 (1.04)	5.55 (1.02)

Şekil 2. 10 mg ketorolak kapsül alındıktan sonra zamana karşı ketorolak ortalama plazma konsantrasyonları (n=12).

örnekleri, TLC / likit sintilasyon sayımı (TLC / LSC) ve HPLC metodları ile analiz edilmiştir. TLC / LSC tayini için, işaretlenmiş radyoaktif maddenin ortalama %99'u etil asetat kullanılarak plazmadan ekstre edilmiştir. Dozajdan sonraki ilk 12 saat boyunca toplanan örneklerin TLC / LSC analizleri sadece gerçek ketorolak'ına eşdeğer tek pik göstermektedir. HPLC tayininin bulguları da bunu doğrulamaktadır. p.o. ve i.v. dozlar için hesaplanan eğri altında kalan alanın (AUC) oranları birbirine çok yakındır. Nitekim gerçekte plazmadaki radyoaktif maddenin hepsi ketorolak formundadır. Ke-

Tablo 1. İnsanlarda ketorolak'ın absorpsiyonu ve farmakokinetiği.

Doz	n	Uygulama Şekli	Total AUC (mg/mL.saat)	C _{max} (mg/mL)	T _{max} (dakika)	t _{1/2} (saat)	F (%)
Araştırma 1							
1.7 mg/kg	4	i.v.	35.6 10 ⁻³ (4.0) ^a	17.0 (1.4)	5.0 (0)	5.2 (0.50)	100
1.7 mg/kg	4	oral ^b	28.8 10 ⁻³ (5.9)	10.1 (1.2)	30.0 (0)	6.0 (0.28)	80.5 (9.6)
1.4 mg/kg	8	i.m.	29.5 10 ⁻³ (7.5)	5.9 (1.2)	45.0 (18.0)	5.0 (0.58)	108.4 ^c
Araştırma 2							
10 mg	15	i.v.	4.82 10 ⁻³ (1.13)	2.39 (1.30)	5.4 (1.8)	5.1 (2.01)	100
10 mg	15	oral	4.81 10 ⁻³ (1.34)	0.81 (0.25)	53.4 (39.0)	5.1 (0.97)	100 (19.8)
10 mg	15	i.m.	5.19 10 ⁻³ (1.49)	0.77 (0.12)	45.6 (9.0)	5.0 (1.88)	108.7 (22.3)
Araştırma 3							
30 mg	12	oral	12.5 10 ⁻³ (4.2)	2.70 (0.36)	30.0 (0)	5.56 (0.79)	100
30 mg	12	i.m.	13.7 10 ⁻³ (4.0)	2.24 (0.32)	50.0 (14.8)	5.21 (0.68)	112.5 (19.3)
30 mg	12	i.m.	26.1 10 ⁻³ (5.7)	4.48 (0.82)	47.5 (15.4)	5.42 (0.77)	109.8 (23.6)
30 mg	12	i.m.	40.7 10 ⁻³ (10.1)	6.88 (1.15)	45.0 (15.7)	5.52 (0.87)	113.8 (27.1)

^a Ortalama (Standart sapma)

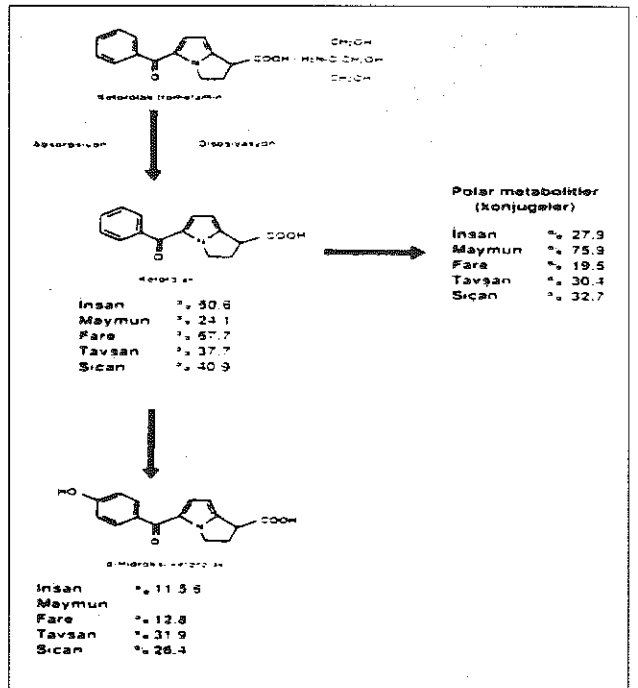
^b Oral solüsyonlar Araştırma 1 ve 3'de ve oral tabletler Araştırma 2'de kullanılmıştır.

^c "F" (Biyoyararlanım) ortalama AUC değerlerinden hesaplanmaktadır, bu yüzden SS'i yoktur.

torolak'ın p.o. ve i.m. uygulamadan sonra tamamen absorbe edilmesi ve PHK için toplam AUC'lerin birbirine benzer bulunması, ilacın her iki yolla da benzer şekilde metabolize edildiğini göstermektedir. Araştırma bulguları ketorolak'ın plazmadaki tek metabolitinin PHK olduğunu göstermiştir. Metabolit farmakolojik olarak inaktiftir. Hayvan modellerinde bu metabolitin ketorolak'ın anti inflamatuvar etkisinin %20'sinden, analjezik etkisinin ise %1'inden daha az etkili olduğu saptanmıştır. Ketorolak'ın p.o. ve i.m. dozlarının verilmesinden son-

Tablo 2. İnsanlarda tek doz ketorolak'tan sonra p-hidroksi ketorolak'ın farmakokinetik değerleri.

Uygulama Yolu	Doz mg	Total AUC (mg/mLsaat)	C _{max} (mg/mL)	T _{max} (dakika)
Oral	30	0.217(0.94)	0.037(0.01)	68.2(27.1)
i.m.	30	0.193(0.08)	0.030(0.01)	114.6(49.9)
i.m.	60	0.372(0.12)	0.063(0.02)	114.6(18.1)
i.m.	90	0.600(0.20)	0.102(0.26)	120.0 (46.5)



Şekil 3. Ketorolak'ın oral çözeltilerinden sonra (1.0 - 3.1 mg/kg) işlem görmemiş idrarda ketorolak ve metabolitlerinin % oranı.

ra, PHK'nun ortalama plazma düzeyi ketorolak'ının yaklaşık %1-2'si kadardır (Tablo 2)⁴.

İnsan idrarındaki değişime uğramamış KT ve PHK'nın varlığı, TLC, HPLC, NMR ve gaz kromatografi - kütle spektrometri yöntemleri ile saptanmıştır. Ester glukuronid, ketorolak'ın potansiyel bir metaboliti olduğu için hem işlem görmemiş idrar örnekleri, hem de glusulaz ile enzimatik hidrolize uğratılmış idrar örneklerinde analiz edilmiştir (Şekil 3)⁴.

Farmakolojisi, Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Güçlü bir analjezik etkiye sahip olan KT, postoperatif ağrı, dental ağrı, renal kolik ve kanser ağrısı gibi durumlarda kullanılmaktadır. Belirtilen durumlarda ağrı kesici etkinliği bir opioid analjezik olan pentazosin'inkinden daha fazla, morfin ve meperidin'inkine yakın derecede ve etki süresi daha uzun bulunmuştur. Ayrıca antipiretik etkiye de sahiptir. Narkotik analjezik değildir, opioid reseptörlerine bağlanmaz ve solunumu deprese etmez. Güçlü bir prostoglandin sentez inhibitörüdür. Trombosit fonksiyonunu inhibe eder². Baş ağrısı kriziyle acil bölümüne başvuran 12 hasta, 60 mg i.m. KT ile tedavi edilmiştir. Hastaların tümü başka bir acil tedavi gerekmeden yeterli derecede iyileşmiştir. Ağrı sorgulaması'nın bütün bölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görülmüştür¹¹.

i.m. ketorolak, her zaman uygulanan abortif tedavileri yararsız kılarak, akut tedavi için baş ağrısı kliniğine başvuran migren hastalarında, i.v. metoklopramid ile karşılaştırılmıştır. Ağrı skalası ve fonksiyon yeteneği belirlemeleri enjeksiyondan önce ve sonra kaydedilmiştir. Ketorolak, dokuz hastanın altısında baş ağrısında orta derecede azalma sağlarken, metoklopramid kullanılan 9 hastanın sekizinde ağrı azalması görülmüştür³.

Kronik ağrı tedavisinde KT ve aspirin'in uzun süreli güvenilirliklerinin karşılaştırılması Paul Rubin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹². Osteoartrit; fibromiyopatiler ya da fibromiyaljiler; diğer nonartiküler kronik yumuşak doku ağrı sendromları ya da baş ağrılarının sebep olduğu kronik ağrılar için uzun süreli analjezik tedavisine gereksinim duyan 823 hasta ile bir randomize, çift-kör izleme

sürdürülmüştür. Günde 4 x10 mg KT'nin güvenilirliği ve analjezik etkinliği, 4 x 650 mg alınan aspirin'inkiyle karşılaştırılmıştır. 52 hafta süren bu araştırmada, öncelikle ilaçların güvenilirliğinin değerlendirilmesi vurgulanmıştır. Hastalar güvenilirlik ve etkinlik belirlemeleri için kliniklere 2., 5., 10., 15., 20., 28., 36., 44. ve 52. haftalarda çağırılmıştır. Gerek araştırmacıların, gerek hastaların değerlendirmeleri; ketorolak'ın genel olarak etkinliğinin ve güvenilirliğinin aspirin'den fazla olduğu yönündedir. Öncelikle etki görülmemesi nedeniyle araştırmayı erken dönemde bırakma olasılığı, aspirin'de ketorolak'a göre anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. Sadece güvenilirliğe bağlı nedenlerle araştırmadan çekilme; aspirin alanlarla ketorolak alanlar arasında benzer şekilde olmuştur¹².

Brown ve ark.¹³ cerrahiden sonra analjezi için i.m. KT ve morfin sülfat'ın tekrarlanan dozlarını karşılaştırmışlar. Orta derecede ya da şiddetli postoperatif ağrısı olan 542 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel bir çalışmada maksimum 20 dozda ya da 5 gün süreyle 2 saatte bir i.m. 30 mg ketorolak (324 hasta), 6 mg morfin (110 hasta) ve 12 mg morfin (108 hasta) için analjezik etkinlik ve güvenilirlik karşılaştırılmıştır. Her etkinlik parametresi için (ortalama ağrı şiddeti, ağrı yatıştırılması, genel ilaç değerlendirilmesi, yetersiz rahatlatma nedeniyle tedaviden çıkarılan hasta yüzdesi) 30 mg ketorolak'ın etkinliği, 12 mg morfinin etkinliği ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Ortalama ağrı şiddeti ve ortalama genel değerlendirme için ketorolak'ın 6 mg morfinden istatistiksel olarak daha üstün olduğu gözlenmiştir. Ketorolak ile tedavi edilen hastalarda her iki morfin grubuna göre daha az yan etki görülmüştür. Morfin ve ketorolak'ın yan etkilerinin özeti Tablo 3'de verilmiştir¹³.

Staquet¹⁴ tarafından; kanser ağrısı tedavisinde i.m. KT ile plasebo kontrollü çift-kör bir çalışma yapılmıştır. Kansere bağlı orta derecede veya şiddetli kronik ağrısı olan 126 hastada, çift-kör, paralel, randomize bir çalışmada KT'nin analjezik etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ketorolak 10, 30 veya 90 mg dozlarında i.m. olarak verilmiş, ağrı şiddeti ve

ağrının yatışma düzeyi 6 saat süreyle standart sözlü (verbal) skalalar üzerinde derecelendirilerek değerlendirilmiş ve sonunda hastalar ve gözlemciler tarafından tedavinin genel değerlendirilmesi yapılmıştır. Her bir ketorolak dozu ağrı şiddeti farklarının toplamı açısından plasebodan istatistiksel olarak daha üstün bulunmuş ancak üç ketorolak doz rejimi arasında fark bulunamamıştır. Çalışma 10 mg ya da daha yüksek dozda tek doz i.m. ketorolak uygulamasının kanser ağrısının yatıştırılmasında etkili olduğunu ve düşük bir yan etki insidansının bulunduğunu göstermektedir¹⁴.

Tablo 3. Ketorolak trometamin ve morfin'in yan etkilerinin özeti^a.

	Ketorolak 30 mg (n=324)	Morfin 6 mg (n=110)	Morfin 12 mg (n=108)
Yan etki nedeniyle çalı- şmayı terkeden hastalar	24 (7)	11 (10)	18 (17)
Yan etki bildiren hastalar	159 (49) ^b	65 (59)	87 (81) ^b
Dalgınlık	73 (23)	30 (27)	47 (44)
Bulantı	24 (7)	16 (15)	21 (19)
Kusma	17 (5)	5 (5)	12 (11)
Enjeksiyon yerinde ağrı	17 (5)	7 (6)	11 (10)
Baş ağrısı	16 (5)	9 (8)	10 (9)
Sersemlik hali	11 (3)	1 (1)	8 (7)
Vazodilatasyon	8 (2)	2 (2)	2 (2)
Terleme artışı	8 (2)	2 (2)	0 (0)
Ateş	6 (2)	0 (0)	7 (6)
Uykusuzluk	6 (2)	0 (0)	1 (1)
Kaşıntı	5 (2)	1 (1)	12 (11)
Karında gaz	4 (1)	3 (3)	1 (1)
Üriner retansiyon	1 (<1)	1 (1)	3 (3)
Dispepsi	1 (<1)	2 (2)	2 (2)

^a Ketorolak ile tedavi edilen herhangi bir hastada meydana gelen olaylar

^b 30 mg ketorolak ile 12 mg morfine ait oranlar arasındaki fark için p<0.001.

Renal kolik'e bağlı en az orta derecede ağrı bildiren 121 hastada randomize, çift-kör, bir çalışmada tek doz i.m. 10 mg ve 90 mg ketorolak'ın etkinliği 100 mg petidin ile karşılaştırılmıştır. İlaç verilmesinden önce ve verilisinden 1 ve 12 saat sonra ağrı ve sedasyon değerlendirilmiş, ilaç verilmesinden sonraki 1. saatte tüm gruplarda ağrı skorları azalmış, en büyük düşüş ketorolak 90 mg grubunda görülmüştür. Ağrı azalmaları arasındaki farklar iki ketorolak grubu arasında anlamlı, ancak ketorolak ile pethidine arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur. 10 saat içinde ilave bir analjezik doza ihtiyaç duyan hasta sayısı, 90 mg ketorolak grubunda (% 17), 10 mg ketorolak grubuna (%39) ya da 100 mg petidin grubuna (% 47) göre daha az bulunmuştur. 90 mg ketorolak ile 100 mg petidin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sedasyon olmayan hasta oranı, iki ketorolak grubunda petidin grubuna göre daha yüksek çıkmıştır¹⁵.

Kinsella ve ark.¹⁶ büyük ya da küçük ortopedi ameliyatı geçiren hastalarda çift-kör bir çalışmada postoperatif morfin gereksinimini ve 6 saat arayla 4 dozda verilen i.m. 30 mg ketorolak'ın analjezik etkinliğini plasebo ile karşılaştırmıştır. Ameliyatın sonunda başlayan 24 saatlik postoperatif çalışma periyodu sırasında, hastalara gereğine göre 2 saat arayla i.m. 10 mg morfin uygulanmış, 4. ve 24. saatte ağrı değerlendirmeleri yapılmıştır. Büyük ameliyatlardan sonra 24 saatte ortalama morfin tüketimi, plasebo olan grupta 30 mg olmasına karşın, ketorolak alan hastalarda 10 mg olmuştur (p=0.008). Görsel (vizüel) analog ağrı skorları ve sözlü ağrı değerlendirilmeleri 4. saatte plasebodan daha iyi bulunmuş (sırasıyla p=0.028 ve p=0.008), ancak 24. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Büyük ameliyat geçiren her iki grupta da genel ağrı değerlendirmesi aynı bulunmuştur. Küçük ameliyat gruplarında ortalama morfin tüketimi plasebo verilenlerde 10 mg olmasına karşın, ketorolak alanlarda

0 mg bulunmuştur. Ameliyattan 24 saat sonra görsel analog ağrı skorları, ketorolak alan hastalarda placebo alanlara göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuş ($p=0.046$) ve ketorolak grubunda genel ağrı değerlendirilmesi daha iyi olmuştur ($p=0.0007$). Ketorolak'ın, büyük ameliyatlar için ilave morfin gereksiniminin azalmasında etkili, küçük ameliyatlar için daha iyi bir genel analjezik olması, ortopedi cerrahisinde ketorolak verilmesinin yararlı olduğunu göstermiştir¹⁶.

Bustamante ve Paeile¹⁷ farelerde; KT'nin analjezik etkisini, morfin, indometazin ve mepakrin'in analjezik etkisiyle karşılaştırmışlardır. 20 mg/kg'lık KT dozunda analjezi görülmemesine karşın, 40, 80, 120 veya 200 mg/kg'lık KT dozlarında yavaş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir etki görülmüştür. Buna karşın dozun artmasıyla analjezik etkide değişiklik olmamıştır. KT, morfin ve diğer opioidlerin analjezik gücüne benzer bir etki göstermemiştir.

Sağlıklı ve genç gönüllülere, karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalara p.o. 10 mg, i.m. olarak ta 30 mg KT verilmiş ve farmakokinetik parametreleri incelenmiştir (Tablo 4). $t_{1/2}$ yaşlı gönüllülerde gençlere göre yaklaşık 2 saat daha uzun, plazma klerensi ise daha az bulunmuştur. Genç gönüllülerde her iki uygulamada da t_{max} 'in daha kısa ve AUC daha az olduğu saptanmıştır. Renal bozukluğu olan hastalarda AUC ve $t_{1/2}$, hepatik bozukluğu olanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Fakat her dört grupta C_{max} 'da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir¹⁸.

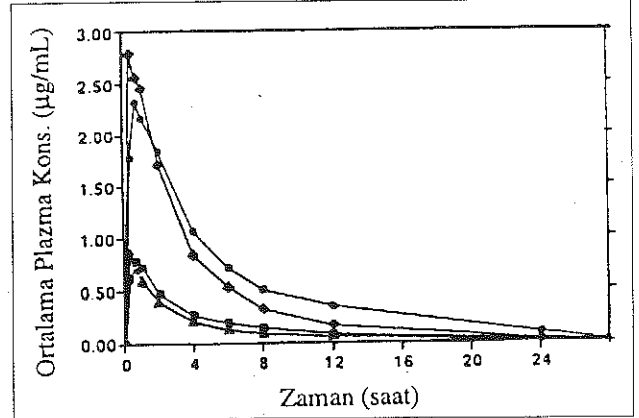
Yine tek doz p.o. ve i.m. KT'nin genç ve yaşlılara

Tablo 4. Gönüllü ve hastalarda oral ve i.m. tek doz ketorolak verilmesinden sonraki farmakokinetik parametreler.

Parametre	Genç gönüllüler (n=16)		Yaşlı gönüllüler (n=12)		Böbrek bozukluğu olan hastalar (n=10)		Karaciğer bozukluğu olan hastalar (n=7)	
	10 mg p.o.	30 mg i.m.	10 mg p.o.	30 mg i.m.	10 mg p.o.	30 mg i.m.	10 mg p.o.	30 mg i.m.
AUC (mg/mL·saat)	$2.84 \cdot 10^{-3}$	$11.3 \cdot 10^{-3}$	$4.16 \cdot 10^{-3}$ *	$15.7 \cdot 10^{-3}$	$7.90 \cdot 10^{-3}$ *	$25.1 \cdot 10^{-3}$ *	$3.23 \cdot 10^{-3}$	$12.7 \cdot 10^{-3}$
C_{max} (mg/L)	0.86	2.99	0.93	2.51	0.92	2.57	0.87	2.62
t_{max} (saat)	0.33	0.75	0.73*	1.03	0.73	0.83	0.76*	0.61
$t_{1/2}$ (saat)	4.69	4.45	6.21*	7.01*	9.91*	9.62*	4.46	5.43*
CL (L/Saat/kg)	0.033	0.027	0.023*	0.019*	0.019*	0.016	0.032	0.029

*= $p \leq 0.05$ (Genç veya yaşlı gönüllülerle karşılaştırılmış)

verilişinden sonra farmakokinetik parametreler saptanmış ve sonuçlar Şekil 4 ve Tablo 5'te verilmiştir¹⁹.



- ▲ - Genç yetişkinler (n=8), 10 mg oral tablet
- - Yaşlılar (n=12), 10 mg oral tablet
- ◆ - Genç yetişkinler (n=8), 30 mg i.m. solüsyon
- - Yaşlılar (n=13), 30 mg i.m. solüsyon

Şekil 4. Ketorolak trometamin'nin ortalama plazma konsantrasyon-zaman eğrisi.

Burada $t_{1/2}$ hem i.m. hem de oral uygulamalarda yaşlılarda daha uzun ve AUC ise daha yüksek bulunmuştur. C_{max} 'larda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir¹⁹.

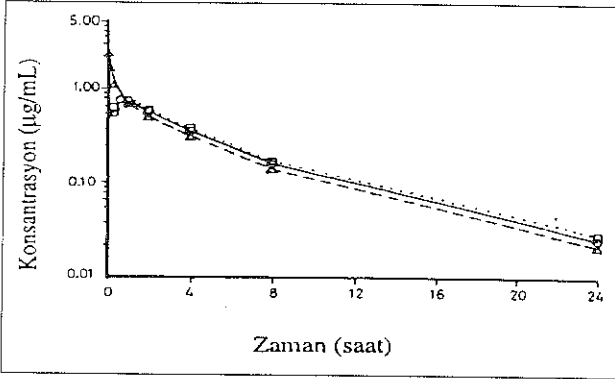
i.m., i.v. ve p.o. olarak insanlara da KT verilmiş ve farmakokinetiği incelenmiştir. Ortalama absorpsiyon zamanı (MAT), ortalama vücutta kalma zamanı (MRT), AUC, $t_{1/2}$, C_{max} , t_{max} plazma klerensi (CL), dağılım hacmi (Vss) ve mutlak biyoyararlılık (F) verileri karşılaştırılmıştır (Tablo 6) (Şekil 5). MRT i.v. verilişte diğer veriliş yollarına göre daha kısa bulunmuştur, i.m. ve oral uygulamada anlamlı bir fark yoktur. i.m. uygulamada

Tablo 5. Ketorolak'ın oral ve i.m. alınıştan sonraki farmakokinetik parametreler .

Parametreler	10 mg oral		30 mg intramüsküler	
	Genç (n=8)	Yaşlı (n=12)	Genç (n=8)	Yaşlı (n=12)
$t_{1/2}$ (saat) ±SD	4.69 (1.11)* 2.96 - 6.07	6.14 (1.01) 4.29 - 7.57	4.45 (0.39)* 3.81 - 5.00	6.95 (1.39) 4.70 - 8.60
CL (mL/dak./kg) ±SD	0.55 (0.14)* 0.38 - 0.74	0.39 (0.09) 0.30 - 0.57	0.44 (0.15)* 0.28 - 0.76	0.32 (0.10) 0.21 - 0.57
AUC(mg/mL x saat) ±SD	$2.84 \cdot 10^{-3}$ (0.78)* 1.69 - 3.87	$4.04 \cdot 10^{-3}$ (0.87) 2.66 - 5.43	$11.3 \cdot 10^{-3}$ (3.49) 5.31 - 17.2	$15.3 \cdot 10^{-3}$ (4.67) 7.69 - 23.9
T_{max} (saat) ±SD	0.33 (0.00)* 0.33 - 0.33	0.72 (0.24) 0.33 - 1.00	0.75 (0.55) 0.33 - 2.00	0.97 (0.63) 0.33 - 2.00
C_{max} mg/mL) ±SD	0.86 (0.21) 0.38 - 0.74	0.90 (0.25) 0.30 - 0.57	2.99 (1.03) 0.28 - 0.76	2.52 (0.77) 1.45 - 3.82

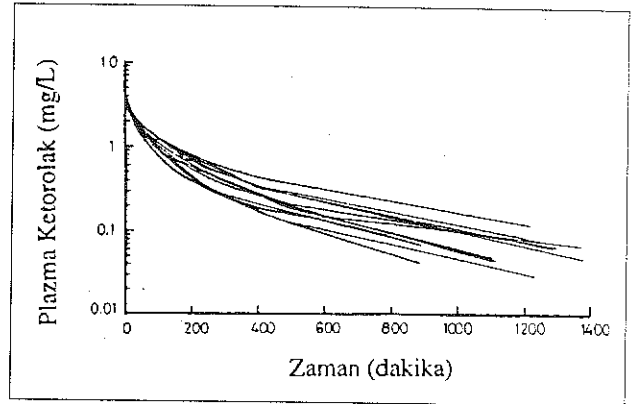
SD= Standart Sapma, * p≤0.05

elde edilen AUC değerleri i.v. ve p.o. uygulamadan daha yüksek bulunmuştur. i.v. uygulamada, i.m. ve p.o. uygulamaya oranla t_{max} 'ın daha kısa, C_{max} 'ın ise daha yüksek olduğu gözlenmiştir²⁰.



Şekil 5. Ketorolak trometamininin ortalama plazma konsantrasyonu zaman profili (15 sağlıklı gönüllüye 10 mg KT'nin i.v. (Δ...Δ), i.m. (□...□) ve oral (○...○) olarak verildikten sonra)

Çocuklara i.v. KT verilışinden sonra farmakokinetik parametreler incelenmiş ve zamana karşı plazma ilaç konsantrasyon grafiğı çizilmiş ve sonuçlar Şekil 6 ve Tablo 7'de verilmiştir²¹.



Şekil 6. 10 çocuğa 0.5 mg/kg dozda i.v. Ketorolak trometamin verildikten sonraki plazma ketorolak konsantrasyonları.

Tablo 6. i.v., i.m. ve oral uygulamadan sonra Ketorolak trometamininin ortalama farmakokinetik parametreleri (n=15).

Parametreler	i.v.	i.m.	p.o.
$t_{1/2}$ (saat)	5.09(2.01)	4.99(1.88)	5.07(0.97)
CL (mL/dak./kg)	0.35(0.07)	-	-
V_{ss} (L/kg)	0.11(0.02)	-	-
MRT(saat)	5.34(1.02)	6.27(1.12)	6.32(1.06)
AUC(mg/mL x saat)	$4.82 \cdot 10^{-3}$ (1.13)	$5.19 \cdot 10^{-3}$ (1.49)	$4.81 \cdot 10^{-3}$ (1.34)
C_{max} (µg/mL)	2.39(1.30)	0.77(0.12)	0.81(0.25)
t_{max} (saat)	0.09(0.03)	0.76(0.15)	0.89(0.63)
MAT(saat)	-	0.95(0.57)	1.02(0.65)
F(%)	100	108.7(22.3)	100.0(19.8)

Tablo 7. Hasta karakteristikleri ve i.v. uygulamayı takiben elde edilen Ketorolak trometamin'nün farmakokinetik parametreleri.

Hasta No /Cinsi	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg)	t _{1/2} (saat)	Vss. (L/kg)	CL*
1/M	6.8	19.9	3.5	0.20	0.96
2/M	8.1	24.0	5.9	0.25	0.62
3/F	5.4	20.4	10.0	0.44	0.77
4/F	5.4	20.0	6.4	0.30	0.72
5/M	6.2	19.4	6.9	0.24	0.50
6/M	6.5	21.0	5.5	0.19	0.58
7/F	7.4	23.3	5.9	0.20	0.58
8/F	4.8	19.6	3.6	0.21	0.84
9/F	5.2	16.2	8.2	0.34	0.78
10/F	4.3	19.9	5.5	0.25	0.67
Ortalama	6.0	20.4	6.1	0.26	0.70
s.d.	1.2	2.2	1.9	0.07	0.14

*CL(mL/dak./kg)

Yetişkinlerle yapılan çalışmalarla^{4,20} kıyaslandığında çocuklarda Vss ve CL, yetişkinlere oranla yaklaşık iki kat daha yüksek, t_{1/2} ise yaklaşık olarak aynı bulunmuştur²¹.

Ketorolak trometamin mikrokapsüllerinden etken maddenin in vitro salım hızı USP XXII palet yöntemi ve farklı çözünme ortamları (0-1. saat pH 1.2, 1-2. saat pH 2.5, 2-3.5. saat pH 4.5, 3.5-5. saat pH 6.5) kullanılarak incelenmiştir. pH 1.2 ve 6.5'de mikrokapsüllerden KT salımının modifiye Hixson - Crowell eşitliğine uyduğu belirtilmiştir²².

Sonuç

Sonuç olarak, KT; fenilbutazon, indometazin ve naproksen gibi nonsteroidal ilaçlara göre daha güçlü antiinflamatuar aktiviteye sahip olması, oral ve intravenöz uygulamadan sonra hızla absorplanması, p.o. ve i.m. uygulamadan sonra %87 etkili olması, sedasyon yapmaması ve bağımlılık potansiyelinin olmaması tercih sebebi olabilir. Bütün bu verilen farmakokinetik parametrelerin ışığı altında; yaşa göre doz ayarlaması yapmanın yararlı olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Martindale, *The Extra pharmacopoeia* 30,p 22, 1993.
2. Kayaalp O.S., "Tıbbi Farmakoloji", cilt 2, Feryal matbaacılık, s. 2077, 1992.
3. Klapper JA, Stanton JS, Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches, *Headache*, 31, 523-524, 1991.
4. Mroszczak EJ, Jung D, Yee J, Bynum L, Sevelius H, Massey I, Ketorolac tromethamine pharmacokinetic and metabolism after intravenous, intramuscular and oral administration in humans and animals, *Pharmacotherapy*, 10(6), 33S-39S, 1990.
5. Buckley MMT, Brogden RN, Ketorolac, A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential, *Drugs*, 39(1), 86-109, 1990.
6. The Merk Index, Eleventh Edition, S184, 1989.
7. Kamath BV, Shivram K, Vangani S, Spectrophotometric determination of ketorolac tromethamine by charge transfer and ion-pair complexation, *Anal. Lett.*, 27(1), 103-112, 1994.
8. Jamali F, Pasutta FM, Lemto C, HPLC of ketorolac enantiomers and application to pharmacokinetics in the rat, *J.Liq. Chromatogr.*, 12(10), 1835-1850, 1989.
9. Ling TL, Combs DL, Ocular bioavailability and tissue distribution of ketorolac tromethamine in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, 76(4), 289-294, 1987.
10. Mroszczak EJ, Lee FW, Combs D, Sarnquist FH, Huang B-L, Wu AT, Tokes LG, Maddox ML, Cho DK, Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion, and pharmacokinetics in animals and humans, *Drug Metab. Dispos.*, 15(5), 618-626, 1987.
11. Harden RM, Carter TD, Gilman CS, Gross AJ, Peters JR, Ketorolac in acute headache management, *Headache*, 31, 463-464, 1991.
12. Rubin P, Yee JP, Ruoff G, Comparison of long-term safety of ketorolac tromethamine and aspirine in the treatment of chronic pain, *Pharmacotherapy*, 10(6), 1065-1105, 1990.
13. Brown CR, Mazzula JP, Mok MS, Mussdorf T, Rubin PD, Schwesinger WH, Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morfin sulfate for analgesic after major surgery, *Pharmacotherapy*, 10(6), 45(S)-50(S), 1990.
14. Staquet MJ, A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain, *J. Clin. Pharmacol.*, 29, 1031-1036, 1989.
15. Oosterlinck W, Philp NH, Charig C, Gillies G, Hetherington JW, Lloyd J, A double-blind single dose comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and pethidine in the treatment of renal colic, *J. Clin. Pharmacol.*, 30, 336-341, 1990.
16. Kinsella J, Moffat AC, Patrick JA, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GMC, Ketorolac trometamol for postoperative analgesic after orthopaedic surgery, *Brit. J. Anesth.*, 69, 19-22, 1992.
17. Bustamante D, Paeile C, Ketorolac tromethamine; an experimental study of its analgesic effects in the rat, *Gen. Pharmac.*, 24(3), 693-698, 1993.

18. Buckley MM-T, Brogden RN, Ketorolac a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential, *Drugs*, 39(1), 86-109, 1990.
19. Jallad NS, Garg DC, Martinez JJ, Mroszczak EJ, Weidler DJ, Pharmacokinetics of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine in the young and elderly, *J. Clin. Pharmacol.*, 30, 76-81, 1990.
20. Jung D, Mroszczak E, Bynum L, Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 35, 423-425, 1988.
21. Oikkola KT, Maunuksela E-L, The pharmacokinetics of postoperative intravenous ketorolac tromethamine in children, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 182-184, 1991.
22. Genç L, Demirel M, Güler E, Hegazy N, Microencapsulation of ketorolac tromethamine by means of a coacervation-phase separation technique induced by the addition of non-solvent, *J. Microencapsulation* 15(1), 45-53, 1998.