

桂利嗪胶囊的临床新用途

赵树红, 王 莉, 金 华(解放军第 256 医院, 正定 050800)

摘要: 目的: 介绍桂利嗪的临床新用途。方法: 通过查阅国内文献, 综合报道该药在临床上的新应用。结果: 桂利嗪可用于急慢性人工性荨麻疹、慢性结肠炎、老年性皮肤瘙痒、银屑病等疾病。结论: 桂利嗪的药物作用类似罂粟碱, 具有抗组胺和解除血管平滑肌等作用, 除能改善脑及心脏血液循环外, 还可抑制变态反应。

关键词: 桂利嗪; 新用途; 变态反应

中图分类号: R972⁺. 4 文献标识码: B 文章编号: 1006- 0111(2001)01- 0006- 02

桂利嗪(cinnarizine)又名桂益嗪。它是哌嗪类钙通道阻滞剂, 除阻滞血管平滑肌细胞的 Ca^{2+} 内流引起血管扩张外, 还有抗组织胺作用。它能抑制磷酸二酯酶; 阻止 cAMP 分解成无活性的 5- AMP, 从而增加细胞内 cAMP 浓度, 抑制组胺、5- HT、缓激肽等多种生物活性物质的释放, 对补体 C_4 活化也有抑制作用。据文献报道, 桂利嗪可用于急慢性人工性荨麻疹, 慢性结肠炎, 老年性皮肤瘙痒, 银屑病等症, 现简述如下:

1 治疗荨麻疹

桂利嗪具有抗组织胺、5- 羟色胺、抗激肽活性及抑制补体 C_4 活化的作用, 对过敏性皮肤病有一定疗效。范志莘^[1]用桂利嗪治疗 16 例慢性荨麻疹和 14 例人工荨麻疹, 共 30 例。成人 po 桂利嗪, tid, 25mg/ 次。小儿 bid, 12. 5mg/ 次, 连服用 1wk, 无改善者停药。疗效不佳的成人可增至 tid, 50mg/ 次, 以后按病情好转程度逐渐减至每日 50mg, 每日 12. 5mg 或间隔一至数日服 25mg, 最终停药观察。30 例中除 1 例与强的松并用外, 余均单独服用桂利嗪治疗。结果慢性荨麻疹临床治愈 3 例, 显效 4 例, 好转 6 例, 无效 3 例, 人工性荨麻疹临床治愈 3 例, 显效 8 例, 好转 3 例。

2 治疗皮肤瘙痒症^[2]

治疗皮肤瘙痒症患者 24 例。po 桂利嗪胶囊, tid, 25mg/ 次, 瘙痒控制后给予最小有效维持量 25~ 50mg/ 次, po, 4~ 7wk, 总量为 2500mg。症状均于 po 后 1~ 4d 明显减轻, 服药后 2~ 7d 瘙痒完全控制。平均见效时间 2~ 4d。平均瘙痒消失时间 4d。其中 6 例为 2d, 15 例为 5d, 3 例为 7d, 3 例于停药后 1~ 2mo 复发, 再次应用仍有效。

3 治疗银屑病^[3]

10 例多次应用过内服外用多种药物治疗不愈

的银屑病(进行期 8 例, 静止期 2 例)患者, po 桂利嗪, tid, 50~ 75mg/ 次, 连服 1mo 为 1 疗程后停药 7d, 可再继续第 2 疗程。皮损及临床症状消失后减至 bid, 50mg/ 次, 再连服 15d, 以巩固疗效。在治疗过程中停用其它药物。10 例全部治愈(皮疹全部消退, 症状消失)。

4 治疗慢性结肠炎^[4]

钙通道阻滞剂维拉帕米、硝苯地平可抑制结肠炎病人的肠道平滑肌快电活动, 具有止泻止痛和抑制分泌功能。桂利嗪与氟桂嗪同为 II 型钙通道阻滞剂。60 例结肠易激综合征患者 po 桂利嗪 qid, 50mg/ 次。对照组(50 例), 用复方苯乙哌啶 qid, 每次 2 片治疗做近期对照。桂利嗪组平均中止腹泻时间为 3. 8d, 对照组平均 12. 1d, 两组对照有明显差异($P < 0. 001$)。桂利嗪尚有明显镇痛、中止粘液便等疗效, 对照组无此疗效。另外, 对 8 例溃疡性结肠炎便血病人作了试治, 发现桂利嗪尚有明显止血作用。其中 65 例减量服药 6mo, 停药 1a, 长期缓解率为 77%。

5 治疗失眠症^[5]

28 例中老年人失眠患者 po 桂利嗪, tid, 25~ 50mg/ 次。川芎嗪注射液 80mg, im, qd。以上两药可任选 1 种或 2 种合用, 1 疗程为 15d。有人服药后 1~ 3d 内有嗜睡症状, 可减量或不减量继续服用, 不超过 3d, 嗜睡症状均消失。结果病人每日平均睡眠时间由用药前 5. 28h 增至用药后(1~ 2d) 8. 25h, 平均增加 2. 97h($P > 0. 001$)。病人均自感记忆力改善, 头脑清晰, 对事物反应能力改善, 多梦、恶梦消失。

总之, 桂利嗪在临床上应用日益增多, 具有疗效可靠, 副作用少, 且病人能耐受等。主要不良反应有轻度嗜睡, 乏力、咽干, 占 56%, 以服药开始 1~ 3d 为明显, 3~ 5d 后消失, 临床推广应用时值得注意。

(下转第 20 页)

典 2000 版附录 XIJ) 检查, 应符合规定。

4.3.3 其它 应符合乳膏剂项下的有关规定(中国药典 2000 版附录 IF)。

4.4 含量测定^[3]

4.4.1 对照品溶液的制备 制备方法按文献^[3]。

4.4.2 供试品溶液的制备 精密称取本品适量(约相当于富马酸氯马斯汀 1.35mg), 置烧杯中, 加醋酸-甲醇溶液 30ml, 置水浴中加热, 搅拌, 使基质溶解, 置冰浴中冷却, 滤过, 滤液置 50ml 量瓶中, 加醋酸-甲醇溶液适量洗涤滤器, 稀释至刻度, 摇匀, 即得。

4.4.3 空白基质溶液的制备 按处方制备空白乳膏, 取空白乳膏适量(约 1.50g), 余下同 4.4.2 供试品溶液的制备。

4.4.4 含量测定 精密量取对照品溶液、供试品溶液与醋酸-甲醇液各 15ml, 分别置 125ml 分液漏斗中, 各加溴甲酚紫溶液 250ml 与氯仿 50ml, 振摇 10min, 静置分层后, 分取氯仿层, 滤过, 以空白液为参比, 在 406nm 分别测定吸光度, 计算, 即得。

4.5 含量测定方法学考察

4.5.1 测定波长的选择 精密量取对照品溶液、供试品溶液、空白基质溶液与醋酸-甲醇液各 15ml, 照 4.4 含量测定法, 以空白液为参比, 在 350~800nm 的波长范围内扫描, 可见主药最大吸收波长为 406nm, 而空白基质在此波长处吸收较小, 不干扰主药的测定, 空白基质也不改变主药的图谱形状。故确定 406nm 为测定波长。

4.5.2 线性试验 精密称取氯马斯汀 33.75mg, 置 100ml 量瓶中, 加甲醇 10ml 溶解, 醋酸溶液稀释至刻度。精密吸取上清液 1、2、3、4、5、6、8ml 至 50ml 量瓶中, 用醋酸-甲醇溶液稀释至刻度。下同 4.5.1 测定波长的选择, 在 406nm 波长处测定吸收度。氯仿中氯马斯汀的浓度范围为 2.334~18.672 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。以浓度 C 为横坐标, 以吸收度 A 为纵坐标回归得标准曲线方程: $C = 20.0070A - 0.02824$, ($r = 0.9999$, $n = 7$)。结果表明, 线性关系较好。

4.5.3 精密度的试验 照 4.5.2 线性试验项下操作, 取浓度为 2.334, 9.336, 18.672 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准液, 在 406nm 测定吸收度, 日内每 4h 测定 1 次, 共测 3 次,

同法连测 3d, 计算日间精密度, 结果见表 1。

表 1 氯马斯汀乳膏精密度测定结果($n = 3$)

	加入量($\mu\text{g}/\text{ml}$)	测得量($\mu\text{g}/\text{ml}$)	RSD(%)
日内	2.334	2.325	0.30
	9.336	9.297	0.27
	18.672	18.817	0.11
日间	2.334	2.331	0.65
	9.336	9.377	0.54
	18.672	18.870	0.40

4.5.4 回收率试验 精密称取富马酸氯马斯汀标准品 33.4mg, 照 4.4.1 对照品溶液的制备项下操作, 分别精取此溶液 2, 4, 8ml 至烧杯中, 按处方加入空白乳膏基质适量, 照 4.4 含量测定项下操作, 以空白液为参比, 在 406nm 测得吸收度, 用标准曲线法计算回收率。结果见表 2。平均回收率为 99.90 \pm 0.53%, $RSD = 0.53\%$ ($n = 3$)。

表 2 氯马斯汀乳膏回收率测定结果($n = 3$)

加入量($\mu\text{g}/\text{ml}$)	测得量($\mu\text{g}/\text{ml}$)	回收率(%)	平均值(%)	RSD(%)
2.004	2.017	100.65		
8.016	7.972	99.45	99.90	0.53
16.320	15.970	99.61		

4.5.5 样品测定 分别测定 3 批氯马斯汀乳膏的含量, 3 批样品的含量分别为 97.10%, 98.60%, 101.40%, RSD 分别为 1.98%, 2.42%, 1.92% ($n = 3$)。本品含富马酸氯马斯汀应为标示量的 (99.0~110.0)%。

5 讨论

本试验制备的氯马斯汀乳膏为 o/w 型, 不油腻, 方便患者使用, 本文建立的质量标准较为简便, 不需要液相色谱等贵重仪器, 且乳膏基质不干扰测定。

根据《新药(西药)临床研究指导原则汇编》中的要求, 氯马斯汀乳膏的稳定性、皮肤刺激性、急性毒性等方面的考察有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 黄贤琦. 新药实用指南[M]. 山东大学出版社, 1997, 374~375.
- [2] Martindale the Extra Pharmacopoeia[M]. 31 版. 1996. 488~489.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2000 年版二部. 北京: 化学工业出版社. 2000. 949~950.

收稿日期: 2000-04-09

(上接第 6 页)

参考文献:

- [1] 范志华. 脑益嗪治疗 30 例顽固性荨麻疹疗效观察[J]. 新医学, 1984, 15(10): 526.
- [2] 李玉文. 桂利嗪治疗老年人皮肤瘙痒症 24 例疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 1990, 9(4): 199.

- [3] 陈志伟. 桂利嗪治愈银屑病 10 例[J]. 新医学, 1990, 21(4): 199.
- [4] 蒋林生. 桂利嗪治疗慢性结肠炎 68 例[J]. 新药与临床, 1989, 8(4), 241.
- [5] 王桂清. 扩血管药治疗中老年人失眠症 28 例临床分析[J]. 人民军医, 1980, 10(3): 175.

收稿日期: 1999-12-19