



核准日期:

修改日期:

丁苯酞软胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 丁苯酞软胶囊

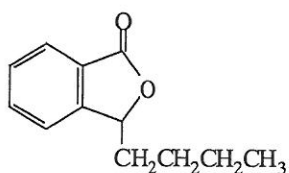
商品名称: 恩必普

英文名称: Butylphthalide Soft Capsules

汉语拼音: Dingbentai Ruanjiaonang

【成份】本品主要成份为丁苯酞, 其化学名称: 消旋-3-正丁基苯酞(简称丁苯酞或记作NBP)。

化学结构式:



分子式: C₁₂H₁₄O₂

分子量: 190.24

【性状】本品为软胶囊, 内容物为淡黄色或黄色油状液体。

【适应症】用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中。

【规格】0.1g

【用法用量】根据现有临床研究的用药方法, 本品可与复方丹参注射液联合使用。空腹口服。一次两粒(0.2g), 一日三次, 二十天为一疗程, 或遵医嘱。

【不良反应】本品不良反应较少, 主要为氨基转移酶轻度一过性升高, 根据随访观察病例, 停药后可恢复正常。偶见恶心、腹部不适及精神症状等。

在丁苯酞II、III期临床研究中, 不良反应发生率见表1:

表1 不良反应发生率一览表

不良反应	丁苯酞组 (n=396) 例数 (%)	对照组 (n=174) 例数 (%)
ALT*升高 (>2 倍 ULN**)	12/396 (3.0%)	1/174 (0.6%)
AST***升高 (>2 倍 ULN)	2/396 (0.5%)	0/174 (0)
精神症状 (轻度幻觉)	1/396 (0.3%)	0/174 (0)

消化道不适	4/ 396 (1.0%)	1/ 174 (0.6)
-------	---------------	--------------

ALT:丙氨酰氨基转移酶; ULN:正常上限水平; AST:天门冬氨酸氨基转移酶。

对丁苯酞治疗组中 ALT 及 AST 升高情况进一步分析发现, 以轻度为主, 详见表 2。

表 2 丁苯酞组 ALT、AST 变化程度 (>2×ULN) 的分析

ALT 值范围 (u/l)	ALT 升高的例数	AST 值范围 (u/l)	AST 升高的例数
81~100	5	91~120	0
101~120	3	121~200	2
121~150	1	200 以上	0
151~180	2		
200~250	1		
合计	12		2

在丁苯酞 IV 期临床试验中, 经对 2050 例患者的观察, 未发现新的不良反应, 总的不良反应发生率和氨基转移酶异常率均低于 II、III、期临床时数据; 本品与低分子肝素、阿司匹林、降纤酶分别合用时, 未见新的不良反应。

表 3 丁苯酞 2 次/日和 3 次/日给药的不良反应用一览表

项目	不良反应病例数	
	2 次/日 n=311	3 次/日 n=1164
肝功能异常 (>2 倍 ULN)	1/311 (0.32%)	10/1164 (0.86%)
消化道异常	2/311 (0.64%)	4/1164 (0.34%)
肾功能异常	1/311 (0.32%)	3/1164 (0.26%)
间断性皮肤瘙痒	0/311	1/1164 (0.09%)
肩背部发冷	0/311	1/1164 (0.09%)
总计	4/311 (1.29%)	19/1164 (1.63%)

【禁忌】下列患者禁用:

- 1、对本品过敏者。
- 2、有严重出血倾向者。

【注意事项】

- 1、餐后服用影响药物吸收, 故应餐前服用。
- 2、肝、肾功能受损者慎用。
- 3、用药过程中需注意氨基转移酶的变化。
- 4、本品尚未进行出血性脑卒中的临床研究, 暂不推荐出血性脑卒中患者使用。
- 5、有精神症状者慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】本品尚未对妊娠期和哺乳期妇女的疗效和安全性进行研究。

【儿童用药】本品用于儿童的疗效、安全性尚未建立。

【老年用药】参见用法用量。

【药物相互作用】尚不明确。

【药物过量】尚无过量报道。

【临床试验】

II 期临床试验

采用随机、双盲、安慰剂对照方法，选择首次发病、发病72小时内的中度神经功能缺损（神经功能缺失评分16~30分）的颈内动脉系统脑梗死患者，以复方丹参注射液为基础用药连续14天，丁苯酞软胶囊（或空白软胶囊）0.2g/次，4次/日，连续20天，治疗期间禁用其他治疗缺血性脑卒中药物，共收集有效病例190例，其中丁苯酞组91例，对照组99例，丁苯酞组总有效率（神经功能缺失评分减少 \geq 46%）为70.3%，对照组总有效率为40.4%，两组受试者在神经功能评分和生活能力评分方面均有统计学差异（ $P<0.005$ ）。进一步分析发现丁苯酞组受试者治疗前、治疗后第11天、第21天的神经功能和生活能力评分改善，组内比较均有统计学意义（ $P<0.005$ ）。

III 期临床试验

III 期临床试验为多中心开放试验，受试者的选择和治疗方法同 II 期临床研究，丁苯酞组共收集有效病例282例，总有效率为73.2%，受试者治疗前、治疗后第11天、第21天的神经功能和生活能力的改善，组内比较均有统计学意义（ $P<0.005$ ）。

IV 期临床研究：

（1）多中心随机对照开放试验，受试者为中度脑卒中患者，随机分为2次/日和3次/日两组，0.2g/次，两组分别收集到有效病例305例和1147例，2次/日、3次/日用药组有效率分别为78.4%、78.2%。两组受试者治疗后第11天、第21天的NIHSS评分和Barthel Index (BI)评分明显优于治疗前（ $P<0.001$ ），治疗后第21天的BI评分3次/日组优于2次/日组（ $P<0.05$ ）。未在同一试验中与每次200mg，一日4次的方案进行疗效的比较。

（2）多中心开放试验，丁苯酞软胶囊分别合并纤维蛋白溶解药（如降纤酶）、抗凝血药（如低分子肝素）、抗血小板聚集药（如阿司匹林）使用时，未见新的不良反应。

【药理毒理】

药理作用：

本品为消旋-3-正丁基苯酞，结构与天然的1-3-正丁基苯酞相同。体外试验表明本品通过提高脑血管内皮NO和PGI₂的水平，降低细胞内钙离子浓度，抑制谷氨酸释放，减少花生四烯酸生成，清除氧自由基，提高抗氧化酶活性等，作用于脑缺血的多个病理环节。动物药理学研究表明：本品具有较强的抗脑缺血作用，明显改善脑缺血区的微循环和血流量，增加缺血区毛细血管数量；减轻脑水肿，缩小大鼠脑梗死体积；改善脑能量代谢，减少神经细胞凋

亡；抑制血栓形成等。临床研究表明，本品对缺血性脑血管病有明显的治疗作用，可促进患者受损的神经功能恢复。

毒性研究：

重复给药毒性研究：大鼠经口给药120mg/kg、250mg/kg、500 mg/kg，连续6个月，血糖、胆固醇（高、中剂量组）高于对照组，停药后恢复正常。犬灌胃给药6个月，剂量分别为80、500mg/kg/天，高剂量组动物体重增加缓慢，肝脏增大，血清碱性磷酸酶活性明显增加，肝组织切片显示部分细胞呈空泡样肿大，血液碱性磷酸酶活性增加，停药后恢复正常；小剂量组动物仅出现唾液分泌增加。

遗传毒性：Ames试验、中国仓鼠肺细胞(CHL)染色体畸变试验及小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：一般生殖毒性试验中，雌、雄动物经口给药（雌性动物为交配前给药二周，受孕后继续给药15天，雄性动物连续给药8周）80mg/kg、200mg/kg和500mg/kg，结果对亲代动物生育力无明显影响，未见明显胚胎毒性和致畸作用。仅高剂量组动物摄水量明显增加，给药后几天出现流涎、爬伏症状。围产期生殖毒性试验中，经口给药80mg/kg、200mg/kg和500mg/kg，结果高剂量组动物出现妊娠期延长趋势，其中一只孕鼠难产（剖检为死胎），少数动物无乳汁分泌，并出现仔鼠（4日龄）存活率下降，仔鼠（4日至3周龄）体重明显下降；高剂量组F1代大鼠斜板试验和悬垂试验分数降低（反映协调平衡能力），F2代仔鼠骨骼发育有一定延迟；中、低剂量组未见异常。

【药代动力学】

1、人体药代动力学

中国健康男性受试者单次口服不同剂量丁苯酞软胶囊的 I 期药代动力学研究：

受试者分3组，分别口服丁苯酞软胶囊100mg，200mg和400mg于给药前（0小时）和给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24小时采集血样进行血药浓度测定。丁苯酞血浆浓度平均达峰时间分别为0.88，1.25和1.25小时；平均峰浓度分别为78.7±115.8，204.7±149.0和726.6±578.7ng/ml；平均AUC_{0-t}分别为93.2±114.0，323.8±201.0和1314.2±965.7ng·hr/ml；口服400mg丁苯酞软胶囊平均消除半衰期为7.52±1.32小时。

餐后给予200mg丁苯酞，达峰时间从约1小时延迟至约4小时；达峰浓度从204.7ng/ml降至67.0ng/ml；平均AUC_{0-t}和AUC_{0-∞}分别从323.8ng·hr/ml和460.5ng·hr/ml减少到136.8ng·hr/ml和193.6ng·hr/ml。空腹和餐后给予200mg丁苯酞，T_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}均有统计学意义(P<0.05)，说明食物对丁苯酞的吸收有影响。

中国健康男性受试者多次口服丁苯酞软胶囊的 I 期药代动力学研究：

每天口服4次丁苯酞软胶囊，每次200mg，共服药13次，结果显示：在第1天和第5天第一次口服200mg丁苯酞软胶囊后，丁苯酞的血浆浓度平均达峰时间分别为1.25±1.07和0.88±0.75小时；平均消除半衰期为8.47±1.81和16.42±8.03小时；平均峰浓度分别为273.5±

278.4和 209.7 ± 129.1 ng/ml; 平均 AUC_{0-1} 分别为 429.8 ± 376.9 和 628.9 ± 410.0 ng·hr/ml。在连续给药13次后平均观察累积比为 0.98 ± 0.52 , 平均稳态累积比为 1.18 ± 0.83 , 表明在达到预期的稳态浓度时丁苯酞有轻微蓄积。

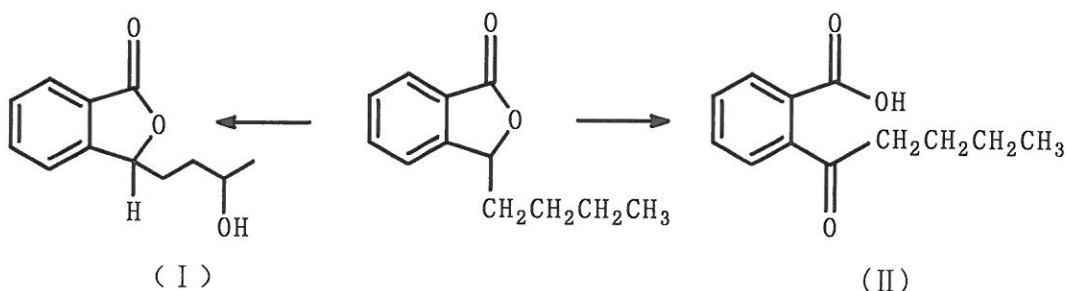
2、动物药代动力学

吸收

大鼠口服丁苯酞240mg/kg 1小时后, 消化道内容物中丁苯酞含量为25.44mg, 约相当给药量的42%, 5小时后消化道内容物中丁苯酞含量降至4.88mg, 约相当给药量的8.1%, 说明丁苯酞在胃肠道的吸收较完全。

分布及代谢

丁苯酞主要分布于胃、脂肪、肠、脑等组织中。丁苯酞在动物体内的主要代谢途径为侧链羟基化, I 和 II 为两个主要的代谢产物。



排泄

丁苯酞约70%以代谢产物的形式从尿、粪中排出。大鼠灌胃 3 H-丁苯酞后, 24小时从尿中排出的放射活性为给药剂量的55.2%, 其中原型药占2.7%; 自粪中排出的放射活性为剂量的18.5%, 其中原型药占0.9%; 24小时自粪、尿排泄的总放射活性为口服剂量的73.7%, 给药48小时后, 从胆汁中累积排出量仅为给药剂量的0.022%。

【贮藏】密封, 在阴凉处(不超过 20°C)保存。

【包装】聚酯塑料瓶, 24粒/瓶, 36粒/瓶; 铝塑包装, 12粒/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准 WS₁-(X-122)-2005Z

【批准文号】国药准字 H20050299

【生产企业】

企业名称: 石药集团恩必普药业有限公司

生产地址: 石家庄经济技术开发区扬子路88号

邮政编码: 052160

电 话: 0311-83092888

传 真: 0311-83092777

网 址: www.nbp.com.cn

免费咨询电话：800-803-8825