

5-单硝酸异山梨酯缓释片的生物利用度研究

杨丽莉 袁倚盛 赵飞浪

(南京军区南京总医院仪器分析室, 南京 210002)

摘 要 对 5 单硝酸异山梨酯缓释片 (SR) 和普通片 (IR) 进行人体生物利用度比较, 10 名健康男性志愿者随机交叉口服单剂量两种剂型后, 利用气相色谱测得血药浓度。SR 和 IR 的 AUC 分别为 $3437.2 \pm 568.8 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$ 和 $3810.8 \pm 822.7 \text{ ng/ml} \cdot \text{h}$, MRT 分别为 $15.7 \pm 1.0 \text{ h}$ 和 $9.4 \pm 1.5 \text{ h}$ 。SR 的相对生物利用度为 $(91.4 \pm 9.8)\%$ 。10 名受试者多剂量服用 5-单硝酸异山梨酯 SR 和 IR 后, 稳态时 C_{\min} 分别为 $166.5 \pm 47.9 \text{ ng/ml}$ 和 $232.0 \pm 55.0 \text{ ng/ml}$, C_{\max} 分别为 $650.1 \pm 118.5 \text{ ng/ml}$ 和 $625.8 \pm 126.8 \text{ ng/ml}$, 两种制剂血药浓度的波动系数 FI 分别为 1.18 ± 0.18 和 0.92 ± 0.16 。经配对 t 检验, 两种制剂具有生物等效性。

关键词 5-单硝酸异山梨酯; 缓释制剂; 生物利用度; 气相色谱法

5-单硝酸异山梨酯 (isosorbide-5-mononitrate, 简称 5-ISMN) 是硝酸异山梨酯的活性代谢物, 可以扩张静脉血管, 降低静脉血液回流和心脏负荷, 能显著减少心绞痛的发作次数。5-ISMN 口服吸收完全, 无首过作用, 生物利用度高, 使用时个体差异小。20 mg 的普通片剂在国内外应用较广, 但在实际使用中容易使患者产生耐药性而得不到最佳疗效。用 5-ISMN 缓释片, 每天服药 1 次, 无耐受性产生, 又无反跳现象, 便于病人长期服药^[1]。有关 5-ISMN 缓释片的生物利用度考察, 国内尚未见文献报道。本文参考国外文献^[2,3], 结合本实验实际情况, 改进了提取方法, 建立了简便的气相色谱分析法, 测定了 10 名健康志愿者交叉口服 5-ISMN 缓释片和普通片单剂量和多剂量后的血药浓度, 研究了缓释片的相对生物利用度, 以及有关的药动学参数, 考察了在稳态情况下药物动力学特征, 为缓释制剂应用于国内临床提供了依据。

1 材料与方法

1.1 药品

5-ISMN 缓释片 (SR), 南京某制药有限公司, 批号 950505, 60 mg/片。5-ISMN 普通片 (IR) (商品名: 科峰欣康, 山东医药工业研究所制药厂), 批号 950404, 20 mg/片。

1.2 分析方法

1.2.1 仪器与色谱条件 1001 型气相色谱仪, Ni 电子捕获检测器 (上海分析仪器厂)。2 m \times 3 mm ID 硅烷化玻璃柱, 内填 5% SE30, 担体 Chromosorb W DMCS (80~ 100 目)。温度: 检测器 230 $^{\circ}\text{C}$, 进样口 200 $^{\circ}\text{C}$, 柱箱 165 $^{\circ}\text{C}$ 。载气 N_2 (99.999%), 流量 25 ml/min, 尾吹 5.5 ml/min。

1.2.2 样品预处理 取肝素抗凝血浆 0.5 ml, 加入内标硝酸异山梨酯 400 ng。提取液 (乙醚: 正己烷 = 4: 1, v/v) 4.0 ml 和饱和 K_2CO_3 溶液 150 μl , 振荡, 离心, 取上清液, 室温吹干, 加入 20% 的三氟醋酸酐乙醚溶液 100 μl , 密闭反应 30 min 以上, 进样前吹干, 乙酸乙酯 200 μl 溶解, 进样 0.5 μl 。5-ISMN 与内标峰面积之比 Y 与 5-ISMN 的浓度 C 在 100~ 800 ng/ml 范围内呈线性关系。回归方程 $C = 219.6Y + 2.32$, $r = 0.9995$ 。其平均回收率为 $(100.1 \pm 1.4)\%$ 。在 100, 200, 400 ng/ml 浓度下日内、日间 RSD 分别小于 4.0% 和 6.5% ($n = 5$)。

1.3 受试者

10 名健康男性志愿者, 平均年龄 21.4 ± 1.4 岁, 平均体重 $62.0 \pm 6.5 \text{ kg}$, 经心、肝、肾检查合格。于受试前一周未服用其它药物, 受试期间禁烟酒, 早晨空腹服药后禁食 2 h。

1.4 服药方法及样品采集

1.4.1 单剂量试验 10名志愿者随机分为两组, 分别用 5-ISMN IR 20 mg和 SR 60 mg 试验采用自身交叉,间隔 7 d 早晨空腹服药前取静脉血作空白对照 服 IR于下列时间: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 24 h采血 3 ml,服 SR于下列时间: 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 h采血 3 ml,肝素抗凝,分离出血浆置 - 20℃ 保存,供分析。

1.4.2 稳态试验 10名受试者随机分为两组, A组于每天早晨 7:00服 5-ISMN SR 60 mg, B组于每天 7:00, 15:00和 23:00分别服用 5-ISMN IR 20 mg,受试者连服 5 d d 5 A组在服药前及服药后的 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 h采血, B组在服药前及每次服药后的 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 h采血。停药一周后进行交叉试验。

2 结 果

2.1 单次口服 5-ISMN 的血药浓度和药时曲线

10名受试者交叉口服两种制剂后,血浆中 5-ISMN 平均血药浓度见表 1 平均药时曲线见图 1

Tab 1. Plasma concentration of 5-ISMN after oral administration of IR(20 mg) and SR(60 mg) ($\bar{x} \pm s, n= 10$)

Time h	Plasma concentration (ng /ml)	
	IR	SR
0.25	219. \pm 137.8	
0.5	310. 2 \pm 125.6	116. 9 \pm 33.6
1.0	350. 6 \pm 91.8	209. 5 \pm 64.8
2.0	336. 2 \pm 73.1	352. 7 \pm 87.4
3.0	310. 8 \pm 77.9	395. 7 \pm 81.3
4.0	292. \pm 74.3	468. 1 \pm 92.3
6.0	267. 9 \pm 66.7	480. 4 \pm 85.5
8.0	201. 4 \pm 45.6	463. 4 \pm 88.4
10.0	163. 2 \pm 52.3	469. 4 \pm 92.5
12.0		367. 8 \pm 79.6
14.0	96. 3 \pm 23.8	
24.0	29. 5 \pm 11.8	172. 7 \pm 34.8
36.0		70. 3 \pm 13.6

2.2 缓释片的相对生物利用度

上述实验中以 IR为参比, SR为待测品,测定了 SR的相对生物利用度 F 根据统计矩理论求得它们的统计矩参数 $AUC_{0-\infty}$ 、MRT的对比,见表 2 统计结果表明, SR与 IR的 AUC 无显著性差异 ($P> 0.05$),求得 5-ISMN SR的 F 为 91.4%。SR体内平均驻留时间 MRT显著长于普通片 ($P< 0.05$)

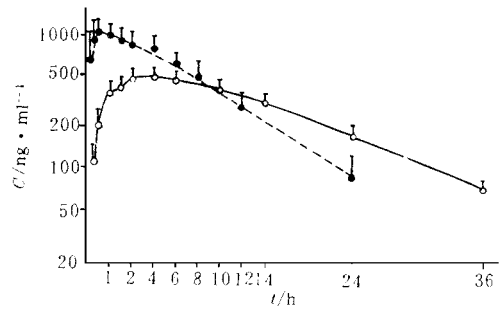


Fig 1. Mean plasma concentration-time of 5-ISMN after a single oral dose of 20 mg of IR and 60 mg of SR in 10 healthy volunteers -○- slow-release tablets; -●- (immediat) tablets commercial

Tab 2. Pharmacokinetic parameters of 5-ISMN in ten volunteers after oral administration of IR and SR($\bar{x} \pm s$)

Parameter	IR	SR
C_{max} , ng /ml	385. 4 \pm 78. 3	480. 4 \pm 85. 5
T_{max} , h	1. 3 \pm 1. 0	6. 0 \pm 1. 3
$AUC_{0-\infty}$, ng /ml \cdot h	3810. 8 \pm 822. 7	3437. 2 \pm 568. 8
MRT,h	9. 4 \pm 1. 5	15. 7 \pm 1. 0
F ,%		91. 4 \pm 9. 8

2.3 稳态下经时过程中的血药浓度

10名受试者交叉连续服用 5-ISMN SR和 IR 5 d,第 5天 24 h内经时过程中的血药浓度见图 2, 药代动力学参数见表 3

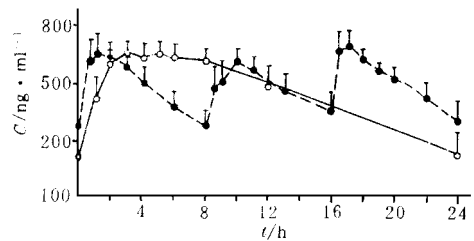


Fig 2. Mean plasma concentration-time curve of 5-ISMN after oral multiple dose of IR and SR on d 5($n= 10$) -○- slow-release tablets; -●- (immediat) tablets commercial

Tab 3. Pharmacokinetic parameters of 5-ISMN following steady state of two formulations in healthy volunteers($\bar{x} \pm s, n= 10$)

Parameter	IR	SR
C_{min} , ng /ml	232. 0 \pm 55. 0	166. 5 \pm 47. 9
C_{max} , ng /l	625. 8 \pm 126. 8	650. \pm 118. 5
FI	1. 18 \pm 0. 18	0. 92 \pm 0. 1

3 讨 论

本文报道的国产 5-ISMN 缓释制剂的主要动力学参数与文献报道基本一致^[4]。平均 C_{max} 为

480.4 \pm 85.5 ng/ml, AUC_{0 \rightarrow ∞} 为 3437.2 \pm 568.8 ng/ml \cdot h

单剂量试验结果表明,口服 5-ISMN 缓释制剂以后,有效血药浓度持续时间较普通制剂长。病人在白天活动较多,心绞痛发病机会较多,服用缓释片可以使这段时间药物在人体内浓度较高,处于有效血浓状态,在夜间则处于低血浓状态,使患者得到理想的治疗,从而避免了多次口服普通片存在的间隔时间和剂量掌握不准的问题。

根据 10 名受试者的 AUC,以普通片为参比,5-ISMN 缓释片的相对生物利用度 (F) 为 (91.4 \pm 9.8) %。生物利用度结果经统计分析,配对 t 检验, $P>0.05$,无显著性差异。从多剂量稳态实验结果可以看出,两种制剂的 C_{\min} , C_{\max} 和波动系数 FI 均无显著性差异 ($P>0.1$),根据药效学原理,说明两种制剂具有生物等效性。因此,每日口服 5-ISMN

缓释片一次,既方便病人长期用药又能满足临床的治疗要求

参考文献

- 1 朱于村. 5-单硝酸异山梨酯控释片剂用于临床的重要性. 中国药学杂志, 1995, 30 709
- 2 Gremeau, I Sautou V, Pinon V, *et al.* Solid-phase extraction of isosorbide dinitrate and two of its metabolites from plasma for gas chromatographic analysis. *J Chromatogr Biomed Appl*, 1995, 665 399
- 3 Zucearo P, Zucearo SM, Pacifici R, *et al.* Detemination of isosorbide-5-mononitrate in human serum by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr Bioned Appl*, 1990, 525 447
- 4 Lauro-Marty C, Lartigue-Mattei C, Chabaed JL, *et al.* Gas chromatographic-mass spectrometric determination of isosorbide 5-mononitrate in human plasma. *J Chromatogr Biomed Appl*, 1995, 663 153

Study on Relative Bioavailability of Slow Release Isosorbide -5-Mononitrate Tablet

Yang Lili, Yuan Yisheng, Zhao Feilang

Department of Instrumental Analysis, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002

Abstract The pharmacokinetics and relative bioavailability of slow-release isosorbide-5-mononitrate tablets (SR) were investigated at oral dose of 60 mg in 10 healthy volunteers. Drug concentrations in plasma were assayed by gas chromatography. The peak concentration (C_{\max}) of 5-ISMN SR was 480.4 \pm 85.5 ng/ml, and the areas under the drug concentration curves (AUC) was 3437.2 \pm 568.8 ng/ml \cdot h. The relative bioavailability of 5-ISMN SR was 91.4% \pm 9.8%. After multiple dosing, the mean steady state C_{\min} values were 232.0 \pm 55.0 ng/ml and 166.5 \pm 47.9 ng/ml, and the mean C_{\max} values were 625.8 \pm 126.8 ng/ml and 650.1 \pm 118.5 ng/ml for immediate tablets (IR) and SR, respectively. The fluctuation indexes (FI) for the two formulation were 0.92 \pm 0.16 and 1.18 \pm 0.18, respectively. The results showed that the two formulations were bioequivalent.

Key words Isosorbide-5-mononitrate; Slow-release tablet; Relative bioavailability; Gas chromatography