

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,⁸Ni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°C ,进样口 200°C ,柱箱 165°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 $150\mu\text{l}$,振荡,离心,取上清液,室温吹干,加入20%的三氟醋酐乙醚溶液 $100\mu\text{l}$,密闭反应30 min以上,进样前吹干,乙酸乙酯 $200\mu\text{l}$ 溶解,进样 $0.5\mu\text{l}$ 。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。第5天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	219.4±137.8	
0.5	310.2±125.6	116.9±33.6
1.0	350.6±91.8	209.5±64.8
2.0	336.2±73.1	352.7±87.4
3.0	310.8±77.9	395.7±81.3
4.0	292.4±74.3	468.4±92.3
6.0	267.9±66.7	480.4±85.5
8.0	201.4±45.6	463.4±88.4
10.0	163.2±52.3	469.4±92.5
12.0		367.8±79.6
14.0	96.3±23.8	
24.0	29.5±11.8	172.7±34.8
36.0		70.3±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-∞}、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($P<0.05$)。

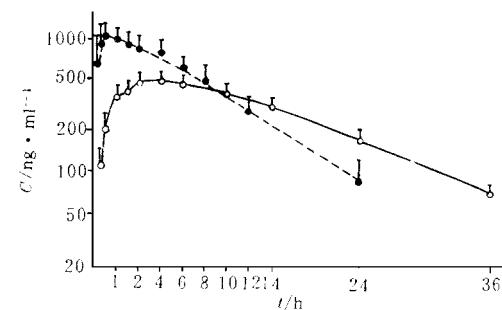


Fig 1. Mean plasma concentration-time of 5-ISMN after a single oral dose of 20 mg of IR and 60 mg of SR in 10 healthy volunteers
—○— slow-release tablets; —●— (immediat) tablets commercial

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±78.3	480.4±85.5
T_{\max} , h	1.3±1.0	6.0±1.3
$AUC_{0-\infty}$, ng·ml·h	3810.8±822.7	3437.2±568.8
MRT, h	9.4±1.5	15.7±1.0
F, %		91.4±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。

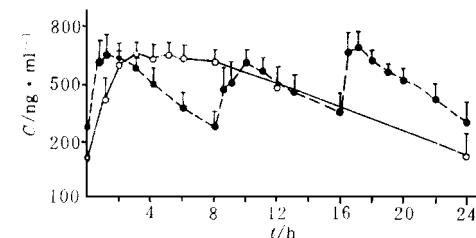


Fig 2. Mean plasma concentration-time curve of 5-ISMN after oral multiple dose of IR and SR on d 5($n=10$)
—○— slow-release tablets; —●— (immediat) tablets commercial

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±55.0	166.5±47.9
C_{\max} , ng/l	625.8±126.8	650.1±118.5
FI	1.18±0.18	0.92±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±85.5 ng/ml, AUC_{0-∞} 为 3437.2±568.8 ng/ml·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±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 Gremeu, 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 Zuccaro P, Zuccaro SM, Pacifici R, et al. Determination of isosorbide-5-mononitrate in human serum by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr Biomed 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±85.5 ng/ml, and the areas under the drug concentration curves (AUC) was 3437.2±568.8 ng/ml·h. The relative bioavailability of 5-ISMN SR was 91.4%±9.8%. After multiple dosing, the mean steady state *C*_{min} values were 232.0±55.0 ng/ml and 166.5±47.9 ng/ml, and the mean *C*_{max} values were 625.8±126.8 ng/ml and 650.1±118.5 ng/ml for immediate tablets (IR) and SR, respectively. The fluctuation indexes (FI) for the two formulation were 0.92±0.16 and 1.18±0.18, respectively. The results showed that the two formulations were bioequivalent.

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