

长效硝酸异山梨醇酯片的体外释放和麻醉猫 血压变化的关系*

王永铭 韩延宗** 邵以德 奚念朱 裴元英 陈建国

(上海第一医学院药理生化教研室)

(上海第一医学院药剂学教研室)

奚念朱等曾报道用海藻酸钙凝胶骨架为缓释材料制成硝酸异山梨醇酯 (ISDN) 的长效片剂。每片含 ISDN 20 mg, 日服一片在治疗心绞痛方面疗效满意, 确有缓释片剂的实用价值⁽¹⁾。本文就这种长效片的体外释药速度与体内的药理作用强度、持续时间的相关性进行了研究。我们参考 Sachchidananda 方法⁽²⁾以麻醉猫的降压作用作为体内指标。

方法与结果

体外释药速度试验⁽¹⁾ 将长效片用 SUP 19 版旋转溶出速度仪进行 6 小时释药试验。前 3 小时用 0.1 N HCl, 后 3 小时用 pH 7.2~7.4 磷酸缓冲液为介质。长效片释药缓慢, 1 小时末为 34.6%, 3 小时末为 53.6%。详见附表中第 1 项。第四项为普通片对照, 25 分钟已释放约 95%。

附表 硝酸异山梨醇酯长效片和普通片的体外释放与猫降压的关系*

试验时间 min	长 效 片 (20 mg/片)				普 通 片 (5 mg/片)	
	1 体外释放% ^(a)	2 猫血压下降% ^(b)	3 体内外相关		4 体外释放% ^(a)	5 猫血压下降% ^(d)
			r	P		
5	8.4±6.42				53.5±1.20	
10	13.3±0.68				75.5±1.11	
15	15.9±0.70				86.1±1.38	3.2±0.68
30	23.2±0.57	11±3.8	0.9819	<0.01	94.9±1.84 ^(c)	7.0±1.7
45	30.2±0.58					
60	34.6±1.16	20±4.8	0.8253	<0.05		20±3.3
90	42.3±0.90	26±3.5	0.8695	<0.05		
120	46.1±0.92	27±3.8	0.8472	<0.05		28±3.7
180	53.6±1.18	32±5.0	0.8801	<0.05		22±2.9
240	82.6±1.50	37±7.6	0.9502	<0.05		
300	110.6±2.01	45±9.0	0.9417	<0.05		
360	110.5±2.13	46±8.1	0.9391	<0.05		
480		50±9.6				
600		63±7.9				

(a) 5 次实验统计 (b) 7 只猫统计值 (c) 4 次实验统计 (d) 5 只猫统计值 (e) 为 25 分钟释放值

* 空白对照猫 5 只, 8 小时内血压基本上无明显变化, 说明手术对血压无影响。

本文于 1980 年 7 月 21 日收到。

* 陆锦芳、张鹏、张放珍、陈滨凌参加部分工作。

** 广西桂林空军医院进修人员。

猫血压试验 猫雌雄不拘,以乌拉坦溶液腹腔注射麻醉,插入气管套管并于颈动脉连接水银血压计后,先作组胺降压敏感试验,0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 降压超过 20 mmHg 者才进行体内血压变化试验。为保证药片的完整性,先打开腹腔,在贲门下切开一小口,放入药片一片,立即作荷包缝合,通过胃管注入生理盐水 10 ml,关闭腹腔。记录此时的血压作为原始血压。此后经一定间隔时间记录血压变化。普通片(5 mg/片)也以同样方法进行试验。长效片与普通片每猫剂量均为一片。另一组猫,经同样开腹腔切胃模拟给药,作为空白对照组。血压下降值折算为原始血压的百分数。长效片在观察的 10 小时内能使血压持续下降,而普通片在 2 小时末降压最多(28%),此后血压回升。结果详见表中 2、5 两项。血压试验结束后,再打开腹腔及胃,确证药片已完全消失。

长效片体外释药量与猫血压下降的关系 表中第 3 项数据表明长效片的体外释药量与猫血压下降密切相关,相关程度非常显著。

讨 论

从长效片的体外释放数据可知,1 小时末释放量为 34.6%,3 小时末为 53.6%,分别相当于 7 mg、10 mg,而普通片 15 分钟末已释放超过 85%,相当于 4.5 mg。长效片释药缓慢持久,在麻醉猫能持续降低血压。这种长效作用,在临床抗心绞痛疗效试验中也可看出。临床试用 53 例,长效片口服一片(20 mg),心绞痛症状消失者占 64.2%,减轻者占 28.3%,无效者占 7.5%,有效率为 92.5%,尤其能控制半夜发作。普通片文献记载有效率仅 71.3%⁽³⁾,我们临床结果也明显不及长效片。

研究体内外相关性是生物药剂学最近发展的一个重要研究内容⁽⁴⁾。利用药理作用作为体内指标研究体内外相关的还未见报道。本文是这方面研究的一例,且有十分满意的相关性,表中八对数据的总相关系数 $r=0.9635$, $P<0.01$,为此作者等认为这个长效片剂的体内作用,可以满意地用体外释放速度来预测。

长效片剂的动物试验,必须以完整剂型给药,本文提出的胃切开手术给药法,证明是切实可行的,能确保剂型的完整性。

参 考 文 献

1. 奚念朱等:海藻酸钙作为缓释片的骨架材料的研究. 药学报 16:277, 1981
2. Sachchidananda B, et al: Pentaerythritol tetranitrate sustained-release tablets: relation of in vitro release of the drug to blood pressure changes after administration to anesthetized cats. *J Pharm Sci* 59:273, 1970
3. 上海第二医学院附属第三人民医院冠心病小组等:消心痛(硝酸异山梨醇)治疗冠心病疗效观察附 94 例分析. 天津医药 (12):600, 1975
4. Wagner J G: *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics* 1st ed, p 140, Drug Intelligence Publ, Hamilton, 1971

RELATION OF IN VITRO RELEASE OF THE ISOSORBIDE DINITRATE TO BLOOD PRESSURE CHANGES AFTER ADMINISTRATION TO ANEATHETIZED CATS

Wang Yongming, Han Yanzong and Shao Yide

(*Department of Pharmacology & Biochemistry, Shanghai
First Medical College*)

Xi Nianzhu, Pei Yuanying and Chen Jianguo

(*Department of Pharmaceutics, Shanghai First Medical College*)

ABSTRACT

The *in vitro* release of isosorbide dinitrate from a sustained-release tablet was determined by using 0.1N HCl, a simulated gastric fluid for the first 3 hr and phosphate buffer solution pH 7.2~7.4, an simulated intestinal fluid for the subsequent 3 hr. The drug was gradually released and was completely dissolved at the end of 6 hr. When the tablet was introduced directly into the stomach of anesthetized cats, a 63% fall in arterial blood pressure was observed which persisted for more than 10 hr. A good correlation between the rate of the percentage release of the drug *in vitro* and the *in vivo* effect in sustained percentage lowering of the blood pressure was obtained. The *in vitro* method described is proposed for the quality and bioavailability control of isosorbide dinitrate sustained-release tablets.