

## 地尔硫萘漂浮片的药物动力学及药效学

R 872.4

顾天华、陈绍行、朱金屏<sup>1</sup>、宋代军、郭冀珍、侯惠民<sup>1</sup> (上海市高血压研究所, 上海 200025, 中国)

## Pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem floating tablets

关键词 地尔硫萘; 迟效制剂; 药物动力学; 血压

GU Tian-Hua, CHEN Shao-Xing, ZHU Jin-Bing<sup>1</sup>, SONG Dai-Jun, GUO Ji-Zhen, HOU Hui-Min<sup>1</sup> (Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai 200025, China)

**ABSTRACT** Floating tablet is a new type of delayed-action preparations. The present study was aimed at pharmacokinetic and hemodynamic effects of diltiazem floating tablet in 8 healthy volunteers. Each subject received *po* 90 mg diltiazem floating and normal tablets in a crossover design. For floating tablets the  $T_{1/2}$  ( $6.4 \pm 4.4$  h) and  $C_{max}$  ( $56 \pm 23$  ng · ml<sup>-1</sup>) were longer and lower than those of normal tablets ( $2.3 \pm 1.1$  h and  $96 \pm 30$  ng · ml<sup>-1</sup>,  $P < 0.01$ ), respectively. AUC of the 2 forms were similar, suggesting that they had same bioavailability. Diltiazem lowered the blood pressure of the subjects. Although there was no significant difference between the 2 formulations in maximal decreases of systolic and diastolic blood pressures, the duration of hypotension was longer with floating tablets than that with normal ones. There was a positive correlation between diltiazem concentration and its hypotensive action. Thus, administration of floating tablets twice a day may be effective in controlling the blood pressure of hypertensive patients.

**KEY WORDS** diltiazem; delayed-action preparations; pharmacokinetics; blood pressure

**提要** 本文在 8 名正常志愿受试者研究 diltiazem 漂浮片的药物动力学及其对血压的作用。结果表明漂浮片血药浓度曲线平坦。 $T_{1/2}$  ( $6.4 \pm 4.4$  h) 长于普通片。峰浓度 ( $56 \pm 23$  ng · ml<sup>-1</sup>) 低于普通片, 达峰时亦有延长, 降压作用平稳、持久。因此每天 2 次服用漂浮片 90 mg 能够控制血压。

Received 1991-09-16

Accepted 1992-04-14

<sup>1</sup> Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China.

漂浮片是较新型的长效缓释制剂, 它在胃液中膨胀, 漂浮于胃液表面, 于胃内停留较长时间, 片中主药逐渐释出后被胃肠道吸收, 从而达到延长药效的目的<sup>[1]</sup>。Diltiazem 是广泛应用的钙拮抗剂, 其缺点是作用时间短, 制成漂浮片可望克服之。国外关于 diltiazem 缓释剂的药物动力学已有较多报告<sup>[2-6]</sup>, 但多未明确表明何种制剂。国内 diltiazem 的药物动力学研究尚属起步<sup>[7]</sup>。鉴于种族及制剂的差异均影响药物在体内的处置, 进而影响药效, 故本文在我国正常人对 diltiazem 进行药物动力学及药效学研究。

## MATERIALS AND METHODS

**实验对象和设计** 正常志愿受试者 8 名, 6 男 2 女, 年龄  $38 \pm 8$  a, 体重  $58 \pm 6$  kg 受试者于早餐后 15 min 随机交叉吞服 diltiazem 普通片或其漂浮片 90 mg, 两次用药间隔 2 wk 以上。受试者左侧肘静脉埋入塑料管, 在每次给药前及给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 和 24 h 经塑料管抽取血样, 同时于右上臂用台式自动血压计检测血压和脉率。

**血浆 diltiazem 浓度的测定** 用高压液相色谱法 (HPLC) 测定血浆中 diltiazem 浓度。取血浆 1 ml 加入维拉帕米 (verapamil) 100  $\mu$ l ( $20 \mu$ g · ml<sup>-1</sup>) 作内标。用正己烷-异戊醇 (98:2) 4 ml 抽提两次, 每次充分振荡。1400 × g 离心 10 min, 吸出并合并有机层, 加入 100  $\mu$ l 盐酸 ( $0.01$  mol · L<sup>-1</sup>), 使有机相中 diltiazem 转入水相。将水相吸入小玻管中, 取 20  $\mu$ l 注入 HPLC。Diltiazem 和维拉帕米校正液浓度分别为 3 和 20  $\mu$ g · ml<sup>-1</sup>。根据峰面积用内标标准化法计算血浆 diltiazem 浓度, 以 ng · ml<sup>-1</sup> 表示。

HPLC 系美国 Bio-Rad 公司 Series 400 型。

Zorbax-CN 柱, 25 cm × 4.6 mm ID, 柱温 40°C. 流动相为甲醇 : 磷酸二氢铵(0.01 mol · L<sup>-1</sup>) : 三乙胺 (45 : 55 : 0.25). 流速 1 ml · min<sup>-1</sup>. 检测波长 237 nm. 在此条件下 diltiazem 保留时间为 9.8 min. 内标维拉帕米为 13.7 min. 本法检测灵敏度相当于 5 ng · ml<sup>-1</sup> 血浆.

**Diltiazem 药物动力学参数的计算** 采用南京军区总医院编制的《药代动力学和生物药剂学》程序 (PKBP-NI) 用 IBM 微机拟合和计算. 两种 diltiazem 制剂的药物动力学均符合一房室模型. 实测值及理论值的相关系数在漂浮片是 0.953, 普通片是 0.987.

**药物及试剂** Diltiazem 漂浮片<sup>(1)</sup>由上海医药工业研究院研制提供. 每片 45 mg. 普通片为上海延安制药厂生产的盐酸 diltiazem 片(商品名怡尔心片), 每片含主药 30 mg. Diltiazem 及维拉帕米标准品由上海

医药工业研究院提供. 所用试剂均为 AR, 甲醇为 HPLC 淋洗液, 实验用水由去离子水经重蒸后在 48 h 内应用.

**RESULTS**

**Diltiazem 的药物动力学** 每个受试者在服用漂浮片后的血浆清除  $T_{1/2}$  较服用普通片后均有不同程度延长 (Tab 1). 如受试者 2 和 6 普通片的清除  $T_{1/2}$  为 4.8 及 2.8 h, 而漂浮片的  $T_{1/2}$  为 11.9 及 14.0 h. 8 名受试者服漂浮片后的清除  $T_{1/2}$  平均延长  $4.1 \pm 3.8$  h ( $P < 0.01$ ), 即相当于比普通片清除  $T_{1/2}$  ( $2.3 \pm 1.1$  h) 延长近 2 倍. 漂浮片的滞后时间与普通片无显著差别, 表明漂浮片吞服后主药很快从片中释出. 经吸收进入血液. 8 名受试者中有 5 名服漂浮片后达

**Tab 1. Pharmacokinetic parameters of diltiazem normal and floating tablets (90 mg) in 8 healthy volunteers.  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P > 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$  vs normal tablets.**

Age/ a	Sex	BW/ kg	$K_a$ / h <sup>-1</sup>	$K_e$ / h <sup>-1</sup>	$T_{1/2a}$ / h	$T_{1/2v}$ / h	$C_{max}$ / ng · ml <sup>-1</sup>	$T_{max}$ / h	LT/ h	AUC/ ng · h <sup>-1</sup> · ml <sup>-1</sup>	
<b>Normal tablets</b>											
1	35	M	68	1.20	0.30	0.6	2.3	85	4.4	2.9	450
2	37	M	51	2.50	0.14	0.3	4.8	51	1.6	0.4	419
3	27	F	55	0.81	0.35	0.8	2.0	81	2.6	0.8	435
4	43	M	54	0.70	0.59	1.0	1.2	96	2.9	1.3	407
5	34	M	61	0.77	0.38	0.9	1.8	71	2.1	0.3	368
6	37	M	54	0.77	0.25	0.9	2.8	130	2.6	0.4	898
7	47	M	66	0.75	0.48	0.9	1.4	128	2.8	1.1	590
8	52	F	56	0.44	0.34	1.6	2.0	129	2.6	0.1	904
$\bar{x}$	39		58	0.99	0.36	0.9	2.3	96	2.7	0.9	559
s	8		6	0.64	0.14	0.4	1.1	30	0.8	0.9	221
<b>Floating tablets</b>											
1				0.67	0.26	1.0	2.6	61	4.3	1.9	423
2				0.67	0.06	1.0	11.9	31	4.0	0	657
3				0.41	0.30	1.7	2.3	96	4.6	1.8	748
4				4.20	0.15	0.2	4.6	30	0.8	0	228
5				3.28	0.18	0.2	3.8	53	0.9	0	346
6				0.36	0.05	1.9	14.4	37	6.5	0	1055
7				0.85	0.10	0.8	7.1	65	3.9	1.0	882
8				0.43	0.15	1.6	4.7	74	4.2	0.5	877
$\bar{x}$				1.36*	0.16**	1.1*	6.4**	56**	3.7*	0.6*	652*
s				1.50	0.09	0.7	4.4	23	1.9	0.8	293

峰时间(3.9-4.6 h)长于普通片(1.6-2.9 h), 但因有另 2 名受试者达峰时间小于 1 h, 致使 8 名受试者漂浮片与普通片平均达峰时间之差别不显著. 除第 3 例受试者外其余受试者药物峰浓度在服漂浮片后低于普通片.

Fig 1 进一步表明受试者服用漂浮片后达峰时推迟, 峰浓度降低, 其时间-平均血药浓度曲线较为平坦. 曲线下面积漂浮片与普通片分别为  $652 \pm 293$  和  $589 \pm 211 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 相差不显著.

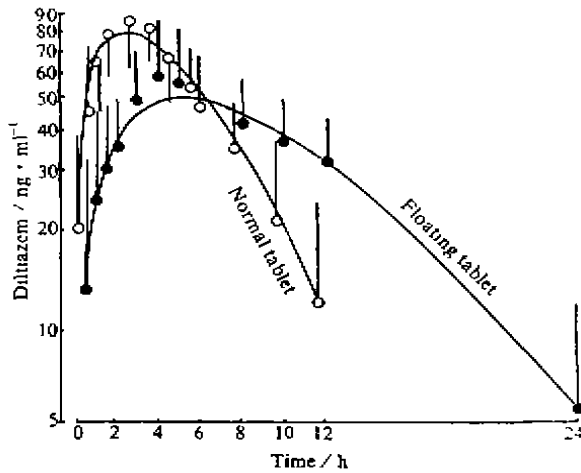


Fig 1. Diltiazem concentrations in plasma after 8 healthy men *po* diltiazem 90 mg normal tablet (○) or floating tablet (●).  $C_{(t)} = 522 \times (e^{-0.312(t-0.36)} - e^{-0.484(t-0.36)})$  for normal tablet;  $C_{(t)} = 150 \times (e^{-0.140(t-0.18)} - e^{-0.342(t-0.18)})$  for floating tablet.  $\bar{x} \pm s$ .

**Diltiazem 对血压和心率的作用** 受试者两次服用 diltiazem 前血压和心率均无显著差别. 服漂浮片后 2 h 收缩压显著低于用药前(下降  $0.8 \pm 0.6 \text{ kPa}$ ), 服药后 10 h 恢复至用药前水平. 收缩压下降维持约 8 h, 最大收缩压下降出现时间在服药后 2-4 h, 最大收缩压下降幅度为 1.6-3.3 kPa, 平均  $2.4 \pm 0.4 \text{ kPa}$ . 舒张压的下降早于收缩压, 在用药后 1.5 h 已显著低于用药前, 用药后 10 h 亦恢复至原水平. 最大舒张压下降为  $1.9 \pm 0.4 \text{ kPa}$  (1.1-2.5

kPa). 正常人服 diltiazem 普通片后血压仅在用 药后 3 h 左右低于用药前. 收缩压及舒张压最大下降幅度分别为  $1.7 \pm 1.0$  (0.2-3.0) kPa 及  $1.9 \pm 1.4$  (0-3.5) kPa. 因此尽管服漂浮片后药物峰浓度显著低于普通片, 但最大降压幅度并无差别, 且降压作用更稳定、持久. 正常人服用 diltiazem 漂浮片后心率未见显著改变, 但服普通片后 1-4 h 时心率显著低于用药前, 最大下降为  $11 \pm 6$  (5-23) bpm.

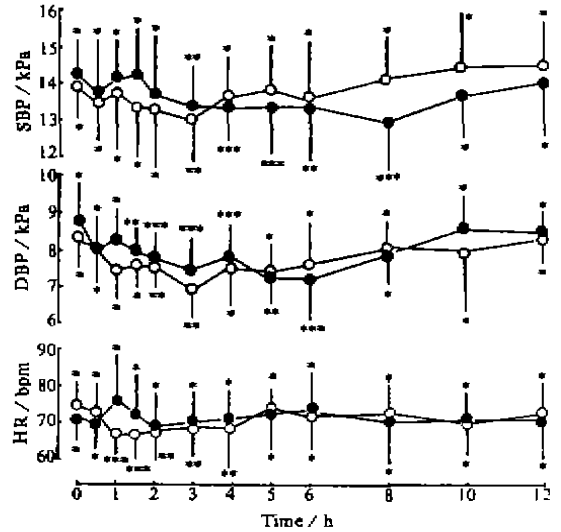


Fig 2. Effects of normal (○) and floating (●) diltiazem tablets on systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR).  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs 0 h.

个别病人用药后血压与血药浓度不完全相关, 但就总体而言血压下降与血药浓度相关良好. 收缩压下降与血药浓度变化间相关系数在漂浮片及普通片分别为 0.672 ( $P < 0.05$ )及 0.751 ( $P < 0.01$ ). 舒张压下降为 0.722 ( $P < 0.01$ )及 0.800 ( $P < 0.01$ ). 血压下降随血药浓度改变的直线回归方程依次为  $\hat{Y} = 0.017X + 0.008$ ,  $\hat{Y} = 0.012X - 0.353$ ,  $\hat{Y} = 0.018X - 0.171$ ,  $\hat{Y} = 0.014X - 0.104$ , 式中  $\hat{Y}$  是血压下降幅度, 以 kPa 表示,  $X$  为血药浓度, 以  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  表示. 回归系数均  $P < 0.05$ , 两种剂型上述相关

系数或回归系数间相差不显著。

DISCUSSION

本文结果与国外缓释剂资料相比, 达峰时及  $T_{1/2}$  较为接近(Tab 2)<sup>(4,5,8-10)</sup>。这可能反映了中国人在 diltiazem 代谢方面与西方人差别不大, 同时也表明漂浮片在缓释方面能达到临床要求, 我们测定的药物峰浓度低于部分文献报告<sup>(8,10)</sup>, 这可能由于各自测定方法或制剂的不同所引起。

两种剂型 diltiazem 药浓-时间曲线下面积间无显著差异, 因此它们的生物利用度基本一致, 这与有关 diltiazem 剂型的物理性质仅影响吸收速率, 不影响生物利用度的报告<sup>(11)</sup>相一致。

Tab 2. Pharmacokinetic data from single dose of diltiazem sustained-release tablet.

Reference	Dose / mg	$C_{max}$ / ng · ml <sup>-1</sup>	$T_{max}$ / h	$T_{1/2}$ / h
4	60	45	2.8	3.2
5	120	61	2.8	8.2
8	90	93	2.3	
9	120	114	3.7	5.8
10	60	72	3.9	4.1
	90	117	3.3	5.1
	120	151	4.0	5.6
This study	90	56	3.6	6.4

本文中 diltiazem 漂浮片具较长的  $T_{1/2}$ , 我们认为这不一定意味药物清除缓慢, 有文献指出缓释剂中药物的释放以至吸收远较清除为慢, 根据时浓曲线下降部分计算的  $T_{1/2}$  或速度常数事实上反映了药物的缓慢释放及吸收, 并不代表真正的药物清除  $T_{1/2}$  或速度常数<sup>(12)</sup>。Diltiazem 漂浮片可能正是如此, 我们用  $\gamma$  照相实验证明漂浮片以凝胶状片在胃中漂浮滞留 4-6 h 之久<sup>(13)</sup>, 支持上述推测。

Diltiazem 有效血浓度为 30-130 ng · ml<sup>-1</sup>, 本文进一步发现在我们所测定的浓度范围内血

浓度与血压下降作用显著相关, 因此有可能从药物动力学资料预测降压效应, 高血压病患者有血压在上午 10 h 及下午 8 h 左右较高, 晚上入睡后较低的特点, 我们提出每天 8 h 和 19 h 服用 diltiazem 漂浮片 90 mg 的治疗方案, 按此方案用药后 3-4 d 血浓度可达稳态, 维持在 30-70 ng · ml<sup>-1</sup>, 在血压波动的高峰时期血浓度较高, 因而可能发挥更好的疗效, 由于 diltiazem 药物动力学及血压波动均有较大个体差异, 除上述常规治疗方案外, 必要时应建立个体化治疗方案, 这也是高血压治疗的重要发展方向<sup>(14)</sup>。

REFERENCES

- Hou HM, Zhu JP, Xiong QM, Qiang HK, Gu WG. Sustained release intragastric floating diltiazem tablets based on PVP and PVA. *Chin J Pharmaceutials* 1991; 22 : 156-8.
- Boyd RA, Chin SK, Don-Pedro O, Verotta D, Sheiner LB, Williams RL, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem and its metabolites in healthy adults after a single oral dose. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46 : 408-19.
- Clozel JP, Caille G, Tacymans Y, Theorux P, Biron P, Besner JG. Improved gas chromatographic determination of diltiazem and deacetyldiltiazem in human plasma. *J Pharm Sci* 1984; 73 : 207-9.
- Hermann P, Rodger SD, Remones G, Thenot JP, London DR, Morselli PL. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24 : 349-52.
- Ochs HR, Jancek B, Kumm D. Atrial fibrillation: Effect of diltiazem and verapamil, with and without quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35 : 264.
- Smith MS, Verghese CP, Shand DG, Pritchett ELC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem. *Am J Cardiol* 1983; 51 : 1369-74.
- Xiao DW, Hou YN, Xie XC, Yan PJ, Zheng XM, Zhao HL. Bioavailability of diltiazem in human. *Chin J Pharmaceutials* 1991; 22 : 159-61.
- Korwaya Y, Ashuhara T, Nakamura M, Etoh A. Plasma concentration of diltiazem after oral administration in normal volunteers. *Clin Ther* 1981; 3 : 436-40.
- Rover V, Gomeni R, Mitchard M, Larribauid J, Blatrix C, Thebault JJ, et al. Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in man. *Acta Cardiol* 1980; 35 : 35-45.
- Zels RF, Kinney EL. The pharmacokinetics of diltiazem in

- healthy american men. *Am J Cardiol* 1982, 49 : 529-32.
- 11 Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29 : 387-454.
- 12 Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van de Linde JA, Voogd PJ, Breimer DD. Nifedipine: Kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35 : 742-9.
- 13 Shi MD, Gao RX, Hou HM, Yao ZY, Xu JQ. Preliminary observation of retention of hydrodynamically balanced system in stomach. *Chin J Pharm* 1990; 21 : 162-4.
- 14 Reid JL, Meredith PA. Concentration-effect analysis of antihypertensive drug responses. *Hypertension* 1990; 16 : 12-8.

531-534

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Nov; 13 (6) : 531-534

## 苯妥英钠抗脂质过氧化作用与对小鼠缺血心肌的保护作用

王晓雯、张建林、周承明、王雪飞、刘文杰<sup>1</sup>、张克锦  
(新疆医学院药理教研室、电镜室<sup>1</sup>、乌鲁木齐 830054, 中国)

R 972.2

### Anti-lipid peroxidation and protective effects of phenytoin sodium on ischemic myocardium of mice

WANG Xiao-Wen, ZHANG Jian-Lin, ZHOU Cheng-Ming, WANG Xue-Fei, LIU Wen-Jie<sup>1</sup>, ZHANG Ke-Jin (Department of Pharmacology, <sup>1</sup>Department of Electron Microscope, Xinjiang Medical College, Urumqi 830054, China)

**ABSTRACT** Isoproterenol (Iso, 20 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> × 2 d) induced widespread and severe myocardial damages at ultrastructural level, decreased the myocardial Se-glutathione peroxidase (Se-GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) activities, increased the serum creatine phosphokinase (CPK) concentration and myocardial malonaldehyde (MDA) content. Phenytoin sodium (Phe) 15 or 30 mg · kg<sup>-1</sup> ip pretreatment diminished the CPK release and MDA production, protected the Se-GSH-Px activity in the Iso-induced damage of mouse heart. The pretreatment with 30 mg · kg<sup>-1</sup> abated the reduction of SOD activity. However, Phe 15 mg · kg<sup>-1</sup> did not show such an effect. Phe (15 or 30 mg · kg<sup>-1</sup>) reduced the ultrastructural cardiotoxicity of Iso, and the membrane structure of ischemic myocardium was protected. The protective effects of verapamil

pretreatment 3 mg · kg<sup>-1</sup> ip were weaker than those of Phe on ultrastructural changes, but biochemical changes were similar to those of Phe. The results suggested that Phe possessed anti-lipid peroxidation and protective effects on ischemic myocardium.

**KEY WORDS** phenytoin; isoproterenol; verapamil; myocardium; ischemia; glutathione peroxidase; superoxide dismutase; creatine kinase; electron microscopy

**提要** 异丙肾上腺素诱发小鼠急性心肌缺血期, 血清 CPK 浓度升高, 心肌 Se-GSH-Px、SOD 活性均降低, MDA 含量增加, 心肌超微结构广泛而严重的损伤。苯妥英钠(Phe) 30、15 mg · kg<sup>-1</sup> 及维拉帕米 3 mg · kg<sup>-1</sup> 均显著抑制急性心肌缺血时 CPK 释放, 并降低脂质过氧化反应, 明显减轻缺血心肌超微结构损伤。提示 Phe 具有抗脂质过氧化及保护缺血心肌作用。

**关键词** 苯妥英; 异丙肾上腺素; 维拉帕米; 心肌; 局部缺血; 谷胱甘肽过氧化酶类; 超氧化物歧化酶; 肌酸激酶类; 电子显微镜检查

苯妥英钠(phenytoin sodium, Phe)为抗癫痫及抗心律失常药<sup>1,2</sup>, 我室发现 Phe 有抗肾上腺素及预防心肌缺血作用<sup>3,4</sup>, 本文用异丙

Received 1990-09-07

Accepted 1992-07-01