

• 骨形成疗法 •

氟化物的药代动力学及其生物利用度(二)

Ivo Setnikar, Johann D. Ringe

1 氟离子的药代动力学常数

Glerum 发现静脉注射 19.9mg 氟化钠(相当于 9mg 氟离子)后,分布容积为 29 至 30,氟离子血浆清除率为 101 至 111ml/min,终末半衰期约为 4.5 小时,平均滞留时间为 4.8 至 5.1 小时。这些常数在经过 24 个月的每日口服 80mg 的氟化钠治疗后,依然没有显著变化。

Setnikar 等测定了空腹口服 29.18mg 氟

化钠溶液(相当于 13.2mg 氟离子)后的药代动力学常数。实验对象为 12 名健康志愿者,其平均基本血氟浓度为 13ng/ml。表 1 显示了该研究的结果。血氟在服药 4 分钟后升高,吸收半衰期为 2.5 分钟,31 分钟后达到最大血氟浓度 430ng/ml。然后氟离子从血浆中逐渐清除,终末半衰期为 4.7 小时。平均滞留时间为 4.7 小时,分布容积为 40.1。这一药代动力学模式与血管外投药的二室模型一致。

表 1 口服氟化物后的血浆药代动力学常数

常数	NaF 溶液	Na-MFP 溶液	复方制剂
血中延迟时间(h)	0.07(0.06~0.08)	0.11(0.10~0.13)	0.13(0.12~0.14)
吸收半衰期(h)	0.04	0.08	0.15
C_{max} (ng/ml)	430(399~460)	430(381~426)	439(406~472)
T_{max} (h)	0.51(0.45~0.58)	0.62(0.55~0.68)	1.08(0.96~1.21)
Init. $t_{1/2el}$ (h)	0.04	0.08	1.03
Term. $T_{1/2el}$ (h)	4.7	5.3	7.4
AUC(mg/1xh)	1.14(1.07~1.21)	1.31(1.24~1.38)	1.54(1.47~1.61)
相对生物利用度	1.00(0.94~1.06)	1.15(1.09~1.21)	1.35(1.29~1.41)

注: C_{max} 为最高血药浓度; T_{max} 为到达最高血浓度的时间;Init. $t_{1/2el}$ 为初始清除半衰期;Term. $t_{1/2el}$ 为终末清除半衰期;12 名男性健康志愿者分别口服 29.18mg NaF、100mg 一氟磷酸钠或两片一氟磷酸谷酰胺与钙的复方咀嚼片剂,三种制剂都相当于 13.2mg 的氟离子

以间隔 6 至 12 小时口服不同剂量的 NaF 的短期研究表明,稳态血药浓度在服药 1 至 2 天后可以达到。长期每日口服氟化物时,在 3 个月后可以达到稳态血浓度即服药前的血氟浓度,从那以后基本血氟浓度有增加的趋势。

2 老年患者的氟离子的药代动力学特点

Jeandel 等研究了年龄因素对于氟离子吸收的影响。给 15 名健康青年志愿者和 15 名 65

~75 岁的老年患者分别口服 50mg NaF(相当于 23mg 氟离子)。结果老年患者的浓度-时间曲线面积(AUC)是青年组的 1.7 倍。在清除半衰期和平均滞留时间上,老年组有不显著的增高。这种药代动力学上的差异可能与肾清除能力的不同有关。青年组肾清除率为 64.9ml/min,而老年组为 43.7ml/min。

3 氟离子药代动力学特点小结

氟离子在小肠上段通过被动扩散的方式被吸收。

氟离子通过胃肠道被吸收到中央室的速度较快($k_a \sim 16h^{-1}$, 相当于半衰期 2.5 分钟。)

从中央室到周边室(细胞外)的扩散速度较快($k \sim 15h^{-1}$, 相当于半衰期 3 分钟。)

分布容积为 $ca 0.7L/kg$ 体重, 大约相当于同体积的体液。

通过肾的清除率是 $k_d \sim 0.15h^{-1}$ 。

清除到骨池中的速度较慢($k \sim 0.01h^{-1}$)。

从骨池中清除的速度非常缓慢(数年)。

每日口服一次或两次氟化物, 在 24 至 48 小时后, 血氟浓度可达到初步稳定状态。

在连续每日服用数月后, 可达到“平衡”稳态血药浓度。

与骨池的平衡在连续服药几年后才可达到。

没有调节血氟浓度的体液机制。

4 用于治疗骨质疏松的氟化物制剂

1. 氟化钠

在过去, 氟化钠是用于治疗目的的主要氟化物, 其中含氟离子 45.25%。氟化钠在空腹服用时利用度较好, 但它可与饮食中的一些物质发生作用, 尤其是与钙离子。因此, 如不注意饮食, 氟化钠中的氟离子的生物利用度将受到影响。这也许可以解释为何在用氟化钠和钙盐进行治疗的患者中, 有约 20% 的人对氟疗“无反应”。

在使用普通氟化钠治疗骨质疏松时, 氟化钠与钙盐的不相容是最主要的问题。因为在用氟化钠时, 不能同时补充钙剂, 而后者又是骨质疏松氟化物疗法中所必不可少的。

2. 胃保护型氟化钠制剂

氟化钠的胃耐受性可以通过外包一层抗胃糖衣来改善。目前欧洲所使用的许多氟化钠制剂都是含抗胃糖衣的。然而这种制剂的氟离子

的生物利用度下降, 这也是使用该剂型进行临床研究时, 剂量不能统一的原因之一。

3. 缓释氟化钠制剂

缓释氟化钠制剂(SR-NaF)已被成功地应用于骨质疏松的氟化物疗法。其胃耐受性较好。然而氟离子的生物利用度却比普通氟化钠要小, 如与钙剂同时服用还会进一步减少。

4. 一氟磷酸钠

氟化物疗法的一项重要改进是一氟磷酸钠(Na_2FPO_3)的出现。它首先由 Ericsson 提出, 继而在欧洲成功地应用于临床。 Na_2FPO_3 中氟的含量为 13.2%。

一氟磷酸钠在液体环境下解离出钠离子和一氟磷酸根离子($(FPO_3)^{2-}$)。后者在胃中的酸性环境不会形成氢氟酸, 因此其耐受性显著好于氟化钠。

一氟磷酸根在胃中有部分吸收, 但其主要吸收部位在小肠上段。在小肠细胞及血液中, $(FPO_3)^{2-}$ 在碱性磷酸酶的作用下, 迅速完全地解离出氟离子和磷酸根离子, 血液中只有氟离子而没有发现一氟磷酸根。

一氟磷酸盐与钙盐的复方制剂中的氟离子的药代动力学特性是线性的。Tridin 是德国市场销售的一氟磷酸钠的复方制剂, 每片除含有 5mg 的氟离子, 还含有葡萄糖酸钙和枸橼酸钙即相当于 150mg 的钙离子。其中氟离子的药代动力学并未因钙剂的存在而受到影响。线性的药动学特性使得医生可以根据氟的生物利用度及患者的需要, 方便而可靠地对服药剂量做相应的调整。

口服 100mg 一氟磷酸钠的溶液(等同于 13.2 mg 氟)后, 过 7 分钟血氟开始升高。即时氟离子以 $8.4h^{-1}$ 的速率进入中央室, 并在 0.62 小时后达到最高血药浓度 403ng/ml。氟自血浆中清除是首先以 $0.92h^{-1}$ 的高速率进行, 然后的末端清除常数为 $0.13h^{-1}$ (见表 2)。口服同剂量的一氟磷酸钠片剂后, 氟的药代学模式与前者相似, 只是达到最高血药浓度的时间有所延迟(延迟了 0.46 小时)。这种片剂中的氟的生物

利用度要好于氟化钠溶液,可能是由于氟化钠溶液经过小肠上段的速度过快从而使氟没有得到完全利用,而小肠上段正是氟吸收的主要窗口。

一氟磷酸钠可与钙离子结合,不过生成的一氟磷酸钙是可溶的。因此,当一氟磷酸钠与钙剂或与含钙丰富的食品(如牛奶)同时服用时,其氟的生物利用度不会受到影响。这是一个很重要的优点,因为氟化物疗法增加了对钙的需求,必须同时补钙。此外将一氟磷酸钠与钙盐结合而制成复方制剂,可以满足氟与钙的最佳比例,即1:30~1:50。

5. 一氟磷酸谷酰氨

最近,一种新的有机氟化物已取得专利,即 $(C_5H_{11}NO_3)_2FPO_3 \cdot 2NaCl$ (一氟磷酸谷酰氨),其中含氟3.73%。其氟的生物利用度与等摩尔量的氟化钠相同。

表2 8名健康志愿者口服一氟磷酸谷酰氨-钙复方咀嚼片剂,观察标准饮食对其氟的血浆药动学常数的影响

常数	饭前服用	饭后服用
血中延迟时间(h)	0.05	0.12
吸收半衰期(h)	0.23	0.71
C_{max} (ng/ml)	369(278~460)	122(106~220)
T_{max} (h)	0.6(0.5~0.7)	2.4(1.6~3.3)
Init. $t_{1/2el}$ (h)	0.12	1.87
Term. $t_{1/2el}$ (h)	12.3	9.0
AUC(mg/1xh)	1.09(0.87~1.36)	1.02(0.74~1.33)
相对生物利用度		1.02(0.54~1.51)

注: C_{max} 为最高血药浓度; T_{max} 为到达最高血浓度的时间;Init. $t_{1/2el}$ 为初始清除半衰期;Term. $t_{1/2el}$ 为终末清除半衰期

一氟磷酸谷酰氨具有一氟磷酸钠所有的在药动学、疗效及耐受性方面的优点。因此它为骨质疏松的氟化物疗法提供了更好的选择。

(上接第88页)

- 21 Clemens JD, Herrick MV, Singer FR. Evidence that serum NTX(collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. Clin Chem, 1997, 43(11):2058-63.
- 22 Andersson G, Ek-Rylander B. The tartrate-resistant purple acid phosphatase of bone osteoclasts-a protein phosphatase with multivalent substrate specificity and regulation. Acta Orthop Scand, 1995, 66(Suppl 266):189-194.
- 23 Lau KH, Onishi T, Wergedal J E. Characterization and assay of tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum; potential use to assess bone resorption. Clin Chem, 1987, 33(4):458-462.
- 24 Nakanishi M, Yoh K, Uchida K. Improved method for measuring tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum. Clin Chem, 1998, 44(2):221-225.
- 25 Echeretu ZO, Cos TM, Moss DW. Antibodies to porcine uteroferrin used in measurement of human tartrate-resistant acid phosphatase. Clin Chem, 1987, 33:1832-6.
- 26 Kraenzlin ME, Lau K-HW. Osteoclastic tartrate resistant acid phosphatase. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71:442-451.
- 27 Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen J. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72:367-373.
- 28 Garnero P, Shih WJ, Gineyts E. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79:1693-1700.