

**İSOSORBİT - 5 - MONONİTRAT**

Manijeh FARIVAR (\*)

H. Süheyla KAŞ (\*)

A. Atilla HINCAL (\*)

**Özet:** İsosorbit -5- mononitrat (IS-5-MN), koroner kalp hastalığının devamlı tedavisinde anjina pectoris krizlerinin önlenmesinde, enfarktüstün sonra önceden de bulunan anjina pectoris şikayetlerinin tedavisinde kullanılan bir maddedir. Bu derlemede, IS-5-MN'in fizikokimyasal özellikleri, miktar tayini yöntemleri, farmakolojik özellikleri, metabolizması, farmakokinetiği ve biyoyararlanımı örneklerle tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler :** *İsosorbit-5-mononitrat, Antianjinal ilaçlar, Farmakokinetik, Biyoyararlanım, Çözünme hızı.*

**İSOSORBİDE -5- MONONİTRATE**

**Summary:** Isosorbide -5- mononitrate (IS -5- MN), is used prophylactically in the treatment of angina pectoris and chroic congestive heart failure. In this review, the physicochemical properties, assay procedures, metabolism, pharmacological properties, pharmacokinetics and bioavailability of IS -5- MN are discussed by examples.

**Key words :** *Isosorbide -5-mononitrate, Antianginal drugs, Pharmacokinetics, Bioavailability, Dissolution rate.*

Başvuru Tarihi : 14.6.1991

Kabul Tarihi : 10.2.1992

---

(\*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara.

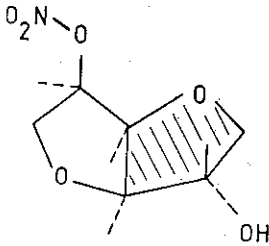
## GİRİŞ

İsosorbit -5- mononitrat (IS -5- MN), isosorbit dinitratın major metabolitidir. Koroner kalp hastalığının devamlı tedavisinde anjina pectoris krizlerinin önlenmesinde, enfraktüsten sonra önceden de bulunan anjina pectoris şikayetlerinin tedavisinde tablet, kapsül şeklinde ve intravenöz yol ile kullanılmaktadır.

Türkiye ilaç piyasasında 20 mg ve 40 mg'lık tabletleri (Monoket), yurtdışında ise 50 mg lık sürekli etkili olan kapsülleri bulunmaktadır.

## FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Kimyasal formülü 1,4-3,6-Dianhidroglusid -5- nitratdır. Nitrik asit esterleri sınıfına dahil, iğne şeklinde, renksiz kristal yapıda bir maddedir. Molekül ağırlığı 191.2, erime noktası 90.5°C, sudaki çözünürlüğü ise 0.0956 g/L, açık formülü  $C_6H_9NO_6$  dir. (Şekil 1).



Şekil 1. IS-5-MN'n kimyasal formülü (3)

## MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

IS -5- MN'n miktarı tayini için kolometrik yöntem invitro analizde kullanılmıştır (1). Polarografik yöntemle de

IS -5- MN'n analiz edilebileceği bildirilmiştir (2). Ayrıca TLC, HPLC yöntemleri de IS -5- MN'n analizinde kullanılan yöntemlerdendir (3-6). IS-5-MN'n çok iyi elektron tutucu özellik göstermesi nedeniyle elektron tutucu dedektörlü (ECD) gaz-sıvı kromatografisi ile miktar tayini yapılabilmektedir (7-14). Gaz kromatografisi yöntemi de yine IS -5- MN'n miktar tayininde bir çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (5, 15-23).

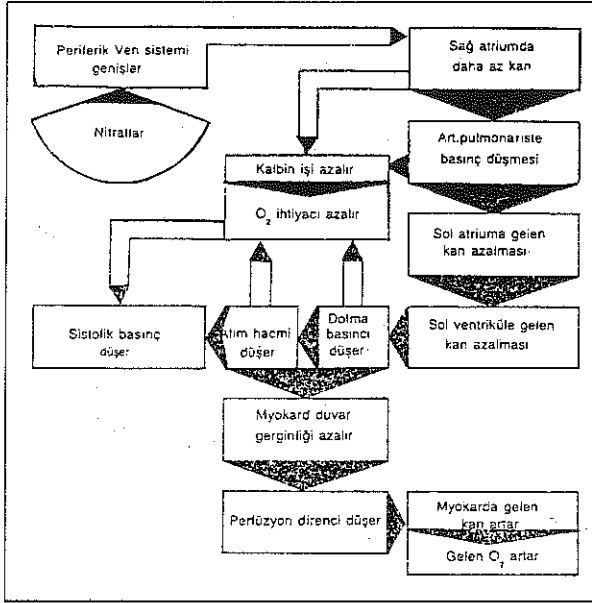
Spektrofotometrik yöntem de uygulanan miktar tayini yöntemleri arasındadır (1).

## NİTRATLARIN ETKİSİ HAKKINDA GENEL GÖRÜŞLER

Nitratlar öncelikle venler olmak üzere doğrudan damar duvar adalesine etki ederek damarları genişletirler. Bunun sonucu olarak kalbe dönen venöz kan miktarı azalır, kardiyak dolma basınçları düşer ve kalp duvarlarının diastolik gerginliği azalır (preload düşmesi). Aynı zamanda arteryel sistemde oluşan genişleme sonucu periferik direnç ve aort basıncı, bunlara bağlı olarak kalbin sistolik duvar gerginliği azalır (afterload düşmesi). Preload ve afterload'un (preşarj ve postşarj) düşmesi, bunlara bağlı olarak kalbin iş yükünün azalması sonucu kalbin oksijen ihtiyacı da düşer. Koroner direncin ekstrasvasal komponentlerinde düşme sonucu da kalbe gelen oksijen miktarı artmış olur. (Şekil 2)

## FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İsosorbit dinitrat'ın (ISDN) glutation-S-transferaz enzimi ile metabolize



Şekil 2. Koroner tedavi ile miyokardın harcadığı oksijenin azalması ve kalbe sunulan oksijenin artması (40).

olmasından, IS-2-MN ve IS-5-MN açığa çıkmaktadır. İso-sorbit-5-mononitrat hidrofilik özellikte olup, plazma proteinlerine bağlanmamaktadır (24). Verilen ISDN'in %50-70 kadarı IS-5-MN'a dönüştüğü için ana metaboliti olarak kabul edilmektedir. Sisenwine ve Ruelius (1971) ISDN'in yıkılma ürünlerinin tanımını yapmışlardır. 1972 senesinde ise Went bu metabolitlerin sistemik, koroner etkinliklerini göstermiştir. Bu bulgular yapılan diğer araştırmalar sonucu doğrulanmıştır (25-29). Preloadun azalmasının sonucu olarak diastol ve sistol sonucunda ventrikül çapında küçülme atım hacminde azalma, kısalma fraksiyonu oranında artma görülmüştür. Sistolik, diastolik ve ortalama arter kan basıncındaki azalma, afterload'un da düştüğünü göstermektedir. Bussmann akut enfarktüsli hastalarla

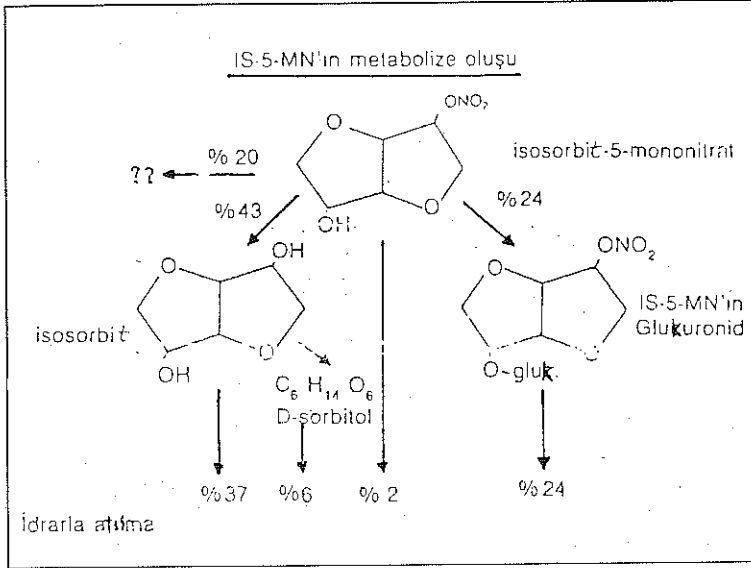
yaptığı çalışmasında, konsantrasyon düzeyi ve hemodinamik etkileri arasındaki paralel ilişkiyi gösterebilmiştir (30).

W. Jansen ve arkadaşları koroner kalp hastalıklarını anjiyografik olarak saptamış 36 hastada 20 mg IS-5-MN'in akut ve kronik verilmesinden sonra hemodinamik etkilerini ve efor toleranslarını nabız, arter kan basıncı, pulmoner arter basıncı, kalp debisi ve çalışma kapasitesi gibi parametrelerle kontrol etmişlerdir. 20 mg IS-5-MN'in, hem istirahat hem de eforunda pulmoner arter basıncında anlamlı bir düşme, çalışma kapasitesinde artma ve efor süresinde uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (31). IS-5-MN'in plazma ve tükrükteki konsantrasyonları aynı bulunmuş, ayrıca IS-5-MN tükrüğe pasif difüzyonla geçtiği saptanmıştır.

### METABOLİZMASI

Chasseaud ve arkadaşları  $^{14}\text{C}$  ile işaretli IS-5-MN ile yaptıkları araştırmalar sonucu, IS-5-MN'in plazmada 4.9 saatlik bir yarılanma ömrü ile elimine edildiğini göstermişlerdir. Bunun

yanı sıra ana metabolit olan isosorbid için yarılanma ömrü 9-10 saat olarak kabul edilmektedir. Verilen dozun tamamen %100 idrar ile atılması 5 gün içerisinde olmaktadır. Bu bulgulara dayanarak IS-5-MN'in yıkılma yolu Şekil 3'de gösterilmiştir. (4, 14, 25-32).



### FARMAKONİTEĞİ

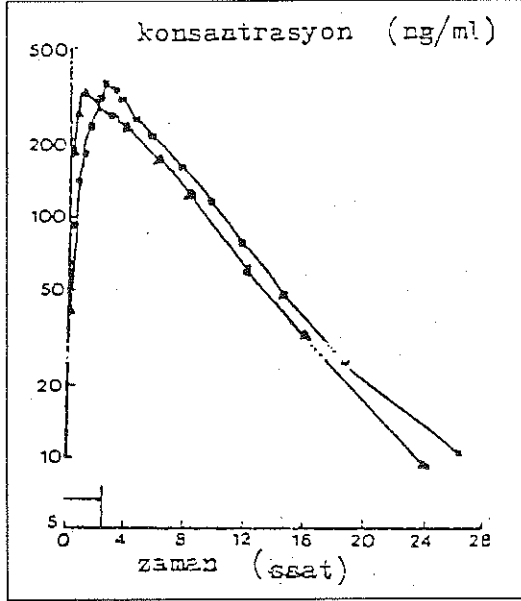
#### IS-5-MN'İN İNTRAVENÖZ UYGULANMASI

W. Schaumann'un çalışmasında 20 mg IS-5-MN'in intravenöz uygulanmasından sonra serum konsantrasyonu 400 ng/ml olarak bulunmuştur (33). Muck ve arkadaşları, Laufen ve arkadaşları, Chasseaut ve arkadaşları, Mannebach ve arkadaşları, Major ve arkadaşları ve Zerbe ve arkadaşları IS-5-MN üzerinde yaptıkları farmakokinetik çalışmalar so-

nucunda tek kompartmanlı modele uyduğunu ve birinci dereceden absorpsiyon ve eliminasyonu ile zaman akışı içindeki plazma düzeylerini Bateman fonksiyonu ile açıklamışlardır (3, 8, 16-19, 32, 34). Major ve arkadaşları IS-5-MN'in infüzyon dozunun verilmesinden sonra 7 kişide baş ağrısının görüldüğünü rapor etmişlerdir. IS-5-MN'in 2.5 saat içinde 8 mg/saat'deki bir hızla intravenöz infüzyon sonucunda plazma ilaç konsantrasyonunun  $356 \pm 39$  ng/ml'ye ulaştığını izlemişlerdir.

İnfüzyon bitiminden 24 saat sonra ortalama plazma konsantrasyonunun 10 ng/ml'ye düştüğünü göstermişlerdir (4 saat'lık bir yarılanma ömrü ile). IS-5-MN'in 20 mg'lık standart tabletlerinin uygulanmasından 1 saat sonra plazma ilaç

konsantrasyonunun 346 ng/ml'ye ulaştığını ve uygulamadan 24 saat sonra 9 ng/ml'ye düştüğünü göstermişlerdir (4 saat'lık bir yarılanma ömrü ile) (18) (Şekil 4 ve Tablo 1).



Şekil 4. 6 gönüllüde 20 mg ISDN'in oral uygulamasından sonra ISDN ve metabolitlerinin ortalama plazma konsantrasyonları (18).

### IS-5-MN'İN NORMAL TABLETLERİNİN UYGULANMASI

Taylor ve Chasseaut/Taylor tarafından IS-5-MN'in farmakokinetiği, ana madde ISDN ve ikinci metabolit olan IS-2-MN ile karşılaştırılmaları araştırılmış ve bulgular Tablo 2'de verilmiştir (35, 36). Bu çalışmada IS-5-MN'in maksimal plazma düzeyi ortalama 1 saat sonra ölçülmüştür. Oral yoldan verildiğinde biyolojik yarılanma ömrü ortalama 5 saat,

sistemik biyoyararlılığı ise % 100 olarak bulunmuştur.

Bogaert ve arkadaşları oral yolla kullanılan IS-5-MN, IS-2-MN ve ISDN'in plazma konsantrasyonlarını böbrek yetmezliği olan ve sağlıklı kişilerde saptamışlardır. IS-5-MN'in eliminasyon yarılanma ömrünün değişik gruplarda anlamlı bir farklılık göstermediği ve böylece IS-5-MN'in metabolizmasının azalmış böbrek fonksiyonlarından etkilenmediği gösterilmiştir; ancak farmakodinamik etkide fark bulunabilmesi olasıdır.

**Tablo 1.** 20 mg IS-5-MN'in infüzyonu, infüzyondan sonra, ve oral uygulamadan sonraki ortalama plazma ilaç konsantrasyonları (18).

ZAMAN Saat	PLAZMA İLAÇ KONSANTRASYONU ng/ml
<b>INFÜZYON SIRASINDA</b>	
0.25	40 ± 14
0.5	91 ± 17
0.75	141 ± 30
1	181 ± 23
1.5	239 ± 42
2	305 ± 46
2.5	351 ± 41
<b>INFÜZYONDAN SONRA</b>	
0.5	335 ± 39
1	303 ± 34
2	257 ± 31
3	216 ± 42
5	162 ± 20
7	117 ± 33
9	77 ± 19
12	47 ± 17
16	24 ± 7
24	10 ± 4
<b>ORAL</b>	
0.25	188 ± 161
0.5	265 ± 139
0.75	337 ± 92
1	346 ± 87
1.25	334 ± 64
1.5	320 ± 47
2	288 ± 40
3	263 ± 36
4	232 ± 36
6	170 ± 31
8	122 ± 25
12	59 ± 17
16	31 ± 10
24	9 ± 5

**Tablo 2.** Isosorbit dinitrat, isosorbit-2-mononitrat ve isosorbit-5-mononitrata ait en önemli farmakokinetik parametrelerinin karşılaştırılması (16, 35, 36).

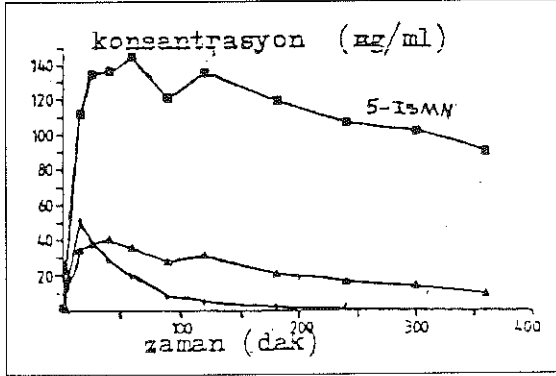
PARAMETRELER	ISDN (n=6)	IS-2-MN (n=6)	IS-5-MN (n=5)
Peros herbiri 10 mg Maks.			
Plazma düzeyi (ng/ml)	7.5	147	191
Maks. plazma düzeyi zamanı (dakika)	34	55	64
Yarılanma ömrü (saat)	0.57	1.8	4.9
Biyoyararlanım (%)	23	101	111

Farmakokinetiği yaş, hepatik ve renal hastalık ile önemli derecede etkilenmemiştir (10, 34, 37),

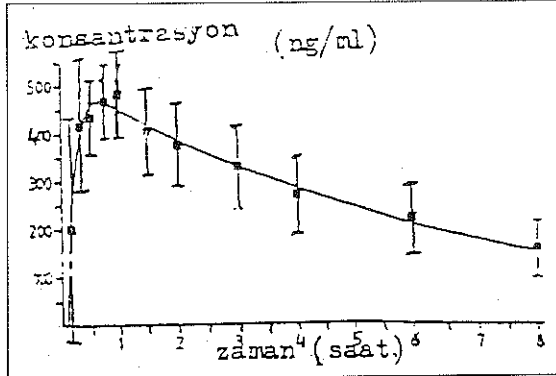
IS-5-MN'in dozunun yalnızca % 2'si değişmeden idrarla atılırken, % 30'u isosorbite ve % 17'si ise 2-glukronide değişmektedir. Metabolitlerinin ortalama plazma konsantrasyonları incelendiğinde IS-5-MN'in organizmadan daha geç uzaklaştığı görülmüştür (Şekil 5). 20 mg IS-5-MN'in uygulanmasından 1 saat sonra ortalama plazma konsantrasyon eğrisinde 483.2 ng/ml'de bir pik verdiği ve bu pike 48 dakikada ulaştığı Laufen ve arka-

daşlarının çalışmalarında gösterilmiştir (19) (Şekil 6).

Major ve arkadaşları IS-5-MN'in oral uygulanmasından sonra tek kompartmanlı modele uyduğunu göstermişlerdir. IS-5-MN'in ortalama sistemik klerensi  $127 \pm 21$  ml/dak, dağılma hacmi ise  $48.5 \pm 6.1$  litre,  $t_{1/2}$   $4.4 \pm 0.5$  saat ve ortalama kalış süresi  $6.2 \pm 0.7$  saat olarak bulunmuştur. 10-50 mg arasında uygulandığında IS-5-MN'in kinetiğinin (AUC ve  $t_{1/2}$ ) doz ile doğru bir ilişki verdiği ve IS-5-MN'in bu aralıkta yaklaşık tümüyle absorbe olduğu ( $\%93 \pm \%13$  sistemik biyoyararlanım) bil-



Şekil 5. 8 Gönüllüde 20 mg'lık IS-5-MN'in oral dozundan sonra ortalama plazma konsantrasyonu (19).



Şekil 6. 20 mg IS-5-MN'in 2.5 saat içinde 8 mg/saat'lik hızla infüzyondan sonra ve 20 mg tek bir standart tabletin oral alınmasından sonra ortalama plazma konsantrasyonu (19).

dirilmiştir. Hızlı salın standart tabletlerinin alınımından sonra biyoyorulanım % 86 ve % 113 arasında bulunmuştur (18).

Tauchert ve arkadaşları araştırmalarında fiziksel eksersiz altında olan stabil anjinalı hastalarda doza bağımlı olarak pulmoner arter basıncında düşmeyi saptamışlardır (38). Abshagen ve Spörl-Radun farmakokinetik çalışmalarında tüm dozlardan sonra aynı zaman aralığı içinde

ortalama  $1.22 \pm 0.2$  saat oral uygulamadan sonra maksimum konsantrasyonlara ulaştığını göstermişlerdir (20).

GTN, ISDN, IS-5-MN, IS-2-MN uygulandığında total vücut klerensi giderek azalırken yarılanma ömrünün arttığı Tablo 3 de gösterilmiştir. Bu tablo'da IS-5-MN'in bileceği ve de gösterilmektedir (33).

**Tablo 3.** Gliseril trinitrat, isosorbit dinitrat, isosorbit-2-mononitrat ve isosorbit-5-mononitratla ait total vücut klerensi, yarılanma ömrü ve görünür dağılım hacmi (33).

Bileşim	n	Klerens l/dak	t <sub>1/2</sub> dak	V <sub>d</sub> L
GTN	80	23.8	2.4	82
ISDN	53	3.2	63	291
IS-2-MN	16	0.371	108	58
IS-5-MN	41	0.124	264	47

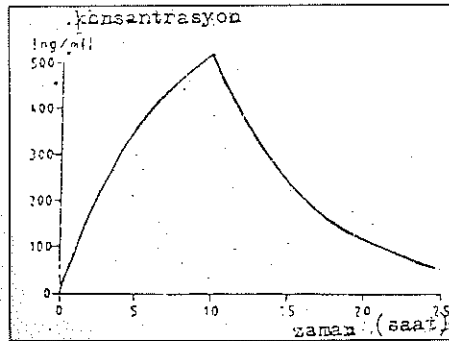
Abshagen ve arkadaşları 20 mg'lık IS-5-MN tabletlerinin oral uygulanmasından sonra 3 deneğin tek kompartmanlı modele uymaması üzerine yeni bir matematiksel model geliştirmişlerdir (8).

### IS-5-MN'İN UZUN ETKİLİ PRERAPATLARININ UYGULANMASI

IS-5-MN'in eliminasyon yarılanma

ömrü 4-6 saat arasındadır. Sürekli salım sağlayan IS-5-MN'in oral uygulanmasından sonra Şekil 7'de görülen eğrinin iki dezavantajı olduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Bunlar:

1) Sürekli salın ilacın başlangıçtaki plazma konsantrasyonunun yükselmesi nedeniyle hızlı salın tabletle karşılaştırıldığında hemodinamik etkinin oldukça geciktiğinin gösterilmesi.



**Şekil 7.** IS-5-MN'in sürekli salım yapan preparatının uygulamasından 10 sonra zamana bağlı plazma düzeyleri (3).



2) ko salım hızından bağımsız olarak sabit plazma konsantrasyonlarına tek doz uygulanmasından sonra ulaşılmasıdır.

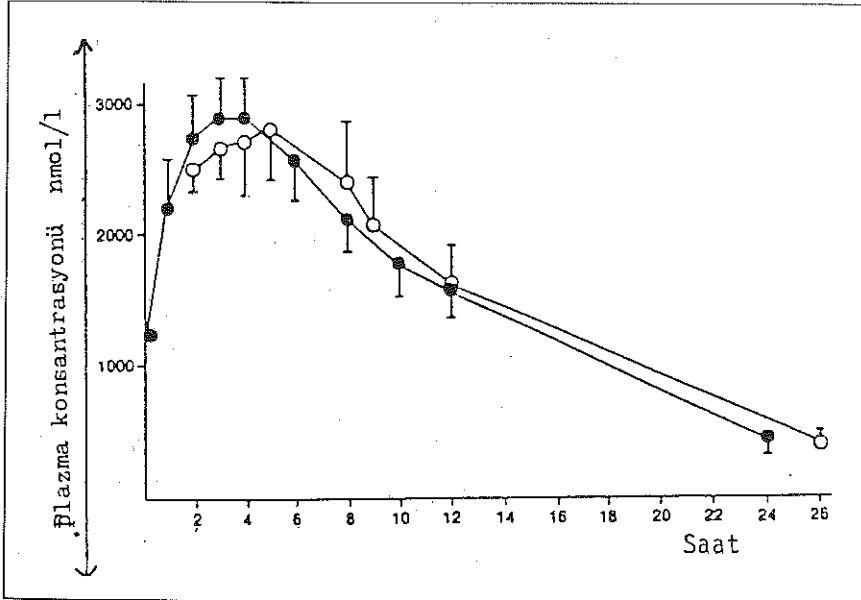
Bu da iki fraksiyonlu uzun etkili preparat ile düzeltilmeye çalışılmıştır (3).

Bir ticari preparat olan Imdur, IS-5-MN içeren kontrollü salın bir kapsüldür. IS-5-MN'in uzun bir eliminasyon yarı ömrü ve ilk geçiş metabolizmasının olmaması gibi farmakokinetik avantajları nedeniyle diğer nitratlarla karşılaştırmak için seçilmiştir. Bir konvansiyonel formülasyon günde bir defalık doz rejiminde eliminasyon yarı ömrünün yeteri kadar uzun olmasına müsaade etmemektedir. Oral çözelti hızlı olarak absorbe olmakta ve  $0.65 \pm 0.16$  saatten sonra  $6497 \pm 504$  nmol/l bir ortalama maximum konsantrasyona ulaşmaktadır. Imdur ile absorpsiyon fazı önemli derecede uzatılmış, konsantrasyon pikide gecikme

ve düşme ile sonuçlanmıştır. Imdur'un biyoyararlanım miktarı  $77.1 \pm 2.2$  olarak saptanmıştır.

Sağlıklı kişiler ve anjinali hastalarda ilaç uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonları arasında büyük bir fark görülmemiştir. Ayrıca ayaktayken sistolik kan basıncı düşmüş ve kalp hızı artmıştır. 50-100 mg IS-5-MN dozları 4 saatteki etkinliği 20-24 saat boyunca devam etmemiştir. Buradan elde edilen değerler placebo değerleri ile karşılaştırmıştır (39).

Reale ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IS-5-MN'in sürekli etkili preparatı ile plaseboyu karşılaştırdıklarında oluşan maksimal ekzersiz toleransının 30 dakikada % 79, 3.5 saatte % 75 ve 11 saatte % 56'ya kadar değiştiğini göstermişlerdir (Şekil 8).



Şekil 8. 8 Sağlıklı kişide ve 6 anjinali hastada IS-5-MN içeren Imdur'un günde bir defalık oral dozundan sonra plazma konsantrasyonları (14).

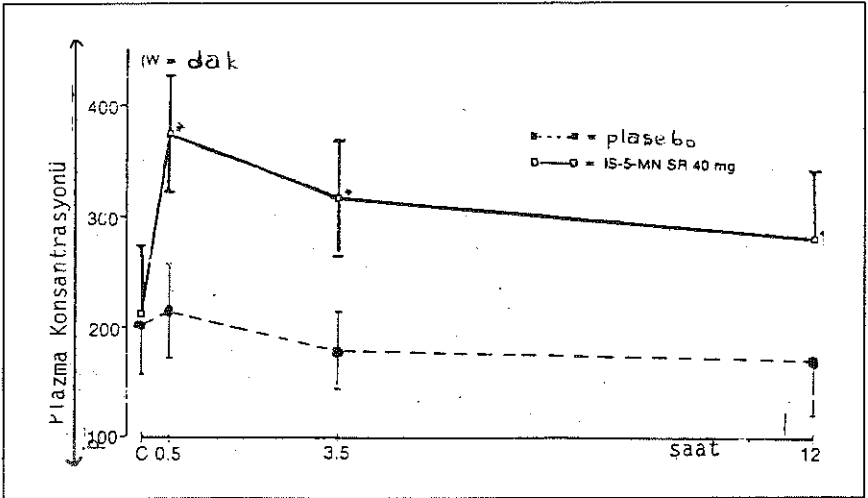
IS-5-MN'in sürekli salım sağlayan preparatının uygulamasından sonra sistolik ve diastolik kan basıncı önemli derecede azalmıştır. Sistemik vasküler rezistans IS-5-MN ile önemli derecede azalmamıştır. Pulmoner arter basıncını plasebo ile karşılaştırdıkları zaman önemli derecede azaldığını gözlemişlerdir (14). IS-5-MN'in farmakolojik aktivitesi için plazma ilaç konsantrasyonunun 100 ng/ml'ye ulaşması gerekir (24). Laufen ve arkadaşları yaptıkları çok kompartmanlı incelemelerde 7 kişinin tek kompartmanlı model ve 1 kişinin de iki kompartmanlı modelde en iyi sonucu verdiklerini saptamışlardır.

Lehman ve arkadaşları 40 mg IS-5-MN (Elantan) içeren uzun etkili preparatın verildikten 6 saat sonra etki gösterdiğini saptamışlardır. Bu bulgular Lehman ve arkadaşlarının akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda yaptıkları çalışmaların sonucunu doğrulamaktadır.

Burada yapılan hemodinamik ölçümlere göre ortalama pulmoner arter basıncında % 30 ve pulmoner kapiller ve sağ atrial basınçta ise % 30-40 oranında önemli düşmeler bulunmuştur. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda IS-5-MN etkisiyle atım hacmi indeksinde % 20 ve diastolik arter basıncında % 10 düşme görülmüştür (23).

### BIYOYARARLANIM

Taylor ve Chasseaud/Taylor tarafından yapılmış olan araştırmada IS-5-MN'in maksimal plazma düzeyi ortalama 1 saat olarak ölçülmüş, oral yoldan verildiğinde biyolojik yararlanma ömrü ortalama 5 saat, biyoyararlanımın ise % 100 olduğu saptanmıştır. IS-5-MN'in intravenöz (4 mg/saat) olarak (infüzyon süresi 2.5 saat) uygulanması ve bir defalık oral (10 mg) verilmesinden sonra elde edilen plazma konsantrasyonu Şekil 9'da gösterilmiştir (35, 36).



Şekil 9. Maksimal ekzersiz toleransın 40 mg IS-5-MN'in sürekli salınan formülasyonundan önce ve 0.5-3.5 ve 12 saat sonraki değerler, plasebo değerleri ile karşılaştırılması (35, 36).

Strachl ve arkadaşları hariç diğer araştırmacılar IS-5-MN'in hem oral hem de intravenöz olarak uygulamışlardır (Tablo 4). Bu tabloda Bonn'un yaptığı çalışmada, oral uygulanan dozun serum konsantrasyonları intravenöz uygulamadan sonra %11 kadar yüksek bulunmuştur (33).

IS-5-MN'in anti anjinal etkisi kalitatif olarak ISDN'a benzemektedir, ancak iki kez daha güçlü etkinlik gösterdiği, oral ve-

rildiğinde biyoyararlanımın tam olduğu ve daha uzun etkili olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.

IS-5-MN'in 20 mg oral dozları boş mideye alındığında daha çabuk bir etki sağladığından aç karnına alınması, biyoyararlanımın tam olması açısından tercih edilmektedir. Yemek ile absorpsiyon hızı azalmış ancak biyoyararlanım değişmemiştir (7, 19).

Tablo 4. IS-5-MN'in total vücut klerensi, yarılanma ömrü ve biyoyararlanımı (21).

ARAŞTIRMACILAR	n	İNTRAVENÖZ			ORAL			
		Doz mg	Klerens ml/dak	t <sub>1/2</sub> saat	n	Doz mg	Klerens/f ml/dak	f %
Abshagen (1985)	11	20	115	4.6	19	20	117	99
Strachl (1984)	7	5	143	4.2	-	-	-	-
Major (1984)	12	20	129	4.4	11	20	138	93
Steudel (1983)	5	20	101	4.7	5	20	116	87
Bonn (1983)	6	10	128	4.2	6	10	115	111
Ortalama	41	-	124	4.4	41	-	122	97

f= Deneklerdeki ortalama biyoyararlanım % si.

## KAYNAKLAR

- Bongiovanni, G., Giani, C., Innocenti, F., "Automatic Assay Method for Some Organic Nitrate Derivatives", *Bull. Chim. Farm.*, 123, 14-35, 1984.
- Pinzaun, S., et al. "Determination of Isosorbide-5-Mononitrate in Tablets by Differential Pulse Polarography", *Pharm. Acta. Helv.*, 64, 125-128, 1989.
- Zerbe, H., Luckow, V., Cawello, W., Cordes, G., "Isosordibe-5-Mononitrate Sustained-Release Pellets an Example of Computer-Supported Drug Development", *Pharm. Research.*, 30-36, 1985.
- Sisenwine, S.F., Ruelius, W.H., "Plasma Concentrations and Urinary Excretion of Isosorbide Dinitrate and It's Metabolites in the Dog", *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 176, 296-301, 1971.
- Zuccaro, P., et al. "Determination of Isosorbide-5-mononitrate in Human Serum by Gas chromatog-

- raphy-Mass Spectrometry", *J. Chromatogr. Biomed.*, 525, 447-453, 1990.
6. Woodward, A.J., Lewis, P.A., Maddock, J., "A Comparison of HPLC-Termal Energy Analysis and GC-Electron Capture Detection for Determining Isosorbide Dinitrate and Its Mononitrate Metabolites in Human Plasma", *Drug Determination in Therapeutic and Forensic Contexts*. Ed: Reid, E., Wilson, I.D., 1984.
  7. Laufson, H., and Leitold, M., "The Effect of Food on the Oral Absorption of Isosorbide-5-Mononitrate", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 18, 967-968, 1984.
  8. Abshagen, U., Betzien, G., Endele, R., and Kaufmann, B., "Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isosorbide-5-Mononitrate", *E.J. Clin. Pharmacol.*, 20, 269-275, 1981.
  9. Wood, S.G. et al. "Metabolic Fate of  $^{14}\text{C}$ -Isosorbide-5-Mononitrate in Humans", *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 34, 1031-1035, 1984.
  10. Bogaert, M.G., Rosseel, M.T., Boelaert, J., Daneels, R., "Fate of Isosorbide Dinitrate and Mononitrates in Patients With Renal Failure", *E.J. Clin. Pharmacol.*, 21, 73-76, 1981.
  11. Thadani, O., et al. "Duration of Effects and Tolerance of Slow Release Isosorbide-5-Mononitrate for Angina Pectoris", *Am.J. Cardiol.*, 59, 759-762, 1987.
  12. Tam, G.S., Nakatsu, K., Brien, J.F., Marks, G.S. "Determination of Isosorbide Dinitrate Biotransformation in Various Tissues of the Rabbit by Capillary Column Gas-Liquid Chromatography", *Biopharmaceutical and Drug Disposition*, 8, 37-45, 1987.
  13. Sioufi, A., Pommler, F., "Determination on the Two Mononitrate Metabolites of Isosorbide Dinitrate in Human Plasma and Urine by Gas Chromatography with Electron Capture Detection", *J. Chromatography*, 305, 95-103, 1984.
  14. Reale, A., et al. "Anti Anginal Efficacy and Duration of Action of 40-MG Isosordibe-5-Mononitrate in Sustained-Release Form, *Current Therapeutic Research*, 39, 912-919, 1986.
  15. Sponer, G., Strein, K., Dietmann, K., and Abshagen, U., "Investigation into the Development of Tolerance to Organic Nitrates in Conscious Dogs", *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 34, 1510-1513, 1984.
  16. Taylor, T., Chasseaud, L.F., Major, R., Doyle, E., Darragh, A., "Isosorbide-5-Mononitrate Pharmacokinetics in Humans", *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 2, 225-263, 1981.
  17. Muck, B., Bonn, R., Rietböck N., "Bioverfügbarkeit von Isosorbid-5-Mononitrat Nach Gabe Retardierter und Nicht Retardierter Darreichungsformen" *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 39, 1274-1276, 1989.

18. Major R.M., Taylor, T., Chasseaud, L.F., Darragh, A., Lambe, R.F., "Isosorbide-5-Mononitrate Kinetics", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 35, 635-659, 1984.
19. Laufen, H., Aumann, M., Leitold, M., "Oral Absorption and Disposition of Isosorbide Dinitrate and Isosorbide Mononitrate in Man", *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 33, 988-984, 1983.
20. Abshagen, U., Spörl-Radun, S., "First Data on Effects and Pharmacokinetics of Isosorbide-5-Mononitrate in Normal Man", *E.J. Clin. Pharmacol.*, 19 423-429, 1981.
21. Strachl, P., Galeazzi, R.L., "Determination of Isosorbide-5-Mononitrate in Human Plasma by Capillary Column Gas Chromatography", *J. Pharm. Sci.*, 73, 447-453, 1984.
22. Bruyneel, K., Rosseel, M.T., Bogaert, M.G., "Plasma Concentration of Isosorbide Dinitrate and Mononitrates After Acute and Chronic Oral Administration of Isosorbide Dinitrate in Man", *Arzneim-Forsch. /Drug. Res.*, 32, 769-773, 1982.
23. Lehmann, H. et al. "Vergleichende Untersuchungen über die Hamodynamische Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat Beim Akuten Myokardinfarkt" *Vortrag Auf Dem elantan, Workshop Kronberg.*, 1983.
24. Taylor, I.W. Major, R.M., Chasseaud, L.F., Taylor, T., "Saliva Concentrations of Isosorbide Dinitrate, Isosorbide-2-Mononitrate and Isosorbide-5-Mononitrate", *Br. J. Pharma.*, 17, 585-587, 1984.
25. Bogaert, M.G., Rosseel, M.T., "Vascular Effects of the Dinitrate and Mononitrate Esters of Isosorbide-Isomannide and Isosorbide", *Naunyn Schimedebergs Arch. Pharmacol.*, 1972.
26. Reifart, N., "Vergleich der Antianginösen Wirksamkeit und Wirkdauer von Oral Verabreichtem Isosorbiddinitrat, Isosorbid-2-mononitrat und Isosorbid-5-mononitrat", *Med. Welt*, 32, 524, 1981.
27. Seidel, F.D. Micheli, "Comparative Hemodynamic and Pharmacokinetics Investigation After Oral Isosorbide-2-Mononitrate and Isosorbide-5-Mononitrate", *In: Nitrates, III, Cardiovascular Effects*, Ed: Lichtlen, P., Engel. H.J. Schrey, A., Swan, S.J.C., 1981.
28. Stauch, M., "Die Wirkung Von 2- und 5-Isosorbidmononitrat Auf Das Belastungs-EKG von Patienten mit Koronarinsuffizienz", *Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff*, 41, 1975.
29. Stauch, M., Grewe, N., "Die Wirkung Von Isosorbiddinitrat, Isosorbid-2-Mononitrat und Isosorbid-5-Mononitrat auf das Belastungs-EKG und Die Hamodynamik Während der Vorkofstimulation bei Patienten mit Angina Pectoris", *Z. Kardiol*, 68, 1979.

30. Bussmann, W.D., "Hamodynamische Wirkung von Isosorbid-5-mononitrat im Vergleich zu Isosorbid-dinitrat bei Patienten Mit Frischem Herzinfarkt", *In: Mononitrate, Workshop Kronberg* Ed: Kaltebach, M., Bussmann, W.D., Schrey Verlag, A., Wolf, C., München, 76-82, 1981.
31. Jansen, W., "Hamodynamik und Belastbarkeit von Koronarpatienten Unter Therapie mit 5-Isosorbidmononitrat", *Vortrag Auf Dem Elantan<sup>R</sup>, Workshop Kronberg*, 1983.
32. Chasseaud, L.F., Wood, S.G., Luckow, V., "Metabolismus von 14C-Isosorbid-5-Mononitrat", *Wortrag Auf Dem Elantan<sup>R</sup>, Workshop Kronberg*, 1983.
33. Schaumann, W., "Pharmacokinetics of Isosorbide Dinitrate and Isosorbide-5-Mononitrate", *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.*, 27, 445-453, 1989.
34. Mannebach, H., Ohimeir, H., Von Möllendorff, E., Gleichmann, U., Abshagen, U., "Steady-state-Kinetic von Isosorbid-5-Mononitrat bei Patienten Mit Koroner Herzkrankheit", *Medizinische Welt*, 517-520, 1981.
35. Taylor, T., "Comparative Pharmacokinetics of Isosorbide Dinitrate and its Mononitrate Metabolites", *In: Mononitrate, Workshop Kronberg* Ed: Kaltebach, M., Bussmann, W.D., Schery Verlag, A., Wolf, C., München, 20-22, 1981.
36. Chasseaud, L.F., Taylor, T., "Pharmacokinetics of Isosorbide-5-Mononitrate in Humans", *In: Mononitrate, Workshop Kronberg* Ed: Kaltebach, M., Bussmann, W.D., Schery Verlag, A., Wolf C., München, 12-19, 1981.
37. Akpan, W., Endelev, R., Neugebauer, G., Steudel, H., "Pharmacokinetics of IS-5-MN After Oral and Intravenous Administration in Patients with Hepatic Failure", *In: Mononitrate 1*, Ed: Cohn and Ritgenhausen 86-91, 1984.
38. Tauchert, M., Jansen, W., Ulrich, T., Meyer, L., "Dosisabhängige Veränderungen Hamodynamischer Parameter Unter Isosorbid-5-Mononitrat". *Herz/ Kreisl., Sonderausgabe Neue Aspekte Der Therapie Mit Mononitrat*, 33-36, 1984.
39. Jonsson, U.E., "Various Administration Forms of Nitrates and Their Possibilities", *Drugs*, 33, 23-31, 1987.
40. "Monoket", Schwars GMBH, Monheim, Germany, s. 7.