

咯萘啶在疟疾病人体内的药物动力学¹

冯正、吴祖帆、王翠英 (中国预防医学科学院寄生虫病研究所², 上海 200025)

江乃雄 (上海计算技术研究所, 上海 200040)

提要 对10例疟疾现症病人志愿者接受单剂量 im(4人), po(6人)抗疟药咯萘啶后的药物动力学进行了研究, 并计算 po 后的相对生物利用度。血药-时间过程均以线性二室开模型描述为佳。t_{1/2β} 为 64±1 h。肠溶片和胶囊的相对吸收程度分别为 19±7 和 32±7%。结果表明 po 剂型尚有待于改进, 以期提高生物利用度。

关键词 抗疟药; 咯萘啶; 2-甲氧基-7-氯-10-[(3', 5'-双四氢吡咯次甲基-4'-羟基-苯基)氨基]苯骈[b]1, 5-萘啶; 药物动力学; 生物利用度; NONLIN 计算机程序

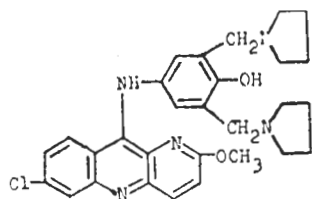
咯萘啶(pyronaridine, PND), 化学名 2-甲氧基-7-氯-10-[(3', 5'-双四氢吡咯次甲基-4'-羟基-苯基)氨基]苯骈[b]1, 5-萘啶, 为我国研制的抗疟药, 对间日疟和恶性疟均有显著疗效, 与氯喹无交叉抗性, 并可经多种途径给

1986年6月12日收稿 1986年11月27日修回

¹本研究题目得到联合国开发计划署、世界银行、世界卫生组织热带病研究培训特别规划的部分支持。

²世界卫生组织疟疾、血吸虫及丝虫病合作中心。

药⁽¹⁻³⁾。我们已经对 PND 在兔体内的药物动力学进行了研究⁽⁴⁾。为了进一步了解该药在人体内的动力学过程,给临床合理用药提供依据,进行了人体内药物动力学研究。



Pyronaridine

方 法

研究对象 疟疾病人 10 例(间日疟 7, 恶性疟 3), 经血检确诊, 年龄 $28 \pm SD 10$. yr, 体重 55 ± 6 kg. 性别: 男 6, 女 4. 心、肝、肾及血常规检验正常。无心、肝、肾病史。半年内无抗疟药治疗史。最近一周内未服药物。病人志愿住院观察。不作随访。

剂型和剂量 PND 针剂和肠溶片为杭州市第一制药厂制品, 批号分别为 803125 和 840702. 片剂含量为 0.1 g/片, 针剂 40 mg/ml. PND 胶囊系用本所药化室提供的 PND 磷酸盐粉剂装于上海红星胶丸厂生产的空心胶丸。含量为 0.2 g/丸。im 204 mg/人(3.8 mg/kg) 4 人, po 肠溶片 0.6 g/人(11.1 mg/kg) 和胶囊 0.6 g/人(10.1 mg/kg) 各 3 人, 均为单剂量。

血浓度测定 给药后定时取静脉血样。im 组取血时间为 0, 0.25, 1, 3, 8, 24, 36, 48, 60 和 72 h, po 组为 0, 0.5, 1, 2, 3,

Tab 1. F values and AIC values from the patients receiving im pyronaridine.

Patient No	Sex	Age (yr)	Wt (kg)	F value	AIC value	
				p<0.01	One-compartment	Two-compartment
4	F	29	53	380	104	58
5	F	20	54	163	97	66
6	M	28	63	103	93	63
7	M	18	47	32	89	70

8, 24, 36, 48, 60 和 72 h. 肝素抗凝。用荧光分光法⁽⁵⁾测定全血中 PND 浓度。药前血样空白值与试剂空白相同, 表明无其他化合物干扰测定。剂量及血浓度均以基质量表示。

数据处理 用经我们改进后的 NONLIN 程序⁽⁶⁾于 IBM-PC 微机上对血药-时间数据进行非线性拟合, 并进行动力学参数计算。数据权重系数为 $1/C^2$. C 为全血浓度。根据 F 值和 AIC 值⁽⁷⁾确定数学模型房室数。动力学参数的计算按文献(8)。计算 po 后的相对吸收程度(RF)时, 以 im 组的平均 AUC 作为 100% 吸收值, 分别计算各病人的 RF。根据在兔的实验结果, PND 经 im 后的吸收完全⁽⁴⁾。

结果和讨论

im PND 的药物动力学 根据 F 值和 AIC 值(表 1), im 后的血药-时间过程以线性二室开模型描述为佳, 按此模型计算的药代动力学参数列于表 2, im 后的吸收较快, 峰浓度较高。排泄半寿期 $t_{1/2\beta}$ 和峰时间 T_{max} 与兔药代动力学研究结果($t_{1/2\beta} = 52$ h, $T_{max} = 0.75$ h)相近。由于其中一例病人的 V_c 值较高, 致使该组 V_c 的

Tab 2. Pharmacokinetic parameters after im pyronaridine 204 mg/patient.

Patient No	K_{10} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	K_a (h^{-1})	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	V_c (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	Cl_T L/(kg·h)
4	0.20	0.66	0.045	2.38	0.8	68.1	4.4	68.9	0.92	515	0.89
5	0.12	0.52	0.070	4.16	1.0	56.4	3.6	32.7	0.69	670	0.478
6	0.11	0.62	0.084	9.90	0.9	62.2	8.4	70.4	0.42	423	0.89
7	0.05	0.32	0.105	4.96	1.5	64.2	28.1	114.1	0.58	494	1.34
\bar{x}	0.12	0.53	0.076	5	1.0	63	11	72	0.66	525	0.90
SD	0.06	0.15	0.025	3	0.3	5	11	33	0.21	104	0.35

Tab 3. Pharmacokinetic parameters after po pyronaridine 0.6 g in enteric-coated tablets (№. 8-10) or in capsules (11-13) to malaria patients.

№	Patient		$t_{1/2\beta}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	Cl_T L/(kg·h)	
	Sex	Age (yr)					Wt (kg)
8	F	23	46	58.2	13.9	99.5	0.797
9	M	21	62	69.7	13.8	163.6	0.794
10	M	29	56	67.1	14.4	119.5	0.798
\bar{x}		24	55	65	14.0	130	0.796
SD		4	8	6	0.3	32	0.002
11	M	48	58	61.8	4.98	103	0.80
12	M	19	53	57.8	4.73	273	0.80
13	F	42	57	69.3	4.45	390	0.55
\bar{x}		36	56	63	4.72	255	0.71
SD		15	3	6	0.26	144	0.14

SD 较大, 表明存在较大个体差异。

po PND 的药物动力学 血药-时间过程亦以线性二室开模型描述为好。主要动力学参数列入表 3 和 4。po 和 im 的 $t_{1/2\beta}$ 相一致。PND 的 $t_{1/2\beta}$ 总 $\bar{x} \pm SD$ 为 64 ± 1 h。根据现有结果, 肠溶片的 T_{max} 明显大于胶囊的(约为 3 倍)。而 C_{max} 则低于胶囊。

po PND 的相对生物利用度 肠溶片和胶囊的 K_a 分别为 0.27 ± 0.11 和 0.49 ± 0.35 h⁻¹。以 im 作参比的相对吸收程度分别为 19 ± 7 和 $32 \pm 7\%$ 。可见 PND 的 RF 较低。

上述研究中所用的剂型及其来源除胶囊外均与目前临床应用的相同。至今尚未见应用除肠溶片以外的其他 po 剂型的报道。由于符合观察条件的疟疾病人甚少, 我们所观察的 po 病例数有限, 因此虽然胶囊的 RF 似较肠溶片的高, 并且也未发现肠胃道不适的主诉或表

现, 但目前尚难判断何者为优。然而, 重要的是根据以上结果可见目前临床所用的 po 剂型及制剂确有待于进一步研究和改进, 使之更为合理, 已知氯喹可经胃肠道迅速而几乎完全吸收。

目前临床应用的 PND po 抗疟治疗方案均为多次给药, d 1 二次给药的时间间隔为 6 h。但鉴于 PND 在人的 $t_{1/2\beta}$ 为 64 h, 肠溶片的 T_{max} 为 14 h, 因此给药时间间隔似可延长。关于 PND 的剂量方案尚有待于根据其最低有效浓度作进一步的探讨。

致谢 临床工作得到江苏省盱眙县马坝地区医院赵长松同志及有关部门, 和江苏省寄生虫病防治研究所朱金寿同志的大力支持。

参 考 文 献

- 1 郑贤育、夏毅、高芳华、郭惠珠、陈昌。抗疟新药 7351 的合成。药学报 1979; 14: 736
- 2 咯萘啶研究协作组。磷酸咯萘啶治疗 510 例疟疾现症病人的观察。中华内科杂志 1985; 24: 646
- 3 邵葆若。抗疟新药咯萘啶。同上 1985; 24: 691
- 4 冯正、江乃雄、王翠英、张炜。抗疟药咯萘啶在兔体内的药代动力学。药学报 1986; 21: 801
- 5 冯正、王翠英。荧光分光法测定抗疟药咯萘啶。中国药理学报 1986; 7: 354
- 6 Metzler CM, Elfring GL, McEwen AJ. A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 1974; 30: 562
- 7 Yomaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 165
- 8 Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. In: Swarbrick J, ed. *Drug and the pharmaceutical sciences*: vol 1. 1st ed. NY; Marcel Dekker, 1975: 80-84

Pharmacokinetics of pyronaridine in malaria patients¹

FENG Zheng, WU Zu-Fan, WANG Cui-Ying

(Institute of Parasitic Diseases², Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai 200025)

JIANG Nai-Xiong

(Shanghai Institute of Computer Technology, Shanghai 200040)

ABSTRACT Pyronaridine (PND), an anti-malarial, was first developed in China. Its chemical name is 2-methoxy-7-chloro-10-[3', 5'-bis(pyrolidiny1-1-methyl)-4'-hydroxy-anilino] benzo-[b]-1,5-naphthyridine tetraphosphate. Its pharmacokinetics after im and po to malaria (*Plasmodium falciparum* and *P vivax*) patients were studied. The whole blood concentrations were measured periodically for 72 h, using a sensitive and specific spectrofluorometric method. The concentration-time data were analyzed with a modified NONLIN computer program on IBM-PC microcomputer. Four patients were given a single dose (204 mg) im, and the concentration-time course was adequately fitted to a linear 2-compartment open model. There were considerable variations in the estimated kinetic parameters, but the differences did not appear to be related to the dosage. It was rapidly absorbed with a mean C_{max} of 525 ng/ml at T_{max} 0.66 h. The $t_{1/2\beta}$ was 63 ± 5 h. The mean V_o and V_{ss} were 11.1 and 71.5 L/kg, respectively;

indicating an extensive tissue distribution. After a single oral dose of 0.6 g PND in enteric-coated tablets (3 patients) or in capsules (3 patients), the $t_{1/2\beta}$ were 65 ± 6 and 63 ± 6 h; mean T_{max} , 14.0 and 4.7 h; C_{max} , 127.5 and 255.3 ng/ml, respectively. In comparison with im, oral PND was much less bioavailable. The relative extents of absorption for tablets and capsules were found to be 19 ± 7 and $32 \pm 7\%$, respectively. It was shown that PND oral formulation in current use should be improved to increase its bioavailability.

KEY WORDS antimalarials: pyronaridine: 2-methoxy-7-chloro-10-[3', 5'-bis(pyrolidiny1-1-methyl)-hydroxy-anilino] benzo [b]-1, 5-naphthyridine; pharmacokinetics; bioavailability: NONLIN computer program

¹Partial financial support was received from UNDP/World Bank/WHO TDR

²WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis