

25 位中国妇女肌注庚炔诺酮 200 mg 后的药物动力学¹

桑国卫、刘新华、邵庆翔、葛俊黎、毛淑梅²、卢凤英 (浙江省医学科学院计划生育研究所, 杭州 310013; ² 杭州市第一人民医院, 杭州 310006, 中国)

Pharmacokinetics of norethindrone enanthate 200 mg after intramuscular injection in 25 Chinese women

SANG Guo-Wei, LIU Xin-Hua, SHAO Qing-Xiang, GE Jun-Li, MAO Su-Mei², LU Feng-Ying (*Family Planning Research Institute, Zhejiang Academy of Medicine, Hangzhou 3100013, China*; ²*Hangzhou First Municipal Hospital, Hangzhou 310006, China*)

ABSTRACT Pharmacokinetic profile was studied in 25 healthy fertile Chinese female volunteers after im norethindrone enanthate (NET-EN) 200 mg. The results were compared with the data from British women in our previous paper.

Following a single im NET-EN 200 mg, the times to reach peak levels of NET-EN and NET were 4.0 ± 2.8 d and 5.4 ± 2.0 d, and their peak values were 5.0 ± 1.8 and 12.6 ± 0.9 ng · ml⁻¹, respectively. Mean elimination $T_{1/2}$ of NET was significantly longer than that of NET-EN. Mean apparent elimination $T_{1/2}$ were 14.8 ± 3.8 d for and 11.4 ± 5.7 d for NET-EN. The elimination rate of NET in Chinese women was significantly slower than that in British women. There was no significant ethnic difference in absorption kinetics of NET and NET-EN.

KEY WORDS norethindrone enanthate; norethindrone; pharmacokinetics; intramuscular injections

摘要 25 位中国妇女 im NET-EN 200 mg 后, 血清 NET-EN 及其活性代谢产物 NET 的平均达峰时间为 4.0 ± 2.8 与 5.4 ± 2.0 d, 平均峰值浓度 C_p 分别为 4.8 ± 1.8 与 12.6 ± 0.9 ng · ml⁻¹. 两者的表观消除 $T_{1/2}$ 分别为 14.8 ± 3.8 和 11.4 ± 5.7 d. 中国妇女对于 NET 的消除显著比英国妇女慢. 中英妇女的 NET 及 NET-EN 吸收动力学未见有明显种族差异存在.

关键词 庚炔诺酮; 炔诺酮; 药物动力学; 肌肉注射

每两月 im 一次庚炔诺酮(norethindrone enanthate, NET-EN) 200 mg 是世界上广泛应用的长效避孕针之一. 关于 NET-EN 的药物动力学已有报道⁽¹⁻³⁾, 但在中国妇女体内代谢过程的资料尚不多. 有资料表明炔诺酮(norethindrone, NET)和 NET-EN 的代谢速率和药效学可能存在种族差异. 印度妇女对 NET 的代谢速率及停药后排卵功能的恢复明显比瑞典妇女慢⁽⁴⁾. 为了观察不同种族的妇女对 NET-EN 的代谢是否确实存在种族差异, 本文研究了 25 名健康育龄中国妇女 im NET-EN 200 mg 后的药物动力学, 并与用相同实验方法与条件对英国妇女所作的研究结果⁽¹⁾进行了比较.

SUBJECTS AND METHODS

25 名年龄 $29.6 \pm$ SD 2.9 yr, 体重 $\bar{x} \pm$ SD 的健康妇女自愿参加本研究. 她们在过去 3 个月内未用过任何甾体避孕药, 亦无任何可能引起药物交互作用的用药史. NET-EN 针剂为 1 ml 蓖麻油 / 苯甲酸苄酯(6 : 4, vol / vol)之油剂, 每针含 NET-EN 200 mg. 于月经 d 5 臀部 im 1 支. im 前 1 d 开始每天上午 9:00 取一次血样, 持续 16 d. 然后每周取血样一次, 持续 10 wk, 观察至 84 d. 血样在室温下自然凝结, 分离血清于 -20℃ 保存待测.

NET-EN 及 NET 含量均用放射免疫法测定. NET 及 NET-EN 抗血清均由英国皇家医学研究生院 Dr K Fotherby 提供. NET 标准品及 [15,16-³H]NET (比放射性为 921 189 MBq · mmol⁻¹), NET-EN 标准品及 [15,

Received 1989 Sep 26

Accepted 1990 Oct 20

¹ Project partially supported by Special Programme of Research in Human Reproduction, World Health Organization.

16-³H]NET-EN (比放射性为 720 020 MBq · mmol⁻¹) 分别由英国 Sigma 公司和西德 Schering AG 提供. NET 及 NET-EN 的放射免疫测定灵敏度均为 20 pg · ml⁻¹, 测定的批内及批间变异系数分别为 9.37% 和 10.1%.

本文采用秩和检验比较中英妇女的动力学参数.

RESULTS

NET-EN 的吸收动力学 肌注 NET-EN 200 mg 后 NET 和 NET-EN 的平均血药浓度及 SD 见 Fig1. NET 及 NET-EN 的平均血药峰值(范围)分别为 12.6 (6.5-25.9) ng · ml⁻¹ 和 5.0 (2.2-9.0) ng · ml⁻¹, 显示有 3-4 倍的个体差异. NET 和 NET-EN 血药浓度达峰时间分别为 5.4 和 4.0 d (Tab 1). 除 3 例外, im 后 7 d 内可达到血药峰值水平. 其中 6 名妇女的吸收过程十分迅速, im 后 2-3 d 即达血药峰值. 每人血清 NET 浓度均高于 NET-EN 浓度, 两者峰值比为 1.07-5.88. 给药后头 5 wk 内此比值逐步增大, 但两者峰值未见相关. 结果还表明, 血药峰值与达峰时间及受试者的 Quetelet 指数 (体重 kg / 身高 m²) 未见有相关关系 ($P > 0.05$).

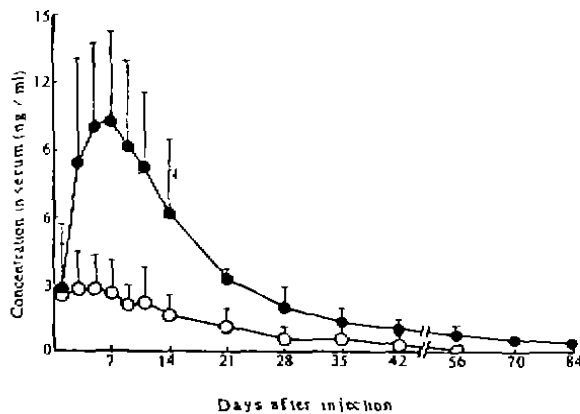


Fig 1. Mean and SD of the norethindrone (●) and norethindrone enanthate (○) concentration in serum after im 200 mg NET-EN.

Tab 1. Pharmacokinetic parameters in Chinese and British women. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, * $P < 0.01$.**

Parameters	Chinese (n=25)	British (n=9)
NET		
Peak value (ng · ml ⁻¹)	12.6 ± 4.6	11.1 ± 7.4*
Time to reach the peak value (d)	5.4 ± 2.0	4.3 ± 2.2*
Apparent elimination $T_{1/2}$ (d)	14.8 ± 3.8	11.6 ± 4.5*
Clearance (L · d ⁻¹)	0.72 ± 0.18	1.08 ± 0.31***
Days for serum levels to decrease below 100 pg · ml ⁻¹	100 ± 21	74 ± 20***
NET-EN		
Peak value (ng · ml ⁻¹)	5.0 ± 1.8	5.2 ± 4.5*
Time to reach the peak value (d)	4.0 ± 2.8	4.5 ± 2.3*
Apparent elimination $T_{1/2}$ (d)	11.4 ± 5.7	8.1 ± 3.7*
Days for serum levels to decrease below 100 pg · ml ⁻¹	59 ± 28	43 ± 16*

NET-EN 的消除动力学 肌注 NET-EN 200 mg 后药物的消除过程亦显示有明显个体差异. 在达到峰值后, 血中 NET-EN 及 NET 浓度均先有一较迅速的下降过程, 然后趋向平缓, 经半对数作图, 药物的消除过程可用直线回归方程表示: $Y = a - bX$, 斜率(b)反映了药物的表观消除速率. 除 1 人外, NET 消除相回归方程的判定系数均大于 0.9². NET-EN 的平均消除速率明显快于 NET, NET 和 NET-EN 血药浓度降至 100 pg · ml⁻¹ 所需时间分别为 100 ± 21 及 59 ± 28 d. 两者的表观消除 $T_{1/2}$ 分别为 15 ± 4 及 11 ± 6 d (Tab1). NET 的表观消除 $T_{1/2}$ 及血药浓度降至低于 100 pg · ml⁻¹ 所需时间均与 Quetelet 指数显著相关 ($r = -0.53, P < 0.01$).

NET 的吸收程度 采用药-时曲线下梯形面积法并按公式 $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-T} + C_T / K_e$. 估计被吸收进入系统循环的 NET 和 NET-EN 药量分别为 216 ± 68 和 62 ± 28 ng (ml · d). 肌注后 0-7, 8-30, 31-60 d 内所吸收的药量占吸收总药量的 24.0%、51.9% 和

14.1%(Tab 2).

Tab 2. Comparison of amount of NET absorbed between Chinese and British women. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

	Chinese (n=25)	British (n=9)
AUC (ng · ml ⁻¹ · d ⁻¹)		
d _{0-∞}	216.4	143.5***
AUC / AUC _{0-∞} (%)		
d ₀₋₇	24.0	35.5*
d ₈₋₃₀	51.9	47.7*
d ₃₁₋₆₀	14.1	12.5*
d > 60	10.1	4.3***

DISCUSSION

本研究表明, 与 im NET-EN 50 mg⁽³⁾一样, im NET-EN 200 mg 后 NET 和 NET-EN 的药物动力学参数都显示有明显的个体差异. 给药后最初 5 wk 之内血清 NET-EN 与 NET 的比值下降, 提示一部分 NET-EN 可能从其他途径被代谢.

本文结果表明, NET 和 NET-EN 的吸收动力学参数与 Quetelet 指数未见相关, 与英国妇女 im 同样剂量 NET-EN 后所得吸收动力学参数⁽¹⁾相比未见有统计学差异(Tab 1). 但 NET 的消除动力学参数在中英妇女之间有显著差异, 中国妇女血中 NET 消除曲线斜率明显比英国妇女小 ($P < 0.01$), 表观消除 $T_{1/2}$ 及血药浓度降至低于 100 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 所需时间则比英国妇女长(Tab 1). 值得注意的是这些参数均与 Quetelet 指数显著相关. 中国妇女的 Quetelet 指数 (20.7 ± 0.7) 明显比英国妇女 (23.0 ± 1.9) 小 ($P < 0.05$), 可能是消除过程不同的原因之一. 此外, 肥胖妇女血中性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 水平比瘦的妇女低^(6,7), NET 能降低 SHBG 水平⁽⁸⁾, 但亦与 SHBG 结合⁽⁹⁾, 推测 SHBG 水平可能是引起中英妇女消除动力学差异的另一原因. 影响消除动力学的其他因素可能与肝

脏内药物代谢酶水平有关. 后者则与环境因素、生活习惯如饮食、吸烟、饮酒及种族有密切关系.

本文所得的中国妇女 NET-EN 消除动力学参数与英国妇女结果相近(Tab 1), 且与 Quetelet 指数不相关. 提示上述 NET 体内消除过程的差异与 NET-EN 的水解过程似无直接关系.

中国妇女 im NET-EN 200 mg 后 NET 的药-时曲线下面积比英国妇女大(Tab 2), 这与 NET 在中国妇女体内代谢速率较慢有关. 肌注后 60 d, 中国妇女体内仍有 10% 的可被生物利用 NET 存在, 而英国妇女体内仅为 4.3%, 两者有显著差异, 此与印度和瑞典妇女 NET 代谢的差异⁽⁴⁾相似. 所以对于长期使用 NET-EN 200 mg 后 NET 在中国妇女体内蓄积的可能性应予以重视.

REFERENCES

- 1 Sang GW, Fotherby K, Howard G, Elder M, Bye PG. Pharmacokinetics of norethisterone oenanthate in humans. *Contraception* 1981; 24 : 15
- 2 Howard G, Warren RJ, Fotherby K. plasma levels of norethisterone in women receiving norethisterone oenanthate intramuscularly *Ibid* 1975; 12 : 45
- 3 Sang GW, Liu XH. Pharmacokinetics of norethisterone oenanthate in 5 women after a single dose of norethindrone oenanthate and estradiol valerate. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 255
- 4 Fotherby K, Saxena BN, Shrimanker K, Hingorani V, Takker D, Diczfalusy E, Landgren BM. A preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone oenanthate. *Fertil Steril* 1980; 34 : 131
- 5 Garrow JS. Weight penalties. *Br Med J* 1979; 2 : 1171
- 6 Kopelman PG, Pilkington TRE, White N, Jeffcoate SL. Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12 : 363

7 O'Dea JPK, Wieland RG, Hallberg MC, Larena L, Zorn EM, Genuth SM. Effect of dietary weight loss on sex steroid binding, sex steroids, and gonadotropins in obese postmenopausal women. *J Lab Clin Med* 1979; **93**: 1004

8 Song S, Zheng SH, Chen JK. Effects of

norethindrone visiting pool on serum levels of sex hormone binding globulin and ceruloplasmin in women. *Acta Pharmacol Sin* 1986; **7**: 75

9 Fotherby K, Koetsawang S. Metabolism of injectable formulations of contraceptive steroids in obese and thin women. *Contraception* 1982; **26**: 51

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Mar; **12** (2): 187-190

土荆皮甲酸和乙酸的内分泌活性和它们对性激素、前列腺素、子宫、胎儿的影响

王伟成、游根梯、蒋秀娟、陆荣发、顾芝萍 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

Endocrine activity of pseudolaric acids A and B and their effects on sex hormones, prostaglandins, uteri, and fetuses

WANG Wei-Cheng, YOU Gen-Di, JIANG Xiu-Juan, LU Rong-Fa, GU Zhi-Ping (*Shanghai Institute of Materia Medica, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*)

ABSTRACT Two novel diterpendoids, pseudolaric acids A and B (PA, PB) first isolated from the root of *Pseudolarix kaempferi* Gorden in China, have been reported to possess significant antifertile activities in rats, hamsters, rabbits, and dogs. The present study demonstrated that neither PA nor PB had estrogenic and antiestrogenic activities, they also did not inhibit deciduous formation. When an effective dose of PB $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was given on d 6 of pregnancy and the hormonal determinations were done on d 8 and d 12 of pregnancy, the progesterone, estradiol and prostaglandins E, F levels in plasma and the uterine prostaglandine E, F levels were not significantly reduced vs those of the control rats. The human uterus was used as the experimental material *in vitro*. PA and PB $200 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ cultural medium (McCoy's 5a medium) damaged only a part of the decidual and trophoblast cells. In partially depolarized isolated uterine smooth muscles of early pregnant rats, PA and PB caused a decline in the

contractile tension. A low dose of PB $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ was given ig on d 6-12 of pregnancy in rats caused the body weight and the length of fetuses and the placental weight value significantly lower than those of the control. Thus, ischemia due to the vasoconstrictor effect is probably of great, and sometimes of supreme, importance.

KEY WORDS pseudolaric acid; female contraceptive agents; progesterone; estradiol; prostaglandins; decidua; trophoblast

提要 土荆皮甲酸和乙酸(pseudolaric acids A, B; PA, PB)无雌激素和抗雌激素样活性,也无抗黄体酮活性,给药后妊娠大鼠血中孕酮值的下降是在胚胎死亡后发生的,培养液中含 $200 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的 PA 和 PB 不能完全杀伤离体培养的人的蜕膜及绒毛细胞。PA 和 PB 可使妊娠大鼠的离体子宫肌张力弛缓。在大鼠妊娠的 6-12 d 连续给 PB $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使子鼠的体重,身长及胎盘的重量明显地小于正常组。

关键词 土荆皮酸; 女性避孕药; 黄体酮; 雌二醇; 前列腺素; 蜕膜; 滋养层

土荆皮甲酸和乙酸(pseudolaric acids A, B 简称 PA 和 PB 是从金钱松(*Pseudolarix kaempferi* Gorden)根皮中分离纯化的一类新型二萜类化合物⁽¹⁾, 它们对大鼠, 仓鼠, 兔及狗都有明显的抗生育作用^(2,3)。本文试通过测定 PA 和 PB 的内分泌活性, 检测化合物对体内甾

Received 1990 May 8

Accepted 1990 Dec 12