

曲尼司特在4种动物的药物动力学参数和体重的相关性

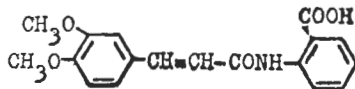
黄圣凯、路洪、王振南、吴燕 (中国药科大学药理教研室, 南京 210009)

提要 小鼠、大鼠、兔和犬分别 iv 曲尼司特 (tranilast) 5 mg/kg 后, 血药浓度作二房室模型曲线拟合, $t_{1/2\beta}$ 分别为 7.8, 21, 43 和 115 min, 算得参数用异速增大方程拟合, 得出分布容积 V_{ss} , 清除率和消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 的对数值分别与体重的对数值呈良好线性关系。

关键词 药物动力学; 异速增大方程; 曲尼司特 [N-(3',4'-二甲氧基肉桂酰基)-邻氨基苯甲酸]

曲尼司特 (tranilast, Tra), 化学名为 N-(3',4'-二甲氧基肉桂酰基)-邻氨基苯甲酸。

它是一种预防支气管哮喘的药物, 作用机理类似于色甘酸钠⁽¹⁾。本文测定了 Tra 在 4 种动物的动力学参数, 并对该 4 种动物的药物动力学参数与体重的相互关系进行了研究。



Tranilast

N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid

方 法

1986年11月3日收稿 1987年10月10日接受

异速增大分析 本文用异速增大方程⁽²⁾表

达药物动力学参数 PK 和体重 W 之间相关性

$$PK = aW^b \quad [1]$$

经对数变换

$$\log PK = \log a + b \log W \quad [2]$$

式中 b 为双对数坐标上 PK 和 W 的直线的斜率; a 为纵轴的截距。该方程已用于种属之间相关性研究。

药物动力学实验 下列实验中, Tra 均按 5 mg/kg, 动物♀♂不拘。iv 后, 经拟定时间取血, 加肝素抗凝。小鼠 72 只, 体重 25.0 ± 2.1 g, 分成 3 组, 尾 iv, 分别经 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 和 40 min 处死, 将每一组, 每一时间点的 3 份样本供浓度测定, 然后将测得的 3 组浓度分别取 \bar{x} 。大鼠 28 只, 体重 232 ± 23 g, 尾 iv 后, 按 3, 5, 10, 20, 30, 45 和 60 min 取血。兔 5 只, 体重 2.2 ± 0.6 kg, 经 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 和 150 min 由股静脉取血。犬 5 条, 体重 9 ± 3.4 kg, 按 30 mg/kg, 用戊巴比妥麻醉, iv 后, 经 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 240, 和 300 min, 也由股静脉取血。将肝素抗凝血, 离心, 分取血浆, 用薄层扫描法测定 Tra 浓度。

薄层扫描法⁽⁴⁾ 血浆经酸化, 乙酸乙酯提取, 浓缩后, 在硅胶 H 薄层板上点样, 以氯仿-乙酸乙酯 (1:1 vol:vol) 展开, 在岛津 CS-910

型双波长薄层扫描仪上选用波长 335 nm, 参比波长 400 nm, 作锯齿形反射型扫描测定含量。

结 果

每一时间的血药浓度数据取 \bar{x} , 分别按自编非线性最小二乘法计算程序作二房室模型的双指数曲线拟合, 得小鼠、大鼠、兔和犬的双指数曲线, 分别由图 1 所示; 并算得该 4 种动物的动力学参数值, 再按体重换算后, 结果见表 1, 分布容积中, 无论 V_c , V_d 和 V_{ss} 均随体重增加而异速增大。例如: 其中 $V_{ss} = 244 W^{1.14}$ 由图 2 A 所示, $r = 0.990$, $p < 0.01$, 提示 4 种动物在稳态时, V_{ss} 和 W 相关有显著性。

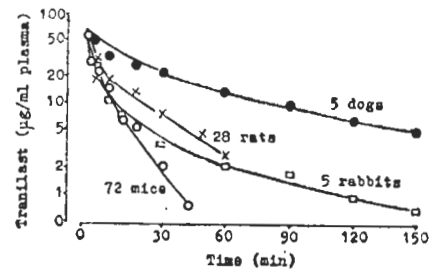


Fig 1. Plasma tranilast concentration-time profile of mice, rats, rabbits and dogs after iv 5 mg/kg.

反之, 所有速率常数, 包括 K_{12} , K_{21} 和 K_{10} 等随体重增加而异速减少。清除率 Cl 为分布容积 V_d 和消除速率常数 β 乘积, 虽有增大趋势, 但兔的体重小于犬, 而 Cl 却偏高, 见图

Tab 1. Pharmacokinetics of tranilast in mice, rats, rabbits and dogs.

Parameters	Mice	Rats	Rabbits	Dogs	aW^b		r value	t^* value
	25 g	230 g	2.2 kg	9.0 kg	a	b		
α (min^{-1})	1.049	0.863	0.235	0.070	0.272	-0.461	0.944	4.047
β (min^{-1})	0.089	0.033	0.016	0.006	0.0182	-0.437	0.991	10.47
$t_{1/2\alpha}$ (min)	0.661	0.804	2.95	9.90	2.55	0.461	0.944	4.047
$t_{1/2\beta}$ (min)	7.79	21.0	43.3	115	38.1	0.436	0.991	10.47
V_c (ml)	1.43	8.69	163	725	62.7	1.083	0.996	15.76
V_d (ml)	3.49	49.2	1233	2113	270	1.144	0.989	9.457
V_{ss} (ml)	3.19	45.6	1056	1930	244	1.139	0.990	9.925
MRT (min)	10.2	27.9	53.8	151	49.3	0.432	0.987	8.686
Cl (ml/min)	0.313	1.633	19.6	12.78	4.94	0.706	0.951	4.35
K_{21} (min^{-1})	0.458	0.186	0.038	0.0243	0.0708	-0.525	0.992	11.12
K_{12} (min^{-1})	0.475	0.555	0.115	0.0173	0.112	-0.555	0.890	2.760
K_{10} (min^{-1})	0.205	0.154	0.099	0.0343	0.0874	-0.280	0.922	3.368

* Null hypothesis, Slope = 0; $t_{0.95} = 4.303$. When $df = 2$, $t < 4.303$, accept the null hypothesis, ie, the parameters did not depend on weight.

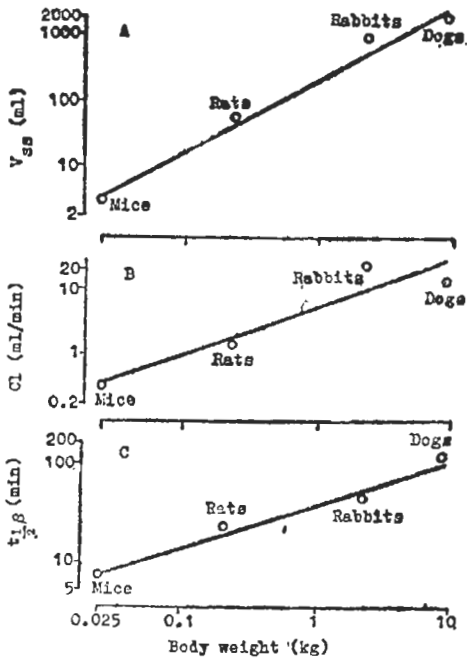


Fig 2. Allometric relationships between pharmacokinetic parameters and body weights for tranilast.

2 B, 仍有相关性。至于药物分子在体内时间长短的参数 $t_{1/2}$ 和 MRT, 随体重异速增大, 均具有相关性, 其中 $t_{1/2}$ 见图 2 C。又两个异速增大公式几乎相等, 从该 4 种动物逐对数据的比值也颇接近。

Acta Pharmacologica Sinica 1988 May, 9 (3) : 286-288

Relationship between the pharmacokinetic parameters of tranilast and body weights in four animal species

HUANG Sheng-Kai, LU Hong, WANG Zheng-Nan, WU Yan

(Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT The pharmacokinetics of tranilast, *N*-(3', 4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid, has been studied after iv 5 mg/kg to mice, rats, rabbits and dogs. The kinetics in plasma was described by a two-compartment model. The $t_{1/2}$ of the mice, rats, rabbits or dogs were 7.8, 21, 43 or 115, respectively. When the parameters were

讨 论

在小鼠、大鼠、兔和犬体内处置均显示双指数动力学特性。在 4 组动物中, $t_{1/2\alpha}$ 均短于 10 min, $t_{1/2\beta}$ 亦小于 2 h。小鼠、大鼠、兔、犬的 $t_{1/2\beta}$ 分别为 7.8, 21, 43 和 115 min, 表明动物愈小对药物代谢或/和排泄机能愈强。我们根据 Tra 胶囊 po 后⁽⁴⁾, 测得人体数据按一房室模型拟合, 算得 $t_{1/2}$ 为 8.5 h, 也提示体重大, 消除慢有一定关系。清除率 Cl 的指数值为 0.706, 这跟不同种属动物对药物清除率通常在 0.75 左右⁽⁵⁾ 非常接近。

参 考 文 献

- 1 薬事研究会. 最近の新薬. 月刊薬事 1982; 24 : 1371
- 2 Dedrick RL, Bischoff KB, Zaharko DS. Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). *Cancer Chemother Rep* (pt 1) 1970; 54 : 95
- 3 路 洪、黄圣凯. 薄层色谱法测定血浆中利喘贝浓度. *中国药科大学学报* 1987; 18 : 64
- 4 黄圣凯、路 洪、陈 新. 人服用国产利喘贝胶囊剂的相对生物利用度. *中国临床药理学杂志* 1987; 3 : 19
- 5 Sawada Y, Hanano M, Sugiyama Y, Iga T. Prediction of the disposition of β -lactam antibiotics in humans from pharmacokinetic parameters in animals. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1984; 12 : 241

fitted to an allometric model, the logarithms of the volume of distribution, rate and $t_{1/2}$ of clearance were all linearly related to the logarithms of the body weight.

KEY WORDS pharmacokinetics; allometric equation; tranilast [*N*-(3', 4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid]

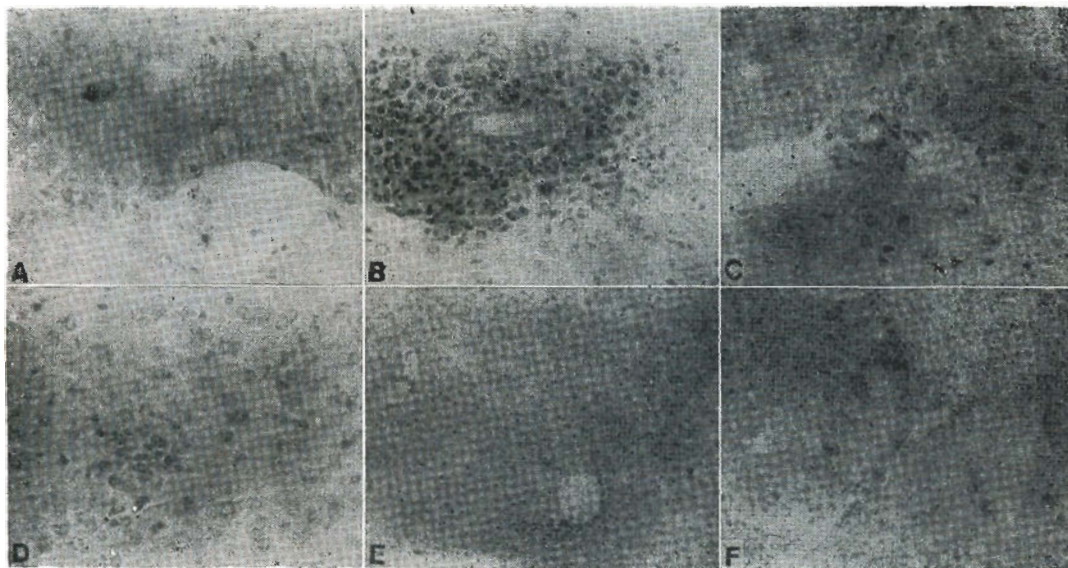


Fig 1. Liver of C 57 BL mice. A) Immunized with FIA sc 0.1 ml/(mouse·wk) × 4, B) Immunized with the mixture of rabbit LSP (0.5 mg protein/ml) and human hepatitis B vaccine (0.25 µg/ml) and FIA sc 0.1 ml/(mouse·wk) × 4, C) Administrated Con A iv 0.2 mg/kg at d 0 and ip 2'-dG 50 mg/kg at d 0-2, D) Immunized with syngenic LSP 0.2 mg/mouse at d 4 and d 13 after iv Con A and ip 2'-dG. × 400. Liver of C57 BL mice immunized with E) C 57 BL-LAg or F) JCR-LAg 1 mg protein/(mouse·wk) × 4. × 100. B), D) and F) show mononuclear cell infiltration in portal area, D) and F) also show hepatocellular necrosis, (See p 283)