

大会报告

T1.22 食蟹猴注射ZK4502 14 d反复给药毒性试验及伴随毒代动力学

赵素微^{1,2}, 王江雪^{1,2}, 王国辉^{1,2}, 于峰^{1,2}, 卢晓晨^{1,2}, 魏金峰^{1,2}, 王爱平^{1,2}

1. 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司, 北京 100176;
2. 中国医学科学院北京协和医学院 新药安全评价研究中心, 北京 100000

收稿日期 修回日期 网络版发布日期 2013-11-15 接受日期

摘要 目的 通过食蟹猴14 d静脉注射ZK4502,同时进行伴随毒代动力学测定,观察给药后动物出现的毒性反应及毒性反应的性质和程度,为临床安全用药的剂量设计和临床毒副反应监测提供参考资料。方法 静脉推注ZK4502 5, 15和40 mg·kg⁻¹,首次给药后,间隔1 d,之后连续给药,共给药14 d。恢复期4周。检测指标包括动物一般状况,进食量,体重、体温,心电图,血液学、凝血、血清生化、电解质、纤溶指标、尿液指标,毒代动力学和病理组织学检查等。结果 给药组所有动物每次给药后止血时间延长,首次药后1和2 h最为明显,8 h止血时间相对缩短;给药后给药局部出现肿胀或轻微肿胀。给药第1天低、中、高剂量组动物TT明显高于溶剂对照组。给药结束时低、中、高剂量组TT出现升高趋势,高剂量组结果与溶剂对照组比较具有显著性差异,Fib明显低于溶剂对照组。TT和Fib降低可能与供试品的药理作用相关。各给药组动物心电图指标未见异常。首次给予ZK4502的全身暴露水平,用C_{max}和AUC衡量与剂量正相关,C_{max}呈比例增加,但AUC增加比例小于剂量之比。至第14次给药后,AUC和C_{max}均大于与首次给药。随剂量和给药次数的增加,药物在食蟹猴体内出现缓慢的蓄积。溶剂对照组与各给药组存活动物给药结束和恢复期结束眼睑、角膜、结膜、虹膜、瞳孔对光反射、眼底等未见异常。给药结束与恢复期结束,给药组动物给药血管病变发病率和发病程度无明显差异,ZK4502静脉注射对动物血管无明显刺激性。结论 食蟹猴静脉注射JK4502 14 d反复给药试验其未见明显毒性反应剂量为40 mg·kg⁻¹。同时伴随毒代分析结果提示该药物在5, 15和40 mg·kg⁻¹剂量时可能出现缓慢蓄积。

关键词

分类号

扩展功能

本文信息

▶ [Supporting info](#)

▶ [PDF\(1037KB\)](#)

▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)

▶ [参考文献](#)

服务与反馈

▶ [把本文推荐给朋友](#)

▶ [加入我的书架](#)

▶ [加入引用管理器](#)

▶ [复制索引](#)

▶ [Email Alert](#)

▶ [文章反馈](#)

▶ [浏览反馈信息](#)

相关信息

▶ [本刊中 无 相关文章](#)

▶ 本文作者相关文章

· [赵素微](#)

· [王江雪](#)

· [王国辉](#)

· [于峰](#)

· [卢晓晨](#)

Abstract

Key words

DOI:

通讯作者