

甘氨双唑钠(CMNa)对肿瘤病人单剂量和多剂量药代动力学的比较

付良青^{1*}, 郭军华¹, 高洪志¹, 孙成春², 梁月琴¹, 吴德政¹

(1. 军事医学科学院附属医院临床药理科, 北京 100850; 2. 济南军区总医院药理科, 山东 济南 250031)

摘要: 目的 研究甘氨双唑钠(CMNa)的单剂量和多剂量药代动力学, 以对CMNa的蓄积性作一评价。方法 5名肿瘤病人, 连续9次, 静脉滴注剂量为700 mg/m²的CMNa静滴液, 用HPLC-二极管阵列紫外法测定受试病人全血CMNa浓度, 并用开放型二室模型拟合CMNa的血药浓度-时间曲线。结果 CMNa在病人体内分布及消除都很快, 单剂量和多剂量静滴CMNa后血药浓度值和各药代动力学参数值非常相近, 没有明显差别。结论 甘氨双唑钠在肿瘤病人体内不蓄积, 是一个较安全的放疗增敏药物。

关键词: 肿瘤放疗增敏药; 甘氨双唑钠; 药代动力学; 高效液相色谱

中图分类号: R969.1; R73-36

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2000)06-0401-03

肿瘤放疗增敏药是提高肿瘤组织乏氧细胞对射线敏感性而有效保护正常细胞的一类药物, 可较明显的提高肿瘤放疗的近期疗效, 提高治愈率。放疗增敏剂的研究自50年代以来, 筛选出了硝基咪唑类化合物, 如米索硝唑(misonidazole, MISO), 但因其有明显的神经毒副作用, 已被放弃, 目前国内外尚无一个合用的放疗增敏药物上市。

甘氨双唑钠(CMNa)是一种新型硝基咪唑类放疗增敏剂, 体内外对S180、Lewis肺癌、B16黑色素瘤和EMT乳腺癌等均有较好放射增敏效果, 目前正在进行一类新药的临床研究。

材 料 和 方 法

药品与试剂 CMNa静滴液由山河药业药厂(广州)提供; 内标咪唑啉酮由天津药物研究所提供, 配制成200 μg·mL⁻¹的乙腈溶液。

仪器及色谱条件 PE公司的HPLC色谱仪、Waters C₁₈柱(150 mm×4.6 mm)、流动相为0.02 mol·L⁻¹草酸铵溶液-甲醇(63:37), 流速为1 mL·min⁻¹, 紫外检测波长为320 nm。

生物样本的预处理 将全血0.2 mL滴入15 μL 200 ng·mL⁻¹的内标液和0.2 mL乙腈的混合液中, 涡旋振荡30 s, 低温离心(12 000 r·min⁻¹) 10

min, 取上清液50 μL进样, 以上操作均在暗室条件下进行。

受试病人选择 受试肿瘤病人对试验目的有充分了解, 对试验药物的药理特征及可能发生的不良反应也基本了解, 志愿受试并签署知情同意书。肿瘤病人预期存活3个月以上, 血象、肝、肾功能正常, 心电图基本正常, 无器质性神经系统疾病。平均年龄为(52.86±9.69)岁, 平均体重为(63.5±9.26) kg, 平均体表面积为(1.76±0.11) m²。

单剂量和多剂量试验设计 受试肿瘤病人5人, 剂量为I期临床推荐剂量每次700 mg/m²。

单剂量设计: 受试者第1次静滴CMNa静滴液, 于静滴后不同时间点从肘部静脉采血0.3 mL, 按血样预处理方法处理, 进行CMNa及其产物血药浓度的测定。

多剂量设计: 受试者每隔1 d静滴CMNa, 连续9次, 于第9次静滴后于不同时间点从肘部静脉采血0.3 mL, 按血样预处理方法处理, 进行CMNa及其产物血药浓度的测定。

数据处理 用3p97药代动力学软件程序包, 对各病人单剂量和多剂量用药后的CMNa血药浓度-时间数据进行处理, 拟合药-时曲线, 并求算其药代动力学参数值。

结 果

1 方法考证

1.1 CMNa, 代谢产物和内标的HPLC色谱分离

收稿日期: 1999-09-07

* 现为军事医学科学院博士, Tel: (010)66874965,

E-mail: fuliangqing@263.net

临床血样的色谱图中全血的杂质不干扰样品的测定。CMNa 的保留时间为 5.96 min, 内标的保留时间为 3.94 min, 代谢产物的保留时间为 3.05 min, 且三者基线分离, 如图 1。

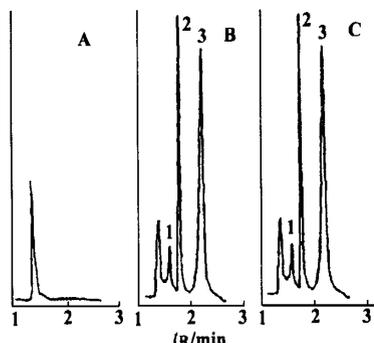


Fig 1 Chromatograms of CMNa, intrastandard and metabolite in patients' blood

A. blank blood; B. blank blood + CMNa + intrastandard + metabolite; C. blood sample (peak 1: metabolite; peak 2: intrastandard; peak 3: CMNa)

1.2 分析方法的线性范围及检测限

实验测得 CMNa 在血中的最低检测限为 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 在全血中 CMNa 的线性范围 $0.625 \sim 500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其回归方程为 $Y = 0.2436 + 0.04891 X$ ($r = 0.9996$); 在全血中甲硝唑的线性回归范围为 $0.25 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其回归方程为 $Y = 0.1883 + 0.1122 X$ ($r = 0.9993$)。

1.3 回收率及精密度

全血中 CMNa 3 浓度 ($5, 50$ 及 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的回收率, 精密度数据见表 1。

由表 1 可见, 高、中、低 3 浓度的回收率均 $> 75\%$, 且精密度均 $< 10\%$, 符合方法要求。

Tab 1 Recovery and precision of CMNa in patients' blood

Concentration of CMNa/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	Recovery/ %	RSD/ %
5	76.93	1.6367
50	88.44	3.3376
500	88.95	6.1412

2 单剂量和多剂量静滴后的 CMNa 血药浓度及药代动力学结果

2.1 单剂量和多剂量静滴后的 CMNa 血药浓度-时间曲线

5 名肿瘤病人静滴 $700 \text{ mg} / \text{m}^2$ CMNa 一次和连

续静滴 9 次后, CMNa 血药浓度见图 2。

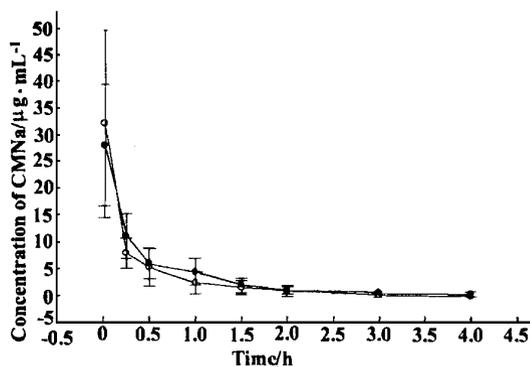


Fig 2 Profile of mean concentration vs time for CMNa after single and multiple intravenous infusion dose of $700 \text{ mg} / \text{m}^2$ CMNa in 5 tumor patients. $\circ - \circ$ Single-dose; $\bullet - \bullet$ Multiple-dose

图 2 提示, 单剂量和多剂量静滴 $700 \text{ mg} / \text{m}^2$ CMNa 后, 肿瘤病人的血药浓度-时间曲线几近重合。

2.2 CMNa 单剂量和多剂量静滴后的药代动力学

CMNa 的血药浓度-时间曲线经计算机拟合, 符合开放型二室模型, 其药代动力学参数见表 2。

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of CMNa after single and multiple intravenous infusion dose of $700 \text{ mg} / \text{m}^2$ CMNa in 5 tumor patients ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Single-dose	Multiple-dose
$C_{\text{max}} / \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	32.0109 ± 17.66	27.1949 ± 11.15
$T_{1/2\alpha} / \text{h}$	0.0901 ± 0.03	0.2146 ± 0.09
$T_{1/2\beta} / \text{h}$	0.8200 ± 0.37	2.5129 ± 2.69
K_{21} / h^{-1}	2.4197 ± 2.18	0.6351 ± 0.32
K_{10} / h^{-1}	5.4854 ± 2.57	2.6690 ± 1.30
K_{12} / h^{-1}	1.9071 ± 1.38	0.8495 ± 0.34
$V_c / \text{L} / \text{m}^2$	10.2983 ± 9.46	17.1861 ± 12.45
$AUC / \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	18.9492 ± 7.88	20.2417 ± 6.98
$CL_s / (\text{L} \cdot \text{h}^{-1} / \text{m}^2)$	38.0149 ± 12.32	35.6366 ± 12.88

讨 论

因 CMNa 对光很敏感, 尤在全血中 90 min 转化率高, 高达 91.8% , 为保证全血中原药的药浓度的准确度, 所有操作均需在暗室避光, 低温条件下进行, 取血、提取、进样要尽可能快速。

在血样预处理中, 选用全血 (采血量仅为 0.2 mL), 加入乙腈中直接沉降蛋白后进样, 并采用低温离心机, 在离心过程中尽可能地降低 CMNa 的代

谢速度,保证了 CMNa 测定结果的可靠性。

肿瘤放疗增敏剂是在每次放疗之前用药,且需反复用药,药物是否在体内蓄积是一个非常重要的问题。无论是单剂量还是多剂量,从 CMNa 血药浓度-时间曲线及药代动力学(表 2)可以看出,CMNa 分布、代谢均很快,在 4 h 内 CMNa 的血药浓度降至检测限以下,且单剂量与多剂量给药的 CMNa 血药浓度值和药代动力学参数值非常相近,无显著性差异,所以 CMNa 不会在体内蓄积,是一个比较安全的药物,为 CMNa 的 I 期临床研究的蓄积性提供了理论依据。

本文比较 5 名病人单剂量和多剂量给药后 CMNa 血药浓度,第 1, 3, 4, 5 例病人单剂量和多剂量给药后 CMNa 血药浓度很相近,只有第 2 例病人单剂量给药后 0 时的 CMNa 血药浓度比其他 4 名病人明显地高,据估计可能与此病人同时患有糖尿

病有关。糖尿病及其他疾病对 CMNa 血药浓度及尿排泄率的影响有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 付良青,梁月琴,吴德政,等. 反相高效液相色谱法测定一类新药肿瘤放疗增敏药甘氨双唑钠(CMNa)及其产物甲硝唑的血药浓度[J]. 中国药理学通报,2000(待发表).
- [2] 焦效兰,杨毓章,爱民. 高脂血症患者与正常人口服甲硝唑药代动力学对比研究[J]. 中国临床药理学杂志,1998,14: 109.
- [3] 陈学谦. 新编药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996. 231.
- [4] 何家生,张希亚,唐澄清. 甲硝唑降血脂临床观察[J]. 新药与临床,1985,4: 11.
- [5] 焦效兰,杨毓章,爱民. 单剂量口服甲硝唑唾液中的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志,1991,7: 182.
- [6] 陈淑敏,杨毓章,王宏智. 高脂血症患者口服甲硝唑的药物不良反应监测[J]. 药物流行病学杂志,1996,5: 200.

COMPARISON OF PHARMACOKINETICS OF SINGLE AND MULTIPLE DOSE OF GLYCODIDAZOLUM NARIUM(CMNa) IN TUMOR PATIENTS

FU Liang Qing¹, GUO Jun Hua¹, GAO Hong Zhi¹, SUN Cheng Chun², LIANG Yue Qin¹, WU De Zheng¹

(1. Department of Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China; 2. Department of Pharmacology, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the pharmacokinetics of the new tumor radiosensitizer glycodidazolium natrium(CMNa) in tumor patients after single- and multiple-dose, in order to evaluate the accumulation of CMNa in patients. **METHODS** 5 tumor patients were given an intravenous dose of CMNa 700 mg/m² every other day for 9 times, and blood samples were collected at designed time after the first and the ninth CMNa administration. The blood concentrations of CMNa were determined by HPLC-UV. The blood concentration-time curves of CMNa after single-dose and multiple-dose were fitted to a two-compartment open model. **RESULTS** CMNa was found to be distributed and eliminated rapidly in patients whether after single- or after multiple-dose. The blood concentration-time curves and pharmacokinetics parameters between single-dose and multiple-dose were similar, and they showed no significant difference. **CONCLUSION** CMNa will not accumulate in patients' bodies, and it is a safe drug.

KEY WORDS: tumor radiosensitizer; glycodidazolium natrium(CMNa); pharmacokinetics; HPLC