

抗孕唑(DL-111-IT)在恒河猴体内药代动力学

骆文莹 应 赢 李志雄* 范春梅* 周建华* 方小聪**

(浙江医科大学药理学系, 杭州 310031)

摘要 恒河猴分别 iv 抗孕唑 20% cremophor EL 生理盐水液 25, 12.5 及 6.3 mg · kg⁻¹ 后, 用柱切换 HPLC 法测定给药后 24 h 内各时间点的血药浓度, 根据各猴血药浓度—时间数据拟合曲线, 均呈二房室动力学模型。其 $T_{1/2\alpha}$ 分别为 0.38 h, 0.20 h 及 0.36 h; $T_{1/2\beta}$ 分别为 6.60 h, 10.2 h 及 10.1 h; $I(C)$ 分别为 5.30, 1.26 和 1.48 L · kg⁻¹。分别 im 抗孕唑茶油液 50, 25 和 12.5 mg · kg⁻¹ 3 种剂量后, 同上测定血药浓度, 各猴血药浓度—时间数据拟合曲线, 均呈一房室动力学模型。其 K_a 分别为 0.98 h, 1.03 h 及 1.45 h; K_e 为 0.42 h, 0.37 h 及 0.59 h; $T_{1/2}/K_e$ 为 1.66 h, 1.90 h 及 1.16 h; $T(\text{peak})$ 为 1.52 h, 1.57 h 及 1.09 h。

关键词 抗孕唑; 药代动力学; 高效液相色谱法

抗孕唑(contragestazol, 简称 DL-111-IT)为非甾体抗早孕化合物, 据 Galliani 等报道有较强的抗早孕作用^[1], 作者等已报道该化合物在大鼠体内的药代动力学研究^[2,3], Galliani 等曾报道 C¹⁴-DL-111-IT 在狒狒体内的药代动力学研究^[1]。由于此化合物用于健康人体, 在临床研究前希望得到比从小动物身上取得的数据更接近人体的信息。因此在福建恒河猴身上做了药效实验及药代动力学实验, 测出 iv 及 im 后各时间点的血药浓度, 并求得其药代动力学参数。

材 料

药品 抗孕唑, 由本校药化教研室合成; 甲醇, AR 级, 江苏昆山花桥化工五厂生产, 批号 940311。Cremophor EL 系 sigma 产品。乙二胺经本实验室精制。

仪器 日本岛津 LC-6A HPLC 仪组成, 配有岛津 RF-535 荧光检测器, 高压流路切换阀和岛津 CR-4A 数据站。

动物 成年恒河猴 (*Macaca mulatta*), 体重 5~7 kg, 雌雄各半, 由福建计生所非人灵长类实验中心提供。

方 法 和 结 果

血液中抗孕唑的高效液相色谱测定

据骆文莹等^[2]已建立的柱切换 HPLC 方法, 测试猴血浆中的药物含量。其色谱条件: 15 cm

本文于 1994 年 10 月 5 日收到。

* 福建计生所非人灵长类实验中心

** 本校应届毕业生

本文 1994 年 8 月在第四次全国药物及化学异物代谢学术会议上宣读

× 6.30 mm(id), SHIM-PACK CLC-ODS 分析柱(岛津公司提供); 50 mm×4 mm(id), 自填 YWG-C₁₈H₃₇(9~11 μm)(天津试剂厂生产)预柱; 流动相为甲醇与 28 mmol pH 7.1 磷酸缓冲液 60:40(v/v), 另加 0.2% 乙二胺(v/v)。流速 1 ml·min⁻¹。荧光检测(λ_{ex}=250 nm, λ_{em}=336 nm)。本方法抗孕唑回收率为 75~97%, 日内日间 RSD 均小于 5%。最低检出限为每毫升试液含抗孕唑 2 ng(S/N>3)。

血药浓度及动力学参数

猴随机分成 6 组, 每组 3 只: 分别 iv 为 25, 12.5 和 6.30 mg·kg⁻¹; im 剂量分别为 50, 25 和 12.5 mg·kg⁻¹, 用 20% cremophor EL 生理盐水液 iv⁽⁴⁾, 用精制茶油配制 100 mg·ml⁻¹ 肌肉注射液, 在给药后不同时间静脉取血样 0.50 ml, 用肝素抗凝。然后加生理盐水 2 ml, 丙酮 2.50 ml, 置于 10 ml 具塞离心管中, 放置 24 h 以上。4000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取此试液 0.50 ml 进样, 用柱切换 HPLC 方法纯化试液并测定血药浓度。各猴血药浓度-时间曲线见图 1~3, 药动学参数见表 1, 表 2。

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of DL-111-IT in rhesus monkeys
im 50, 25 and 12.5 mg·kg⁻¹*

| Dose(mg·kg ⁻¹) | K _a (h ⁻¹) | T _{1/2} K _a (h) | K _e (h ⁻¹) | T _{1/2} K _e (h) |
|----------------------------|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 50 | 0.98±0.06 | 0.71±0.04 | 0.42±0.04 | 1.66±0.15 |
| 25 | 1.03±0.15 | 0.68±0.10 | 0.37±0.06 | 1.90±0.34 |
| 12.5 | 1.45±0.61 | 0.53±0.19 | 0.60±0.02 | 1.16±0.04 |
| | A(μg·ml ⁻¹) | V(c)/F(L·kg ⁻¹) | T(peak)(h) | C(max)(μg·ml ⁻¹) |
| 50 | 3.72±0.82 | 24.46±6.07 | 1.52±0.11 | 1.13±0.29 |
| 25 | 3.47±0.88 | 11.95±3.39 | 1.57±0.22 | 1.25±0.41 |
| 12.5 | 2.05±0.11 | 12.00±4.07 | 1.09±0.24 | 0.61±0.28 |
| | Cl/F(s)(L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹) | AUC(μg·h ⁻¹ ·ml ⁻¹) | | |
| 50 | 8.44±1.13 | 4.86±1.32 | | |
| 25 | 4.60±1.98 | 5.61±1.65 | | |
| 12.5 | 7.84±1.86 | 1.74±0.88 | | |

*Tea seed oil vehicle containing 15% benzyl benzoate

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of DL-111-IT in rhesus monkeys
after iv 25, 12.5 and 6.3 mg·kg⁻¹*

| Dose(mg·kg ⁻¹) | A(μg·ml ⁻¹) | α(h ⁻¹) | B(μg·ml ⁻¹) | β(h ⁻¹) |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|--|---|
| 25 | 10.29±8.51 | 1.83±0.10 | 0.40±0.02 | 0.14±0.09 |
| 12.5 | 7.01±4.04 | 4.71±3.09 | 0.13±0.08 | 0.08±0.04 |
| 6.3 | 8.93±8.13 | 3.69±3.48 | 0.10±0.02 | 0.09±0.02 |
| | T _{1/2} α(h) | T _{1/2} β(h) | AUC(μg·h ⁻¹ ·ml ⁻¹) | V(c)(L·kg ⁻¹) |
| 25 | 0.38±0.02 | 6.63±3.31 | 9.54±7.12 | 5.30±3.40 |
| 12.5 | 0.19±0.12 | 10.17±5.89 | 3.94±0.89 | 1.26±1.03 |
| 6.3 | 0.36±0.24 | 10.11±6.34 | 3.75±0.98 | 1.48±0.99 |
| | K ₁₂ | K ₂₁ | K ₁₀ | Cl(s)(L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹) |
| 25 | 0.41±0.36 | 0.71±0.70 | 0.84±0.57 | 1.55±1.35 |
| 12.5 | 2.81±2.67 | 0.23±0.15 | 1.75±0.86 | 1.65±0.35 |
| 6.3 | 0.97±0.75 | 0.13±0.04 | 2.47±2.11 | 1.75±0.40 |

*Aqueous vehicle consisting of 20% cremophor EL in saline

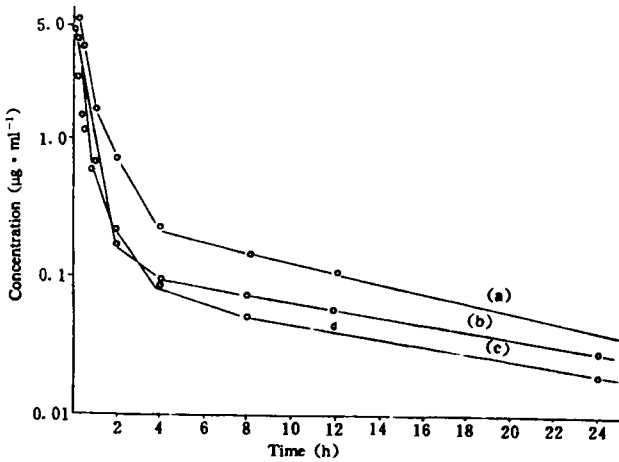


Fig 1 Blood concentration-time curve of *DL*-111-IT after iv 25(a, $n=3$), 12.5(b, $n=3$), 6.3(c, $n=3$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in monkeys.

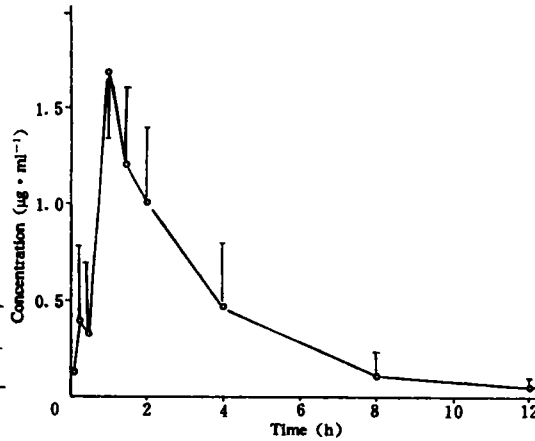


Fig 2 Blood concentration-time curve of *DL*-111-IT in monkeys after im 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=3$).

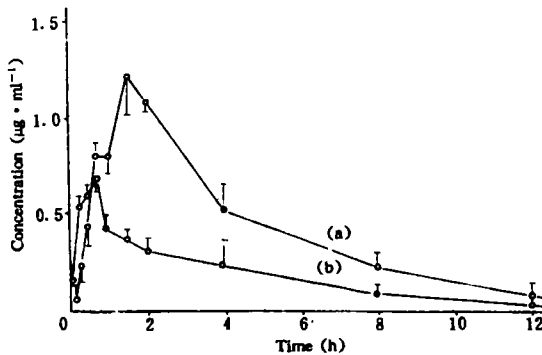


Fig 3 Blood concentration-time curve of *DL*-111-IT after im 25(a, $n=3$), 12.5(b, $n=3$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in monkeys.

根据各猴血药浓度—时间数据,用 3p87 程序在 IBM 机上拟合曲线,结果 iv 数据呈二室动力学模型, im 数据呈一室动力学模型。

讨 论

抗孕唑(*DL*-111-IT)是一种非甾体非前列腺素的化合物,其抗早孕作用强、毒性低,有较大的临床应用前景。其抗早孕机制正在研究中。

抗孕唑是脂溶性较强的化合物,该药在不同种属动物体内的清除速率有差异。大鼠 im 后其 $T_{1/2}(Ke)$ 为 58.1 $\text{h}^{(2)}$, 恒河猴为 1.16~1.90 h, 狒狒为 20 $\text{h}^{(1)}$ 。这种消除速率种属差异的原因有待进一步研究。小牛血清蛋白结合率当原药浓度在 $2 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时为 51%。

大鼠 iv 时与恒河猴 iv 时剂型不同,也可能是造成本品在这两种动物消除速率差异的原因

之一。恒河猴乳状液给药时消除速率显著小于大鼠溶液给药。大鼠 iv $T_{1/2\beta}$ 为 1.34 h⁽²⁾，而恒河猴为 6~10 h。

抗孕唑油剂恒河猴 im 后，吸收较快，在 1~1.5 h 达到高峰，1~4 h 内高、中剂量组全血浓度维持在 0.50~1.20 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

致谢 本项目研究承福建省计划生育科学技术研究所大力协助，浙江仙居制药股份有限公司提供资助。

参 考 文 献

- 1 Galliani G, Assandr A, Lerner LJ *et al.* DL 111, A new non-hormonal antifertility agent; contragestational and kinetic profile in baboons. *Contraception*, 1982, 26 : 165
- 2 骆文莹, 周斌, 刘志强. 用柱切换高效液相色谱法测定抗孕唑的药代动力学. 浙江医科大学学报, 1991, 20 : 23
- 3 骆文莹, 刘志强, 李群等. 抗孕唑(DL-111-IT)在大鼠体内的吸收, 分布和排泄. 现代应用药学, 1991, 8 : 1
- 4 Assandri A, Perazzi A, Omodei-sale A *et al.* Pharmacokinetics-activity relationships of a new non-hormonal antifertility agent; 3-(2-ethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole, in the rat and the hamster. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1983, 8 : 9

PHARMACOKINETICS OF CONTRAGESTAZOL (DL-111-IT), A NEW NON-STEROID ANTIFERTILITY AGENT IN MONKEYS

WY Luo, Y Ying, ZX Li, CM Fan, JH Zhou and XC Fang

(Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031)

ABSTRACT The pharmacokinetics of contragestazol, an early pregnancy temperating agent [3-(2-ethylphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole, DL-111-IT] was studied in Rhesus monkey. The blood concentration of DL-111-IT was determined by coupled column system HPLC method. Using an aqueous vehicle (20% cremophor EL in saline) DL-111-IT was injected intravenously to monkeys at doses of 25, 12.5 and 6.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Blood drug concentration were measured. Using a programmable calculator the calculated pharmacokinetic parameters were as follows: α 1.83 h^{-1} , 4.71 h^{-1} and 3.61 h^{-1} ; β 0.15 h^{-1} , 0.08 h^{-1} and 0.09 h^{-1} ; $T_{1/2\beta}$ 6.63 h, 10.2 h and 10.1 h; AUC 9.54 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, 3.94 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ and 3.75 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$.

An oil solution of DL-111-IT was injected intramuscularly in monkeys at doses of 50, 25 and 12.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Its blood concentrations were determined at 0.08, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12 and 24 h after administration. From the time vs concentration curve, the pharmacokinetic parameters obtained were as follows: K_a 0.98 h^{-1} , 1.03 h^{-1} and 1.45 h^{-1} ; K_e 0.42 h^{-1} , 0.37 h^{-1} and 0.60 h^{-1} ; $T_{1/2Ke}$ 1.66 h, 1.90 h and 1.16 h; $T(\text{peak})$ 1.52 h, 1.57 h and 1.09 h; AUC 4.86 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, 5.61 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ and 1.74 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Key words Contragestazol; Pharmacokinetics; HPLC