

大鼠重复 ig 给予 *N*-[(3-烯丙基-2-羟基)苯亚甲基]-2-(4-苄基-高哌嗪-1-基)乙酰肼富马酸盐的药动学研究

刘淑洁^{1, 2#}, 于敏^{1#}, 王宇¹, 黄舒佳¹, 张颖丽¹, 闻镍¹, 淡墨¹, 耿兴超¹, 刘丽^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

摘要: 目的 采用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 测定 SD 大鼠血浆中 *N*-[(3-烯丙基-2-羟基)苯亚甲基]-2-(4-苄基-高哌嗪-1-基)乙酰肼富马酸盐 (SM-1), 并计算大鼠重复 ig 给药的药动学参数, 评价 SM-1 的药动学特征。方法 将 60 只健康 SPF 级 SD 大鼠随机分为阴性对照组、溶媒对照组和 SM-1 低、中、高剂量组, 每组 16 只动物 (阴性对照组和溶媒对照组为 6 只动物), 雌雄各半。每天 ig 给药 1 次, 各组分别给予水、溶媒或 SM-1 50、100、200 mg·kg⁻¹, 给药体积 10 mL·kg⁻¹, 连续给药 4 周, 于首次给药和末次给药阶段进行药动学采血测定。采用经验证的 HPLC-MS/MS 法测定 SD 大鼠血浆中 SM-1 浓度。使用 Phoenix WinNonlin 7.0 软件进行血药浓度-时间数据分析与药动学参数计算。结果 SD 大鼠 ig 给予 SM-1 后, 在 50~200 mg·kg⁻¹ 剂量, SD 大鼠体内的平均峰浓度 (C_{max}) 及药时曲线下面积 ($AUC_{0\sim t}$) 随剂量的增加而增加, 各剂量组动物平均 C_{max} 及 $AUC_{0\sim t}$ 比值与剂量比相近。连续给药后, 低、中、高剂量组均未出现明显的蓄积。雌性大鼠 SM-1 的暴露高于雄性大鼠。结论 连续给药 28 d 后, SM-1 在大鼠体内未出现明显的蓄积, 雌性大鼠 SM-1 的暴露高于雄性大鼠。**关键词:** *N*-[(3-烯丙基-2-羟基)苯亚甲基]-2-(4-苄基-高哌嗪-1-基)乙酰肼富马酸盐 (SM-1); 高效液相色谱-串联质谱法; 药动学; 蓄积; 体内暴露

中图分类号: R285.51

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1830-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.018

Pharmacokinetics of repeated administration of *N*-[(3-allyl-2-hydroxy) phenylmethylene]-2-(4-benzyl-piperazine-1-yl) acetylhydrazine fumarate in SD rats

LIU Shujie^{1,2}, YU Min¹, WANG Yu¹, HUANG Shujia¹, ZHANG Yingli¹, WEN Nie¹, DAN Mo¹, GENG Xingchao¹, LIU Li¹

1. Beijing Key Laboratory of Non-Clinical Drug Safety Evaluation Research, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institute of Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Objective A simple and sensitive high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method was used in the determination of *N*-[(3-allyl-2-hydroxy) phenylmethylene]-2-(4-benzyl-piperazine-1-yl) acetylhydrazine fumarate (SM-1) in SD rat plasma. The pharmacokinetics parameters were calculated to evaluate the pharmacokinetic characteristics of repeated administration of SM-1. **Methods** 60 healthy SPF SD rats were randomly divided into negative control group, solvent control group, SM-1 low, medium and high dose groups with 16 rats in each group (six rats in negative control group and vehicle control group), half male and half female. Each group was given water, solvent or SM-1 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ by gavage administration in volume of 10 mL·kg⁻¹, once a day for four weeks. Blood samples were collected at the first and last administration stages. HPLC-MS/MS method was used in determination of SM-1 in SD rat plasma. Phoenix WinNonlin 7.0 software was used to

收稿日期: 2022-02-12

基金项目: “十三五”国家“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09201017-001)

#共同第一作者: 刘淑洁, 女, 博士, 主要从事药动学、毒代动力学及药物化学分析研究。E-mail: shjliu1983@126.com

于敏, 女, 副研究员, 主要从事药动学、毒代动力学及药物化学分析研究。E-mail: yumin@nifdc.org.cn

*通信作者: 刘丽, 女, 博士, 主任药师, 主要从事药物非临床安全性评价和药代、毒代动力学研究。E-mail: liuli@nifdc.org.cn

analyze the pharmacokinetic characteristic. **Results** The average $C_{\max}$ and AUC_{0-4} of SM-1 in SD rats increased with the increase of dose in the range of 50–200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, and the average $C_{\max}$ and AUC_{0-4} ratio of each dose were similar to the dose ratio. After continuous administration, there was no obvious accumulation in low, medium or high dose groups. The exposure of SM-1 in female rats was higher than that in male rats. **Conclusion** After continuous administration for 28 d, there was no obvious accumulation in low, medium or high dose groups. The exposure of SM-1 in female rats was higher than that in male rats.

Key words: *N*-[(3-allyl-2-hydroxy) phenylmethylene]-2-(4-benzyl-piperazine-1-yl) acetylhydrazine fumarate (SM-1); high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; pharmacokinetics; accumulation; exposure *in vivo*

N-[(3-烯丙基-2-羟基)苯亚甲基]-2-(4-苄基-高哌嗪-1-基)乙酰肼富马酸盐(代号 SM-1)是根据半胱天冬酶-3 酶原(procaspase-3)激活复合物 1(PAC-1)的构效关系^[1-3]研发的创新型口服抗肿瘤候选药物。前期研究结果显示,SM-1 可以有效靶向激活半胱天冬蛋白酶-3 酶原^[4],表现出良好的抗肿瘤活性。非临床重复给药毒性研究是评价该候选药物安全性的重要研究,其中伴随的药动力学研究,可以评价药物暴露与毒性反应的关系,是新药非临床毒理研究的重要内容之一。

本研究在药物非临床研究质量管理规范(GLP)条件下,按照《化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则》^[5]、《药物毒代动力学研究技术指导原则》^[6]以及《中国药典》2020 年版《生物样品定量分析方法验证指导原则》^[7]相关要求,并参考国外及国际人用药品注册技术协调会(ICH)相关法规^[8-13]等,开展大鼠重复 ig 给予 SM-1 的药动力学研究,以获知受试物在毒性试验中不同剂量水平下的系统暴露程度和持续时间,为毒性反应和毒性靶器官的判断及预测人体安全性提供重要的参考依据。

1 材料

1.1 受试物及试剂

受试物: SM-1, 类白色粉末, 质量分数 99.69% (深圳湘雅生物医药研究院提供), 结构式见图 1。内标: 曲安奈德, 白色粉末, 质量分数 98.8%, 购自中国食品药品检定研究院。试剂: 乙腈、甲醇, 色谱纯, Fisher scientific 公司; 甲酸铵, 质谱纯, Fluka 公司; 甲酸, LC/MS 纯, Wako 公司; 超纯水: 18.2 $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$, Millipore Milli-Q Advantage A10 超纯水机当日制备。生物基质: SD 大鼠混合血浆和 SD 大鼠空白个体血浆均自行制备, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存。

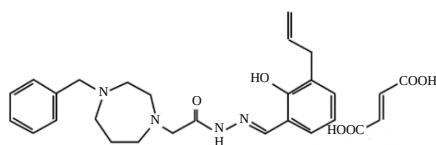


图1 SM-1 结构式

Fig. 1 Formula structural of SM-1

1.2 仪器

LC-MS/MS [Accela 高效液相色谱仪, TSQ Quantum Access 三重四级杆串联质谱仪, 配有电喷雾离子源 (ESI), Xcalibur 2.2 工作站], Thermo Fisher 公司。离心机 (Eppendorf 5415R); 超纯水机 (Millipore Milli-Q Advantage A10); 电子天平 (Mettler Toledo); 涡旋仪 (Scientific Industries)。

1.3 动物

SD 大鼠, SPF/VAF 级, 6~7 周龄, 体质量 150~185 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号: SCXK(京)2012-0001, 实验动物质量合格证号: 11400700189882, 动物实验通过国家药物安全评价监测中心实验动物福利伦理委员会审批 (IACUC-2016-067)。

2 方法

2.1 药动力学试验设计

设置阴性对照组、溶媒对照组及 SM-1 低、中、高剂量组, 给药组每组 16 只动物, 阴性对照组和溶媒对照组为每组 6 只动物, 雌雄各半。每天 ig 给药 1 次, 各组分别给予水、溶媒 (40% 羟丙基- β -环糊精水溶液) 和 SM-1 50、100、200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 给药体积 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 连续给药 4 周, 于首次给药和末次给药阶段进行药动力学采血测定。

2.2 样品采集

SM-1 低、中、高剂量组, 动物分 A、B 组按时间点交替采血, 每个时间点 8 只动物, 雌雄各半。首次给药于给药前及给药后 0.5、1.0、1.5、3.0、5.0、7.0、24.0 h 共 8 个时间点采血。末次给药于给药前及给药后 0.5、1.0、1.5、3.0、5.0、7.0、12.0、24.0 h 共 9 个时间点采血。阴性对照组和溶媒对照组全部动物采血, 每个时间点 6 只动物, 雌雄各半, 仅进行给药前和给药后 3 h 采血。

每次采血以异氟烷麻醉后, 眼眶后静脉丛采血 0.3~0.5 mL。采集血液置于 EDTA 抗凝离心管中, 4 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 10 min 后, 收集血浆, 分装 3 管, 其中 2 管保证每管 60 μL , 剩余血浆放入第 3 管中, 5 h 内 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

2.3 样本分析

2.3.1 溶液的配制 分别精密称取 SM-1 和曲安奈德对照品置于量瓶中,加甲醇溶解定容摇匀得到 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 SM-1 对照品储备液和内标储备液,密封避光保存于 $2\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。使用时,取适量的储备液加入到一定体积的血浆中配制得到不同浓度的系列标准样品和质控样品。标准样品和质控样品分别用平行配制的储备液进行配制。

2.3.2 高效液相色谱条件 采用 Thermo Accucore C₁₈ 色谱柱 ($50\text{ mm}\times 2.1\text{ mm}$, $2.6\text{ }\mu\text{m}$),配有保护柱 Phenomenex C₁₈ ($4.0\text{ mm}\times 3.0\text{ mm}$);流动相 A 为 80% 乙腈-甲醇溶液,流动相 B 为 0.1% 甲酸- $2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲酸铵水溶液,梯度洗脱条件见表 1,柱温 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$;进样量 $3\text{ }\mu\text{L}$ 。

表 1 梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution procedure

时间/min	A/%	B/%	体积流量/ $(\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1})$
0.00	40.0	60.0	300.0
0.50	40.0	60.0	300.0
5.00	70.0	30.0	300.0
6.00	70.0	30.0	300.0
6.01	40.0	60.0	300.0
7.00	40.0	60.0	300.0

2.3.3 质谱条件 电喷雾离子化电离源 (ESI),喷雾电压 $4\text{ }000\text{ V}$;加热毛细管温度 $350\text{ }^{\circ}\text{C}$;鞘气氮气,体积流量 35 Arb ;辅助气氮气,体积流量 10 Arb ;碰撞气氩气,体积流量 199.95 Pa (1.5 mTorr)。SM-1 和内标的二级碰撞能量分别为 24 eV 和 11 eV ;正离子模式,SRM 扫描方式;用于定量分析的离子反应为 $m/z\ 407.130\rightarrow 203.000$ (SM-1) 和 $m/z\ 435.200\rightarrow 397.300$ (内标);扫描时间 0.2 s 。

2.3.4 标准样品和质控 (QC) 样品的制备 将 SM-1 储备液用 SD 大鼠空白血浆系列稀释成质量浓度为 $30, 60, 120, 300, 600, 1\text{ }200, 3\text{ }000, 6\text{ }000, 12\text{ }000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 制得血浆基质的系列标准样品。另取空白血浆,用独立配制的 SM-1 储备液按上述方法配制含 SM-1 分别为 $80, 5\text{ }000, 9\text{ }000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的低、中、高浓度 QC (LQC、MQC、HQC) 样品和 $30\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的定量下限 (LLOQ) 样品。

2.3.5 血浆样品前处理分析 采用蛋白沉淀方法对样品进行前处理:准确吸取血浆样本 $50\text{ }\mu\text{L}$, 分别加入 $20\text{ }\mu\text{L}$ 3% 乙酸水溶液,再加入 $400\text{ }\mu\text{L}$ 内标工作溶液 (含内标曲安奈德),涡旋混匀 1 min , $12\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$

离心 15 min ,取上清液 $300\text{ }\mu\text{L}$ 置进样瓶内衬管中, LC-MS/MS 进样分析。相关方法已经通过完整的方法学验证,各项验证指标均满足指导原则要求。

2.3.6 平行性实验 选取 2 只不同动物峰浓度 (C_{max}) 附近的样品,用空白基质将其稀释 5、10、20 倍后进行测定。系列稀释样品间测定结果的精密度不应超过 20% 。

2.3.7 样品再分析 (ISR) 选取 C_{max} 附近和消除相的样品进行 ISR,重新分析约 10% 的药代样品,至少 67% 的重复测试,原始分析测得的浓度和重新分析测得的浓度之间的差异应在两者均值的 $\pm 20\%$ 范围内。

2.4 药动学参数的计算

用 Phoenix Win Nonlin (V7.0) 软件,按非房室统计矩 (NCA) 模型进行每个剂量组的药动学参数计算;采用 Microsoft Excel (2010) 计算均值、标准差、变异系数、 C_{max} 与药时曲线下面积 (AUC) 的比例参数、剂量-暴露量线性关系的分析以及各类数据统计学处理。

3 结果

3.1 样品分析

前期探索研究以及完整方法学验证显示本研究中应用的测定 SD 大鼠血浆中 SM-1 含量的 LC-MS/MS 方法结果准确、回收率高、方法重现性好且满足《生物样品定量分析方法验证指导原则》的各项要求^[14]。

在实际样品的分析过程中,标准曲线、质控结果显示,所有的标线 R^2 均大于 $0.990\text{ }0$,所有的标线样品浓度回算值与标示值的差值在标示值的 $\pm 15\%$ 以内。至少 67% 的 QCs,且每一浓度水平至少 50% 样品符合准确度值在标示浓度的 $\pm 15\%$ 范围内这一标准。

平行性实验结果表明, C_{max} 附近系列稀释样品间的精密度在 $1.47\%\sim 8.18\%$,符合要求,方法平行性良好。

样品再分析结果表明,对 68 个 C_{max} 附近及消除相样品进行了重分析, 95.6% 的 ISR 结果和原始分析测得的浓度之间差异小于两者均值的 $\pm 20\%$,符合要求。

3.2 血浆药物浓度及药动学参数

采用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型法计算药动学参数,其中 AUC 使用梯形法计算, C_{max} 和达峰时间 (t_{max}) 为实测值,各剂量组的具体参数见表 2,雌性、雄性动物血浆中 SM-1 药动学参数见表 3。给药

后各组动物血浆中SM-1首次给药后和末次给药后平均血药浓度-时间变化见图2,因为两组动物交替采血,由于个体差异导致相邻血药浓度之间产生一定波动。其中因为末次给药比首次

给药增加了12 h采样点,故末次给药分别纳入和忽略12 h血药浓度进行相应药动学参数的计算,以分别获得末次给药雌雄组和首末次给药的平行对比。

表2 各剂量组药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of each dose group

剂量/(mg·kg ⁻¹)	时期	t _{max} /h	C _{max} /(ng·mL ⁻¹)	AUC _{0~t} /(h·ng·mL ⁻¹)	AUC _{0~∞} /(h·ng·mL ⁻¹)
50	首次给药	1.0	1 364.594	12 146.842	12 436.570
	末次给药	1.5	2 072.457	14 072.780	15 165.608
	末次给药*	1.5	2 072.457	10 923.282	16 856.990
100	首次给药	1.5	3 111.660	33 356.503	34 163.457
	末次给药	1.5	3 548.133	39 395.422	40 344.837
	末次给药*	1.5	3 548.133	38 505.110	39 540.709
200	首次给药	5.0	5 429.480	64 241.569	/
	末次给药	5.0	5 735.985	76 699.683	79 920.723
	末次给药*	5.0	5 735.985	69 547.463	/

*-忽略末次给药后12 h血药浓度数据后用NCA拟合得出的相应数据;/-数据未拟合得到

*-corresponding data obtained by NCA fitting after ignoring blood concentration data 12 h after last administration; /- data not fitted

表3 雌性/雄性各剂量组药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of female/male dose groups

剂量/(mg·kg ⁻¹)	性别	时期	t _{max} /h	C _{max} /(ng·mL ⁻¹)	AUC _{last} /(h·ng·mL ⁻¹)	AUC _{0~∞} /(h·ng·mL ⁻¹)
50	雌性	首次给药	3.0	2 007.181	18 105.158	18 358.769
		末次给药	3.0	2 583.538	17 591.969	19 318.184
		末次给药*	3.0	2 583.538	13 357.399	/
	雄性	首次给药	1.0	942.468	3 927.902	4 659.889
		末次给药	1.0	1 656.828	10 538.541	11 057.585
		末次给药*	1.0	1 656.828	8 474.119	12 355.031
100	雌性	首次给药	1.5	4 390.292	45 496.892	46 220.295
		末次给药	1.5	4 296.419	51 484.482	52 350.282
		末次给药*	1.5	4 296.419	47 267.797	48 219.693
	雄性	首次给药	1.5	1 833.028	9 821.940	33 052.574
		末次给药	1.5	2 799.847	22 499.881	29 255.187
		末次给药*	1.5	2 799.847	15 766.093	35 803.848
200	雌性	首次给药	5.0	7 139.028	83 031.397	/
		末次给药	5.0	6 161.832	89 587.357	93 487.124
		末次给药*	5.0	6 161.832	82 590.212	/
	雄性	首次给药	0.5	3 853.819	45 451.739	46 980.110
		末次给药	5.0	5 310.139	62 124.092	64 449.803
		末次给药*	5.0	5 310.139	52 744.950	/

*-忽略末次给药后12 h血药浓度数据后用NCA拟合得出的相应数据;/-数据未拟合得到

*-corresponding data obtained by NCA fitting after ignoring blood concentration data 12 h after last administration; /- data not fitted

根据上述数据可见,SM-1各组平均C_{max}及AUC_{0~t}随剂量增加而增加。首次给药后,雌性动物SM-1低、中、高剂量组的平均C_{max}比值分别为1:2.19:3.56,平均AUC_{last}比值为1:2.51:4.59,与剂量

比1:2:4相近。首次给药后,雄性动物SM-1低、中、高剂量组的平均C_{max}比值分别为1:1.94:4.09,平均AUC_{last}比值为1:2.50:11.57,其中中剂量与高剂量的AUC_{last}比值为1:4.63,与1:2的剂量比相比高剂

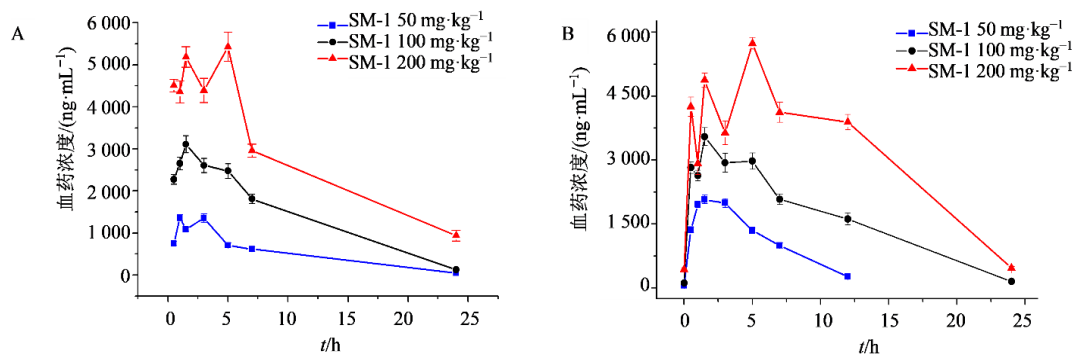


图2 首次给药(A)和末次给药(B)各剂量组动物平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 2 Average blood concentration-time curve of each dose group at first administration (A) and last administration (B) ($\bar{x} \pm s$)

量的 AUC_{last} 增长较快,原因为首次给药高剂量组24 h的血药浓度可检测到, AUC_{last} 估计比较准确,而中剂量组因消除较快,其24 h的血药浓度较低,低于检测限,造成中剂量组的 AUC_{last} 实际偏低,从而拉偏了中剂量与高剂量的暴露之比。同比分析,首次给药低、中、高剂量组雄性平均 AUC_{0-7h} 比值分别为1:2.50:5.91,其中中剂量与高剂量 AUC_{0-7h} 比值为1:2.36,与剂量比相近。末次给药后,雌性动物SM-1低、中、高剂量组的平均 C_{max} 比值分别为1:1.66:2.39,平均 AUC_{last} 比值为1:2.93:5.09,剂量比为1:2:4,与剂量比相近。末次给药后,雄性动物SM-1低、中、高剂量组的平均 C_{max} 比值分别为1:1.69:3.21,平均 AUC_{last} 比值为1:2.14:5.89,剂量比为1:2:4,与剂量比相近。

雌性动物中,SM-1低、中、高剂量组末次与首次给药平均 C_{max} 比值分别为1.29、0.98、0.86,末次与首次给药在相同数据点拟合的情况下(忽略末次给药12 h血药浓度后用NCA模式拟合,以下不再作解释)平均 AUC_{last} 比值分别为0.74、1.04、0.99,雌性动物体内未出现明显蓄积。雄性动物中,SM-1中、高剂量组末次与首次给药平均 C_{max} 比值分别为1.76、1.53、1.38,末次与首次给药平均 AUC_{last} 比值分别为2.16、1.61、1.16。其中低剂量和中剂量末次比首次的平均 C_{max} 和平均 AUC_{last} 比值偏高,根据原始血药浓度数据分析认为系个体差异较大所致,综合高剂量组末次与首次给药 C_{max} 与 AUC_{last} 比值均接近1,最终认为雄性动物体内未出现明显蓄积。

SM-1首次给药雌雄动物在低、中、高剂量组 C_{max} 比值分别为2.13、2.40、1.85(雌/雄),平均 AUC_{last} 比值分别为4.61、4.63、1.83(雌/雄)。其中首次给药低剂量组和中剂量组的雌雄暴露量比值偏高,原因

为雄性低剂量组和中剂量组因消除较快,给药后24 h的血药浓度未监测到,因而实际 AUC_{last} 偏低,使得雌/雄 AUC_{last} 比值偏高。首次给药雌雄动物低、中剂量组平均 AUC_{0-7h} 比值为2.33、2.44(雌/雄)。末次给药雌雄动物在低、中、高剂量组 C_{max} 比值分别为1.56、1.53、1.16(雌/雄),平均 AUC_{last} 比值分别为1.67、2.29、1.44(雌/雄)。其中中剂量雌雄比值较高,分析原因可能为末次给药雄性中剂量组因消除较快,给药后24 h的血药浓度未监测到,而因而实际 AUC_{last} 偏低,使得雌/雄 AUC_{last} 比值偏高。末次给药雌雄动物中剂量组平均 AUC_{0-7h} 比值为1.52(雌/雄)。分析所有数据可以看出,在首次和末次给药中低、中、高剂量组雌性暴露量均高于雄性。首次给药雌性大鼠暴露量约为雄性的2倍左右,末次给药雌性大鼠暴露量约为雄性的1.5倍左右(按 AUC_{0-7h} 计)。这种化学药物体内暴露量的性别差异在大鼠中比较常见,但是未必见于其他种属动物,具体机制还有待研究。

4 讨论

本研究针对创新型抗肿瘤化合物SM-1,采用经验证的高效液相色谱-串联三重四极杆质谱法,以SD大鼠为动物模型,在50~200 mg·kg⁻¹剂量,ig给予SM-1后进行药动学研究。结果在50~200 mg·kg⁻¹剂量,ig给药SM-1后,SD大鼠体内的平均 C_{max} 及 AUC_{0-7h} 随剂量的增加而增加,各剂量平均 C_{max} 及 AUC_{0-7h} 比值与剂量比相近,呈线性增长。连续给药28 d后,低、中、高剂量组均未出现明显蓄积。雌性动物SM-1的暴露高于雄性动物。本研究为新药SM-1大鼠重复给药后不同剂量之间的药动学参数和暴露量与剂量之间的反应关系提供重要信息,为预测人体剂量-暴露量关系提供重要的参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen Y F, Sun M, Ding J S, et al. SM-1, a novel PAC-1 derivative, activates procaspase-3 and causes cancer cell apoptosis [J]. *Can Chem Pharmacol*, 2016, 78(3): 643-654.
- [2] Strand O A, Aziz G, Ali S F, et al. Synthesis and initial *in vitro* biological evaluation of two new zinc-chelating compounds: Comparison with TPEN and PAC-1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(17): 5175-5181.
- [3] Wang F Y, Wang L H, Zhao Y F, et al. A novel small-molecule activator of procaspase-3 induces apoptosis in cancer cells and reduces tumor growth in human breast, liver and gallbladder cancer xenografts [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(8): 1640-1652.
- [4] 唐 靖, 罗丽娜, 张海龙, 等. 基于 procaspase-3 激活的抗肿瘤活性分子 SM-1 吸收机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(4): 542-546.
Tang J, Luo L N, Zhang H L, et al. Absorption mechanism of SM-1: A procaspase-3-activated anti-tumor agent [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2014, 30(4): 542-546.
- [5] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药物非临床药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=21e45c8c5bacf662>.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical guidelines for non clinical pharmacokinetics of drugs [EB/OL]. (2014-05-13) [2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=21e45c8c5bacf662>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药物毒代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=190>.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical guidelines for pharmacokinetic studies [EB/OL]. (2014-05-13)[2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=190>.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [8] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies [EB/OL]. (1994-10-27) [2021-08-30]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A_Guideline.pdf.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药代动力学指导原则说明: 毒性研究中的全身暴露量评价 S3A [EB/OL]. (1994-10-27)[2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=downloadAtt&codeStr=742ea555bc927b96&type2=2>.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Pharmacokinetic guidelines note: evaluation of systemic exposure in toxicity studies S3A [EB/OL]. (2014-05-13) [2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=190>.
- [10] Food and Drug Administration. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics [EB/OL]. (2015-07) [2021-08-30]. <https://www.fda.gov/media/87801/download>.
- [11] European Medicine Agency. Guideline on bioanalytical method validation [EB/OL] (2011-07-21) [2021-08-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
- [12] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION M10 [EB/OL]. (2019-02-26) [2021-08-30]. https://database.ich.org/sites/default/files/M10_EWG_Draft_Guideline.pdf.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求 ICH 指导原则《M10: 生物样品分析方法验证》意见的通知 [EB/OL]. (2019-04-12)[2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=37ae4bbe783ed947>.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Notice on public solicitation of opinions on ICH guiding principle M10: validation of biological sample analysis methods [EB/OL]. (2019-04-12) [2021-08-30]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=37ae4bbe783ed947>.
- [14] 刘淑洁, 于 敏, 王 宇, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定 Beagle 犬血浆中抗肿瘤新药 SM-1 的方法研究及验证 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(12): 1349-1354.
Liu S J, Yu M, Wang Y, et al. Establishment and validation of UPLC-MS/MS method for determination of an innovative antitumor drug SM-1 in plasma of Beagle dogs [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29(12): 1349-1354.

[责任编辑 刘东博]