



## 二甲苯胺噻唑在羊、兔体内的药动-药效同步模型的研究

李涛, 刘雅红, 李继昌, 刘秀华, 易洪斌, 李时峰, 乔桂林

(东北农业大学, 黑龙江 哈尔滨 150030)

中图分类号: S859.7 文献标识码: A 文章编号: 1004-7034(2000)12-0001-06

关键词: 二甲苯胺噻唑; 羊; 兔; 药动-药效同步模型

摘要: 以气相色谱(GC)、高效液相色谱(HPLC)、荧光分析与放射免疫(RIA)等方法为检测手段, 提供药动学数据; 以脑电、心电、肌电等数据作药动学定量指标, 经计算机拟合后, 获得二甲苯胺噻唑(XL)的药动-药效(PK-PD)同步模型参数。血药动力学与脑电拟合同步模型参数为N(Hill系数)=0.10123,  $K_{eo}$ (效应室清除速率常数)=0.2209 min<sup>-1</sup>,  $t_{1/2\text{keo}}$ (血药浓度-药效平衡半衰期)=3.14 min,  $E_{50}$ (半数浓度)=0.304 μg/mL,  $E_{\text{max}}$ (理论最大效应)=0.2214(%) ,  $AUE_1$ (E-t曲线下面积预估值)=0.2427 μg/mL·min,  $AUE_2$ (E-t曲线下面积)=0.2140 μg/mL·min,  $r=0.9926$ 。脑药动力学与脑电拟合的同步模型参数: N=0.9766,  $K_{eo}=0.2209$  min<sup>-1</sup>,  $t_{1/2\text{keo}}=3.1378$  min,  $E_{50}=0.3954$  μg/mL,  $E_{\text{max}}=0.2214$ (%) ,  $AUE_1=0.1605$  μg/mL·min,  $AUE_2=0.1835$  μg/mL·min,  $r=0.9937$ 。血药动力学与肌电拟合的同步模型参数: N=0.1379,  $K_{eo}=0.2265$  min<sup>-1</sup>,  $t_{1/2\text{keo}}=3.0596$  min,  $E_{50}=0.7804$  μg/mL,  $E_{\text{max}}=0.8721$ (%) ,  $AUE_1=0.5357$  μg/mL·min,  $AUE_2=0.5584$  μg/mL·min,  $r=0.9989$ 。

## Studies on the Simultaneous Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling of Xylazole in Sheep and Rabbits

LI Tao, LIU Ya-hong, LI Ji-chang, LIU Xiu-hua, YI Hong-bin, LI Shi-feng, QIAO Gui-lin

(Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Key Words: Xylazole; sheep; rabbit; simultaneous PK-PD modeling

Abstract: The simultaneous pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of xylazole were studied by Gas chromatography (GC), high-performance liquid chromatography (HPLC), Spectrofluometry, Radioimmunoassay, electroencephalography (EEG) and electromyography (EMG) method. The pharmacokinetic data were analyzed by GC, HPLC, RIA method, and the pharmacodynamic data were measured by ECG, EEG and EMG method. The parameters of pharmacokinetic-pharmacodynamic simultaneous modeling were estimated by CPU-PK-PD computer program on the basis of changes of Acetylcholine (ACh), Norepinephrine (NE) and  $\beta$ -Endorphin ( $\beta$ -EP) levels after intramuscular administration in blood, CSF, pituitary and hypothalamus, we explained their sedation analgesic and muscular relaxation effective mechanism, and their interrelation.

The sampling and effect-quantity assay were simulcast on same Animals.

The parameter of simultaneous pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of xylazole as follows:

A. Parameters of simultaneous PK-PD modeling for blood kinetics-EEG:

N(Hill coefficient)=0.10123,  $K_{eo}=0.2209$  min<sup>-1</sup>,  $t_{1/2\text{keo}}=3.14$  min, $E_{50}=0.304$  μg/mL,  $E_{\text{max}}=0.2214$ (%) ,  $AUE_1=0.02427$  μg/mL·min,  $AUE_2=0.2140$  μg/mL·min,  $r=0.9926$ ;

B. Parameters of simultaneous PK-PD modeling for CSF kinetics-EEG:

N=0.9766,  $K_{eo}=0.2209$  min<sup>-1</sup>,  $t_{1/2\text{keo}}=3.1378$  min,  $E_{50}=0.3954$  μg/mL,  $E_{\text{max}}=0.2214$ (%) ,  $AUE_1=0.1605$  μg/mL·min, $AUE_2=0.1835$  μg/mL·min,  $r=0.9937$ ;

C. Parameters of simultaneous PK-PD modeling for blood kinetics-EMG:

N=0.1379,  $K_{eo}=0.2265$  min<sup>-1</sup>,  $t_{1/2\text{keo}}=3.0596$  min,  $E_{50}=0.7804$  μg/mL,  $E_{\text{max}}=0.8721$ (%) ,  $AUE_1=0.5357$  μg/mL·min, $AUE_2=0.5584$  μg/mL·min,  $r=0.9989$ 。

近20年来, 由于生物学, 特别是数学和化学学科快速发展, 以及电子计算机的广泛应用, 药理学得到迅速发展, 新药品种不断增加, 研究手段和方法逐年更新, 特别是药动学的研究发展较快。从药理学的观点, 药效强、弱与体内药量密切相关, 如何将研究体内时量变化的药动学与时效变化的药效学统一起来, 具有重要的理论价值与临床意义<sup>[1,2]</sup>。

药动-药效同步模型(Simultaneous model of pharmacokinetics and pharmacodynamics)法就是将药物在体内的时量变化与临床的药效强弱变化统一起来。本文旨在研究XL对绵羊的PK-PD同步模型, 并通

过对绵羊血液、CSF中ACh及NE的影响以及对家兔血液、CSF、垂体与下丘脑中 $\beta$ -EP含量的动态变化影响, 分析本品的作用及作用机制。

## 1 材料与方法

## 1.1 实验动物与药品

1.1.1 实验动物 药动学、药效学对递质ACh与NE影响的研究, 选用成年、健康、体重25~30 kg的东北半细毛羊10只, 雌雄各半, 经2周饲养后进行实验。对血液、CSF、垂体与下丘脑中 $\beta$ -EP影响的试验, 选用成年、健康、体重2~3 kg的哈白兔40只, 雌雄各半, 经1周饲养后, 步入试验。

1.1.2 供试药品 2%二甲苯胺噻唑注射液, 山东淄博兽药厂产, 批号900101; 二甲苯胺噻唑标准品, 中国农业科学院兰州兽医研究所提供; 盐酸丙咪唑(内标物)标准品, 上海第二制药厂提供;  $\beta$ -内啡肽标准品,  $\beta$ -内啡肽抗血清、羊抗兔抗体以及健康兔抗体等, 均由中国科学院动物所提供。NE及ACh为英国制造, 其它各种化学试剂均为AR级及色谱纯。

1.1.3 实验仪器 生理多导仪, 日本三荣电器公司制造; GC-9A型气相色谱及氮磷检测器, 日本岛津制作所制造; 荧光分光光度计 650-

收稿日期: 2000-06-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(C03020807)。该项目获省科技进步三等奖(9604501)

作者简介: 李涛(1931-), 男(汉), 辽宁营口人, 教授, 大学, 主要从事兽医药理与毒理学研究; 刘雅红(1969-), 女(汉), 黑龙江人, 副教授, 博士, 主要从事兽医药理与毒理学研究; 李继昌(1965-), 女(汉), 黑龙江人, 副教授, 在读博士, 主要从事兽医药理与毒理学研究。

10A, 056 记录器, 日本日立公司生产; 高效液相色谱, 附 740 型, 420 型荧光检测器, 美国 waters 公司生产; 放射免疫测定仪, 为中科院动物所设备。

### 1.2 实验方法

药动学、药效学实验、递质 Ach 与 NE 测定, 采样与测试同步进行。给药剂量为肌肉注射 2.5 mg/kg, 分别于给药后 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 与 240 min 同时采血样及 CSF 样, 并同时测定脑电、心电、肌电及有关生理常数。 $\beta$ -EP 的研究采用 40 只健康哈白兔, 测血浆和脑脊液两项, 各设两组, 对照组家兔按 2 mL/kg, 肌注生理盐水; 实验组肌注 XL, 两组采样时间相同。在测垂体、下丘脑两项中不设对照组。实验前将动物编号, 准确称重, 实验时, 对注射点的采血处及采脑脊液部位剪毛消毒。给家兔按 2.5 mg/kg 体重肌注 XL。给药前采空白血, 给药后 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 min, 分别采集血液、CSF, 同时给家兔断头, 快速取出脑垂体和下丘脑。

1.2.1 药动学 XL 于血清和 CSF 中的最小检测限分别为 9  $\mu$ g/mL 和 10  $\mu$ g/mL, 变异系数分别为 (5.34  $\pm$  1.86)% 与 (9.07  $\pm$  6.66)%, 说明 XL 在标准曲线范围内存在较好的线性关系。GC 的色谱条件, OV-17 玻璃色柱, 温度 230  $^{\circ}$ C, 气化室和检测器温度 280  $^{\circ}$ C, 气流速度: 高纯氮 65 mL/min, 氢气 0.7  $\text{cm}^2/\text{kg}$ , 空气 0.6  $\text{cm}^2/\text{kg}$ , 电流 6.5 A, 纸速 3 mm/min, 数据处理, 采用 Mcpck 药动学程序, 于 IBM 微机上进行分析处理和统计处理, 对血药浓度与 CSF 中药物浓度, 实行分段一元线性回归, 以探讨通过血药浓度间接估测 CSF 的药物浓度。

1.2.2 药效学 心电图描记: 室温 10~15  $^{\circ}$ C, 纸速 25 mm/s, 标准电压 1 MV(相当于 2 cm), 羊右侧卧位, 四肢分开, 缚于木制实验台上, 连接导线, 记录 P、QRS、ST 和 T 波; 以 P-R 间期、QRS 波群时间、Q-T 间期, 以及 S-T 间期, 观察波的持续时间。将给药前后所获数据进行统计处理, 比较差异显著性。脑电描记: 从枕骨结节中点划正中线, 左右旁开约 1 cm 作平行于正中线的两条直线, 沿两条侧线由枕骨结节向

前 1.5 cm 为左右枕极, 向前约 2 cm 为左右顶极, 再向前 1 cm 为左右颞极, 无关电极放在鼻端, 双耳接地。用鳄鱼夹电极牢固夹住头皮, 然后连电极导线。为了放大将波挡置于 30 Hz, 时值为 0.3 s, 标准电压为 50  $\mu$ V(相当于 1 cm), 纸速为 30 mm/s, 肌电描记: 将一根绝缘的铜丝插入注射针头内构成一个同心针电极, 垂直插入腓肠肌膜中, 待动物安静后记录肌电图, 放大器将波置于 300 Hz, 时值 0.03 s, 标准电压 200  $\mu$ V, 纸速 10 mm/s, 记录肌电活动次数, 电活动占整个记录时间的百分比和电位大小(见图 1, 2)。: 检验比较用药前后各指标变化的差异显著性。

1.2.3 对递质 NE 和 Ach 的检测 对 NE 的检测: 采用 HPLC 法, 仪器为美国 waters 公司制造, 色谱条件, 流动相用 0.08 mol/L 乙酸; 等体积甲醇, pH 2.9  $\pm$  0.1, 740 型微处理机条件: 衰减 128 倍, 最小面积 50 000, 最小峰宽 0.500, 最小高度 64, 420 型荧光检测器条件: Ex=340nm, Em=418 nm, 510 型输液泵条件: 最大压力 300 P。流动相 0.08 mol/L 乙酸: 甲醇(1:1), pH 2.9  $\pm$  0.1, 流速 1.0 mL/min, 色谱柱 UBondpak C18, 柱温 23  $^{\circ}$ C, 定量方法外标法。对 Ach 的检测: 荧光分光光度计, 日立 650-10 S, 056 记录器。测试条件: 波长  $\lambda$ =370 nm,  $\lambda$ =475 nm, 狭缝 0.2 nm, 记录仪纸速 0.5 mm/min, 灵敏度 = 1。

1.2.4 对  $\beta$ -内酰胺浓度的测定 用 I125 标记  $\beta$ -EP, 即采用改进氯胺-T 法, 将 3  $\mu$ g  $\beta$ -EP 溶解于 30  $\mu$ L, 0.5 mol/L pH 7.5 的磷酸缓冲液中, 加  $\text{Na}^{125}\text{I}$  0.5 mci, 再加新配制的 0.2% 氯胺-T 50  $\mu$ g, 室温下反应 75 s 后, 加 0.2% 偏重亚硫酸钠(SMB)50  $\mu$ g, 终止反应。分离, 将标记混合液在预先处理过的羧甲基纤维素柱(1 cm  $\times$  8 cm)洗脱, 柱顶先用 0.01 mol/L pH 4.6  $\text{NH}_4\text{Ac}$  平衡 24 h, 即先用 0.01 mol/L pH 4.6  $\text{NH}_4\text{Ac}$  洗脱游离峰, 再用 0.6 mol/L pH 4.6  $\text{NH}_4\text{Ac}$  洗脱标记峰, 每分钟收集 1 管, 约 0.5 mL, 测各管的放射性强度<sup>[3,4]</sup>。

## 2 结果与讨论

### 2.1 药动学

表 1 符合一级吸收单室开放式模型血药与脑药动力学参数(n=7)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters xylazole in serum and CSF by fitting one compartment open model

参数单位 parameter unit	山羊编号 number of sheep														X $\pm$ SD	
	1		2		3		4		5		6		7		serum	CSF
M $\mu$ g/mL	0.8341	0.1525	0.4167	0.1384	0.4743	0.1850	0.1812	0.1006	1.0336	0.0850	0.1382	0.1030	0.41121	0.4985 $\pm$ 0.3019	0.1274 $\pm$ 0.0346	
K <sub>e</sub> min <sup>-1</sup>	0.0603	0.1640	0.0941	0.1094	0.0845	0.0583	0.0960	0.1321	0.0797	0.3016	0.1450	0.3268	0.1094	0.0927 $\pm$ 0.0256	0.2154 $\pm$ 0.0842	
K min <sup>-1</sup>	0.0160	0.0099	0.0140	0.0100	0.0104	0.0119	0.0061	0.0088	0.0161	0.0105	0.0083	0.0084	0.0089	0.0114 $\pm$ 0.0037	0.0099 $\pm$ 0.021	
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> min	11.48	4.23	7.37	6.77	8.21	2.68	9.17	5.25	8.69	2.30	4.78	2.12	6.34	7.99 $\pm$ 1.98	3.82 $\pm$ 1.58	
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> min	43.17	70.42	49.56	69.62	66.64	58.04	113.82	98.56	42.94	66.29	83.47	82.92	77.99	68.22 $\pm$ 23.97	71.03 $\pm$ 8.11	
t <sub>90</sub> min	36.07	22.01	29.90	29.64	34.89	16.41	36.10	25.14	26.09	14.21	2.425	13.712	26.876	29.58 $\pm$ 5.02	19.85 $\pm$ 3.34	
C <sub>max</sub> $\mu$ g/mL	0.3789	0.1199	0.2549	0.0988	0.3099	0.1595	0.1338	0.0774	0.5496	0.0727	0.1095	0.0911	0.3032	0.2913 $\pm$ 0.1384	0.1032 $\pm$ 0.0295	
AUC $\mu$ g/L.min	38.76	14.70	25.58	12.69	4.06	15.79	27.39	10.73	51.15	0.92	15.687	12.064	42.675	34.513 $\pm$ 11.162	12.317 $\pm$ 2.575	
T <sub>1/2</sub> min	6.18	7.76	6.10	3.59	2.21	3.99	0	3.06	1.57	2.66	0	2.19	1.89	2.56 $\pm$ 2.39	7.19 $\pm$ 0.61	

表 2 符合一级吸收二室开放式模型血药与脑药动力学参数

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of xylazole in serum and CSF by fitting two compartment open model

参数单位 parameter unit	山羊编号 number of sheep						X $\pm$ SD	
	8		9		10		serum	CSF
A $\mu$ g/mL	2.9152	0.2212	0.233	0.3849	2.6418	0.1642	2.2402 $\pm$ 2.777	0.2567 $\pm$ 0.0935
B $\mu$ g/mL	0.0383	0.0200	0.650	0.0289	0.1908	0.1030	0.1049 $\pm$ 0.0608	0.266 $\pm$ 0.0349
a min <sup>-1</sup>	0.0711	0.0785	0.0306	0.1534	0.0503	0.0454	0.0507 $\pm$ 0.165	0.0917 $\pm$ 0.0454
$\beta$ min <sup>-1</sup>	0.0059	0.0017	0.0052	0.0031	0.0086	0.0033	0.0066 $\pm$ 0.0015	0.0027 $\pm$ 0.0007
K <sub>12</sub> min <sup>-1</sup>	0.0579	0.1942	0.0575	0.2589	0.0587	0.1270	0.0356 $\pm$ 0.0121	0.1900 $\pm$ 0.0540
K <sub>21</sub> min <sup>-1</sup>	0.1023	0.0573	0.0405	0.1120	0.0473	0.0242	0.0164 $\pm$ 0.0050	0.0638 $\pm$ 0.0363
K <sub>10</sub> min <sup>-1</sup>	0.0093	0.0117	0.0141	0.0263	0.0216	0.0127	0.0150 $\pm$ 0.0057	0.0169 $\pm$ 0.0057
K <sub>10</sub> min <sup>-1</sup>	0.0045	0.0113	0.0112	0.0197	0.0200	0.0119	0.0253 $\pm$ 0.0140	0.0142 $\pm$ 0.0036
T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> min	0	3.83	2.66	3.06	0	3.79	0.88 $\pm$ 1.25	3.36 $\pm$ 0.35
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> min	12.87	3.76	12.05	2.68	11.92	5.46	12.28 $\pm$ 0.42	3.97 $\pm$ 1.14
t <sub>1/2<math>\gamma</math></sub> min	9.75	4.05	22.64	4.52	13.79	15.27	15.39 $\pm$ 5.38	9.62 $\pm$ 4.41
t <sub>1/2<math>\delta</math></sub> min	118.06	405.55	154.32	221.61	80.72	209.70	111.04 $\pm$ 22.44	278.95 $\pm$ 89.05
AUC $\mu$ g/L	21.97	13.70	15.18	10.14	26.06	11.44	21.06 $\pm$ 4.49	60 $\pm$ 1.36
t <sub>90</sub> min	16.99	12.77	31.75	8.68	23.28	18.21	24 $\pm$ 6.04	13.22 $\pm$ 3.90
C <sub>10</sub> $\mu$ g/mL	0.3256	0.079	0.0962	0.0860	0.3441	0.0816	0.222 $\pm$ 0.095	0.0804 $\pm$ 0.0027

对 10 只羊药动学数据处理结果, 其中 7 只羊符合一级吸收二室模型; 3 只羊符合一级吸收二室模型。它们的主要动力学参数(见表 1 和表 2)。模型的差异可能与动物个体差异有关。其血药动力学的指数

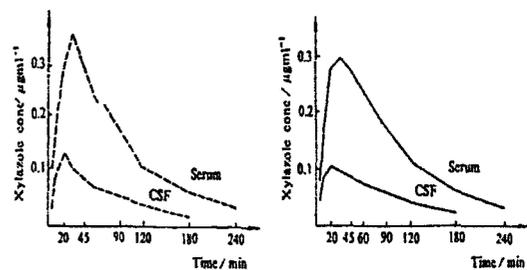


图 1, 2 血药与脑药浓度的实测值与拟合值

Fig 1, 2 Observed and predicted concentration in serum and CSF

方程, 一室模型为:

$$\hat{C}_1 = 0.4986[e^{-0.0114(t-2.565)} - e^{-0.0927(t-2.565)}]$$

二室模型为:

$$\hat{C}_2 = 2.2402e^{-0.050(t-0.887)} + 0.1049e^{-0.0066(t-0.887)} - 2.3451e^{-0.0565(t-0.887)}$$

脑药动力学的指数方程:

一室模型为:

$$\hat{C}_1 = 0.1274[e^{-0.0099(t-3.198)} - e^{-0.2154(t-3.198)}]$$

二室模型为:

$$\hat{C}_2 = 0.2567e^{-0.0917(t-3.566)} + 0.0266e^{-0.0027(t-3.566)}$$

$$0.2833e^{-0.1900(t-3.566)}$$

2.2 药效学

2.2.1 对心电的影响(见表3,表4,图3,图4) XL对心脏产生较长的抑制作用。左心电图上出现第I、II度房室传导阻滞,窦性心动徐缓,窦性心律不齐,抑制心室的复极过程,但对心室内传导无明显影响。

表3 二甲苯胺噻唑对绵羊心率、P-R间期、Q-T间期和QRS波群时间(平均值±标准差)的影响(n=11)

Table 3 Effect of xylazole on Heart Rate, P-R, Q-T, S-T Intervals and the Duration of QRS Complex of the sheep (n=11)

时间	给药前 Before xylazole	给药后时间 After xylazole, time in min										
		5	15	30	60	90	120	180	240	300	360	
心率(次/min) Heart Rate	80.740±17.948	51.295** ±11.957	47.002** ±9.678	47.731** ±9.288	46.331** ±8.929	53.496** ±8.026	55.029** ±7.781	57.903** ±8.835	61.301** ±10.428	65.600** ±10.534	69.054** ±11.393	
P-R间期(s) P-R Interval	0.115±0.036	0.1282** ±0.039	0.1331** ±0.041	0.1358** ±0.037	0.1372** ±0.042	0.1344** ±0.043	0.1315** ±0.039	0.1279** ±0.044	0.1228** ±0.043	0.1183** ±0.048	0.1161±0.040	
S-T间期(s) S-T Interval	0.159±0.0173	0.1729±0.021	0.1802** ±0.018	0.1863** ±0.018	0.1945** ±0.021	0.2026** ±0.023	0.2075** ±0.023	0.2236** ±0.027	0.1999** ±0.024	0.1863** ±0.028	0.1726±0.0152	
Q-T间期(s) Q-T Interval	0.3230±0.0229	0.3256** ±0.023	0.3232** ±0.027	0.3266** ±0.024	0.3282** ±0.027	0.3272** ±0.028	0.325** ±0.0251	0.3268** ±0.024	0.3273** ±0.026	0.3234** ±0.021	0.3413±0.0252	
QRS波群时间 Duration of QRS complex	0.052±0.0084	0.0528±0.0066	0.0528±0.0029	0.0529±0.0071	0.052±0.0054	0.0524±0.0033	0.0522±0.0058	0.0526±0.0039	0.052±0.0041	0.054±0.0054	0.052±0.0084	

表4 二甲苯胺噻唑对绵羊心电图的T波电压(平均值±标准差)的影响(n=11)

Table 4 Effect of xylazole on the amplitude of T-wave in sheep ECG (mean ± SD) (n=11)

时间	给药前 Before xylazole	给药后时间 After xylazole, time in min										
		5	15	30	60	90	120	180	240	300	360	
I导联	0.2538±0.1659	0.2341±0.1239	0.2339±0.1181	0.1651±0.0854	0.1128** ±0.0734	0.075** ±0.031	0.08** ±0.036	0.0911** ±0.075	0.1533±0.0594	0.1581±0.0588	0.1578±0.1013	
II导联	0.3714±0.1384	0.3544±0.0598	0.3433±0.1554	0.2552±0.0889	0.2267±0.0538	0.1578±0.1077	0.2144±0.1122	0.24±0.1341	0.2406±0.113	0.3036±0.1053	0.3169±0.0988	
III导联	0.2839±0.1238	0.347±0.1385	0.32±0.059	0.3078±0.0788	0.3005±0.0943	0.2994±0.0732	0.2044** ±0.112	0.2139** ±0.148	0.2203** ±0.1133	0.2411±0.1386	0.2237±0.0727	
CI导联	0.493±0.1232	0.461±0.149	0.422±0.1269	0.3511±0.1485	0.3277** ±0.1594	0.2839** ±0.0662	0.2659±0.0652	0.240** ±0.075	0.3211±0.0578	0.3572±0.1036	0.3679±0.1141	
V4导联	0.2405±0.1225	0.2277±0.1138	0.2261±0.0662	0.2228±0.0688	0.2178±0.0748	0.1867±0.0643	0.1739±0.0735	0.1477±0.0631	0.1389±0.07	0.1544±0.085	0.1739±0.0735	
V5导联	0.25±0.053	0.2344±0.0518	0.2217±0.1371	0.2133±0.076	0.2126±0.0838	0.185±0.0854	0.1936±0.0942	0.14±0.057	0.15±0.045	0.1744±0.0546	0.1836±0.0572	

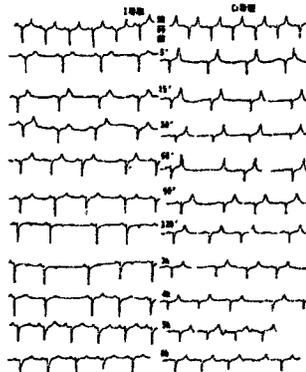


图3 给药前后心电图的变化

Fig 3 Changes of ECGS in the sheep before and after XL administration

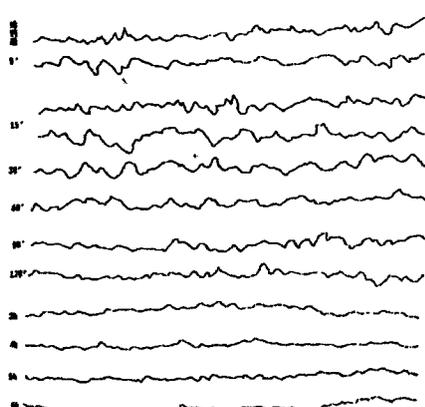


图4 给药前后脑电图的变化

Fig 4 The changes of EEGS in sheep before and after xylazole administration

2.2.2 对脑电图的影响

2.2.2.1 对脑电频率的影响 给药前脑电的频率在10~20 Hz范围,均值(17.23±4.89)Hz,给药后5 min,频率就明显减少,15~30 min减少最明显,为(9.08±2.57)Hz,频率减少可持续2 h,至少6 h基本恢复到给药前水平。

2.2.2.2 对脑电波的影响 给药前脑电波的振幅在5~20 μV范围,均值为(10.5±0.99) μV,给药后5 min振幅即明显提高,至15~30 min达最高,为(21.86±3.87) μV,6 h基本恢复至给药前水平。

2.2.2.3 对肌电图的影响(见表6、图5) 给药后,腓肠肌肌电图发生明显改变,由给药前(30.89±9.64)次/min,至给药后30 min,减到(7.36±6.22)次/min,至6 h基本恢复到给药前水平。给药后肌电活动振幅比给药前明显下降,至30 min,由给药前的(86.17±29.50) μV降至(34.73±13.95) μV,至6 h基本恢复到用药前水平。<sup>[5-7]</sup>

2.2.2.4 对绵羊某些生理常数值的影响(见表7) 给药前后呼吸及

表5 二甲苯胺噻唑对绵羊脑电图频率和振幅的影响(̄X ± SD)(n=11)

Table 5 The effect of XL on sheep electroence- Photogram frequency and amplitude(̄X ± SD)(n=11)

时间	给药前 Before xylazole	给药后时间 After xylazole, time in min										
		5	15	30	60	90	120	180	240	300	360	
频率(Hz)	17.233±4.895	11.633** ±4.186	9.700** ±3.079	9.083** ±2.577	10.903** ±3.462	12.057** ±3.103	12.987±4.977	13.983** ±3.769	15.283** ±4.045	16.087±4.334	16.987±4.567	
振幅(μV)	10.5±0.995	19.05** ±2.883	21.167** ±2.437	21.867** ±3.873	21.333** ±3.825	20.15** ±3.387	15.333** ±2.905	13.167** ±1.482	12.35±1.405	11.733±1.146	10.983±1.342	

体温均有一定变化。体温变化较明显。

2.3 对速度的影响

2.3.1 对血液及CSF中Ach浓度的影响(见表8,表9,图6,图7) 肌注XL后血液及CSF中Ach的水平显著升高,至2.5 h时增至最高值。在血液中,由给药前(7.96±0.40)ng/mL,增至(43.93±1.30)ng/mL

(̄X ± SD n=5, p<0.01),比用药前增加4.5倍;在CSF中,由用药前的12.72 ng/mL增至71.95 ng/mL(̄X ± SD, n=4, P<0.01),比用药前升高4.7倍,且血液与CSF中Ach的变化呈正相关, r=0.9440。

2.3.2 对血液及CSF中NE浓度的影响(见表10,表11,图8,图9) 肌注XL后,血液及CSF中NE浓度明显降低,给药后血液中NE水平

表 6 二甲苯胺噻唑对绵羊肌电图频率和振幅的影响  
Table 6 The effect of XL on sheep EMG frequency and amplitude ( $\bar{X} \pm SD$ ) (n=11)

时间	给药前 Before xylazole	给药松灵后 After xylazole, time in min									
		5	15	30	60	90	120	180	240	300	360
肌电活动数 number of EMG activity	30.89±9.84	17.67** ±8.84	8.24** ±6.35	7.36** ±6.22	12.07** ±6.94	22.44* ±5.01	34.55±5.42	26.11±7.48	29.56±7.40	31.54±7.62	31.02±8.14
总的活动比% Total activity of the recording time	44.31±5.02	25.33** ±1.21	5.42** ±0.91	4.53** ±0.82	20.15** ±1.59	29.31* ±3.12	32.67±3.91	34.86±4.08	37.90±4.31	38.52±4.73	39.60±4.53
电压的振幅 Amplitude of the EMG activity	36.17±29.5	45.5** ±17.84	39.17** ±15.92	34.33** ±13.95	61.50* ±14.01	71.50±17.68	78.33±17.38	83.65±24.42	84.33±25.23	85.27±25.39	85.96±26.37

表 7 二甲苯胺噻唑对绵羊呼吸及体温的影响  
Tab 7 The effect of XL on the respiration and body temperature of sheep ( $\bar{X} \pm SD$ ) (n=11)

时间	给药前 Before xylazole	给药松灵后 After xylazole, time in min									
		5	15	30	60	90	120	180	240	300	360
呼吸(次/min) Respiration	30.00±3.08	26.25±4.28	30.67** ±7.285	27.67* ±9.19	22.00±4.828	17.5±3.69	18.67±3.011	19.37±2.767	19.33±4.89	19.50±2.881	19.83±2.787
体温(°C) Body temperature	39.02±0.99	39.78±0.928	39.76±0.928	39.48±1.017	38.98±1.023	38.39±1.119	38.24±1.282	37.28±1.545	37.35±1.683	37.38±1.682	36.96±1.759

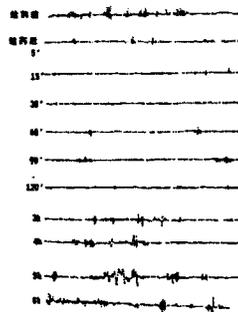


图 5 给药前后绵羊肌电图变化  
Fig 5 Changes of EMG in sheep before and after XL administration

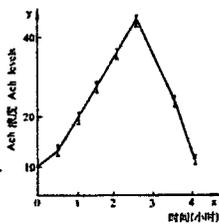


图 6 肌注二甲苯胺噻唑后血中 Ach 浓度变化  
Fig 6 Ach level in plasma during XL i.m. administration

表 8 血中 Ach 平均浓度与统计参数(n=5)

时间(h) time(h)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
平均浓度 mean levels	7.9650	11.5512	19.8018	27.3386	35.7393	43.9387	23.9348	14.4284	8.3740
标准误 SE	0.4181	0.8287	0.2348	0.9362	1.3065	1.3065	1.1234	0.6351	0.6450
变异系数 C.V.	0.117	0.160	0.0265	0.0765	0.0817	0.066	0.105	0.0984	0.172

表 9 脑脊液中 Ach 平均浓度与统计参数

时间(h) time(h)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
平均浓度 mean levels	7.9650	11.5512	19.8018	27.3386	35.7393	43.9387	23.9348	14.4284	8.3740
标准误 SE	0.4181	0.8287	0.2348	0.9362	1.3065	1.3065	1.1234	0.6351	0.6450
变异系数 C.V.	0.117	0.160	0.0265	0.0765	0.0817	0.066	0.105	0.0984	0.172

表 10 血中 NE 的平均浓度(n=5)

Tab 10 Effect of xylazole on NE in plasma in sheep

时间(h) time(h)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
浓度(ng/mL) Level (ng/mL)	3.699±0.381	3.278±0.341	2.955±0.428	2.764±0.430	1.751* ±0.289	0.636±0.145	0.559** ±0.117	0.581±0.112	1.271±0.237

2.3.4.1 家兔血浆及脑脊液中  $\beta$ -EP 浓度变化 肌注静松灵后, 家兔血浆及脑脊液中  $\beta$ -EP 均呈持续性上升, 血浆中  $\beta$ -EP 在用药后 1.5 h 增至最高值, 即由给药前的 (72.08 ± 4.05) pg/mL 增至 (289.54

Tab 9 Statistical parameter and mean levels of Ach in CSF (n=4)

时间(h) time(h)	0	0.5	1.5	2	2.5	3	3.5
平均浓度 mean levels	12.7230	18.4280	27.2502	57.0842	71.9544	24.2786	13.1844
标准误 SE	1.3467	1.7797	0.7842	5.9071	2.2565	1.6911	0.8825
变异系数 C.V.	0.212	0.193	0.058	0.207	0.063	0.139	0.134

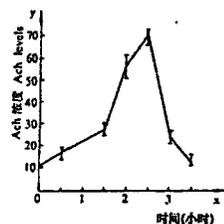


图 7 肌注二甲苯胺噻唑后 CSF 中 Ach 浓度变化  
Fig 7 Changes of Ach levels in CSF during XL i.m. administration

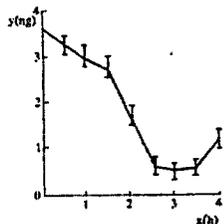


图 8 肌注 XL 后血中 NE 浓度变化  
Fig 8 Changes of NE levels in plasma during XL i.m. administration

由给药前 (3.69 ± 0.38) ng/mL, 降至 (0.55 ± 0.11) ng/mL ( $\bar{X} \pm SD$ , n=5, P<0.01), 下降 83.78%; CSF 中的 NE, 用药后由给药前的 (31.32 ± 4.88) ng/mL, 降至 (6.26 ± 2.00) ng/mL ( $\bar{X} \pm SD$ , n=4, P<0.01), 下降 80%, 且血液与 CSF 中 NE 浓度变化呈正相关, r=0.9306。<sup>[6-8]</sup>

2.3.4 对家兔血液、脑脊液、垂体及下丘脑中  $\beta$ -内啡肽水平的影响 (见表 12, 13, 14, 15, 16, 17 和图 10, 11, 12, 13, 14, 15)

±10.04) pg/mL, 升高了 75.11% (见表 13, 图 11) 差异极显著; 脑脊液中  $\beta$ -EP 在给药后 1 h 增至最高值, 由给药前 (533.49 ± 16.55) pg/mL 增至 (1908.80 ± 28.36) pg/mL, 升高了 72.08% (见表 15, 图 13) 差异极

显著,而对对照组,在给药前家兔血液及脑脊液中β-EP浓度未见明显变化(见表12,14,图10,12),表明β-EP确由药物作用引起,而非实

验过程中动物应激造成。

2.3.4.2 家兔垂体及下丘脑中β-EP浓度变化 给药后,家兔垂体

表11 二甲苯胺唑啉对CSF中NE浓度影响  
Tab 11 Effect of xylylole on NE in CSF in sheep

时间(h) time(h)	0	0.5	1.5	2	2.5	3	3.5
浓度(ng/mL) Level(ng/mL)	31.32±4.88	24.31±3.25	22.38±3.58	20.61±3.31	15.55±2.18	6.26±2.00	10.04±2.18

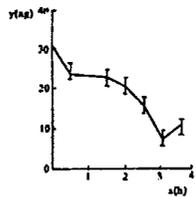


图9 肌注XL后CSF中NE浓度变化

Fig 9 changes of NE levels in CSF during XL i.m. administration

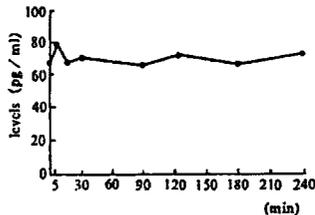


图10 肌注生理盐水家兔血浆中β-EP浓度变化

Fig 10 β-EP levels in plasma during physiological saline i.m.

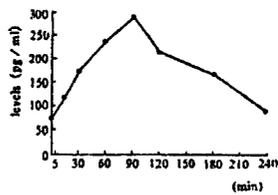


图11 肌注静松灵家兔血浆中β-EP浓度变化

Fig 11 β-Ep levels in plasma during xylylole i.m.

表12 对照组血浆中β-EP浓度、平均浓度及统计参数

Tab 12 Statistical parameter and levels mean levels of β-EP in plasma of control groups (n=3) pg/mL

时间	0	5'	15'	30'	1h	1.5h	2h	3h	4h
每只药物浓度	77.28	93.47	65.47	72.07	68.56	71.29	74.13	66.34	75.38
levels of each rabbit	61.34	74.52	65.83	66.61	64.92	60.18	60.04	62.61	77.34
平均值	64.81	69.74	71.29	74.48	71.64	65.74	72.95	68.89	65.22
标准差	67.81	79.27	67.95	71.05	68.37	65.74	72.04	65.95	72.98
变异系数	4.4523	7.2499	1.4808	2.5380	1.9421	3.2072	1.5382	1.8235	3.4237
变异系数	0.1157	0.1383	0.0372	0.0568	0.04920	0.0845	0.0369	0.0479	0.0813

表13 实验组血浆中β-EP浓度、平均浓度及统计参数

Tab 13 Statistical parameter and levels mean level of β-EP in plasma of Experiment groups pg/mL

时间	0	5'	15'	30'	1h	1.5h	2h	3h	4h
每只药物浓度	68.25	94.96	118.74	193.62	226.16	314.15	207.46	141.69	68.15
levels of each rabbit	70.34	75.63	134.29	175.91	251.42	293.46	230.38	182.34	3.67
平均值	82.17	92.67	98.32	167.86	242.56	272.73	193.42	156.39	103.34
标准差	39.86	38.93	125.38	183.55	238.96	260.85	195.72	176.24	71.23
变异系数	79.78	100.06	130.34	158.90	234.87	306.51	234.14	170.30	84.58
平均值	72.08	90.45	103.45**	173.37**	224.80**	289.54**	222.27**	185.41**	88.20
标准差	4.0305	4.1205	5.9396	4.3047	6.2555	10.0367	8.4280	1.7977	1.5000
变异系数	0.1257	0.1019	0.1112	0.0255	0.0296	0.0775	0.0388	0.0243	0.3303

n=5 sample numbers; n=5  
\* P<0.05 \*\* P<0.01

及下丘脑中β-EP浓度呈动态变化规律。垂体中β-EP给药后

30 min降至最低值,由用药前的(246.65±4.42) pg/mg降至(120.50±8.09)pg/mL,降低了51.15%,以后呈回升趋势,在给药后3h升高至最高值(338.60±14.78)%,增高了27.26%,差异极显著(P<0.01)(见表16,图14),下丘脑中β-EP浓度和垂体中的β-EP浓度呈同样的变化规律(见表17,图15)在给药后30 min降至最低值,由给药前的(32.4±1.30)pg/mL降至(11.06±0.35)pg/mL,降低了65.59%,以后亦呈升高趋势,3h增至最高值:(65.68±2.43)pg/mL,增加了51.07%,差异极显著(P<0.01)。

表14 对照组CSF中β-EP浓度、平均浓度及统计参数(n=3)

Tab 14 statistical parameter and levels, mean levels of β-EP in CSF of control group pg/mL

时间	0	5'	15'	30'	1h	1.5h	2h	3h	4h
每只药物浓度	394.60	617.84	499.36	526.56	457.61	530.46	547.49	491.87	488.76
levels of each rabbit	499.72	512.96	472.41	507.80	493.84	489.26	515.38	525.38	525.38
平均值	512.36	598.47	520.38	541.69	546.82	487.38	538.54	538.54	516.49
标准差	505.56	576.42	497.45	525.38	499.32	502.37	522.62	515.62	503.54
变异系数	1.6803	31.7004	12.8590	8.0869	25.3104	34.6090	14.9470	13.4726	17.5799
变异系数	0.0226	0.0953	0.0448	0.0267	0.0878	0.0848	0.0485	0.0262	0.0605

表15 实验组CSF中β-EP浓度、平均浓度及统计参数

Tab 15 Statistical parameter and levels, mean levels of β-EP in CSF of experiment groups (n=5) pg/mL

时间	0	5'	15'	30'	1h	1.5h	2h	3h	4h
每只药物浓度	497.29	728.45	1240.20	1454.2	1996	1649.25	1037.85	824.22	607.66
levels of each rabbit	305.88	727.62	1072.64	1093.61	1816.40	1593.92	935.10	810.18	604.85
平均值	352.00	688.20	1229.16	1640.95	1904.32	1742.60	1042.63	913.63	581.29
标准差	534.24	714.58	1194.30	1586.54	1899.78	1708.54	926.83	843.96	588.40
变异系数	588.63	692.63	980.29	1397.85	1937.52	1888.61	914.21	843.58	634.59
平均值	58.49	78.29**	124.35**	156.45**	173.83**	160.58**	93.21**	86.31**	63.26
标准差	16.5454	8.0027	53.2072	46.6886	28.3384	25.2653	27.3929	17.7446	9.2383
变异系数	0.0894	0.02546	0.1035	0.6795	0.0212	0.0337	0.0629	0.04691	0.0340

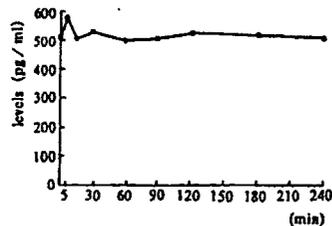


图12 肌注生理盐水后CSF中β-EP浓度变化

Fig 12 β-Ep levels in CSF during physiological saline i.m.

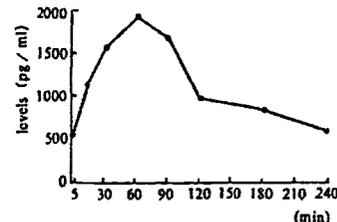


图13 肌注静松灵后CSF中β-EP浓度变化

Fig 13 β-Ep levels in CSF during xylylole i.m.

药动学研究证实,脑药浓度虽比血药浓度低,但半衰期比血药长,达峰时间比血早,说明本品易于通过血脑屏障;心的研究发现,本品对心脏有明显的抑制作用,可致I、II度房室传导阻滞,实性心动徐缓,

窦性心律不齐和抑制心室复极过程等,但对心室内传导却无明显影响。这些结果与临床反应基本一致。其对递质 NE 和 Ach 的影响,可能由于抑制交感神经,激动副交感神经,致使血液及 CSF 中 NE 浓度减低,而 Ach 浓度增加;给药后脑电图的变化,由给药前的低幅快波活动转变

表 16 垂体中  $\beta$ -EP 浓度、平均浓度及统计参数  
Tab 16 Statistical parameter and levels, mean levels of

时间	$\beta$ -EP in pituitary pg/mL								
	0	5'	15'	30'	1h	1.5h	2h	3h	4h
每只动物浓度	253.92	225.47	203.21	105.83	122.39	148.70	239.32	309.36	315.69
levels of	203.65	221.28	192.46	121.96	152.45	146.23	261.57	356.91	290.63
each rabbit	247.38	219.51	184.74	133.72	164.08	152.53	248.68	349.54	284.43
平均值	246.56	222.09	193.74**	121.51**	145.31**	152.49**	249.85	338.60**	293.58**
标准误差	4.4232	1.2671	5.3557	8.0673	12.4205	1.7739	6.44973	14.7736	11.1076
变异系数	0.0311	0.0138	0.0479	0.1182	0.1470	0.0202	0.0448	0.0756	0.0555

表 17 下丘脑中  $\beta$ -EP 浓度、平均浓度及统计参数  
Tab 17 Statistical parameter and levels, mean levels of

时间	$\beta$ -EP in hypothalamus(n=3) pg/mL								
	0	5'	15'	30'	1h	1.5h	2h	3h	4h
每只动物浓度	30.29	29.16	19.84	11.75	18.44	37.71	39.30	67.94	57.45
levels of	31.48	30.92	21.67	10.86	20.08	35.48	42.81	60.83	61.20
each rabbit	34.65	25.82	19.13	10.38	18.32	32.54	38.16	68.26	59.14
平均值	32.14	28.64	20.24**	11.05**	18.94**	35.24**	40.15**	65.68**	59.26**
标准误差	1.3012	1.4982	0.7491	0.3527	0.6446	1.4971	1.3819	2.4251	1.0841
变异系数	0.0701	0.0506	0.0641	0.0352	0.0389	0.0736	0.0396	0.0540	0.0317

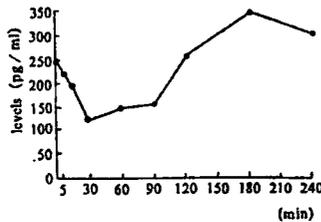


图 14 肌注静松灵后垂体中  $\beta$ -EP 浓度变化  
Fig 14  $\beta$ -EP levels in pituitary during xylazole i.m.

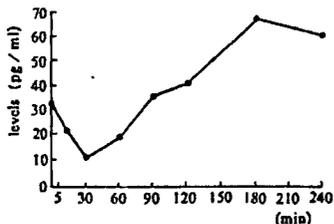


图 15 肌注静松灵后下丘脑中  $\beta$ -EP 浓度变化  
Fig 15  $\beta$ -EP levels in hypothalamus during xylazole i.m.

成高幅慢波活动。说明本品的作用是中枢性的,或通过中枢神经系统而起作用。XL 对中枢神经系统的抑制与 CSF 中 Ach 升高和 NE 浓度降低有关。目前认为,  $\alpha_2$  受体兴奋时能抑制 NE 的释放,从中枢性  $\alpha_2$  受体激动剂氟压定、隆朋;  $\alpha_2$  受体拮抗剂育亨宾、妥拉苏林等对 NE 的影响得到证实。据报道, Rumpam 为  $\alpha_2$  受体激动剂, XL 与隆朋结构及作用相似,初步认为, XL 也是  $\beta_2$  受体激动剂。由于激动  $\beta_2$  受体而抑制 NE 释放,  $\beta_2$  受体拮抗剂能逆转 XL 的中枢抑制作用。据报道, Ach 对痛的调节也有重要作用,它是多种镇痛机制得以实现的递质之一。早在 60 年代就有人把 Ach 注入尾核内而产生镇痛作用的报道。XL 引起 NE 浓度下降除与  $\alpha_2$  受体兴奋有关外,还与 Ach 浓度升高,兴奋肾上腺素能神经末梢突触前膜上的 M 受体,从而抑制肾上腺素能神经末梢释放 NE 有关。血浆中  $\beta$ -EP 浓度的升高主要来源于垂体与下丘脑,也是给药后垂体下丘脑中  $\beta$ -EP 迅速下降的原因,此结果与 Holtt 等曾报道的给予大鼠大剂量吗啡时,血浆中  $\beta$ -EP 浓度升高与伴有垂体及

下丘脑中  $\beta$ -EP 浓度下降的结果一致。CSF 中  $\beta$ -EP 的来源,据免疫组化的资料证明,  $\beta$ -EP 的胞体主要位于下丘脑弓状核,轴突绕行该核到达中枢水管周围灰质和蓝斑等核团,实验证明,各种刺激引起的  $\beta$ -EP 变化比较明显的区域纹状体及下丘脑也是脑室结构,其中  $\beta$ -EP 能神经末梢释放  $\beta$ -EP 可能进入 CSF 中,从而作用于脑室—导水管周围灰质发挥镇痛作用。

药动-药效同步模型分析

通过血药浓度与脑电拟合、脑脊液药物浓度与脑电拟合,血药浓度与肌电拟合的结果,获得如下的药动-药效同步模型参数(见表 18)。

表 18 药动-药效同步模型参数  
Tab 18 The parameters of simultaneous PK-PD modeling

参数名称	参数值	单位
血药浓度与脑电拟合		
N(Hill 系数)	0.1023	
K <sub>rel</sub> (消除速率常数)	0.2209	min <sup>-1</sup>
( $\frac{1}{2}$ ) <sub>rel</sub> (浓度-药效平均半衰期)	3.14	min
EC <sub>50</sub> (半数浓度)	0.304	μg/mL
E <sub>max</sub> (理论最大效应)	0.2214	%
AUE <sub>1</sub> (E-t-AUC 拟合值)	0.2427	μg/mL·min
AUE <sub>2</sub> (E-t-AVC)	0.2140	μg/mL·min
r(相关系数)	0.9926	
脑药浓度与脑电拟合		
N	0.9766	
K <sub>rel</sub>	0.2209	min <sup>-1</sup>
k <sub>rel</sub>	0.2209	min <sup>-1</sup>
( $\frac{1}{2}$ ) <sub>rel</sub>	3.1378	min
EC <sub>50</sub>	0.3954	μg/mL
E <sub>max</sub>	0.2214	%
AUE <sub>1</sub>	0.1605	μg/mL·min
AUE <sub>2</sub>	0.1835	μg/mL·min
r	0.9937	
血药浓度与肌电拟合		
N	0.1379	
K <sub>rel</sub>	0.2265	min <sup>-1</sup>
( $\frac{1}{2}$ ) <sub>rel</sub>	3.0594	min
EC <sub>50</sub>	0.7804	μg/mL
E <sub>max</sub>	0.8721	%
AUE <sub>1</sub>	0.5357	μg/mL·min
AUE <sub>2</sub>	0.5584	μg/mL·min
r	0.9989	

将药动学与药效学主要数据进行拟合求出 PK-PD 同步模型参数,其中血药动力学数据与脑电数据拟合获得的 Hill 系数 N 为 0.1023,与肌电拟合的 N 为 0.1379,而脑药动力学数据与脑电数据拟合获得的 N 值为 0.9766, Hill 系数说明药物对曲线斜率的影响,以及药物与受体结合的水平。可以断言,药物在中枢神经系统与受体结合多,在外周,几乎与受体没有结合。根据此结果认为, XL 的作用主要通过中枢,而不是外周。EC<sub>50</sub> 是达到理论上最大效应强度(E<sub>max</sub>)一半时效应室内的药物浓度,是个体对药物敏感度的指标。在进行药物效应强度的比较,以及药物的敏化研究时,EC<sub>50</sub> 具有重大价值。本研究的血药浓度达理论最大强度 E<sub>max</sub> 的一半时效应室内药物浓度为 0.304;脑室浓度达 E<sub>max</sub> 一半时,效应室内药物浓度为 0.3954;血药浓度与肌松作用达理论上最大强度时,效应室内药物浓度为 0.7804,说明中枢对药物的敏感性高,而外周对药物敏感性低,需要较高浓度才能达到理论上最大作用强度。<sup>[1-3]</sup>

参考文献:

- Qiao G L, Fung K F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of mepiridine in goats (I) [J]. Pharmacokinetics, 1993(16):426-437.
- Qiao G L, Fung K F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of mepiridine in goats (II) [J]. Modeling, 1994(17):127-134.
- Peter A Meredith, Andrew W. Kelman, Henry L. Elliott. pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of trimazolin and its Major metabolite [J]. J of pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1983(11):323-335.
- Jasper Dingemans, Frans A E Solle, Douwe D Breimer, et al., Pharmacokinetic Modeling of the Anticonvulsant Response of Oxazepam in Rats using the penthlectetraol Threshold concentration as pharmacodynamic Measure [J]. J of pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1988(16):203-228.
- Jurgen schüttler, Donald R. stanski, paul F white, et al., Pharmacodynamic Modeling of the EEG Effects of Ketamine and Its Enantiomers in man [J]. J of pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1987(15)241-253.
- Reza Mehvar, Fak Iredin Jsmali. Concentration-Effect relationships and tetra-benzazine and dihydro-tetra-benzazine in the Rat [J]. J of pharmaceutical sciences, 1987(76):461-465.
- Johnson K I, Gladigau V, schnelle K. Relationship between the pharmacodynamics and pharmacokinetics of two oral sustained-release Formulations of Isoorbide Dinitrate in normal Man [J]. Arzneim-Forsch/Drugs. 1981(1):1026-1029.