

Correlations entre la structure et des paramètres pharmacocinétiques dans une série d'amides crésotiniques

M. Audran¹, J.L. Chanal¹, G. Berge², R. Marignan¹, H. Couisse³

¹ *Laboratoire de Physique et biophysique, et*

² *Laboratoire de Chimie Pharmaceutique — Faculté de Pharmacie — Montpellier*

³ *Centre de Recherche Pierre Fabre, 16 avenue J. Moulines, Castres (France)*

(Received October 7th, 1983)

(Modified version received January 31st, 1984)

(Accepted February 13th, 1984)

Résumé

L'étude pharmacocinétique de sept amides crésotiniques a été effectuée chez le rat — les paramètres pharmacocinétiques suivants: demi-vie du produit inchangé, volume de distribution, clairance totale ont été calculés. Des corrélations ont pu être envisagées entre ces paramètres pharmacocinétiques et des paramètres physicochimiques caractéristiques de la structure de ces composés: pK_a , lipophilie et encombrement stérique.

Summary

Pharmacokinetics of seven cresotinamids was studied in rat: half-life, distribution volume, total clearance were calculated. Correlations between these pharmacokinetic parameters and the characteristic physicochemical parameters (pK_a , lipophilia, steric volume) of these compounds' structure were discussed.

Good correlations were found between half-life and steric volume ($\log T_{1/2} = 0.101 MR - 0.912$) and between half-life and lipophilia ($\log T_{1/2} = 0.127 (\log P)^2 - 1.559$), and on the other hand, between total clearance and steric volume ($\log Cl = -0.079 MR + 1.854$) and between total clearance and lipophilia ($\log Cl = 2.557 \log P - 0.502 (\log P)^2 - 1.487$).

However, no correlations were established between distribution volume and any of the characteristic physicochemical parameters of these compounds' structure.

Introduction

Depuis environ 20 ans un effort a été fait pour relier quantitativement les modifications de la structure moléculaire des composés aux variations correspondantes de leurs activités biologiques (Purcell et col., 1973; Hansch, 1971).

Les corrélations ainsi trouvées permettent d'une part de mettre en évidence les composés les plus actifs et d'autre part de souligner le rôle de certains paramètres physicochimiques dans le mécanisme d'action.

Dans cette voie, nous avons entrepris de rechercher, dans une série de 7 amides crésotiniques, les relations pouvant exister entre des paramètres caractéristiques de la structure: pK_a , lipophilie, encombrement stérique et les paramètres pharmacocinétiques suivants déterminés chez le rat: demi-vie du produit inchangé, volume de distribution et clairance totale.

Matériel et Méthodes

La synthèse des sept composés étudiés ainsi que le choix et la détermination des paramètres physicochimiques et des paramètres de liaison à la sérum albumine ont été présentés dans une publication précédente (Audran et al., 1983). Les résultats sont rappelés dans le Tableau 2.

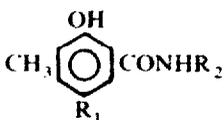
Administration des composés marqués

Les composés marqués ont été administrés par voie intraveineuse dans la veine du penis à des rats mâles de souche Wistar, d'un poids moyen de 250 g.

Dans tous les cas la dose de 5 mg/kg a été utilisée et administrée sous un volume de 0.2 ml d'une solution de formule suivante:

composé marqué	1 mg
mélange propylénglycol-éthanol (80-20) ...	0.12 ml
eau distillée.....	0.08 ml

TABLEAU 1



Composé	R	R ₂	Nom
1	-H	-H	crésotinamide
2	-Br	-H	N-bromocrésotinamide
3	-Br	-CH ₃	N-méthyl bromocrésotinamide
4	-Br	-CH ₂ CH ₃	N-éthyl bromocrésotinamide
5	-Br	-CH CH ₃	N-isopropylbromocrésotinamide
6	-Br	CH ₂ -CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	N-butyl bromocrésotinamide
7	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	N-éthyl chlorocrésotinamide

TABLEAU 2

Composé	K1 (l·mole ⁻¹)	n1	log K1	log K1n1
1	1.45 × 10 ³	4.00	3.16	3.76
2	5.00 × 10 ⁴	3.00	4.70	5.18
3	1.22 × 10 ⁶	0.70	6.09	5.93
4	7.75 × 10 ⁵	1.00	5.89	5.89
5	9.30 × 10 ⁵	0.75	5.97	5.95
6	9.31 × 10 ⁵	0.72	5.97	5.88
7	7.23 × 10 ⁴	2.42	4.86	5.24

Composé	pK _a	log p	MR(R2)
1	8.48	2.12	1.03
2	7.58	2.76	1.03
3	7.52	3.51	5.65
4	7.53	3.61	10.30
5	7.54	4.19	14.96
6	7.57	4.21	19.59
7	7.64	3.55	10.30

Etablissement de la cinétique du produit inchangé

Le dosage du produit inchangé est effectué sur le plasma préalablement séparé du sang par centrifugation. Des contrôles ont permis de montrer qu'il n'y avait pas de fixation de radioactivité sur les hématies.

Le dosage comprend plusieurs étapes: précipitation des protéines et extraction de la totalité des composés marqués par l'alcool à 95° à pH 4.5, concentration sous vide de l'extrait hydroalcoolique, puis chromatographie sur couche mince de silice (F 254 Merck) dans plusieurs solvants dont le mélange hexane-acétate d'éthyle (10-50), permettant la séparation du produit inchangé de ses métabolites—après grattage des emplacements des différents produits marqués et évaluation quantitative de la radioactivité à leur niveau par scintillation liquide il est possible de calculer les concentrations plasmatiques de ces différents composés.

Résultats et Discussion

Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été déterminés: demi-vie du produit inchangé $T_{1/2}$, volume de distribution V_D , clairance totale Cl.

Les résultats présentés dans le Tableau 3, sont les moyennes des mesures effectuées sur six animaux par produit et par temps.

Le volume apparent de distribution, exprimé en ml, a été calculé sur la base d'un système à deux compartiments (Dubreuil, 1974) d'après la relation:

$$V_D = \frac{Q}{B}$$

TABLEAU 3

Composé	Demi-vie du produit inchangé $T_{1/2}$ en heures	Volume de distribution V_D en ml	Clairance Cl en ml/min
1	0.267	1220	52.77
2	0.147	550	43.21
3	0.383	1136	34.26
4	1.000	1250	14.44
5	3.000	909	3.50
6	20.000	2941	1.70
7	1.000	1299	15.00

Composé	$\log T_{1/2}$	$\log V_D$	$\log Cl$
1	-0.5735	3.09	1.72
2	-0.8327	2.74	1.63
3	-0.4168	3.06	1.53
4	0.000	3.10	1.16
5	0.4771	2.96	0.54
6	1.3010	3.47	0.23
7	0.000	3.11	1.18

Q = dose initiale; B = ordonnée à l'origine de l'extrapolation de la partie linéaire de la courbe de cinétique sanguine du produit inchangé.

La clairance totale exprimée en ml/min, a été calculée à partir de la relation:

$$Cl_t = \frac{\beta V_D}{60}$$

avec: $\beta = 0.693/T \text{ h}^{-1}$; V_D , volume de distribution.

L'élimination de la radioactivité a été suivie par fractions de 24 h et jusqu'au temps de 96 h au niveau des urines et des feces. L'absence de produit inchangé aussi bien dans les urines que dans les fécès met en évidence qu'à la dose de 5 mg/kg les produits sont totalement métabolisés.

Des quatre paramètres physicochimiques envisagés, il apparaît que c'est le paramètre MR qui rend le mieux compte de la variation de la demi-vie du produit inchangé—exprimée par $\log T_{1/2}$ —avec 95% d'explication. Viennent ensuite $(\log P)^2$ avec 73% d'explication et $(\log P)$ avec 66%. Le rôle du pK semble être peu important puisque son pourcentage d'explication est inférieur à 12%.

L'équation obtenue avec le paramètre MR (Fig. 1) est donnée ci-dessous.

$$\log T_{1/2} = 0.101(\pm 0.027) MR - 0.912(\pm 0.303)$$

$$n = 7; r = 0.97; r^2 = 0.95; s = 0.182; F_5^1 = 89.34; (\alpha < 0.001)$$

Cette équation, très bonne du point de vue statistique, semblerait mettre au premier plan le rôle de l'encombrement stérique en ortho de la fonction phenol dans l'élimination du produit inchangé. Cette substitution pourrait en effet être un obstacle à l'une des voies de métabolisation, des conjugaisons par exemple, et augmenterait ainsi la demi-vie du produit puisque celui-ci n'est éliminé que sous

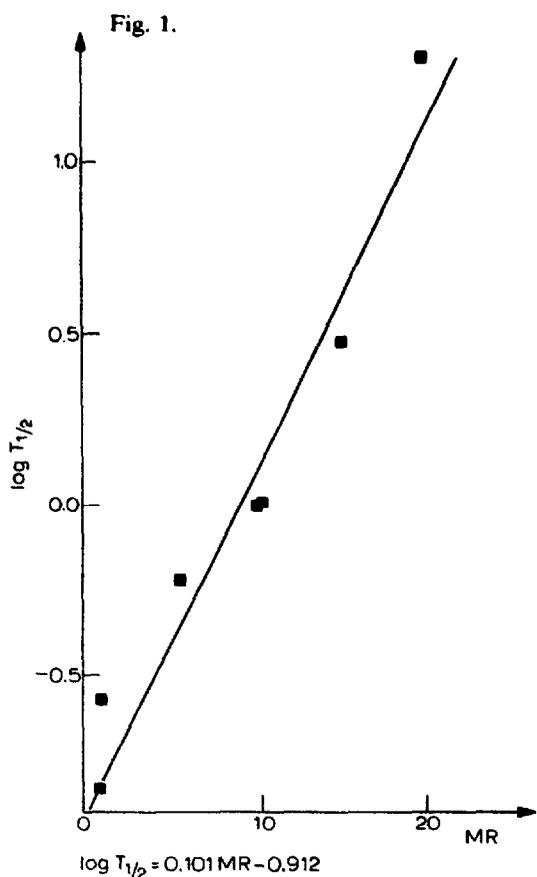


Fig. 1. Relation entre la demi vie et l'encombrement stérique.

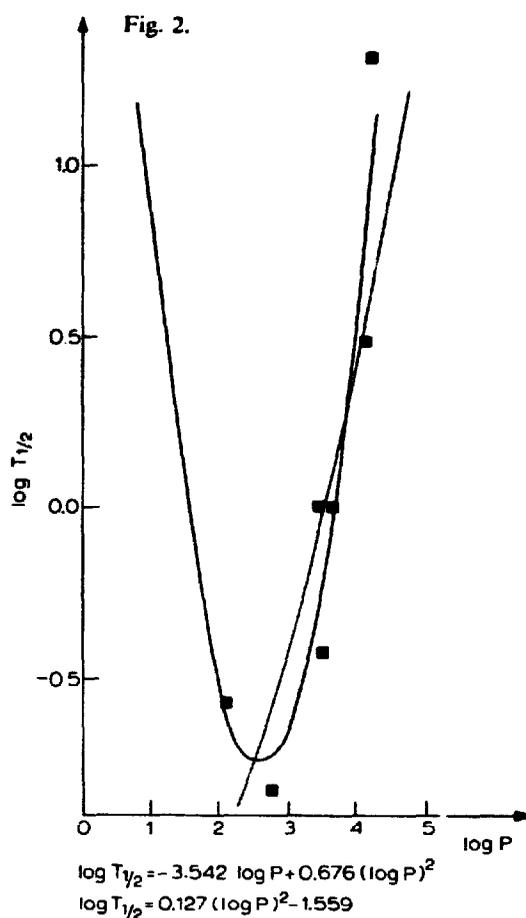


Fig. 2. Relations entre la demi-vie et la lipophilie.

forme de métabolites lorsqu'il est administré à la dose de 5 mg/kg.

Cette équation ne peut être améliorée par l'introduction d'aucun autre paramètre.

La variation de la demi-vie en fonction de la lipophilie (Fig. 2) est exprimée par l'équation suivante:

$$\log T_{1/2} = -3.542 (\pm 4.632) \log P + 0.676 (\pm 0.721) (\log P)^2 + 3.871 (\pm 7.165)$$

$$n = 7; r = 0.94; r^2 = 0.87; s = 0.312; F_4^2 = 13.94 (\alpha < 0.025)$$

équation de type parabolique présentant un minimum pour $\log P = 2.62$

Malheureusement les coefficients de regression de $\log P$ et $(\log P)^2$ ne sont pas significatifs au risque de 5%. Ceci provient certainement du fait que cette équation renfermant deux paramètres n'a été réalisée qu'à partir de sept composés.

Cependant la non signification de cette équation ne doit pas exclure la possibilité

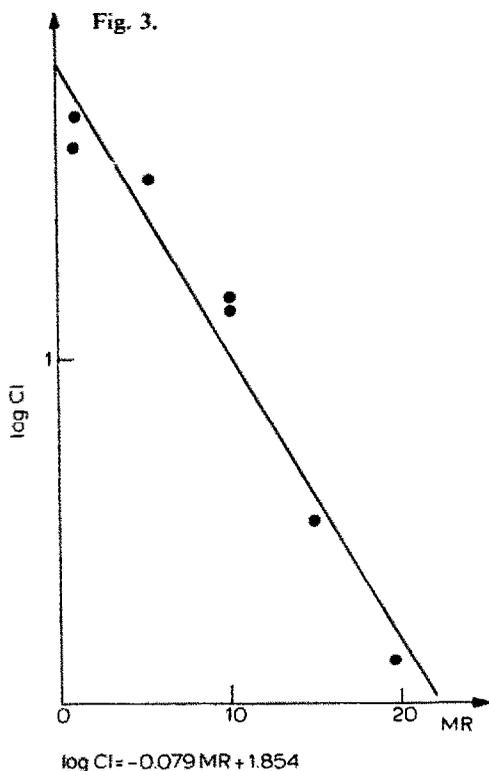


Fig. 3. Relation entre la clairance et l'encombrement stérique.

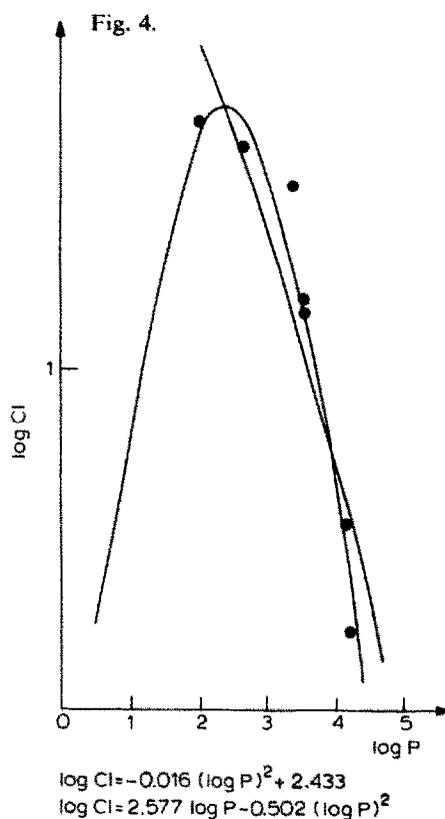


Fig. 4. Relations entre la clairance et la lipophilie.

d'existence d'une relation parabolique. En effet si on ne tient compte que du paramètre $(\log P)^2$ l'équation obtenue:

$$\log T_{1/2} = 0.127(\pm 0.088)(\log P)^2 - 1.559(\pm 1.148)$$

$$n = 7; r = 0.86; r^2 = 0.73; s = 0.407; F_5^1 = 13.74 (\alpha < 0.025)$$

voit son coefficient de regression devenir significatif au seuil de probabilité $\alpha = 0.05$.

Il est raisonnable de penser qu'avec un plus grand nombre de composés la possibilité d'une relation parabolique pourrait être confirmée et mettrait en évidence l'existence d'une lipophilie optimale pour obtenir une demi-vie minimum du produit inchangé.

Le volume de distribution n'a pu être corrélé à aucun des quatre paramètres physicochimiques choisis ni aux paramètres de liaison à la sérum albumine.

Une bonne relation a été obtenue entre la clairance totale—qui en fait représente la clairance extra rénale puisque ces composés ne sont pas éliminés dans les

urines—et le paramètre MR (Fig. 3)

$$\log Cl = -0.079(\pm 0.021) MR + 1.854(\pm 0.230)$$

$$n = 7; r = 0.97; r^2 = 0.095; s = 0.138; F_5^1 = 95.86(\alpha < 0.001)$$

Compte tenu de la redondance élevée entre les paramètres MR et lipophilie, nous avons écarté ce premier paramètre pour pouvoir étudier la variation de la clairance totale en fonction de la lipophilie. Une bonne corrélation a été obtenue avec le paramètre $(\log P)^2$.

$$\log Cl = -0.106(\pm 0.057)(\log P)^2 + 2.433(\pm 0.738)$$

$$n = 7; r = 0.91; r^2 = 0.82; s = 0.262; F_5^1 = 22.96(\alpha < 0.01)$$

Cette équation peut être améliorée par l'entrée du paramètre $\log P$:

$$\log Cl = 2.557(\pm 2.504) \log P - 0.502(\pm 0.390)(\log P)^2 - 1.487(\pm 3.874)$$

$$n = 7; r = 0.97; r^2 = 0.94; s = 0.169; F_4^2 = 31.65(\alpha < 0.01)$$

Cette relation, très bonne du point de vue statistique, est comme la précédente d'une exploitation délicate dans la mesure où tous les points se situent sur la même branche de la parabole (Fig. 4).

Cependant cette courbe peut être décrite mathématiquement en utilisant un cas particulier du modèle bilinéaire, présenté par Kubiniy (1978) notamment pour exprimer la variation de la clairance rénale d'analogues du probenécide en fonction de la lipophilie et qui est de la forme:

$$\log Cl = a \log(\beta P + 1) + b$$

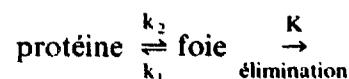
soit:

$$\log Cl = -3.244(\pm 1.035) \log(\beta P + 1) + 1.732(\pm 0.251)$$

$$n = 7; r = 0.98; r^2 = 0.95; s = 0.156; F_4^2 = 37.22(\alpha < 0.01);$$

$$\log \beta = -3.98813; \log P = 0$$

Cette équation peut être expliquée par le modèle schématisé ci-dessous:



On peut en effet penser que, à la dose à laquelle ils sont administrés, les composés se trouvent dans le sérum pratiquement totalement liés aux protéines et qu'il se produit un échange de médicament entre le compartiment lipidique que constituent les protéines plasmatiques et le compartiment aqueux qu'est le foie, siège des réactions de métabolisation.

Ce modèle implique la liaison aux protéines et fait intervenir la constante de dissociation.

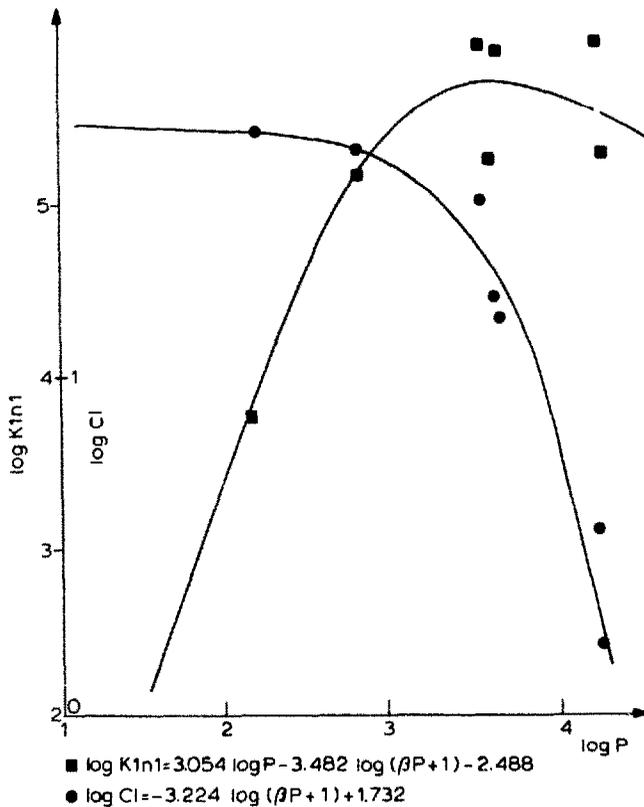


Fig. 5. Comparaison des relations bilinéaires obtenues entre le produit de la constante de liaison et du nombre de site et la lipophilie (■) et entre la clairance et la lipophilie (●).

Nous avons précédemment présenté (Audran et al., 1983) l'étude de la fixation de ces composés à la sérum albumine et mis en évidence qu'elle pouvait être décrite par un modèle bilinéaire. Si nous représentons sur un même graphique les deux équations (Fig. 5) nous constatons que les deux courbes obtenues ont une géométrie opposée.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le passage du médicament de la protéine plasmatique vers le foie est conditionné par une constante d'affinité médicament-foie supérieure à la constante d'affinité médicament-protéine plasmatique ce qui implique par conséquent une dissociation de la liaison médicament-protéine, c'est-à-dire un phénomène inverse de celui de la liaison.

Bibliographie

- Audran, M., Chanal, J.L., Berge, G. et Marignan, R., Correlations structure-liaison à la sérum albumine dans une série d'amides crésotoniques. *Int. J. Pharm.*, 15 (1983) 273-284.
- Dubreuil, J., Etude pharmacocinétique de la crésotinamide et d'analogues structuraux, Thèse doctorat d'Université, Faculté de Pharmacie, Montpellier, 1974.
- Hansch, C., Quantitative structure-activity relationships in drug-design. In Ariens, E.I. (Ed.), *Drug-Design*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1971, pp. 271-333.

- Kubinyi, H., Drug partitioning: relationships between forward and reverse rate constants and partition coefficient. *J. Pharm. Sci.*, 67 (1978) 262-268.
- Purcell, W.P., Bass, G.E. et Clayton, J.M., *Strategy of Drug Design: a Molecular Guide to Biological Activity*, Wiley, New York, 1973.