



Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of L-3-N-Butylphthalide Sodium Chloride Injection in Healthy Chinese Subjects

Meng WANG¹, Quan-ying ZHANG^{1*}, Jie PAN², Ai-ming SHI²,
Wen-yan HUA¹, Yi-fang ZHU¹, Hong-wei XU³ & Zhi-bin MENG³

¹ Clinical Pharmacology Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China.

² Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China.

³ Zhongqi Pharmacy of CSPC Pharma, Shijiazhuang, China.

SUMMARY. L-3-n-butylphthalide (L-NBP) is a potential treatment of Alzheimer's disease. This study evaluated the safety, tolerability and pharmacokinetics of L-NBP sodium chloride injection after single or multiple doses in healthy Chinese subjects. Subjects were assigned to receive a single dose of L-NBP sodium chloride injection 10, 40, 70, 100 or 120 mg (n = 48) or multiple doses of 70 mg once daily for 7 d (n = 12). Plasma and urine samples were analyzed with LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters were calculated with WinNonlin software. L-NBP was well tolerated. In the single-dose study, C_{max} reached at 1 h and the mean t_{1/2} was approximately 18.3 h. Area under curve (AUC) and C_{max} increased proportionally over the range 40-120 mg. Cumulative urinary excretion of L-NBP over 24 h represented 0.023 % with the mean Cl/r of 15.98 mL/h. In the multiple-dose study, the steady-state reached within 3 d with slight accumulation.

RESUMEN. La L-3-n-butylphthalida (L-NBP) constituye un tratamiento potencial de la enfermedad de Alzheimer. Este estudio evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una inyección de cloruro de sodio L-NBP en dosis únicas o múltiples en voluntarios sanos chinos. Los sujetos asignados recibieron una dosis única de cloruro de sodio L-NBP inyectable 10, 40, 70, 100 o 120 mg (n = 48) o múltiples dosis de 70 mg una vez al día durante 7 d (n = 12). Las muestras de plasma y orina se analizaron por LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon con el software WinNonlin. La L-NBP fue bien tolerada. En el estudio de dosis única, la C_{max} fue alcanzada en 1 h y el t_{1/2} fue de aproximadamente 18,3 h. El área bajo la curva (AUC) y C_{max} se incrementaron proporcionalmente en el rango de 40 a 120 mg. La excreción urinaria acumulativa de L-NBP en más de 24 h representa 0,023% con una media Cl/r de 15,98 mL/h. En el estudio de dosis múltiple, el estado estacionario se alcanzó dentro de los 3 d con una ligera acumulación.

KEY WORDS: Healthy Chinese subjects, L-3-n-butylphthalide, Pharmacokinetics, Safety, Tolerability.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: enigmatz@163.com