



Pharmacokinetics of 4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl Retinate, a Novel Derivate of All-trans-retinoic Acid with Anti-tumor Activity

Xia ZHAN, Jihui TANG, Jinfang GE, Yayun XU, & Feihu CHEN*

*College of Pharmacy, Anhui Medical University,
81 Mei Shan Road, Hefei 230032, China*

SUMMARY. 4-Amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate (ATPR) is a novel derivate of all-trans retinoic acid (ATRA). The aim of this study was to determine differences in pharmacokinetics between ATPR and ATRA following intragastric or intravenous administration to rats. The area under the plasma concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$) and maximum plasma concentration (C_{max}) of ATPR increased proportionally with the dose but the clearance (CL) remained unchanged within the tested doses after single dose administration. Compared to those of ATRA, $AUC_{0-\infty}$, the elimination half-life ($T_{1/2}$), the mean residence time ($MRT_{0-\infty}$) and the time to peak (T_{max}) of ATPR increased significantly and the plasma concentration of ATPR maintained high level, while the CL was much lower than that of ATRA. After multiple daily administration, the plasma concentration of ATPR maintained high level but CL declined significantly. The above results suggested that ATPR might have potential advantages over ATRA for clinical application based on its more favorable pharmacokinetic profiles.

RESUMEN. El compuesto 4-amino-2-trifluorometil-fenil retinato (ATPR) es un nuevo derivado del ácido trans-retinoico (ATRA). El objetivo de este estudio fue determinar las diferencias en la farmacocinética entre ATPR y ATRA después de la administración intragástrica o intravenosa a ratas. El área bajo la curva de plasma de concentración-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de ATPR aumenta proporcionalmente con la dosis, pero el clearance (CL) se mantuvo sin cambios dentro de las dosis probadas después de la administración de una dosis única. En comparación con los de ATRA, $AUC_{0-\infty}$, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), el tiempo de residencia ($MRT_{0-\infty}$) y el tiempo máximo (T_{max}) de ATPR aumentó significativamente y la concentración plasmática de ATPR mantuvo un alto nivel, mientras que la CL fue mucho menor que la de ATRA. Después de la administración diaria múltiple, la concentración plasmática de ATPR mantuvo un alto nivel pero CL disminuyó considerablemente. Los resultados anteriores sugieren que ATPR podría tener ventajas potenciales sobre ATRA para la aplicación clínica en base a sus perfiles farmacocinéticos más favorables.

KEY WORDS: All-trans-retinoic acid (ATRA), 4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate (ATPR), Clearance, pharmacokinetics.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* cfhchina@sohu.com