

4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯的在体肠吸收研究

詹侠 陈飞虎 汤继辉 徐亚运

摘要 目的 探讨新型全反式维甲酸(ATRA)衍生物4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯(ATPR)的在体肠吸收特性。方法 建立大鼠在体单向肠灌流模型并采用高效液相色谱(HPLC)法测定灌流液中的ATPR、ATRA的浓度,分别计算100、250、500、1 000 mg/L ATPR在空肠及ATPR、ATRA在不同肠段的吸收速率常数(K_a)和有效渗透系数(P_{eff})。结果

随着ATPR浓度的增加,其 K_a 、 P_{eff} 值分别为(6.77 ± 1.84) $\times 10^{-3}$ 、(14.85 ± 3.46) $\times 10^{-3}$ 、(12.48 ± 3.15) $\times 10^{-3}$ 、

(3.03 ± 0.73) $\times 10^{-3}$ /s和(0.61 ± 0.17) $\times 10^{-3}$ 、(1.41 ± 0.25) $\times 10^{-3}$ 、(1.23 ± 0.30) $\times 10^{-3}$ 、(0.29 ± 0.07) $\times 10^{-3}$ cm/s,均先增加后减小,存在高浓度饱和现象。灌流液在各肠段(十二指肠、空肠、回肠和结肠)的 K_a 和 P_{eff} 差异均无显著性($P > 0.05$),且与ATRA在4个肠段的 K_a 和 P_{eff} 比较差异无显著性($P > 0.05$)。结论 ATPR在大鼠肠道内的吸收机制可能为主动转运或易化扩散,且在全肠段内无特定吸收窗。

关键词 4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯;全反式维甲酸;肠吸收;高效液相色谱

中图分类号 R 969.1; R 927.2; R 979.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)01-0067-05

2013-07-15 接收

基金项目 “重大新药创制”科技重大专项(编号:2011ZX09401);安徽省高校优秀青年人才基金资助项目(编号:2011SQRL062)

作者单位:安徽医科大学药学院,合肥 230032

作者简介:詹侠,女,硕士研究生;

陈飞虎,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: cfchina@sohu.com

全反式维甲酸(all-*trans* retinoic acid, ATRA)(图1A)是国内外治疗急性早幼粒细胞白血病的临床首选药物之一^[1],在抑制多种肿瘤细胞增殖及诱

[13] Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(2): 135-140.

[14] Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(4): 437-42.

Anti-hyperuricemic activity of bergenin and its mechanism

Zhou Hongxing¹, Chen Yusheng²

(¹Pharmaceutical Preparation Section, Danyang People's Hospital, Danyang 212300; ²Dept of Food Science, School of Biochemical and Environmental Engineering of Nanjing Xiaozhuang University, Nanjing 211171)

Abstract Objective To explore the anti-hyperuricemia activity of bergenin in the model of hyperuricemic mice induced by potassium oxonate. **Methods** 60 Kunming male mice were divided randomly into six groups, which were normal control group; hyperuricemic model group; and hyperuricemic groups with 20, 40, 60 mg/kg bergenin, and 5 mg/kg allopurinol. Mice were orally administered once daily with 250 mg/kg potassium oxonate for 7 continuous days to create the model, and then three doses of bergenin and allopurinol were orally initiated on the day 1 h after potassium oxonate was given, separately. Serum uric acid, creatinine and urea nitrogen levels, as well as urinary uric acid and creatinine levels were measured. mRNA and protein expression levels of mouse kidney urate transporter 1 (URAT1), and glucose transporter 9 (GLUT9) were also determined. **Results** Compared with hyperuricemic model group, bergenin significantly reduced serum uric acid, creatinine and urea nitrogen levels, increased 24 h uric acid and creatinine excretion, and fractional excretion of uric acid in hyperuricemic mice; mRNA and protein levels of mURAT1 and mGLUT9 were also markedly down-regulated. **Conclusion** Anti-hyperuricemia effect of bergenin is attributed to the enhancement of uric acid excretion and reversion of mouse urate transporters over-expression.

Key words bergenin; hyperuricemia; potassium oxonate; mice

导分化等方面具有很强的调节作用^[2]。但随着临床的进一步使用,发现其能够显著诱导其代谢酶 CYP26(尤其是 CYP26A1) 的表达,导致其血药浓度显著下降^[3],使其化疗作用明显下降,而且常常会出现一些不良反应如维甲酸综合征^[4]。因此,寻找并开发疗效更好且不良反应低的 ATRA 衍生物,已成为肿瘤临床治疗的研究重点之一。4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯(4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate, ATPR) (图 1B) 是以 ATRA 为先导化合物,经过对其碳链末端极性基团进行结构修饰后得到的具有自主知识产权的 ATRA 衍生物(专利公开号: CN101591280,《类维甲酸衍生物及其药物组合物与用途》美国专利号: US8.110.703.B2)。前期研究^[5-7]结果表明,ATPR 具有较强的生物学活性,具有诱导多种肿瘤细胞分化和抗癌细胞增殖的作用。笔者采用在体单向灌流模型对 ATPR 的肠吸收动力学特征进行初步研究,为其提供生物药剂学基础。

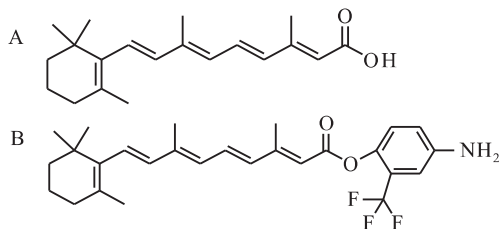


图 1 ATRA (A) 和 ATPR (B) 的化学结构式

1 材料与方法

1.1 实验动物 36 只健康雄性 SD 大鼠, (220 ± 30) g, 清洁级, 由安徽医科大学实验动物中心提供。

1.2 仪器 日本岛津 LC-20 AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司); BT00-100 M 恒流泵(保定兰格恒流泵有限公司); HH-S 恒温水浴锅(江苏国胜实验仪器厂)。

1.3 药品及试剂 ATRA 原料药为美国 Sigma 公司产品, 纯度 >99.0%, 批号: 091101; ATPR 由安徽医科大学药学院合成, 纯度 >99.7%, 批号: 101209; 聚氧乙烯蓖麻油为阿拉丁试剂有限公司产品, 批号: 12399; 水合氯醛为上海山浦化工有限公司产品, 批号: 20090407; 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

1.4 方法

1.4.1 溶液配制

1.4.1.1 Kerbs-Ringer's 缓冲液(K 氏液)的制

备^[8] 每 1 000 ml K 氏液中含氯化钙 0.37 g、葡萄糖 1.4 g、氯化钠 7.8 g、氯化钾 0.35 g、碳酸氢钠 1.37 g、磷酸二氢钠 0.32 g 及氯化镁 0.02 g。

1.4.1.2 阴性肠灌流液配制 按聚氧乙烯蓖麻油: K 氏液为 1:9 (V/V) 的比例配制。

1.4.1.3 ATPR 及 ATRA 肠灌流液的配制 分别精密称取 ATPR 及 ATRA 原料药适量, 先溶于聚氧乙烯蓖麻油中, 待完全溶解后再按聚氧乙烯蓖麻油: K 氏液 1:9 的比例加入 K 氏试液, 超声混溶, 配制 ATPR 质量浓度为 100、250、500、1 000 mg/L 及 ATRA 250 mg/L 的灌流供试液。整个配液过程严格避光以避免 ATPR 及 ATRA 见光分解。

1.4.1.4 空白大鼠肠灌流液 取阴性肠灌流液适量, 按下述“1.4.3.1”项下方法灌流, 收集流出液, 即得。

1.4.2 肠灌流液中药物浓度测定方法的建立

1.4.2.1 色谱条件 色谱柱为 Elite Hypersil ODS₂ C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为水-甲醇 (8:92, V/V); 流速 1.0 ml/min; 柱温 30 °C; 进样量 20 μl; 检测波长 ATPR 为 367 nm、ATRA 为 345 nm。

1.4.2.2 系统适应性考察 在上述色谱条件下, 将空白大鼠肠灌流液、ATPR 及 ATRA 肠灌流液和收集的 ATPR 及 ATRA 灌流液样品处理后分别进样测定, 考察其方法的专属性, 见图 2。

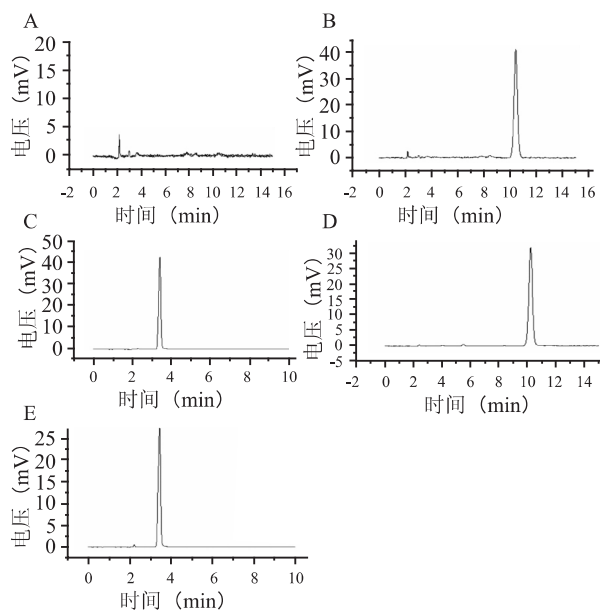


图 2 ATPR 和 ATRA 的 HPLC 色谱图

A: 空白肠灌流液; B: 含 ATPR 阴性肠灌流液; C: 含 ATRA 阴性肠灌流液; D: ATPR 灌流液样品; E: ATRA 灌流液样品

由图 2 可知, 在上述条件下, 空白肠灌流液对

ATPR 及 ATRA 的测定均无干扰,方法选择性好。

1.4.2.3 ATPR 及 ATRA 标准曲线的绘制 分别精密称取 ATPR 及 ATRA 原料药适量,甲醇溶解并定容,得到 1 000 mg/L 的 ATPR 及 ATRA 储备液,再用甲醇稀释配制成质量浓度分别为 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0 和 20.0 mg/L 的系列 ATPR 及 ATRA 溶液,过 0.45 μm 的微孔滤膜,取续滤液,于上述色谱条件下进样 20 μl ,以质量浓度(C , mg/L)对峰面积(A)进行线性回归,求得 ATPR 及 ATRA 的标准曲线方程分别为: $A = 135\ 487C + 13\ 310$, $r = 0.999\ 9$; $A = 112\ 825C + 8\ 192.4$, $r = 0.999\ 9$ 。

1.4.2.4 精密度和回收率测定 参照“1.4.1.3”项下方法,分别配制 ATPR、ATRA 低、中、高(50、250、1 000 mg/L) 3 个浓度的溶液,分别准确取低、中、高溶液 0.01 ml,加入 0.99 ml 甲醇,涡旋 1 min,得 ATPR、ATRA 终质量浓度为 0.5、2.5 和 10 mg/L 溶液,10 000 r/min 离心 10 min,上清液进样,测定峰面积,计算回收率,并考察日内、日间精密度。试验结果如下: ATPR 低、中、高浓度的日内精密度和日间精密度相对标准偏差(RSD)分别为 0.88%、0.64%、1.41% 和 1.93%、2.08%、1.38% ($n = 5$);回收率分别为 $(94.53 \pm 1.86)\%$ 、 $(102.97 \pm 0.77)\%$ 和 $(100.95 \pm 1.56)\%$ ($n = 6$); ATRA 低、中、高浓度的日内精密度和日间精密度 RSD 分别为 0.53%、0.41%、0.49% 和 1.93%、2.05%、1.72% ($n = 5$);回收率分别为 $(99.32 \pm 1.73)\%$ 、 $(99.49 \pm 0.83)\%$ 和 $(101.83 \pm 0.98)\%$ ($n = 6$)。上述试验结果表明,该法准确可靠。

1.4.2.5 ATPR、ATRA 在大鼠肠灌流液中稳定性考察 按照“1.4.1.3”项下方法分别配制低、中、高(50、250、1 000 mg/L) 3 个浓度的 ATPR 及 ATRA 肠灌流液,置于密闭容器中,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴条件下放置,分别于 0、0.5、1、1.5、2、2.5 和 3 h 取样,样品按照“1.4.2.4”项下处理方法处理后进样检测,结果显示 ATPR 及 ATRA 低、中、高浓度的 RSD 分别为 0.97%、0.65%、1.20% ($n = 7$) 和 1.45%、1.30%、1.20% ($n = 7$),对药物的测定结果无影响。

1.4.3 大鼠在体单向灌流实验

1.4.3.1 实验操作 禁食 16~18 h(自由饮水)的雄性 SD 大鼠,称重后按 3.3 ml/kg 的剂量腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉大鼠,麻醉后将大鼠背位固定于手术台板上,沿腹中线打开腹腔,开口约 3 cm,小心分离出待考察肠段,各取肠段约 10 cm,于两端切口

插管结扎,用预热至 37 $^{\circ}\text{C}$ 的生理盐水将肠内容物冲洗干净,再用空气将生理盐水排净。将伤口用浸有生理盐水的纱布覆盖保温(实验过程中随时补充纱布上的生理盐水),于红外灯下将大鼠保温。实验时取不同浓度的供试液(预热至 37 $^{\circ}\text{C}$),先 1.0 ml/min 的流速灌流 10 min,再将流速调至 0.2 ml/min,预平衡 30 min 后,分别用预先称重的小瓶于 30~45、45~60、60~75、75~90 min 时间段收集灌流液样品并称量。实验结束后,剪取各个被灌流的肠段,测量肠内径以及长度。

实验中考察的肠段区间各取约 10 cm,十二指肠段为距幽门 1 cm 处开始取 10 cm;空肠段为距幽门 15 cm 处开始取 10 cm;回肠段为盲肠上行 20 cm 处开始取 10 cm;结肠段为紧邻盲肠处开始取 10 cm。

1.4.3.2 不同浓度条件下的 ATPR 的吸收 配制 ATPR 终浓度分别为 100、250、500、1 000 mg/L 的灌流液,按照“1.4.3.1”项下方法,考察不同浓度的 ATPR 在空肠的吸收情况,每组 6 只大鼠。

1.4.3.3 ATPR 及 ATRA 在不同肠段的吸收 分别配制 ATPR 及 ATRA 浓度为 250 mg/L 的供试药液,按“1.4.3.1”项下方法分别对十二指肠、空肠、回肠、结肠段进行单向灌流实验,考察 ATPR 及 ATRA 在 4 个肠段的吸收情况,每组 6 只大鼠。

1.4.4 数据分析 采用重量分析法对 ATPR 及 ATRA 在大鼠体内的肠吸收特性进行研究,按下列方程式计算吸收速率常数(K_a)和有效渗透系数(P_{eff})^[9]。

$$K_a = (1 - C_{out} Q_{out} / C_{in} Q_{in}) \times Q / \pi r^2 L$$

$$P_{eff} = [-Q \times \ln(C_{out} Q_{out} / C_{in} Q_{in})] / 2\pi r L$$

式中 C_{out} 为出口处的药物浓度(mg/L), Q_{out} 为出口溶液的体积(ml), C_{in} 为入口溶液的药物浓度(mg/L), Q_{in} 为入口溶液的体积(ml), Q 为入口溶液的流速(0.2 ml/min), L 和 r 为被灌流肠段的长度和内径(cm)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。

2 结果

2.1 不同浓度的 ATPR 在空肠的吸收 ATPR 不同浓度的 K_a 和 P_{eff} 值见表 1。供试液中 ATPR 的浓度为 100、250、500、1 000 mg/L 时,随着浓度的增加,其 K_a 和 P_{eff} 值均呈先显著性增加后降低($F =$

26.8 $P < 0.05$; $F = 30.9$, $P < 0.05$) 的趋势。说明 ATPR 在 100 ~ 1 000 mg/L 时的肠吸收存在自身浓度抑制作用。

2.2 不同肠段 K_a 与 P_{eff} 的比较 ATPR 及 ATRA 在不同肠段的 K_a 和 P_{eff} 值见表 2, ATPR 在小肠的吸收情况为: 空肠 > 十二指肠 > 结肠 > 回肠, ATPR 在 4 个肠段均有吸收, 各肠段的 K_a 差异无显著性 ($F = 0.792$, $P > 0.05$), P_{eff} 差异也无显著性 ($F = 0.770$, $P > 0.05$), 而空肠的吸收情况最好, 故选取空肠段考察不同浓度对其吸收的影响。ATRA 在小肠的吸收情况为: 结肠 > 空肠 > 十二指肠 > 回肠, ATRA 在 4 个肠段均有吸收, 各肠段的 K_a 差异无显著性 ($F = 0.535$, $P > 0.05$), P_{eff} 差异也无显著性 ($F = 0.467$, $P > 0.05$), 且与 ATPR 在 4 个肠段的吸收差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 ATPR 不同浓度的 K_a 和 P_{eff} 值 ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

ATPR 浓度 (mg/L)	参数	
	$K_a \times 10^{-3}$ (s)	$P_{eff} \times 10^{-3}$ (cm/s)
100	6.77 ± 1.84	0.61 ± 0.17
250	14.85 ± 3.46**	1.41 ± 0.25**
500	12.48 ± 3.15**	1.23 ± 0.30**
1 000	3.03 ± 0.73*	0.29 ± 0.07*

与 ATPR 100 mg/L 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

目前, 国内外多采用在体单向肠灌流模型研究药物在体肠吸收^[9], 因该模型采用较低的流速(0.2 ~ 0.3 ml/min) 灌流, 对肠壁黏膜损伤小, 且实验条件与口服给药后药物与肠道接触的环境较接近, 与人体实验结果具有良好的相关性^[10]。其中因重量法具有操作简单、显著减小实验误差、降低检测费用^[11]等优点, 得以广泛应用。小肠不仅吸收药物, 也吸收和分泌水分, 导致供试液体积变化, 故不能用

直接测定药物浓度的方法计算药物的吸收, 有必要对其体积进行校正。因此实验采用重量法对 ATPR 的肠吸收特性进行研究, 在实验过程中, 为避免灌流液水分挥发, 采用具塞的小瓶盛装灌流液, 进一步保证了实验结果的准确性。

ATPR 是以 4-氨基-2-三氟甲基苯基取代维甲酸碳链末端的极性基团羟基后成酯的化合物, 其极性较小, 难溶于水, 易溶于乙醇等有机溶剂。预实验结果显示 ATPR 较易溶于聚氧乙烯蓖麻油, 而聚氧乙烯蓖麻油又能与 K 氏液以 1 : 9 的比例经超声后混合均匀。因此采用先将 ATPR 溶于聚氧乙烯蓖麻油后再与 K 氏液超声混匀, 以保证 ATPR 在肠灌流液中分布均匀。

药物在肠道黏膜细胞的转运方式主要包括: 被动扩散、主动转运、促进扩散及胞饮作用。ATRA 在肠道的吸收存在饱和性, 转运过程为被动转运^[12-13]。实验评价了 ATPR 在药物浓度为 100、250、500、1 000 mg/L 时的肠吸收情况, 其 K_a 和 P_{eff} 值出现先显著性增加后降低的趋势, 即存在饱和性, 说明 ATPR 在 100 ~ 1 000 mg/L 浓度范围内的肠吸收存在自身浓度抑制作用, 不符合 Ficks 扩散原理, 提示 ATPR 在肠的转运过程可能存在主动转运或促进扩散, 较 ATRA 在肠道的转运方式更有利于维持细胞内的药物浓度。

文献^[10]报道当 $P_{eff} < 0.03 \times 10^{-4}$ cm/s 和 $> 0.2 \times 10^{-4}$ cm/s 时分别表示药物吸收差和吸收完全, 该研究结果表明 ATPR 与 ATRA 在各肠段均比较易于吸收, 均属于高渗透性药物, 两者在 4 个肠段的吸收差异均无显著性, 且 ATPR 在空肠的吸收较好。

上述研究结果提示在 ATPR 的制剂研究中可考虑将其制成缓控释给药体系, 以延长其在胃肠内停留时间, 使其较大程度在胃肠道上端释放并被吸收, 从而提高 ATPR 口服制剂的生物利用度。

表 2 ATPR 和 ATRA 在大鼠不同肠段的 K_a 和 P_{eff} 值 ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	参数	十二指肠	空肠	回肠	结肠
ATPR(250 mg/L)	$K_a \times 10^{-3}$ /s	14.67 ± 4.28	14.85 ± 3.46	13.70 ± 2.92	13.87 ± 0.97
	$P_{eff} \times 10^{-3}$ (cm/s)	1.20 ± 0.25	1.41 ± 0.25	1.30 ± 0.27	1.37 ± 0.24
ATRA(250 mg/L)	$K_a \times 10^{-3}$ /s	13.42 ± 3.07	13.76 ± 3.04	12.65 ± 2.74	14.28 ± 4.12
	$P_{eff} \times 10^{-3}$ (cm/s)	1.12 ± 0.25	1.22 ± 0.32	1.19 ± 0.27	1.32 ± 0.38

参考文献

- [1] Masetti R, Vendemini F, Zama D, et al. All-*trans* retinoic acid in the treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia [J]. *Expert Rev Anticancer*, 2012, 12(9): 1191–204.
- [2] 王美玲, 薛昕, 李存保. ATRA 在卵巢癌细胞 Ho8910 增殖中的作用 [J]. *内蒙古医学院学报* 2010, 32(6): 650–4.
- [3] Thatcher J E, Zelter A, Isoherranen N. The relative importance of CYP26A1 in hepatic clearance of all-*trans* retinoic acid [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(6): 903–12.
- [4] Ipek Y, Hulya D, Melih A. Disseminated exfoliative dermatitis associated with all-*trans* retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Case Rep Med*, 2012: 236174.
- [5] 洪凡青, 陈飞虎, 吴菲等. 新型维甲酸衍生物 ATPR 体外诱导消化系统肿瘤细胞分化的研究 [J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(12): 1375–9.
- [6] 吴菲, 陈飞虎, 洪凡青等. ATPR 对 ECA-109、PANC-1、HeLa 细胞增殖及分化的影响 [J]. *中国癌症杂志* 2012, 22(4): 257–63.
- [7] 王北, 颜蕴文, 周青等. 4-氨基-2-三氟甲基维甲酸酯对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 迁移的影响及其可能机制 [J]. *安徽医科大学学报* 2013, 48(2): 115–9.
- [8] 陈新民, 李俊松, 李文等. 五味子有效成分的大鼠在体单向灌流肠吸收 [J]. *药学学报* 2010, 45(5): 652–8.
- [9] Liang X L, Liao Z G, Zhu J Y, et al. The absorption characterization effects and mechanism of radix angelicae dahuricae extracts on baicalin in radix scutellariae using *in vivo* and *in vitro* absorption models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 52–7.
- [10] Fagerholm U, Johansson M, Lennernas H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharmaceut Res*, 1996, 13(9): 1336–42.
- [11] Sutton C S, Rinaldi T S, Vukovinsky K E. Comparison of the gravimetric, phenol red, and ¹⁴C-PEG-3350 methods to determine water absorption in the rat single-pass intestinal perfusion model [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3(3): 93–7.
- [12] Zimmerman C L, Han S, Wiedmann T S. The absorption of retinoic acids from the gastrointestinal tract is dependent upon chemical structure [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 47(1): 27–33.
- [13] Adamson P C, Pitot H C, Balis F M, et al. Variability in the oral bioavailability of all-*trans* retinoic acid [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(12): 993–6.

The study *in situ* on rat intestinal absorption of 4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate

Zhan Xia, Chen Feihu, Tang Jihui, et al

(School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the intestinal absorption characterization of a novel derivative of all-*trans* retinoic acid, 4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate (ATPR) in rats. **Methods** The absorption characterization was evaluated by using *in situ* single pass intestinal perfusion model and the concentration of ATPR and ATRA in the perfusion samples was determined by HPLC method. The absorption rate constants (K_a) and effective permeability coefficients (P_{eff}) of 100, 250, 500, 1 000 mg/L of ATPR in jejunum and of ATPR and ATRA in the four segments of the rat intestine were calculated, respectively. **Results** The K_a and P_{eff} of ATPR which first increased and then decreased ($P < 0.05$) with the increase of drug concentration were $(6.77 \pm 1.84) \times 10^{-3}$, $(14.85 \pm 3.46) \times 10^{-3}$, $(12.48 \pm 3.15) \times 10^{-3}$, $(3.03 \pm 0.73) \times 10^{-3}$ /s and $(0.61 \pm 0.17) \times 10^{-3}$, $(1.41 \pm 0.25) \times 10^{-3}$, $(1.23 \pm 0.30) \times 10^{-3}$, $(0.29 \pm 0.07) \times 10^{-3}$ cm/s, respectively, existing the saturate absorption phenomena. The K_a and P_{eff} had no significant difference ($P > 0.05$) in the four intestinal segments and compared with those of ATRA. There was no significant difference ($P > 0.05$) in the four intestinal segments. **Conclusion** The intestinal absorption of ATPR is probably an active transport or facilitated diffusion process with a good absorption in the whole intestinal sections.

Key words 4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate; all-*trans* retinoic acid; intestinal absorption; HPLC