

吴茱萸次碱在犬体内的药物动力学规律

吴海¹, 丁劲松², 蒋学华^{1*}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 中南大学药学院, 湖南 长沙 410013)

摘要: 目的 研究吴茱萸次碱在犬体内的药动学规律。方法 采用三交叉实验设计, 6条 Beagle犬分别单剂量静脉注射吴茱萸次碱, 在预先设定的时间点采集血样, 血浆中吴茱萸次碱浓度用 HPLC检测, 浓度—时间数据用 DAS (V. 2.0)药动学软件分析, 计算药动学参数, 分析 AUC及 ke与剂量的线性关系。结果 给予犬静脉注射 0. 25、0. 42、0. 58 mg·kg⁻¹吴茱萸次碱后的 t_{1/2}分别为 11. 969、14. 165、14. 206 min; AUC_{0-∞}分别为 3. 715、9. 999、15. 483 mg·min·L⁻¹; ke分别为 0. 048、0. 044、0. 049。各剂量组的 t_{1/2}及 ke与剂量无关 (P>0. 05)。结论 静脉给药后, 吴茱萸次碱在犬体内的动力学过程符合一室模型, 在实验所用剂量范围内为一级线性动力学过程。

关键词: 吴茱萸次碱; 药动学; 高效液相色谱

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0103(2007) 04 - 0408 - 03

Pharmacokinetics of rutaecarpine in Beagle dogs

WU Hai¹, DING Jing - song², JIANG Xue - hua^{1*}

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2 School of Pharmacy, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To study the pharmacokinetics of Rutaecarpine (Rut) in dogs. **METHODS** Six healthy Beagle dogs were given Rut in a randomized 3 ×3 crossover design test for single doses trial. Serial blood samples were collected at designed time points. The concentrations of Rut in plasma were detected by HPLC and its pharmacokinetic parameters were analyzed and evaluated by Drug and Statistics software (version 2.0). The relationships between AUC_{0-∞}, t_{1/2} and dose were evaluated by linear regression. **RESULTS** After iv administration of Rut at the dose of 0. 25, 0. 42 and 0. 58 mg·kg⁻¹, the t_{1/2} values of Rut were 11. 969, 14. 165 and 14. 206 min, respectively. The AUC_{0-∞} were 3. 715, 9. 999 and 15. 483 mg·L⁻¹·min⁻¹, respectively; The ke were 0. 048, 0. 044 and 0. 049, respectively. The values of t_{1/2} or ke of Rut were independent of dose (P>0. 05). **CONCLUSION** After iv administration of Rut, the time course of plasma concentration in dogs complies with a one - compartment model. The kinetic process of Rut in dogs is linear in the range of the experimental dosage.

Key words: Rutaecarpine; Pharmacokinetics; HPLC

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006 - 0103(2007) 04 - 0408 - 03

吴茱萸主要以芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth. 干燥近成熟的果实入药, 也有以石虎 *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth Var. *officinalis* (Dode) Huang 或者疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth. Var. *bodinier* (Dode) Huang. 入药者, 主产于长江流域及华南和陕西等地。始载于《神农本草经》, 味苦性温, 有小毒, 归肝、脾、胃、肾经, 具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻之功^[1], 其生物碱为吴茱萸的主要活性成分^[2]。吴茱萸次碱 (Rut) 属于吲哚喹啉类生物碱, 对豚鼠离体心房的正性肌力和正性频率的作用可通过激活 VR₁ 促进降钙素基因相关肽 (CGRP) 释放介导^[3], 其产生的降压和舒血管作用与促进 CGRP 释放有关^[4], 为此, 作者研究了 Rut 在犬体内的药动学规律。

作者简介: 吴海 (1981 -), 男, 正攻读药剂学专业的硕士学位。

* 通讯作者 (Correspondent author), E - mail: jxh1013@vip. 163. com

1 实验部分

1.1 仪器、试药和动物

LC - 2010 C 高效液相色谱仪 (日本岛津); Cosmosil C₁₈ 色谱柱 (150 mm ×4.6 mm, 美国 Waters); KQ3200B 型超声波清洗仪 (中国昆山); HGC - 36A 氮吹仪 (上海泉岛)。Rut 注射剂 (5 mg·mL⁻¹ 中南大学药学院药剂教研室); 吴茱萸次碱 (Rut) 对照品 (中国药品生物制品检定所); Rut (中南大学药学院药剂教研室, 含量 98.9%); 非那雄胺对照品 (湖北葛店人福药业有限责任公司, 批号: 20031106); 甲醇、乙腈为色谱纯; 乙酸乙酯为分析纯。Beagle 犬 (四川省医学科学院省人民医院实验动物研究所) 6 只, ♀ ♂ 兼用, 9.72 ~ 13.46 kg。

1.2 溶液的制备

取约 70 mg 非那雄胺,精密称定,置 50 ml 量瓶中,用甲醇定容,制成 $1.44 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的内标溶液,备用。取 Rut 对照品适量,精密称定,用甲醇制成 $60 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的对照品溶液。分别精密量取该液适量,用甲醇稀释成 0.450、0.210、0.180、0.150、0.090、0.045、0.014 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的对照品溶液。

1.3 方法与结果

1.3.1 色谱条件 色谱柱为 Waters Cosmosil C_{18} (150 mm $\times$ 4.6 mm);流动相为乙腈-水 (45:55);流速 $1.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$;检测波长 345 nm;柱温 40°C ;内标物为非那雄胺。

1.3.2 血浆样品的处理 取血浆 500 μl 于 7 ml 塑料离心管中,加入 100 μl 氨水、50 μl 内标溶液 ($1.4 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 非那雄胺溶液),涡旋 10 s,加入 4 ml 乙酸乙酯,涡旋 5 min, $6 \times 10^3 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 6 min,吸取上清液,置另一 5 ml 塑料离心管中,40 $^\circ\text{C}$ 氮气吹干,残渣加入 100 μl 流动相溶解,涡旋 30 s, $12 \times 10^3 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 8 min,吸取 20 μl 上清液,进样分析。

1.3.3 专属性考察 取空白血浆 (不加内标溶液) 加入非那雄胺溶液的空白血浆和给药后血浆样品各 0.5 ml,按“1.3.2 项下方法操作,测定色谱图 (图 1)。由图 1 可知,Rut 与内标物非那雄胺达到了良好的分离,血浆中内源性物质及代谢产物不干扰 Rut 的测定。

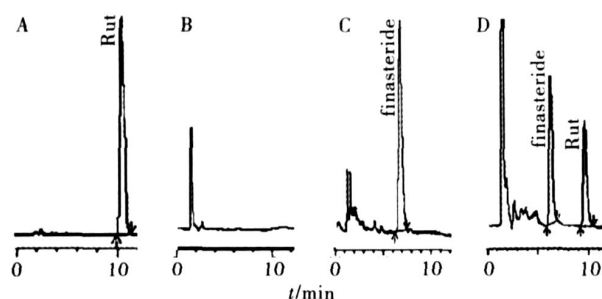


图 1 对照品 (A)、空白血浆 (B)、空白血浆 + 内标 (C) 和血浆样品 (D) 的色谱图

Fig 1 Chromatograms of control (A), blank plasma (B), blank plasma spiked with finasteride (C) and sample plasma (D)

1.3.4 标准曲线的制备 取 Rut 对照品溶液各 25 μl ,按“1.3.2 项下方法操作,制备标准曲线。以待测物浓度为横坐标,待测物与内标物色谱图的峰高比为纵坐标,用加权最小二乘法进行回归,求得直线回归方程为: $Y = 15.605C + 2.100 \times 10^{-3}$ ($r = 0.999$)。吴茱萸次碱在犬血浆中的线性范围为 20 ~ 450 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,最低定量限为 15 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

1.3.5 方法的精密性与萃取回收率 按“1.3.4”项下方法配制 14.4、45.0、210.0、450.0 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的

Rut 样品溶液,按“1.3.2 项操作,测定样品的浓度。与配制浓度对照,得低、中、次高、高 4 个浓度的日内精密度分别为 7.61%、9.60%、3.31%、9.78%;日间精密度分别为 7.61%、9.60%、3.31%、9.78%;中、次高浓度的萃取回收率分别为 84.75%、97.89%。结果表明,采用 HPLC 法测定血浆的生物样品可行。

1.3.6 稳定性试验 取含 Rut 210、45.0 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的血浆样品进行试验。分别考察室温放置 24 h 及冻融 3 次的稳定性。计算室温放置 24 h 及冻融 3 次后样品的剩余百分率分别为 91.17%、98.10%、101.65%、101.45%。由此可知血浆样品室温放置 24 h 和冻融 3 次均稳定。

1.3.7 血样的采集 采用三交叉设计,Beagle 犬 6 条,实验前做外周血常规及肝、肾功能检查正常后,素食饲养 7 d,然后分为高、中、低 3 个剂量组。分别 iv 0.58、0.42、0.25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 Rut 注射剂 (注射剂用生理盐水稀释至 10 ml,后肢外侧脚隐静脉给药)。给药前禁食 10 h,不禁水;给药后禁食、禁水。给药前采集空白血样,静脉给药后,分别于 3、8、13、18、23、28、35、45、55、65、75、85 min 在前肢静脉采血 3 ml,置肝素化离心管中,分取 2 ml, $8 \times 10^3 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 3 min,血浆立即转移至塑料管中,置 -20°C 冰箱保存。

1.3.8 数据的处理 血浆经 HPLC 测定获得 Rut 与内标物色谱图的峰高比值,由标准曲线计算出 Rut 的血药浓度。血药浓度-时间数据用 DAS 软件进行药动学分析,计算药动学参数。

1.3.9 结果 静脉给予 Rut 0.25、0.42、0.58 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后的平均药-时曲线见图 2。Rut 在犬体内的动力学过程基本符合二室模型,药动学参数见表 1。结果表明,实验所用吴茱萸次碱的剂量范围,静脉给药后,在犬体内的动力学过程符合一室模型,各剂量组血浆 $t_{1/2}$ 及 k_e 与剂量无关 ($P > 0.05$)。其药

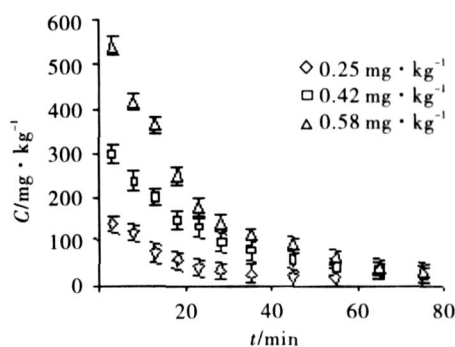


图 2 犬 iv 不同剂量 Rut 的平均血浆药-时曲线 ($n = 6$)

Fig 2 Mean plasma drug concentration-time profiles of Rut in dogs after intravenous administration ($n = 6$)

表 1 犬静脉注射不同剂量 Rut 的药动学参数 (n = 6)
 Table 1 Phammacokinetic parameters of Rut following injection of
 Rut in dogs (n = 6)

Parameter	Dose /mg·kg ⁻¹		
	0. 58	0. 42	0. 25
t _{1/2} /min	14. 206	14. 165	11. 969
Ke/1 ·min ⁻¹	0. 049	0. 044	0. 048
V1 / L ·kg ⁻¹	0. 772	1. 211	1. 162
CL / L ·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	0. 038	0. 042	0. 067
AUC _{0- t} /mg·L ⁻¹ ·min ⁻¹	13. 352	8. 349	3. 048
AUC _{0- ∞} /mg·L ⁻¹ ·min ⁻¹	15. 483	9. 999	3. 715

动学规律具有不依赖剂量的特点。AUC 随剂量增大而增加, 静脉给药 3 个剂量组的 AUC 与剂量呈线性相关 (r = 0. 999)。

2 讨论

研究首先建立了吴茱萸次碱 (Rut) 血浆内 HPLC 测定方法, 其最低定量限为 15 ng·mL⁻¹。在对内标物质进行筛选时发现, 非那雄胺在测定色谱条件下保留时间约为 6 min, 与样品峰分离效果良好, 故选其作为内标物质。该内标法提高了测定方法的精密度, 样品峰与内标峰分离效果良好, 血浆中内源性物质无干扰, 并具有专一性强、重复性和

精密度好、回收率高等特点, 适合生物样品分析。
 Rut 在家兔体内的药动学行为符合一室模型^[5], 但在比格犬体内的药动学研究尚无报道。在所采用的剂量范围内, 静脉给药后, Rut 在犬体内的动力学过程符合一室模型, 与家兔体内结果一致。文中研究对 Rut 在比格犬体内药动学过程的考察, 可为进一步临床研究提供参考。

参考文献:

[1] 袁少锋. 吴茱萸研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11 (3): 281 - 282

[2] 鲁燕侠, 蔺兴遥, 逯振宇, 等. 吴茱萸的化学成分及临床应用 [J]. 药学报, 2001, 18 (4): 218 - 220

[3] 禹静, 让蔚请, 谭桂山. 吴茱萸次碱和辣椒素对过敏反应所致血管收缩的影响 [J]. 中南药学, 2003, 10 (1): 200 - 203

[4] Rang WQ, Du YH, Hu CP, et al. Protective effects of calcitonin gene - related peptide - mediated evodiamine on guinea - pig cardiac anaphylaxis [J]. Naunyn - schmiedebergs Arch Pharmacol, 2003, 367 (3): 306 - 307.

[5] 栾连军, 袁国丽, 程翼宇. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱在家兔体内的药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41 (1): 48 - 50.

收稿日期: 2006 - 11

氢溴酸加兰他敏胶囊单次给药在健康人体内的药物动力学

刘 梅¹, 张 琰¹, 文爱东², 杨 林², 李 微², 袁 静², 高晓华²

(1. 第四军医大学唐都医院药学部, 陕西 西安 710038; 2. 第四军医大学西京医院药学部, 陕西 西安 710032)

摘要: 目的 研究单剂量口服氢溴酸加兰他敏胶囊后加兰他敏在健康人体内的药物动力学。方法 24 名健康受试者口服 7. 8 mg 氢溴酸加兰他敏胶囊后, 采用 LC - MS 法测定药后血浆中不同时间的加兰他敏浓度, 计算主要药物动力学参数。结果 药动学参数 t_{max}、C_{max}、t_{1/2}、AUC_{0- t}、AUC_{0- ∞} 分别为 0. 76 ± 0. 28 h, 55. 4 ± 13. 2 ng·mL⁻¹、7. 1 ± 2. 0 h, 434. 8 ± 106. 2 ng · h·mL⁻¹、457. 8 ± 109. 5 ng · h·mL⁻¹。结论 加兰他敏口服吸收较快, 耐受性与安全性均良好。

关键词: 加兰他敏; 药物动力学; 体内过程分析; 液相色谱 - 质谱联用法

中图分类号: R969. 1

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0103 (2007) 04 - 0410 - 03

Pharmacokinetics of Galanthamine hydrobromine capsules in healthy Chinese volunteers

L U Mei¹, ZHANG Yan¹, WEN Ai - dong², YANG Lin², L I Wei², YUAN Jing², GAO Xiao - hua²

(1. Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi 'an 710038, China; 2. Department of Pharmacy, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi 'an 710038, China)

Abstract: OBJECTIVE To study pharmacokinetics of Galanthamine hydrobromine capsules after a single oral dose administration in healthy volunteers. **METHODS** A single oral 7. 8 mg of Galanthamine was given to 24 healthy Chinese male volunteers. The plasma concentration of galanthamine from the volunteers at the certain timepoints after the administration was determined by LC - MS assay. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of galanthamine oral preparation were as follows: t_{max} was 0. 76 ± 0. 28 h, C_{max} was 55. 4 ± 13. 2 ng·mL⁻¹, t_{1/2} was 7. 1 ± 2. 0 h, AUC_{0- t} was 434. 8 ± 106. 2 ng · h·mL⁻¹ and AUC_{0- ∞} was 457. 8 ± 109. 5 ng · h·mL⁻¹, respectively. **CONCLUSION** There are no serious adverse events or premature withdrawals from the study. Galanthamine is well to

作者简介: 刘梅 (1969 -), 女, 主管药师, 主要从事医院药理学工作。