

山油柑碱在大鼠的吸收、分布和排泄

刘昌孝* 籍秀娟 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

提要 大鼠 ig 后的血浓度时间曲线按二室模型用残数法处理, 计算药代动力学参数, 得 $t_{ka} = 0.32$, $t_{1/2\alpha} = 0.97$,

1983年1月31日收稿 1983年4月18日修回

* 国家医药管理局天津医药工业研究所

1978年12月全国抗癌药物学术会议上报告, 其摘要收入1981年由 China Academic Publishers 出版的国际抗癌化学药物会议录 *Topics on cancer chemotherapy* 一书中

$t_{1/2\beta} = 38$ h, $k_a = 2.128$, $k_e = 0.081$, $k_{12} = 0.495$, $k_{21} = 0.161$ h⁻¹, $C_{max} = 25.55$ μg/ml, $T_{pk} = 0.83$ h, $AUC = 292$ μg/ml·h. 给药后药物在各组织浓度依次为肝、脾、心、肺、肾、肌肉和脑. 药物主要由尿排泄.

关键词 山油柑碱; 吸收; 组织分布; 药物排泄; 药代动力学

山油柑碱为吡啶酮类生物碱，具有广谱的抗动物肿瘤的作用，临床研究证明它对某些肿瘤有一定的疗效^(1,2)。我们在抗肿瘤实验的基础上⁽³⁾，进行了吸收、分布和排泄研究。

实验材料

山油柑碱系为 3, 12-dihydro-6-methoxy-3, 3, 12-trimethyl-7H-pyrano(2, 3-C) acridin-7-one 由原湖南医药工业研究所四室合成，mp 174-6°C，淡黄色结晶性粉末，性质稳定，难溶于水，易溶于乙醇、氯仿等有机溶媒。

大鼠，体重 80-100 g，性别不拘。

方法和结果

山油柑碱的 uv 吸收曲线和标准曲线

1. uv 吸收曲线 山油柑碱在乙醇中有 4 个吸收峰 280, 293, 307, 390 nm，最大吸收峰 $\lambda_{max} = 280$ nm，与文献⁽⁴⁾值基本一致。

2. 标准曲线 称 10 mg 山油柑碱，用 100 ml 无水乙醇溶解并配制成 0.5-8.0 $\mu\text{g/ml}$ 的标准液，在 280 nm 波长下测定各标准液，给出浓度-光密度曲线。在 0.5-6.0 $\mu\text{g/ml}$ 内浓度与光密度呈线性关系。将光密度代入 $\epsilon_{cm}^{1\%} = 10 \text{ dv/LC}$ ，求得 $\epsilon = 1161$ 。理论浓度与测定浓度相差甚小(表 1)。

3. 回收试验 在样本中加入等量的山油柑碱乙醇溶液和 2 倍容量 5% 钨酸钠或 4% 氢氧化钠溶液，使山油柑碱游离，再加入氯仿振荡离心提取 3 次，取氯仿提取液在 55°C 挥发溶媒，最后用无水乙醇溶解残留物，离心后在 280 nm 定量。

取 10% 大鼠肝匀浆和 EAC 腹水各 1 ml，加入浓度为 500 $\mu\text{g/ml}$ 的山油柑碱乙醇溶液 0.1 ml，37°C 恒温 30 min 后，加 5% 钨酸钠和

Tab 1. Comparison between actual determinations and theoretical concentrations of acronycine ($\mu\text{g/ml}$)

Theoretical	0.5	1.0	2.0	4.0
Observed	0.6	1.02	1.97	3.94
Error	-0.1	-0.02	+0.03	+0.06

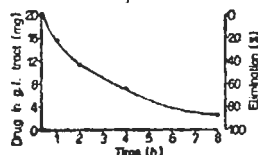


Fig 1. Elimination of acronycine from gastrointestinal tract

氯仿振荡提取，最终制成 10 ml 乙醇测定液，药物从肝匀浆、癌细胞和氯仿中回收的回收率分别为 94.0, 97.5 和 98.5%。

药物在胃肠道的消失 大鼠禁食(不禁水) 24 h 后，ig 200 mg/kg，于给药后 1, 2, 4, 8 h 各处死大鼠 3 只，取出全部胃肠道(包括内容物)制成匀浆，提取测定药物含量。图 1 为给药后不同时间，药物自胃肠道的消失情况。山油柑碱在胃肠道的半量消失时间为 2.2 h。

血药浓度 大鼠禁食(不禁水) 24 h 后，ig 200 mg/kg，于给药后 48 h 内分别自 3 鼠心脏采血 1 ml，依法测定血药浓度。给药后 0.5 h 达到 3.6 $\mu\text{g/ml}$ ，1 h 血药浓度 23.5 $\mu\text{g/ml}$ ，24 h 血药浓度仍维持在 3.0 $\mu\text{g/ml}$ ，48 h 接近 2.0 $\mu\text{g/ml}$ ，血药浓度衰变曲线见图 2。药物在体内按二室开放式模型处置，中心室表现浓度曲线公式为：

$$C_1 = N e^{-ka(t-t_0)} + L e^{-(t-t_0)} + M e^{-(t-t_0)}$$

曲线用残数法处理⁽⁵⁾，得到如下参数：

$$N = -32.02, L = 27.30, M = 4.718,$$

$$K_a = 2.128, \alpha = 0.716, \beta = 0.0181$$

中心室药浓度-时间曲线方程式为：

$$C_1 = -32.02e^{-2.128(t-t_0)} + 27.30 e^{-0.716(t-t_0)} + 4.718e^{-0.0181(t-t_0)}$$

求得滞后时间 $t_0 = 0.35$ h，高峰时间 $T_{pk} = 0.83$ h，

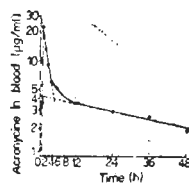


Fig 2. Acronycine concentrations in blood

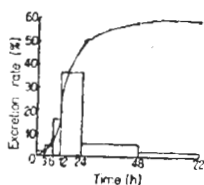


Fig 3. Excretion of acronycine in urine

高峰浓度 $C_{max} = 25.55 \mu\text{g/ml}$, 曲线面积

$AUC = 292 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$,

半衰期 $t_{1/2ka} = 0.32 \text{ h}$, $t_{1/2\alpha} = 0.97 \text{ h}$, $t_{1/2\beta} = 38 \text{ h}$,

速度常数 $k_a = 2.128 \text{ h}^{-1}$, $k_e = 0.081 \text{ h}^{-1}$

$k_{12} = 0.495 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 0.161 \text{ h}^{-1}$.

可知山油柑碱口服吸收和分布速率较快, 而消除较慢。

组织分布 大鼠 ig 200 mg/kg 2 h 后取 5 鼠的各脏器分别制成 10% 的组织匀浆, 测定含量, 依次为肝 27.5, 脾 20.0, 心 19.0, 肺 18.0, 肾 14.0, 肌肉 10.0 和脑 3.0 $\mu\text{g/g}$ 组织, 而相同时间的血浓度为 12.0 $\mu\text{g/ml}$ 。结果说明山油柑碱口服吸收后能够分布到各组织, 也能通过血脑屏障, 达到脑中。

排泄 于给药前将 5 只大鼠放入 5 只代谢笼中, 收集 5 ml 尿作空白对照。大鼠 ig 200 mg/kg 后收集 72 h 内的尿样, 用水稀释, 每次取样 5 ml 测定药物量。结果见图 3。给药 24 h 的累计尿排泄量为给药重的 50.5%, 24 h 为 57.8% 72 h 为 58.7%。表明该生物碱主要由尿排泄。由粪便排泄的累计量仅为口服给药量的 4.5%。说明该药消化道吸收较完全, 未吸收或由粪便排泄的药量很少。

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Jun; 5 (2) : 137-140

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF ACRONYCINE IN RATS

LIU Chang-xiao*, JI Xiu-juan (*Inst Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050*)

ABSTRACT The metabolism of acronycine was studied in normal rats. Acronycine was

实验结果表明, 大鼠 ig 后, 药物能够逐渐由胃肠道吸收, 半量消失时间较短。药物自血液消除速度慢, 消除半衰期长, 可能是组织中的药物缓慢释放到血中的原因。鉴此, 若连续用药应注意其体内积蓄情况。

本实验是采用 uv 定量的, 由于各代谢产物均具有与原型药物相同的骨架结构⁽⁶⁾, 因而分离不完全, 所测结果可能含有一定量的代谢产物。但其结果仍然能说明该药在体内转运的规律。

致谢 本文经中国医学科学院药物研究所韩锐副研究员和国家医药管理局沈家祥高级工程师审阅, 药代动力学参数请四川医学院刘定远讲师审核。

参 考 文 献

- 1 Antitumor Drug Research Group. Hunan Institute of Pharmaceutical Research, State Pharmaceutical Administration of China. Pharmacology and phase I clinical trials of acronycine. In: Wu HX, Shen JX, Nicolis FB, Liu CX, Huang L, Fang G, Song SZ, Wang DC, Prage C, Beretta C, eds. *Topics on cancer chemotherapy*. 1st ed. Beijing: China Academic Publ, 1981: 251-7
- 2 辽宁铁岭人民医院. 中草药通讯 1977; 8:38
- 3 刘昌孝, 同上 1976; 7:28
- 4 Svoboda GH, Poore GA, Simpson PJ, Boder GB. *J Pharm Sci* 1966; 55 : 758
- 5 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1975: appendix III
- 6 Sullival HR, Billings RH, Decolowitz JI, Boaz HE, Mortshall FJ, McMahon RE. *J Med Chem* 1970; 13 : 904

extracted from various biological materials with chloroform and determined at 280 nm,

The pharmacokinetic parameters were assessed by the two-compartment open model: $t_{1/2ka} = 0.32$, $t_{1/2\alpha} = 0.97$ and $t_{1/2\beta} = 38$ h, $k_a = 2.128$, $k_e = 0.081$, $k_{12} = 0.495$, $k_{21} = 0.161$ h⁻¹, $C_{max} = 25.55$ μ g/ml, $T_{pk} = 0.83$ h, and $AUC = 292$ μ g/ml·h. The drug concentrations in the liver 27.5, spleen 20.0, heart 19.0, lung 18.0, kidney 14.0, muscle 10.0, brain 3.0 μ g/g and in the blood 12.0 μ g/ml. In 72 h, 58.7% of

the administered dose was found in urine and only 4.5% in feces;

KEY WORDS acronycine; absorption; tissue distribution; excretion; pharmacokinetics

• Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, State Pharmaceutical Administration of China, Tianjin

* * * * *