

# 穿琥宁凝胶直肠给药的药代动力学及生物利用度研究

魏崇武, 王智民, 仝 燕, 薛宝云, 王金华  
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:** 建立了家兔体内穿琥宁血药浓度的 HPLC 测定方法, 并研究了穿琥宁凝胶在家兔直肠给药途径下的体内药代动力学过程及其生物利用度, 其体内运转过程符合一级模型, 绝对生物利用度为 16.42%。

**关键词:** 穿琥宁; HPLC; 药代动力学; 生物利用度

**中图分类号:** R284.2    **文献标识码:** B    **文章编号:** 1005-9903(2004)03-0047-03

穿琥宁, 学名脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐, 为四川省中药研究所于上世纪 70 年代研制的一类新药<sup>[1]</sup>, 具有明显的解热、抗炎、促进肾上腺皮质功能和镇静作用, 可促进中性粒细胞巨噬细胞的吞噬能力, 提高血清中溶菌酶的含量。对腺病毒、流感病毒、呼吸道细胞病毒有灭活作用, 对金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌等 11 种细菌有抑菌作用<sup>[2]</sup>。临床上广泛用于上呼吸道感染、支气管炎、扁桃体炎、腮腺炎、肺炎、胃肠道及泌尿道感染等症<sup>[3]</sup>。此药是国家中医药管理局公布的首批中医急症用药之一, 但目前临床上仅有注射剂一种剂型, 为使患者用药更加方便、安全, 我们制备了穿琥宁的直肠用凝胶剂, 并对其体内的药物代谢过程和生物利用度进行了研究。

## 1 材料和仪器

**1.1 药品** 穿琥宁凝胶(自制, 含药 10%); 注射用穿琥宁(黑龙江迪龙制药, 批号: 021124-1); 穿琥宁对照品(四川省药品检验所, 批号: 010401); 甲醇(色谱纯, 天津四有); 色谱用高纯水(本所自制); 氯仿、无水乙醇、盐酸、乙酸等皆为分析纯, 北京化工厂出品。

**1.2 动物** 大耳白家兔(雄性, 2.0~2.5kg, 由中国农业科学院提供)。

**1.3 仪器** 高效液相色谱仪(Waters 公司, 996 检测器); SHY-2 型水浴恒温振荡器(江苏金坛金城同胜

实验仪器厂); QL-901 型旋涡混合器(江苏海门麒麟医用仪器厂); SB3200 型超声仪(上海必能信超声有限公司)。

## 2 实验方法及结果

**2.1 HPLC 条件** 色谱柱: Discovery RP-AmideC16 柱, 250×4.6mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 甲醇-水-乙酸: 60: 40: 0.2; 流速: 1ml/min; 检测波长: 251nm; 温度: 30℃。

**2.2 标准溶液的制备** 用 50% 的甲醇配置浓度分别为 3.17、2.58、2.04、1.59、0.51、0.102、0.051 (mg/ml) 的一系列穿琥宁标准甲醇溶液, 分取 100 $\mu$ l 置于玻璃离心试管中, 80~90℃水浴下通氮气吹干, 加不含药空白血浆 1ml, 超声 1min, 使药物均匀分散于血浆中, 配成浓度为 5.1、10.2、51.0、159.0、204.0、258.0、317.0( $\mu$ g/ml) 的标准含药血浆。

**2.3 待测血样的制备** 取含药血浆 1ml, 加入无水乙醇 1ml, 置于旋涡混匀器上震荡 30s, 使蛋白质变性析出, 3000rpm×15min 离心除去蛋白质, 取上清液, 于 80~90℃水浴下通氮气流吹去乙醇, 再加入 1mol/L 盐酸溶液 100 $\mu$ l, 置旋涡震荡器上混匀后, 加入 3ml 氯仿, 37℃下振荡(200rpm×5min) 萃取, 静置分层后将有机相转移至试管中, 重复萃取 2 次, 合并有机相, 将有机相在 80~90℃水浴下通氮气流吹干, 再向残渣中加入 300 $\mu$ l 50% 甲醇, 超声 1min 返溶, 制成待测血样, 取 10 $\mu$ l 进行 HPLC 分析。

**2.4 标准曲线的制备** 将标准含药血浆按 2.3 项血样制备方法制得样品, 进样 10 $\mu$ l 进行 HPLC 分析,

每个点平行进样 2 次, 记录穿琥宁的峰面积, 取其平均值, 以峰面积为横坐标, 血浆中药物浓度为纵坐标进行线性回归, 得回归方程为:  $Y(\mu\text{g/ml}) = 3.652 \times 10^{-5} A + 3.524$ ,  $r = 0.9990$ , 线性范围:  $5.1\mu\text{g/ml} \sim 317.0\mu\text{g/ml}$ 。方法特异性良好, 在待测药物出峰处无干扰(见图 1); 高中低( $5\mu\text{g/ml}$ 、 $150\mu\text{g/ml}$ 、 $300\mu\text{g/ml}$ )三个浓度的回收率在  $88.5 \sim 120.7$  之间 ( $n = 5$ ),  $RSD$  在  $3.55 \sim 12.06\%$  之间; 三个浓度的日内精密密度  $RSD$  在  $0.64 \sim 1.54$  之间, 日间(1d 3d 5d)精密密度  $RSD$  在  $3.84 \sim 7.40$  之间 ( $n = 5$ ), 中浓度日内 12h 稳定性  $RSD$  为  $3.07\%$ , 日间(1d、3d、5d)稳定性  $RSD$  为  $1.34\%$ ; 最低检测限为  $0.50\mu\text{g/ml}$ 。

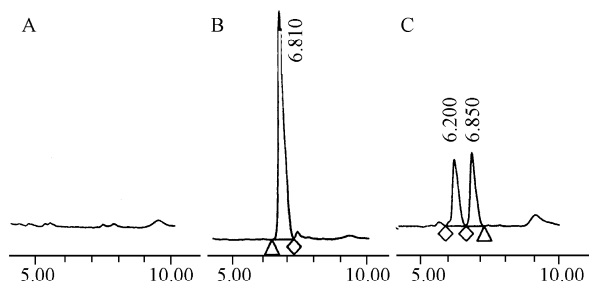


图 1 血中穿琥宁色谱图  
A 空白血浆 B 穿琥宁对照品 C 含药血浆

**2.5 血药浓度的测定** 取雄性健康家兔 10 只, 禁食 24h, 分为 2 组, 每组 5 只。注射剂组于耳缘静脉注射穿琥宁液, 凝胶组由直肠给予穿琥宁凝胶, 封闭肛门。两组给药剂量均为  $100\text{mg/kg}$ 。给药后, 于不同时间点自耳中央动脉采血 3ml(静脉: 10、20、30、45、60、90、120、180、240、300、360min; 直肠: 10、20、30、45、60、90、120、180、240、360min)。血液用肝素抗凝,

$4^\circ\text{C}$ 离心( $3500\text{rpm} \times 15\text{min}$ )分离血球。血浆按 2.3 项的方法制备血样, 进样  $10\mu\text{l}$  进行含量测定, 药时曲线如图 2。

### 2.6 药代动力学分析

利用 3P97 药代统计数据包对药时曲线进行不同的代谢模型拟合, 静脉给药以二室模型最为接近, 与张志勇等<sup>[4]</sup>采用比色法所得结果一致, 而直肠给药

以一室模型最为接近。分别以二室模型和一室模型对两组家兔的药代动力学参数进行计算, 各组的平均值见下表 1 及表 2。

**2.7 生物利用度** 由于是与静脉注射剂进行参比, 生物利用度为绝对生物利用度, 其大小用药时曲线下面积的比率表示为:  $F = AUC_T/AUC_w \times 100\% = 16.42\%$ 。

### 3 结论与讨论

由静脉给药药代动力学参数可知, 给药后药物能在体内快速分布, 而以较慢的速率消除( $\alpha > \beta$ ,  $t_{1/2\alpha} < t_{1/2\beta}$ ), 且药物从中央室向周边室转运的速率要比从周边室向中央室转运的速率大, 但都要小于从中央室消除的速率( $k_{21} < k_{12} < k_{10}$ )。

由直肠给药后药代动力学参数可知, 滞后时间小, 给药后能快速吸收, 而又以较慢的速度消除( $k_a \gg k_e$ ,  $t_{1/2}(k_a) > t_{1/2}(k_e)$ ), 约 1h 后最大吸收( $t(\text{peak}) \approx 1\text{h}$ )。

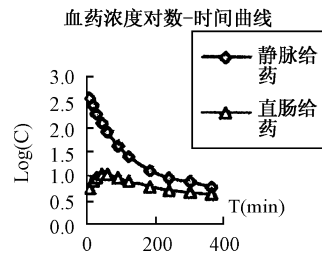


图 2 单次给药药时曲线

表 1 家兔静脉一次给药二室模拟拟合的药代动力学参数( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 5$ )

A	$\alpha$	B	$\beta$	V(c)	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	K <sub>21</sub>	K <sub>10</sub>	K <sub>12</sub>	AUC	CL(s)
( $\mu\text{g/ml}$ )	(1/min)	( $\mu\text{g/ml}$ )	(1/min)	(mg/kg)/( $\mu\text{g/ml}$ )	min	min	1/min	1/min	1/min	( $\mu\text{g/ml}$ ) * min	(mg/kg) /( $\mu\text{g/ml}$ )
523.16	0.0409	26.725	0.0036	0.2058	20.075	319.459	0.0056	0.0268	0.0121	21121.109	0.0049
$\pm 184.39$	$\pm 0.0173$	$\pm 20.934$	$\pm 0.0027$	$\pm 0.0874$	$\pm 9.483$	$\pm 263.163$	$\pm 0.0042$	$\pm 0.0104$	$\pm 0.0062$	$\pm 4325.219$	$\pm 0.0012$

表 2 家兔直肠一次给药一室模型拟合的药代动力学参数( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 5$ )

A	$k_e$	$k_a$	Lag time	$t_{1/2}(k_a)$	$t_{1/2}(k_e)$	t(peak)	C(max)	AUC	CL/F(s)	V/F(c)
( $\mu\text{g/ml}$ )	(1/min)	(1/min)	(min)	(min)	(min)	(min)	( $\mu\text{g/ml}$ )	( $\mu\text{g/ml}$ ) * min	(mg/ml)/ min/( $\mu\text{g/ml}$ )	(mg/kg) /( $\mu\text{g/ml}$ )
13.806	0.0038	0.1111	2.5403	14.509	228.589	59.913	10.378	3468.5825	0.0299	9.4643
$\pm 7.572$	$\pm 0.0018$	$\pm 0.1575$	$\pm 3.1480$	$\pm 8.1060$	$\pm 117.366$	$\pm 33.578$	$\pm 4.5130$	$\pm 648.3086$	$\pm 0.0074$	$\pm 4.2359$

(下转第 55 页)

(上接第 48 页)

直肠单次给药后的绝对生物利用度为 16.42%，且由图 1 可见在穿琥宁色谱峰旁有一相连峰，可能为穿琥宁代谢后产物，其最大紫外吸收与脱水穿心莲内酯一致，说明某分子至少保有脱水穿心莲内酯母核结构，经 LC-MS 检测，其  $M^+ + 1$  峰为 470.83，与穿琥宁  $M^+ + 1$  峰相差 100，与穿琥宁降解掉一个琥珀酸后分子量相当，经空间结构分析，可能为其 19 位酯键水解所致。但由于其药理作用与穿琥宁一样，实际生物利用度要高于 16.42%，提示直肠给药也许可以成为穿琥宁临床上的另一给药途径<sup>[5]</sup>。

重复实验发现 ( $n = 5$ )，当家兔直肠给药深度为 5~ 6cm 时，血中测不到待测药物或浓度很低；而当给药深度为 2~ 3cm 时，血中可以测到较高含量的穿琥宁。推测可能是当给药距离过深时，药物经直肠

上端静脉吸收后，入肝门静脉而被破坏，与文献报道家兔口服穿琥宁 1000mg/kg 后，血中无法测出穿琥宁一样<sup>[4]</sup>；当给药距离短时，药物经直肠下端静脉吸收后直接进入大循环，不被肝脏代谢破坏。

#### 参考文献：

- [1] 四川省中药研究所药化室穿心莲研究组. 脱水穿心莲内酯琥珀酸酯单钾盐及其注射液的研究[J]. 中草药通讯, 1978(8): 1-6.
- [2] 邓文龙, 聂仁吉, 刘家玉, 等. 穿心莲制剂炎-3 药理作用初步研究[J]. 中草药通讯, 1978(8): 26-29.
- [3] 王家骅, 王小霞, 等. 穿琥宁注射液临床应用[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(5): 366.
- [4] 张志勇, 廖丁铁, 王炳南, 等. 脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐在家兔体内的药代动力学研究[J]. 华西药学杂志, 1991, 6(3): 129-131.
- [5] 刘晓丽, 张全咏, 等. 穿琥宁保留灌肠治疗小儿腹泻[J]. 湖北中医杂志, 1997, 19(3): 37.