

苦参总碱贴片体内药物动力学研究

王建明, 全红, 吴婉莹, 田明
(黑龙江省中医药大学, 哈尔滨 150040)

摘要: 本文应用 Wistar 大鼠研究了苦参总碱贴片经皮给药后的体内药物动力学, 由于其它生物碱含量过低, 故以测定血中苦参碱和氧化苦参碱浓度之和代表苦参总碱, 计算出药动学参数。结果表明苦参总碱在体内为二室模型一级吸收过程, T_p 为 8.44h, C_m 为 6.559ug/ml, $t_{1/2\alpha}$ 为 5.679h, $t_{1/2\beta}$ 为 19.572h, $t_{1/2K_a}$ 为 2.831h。

关键词: 苦参总碱; 体内药物动力学; 苦参碱; 氧化苦参碱

中图分类号: R 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2001)04-0029-02

Study on Pharmacokinetics for TTS of Total Alkaloids of Sophora Flavescens Ait

WANG Jian-ming, QUAN Hong, WU Wan-ying

(University of Heilongjiang Traditional Chinese Medicine, Harbin, China, 150040)

Abstract: Pharmacokinetics in vivo for TTS of total alkaloids of Sophora Flavescens Ait. was studied with Wistar rat and the pharmacokinetics parameters were computed. The result shows that it is a kind of 2-compartment model with 1st order absorption. T_p is 8.44hrs, C_m is 6.559ug/ml, $t_{1/2\alpha}$ is 5.679hrs, $t_{1/2\beta}$ is 19.572hrs and $t_{1/2K_a}$ is 2.83hrs.

Key words: alkaloids; Sophora Flavescens Ait; Pharmacokinetics; Matrine; Oxymatrine

苦参总碱具有抗心律不齐的作用^[1,2], 市上已有片剂产品销售。鉴于心律不齐症状的临床特点, 我们研制了苦参总碱贴片, 以便通过经皮给药系统保持一个恒定的给药速度。为此, 以血中苦参总碱和氧化苦参碱浓度之和代表苦参总碱, 进行了体内药物动力学研究, 现报告如下。

实验与结果

1 实验材料

1.1 仪器 PE-200 高效液相色谱仪(美国 PE 公司); UV-2201 紫外分光光度计(日本岛津公司); 计算机(AASCR-586); 超级恒温水浴(重庆实验设备厂); 分析天平(上海天平仪器厂); 超声波清洗器(无锡超声电子设备厂)。

1.2 药品及试剂 苦参碱及氧化苦参碱对照品(供含量测定用, 购自中国药品生物制品检定所); 苦参总碱贴片(研制组自制); 甲醇、乙腈为色谱纯, 其它试剂均为分析纯(购自哈尔滨市化学试剂采购供应站)。

1.3 实验动物 Wistar 大鼠(黑龙江中医药大学实验动物中心提供, 合格证号为医动字第 09-3-3 号)。

2 分析方法的建立

2.1 苦参碱与氧化苦参碱的紫外吸收 将苦参碱与氧化苦参碱对照品以流动相配成一定浓度的溶液, 在 190~370nm 范围内进行紫外吸收扫描, 二者皆在 220nm 处有最大吸收, 而流动相在此处无干扰, 故检测波长采用 220nm(图谱略)。

2.2 液相色谱条件 固定相: Nucleosil NH₂ 柱; 流动相: 乙腈-无水乙醇-PH1.8 磷酸(80:10:8); 柱温: 20℃; 检测波长: 220nm; 流速: 1ml/min。

2.3 标准曲线的制备 精密称取已干燥至恒重的苦参碱对照品 1.23mg, 氧化苦参碱 1.06mg, 分别用甲醇定容于 50ml 量瓶中, 将此二液各精密吸取 500μl 置于 10ml 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 得每 ml 含 1.23μg 苦参碱与 1.06μg 氧化苦参碱的溶液。精密吸取此液 10ml, 水浴蒸干, 加入大鼠抗凝空白血浆 2.0ml, 甲醇 4.0ml, 超声振荡 10min, 然后每分钟 3000 转离心 10min, 取上清液, 水浴蒸干, 将残留物用少量甲醇溶解并定容于 1ml 量瓶中, 分别精密进样 1.0 2.0 4.0 6.0 8.0μl, 以上述条件进行色谱分析, 记录吸收度峰面积值, 以浓度对吸收度进行线性回归, 获标准曲线方程分别为:

苦参碱: $C = -3.2363 + 0.2955 \times 10^{-4} A$ ($r = 0.9998$)

氧化苦参碱: $C = -3.4877 + 0.2608 \times 10^{-4}A$ ($r = 0.9996$)

苦参碱与氧化苦参碱保留时间分别为 8.6min 与 12.5min。

2.4 分析方法的考察 采用二种浓度 4 个样品进行加样回收试验, 氧化苦参碱与苦参碱的加样回收率分别为 98.6% ($RSD = 0.75\%$) 与 99.9% ($RSD = 0.46\%$), 表明回收率较好。

氧化苦参碱与苦参碱液相色谱日内差分别为 $RSD 1.23\%$ 与 1.10% ; 日间差分别为 $RSD 2.35\%$ 与 2.08% , 表明其精密度较高, 方法可靠。

3 体内药物动力学研究

3.1 实验方法 取健康大鼠 12 只, 雌雄不限, 体重 200~250g, 实验前 24h 用硫化物于鼠胸左上部脱毛, 洗净。给药前禁食 12h, 给药后 1h 进食。

实验时将贴片 ($75\text{mg}/4 \times 6\text{cm}^2$) 牢固粘于大鼠胸部脱毛处, 并用胶布固定。在给药后不同时间用肝素抗凝毛细管于大鼠眼眶取血 1ml (交替取血, 每次 6 只), 加 8ml 甲醇溶解, 超声提取 10min, 每分钟 3000 转离心, 取上清液, 70°C 水浴蒸干, 残渣用甲醇溶解并定容于 1ml 量瓶中, 取 20 μl 进样, 依上述条件测定, 用外标一点法计算苦参碱与氧化苦参碱含量。用计算机软件拟合数据并计算药动学参数。

3.2 实验结果 血药浓度数据见表 1。

表 1 大鼠平均血药浓度数据表 ($n = 6$)

时间 (h)	平均血药浓度 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/ml}$)
2	2.363 \pm 0.107
4	5.041 \pm 0.110
6	6.235 \pm 0.204
8	6.593 \pm 1.390
12	6.176 \pm 0.344
24	3.697 \pm 0.207
48	1.401 \pm 0.039

血药浓度数据按 3P87 药动学软件在 AASCR-586 计算机上进行数据处理。拟合优度结果表明苦参总碱经皮给药为二室模型, 拟合方程为:

$$C = -7.91e^{-0.122t} + 50.64e^{-0.035t} - 42.73e^{-0.051t}$$

药动学参数见表 2。

表 2 药动学参数表

参数	单位	数值
A	$\mu\text{g/ml}$	9.08398
α	1/h	0.12204
B	$\mu\text{g/ml}$	7.26136
β	1/h	0.03541
Ka	1/h	0.24485
Lagtime	.h	0.94239
V/F (C)		0.74297
$t_{1/2\alpha}$.h	5.67990
$t_{1/2\beta}$.h	19.57228
$t_{1/2Ka}$.h	2.83087
Auc	($\mu\text{g/ml}$) h	212.62410
T_p	.h	8.44000
C_{max}	$\mu\text{g/ml}$	6.59964

3 讨论

3.1 本试验研究血药浓度指标采用苦参碱与氧化苦参碱之和, 这是因为氧化苦参碱在体内逐渐转化为苦参碱再被吸收^[3]。实验中氧化苦参碱在血液含量很低, 是与文献报导相一致。

3.2 苦参总碱贴片经皮给药为二室模型, 药动学参数表明苦参总碱贴片经皮给药可以维持较长时间的血药浓度。同时实验中发现, 增大给药面积可以提高单位时间里的血药水平, 因而通过给药面积调节血药水平, 具有区别于口服给药的独特优点。

3.3 人体体内药物动力学研究是否与动物体内相一致, 有待于进一步研究证明。

参考文献:

- [1] 何燕. 苦参碱抗心律失常作用[J]. 中医杂志, 1995, 36(8): 453.
- [2] 张宝恒, 王年生, 李学军, 等. 苦参碱的抗心律失常作用[J]. 中国药理学报, 1990, 11(3): 253.
- [3] 谢明智, 周文正, 张瑛. 氧化苦参碱的代谢[J]. 药理学学报, 1981, 16(7): 481-486.