

常咯啉的体内过程

曾衍霖 易庆成 顾浩明 瞿志祥 许恒英

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 常咯啉im后2天内的排泄率: 大鼠粪为12.0%、尿29.7%, 兔尿22.1%。狗im后血药高峰约15 min, 吸收颇完全。小鼠iv后分布以胃肠道及肝最多, 脑、心、脾较少, 肺、肾属中等。血浆蛋白结合率约28%。大鼠的血药高峰: po后为1.5及4 h, im后在5 min以内。生物有效度分别为64及78%。对iv狗血药时间数据进行药代动力学分析, 似符合二室开模型, α 与 β 值分别为10.2及0.22 h⁻¹, k₁₀, k₁₂及k₂₁分别为1.62, 7.41及1.39 h⁻¹; V₁及V_d分别为0.77及5.66 l/kg。

关键词 常咯啉; 抗心律失常药; 体内过程; 血浆蛋白结合; 生物有效度; 药代动力学

常咯啉的化学名是4-{3', 5' 双[(N-吡咯烷基)甲基]-4'-羟基氨基} 喹唑啉, 具有抗疟及抗心律失常作用⁽¹⁾。本文报道体内过程的初步研究。

实 验

除注明外, 本文实验用常咯啉剂型, 都是游离碱加等当量柠檬酸的水溶液。

一、吸收与排泄

1. 生物样本中药物浓度的UV分光光度法 常咯啉的0.1 M HCl溶液, 在UV光区有两个吸收峰, 40980 cm⁻¹ (224 nm) 及 30400 cm⁻¹ (329 nm), 0.1 M HCl溶液的E_{1%¹cm} 329 nm是384 (图1)。本文选329 nm峰进行药物含量测定。

取一定量的生物样本, 加硼砂-NaOH缓冲液(pH 10)2.0 ml及苯10-20 ml进行提取, 离心后吸取一定量的苯层, 加0.1 M HCl 5.0 ml回提, 用分光光度仪测定水层光密度。尿及血浆直接取样分析, 粪用0.1 M HCl提取离心后分析上清液。

各种生物样本的平均回收率是: 大鼠尿101%, 大鼠粪81%, 兔尿98%, 狗血浆104%。

根据一、3节实验中B兔5个尿样本3次重复测定统计结果的相对偏差为15.0±(SD) 2.7%。

B兔给药前与给药后8-24 h的尿样本, 按上述步骤提取后, 描记UV吸收光谱, 在329 nm处, 两个样本对比, 未发现干扰峰, λ_{max} 也未移动(图1)。

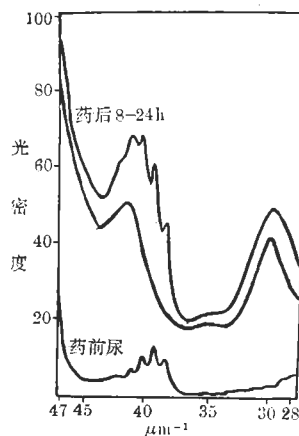


图1. 上、下线: B兔给常咯啉前后尿提取液紫外吸收光谱 中线: 常咯啉在0.1 M HCl溶液中的紫外吸收光谱



图2. 大鼠po常咯啉后尿提取液的纸层析

1980年1月7日收稿 1980年10月27日修回
1978年4月中国药学会上海分会年会上宣读

第三节实验中，G鼠的尿样本，经上述方法提取后，苯层点样作纸层析，与常咯啉标准品平行比较， R_F 值几乎相等，层析图经放射自显影，未发现其他斑点(图2)。据此，初步认为本法对测定生物样本中常咯啉，具有一定的专一性。

2. 大鼠 im 常咯啉后尿及粪中的药物排泄

大鼠 200-300 g, im 常咯啉(125 mg/kg)后, 5只大鼠 2 d 内的排泄率, 粪为 $12.0 \pm 2.6\%$, 尿为 $29.7 \pm 2.5\%$, 尿中排泄集中在 d 1 内, d 3 就很少了。

3. 兔 im 常咯啉后的尿药排泄

兔 im 常咯啉 100 mg/kg 后分段收集尿。共实验 2 兔。尿药累积排泄量对时间曲线见图 3, 2 d 内的累积排泄率分别为 23.1 及 21.1%。与大鼠实验结果相近, 也是大部分集中在 d 1 内, d 3 就很少了, d 1 内头 7-8 h 的排泄量, 约占全天排泄量的 3/5 至 2/3。

本实验中 B 兔的尿药排泄数据, 利用 IC-IMM-PK (II) 程序⁽²⁾按下式

$$U_t = \sum U_i \left(1 - \frac{k_{e1}e^{-k_a t} - k_a e^{-k_{e1} t}}{k_{e1} - k_a} \right) \quad \text{式[1]}$$

在 709 型电子数字计算机上进行非线性最小二乘法曲线拟合, 式中 $\sum U_i$ 代表总累积排泄药量, 求得吸收及消除速率常数 $k_a = 0.954 \text{ h}^{-1}$ 及 $k_{e1} = 0.129 \text{ h}^{-1}$, 并由此计算消除半衰期为 5.4 h。

4. 狗注射常咯啉后的血药—时间曲线

A, B 狗各 im 常咯啉 78.3 及 100 mg/kg, 测血浆常咯啉浓度。给药后 15 min 已达高峰, 各为 18.6 及 26.6 $\mu\text{g/ml}$; C 狗 iv 恒速推注

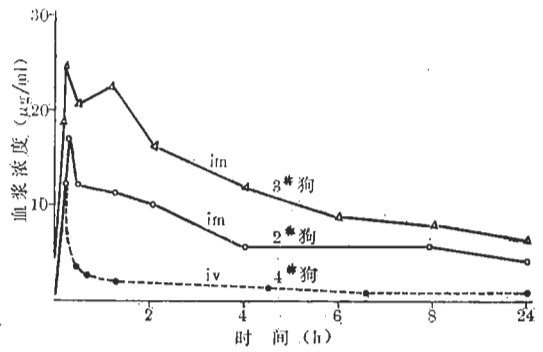


图 4. 狗 iv 及 im 常咯啉后的血药—时间曲线

常咯啉 290 mg/14.5 kg/13 min 推注完毕时的血浆浓度为 12.2 $\mu\text{g/ml}$, 停药后即迅速下降(图 4)。

停药后血药—时间曲线呈现先迅速, 后缓慢的下降, 两段时相可以清楚识别, 提示常咯啉的体内过程, 似符合开放型二室模型。停药后的血药—时间曲线, 可用下述方程描述⁽³⁾

$$C_p(\text{post}) = \sum_{i=1}^n A_i \frac{1}{k_i \cdot T} (1 - e^{-k_i T}) e^{k_i (T-t)} \quad \text{式[2]}$$

式[2]中 C_p 为停药后血浆药物浓度, A_i 相当于 iv 快速注射后 $\ln C_p-t$ 曲线中各时相线段外延至纵轴的截距, k_i 为构成 $\ln C_p-t$ 曲线的各时相线段的斜率, t 为开始给药至抽血时间, T 为 iv 时间, 该实验为 0.217 h。

C 狗的血药—时间数据, 用程序 IC-IMM-PK(I)⁽²⁾由 709 机按式[2]以非线性最小二乘法拟合曲线, 确定参数 A_1 及 A_2 分别为 23.0 及 3.04, k_1 及 k_2 分别为 10.2 及 0.22, 并算得常咯啉的药物代谢动力学参数如下: $t_{1/2\alpha}$ 及 $t_{1/2\beta}$ 各为 4.1 min 及 3.2 h, k_{10} , k_{12} 及 k_{21} 各为 1.62, 7.41 及 1.39 h^{-1} , V_1 及 V_a (面积) 各为 0.77 及 5.66 l/kg, 清除率为 20.7 ml/min。

虽 iv 时药时曲线符合二室开模型, 但 im 或 po 时的药时曲线常可用单室模型描述。B 狗系 im, 其药-时数据按程序 IC-IMM-PK (III)⁽²⁾由 709 机用非线性最小二乘法按单室

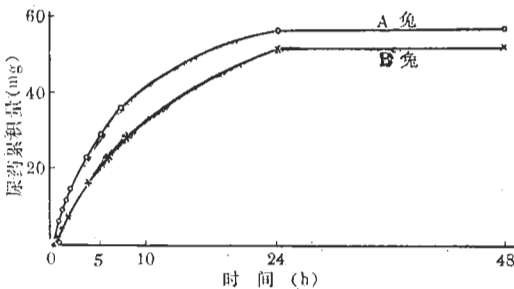


图 3. 兔 im 常咯啉后的尿药累积排泄量对时间曲线

模型拟合曲线, 求出药代动力学参数为: 分布容积 4.411 l/kg, 吸收及消除速率常数分别为 27.36 及 0.112 h^{-1} , 生物半衰期为 6.2 h。说明常咯啉经 im 后吸收相当迅速。

单次给药后吸收药量应等于消除药量,

$$\text{Wagner 导出下述关系式 } \int_0^{\infty} \frac{C(t)dt}{D \times t_{1/2}} = \frac{F}{0.693V_d}$$

认为用左边比值可估算不同给药条件下的相对吸收率 $F^{(4)}$ 。A, B 两狗的上述比值经计算各为 0.242 及 0.324, 平均 0.283, C 狗为 0.265。因 im 与 iv 狗的比值甚为接近, 我们推论 im 常咯啉后, 吸收不仅快而且较完全。

二、分布

1. 常咯啉 iv 后在小鼠体内的分布 $[^{14}\text{C}]$ 常咯啉中 $[^{14}\text{C}]$ 标记在吡咯环与苯环间的甲撑 C 原子上, $1.2 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ 。尾 iv 约 $50 \text{ mg}/\text{kg}$ 。停药后不同时间从心脏抽血致死。尸体剥去皮毛, 称取内脏器官, 加 0.1 M HCl 制成匀浆; 余下躯干及肢体, 亦制成匀浆, 统称为“躯”; 胃肠道组织与内容物, 或分别测定, 或一并制成匀浆。上述组织匀浆, 用 NaOH 溶液中和至约 pH 9, 再加 pH 10 硼砂-NaOH 缓冲液, 然后用苯提取。苯层离心后直接作液闪计数。闪烁试剂用 0.4% PPO 及 0.01% POPOP 甲苯溶液。淬灭校正用道比法, 部分有色样本加 $[^{14}\text{C}]$ 苯甲酸作内标准法校正。

表 1 及表 2 分别列出停药 30 min 及停药 d 1-d 3 后的药物分布。表 1 说明无论从给药量的 % 或每 g 组织含量计, 都以胃肠道及肝分布最多, 脑含量甚少, 心、脾也不多, 肺、肾属中等水平。表 2 说明停药 d 3 后, 未变化的常咯啉残留体内已极少。据 5 只鼠不同时间体内残留量估计, 生物半衰期约为 11 h。体内残留药量的分布, 胃肠道为主, 肝其次。

2. 常咯啉与大鼠血浆蛋白的结合率 采用平衡透析法。透析液为 pH 7.4 的 0.02 M 磷酸盐缓冲液, 内含 0.15 M NaCl。将 2.5 ml 血清装入半透膜袋内, 两端结扎后置于 10 ml 透

表 1. 小鼠 iv 常咯啉 30 min 后的组织放射性

组 织	占给药量的 %		每 g 或每 ml 的 $\text{dpm} \times 10^{-3}$	
	B 鼠	E 鼠	B 鼠	E 鼠
血浆	0.02	0.03	1.14	3.36
脑	0.02	0.06	0.78	5.22
心	0.01	0.24	1.56	44.7
肺	0.52	3.35	44.4	494
组 织	43.6	11.5	163	237
胃肠道 内含物	—	10.9	—	—
肝	10.7	11.9	121	328
肾	0.8	1.43	45.6	136
脾	0.01	0.23	1.62	64.4
子宫	—	0.69	—	71.2
“躯”	38.6	32.6	50.5	72.7
尿	19.6	14.1	—	—
合 计	114	87.0		

析液中, 袋外透析液加 $[^{14}\text{C}]$ 常咯啉后, 置 4°C 透析 60 h 以上。另以 2.5 ml 缓冲液代替血清, 平行实验, 以确定透析所需时间。平衡后吸出袋外液少许, 加 3% 磺酸水杨酸溶液检查有否蛋白漏出, 漏出者作废。结果透析液中药物浓度 $8-10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 结合率为 $28 \pm 13\%$ 。

三、给药途径与药一时曲线 大鼠给 $[^{14}\text{C}]$ 常咯啉后不同时间, 从眼后静脉丛 (iv) 或心脏 (im 及 po) 取血, 离心分开血液及血液有形成份 (以下简称“球”), 分别用液闪法测常咯啉浓度, iv 与 im 各 1 鼠, po 2 鼠, 结果见图 5。

图 5 说明: 大鼠 iv 后, 血浆药物浓度很快下降, im 后则先很快上升, 后逐渐下降, 大体上与上述狗实验一致。

血浆药物浓度的高峰时间 po 时为 1.5 及 4 h, im 则在 5 min 以内。两种给药途径的差别相当明显。

据 F 鼠 (iv), H 鼠 (im) 与 G 鼠 (po) 血浆药一时数据, 计算 $\int_0^{\infty} C(t)dt / (D \times t_{1/2})$ 比值,

表 2. 小鼠 iv 常咯啉停药后不同时间的排泄率及分布率

停药后天数		1		2		3	
鼠 号		A	C	D	G	F	
排 泄 率	尿 第 1 d	28.9	14.2	29.2	29.2	25.5	
	第 2 d	—	—	0.8	1.0	—	
	第 3 d	—	—	—	—	0.5 ^a	
排 泄 率	粪 第 1 d	2.9	2.9	—	—	—	
	第 2 d	—	—	26.5 ^b	23.0 ^b	15.6 ^b	
	第 3 d	—	—	—	—	1.5	
合 计		31.8	17.1	56.5	53.2	43.1	
分 布 率	心	0.01	—	0.04	—	—	
	肺	0.03	—	—	—	—	
	肝	7.3	0.5	0.3	0.06	0.02	
	胃肠道组织	—	—	1.6	—	—	
	胃肠道内容物	—	20.4 ^c	5.1	2.1 ^c	0.7 ^c	
	“躯”	24.0 ^d	—	—	—	—	
合 计		31.3	21.8	11.5	2.5	1.3	
排泄与分布合计		63.1	38.9	68.0	55.7	44.4	

a. 第 2, 3 d 合并, b. 第 1, 2 d 合并, c. 胃肠道组织及其内容物合并测定, d. 包括胃肠道组织内容物及“躯”

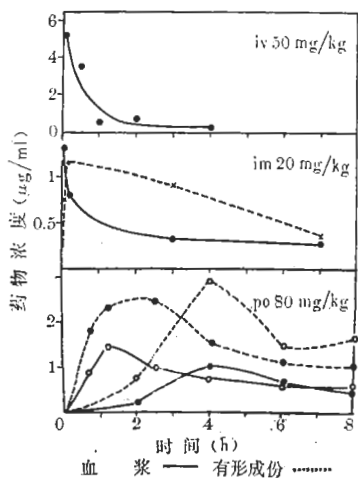


图 5. 大鼠给 $[^{14}\text{C}]$ 常咯啉后的血药—时间曲线

iv、im 及 po 鼠分别为 0.0394, 0.0306 及 0.0253, 以 iv 作 100%, 则 im 及 po 分别为 78 及 64%。

po 及 im 鼠还计算了“球”/浆药物浓度比, po G 鼠在 2.2—3.5 间。该鼠的“球”药与浆药浓度的升降趋势基本一致。im H 鼠的“球”药浓度高峰, 虽较浆药浓度高峰落后 5 min 左右, 但相差并不很大。说明常咯啉入“球”速率相当快。

总之, po 与 im 相比, 吸收程度与入“球”速率方面, 相差不大, 但吸收速率则 po 慢得很多。

讨 论

大鼠 po 常咯啉后, 血药峰时间在 1.5 及 4 h, 吸收程度可达 64%, 说明口服吸收良好。体内分布以胃肠道及肝最高, 且预初试验曾证实 iv 后可经胆汁排泄。由此推测, 常咯啉在体内很可能存在“肠—肝循环”过程。

停药 30 min 解剖两鼠, 各组织总回收药量接近给药量, 而停药 1 d 以上的 5 鼠, 回收总药量仅为给药量 39—67%。提示部分常咯啉可能已在体内发生结构变化。后来, 我们用第三节实验中 im 常咯啉后 7—22.5 h 的大鼠尿样本, 按上法进行 3 次苯提取, 各次测得的脉冲数, 分别为 31494, 9154 及 2818 cpm。经苯提取后的水层, 直接加到用 Triton X-100 配制的水溶性样本闪烁液内, 以 $[^{14}\text{C}]$ 苯甲酸作内标准法淬灭校正, 测得脉冲数为 18417 cpm。初步证明水层中确实尚残留苯难提取的常咯啉水溶性代谢物, 含量约占尿样本总脉冲量的 29.8%。代谢物的结构, 以及体内结构转化规律, 尚待研究。

常咯啉的生物半衰期: C 狗为 3.2 h, B 狗为 6.2 h, B 兔为 5.4 h, 数值尚接近。但据第二节实验体内残留药量估算, 小鼠约为 11 h, 差异似乎较大。考其原因, 除种属及个体差异外, 也可能因狗、兔实验系采用紫外分光光度法, 灵敏度只有 μg 级, 实验观察时间无法再延长, 后面的消除时相观察期可能不够长。因此, 根据小鼠半衰期 11 h 推测, 则常咯啉的药代动力学模型, 也有可能属于二室以上的多室模型。

参 考 文 献

- 1 常咯啉临床协作组. 中华医学杂志 1978年2月; 58 (2):84
 2 江乃雄、倪素文、曾衍霖. 计算技术通讯 1977年;

- (19):58
 3 Breimer DD, Honhoff C, Zilly W, Richter E, van Rossum JM. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1975 Feb; 3 (1):1
 4 Wagner JG. *J Pharm Sci* 1967 May; 56 (5):652

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3): 177—181

PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF CHANGROLIN

ZENG Yan-lin, YI Qing-cheng, GU Hao-ming, QU Zhi-xiang, XU Guo-ying
 (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Changrolin, 4-(3',5'-bis[(*N*-pyrrolidinyl) methyl]-4'-hydroxyanilino)-quinazoline, is a new antiarrhythmic drug. This paper reports its physiological disposition.

Changrolin 125 mg/kg was injected im into rats. The excretion rates in 2 d were $12.0 \pm (\text{SD}) 2.6\%$ for feces, and $29.7 \pm 2.6\%$ for urine. The urinary excretion rate of rabbits after im was about 22%. Peak plasma drug level were 19 and 27 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively in 2 dogs at 15 min after im. The absorption after im was nearly complete, based on AUC value. Distribution studies were conducted on mice with [^{14}C]changrolin. The radioactivity was highest in liver and alimentary tract, moderate in lungs and kidneys, slight in heart and spleen, and very low in brain.

The effects of different routes of administration on the plasma drug levels were studied on rats with [^{14}C]changrolin. After an iv bolus, the plasma radioactivity declined as rapidly as that in dogs. Fol-

lowing im the radioactivity rose quickly and reached the maximum in c 5 min. Subsequent to an intragastric gavage the radioactivity attained a peak between 1.5 and 4 h. The bioavailabilities were 78% after im and 64% after ig medication.

A preliminary pharmacokinetic study was made on the postinfusion plasma level of dog C. The concentration-time curve may be adequately fitted by an open two-compartment model. $A_1 = 23.0$, $A_2 = 3.04$, $K_1 = 10.2$, $K_2 = 0.22$, $t_{1/2\alpha} = 4.1$ min, $t_{1/2\beta} = 3.2$ h, $k_{10} = 1.62$, $k_{12} = 7.41$, $k_{21} = 1.39 \text{ h}^{-1}$, $V_1 = 0.77$ l/kg, $V_d = 5.66$ l/kg, clearance rate = 20.7 ml/min. The biological $t_{1/2} = 6.2$ h for dog B, 3.2 h for dog C, 5.4 h for rabbit B, and c 11 h for mice.

KEY WORDS changrolin; antiarrhythmic drug; physiological disposition; plasma protein binding; bioavailability; pharmacokinetics