

## 兔血浆中槐胺和槐果碱的毛细管气相色谱测定及其药物动力学

刘晓东<sup>1</sup>、黄圣凯、袁惠南<sup>2</sup> (中国药科大学药理教研室, 南京 210009)

**提要** 建立了兔血浆中槐胺的毛细管气相色谱测定法。回收率大于90%。研究了槐胺和槐果碱的药物动力学。iv 10 mg/kg后, 血药-时间数据用二房室模型描述。两药的药动力学参数分别为:  $V_c$ , 0.72和1.40 L/kg;  $CL$ , 17.0和28.2 ml/(kg·min);  $\alpha$ , 0.126和0.114 min<sup>-1</sup>;  $\beta$ , 0.0136和0.00853 min<sup>-1</sup>。结果表明两药的分布容积,  $CL$ ,  $MRT$ 和 $\beta$ 有显著性

差异。

**关键词** 毛细管气相色谱法; 槐胺; 槐果碱; 药物动力学

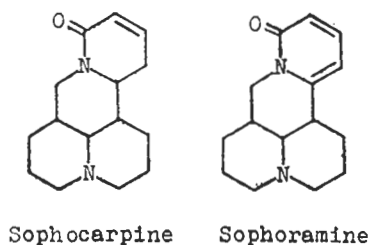
槐果碱(sophocarpine)和槐胺(sophor-amine)是苦豆子(*Sophora alopeuroides* L)中主要生物碱。动物实验表明槐果碱具有平喘作用<sup>(1)</sup>。槐胺也具有较强的药理活性<sup>(2)</sup>。鉴于槐果碱与槐胺均为苦参碱(matrine)型生物碱, 两者结构

1986年9月6日收稿 1987年2月2日修回

<sup>1</sup>中国药科大学1987届研究生

<sup>2</sup>现在卫生部药品生物制品检定所

上仅相差一个双键，空间构型相同。我们建立了以苦参碱为内标测定兔血浆中槐胺的毛细管气相色谱法，并对兔体内槐果碱和槐胺的药物动力学进行了比较研究。



### 方法与结果

**材料** 苦参碱，槐果碱和槐胺均由宁夏盐池制药厂提供。气相色谱呈单一峰。SP 3700 气相色谱仪和 3390 A 自动积分仪（美国，Varian 公司）。色谱柱：0.022 ID×1200 cm 石英柱，WCOT，内涂 3%SE-30。

#### 血浆中槐胺的测定

1. 提取 取肝素抗凝血浆 0.5 ml，加 5.0 μg 内标，1 ml 10% NaOH 碱化后，用 5 ml 氯仿提取，振荡 2 min，离心，吸取氯仿层，水浴上蒸干，用 20 μl 氯仿溶解残留物后，取 1 μl 进样。

2. 气相色谱条件 进样器，色谱柱和检测器的温度分别为 240，175 和 260℃。FID 检测器。H<sub>2</sub> 和空气的流速分别为 30 和 300 ml/min。载气为 N<sub>2</sub>。柱前压为 1666 Pa。分流比为 1:3。

用上述色谱条件和血样处理法得空白血浆和用药 1 h 后的血浆组分色谱图（图 1）。

3. 标准曲线 取肝素抗凝血浆 0.5 ml，加内标 5.0 μg，分别加样品 0.5，1.0，2.0，4.0，5.0，10.0 μg。按上述处理方法和色谱条件进行测定。以样品量为横坐标，样品和内标峰面积比为纵坐标绘制标准曲线（图 2）。回归方程， $y = -0.0343 + 0.0781x$  ( $r = 0.9994$ )。线性范围，0.5-10 μg。

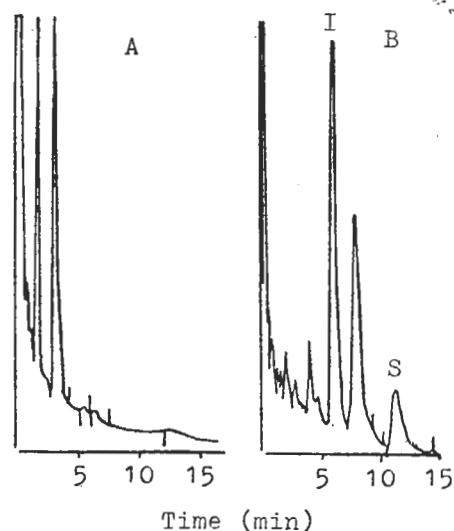


Fig 1. Gas chromatograms of blank plasma (A) and sampling plasma (B). I, internal standard, S, sophoramine.

4. 回收率 取肝素抗凝血浆 0.5 ml，加内标 5.0 μg。分别加样品 1.0，5.0，10.0 μg。回收结果：1.0 μg， $117.0 \pm 3.0\%$ ， $CV = 2.6\%$ ；5.0 μg， $94.6 \pm 2.8\%$ ， $CV = 3.0\%$ ；10.0 μg， $93.3 \pm 3.8\%$ ， $CV = 4.1\%$ 。

上述结果表明，本法的特异性，重复性和回收率均达到生物样品分析的要求。

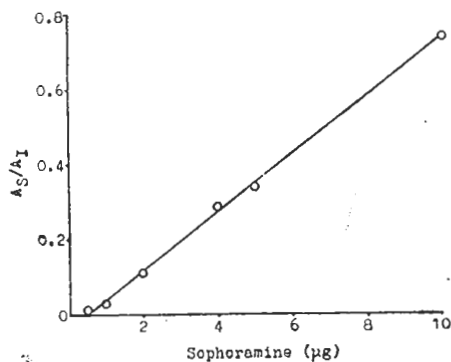


Fig 2. Standard curve of sophoramine in rabbit plasma. A, area, S, sophoramine, I, internal standard.

**血浆中槐果碱的测定** 采用本室已建立的毛细管气相色谱法<sup>(3)</sup>。

Tab 1. Comparison of pharmacokinetic parameters of sophocarpine(A) and sophoramine (B) in rabbits. (n=5) \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01

Rabbits	$\alpha$ min <sup>-1</sup>	$\beta$ min <sup>-1</sup>	$K_{21}$ min <sup>-1</sup>	$K_{10}$ min <sup>-1</sup>	$K_{12}$ min <sup>-1</sup>	MRT min	$V_C$ L/kg	$V_{area}$ L/kg	$V_{dss}$ L/kg	CL ml/(kg·min)	
A	$\bar{x}$ ±SD	0.114 0.042	0.00853 0.00118	0.0478 0.0184	0.0209 0.0067	0.0536 0.0291	106 8.0	1.40 0.21	3.35 0.81	2.99 0.61	28.2 5.2
Composite		0.126	0.0108	0.0661	0.0205	0.0502	85.8	1.53	2.92	2.70	31.4
B	$\bar{x}$ ±SD	0.126 0.024*	0.0136 0.0043**	0.0761 0.0105**	0.0221 0.0056*	0.0415 0.0148*	75.2 29.2**	0.72 0.28***	1.25 0.29***	1.18 0.29***	17.0 7.0**
Composite		0.157	0.0127	0.0834	0.0239	0.0624	73.1	0.61	1.15	1.07	14.6

**药物动力学研究** 兔 10 只, 体重 2.5 ± SD 0.3 kg, ♀♂ 各半。随机分成两组。股静脉插管约 0.5 h 后, 由股静脉快速注入 10 mg/kg 药物, 经 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180 min, 由股静脉取血 1-1.5 ml 于肝素管中, 分离血浆, 冷冻保存。

两种药物的血药浓度-时间数据按二房室模型, 用非线性最小二乘法在 Apple-II 微机上进行曲线拟合, 计算初级和次级参数。参数的估算按两种方法。方法 1, 先分别对各兔的血药浓度-时间数据进行曲线拟合, 求得参数, 取  $\bar{x} \pm SD$ 。方法 2, 先对相同时间点的血药浓度取  $\bar{x}$ , 然后进行曲线拟合, 求得参数。同时进行统计矩分析。MRT = AUMC/AUC 和  $V_{dss} = Dose \cdot MRT / AUC$ , 式中 AUMC 和 AUC 分别为一阶矩和零阶矩。采用线性梯形法加校正值估算, 校正值分别为  $C(T) \cdot (T/\beta + 1/\beta^2)$  和  $C(T)/\beta$ , 其中 T 和 C(T) 分别为最后取血点时间和浓度。对估算的两种药物的动力学参数进行 t 检验, 考察两种药物的动力学参数的差异显著性。两种药物的动力学参数和统计分析结果列于表 1。

## 讨 论

由表 1 看出, 槐果碱的动力学参数用参数平均法和混合参数法算得的结果基本一致, 差值一般在 10% 左右。其中分布相半衰期  $t_{1/2\alpha}$  和消除相半衰期  $t_{1/2\beta}$  分别为 6.0 和 82.6 min, 提示槐果碱的分布迅速, 经约 30 min 达到伪平衡。平均驻留时间 MRT 为 106 min, 与二房室

模型统计矩公式  $MRT = 1/\alpha + 1/\beta - 1/K_{21}$  估算的 105 min 相符。分布容积  $V_{dss}$  为 2.99 L/kg, 大大超过体重, 可见药物在体内存在特异性分布。而中央室分布容积只有 1.40 L/kg, 可以认为以外周室分布为主。又在伪平衡时, 中央室和外周室的药量分数值分别为 0.42 和 0.58, 也支持了以外周室分布为主的说法。

槐胺的动力学参数用两种方法估算的结果基本一致。其分布相和消除相半衰期分别为 5.5 和 55.2 min, 提示槐胺在体内分布快, 消除也快。平均驻留时间为 75.2 min, 与二房室模型统计矩公式算得的结果 68.3 min 也接近。表明两种求算平均驻留时间的公式估算结果是一致的。稳态分布容积  $V_{dss}$  与中央室分布容积 V<sub>c</sub> 接近。又在伪平衡时, 中央室与外周室的药量分数值分别为 0.62 和 0.38, 表明槐胺以中央室分布为主。

尽管槐果碱与槐胺结构相似, 但两者在药物动力学性质上有所不同。其中,  $\beta$ , CL 和 MRT 在两药间有显著差异 (p<0.05)。V<sub>dss</sub>, V<sub>area</sub> 和 V<sub>c</sub> 则有极显著差异 (p<0.01)。槐果碱的分布容积均明显地比槐胺大。对比结果, 初步可认为槐果碱在体内平均驻留时间长与分布容积有关。

## 参 考 文 献

- 1 姚丹帆、李英衡、王建新、刘存仁、程瑜。槐果碱的支气管解痉作用与中脑内 cAMP 含量的关系。中国药理学报 1986; 7: 65
- 2 李锐松、陈水英。苦豆子七种生物碱对豚鼠乳头状肌收缩性的影响。同上 1986; 7: 219
- 3 黄圣凯、林宁、路洪、袁惠南。槐果碱血药浓度的毛细管气相色谱法测定。药物分析杂志 1986; 6: 276

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Sep, 8 (5) : 474-477

## Determination of sophoramine and sophocarpine in rabbit plasma by capillary column gas chromatography and their pharmacokinetics

LIU Xiao-Dong<sup>1</sup>, HUANG Sheng-Kai, YUAN Hui-Nan<sup>2</sup>

(Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

**ABSTRACT** A rapid, sensitive and specific method for the determination of sophoramine in rabbit plasma by capillary column gas chromatography was proposed. The recovery of sophoramine from plasma was over 90%. There was a linear relationship between 0.5 and 10  $\mu\text{g}$ . The comparative pharmacokinetics of sophoramine and sophocarpine (iv 10 mg/kg) were studied in rabbits. Plasma concentration vs time data were described by an open two compartment model. The pharmacokinetic parameters of sophoramine and sophocarpine were as follows:  $V_d$  0.72 and 1.40 L/kg;

CL 17.0 and 28.2 ml/(kg·min<sup>-1</sup>);  $\alpha$  0.126 and 0.114 min<sup>-1</sup>;  $\beta$  0.0136 and 0.00853 min<sup>-1</sup>, respectively. The differences in distribution volume, clearance and elimination rate constant of the drugs were significant ( $p < 0.05$ ).

**KEY WORDS** capillary column gas chromatography; sophoramine; sophocarpine; pharmacokinetics

<sup>1</sup> Postgraduate of 1987

<sup>2</sup> Now in National Institute for The Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050