

- An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the food and drug administration spontaneous reporting system
Arch Intern Med 1992; 152: 617-21.
- 2 Racine RJ, Burnham WM. The kindling model. In: Schwartzkroin PA, Wheal HV, editors. Electrophysiology of epilepsy London: Academic Press, 1984: 198.
- 3 Girgis M. Commentary kindling as a model for limbic epilepsy. Neuroscience 1981; 6: 1695-706.
- 4 Soderfeldt B, Blennow G, Kalimo H, Olsson Y, Siesjo BK. Influence of systemic factors on experimental epileptic brain injury. Acta Neuropathol (Berl) 1983; 60: 81-91.
- 5 Olney JW. Inciting excitotoxic cytotoxicity among central neurons. Adv Exp Med Biol 1986; 203: 631-45.
- 6 Muller EE, Dal Pra P, Pecile A. Influence of brain neurohumors injected into the lateral ventricle of the rat on growth hormone release. Endocrinology 1968; 83: 893-6.
- 7 Tang YH, Xie YG, Chai HX, Xiao BL, Wang YP. Observation of enzyme histochemistry and ultrastructure of brain in kindling rats with epilepsy induced by intraperitoneal injection of Coriaria Lactone. J West China Univ Med Sci 1991; 22: 39-42.
- 8 Kirino T, Sano K. Fine structure nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus. Acta Neuropathol (Berl) 1984; 62: 209-18.
- 9 Qu ZP. In: Shi YQ, editor. Practical neurology. 2nd ed. Shanghai: Science and Technology Publishing House, 1994; 125-7.

375-378

BIBLID: ISSN 0253-9756

Acta Pharmacologica Sinica 中国药理学报

1996 Jul; 17 (4): 375-378

醋己氨酸锌在大鼠体内的吸收、组织分布和排泄

吴景富¹, 王敏伟 (沈阳药科大学药理研究室, 沈阳 110015, 中国)
宋连生, 刘志芳 (白求恩医科大学毒理室, 长春 1300021, 中国)

R 965.1

R 96 P.1

Absorption, tissue distribution, and excretion of zinc acexamate in rats

WU Jing-Fu¹, WANG Min-Wei (Shenyang University of Pharmacy, Shenyang 110015, China)
SONG Lian-Sheng, LIU Zhi-Fang (Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021, China)

KEY WORDS zinc acexamate; acexamate; intestinal absorption; tissue distribution; pharmacokinetics

AIM: To study the pharmacokinetic character of zinc acexamate (ZA) in rats. **METHODS:** Determined [³H]ZA after thin layer chromatography. **RESULTS:** After ig [³H]ZA (2.07 MBq·kg⁻¹), 70.3 % of the radioactivity in the urine, 16.3 % was excreted in the feces in 4 d. In the urine and feces, 57.1 % and 12.9 % of the dose, respectively, consisted of unchanged drug. After iv [³H]ZA (4.66 MBq·kg⁻¹), the blood

concentration-time curve was shown to fit 2-compartment with $T_{1/2\alpha} = 0.8$ h and $T_{1/2\beta} = 11.6$ h. The bioavailability was about 52.8 %. After ig [³H]ZA (4.44 MBq·kg⁻¹), higher radioactivities were observed in kidney, liver, and gastrointestinal tract but lower in brain, fat, and femur. **CONCLUSION:** ZA given ig in rats was absorbed rapidly and distributed widely to most of the organs and tissues.

关键词 醋己氨酸锌; 醋己氨酸; 小肠吸收; 组织分布; 药物动力学

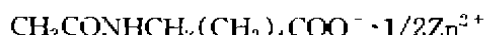
目的: 研究醋己氨酸锌 (zinc acexamate, ZA) 在大鼠体内的吸收、组织分布、排泄等药代动力学特点。 **方法:** 用薄层色谱分离原形药后再用放射性定量。 **结果:** 大鼠 iv [³H]ZA (2.07 MBq·kg⁻¹), 血中分布相半衰期 $T_{1/2\alpha}$ 为 0.8 h, 消除相半衰期 $T_{1/2\beta}$ 11.0 h, 分布容积 (V_d) 为 2.16 L·kg⁻¹。 ig [³H]ZA (4.44 MBq·kg⁻¹), 灌胃给药后吸收迅速, 血药浓度达峰时间为 40 min。 **结论:** ZA 经口给药吸收迅速, 并能广泛分布于器官组织中。

¹ Now in Shenzhen Neptunus Pharmaceutical Co Ltd, Shenzhen 518052, China

Received 1994-09-13

Accepted 1996-02-02

醋己氨酸锌(zinc acexamate, ZA)能抑制胃酸分泌,对胃粘膜细胞有保护作用^[1-3]。1988年该药的胶囊剂已在西班牙上市,用于治疗胃、十二指肠溃疡。结构式:



其中的 Zn^{2+} 在大鼠体内变化已有了报道^[4]。国外文献报道 ZA 口服吸收良好^[2] 却与其^[4] 不符。本文重点考察了其有机酸部分在大鼠体内的吸收、组织分布、排泄等药动学特点,以提供较为准确的 ZA 药动学参数。

MATERIALS AND METHODS

Wistar 大鼠 47 只(♂ 35, ♀ 12), 体重 185 ± 5 g, 由白求恩医科大学动物室提供,灌胃给药前禁食一夜,自由饮水。

ZA 由沈阳药科大学化学制药教研室合成(国内首次), $[^3\text{H}]$ ZA 由中国原子能研究院标记。放射活度为 $2.22 \text{ PBq} \cdot \text{mol}^{-1}$, 放化纯度 $> 95\%$, 溶于水保存。其它试剂均为 AR。

从大鼠尾静脉取血(为避免污染,应从尾尖向根部逐次取血,iv 组不可从给药的尾静脉取血),肝素抗凝,取 $100 \mu\text{L}$; 处死后暴露胆囊,用微量注射器抽取胆汁 $5 \mu\text{L}$; 组织按湿重用 $\text{KCl } 0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 制成 1:3 匀浆,取 $100 \mu\text{L}$ 。将上述样品按 1:9 加无水乙醇,振荡,离心,取上清液于离心试管中, 80°C 下用 N_2 吹干后,加 $200 \mu\text{L}$ 无水乙醇溶解残渣。取 $10 \mu\text{L}$ 在硅胶薄层板上点样,同时点加适量 ZA 标准品,用 $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3(6:1)$ 展开,吹干,在 I_2 蒸气中显色后,将斑点挖下置于闪烁瓶中,加 1 mL 无水乙醇, 5 mL 二甲苯闪烁液(含 PPO 0.4%, POPOP 0.01% w/v),置于 1214 Aekbeta LKB 计数器内计数。尿液和粪匀浆经 β -葡萄糖醛酸酐酶水解并用水适当稀释后,取 $10 \mu\text{L}$ 在硅胶薄层上直接点样,测量 $[^3\text{H}]$ ZA 放射性。由于 $[^3\text{H}]$ ZA 和 ZA 化学性质相同,在薄层色谱上的 Rf 值相同。因而测定薄层色谱上的与 ZA 标准品 Rf 值相同的样品的放射性,即为 $[^3\text{H}]$ ZA 原形药的放射性。避免了 ^3H 或 ZA 代谢产物的干扰。此外,可直接取溶解残渣的无水乙醇溶液测总放射性。

RESULTS

1 方法回收率与重现性 在空白血、肝匀浆及尿样中加适量 $[^3\text{H}]$ ZA, 分别配成浓度为 $0.925, 1.85, 4.63, 9.25 \text{ MBq} \cdot \text{L}^{-1}$ 的标准溶液,按前述方法处理。 $[^3\text{H}]$ ZA 在血、肝匀浆及尿中回收率分别为 $83.1\% - 88.4\%$, $80.2\% - 85.6\%$

和 $92.6\% - 96.9\%$, 线性相关系数均大于 0.999。血、肝匀浆、尿三种生物样品的日内和日间变异系数分别小于 6% 和 10% 。

2 血药浓度 取 20 只♂大鼠,随机分 4 组。其中一组经尾静脉注射 $[^3\text{H}]$ ZA $4.66 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$; 另外 3 组 ig $[^3\text{H}]$ ZA, 剂量分别为 $2.07, 4.66$ 和 $10.4 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。于给药后 $0.1, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 12, 24, 48 \text{ h}$ 从尾静脉采血,测定血中 $[^3\text{H}]$ ZA 放射性。药物 iv 后,血药浓度开始迅速下降,3 h 后变慢。灌胃给药后,药物在胃肠道吸收迅速,6 min 时已在血中检出。约 40 min 血药浓度达到高峰,而后迅速下降,3 h 后变慢 (Fig 1)。

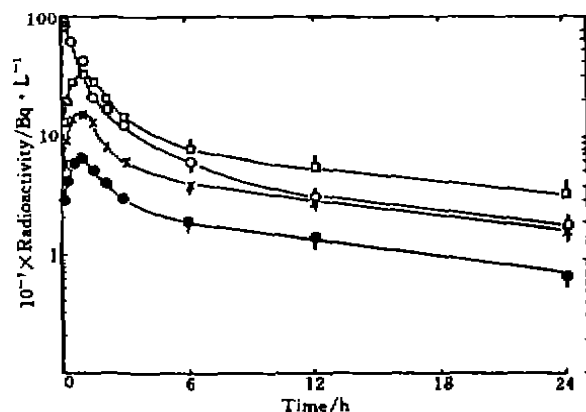


Fig 1. Blood concentration of $[^3\text{H}]$ ZA after iv $4.66 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$ (○) and 3 ig dose of 2.07 (●), 4.66 (×), and 10.40 (□) $\text{MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$.

实验数据按中国药理学学会编制的 3P87 程序在 IBM PC/AT 计算机上计算。iv 及 ig 血药时程曲线均符合二室开放模型。二种给药途径血药消除 $T_{1/2}$ 相近。ig 生物利用度约为 52.8% (Tab 1)。

3 组织分布 4 组大鼠(每组 6 只,♂♀各半) ig $[^3\text{H}]$ ZA $44.4 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后,分别于 $0.1, 0.5, 3$ 和 24 h 处死,测量组织 $[^3\text{H}]$ ZA 放射性,结果在肾、肝及胃肠道(不包括内容物)中分布较高,在脂肪、股骨及脑中分布较低 (Fig 2)。

4 尿和粪中排泄 取 3 只♂大鼠, ig $[^3\text{H}]$ ZA $2.07 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后分别放入代谢笼中,收集尿、粪 96 h, 尿中累积排泄的总放射性为剂量的 70% , 其中原形药占 57.1% , 24 h 内排泄的总放射性占总累积放射性的 91.2% ; 粪累积排泄的总

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of [^3H]ZA in rats. $n = 20$, $\bar{x} \pm s$.

Parameters	Intravenous injection		Intragastric gavage	
Dose/ $\text{MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$	4.66	2.07	4.66	10.40
$A/\text{MBq} \cdot \text{L}^{-1}$	15.2 ± 2.2	1.47 ± 0.20	4.2 ± 0.7	7.8 ± 0.8
α/h^{-1}	1.1 ± 0.5	0.87 ± 0.05	0.98 ± 0.22	0.81 ± 0.11
$B/\text{MBq} \cdot \text{L}^{-1}$	1.23 ± 0.23	0.40 ± 0.05	0.9 ± 0.7	2.00 ± 0.20
β/h^{-1}	0.063 ± 0.008	0.059 ± 0.015	0.060 ± 0.007	0.061 ± 0.010
K_a/h^{-1}		3.1 ± 0.4	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.74
$T_{1/2\alpha}/\text{h}$	0.64 ± 0.13	0.80 ± 0.12	0.71 ± 0.11	0.82 ± 0.23
$T_{1/2\beta}/\text{h}$	11.0 ± 1.6	11.7 ± 1.3	11.6 ± 1.9	11.5 ± 1.3
$T_{1/2K_a}/\text{h}$		0.22 ± 0.03	0.28 ± 0.06	0.25 ± 0.08
K_{21}/h^{-1}	0.14 ± 0.03	0.27 ± 0.12	0.29 ± 0.05	0.27 ± 0.08
K_{10}/h^{-1}	0.49 ± 0.14	0.18 ± 0.05	0.20 ± 0.08	0.19 ± 0.04
K_{12}/h^{-1}	0.51 ± 0.20	0.16 ± 0.10	0.55 ± 0.12	0.44 ± 0.08
$V_c/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.28 ± 0.04			
$V_d/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	2.16 ± 0.12			
$Cl_s/\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	0.138 ± 0.016			
$AUC/\text{kBq} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	33 ± 3	7.8 ± 1.3	17.8 ± 2.0	40 ± 3
T_p/h		0.66 ± 0.27	0.69 ± 0.21	0.47 ± 0.18
$C_{\max}/\text{MBq} \cdot \text{L}^{-1}$		0.97 ± 0.15	2.2 ± 0.4	4.8 ± 0.7
r	0.9980	0.9912	0.9826	0.9962

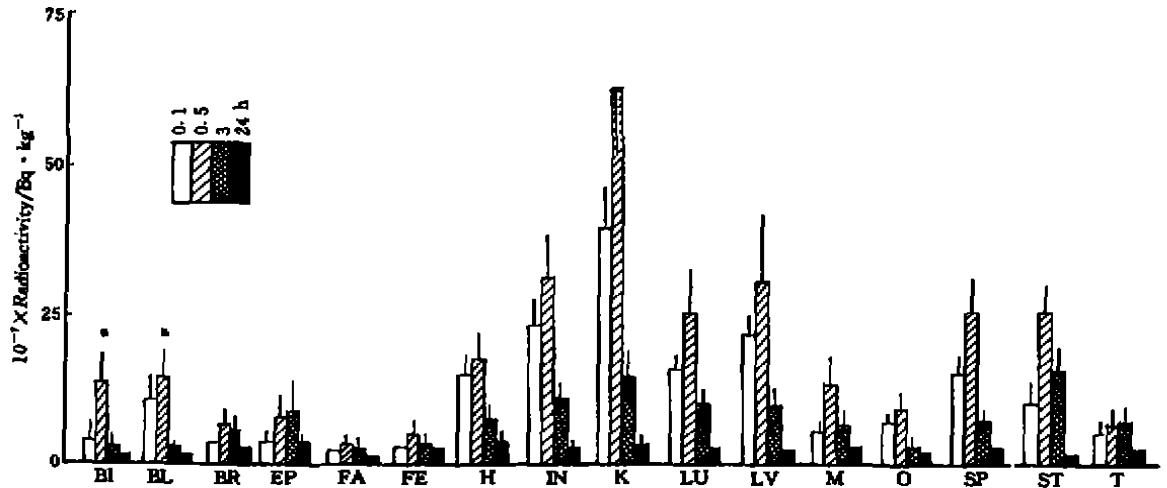


Fig 2. Tissue distributions of radioactivities following a single ig dose of [^3H]ZA $4.44 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$. $n = 6$ rats, $\bar{x} \pm s$. BI: bile; BL: blood; BR: brain; EP: epididymis; FA: fat; FE: femur; H: heart; IN: intestine; K: kidney; LU: lung; LV: liver; M: muscle; O: ovary; SP: spleen; ST: stomach; T: testes; (*) $\text{dpm} \cdot \text{L}^{-1}$.

放射性占剂量的 16.3%，其中原形药占 12.9%，给药后 96 h，将动物处死，并用 HClO_4 和 H_2O_2 消化处理后，测得大鼠体内残余放射性占剂量的 1.5% (Fig 3)。

DISCUSSION

本文将薄层色谱与同位素示踪相结合，避免了 ZA 代谢物的干扰，成功地考察了 ZA 原形药在

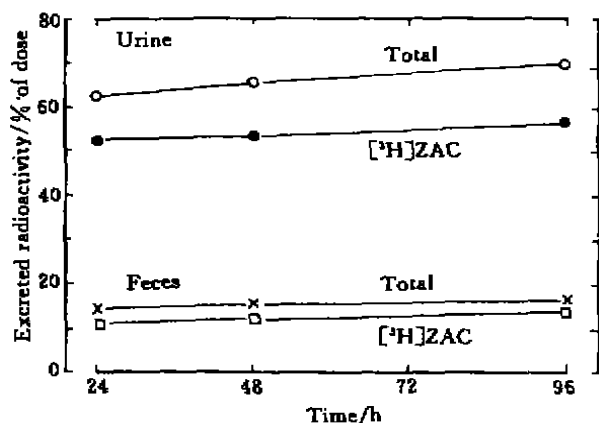


Fig 3. Cumulative excretions (% of dose) in urine and feces. $n = 3$ rats, $\bar{x} \pm s$.

大鼠体内的动态。

大鼠静注给药后,分布相血药浓度下降迅速,其半衰期($T_{1/2\alpha}$)为0.64小时,表明药物体内分布较快;消除相血药浓度下降较慢,半衰期($T_{1/2\beta}$)为11.0小时。按低、中、高三个剂量灌胃给药后,表现为一级吸收,药物吸收机制可能是被动扩散。灌胃给药后各组的 C_{max} 和 AUC 与给药剂量之间有良好的相关性(Tab 1),说明该药在大鼠体内过程有剂量依赖性。

大鼠灌胃给药后,在各组织中分布迅速而广泛,在肾、肝和胃肠道中的含量较高,但消除较快,到24小时与其它组织的含量相似。脂肪和股骨中的含量低,说明该药不易在脂肪和骨中蓄积;脑中含量最低,说明该药不易透过血脑屏障。值

得注意的是,胃肠道中有较高分布,这一点在治疗胃肠道疾病时具有特殊意义。

大鼠灌胃给药96小时,尿、粪中排泄总放射性分别为70.3%和16.3%,表明肾脏是药物消除的主要途径。24小时内由尿、粪排泄的总放射性占剂量70.8%,表明药物在大鼠体内消除完全,不易蓄积。96小时内以原型药由尿、粪排泄的放射性占给药剂量70%,表明药物大部分以原型药排泄。

李洪燕等^[4]认为 Zn^{2+} 的“ po 吸收不佳”及“在胃肠道较长时间滞留,恰可解释对胃粘膜的保护作用”的观点是欠妥的。大鼠经口给药后24小时尿、胆汁累积排泄的 Zn^{2+} 量 $< 0.66\%$,说明 Zn^{2+} 几乎未被吸收。 Zn^{2+} 有促进前列腺素合成、稳定肥大细胞和溶酶体膜的作用^[1],但如果仅滞留在胃肠内容物中是难以发挥作用的。

REFERENCES

- 1 Esplugues JV, Bulbena O, Escolar G, Martí-Bonmati E, Esplugues J. Effects of zinc acexamate on gastric mucosal resistance factors. *Eur J Pharmacol* 1985; **109**: 145-51.
- 2 Alcalá-Santaella R, Castellanos D, Velo JL, González Lara V. Zinc acexamate in treatment of duodenal ulcer [letter]. *Lancet* 1985; **2**: 157.
- 3 Escolar G, Camarasa J, Navarro C, Vernetta C, Bulbena O. Antiulcerogenic activity of zinc acexamate in different experimental models. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1987; **9**: 423-7.
- 4 Li HY, Liu XM, Ju XJ. Pharmacokinetics of zinc acexamate (ZAC) in rats. *Acta Pharm Sin* 1995; **30**: 17-20.

Cellular and Molecular Biology: 2nd World Congress

1996 Sep 1-6

Ottawa, CANADA

Please contact Congress Secretariat
Suite 353, 2660 Southvale Crescent
Ottawa, ON K1B 4W5
CANADA

Phone: 613-247-1344. Fax: 613-247-2187. E-mail: mhamelin@ottawa.net.