

脞酰苯胺在大鼠的吸收、分布、排泄及兔的生物利用度

李端、朱明、杨香媛、王振钱、李璐¹、杨士友¹、褚秋珉²、陈学宁²

(上海医科大学药学院药理教研室, 上海 200032)

提要 iv 脞酰苯胺 20 mg/kg 大鼠各组织的含量, 以肺和肾最高, 次为脾、胃肠、肝、心、睾丸和血, 脑最低。动力学行为用二室模型描述。iv 20 mg/kg 后, 大鼠在 5 h 内的胆汁排药量及 im 20 mg/kg 在 24 h 内粪和尿中的排药量分别占给药量的 0.15, 0.08 及 2.4%。兔 ig 及 ir 后绝对生物利用度分别为 19 及 23%, 而 ig 和 ir 的相对生物利用度为 67% ($p < 0.05$)。

关键词 脞酰苯胺; 吸收; 组织分布; 排泄; 生物学效用; 高压液相色谱法

脞酰苯胺(gallanilide, 代号 603)是一具有抗心律失常作用的新型酰胺类化合物^(1,2)。临床治疗主动性、异位性心律失常有效⁽³⁾。该药的药效学⁽⁴⁾、药动学⁽⁵⁾、以及与其它药物相互作用的研究⁽⁶⁾已见报道。为了全面地评价其作用, 我们用高效液相色谱法对该药在大鼠的吸收、分布、排泄及动力学行为进行了研究, 并对兔测定了灌胃(ig)和直肠给药(ir)的生物利用度。

材 料

大鼠(223 ± SD 24 g)和♂兔(2.58 ± 0.23 kg), 由我校动物房供给。

脞酰苯胺为白色结晶, mp 132-3°C, 由我校合成药化教研室刘贻孙教授提供; *N*-(2'-二乙胺乙基)-*N*-对乙苯基胡椒酰胺; 甲醇、乙醇及乙醚均为 AR, 乙醚经重蒸。

高效液相色谱仪(YSB-2 平流泵)。不锈钢柱 5 × 150 mm, 内装固定相 YWG C₁₈ 10 μm, 配置 DZ-254 nm 紫外检测器。

方法和结果

样品分析方法

1. 脞酰苯胺和内标物的高效液相色谱
各组织内脞酰苯胺的浓度测定, 参照测定血药浓度的高效液相色谱法^(5,6)并作改进, 以排除各组织成份的干扰, 内标物选用苯甲酰胺类似物 121, 流动相改用 甲醇:三乙胺:水 = 100:0.0005:10(vol/vol)。流速 1 ml/min, 波长 254 nm, 灵敏度调节在 0.04, 其层析结果见图 1。脞酰苯胺的保留时间 $t_R = 6.4$ min, 内标物的 $t_R = 10.1$ min。

2. 组织中药物的分离提取 给药后 15 min 处死大鼠, 称取 1 g 组织, 剪碎, 加 HCl 1 mol/L 制成匀浆 6 ml, 离心(2000 × g, 15 min), 取上清液 2 ml, 加入内标物 40 μl (200 μg/ml) 后, 用 NaOH 2 mol/L 及 pH 10.53 的碳酸盐缓冲液各 1 ml 碱化, 然后用乙醚 6 ml 分两次提取。离心分取乙醚, 用重蒸水 5 ml 洗涤, 于 40°C 去乙醚。再用无水乙醇 50 μl 溶解残留物, 取 5 μl 进样。同时作一空白组织的对照。层析结果见图 1。

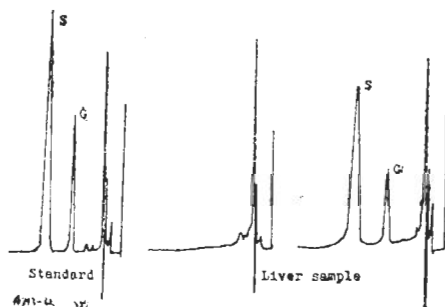


Fig 1. High performance liquid chromatography of gallanilide (G) and internal standard-S, *N*-(2-diethylamino-ethyl)-*N*-(4-ethyl phenyl)-piperamide.

1985年11月12日收稿 1987年6月24日接受

¹ 本校药理专业 1985 届毕业生

² 本校药理专业 1984 届毕业生

用上述方法,对大鼠心、肝、尿和粪作培酰苯胺的回收率试验,各加入5种浓度的药物于组织匀浆中,离心吸取上清液,加入内标物。其回收率分别为 108 ± 5 , 107 ± 12 , 102 ± 9 , $81 \pm 6\%$; CV分别为4.6, 11, 8.8, 7.4%。

大鼠 iv 培酰苯胺后的体内分布和动力学过程 大鼠分6组,每组5只,在iv培酰苯胺20 mg/kg后5, 15, 30, 60, 90及120 min断头。收集血液,分取肝素抗凝血浆1 ml;取心、肝、脾、肺、肾、脑、胃肠道及睾丸,以生理盐水淋洗去血液,用滤纸吸干水份称重。各取1 g制备匀浆,加入内标后,按上法测定。各组织中含量见图2。可见在肺、肾内含量最高,其次为脾、胃肠道、肝、心、睾丸和血,脑中浓度最低。至120 min时,大多数组织内含量甚微。

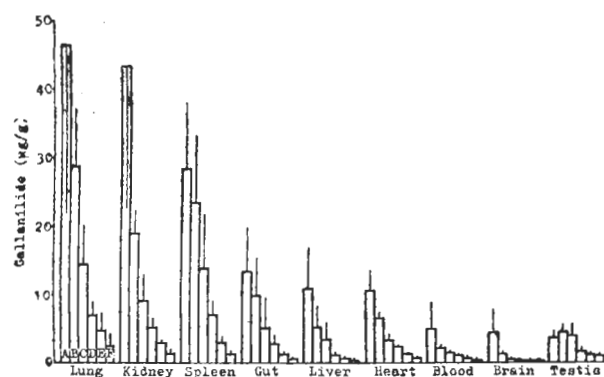


Fig 2. Tissue distribution of gallanilide 5(A), 15(B), 30(C), 60(D), 90(E), and 120(F) min after iv 20 mg/kg in rats.

Tab 1. Pharmacokinetic data of gallanilide.

	$t_{1/2\beta}$ (min)	K_{10} (min^{-1})	K_{21} (min^{-1})	K_{12} (min^{-1})	C_0 ($\mu\text{g/g}$)
Heart	38	0.032	0.065	0.036	14.6
Liver	45	0.034	0.028	0.016	12.3
Spleen	27	—	—	—	—
Lung	41	0.042	0.040	0.036	71.4
Kidney	32	0.063	0.059	0.073	80.7
Blood	75	0.041	0.034	0.086	9.1
Brain	205	0.050	0.011	8.748	8.9
Gut	35	0.038	0.065	0.040	21.4
Testis	63	—	—	—	4.8

该药在大鼠体内的经时过程,可用二室模型描述。其药物动力学参数见表1。通过比较,药物从脑中的消除 $t_{1/2}$ (205 min)比在其它组织(27-75 min)慢得多。

大鼠 im 培酰苯胺后的吸收和排泄

1. 吸收和粪、尿的排泄 大鼠6只,先以5 ml/kg的水负荷。im培酰苯胺20 mg/kg后置代谢笼内,分段收集各时间的粪和尿。粪经干燥、研匀后称重。按上法分离提取,进样测定。结果见图3。其24 h内粪和尿中的累积排泄原药量分别占给药量的0.08及2.4%。

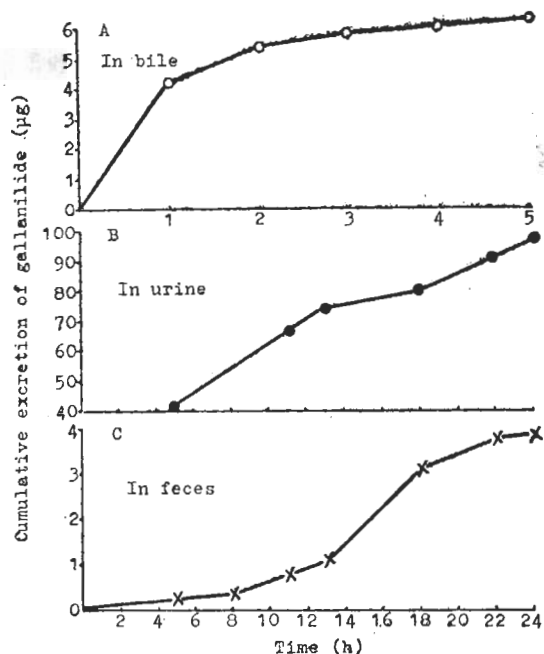


Fig 3. Excretion rate of gallanilide after A) iv, B) & C) im 20 mg/kg.

2. 胆汁的排泄 大鼠5只,用戊巴比妥麻醉,进行胆管插管,iv培酰苯胺20 mg/kg后,分段收集各时间内的胆汁。结果见图3,其5 h内的累积排泄量达给药量的0.15%。

兔灌胃(ig)和直肠给药(ir)的生物利用度

兔分3组,每组4-6只,实验前禁食24 h。股动脉插管。取血后,iv 8 mg/kg, ig 200 mg/kg及ir 50 mg/kg,定时取血测定血药浓度,经剂量归一化后,计算得培酰苯胺的有关参数见表2。

Tab 2. Bioavailability of gallanilide($\bar{x} \pm SD$)

	iv	ig	ir
T_{max} (min)		30.5 \pm 1.5	13.4 \pm 4.7
C_{max} (μ g/ml)		1.1 \pm 0.5	2.3 \pm 1.4
$AUC_{0-\infty}$ (μ g \cdot min/ml)	484 \pm 216	93 \pm 23	138 \pm 41
F_{abs} (%)		19	28
F_{rel} (%)		67	

T_{max} = time to peak concentration; C_{max} = peak plasma concentration; AUC = area under the plasma concentration-time curve; F_{abs} = absolute bioavailability; F_{rel} = relative bioavailability.

结果表明, 该药 ig 和 ir 的绝对生物利用度均较低, 分别为 19 及 28%。ig 和 ir 的相对生物利用度只有 67% ($p < 0.05$), 且 ir 吸收的 t_{max} (13.4) 与 ig 的 t_{max} (30.5) 相比差异显著 ($p < 0.01$)。

讨 论

在狗的亚急性毒性试验中, 如格酰苯胺剂量过大或 iv 速度过快, 均可引起短暂的四肢震颤或强直性抽搐⁽⁷⁾。在大鼠的体内分布实验, 因该药甚易进入脑组织, 且从脑组织的消除速度远较其它组织慢, 可能与中枢神经系统的毒性反应有关。这种分布特性, 很可能与血脑屏障之特殊结构, 药物进出循不同的通路有关。另外, 睾丸组织的药物浓度变化与其它组织不同, 其变化规律是先升后降, 也是可能与存在的血睾屏障有关。

从大鼠的吸收和排泄, 以及兔的生物利用度研究, 表明 im、ig 或 ir 给药均可吸收, 但原药经胆汁、粪和尿的排泄量甚少, 这除与兔 ig 或 ir 给药的绝对生物利用度都较低相符外, 且根据 ir 给药的利用度较 ig 大, 尚提示该药在体内存在首过效应, 该药从体内的消除途径, 主要与生物转化有关。而 ir 给药的绝对生物利用度亦低, 可能因 ir 给药吸收到肠道粪便影响以及溶液流入直肠上端也可受到首过效应的影响之故。

参 考 文 献

- 1 刘贻孙、周智善、顾克家、梁诚一. 抗心律失常药物的研究 I: 3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺衍生物的合成. 药学报 1981; 16: 158
- 2 竺心影、颜寿琪、江明华, 等. 603 抗心律失常作用的实验研究. 上海第一医学院学报 1982; 9: 251
- 3 邓伟南、刘贻孙. 创新药物——三甲氧基苯甲酰胺衍生物 (603) 治疗主动性异位性心律失常 18 例疗效的初步分析. 新药与临床 1982; 1: 53
- 4 李端、徐红、赵明霞、杨峻. 抗心律失常药格酰苯胺 (603) 的药效动力学分析. 上海第一医学院学报 1984; 11: 123
- 5 韦容容、袁保嘉、陆明廉、龚小华、连林生. 高效液相色谱法测定家兔血浆中格酰苯胺的浓度. 同上 1985; 12: 63
- 6 李端、杨香媛、王永铭, 等. 格酰苯胺与安定或香草醛相互作用的实验研究. 同上 1984; 11: 378
- 7 程彰华、江明华、陆培民, 等. 抗心律失常新药格酰苯胺的毒性研究. 同上 1985; 12: 377

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Mar; 9 (2): 182-185

Absorption, distribution and excretion of gallanilide in rats and bioavailability in rabbits

LI Duan, ZHU Ming, YANG Xiang-Yuan, WANG Zhen-Yue, LI Lu, YANG Shi-You, CHU Qiu-Ming, CHEN Xue-Ning

(Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT Gallanilide 20 mg/kg iv in rats showed its distributing levels as

follows: high in lung and kidney; spleen, gastrointestinal tract, liver, heart, testis and

blood the next; brain the least. It followed a pattern of two-compartment model in rat. After 20 mg/kg im over a 24-h period, 2.4% of the dose was found in the urine, 0.08% in the feces, and 0.15% in bile excretion 5 h after iv 20 mg/kg. The ig (introgastic) and ir (rectal) absolute

bioavailability of gallanilide was 19 and 28% respectively, while the relative bioavailability was 67% ($p < 0.05$).

KEY WORDS gallanilide: absorption; tissue distribution; excretion; biological availability; high pressure liquid chromatography

* * * * *