

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2014.12.035

梓醇不同给药途径的药物代谢动力学研究^①

刘智强¹, 杨 鲜², 王 涛², 祝慧凤², 万 东³

1. 西南大学药学院, 重庆, 401320

2. 西南大学动物医学中心, 重庆, 400716; 3. 西南大学动物科技学院, 重庆, 400016

摘要: 目的: 研究地黄梓醇不同给药方式药物代谢动力学. 方法: 分别以肌肉注射, 静脉注射, 灌胃给药对大鼠给药, 给药后通过 HPLC 测定血浆浓度, 绘制浓度曲线, 通过 DAS 3.5 计算药物代谢动力学参数. 结果: 梓醇的肌肉注射和灌胃生物利用度分别为 49% 和 72%, 半衰期分别为 1.4 h 和 0.8 h. 结论: 药物代谢动力学参数及绝对生物利用度表明, 梓醇在灌胃, 肌注 2 种给药途径的体内生物利用度为肌注大于灌胃.

关键词: 梓醇; 不同给药方式; 药物代谢动力学; 生物利用度

中图分类号: R282

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2014)12-0222-05

[1-3]

[4]

[5]

[6]

[7]

[9]

50 mg/kg, 66.7%.

0.1 mg/kg

Wang

50 mg/kg^[8]

3

1 材料与仪器

1.1 动物

SD 18, 180~220 g,

^① : 2014-01-25

(XDJK2012B010);

(81073084-H2809);

(CSTC, 2010BB5127).

(1986-),

NO. 0000022 : SYXK()2009-0002.

1.2 药品与试剂

, (: 20090101); (: 110808-200508) (: 111761-200601); ; Millipore .

1.3 器 材

; (Eppendorf Centrifuge 5417R); ; (JB/T 5374-1991,); (KQ5200E,).

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent ZORBAX-Bonus-RP (4.6 mm×250 mm, 5 μm), (99.5 : 0.5), 1.0 mL/min, 210 nm, 30 °C, 10 μL.

2.2 方法与结果

2.2.1 对照品溶液的配制

, 200 mg/L , 0.4,0.8,10,20,50,80,120 mg/L , 4 °C, .

2.2.2 内标溶液的配制

, 20 mg/L, 4 °C .

2.2.3 给药液的配制

200 mg, 10 g/L , 3 (, ,), 4 °C .

2.3 血浆样品预处理

180 μL, 20 μL 800 μL (: =4 : 1,), 1 min, 4 000 r/min 10 min, 600 μL, 35 °C , 100 μL , 10 μL .

2.4 方法学验证

2.4.1 专属性考察

、 、 , “2.3 ” , 1. .

2.4.2 标准曲线的制作和最低定量限考察

“2.2.1 ” 20 μL, 180 μL , 0.4,4,10,20,40,80,120 mg/L . “2.3 ” , Y=0.57X+0.09, r²=0.999 0, 0.4~120 mg/L. 10 mg/L , “2.1 ” HPLC , S/N=10 , 4×10⁻⁶ mg.

2.4.3 提取回收率考察

20 μL, 180 μL , 、 、 (0.4, 50,120 mg/L)3 5 , “2.3 ” , A₁. , , A₂. % =A₁/A₂×100%. 80%~92%, 70%, RSD<7%, 70%, RSD<10% .

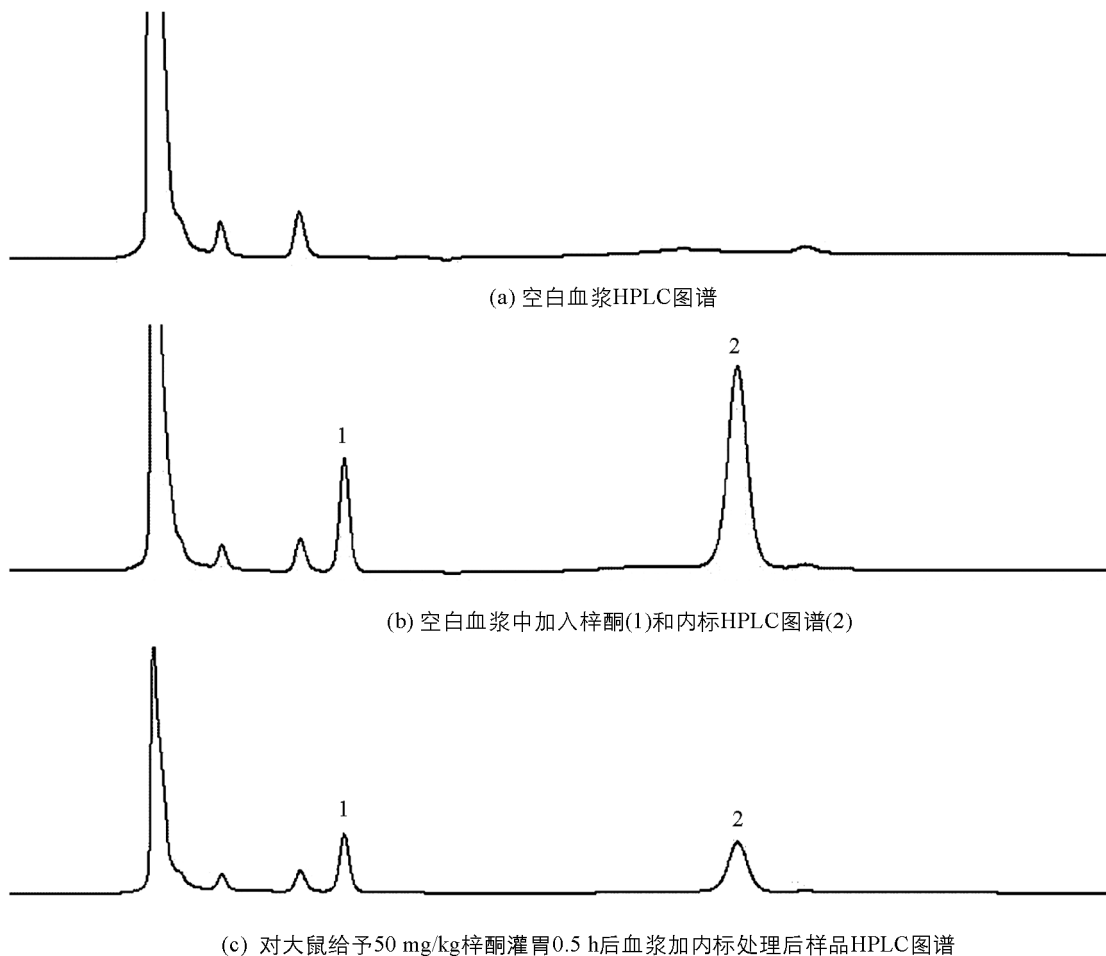


图 1 进样后色谱图

2.4.4 精密度的考察^[10]

180 μ L, (0.4, 50, 120 mg/L)

5, “2.3”

RSD < 4.5%, RSD < 6.5%, 10%, RSD <

2.5 大鼠梓醇给药后的药代动力学研究

2.5.1 药代动力学实验

SPF SD 18, 12 h,

3, 50 mg/kg, (0 min) 2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480, 600 min, “2.3”

2

2.5.2 药代动力学参数计算

—, DAS 3.5

1.

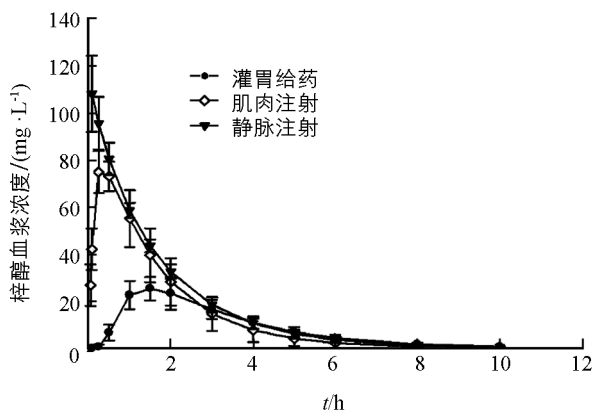


图 2 大鼠给予 50 mg/kg 梓醇灌胃、肌肉注射、尾静脉注射三种方式给药后药时曲线 (n=6)

2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480, —

表 1 梓醇在三种不同给药方式时大鼠体内的主要药动学参数($n=6$)

	50 mg · kg ⁻¹		
$t_{1/2z}$ /h	1.39 ± 0.22 ^{**}	0.84 ± 0.41	0.68 ± 0.24
AUC/(mg · h · L ⁻¹)	95.23 ± 10.15 ^{**}	150.23 ± 20.87 [#]	195.79 ± 20.51
MRT/h	3.23 ± 0.37 ^{**}	1.62 ± 0.20	1.71 ± 0.29
C_{max} /(Mg · L ⁻¹)	24.83 ± 0.58 ^{**}	80.43 ± 5.59 [#]	110.82 ± 4.10
T_{max} /h	1.66 ± 0.58	0.25 ± 0.1	—
$V_{z/F}$ /(L · kg ⁻¹)	1.17 ± 0.16 ^{**}	0.40 ± 0.20 [#]	0.57 ± 0.19
$F/\%$	49.38 ± 10.54	71.63 ± 10.28	—

: ** $p < 0.01$; # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$

3 讨 论

(2010) [10] 的研究表明, 梓醇在体内的药动学参数为: $t_{1/2z}$ (1.39 ± 0.22 h), C_{max} (24.83 ± 0.58 mg/L), T_{max} (1.66 ± 0.58 h), $V_{z/F}$ (1.17 ± 0.16 L/kg), F (49.38%)。本研究结果显示, 梓醇在体内的药动学参数为: $t_{1/2z}$ (0.68 ± 0.24 h), C_{max} (110.82 ± 4.10 mg/L), T_{max} (—), $V_{z/F}$ (0.57 ± 0.19 L/kg), F (—)。与本研究相比, 梓醇在体内的药动学参数存在显著差异 ($p < 0.01$)。本研究结果表明, 梓醇在体内的药动学参数与文献报道的结果存在显著差异, 这可能与给药方式、剂量、种属等因素有关。本研究采用静脉注射给药方式, 剂量为 50 mg/kg, 与文献报道的口服给药方式存在差异。此外, 本研究采用的大鼠种属与文献报道的种属也存在差异。因此, 本研究的结果仅供参考, 不能作为临床用药的依据。

本研究还发现, 梓醇在体内的药动学参数与文献报道的结果存在显著差异, 这可能与给药方式、剂量、种属等因素有关。本研究采用静脉注射给药方式, 剂量为 50 mg/kg, 与文献报道的口服给药方式存在差异。此外, 本研究采用的大鼠种属与文献报道的种属也存在差异。因此, 本研究的结果仅供参考, 不能作为临床用药的依据。

本研究还发现, 梓醇在体内的药动学参数与文献报道的结果存在显著差异, 这可能与给药方式、剂量、种属等因素有关。本研究采用静脉注射给药方式, 剂量为 50 mg/kg, 与文献报道的口服给药方式存在差异。此外, 本研究采用的大鼠种属与文献报道的种属也存在差异。因此, 本研究的结果仅供参考, 不能作为临床用药的依据。

本研究还发现, 梓醇在体内的药动学参数与文献报道的结果存在显著差异, 这可能与给药方式、剂量、种属等因素有关。本研究采用静脉注射给药方式, 剂量为 50 mg/kg, 与文献报道的口服给药方式存在差异。此外, 本研究采用的大鼠种属与文献报道的种属也存在差异。因此, 本研究的结果仅供参考, 不能作为临床用药的依据。

参考文献:

- [1] XU G, XIONG Z, YONG Y, et al. Catalpol Attenuates MPTP Induced Neuronal Degeneration of Nigral-Striatal Dopaminergic Pathway in Mice Through Elevating Glial Cell Derived Neurotrophic Factor in Striatum [J]. Neuroscience, 2010, 167(1), 174—184.
- [2] , , , . [J]. , 2011, 27(9): 1272—1275.
- [3] , , , . GAP-43 [J]. , 2007, 23(9): 1231—1236.
- [4] SHIEH Ja-ping, CHENG Kai-chun, CHUNG Hsien-hui, et al. Plasma Glucose Lowering Mechanisms of Catalpol, an Active Principle from Roots of Rehmannia Glutinosa, in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(8): 3747—3753.
- [5] , , , . [J]. , 2013, 42(3), 244—248.
- [6] PUNGITORE CARLOS R, LEÓN LETICIA G, GARCÍA CELINA, et al. Novel Antiproliferative Analogs of the Taq

- DNA Polymerase Inhibitor Catalpol [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17 (5): 1332 –1335.
- [7] HUANG W J, NIU H S. Antihyperglycemic Effect of Catalpol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats [J]. *Journal of Natural Products*, 2010, 73, 1170–1172.
- [8] WANG C F, LI D Q. Oral Supplementation of Catalpol Ameliorates Diabetic Encephalopathy in Rats [J]. *Brain Research*, 2010, 1307(11): 158–165.
- [9] , , . [J]. , 2012, 17(2): 126–130.
- [10] , , . HPLC [J]. : , 2010 (1): 59–62.
- [11] WANG Q, XING M, CHEN W, et al. HPLC-APCI-MS/MS Method for the Determination of Catalpol in Rat Plasma and Cerebrospinal Fluid: Application to an in Vivo Pharmacokinetic Study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 70: 337–343.

Pharmacokinetics of Different Administration Routes of Catalpol

LIU Zhi-qiang¹, YANG Xian², WANG Tao²,
ZHU Hui-feng², WAN Dong³

1. Department of Pharmacy, The First Peoples' Hospital of Neijing, Sichuan 614000, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences and Traditional Chinese Medicine, Southwest University, Chongqing 400716, China / Chongqing Engineering Research Center for Pharmacological Evaluation, Chongqing 400715, China;

3. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective: To study the pharmacokinetics of different administration routes of catalpol of *Rehmannia glutinosa*. Methods: Catalpol was administered to rats through intramuscular injection, intravenous injection or intragastric administration. Then plasma concentration was measured via HPLC, and the c-t curve was drawn and the pharmacokinetic parameters were calculated through DAS 3.5. Results: The principal parameters were $F = 51\%$ and 72% , and $T_{1/2} = 1.4$ h and 0.8 h for intramuscular and intragastric administrations, respectively. Conclusions: From pharmacokinetic parameters and absolute bioavailability of catalpol, the order of superiority is intramuscular injection > intragastric injection administration.

Key words: catalpol; different administration route; pharmacokinetics; bioavailability

责任编辑 汤振金