

## 研究简报

## 盐酸放线瑞香宁的紫外二阶导数光谱法 测定及在兔体内的药代动力学

相正心 钟正贤 刘布鸣 周桂芬

(广西中医药研究所, 南宁 530012)

盐酸放线瑞香宁 (actinodaphine-HCl) 系从莲叶桐科青藤属植物黑吹风 (*Illigera khasiana* C. B Clarke) 中分离提取而得的有效成分<sup>(1)</sup>, 结构式如图 1。药理试验证明有解热、镇痛、解痉等作用<sup>(2)</sup>。本文报告用紫外二阶导数光谱法研究盐酸放线瑞香宁在兔体内的药代动力学结果。

家兔 4 只, 体重  $2.8 \pm 0.6$  kg。盐酸放线瑞香宁由本所植化室提供。氯仿、乙醇均为 A.R。Perkin-Elmer 型紫外-可见分光光度计系美国产品。

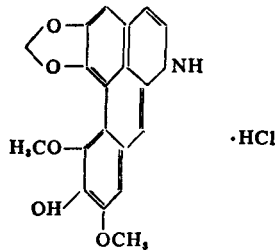


Fig 1. Structure of actinodaphine-HCl

## 方法与结果

## 一. 盐酸放线瑞香宁血药浓度的紫外二阶导数测定

(一) 测试条件 取盐酸放线瑞香宁乙醇液 (10  $\mu$ g/ml) 在 400~200 nm 以不同操作条件进行导数光谱测试。经比较, 选择如下测试条件: 方式 ABS, 狭缝宽度 2.0 nm, 响应时间 2 s, 扫描速度 120 nm/min, 导数量程  $\pm 0.05$ 。以上条件导数光谱噪音小, 稳定性较好。

(二) 血浆中盐酸放线瑞香宁的提取 取一定量的盐酸放线瑞香宁乙醇标准液置试管中, 加兔血浆 1 ml、氯仿 5 ml, 混悬振摇 20 min 后离心 15 min (2 000 r/min), 分离氯仿层。血浆层再加氯仿提取 2 次, 每次 5 ml, 合并氯仿提取液, 置室温吹干后加 95% 乙醇 5 ml 溶解, 在 400~200 nm 内绘制紫外零阶和二阶导数光谱图如图 2, 可见, 空白血浆的正常紫外光谱有强的末端吸收 (图 2 b), 与药物吸收峰有部分重叠, 谱峰分辨不清, 影响含量测定的准确性 (图 2 c)。盐酸放线瑞香宁在 306 nm 附近有一较宽的紫外吸收谱带, 其二阶导数却是几个尖锐的峰

(图2.a), 故选择谱带较窄, 分辨力好的316 nm (谷), 330 nm (峰)的分析波长。此外, 选择的分析波长刚好为盐酸放线瑞香宁零阶导数的肩峰, 根据导数原理<sup>(3)</sup>可见一般肩峰导数具有较高的选择性与灵敏度。从图谱可看出二阶导数比零阶分辨清楚得多, 且所选分析波长范围内血浆二阶导数光谱基本为一直线(图2 b), 血浆样品的二阶导数仅取决于药物(图2 c), 结果较为准确。

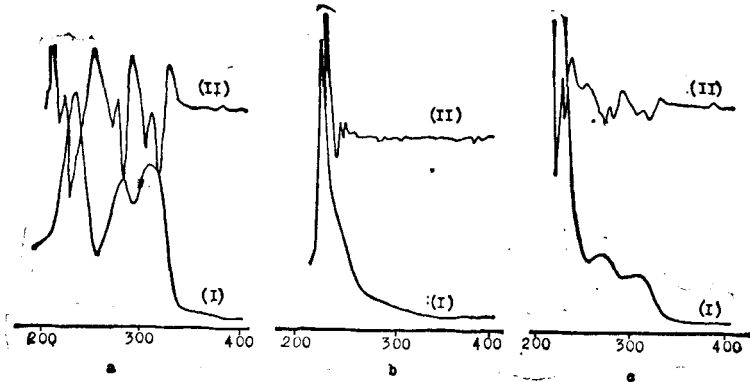


Fig 2. UV zeroth spectroscopy (I) and UV secondary derivative spectroscopy (II).  
a. Actinodaphine-HCl; b. Blank plasma; c. Actinodaphine-HCl plasma.

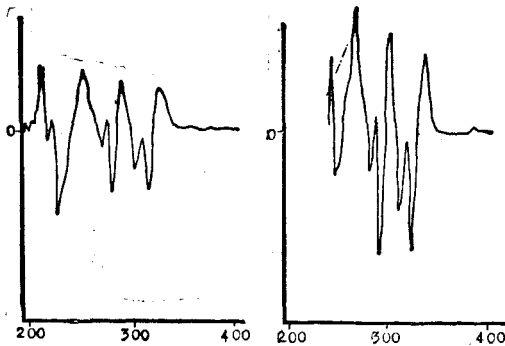


Fig 3. UV secondary derivative spectroscopy of actinodaphine-HCl chloroform extract and actinodaphine-HCl.

G板上进行薄层层析, 以氯仿-甲醇(8:2)的混合溶剂展开, 碘蒸气显色可见一棕色斑点,  $R_f$ 值为0.42, 与盐酸放线瑞香宁纯品  $R_f=0.42$ 相同, 且其乙醇液的紫外二阶导数光谱也与盐酸放线瑞香宁纯品一致(图3), 这些均表明血浆的氯仿提取物为原形药。

## 二. 家兔 iv 盐酸放线瑞香宁的药代动力学

家兔4只, 在清醒状态下经耳缘 iv 盐酸放线瑞香宁生理盐水溶液 10 mg/kg, 1 min 内注射完毕。于0, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 min 及 1, 1.5 h 从兔右后肢股动脉采血, 每次 2 ml, 肝素抗凝, 离心分离血浆。取血浆 1 ml, 按上述方法提取, 用紫外二阶导数光谱法制定血浆中盐酸放线瑞香宁的含量, 对4只家兔的盐酸放线瑞香宁血药时间数据, 按方程  $C(t) = \sum A_i e^{-\lambda_i t}$ , 用最优化理论中单纯形法<sup>(6)</sup>自编计算机程序, 在长城 0520 微型计算机上

根据以上分析可知, 二阶导数可以消除空白血浆对测定的干扰, 因此选择 316~330 nm 为分析波长是可行的, 以这两个波长间导数振幅D值为定量依据, 采用峰-峰测定法<sup>(4)</sup>定量, 按药物浓度C与振幅D制作标准曲线。

(三) 提取方法的回收率和特异性 将一定量的盐酸放线瑞香宁加到正常的兔血浆中, 按上述方法测二阶导数光谱, 量取330nm(峰)~316nm(谷)距离, 从标准曲线求出其相应的浓度, 计算平均回收率为  $97.6 \pm 5.5\%$ ,  $CV = 5.64\%$ , 线性范围  $0.5 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ 。

将给药后血浆的氯仿提取物, 置室温自然吹干后, 加95%乙醇溶解。取此乙醇液在硅胶

进行一室和二室曲线拟合。线性数学模型用残差平方和、F 测验、 $r^2$  值比较<sup>(6)</sup>和 AIC 值<sup>(7)</sup>进行识别。各兔的药一时曲线方程参数及药代动力学参数按文献<sup>(8)</sup>计算, 并列于表 1。

Tab 1 Pharmacokinetic parameters

Rabbit no.	$K_{21}$ min <sup>-1</sup>	$K_{10}$ min <sup>-1</sup>	$K_{12}$ min <sup>-1</sup>	$T_{1/2}(\alpha)$ min	$T_{1/2}(\beta)$ min	Vc L/kg	Vp L/kg	Vd L/kg	Clr ml/min /kg	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{min}$ /ml
1	0.254	0.089	0.514	0.835	25.438	0.178	0.403	0.581	0.016	632.256
2	0.333	0.155	0.632	0.646	14.364	0.136	0.301	0.437	0.021	474.483
3	0.273	0.121	0.504	0.806	17.968	0.174	0.374	0.548	0.021	473.404
4	0.306	0.215	0.833	0.532	13.705	0.119	0.389	0.510	0.026	388.908
Mean	0.292	0.145	0.621	0.705	17.869	0.152	0.367	0.518	0.021	492.263
(SD)	0.035	0.054	0.153	0.142	5.383	0.029	0.045	0.062	0.004	101.574

## 讨 论

盐酸放线瑞香宁在生物体内的药代动力学目前尚未见文献报道。本文采用紫外二阶导数光谱法测定盐酸放线瑞香宁血药浓度, 方法简便, 可消除部分本底吸收, 减少血浆干扰, 简化分析过程, 提高药物回收率。

家兔 iv 盐酸放线瑞香宁的药时数据的 F 测验,  $r_1^2$  值及 AIC 可以判定以二室开放模型描述较为适宜。家兔 iv 盐酸放线瑞香宁后的  $T_{1/2}(\alpha)$  为 0.705 min, 说明该药自中央室向周边室分布极为迅速。 $T_{1/2}(\beta)$  为 17.87 min, 说明该药 iv 在兔体内消除较快, 提示在一定时间内重复多次给药不易引起蓄积。

致谢 南宁市手表厂相觉宁、许晓成两同志协助编制程序和计算机数据处理

关键词 盐酸放线瑞香宁; 紫外二阶导数光谱; 药代动力学

## 参 考 文 献

1. 袁阿兴, 等. 黑吹风化学成分的研究. 植物学报 1987; 29:324.
2. 洪庚辛, 等. 草药黑吹风的有效成分—结晶 II 的药理研究. 中草药 1983; 14:21.
3. 孟怡, 等. 导数紫外—可见分光光度法及其应用. 国外医学药学分册 1981; (8):129.
4. Green GL, et al. Derivative luminescence spectrometry. Anal chem 1974; 46:2191.
5. 南京大学数学系计算数学专业编. 最优化方法. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 1978; 165~71.
6. 曾衍霖. 药物代谢动力学中二个计算问题—原始数据的权重与线性数学模型中房室数的确定. 药理学报 1980, 15:571.
7. Yamaka K, et al. Application of akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. J Pharmacokinetics Biopharm 1978; 5:165.
8. Gibaldi M, et al. Pharmacokinetics, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1982:103~9.

## PHARMACOKINETIC STUDIES ON ACTINODAPHINE HYDROCHLORIDE IN RABBITS BY UV SECONDARY DERIVATIVE SPECTROSCOPY

ZX Xiang, ZX Zhong, BM Liu and GF Zhou

(Guangxi Institute of Chinese Traditional Medical and Pharmaceutical Sciences, Nanning 530012)

**ABSTRACT** A specific method of analysis for actinodaphine HCl in plasma by UV secondary spectroscopy was established. The actinodaphine in plasma was extracted with chloroform, then the combined extracts were evaporated to dryness under room temperature. The residue was dissolved in 5 ml of 95% eth anol and the secondary derivative spectra was measured at wavelength of 400 nm to 240 nm. Select their 316 nm and 330 nm as analytical wavelength. The D values of the derivative amplitude were measured with peak-peak method between 316 nm and 330 nm.

The standard curve was linear over 0.5~20  $\mu\text{g/ml}$ . The average recovery was  $97.6 \pm 5.5\%$ , the coefficient of variation was 5.64%. After intravenous administration of 10 mg/kg, the plasma concentration vs time data were fitted to curves employing a non-linear method based on a simple method in optimization theory. The statistical comparison ( $r^2$ , F-test and AIC) of fits of one and two compartment model to plasma concentration time data indicated that the data would be described best by an open two compartment model. The pharmacokinetic parameters (mean  $\pm$  SD) were  $T_{\frac{1}{2}}(\alpha)$ ,  $0.705 \pm 0.142$  min;  $T_{\frac{1}{2}}(\beta)$ ,  $17.869 \pm 5.383$  min;  $K_{21}$ ,  $0.292 \pm 0.035$   $\text{min}^{-1}$ ;  $K_{10}$ ,  $0.145 \pm 0.054$   $\text{min}^{-1}$ ;  $K_{12}$ ,  $0.621 \pm 0.153$   $\text{min}^{-1}$ ;  $V_c$ ,  $0.152 \pm 0.029$  L/kg;  $V_p$ ,  $0.367 \pm 0.045$  L/kg;  $V_d$ ,  $0.518 \pm 0.062$  L/kg;  $Cl_r$ ,  $0.021 \pm 0.004$  ml/kg; AUC,  $492.263 \pm 101.574$   $\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ . These results show that actinodaphine HCl is distributed and eliminated rather rapidly without marked accumulation and the distribution is mainly in the blood.

**Key words** Actinodaphine HCl; Pharmacokinetics; UV secondary derivative spectroscopy