

萘哌地尔在大鼠体内的药代动力学

於东晖 万里涛* 楼雅卿

(北京医科大学基础医学院药理学系, 北京 100083)

摘要 为全面了解萘哌地尔(Naf)在大鼠体内的代谢过程,用反相 HPLC-UV 法,给大鼠 ig 10, 20, 30 mg·kg⁻¹ Naf 后,测定在不同时间各组织和体液中 Naf 的含量。结果表明,Naf 在大鼠体内药代动力学为二室模型, $T_{1/2\alpha}$ 为 0.47~1.01 h, $T_{1/2\beta}$ 为 4.78~7.08 h, 达峰时间 $T(\text{peak})$ 为 0.42~0.90 h, C_{max} , AUC 随剂量升高而增大。给药后 15 min, 肠壁组织浓度最高,其次为肝、肺; 2 h 以后,除睾丸、卵巢和子宫外,其余组织药物浓度逐渐降低。尿、粪及胆汁中原形药总排出量不足给药量的 1%,提示 Naf 在大鼠体内有首过效应及代谢物生成。在 100~500 mg·ml⁻¹ 浓度范围内,Naf 血浆蛋白结合率为 82%~97%。

关键词 萘哌地尔; 药代动力学; 高效液相色谱法

萘哌地尔(naftopidil, Naf)是一种新型抗高血压化合物。研究表明^[1~3], Naf 为苯哌嗪类衍生物,是选择性 α_1 突触后受体拮抗剂,并有钙拮抗作用和 5-HT_{1A} 受体亲和性。有关萘哌地尔药理活性已有不少文献报道,但对其在动物体内处置过程的资料却不多,有关 Naf 的检测方法,国外有 HPLC 结合荧光检测^[4]及放射标记法^[5],前者对仪器条件要求较高,后者存在放射性污染的缺点。为全面了解萘哌地尔在动物体内吸收、分布和排泄情况,本文用本室建立的反相 HPLC-UV 检测了 16 种组织及体液中萘哌地尔的含量,研究了萘哌地尔在大鼠体内的药代动力学及药物处置的特点。

材 料 和 方 法

药品和试剂 Naf: 贵阳医学院药学系提供。批号 930410。含量: 99.8%。不溶于水,易溶于甲醇、乙腈等有机溶剂。Naf 标准溶液用甲醇溶解, Naf 混悬液用 2% 吐温 80-NS 配制。

美托洛尔(metoprolol, 内标物): 常州制药厂产品,标准溶液用甲醇配制。

试剂: 乙腈,中国科学院上海脑研究所产品,色谱纯; 甲醇,北京化工厂产品; 无水乙醚,天津北郊渤海化学试剂厂产品,经重蒸处理后使用; 冰醋酸,北京化工厂产品; 无水乙酸钠,中国医药公司北京采购站; 氢氧化钠,北京化工厂产品; 浓盐酸,北京化学试剂二厂产品,均为分析纯。

动物 体重 200~250 g, ♂, Sprague-Dawley (SD) 大鼠,中国科学院动物所实验动物养殖场提供,实验前均禁食 12 h。

生物样品的制备及检测 血浆: 大鼠眼眶取血,肝素抗凝, 4000 r·min⁻¹ × 10 min 离心,吸取血浆。组织: 分别于给药后 15 min, 2 h 及 6 h 处死大鼠,取雄性大鼠的心、肝、脾、肺、肾、脑、肠、脂肪、肌肉、睾丸及雌性大鼠的子宫和卵巢(合并),肠组织要剪开刮去内容物并清洗,用生理盐水按 3 ml·g⁻¹ 制备组织匀浆。粪: 干燥后称总重,制成 10% 匀浆。尿和胆汁: 混匀记录总体积后装入小试管中。以上生物样品在 -20℃ 保存至测定。样品检测用本室建立的反相 HPLC-UV 方法^[6]。用随行标准曲线计算样品中原形药的含量,得出每克组织或每毫升血

本文于 1997 年 9 月 10 日收到。

* 本校基础医学院 1994 届毕业生

浆、尿、胆汁的 Naf 含量。

结 果

1 血药浓度的测定

实验前将大鼠分成 3 组, 每组分别 ig 给予 Naf 10, 20 及 30 mg•kg⁻¹, 于给药后不同时间, 从大鼠眼眶取血(每组每时间点 5 只大鼠), 分离血浆测定血药浓度。结果如图 1 所示。结果显示, 血药浓度在给药后 0.5 h 左右达峰, 大剂量组(30 mg•kg⁻¹)血药浓度在给药后 0.9 h 达峰。用 3P87 实用药代动力学程序进行模拟, 判定 Naf 在大鼠体内代谢属一级消除动力学, 符合二房室开放模型。药代动力学参数见表 1。

2 药物组织分布

选取中间剂量观察该药在体内的分布情况。给禁食大鼠 ig Naf 20 mg•kg⁻¹, 于给药后 15 min, 2 h 和 6 h 处死, 每时间点 5 只大鼠, 取各脏器组织测定其中药物浓度, 结果如表 2 所示。给药 15 min 后, 药物以肠壁组织中浓度最

高, 肝, 肺次之, 其余组织药物浓度较低。给药后 2 h 及 6 h, 子宫和卵巢浓度明显升高, 肝、肠壁组织内浓度明显降低。

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of naftopidil in rats after single oral doses

Parameter	Unit	Dose (mg•kg ⁻¹)		
		10	20	30
A	ng•ml ⁻¹	357.98	323.47	2376.8
α	h ⁻¹	1.4894	1.071	0.6857
B	ng•ml ⁻¹	26.059	43.239	56.000
β	h ⁻¹	0.0979	0.1452	0.1189
Ka	h ⁻¹	2.7714	5.6942	1.6872
V/F(c)	kg•L ⁻¹	50.2	65.8	20.5
T _{1/2α}	h	0.4654	0.6472	1.0109
T _{1/2β}	h	7.0822	4.7752	5.8299
T _{1/2Ka}	h	0.2501	0.1237	0.4108
K21	h ⁻¹	0.2736	0.2735	0.1391
K10	h ⁻¹	0.5328	0.5684	0.5863
K12	h ⁻¹	0.7809	0.3743	0.0793
AUC	ng•h•ml ⁻¹	373.63	534.46	2495.40
CL(s)	L•h ⁻¹ •kg ⁻¹	26.8	37.4	12.0
Tp	h	0.535	0.415	0.900
Cmax	ng•ml ⁻¹	102.94	212.66	799.80

Tab 2 Tissue distribution of naftopidil in rats after a single oral dose of 20 mg•kg⁻¹

	Concentration(ng•g ⁻¹) at time(h)		
	0.25	2	6
Heart	423.26 ± 371.17	160.09 ± 82.37	109.34 ± 63.14
Liver	7854.17 ± 8125.36	875.52 ± 407.92	276.76 ± 98.56
Spleen	472.62 ± 453.58	229.11 ± 162.05	195.31 ± 108.85
Lung	3130.03 ± 2762.50	1215.30 ± 1062.07	717.34 ± 270.10
Kidney	418.31 ± 434.99	116.34 ± 44.19	166.57 ± 87.76
Muscle	98.32 ± 35.19	69.92 ± 50.72	116.71 ± 112.09
Intestine	40198.40 ± 50114.00	2858.66 ± 1594.55	246.31 ± 194.57
Testis	35.17 ± 51.42	162.18 ± 85.21	71.57 ± 64.39
Fat	142.03 ± 123.57	166.52 ± 109.73	28.95 ± 47.43
Brain	81.93 ± 43.12	48.01 ± 32.16	7.84 ± 17.53
Utero-Ovarian	179.66 ± 165.91	1555.16 ± 1131.88	1074.84 ± 890.74

n = 5, $\bar{x} \pm s$.

3 药物排泄

取禁食 ♂ 大鼠 6 只, ig Naf 20 mg•kg⁻¹, 于给药后不同时间收集尿、粪, 测定其中药物浓度, 给药 48 h 从尿中排出的原形药累积量相当

于给药量的 0.039%; 从粪中排出的原形药累积量相当于给药量的 0.265%。结果如图 2 所示。

另取 5 只禁食 ♂ SD 大鼠, 乙醚麻醉, 开腹

腔分离胆总管并做插管, 分别 ig Naf 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 给药后不同时间分段收集胆汁, 测定其中药物浓度, 24 h 从胆汁中排出的原形药

累积量相当于给药量的 0.03%, 以前 4 h 排出为主。结果如图 2 所示。

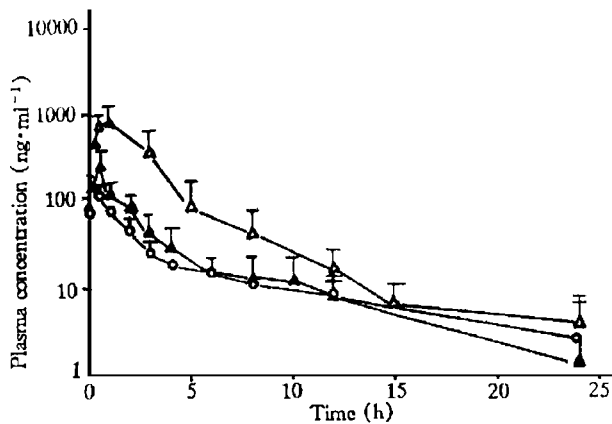


Fig 1 Plasma concentration-time curves of naftopidil in rats after single oral doses. $\circ-\circ$ 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; $\blacktriangle-\blacktriangle$ 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; $\triangle-\triangle$ 30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

4 血浆蛋白结合

首先用 Lowry's 法^[7]测定空白大鼠血浆中蛋白含量, 结果表明本实验所用大鼠血浆蛋白含量为 $152.5 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。再以平衡透析法^[8]将透析膜固定于两透析池间, 两透析池中分别加入空白大鼠血浆及含 Naf 100, 200 及 500 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的磷酸缓冲液 (pH 7.4) 各 500 μl , 37°C 水浴保温 16 h, 取出两透析池内样品, 并以 3% 磺基水杨酸钠检测蛋白渗漏情况, 分析测定各样品含量, 并计算蛋白结合率如下:

$$\text{蛋白结合率}(\%) = \frac{C_{\text{血浆}} - C_{\text{缓冲液}}}{C_{\text{血浆}}} \times 100\%$$

在上式中, $C_{\text{血浆}}$ 表示经透析后血浆中 Naf 浓度, $C_{\text{缓冲液}}$ 表示经透析后缓冲液中 Naf 浓度。结果表明随着 Naf 浓度的增加, 药物平均血浆蛋白结合率分别为 81.99%, 93.51% 及 97.25%。

讨 论

大鼠单次 po Naf 血药浓度测定结果表明, 萘哌地尔在大鼠体内药代动力学符合二房室模

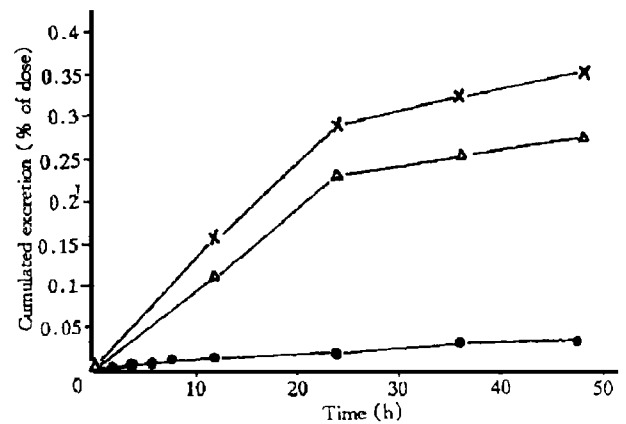


Fig 2 Excretion of drug in rats given naftopidil 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ orally. $\bullet-\bullet$ Urine; $\triangle-\triangle$ Feces; $\times-\times$ Total.

型, 吸收、分布较快, $T_{1/2\text{ka}}$ 为 0.12~0.41 h, $T_{1/2\alpha}$ 为 0.47~1.01 h; 消除较慢, $T_{1/2\beta}$ 为 4.78~7.08 h。 C_{max} , AUC 依剂量增加而增大, 但在 30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时 AUC 不成比例地明显高于 10 和 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组, 可能药物代谢已接近零级动力学的剂量所致。

Naf 的血药浓度及组织分布测定结果表明, Naf 能迅速进入血液和组织。给药 0.5 h 左右血药浓度达到峰值, 给药后 15 min 在肠壁、肝、肺等多种组织中药物浓度达到较高水平。随着时间延长, 肠壁组织药物浓度迅速降低, 子宫和卵巢、肺及肝组织药物浓度相对较高, 值得注意的是, 给药后 6 h, 子宫和卵巢组织中平均药物浓度仍达 $1074.84 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 明显高于检测的其它组织, 这可能与药物对局部组织 α_1 受体特殊的亲和力有关。给药后不同时间组织器官药物分布的个体差异较大, 可能由于药物主要经代谢转化^[5], 因此在使用初期, 药物的吸收、分布和代谢的差异可以导致组织中原形药浓度的差异较大。至于在 15 min 时, 肠组织药物浓度偏高, 误差甚大, 不排除内容物清洗不够的技术问题。

大鼠单次 po Naf 20 mg·kg⁻¹后, 尿及粪中原形药物排出量极少, 48 h 内排出 Naf 原形药总和不足剂量的 1%。文献报道^[5], 萘哌地尔原形药在大鼠的绝对生物利用度仅为 8.6%, 有大量的代谢物自胆汁排出, 说明口服 Naf 有较强的首过效应, 且药物主要通过代谢途径消除, 其具体代谢方式以及代谢物的药理学活性有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Anonymous. Naftopidil *Drugs Future*, 1987, **12**:31
- 2 Himmel HM, Glossmann H, Ravens U. Naftopidil, a new alpha-adrenoceptor blocking agent with calcium antagonistic properties: characterization of Ca²⁺ antagonistic effects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, **17**:213
- 3 Muramatsu I, Yamanaka K, Kigoshi S. Pharmacological profile of the novel alpha-adrenoceptor antagonist KT-611 (naftopidil). *Jpn J Pharmacol*, 1991, **55**:391
- 4 Niebch G, Borbe HO. High-performance liquid chromatography of naftopidil, a novel antihypertensive drug, and two metabolites in human plasma. *J Chromatogr*, 1990, **534**:247
- 5 Peter G, Niebch G, Locher M, *et al.* Pharmacokinetic fate of the novel antihypertensive drug naftopidil. *Arzneimittelforsch*, 1991, **41**:924
- 6 於东晖, 万里涛, 楼雅卿. 高效液相色谱法测定生物样品中萘哌地尔浓度. *药理学报*, 1995, **30**:286
- 7 Lowry OH. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 1964, **239**:2370
- 8 Ehrnebo M. Age differences in drug binding by plasma proteins: Studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol*, 1971, **3**:189

PHARMACOKINETIC PROFILE OF NAFTOPIDIL IN RATS

Yu Donghui(Yu DH), Wan Litao(Wan LT) and Lou Yaqing(Lou YQ)

(Department of Pharmacology, Beijing Medical University, Beijing 100083)

ABSTRACT Naftopidil(Naf), a novel antihypertensive drug, was determined by HPLC-UV method. The plasma concentration and pharmacokinetics of naftopidil have been investigated in rats after single oral doses of 10, 20 and 30 mg·kg⁻¹. The drug was found to conform to a two-compartment model. T_p was in the range of 0.42 h to 0.90 h. $T_{1/2\beta}$ was 7.08 h after the 10 mg·kg⁻¹ dose, 4.78 h after the 20 mg·kg⁻¹ dose and 5.83 h after the 30 mg·kg⁻¹ dose. The C_{max} , AUC and CL/F appeared to be dose dependent at the doses not higher than 20 mg·kg⁻¹. Naf was found in many tissues after a single oral dose of 20 mg·kg⁻¹. The top level tissues were intestine, liver and lung at 15 minutes after administration, while the utero-ovarian tissue was the highest at 6 h. Naf can be extensively metabolized since the total excretion of the parent compound in urine and faeces was less than 1% of the dose. From 82% to 97% of Naf in plasma was shown to be bound to protein.

KEY WORDS Naftopidil; Pharmacokinetics; HPLC