

麝香酮在大鼠、家兔和狗体内的药代动力学

朱耀伟 程桂芳 朱秀媛

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

提要 麝香酮在大鼠体内的药时过程符合二室开放模型, 在家兔和狗体内的药时过程则符合三室开放模型。大鼠、家兔和狗之间的药代动力学过程存在着显著的种属差异, 大鼠 iv 麝香酮 12, 18 和 24 mg/kg 三种剂量间的药代动力学主要参数无显著性差异。iv 给药大鼠的 $T_{1/2\beta}$ 为 118.1~131.2 min。家兔和狗的 $T_{1/2\beta}$ 分别为 24.9 和 30.0 min, $T_{1/2\gamma}$ 分别为 331.9 和 366.4 min。大鼠、家兔和狗三种动物的 V_d 分别为 23.0, 51.7 和 7.3 L/kg, V_c 分别为 2.33, 2.13 和 0.38 L/kg。

关键词 麝香酮; 药代动力学

麝香酮 (muscone), 亦称 3-甲基环十五烷酮 (3-methylcyclopentadecaone), 是天然麝香 (musk) 的主要有效成分之一, 现已人工合成, 具有强心、兴奋呼吸和中枢神经, 较弱的抗炎和增加冠脉流量等作用⁽¹⁾。临床上主要用于冠心病的治疗⁽²⁾, 因而有必要了解其在体内的代谢规律, 完善其药代动力学资料, 为临床用药提供依据。

材 料

麝香酮, 纯度 99.3%, 由山东济南中药厂合成; 正十九烷, 色谱纯, 上海试剂一厂生产; 无水乙醚、环己烷和其它试剂均为 AR 级。

Shimadzu GC-9A 型气相色谱仪; OV-1 交联甲基硅烷毛细管柱 (0.2 mm × 15 m, 惠普公司产品) 氢火焰离子化检测器 (FID); Shimadzu Chromatopac C-R2A 型数据处理机。

Wistar 大鼠, ♂, 220 ± 10 g, 中国医学科学院动物中心提供; 新西兰兔, ♂, 2.5 ± 0.5 kg, 由阜外医院晓晨养殖场提供; 杂种狗, ♂、♀兼用, 10~16 kg, 中国医学科学院动物中心提供。

方 法 与 结 果

麝香酮的气相色谱测定法⁽³⁾

正十九烷为内标, 高纯氮为载气, 进样口和检测室温度均为 240℃, 柱温采取程序升温法 (起始温度为 100℃, 出峰处升温速度 5℃/min), N_2 , H_2 和空气的压力分别为 1.2, 0.6 和 0.5 kg/cm², 流速分别为 50, 45 和 500 ml/min, 进样量 2 μl, 进样后保留 1.5 min 后分流。内标物 t_R = 15.0 min, 麝香酮 t_R = 13.8 min。

在样品管中加入系列浓度 (1.25 ng/ml~25.0 ng/ml) 麝香酮, 并向各管中加入内标正十九

烷 3 μl , N_2 气下吹干, 各加入血浆 0.4 ml 振荡均匀, 经提取处理后由气相色谱测定, 以样品和
内标峰面积的比值为 Y 轴, 对麝香酮浓度 (X 轴) 作图, 制得标准曲线, 求得回归方程
 $Y=0.0341 X-0.0012$, 相关系数范围为 $r=0.999\sim 1.0000$, 提取回收率 $98.5\pm 4.8\%$, 最小检
测限为 0.8 ng/2 μl , 相当于 50 ng/ml 血浆。

动物血浆样品的制备

大鼠血浆样品 大鼠随机分成三种剂量组, 每组的每个时间点均有 5~6 只动物。iv 麝香
酮 12, 18 mg/kg 和 24 mg/kg, 分别于不同时间摘眼球取血, 离心 ($1200\times g$, 10 min), 取肝素抗
凝血浆 0.4 ml, 加入含内标 1.8 μg 的试管中, 再加入饱和 NaCl 溶液 1 滴, 混匀, 室温下静置 5
min, 用无水乙醚提取 (2 ml \times 3), 旋涡混合 2 min, 离心 ($1200\times g$, 5 min), 合并乙醚提取液, 于
温水浴中 N_2 下减压吹干, 残留物用环己烷 50 μl 溶解, 2 μl 进样测定。

家兔血浆样品 新西兰兔 5 只, 以 24 mg/kg 从一侧耳缘静脉推注给药, 给药后于不同
时间分别从对侧耳缘静脉取血, 肝素抗凝, 取血浆 0.4 ml 同上方法处理。

狗血浆样品 健康杂种狗 5 只, 以 18 mg/kg 剂量于一侧前肢内侧头静脉给药, 给药后于
不同时间分别从对侧前肢头静脉取血, 其余处理方法同上。

数据处理

用“实用药代动力学计算程序 (3P87)”在长城 0520 C-H 计算机上作加权非线性最小二乘
法拟合获得药代动力学参数。

麝香酮在大鼠体内的药代动力学

三种剂量的麝香酮在大鼠体内药时过程均为线性动力学过程, 均符合二室开放模型, 其平
均血药浓度-时间曲线见图 1, 药代动力学参数见表 1。由图 1 和表 1 可见, 三者主要药代动力
学参数较为接近, 如 $T_{1/2\alpha}$ 为 9.4~9.6 min, $T_{1/2\beta}$ 为 118.1~131.2 min, 稳态表观分布容积 V_d 为
22.5~23.5 L/kg, 中央室分布容积 V_c 为 2.3~2.9 L/kg, 但 AUC 则分别为 153.0, 207.7 和
258.2 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}/\text{ml}$, 与剂量成正比 ($r=0.9997$)。

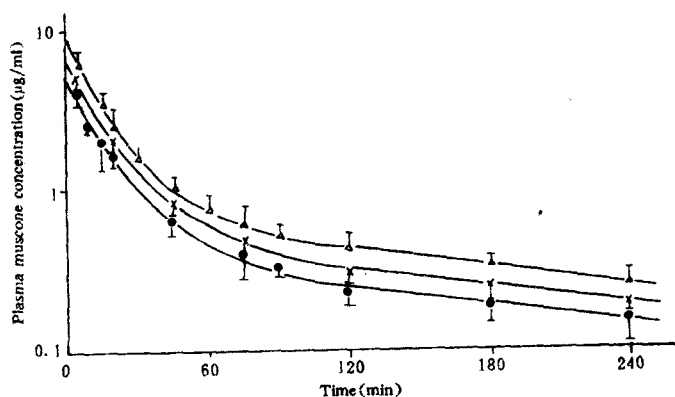


Fig 1 Plasma concentration-time curves of muscone after single intravenous doses of 12(●), 18(×) and 24(▲) mg/kg to rats. Each point represents the mean data from 5 to 6 rats. The bars indicate the SE at each point. The curves are the model-predicted values.

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of iv muscone in rats, rabbits and dogs.

Species	Rat			Rabbit	Dog
	12	18	24	24	18
Dose (mg/kg)					
A ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	4.46	6.58	7.45	10.01 \pm 3.11	101.23 \pm 106.40
B ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	0.53	0.65	0.82	2.37 \pm 2.16	9.44 \pm 4.51
C ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)				0.45 \pm 0.09	0.93 \pm 0.48
α ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.0730	0.0741	0.0724	0.2051 \pm 0.1445	0.4735 \pm 0.2698
β ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.0059	0.0055	0.0053	0.0365 \pm 0.0205	0.0324 \pm 0.0187
γ ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)				0.0022 \pm 0.0005	0.0023 \pm 0.0010
V_c ($\text{l} \cdot \text{kg}^{-1}$)	2.3252	2.4875	2.9008	2.1321 \pm 0.8380	0.3767 \pm 0.2966
$T_{1/2\alpha}$ (min)	9.49	9.35	9.58	4.82 \pm 2.60	2.78 \pm 3.28
$T_{1/2\beta}$ (min)	118.06	126.22	131.20	24.87 \pm 13.62	29.98 \pm 22.11
$T_{1/2\gamma}$ (min)				331.92 \pm 61.32	366.39 \pm 185.44
K12 ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.0324	0.0331	0.0337	0.0656 \pm 0.0636	0.2079 \pm 0.1241
K21 ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.0127	0.0117	0.0119	0.0745 \pm 0.0627	0.1041 \pm 0.0954
K13 ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)				0.0600 \pm 0.0374	0.0780 \pm 0.0697
K31 ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)				0.0056 \pm 0.0006	0.0046 \pm 0.0034
K10 ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.0337	0.0348	0.0320	0.0382 \pm 0.0107	0.1136 \pm 0.1016
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}/\text{ml}$)	153.00	207.68	258.16	334.54 \pm 86.46	936.21 \pm 199.67
CL ($\text{l} \cdot \text{kg}^{-1}/\text{min}$)	0.0784	0.0867	0.0930	0.0762 \pm 0.0221	0.0200 \pm 0.0049
V_m ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	22.8802	23.4935	22.5241	51.649 \pm 38.609	7.252 \pm 2.225

麝香酮在家兔体内的药代动力学

家兔平均血药浓度—时间曲线见图 2, 药代动力学参数见表 1。结果表明, 麝香酮在家兔体内的药时过程为线性一级动力学过程, 符合三室开放模型, 其 $T_{1/2\alpha}$ 为 4.82 ± 2.60 min; $T_{1/2\beta}$ 为 24.87 ± 13.62 min; $T_{1/2\gamma}$ 为 331.92 ± 61.32 min; V_m 为 51.65 ± 28.61 L/kg; V_c 为 2.13 ± 0.84 L/kg。

麝香酮在狗体内的药代动力学

结果表明, 麝香酮在狗体内的药时过程为线性一级动力学过程, 符合三室开放模型, 其平均血药浓度—时间曲线见图 2, 药代动力学参数见表 1。 $T_{1/2\alpha}$ 为 2.78 ± 3.28 min; $T_{1/2\beta}$ 为 29.98 ± 22.11 min, $T_{1/2\gamma}$ 为 366.39 ± 185.44 min; V_m 为 7.25 ± 2.23 L/kg; V_c 为 0.38 ± 0.30 L/kg。

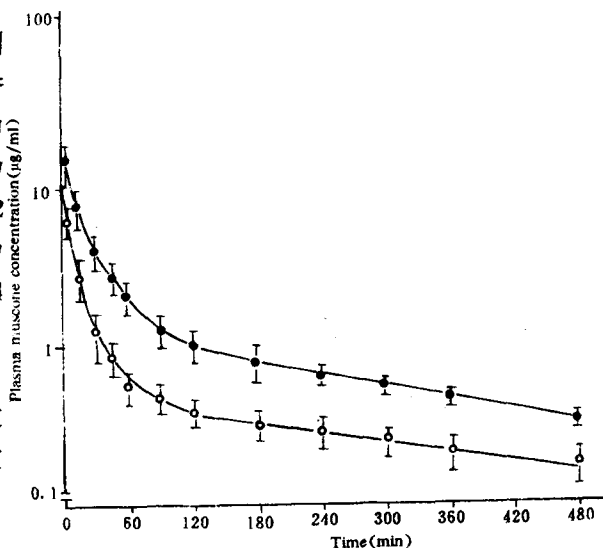


Fig 2 Mean plasma concentration—time curve of muscone after iv of 24 mg/kg to five rabbits (○), or 18 mg/kg to five dogs (●). Each point represents the mean data from 5 animals. The bars indicate the SE at each point. The curve is the model-predicted value.

讨 论

作者在选择大鼠 iv 给药的药时过程的房室模型时发现, 如选择三室模型, 其 R 值较二室模型大, 加权残差平方和较二室模型小, 用 Mandel⁽⁴⁾ 早先提出的 F 检验法检验, 其加权残差平

方和数值在两模型间并无显著性差异,所以采用折衷方法,既使曲线拟合满意,又避免模型过于复杂化,选择了二室模型计算大鼠 iv 给药的药代动力学参数。

与大鼠不同,家兔和狗静注麝香酮的体内过程符合三室开放模型,表明麝香酮的药代过程存在种属差异,如大鼠的消除相半衰期 $T_{1/2\beta}$ 为 118~131 min,而家兔和狗的这一参数分别为 332 和 336 min。在家兔与狗之间的某些药代参数无统计学差异,可能由于麝香酮在家兔和狗体内的某些代谢过程比较接近。另外,从药代参数值来看,麝香酮在三种动物体内的分布和消除较迅速。

大鼠、家兔和狗的稳态表观分布容积,分别为体重的 23.52 和 7 倍,大大超过体液总量,根据 V_d 和 V_c 的数值计算出外周室药量的分数值各为 0.89, 0.96 和 0.95,提示麝香酮在体内分布极为广泛,可能在某些组织,如脂肪,有大量贮存,这也是本实验中麝香酮静脉给药后血药浓度较低的重要因素之一。

参 考 文 献

- 1 陈雪、高兆润.天然麝香研究的概况.中草药 1981;12:236.
- 2 中医研究院广安门医院心血管病研究组.麝香临床治疗冠心病.全国冠心病资料选编 1973;129.
- 3 朱耀伟,等.血浆中麝香酮的气相色谱测定法及其在大鼠体内的药代动力学.中国临床药理学杂志 1992;8:167.
- 4 Mandel J. *The Statistical Analysis of Experimental Data*. New York; Interscience Publishers, 1964:164.

PHARMACOKINETICS OF MUSCONE IN RATS, RABBITS AND DOGS

YW Zhu, GF Cheng and XY Zhu

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050*)

ABSTRACT The plasma concentration—time course of muscone in rats after a single iv administration fitted well to a two-compartment open model, and those in rabbits and dogs were all conformed to a three-compartment open model. Significant species differences were observed in the pharmacokinetic parameters among rats, rabbits and dogs, while no significant differences were found among the three dosages of 12, 18 and 24 mg/kg after iv administration to rats. In rats, the $T_{1/2\beta}$ was found to be 118.1~131.2 min. In rabbits and dogs, the $T_{1/2\beta}$ were 24.9 and 30.0 min, respectively and the $T_{1/2\gamma}$ were 331.9 and 366.4 min, respectively. In rats, rabbits and dogs, the V_{ss} were 23.0, 51.7 and 7.3 L/kg, respectively, and the V_c were 2.33, 2.13 and 0.38 L/kg, respectively.

Key words Muscone; Pharmacokinetics