

s disease. Lancet, 1991, 337: 989

4 Robert SH, Eva MD, Susan MC. High-performance liquid chromatography for the determination of tacrine and its metabolites in plasma. J Chromatogr Biomed Appl, 1990, 530: 170

5 Crismon ML. Tacrine: First drug approved for Alzheimer's disease. Ann Pharmacother, 1994, 28: 744

6 印晓星, 唐性春, 颜梅, 等. 盐酸他可林在不同月龄大鼠

体内的药物动力学比较. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1997, 2: 27

7 Forsyth DR, Wilcock GK, Morgan RA, et al. Pharmacokinetics of tacrine hydrochloride in Alzheimer's disease. Clin Pharmacol Ther, 1989, 46: 634

(收稿: 1997-02-19 修回: 1997-06-05)

(本文编辑: 吴进)

盐酸他可林在大鼠体内的药物动力学*

印晓星 唐性春 颜梅 胡刚

(药理学教研室)

摘要 目的 研究盐酸他可林(THA)在大鼠体内的药物动力学。方法 大鼠分别iv和ig THA 4、8、16mg·g⁻¹后,用反相高效液相色谱法测定其血药浓度,以CAPP软件拟合其房室模型。用平衡透析法测定血浆蛋白结合率。结果 血药浓度-时间关系符合二室模型。静注低、中、高3个剂量后,t_{1/2}(分别为72、60、65min;曲线下面积(AUC)分别为20、34、47g·min·L⁻¹;清除率(CL)分别为0.053、0.062、0.090L·kg⁻¹·min⁻¹,灌胃后t_{1/2}分别为60、63、62min;AUC分别为7、12、21g·min⁻¹;CL分别为0.153、0.152、0.240L·kg⁻¹·min⁻¹。血浆蛋白结合率为52%。结论 盐酸他可林在大鼠体内的消除较快,个体差异较大。

关键词 盐酸他可林 大鼠 色谱法,高压液相 药物动力学 血浆蛋白结合率
中图分类号 R96 R971

PHARMACOKINETICS OF TACRINE IN RATS

Yin Xiaoxing, Tang Xingchun, Yan Mei, et al

(Dept of Pharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

ABSTRACT Objective To study the pharmacokinetics of tacrine(THA) in rats **Methods** After iv of ig administration of THA 4, 8, 16mg·kg⁻¹ in rats, the plasma THA concentration were determined by reversed phase HPLC, and the pharmacokinetic parameters were calculated by CAPP software. The plasma protein binding rate of THA was measured by equilibrium dialysis. **Results** The concentration-time curves were adequately described by a two-compartment open model. The main parameters after iv administration of THA 4, 8, 16mg·kg⁻¹ were t_{1/2β} 72, 60, 65min; AUC 20, 34, 47g·min·L⁻¹; CL 0.053, 0.062, 0.090L·kg⁻¹·min⁻¹; respectively. And the parameters after ig THA were: t_{1/2β} 60, 63, 62min; AUC 7, 12, 21g·min⁻¹·min⁻¹, respectively. The plasma protein binding rate of THA in rats was 52%. **Conclusion** The elimination of THA was fast and the individual difference in pharmacokinetics among rats was great.

KEY WORDS Tacrine Rat Chromatography, high pressure liquid Pharmacokinetics
Plasma protein binding rate

盐酸他可林(9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine hydrochloride, THA)是一种

竞争性的中枢胆碱酯酶抑制剂^[1],它通过减缓大脑皮层中胆碱能神经释放的乙酰胆碱的降解,增加脑内乙酰胆碱的浓度,对老年性痴

* 江苏省教委自然科学基金资助课题(BK95123313)

呆症具有较好的治疗作用^[2,3]。本课题组证实 THA 能显著改善东莨菪碱引起的大鼠学习和记忆障碍,也能明显改善 Alzheimer's Disease(AD)模型大鼠的学习记忆障碍,提高认知能力(内部资料)。本文观察了按高、中、低 3 个剂量灌胃及静注 THA 后,药物在大鼠体内的药物动力学,根据其血药浓度—时间曲线,拟合房室模型,求算其药动学参数,同时测定其血浆蛋白结合,为将来的临床试验提供依据。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂 盐酸他可林,批号 950405,纯度 99.45%,中国药科大学医药化工研究所提供。精密称取盐酸他可林 200mg 至 100ml 容量瓶中,加生理盐水至刻度,即得 $2.0\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的他可林溶液,置冰箱中 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。环己烷、乙酸乙酯、甲酸、氨水均为分析纯,徐州试剂厂产品;乙腈为色谱纯,淮阴精细化工研究所产品。

1.2 动物及分组 Sprague-Dawley 大鼠,雌雄兼用,体重 $225\pm 25\text{g}$,徐州医学院实验动物中心提供。灌胃组和静注组分别分为低、中、高 3 个剂量组,每组 6 只,剂量为 $4, 8, 16\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,灌胃给药后于 10、20、40、60、90、120、180、240 min,静注给药后 5、20、40、60、90、120、180、240min 采集血样 0.5ml 于肝素化试管,离心分离血浆 0.2ml,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下贮存待测。

1.3 血药浓度测定 血浆 0.20ml,加 0.1 ml $0.5\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{NaOH}$ 溶液,混旋片刻后加入环己烷—乙酸乙酯(1:1 V/V)混合液 1ml,振摇 10min 后, $2\ 000\times\text{g}$ 离心 10min,有机层移至另一离心管中, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴中 N_2 气流挥干,以 50 μl 流动相溶解后,进样 10 μl 于高效液相色谱仪中测定^[4]。色谱柱为苯基柱(150mm \times 4.6mm L.D, 5 μm ,大连化学物理研究所);流动相为乙腈—甲酸铵缓冲液(70:30

V/V, pH 2.75); 流速为 $1.5\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$;检测器为 UV-100 紫外检测器(北京分析仪器厂),波长 240nm;记录仪 SP4270(美国)。最低检测限为 $1\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;信噪比为 3;变异系数为 4.9%。

1.4 血浆蛋白结合率 采用平衡透析法进行蛋白结合的测定^[5]。首先观察 THA 与半透膜之间的结合作用。取 5cm 长的透析袋,用水浸泡 20min,加入一定浓度的 THA 溶液 5ml,平衡 24h 后测定 THA 的浓度,未发现有结合作用。将大鼠血浆 0.50ml 置于透析袋内,袋外为含 $40, 80, 160\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 药物浓度的 2.0ml 缓冲液,经过 24h 平衡后,游离药物的浓度在膜内外达到平衡。结合率 = $(C_{\text{袋内}} - C_{\text{袋外}}) / C_{\text{袋内}} \times 100\%$ 。

1.5 数据分析 血药浓度—时间数据采用 CAPP 软件(由南京医科大学药理教研室研制)在 486 微机上拟合,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 药动学参数 大鼠 iv THA $4, 8, 16\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后,经 CAPP 软件拟合,其血药浓度—时间曲线符合二室模型,其药时曲线见图 1,药

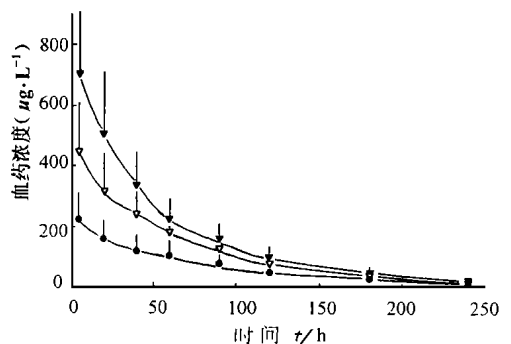


图 1 大鼠静注 THA $4, 8, 16\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后的血药浓度—时间曲线 (•) $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, (∇) $8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, (\blacktriangledown) $16\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

表 1 大鼠静注 THA 4、8、16mg·kg⁻¹后的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参 数	剂量(mg·kg ⁻¹)		
	4	8	16
t _{1/2α} (min)	7±3	10±6	16±6
t _{1/2β} (min)	72±5	60±6	65±12
V _d (L·kg ⁻¹)	5.5±1.4	5.1±8.2	8.2±3.7
AUC(g·min ⁻¹)	20±8	34±13	47±17
CL(L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	0.053±0.021	0.062±0.031	0.090±0.039
k ₁₂ (min ⁻¹)	0.032±0.019	0.022±0.025	0.013±0.012
k ₂₁ (min ⁻¹)	0.080±0.030	0.069±0.032	0.033±0.018
F	0.35	0.36	0.44

表 2 大鼠灌胃 THA 4、8、16mg·kg⁻¹后的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参 数	剂量(mg·kg ⁻¹)		
	4	8	16
t _{1/2ka} (min)	7±1	7±2	6±1
t _{1/2α} (min)	16±4	18±7	24±11
t _{1/2β} (min)	60±11	63±8	62±14
V _d /F (L·kg ⁻¹)	13±9	14±4	23±16
AUC (g·min ⁻¹)	7±3	12±5	21±14
CL/F (L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ·min ⁻¹)	0.153±0.081	0.152±0.050	0.240±0.014
k ₁₂ (min ⁻¹)	0.098±0.067	0.011±0.009	0.007±0.006
k ₂₁ (min ⁻¹)	0.029±0.004	0.019±0.012	0.023±0.007
C _{max} (μg·L ⁻¹)	77±35	130±58	219±150
t _p (min)	19.6±1.1	19.4±2.1	18.9±8.3

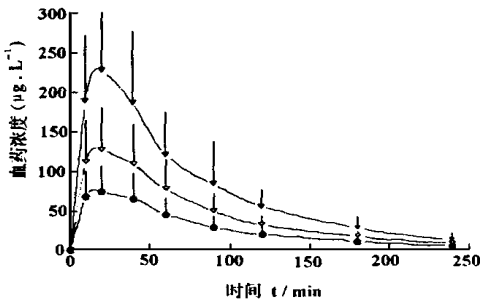


图 2 大鼠灌胃 THA 4、8、16mg·kg⁻¹后的血药浓度-时间曲线(·) 4 mg·kg⁻¹, (▽) 8 mg·kg⁻¹, (▼) 16 mg·kg⁻¹ 药动学参数见表 1。低、中、高 3 个剂量组的动物灌胃 THA 后,大鼠的血药浓度-时间曲线亦符合二室模型,药时曲线见图 2,药动学参数见表 2。

2.2 血浆蛋白结合率 采用平衡透析法进行蛋白结合的测定。盐酸他可林的血浆蛋白结合率约为 52%(表 3)。

表 3 THA 的大鼠血浆蛋白结合率($\bar{x} \pm s, n=6$)

浓度(μg·L ⁻¹)	血浆蛋白结合率%
40	52.0±6.5
80	52.2±7.9
160	54.2±8.7

3 讨论

有关 THA 在大鼠体内的药物动力学研究经中文科技资料目录医药卫生分册检索,目前在国内尚未见报道。本文按 4、8、16mg·kg⁻¹3 个剂量给大鼠灌胃及静注给药后,其药动学符合二室开放模型。从图 1 和图 2 可以看出血药浓度的实测值与预测值比较接近,说明 THA

的模型拟合较为可靠。

大鼠灌胃 THA 后, 吸收迅速, 约在 20min 达到峰浓度, 消除也较快, 消除半衰期为 50~80min; 静注 THA 后, 药物的分布和消除也较为迅速, 分布半衰期在 4~18 min, 消除半衰期在 50~85min 之间。两种给药方法的消除半衰期均较短, 且较为接近, 说明本品在大鼠体内过程较为短暂。

本品的表观分布容积较大, 说明本品易进入体液及其它组织中, 这与本品在体内, 尤其是脑、肝、脂肪的分布较为广泛是一致的^[6], 提示本品可能在体内有一定的蓄积现象。根据大鼠 ig 和 iv THA 的 AUC 可得给药 4、8、16mg·kg⁻¹ 的生物利用度(F)分别为 0.35、0.36 和 0.44, 彼此之间相差不大, 但同剂量组的 AUC 常常相差 3 倍以上, 表明本品的吸收有较大的个体差异。在 iv 和 ig 的 3 个剂量组的半衰期均基本相同, 未随剂量变化而变化; 同时, AUC 和最大血药浓度

(C_{max}) 皆随着剂量的增加而增大。

参 考 文 献

- 1 Hunter AJ, Murray TK, Jones JA, et al. The cholinergic pharmacology of tetrahydroaminoacridine in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol*, 1989, 98(1):79
- 2 Adem A. Putative mechanisms of action of tacrine in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 1992, 139(suppl): 69
- 3 Alhaine K, Riekinen PJ. Discrimination of Alzheimer patients responding to cholinesterase inhibitor therapy. *Acta Neurol Scand*, 1993, 149(suppl): 16
- 4 Robert SH, Eva MD, Susan MC. High performance liquid chromatography for the determination of tacrine and its metabolites in plasma. *J Chromatogr*, 1990, (2): 170
- 5 曾衍霖. 药物与血浆蛋白的结合. 见: 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编. 药理实验方法学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 605
- 6 印晓星, 唐性春, 颜梅, 等. 盐酸他克林在大鼠体内的分布和排泄. *徐州医学院学报*, 1997, 17(4): 343

(收稿: 1997-02-19 修回: 1997-06-05)

(本文编辑: 吴进)

9-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶对家犬、大鼠肝脏功能的影响*

吴云明¹ 孔庆充¹ 戴美秀² 胡刚

(神经药理学研究室)

摘要 目的 研究 9-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶(9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine, THA) 的肝脏毒性机理及其与剂量、疗程的关系。方法 家犬 THA 4.0、2.0、1.0mg·kg⁻¹·d⁻¹, 大鼠 THA 6.0、3.0、1.5mg·kg⁻¹·d⁻¹ 经口给药 13 周, 取外周血进行肝脏功能检测(LFTs), 取肝脏检查肝细胞组织学变化。结果 家犬 THA 4.0mg·kg⁻¹·d⁻¹ 和大鼠 6.0mg·kg⁻¹·d⁻¹ 经口给药 13 周后, 分别有 75% 和 55% 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) 水平超过正常值上限(ULN) 2 倍以上; 30% 大鼠血清 ALT 水平超过 ULN 3 倍以上; 6.0mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及 3.0mg·kg⁻¹·d⁻¹ 组大鼠分别有 5 例和 1 例肝细胞坏死; 4.0mg·kg⁻¹·d⁻¹ 组家犬有 1 例肝细胞坏死。结论 THA 较大剂量长期给药具有明显肝毒性, 可引起血清 ALT 升高及肝细胞变性、坏死。该变化与 THA 剂量及给药期长短有关。

关键词 9-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶 肝功能 丙氨酸氨基转移酶 变性 坏死 家犬 大鼠 中图法分类号 R994.1

EFFECTS OF 9-AMINO-1,2,3,4-TETRAHYDROACRIDINE ON HEPATIC FUNCTIONS OF DOGS AND RATS

Wu Yunming, Kong Qingyan, Dai Meixiu, et al

(Laboratory of Neuropharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

* 江苏省教委自然科学基金资助课题(93102) 1. 病理学教研室 2. 校医院