

索法酮在大鼠体内的药动学研究

王玉丽, 李宏起, 付晓丽

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 研究索法酮在大鼠体内的药动学特点。方法 建立大鼠血浆中索法酮的 HPLC 检测方法, 考察大鼠 ig 给药索法酮 24 h 内血药浓度, 计算药动学参数。结果 ig 给予 100 mg/kg 索法酮, $C_{\max}$ 为 13.0 mg/kg, AUC 为 34.7 mg/L。结论 索法酮在大鼠体内吸收特点非常明确, 可为索法酮制剂研究提供依据。

关键词: 索法酮; 药动学; 高效液相色谱

中图分类号: R969.1: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)05-0697-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.010

In vivo pharmacokinetic study on sofalcone in rats

WANG Yu-li, LI Hong-qi, FU Xiao-li

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To study *in vivo* pharmacokinetic characteristics of sofalcone in rats. **Methods** HPLC method was established to determine the sofalcone in rat's plasma, and investigate the blood concentration after ig administration of sofalcone to rats in 24 h, then pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** Sofalcone raw materials were given by ig administration of 100 mg/kg, then the $C_{\max}$ was 13.0 mg/kg, and the AUC was 34.7 mg/L. **Conclusion** The absorption characteristic of sofalcone in rats is clear, which provides the basis for the study on the preparation method of sofalcone.

Key words: sofalcone; pharmacokinetic; HPLC

索法酮是一种胃黏膜保护剂类抗溃疡药, 具有增加胃血流量、扩张胃黏膜血管、促进胃黏膜修复的作用, 主要通过增强防御因子而对消化性溃疡发挥良好效果, 总有效率可达 80%^[1-2]。但索法酮在水中几乎不溶, 这影响了其在体内的吸收^[3-4]。为了考察索法酮在动物体内的生物利用度, 本实验考察了索法酮在大鼠体内的吸收情况, 为开发新制剂提供实验支持。

1 仪器与试药

1.1 动物

SPF 级 Wistar 大鼠, 雄性, 体质量 200~220 g, 由天津市山川红实验动物科技有限公司提供, 动物质量许可证号: SCXK(津)2009-0001。

1.2 药品与试剂

索法酮原料和对照品 (天津药物研究院制剂中心提供, 质量分数为 99.5%, 批号 110101); 甲醇

(色谱纯, Fisher 试剂公司)。

1.3 仪器

CP114 电子天平[奥豪斯(上海)仪器有限公司]; GLB-16B 离心机(上海安亭科学仪器厂); 菲尼根液质联用仪(包括自动进样器、PDA 检测器和 LCP 泵)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Kromasil C₁₈ 色谱柱(100 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-醋酸(90:10:1); 体积流量: 0.5 mL/min; 检测波长: 340 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 50 μL。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取索法酮对照品 10 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并加至刻度, 摇匀, 即得 1.0 g/L 对照品母液。将母液稀释, 配制成 4.096、10.24、

收稿日期: 2013-08-05

基金项目: 国家重大新药创制专项(2011ZX09401-009); 天津市科技支撑计划重点项目(10ZCKFSH01300)

作者简介: 王玉丽, 助理研究员。Tel: (022)23006815 E-mail: wangyl8@tjpr.com

25.60、64.00、160.00 $\mu\text{g/mL}$ 系列质量浓度的索法酮对照品溶液。

2.3 溶液的制备

2.3.1 空白血浆的制备 大鼠眼球静脉丛取血，血样离心取血浆， $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。

2.3.2 空白血浆加对照品溶液的制备 取离心后的空白血浆加入一定质量浓度索法酮对照品溶液，即得。

2.3.3 血浆样品的制备 给药前 Wistar 大鼠禁食不禁水 12 h，每只大鼠按索法酮原料 100 mg/kg ig 给予索法酮混悬液（给药体积为 2 mL/200 g），分别于

给药前 5、15、30、45 min 和给药后 1、2、3、4、5、6、8、10、12 h 眼球取血 0.6 mL，6 000 r/min 离心，取血浆， $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。

2.4 血浆样品预处理

取血浆样品 50 μL ，加甲醇 150 μL ，涡旋 1 min，离心 5 min（ $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，10 000 r/min），取上清液，即得。

2.5 专属性试验

精密移取血浆样品，按照 1 : 3 的比例加入甲醇沉淀蛋白，涡旋 1 min，离心 5 min（ $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，10 000 r/min），取上清液按上述色谱条件测定，考察空白血浆、空白血浆加对照品、血浆样品的色谱行为，结果见图 1。

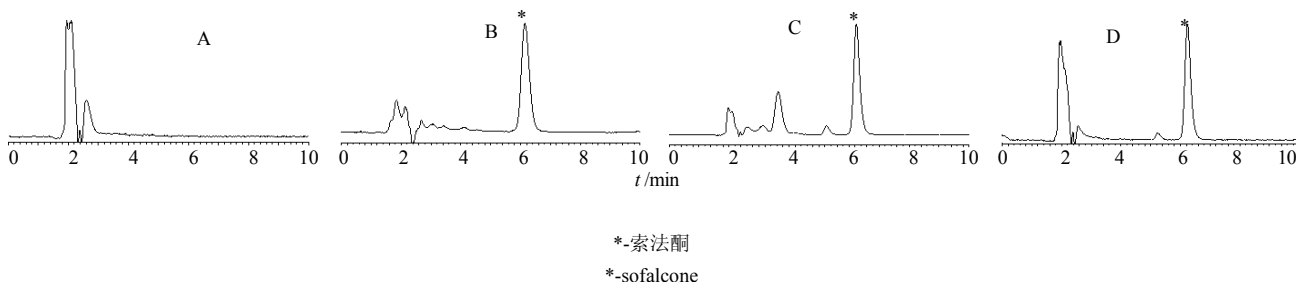


图 1 空白血浆 (A)、索法酮对照品 (B)、空白血浆加索法酮对照品 (C) 和 ig 索法酮样品 (D) 的 HPLC 图谱
Fig. 1 HPLC chromatograms of blank plasma (A), sofalcone reference substance (B), mixture of blank plasma and reference substance of sofalcone (C), and ig administration of sofalcone sample (D)

2.6 线性关系考察

精密加入索法酮系列对照品溶液 40 μL ，加入空白血清 360 μL ，使终质量浓度分别为 0.409 6、1.024 0、2.560 0、6.400 0、16.000 0 $\mu\text{g/mL}$ ，涡旋，混匀。处理血样，取上清液 50 μL 进样，建立标准曲线，测定各样品质量浓度。以待测物的面积为纵坐标，质量浓度为横坐标，作图，绘制标准曲线，得回归方程 $Y = -14\,891.6 + 98\,047.4 X$ ($R^2 = 0.999\,8$)，结果表明，索法酮在 0.409 6~16.000 0 $\mu\text{g/mL}$ 有良好的线性。

2.7 精密度试验

制备 0.409 6、2.560 0、16.000 0 $\mu\text{g/mL}$ 3 个质量浓度的样品，每质量浓度 6 个样本分析，与标准曲线同批测定，根据结果，计算方法的精密度和准确度。3 种质量浓度下的准确度分别为 110.0%、89.2%、88.9%，RSD 值分别为 2.63%、2.72%、3.21%。

2.8 稳定性试验

制备 0.409 6、2.56、16 $\mu\text{g/mL}$ 低、中、高 3 个质量浓度的样品，每个质量浓度 5 份，将样品处理，于制备后 0、2、8、12、24 h 测定，结果 3 个质量

浓度 RSD 值分别为 3.42%、2.56%、4.15%，结果表明样品在室温条件下放置 24 h 稳定。

制备 0.409 6、2.56、16 $\mu\text{g/mL}$ 低、中、高 3 个质量浓度的样品，每个质量浓度 5 份，将样品放置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中，分别于 0、1、2、3、4 d 取出，处理，按 2.1 方法测定，3 个质量浓度 RSD 值分别为 4.98%、4.65%、5.32%，结果表明样品在冷冻条件下放置 4 d 稳定性良好。

2.9 回收率试验

制备 0.409 6、2.560 0、16.000 0 $\mu\text{g/mL}$ 低、中、高 3 个质量浓度的样品，每个质量浓度进行 3 个样本分析，按标准曲线的方法制备相同质量浓度的对照样品，进样分析。以每一质量浓度下两种处理方法所得色谱峰的峰面积比计算回收率，结果见表 1。

2.10 药动学参数的测定

Wistar 大鼠雄性，3 只，禁食 16 h 后，按“2.3.3”项下方法处理，采用 DAS 2.0 统计软件药动学程序计算大鼠给予索法酮后的血药浓度，计算药动学参数。血药浓度 - 时间曲线见图 2，药动学参数见表 2。

表1 索法酮在大鼠血浆中的回收率试验 ($n=3$)Table 1 Recovery test of sofalcone in rat plasma ($n=3$)

质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	回收率/%	平均回收率/%	SD 值/%
0.409 6	98.8	102.40	7.6
	97.2		
	111.3		
2.560 0	90.5	90.59	6.5
	84.7		
	96.5		
16.000 0	90.8	89.69	6.1
	94.6		
	83.7		

表2 索法酮样品在大鼠体内的药动学参数表 ($n=3$)Table 2 *In vivo* pharmacokinetic parameters of sofalcone sample in rats ($n=3$)

参数	单位	索法酮
$t_{\max}$	h	0.5
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	13.0
AUC	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	34.7
$t_{1/2}$	h	0.187
V_d	L	0.028
Cl	$\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	2.88

3 讨论

本研究建立了索法酮在正常大鼠体内吸收的测定方法,测定的索法酮的大鼠吸收曲线,描述了其在正常大鼠体内的吸收过程,与在人体中单次口服的吸收曲线过程相似,半衰期与人体中单次口服结果相近,因此本研究初步建立了索法酮在正常大鼠

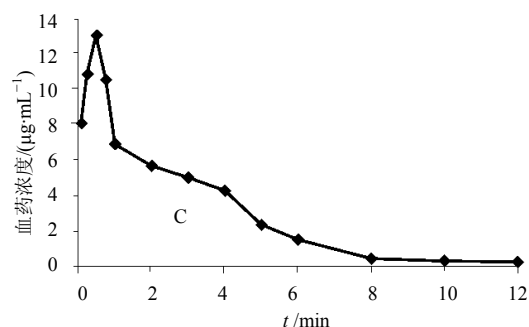


图2 索法酮样品在大鼠体内血药浓度-时间曲线

Fig. 2 *In vivo* concentration-time curve of sofalcone in rats in difference samples

体内吸收的测定方法,快速准确的对索法酮在动物体内吸收情况进行判断,节省了索法酮吸收情况摸索的成本和周期,对索法酮的正常大鼠药动学的探索提供一定帮助。

参考文献

- [1] 陆涛,余永强,曹富. 抗胃溃疡药索法酮的合成[J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(5): 375-376.
- [2] Hirasawa T, Shojit, Hoshino E, *et al.* Clinical study of effect of SU-88 on gastric ulcer combination of treatment[J]. *Jp Pharmacol Therap*, 1982, 10(5): 245-267.
- [3] Yoshiyama H, Nakamura H, Okamoto T, *et al.* A novel *in vitro* effect of the mucosal protective agent sofalcone-inhibition of chemotactic motility in *Helicobacter pylori* [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000 14 (Suppl 1): 230-236.
- [4] Sang B H, Moon S J, Hee J L, *et al.* Simultaneous characterization of sofalcone and its metabolite in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Bull Korean Chem. Soc*, 2005, 26(5): 729-734.