

[³H]辛酰伯喹在大鼠的吸收、分布和排泄

潘尚仁 邵鹤生 许南星 孙均敏 韦宝伟* 李卫一 (江苏省原子医学研究所, 无锡 214001)
张 颂 苏 玲 (南京药学院, 南京 210009)

提要 大鼠 im [³H]辛酰伯喹油溶液后吸收缓慢, 血浆放射性峰浓度在药后 3 d 出现. 药后 30 d 注射部位尚残留给药量的 1%. 药物在血浆中的半衰期为 8 d, 肝中半衰期为 12 d. 根据 im 部位残留药量, 认为所得血浆半衰期为制剂吸收相半衰期, 药物的长效是由于吸收缓慢所致. 放射性在体内的分布以血浆为最高, 依次为肾、肝、脾、肺、心. 血浆蛋白结合率为 49%. 药后 30 d 尿中累计排泄量为给药量的 40%, 粪中为 38%. 尿中未发现原形药物.

关键词 抗疟药; [³H]辛酰伯喹; 吸收; 分布; 排泄

磷酸伯喹是广泛应用的间日疟根治药, 临床疗效好, 但疗程长. Elslager 合成了 3 个 8-氨基喹啉的酰胺化合物, 均未显长效作用⁽¹⁾. WHO 在 1976-77 年的疟疾研究计划中将伯喹的长效化列为重点研究项目之一⁽²⁾. 1978 年南京药学院抗疟药科研组合成了一系列伯喹的脂肪族酰胺化合物, 发现辛酰伯喹有 3-4 周的长效作用, 一次 im 10 mg/kg 以上即有抗猴疟 (*Plasmodium cynomolgi*) 复发的作用^(3,4).

本文报道 [³H]辛酰伯喹在大鼠体内的吸收、分布和排泄.

材 料 和 方 法

1. 药物及给药 [³H]辛酰伯喹系曝射法制备的不定位标记物, 由军事医学科学院和北京师范大学提供⁽⁵⁾, 经重结晶纯化, 放化纯为 90% 以上. 我们将 [³H]辛酰伯喹加适量辛酰伯喹为载体, 使比度为 2.76 μ Ci/mg, 以蓖麻油和茶油(6:4)为溶剂, 配成浓度为 100 mg/ml 的油溶液, im 100 mg/kg 于大鼠后肢外侧肌肉内.

2. 大鼠实验 170-220 g δ η 兼用, 饲养于代谢笼内, 分别于药后 1, 3, 7, 12, 20, 30 d 处死, 每组 4 鼠, 取血及脏器制样. 大鼠 4 只, 分 2 笼饲养, 按时间分段收集尿和粪, 粪经红

外干燥后称重.

3. 放射性测量 将脏器剪碎, 各称 50 mg, 加 85% 甲酸 0.3 ml, 30% H₂O₂ 0.3 ml, 辛醇 1 滴, 于 75°C 消化 45 min, 血液和血浆样品同法消化. 冷却后加乙二醇乙醚 4 ml, 0.5% PPO-二甲苯闪烁液 6 ml 混匀. 取稀释尿 0.1 ml 加乙二醇乙醚及闪烁液量同上. 粪干燥后研匀, 称 50 mg, 加无水乙醇 5 ml, 搅拌提取, 取提取液 0.1 ml, 加闪烁液 6 ml 测量. 粪提取回收率 71%. 注射部位残留的油在形成包裹后, 剥取包裹; 用 50 ml EtOH 提取, 取提取液 0.1 ml, 加闪烁液 6 ml 测量. 测量用 FJ-353 型液体闪烁计数器, 用内标准法作淬灭校正, 测定结果为样品中的总放射性.

4. 血浆蛋白结合率 取 12 d 组大鼠的血浆 1 ml 置玻璃纸透析袋中, 以 5 ml 生理盐水为外液, 平衡透析 18 h, 测定袋内外的放射性.

结 果

大鼠 im [³H]辛酰伯喹后血液和脏器中放射性的分布见图 1. 肝中放射性峰浓度出现最早, 在药后 24 h 达到, 其它组织在药后 3-7 d 出现. 血浆和全血中放射性高于其它所有组织 ($P < 0.05$) 给药后 3 d 组织中放射性和血浆中放射性之比 (T/P) 为: 肾 0.42, 肝 0.27, 脾 0.21, 肺 0.18, 心 0.17, 消化道各部位、脑、肌肉、脂肪等均小于 0.1, 血液和各组织中放射性随时间缓慢下降. 经最小二乘方计算, 血浆中 $t_{1/2} = 8$ d; 根据尿的放射性排泄速率计算, $t_{1/2} = 9$ d, 肝中 $t_{1/2} = 12$ d. 药后 30 d, 血浆

1980年10月6日收稿 1981年9月26日修回

* 广西医药研究所

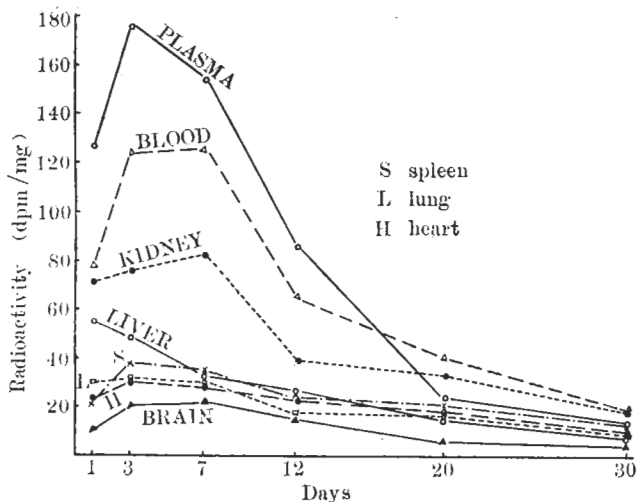


Fig 1. Radioactivity in plasma and tissues after im $[^3\text{H}]$ octanoylprimaquine.

和肝中放射性浓度分别为各自峰浓度的 7.8% 和 18.7%。

药后 12 d 解剖 im 部位, 可观察到注射油被包于一层膜中, 形成数个可以剥离的囊泡。测定 im 部位残留的放射性, 药后 20 d 残留给药量的 $29 \pm (\text{SD})12\%$, 30 d 残留 $17 \pm 9\%$ 说明药物在 im 部位释放缓慢。

大鼠 im 药后, 尿、粪中放射性的累计排泄曲线见图 2。药后 30 d, 尿中累计排泄量为给药量的 40%, 粪中累计排泄量为 38%。尿浓缩后, 用 EtOH 提取, 经硅胶薄层层析(展开剂为氯仿:丙酮 = 9:1), 未发现原形药物, 放射性成分留于原点, 代谢产物的化学本质尚待研究。

用本法测得辛酰伯喹的血浆蛋白结合率为 49%。

讨 论

po 磷酸伯喹后吸收很快, 2 h 内血药浓度即达高峰, 然后迅速下降。本实验表明, 大鼠 im $[^3\text{H}]$ 辛酰伯喹油溶液后, 尿、血浆半衰期为 8-9 d。根据吸收部位放射性的残留量, 此半衰期应当是制剂的吸收相半衰期。长效作用主要是由药物在注射部位缓慢释放所致。由于氨基的酰化,

使辛酰伯喹的脂溶性增加。其次制剂所用的油性溶媒在注射部位扩散范围小, 药物在注射部位形成囊泡样储库, 缓缓释出药物, 从而达到长效目的。因此辛酰伯喹油溶液为一种缓释储存型制剂。它的长效作用与磷酸哌嗪等不同, 后者的长效作用主要是 po 吸收后贮存于肝实质和星形细胞中, 然后缓慢释药⁽¹⁻⁷⁾。

辛酰伯喹在体内主要分布于血浆中, 血浆蛋白结合率不高, 组织中分布量小于血浆浓度, 而氯喹和扑疟喹在肝、脾等组织中浓度比血浆浓度高数十至数百倍⁽⁶⁻⁸⁾。说明辛酰伯喹的组织亲和性较其它抗疟药小。

参 考 文 献

- 1 Elslager EF. Progress in malaria chemotherapy. In: Jucker E, ed. *Progress in drug research*, vol 13. Basel: Birkhauser, 1969: 170-216
- 2 WHO special programme for research and training in tropical diseases: report of first meeting of the task force on the chemotherapy of malaria, TDR/WP/76.6, Geneva 24/28 Nov 1975: 4
- 3 南京药学院抗疟药科研组. 南京药学院报 1979 年 9 月; (2): 13
- 4 张颂、姚文壮、苏玲、张俊. 待发表。
- 5 邵茹辛、丁绍凤. 中国药理学报 1982 年 3 月;

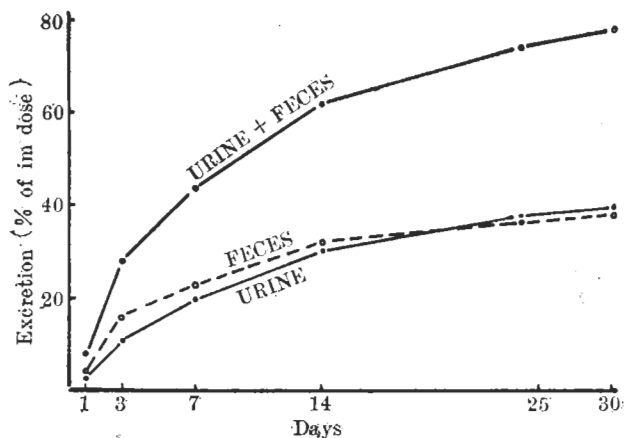


Fig 2. Excretion of radioactivity in urine and feces after im $[^3\text{H}]$ octanoylprimaquine.

- 3 (1): 60
 6 叶雨文、卞如濂. 基础药理学. 第1版. 杭州: 浙江人民出版社, 1979: 283-90
 7 陈 杞、邓敬兰、吴德林、张丽民、郑秀龙, 医药工业 1979 年 8 月; (8): 19

- 8 Stolman A, Stewart CP. 8-Aminoquinolin derivatives. In: Stewart CP, Stolman A, eds. *Toxicology; mechanisms and analytical methods*, vol 1. 1st ed. New York: Academic Press, 1960: 169-70

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Mar; **3** (1): 62-64

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF [³H]OCTANOYLPRIMAQUINE IN RATS

PAN Shang-ren, SHAO He-sheng, XU Nan-xing, SUN Jun-min, WEI Bao-wei,
 LI Wei-yi (*Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214001*)

ZHANG Song, SU Ling (*Nanjing College of Pharmacy, Nanjing 210009*)

ABSTRACT [³H]Octanoylprimaquine in castor oil and tea oil (6:4) was injected im into rats. The drug was absorbed slowly, maximum radioactivity was found after 3 d. About 12.3% of the dose was still remained at the im site after 30 d. The $t_{1/2}$ = 8 d in plasma and 12 d in liver. According to the residual amount in the im site, the plasma $t_{1/2}$ was the $t_{1/2}$ for absorption of the preparation, and the sustained effect was due to the slow absorption of the drug.

The radioactivities were highest in plasma, then in kidneys, liver, spleen, lungs and heart. The rate of binding with plasma protein was 49%.

In 30 d the total radioactivity excreted was 40% of the dose in urine and 38% in feces. No parent drug was isolated in the urine.

KEY WORDS antimalarial drug; [³H] octanoylprimaquine; absorption; distribution; excretion