

# 辛酰伯喹的毒性及长效抗疟作用

张 颂 姚文庄\* 苏 玲 张 俊 (南京药学院, 南京 210009)

**提要** 辛酰伯喹溶解在蓖麻油:茶子油(3:2)中, 小鼠 sc 400 mg/kg 对伯氏鼠疟原虫红内期裂殖体有3-4周的长效作用; 恒河猴 im 10 mg/kg 对食蟹猴疟原虫有明显的抗复发作作用. 小鼠 sc  $LD_{50} = 798 \pm 28$  mg/kg. 狗 im 60 mg/kg 的5只狗中, 1只出现便血等较严重的消化道反应, im 30 mg/kg 未见明显的中毒现象. 局部反应轻微. 猴 im 5-20 mg/kg 未见全身和局部的反应.

**关键词** 辛酰伯喹; 伯喹; 毒性; 伯氏鼠疟原虫; 食蟹猴疟原虫

我们发现伯喹经庚酸、辛酸或壬酸酰化后有一定的长效作用, 进而证明辛酸伯喹有3-4周的长效<sup>(1)</sup>. 本文报道辛酰伯喹的毒性及其长效抗疟作用.

## 方法和结果

辛酰伯喹系我院药化室合成, 淡黄色针状结晶, 熔点  $59.5-60.5^{\circ}\text{C}$ , 红外光谱羰基吸收峰为  $1620-40\text{ cm}^{-1}$ , 化学名为 8-(4-辛酰氨基-1-甲基丁氨基)-6-甲氧基喹啉.

辛酰伯喹蓖麻油:茶子油(3:2)灭菌注射液, 澄明, 淡黄色, 每100 mg 辛酰伯喹含维生素 E 1 mg 作为抗氧化剂.

茶子油和蓖麻油为上海第九制药厂的注射用油.

### 辛酰伯喹的疗效

1. 对鼠疟 (*Plasmodium berghei*) 的长效作用 小鼠体重 20 g 左右, 辛酰伯喹 sc 400 mg/kg, 随机分组, 按不同时间, 分别用血液接种方法由 ip 转种感染鼠疟原虫, 5 d 后血检, 以原虫寄生%与对照组比较作为疗效指标. 结果表明辛酰伯喹有3-4周的长效(见表1).

2. 对猴疟 (*Plasmodium cynomolgi*) 的抗复发作作用 恒河猴 27 只, 体重  $3.2 \pm (\text{SD}) 1.3$

kg, ♀♂兼用, 实验前血检阴性, 按体重和性别平均分配成辛酰伯喹组、磷酸伯喹组和氯喹组. 辛酰伯喹组和磷酸伯喹组同时加服氯喹作为杀红内期原虫药. iv 感染食蟹猴疟孢子, 每猴感染 16-50 只阳性斯氏按蚊. 感染后 7 d 血检(厚血膜), 待血检原虫寄生率达 5% 左右, 按组别给予治疗. 氯喹连续 ig 3 d; 磷酸伯喹连续 ig 5 d; 辛酰伯喹 im 1 次. 猴经治疗后, 每隔 5-7 d 定期血检 1 次, 连续 4-6 个月. 实验表明 im 10 mg/kg 以上的辛酰伯喹即有较好的抗复发作作用, 但疗效低于磷酸伯喹(以下均以基质计算) 1.25 mg/kg, 结果见表 2.

### 辛酰伯喹的毒性

1. 小鼠  $LD_{50}$ . 小鼠体重 18-22 g 随机分组, 背部 sc 1 次, 记录 14 d 内的死亡数, 以简化机率单位法计算  $LD_{50}$  与 95% 可信限. 实验结果如下: 水混悬剂  $1461 \pm 49$  mg/kg; 茶子油剂  $255 \pm 49$  mg/kg; 蓖麻油剂  $1355 \pm 69$  mg/kg; 蓖麻油:茶子油剂(3:2)  $798 \pm 28$  mg/kg.

2. 狗亚急性毒性观察 狗 13 只, 体重  $11 \pm 2$  kg, ♀♂兼用, 分设 30 和 60 mg/kg 2 组, 每组 5 只, 按无菌要求 1 次 im 辛酰伯喹蓖麻油:茶子油剂(3:2)于股二头肌. 3 只作空白对照. 给药前与给药后 2、7 和 14 d 测定尿常规、血常规、BUM 和 SGPT. 30 mg/kg 组狗反应轻微, 仅在 2-4 d 内食量略有减少. 60 mg/kg 组狗有 1 只反应较为严重, 厌食、便稀呈黑色, SGPT 由正常的 19 U 升至 72 U, 14 d 后才恢复. 其他狗未见异常. 30 d 后,

Table 1. Repository antimalarial effects of octanoyl primaquine 400 mg/kg against *P. berghei* in mice

Day of challenge after medication	Treated			Controls		
	Number of mice Exp.	% of RBC Pos.	% of RBC infected $\bar{x} \pm SD$	Number of mice Exp.	% of RBC Pos.	% of RBC infected $\bar{x} \pm SD$
In aqueous suspension						
7	30	16	1.4±0.3	15	15	31±6
14	30	22	1.9±0.3	15	15	37±8
21	28	28	9.2±1.8	15	15	42±9
28	28	28	24.0±4.8	15	15	42±8
In tea seed oil (80% of mice died in 7-10 d after medication)						
7	30	20	0.4±0.1	15	15	37±8
14	30	25	6.7±1.5	15	15	34±9
21	15	15	26.0±4.5	10	10	33±7
28	14	14	29.0±4.3	10	10	48±11
In castor oil						
7	30	26	3.4±0.6	15	15	39±9
14	27	24	4.3±0.9	15	15	42±12
21	30	29	5.4±1.2	15	15	37±9
28	30	30	8.6±1.7	15	15	45±12
In castor oil and tea seed oil (3:2)						
7	30	25	4.2±0.9	15	15	40±8
14	30	26	4.1±0.9	15	15	38±7
21	27	27	8.8±1.3	15	15	48±14
28	29	29	6.2±1.2	15	15	40±11

Table 2. Antirelapse activity of octanoyl primaquine and primaquine (control:chloroquine 20 mg/kg qd × 3 d as a blood schizonticidal drug) in rhesus monkeys infected with sporozoites of *P. cynomolgi*

Drug	Daily dose (mg/kg)	Days of Rx	No. of monkeys Treated	No. of monkeys Relapse
Octanoyl	20.0	1	6	0
Primaquine	10.0	1	7	2
	5.0	1	3	2
Primaquine	1.25	5	3	0
	0.625	5	3	2
	0.313	5	2	1
Chloroquine	20.0	3	3	3

30 mg/kg 组狗第 2 次给药, 剂量 30 mg/kg, im 于对侧腿。60 d 后, 60 mg/kg 组狗第 2 次给药, 剂量 60 mg/kg, im 于对侧腿。狗经第 2 次给药后的结果与第 1 次的情况基本一致。90 d 后将狗处死解剖, 肉眼观察未见异常、组织学镜检, 心肌无显著病变, 部分狗见有小灶性间质炎; 肝脏、肾脏未见明显病变。

3. 对狗高铁血红蛋白的影响 取 10 只狗。6 只分 ig 磷酸伯喹 1 和 2 mg/kg/d 2 组, 连续 10 d。给药前测定高铁血红蛋白正常值, 然后测定给药 2、4、7、10 d 的高铁血红蛋白含量的变化; 4 只 im 辛酰伯喹 30 mg/kg 后观察 30 d 内高铁血红蛋白含量的变化。实验表明辛酰伯喹对狗的高铁血红蛋白含量有所影

响, 但仅 1 只狗升高明显, 由正常的 2% 升至 22%, 其他 3 只狗升高不明显, 与磷酸伯喹 2 mg/kg 组比较差别明显, 结果见图 1。

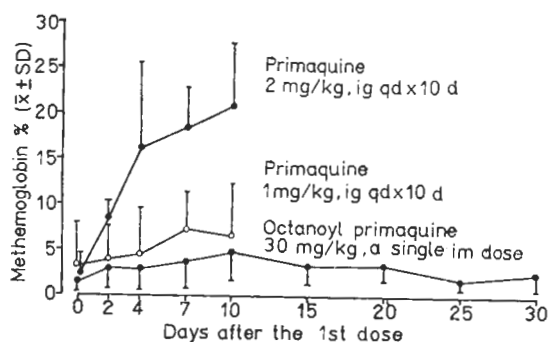


Fig 1. Methemoglobin levels in dogs after primaquine or octanoyl primaquine

### 辛酰伯喹 im 后的局部反应

1. 兔股四头肌反应 兔 6 只 im 辛酰伯喹 蓖麻油: 茶子油剂 (3:2), 左右腿各 1 ml (100 mg), im 后 3、5 和 7 d 解剖, 肌肉色泽正常, 表明辛酰伯喹对兔股四头肌无明显刺激。组织学镜检均系间质油脂肉芽肿或急性间质炎。

2. 狗股二头肌反应 狗股二头肌 im 辛酰伯喹 24-48 h 后能摸及有肿块, 一般在 5-7 d 后逐渐消失, 少数狗局部正常, 肿块不易摸及。狗经 im 后于不同时间处死解剖, 5 d 者反应较为明显, 有轻微充血, 肌肉色泽呈米黄色; 15 d 解剖, 肌肉色泽尚未恢复; 30 d 解剖肌肉色泽正常, 残留药物为纤维膜包裹, 呈囊状; 60 d 解剖已属正常, 但 5 只狗中有 2 只仍见有非常细小的黄色小囊 4-6 个; 90 d 以后解剖已属正常。

组织学镜检, 5 d 解剖者显示肉芽肿显著, 并有白细胞浸润; 90 d 解剖者见有间质纤维临时增生或少量间质油脂肉芽肿; 60 d 者仅肉芽肿较大或较多; 30 d 者亦然。

### 讨 论

磷酸伯喹吸收快, 疗程长。我们曾以磷酸

伯喹水溶液 40 mg/kg、茶子油混悬液 60 mg/kg、蓖麻油: 茶子油 (3:2) 混悬液 60 mg/kg sc 后观察对小鼠的保护时间, 未显示有 7 d 以上的长效, 而辛酰伯喹有 3-4 周之久。猴症辛酰伯喹 im 1 次与磷酸伯喹 ig 5 d 的疗程相当, 能获得根治, 表明辛酰伯喹是一长效 8-氨基喹啉类药。最近证明, 辛酰伯喹吸收缓慢, 大鼠 im [<sup>3</sup>H]辛酰伯喹 30 d 后, 局部尚有残留药物 12%<sup>(2)</sup>。

蓖麻油能延缓药物吸收, 动物实验常以蓖麻油: 苯甲酸苄酯 (BBCO) 作为药物的长效注射溶剂, 但蓖麻油粘滞度大, 不易注射; 苯甲酸苄酯对肌肉组织又有刺激, 因此我们改用蓖麻油和茶子油以降低粘滞度和减少刺激性。

狗 ig 磷酸伯喹后消化道反应严重, 解剖时见有多处肠套叠; 组织学镜检, 显示对心肌有病理性损害<sup>(3)</sup>。我们观察狗 im 辛酰伯喹 茶子油剂 60 mg/kg 后消化道反应与磷酸伯喹类同, 但未见有肠套叠。狗 im 辛酰伯喹 蓖麻油: 茶子油剂 (3:2) 60 mg/kg 后消化道反应轻微, 对心肌未见嗜酸性变或颗粒变性等病理性损害。辛酰伯喹 10 mg/kg 的猴症疗效低于磷酸伯喹 1.25 mg/kg。这些结果表明辛酰伯喹吸收缓慢, 血药浓度较低, 因此该药毒性较低而疗效稍差。

致谢 南京铁道医学院病理学教研室、第二军医大学寄生虫学教研室、中国医科院寄生虫病研究所协助完成。

### 参 考 文 献

- 1 南京药学院抗疟药科组. 南京药学院学报 1979 年 9 月; (2):13
- 2 潘尚仁、邵鹤生、许南星、孙钧敏、韦宝伟、李卫一、张颂、苏玲. 中国药理学报 1982 年 3 月; 3(1):62
- 3 何德华、董荣春、秦祝青、龚志锦、沈念慈、唐惠兰. 第二军医大学学报 1981 年 3 月; 2(1):26

## TOXICITY AND REPOSITORY ANTIMALARIAL ACTIVITY OF OCTANOYL PRIMAQUINE

ZHANG Song, YAO Wen-zhuang, SU Ling, ZHANG Jun

(Nanjing College of Pharmacy, Nanjing 210009)

**ABSTRACT** Octanoyl primaquine, a new compound synthesized in our College, was dissolved in castor oil and tea seed oil (3:2). In mice, a single sc of 400 mg/kg almost completely prevented or suppressed patent infections of trophozoite-induced *Plasmodium berghei* up to 3—4 wks (Table 1). In antirelapse experiments against secondary tissue schizonts in rhesus monkeys, im 10 mg/kg showed an appreciable activity against tissue stage (Table 2). The acute sc LD<sub>50</sub> in mice = 798 ± 28 mg/kg. In dogs,

im 60 mg/kg, not 30 mg/kg, caused intestinal bleedings in one of the 5 dogs, and a slight hyperemia of injected muscle tissue was found at the im sites in 5 d. No discernible gross reactions were observed at 72, 120 and 168 h after im in rabbits. All of the 16 monkeys tolerated the dose of 5—20 mg/kg well.

**KEY WORDS** octanoyl primaquine; primaquine; toxicity; *Plasmodium berghei*; *Plasmodium cynomolgi*