

3 甲[羰基-¹⁴C]芬太尼在小鼠的吸收、分布和排泄

金文桥、徐珩、池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 小鼠 sc 3 甲[羰基-¹⁴C]芬太尼后能迅速吸收, 血、肺、心和脑放射性以药后 10min 最高, 肾、肝和脂肪的放射性在药后 30min 明显增高, 药后 1 h 达高峰。比较药后 10min 各器官或组织放射性浓度以肺最高, 其次是心、肾、脑、肝和脂肪。药后 24 h 各脏器的放射性都已很低。48 h 内, 尿排出总放射性量占给药量的 61.7%, 自粪排出 13.8%。

关键词 3 甲[羰基-¹⁴C]芬太尼; 吸收; 组织分布; 药物排泄

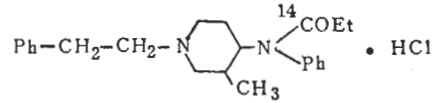
3-甲芬太尼由我所第五研究室化学组朱友成等同志首先合成⁽¹⁾, 是芬太尼类型镇痛药中一个较强的药物, 即哌啶环 3 位取代甲基的芬太尼化合物。它的镇痛作用比芬太尼强 2-19 倍, 而呼吸抑制作用较芬太尼轻, 其他急性与亚急性毒性也比较小⁽²⁾。

本文介绍 3-甲芬太尼在小鼠体内的吸收、分布和排泄的研究结果。

材 料 和 方 法

药物 3 甲[羰基-¹⁴C]芬太尼由本所章辛等同志合成, 白色结晶, 经薄板层析鉴定为放射纯(>95%), 放射性比度为 0.76 MBq/mg。

其结构式如下:



动物和实验方法 小鼠, 体重 20±2 g, ♂。每组 5 只, sc 1 mg/kg 3 甲[羰基-¹⁴C]芬太尼。分别于药后 0.5, 5, 10, 30 min 及 1, 2, 13, 24 h 测定血、心、肝、肺、脑、肾和脂肪中放射性。收集药后 5, 10, 30 min 及 1, 2, 13, 24, 48 h 尿与粪, 测定放射性。

1. 血液或组织 从眼眶脉络丛取血 0.1 ml, 或取组织用滤纸吸干后称重 20 mg 左右, 加 2 ml 正丁醇-甲醇液(3:2), 匀浆提取, 离心, 分离上清液, 吸取 0.2-0.5 ml 提取液, 加入有 5 ml 含 0.4% PPO 二甲苯闪烁液的测量杯中, 用 NE 5503 液体闪烁计数器测定, 道比法作淬灭校正。

2. 尿和粪 收集全尿或全粪, 用 2-2.5 ml 上述提取液洗涤滞留在管壁上的残尿, 粪样品加 2-6 ml 上述提取液, 匀浆提取, 其余同上。用 Bray 氏闪烁液测定。

Tab 1. Radioactivity in blood and tissues(dpm × 10⁻³/g) after sc 3-methyl[carbonyl-¹⁴C]fentanyl (0.76 MBq/kg) in 5 mice ($\bar{x} \pm SD$)

	0.5 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	13 h	24 h
Blood (dpm × 10 ⁻³ /ml)	1.7±0.8	5.0±1.6	15±4	14.3±1.5	12.0±1.3	7.9±1.9	1.0±0.3	1.0±0.3
Lung	22±8	48±12	66±15	40±4	41±5	31.0±2.5	3.2±1.4	5.8±1.0
Heart	6.8±2.1	21±6	29±9	17±3	18.0±1.0	13.0±1.4	2.0±1.4	2.5±1.4
Kidney	3.0±0.6	16±5	24±5	56±17	84±10	76±7	12±4	8.8±2.1
Brain	1.8±0.5	11.8±1.7	20±5	11±4	10.5±2.4	5.3±1.7	0.8±0.4	0.8±0.4
Liver	0.8±0.4	9±3	15±6	64±25	79±10	64±8	11±3	9.0±2.1
Fat	0.5±0.3	3.8±1.9	9.4±2.1	19±6	47±16	30±10	6±3	2.3±1.0

Tab 2. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after sc 3-methyl[carbonyl-¹⁴C]fentanyl (0.76 MBq/kg) in 5 mice (dpm × 10⁻³, $\bar{x} \pm SD$)

	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	13 h	24 h	48 h
Urine	0.028 ± 0.015	0.24 ± 0.12	0.8 ± 0.3	11.1 ± 0.7	45 ± 15	320 ± 40	369 ± 28	560 ± 80
Feces	0.5 ± 0.3	0.57 ± 0.21	2.1 ± 0.8	4.4 ± 1.7	5.5 ± 2.8	50 ± 22	100 ± 30	126 ± 23

本实验测定的是总放射性量。所得结果以占给药量的%表示。

结 果

血中放射性 sc 3甲[羰基-¹⁴C]芬太尼后, 血中放射性变化见表1。从表1可见, sc后药物被迅速吸收到血中, 药后10 min血液放射性达高峰, 然后逐渐降低, 1 h后明显下降。

组织分布 从表1可见, 肺、心和脑的放射性在药后10 min最高, 与血中放射性变化大致相仿。肾、肝和脂肪的放射性在药后30 min明显增高, 1 h达高峰, 以后很快下降。药后13-24 h各脏器的放射性已很低。比较药后10 min各脏器的放射性, 以肺最高, 其放射性分别为心、肾、脑、肝及脂肪组织的2.3, 2.8, 3.3, 4.4及7.3倍。

排泄 尿与粪的排泄情况见表2, 从表2可见, sc后2 h尿与粪内排泄的放射性很少, 尿和粪累积排出量分别只占给药量的4.94%与0.61%。药后13 h排泄量明显增加, 尿和粪累积排出量分别为给药量的35.7与5.48%。至药后24与48 h, 尿累积排出量分别为40.8与61.7%, 粪累积排出量分别为10.7与13.8%, 由此可见, 药物进入机体后较快排除, 并且经尿排出远远高于经粪排出。

尿中的提取物经硅胶TLC与分段放射性测定, 除大部分有与3-甲芬太尼相一致的R_F值(0.47-0.50)外, 还有少量代谢物, 待进一步鉴定。

讨 论

已经证明, 3-甲芬太尼衍生物的镇痛活性

和它与脑中阿片受体亲和力有关⁽³⁾。sc 3甲[羰基-¹⁴C]芬太尼在脑中的放射性变化可反映给药的作用情况, 其放射性的高峰时间为给药后10 min, 和它的镇痛、木僵作用的峰时间相一致。同时, 也说明3-甲芬太尼经sc能很好地吸收到血, 进入脑组织。这也是该药的高脂溶性所决定。

各组织中放射性的分布情况可能和组织的血流量有关, 例如肺、心及脑等组织, 血流充沛, 其浓度在药后10 min就达高峰, 而脂肪组织, 血流量差, 峰浓度时间为药后1 h。此外, 可能和该药的脂溶性、解离度等因素也有关。

药后10 min各组织放射性以肺部最高, 其次是心、肾、脑、肝及脂肪。此结果和芬太尼在兔上的分布情况类似⁽⁴⁾。用拮抗剂丙左吗喃(levallorphan)拮抗芬太尼呼吸抑制作用, 未发现肺组织的芬太尼含量有所下降, 说明该药的呼吸抑制作用和肺组织局部高浓度无关, 而与它的中枢作用有关。

3甲[羰基-¹⁴C]芬太尼的尿排出情况和人体iv芬太尼的排泄情况相似。临床iv芬太尼后24与48 h, 尿中分别排出给药量的41.9与52.9%⁽⁵⁾。由于尿中该药排出量大大高于粪中, 故临床对于中毒病例应考虑及时补液, 以促进药物从尿内排泄。

参 考 文 献

- 1 朱友成、方苏南、葛邦铨, 等. 强效镇痛剂研究: II. 3-甲基芬太尼类衍生物的合成及镇痛活性. 药学报 1981, 16: 97
- 2 黄忠明、周杰、陈新建, 等. 强效镇痛剂羟甲芬太尼和3-甲芬太尼的镇痛作用与毒性. 中国药理学报 1984, 5: 153
- 3 金文桥、徐珩、朱友成, 等. 3-甲基芬太尼

- 衍生物的合成、镇痛活性及其与受体亲和力关系的研究。中国科学(B辑)1980, 12 : 1219
- 4 Hess R, Herz A, Friedel K. Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect. *J Pharmacol*

- Exp Ther* 1971; 179 : 474
- 5 Hess R, Stiebler G, Herz A. Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *Eur J Clin Pharmacol* 1972; 4 (3) : 137

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5) : 399-401

Absorption, distribution and excretion of 3-methyl[*carbonyl*- ^{14}C] fentanyl in mice

JIN Wen-qiao, XU Heng, CHI Zhi-qiang

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT 3-methyl[*carbonyl*- ^{14}C] fentanyl sc was rapidly absorbed into the blood. The radioactivities in blood, lung heart and brain reached the maximum 10 min after sc. The radioactivities in the kidney, liver and fat increased markedly 30 min after sc and reached their maximum 1 h after sc. Ten min after sc, the lung showed the highest concentration among the organs, the following were heart, kidney, brain,

liver and fat. The radioactivities decreased markedly after 24 h. Within 48 h, the excreted radioactivities in urine and feces were 61.7% and 13.8%, respectively of the total administered amount.

KEY WORDS 3-methyl[*carbonyl*- ^{14}C] fentanyl; absorption; tissue distribution; drug excretion