

蒿甲醚在小鼠和大鼠体内的吸收、分布和排泄

姜纪荣 严汉英* 庄怡华 许帼英 曾衍霖

丁绍凤 (北京师范大学化学系, 北京 100082)

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 大、小鼠 iv [³H]蒿甲醚后, 放射性在肝内含量最高, 其次, 在小鼠中为肾及肾上腺, 在大鼠为肺和肾上腺。小鼠 iv 后 24 或 72 h 内, 从尿中排出放射性分别占给药量的 41.3% 和 56.0%, 粪排泄分别为 26% 和 39%。大鼠 iv 后 3 h 内从胆汁排出的放射性占给药量的 32.5%。JCR 小鼠 iv 或 im [¹⁴C] 蒿甲醚后在 24 h 内经脱甲基代谢后由呼吸道排出 ¹⁴CO₂ 量分别占给药量的 31±3% 和 14.9±2.0%, 在苯巴比妥钠诱导下, iv 后 24 h 则可达到给药量的 50±4%, 差别显著($P<0.01$)。

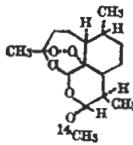
关键词 [³H 或 ¹⁴C] 蒿甲醚; 吸收; 分布; 排泄; 苯巴比妥钠; 脱甲基作用

青蒿素是我国首创的抗疟新药, 疗效好, 结构新型。但尚存在近期复发率高和油或水中溶解度小, 不宜做成适当剂型等缺点。为此, 我所从改变青蒿素的化学结构着手, 研制成一种青蒿素衍生物, 即蒿甲醚⁽¹⁾, 它比青蒿素更具有高效, 速效, 复发率低等特点, 且可做成

油剂, 使用较方便⁽²⁾。然而, 迄今对蒿甲醚的体内代谢情况了解不多。为此, 我们用 ³H 和 ¹⁴C 标记的蒿甲醚研究了该药在大、小鼠体内的吸收, 分布, 排泄和脱甲基代谢。

材料和方法

药物 [³H] 蒿甲醚由北京师范大学丁绍风合成, 采用通气曝射法不定位标记。放化纯度为 91.4%, 比活性为 4 mCi/mg, 溶于无水乙醇中保存。在临用前, 将原 [³H] 蒿甲醚经少量乙醇稀释, 配制成: 乙醇 [³H] 蒿甲醚: N-二甲基酰胺: 水 = 15%:15%:70% (v/v) 的混合液, 再加适量非标记蒿甲醚, 使溶液含蒿甲醚为 1 mg/ml, 供 iv 用。[¹⁴C] 蒿甲醚的 ¹⁴C 标记在 12 位醚甲基⁽³⁾, 比放射性为 6.5 μCi/mg, 放化纯度为 90% 以上。以 1% 的 [¹⁴C] 蒿甲醚茶油制剂供 im、[¹⁴C] 蒿甲醚 iv 液溶媒同 [³H] 蒿甲醚, 浓度为 [¹⁴C] 蒿甲醚 1 mg/ml。



1982年3月23日收稿

1982年7月31日修回

*南京药物研究所

动物，给药方法及剂量 ♂小鼠体重为 22.1±(SD) 2.5 g 和 ♂大鼠体重为 143±9 g。小鼠尾 iv [³H] 萍甲醚 10 ml(1 mCi)/kg，大鼠 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉，股 iv [³H] 萍甲醚 2.5 ml (0.25 mCi)/kg，脱甲基代谢用体重 21.3±2.4 g JCR 小鼠分 iv 10 mg (65 μCi)/kg, im 50 mg (325 μCi)/kg [¹⁴C] 萍甲醚组和巴比妥钠诱导加 iv [¹⁴C] 萍甲醚三组。

生物样本制备及其放射性测定

1. 血样及组织 从眼眶静脉丛取血，肝素抗凝，分别取全血及血浆 20 μl。取出主要脏器，经水冲洗去血液及内容物，用滤纸吸干，捣碎，称取 10 mg 左右放于闪烁杯内，用 95% 甲酸 0.2 ml 和 29% 过氧化氢 0.2 ml，辛醇一滴，置于 80℃ 烘箱中消化 30 min，待消化液冷后，加入闪烁液，测总放射性。

2. 胆汁 小鼠直接取自胆囊胆汁，大鼠插胆总管引流胆汁。取胆汁加闪烁液，直接测定放射性。

3. 尿和粪 由全玻璃代谢笼收集尿液和粪粒。取尿液加闪烁液直接测放射性。粪粒烘干后，称重，用研钵研成粉末，称干粉 5 mg 左右，消化后测放射性。

4. ¹⁴CO₂ 的收集及计算 在密封代谢笼内，从笼顶通入压缩空气，流量是 0.5-1.0 l/min，由笼底导出气流用三通活塞与气体洗瓶相联，并内装专用的 ¹⁴CO₂ 吸收剂（乙醇胺：乙二醇乙醚 = 1:2, v/v），取含 ¹⁴CO₂ 的吸收剂 2 ml，加入 8 ml 闪烁液内，振摇成匀相，测放射性，经外道校正，得 dpm (2)，按下式计算呼吸道排出%：

$$\text{¹⁴CO}_2 \text{ 排出\%} = \frac{\text{dpm (2)} \times V_1/V_2}{\text{dpm (1)} \times D} \times 100$$

dpm (1) = 1 ml [¹⁴C] 萍甲醚的 dpm 数；D = 给药量(ml)；V₁ = 吸收剂的容量(ml)；V₂ = 取样容量(ml)。

其余各样品的放射性测量全采用均相测定。闪烁液组成为 PPO 4 g, POPOP 0.1 g, 萘 75 g, 乙二醇乙醚 300 ml, 二甲苯 700 ml。每样

品加闪烁液 6 ml，测得放射性、换算成比放射性进行比较（每 mg 湿组织或每 mg 干粪及每 10 μl 血或胆汁的 dpm）。仪器为国产 YJS-78 型双道液体闪烁器，以外道比法对每样品进行淬灭校正。

实 验

组织分布

1. 在小鼠体内分布 ♂小鼠 iv [³H] 萍甲醚 30 min 或 24 h 后将动物处死（每组 5-7 只），分别测定各组织的放射性。见图 1。

小鼠 iv 后 30 min，以肝放射性最高，肾上腺、肾次之，再其次是脾、肺、小肠、心、股骨、肌肉、胃、大肠、睾丸和脑。在血浆和胆汁中也维持高水平。iv 后 24 h，组织中放射性分布形式与 30 min 相似，但相应各组织的放射性均较低。尤其原来高水平的组织下降趋势尤为明显，如肝和肾已分别下降到原水平的 12% 和 9%。且血中浓度基本上也平行下降至 7-8% 左右。发现 iv 后 30 min，在肝、肾、脾和血液中放射性已达峰值，其后放射性随即迅速下降，而在 iv 后 2-24 h 间是一缓慢降低过程。（见图 2）。

2. 在大鼠体内分布 ♂大鼠 iv [³H] 萍甲醚 3 h 后，将动物处死，分别测定各组织的放射性（见图 1）。它的分布形式，以肝、肺、肾上腺及肾为最高，其次为脾、胃、心、肌肉、大肠、小肠、股骨、睾丸和脑。胆汁和血浆也维持高水平。与小鼠 iv 30 min 后的分布比较，除肺分布显著提高外，其余组织分布形式基本相同。

排泄

1. 尿和粪 ♂小鼠 iv [³H] 萍甲醚后，即刻放入代谢笼内，自由摄食和饮水，收集 24 及 72 h 内尿和粪，测得回收总放射性。

iv 后 24 h 内，从尿中排泄的总放射性为给药量的 41±3%，从粪便排泄的总放射性为给药剂量的 26±10%，又观察 3 只小鼠 iv 后 72 h 内自尿粪排出的总放射性分别为给药剂

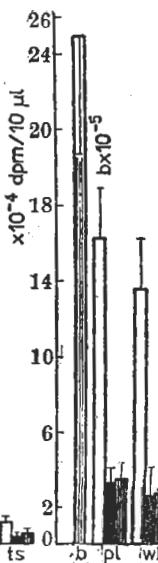
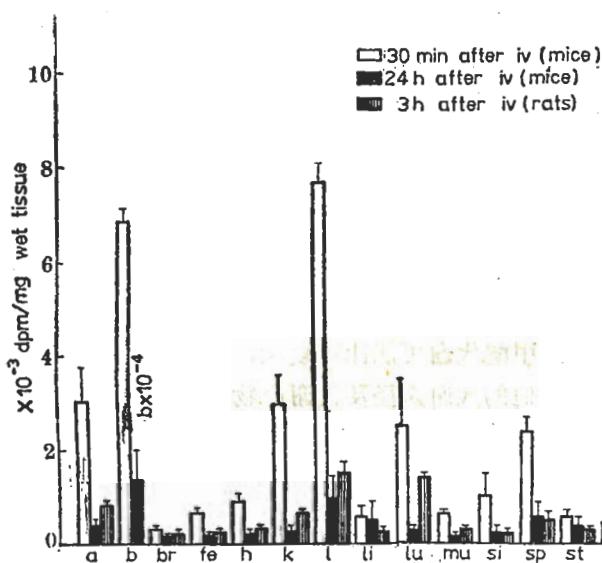


Fig. 1. Distribution of radioactivities after iv [^3H]artemether 10 ml (1 mCi)/kg in mice and 2.5 ml (0.25 mCi)/kg in rats. a: adrenal; b: bile; br: brain; fe: femur; h: heart; k: kidney; l: liver; li: large intestine; lu: lung; mu: muscle; si: small intestine; sp: spleen; st: stomach; ts: testis; pl: plasma; wb: whole blood.

量的 $56 \pm 13\%$ 和 $39 \pm 16\%$ ，其中尿的 49.9% 的放射性是在药后 24 h 内排出，而粪的 25.3% 的放射性在药后 24 h 内排出。可见，药后 24 和 72 h 内已从尿粪中总排泄率分别达到 $68 \pm 10\%$ 和 $95 \pm 10\%$ 。

2. 大鼠自胆汁排泄 大鼠在轻度戊巴比妥钠麻醉下，进行胆道插管后，每只由股静脉按体重 iv [^3H]蒿甲醚 2.5 ml (0.25 mCi)/kg，收集 3 h 胆汁排泄量，测量排出的总放射性为给药量的 32.5%。说明胆汁也是重要排泄途径之一。

[^{14}C]蒿甲醚在小鼠体内的脱甲基代谢

1. iv 取小鼠 4 只，尾 iv [^{14}C]蒿甲醚后，即刻放入代谢笼内收集排出 $^{14}\text{CO}_2$ ⁽⁴⁾，分别在药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 h 取出吸收剂 20 ml，从中取出 2 ml，测放射性，结果 24 h 内由呼吸道排出 $^{14}\text{CO}_2$ 为给药量 $31 \pm 3\%$ 。见图 3。

2. im 取小鼠 6 只 ($3 \text{♀} 3 \text{♂}$)，经后腿肌肉注入 [^{14}C]蒿甲醚油剂，放入代谢笼收集排出 $^{14}\text{CO}_2$ ，测定各时间点的放射性，累计 24 h 内从呼吸道排出 $^{14}\text{CO}_2$ 为给药量的 $14.9 \pm 2\%$ 。

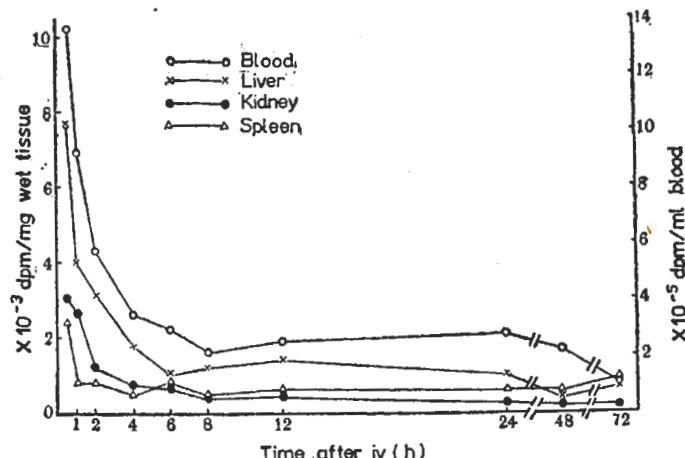


Fig. 2. Change of radioactivities in liver, kidney, spleen and blood after iv [^3H]artemether 10 ml (1 mCi)/kg in mice.

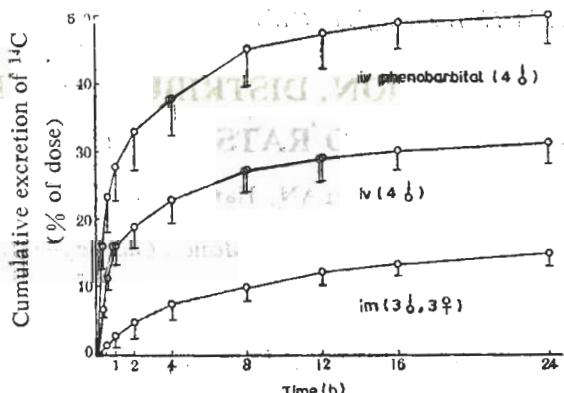


Fig. 3. Cumulative elimination of radioactivities as $^{14}\text{CO}_2$ in expired air of mice after iv or im [^{14}C]artemether.

3. ip 苯巴比妥钠的诱导 取♂小鼠4只, ip 1% 苯巴比妥钠生理盐水溶液, 使其诱导性增加药酶活性⁽⁵⁾。每天给药1次, d 1 ip 50 mg/kg, d 2-4 各 80 mg/kg, d 5 尾 iv [¹⁴C]蒿甲醚, 剂量和 ¹⁴CO₂ 收集法同1。分别测定各时间点放射性。在24 h 内从呼吸道累积排出 ¹⁴CO₂ 为给药量的50±4%, (见图3), 明显高于非诱导组($P<0.01$)。

讨 论

小鼠和大鼠 iv [³H]蒿甲醚后, 放射性分布以肝、肾最高, 说明这两脏器可能是该药的代谢和排泄的主要部位。

iv [³H]蒿甲醚后24或72 h 内, 从动物体内放射性分布水平的变化及尿粪排出放射性程度, 说明该药在体内转运迅速、排泄快, 估计该药不易产生组织蓄积, 这与药代动力学研究, $T_{\frac{1}{2}\beta}$ 只有0.66 h⁽⁶⁾ 是相一致的。经小鼠尿纸层析初步表明: 尿中几乎找不到原形药物, 说明大部药物在体内已被代谢转化, 这与文献⁽⁷⁾有类似之处。

根据本实验结果, 蒿甲醚在体内存在脱醚甲基代谢, 该过程又与药酶活性有关, 随着体内药酶活性增加脱醚甲基代谢也明显增加⁽⁵⁾。发现im组24 h ¹⁴CO₂ 的排泄率仅为iv组一半($P<0.01$), 这可能与im油剂的生物利用度不

高有关, 因为蒿甲醚油剂对家兔生物利用度仅为36.8—49.5%⁽⁶⁾。蒿甲醚脱醚甲基后当为还原青蒿素, 已知还原青蒿素对伯氏(*P. berghei*)疟的作用仅为蒿甲醚1/3, 此作用为降活性过程, 提示临床用药时药酶活性和疗效关系应引起重视。

本实验测定的是血液, 脏器和排泄物中的总放射性, 未将原形药物和代谢物进行分离。蒿甲醚代谢可能比较复杂, 除了脱醚甲基外, 其他的代谢途径及代谢产物均有待研究。

致谢 得到联合国开发计划署/世界银行/世界卫生组织热带病研究训练计划的资助; 我所植物化学室及药物合成室提供蒿甲醚; 上海试剂研究所合成 [¹⁴C]蒿甲醚

参 考 文 献

- 1 李英、虞佩琳、陈一心、李良泉、盖元珠、王德生、郑亚平。科学通报 1979年7月30日;24(14):667
- 2 顾浩明、吕宝芬、瞿志祥。中国药理学报 1980年9月;1(1):48
- 3 严汉英、宋志良、姜纪荣、顾育仁、徐强、曾衍霖。医药工业 1981年5月;(5);1
- 4 Bircher J, Kämpfer A, Gikalov L, Preisig R. *Clin Pharmacol Ther* 1976 Oct; 20 (4): 484
- 5 Hepner GW, Vesell ES. *N Engl J Med* 1974 Dec; 291 (26): 1384
- 6 曾衍霖、张银娣、王长根。药学学报 待发表。
- 7 朱大元、黄宝山、陈仲良、殷梦龙。药学学报 1980年8月;15(8):509

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Sep; 4 (3) : 197-201

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF ARTEMETHER IN MICE AND RATS

JIANG Ji-rong, YAN Han-ying, ZHUANG Yi-hua, XU Guo-ying, ZENG Yan-lin

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

DING Shao-feng (Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100082)

ABSTRACT Artemether, methyl-dihydroartemisinine, is a much more potent antimalarial than artemisinine. In this paper, the absorption, distribution, excretion and demethylation

of artemether in mice and rats are reported.

Thirty minutes after iv in mice, a high level of radioactivities was found in liver, adrenals and kidneys, while appreciable

radioactivities were present in spleen, lungs, small intestine, heart, femurs, muscle, stomach and large intestine. The radioactivities in testis and brain were low. The radioactivities in whole blood, plasma and bile were very high. The pattern of distribution of [³H]artemether in rats was similar to that in mice, except a higher radioactivity in the lungs of rats. The drug was rapidly taken up by various organs. Only very low level of activity was detected in the tissues 24 h after iv [³H]artemether.

Following iv [³H]artemether in mice, the total radioactivity was found to be 41.3% in urine and 26.9% in feces within 24 h, and 56.0% in urine and 39.0% in feces within 72 h. Biliary excretion was also considerable. In rats with a biliary cannula, 32.5% of an

iv dose of [³H]artemether was recovered from the bile collected for 3 h.

The amount of demethylation of artemether (etheric methyl) in 24 h after iv or im in mice was found to be 31.3% and 14.9%, respectively, and the degree of demethylation under the induction of phenobarbital was increased markedly ($P < 0.01$). It seemed that the demethylation was related to the activity of the hepatic drug-metabolizing enzyme.

KEY WORDS [³H or ¹⁴C]artemether; absorption; tissue distribution; excretion; demethylation; phenobarbital

This investigation received support from the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.