

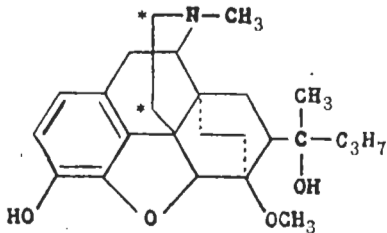
盐酸二氢依托啡舌下用药的药效学和药物动力学

黄 矛、王美英、袁淑兰、秦伯益 (军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

提要 舌下用(sI)盐酸二氢依托啡(DHE)对小鼠或大鼠的镇痛、呼吸抑制或制动作用均与sc相似, 但剂量较高。小鼠sI[15, 16-³H]DHE 2.36 μg/kg后, $K_a = 0.273 \text{ min}^{-1}$, $t_{1/2(a)} = 2.54 \text{ min}$, $t_{\text{max}} = 10.9 \text{ min}$, $C_{\text{max}} = 252 \text{ pg/ml}$, $K = 0.0166 \text{ min}^{-1}$, $t_{1/2} = 41.7 \text{ min}$, $\text{AUC}_{0-180 \text{ min}} = 18.2 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ 。sI[15, 16-³H]DHE相对于sc的生物利用度为29.2%。sI DHE的作用易为烯丙吗啡对抗。

关键词 盐酸二氢依托啡; 舌下用药; 镇痛; 药效学; [15, 16-³H]二氢依托啡; 药物动力学; 生物利用度; 烯丙吗啡

盐酸二氢依托啡(dihydroetorphine hydrochloride, DHE)是一个强效镇痛药, 毒性和副作用相对低于吗啡⁽¹⁾。临床试用止痛效果好, 副作用少^(2,3)。但DHE的有效止痛时间较短, 频繁注射不够方便。因此, 有必要研制DHE的方便剂型。依托啡(etorphine⁽⁴⁾)和buprenorphine⁽⁵⁾两个药的舌下(sublingual, sI)制剂用于晚期癌症止痛, 效果与注射给药相似。我们观察了小鼠和大鼠sI DHE的镇痛、呼吸抑制和制动等作用, 作了小鼠sI[15, 16-³H]DHE后的药物动力学分析。



[15, 16-³H]Dihydroetorphine

材料与方 法

镇痛试验 小鼠用热板法(55±0.5℃), 大鼠用扭体法⁽⁶⁾。ip 4% NaCl 1.5 ml/kg,

立即置于铁皮盒内, 观察大鼠在60 s内出现以腹部收缩、身体伸长为主要特征的扭体反应, 记录扭体次数。10-20 min后重复测1次。无扭体反应的大鼠除去不用。sI或sc DHE 20 min, 以不再出现扭体反应鼠为镇痛有效。我们选用的103只大鼠, 计221次ip 4% NaCl, 平均每次ip后出现2.6±SD 1.4次扭体反应。

制动试验 小鼠用翻正反射消失试验⁽¹⁾。大鼠用紧张症(catatonia)试验⁽⁷⁾。sI或sc DHE 20 min, 将大鼠的后肢依次置于水平放置的铜棒(φ 5 mm, 高3 mm)上, 其后肢45 s不撤离为紧张症阳性。

呼吸抑制试验 将大鼠置于有机玻璃固定盒内, 待其呼吸平稳5 min。直视其胸廓运动至少30 s, 10 min重复一次。两次均值作正常呼吸频率。sI或sc DHE后20 min, 呼吸频率减慢50%以上为呼吸抑制阳性。

小鼠sI[15, 16-³H]DHE后全血和全脑中[15, 16-³H]DHE测定 正常小鼠, sI[15, 16-³H]DHE 2.36 μg/kg, 分别于sI后2, 5, 10, 30, 60, 120或180 min, 摘除眼球取血0.10 ml于肝素化试管内。颈椎脱位处死后取脑(去小脑)约100 mg。将取得的组织分别置入预先加有0.20 ml NaOH(1 mol/L)的试管中, 加入辛醇0.10 ml, 30% H₂O₂ 0.10 ml。80℃水浴消化30 min。其间不时振摇试管。另取正常小鼠1只, 按上述方法取血和脑各2份。1份不加任何药物作本底对照管。另1份加入37 kBq/ml的[15, 16-³H]DHE 40 μl(472 pg)作标准对照管。

将消化成均匀无沉淀液体的样品分别倾于49号滤纸片(φ 2 cm, 4层)上, 18℃下静置4-5 h, 待纸片半干时放入计数瓶内, 加闪烁液(POPOP 0.4 g, PPO 4.0 g, 二甲苯加至1000

ml) 5.0 ml. 隔夜暗化后测定放射性。液闪仪为 LKB 1215 Rack-beta II 型, 计数效率 62%。[15, 16-³H]DHE 浓度按下式计算:

$$[15, 16-^3\text{H}]DHE(\text{pg/ml or g}) = \frac{\text{测定管计数} - \text{本底对照管计数}}{\text{标准对照管计数} - \text{本底对照管计数}} \times \frac{472}{0.1}$$

药物 DHE·HCl 为本所合成, mp 297-8°C (分解); 氢溴酸烯丙吗啡, 青海制药厂产。药物用蒸馏水(HCl 调整 pH 至 3.5)配制。[15, 16-³H]DHE 为上海医科大学核医学研究所核药学研究室制备, 比活性 1295 GBq/mmol, 放射纯度 95%。用 pH 7.4, Tris-HCl 0.05 mol/L 缓冲液配制成 18.5 MBq/ml (500 μCi/ml) 备用液, 含 [15, 16-³H]DHE 5.9 μg/ml。[15, 16-³H]DHE 标准液用同上缓冲液稀释为 37 kBq/ml, 含 [15, 16-³H]DHE 11.8 ng/ml。[15, 16-³H]DHE 贮于 4°C。

给药方法 舌下给药(sl)参考给大鼠⁽⁸⁾的方法, 小鼠 100 μl/kg, 大鼠 10-20 μl/kg。小鼠 sl [15, 16-³H]DHE (18.5 MBq/ml) 溶液 400 μl/kg。用 10 μl 微量注射器给予。药液在 10 s 内推完, 然后继续捉持小鼠或大鼠 1 min, 以防药液被嚥下。sc, ip 或 po, 小鼠 10 ml/kg; 大鼠 1 ml/kg。

动物 小鼠和大鼠均为本院实验动物场提供, ♀♂兼用。小鼠体重 22 ± SD 3 g, 大鼠体重 175 ± 36 g。

结果和讨论

镇痛作用 sc 和 sl DHE 对小鼠和大鼠的

镇痛作用比较于表 1。表中 sl/sc 的比值表示 sl 产生与 sc 相同作用所需的剂量倍数。大鼠 sl 依托啡的 sl/sc 为 15⁽⁸⁾。

小鼠 po DHE 吸收较差, 其镇痛 ED₅₀ 高达 123(98-153) μg/kg。sl 的 ED₅₀ 值仅为 po 的 1/30, 也说明 sl DHE 是通过舌下粘膜吸收的, 并非经胃肠道吸收。sl 与 sc 的差别可能与两种途径给予 DHE 的吸收程度不同有关, 也不排除部分药液被嚥下的可能。

大鼠 sl DHE 后, 10 min 就出明显的镇痛作用。30 min 时达最强。1 h 后开始减弱, 作用时间不超过 3 h (图 1)。小鼠与大鼠相似, sl DHE 后 20 min 镇痛作用达最强, 45 min 开始减弱, 持续不超过 2 h。

呼吸抑制作用 sl DHE 后抑制大鼠呼吸

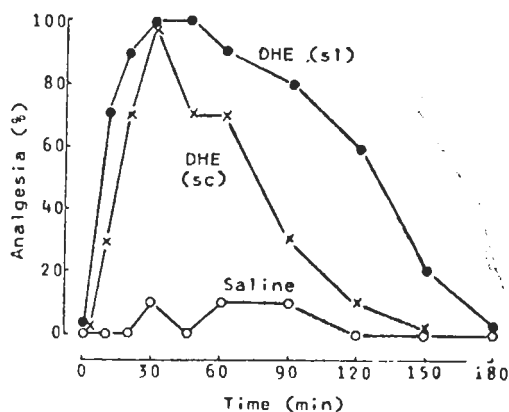


Fig 1. Analgesia after sublingual (sl) 5 μg/kg or subcutaneous (sc) 0.5 μg/kg of dihydroetorphine hydrochloride (DHE) in rats, n=10. Analgesia was determined with the writhing method⁽⁶⁾.

Tab 1. Analgesia and immobilization of dihydroetorphine hydrochloride administered by subcutaneous and sublingual in mice or rats.

		ED ₅₀ (95% CL)(μg/kg)*		
		Subcutaneous	Sublingual	sl/sc
Mouse	Hot-plate	0.47(0.36-0.58) ⁽¹⁾	3.94(2.52-6.15)	8
	Loss of righting reflex	50(43-57) ⁽¹⁾	225(187-272)	4.5
Rat	Writhing	0.24(0.20-0.28)	2.54(1.51-4.30)	11
	Catatonia	3.10(2.05-4.15)	12(10-14)	4

* Each value represents the results of 12-14 animals calculated by Finney's probit analysis method⁽⁹⁾.

的ED₅₀(95% CL)为38(30-40)μg/kg; sc的ED₅₀为8.2(6.2-10.8)μg/kg. sl/sc为4.6.

制动作用 结果见表1. 大鼠sl DHE 20 μg/kg后3 min, 探究活动减少, 5 min时行动迟缓, 尾巴平举; 10 min时保持某种固定姿态, 触其身体时缓走几步, 紧张症阳性. 行动迟缓可持续>1 h. 2-3 h后恢复正常. 大鼠sc DHE 5 μg/kg后的反应与上述sl后相似.

烯丙吗啡对sl DHE的对抗作用 小鼠、兔、犬或猴sc DHE后的镇痛、呼吸抑制和制动作用, 均易被烯丙吗啡所对抗⁽¹⁾. 大鼠15只, sl DHE 100 μg/kg, 3 min出现行动障碍, 竖尾巴等反应. 不到10 min翻正反射均消失. 然后分3组处理: 5只大鼠从sl DHE后20 min开始计, 86±SD 15 min才自动恢复翻正反射; 5只sl DHE后20 min, ip烯丙吗啡1.0 mg/kg, 11±3 min翻正反射恢复(p<0.01); 烯丙吗啡加到5.0 mg/kg时, 5只大鼠4.2±0.4 min就可使翻正反射恢复. 另有5只大鼠, 预先ip烯丙吗啡1.0 mg/kg, 20 min再sl足以使翻正反射消失的DHE 100 μg/kg, 大鼠的翻正反射不受影响. 其中仅1只大鼠在sl DHE 20 min时出现紧张症, 持续10 min; 另1只大鼠仅有行走缓慢的反应. 这些结果表明: 烯丙吗啡容易对抗sl DHE的作用, 为一旦sl DHE过量时的解救提供了依据.

小鼠sl[15, 16-³H]DHE的药物动力学

小鼠sl[15, 16-³H]DHE后的组织浓度和主要药物动力学参数分别见表2和表3. 小鼠sl[15, 16-³H]DHE后的吸收很快, 药峰时间t_{max}与sc[15, 16-³H]DHE 1.0 μg/kg后的t_{max}(表3, 袁淑兰等, 未发表资料)相似, 而且在小鼠血中的消除与sc也相似, 符合单室模型. sl的t_{1/2}比sc后略长, 与sl后镇痛时间稍延长一致. 表观分布容积V_d小于10, 说明DHE主要分布于循环系统内.

sl DHE的相对生物利用度 因受[15, 16-³H]DHE浓度和给药容量(最大400 μl/kg)的限制, sl[15, 16-³H]DHE的剂量只能达

Tab 2. Tissue distributions of [15, 16-³H] dihydroetorphine (pg/ml blood or g brain) after sublingual [15, 16-³H]dihydroetorphine 2.36 μg/kg to mice. n=6, \bar{x} ±SD

Time(min)	Blood	Brain
2	124±58	22±23
5	307±132	225±104
10	282±56	232±64
30	180±75	373±56
60	116±50	120±75
120	45±25	28±16
180	39±30	9±9

Tab 3. The pharmacokinetic parameters after sublingual [15, 16-³H]dihydroetorphine 2.36 μg/kg in mice

Parameters	Blood	Brain	Blood*
C ₀ (pg/ml or g)	321	621	492
K _a (min ⁻¹)	0.0166	0.0243	0.0252
t _{1/2} (min)	41.7	28.5	27.7
K _e (min ⁻¹)	0.273	0.095	0.262
t _{1/2(a)} (min)	2.5	7.3	2.7
t _{max} (min)	10.9	19.2	9.9
C _{max} (pg/ml or g)	252	290	334
AUC _{0-180min} (ng·min/ml)	18.2	20.5	17.1
V _d (L/kg)	7.4	3.80	2.0
CL(ml·min/kg)	122	92	75

*After subcutaneous injection of [15, 16-³H]dihydroetorphine 1.0 μg/kg in mice (from YUAN Shu-Lan *et al*, unpublished data).

到约1/2镇痛ED₅₀. 由于sc或sl都是血管外途径, sl相对于sc的生物利用度须用相对生物利用度公式⁽¹⁰⁾计算. 又因sc[15, 16-³H]DHE的剂量不是正好2.36 μg/kg, 故将sc不同剂量[15, 16-³H]DHE的AUC对相应的剂量(表4, 袁淑兰等, 未发表资料)作直线回归(r=0.9842, Y=38.1056 X-47.2508), 算得sl[15, 16-³H]DHE 2.36 μg/kg时的AUC应为42.68 ng·min/ml, 平均t_{1/2}为28.6 min. sl[15, 16-³H]DHE的相对生物利用度(AUC_{sl}/AUC_{sc} × t_{1/2,sc}/t_{1/2,sl})为sc的29.2%. 虽然sl[15, 16-³H]DHE的相对生物利用度不如sc, 但只要适当提高sl DHE的剂量, 同样能达到注射给

Tab 4. Some of pharmacokinetic parameters after subcutaneous injection of [15, 16-³H]di-hydroetorphine ([³H]DHE) in mice (from YUAN Shu-Lan *et al*, unpublished data)

[³ H]DHE μg/kg	t _{1/2} min	AUC _{0-180 min} ng·min/ml
1	27.7	17.10
2	38.5	40.69
4	28.9	106.43
8	22.4	185.97
16	25.7	594.83

药的药效，本文前面的结果也反映了这一点。

我们根据本文的结果，推荐DHE舌下含片试用于临床止痛，重点是晚期癌症病人⁽¹¹⁾或急诊剧痛病人⁽¹²⁾，每次sl 40-50 μg的止痛效果与im 20 μg相当，有效时间稍延长。小鼠sl 1/2镇痛ED₅₀的[15, 16-³H]DHE相对于sc 5倍镇痛ED₅₀的[15, 16-³H]DHE的生物利用度达到29.2%。人体DHE舌下含片的镇痛效果相当于im同量DHE的50%。目前，我们对这一差别尚不能加以解释。无独有偶，与DHE同属东罂粟碱类(orpavyines)化合物的buprenorphine，大鼠sl [³H]buprenorphine 200 μg/kg的生物利用度为iv的13.3%⁽¹³⁾。临床上每人sl 0.4 mg或iv 0.3 mg buprenorphine均获满意止痛效果，但sl 0.4 mg后的生物利用度只有iv 0.3 mg的31%⁽⁴⁾。该文作者亦表示对sl buprenorphine后血药浓度较低但止痛效果照样好这一现象不能解释。

舌下用DHE比注射给药方便，但也增加了药物滥用的可能性，这是应该警惕的。

致谢 本所药物合成室宋运金同志提供DHE·HCl。

参 考 文 献

- 1 黄 矛、秦伯益. 双氢埃托啡的镇痛和其它中枢抑制作用. 中国药理学报 1982; 3 : 9
- 2 黄昌霞. 双氢埃托啡在消化系统临床的应用. 解放军医学杂志 1987; 12 : 132
- 3 吴 珏、朱银南. 应用非诺哌啶或双氢埃托啡于剖心手术的麻醉. 临床麻醉学杂志 1986; 2 : 1
- 4 Blane GF, Robbie DS. Trial of etorphine hydrochloride (M99 Reckitt) in carcinoma pain : preliminary report. *Br J Pharmacol* 1970; 39 : 252 P
- 5 Bullingham RES, McQuay HJ, Dwyer D, Allen MC, Moore RA. Sublingual buprenorphine used postoperatively: Clinical observations and preliminary pharmacokinetic analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12 : 117
- 6 Fukawa K, Kawano O, Hibi M, Misaki N, Ohba S, Hatanaka Y. A method for evaluating analgesic agents in rats. *J Pharmacol Methods* 1980; 4 : 251
- 7 Boura ALA, Fitzgerald AE. The pharmacology of N-(cyclopropylmethyl)-19-isopentyl-norvinol hydrochloride. A potent and long lasting central depressant. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 26 : 307
- 8 Blane GF. Absence of respiratory depression in the new-born rat after maternal administration of etorphine by the sublingual route. *J Pharm Pharmacol* 1967; 19 : 781
- 9 Finney DL. *Probit analysis*. 2nd ed. London : Cambridge University Press, 1952 : 236-45
- 10 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. NY: Marcel Dekker, 1982 : 185-94. (Swarbrick J, ed. *Drugs and the pharmaceutical sciences*; vol 15)
- 11 肖月华. 双氢埃托啡对晚期肿瘤患者镇痛效果的临床观察. 新药与临床 1984; 3 : 136
- 12 黄 矛、矫向前. 双氢埃托啡对60例急诊病人的止痛效果. 解放军医学杂志 1985; 10 : 53
- 13 Brewster D, Humphrey MJ, McLeavy MA. The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33 : 500

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of dihydroetorphine hydrochloride administered sublingually in mice and rats

HUANG Mao, WANG Mei-Ying, YUAN Shu-Lan, QIN Bo-Yi

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850)

ABSTRACT The analgesia, respiratory depression and immobilization in mice and rats after dihydroetorphine hydrochloride (DHE) administered sublingually (sl) were similar to those after DHE administered subcutaneously (sc), but the effective doses of sl DHE were larger than those of sc DHE.

After sl $[15, 16\text{-}^3\text{H}]$ DHE $2.36 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($1/2$ analgesia ED_{50}) for mice, $K_a = 0.273 \text{ min}^{-1}$, $t_{1/2} (a) = 2.54 \text{ min}$, $t_{\text{max}} = 10.9 \text{ min}$, $C_{\text{max}} = 252 \text{ pg}/\text{ml}$, $K = 0.0166 \text{ min}^{-1}$, $t_{1/2} = 41.7 \text{ min}$, $\text{AUC}_{0-180 \text{ min}} = 18.2 \text{ ng}\cdot\text{min}/\text{ml}$. The elimination of $[15, 16\text{-}^3\text{H}]$ DHE from

the blood was conformed to the single compartment model. The relative apparent bioavailability of sl $[15, 16\text{-}^3\text{H}]$ DHE for mice was 29.2% of sc $[15, 16\text{-}^3\text{H}]$ DHE.

The effects of sl DHE were easily antagonized by nalorphine.

It had been recommended to test the sublingual tablet of DHE in the terminal cancer patients with pain.

KEY WORDS dihydroetorphine; sublingual administration; analgesia; pharmacodynamics; $[15, 16\text{-}^3\text{H}]$ dihydroetorphine; pharmacokinetics; bioavailability; nalorphine