

兔的蒿甲醚血浆蛋白结合率与唾液浓度

楼亚平* 张正光** 束汉麟 曾衍霖 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 用平衡透析法测蒿甲醚血浆蛋白结合率(f_b)。蒿甲醚 1.1-6.9 $\mu\text{g/ml}$ 时, f_b 约 93%。数据经 Woolf 法作图得结合参数 β 为 4.28 $\mu\text{mol/g}$, K_{AP} 为 20.3 μM 。唾液浓度(S)与血浆浓度(P)间呈线性关系: $P = 0.960 + 11.1 S$ 。P = 1.1-6.9 $\mu\text{g/ml}$ 时, S/P 值为 $7 \pm 4\%$, 与透析实验的游离浓度 7% 基本相符, 提示有可能根据 S/P 值估算蒿甲醚体内 f_b 值, 或根据 S 及 f_b 估算 P 值。

关键词 蒿甲醚; 血浆; 蛋白结合; 唾液; 平衡透析; 甲基二氢青蒿素

蒿甲醚(artemether)是青蒿素的衍生物, 其结构式见下, 抗疟效果比青蒿素好⁽¹⁾, 脂溶性较大, 便于制成油针剂, 临床试验认为很有发展前途。合理设计给药方案, 必须进行药代动力学分析, 但多次采样测血浓度不易被患者接受, 而检测唾液药物水平却有很多优点⁽²⁾。本文探讨蒿甲醚的唾液浓度(S)和血浆浓度(P)的关系, 并测定蒿甲醚的兔血浆蛋白结合率(f_b)与结合参数。

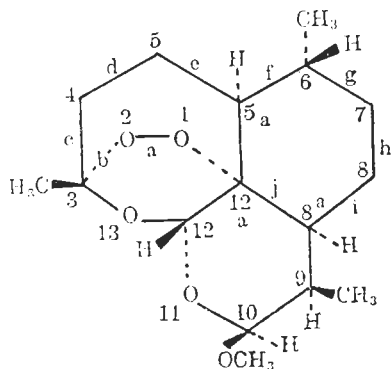


Fig 1. Artemether {methyl dihydroartemisinin or (3 α , 5 α , 6 β , 8 α , 9 α , 10 α , 12 β , 12 α R*)-decahydro-3, 6, 9-trimethyl-10-methoxy-3, 12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin}(Chemical Abstract number 71963-77-4).

1983年11月3日收稿 1985年1月3日修回

* 现在上海医科大学药理学系
** 现在军事医学科学院

材 料

兔 2.9 \pm SD 0.3 kg。蒿甲醚由昆明制药厂提供, 批号 830302。毛果芸香硷盐酸盐, Merck 厂出品, 超级纯(extra pure)批号 6946355。其他试剂均属 CP 以上。层析板: Silica gel 60G, 20 \times 20 cm, 110 $^{\circ}\text{C}$ 活化 1 h。

方法与结果

兔 iv 2.5% 戊巴比妥钠 25 mg/kg 麻醉, 并吸入乙醚维持, 加用 1% 普鲁卡因局麻后, 分别在两侧眼睛下方约 2.5 cm 处剪开皮肤, 分离腮腺导管, 引流唾液。术后恒速滴注毛果芸香硷的等渗葡萄糖溶液(10 ml/h, 3 mg/kg \cdot h)以促进唾液分泌。

按下列次序在 15 min 内给完药, 1) im 蒿甲醚油剂 200 mg/kg(200 mg/ml); 2) ip 相同油剂 300 mg/kg; 3) 腹部皮肤给药 150 mg/kg (蒿甲醚的 N,N-二甲基乙酰胺溶液)。

给药前取自身对照唾液和血液, 给药后每隔约 0.5 h 收集唾液 3-4 ml; 在每段时间中点, 从股动脉放血约 3 ml; 用薄层扫描法⁽³⁾测定药物浓度。兔血浆及唾液中药物回收率分别为 $>83\%$ 及 $>80\%$; CV 一般为 10%。实验结果证实唾液中可检出蒿甲醚, 但 S 仅为 P 的 4-10%。将 *5, *6, *7, *10 四兔的 S 及 P 共 24 对数据进行直线回归, 得回归方程 $P = 0.960 + 11.1 S$ ($r = 0.91$, $p < 0.001$) 取其中 P 在 1.1-6.9 $\mu\text{g/ml}$ 的 17 对数据进行统计, S/P 值为 $7 \pm 4\%$ 。

用平衡透析法测定 f_b ^(4,5), 透析液中加入 4% (v/v) 的甲醇以增加蒿甲醚的溶解度, 每瓶袋外透析液为 10 ml, 蒿甲醚浓度分别为 0.5, 2, 10, 30 $\mu\text{g/ml}$ 。对照组袋内以空白缓冲液代血浆, 袋外蒿甲醚为 2 $\mu\text{g/ml}$ 。置冰箱中平衡 60 h

Tab 1. Plasma protein binding rate with artemether in 3 rabbits

Artemether in dialysis bag ($\mu\text{g/ml}$)	1.10 - 2.55	3.80 - 6.90	12.7 - 26.0	48.5 - 58.5
Binding rate(%) \bar{x}	93.0	93.2	90.1	88.6
SD	1.9	0.2	2.0	1.6

以上,用15%磷酸水杨酸试剂检查袋外有否蛋白漏出。用⁵,⁷,⁸三兔的血浆分别进行平衡透析,当袋内血浆浓度1.1-58.5 $\mu\text{g/ml}$ 时,其结合率为93-89%,见表1。按公式 $D_t = \beta PD_t / D_b - K_{dp}$,对 D_t 与 PD_t / D_b 进行直线回归,分别得结合参数 β 为 $4.28 \pm \text{SD } 0.18 \mu\text{mol/g}$, K_{dp} 为 $20.3 \pm \text{SD } 2.6 \mu\text{M}$ 。

讨 论

本文测得的 f_b (约90%)比李万亥等⁽⁵⁾测得值(约65%)高得多,除动物种属不同外,很可能与本实验药物浓度较低有关。浓度高时结合部位趋于饱和,提示蒿甲醚的血浆蛋白结合可能为非线性动力学过程,本文求得的 K_{dp} 值也比李万亥等报道值为小,可能是蒿甲醚脂溶性较大,与血浆蛋白结合较强。

血浆浓度1.1-6.9 $\mu\text{g/ml}$ 时,S/P值约7%,与平衡透析法测得游离浓度约7%相符。蒿甲醚为脂溶性非极性化合物,血浆中未与蛋白结合的游离药物很可能通过被动扩散进入唾液,因此临床有可能根据S/P值估算蒿甲醚的体内 f_b 值。或根据S及 f_b 值估算P值。

蒿甲醚的疗效与药物浓度有关⁽⁶⁾,根据血

浓度改进给药方案将使蒿甲醚发挥更好的疗效。本实验发现S与P有一定的直线回归关系,所以有可能以S代P进行给药方案研究。

本实验因手术创伤,且注射毛果芸香硷也使兔处于非生理状态,毛果芸香硷还对唾液的成份有一定的影响⁽⁷⁾。为了克服这些缺点,正考虑做狗的唾液痿慢性实验,并以条件反射法促进唾液分泌。

致谢 本研究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部分资助。

参 考 文 献

- 1 顾浩明、吕宝芬、瞿志祥. 中国药理学报 1980; 1: 48
- 2 Piraino AJ. *J Pharmacol Methods* 1980; 3: 1
- 3 张银娣、王长根、许帼英、庄怡华、曾衍霖. 药理学学报 1982; 17: 212
- 4 曾衍霖. 药物代谢动力学. 见: 徐叔云、卞如濂、陈修, 主编. 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982; 441-5
- 5 李万亥、束汉麟、许帼英、曾衍霖. 药理学学报 1982; 17: 783
- 6 管惟滨、黄文锦、周亢昌、龚建章. 中国药理学报 1982; 3: 139
- 7 Schneyer LH, Young JA, Schneyer CA. *Physiol Rev* 1972; 52: 720

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep; 6 (3): 181-183

PLASMA PROTEIN BINDING RATE AND SALIVA CONCENTRATION OF ARTEMETHER IN RABBITS

LOU Ya-ping, ZHANG Zhen-guang, SHU Han-lin, ZENG Yan-lin

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

ABSTRACT The plasma protein binding rate (f_b) determined by equilibrium dialysis amounted to about 93% when the concentration of

artemether was 1.1-6.9 $\mu\text{g/ml}$. The binding parameter β (4.28 $\mu\text{mol/g}$) and K_{dp} (20.3 μM) were obtained by Woolf plot. The concentration

of artemether in saliva (S) was directly proportional to that in plasma (P), the linear regression: $P = 0.960 + 11.1 S$. When the concentration of artemether was 1.1–6.9 $\mu\text{g/ml}$, the S/P ratio was $7 \pm 4\%$, which was very close to the unbound drug % in plasma. It is possible to estimate f_b *in vivo* from S/P ratio.

KEY WORDS artemether; plasma; protein binding; saliva; equilibrium dialysis; methyl dihydroartemisinin

This work was supported in part by a grant from the UNDP/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases.

* * * * *