

# 应用质谱和液——质联用研究抗疟新药 苯芴醇在人体的代谢

杨松成 桑志红 武力民 蔡 耘 王 杰  
(军事医学科学院国家生物医学分析中心 北京 100850)

苯芴醇是军事医学科学院邓蓉仙教授等研制的一种抗疟新药,它的化学名是 $\beta$ -二丁胺苯—[2,7-二氯—9-(对氯苯亚甲基—4-芴)]乙醇。由于该药在现有的抗疟药中具有全新的化学结构,临床上治疗恶性疟的疗效好和毒副反应低等特点,已于1990年获国家发明一等奖。研制成的含有苯芴醇与蒿甲醚的复方片剂,已与瑞士Ciba-Geigy公司合作在世界上60多个国家申请了它的剂型销售专利。但至今未见有苯芴醇在人体内代谢变化的研究报告。为了解苯芴醇在人体内是否发生生物转化,本研究应用质谱和液—质联用等技术对苯芴醇在人体内的代谢进行了研究。

健康男性受试者,一次顿服500mg苯芴醇亚油酸胶丸或其它剂型,收集服药前和服药后12、24和48小时的尿液,置-70℃冰箱保存备用,另在服药不同时间后抽取受试者少量全面,离心分出血浆,置-70℃冰箱保存备用。

六名受试者服药后的尿液,用盐-溶剂对方法进行提取,用高效反相薄层色谱对提取物进行分析。在尿中未检出苯芴醇和他的可能代谢物。但应用FD-MS和EI-MS分析高效反相薄层色谱上观察到的其他未知物时发现,苯芴醇能使人体产生咖啡因、茶碱和1,7-二甲基黄嘌呤等物质。

五名受试者服药后不同时间的血浆,经溶剂提取后用HPLC-ESI-MS分析,仅仅观察到苯芴醇的[M+H]<sup>+</sup> M/Z 528离子,未发现任何可能的生物转化物。

以上研究结果表明,苯芴醇的化学结构很稳定,口服吸收后通过肝脏时可能不发生首过效应。以原型结构进入血液,在人体内运转,并发挥抗疟作用。实验研究结果和苯芴醇脂溶性很强的性质均说明,尿道不是苯芴醇的主要排泄途径。实验中发现的苯芴醇能使人体产生咖啡因等甲基黄嘌呤物质,可能是苯芴醇部分地干扰了人体嘌呤核苷和核苷酸的生物合成和代谢过程。至于它与苯芴醇的抗疟性之间有无关系,有待进一步研究。

## APPLICATION OF MS AND LC-MS TO STUDY OF THE METABOLISM OF BENFLUMETOL, A NEW ANTIMALARIAL DRUG IN HUMAN

YANG Songcheng, SANG Zhihong, WU Limin, CAI Yun, WANG Jie

(National Center of Biomedical Analysis Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Benflumetol was reported as a new antimalarial drug by professor Ron-xian Deng et al. The drug was awarded a first prize of National invention in 1990 for its new structure, high effect for the treatment of pernicious malaria and low side reaction and so on. In this paper MS and LC-ESI-MS were applied to identify the plasma drug and drug's urine excreta of several male health volunteers after the drug oral administration.

**Key Word:** Benflumetol, human metabolism, MS LC-ESI-MS