

网络出版时间:2014-10-16 13:36

DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.11.083

网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.11.083.html

磺胺噻唑在山羊体内的药物动力学研究

翟新贵^{1,2}, 张有亮¹, 赵彪¹, 马丙婷¹,
孙睿¹, 李引乾¹

(1 西北农林科技大学 动物医学院, 陕西 杨凌 712100;

2 鹤壁职业技术学院, 河南 鹤壁 458030)

【摘要】 【目的】研究磺胺噻唑在山羊体内的药物动力学过程,为该药在兽医临床的合理应用提供依据。【方法】用磺胺噻唑对照品配制标准溶液,建立磺胺噻唑的紫外测定方法。给 6 只山羊分别静脉注射剂量为 70 mg/kg 的磺胺噻唑钠,于注射前和注射后 5,10,15,30,45,60,120,180,240 和 300 min 分别颈静脉采血,测定血药质量浓度,用残数法拟合药-时曲线,计算其药物动力学参数。【结果】磺胺噻唑在山羊体内的药物动力学符合二室模型。药物动力学参数消除相初始质量浓度 B 为 (198.37 ± 64.63) mg/L,分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为 (0.05 ± 0.04) h,消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 (0.89 ± 0.21) h,表观分布容积 V_d 为 (0.15 ± 0.07) L/kg,体内消除率 $CL(s)$ 为 (0.28 ± 0.08) mg/(kg · h),有效血药浓度维持时间为 (1.58 ± 0.58) h。【结论】磺胺噻唑在山羊体内为短效药物。

【关键词】 磺胺噻唑;山羊;药物动力学

【中图分类号】 S859.79+6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1671-9387(2014)11-0008-05

Pharmacokinetics of sulfathiazole in goats

ZHAI Xin-gui^{1,2}, ZHANG You-liang¹, ZHAO Biao¹, MA Bing-ting¹,
SUN Rui¹, LI Yin-qian¹

(1 College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 Hebi College of Vocation and Technology, Hebi, Henan 458030, China)

Abstract: 【Objective】Pharmacokinetics of sulfathiazole(ST) in goats was studied to provide the basis for its rational application in veterinary clinical. 【Method】ST reference substance was used to prepare standard solution and a UV measurement method was established. ST was given to 6 goats intravenously at a dose of 70 mg/kg of ST-Na. Blood samples were taken from jugular vein before injection and 5,10,15,30,45,60,120,180,240 and 300 min after injection. Then concentrations of ST in serum were determined and concentration-time relationship was fitted by residual method to calculate the pharmacokinetic parameters of ST in goats. 【Result】The two-compartment open model was suitable to describe the pharmacokinetics of ST in goats. Pharmacokinetic parameters were: initial concentration (198.37 ± 64.63) mg/L, $t_{1/2\alpha}$ (0.05 ± 0.04) h, $t_{1/2\beta}$ (0.89 ± 0.21) h, V_d (0.15 ± 0.07) L/kg, $CL(s)$ (0.28 ± 0.08) mg/(kg · h), and t_{cp} (1.58 ± 0.58) h. 【Conclusion】ST was proved to be a short-acting medication to goats.

Key words: sulfathiazole(ST); goats; pharmacokinetics

磺胺噻唑(Sulfathiazole, ST)是一种常用的磺胺类药物,其抗菌和预防动物细菌感染的作用较

【收稿日期】 2013-08-09

【基金项目】 西北农林科技大学大学生科技创新项目(2201310712034)

【作者简介】 翟新贵(1979—),男,河南淅川人,讲师,硕士,主要从事兽医药理学研究。

【通信作者】 李引乾(1962—),男,陕西岐山人,教授,博士,主要从事兽医药理学研究。

强^[1],在兽医临床上主要用于治疗敏感细菌引起的肺炎、出血性败血症、子宫内膜炎以及禽巴氏杆菌病、雏鸡白痢等^[2]。磺胺噻唑由于在体内的血浆蛋白结合率和乙酰化程度均较高,其毒性与体内的代谢产物、代谢途径及酶的多态性有关^[3-4],易产生结晶尿,对肾脏有一定的损害,原农牧渔业部曾于1982年发文将该药淘汰。但由于该药廉价易得,抗菌作用较强,临床治疗效果好,排泄速度快^[5],随后农业部又发文恢复了该药的使用,截止目前,有关该药在动物体内的药代动力学研究鲜见报道。不同的磺胺类药物在不同种属动物体内的代谢情况存在明显差异性^[6],另外即使同一种磺胺类药物,其在不同种类动物体内的代谢过程也有显著差异,且部分磺胺类药物的体内氮乙酰化代谢存在明显的遗传多态性^[7-8],无法只根据其他磺胺类药物在某一种实验动物或人上的实验数据,为兽医临床用药制订合理的给药方案。本试验研究了磺胺噻唑在山羊体内的药物动力学特征,以期临床合理用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 试验动物为6只健康成年山羊(公母各半),体质量为 (28.5 ± 2.65) kg/只,试验期间常规饲养,近期无用药史,临床健康。

1.1.2 供试药品与试剂 供试药品:磺胺噻唑对照品,中国食品药品检定研究院提供,批号:201214;磺胺噻唑钠(ST-Na)注射液,规格为5 mL:0.5 g,重庆方通动物药业有限公司生产,批号20120901。

试剂:三氯醋酸,AR级,上海三浦化工有限公司,批号:20001022;亚硝酸钠,西安化学试剂厂,批号:20000115;氨基磺酸铵,AR级,上海恒信化学试剂有限公司,批号:20001028; α -萘乙二胺,瑞士产品;无水乙醇,AR级,成都市科龙化工试剂厂,批号:20130401。

1.1.3 仪器设备 紫外可见光光度计,德国耶拿公司;JA1003天平,上海天平仪四厂。

1.2 磺胺噻唑紫外测定方法的建立

1.2.1 磺胺噻唑紫外测定波长的确定 配制质量浓度为100 g/L的磺胺噻唑对照品标准液,在200~800 nm波长进行紫外扫描,记录紫外吸收图谱,以其最大吸收波长作为测定波长。

1.2.2 标准曲线的绘制 使用磺胺噻唑对照品配制2.5,5.0,10.0,25.0,50.0,100.0,200.0,250.0

和400.0 μ g/mL标准液,以确定的最大吸收波长作为测定波长,分别测定其吸光度,以吸光度对浓度进行线性回归,制作标准曲线。

1.2.3 回收率试验 用磺胺噻唑对照品配制10,25和100 μ g/mL的标准溶液,测定其中磺胺噻唑的含量,使用添量法进行回收率试验。

1.2.4 精密度试验 用磺胺噻唑对照品配制10,25和100 μ g/mL的标准溶液,测定磺胺噻唑含量,日内平行测定3次,计算日内精密度;隔日平行测定3次,计算日间精密度。

1.3 山羊血药浓度测定

试验羊只按照70 mg/kg的剂量静脉快速推注磺胺噻唑钠注射液,于给药前(空白血样)和给药后5,10,15,30,45,60,120,180,240和300 min分别颈静脉采血5 mL/只,取2 mL血液进行处理,按Annino^[9]的方法,用紫外可见光光度计于磺胺噻唑的最大吸收波长处测定吸光度,计算血液中的游离磺胺噻唑浓度,全部样品当日测完。

1.4 药物动力学分析

用残数法拟合药-时曲线^[10],逐只山羊用F检验优选模型计算磺胺噻唑的药物动力学参数。

2 结果与分析

2.1 磺胺噻唑测定方法的建立

2.1.1 最大紫外可见光吸收波长的确定 将磺胺噻唑标准液在200~800 nm波长范围内进行全波段扫描,结果(图1)显示,磺胺噻唑在558 nm处有最大吸收峰,因此确定558 nm作为磺胺噻唑的吸收波长。

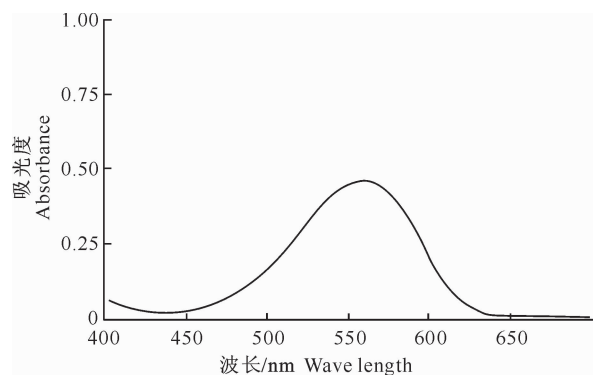


图1 磺胺噻唑紫外扫描图谱

Fig.1 UV spectrum of ST

2.1.2 标准曲线的制作 对测定结果进行回归分析,制作标准曲线(图2),得到的线性回归方程为: $y=0.0054x+0.0859$, $R^2=0.9947$, $n=9$ 。式中:

y 为磺胺噻唑溶液在 558 nm 下的吸光度, x 为磺胺噻唑的质量浓度。由此可见, 在 0~400 $\mu\text{g/mL}$, 磺胺噻唑溶液吸光度与其质量浓度之间线性关系良好。

2.1.3 回收率试验结果 回收率测定结果见表 1。由表 1 可见, 该方法磺胺噻唑的平均回收率为 $(98.45\pm1.16)\%$, 变异系数为 1.37%, 表明该方法测定结果准确稳定。

2.1.4 精密度试验结果 精密度试验结果见表 2 和表 3。表 2、表 3 显示, 磺胺噻唑紫外测定方法的日内精密度为 0.4%, 日间精密度为 2.14%, 表明该方法稳定性较好, 准确度较高。

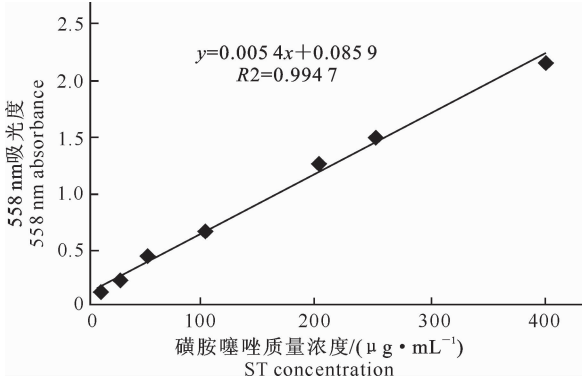


图 2 磺胺噻唑溶液标准曲线
Fig. 2 ST Standard curve

表 1 磺胺噻唑紫外测定方法回收率试验结果

Table 1 Recovery experiments for detection of ST by UV

ST 添加质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Added	ST 测定质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Measured	回收率/% Recovery rate	平均回收率/% Mean recovery rate	标准差/% RSD
10	9.74	97.40	98.45±1.16	1.37
25	24.56	98.24		
100	99.70	99.70		

表 2 磺胺噻唑紫外测定方法的日内精密度

Table 2 Daily precision for detection of ST by UV

ST 加入质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Added	ST 测定质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Measured concentration	平均偏移量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Mean shift	标准差/% RSD	$\overline{RSD}/\%$
10	9.2, 9.5, 9.7	9.74±0.07	0.72	0.4
25	24.85, 24.56, 24.28	24.28±0.08	0.33	
100	98.97, 99.59, 99.61	99.61±0.14	0.14	

表 3 磺胺噻唑紫外测定方法的日间精密度

Table 3 Day-to-day precision for detection of ST by UV

ST 加入质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Added	ST 测定质量浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Measured concentration	平均偏移量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) Mean shift	标准差/% RSD	$\overline{RSD}/\%$
10	9.59, 9.04, 9.26	9.30±0.28	3.00	2.14
25	24.49, 23.17, 24.67	24.10±0.82	3.40	
100	99.15, 99.56, 99.00	99.23±0.30	0.03	

2.2 山羊体内磺胺噻唑血药浓度的测定 同时时间的血药浓度见表 4。

6 只山羊静脉推注 70 mg/kg 磺胺噻唑钠后, 不

表 4 山羊静脉推注磺胺噻唑钠(70 mg/kg)后的血药浓度

Table 4 Concentration of ST-Na in goats plasma after intravenous at a dose of 70 mg/kg

用药后时间/min Post dosing time	1 号羊 Goat 1	2 号羊 Goat 2	3 号羊 Goat 3	4 号羊 Goat 4	5 号羊 Goat 5	6 号羊 Goat 6	平均 Average
5	207.57	322.18	286.73	270.66	329.66	209.68	271.08±53.09
10	184.77	219.50	213.97	211.50	222.66	155.11	201.25±26.30
15	166.00	170.75	184.44	200.74	176.80	131.07	171.63±23.30
30	145.48	132.57	141.93	140.83	171.24	63.71	132.63±36.22
45	135.10	116.14	127.75	109.83	127.46	47.58	110.65±32.20
60	100.04	74.54	99.65	88.24	107.91	37.30	84.65±25.92
120	47.81	28.26	37.96	33.37	56.92	29.21	38.92±11.34
180	26.02	8.20	12.61	11.68	40.33	16.20	19.67±11.76
240	16.29	3.12	8.55	4.07	8.46	4.33	7.47±4.91
300	4.81	1.04	2.45	1.23	2.64	1.13	2.22±1.45

根据表 4 结果,采用残数法^[10]拟合药-时曲线,经 F 检验表明,药-时曲线符合二室模型,其最佳方程为: $y=366.38e^{-17.52x}+198.37e^{-0.82x}$ 。式中: y 为血中磺胺噻唑钠质量浓度, x 为用药后时间。

表 5 磺胺噻唑钠在山羊体内的药动学参数
Table 5 Pharmacokinetic parameters of ST-Na in goats

参数 Index	数值 Value	参数 Index	数值 Value
分布相初始质量浓度/(mg·L ⁻¹) A	366.38±247.00	分布速率常数/h ⁻¹ Alpha	17.52±7.41
消除相初始质量浓度/(mg·L ⁻¹) B	198.37±64.63	消除速率常数/h ⁻¹ Beta	0.82±0.19
表观分布容积/(L·kg ⁻¹) Vd	0.15±0.07	清除速率常数/h ⁻¹ k ₁₂	8.60±4.51
分布相半衰期/h t _{1/2α}	0.05±0.04	消除相半衰期/h t _{1/2β}	0.89±0.21
中→周边室运转速率常数/h ⁻¹ k ₂₁	7.63±4.69	周→中央室运转速率常数/h ⁻¹ k ₁₀	2.10±0.78
维持有效浓度时间/h t _{c_p}	1.58±0.58	体内消除率/(mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹) CL(s)	0.28±0.08
药-时曲线下面积/(mg·L ⁻¹ ·h ⁻¹) AUC	265.77±64.13		

3 讨 论

磺胺类药物的消除速率与其血浆蛋白结合率及肾小管的重吸收有关,血浆蛋白结合率和肾小管的重吸收都与药物的解离常数及油水分配系数等理化常数有关^[11]。以磺胺间甲氧嘧啶为例,其在绵羊体内血浆中的消除相半衰期为 2 h^[12];其对兔为短效药物,静脉注射的消除相半衰期为 1.7 h^[13]或 2.06 h^[14];禽类经口给药后在血浆中的消除相半衰期为 9.57 h^[15]。磺胺噻唑对人是长效药物,口服的消除相半衰期为 36~48 h^[16],但对家畜并非长效,且随动物种属的不同差异很大,在山羊体内的分布相半衰期为 0.05 h,消除相半衰期为 0.89 h。

药物表观分布容积(V_d)的本质为给药剂量(体内药量)与血药浓度的比值,它标志着药物在血流以外组织分布能力的大小,其值与血浆蛋白结合率有关,也与药物的油水分布系数有关^[17],水溶性或极性大的化合物,因其水溶性较大或与血浆蛋白结合率较高,不易进入细胞内或脂肪组织中,其 V_d 值较小。据文献记载,在山羊体内磺胺嘧啶的 V_d 值为 (0.85±0.17) L/kg^[18],磺胺-6-甲氧嘧啶的 V_d 值为 0.39 L/kg^[19],本试验测得磺胺噻唑的 V_d 值为 (0.15±0.07) L/kg,说明磺胺噻唑在山羊体内的离子化程度较高,排泄速度较快。

文献中,磺胺类药物的代谢动力学多为一室开放模型^[20]。本试验中磺胺噻唑在山羊体内的药物动力学符合二室开放模型,这说明磺胺噻唑的动力学模型对动物有种属差异。根据测定结果,磺胺噻唑在山羊体内的分布相半衰期为 (0.05±0.04) h,消除相半衰期为 (0.89±0.21) h,维持有效浓度时间为 1.58 h,说明磺胺噻唑在山羊体内为短效药物。

2.3 磺胺噻唑在山羊体内的药动学参数

根据试验结果,使用 3P87 药动学软件进行数据处理,所得药物动力学参数见表 5。

[参考文献]

[1] 王新卫,刘建华,陈玉霞.禽病诊治与合理用药 [M]. 郑州:河南科学技术出版社,2011:143-171.
Wang X W,Liu J H,Chen Y X. Poultry disease diagnosis and treatment & rational administration [M]. Zhengzhou: Henan Science and Technology Press,2011:143-171. (in Chinese)

[2] 陶大勇,王选东,任有才. 禽畜常见病诊断及防治实用技术 [M]. 西安:西北农林科技大学出版社,2006:39-80.
Tao D Y,Wang X D,Ren Y C. Practical technology of diagnosis and treatment on common diseases of livestock and poultry [M]. Xi'an: Northwest Agriculture and Forestry University Press,2006:39-80. (in Chinese)

[3] Nakamura H,Utrecht J,Cribb A E,et al. *In vitro* formation, disposition and toxicity of N-acetoxy-sulfamethoxazole, a potential mediator of sulfamethoxazole toxicity [J]. J Pharmacol Exp Ther,1995,274(3):1099-1104.

[4] Cribb A E,Nakamura H,grant D M,et al. Role of polymorphic and monomorphic human arylamine N-acetyltransferase in determining sulfamethoxazole metabolism [J]. Biochem Pharmacol,1993,45(6):1277-1282.

[5] 曹玲玲,刘安典. 常用兽药 800 问 [M]. 北京:中国农业出版社,2010:121-127.
Cao L L,Liu A D. 800 questions about common veterinary drugs [M]. Beijing: China Agriculture Press,2010:121-127. (in Chinese)

[6] 袁玉花,武力,陈宝妮,等. 长效复方磺胺间甲氧嘧啶注射液在猪体内的药物代谢动力学研究 [J]. 中国兽医科技,2004,34(6):9-11.
Yuan Y H,Wu L,Chen B N,et al. Study on pharmacokinetics of sulfamonomethoxine long-acting injection in pigs [J]. Chinese Journal of Veterinary Science and Technology,2004,34(6):9-11. (in Chinese)

[7] Ven A A M,Mantel M A,Vree T B,et al. Formation and elimination of sulphamethoxazole hydroxylamine after oral administration of sulfamethoxazole [J]. Br J Clin Pharmacol,1994,38(2):147-150.

[8] Rieder M J,Shear N H,Kanee A,et al. Prominence of slow

- acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1991, 49(1): 13-17.
- [9] Annino J. Sulfonamides in standard methods of chemistry [M]. New York: Academe Press, 1961, 3: 200-205.
- [10] 扈文杰, 刘清玉, 王华岩, 等. 磺胺甲氧嘧啶在奶山羊体内代谢动力学研究 [J]. 畜牧兽医杂志, 1982(3): 31-36.
Hu W J, Liu Q Y, Wang H Y, et al. Studies on the pharmacokinetics of sulfamethoxypyridiazine in milk goats [J]. Journal of Animal Science and Veterinary Medicine, 1982 (3): 31-36. (in Chinese)
- [11] 曾衍霖. 药物代谢动力学中的第二个计算问题: 原始数据的权重与线性数学模型中房室的确定 [J]. 药学学报, 1980, 15(9): 571-576.
Ceng Y L. The second computational problem about pharmacokinetic-How to determine the weight in the raw data and compartmental models of linear mathematical [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1980, 15(9): 571-576. (in Chinese)
- [12] 中国兽药药典委员会. 兽药使用指南(化学药品卷) [M]. 北京: 中国农业出版社, 2006: 402-404.
Committee of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. The veterinary drugs usage guide: Chemical Medicine Volume [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2006: 402-404. (in Chinese)
- [13] 李引乾, 弓广智, 赵明英, 等. 磺胺间甲氧嘧啶在家兔体内的药代动力学研究 [J]. 杨陵职业技术学院学报, 2003, 2(2): 1-3.
Li Y Q, Gong G Z, Zhao M Y, et al. Studies on the pharmacokinetics of sulfamonomethoxine in rabbits [J]. Journal of Yangling Vocational & Technical Colleg, 2003, 2(2): 1-3. (in Chinese)
- [14] 崔耀明, 王笃学, 赵海军. 磺胺间甲氧嘧啶在兔体内的药代动力学研究 [J]. 郑州牧专学报, 1996, 16(2): 5-8.
Cui Y M, Wang D X, Zhao H J. Studies on the pharmacokinetics of sulfamonomethoxine in rabbits [J]. Journal of Zhengzhou College of Animal Husbandry Engineering, 1996, 16(2): 5-8. (in Chinese)
- [15] Li T, Qiao G L, Hu G Z, et al. Comparative plasma and tissue pharmacokinetics and drug residue profiles of different chemotherapeutant s in fowls and rabbits [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1995; 18: 260-273.
- [16] 金有豫. 药理学 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
Jin Y Y. Pharmacology [M]. 5th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001. (in Chinese)
- [17] 上海第一医学院. 药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980.
First Medical School of Shanghai. Pharmacology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980. (in Chinese)
- [18] 于连智, 张德新, 刘万金, 等. 磺胺嘧啶(SD)在东北细毛羊体内的代谢动力学研究 [J]. 沈阳农学院学报, 1985, 16(3): 37-41.
Yu L Z, Zhang D X, Liu W J, et al. Studies on the pharmacokinetics of sulfadiazine(SD) in Northeast Fine Wool Sheep [J]. Journal of Shenyang Agricultural College, 1985, 16(3): 37-41. (in Chinese)
- [19] 扈文杰, 王建元, 李富娥, 等. 磺胺-6-甲氧嘧啶在奶山羊体内代谢动力学的研究 [J]. 西北农学院学报, 1981, 9(4): 45-50.
Hu W J, Wang J Y, Li F E, et al. Studies on the pharmacokinetics of sulfamonomethoxine in milk goats [J]. Journal of Northwest College of Agriculture, 1981, 9(4): 45-50. (in Chinese)
- [20] 刘昌孝. 药物代谢动力学 [M]. 长沙: 湖南科学出版社, 1980.
Liu C X. Pharmacokinetics [M]. Changsha: Hunan Science Press, 1980. (in Chinese)