

甲氧苄胺嘧啶(TMP)在奶山羊体内 药代动力学研究*

扈文杰 刘清玉 王建元 李富娥

(西北农业大学兽医系)

李天荣 李连朝

(西北农业大学中心实验室)

摘 要

给七只成年健康奶山羊单剂量快速静注TMP (10mg/kg)后,六小时内不同时间采血,用反相高效液相色谱(RP—HPLC)法测定血清TMP浓度,以残量法拟合药一时曲线得最佳方程为:

$\hat{C} = 11.64 e^{-5.4039 t} + 1.47 e^{-0.757 t}$.其它动力学参数如下:

$Co: 13.11 \pm 2.68 \mu g/ml$; $t_{\frac{1}{2}\alpha}: 0.15 \pm 0.06 h$; $t_{\frac{1}{2}\beta}: 0.94 \pm 0.19 h$;

$Vd: 3.4921 \pm 1.3285 L/kg$; $AUC: 4.29 \pm 1.35 h \cdot \mu g/ml$; K_{12} :

$1.6581 \pm 1.2942 h^{-1}$; $k_{21}: 1.2276 \pm 0.3234 h^{-1}$; $k_{10}: 3.2761 \pm 0.8732 h^{-1}$;

$Cl: 2.5328 \pm 0.7768 L/kg$; $t_{cp(ther)}: 2.33 h$.

关键词 甲氧苄胺嘧啶; 药代动力学; 奶山羊; 高效液相色谱

TMP 为抗菌增效剂,越来越受到人们的重视,兽药规范(1978)一部已收载了三种增效磺胺注射剂^[1].TMP 的药代动力学研究资料在国外有一些报道,但国内研究尚属空白,尤其在奶山羊体内的动力学资料国外也属罕见.为了给临床药理学研究提供基本资料,为给临床合理用药及兽药典的修订提供依据,我们用七只奶山羊进行了此项研究.

材料与方法

1. 供试药品:TMP 为广东制药厂产品,批号84114,依法配成5%的TMP注射液^[8],经西安市药检所测定含量为4.91%.所用试剂均为分析纯规格.

2. 动物:7只成年健康萨能奶山羊改良羊均为母羊,未泌乳,体重19—36kg

本文于1986年4月7日收到.

* 本研究承蒙华南农业大学冯洪辉教授指导,谨致谢意.

($25.54 \pm 6.16 \text{ kg}$)。试验期间常规饲养, 试验前进行临床健康检查。

3. 血药浓度测定: 给7只羊快速颈静脉推注TMP (10 mg/kg) 后6小时内不同时间及给药前1分钟, 颈静脉取血, 血样一式二份, 分离血清, 用反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 法测定血药浓度: ①前处理: $0.5-1 \text{ ml}$ 血清加 1.5 ml 水摇匀, 加入 0.5 M 过氯酸振摇15分钟, 粗离心 3600 g 15分钟, 再用高速离心机 18500 g 离心 (5°C) 20分钟, 取上清液上机测定。②色谱条件: Waters 201型 HPLC 机, 481型紫外检测器, Z-型径向加压体系, C_{18} 柱。流动相为 10% 乙醇 67 mM 磷酸盐缓冲液 ($\text{pH} 6.7$)——甲醇 ($75:25 \text{ V/V}$); 流速 1.2 ml/min , 进样量 $50-100 \mu\text{l}$; 检测波长 225 nm 。检测前以同样方法进行回收试验。

4. 动力学参数计算: 用残量法拟合药一时曲线^[9], 以F检验优选模型^[10], 逐只羊计算动力学参数。

结 果

血清中 TMP 的高效液相色谱见图1。测定血药浓度的回归方程为:

$Y = 244 + 53856 X$ ($r = 0.9991$, $P < 0.01$) 曲线范围 $0.025-0.3 \mu\text{g}$, 检测极限为 25 ng/ml 。

以 $1, 5, 10, 20 \mu\text{g/ml}$ 四种回收浓度, 两种回收方法共18个样品测得平均回收率为 $98.24 \pm 2.87\%$, 变异系数 (CV) 2.92% 。以上述方法测得7只奶山羊静注TMP (10 mg/kg) 后不同时间的血药浓度平均值见表1, 药一时曲线为双指曲线 (图2), 经曲线拟合, F检验最符合二室开放模型, 最优方程式为

$$\hat{C} = 11.64e^{-5.4037t} + 1.47e^{-0.7578t}$$

按上式算得血药浓度理论值与实测值接近, 经 χ^2 检验, γ 检验均证明差异不显著 ($P > 0.05$), 表明二者极相符合。

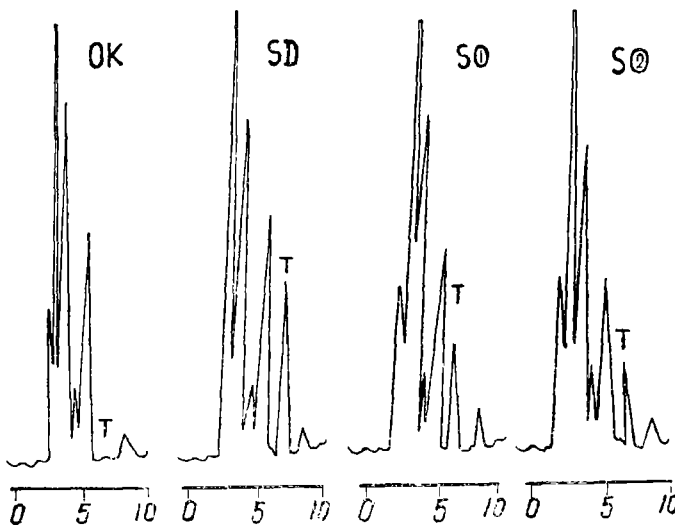


图1 羊血清中TMP的液相色谱

OK——空白血清; SD—TMP标样; S0、S10——样品。

表1 七只奶山羊单剂量快速静注TMP (10mg/kg) 后不同时间血药浓度平均值

采血时间 (h)	实 测 值 ($\bar{X} \pm SD \mu\text{g/ml}$)	理 论 值 ($\bar{X} \pm SD \mu\text{g/ml}$)
0.08	8.92±2.19	8.81±2.34
0.17	6.03±2.45	5.89±2.06
0.25	3.99±1.37	4.27±1.75
0.5	2.32±0.70	2.05±0.77
0.75	1.25±0.47	1.03±0.43
1.00	0.85±0.34	0.69±0.26
1.50	0.45±0.23	0.37±0.2
2.00	0.25±0.13	0.23±0.15
3.00	0.15±0.08	0.11±0.07
4.00	0.07±0.02	0.05±0.03

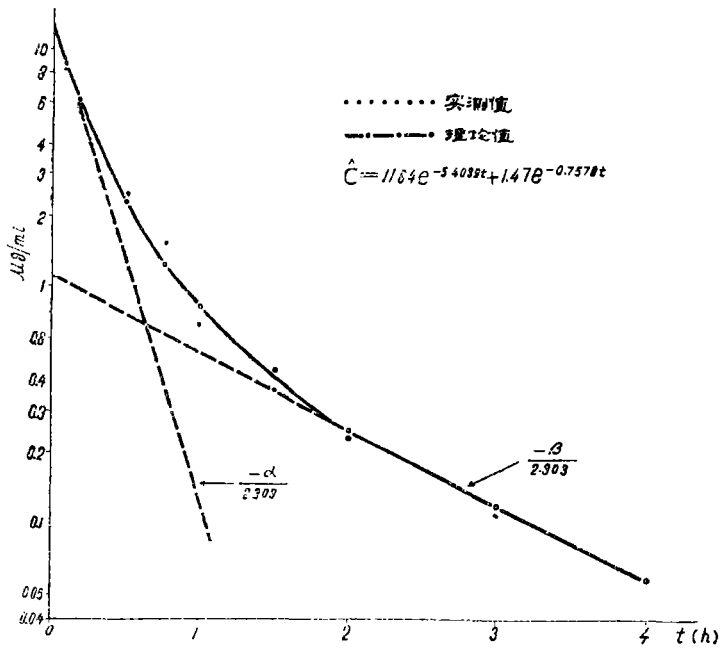


图2 七只奶山羊快速静注射TMP (10mg/kg) 后药——时半对数曲线

按二室开放模型算得 7 只奶山羊动力学参数平均值 (见表 2)。

表2 七只奶山羊快速静注TMP (10mg/kg) 动力学参数

参 数	单 位	参 数 值
分布相初始浓度 (A)	μg/ml	11.64±2.62
消除相初始浓度 (B)	μg/ml	1.47±0.92
血药瞬时浓度 (C ₀)	μg/ml	13.11±2.68
分布速率常数 (α)	h ⁻¹	5.4039±2.2535
消除速率常数 (β)	h ⁻¹	0.7578±0.1367
中→周空转运速率常数 (K ₁₂)	h ⁻¹	1.6581±1.2942
周→中空转运速率常数 (K ₂₁)	h ⁻¹	1.2276±0.3234
中央室消除速率常数 (K ₁₀)	h ⁻¹	3.2761±0.8732
分布后相药物在中央室分配率 (F _r)	%	25.34±11.74
药一时曲线下面积 (AUC)	h·μg/ml	4.29±1.35
中央室分布容积 (V ₁)	L/kg	0.7891±0.151
总表观分布容积 (V _d)	L/kg	3.4921±1.3285
消除半衰期 (T _{1/2β})	h	0.94±0.19
分布半衰期 (T _{1/2α})	h	0.15±0.06
体清除率 (Cl)	L/kg·h	2.5328±0.7768
有效血药浓度维持时间 [T _{cp} (ther)]	h	2.33

讨 论

文献记载各种动物TMP 的生物半衰期 (t_{1/2}) 近似值, 马、牛、犬为 4 小时, 鸡、鹅、猪 2 小时, 绵羊、山羊 1 小时^[3, 4], 本试验测得 TMP 在奶山羊体内的 t_{1/2β} 为 0.94 小时, 这与上述文献记载一致, 为快速消除药, 这是因为 TMP 能在肝脏中破坏^[7]。试验测得 TMP 在奶山羊体内的表观分布容积 (V_d) 很大, 为 3492.1ml/kg, 这表明 TMP 在奶山羊体内分布甚广, TMP 在机体组织中的浓度一般都高于血浆中浓度^[2, 5]。TMP 在山羊体内与血浆蛋白结合率为 30—64%, 而与乳汁蛋白结合率为 0—24%^[6], 因而在奶中 TMP 浓度也高于血浆浓度, 这是由于 TMP 本身化学结构所决定。在体内游离型的 TMP 为非离子型化合物, 可透过乳腺上皮细胞, 因此 TMP 的乳药浓度高于血浆浓度的 1.3—3.5 倍^[1]。

鉴于 TMP 在人的生物半衰期与中效磺胺药接近, 在人医上设计了增效磺胺制剂, 疗效增强, 应用方便。兽药规范收载的增效磺胺-5-甲氧嘧啶注射液, SMD 与 TMP 的含量比为 5 : 1, 但据文献记载及本试验的结果对家畜来说此两种药的 t_{1/2β} 差距甚大, SMD 和 TMP 在奶山羊的 t_{1/2β} 分别为 5.27 和 0.94 小时, 前者为后者的 5.61 倍。而这种制剂却要求统一的给药间隔, 看来这种配方比例值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国农林部:《兽药规范》,1978年版一部,农业出版社:341,347,353—354.
- [2] 冯淇辉等主编:《兽医临床药理学》,农业出版社,1983:131—133.
- [3] S·尼兹著,陈刚、黄圣凯合译:《生物药剂学和临床药代动力学》,南京药学院,南京军区后勤部卫生部出版,1983:99.
- [4] Nielsen.P., et al.: Influence of age on half-live on trimethoprim and sulphadoxine in goates, *Vet. Bull.*, 46(9)1976:703.
- [5] Nielsen.P., et al.: Trimethoprim and Sulphadoxine in Swine, Half-lives, Volume of distribution and tissue concentrations, *Vet. Bull.*, 46(5)1976:380.
- [6] Rasmussen.F.: Renal and mammary excretion of trimethoprim in goats, *Vet. Bull.*, 40(12)1972:924.
- [7] Yves Ruckebusch, Pierre-louis Toutain, Gary D. koritz, : *Veterinary Pharmacology and Toxicollogy*, MTP press limited, 1983:135—136.
- [8] 顾学裘:《药物制剂注解》,第二版,人民出版社,1981:452—453.
- [9] M·吉伯尔·D·佩里尔著,朱家璧译:《药物动力学》,科学出版社,1980:290—295.
- [10] 曾衍霖:药物代谢动力学中的二个计算问题——原始数据的权重与线性数学模型中房室数的确定,《药学学报》,15(9)1980:574.

PHARMACOKINETIC STUDY OF TRIMETHOPRIM(TMP) IN MILK GOATS

Hu Wenjie Liu Qingyu Wang Jianyuan Li Fu'e

Li Tianrong Li Lianchao

(Northwestern Agricultural University)

Abstract

Pharmacokinetics(pk) of distribution and elimination of TMP in seven normal adult milk goats was reported. TMP was administrated intravenously by a single dose, 10mg/kg of their body weight. Blood samples were collected at the different time within 6 hours after the drug was given. The concentrations of TMP in the serum samples were determined by the RP-HPLC method. The serum concentration-time curves of the drug fitted a two-compartment open model;

$C = 11.64e^{-5.4039t} + 1.47e^{-0.7578t}$. The other parameter values of PK in milk goats are described as follow;

$C_0 : 13.11 \pm 2.68 \mu\text{g/ml}$, $t_{1/2} \alpha : 0.15 \pm 0.06 \text{h}$,

$t_{1/2} \beta : 0.94 \pm 0.19 \text{h}$, $V_d : 3.4921 \pm 1.3511/\text{kg}$, $V_1 : 0.7891 \pm 0.1511/\text{kg}$,

$AUC : 4.29 \pm 1.33 \text{h}\mu\text{g/ml}$, $K_{12} : 1.6581 \pm 1.2942 \text{h}^{-1}$,

$K_{21} : 1.2276 \pm 0.3234 \text{h}^{-1}$, $K_{10} : 3.2761 \pm 0.8732 \text{h}^{-1}$,

$Cl : 2.5328 \pm 0.7768 \text{l/kg.h}$, $t_{cp}(\text{ther}) : 2.33 \text{h}$.

The results showed that TMP is a kind of short-action drug for milk goats.

Key Words TMP, pharmacokinetics, milk goat, RP-HPLC, Trimethoprim