

20% SMZ在奶山羊体内生物利用度 及药代动力学

扈文杰¹⁾ 刘清玉¹⁾ 陈世军²⁾ 王琳²⁾ 秦宁²⁾

(兽医系)

摘要

8只成年奶山羊快速静注20% SMZ-Na注射液100mg/kg (SMZ计)经二周后,再以相同剂量肌注该制剂,均于注射后12小时内不同时间采血,用Annino法测定了SMZ血药浓度,药-时曲线最佳方程为: $\hat{C}_{iv} = 7.07e^{-4.4677t} + 18.90e^{-0.6175t}$ 和 $\hat{C}_{im} = 14.23(e^{-0.3883t} - e^{-1.7340t})$ 。肌注生物利用度(F)为86.39%,比文献记载绵羊口服SMZ的F(27%)高2.2倍,其它动力学参数为 $t_{1/2}$ (β 和 K_E), 11.4和2.02h; V_d , 503和822ml/kg; 肌注 C_M 和 t_M 分别为6.39mg/100ml和1.58h。据单剂量参数(t 按6和8h)预报了重复给药的参数。

关键词: 磺胺甲异噁唑; 生物利用度; 药代动力学; 奶山羊

磺胺甲异噁唑(Sulfamethoxazole, SMZ)是磺胺类药物中抗菌作用较强的一种,主要用于呼吸道、泌尿道的感染,常与抗菌增效剂TMP联合应用,SMZ-Na注射剂型在英国兽药典(B.P. Vet.)、美国药典(U.S.P.)、《中国药典》(1985)及《兽药规范》(1978)均未收载,上海兽药厂正在研制。SMZ在家畜体内的药代动力学研究国内尚未见报道,国外曾在奶牛^[3]、水牛^[2,4]、绵羊^[5]、猪^[6,7]、狗^[8]、山羊^[9]进行过研究,但关于奶山羊体内药代动力学研究国内外均未见报道。为了给临床药理学提供资料,为临床合理用药,为新制剂生产,以及兽药典的修订提供依据,我们开展了此项研究。

1 材料和方法

实验动物: 8只成年健康莎能奶山羊改良羊,均为母羊,未泌乳(体重 19.56 ± 3.71 kg,范围14.5~25.0kg),常规饲养,试验前进行临床健康检查。先进行快速静注试验,其中6只于静注后二周以上再进行肌注试验。

供试药品: 20% SMZ-Na注射液由上海兽药厂提供,批号850109,每支10ml、pH为10.7,含量为标示量的117%,所用试剂除 α -萘乙二胺为瑞士进口p.a.规格外,均为国产分析纯。

血药浓度测定: 8只奶山羊单剂量(100mg/kg)颈静脉快速推注SMZ,其中6只于静注后两周以同样剂量臀部、深部肌肉注射SMZ。给药后12小时不同时间采血,用Annino

本文于1986年10月23日收到。

- 1) 中国科学院科学基金资助项目。
- 2) 本系85届毕业生。

法稍加改进^[10、11],用721型分光光度计(波长545nm)测定游离SMZ血液浓度。测定试验前,先用同样方法进行回收试验。

动力学参数计算:测得血药浓度时间数据,用线性最小二乘法和残量法逐只羊求出一、二室模型;以方差分析优选模型,逐只羊计算动力学参数。生物利用度(F)按公式 $F = \frac{AUC_{im}}{AUC_{iv}}$ 计算,并用统计学处理。

2 结 果

血药浓度 两个回收浓度18份样品测得SMZ平均回收率为99.23±2.17% (变异系数2.19%) 在制剂含量允许范围内,故所测得血药浓度数据可直接利用,不必校正。见表1、表2。

表1 奶山羊单剂量(100mg/kg)注射SMZ后血药浓度(mg%)

t (h)	静 注 n=8		肌 注 n=6	
	实 测 值	估 算 值	实 测 值	估 算 值
0.08	23.33±1.52	23.02±1.70	0.92±1.31	1.32±0.69
0.25	18.61±1.84	18.76±1.72	2.73±2.01	3.37±1.39
0.33			2.80±0.62	3.48±0.50
0.50	14.81±1.86	14.93±1.90	4.80±1.73	5.15±1.47
0.75	12.54±2.17	12.53±2.13	6.02±1.26	6.06±1.17
1.00	10.46±1.93	10.50±1.99	6.55±0.84	6.47±0.81
2.00	5.65±1.58	5.69±1.54	6.39±0.47	5.94±0.42
3.00	3.17±1.10	3.14±1.05	4.86±0.61	4.57±0.67
4.00	1.75±0.75	1.74±0.68	3.53±0.78	3.35±0.73
6.00	0.51±0.24	0.57±0.28	1.86±0.75	1.74±0.62
8.00	0.22±0.10	0.20±0.09	0.91±0.47	0.90±0.43
10.00			0.45±0.29	0.47±0.31

药一时曲线 药一时曲线为双指数曲线,见图1,经曲线拟合,F检验、静脉推注最适合二室开放模型,肌注适合一室开放模型,最佳方程式为:

$$\begin{aligned} \hat{C}_{iv} &= 7.07e^{-4.4677t} + 18.90e^{-0.08175t}, \\ \hat{C}_{im} &= 14.23(e^{-0.3553t} - e^{-1.7240t}). \end{aligned}$$

按此方程式估算的血药浓度值与实测值接近(见表1,图1),经t检验, χ^2 检验,r检验二者无显著差异($p>0.05$),表明二者极相吻合。

动力学参数 按模型公式算得静注和肌注SMZ的药代动力学参数,见表2,SMZ的肌注生物利用度为86.39±11.5%。

3 讨 论

3.1 生物利用度(Bioavailability,F)是一定剂量、一定剂型药物以原形从给药部位吸收程度和速率的总称。它由药物本身的性质、剂型、制造工艺、给药途径和动物的生理生化特点等因素所决定,故F是评价药剂内在质量的一个指标。本实验测得SMZ给奶山羊肌注后其F

为86.39%，比文献〔7〕记载绵羊口服SMZ的F(27%)高2.2倍，这表明该药肌注比口服的

应用效益高得多。我们在肌注和静注试验中并未观察到有明显的不良反应，可见上海兽药厂研制的20%SMZ-Na注射液，对奶山羊是比较理想的剂型。

3.2 SMZ快速静注后在体内的分布与消除动力学符合二室开放模型，与文献〔1—3〕

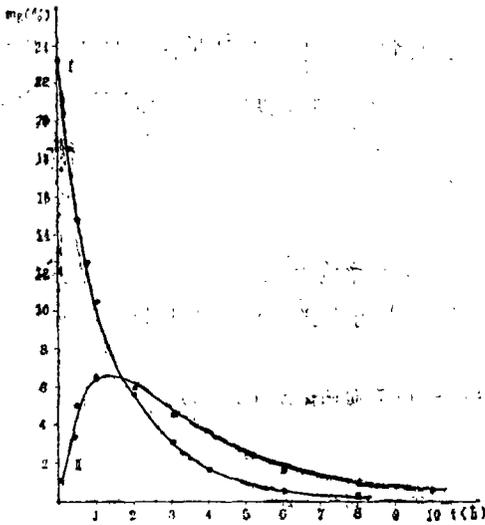


图1 SMZ奶山羊单剂量 (100mg/kg) 注射后药一时曲线

I (iv) —静注; I (im) —肌注;
——实测值;理论值

$$\hat{C}_{iv} = 7.07e^{-4.4677t} + 18.90e^{-0.6175t}$$

$$\hat{C}_{im} = 14.23 (e^{-0.3553t} - e^{-1.7240t})$$

表2 奶山羊单剂量 (100mg/kg) 注射SMZ药代动力学参数

参数名称	单位	参数名称	
		静脉注射 (n=8)	肌肉注射 (n=6)
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
A	mg/100ml	7.07 ± 1.77	
B	mg/100ml	18.90 ± 2.54	
Cp	mg/100ml	25.97 ± 1.96	
M	mg/100ml		14.23 ± 3.13
Cmax	mg/100ml		6.79 ± 0.77
Tmax	h		1.28 ± 0.37
α	h ⁻¹	4.4677 ± 1.2953	
β(k)	h ⁻¹	0.6175 ± 0.1009	0.3553 ± 0.0758
K _A	h ⁻¹		1.7240 ± 0.9780
t _{1/2 α}	h	0.17 ± 0.05	
t _{1/2 β} (t _{1/2k})	h	1.14 ± 0.17	2.02 ± 0.42
K ₁₂	h ⁻¹	0.804 ± 0.2672	
K ₂₁	h ⁻¹	3.4725 ± 1.0986	
K ₁₀	h ⁻¹	0.8076 ± 0.1763	
AUC	mg · h · ml ⁻¹	33.40 ± 7.09	30.42 ± 4.48
V _d	ml/kg	503.0 ± 50.0	822.0 ± 117.0
V _c	ml/kg	787.0 ± 28.0	
V _p	ml/kg	92 ± 18	
CL	ml · kg ⁻¹ · h ⁻¹	314 ± 82	287 ± 43
F	%		86.39 ± 11.56
Tcp(ther5mg%)	h	2.21 ± 0.47	2.17 ± 0.24

报道的奶牛、黄牛一致。分布速率常数 (α) 较大, $t_{1/2\alpha}$ 较小 (为0.17h), 均表明分布迅速。肌注SMZ符合一室开放模型, 吸收速率常数 (k_a 为1.7240) 较大, 吸收半衰期 ($t_{1/2k_a}$) 较小 (为0.48h), 均表明肌注后吸收迅速。

3.3 业已证明磺胺类药物在动物体内药代动力学种属差异很大。文献记载SMZ在家畜体内的消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$ 或 $t_{1/2k}$) 分别为: 绵羊1.99h^[5]、奶牛2.33h^[3]、水牛犊8.9h^[11]、水牛6.99h^[4]、哺乳仔猪4.93h和3.06h^[8, 7]。本试验测得奶山羊静注及肌注的 $t_{1/2}$ (β 和 k) 分别为1.14和2.02h, 仅与上述文献中绵羊一致, 可见均为短效磺胺药, SMZ在人体内 $t_{1/2}$ 为8~11h为中效磺胺。

3.4 本试验测得奶山羊 $t_{1/2\beta}$ (或 k) 为 1.14 ± 0.17 和 $2.02h \pm 0.42$, 和我们以前报道过的SMM (1.45h), SDM' (11.95h), SMP (7.16h), SD (1.82h), SMD (4.38h), SM₂ (4.74h) 相比为消除最快者。

3.5 根据本试验测得结果, 提出给奶山羊的给药方案: 剂量100 mg/kg, 给药间隔, 静注6小时、肌注8小时, 据此预报的稳态“平均”血药浓度 \bar{C}_{∞} 为5.57和6.08 mg/ml, 在理想的治疗水平范围内, 稳态最高血药浓度, (C_{∞})_{max}为25.62和13.19 mg/100 ml, 不会引起毒性反应, 蓄积因子仅为1.33和1.13, 稳态最低血药浓度 (C_{∞})_{min}虽低于一般磺胺药的有效血药浓度, 但高于SMZ的最低抑菌浓度MIC为0.147 mg/100 ml的文献记载^[6]。固定间隔固定剂量的药物需4~6个半衰期达到稳态水平, 如首剂量用负荷剂量133 mg/kg和113 mg/kg, 则可提前达到稳态。

4 结 论

4.1 SMZ给奶山羊注射消除迅速, 半衰期短 ($t_{1/2\beta}$, 1.14h) 为短效磺胺。

4.2 上海兽药厂提供的20%SMZ-Na注射液给奶山羊肌注后吸收快, 达峰值时间短, 吸收完全, 生物利用度高 (83.69%)。

致谢: 承蒙上海兽药厂赠送制剂, 本系王建元教授和李富斌实验师多方支持和协助, 一并致谢。

参 考 文 献

- 1 Jain S K, Uppal R P. Data on the pharmacokinetics of SMZ and TMP in buffalo calves. *Vet Bull* 1984; 54(10): Ab.6741
- 2 Jain S K, Uppal R P. Pharmacokinetic studies of sulfamoethoxazole in buffalo. *Indian J Anim Sci* 1984; 54(8): 818-820
- 3 Nielsen P, Rasmussen F. Half-life, apparent volume of distribution and protein binding for some sulphonamides in cows. *Res. Vet Sci* 1977; 22: 205-208
- 4 Jain S K, Uppal R P. Pharmacokinetic studies of sulfamethoxazol in buffalo C. A. 1984; 101(25), Ab-222015b.
- 5 backer P D E et al. Pharmacokinetics and protein binding of three sulfonamides in sheep. *Vet Bull* 1982; 52(7): 534 (Ab: 4257)
- 6 Dvorak Miroslav et al. Duon suspension for veterinary use pharmacokinetics of active ingredients in blood serum C. A. 1981; 94(16): 381 (Ab: 127297y)
- 7 Romvary A, Hoyay M S. Data on the pharmacokinetics of Sulfonamide-TMP combination in sucking pigs. *Vet Bull* 1977; 47(6): 467

8. Yagi Naomi et al, Fundamental pharmacokinetic behaviour sulfadimethoxine and sulfamethoxazole and their biotransformed products in dog, *CA* 1982; 96(15) : 115462
9. Shan B H et al Pharmacokinetics renal clearance and eliminatie of sulfonamide in goats, *Pakistan Veterinary Jounool*, 1983; 3 (4) : 151-156
10. Annino J-S. *Sulfonamides of chemistry* Vol. 3. New york: Academic Press, 1961: 200-205
11. 鹿文杰、刘清玉等。磺胺甲氧嘧啶在奶山羊体内代谢动力学研究; 畜牧兽医杂志 1982 (1) : 32
12. 鹿文杰、李富斌等。磺胺二甲嘧啶在奶山羊体内药代动力学研究。中国兽医科技 1986 (11) : 16

STUDIES ON THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF SULFAMESOXAZOLE (SMZ) IN MILK GOATS

Hu Wenjie Liu Qingyu Chen Shijun Wang Lin Qin Ning
(Department of Veterinary Medicine)

Abstract

The bioavailability and the pharmacokinetics of SMZ in 8 adult normal milk goats were studied. 100mg/kg wt. of SMZ was administrated by intravenous (i.v.) and intramuscular (i.m.) injection, in two separate experiments for 2 weeks. Blood samples were collected at the different time within 12 hours after the drug was given. The blood concentration-time curves of the drug fitted the two-compartment (i.v.) and single-compartment (i.m.) open model, $C_{i.v.} = 7.07e^{-4.077t} + 18.90e^{-0.8175t}$ and $C_{i.m.} = 14.23(e^{-0.3553t} + e^{-1.7240t})$. The bioavailability was 86.39%. The other parameter values were described as follows; $t_{1/2} (\beta \& Ke)$; 1.14 ± 0.17 and $2.02 \pm 0.42h$; AUC, 33.40 ± 7.09 and $30.4 \pm 4.48mg \cdot h / 100ml$; V_d , 503.0 ± 50.0 and $820.0 \pm 117.0ml/kg$; Cl 314 ± 82 and $287 \pm 43ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$; C_M , $6.79 \pm 0.77mg / 100ml$; t_M , $1.28 \pm 0.37h$. The results showed that SMZ is a kind of short-action sulfdrug in milk goats but the bioavailability is high following i.m. injection. The 20% SMZ-Na injection made by Shanghai Pharmaceutical Factory is suitable.

Key words: Sulfamethoxazole(SMZ), Bioavailability Pharmacokinetics; milk goats