

磺胺二甲嘧啶在猪体内的代谢动力学研究*

陈杖榴 卢光志 刘建新

(兽医系)

提 要

7头猪($65.14 \pm 9.65\text{kg}$)单剂量静注 100mg/kg 磺胺二甲嘧啶。给药后分别在不同时间间隔采集血样,用分光光度计测定血中游离磺胺浓度。血药浓度随时间变化符合开放二室模型,所得主要动力学参数为:分布半衰期($t_{1/2\alpha}$) 0.22 ± 0.88 (h);消除半衰期($t_{1/2\beta}$) 15.32 ± 1.44 (h);表观分布容积(V_d) 4.8840 ± 0.7821 (100ml/kg);清除率(Cl_R) 0.2221 ± 0.0372 ($\text{h} \times 100\text{ml/kg}$);药时曲线下面积(AUC) 461.27 ± 79.21 ($\text{h} \times \text{mg}/100\text{ml}$)有效血药浓度维持时间($T_{cp}(\text{ther})$) 31.14 ± 4.39 (h)。本文还根据单剂量给药参数推算了多剂量给药方案,供兽医临床参考应用。

关键词 磺胺二甲嘧啶;猪;药物代谢动力学

引 言

磺胺二甲嘧啶(Sulfadimidine, SM_2)是兽医临床广泛使用的磺胺类药物之一。该药毒性低,维持有效血药浓度时间较长,对乳腺炎、肠道感染、球虫病、禽伤寒、副伤寒等有较好疗效^[3]。关于磺胺二甲嘧啶在各种家畜的代谢动力学研究国外已有不少报道^{[7][9][10][11][12][13][14]},但国内有关在猪体内的药动学研究尚未见报道。本研究的目的是对磺胺二甲嘧啶在猪体内的血药浓度变化进行定量研究,并通过动力学分析,求出有关参数,为兽医临床合理用药提供理论依据。

材 料 和 方 法

(一) 供试动物

临床健康的本地去势杂种猪7头,其中公猪5头,母猪2头,体重范围 $48 \sim 70\text{kg}$,平均 $65.14 \pm 9.65\text{kg}$ 。

(二) 供试药物

磺胺二甲嘧啶(结晶性粉末),广东制药厂产品,批号841017,含量99.50%。将药

*本研究是冯洪辉教授主持的课题一部分,论文经冯教授审阅,特此致谢。

1987年9月26日收稿

物配成10%注射液。配法：精确称取100克磺胺二甲嘧啶，加入8% NaOH溶液至200ml，然后加温使完全溶解，溶解后再加双蒸去离子水至1000ml，最后过滤、消毒、封装待用。

(三) 试验方法

试验当天称重后，按100mg/kg剂量在猪耳边缘静脉推注。给药前取空白血样，给药后分别在5，10，20，30分钟，1，2，3，4，8，12，24，32小时各前腔静脉采血一次，每次2~3ml。在凝血前吸取1ml按Bratton—Marshall法进行处理^[8]，并于当天用分光光度计比色测定血中游离磺胺浓度。

(四) 数据分析

根据实测的血药浓度—时间数据，按统计学检验方法，配置合适的动力学模型^{[1][4]}，估算每头猪的血药浓度理论值，求去每头猪的动力学参数，并用统计学处理，算出平均值和标准差。

试验结果

7头猪静注磺胺二甲嘧啶的血药浓度—时间数据见表1。经二室动力学模型模拟，猪静注给药后的

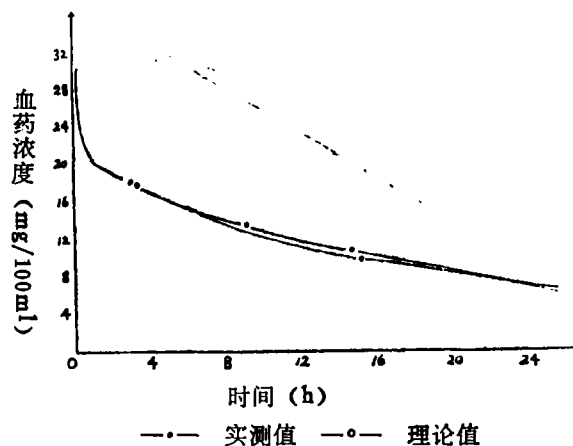


图1 猪静注磺胺二甲嘧啶 (100mg/kg) 后的药时曲线

表1 猪静注磺胺二甲嘧啶 (100mg/kg) 的血药浓度 (mg%)

采时血间 (h)	实测值 (平均值±标准差)	理论值 (平均值±标准差)
0.083	30.33±2.40	29.65±1.97
0.167	26.50±2.81	26.98±2.36
0.333	23.91±3.28	23.91±3.36
0.50	23.10±3.22	22.29±3.47
1	21.01±2.65	20.28±3.15
2	19.33±2.96	18.95±2.88
3	18.08±2.77	18.07±2.73
4	17.21±2.98	17.26±2.60
8	13.70±1.86	14.38±2.17
12	11.31±1.84	11.98±1.84
24	7.29±1.40	6.95±1.23
32	4.15±1.28	4.84±0.98

血药浓度时间变化可用开放二室模型进行描述。药时曲线(图1)的方程表达式:

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

式中C代表血药浓度(mg/100ml), t为时间(h), A、B分别代表分布相和消除相的初始血药浓度(mg/100ml), α 和 β 分别为分布相和消除相的速率常数(h^{-1})。

七头猪按开放二室模型计算的药时曲线理论值见表1, 药物代谢动力学参数见表2。动力学计算结果表明, 理论值与实测值基本接近, 其拟合曲线也相当吻合(图1), 药时曲线拟合相关指数 r^2 为0.9945。

表2 猪静注磺胺二甲嘧啶(100mg/kg)的药代动力学参数

动力学参数	参数单位	平均值±标准差 (n=7)
分布相初始浓度 (A)	mg/100ml	12.95±6.96
消除相初始浓度 (B)	mg/100ml	20.72±3.19
瞬时血药浓度 (C_p)	mg/100ml	33.27±4.17
分布速率常数 (α)	h^{-1}	3.7105±1.8587
消除速率常数 (β)	h^{-1}	0.0456±0.0047
中央室分布速率常数 (K_{12})	h^{-1}	1.5255±1.4580
周边室分布速率常数 (K_{21})	h^{-1}	2.1546±0.4896
分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$)	h	0.22±0.08
消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)	h	15.32±1.44
有效浓度维持时间 (T _{cp})	h	31.14±4.39
药时曲线下面积 (AUC)	h·mg/100ml	461.27±79.21
表观分布容积 (V_d)	100ml/kg	4.8840±0.7821
清除率 (Cl_B)	h·ml/100kg	0.2221±0.0372

讨 论

猪静注100mg/kg磺胺二甲嘧啶后, 可获得较高的血药浓度, 瞬时血药浓度(C_p)平均为33.27±4.17mg/100ml。随后药物浓度以双项指数曲线下降, 呈现开放二室模型的动力学过程。本文曾用开放一室模型进行分析, 求出的血药浓度理论值与实测值相差较大, 药时曲线拟合相关指数 r^2 为0.8864。而开放二室模型 r^2 为0.9945, 接近于1。 r^2 是检验实测值与理论值拟合程度的指标, r^2 值愈趋向于1, 表示拟合得越好^[1]。据此, 本文用二室模型而不用一室模型。

猪静注给药后, 20~30分钟可达到分布平衡, 分布半衰期为0.22±0.08(h)。冯淇辉等曾对磺胺—6—甲氧嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺邻二甲氧嘧啶在猪进行药物代谢动力学研究, 分布半衰期分别为0.56, 0.25, 0.43小时^[2], 数值均比磺胺二甲嘧啶大, 由此可见磺胺二甲嘧啶在猪体内分布较其它磺胺药快。

血药浓度的变化与药物药理作用有密切的关系。磺胺类药的最低有效血药浓度, 一

般认为是5 mg/100ml, 但严重感染时则需10~15mg/100ml^[3]。猪静注磺胺二甲嘧啶后可维持较高的血药浓度, 在24小时仍达到 7.29 ± 1.40 mg/100ml (表1), 说明100mg/kg给药足以产生较强的治疗作用。若按5 mg/100ml为有效浓度计算, 则单剂量给药后的有效血药浓度维持时间为 31.14 ± 4.39 小时。有效血药浓度维持时间虽然与剂量有关, 但主要是决定于药物的消除半衰期。半衰期长, 说明药物消除慢, 半衰期短, 说明药物消除快。各种磺胺药在猪的半衰期都不相同, 磺胺甲氧嘧啶为10小时^[3], 磺胺—6—甲氧嘧啶6.5小时^[3], 磺胺邻二甲氧嘧啶9.65小时^[2], 本试验所得的磺胺二甲嘧啶的半衰期为 15.32 ± 1.44 小时。Duffee等曾进行类似的研究^[9], 半衰期为16.90小时, 与本试验结果基本相似。以上结果可见, 磺胺二甲嘧啶的消除半衰期在各种磺胺药中是较长的。据报道, 磺胺二甲嘧啶的消除半衰期在马为9.81~12.92小时^{[5][11]}, 牛为9.0小时^[7], 羊为4.74~9.51小时^{[6][13][14]}, 火鸡为5.5小时^[10]。这些结果表明磺胺二甲嘧啶在动物种属之间差异较大。此外也说明磺胺二甲嘧啶在猪的半衰期较其它动物长。故磺胺二甲嘧啶是较适于治疗猪病的一种磺胺药。

兽医临床对疾病常需多次给药, 为了使兽医对多次给药后的血药浓度变化有较好的了解, 本文以最低有效血药浓度5 mg/100ml为基础, 根据单剂量给药的药动力学参数, 推算了多次给药方案^[4]。首次负荷剂量 124.68 ± 3.94 mg/kg; 维持剂量100mg/kg; 给药间隔时间 36.00 ± 4.24 小时; 稳态平均血药浓度 12.76 ± 1.01 mg/100ml 稳态最低血药浓度 5.01 ± 0.00 mg/100ml; 稳态最高血药浓度 38.81 ± 4.96 mg/100ml, 可供兽医临床用药时参考。

引用文献

- [1] 上海第一医学院卫生统计学教研室. 医学统计方法. 上海, 上海科学技术出版社, 1978; 1—98
- [2] 卢光志. 畜牧兽医学报, 1986; 17 (1) 117—122
- [3] 冯洪辉等. 兽医临床药理学. 科学出版社, 1983; 114—134
- [4] M. 吉伯尔迪D, 佩里尔. 药物动力学 (朱家壁译) 科学出版社, 1981; 85—261
- [5] 李涛, 王振隆等. 东北农学院学报, 1986; 17 (4), 406—412
- [6] 唐文杰, 李富娥等. 中国药理通讯, 1986; 3 (1), 31
- [7] Bevill, R. F. et al., Disposition of sulfonamides in foodproducing animals IV, Pharmacokinetics of sulfamethazine in cattle following administration of an intravenous dose and three oral dosage forms, J. Pharm. Sci., 66(5), 1977; 619-623
- [8] Bratton, A. C., and Marshall, E. K., A new coupling reagent for sulfanilamide determination, J. Biol. Chem., 128, 1939, 537-550
- [9] Duffee, N. E. et al., Pharmacokinetics of sulfamethazine in male, female and castrated male swine, J. Vet. Pharmacol Therap., 7, 1984, 203-211
- [10] Heath, G. E. et al., Elimination of sulfamethazine from edible tissues, blood, urine, and feces of turkey poults, Am. J. Vet. Res., 36 (7) 1975, 913—917

- [11] Meier, H. P. et al. Plasma levels of sulfamethazine in the horse after spontaneous oral uptake, J. Vet Pharm. Therap. 3, 1980, 83-86
- [12] Richter, H. F. et al., Comparative plasma kinetics of orally administered sulfamethazine in clinically parasitized and parasitism-treated lambs, J. Vet. Pharm. Therap., 2, 1979, 223-208
- [13] Van Gogh, Henk, Pharmacokinetics of nine sulphonamides in goats, J. Vet. Pharmacol. Therap., 3, 1980, 69-81.
- [14] Youssef, S. A. H., et al., some pharmacokinetic and biochemical aspects of sulphadiazine and sulphadimidine in ewes, J. Vet. Pharmacol. Therap., 4, 1981, 173-182

PHARMACOKINETIC STUDY OF SULFADIMIDINE IN SWINE

Chen Zhangliu Lu Guangzhi Liu Jianxin

(Department of Veterinary Medicine)

ABSTRACT

Sulfadimidine was administered to seven pigs (mean body weight 65.14 ± 9.65 kg) by single intravenous injection at dosage of 100mg/kg body weight. The blood samples were collected at various interval after the administration of drug. The concentrations of free sulfadimidine in blood were determined by spectrophotometer. A two compartment model was used to describe the time course of drug concentrations. The parameter averages were $T_{1/2\alpha} = 0.22$ h, $T_{1/2\beta} = 15.32$ h, T_p (ther) = 31.14h, $V_d = 4.8840$ (100ml/kg), $Cl_B = 0.2221$ h $\cdot$ 100ml/kg, $AUC = 461.27$ h $\cdot$ mg/100ml. According to the pharmacokinetic parameters of the single dose administration, the parameters of multiple dosage were estimated and appropriate dosage regimens of sulfadimidine were recommended for pigs in clinical use.

Key words: Sulfadimidine, pigs, pharmacokinetics