

磺胺二甲嘧啶及其 N₄-乙酰化代谢物在兔的药动学研究

袁宗辉 冯淇辉

(兽医药理研究室)

提 要

快速静注200mg/kg后,磺胺二甲嘧啶(SM₂)在兔体内迅速发生消除, $t_{1/2\beta}$ 为 1.6 ± 1.3 h。N₄-乙酰化代谢是其主要的消除方式,消除所给剂量62.1%。 12.7 ± 1.1 和 2.8 ± 1.8 %的药物以原型分别从肾脏和胃肠道排泄。N₄-乙酰基磺胺二甲嘧啶(N₄SM₂)的形成和消除都很迅速, $t_{1/2}$ 分别为 0.6 ± 0.4 和 2.2 ± 1.1 h。SM₂及其N₄SM₂的药动学特性是由兔的生理生化特点所决定,临床用药时要注意。

关键词 药物动力学;磺胺二甲嘧啶;兔;N₄-乙酰化代谢

引 言

磺胺二甲嘧啶(SM₂)在猪^[9]、马^[8]、奶牛^[10]、山羊^[7]、绵羊^[10]、狗^[11]、鸡^[3]体内的药动学存在明显的种属差异性。SM₂常用来防治兔的传染性疾病和球虫病,但它在兔体内的药动学资料尚未见文献报道,因而难以对临床用药的合理性作出科学的评价和指导。为此,我们研究了SM₂及其主要代谢物——N₄-乙酰基磺胺二甲嘧啶(N₄SM₂)在兔的药动学特征。

材 料 和 方 法

(一) 动 物

新西兰兔17只(雌9、雄8),6~7月龄,体重 2.5 ± 0.5 kg,广东省顺德县实验动物场供给。试验前观察一周左右。

(二) 药 物

磺胺二甲嘧啶粉,含量99.5%,广东制药厂生产,批号841017。用氢氧化钠1 mol/L溶解后,依法制成20%浓度供试。其余试剂均为AR级。

本工作承蒙陈杖榴副教授支持
1988年12月21日收稿

(三) 实验步骤和方法

由耳静脉一次快速注射 SM_2 200mg/kg。于给药后的不同时间,从对侧事先分离的耳中静脉采集血样。部分动物还收集尿样和粪样。采用重氮化-偶合比色法^[2]处理血、尿、粪样,紫外可见光分光光度计(Shimadzu, UV-120-02)测定样品中 SM_2 和 N_4SM_2 的浓度。分别运用非线性最小二乘法微机程序和总和-减量法^[4](method of sigmoid minus)分析 SM_2 及其 N_4SM_2 在血和尿、粪中的浓度-时间数据,计算药物动力学参数。

结 果

(一) SM_2 的药物动力学特性

快速静注后, SM_2 在兔血液室和组织室内的药-时曲线如图1所示。

SM_2 的血药浓度-时间曲线用二室开模型有较佳拟合,计算的药物动力学参数见表1。虽然 SM_2 在家兔体内的稳态表观分布容积(V_{ss})为 $0.7 \pm 0.3L/kg$,但由于兔对该药的清除能力强,体清除率为 $0.57 \pm 0.24L/(kg \cdot h)$,因此, SM_2 的消除快,半衰期只有 $1.6 \pm 1.3h$ 。

SM_2 从血液室向组织室的分布很迅速,分布半衰期为 $0.4 \pm 0.4h$ 。给药后 $0.9 \pm 0.8h$,它在周边室达到最高浓度 $13 \pm 14mg/100ml$ 。该值与血液中 SM_2 的浓度相近,说明药物在动物体内此时已达到了拟分布平衡状态。拟分布平衡时, SM_2 在组织室内的药量占体内总药量 $32 \pm 19\%$,占所给剂量 $14 \pm 9\%$ 。拟分布平衡后,各动物血液室和组织室内 SM_2 浓度基本

上按平行方式下降。至给药后6h,两室内 SM_2 的浓度分别为 0.9 ± 1.5 、 $0.8 \pm 1.6mg/100ml$,其中组织室内药量占当时体内总药量 $55 \pm 76\%$,占所给剂量 $2 \pm 3\%$ 。

如图2所示,给药后0.1h, SM_2 已被机体清除剂量 $14 \pm 7\%$,0.75h,清除 $50 \pm 18\%$ 。至6.0h,体内 SM_2 仅占剂量 $4 \pm 5\%$,12h则只占 $1.5 \pm 1.8\%$ 。到给药后第16h,血中已无 SM_2 可检出。

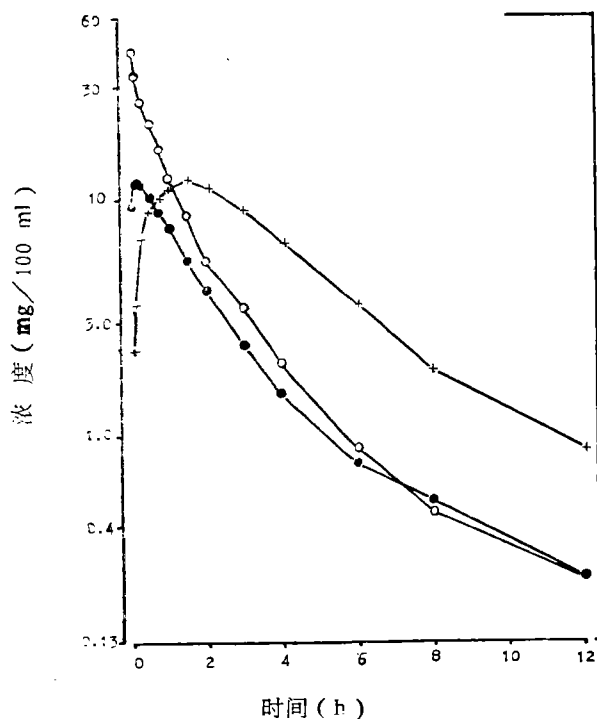


图1 SM_2 静注200mg/kg后在兔血液室(—○—)、组织室(—●—)以及 N_4SM_2 在血液室(—×—)的药时曲线半对数图。 $n=17$ 。

表 1. 静注200mg/kg后, SM_2 及 N_4SM_2 在兔的血药动力学参数 $\bar{x} \pm SD$ (n=17)

参 数 (单 位)	SM_2	N_4SM_2
AUC (mg·h/100ml)	45±28	59±25
V_c (L/kg)	0.44±0.20	—
V_{ss} (L/kg)	0.7±0.3	0.58±0.20
Cl_B (L/(kg·h))	0.57±0.24	0.20±0.05
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.4±0.4	—
$t_{1/2\beta}$ (h)	1.6±1.3	2.2±1.1
* $t_{1/2kt}$ (h)	—	0.6±0.4
t_p (h)	—	1.4±0.5
C_p (mg/100ml)	—	13±5
f_s^+ (%)	—	52±19

* $t_{1/2kt}$ 为 N_4SM_2 的表观形成半衰期。

f_s^+ 为 N_4SM_2 的AUC占 SM_2 与 N_4SM_2 的AUC总数的百分数。

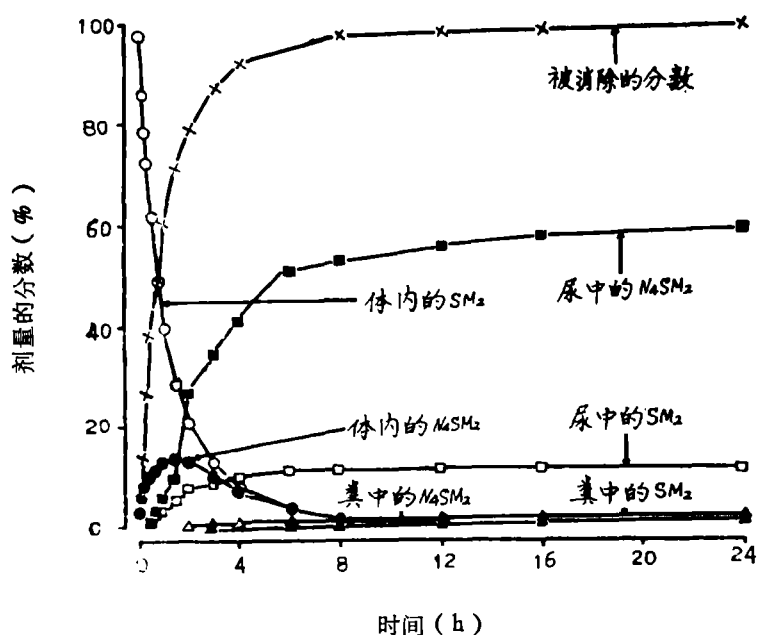


图 2 静注 SM_2 200mg/kg后, SM_2 和 N_4SM_2 在兔体内、尿、粪中的药量以及 SM_2 的消除量占所给剂量的分数随时间而变化的曲线。n=5。

(二) N_4SM_2 的动力学特性

N_4SM_2 在 SM_2 静注后立即生成。给药后3分钟, N_4SM_2 在血中的浓度为 2.3 ± 1.5 mg/100ml。给药后 1.4 ± 0.5 h, 达到峰浓度(C_p) 13 ± 5 mg/100ml。在上述两时刻, 体内 N_4SM_2 的量分别为所给剂量 2.8 ± 2.0 和 $14 \pm 7\%$ 。至6和12h, 分别占 4.1 ± 2.7 和 $1.0 \pm 0.7\%$ 。

由图 1 可见, 从给药后 1.1h 开始, 血中 N_4SM_2 的浓度高于 SM_2 。 N_4SM_2 的药时曲线均用有吸收一室开模型拟合。与 SM_2 相比较, N_4SM_2 的体清除率低, 药时曲线下面积 (AUC) 较高, 消除半衰期较长。

血中 N_4SM_2 的 AUC 占 SM_2 和 N_4SM_2 的 AUC 总和的百分数 (fa) 为 $52 \pm 19\%$ 。

(三) SM_2 和 N_4SM_2 的排泄动力学

静注后, SM_2 一方面在肝脏代谢形成 N_4SM_2 , 另一方面又同其代谢物一起从肾脏排泄。给药后 1、6 和 24h, SM_2 的肾排泄量占消除总量的 7 ± 4 、 11.8 ± 1.3 和 $12.7 \pm 1.1\%$, 而 N_4SM_2 的肾排泄量则分别占消除总量 10 ± 6 、 53 ± 22 和 $60 \pm 19\%$ 。这表明, 虽然 SM_2 和 N_4SM_2 都能从肾脏消除, 但 N_4SM_2 是肾脏排泄的主要物质。

消化道对 SM_2 和 N_4SM_2 排泄的能力远不及肾脏。给药后 6 和 24h, 从粪中回收的 SM_2 占体内当时总消除量的 1.2 ± 0.7 和 $2.8 \pm 1.8\%$, N_4SM_2 占 0.6 ± 0.4 和 $2.1 \pm 1.2\%$ 。

按总和-减量法计算的 SM_2 和 N_4SM_2 在尿和粪中的药物动力学参数列于表 2。 SM_2 的肾排泄表观一级速率常数 (K_e)、清除率 (Cl_e) 和回收率 (f_d) 均显著低于 N_4SM_2 的相应参数 ($P < 0.05$, t -test), 而 SM_2 经消化道排泄的各参数则略高于 N_4SM_2 的各值。表明 N_4 -乙酰代谢能促进 SM_2 从肾脏排泄, 但对 SM_2 从消化道排泄无显著影响。

表 2. 静注 200mg/kg 后, SM_2 及 N_4SM_2 在兔的尿药和粪药动力学参数
 $\bar{x} \pm SD (n=5)$

参 数 (单 位)	尿 中		粪 中	
	SM_2	N_4SM_2	SM_2	N_4SM_2
X_u^∞ (mg)	55 ± 8	264 ± 112	12 ± 9	9 ± 6
K_e (h^{-1})	0.12 ± 0.16	0.40 ± 0.06	0.024 ± 0.015	0.016 ± 0.014
Cl_e ($L/(kg \cdot h)$)	0.14 ± 0.03	0.5 ± 0.3	0.028 ± 0.012	0.019 ± 0.015
* f_d (%)	12.7 ± 1.1	60 ± 19	2.8 ± 1.8	2.1 ± 1.2

* f_d 为回收率。

SM_2 和 N_4SM_2 在尿及粪中的回收量分别是所给剂量 15.5 和 62.1%。因此, N_4 -乙酰化代谢是 SM_2 消除的主要方式。

讨 论

SM_2 在兔体内的消除是代谢和排泄兼而有之。在肾内, 游离的药物被滤过进入肾小管。兔的肾小管液 pH 为 7.6—8.8^[1], 高于 SM_2 的 pK_a 7.4, 不利于 SM_2 在肾小管重吸收而利于其离解、溶解, 随尿液排出。在肝内, N_4SM_2 的生成非常迅速, 其表观一级形成半衰期 $t_{1/2kf}$ 为 $0.6 \pm 0.4h$ 。由总清除率 Cl_B 和乙酰化率 (62.1%) 可知, 兔的肝脏对 SM_2 的消除能力非常强大, 高于肾脏。磺胺类药物在动物体内所形成的乙酰化代谢物由肾小管主动分泌排泄^[13]。兔肾小管对 N_4SM_2 的排泄能力强大, 其表观清除率为 $0.5 \pm 0.3 L/(kg \cdot h)$,

由于原形药物在肝内迅速、大量地代谢,在肾内滤过而较少重吸收,所形成的 N_4SM_2 也迅速地由肾小管主动分泌排泄,因而 SM_2 在兔体内的停留时间非常短暂,消除半衰期仅 $1.6 \pm 1.3h$ 。临床应用时,只有频繁给药才能维持有效治疗浓度。但频繁用药在家兔临床上有困难,而且由于 N_4SM_2 的消除相对较慢,长期频繁用药势必造成 N_4SM_2 在体内蓄积,导致毒副作用。因此,应用 SM_2 防治兔的疾病时,务必考虑该药及其代谢物的动力学特征。

SM_2 静注后,从兔尿和粪中所回收到的药量占所给剂量77.6%,还有22.4%的药物没被检出。剩余药物的可能去向:(1)残留在动物体内。根据兔的肾脏和消化道对 SM_2 和 N_4SM_2 的排泄速率计算,大约占剂量6%和2%药物($SM_2 + N_4SM_2$)在下一个24h内仍可排泄于尿和粪中。(2)通过其它代谢方式消除。有研究^[8]表明,除乙酰化外, SM_2 在动物体内还有多种代谢途径。本实验中约占剂量15%的药物去向不明,很可能是兔还有使 SM_2 的芳香伯胺基发生代谢的机制。

本研究发现, SM_2 在部分兔的消除非常迅速或缓慢,以致药时数据和药物动力学参数存在明显的个体差异。经检验,这种差异不是动物来源、性别和体重等因素的差别所致。 SM_2 在人^[14]和反刍兽^[5]的乙酰化具有快速和慢速反应的特点,不同乙酰化表型的药物动力学参数存在显著差异。本文已证明, N_4 -乙酰化是兔对 SM_2 的主要消除方式。兔的乙酰化是否存在不同表型,它对药物动力学有何影响,尚待研究。

SM_2 和 N_4SM_2 在兔的消除非常迅速。根据计算,单剂量给药后24h两者在体内的残留量甚微。由于人体对 SM_2 及其 N_4SM_2 的消除都极为迅速^[12],两物质的微量残留不会引起公共卫生问题。

引用文献

- [1] 卢宗藩,家畜及实验动物生理生化参数,第1版,北京:农业出版社,1983;217—220
- [2] Brattan A.C., Marshall E.K. J.Bio.Chem., 1959; 128: 537—550
- [3] Geertsma M.F., Nouws J.F.M., Grondel J.L., Aerts M.M.L., Vree T.B., Kan C.-A. Vet. Quarter., 1987; 9(1): 67—75
- [4] Gibaldi M., Perrier D. Pharmacokinetics, 2nd Ed. NY: Marcel Dekker, 1982; 1—11
- [5] Van Gogh H. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1980; 3: 69—81
- [6] Nouws J.F.M., Firth E.C., Vree T.B., Baakman M. Am. J. Vet. Res., 1987; 48: 392—402
- [7] Nouws J.F.M., Van Miert A.S.J.P.A.M., Van Gogh H., Watson A.D.J., Vree T.B. Pharm. Weekbl. (Sci.), 1987; 9: 91—97
- [8] Nouws J.F.M., Vree T.B., Aerts R., Grondel J. Archiv. fur Lebensmittelhygiene., 1986; 37: 69—74
- [9] Nouws J.F.M., Vree T.B., Baakman M., Driessens F., Vellenga L., Mevius D.J. Vet. Quarter., 1986; 8: 123—135
- [10] Nouws J.F.M., Vree T.B., Breukink H.J., Baakman M., Driessens F., Smulders A. Vet. Quarter., 1985; 7(3): 177—186
- [11] Riffat S., Nawaz M., Zia-ur-Rehman. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1982; 5: 131—135

- [12] Vree T.B., Hekster Y.A. *Antibio. Chemother.*, 1985; 34: 1-208
- [13] Vree T.B., Nouws J.F.M., Hekster Y.A. In: Van Miert A.S.J.P.A.M., Bogaert M. G., Debackere M., eds. *Proceedings of the 3rd Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology*. Ghent: MTP Press Limited, 1985; 173
- [14] Vree T.B., O'Reilly W.J., Hekster Y.A., Damsma J.E., Van der Kleijn E. *Clin. Pharmacok.*, 1980; 5: 274-294
- [15] Youssef S.A.H., El-Dendi A.Y.I., El-Sayed M.G.A., Salam S.A.A. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1981; 4: 173-182

PHARMACOKINETICS OF SULFADIMIDINE AND ITS N_4 -ACETYL METABOLITE IN RABBITS

Yuan Zhonghui

Fung Ki-Fai

(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

ABSTRACT

Sulfadimidine (SM_2) is one of the extensively used drugs in animal production. Its pharmacokinetic behavior differs among the species. SM_2 is often used for therapeutic and prophylactic purposes in rabbit diseases, but there has been no report on its pharmacokinetics in rabbits. The present study showed that SM_2 was eliminated fast in rabbits with an elimination half-life time of 1.6 ± 1.3 h following intravenous bolus injection of a single dose of 200 mg/kg. It was metabolized in the liver to N_4 -acetyl metabolite (N_4SM_2) which accounted for 62.1 per cent of the administered dose. Of the administered dose, 12.7 ± 1.1 and 2.8 ± 1.8 per cent were excreted in the original form by the kidney and gastro-intestinal tract, respectively. The half-lives of the formation and the elimination of N_4SM_2 were 0.6 ± 0.4 and 2.2 ± 1.1 h, respectively. Such pharmacokinetic behaviors of SM_2 and N_4SM_2 was due to the physiologic and biochemical peculiarities of the rabbit.

Key words: Pharmacokinetics; Sulfadimidine; Rabbit; N_4 -acetyl metabolism