

兽用抗菌药物代谢 动力学研究

冯淇辉 主编

科学出版社



兽用抗菌药物代谢 动力学研究

冯淇辉 主编

科学出版社

1989

内 容 简 介

本书共收43篇论文,其中包括16种抗菌药物在5种主要家畜,如:黄牛、水牛、奶山羊、猪以及主要家禽的鸡体内代谢动力学试验。书中提供我国兽医临床用药的各种重要参数及本学科在国内的新进展。

本书可供兽医科学、医药学及生物科学的教学、研究及临床人员参考。

兽用抗菌药物代谢动力学研究

冯洪辉 主编

责任编辑 杨哲

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1989年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1989年10月第一次印刷 印张:13 3/4

印数:001—445 字数:314,000

ISBN7-03-000995-9/S·36

定价:15.30元

目 录

氨基青霉素与苯唑青霉素在马体内的代谢动力学研究.....	
李 涛 解启英 王振隆 佟恒敏 高贵山 姜宝才 王洪淑 徐桂琴 (1)	
青霉素类抗生素在水牛体内代谢动力学研究.....	张福华 夏 珍 柳仲华 (5)
苯唑青霉素与氨基青霉素在黄牛体内的代谢动力学研究.....	
.....张祖荫 王淑芬 谢慧心 程为仁 王大菊 (9)	
氨基青霉素及苯唑青霉素在奶山羊体内的药物代谢动力学研究.....	
.....扈文杰 王建元 刘清玉 李富娥 (13)	
苯唑青霉素、氨基青霉素在猪体内代谢动力学研究.....	
.....董漓玻 卢光志 汪志勤 (17)	
氨基苄类抗生素在马体内的代谢动力学研究.....	
李 涛 解启英 王振隆 佟恒敏 高贵山 姜宝才 王洪淑 徐桂琴 (21)	
氨基苄类抗生素在水牛体内代谢动力学研究.....	张福华 夏 珍 张心如 (26)
氨基苄类抗生素在黄牛体内的代谢动力学研究.....	
.....张祖荫 王淑芬 谢慧心 程为仁 王大菊 何永生 (30)	
氨基苄类抗生素在奶山羊体内的代谢动力学研究.....	
.....王建元 刘清玉 扈文杰 李富娥 顾天骧 孙丕访 (35)	
氨基苄类抗生素在猪体内的代谢动力学研究.....	
.....冯淇辉 林丽卿 黄应佳 余业东 汪志勤 任兆钧 卢光志 (40)	
磺胺类和三甲氧苄氨嘧啶在马体内代谢动力学研究.....	
.....李 涛 解启英 王振隆 佟恒敏 高贵山 姜宝才	
张宝贵 王洪连 王洪淑 金昌琛 徐桂琴 (45)	
磺胺类药及三甲氧苄氨嘧啶在水牛体内代谢动力学研究.....	
.....张福华 夏 珍 (53)	
磺胺类和三甲氧苄氨嘧啶在黄牛体内代谢动力学研究.....	
.....张祖荫 谢慧心 程为仁 王大菊 (59)	
磺胺类及抗菌增效剂(TMP)在奶山羊体内的代谢动力学研究	
.....扈文杰 王建元 刘清玉 李富娥 李天荣 李连朝 孙丕访	
刘 琳 吕康年 张贤亮 曹 健 王华岩 高天喜 (68)	
磺胺类药物与TMP在猪体内的代谢动力学研究.....	
冯淇辉 陈杖榴 林丽卿 汪志勤 卢光志 余业东 黄应佳 刘建新 (76)	
四环素在水牛体内代谢动力学的特征.....	张福华 廖 恪 周祖华 (83)
四环素在黄牛体内的代谢动力学特征.....	
.....张祖荫 谢慧心 程为仁 王大菊 何永生 (87)	

四环素在猪体内的代谢动力学特征.....	冯洪辉 黄应佳 林丽卿 叶秀珊 汪志勤 余业东 (91)
噻孢霉素在马体内的代谢动力学特征.....	李 涛 王振隆 佟恒敏 乔桂林 解启英 (96)
噻孢霉素在水牛体内代谢动力学的特征.....	张福华 宋 勤 傅佑全 (101)
噻孢霉素钠给黄牛静注后的药物动力学特征.....	张祖荫 谢慧心 程为仁 王大菊 操继跃 (104)
噻孢霉素在猪体内的代谢动力学分析.....	陈杖榴 卢光志 汪志勤 刘建新 翁甲丰 罗奕光 (107)
氯霉素在马体内代谢动力学特征.....	李 涛 解启英 佟恒敏 王振隆 (112)
氯霉素在水牛体内代谢动力学的特征.....	张福华 王天行 周祖华 (115)
氯霉素在黄牛体内的代谢动力学特征.....	张祖荫 王淑芬 谢慧心 程为仁 王大菊 (118)
氯霉素在猪体内代谢动力学的特征.....	叶秀珊 卢光志 (121)
洁霉素在马体内的代谢动力学特征.....	李 涛 解启英 王振隆 佟恒敏 高贵山 姜宝才 王洪淑 徐桂琴 (125)
洁霉素在水牛体内代谢动力学的特征.....	张福华 王天行 柳仲华 (129)
洁霉素在黄牛体内的代谢动力学特征.....	张祖荫 王淑芬 谢慧心 程为仁 王大菊 (132)
洁霉素在猪体内的药代动力学特征.....	冯洪辉 黄应佳 林丽卿 叶秀珊 余业东 汪志勤 (135)
马单剂量静脉注射红霉素的药理学分析.....	李 涛 王振隆 佟恒敏 郭贵强 高贵山 姜宝才 王洪淑 徐桂琴 (139)
红霉素在水牛体内代谢动力学的特征.....	张福华 廖 恪 于莲智 (143)
红霉素在黄牛体内的药物代谢动力学特征.....	张祖荫 王淑芬 谢慧心 程为仁 王大菊 (146)
红霉素在奶山羊体内的代谢动力学特征.....	扈文杰 王建元 刘清玉 李富娥 顾天骥 (150)
红霉素在猪体内的药物代谢动力学特征.....	冯洪辉 黄应佳 林丽卿 叶秀珊 余业东 汪志勤 (155)
磺胺邻二甲氧嘧啶的不同剂型与给药途径在猪体内的代谢动力学特征.....	汪志勤 (159)
磺胺5, 6-二甲氧嘧啶(SDM')在新汉夏鸡体内的代谢动力学研究.....	郭同瑞 张祖荫 (167)
磺胺邻二甲氧嘧啶及其复方制剂在猪体内代谢动力学研究.....	卢光志 冯洪辉 (172)
庆大霉素及复方庆大霉素在小猪体内的代谢动力学研究.....	任兆钧 冯洪辉 (177)
磺胺嘧啶在鸡体内过程的房室法分析.....	袁宗辉 张祖荫 (183)

氯霉素微型胶囊注射液在猪体内的药物代谢动力学研究·····	王庆建 冯洪辉 (188)
磺胺-6-甲氧嘧啶在肉鸡组织中的代谢动力学与残留量研究·····	
·····	乔桂林 李 涛 (195)
表观分布容积与时间函数关系的分析·····	操继跃 张祖荫 (204)

氨苄青霉素与苯唑青霉素在马体内的 代谢动力学研究

李 涛 解启英 王振隆 佟恒敏

(东北农学院)

高贵山 姜宝才 王洪淑 徐桂琴

(海伦县兽医院)

摘 要

本文研究了氨苄青霉素与苯唑青霉素在健康成年马体内的代谢动力学过程。选用合适的动力学模型,分别描述其动力学特点,并计算出动力学参数。氨苄青霉素的动力学参数: $t_{1/2}$ 为 $2.23 \pm 0.37\text{h}$; $t_{1/2 K_a}$ 为 $0.15 \pm 0.09\text{h}$; $T_{\max}$ 为 $0.46 \pm 0.23\text{h}$; $C_{\max}$ 为 $8.19 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}$; $T_{\text{op}(\text{thor})}$ 为 $4.54 \pm 1.46\text{h}$ 。苯唑青霉素的动力学参数: $t_{1/2}$ 为 $2.36 \pm 1.40\text{h}$; $t_{1/2 K_a}$ 为 $0.31 \pm 0.31\text{h}$; $T_{\max}$ 为 $0.40 \pm 0.13\text{h}$; $C_{\max}$ 为 $7.77 \pm 2.48 \mu\text{g/ml}$; CL_B 为 $1.0190 \pm 0.1566 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。

氨苄青霉素是一种低毒、抗菌谱广的半合成青霉素。犊牛内服本品 1 g 后,于 2 h 可达高峰血浓度 $3.15 \mu\text{g/ml}$; 静注给药高峰血浓度下降迅速; 肌注后 1 h 达高峰血浓度^[1]。给药后大部分于 6 h 前排出体外。据报道,马每公斤体重肌注氨苄青霉素 20 mg 后,经 6 h,血药浓度可维持在 $2.49 \mu\text{g/ml}$ ^[2]。

苯唑青霉素是一种对耐青霉素酶的抗药菌株,如金黄色葡萄球菌感染有效的半合成青霉素。目前,在兽医临床上应用青霉素治疗某些感染,也常因抗药菌株的出现,而使治疗失败,最常见的是由金黄色葡萄球菌引起的牛的乳腺炎,因此,苯唑青霉素在兽医临床的应用,及其在家畜体内的药动学研究,应是兽医临床值得重视的课题。

材 料 与 方 法

供试药品 氨苄青霉素粉针,上海第四制药厂生产(820101),每支含有效酸 0.5 g。标准品为氨苄青霉素三水物。卫生部药品生物制品检定所供给,批号: 80-01,标准品含 $C_{16}H_{18}N_3O_4S$ 85.2%。苯唑青霉素粉针,上海第三制药厂产品(1281-19: 1),标示量 90.9%。标准品由北京药品生物制品检定所供给,批号: 802103,每毫克相当于 910 单位。试验菌种 氨苄青霉素与苯唑青霉素均用藤黄八叠球菌(28001),哈尔滨市药检所供给。培养基 二药均用 Grove 与 Randall No.1, pH 6.5—6.6。

试验动物 为氨苄青霉素试验,随机选用体重相近,健康成年东北马 5 匹;为苯唑青霉素试验,随机选用 4 匹健康成年东北马。氨苄青霉素给药剂量按 10mg/kg 体重,苯唑青霉素 15mg/kg 体重,均采用肌肉注射给药。

试验方法 氨苄青霉素与苯唑青霉素测定方法均为微生物法。试验前先制备标准曲线。培养温度36℃,培养时间18小时。两药采集血样时间相同,给药前采空白血,给药后分别于5 min,10min,15min,30min,45min;1,2,3,4,6,8,10,12h采血,每次采血10ml。在室温条件下离心、分离血清后,当日作抑菌试验。将不同时间测定的血清药物浓度,在半对数坐标纸上作图,选定模型后,用残数法计算其理论浓度,并按各有关公式计算各参数值。

结 果

氨苄青霉素5匹马,先后进行两次试验,将血药浓度-时间数据,在半对数坐标纸上作图,1—3号马,采用一级吸收一室模型处理较合适。其数学式: $\hat{C} = M(e^{-K_{el}t} - e^{-K_{at}t})$; 4—5号马与苯唑青霉素符合一级吸收二室模型,其数学式: $\hat{C} = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ -

表1 马单次肌注氨苄青霉素(10mg/kg),苯唑青霉素(15mg/kg)后,不同时间血清中抗生素浓度实测值与计算值

采血时间(h)	氨苄青霉素(μg/ml)		苯唑青霉素(μg/ml)	
	实测值(M±SD)	计算值(M±SD)	实测值(M±SD)	计算值(M±SD)
0.08	4.52±2.75	4.74±2.30	4.88±1.98	4.0±1.75
0.17	5.50±2.19	6.23±2.17	6.63±3.86	6.21±2.37
0.25	7.18±2.04	7.17±2.12	6.60±2.55	4.12±2.46
0.50	6.62±1.84	7.33±1.70	6.98±2.13	7.31±2.34
0.75	6.71±1.66	6.98±1.69	6.63±2.32	6.34±2.10
1	5.38±1.20	6.43±1.63	6.68±2.47	5.27±1.71
2	4.28±1.10	4.50±1.46	2.20±0.55	2.43±0.70
3	3.07±1.29	3.21±1.27	1.96±0.44	1.26±0.37
4	2.49±1.40	2.45±1.13	0.63±0.39	0.75±0.30
6	1.94±1.18	1.28±0.61	0.35±0.18	0.34±0.34
8	0.93±0.63	0.72±0.37	0.19±0.18	0.19±0.18
10	0.29±0.11	0.40±0.22	0.22	—
12	0.31	0.33	—	—

表2 马单次肌注氨苄青霉素(10mg/kg)与苯唑青霉素(15mg/kg)后的动力学参数

参 数	单 位	氨苄青霉素M±SD	苯唑青霉素M±SD
M	μg/ml	8.46±2.77	
β	h ⁻¹	0.3201±0.0568	0.4008±0.2102
K _a	h ⁻¹	10.7166±12.11	4.2443±2.8539
t _{1/2}	h	2.23±0.37	2.36±1.39
t _{el} K _a	h	0.15±0.09	0.3099±0.3096
K _{el}	h ⁻¹	0.6336±0.0334	0.7790±0.2658
K ₁₂	h ⁻¹	0.3943±0.2549	0.2008±0.1512
K ₂₁	h ⁻¹	0.5902±0.2407	0.5859±0.3035
AUC	μg/ml/h	28.50±7.66	15.08±2.22
C _{max}	μg/ml	8.19±1.13	7.77±2.48
T _{max}	h	0.46±0.23	0.40±0.14
T _{op(ther)}	h	4.54±1.46	7.0±0.9

$(A+B)e^{-K_d t}$ 。根据有关的公式计算出氨苄青霉素与苯唑青霉素的参数值。

氨苄青霉素的主要参数: $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2K_a}$, AUC, C_{max} , T_{max} 与 $T_{cp(ther)}$ 分别为 2.23 ± 0.37 h, 0.15 ± 0.09 h, $28.50 \pm 7.66 \mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, $8.19 \pm 1.13 \mu\text{g}/\text{ml}$, 0.46 ± 0.23 h, 与 4.54 ± 1.46 h。苯唑青霉素的主要参数: $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2K_a}$, AUC, CL_B , C_{max} , T_{max} , $T_{cp(ther)}$ 分别为 2.36 ± 1.40 h, 0.31 ± 0.31 h, $15.08 \pm 2.23 \mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, $1.0191 \pm 0.1566 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, $7.77 \pm 2.48 \mu\text{g}/\text{ml}$, $0.40 \pm 0.14 \pm 0.14$ h, 与 7.0 h。

讨 论

氨苄青霉素与苯唑青霉素是青霉素类中两种独具特色的半成品。氨苄青霉素具有广谱低毒的特点,对革兰氏阳性菌和阴性菌都有杀灭作用。对革兰氏阳性球菌,阴性球菌和阴性杆菌的作用,不亚于青霉素G;抗菌谱又比青霉素G及苯唑青霉素广,所以,在临床上被广泛应用。苯唑青霉素抗菌谱虽窄,但对耐药金黄色葡萄球菌引起的疾病有显著疗效。目前,在兽医临床,抗青霉素的耐药菌株日益增多,给临床治疗带来很大困难,苯唑青霉素对兽医临床有更重要的价值。氨苄青霉素具有广谱的特点,苯唑青霉素具有抗耐药金黄色葡萄球菌作用的特点,研究两药在家畜体内的代谢动力学特征,有一定的理论和实用价值。奶牛肌注氨苄青霉素钠 $3.83 \text{ mg}/\text{kg}$ 其生物利用度为 76.2% ,半衰期为 6.2 h ^[4]。给马肌注氨苄青霉素 $20 \text{ mg}/\text{kg}$, 6 h ,血药浓度为 $2.46 \mu\text{g}/\text{ml}$;本实验给马肌注氨苄青霉素钠 $10 \text{ mg}/\text{kg}$, 6 h ,血药浓度为 $1.28 \mu\text{g}/\text{ml}$,与文献相比,剂量减少一半,血药浓度也减少一半^[4,6]。据报道,氨苄青霉素在马体内半衰期为 2.06 h ,血清峰浓度在 5.53 与 $26.59 \mu\text{g}/\text{ml}$ 间。本试验 $t_{1/2\beta}$ 为 2.23 h ,与国外报道接近。

在氨苄青霉素的模型选择上尚需进行探讨,因受动物来源所限,试验是经一定时间,分两批做完。前一次3匹马,符合一室模型;而第二次做2匹马,符合二室模型。在报告中分别按一室或二室模型处理。

参 考 文 献

- [1] 冯洪辉等主编,兽医临床药理学,北京,科学出版社1983。
- [2] Rutgers, L.J.E. et al., *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, (3), 125—132, 1980。
- [3] Ling, G.V. et al., *J. Amer. Med. Assoc.*, (171), 301—358, 1977。
- [4] Douglas, S.T. et al., *Amer. J. Vet. Res.*, (43), 401—402, 1982。
- [5] Gerald, V.L. et al., *Amer. J. Vet. Res.*, (41), 1123—1125, 1980。
- [6] Thomas, E.P. et al., *JAVMA*, (176), 1054—1060, 1980。

PHARMACOKINETIC STUDIES OF AMPICILLIN AND OXACILLIN IN HORSES

Li Tao Xie Qiying Wang Zhenlong Tong Hungmin
(Northeast Agricultural College)

Gao Guishan Jiang Baocai Wang Hongshu Xu Guiqin
(Hailun Veterinary Hospital)

The investigation reported pharmacokinetic processes of ampicillin and oxacillin in healthy adult horses. The pharmacokinetic characteristics of the drugs were described by suitable pharmacokinetic models. The pharmacokinetic parameters of ampicillin were as follows; $t_{1/2\beta}$ 2.23 ± 0.37 h, $t_{1/2K_a}$ 0.15 ± 0.09 h, T_{max} 0.46 ± 0.23 h, C_{max} 8.19 ± 1.13 μg/ml, $T_{cp(ther)}$ 4.54 ± 1.46 h. The pharmacokinetic parameters of oxacillin were as follows; $t_{1/2\beta}$ 2.36 ± 1.40 h, $t_{1/2K_a}$ 0.31 ± 0.31 h, T_{max} 0.40 ± 0.13 h, C_{max} 7.77 ± 2.48 μg/ml, CL_B 1.0190 ± 0.1566 ml/(kg.h).

青霉素类抗生素在水牛体内 代谢动力学研究

张福华 夏 珍 柳仲华

(四川农业大学)

摘 要

水牛以青霉素G(5头)、苯唑青霉素(4头)、氨苄青霉素(4头),均一次肌肉注射,剂量分别为5000u/kg,15mg/kg,10mg/kg。血药浓度的测定用管碟法,试验菌种用八叠球菌。半衰期分别为1.02,3.20,1.26h;峰时分别为0.5,0.26,0.38h;峰值分别为9.83,10.51,11.78u/ml;血药浓度维持时间分别为5.9,13.50,7.30h。

青霉素G抗菌谱窄,抗菌力强,但对敏感菌易产生耐药性。用青霉素G的不同制剂给奶牛肌注后测定了血清中药物浓度的变化^[1]。苯唑青霉素抗菌力强,毒性小,能耐酸和耐青霉素酶。给人肌注后做了血清中药物浓度的测定^[2]。氨苄青霉素为广谱青霉素,对革兰氏阳性菌及阴性菌都有较强的抗菌作用,耐酸,可口服。给人^[3,4]、犊牛^[5]肌注后测定了血药浓度的变化。

本试验测定青霉素G、苯唑青霉素和氨苄青霉素在水牛血清中浓度的变化,根据所得数据求出动力学参数,为临床合理用药提供依据。

材 料 与 方 法

试验动物在健康水牛青霉素G钠组5头,平均体重为 511 ± 64.1 kg,体重范围为442—581kg;苯唑青霉素钠组4头,平均体重为 398.25 ± 70.39 kg,体重范围为319—477kg;氨苄青霉素钠组4头,平均体重为 382.75 ± 41.27 kg,体重范围为337—431kg。试验期间按常规饲养管理。

供试药品 青霉素G钠盐(兽用,注射用),华北制药厂产(7406806),剂量为5000u/kg;注射用苯唑青霉素钠,上海第三制药厂产(1281—19:1),剂量为15mg/kg;注射用氨苄青霉素钠,上海第四制药厂产(820101—2),剂量为10mg/kg。三药均予一次颈部肌肉注射。

供试菌种 试验菌种为八叠球菌。培养基:青霉素G用Grove与Randall No. 1及No. 2, pH为6.5—6.6^[6];苯唑青霉素及氨苄青霉素用No. 1, pH为6.5—6.6^[7]。

方法 每头水牛在注药前及注药后间隔不同的时间采血,每次约为10ml。采血后,室温中凝固,分离血清,放冰箱中,当天进行测定。

标准曲线的制备及血药浓度测定用管碟法,所得数据选用相应的数学模型,并求出代谢动力学参数^[8]。

结 果

青霉素G钠、苯唑青霉素钠及氨苄青霉素钠在血中浓度的实测平均值、标准差及理论值见表1,动力学参数见表2。血药浓度与时间数据符合下列数学模型:

表1 给水牛肌注青霉素G钠(5000u/kg) 苯唑青霉素钠(15mg/kg)和
氨苄青霉素钠(10mg/kg)后血中浓度(u/ml)

肌注后 时 间 (h)	青霉素G钠		苯唑青霉素钠		氨苄青霉素钠	
	实测平±标准 均 值 ± 差	理论值	实测平±标准 均 值 ± 差	理论值	实测平±标准 均 值 ± 差	理论值
0.08	—		5.623±4.126	6.75	—	
0.25	—		10.8±4.377	10.51	10.75±3.73	12.64
0.5	11.75±2.891	9.827	9.52±3.667	8.87	11.52±2.60	11.91
0.75	—		6.73±1.480	6.74	9.93±1.51	9.59
1	—		5.35±1.135	5.31	7.81±2.29	8.36
2	3.63±0.471	3.654	3.23±0.818	3.18	4.73±1.22	4.81
3	—		2.27±0.313	2.47	2.62±0.61	2.77
4	0.69±0.481	0.922	1.93±0.250	1.98	1.48±0.42	1.60
6	0.207±0.198	0.238	1.40±0.492	1.28	0.67±0.35	0.53
8	0.078±0.072	0.062	0.80±0.508	0.83	0.26±0.14	0.16

表2 给水牛肌注青霉素G钠(5000u/kg) 苯唑青霉素钠(15mg/kg)和氨
苄青霉素钠(10mg/kg)后的动力学参数

参 数	单 位	青霉素G钠	苯唑青霉素钠	氨苄青霉素钠
T _{max}	h	0.5	0.26	0.38
C _{max}	u/ml	9.83	10.50	11.78
AUC	u/(ml·h)	22.84	25.92	24.13
t _{1/2}	h	1.02	3.20	1.26
t _{1/2α}	h		0.28	
t _{1/2ka}	h		0.09	
K ₁₀	h ⁻¹		0.6322	
K ₁₂	h ⁻¹		1.1925	
K ₂₁	h ⁻¹		0.8377	
Tcp(ther)	h		12.87	9.02

苯唑青霉素MIC为0.29μg/ml氨苄霉素的MIC为0.1μg/ml

青霉素G钠: $\hat{C} = 13.78e^{-0.6762t}$;

苯唑青霉素钠: $\hat{C} = 11.69e^{-1.9385t} + 4.67e^{-0.2159t} - 13.36e^{-10.5246t}$;

氨苄青霉素钠: $\hat{C} = 14.51e^{-0.5517t}$ 。

测定时间与血药浓度实测平均值的曲线见图1。

青霉素G、苯唑青霉素和氨苄青霉素的半衰期分别为1.02, 3.2, 1.26h; 峰时分别为0.5, 0.26, 0.38h; 峰值分别为9.83, 10.51, 11.78u/ml; 有效浓度维持时间分别为5.9, 13.50, 7.30h。

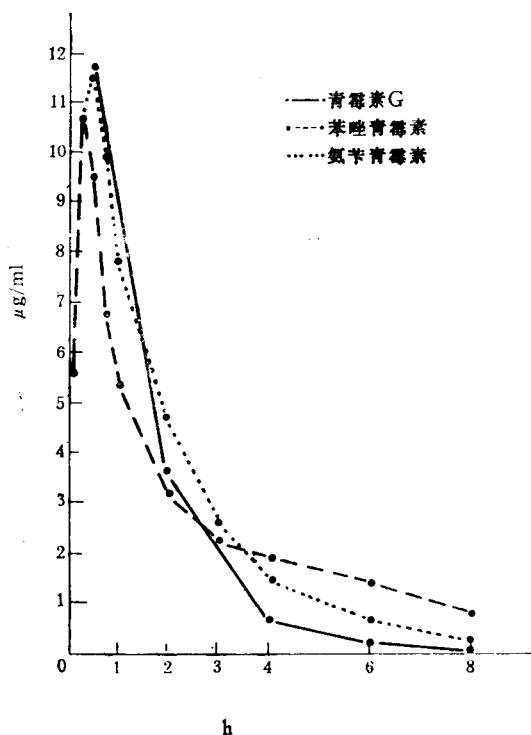


图1 给水牛肌注青霉素后药时曲线图(实测平均值)

讨 论

给乳牛肌注青霉素G钾^[1],在肌注后8小时为0.074u/ml,水牛为0.078u/ml,乳牛与水牛的血药浓度的平均值极相近。如以0.25u/ml为青霉素类的有效浓度^[5],则水牛血清中有效浓度维持时间为5.9小时。

多次给药参数:给药间隔时间 τ 为6小时,稳态下最高血药浓度 $(C_{ss})_{max}$ 为11.99u/ml,稳态下最低血药浓度 $(C_{ss})_{min}$ 为0.21u/ml,稳态下平均血药浓度 $\bar{C}$ 为3.81u/ml,先导剂量 D^* 为5088u/kg,维持剂量 D 为5000u/kg。

给成人肌注苯唑青霉素钠500mg^[2],其峰时为0.5—1h,峰值约为15u/ml。给水牛肌注15mg/kg,峰时为0.23h,比人的峰时短,说明水牛肌注后吸收快,水牛峰值为10.48u/ml,比人低。以0.25u/ml为有效浓度^[5],水牛血中有效浓度维持时间为13.5h。

多次给药参数: $(C_{ss})_{max}$ 为11.07u/ml, $(C_{ss})_{min}$ 为0.27u/ml, $\bar{C}$ 为1.64u/ml, D^* 为15.86mg/kg, D 为15mg/kg, τ 为14h。

给人肌注氨苄青霉素钠0.5和1g后,其峰值分别为7和10u/ml,峰时为1h,半衰期为90分钟^[3]。水牛肌注后其峰值为11.76u/ml,与10u/ml相近;水牛峰时为0.38h,较人快的多。水牛的半衰期为1.28h,与人(90分钟)相近。以0.25u/ml为有效浓度^[5],水牛可维持7.3h。

多次给药参数: $(C_{ss})_{max}$ 为11.69u/ml, $(C_{ss})_{min}$ 为0.26u/ml, $\bar{C}$ 为3.02u/ml, D^*

为10.12mg/kg, D为10mg/kg, τ 为8 h。

参 考 文 献

- [1] Schipper, I. A. *et al.*, *JAVMA* 158:494—500, 1971.
- [2] Sutherland, R. *et al.*, *Brit. Med. J.* 4:455—460, 1970.
- [3] Gilman, A. G. *et al.*, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Sixth Edition p.1144 Macmillan Publishing Co., Inc. New York 1980.
- [4] 中井健五郎, 薬理学, 理工学社, P.421, 1980.
- [5] Booth, N. and McDonald, L. E., Veterinary Pharmacology and Therapeutics 5th Edition P.65. p. 735 The Iowa State University Press 1982.
- [6] Kirshbaum, A. *et al.*, Antibiotics and Chemotherapy 9:613—617, 1959.
- [7] Arret, B. *et al.*, *J. Pharmaceu. Sci.* 60:1689—1694, 1971.
- [8] M. 吉伯尔迪, D. 佩里尔著, 朱家璧译, 药物动力学, 科学出版社, 1981.

PHARMACOKINETIC STUDIES OF PENICILLINS ANTIBIOTICS IN BUFFALOES

Zhang Fuhua Xia Zheng Liu Zhonghua

(Sichuan Agricultural University)

Pharmacokinetics of penicillins was studied in 13 healthy adult buffaloes. A single intramuscular dose (penicillin G 5000 u/kg, cloxacillin 15 mg/kg, ampicillin 10 mg/kg) of drugs was administered and blood samples were collected precisely at timed intervals. The standard cylinder-plate bioassay with *Saccina lutea* as the test organisms was employed to determine antibiotic activity in the serum. The Pharmacokinetic parameters of penicillins were determined. The values of main parameters of the penicillins (penicillin G, cloxacillin and ampicillin) were as follows $t_{1/2}$ 1.02, 3.20, 1.26h, t_{max} 0.5, 0.26, 0.38 h, C_{max} 9.83, 10.51, 11.78 u/ml, Tcp (ther) 5.9, 13.50, 7.30h. respectively.

苯唑青霉素与氨苄青霉素在黄牛体内的代谢动力学研究

张祖荫 王淑芬 谢慧心 程为仁 王大菊

(华中农业大学)

摘 要

本文通过分别给二组各 6 头黄牛单剂量肌注苯唑青霉素 15mg/kg 和氨苄青霉素 10mg/kg, 用管碟法测定血清中的药物浓度, 分析这两种抗生素在黄牛体内的代谢动力学特征。苯唑青霉素呈现有吸收因素二室模型, 其主要动力学参数为: $t_{1/2\beta} = 1.34 \pm 0.59\text{h}$, $V_d = 1.5639 \pm 0.4313\text{L/kg}$, $\text{Cl}_B = 0.8464 \pm 0.1474\text{L/kg}\cdot\text{h}$, $T_{1/2\beta}(\text{ther}) = 6.27 \pm 2.50\text{h}$, 氨苄青霉素呈现有吸收因素一室模型, 其主要动力学参数为: $t_{1/2k_e} = 0.98 \pm 0.09\text{h}$, $k_{e1} = 0.7131 \pm 0.0754\text{h}^{-1}$, $T_{1/2k_e}(\text{ther}) = 6.40\text{h}$ 。这些参数为临床合理用药提供了理论依据。

苯唑青霉素和氨苄青霉素属于半合成青霉素, 苯唑青霉素具有耐酶、耐酸的特点, 氨苄青霉素具有广谱、耐酸、可内服的优点, 两者的药效学已基本阐明。但以上两药在家畜体内的药代动力学资料则甚为缺乏, 为了补充这方面的不足, 本研究对苯唑青霉素和氨苄青霉素在黄牛体内的药代动力学特征进行了分析, 为临床合理应用打下理论基础。

材 料 与 方 法

供试药物 注射用氨苄青霉素钠, 上海第四制药厂产(820101—2); 标准品氨苄青霉素三水物(8001), 由卫生部药品生物制品检定所提供。注射用苯唑青霉素, 上海第三制药厂产(1281—19:1, 0681—16:2); 苯唑青霉素暂行标准品(802103), 由卫生部药品生物制品检定所提供。

试验动物 苯唑青霉素和氨苄青霉素各用健康成年黄牛 6 头, 其平均体重分别为 $219.33 \pm 35.32\text{kg}$ 和 $243.83 \pm 25.23\text{kg}$ 。

试验方法 分别给试验黄牛臀部肌肉注射单剂量的苯唑青霉素(15mg/kg)、氨苄青霉素(10mg/kg), 按规定时间在颈静脉采血, 分离血清, 用生物测定法的一剂量管碟法^[1]测定血清中的药物浓度。取得血药浓度数据后, 在半对数坐标纸上绘制药-时曲线, 确定数学模型。苯唑青霉素按有吸收因素二室模型、氨苄青霉素按有吸收因素一室模型分别计算每头试验黄牛的的血药浓度的计算值和各种动力学参数。

结 果 与 讨 论

苯唑青霉素和氨苄青霉素肌注后的血药浓度实测值和计算值见表 1; 两药的实测值

和计算值比较,基本一致,药-时曲线如图1;两药的动力学参数分别见表2和表3

表1 6头黄牛肌注单剂量(10mg/kg)氨苄青霉素及苯唑青霉素(15mg/kg)后的血药浓度($\mu\text{g/ml}$)

药 浓度 时间 h	苯 唑 青 霉 素		氨 苄 青 霉 素	
	实 测 值	计 算 值	实 测 值	计 算 值
0.03	5.4125 $\pm$ 1.7665	5.9583 $\pm$ 1.8417	—	—
0.08	12.6100 $\pm$ 3.3729	12.1800 $\pm$ 3.1982	14.6417 $\pm$ 4.3834	14.5400 $\pm$ 4.2486
0.17	15.3117 $\pm$ 3.6350	15.3459 $\pm$ 3.5521	17.4467 $\pm$ 3.7072	17.5017 $\pm$ 3.8274
0.25	14.5600 $\pm$ 3.6345	14.9183 $\pm$ 3.1651	17.5983 $\pm$ 3.0293	17.7017 $\pm$ 2.8931
0.50	11.2000 $\pm$ 2.3634	10.5450 $\pm$ 1.9051	17.0900 $\pm$ 2.0394	15.8317 $\pm$ 2.1170
0.75	7.7833 $\pm$ 1.2361	7.3450 $\pm$ 1.3937	14.0883 $\pm$ 1.9991	13.5850 $\pm$ 2.2075
1.00	5.4367 $\pm$ 0.8160	5.4033 $\pm$ 0.8420	11.4969 $\pm$ 1.8638	11.4433 $\pm$ 2.0250
1.50	3.4200 $\pm$ 1.0190	3.3533 $\pm$ 0.6563	—	—
2.00	2.1800 $\pm$ 0.6898	2.3333 $\pm$ 0.6472	5.3817 $\pm$ 1.0748	5.6767 $\pm$ 1.2492
3.00	1.3383 $\pm$ 0.6944	1.3000 $\pm$ 0.6207	2.4383 $\pm$ 0.8272	2.8133 $\pm$ 0.7349
4.00	0.7467 $\pm$ 0.5045	0.7833 $\pm$ 0.5477	1.2067 $\pm$ 0.4564	1.3983 $\pm$ 0.4225
6.00	—	—	0.3117 $\pm$ 0.1335	0.3467 $\pm$ 0.1346
8.00	—	—	0.1000 $\pm$ 0.0385	0.0883 $\pm$ 0.0426

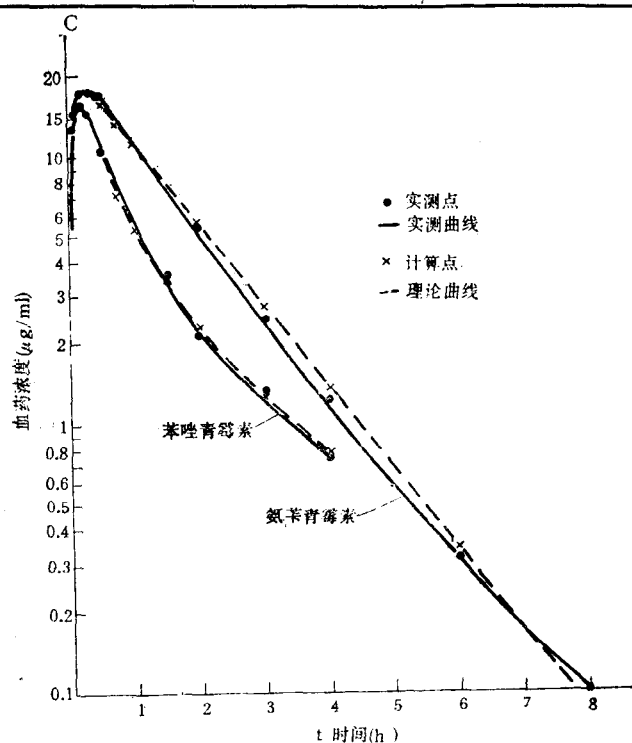


图1 6头黄牛分别肌肉注射单剂量的氨苄青霉素(10mg/kg)、苯唑青霉素(15mg/kg)后药-时曲线

苯唑青霉素血药浓度的曲线变化属有吸收因素二室模型,数学表达式为:

$$\hat{C} = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

表2 6头黄牛肌注单剂量(10mg/kg)
氨苄青霉素后的代谢动力学参数

参数	单位	平均值 ± 标准差
M_1	μg/ml	23.4576 ± 3.3987
M_2	μg/ml	27.7758 ± 11.0403
k_{el}	h^{-1}	0.7131 ± 0.0754
KA	h^{-1}	17.0920 ± 9.0654
$t_{1/2}kel$	h	0.9802 ± 0.0952
$t_{1/2}kA$	h	0.0610 ± 0.0545
T_{max}	μg/ml	0.2415 ± 0.1327
C_{max}	μg/ml	18.4589 ± 2.7320
AUC	hμg/ml	30.8644 ± 5.2287
$Tep(ther)$	h	7.7008 ± 0.7611

表3 6头黄牛肌注单剂量(15mg/kg)
苯唑青霉素后的代谢动力学参数

参数	单位	平均值 ± 标准差
A	μg/ml	22.0924 ± 3.8197
B	μg/ml	6.9251 ± 2.1645
C_p	μg/ml	29.0174 ± 4.0143
α	h^{-1}	2.9944 ± 1.1273
β	h^{-1}	0.5774 ± 0.1730
k_a	h	11.1730 ± 1.5400
k_{21}	h^{-1}	1.4206 ± 0.8874
k_{el}	h^{-1}	1.2765 ± 0.3385
k_{12}	h^{-1}	0.8748 ± 0.4646
$t_{1/2}\alpha$	h	0.2526 ± 0.0704
$t_{1/2}\beta$	h	1.3425 ± 0.5911
$t_{1/2}ka$	h	0.0632 ± 0.0102
$t_{1/2}kel$	h	0.5849 ± 0.1950
AUC	hμg/ml	18.2244 ± 3.4895
CIB	ml/kg·h	0.8464 ± 0.1474
Vd	L/kg	1.5639 ± 0.4313
T_{max}	h	0.21 ± 0.0279
C_{max}	μg/ml	15.57 ± 3.5170
$Tep(ther)$	h	6.27 ± 2.50

根据氨苄青霉素的药-时曲线和对数据的分析,初步认为其在黄牛体内的吸收和消除都呈现一级动力学过程,但由于吸收相受到吸收速率和吸收程度的不同影响,而导致和消除相截距的不同(即 $M_1 \neq M_2$),所以我们选用曲线方程:

$$\hat{C} = M_1 e^{-K_{el} \cdot t} - M_2 e^{-K_a \cdot t} \quad (1)$$

并验证该曲线方程与实测数据是否接近,验证结果证明实测数据和选用曲线方程(1)拟合良好。

由表2及表3所列参数表明:

1. 给黄牛肌注氨苄青霉素和苯唑青霉素后,吸收迅速,两药的达峰时间、峰浓度及有效浓度维持时间均较接近。

2. 给健康成年黄牛单剂量肌注氨苄青霉素(10mg/kg)后,5分钟血药浓度可达 $14.54 \pm 4.24 \mu g/ml$,14分钟达峰浓度为 $18.46 \pm 2.79 \mu g/ml$ 。根据文献记载,给犊牛静注氨苄青霉素(5mg/kg),在5分钟产生高峰血浓度($16.2 \mu g/ml$),而肌注或皮下注射后的起始浓度较低,即使增大剂量(12mg/kg),亦不能产生显著高的血药浓度^[2]。说明该药的体内过程差异和年龄有关。

3. 相同剂量的氨苄青霉素和苯唑青霉素,在黄牛与水牛体内的达峰时间相近,分别为0.24h、0.38h和0.21h、0.26h;而峰浓度差距较大,在黄牛体内较高,分别为 $18.46 \mu g/ml$ 、 $15.57 \mu g/ml$;而在水牛体内较低,分别为 $11.78 \mu g/ml$ 、 $10.50 \mu g/ml$ ^[4]。

4. 有效浓度维持时间,氨苄青霉素在黄牛和水牛体内相近,分别为6.40小时、7.30h,而苯唑青霉素在黄牛和水牛体内差距较大,分别为6.27h和13.50h,说明该药在黄牛体内