

药代动力学的灌注-房室联合模型估算红霉素在犬体内的全身前代谢

黄圣凯、吴 焱¹、杭 生²、杨 荣² (南京药学院药理教研室, 南京 210009)

卓海通 (南京军区总医院药理室, 南京 210009)

提要 用生理药代动力学模型, 灌注-房室联合模型阐明了犬体内红霉素全身前代谢的性质。表明胃肠壁和肝脏的萃取率分别为 0.016 和 0.171。其内在清除率分别为 3.46 和 55.51, 经估算胃肠道内分解分数值为 0.906; 胃肠壁代谢为 0.001; 肝脏代谢为 0.016。提示红霉素在胃肠道内迅速大量分解, 除肝脏首过代

谢 0.016 外, 胃肠壁未见代谢, ig 后生物利用度仅 0.077。

关键词 药代动力学的灌注-房室联合模型; 肠吸收; 肝; 红霉素

药物 ig 进入体循环前往往经过胃肠道分解, 胃肠壁和肝脏的首过效应的三个环节。生物利用度仅能提供总的效应, 不能分别给出三

1985年1月23日收稿 1985年7月27日修回

¹ 南京铁道医学院外科教研室

² 南京药学院 1980 届毕业生

者程度。采用灌注-房室模型⁽¹⁾可估算各自效应的分数，因而对制剂评价有一定意义。

红霉素在胃肠道内分解迅速⁽²⁾，但在胃肠壁和肝内代谢未见报道。本文根据灌注-房室模型阐明了其药代动力学性质，同时对它们的各自首过效应的程度进行了估算。图1是一

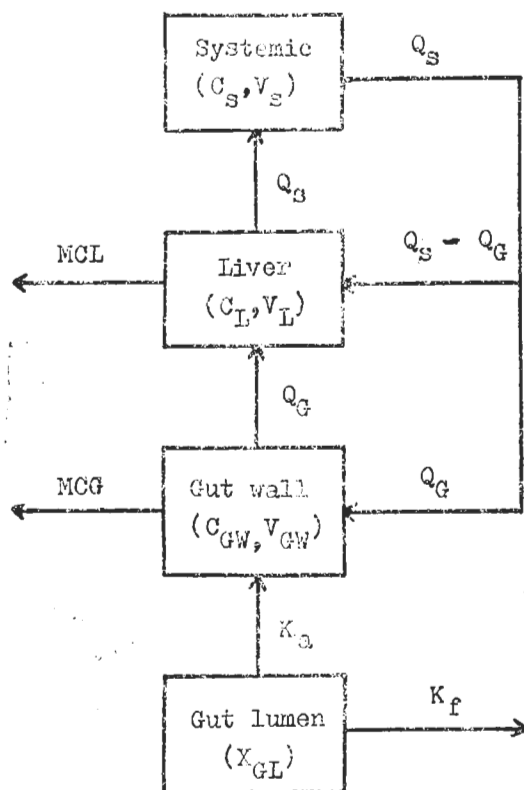


Fig 1. A combined perfusion-compartmental pharmacokinetic model.

种描述胃肠道、胃肠壁和肝脏首过代谢模型的图解⁽¹⁾。图中MCG和MCL分别表示药物在胃肠壁和肝脏内在清除率， K_a 和 K_f 为表观一级吸收和胃肠道内代谢速率常数， X ， C ， V 和 Q 说明各自的药量、浓度、房室容积和血流速率。其中 Q_s 为总肝血流速率，指灌注入肝脏及返回体循环的流速；而 Q_G 为灌注到胃肠壁，占总肝血流速率的一部分，这种形式符合胃肠-肝循环的生理解剖实质，据此可给出微分方程组[1]-[4]式⁽¹⁾。

$$dX_{GL}/dt = -(K_a + K_f)X_{GL} \quad [1]$$

$$dC_{GW}/dt = [K_a X_{GL} + Q_G C_S - (Q_G + MCG)C_{GW}]/V_{GW} \quad [2]$$

$$dC_L/dt = [Q_G C_{GW} + (Q_S - Q_G)C_S - (Q_S + MCL)C_L]/V_L \quad [3]$$

$$dC_S/dt = Q_S(C_L - C_S)/V_S \quad [4]$$

微分方程组作解，给出iv和ig后各个生理性房室内浓度或药量的函数方程；然后， $t=0$ 至 $t=\infty$ 积分，分别给出门静脉和外周静脉内血药-时间曲线下面积AUCG和AUCS，再由下列关系式可算出MCL和MCG。

$$MCL = Q_G \left[\frac{(AUCG)_{ig}}{(AUCS)_{ig}} - 1 \right] \quad [5]$$

$$MCG = Q_G \left[\frac{(AUCS)_{iv}}{(AUCG)_{iv}} - 1 \right] \quad [6]$$

从而按下列[7]和[8]式估算吸收分数：

算得的全身利用度

$$= F' \left(\frac{Q_s}{Q_s + MCL} \right) \left(\frac{Q_G}{Q_G + MCG} \right) \quad [7]$$

观察的全身利用度

$$= (AUCS)_{ig} / (AUCS)_{iv} \quad [8]$$

[7]和[8]式相等，等式中求出吸收进入胃肠壁内分数值 F' 。最后按下式算得：吸收前胃肠道分解分数 f_1 ，胃肠壁代谢分数 f_2 和肝脏代谢分数 f_3 。

$$f_1 = 1 - F' \quad [9]$$

$$f_2 = [MCG / (Q_G + MCG)] (1 - f_1) \quad [10]$$

$$f_3 = [MCL / (Q_s + MCL)] \cdot [1 - (f_1 + f_2)] \quad [11]$$

方 法

犬6条，体重 $11.3 \pm SD 2.7$ kg，戊巴比妥30 mg/kg麻醉，作门静脉和股静脉插管手术。乳糖酸红霉素注射剂(镇江制药厂，批号830204)。剂量，iv 10 mg(10 000 U)/kg，ig 40 mg/kg。4犬按iv和ig两种途径前后给药，由插管开口端抽血。另外2犬仅作iv给药，0.083，0.167，0.33，0.5，1，1.5，2，3，4和5 h采血样，取血清用琼脂扩散法以藤黄

八叠球菌(8340 菌种)为指示菌测定红霉素浓度。血药-时间曲线按非线性算法程序作二房室动力学模型方程拟合⁽³⁾, 曲线下面积 AUC 用梯形法则求算。

结果和讨论

动力学数据分析 根据 iv 后, 门静脉和股静脉的血药-时间数据分别算得 6 犬的动力学参数值, 见表 1 所示。其中的复合参数 $t_{\frac{1}{2}\alpha}$, $t_{\frac{1}{2}\beta}$, $V_c\%$ 和 $V_{d(ss)}\%$ 由门静脉给出的平均值分别为 0.23 ± 0.02 , 2.35 ± 1.10 , 46 ± 15 , 129 ± 60 ; 而股静脉给出的分别为 0.23 ± 0.10 , 2.17 ± 0.73 , 40 ± 14 , 138 ± 67 , 按成对 t 检验($p > 0.05$)差异不显著, 这是由于门静脉和股静脉属于同一房室。

Tab 1. Pharmacokinetic parameters calculated after iv erythromycin lactobionate 10 mg/kg $\bar{x} \pm SD$

Parameters	Portal vein	Femoral vein
α (h ⁻¹)	2.95 ± 0.25	3.64 ± 1.87
$t_{\frac{1}{2}\alpha}$ (h)	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.10
β (h ⁻¹)	0.36 ± 0.14	0.35 ± 0.10
$t_{\frac{1}{2}\beta}$ (h)	2.35 ± 1.10	2.17 ± 0.73
K_{10} (h ⁻¹)	1.07 ± 0.23	1.45 ± 0.75
K_{12} (h ⁻¹)	1.32 ± 0.36	1.71 ± 1.07
K_{21} (h ⁻¹)	0.91 ± 0.33	0.84 ± 0.18
$V_c\%$ (L/kg)	46 ± 15	40 ± 14
$V_{d(ss)}\%$ (L/kg)	129 ± 60	138 ± 67

Tab 2. Ratio of area under the curve after iv and ig medications

Ratio	$\frac{(AUCS)_{iv}}{(AUCG)_{iv}}$	$\frac{(AUCG)_{ig}}{(AUCS)_{ig}}$	$\frac{(AUCS)_{ig}}{(AUCS)_{iv}}$
Dog 1	$\frac{15.1}{16.1} = 0.938$	$\frac{2.50}{1.87} = 1.337$	$\frac{1.87}{15.1} = 0.124$
Dog 2	$\frac{21.9}{21.2} = 1.033$	$\frac{1.13}{0.85} = 1.329$	$\frac{0.85}{21.9} = 0.039$
Dog 3	$\frac{21.4}{18.8} = 1.138$	$\frac{3.15}{2.60} = 1.211$	$\frac{2.60}{21.4} = 0.121$
Dog 4	$\frac{62.5}{65.5} = 0.954$	$\frac{1.77}{1.54} = 1.149$	$\frac{1.54}{62.5} = 0.025$
$\bar{x} \pm SD$	1.02 ± 0.08	1.26 ± 0.09	0.08 ± 0.05

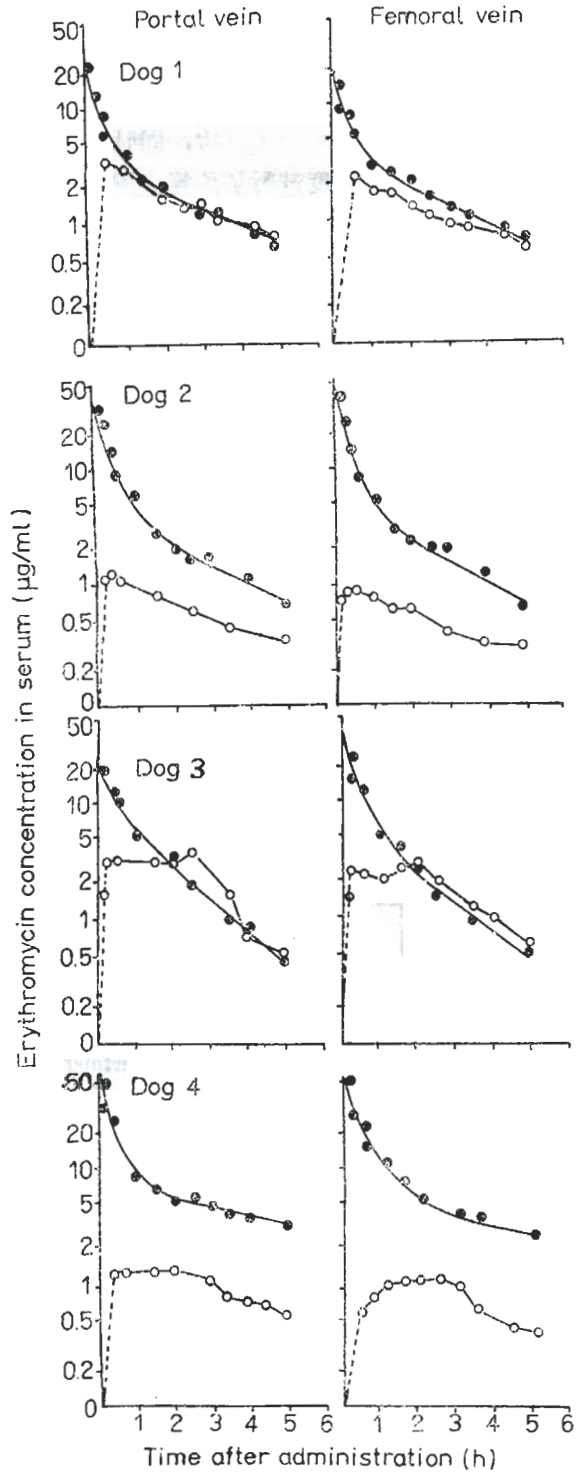


Fig 2. Serum concentrations in portal and femoral veins after iv erythromycin lactobionate 10 mg/kg (●) or ig 40 mg/kg (○) in 4 dogs,

Tab 3. Bioavailability parameters and pharmacokinetic rate constants for erythromycin in 4 dogs.

MCG	(gut wall clearance)	3.46 ml/min
MCL	(hepatic organ clearance)	55.51 ml/min
MCG/(Q _G + MCG)	(gut wall extraction ratio)	0.016
MCL/(Q _S + MCL)	(hepatic organ extraction ratio)	0.171
Bioavailability		0.077
F' (Fraction of dose absorbed)		9.4%
f ₁ (Fraction of dose cleared by gut lumen)		90.6%
f ₂ (Fraction of dose cleared by gut wall)		0.1%
f ₃ (Fraction of dose cleared by liver)		1.6%

Calculated using Q_S = 270 ml/min, Q_G = 216 ml/min for a 10-kg dog⁽⁴⁾

三个环节的清除效应 4犬 iv 或 ig 后, 取血清分别测得门静脉和股静脉内不同时间的血药浓度, 见图 2 左端和右端所示, iv 后, 无论门静脉和股静脉的血药浓度均呈双指数衰减; 而 ig 后药物吸收迅速, 一般在 10-20 min 吸收基本完全, 曲线消除相跟 iv 后的消除相性质基本一致, 它们的血药-时间曲线下面积比见表 2 所示, 把平均值代入 [5]-[11] 式算得的结果见表 3, 胃肠壁和肝脏萃取率分别为 0.016 和 0.171; 通过胃肠壁吸收仅 9.4%; 胃肠道内分解 f₁ 为 90.6%; 胃肠壁代谢 f₂ 为 0.1%; 但肝脏代谢 f₃ 为 1.6%, 占胃肠道吸收后的 17.1%, 因而其生物利用度仅 0.077。以上性质跟体外人工胃液中游离红霉素放置 0.5 h 分解 90% 和人体 ig 后的生物利用度小的结果⁽²⁾相一致。

Colburn⁽¹⁾建立的灌注-房室联合模型曾用

于估算非那西汀在大鼠体内的首过效应, 取得满意结果; 并认为该模型不仅估算各种制剂的生物利用度, 并能对药物进入全身前对胃肠分解, 胃肠壁和肝脏内代谢三个环节作出评价, 有助于合适剂型的设计。

参 考 文 献

- 1 Colburn WA. A pharmacokinetic model to differentiate preabsorptive, gut epithelial and hepatic first-pass metabolism. *J Pharmacokin Biopharm* 1979; 7 : 407
- 2 Boggiano BG, Gleson M. Gastric acid inactivation of erythromycin stearate in solid dosage forms. *J Pharm Sci* 1976; 65 : 497
- 3 杨友春、陈刚、袁力. 计算药物动力学参数的一种非线性算法和程序. *中国药理学报* 1983; 4 : 217
- 4 King FC, Dedrick RL. Pharmacokinetic model for 2-amino-1,3,4-thiadiazole in mouse, dog, and monkey. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 : 1939

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jul; 7 (4) : 342-346

A combined perfusion-compartmental pharmacokinetic model used to estimate presystemic metabolism of erythromycin in dogs

HUANG Sheng-kai, WU Xi, HANG Sheng, YANG Rong

(Dept Pharmacology, Nanjing College of Pharmacy, Nanjing 210009)

ZHUO Hai-tong

(General Hospital of Nanjing Command, PLA, Nanjing 210009)

ABSTRACT The equations derived from a combined perfusion-compartmental pharm-

acokinetic model, a physiological model pattern, were used to estimate presystemic

metabolism of erythromycin in 4 dogs as an available measurement through portal and femoral vein after iv erythromycin lactobionate 10 and 40 mg/kg, respectively. Extensive gut lumen degradation was noted whereas the gut wall metabolism was negligible in dogs. The gut wall and liver extraction ratio were 0.016 and 0.171,

respectively. The fractions of dose cleared by the gut lumen, gut wall and liver were 0.906, 0.001 and 0.016, respectively.

KEY WORDS combined perfusion-compartmental pharmacokinetic models; intestinal absorption; liver; erythromycin

* * * * *