

(2) 180-182

吡罗昔康在家兔体内的肠肝循环药物动力学分析¹周怀梧、沈佳庆¹、吕明、梁文权²、林武²、赵伟红² (浙江医科大学生物数学教研室, R919.1)
杭州 310006, 中国)Pharmacokinetic analysis of enterohepatic circulation of piroxicam in rabbits¹ZHOU Huai-Wu, SHEN Jia-Qing, LU Ming, LIANG Wen-Quan², LIN Wu², ZHAO Wei-Hong²
(Division of Biomathematics, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT The concentration (c)-time (t) curves of piroxicam showed double peaks following iv 10 mg dose to 4 rabbits. A new mathematical model of enterohepatic circulation was proposed to explain this double-peak phenomenon and showed good agreement with data. This model provides not only the common pharmacokinetic parameters: $T_{1/2} = 1.12 \pm 0.32$ h, $V_1 = 0.64 \pm 0.12$ L, $AUC = 34.7 \pm 7.8 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, but also the parameters of enterohepatic circulation of piroxicam: the cycling amount of drug $D_b = 3.9 \pm 1.4$ mg, reabsorption fraction $F_b = 0.50 \pm 0.04$, reabsorption rate constant $K_a = 2.55 \pm 0.50$ h⁻¹. It is indicated in this study that enterohepatic circulation results in a 20% average increase of the effective amount of piroxicam.

KEY WORDS piroxicam; pharmacokinetics; enterohepatic circulation

提要 4只家兔 iv 10 mg 吡罗昔康所得 c-t 数据均有双峰。采用一种肠肝循环数学模型进行分析, 不仅可求得通常的药动力学参数: $T_{1/2}$ 为 1.12 ± 0.32 h, V_1 为 0.64 ± 0.12 L, AUC 为 $34.7 \pm 7.8 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, 而且算得了有关肠肝循环的参数, 即: 循环药量 D_b 为 3.9 ± 1.4 mg, 重吸收分数 F_b 为 0.50 ± 0.04 , 重吸收速率常数 K_a 为 2.55 ± 0.50 h⁻¹。本研究结果表明, 肠肝循环使吡罗昔康的有效药量平均增大 20%。

Received 1990 Jul 20

Accepted 1991 Sep 10

¹Project supported by the Zhejiang Natural Science Foundation of China, No 288143

²Department of Pharmaceutics, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China

关键词 吡罗昔康; 药物动力学; 肠肝循环

关于药物动力学的 c-t 曲线双峰或多峰现象, 按现行的理论不能解释, 从而用通常的室模型方法不能可靠地求得药动力学参数。肠肝循环(EHC)是导致双峰或多峰现象的可能机制之一, 吗啡、西米替丁、雷尼替丁、异维甲酸、吡罗昔康(Piroxicam, Pir)等药物就是一些例子⁽¹⁻⁵⁾。我们在提出一种 EHC 数学模型(待发表资料)的基础上, 利用 iv Pir 的家兔实验数据, 进行了实际的药动力学分析。

EXPERIMENTAL METHODS

健康家兔 4 只, 体重 2.6 ± 0.3 kg, 禁食 24 h 后, iv Pir 10 mg, 继续禁食 4 h, 并在给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12 h 由耳缘静脉取血样约 2 ml, 用 HPLC 法⁽⁷⁾测定血浆 Pir 浓度。本法的回收率为 98.1%, 变异系数 < 3.3%, 最低检出浓度为 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

MATHEMATICAL MODEL

为分析所得实验数据, 拟采用 Fig 1 A 和 B 所示 EHC 房室模型, 与经典的一室和二室模型相对照, 我们分别称之为扩展的一室和二室模型。图中 B 室为存储室(代表胆囊), G 室为吸收室(代表胃肠道), 1 室为中央室, 2 室为周边室。所有的药物转运速率常数 K 都假定是一级的, 在 iv 情况下, 直接进入 1 室的药物一部分运至 B 室蓄积, 假定经一段时间 T_b , 蓄积的药量 D_b 因胆囊收缩而瞬即释入 G 室, 其中一部分($F_b D_b$)被重吸收, F_b 为重吸收分数, K_a 为重吸收速率常数。

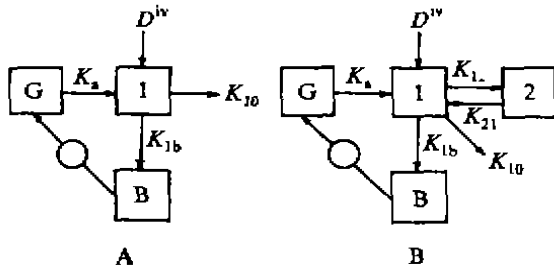


Fig 1. One (A) and two (B)-compartment models describing enterohepatic circulation: 1, the central compartment; 2, the peripheral compartment; B, the storage compartment (gallbladder); G, the absorption compartment (gastrointestinal tract). All transfer rate constants K are first order ones. Gallbladder emptying occurs instantaneously at a constant interval.

对所述 A、B 模型，可导出实现 1 次肠肝循环(因而导致双峰)的 $c-t$ 方程分别为

$$c = \frac{D}{V_1} e^{-\lambda t} + \frac{K_a F_b D_b}{V_1 (K_a - \lambda)} [e^{-\lambda(t-T_b)} - e^{-K_a(t-T_b)}] \quad [1]$$

和

$$c = \frac{D}{V_1} [a_1 e^{-\lambda_1 t} + a_2 e^{-\lambda_2 t}] + \frac{K_a F_b D_b}{V_1} [a_3 e^{-K_a(t-T_b)} - a_4 e^{-\lambda_1(t-T_b)} - a_5 e^{-\lambda_2(t-T_b)}] \quad [2]$$

在 $(0, T_b)$ 内蓄积在 B 室中的药量 D_b 分别为

$$D_b = \frac{K_{1b} D}{\lambda} [1 - e^{-\lambda T_b}] \quad [3]$$

和

$$D_b = K_{1b} D \left[\frac{a_1}{\lambda_1} (1 - e^{-\lambda_1 T_b}) + \frac{a_2}{\lambda_2} (1 - e^{-\lambda_2 T_b}) \right] \quad [4]$$

上列 1-4 式中，各 λ 为混杂速率常数，各 a 为混杂常数。应注意，1 和 2 式右端第一部分适用于 $t > 0$ ，而第二部分只适用于 $t > T_b$ 。当 $t < T_b$ ，第二部分不出现，1 和 2 式便

退化为经典的一室和二室 $c-t$ 方程。

PARAMETER ESTIMATION

将 1 和 2 式拟合实测 $c-t$ 数据，按剩余平方和(RSS)最小的准则判别，表明在 iv Pir 的情况下，4 只家兔的药动学过程均以扩展的二室模型为佳。Fig 2 显示以方程 2 拟合 4 只家兔的 $c-t$ 数据的结果。

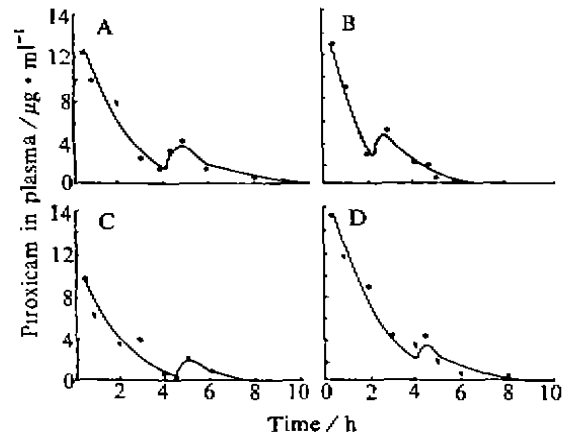


Fig 2. Plasma piroxicam concentrations and fitting curves after iv 10 mg piroxicam in 4 rabbits.

通过曲线拟合估计药动学参数，见 Tab 1。

Tab 1. Pharmacokinetic parameters by curve fit technique for 4 rabbits using the equation 2 after iv 10 mg Pir

Parameters	$\bar{x} \pm s$
λ_1 / h	2.3 ± 1.9
λ_2 / h	0.68 ± 0.27
T_b / h	1.1 ± 0.3
K_a / h^{-1}	2.6 ± 0.5
V_1 / L	0.64 ± 0.12
F_b	0.50 ± 0.04
T_b / h	3.8 ± 1.0
D_b / mg	3.9 ± 1.4
D_i / mg	12.0 ± 0.9
$AUC_t^* / \mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$	31 ± 8
$AUC_m^{**} / \mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$	35 ± 8

* AUC_t is calculated by trapezoidal rule.

** AUC_m is calculated by integrating the equation 2.

其中半衰期 $T_{1/2}$ 按通常的公式近似计算,即

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_2} \quad [5]$$

这里 λ_2 为消除速率常数。 D_t 是有效总药量,即iv剂量 D 与经EHC而重吸收的药量 $F_b D_b$ 之和:

$$D_t = D + F_b D_b \quad [6]$$

DISCUSSION

本文结果表明,用 Fig 1 (B)及其相应的数学模型 2 式和 4 式来分析家兔 iv Pir 所得双峰 c-t 数据是适宜的,不仅能求得表征药物吸收、分布、消除的参数,而且能估计有关 EHC 的重要参数,如:循环药量 D_b , 重吸收分数 F_b , 重吸收速率常数 K_a 等,进而可计算有效总药量 D_t , 为临床拟订剂量方案提供依据。

人或兔 po Pir 可观察到明显的双峰现象,认为 EHC 是其可能的机制^(5,6)。本研究发现家兔 iv Pir 也可产生双峰现象,且 4 只家兔中有 3 只是在禁食 4 h 结束后方出现第二个峰(即 $T_b > 4$ h),进一步证实了 EHC 存在的可能性。同时,由 Tab 1 可知,重吸收药量为 2.0 ± 0.9 mg,表明 EHC 可使有效药量平均增

大 20%。值得注意的是家兔 c 的 T_b 值仅为 2.3 h,若不是误差干扰所致,则提示 Pir 的双峰现象除了 EHC 以外,还可能还存在其他机制,有待研究。

REFERENCES

- 1 Dahlstrom BE, Paalzow LK. Pharmacokinetic interpretation of the enterohepatic recirculation and first-pass elimination of morphine in the rat. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978; 6 : 505-19.
- 2 Veng-Pedersen P, Miller R. Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in humans. *J Pharm Sci* 1980; 69 : 394-8.
- 3 Miller R. Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans. *J Pharm Sci* 1984; 73 : 1376-9.
- 4 Khoo K-C, Reik D, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin following a single oral dose. *J Clin Pharmacol* 1982; 22 : 395-402.
- 5 Hobbs DC, Twomey TM. Metabolism of piroxicam by laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 1981; 9 : 114-8.
- 6 Chen XL, Xi NZ, Wang XJ, Ge SD. Biopharmaceutic and pharmacokinetic studies on piroxicam. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 560-3.
- 7 Chen XL, Xi NZ, Ge SD, Sun SL. HPLC determination of piroxicam in human serum and its pharmacokinetic parameters. *Acta Pharm Sin* 1986; 21 : 692-7.

~~~~~

**4th and International Congress on Phytotherapy**  
**1992 Sep 10-13** **Münich, Germany**

Please contact Dr P Wolff,  
 Institute of Pharmaceutical Biology,  
 Karlstrasse 29,  
 D-8000 München 2,  
 Germany.

Fax: 089-59 02-237. Phone: 089-59 02-239.