

微生物法测定家兔中庆大霉素药代动力学的实验

丁龙其 张荣珍* (苏州市第五人民医院, 苏州 215007)

摘要 采用微生物法对庆大霉素进行了药代动力学研究, 根据血液计算家兔中药物动力学方程及有关参数, 结果显示 $K_a = 2.94h^{-1}$ 、 $K = 0.426h^{-1}$ 、 $T_{1/2K_a} = 0.2357h$ 、 $T_{1/2K} = 1.627h$ 、 $V_d = 0.287 L/kg$ 、 $AUC = 35.139 \mu g/ml \cdot h$ 。

关键词 庆大霉素 药物动力学 微生物

庆大霉素是由于其治疗指数较窄, 峰浓度超过 $15 \mu g/ml$ 持续时间较长时, 易引起肾毒性, 谷浓度高于 $2 \mu g/ml$ 易引起耳毒性^[1]。因此, 拟根据药物动力学原理制订给药方案及监护。本文利用微生物法完成庆大霉素的测定。现简要报告如下:

1 实验方法与结果

1.1 动物与材料

动物 封闭群日本大耳白兔, 体重 $2 \sim 3 kg$, 雌雄均可; 药物 庆大霉素标准品 效价每 mg 597 单位, 批号832610, 苏州第一制药厂提供, 硫酸庆大霉素注射液 4 万单位/ml, 批号920824江苏宜兴制药厂生产, KH_2PO_4 、 K_2HPC_4 上海化学试剂总厂, 批号分别为890810、900513, 检定菌为短小芽孢菌(6352)。

1.2 检测方法 & 标准曲线的制备

用磷酸盐缓冲液(pH 7.8~8.0)配制的不同浓度的庆大霉素标准溶液($1.0 \sim 6.4 \mu g/ml$)用微量注射器注入孔内, 于 $37^\circ C$ 培养 16 h, 测得各浓度的抑菌圈, 得到抑菌圈直径 D (单位为 mm) 与浓度 C (单位为 $\mu g/ml$) 的关系为:

$$\lg C = 0.627 + 0.7847 D \quad (r = 0.9924 \\ n = 6)$$

1.3 血药浓度测定

血浓时间数据见表 1。

根据实验结果绘制 $\lg C \sim t$ 图, 应用二室模型处理, 在 $\lg C \sim t$ 图上进行线性回归, 按 $\lg C = Ae^{-K_a t} + Be^{-K t}$, 得血药浓度与时间关系式, 应用药动学公式分别计算药物动力学参数。结果见表 2。

* 苏州市第一制药厂

表 1 庆大霉素静注给药后兔体中不同时间点的血药浓度($\mu\text{g/ml}$) $n=3$

No.	时 间 (h)						
	0	0.018	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0
一	0	28.75	12.51	10.01	5.22	3.31	2.11
二	0	37.33	11.89	9.13	5.28	3.46	2.46
三	0	31.02	13.16	8.76	6.17	2.95	2.55
\bar{x}		32.37	12.52	9.30	5.56	3.24	2.37
s		4.44	0.64	0.64	0.53	0.26	0.23

表 2 在兔体中庆大霉素药时药物动力学参数

A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	K_a (h^{-1})	K (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
16.629	12.56	2.94	0.426	1.027	1.508
K_{10} (h^{-1})	$T_{1/2ka}$ (h)	$T_{1/2k}$ (h)	Vd (L/kg)	Cl (L/kg·h)	AuC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)
0.831	0.2357	1.627	0.287	0.142	35.139

2 讨论

2.1 根据表 1 数据进行线性回归, 绘制 $\lg C \sim t$ 图, 从图上看前段为曲线, 尾段呈直线, 用二室模型处理, 得动力学方程:

$$1\text{g } C = 16.629 - 2.64t + 12.56e^{-0.426t}$$

2.2 本文按 5 mg/kg 静注给药, 测得静注后 0.5 h 平均血浓度为 12.52 $\mu\text{g/ml}$, 1.0 h 为 9.30 $\mu\text{g/ml}$, $K_a = 2.94\text{h}^{-1}$, $K = 0.426\text{h}^{-1}$, $Vd = 0.287\text{L/kg}$,

$T_{1/2k} = 1.627\text{h}$ 与文献报告^[2]的 $K_a = 4.09 \pm 4.47\text{h}^{-1}$, $K = 0.403 \pm 0.084\text{h}^{-1}$, $T_{1/2k} = 1.8\text{h}$, $Vd = 0.19 \sim 0.28\text{L/kg}$, 基本符合或接近。由此证明本文报告的参考值是可以信赖的。

2.3 本法测定简便, 精确度高。由于是动物实验, 仅供临床参考。