

克伦特罗在猪体内的生物利用度及药物动力学研究

方炳虎 陈杖榴 黄显会

(华南农业大学动物医学系, 广州 510642)

摘要 6头体重 $47.00 \pm 4.57\text{kg}$ ($\bar{X} \pm S$) 的健康长白和大白杂交猪, 拉丁方设计试验, 按 4mg/kg 静注、肌注和内服克伦特罗, 高效液相色谱法检测血浆中药物浓度, MCPKP 药代动力学程序处理药时数据。静注给药的药代动力学参数是: $t_{1/2\alpha}$ $0.62 \pm 0.12\text{h}$, $t_{1/2\beta}$ $4.87 \pm 1.56\text{h}$, V_d (area) $4.48 \pm 0.56\text{ l/kg}$, Cl_B $0.63 \pm 0.11\text{ l/kg/h}$, AUC $6.39 \pm 1.27\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ 。肌注给药的药代动力学参数是: $t_{1/2K_a}$ $0.22 \pm 0.10\text{h}$, $t_{1/2\alpha}$ $0.56 \pm 0.21\text{h}$, $t_{1/2\beta}$ $4.25 \pm 1.10\text{h}$, t_{max} $0.60 \pm 0.13\text{h}$, C_{max} $1.27 \pm 0.35\mu\text{g/ml}$, AUC $5.48 \pm 1.29\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, F $85.40 \pm 4.69\%$ 。内服给药的药代动力学参数是: $t_{1/2K_a}$ $0.28 \pm 0.15\text{h}$, $t_{1/2K_e}$ $3.15 \pm 0.36\text{h}$, t_{max} $1.46 \pm 0.19\text{h}$, C_{max} $0.65 \pm 0.13\mu\text{g/ml}$, AUC $3.93 \pm 0.99\text{mg/l}\cdot\text{h}$, F $61.02 \pm 10.90\%$ 。肌注给药的生物利用度与内服比较, 差异极显著 ($P < 0.01$)。

关键词 克伦特罗, 生物利用度, 药物动力学, 高效液相色谱法, 猪

克伦特罗(Clenbuterol, 以下简称 CL)是一种强效 β_2 受体激动剂。一般用其盐酸盐, 即 α -[(叔丁氨基)甲基]-4-氨基-3,5-二氯苯甲醇盐酸盐。它松弛支气管平滑肌作用强, 还能增强纤毛运动和促进痰液排出, 以前主要用于防治支气管哮喘等呼吸系统疾病。国外 80 年代及 90 年代研究表明, CL 可以明显地提高动物胴体瘦肉率、减少脂肪沉积并促进动物生长, 因此又被称为营养重新调配剂(A repartitioning agent)^[1~4], 是当前提高动物瘦肉率研究的热点药物之一。CL 在人^[5]及牛^[1]、马^[2]、狗^[6]体内的药代动力学已有文献报道, 但在猪体内的药代动力学国内外尚未见报道。本文对 CL 在猪体内的药代动力学及生物利用度特征进行研究, 为 CL 在猪的合理使用提供基本的药代动力学资料。

1 材料与方

1.1 药品 盐酸克伦特罗粉, 江苏金坛精细化工厂生产, 含量 97%。

1.2 动物与分组 健康长白×大白杂交猪 6 头, 公母各半, 未阉割。华南农业大学养猪场提供。体重为 $47.00 \pm 4.57\text{kg}$ (范围 $39.50 \sim 52.25\text{kg}$)。试验猪按拉丁方设计进行“静注、肌注、内服”三种给药方法试验, 每头猪两种途径给药间隔时间为 7d。

1.3 给药和采样 盐酸克伦特罗粉用无菌蒸馏水溶解成 0.2% 药液供内服用。注射用药液浓度为 5%, 溶媒为水和少量吐温-80。药液配好后负压过滤除菌。服药 12h 前禁食, 分别按 4mg/kg 的剂量耳静脉注射、大腿深部分点肌肉注射或以胃管投服。给药前采 1 次空白样, 静

* 国家自然科学基金资助课题。

** 收稿日期 1995-12-07。

注给药后采样时间为 0.083、0.25、0.5、0.45、1、1.5、2、3、4、8、12h。肌注给药和内服给药后采样时间为 0.167、0.25、0.5、0.45、1、1.5、2、3、4、8、12h 及 0.25、0.5、0.45、1、1.5、2、3、4、8、12h。每次均从前腔静脉采血 5ml, -20℃ 冰箱保存至待测。

1.4 血浆 CL 浓度的测定 取血浆 1ml, 加 0.25mol/L 氢氧化钠碱化, 用乙醚:2-丁醇(9:1) 混合液 5ml 抽提 2 次。吸取上层有机层, 50~60℃ 沙浴氮气流上吹干。残留物用 100μl 流动相溶解, 4℃ 过夜, 次日取出至室温后用 HPLC 测定。色谱条件: CN 柱(4×300mm); 流动相为水-异丙醇(70/30, v/v), 内含 0.4%(w/v) 十二烷基硫酸钠, 并用 10 mol/L HCl 调 pH 至 4.85; 流速: 1.5 ml/min; UV 检测器波长: 210nm。

上述方法经试验测定, 血浆药物回收率 $83.33 \pm 7.35\%$, 标准曲线在 $0.05 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$ 范围内的线性关系良好($r=0.9993$), 检测限为 $0.05 \mu\text{g/ml}$, 批内 CV 为 4.38%, 批间 CV 为 5.72%。

1.5 数据处理 药时数据采用 MCPKP 药物代谢动力学参数计算程序^[7], 使用 IBM 微机进行处理。先由微机自动选择最佳药物动力学模型, 算出有关动力学参数, 进一步计算平均值和标准差。肌注与内服给药的生物利用度比较采用 t 检验。

2 结果

6 头猪静注、肌注和内服 CL 后, 血药浓度实测值见表 1。静注 CL 药时数据最佳拟合模型为二室开放模型, 肌注最佳拟合模型为一级吸收二室开放模型, 内服 CL 的动力学最适数学模型为一级吸收一室开放模型。三种途径给药的动力学参数见表 2。

表 1 猪静注、肌注、内服克伦特罗(4mg/kg)的血药浓度(μg/ml)
Table 1 The concentrations(μg/ml) of clenbuterol in plasma
following IV, IM and PO administration of 4 mg/kg in six pigs

采血时间(h) Time	静注给药 IV	肌注给药 IM	内服给药 Oral
0.083	$1.93 \pm 0.19^*$	—**	—
0.1667	—	0.71 ± 0.44	—
0.25	1.74 ± 0.21	0.95 ± 0.38	0.09 ± 0.09
0.5	1.49 ± 0.21	1.20 ± 0.37	0.15 ± 0.05
0.75	1.27 ± 0.12	1.26 ± 0.25	0.39 ± 0.10
1	1.04 ± 0.16	1.09 ± 0.26	0.65 ± 0.08
1.5	0.88 ± 0.14	0.88 ± 0.17	0.73 ± 0.15
2	0.62 ± 0.09	0.64 ± 0.10	0.63 ± 0.15
3	0.52 ± 0.07	0.49 ± 0.08	0.48 ± 0.10
4	0.40 ± 0.06	0.38 ± 0.07	0.35 ± 0.09
8	0.23 ± 0.06	0.22 ± 0.04	0.20 ± 0.05
12	0.12 ± 0.04	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.05

* 数据以平均值±标准差表示。The values are expressed as Means±SD.

** “—”未测; Not detected.

t 检验表明,肌注 CL 的生物利用度与内服对比差异极显著($P < 0.01$)。

表 2 猪静注、肌注、内服克伦特罗(4mg/kg)的药物动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of clenbuterol after IV, IM or PO administration of 4mg/kg in six pigs

参数 Parameters	静注给药 IV	肌注给药 IM	内服给药 Oral
$\alpha(h^{-1})^*$	0.10±0.28	1.44±0.03	
$\beta(h^{-1})$	0.15±0.03	0.16±0.05	
$K_a(h^{-1})$		3.56±1.23	3.18±1.70
$K(h^{-1})$			0.22±0.03
$K_{12}(h^{-1})$	0.47±0.15	0.63±0.46	
$K_{21}(h^{-1})$	0.45±0.17	0.55±0.19	
$K_e(h^{-1})$	0.34±0.06	0.41±0.18	
$t_{1/2K_a}(h)$		0.22±0.10	0.28±0.15
$t_{1/2\alpha}(h)$	0.62±0.12	0.56±0.21	
$t_{1/2\beta}(h)$	4.87±1.56	4.25±1.10	
$t_{1/2K_e}(h)$			3.15±0.36
$t_{max}(h)$		0.60±0.13	1.46±0.19
$C_{max}(\mu g/ml)$		1.27±0.35	0.65±0.13
AUC($\mu g/ml \cdot h$)	6.39±1.27	5.48±1.29	3.93±0.99
$V_1(l/kg)$	1.91±0.26		
$Vd_{(area)}(l/kg)$	4.48±0.56		
$Cl_B(l/kg/h)$	0.63±0.11		
F(%)		85.40±4.69	61.02±10.90

注: * 括号内为参数的单位。The units of parameters are inside brackets.

3 讨论

3.1 CL 在猪体内的药动学特征

健康猪按 4mg/kg 的剂量静注 CL, 分布半衰期为 0.62h, 消除半衰期为 4.87h, 体清除率为 0.63 l/kg/h。结果表明, CL 在猪体内分布快、消除缓慢。CL 是 β -激动剂中脂溶性最高的药物, 具有体内分布广泛、药物作用时间长的特点^[1,2,5]。猪静注 CL, 表观分布容积高达 4.48 l/kg, 表明该药能广泛分布于全身各组织。CL 在体内药效持久可能与其在体内分布广泛、但体清除率较小、消除半衰期较长有直接关系。

以 4mg/kg 相同剂量肌注和内服, CL 在猪体内吸收半衰期分别为 0.22h 和 0.28h, 达峰时间分别为 0.60h 和 1.46h, 峰浓度分别为 1.27 $\mu g/ml$ 和 0.65 $\mu g/ml$, 消除半衰期分别为

4.25h和3.15h,生物利用度分别为85.40%和61.02%。可见,猪肌注、内服CL均表现为吸收快,消除较慢的特点。两种给药途径相互比较,肌注给药吸收的速度和程度均优于内服给药。统计学研究表明,肌注给药的峰时、峰浓度、生物利用度与内服相比差异均极显著($P < 0.01$)。另内服CL的消除半衰期较静注、肌注要短,可能与其所模拟的药动力学模型与后两者不同有关。

CL在人及牛、马、狗、兔体内的消除半衰期分别为34~35h^[5]、10.3h^[1]、11h^[2]、18h^[6]、8h^[8]。可见CL在人及动物体内消除均较缓慢,但也存在明显的种属差异。这些药动力学资料为临床合理使用CL有着十分重要的指导意义。

3.2 CL在猪体内的生物利用度与其使用方法

CL用于畜禽作为营养重新调配剂,可以明显增加胴体肌肉比率、减少脂肪沉积,对改善畜禽的生产性能和胴体组成有十分重要的生产意义。

目前对CL提高猪瘦肉率的药效研究与生产应用中,大多数采用混饲给药,浓度为1~3ppm,用药时间为1~3个月^[2,9]。但根据本研究结果,CL肌注在猪体内生物利用度为85.40%,内服为61.02%,两者相比差异极显著。因此,混饲给药不仅存在生物利用度较低的缺点,而且因使用浓度很低以致难以混匀也是混饲给药存在的问题。

根据CL用药时间长的特点,可考虑将该药制成微囊或微球缓释制剂,若一次性埋植或注射可以维持1~3个月疗效,不仅给药方便,而且可以提高CL在猪体内的生物利用度。Lecce(1993)研究表明,育肥猪每天内服1.5mg CL,90d可以提高瘦肉率^[10]。结合本研究结果,制成的缓释制剂若每天释放的药量不低于1mg,有效释放时间不少于30d,对提高育肥猪的瘦肉率可能有较好的效果。

参 考 文 献

- [1] Meyer H H D et al. The pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves. *J. Anim. Sci.*, 1991, 69:4538~4544.
- [2] Witkamp K F. Pharmacology, toxicology and use of β_2 agonists in domestic animals. In *Systemic Pharmacology and Metabolism. Proc. 6th EAVPT Congress* (Eds Lees P. et al.) Oxford, Blackwell scientific publications, 1994, 269~271.
- [3] Dalrymple R H et al. A repartitioning agent to improve performance and carcass composition of broilers. *Poult. Sci.*, 1984, 63:2376~2383.
- [4] Hamby P L et al. Muscle metabolism in swine and carcass traits in lambs fed diets containing a beta-agonist. *J. Anim. Sci.*, 1985, 63:1410~1417.
- [5] Zimmer A. Einmalapplikation, Mehrfachapplikation und Metabolitenmuster von Clenbuterol beim Menschen. *Arzneim. -Forsch.*, 1976, 26:1442~1450.
- [6] Kopitar Z et al. Pharmakokinetik und Metabolitenmuster von clenbuterol bei der Ratte. *Arzneim. -Forsch.*, 1976, 26:1435~1441.
- [7] 夏文江等. MCPKP-药物动力学室分析的一种微机程序. *中国药理学报*, 1988, 9(2):188~192.
- [8] Arthur L C et al. *Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs.* CRC Press, Inc, 1994, 472~473.
- [9] Baldi A et al. Effetti del clenbuterolo nel suino pesante; riflessi sull'andamento di alcuni parametri or-

monali emetabolici. Estratto da Selezione Veterinaria, 1991, 32: 259~264.

- [10] Lecce R D et al. Sull impiego dei β_2 agonisti in suini stress sensibili, aspetti miotipologici, adipocitari residuali. Fondazione Iniziative Zootechniche, 1993, 89~101.

BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF CLENBUTEROL IN PIGS

Fang Binghu, Chen Zhangliu, Huang Xianhui

(South China Agricultural University, Guangzhou, 510642)

Abstract

Six crossbred pigs weighing 47.00 ± 0.57 kg were used to study the bioavailability and pharmacokinetics of clenbuterol (CL) (4mg/kg) following intravenous, intramuscular and oral administration. The plasma concentration of CL was determined by HPLC. The main parameters of CL were as follows: (1) IV $t_{1/2\alpha}$ 0.62 ± 0.12 h, $t_{1/2\beta}$ 4.87 ± 1.56 h, $V_{d(\text{area})}$ 4.48 ± 0.56 l/kg, Cl_B 0.63 ± 0.11 l/kg/h; (2) IM $t_{1/2K_0}$ 0.22 ± 0.10 h, $t_{1/2\beta}$ 4.25 ± 1.10 h, t_{\max} 0.60 ± 0.13 h, C_{\max} 1.27 ± 0.35 $\mu\text{g/ml}$, F $85.40 \pm 4.69\%$; (3) PO $t_{1/2K_0}$ 0.28 ± 0.15 h, $t_{1/2K_e}$ 3.15 ± 0.36 h, t_{\max} 1.46 ± 0.19 h, C_{\max} 0.65 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$, F $61.02 \pm 10.90\%$. The difference of bioavailability of CL between IM and oral routes was highly significant ($P < 0.01$).

Key words Clenbuterol, Bioavailability, Pharmacokinetics, HPLC, pigs

新书介绍

The Mineral Nutrition of Livestock, 3rd Edition-New

E J Underwood (deceased) and N Suttle, Moredun Research Institute, Edinburgh, UK

March 1996

200 pages (HB)

0 85198 996 9

£37.50 (US \$ 70.00)