

## 酒精對於Theophylline

### 在小腸吸收的作用

吳金濱

由於固態口服劑型的Theophylline 吸收慢且不規則，導致此藥各種液態劑型的發展—其中包括水醇溶液製劑。目的是在利用乙醇以增加Theophylline 的被吸收。但在這裡却有個不一致的報告：

含有 20% 乙醇的Theophylline 溶液比水溶液製劑對氣喘病人肺活量的增加有較大的影響。換言之，可由兩方面來研究Theophylline 在血中的濃度：(1)水溶液製劑的Theophylline 口服後，發現很快的被吸收而且(2)水醇製劑也可以迅速被吸收。Flora 由自願接受試驗的人中發現在水溶液中的Theophylline 含有 1.43 ml 或 8.44 ml 的乙醇時（利用 15 ml 9.5% (v/v) 及 42.2 ml 20% (v/v) 的乙醇溶液），血漿中Theophylline 的濃度並沒有多大差別。在對家兔的實驗中發現含有 20% 乙醇的製劑，其吸收比沒有乙醇的水溶液更快。

此種研究的目的是在於決定各種不同濃度的乙醇對於Theophylline 在老鼠小腸中的吸收情形。以建立起乙醇改變Theophylline 吸收的機轉。

#### 實驗步驟：

雄鼠：體重 220 ~ 350 g，使用前 15 小時停止飼食，每隻用 1.5 g/kg 的 urethan 作腹膜注射麻醉。

體內小腸結紮：藥物在小腸結紮處的吸收情形會有某些變化。以 50 mg 的Theophylline 溶在 100 ml 的 Sørensen 緩衝液中，PH 6.4，用氯化鈉配成等張溶液，分為內含 0、5、10 及 20% (V/V) 乙醇等四部分。將其各別逐漸灌入小腸插管部分，然後定期的採取 0.2 ml 做成分測定。每次取出檢品時，小腸內藥物的體積則以 0.9% NaCl 來維持。生理鹽水加上實驗時消耗量和含量測定所取出溶液的體積差別，用來計算水被吸收的淨值，而且也涉及水流量淨值 (Water net flux)。正流量 (Positive Flux) 表示水份由小腸吸收的淨值。負流量 (Negative Flux) 表示水份流入小腸內的淨值。藥物存留在小腸的百分率由時間函數來決定。所有的實驗都不在有規律的條件下進行。

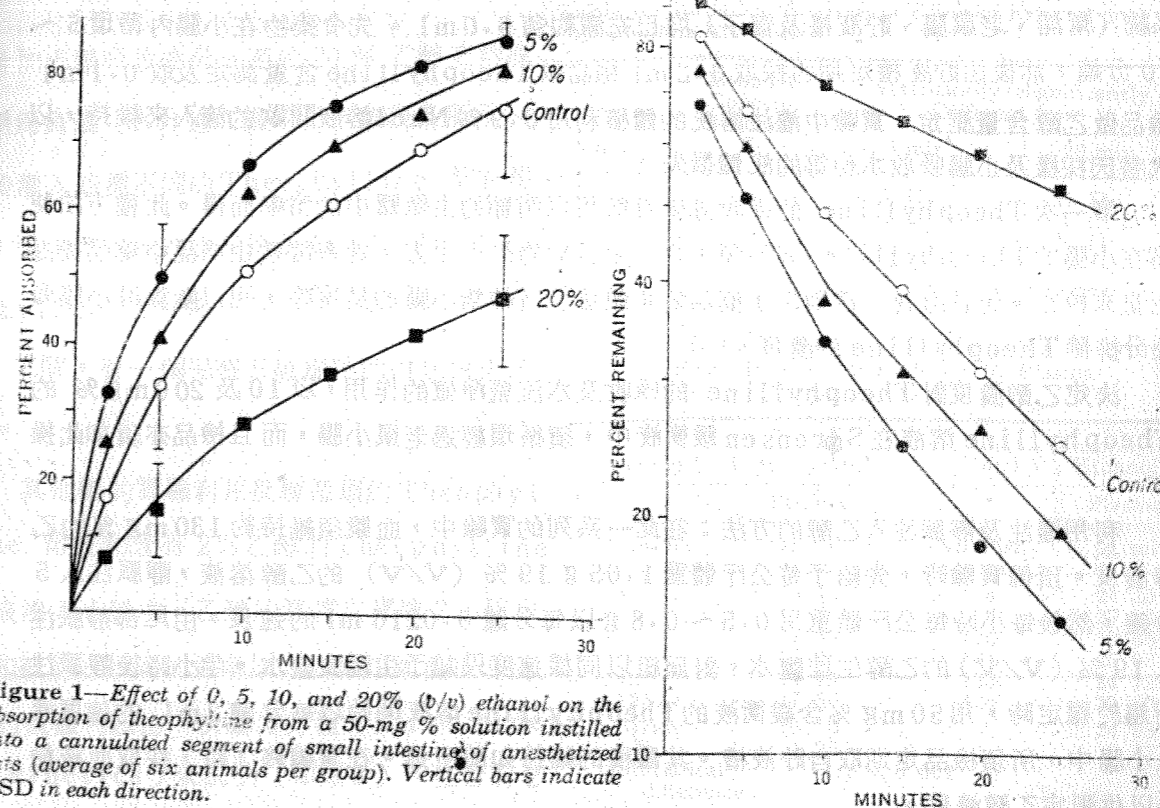


Figure 1—Effect of 0, 5, 10, and 20% (v/v) ethanol on the absorption of theophylline from a 50-mg % solution instilled into a cannulated segment of small intestine of anesthetized rats (average of six animals per group). Vertical bars indicate 1 SD in each direction.

Figure 2—Semilogarithmic plot of the time course of theophylline absorption from a 50-mg % solution also containing 0-20% (v/v) ethanol, which was instilled into a cannulated segment of small intestine of anesthetized rats (average of six animals per group).

為了證實乙醇對於Theophylline 的吸收作用。藥物在血漿中之濃度利用一組老鼠給予含有緩衝液的 50 mg % Theophylline 溶液。另外一組給予含有 Sørensen 緩衝液及 5% (v/v) 乙醇的 50 mg % Theophylline 溶液。將 275 g 體重的老鼠打入 8 ml 的藥物溶液，經 5 分鐘後由動脈抽出血液，則血漿中Theophylline 的濃度可由對照而得。

在 Sørensen 緩衝液內只含 0、5 及 20% (v/v) 的乙醇溶液（不含Theophylline），是用以測定乙醇對水流量淨值的影響。

利用灌注法灌入一定濃度的乙醇灌注液：小腸灌注裝置及外科實驗要領和步驟已於前述及。對照組動物灌注 100 ml 等張 Sørensen 緩衝液內含有 50 mg 的Theophylline 溶液，PH 6.4。以每分鐘 2 ml 的速度輸入。其他組以相同速度注入含有 2% 乙醇及Theophylline 的溶液。注入幫浦以每分鐘 0.0216 ml 的速度將 23% (v/v) 的乙醇加入灌注裝置的生理鹽水貯槽中。乙醇在灌注液中的濃度須維持剛開始的濃度。此項濃度是由其吸收速率常數及開始實驗時，特殊注入速率下小腸中乙醇之量等計算而得（由預備實驗而得）。灌注及輸入幫浦同時啟動，加入的藥物進入貯液槽中。此裝置都浸在 37°C 的水浴中。直到此

系統（幫浦、老鼠腸、貯液槽及管子）均已充滿約須 9.0 ml。先令藥物在小腸內循環 5 ~ 10 分鐘，然後由貯液槽定期的採取 0.2 ml 檢品做 Theophylline 含量測定及取 0.1 ml 檢品做乙醇含量測定。實驗中灌注溶液的體積利用 0.9% NaCl 溶液間歇的滴入來維持，以代替因採樣及小腸吸收水份等的液體損失。

第一次 Theophylline 的吸收速率常數可以明顯的由做圖中的斜率而得。此種方法使留在小腸的 Theophylline 與時間正合於半對數的最小平方，速率常數由檢品中藥品被提出量來校正。而且由速率常數乘上藥品溶液體積及所結紮小腸的長度等，可以換算得小腸每公分排除 Theophylline 的濃度。

決定乙醇濃度對 Theophylline 的吸收及水流量淨值的作用，以 10 及 200 mg% 的 Theophylline 溶液在 Sørensen 緩衝液中，須循環經過老鼠小腸，而且檢品亦須如此操作。

利用灌注及靜脈注入乙醇的方法：在此一系列的實驗中，血漿須維持約 130 mg% 的乙醇濃度。預備實驗時，先給予每公斤體重 1.05 g 19% (v/v) 的乙醇溶液，靜脈注入 5 分鐘，然後每小時每公斤體重用 0.5 ~ 0.8 g 以每分鐘 0.0216 ml 的速度，由尾部靜脈注入 19% (v/v) 的乙醇生理鹽水。對照組以同樣速度只給予生理食鹽水。半小時後靜脈注射趨於穩定時，用 50 mg% 含緩衝液的 Theophylline 溶液開始以每分鐘 2 ml 的速度灌入小腸中，所須檢品定期取自貯液槽。其體積的維持如前所述。在實驗終了時，採取血液檢品以供測定乙醇濃度。

含量測定：在灌注液及血漿中 Theophylline 的濃度利用紫外光譜儀來測定。Theophylline 由血漿中回收 91%，由灌注液中回收 97%。計算而得 Theophylline 在血漿中濃度為 2 μg/ml，在灌注液中為 1.1 mg%。乙醇濃度利用色層分析法測定。用氣象色層分析儀 Perkin-Elmer model 811，具有燃燒—離子化偵測儀 (Flame-Ionization Detector) 及用 Parapak Q 80~110 號 細粉來充填管子（金屬管長 1.83 公尺，直徑 0.31 公分），管溫 160°C，注射處及偵測儀的溫度約 210°C。用 n-Propyl alcohol 加入檢品中當內在標準。用氮當攜帶氣體（氣相）。流速每分鐘 30 ml。氫氣流速每分鐘 30 ml，空氣流速每分鐘 350 ml。加入內在標準後，血漿中蛋白質沉澱下來而不干擾。如此由血漿中回收得乙醇平均約為 100%。

結果：

乙醇對 Theophylline 被吸收的作用，由麻醉老鼠結紮小腸灌注溶液的實驗，在圖 1 及圖 2 顯示出乙醇對 Theophylline 吸收的作用情形。開始以含有 5% 乙醇溶液明顯的增加 Theophylline 的吸收。但若開始是用含 20% 的乙醇溶液時，對 Theophylline 的吸收則有明顯的減少作用（如表 1）。5% 乙醇促進吸收的作用，由灌入 Theophylline 溶液（含乙醇及不含乙醇），在實驗組老鼠經 5 分鐘後，由血漿中取出測定而獲得證實。此結果如表 2 和圖 1 中，由小腸中 Theophylline 的消失而得到很好的定量關係。小腸中水流量淨值則因溶液的不同而有很大的區別。很顯然的在含有 5% 乙醇的 Theophylline 溶液

可增加小腸吸收水分。至於 20% 乙醇之溶液則變為負值（水分進入腸中）一如表 3 所示。

介於灌入四種不同的 Theophylline 溶液灌到小腸中所造成的水流量淨值（表 3）及 Theophylline 在小腸中被吸收的速率（圖 1 及

2）之間，有一個完整正值順序的相互關係存在。

其他組的實驗利用反覆循環的 Theophylline 溶液和含有 2% 乙醇的 Theophylline

溶液灌入小腸中。乙醇的濃度在實驗 2 小時中用和被吸收相同的速率加入以維持其濃度。所得的數據可以由一次動力方程（First-order

kinetics）來說明（如圖 3）。在含有 2

% 乙醇的溶液中，造成 Theophylline 及水流淨值的增加（表 4）。相同的實驗，用 5%

的乙醇並沒有做到 2 小時。因為在 80 ~ 105 分鐘後，動物即已死亡。很明顯的這是由於乙醇中毒所致。在此三個實驗中，平均小腸清除的 Theophylline 是 8.10（介於 7.60 ~ 9.00）ml/cm min × 10<sup>3</sup>。

Table I—Statistical Analysis of Effect of Ethanol on Theophylline Absorption

Condition	Ethanol Concentration, %	Statistically Significantly Different from	
		5 min	20 min
A	0	B, D	B, D
B	5	A, C, D	A, C, D
C	10	B, D	B, D
D	20	A, B, C	A, B, C

\* p < 0.05 by t test.

Table II—Effect of Ethanol on Theophylline Absorption from Rat Small Intestine as Reflected by Plasma Theophylline Concentrations\*

50 mg % Theophylline		50 mg % Theophylline and 5% Ethanol	
Rat Number	Plasma Concentration, μg/ml	Rat Number	Plasma Concentration, μg/ml
113	16.42	114	24.25
116	16.35	115	27.14
117	17.80	120	19.06
119	17.60	121	25.08
122	14.49	123	24.72
125	17.56	124	29.60
Mean	16.70		24.98
SD	1.25		3.51

\* Statistical difference p < 0.001

\* Five minutes after instillation of drug solution into the intestinal tract. The body weight of the control animals was 288 ± 31 g (mean ± SD) and that of the animals in the ethanol group was 304 ± 16 g.

Table III—Effect of Ethanol on Water Net Flux in Rat Small Intestine

Composition of Solution	Water Flux*, ml/cm/25 min	Statistical Difference	Body Weight, Mean ± SD, g
50 mg % theophylline (control)	+ 0.012 (0.008) <sup>b</sup>	—	304 ± 36
50 mg % theophylline and 5% ethanol	+ 0.050 (0.010)	p < 0.001	276 ± 17
50 mg % theophylline and 10% ethanol	+ 0.015 (0.013)	N.S.	291 ± 26
50 mg % theophylline and 20% ethanol	- 0.016 (0.012)	p < 0.005	279 ± 42

\* Mean of six rats. Positive sign: water net flux from intestinal lumen; negative sign: flux into intestinal lumen. <sup>b</sup> Standard deviation in parentheses.

Table IV—Effect of Ethanol in Perfusion Solution on Theophylline Absorption from *In Situ* Perfused Rat Small Intestine

	Control		2% Ethanol
Theophylline clearance, ml cm <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> × 10 <sup>3</sup>	5.27 (0.62) <sup>a</sup>	p < 0.001	8.33 (1.09)
Water net flux, ml cm <sup>-1</sup> hr <sup>-1</sup>	0.048 (0.017)	p < 0.001	0.116 (0.013)
Ethanol concentration in perfusion solution, % v/v	—		1.93 (0.35)
Ethanol concentration in plasma, mg %	—		131 (19)
Body weight, g	297 (41)	N.S.	296 (29)

<sup>a</sup> Mean of six animals each. Standard deviation in parentheses.

Table V—Effect of Intravenous Infusion of Ethanol on Theophylline Absorption from *In Situ* Perfused Rat Small Intestine

	Control		Ethanol
Theophylline clearance, ml cm <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> × 10 <sup>3</sup>	5.92 (0.90) <sup>a</sup>	p > 0.1	6.92 (1.32)
Water net flux, ml cm <sup>-1</sup> hr <sup>-1</sup>	0.085 (0.012)	p > 0.6	0.082 (0.016)
Ethanol concentration in plasma, mg %	—		125 (27) <sup>b</sup>
Body weight, g	282 (25)	N.S.	281 (21)

<sup>a</sup> Mean of six animals each. Standard deviation in parentheses. <sup>b</sup> Not significantly different (p > 0.5) from ethanol-perfused animals.

用六隻老鼠每隻灌 Theophylline 溶液到小腸並且由靜脈注入生理鹽水或含有乙醇的生理鹽水（此用足以造成在含有 2% 乙醇的 Theophylline 由小腸灌入時，血漿中具有相同乙醇濃度的速率）。靜脈注入乙醇對於 Theophylline 的吸收及水流量淨值並無重大的作用（如表 V）。

對先施予 50 mg % Theophylline 的老鼠小腸，用 10—200 mg % Theophylline 溶液時，其水流淨值亦無改變，並且造成幾乎相同的清除值（Clearance Values）—如表 VI 所示。

乙醇對水流量淨值的作用只在用 Sørensen 緩衝液中含有 0、5 及 20% (v/v) 的乙醇輸入麻醉老鼠結紮的小腸部位時才會發生。如同前項實驗中（表 3），Theophylline 溶液內含有相同的乙醇量時的情形。水流量淨值在含有 5% 乙醇時有明顯的增加（如表 3）。相反地在 20% 乙醇下，其水流量淨值為負值（即水份進入小腸中）—如 VII 所示。

結 論：

由研究結果直接顯示出：低濃度 (< 10%) 的乙醇可以增加 Theophylline 由小腸吸收的速率。通常治療劑量的 Theophylline 乙醇溶液含有約 15 ml 的乙醇。40 g 口服的乙醇在正常人小腸中可造成約 3% 的濃度。且在 1% 以上的乙醇濃度可以維持 30~60 分鐘之久。在此實驗中，乙醇使 Theophylline 的吸收增加，對那些病人小腸中供給治療劑量的 Theophylline 水醇溶液，和所預期的結果相似。

如同以前研究醃胺 (Amide) 對固醇 (Steroids) 吸收的作用，乙醇對 Theophy-

lline 在結紮小腸的吸收因時間增長而降低作用（如圖 2）。此作用乃因為時間增長，乙醇被吸收，使其濃度降低所致。當乙醇濃度維持一定的常數，且此系統領先令其平衡時，Theophylline 的吸收在動力學上將造成一次動力方程式（如圖 3）。要使乙醇能促進 Theophylline 吸收增加，有兩點技術上須加以改進：(1) 由於乙醇大量的吸收，在此實驗中會造成中毒，因此所用的乙醇濃度不能超過 5%。(2) 在小腸實驗中，高濃度 (20%) 的乙醇，實際上降低了 Theophylline 的吸收，而且使水流量淨值相反。結果造成水份進入小腸中。這可推測是由於 20% 乙醇所造成的

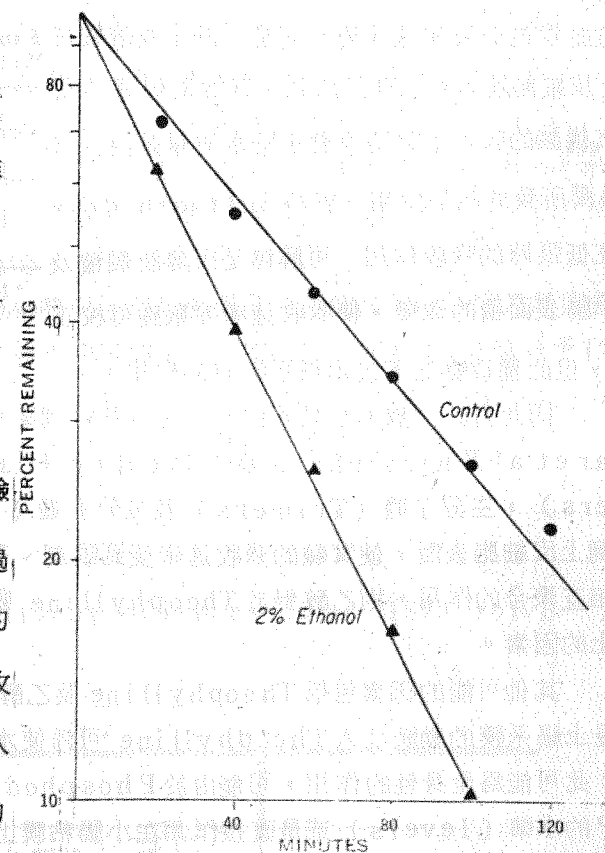


Figure 3—Semilogarithmic plot of the time course of theophylline absorption from a perfused segment of small intestine of anesthetized rats (data from one animal each). The perfusion solution contained 50 mg % theophylline and 0 or 2% (v/v) ethanol. The concentration of ethanol was maintained constant by continuous infusion of ethanol into the circulating perfusion solution.

滲透壓所致。由靜脈注射乙醇對 Theophylline 的吸收並無作用等事實顯示：乙醇促進 Theophylline 的吸收，並非由於全身性的作用機轉。在 Theophylline 的吸收速率（圖 1）及水流量淨值（表 IV）之間，有一個完整而有秩序的相互關係。由此可以得到一點提示（並非證明）：有一個原因—作用 (Cause-effect) 的關係存在。對於溶質吸收及水流量之間相似的觀念已有數篇報告注意到這點問題。

Table VI—Effect of Concentration on Theophylline Absorption from *In Situ* Perfused Rat Small Intestine

Theophylline Concentration, mg %	Clearance, ml cm <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> × 10 <sup>3</sup>	Water Net Flux, ml cm <sup>-1</sup> hr <sup>-1</sup>	Number of Animals	Body Weight, g
10	5.35 (1.02) <sup>a</sup>	0.069 (0.010)	7	270 (32)
50	5.27 (0.62)	0.048 (0.017)	6	297 (41)
200	5.33 (0.47)	0.062 (0.024)	3	279 (16)

<sup>a</sup> Standard deviation in parentheses.

這些研究也指出：改變水流量淨值可以影響溶質在小腸粘膜表面的濃度，而且為了在更受限制的感官上造成溶媒的拉曳作用，因而改變了靠近小腸上皮細胞附近微血管的流速。負水流量淨值的產生是由於高張溶液使小腸降低對 urea, Antipyrine 及 Aminopyrine 的吸收所致。至於低張溶液則有相反的作用。由動力學上的分析顯示：這並非由於接近上皮細胞

微血管的血液流速改變。而是由於水及溶質在上皮細胞膜內相互作用所致。其他的研究如在水楊酸的吸收中證明改變小腸水流量是由於滲透壓所致的相似作用。對於 Sulfaethidole 在低張時的吸收作用，可解釋是因溶液體積及小腸表面積的改變，使吸收速率常數獲得校正，但此種改變並不表示低張溶液的作用。

因此對於乙醇增加吸收的作用，須考慮到某些可能的改變或額外的作用機轉。Thakkar et al 及 Kirschbaum 發現 Theophylline 在水溶液中可以結合形成雙分子體 (Dimers)，三分子體 (Trimers) 及四分子體 (Tetramers)。若 Theophylline 擴散到上皮細胞表面，使實驗的吸收速率受到限制、干擾。若乙醇可以抑制這種 Theophylline 相互聚合的作用，則乙醇對於 Theophylline 吸收的增加，可以合理的解釋為物理—化學上的因素。

其他可能的因素包括 Theophylline 及乙醇藥理上的相互作用。Pierce et al 發現上腸系膜的動脈注入 Theophylline 可誘使水及電解質由狗的空腸分泌出來。他們推測：此可能為全身性的作用，可能由於 Phosphodiesterase 的抑制造成提高 Cyclic-AMP 的水準 (levels) 或是直接作用在小腸粘膜上。後者已由用 10 mM 的 Theophylline 直接給予具生存力分離的兔子迴腸粘膜上，造成鈉吸收的抑制而得到證實。乙醇亦能抑制 Phosphodiesterase，因而抑制了 Adenyl cyclase，此酶為合成 cyclic-AMP 所必須。乙醇對於 Theophylline 和小腸水流量關係的拮抗 (依次可影響到 Theophylline 的吸收)，這也是有可能性的。

這些可能的機轉，物理—化學作用及藥理作用等基本假定，已經由 Theophylline 吸收濃度超過 10 ~ 200 mg % 的範圍中探究出來 (表 V)。Kirschbaum's 的研究顯示：單分子的 Theophylline 在低濃度時佔優勢，至於雙分子體則在 200 mg % 時佔優勢。由此也可以預料其藥理作用，例如影響水流量，在如此寬的濃度範圍中有很大的變化。Theophylline 的濃度並不影響其吸收及水流量淨值 (表 VI)。由此顯示：並非乙醇和 Theophylline 的物理—化學性質或藥理相互作用的機轉，而是由於乙醇的直接作用所致。

乙醇的直接作用可以明顯地由乙醇在小腸中的濃度及水流量淨值 (表 VII) 相互的關係中瞭解。當溶液含有乙醇及 Theophylline 時，5% 的乙醇使小腸中水流量淨值增加，20% 的乙醇却造成相反的結果。因此明顯地在乙醇低濃度時，可以因水流量的增加而增加 Theophylline 的吸收。依次由於溶媒的拉曳作用使 Theophylline 的吸收增加。這個機轉是由乙醇增加了水流量，而非由這個研究可決定的。也因此知道可能由於小腸中 ATP 含量較低，使得乙醇抑制了小腸某些專一性的吸收步驟。在狗的實驗中，超過 0.5 ~ 1 M 的乙

Table VII.—Effect of Ethanol in Buffer Solution on Water Net Flux in Rat Small Intestine

Ethanol Concentration, % v/v	Water Flux, ml/cm/25 min	Statistical Difference from Control	Body Weight, g
0	+0.021 (0.002) <sup>a</sup>	—	278 (18)
5	+0.054 (0.006)	$p < 0.001$	266 (35)
20	-0.027 (0.004)	$p < 0.001$	277 (23)

<sup>a</sup> Mean of four rats. Positive sign: water net flux from intestinal lumen; negative sign: flux into intestinal lumen. <sup>b</sup> Standard deviation in parentheses.

醇濃度也會增加胃腸粘膜的通透性。有趣的是：乙醇濃度在 1 ~ 10% 時可增加老鼠胃對 Barbiturate 的吸收。但 0.5 ~ 2% 的乙醇對 Barbiturate 的吸收及某些利用灌入老鼠小腸的藥物均無作用。Magnussen 也曾述及體積校正因素 (水流量淨值的反射作用)。並不受乙醇濃度的影響，但無數據可循。他的研究在某些技術細節上不同於現在所敘述的。其尚包括灌入溶液的離子成分在實驗中增加新的研究，以求解決這個問題。他也研究過乙醇特殊的作用及其他能夠影響小腸水流量的藥物。

最後，考慮到這研究結果對於臨床狀況的關係。須認識到此項研究是用以決定乙醇直接對 Theophylline 由小腸吸收的作用，乙醇也可以抑制胃排空時間：飯前 15 分鐘給予 120 ml (4 OZ) 的威士忌時，平均可增加胃排空 105 ~ 204 分鐘。因此可能在臨床狀況下，乙醇對於 Theophylline 吸收增加的作用是由於乙醇對於胃排空改變的影響。

Sanger 譯自 Journal of Pharmaceutical Sciences June 1974 vol. 6

我給予青年人的勸告  
只有三丁字：幹、  
再幹、徹底的苦幹。  
——俾士麥——