

沙拉沙星在猪、鸡体内比较药动学研究

焕中, 曾振灵, 冯淇辉, 陈杖榴

(华南农业大学动物医学系, 广东 广州 510642)

摘要: 7 头健康杂种猪, 按照随机拉丁方设计, 进行静注、肌注及内服沙拉沙星(5 mg/kg)的药动学研究. 30 只艾维茵肉鸡, 随机平均分为 3 组, 分别进行静注、肌注及内服沙拉沙星(10 mg/kg)的药动学研究. 反相高效液相色谱法测定猪、鸡血浆中沙拉沙星的浓度, 统计矩原理处理血浆药物浓度—时间数据. 健康猪、鸡给药后的主要药物动力学参数分析结果表明, 两种动物间药动学参数存在显著差异, 沙拉沙星在鸡体内较猪体内吸收更迅速, 分布更广泛, 消除更快.

关键词: 沙拉沙星; 高效液相色谱; 药物动力学; 猪; 鸡

中图分类号: S859.79

文献标识码: A

沙拉沙星(sarafloxacin)是第一个被美国 FDA 批准用于食品动物的氟喹诺酮类药物, 具有抗菌谱广、抗菌活性强、与其他抗菌药无交叉耐药性的特点^[1]. 临床实验表明, 沙拉沙星对鸡的多种细菌性疾病和霉形体病防治效果显著^[2,3], 对猪实验性感染链球菌病和大肠杆菌病治疗也取得良好效果^[4], 还可用于鱼虾的多种细菌性疾病的防治, 在兽医临床上具有广泛的应用价值. 但关于沙拉沙星在猪、鸡体内的系统药动学研究, 迄今国内外尚少见报道. 本研究探讨并比较了健康猪、鸡静注、肌注及内服沙拉沙星的药物动力学过程并阐明其药动学特征, 旨在为临床制定合理的给药方案提供依据.

1 材料与方法

1.1 动物

7 头健康的杜洛克、长白、约克夏杂交猪, 4 头公猪, 3 头母猪, 8 周龄左右, $m_{\text{猪}}$ 范围(22.7±3.57) kg. 按常规饲养, 自由饮水和采食, 饲料为全价日粮, 不含抗菌药物. 临床观察 2 周后, 按拉丁方设计进行药动学实验. 同一头猪的不同给药途径时间间隔为 1 周, 给药剂量均为 5 mg/kg. 30 只健康艾维茵肉鸡, 40 日龄, $m_{\text{鸡}}$ 范围(1.63±0.16) kg, 雌雄各半, 随机平均分为 3 组, 笼养, 饲喂全价不含抗菌药物日粮. 临床观察 1 周. 给药剂量均为 10 mg/kg. 猪、鸡在试验前 16 h 起及试验期间禁食, 仅自由饮水.

1.2 药品和试剂

w (沙拉沙星注射液)=2.5%(广州惠华动物保健品有限公司); w (沙拉沙星精制品)=99.9%(广州惠华动物保健品有限公司); 沙拉沙星对照品为在

105 °C干燥至恒质量的沙拉沙星精制品. w (恩诺沙星对照品)=99.9%(中国兽药监察所); 乙腈为英国产色谱纯试剂, 其他试剂均为国产分析纯试剂.

1.3 给药和血样采集

猪只仰卧保定, 从前腔静脉采血. 给药前采 1 次空白血. 静脉(耳缘静脉)注射和肌肉注射给药后分别于 6、15、30、45 min 及 1、2、4、6、9、12、16、24 h 采血, 内服(胃管灌服)给药后分别于 6、15、30 min 及 1、2、3、4、6、9、12、16、24、36、48 h 采血, 每次采血约 3 mL. 鸡只侧卧保定, 分离翼下静脉采血. 给药前采 1 次空白血. 静脉(翼下静脉)注射、肌肉注射给药后分别于 5、15、30、45 min 及 1、2、4、6、9、12、16、24 h 采血, 内服(胃管直接注入嗉囊)给药后分别于 15、30、45 min 及 1、2、3、4、6、9、12、16、24 h 采血. 每次采血约 1.5 mL. 猪、鸡血浆样品置于含肝素的离心管中, 混匀, 4 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, -20 °C冰箱保存至测定.

1.4 血浆中沙拉沙星浓度的测定

准确吸取 0.5 mL 血浆样品于 1.7 mL 的微量离心管中, 加入 10 μ L 50 mg/L 的恩诺沙星溶液作内标, 混匀, 于旋涡混合器上混合 2 min, 再加入 0.5 mL 甲醇, 于旋涡混合器上混合 2 min, 高速离心 10 min (15 000 r/min), 吸取上清液 50 μ L 作 HPLC 分析. 色谱工作条件: Nova-pak C₁₈ (4 μ m, 4.6 mm×25 mm)不锈钢色谱柱, 流动相为乙腈—0.017 4 mol/L 四丁基溴化铵溶液(14 $\times$ 86, V/V), 磷酸调节 pH 值为 3.0, 流速为 1.0 mL/min, 荧光检测器激发波长为 278 nm, 发射波长 460 nm. 经本方法测定, 沙拉沙星在 0.05~10.00 mg/L 的浓度范围内, 猪、鸡血浆沙拉沙星标准曲线的

相关系数为 $0.999\,1\pm0.001\,3$ 和 $0.994\,9\pm0.003\,4$, 相对回收率为 $96.35\%\pm1.74\%$ 和 $97.28\%\pm2.16\%$, 日内变异系数 1.69% 和 1.11% , 日间变异系数 4.44% 和 3.78% .

1.5 数据分析处理

为消除药动学模型带来参数的差异, 便于比较沙拉沙星在猪、鸡体内的药动学特征, 运用统计矩原

理处理实测猪、鸡血浆沙拉沙星浓度-时间数据, 计算出有关药物动力学参数^[9].

2 结果

猪、鸡静注、肌注及内服沙拉沙星的药动学参数见表 1. 健康猪、鸡单剂量静注、肌注及内服沙拉沙星后, 药时曲线图见图 1 及图 2.

表 1 健康猪、鸡单剂量静注、肌注及内服沙拉沙星的药动学参数($\bar{x}\pm SD$)

参数 parameters	猪 pigs			鸡 broilers		
	静注	肌注	内服	静注	肌注	内服
	i. v.	i. m.	p. o.	i. v.	i. m.	p. o.
$AUC_{0-\infty}/(mg\cdot L^{-1}\cdot h)$	9.83 ± 0.60	8.05 ± 1.15	4.22 ± 1.02	8.59 ± 1.75	6.20 ± 0.69	5.12 ± 1.19
MAT/h		1.82 ± 1.16	7.54 ± 2.73		4.40 ± 1.82^b	2.87 ± 1.11^b
MRT/h	3.76 ± 0.34	5.58 ± 0.99	11.29 ± 2.85	2.83 ± 0.88^a	7.23 ± 1.82^a	5.70 ± 1.11^b
β/h^{-1}	0.21 ± 0.03	0.16 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.29 ± 0.10	0.11 ± 0.03	0.19 ± 0.05
$t_{1/2\beta}/h$	3.37 ± 0.46	4.66 ± 1.34	7.20 ± 1.92	2.53 ± 0.82^b	6.81 ± 2.04^a	3.89 ± 1.19^b
$Cl_B/(L\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1})$	0.51 ± 0.03			1.20 ± 0.20^b		
$C_{max}/(mg\cdot L^{-1})$		1.30 ± 0.37	0.36 ± 0.21		1.20 ± 0.30	0.86 ± 0.31
t_{max}/h		0.94 ± 0.49	2.45 ± 0.89		0.67 ± 0.35	1.18 ± 0.73^b
$V_d(ss)/(L\cdot kg^{-1})$	1.92 ± 0.27			3.40 ± 1.26		
$F/\%$		81.81 ± 9.82	42.62 ± 8.20		72.13 ± 8.09^a	59.63 ± 13.81^a

a 与猪同一途径给药相比差异显著; b 与猪同一途径给药相比差异极显著

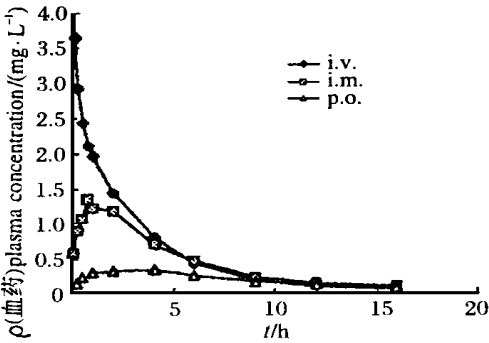


图 1 猪静注、肌注及内服沙拉沙星(5 mg/kg)的药时曲线图

Fig. 1 Plasma sarafloxacin concentration-time curves after i. v., i. m. and p. o. administration in pigs

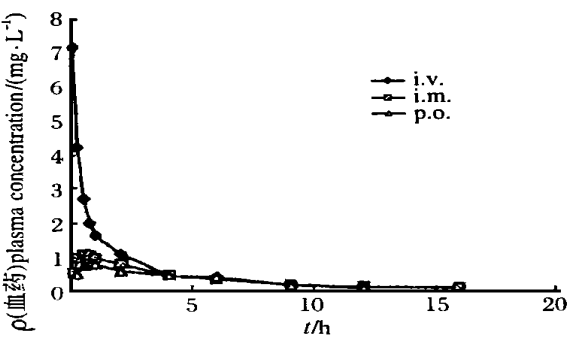


图 2 鸡静注、肌注及内服沙拉沙星(10 mg/kg)的药时曲线图

Fig. 2 Plasma sarafloxacin concentration-time curves after i. v., i. m. and p. o. administration in broilers

3 讨论

3.1 吸收

一般认为, 氟喹诺酮类药物非胃肠道给药肌注吸收较好, 生物利用度有时可达到 100%, 而口服的吸收状况则取决于具体的药物和动物种属. 在鸡、火鸡、猪, 氟喹诺酮类药物口服生物利用度在 30%~90% 之间^[6]. 由本试验可知, 猪、鸡肌注沙拉沙星的达峰时间 t_{max} 分别为 0.94 和 0.67 h, 峰浓度 C_{max} 分别为 1.30 和 1.20 mg/L, 生物利用度 F 分别为 81.81% 和 72.13%; 猪、鸡内服沙拉沙星时 t_{max} 分别为 2.45 和 1.18 h, C_{max} 分别为 0.36 和 0.86 mg/L, F 分别为 42.62% 和 59.63%. 肌注给药猪比鸡吸收较

为完全 ($P<0.05$); 内服给药鸡比猪吸收迅速 ($P<0.01$), 也较为完全 ($P<0.05$). 其他氟喹诺酮类药物在猪、鸡体内的吸收差别也有报道, 恩诺沙星在猪、鸡内服给药的 t_{max} 为 0.97 和 1.77 h, F 分别为 149.78% 和 72.18%^[7,8], 环丙沙星在猪、鸡内服给药的 t_{max} 为 1.39 和 0.71 h, F 分别为 51.58% 和 70.09%^[9,10]. 可见, 恩诺沙星在猪内服给药较鸡内服给药吸收迅速且完全, 而环丙沙星在鸡内服给药较猪内服给药吸收迅速且完全, 故氟喹诺酮类药物的吸收在不同的药物、不同的动物及不同的给药途径都有差别.

3.2 分布

氟喹诺酮类药物稳态分布容积较大, 在大多数

动物种属体内的分布容积较多数氨基糖苷类、β-内酰胺类要大 3 倍^[9]。本试验中沙拉沙星在猪、鸡静注的 $Vd(ss)$ 分别为 1.92 和 3.40 L/kg, 说明该药有良好的组织穿透性, 可用于治疗深部组织感染; 其中鸡体内的 $Vd(ss)$ 远高于猪体内的 $Vd(ss)$ ($P<0.01$), 故要在鸡体内达到猪体内相同的药物浓度, 必须加大用药剂量。恩诺沙星在猪、鸡体内的 $Vd(ss)$ 分别为 1.85 和 2.77 L/kg^[7,11], 也表现出相似的特征。从有关文献来看, 氟喹诺酮类药物如恩诺沙星、环丙沙星及沙拉沙星在动物体内的稳态表现分布容积是: 鸡>猪>牛。

3.3 消除

正常动物体内, 大多数氟喹诺酮类药物的生物半衰期在 3~6 h 之间, 动物种属不同, 药物的代谢和排泄能力也不同, 故消除半衰期亦有差别^[9]。同种动物同种药物的不同给药途径其消除半衰期也有差异, 一般是内服、肌注的消除半衰期大于静注, 消除半衰期延长的主要原因是肌注及内服药物持续吸收。本试验中猪静注、肌注、内服沙拉沙星的消除半衰期分别是 3.37、4.66 和 7.20 h, 鸡静注、肌注、内服沙拉沙星的消除半衰期分别是 2.53、6.81 和 3.89 h, 鸡肌注给药的消除半衰期显著长于猪肌注给药 ($P<0.05$), 猪内服给药的半衰期极显著长于鸡内服给药 ($P<0.01$)。猪内服半衰期较长, 可能是因为内服给药吸收缓慢且不完全, 鸡肌注给药半衰期较长可能是因为肌注给药有持续吸收的过程, 总的说来, 沙拉沙星在鸡体内的消除较快, 不易蓄积。同是氟喹诺酮类药物, 恩诺沙星和环丙沙星在鸡体内的消除半衰期远远长于在猪体内的消除半衰期^[7~10], 也较其他哺乳类和禽类显著要长, 而环丙沙星和恩诺沙星的结构仅相差一个乙基, 可能是因为鸡对其特定的化学结构代谢和排泄能力较弱所致。

总的说来, 沙拉沙星在猪、鸡体内共同的药动学特征为: 吸收迅速, 分布广泛, 消除缓慢。两者比较, 猪肌注给药吸收较为迅速完全, 鸡内服给药吸收迅速, 消除快, 半衰期短, 临床制定给药方案时应注意两种动物体内药动学的差异。

参考文献:

[1] WOLFSON J S, HOOPER D C. 最新广谱喹诺酮类抗微生物药[M]. 姜素椿, 宋克译. 北京: 人民军医出版社, 1991. 26—45.

[2] 香港惠农行有限公司. 福乐星防治鸡多种细菌性疾病效果显著[J]. 养禽与禽病防治, 1994, (2): 38.

[3] 王旭, 张金忠, 李伟, 等. 福乐星防治鸡霉形体病的效果观察[J]. 养禽与禽病防治, 1995, 12: 15.

[4] 曾振灵, 陈杖榴, 冯淇辉, 等. 沙拉沙星对实验性感染猪链球菌病及大肠杆菌病的药效学[J]. 中国兽医学报, 2000, 20(1): 70—73.

[5] 宋振玉. 药物代谢研究——意义、方法、应用[M]. 北京: 人民军医出版社, 1990. 134—146.

[6] BROWN S A. Fluoroquinolones in animal health [J]. J Vet Pharmacol Therap, 1996, 19, 1—14.

[7] 曾振灵, 冯淇辉. 恩诺沙星对大肠杆菌感染猪的药动学及药效学研究[J]. 中国农业科学, 1997, 30(6): 10—15.

[8] 胡功政, 冯淇辉. 恩诺沙星及其活性代谢物在鸡体内的药物动力学[J]. 中国兽医学报, 1999, 19(2): 171—174.

[9] 方炳虎, 冯淇辉, 陈杖榴, 等. 环丙沙星在猪体内的生物利用度及药物动力学[J]. 中国兽医学报, 1999, 19(6): 588—590.

[10] ATTA A H, SHARIF L. Pharmacokinetics of ciprofloxacin following intravenous and oral administration in broiler chickens[J]. J Vet Pharmacol Therap, 1997, 20, 326—329.

[11] ANADON A, MARTINEZ-LARRANAGA M R, DIAZ M J, et al. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens[J]. Am J Vet Res, 1995, 56(4): 501—506.

Comparative Pharmacokinetic Studies of Sarafloxacin
in Pigs and Broiler Chickens

DING Huan-zhong, ZENG Zhen-ling, FENG Qi-hui (FUNG Ki-Fai), CHEN Zhang-liu
(Dept. of Veterinary Medicine, South China Agric. Univ., Guangzhou 510642, China)

Abstract: Pharmacokinetics of sarafloxacin were investigated in 7 healthy cross-bred pigs (Duroc×Landrace×Yorkshire) and 30 broilers following single intravenous, intramuscular and oral administration of the drug at the dose of 5 mg/kg and 10 mg/kg, respectively. Blood samples were collected at different intervals after administration and sarafloxacin concentrations were determined by HPLC method with a limit of detection of 0.05 mg/L. Pharmacokinetic parameters were calculated with a statistic moment method. The result showed that there was significant difference between the pharmacokinetics of sarafloxacin in pigs and broilers. Sarafloxacin was more quickly absorbed, more extensively distributed and more quickly eliminated in broilers than that in pigs.

Key words: sarafloxacin; HPLC; pharmacokinetics; pigs; broilers

【责任编辑 柴 焰】