

氟苯尼考颗粒与氟苯尼考粉在猪体内的
药物动力学比较

刘帅帅, 杨 刚, 赵永达, 方秋华, 黄显会

(华南农业大学 兽医学院, 广东省兽药研制与安全评价重点实验室, 广东 广州 510642)

摘要:健康猪 14 头随机分为 A、B 2 组, 分别单剂量胃管灌服氟苯尼考粉和颗粒, 按体质量给药剂量均为 30 mg/kg, 进行比较药动学研究. 高效液相色谱法 (HPLC) 测定其血药浓度. 采用药动学分析软件 WinNonlin 5. 2. 1 的非房室模型处理血药浓度-时间数据. 氟苯尼考粉灌胃给药的主要药物动力学参数为: $t_{1/2\beta} = (10.22 \pm 0.18) \text{ h}$, $k_e = (0.07 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$, $t_{\max} = (1.67 \pm 0.48) \text{ h}$, $C_{\max} = (24.68 \pm 1.13) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC} = (190.97 \pm 16.60) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{MRT} = (8.33 \pm 0.42) \text{ h}$, $t_{\text{cp}} = (17.66 \pm 1.52) \text{ h}$. 氟苯尼考颗粒灌胃给药的主要药物动力学参数为: $t_{1/2\beta} = (16.36 \pm 4.14) \text{ h}$, $k_e = (0.05 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$, $t_{\max} = (5.71 \pm 0.47) \text{ h}$, $C_{\max} = (12.23 \pm 0.78) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC} = (155.44 \pm 6.59) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{MRT} = (14.96 \pm 0.35) \text{ h}$, $t_{\text{cp}} = (23.03 \pm 0.49) \text{ h}$. 试验结果表明, 与氟苯尼考粉相比, 氟苯尼考颗粒的消除半衰期更长, 有效血药浓度维持时间也较长.

关键词:氟苯尼考; 颗粒; 粉剂; 猪; 药物动力学
中图分类号:S859.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-411X(2012)02-0235-04

Comparative Pharmacokinetics of Florfenicol Granule and
Florfenicol Powder in Pigs

LIU Shuai-shuai, YANG Gang, ZHAO Yong-da, FANG Qiu-hua, HUANG Xian-hui
(Guangdong Provincial Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutics Development and Safety Evaluation,
College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: Fourteen healthy pigs were divided into two groups of 7 pigs each. The pigs in group A were orally administrated with single dose of florfenicol powder at 30 mg/kg. The pigs in group B were also orally administrated with single dose of florfenicol granule at 30 mg/kg. Comparative study on the pharmacokinetics of florfenicol powder and florfenicol granule was carried out. Plasma concentration of florfenicol was determined by HPLC. The concentration-time data of florfenicol were analyzed by non-compartmental model based on pharmacokinetic software WinNonlin 5. 2. 1. The main pharmacokinetic parameters of powder following oral administration were: $t_{1/2\beta} = (10.22 \pm 0.18) \text{ h}$, $k_e = (0.07 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$, $t_{\max} = (1.67 \pm 0.48) \text{ h}$, $C_{\max} = (24.68 \pm 1.13) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC} = (190.97 \pm 16.60) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{MRT} = (8.33 \pm 0.42) \text{ h}$, $t_{\text{cp}} = (17.66 \pm 1.52) \text{ h}$. The main pharmacokinetic parameters of granule following oral administration were: $t_{1/2\beta} = (16.36 \pm 4.14) \text{ h}$, $k_e = (0.05 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$, $t_{\max} = (5.71 \pm 0.47) \text{ h}$, $C_{\max} = (12.23 \pm 0.78) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC} = (155.44 \pm 6.59) \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{MRT} = (14.96 \pm 0.35) \text{ h}$, $t_{\text{cp}} = (23.03 \pm 0.49) \text{ h}$. The results showed the granule of florfenicol after oral administration had slower elimination and longer effective time of the blood medicine density maintenance.

Key words: florfenicol; granule; powder; pigs; pharmacokinetics

收稿日期: 2011-03-22
作者简介: 刘帅帅 (1978—), 男, 硕士研究生; 通信作者: 黄显会 (1969—), 男, 高级兽医师, E-mail: xhhuang@scau.edu.cn
基金项目: “十一五” 国家科技支撑计划“兽用抗菌药物新制剂的研制与应用” (2006BAD31B06)。

氟苯尼考(Florfenicol, 氟甲砜霉素)是美国先灵-葆雅(Schering-Plough)公司于20世纪70年代末研制开发的动物专用广谱抗菌药^[1], 为新型的酰胺醇类抗菌药物, 抗菌活性优于氯霉素和甲砜霉素, 具有抗菌谱广、吸收良好、体内分布广泛, 无潜在的致再生障碍性贫血作用, 也无致畸、致癌和致突变作用的特点。其剂型有注射剂、预混剂、植入剂、粉剂等^[2], 已被成功应用于牛^[3]、猪^[4-5]和鸡^[6]等动物细菌病的防治。由于氯霉素存在严重的副作用, 国际上相继禁止或严格限制使用氯霉素^[7]。因此, 在动物疾病防治上, 氟苯尼考可替代氯霉素, 具有广阔的应用前景。国内外对该药在各种动物体内进行了药物代谢动力学研究^[8-15]。为减少给药次数, 太原威尔璐威动物保健品有限公司研制出了氟苯尼考包囊颗粒, 本文进行了氟苯尼考粉与氟苯尼考颗粒在猪体内的比较药动学研究, 旨在科学地评价氟苯尼考颗粒在猪体内的药动学特征, 为其制定合理的给药方案提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

氟苯尼考颗粒: 质量分数为20% (20 g: 100 g), 批号: 20101123, 太原威尔璐威动物保健品有限公司提供。氟苯尼考粉: 质量分数为10% (10 g: 100 g), 批号: 10120801, 华南农业大学实验兽药厂提供。氟苯尼考对照品: 纯度99.5%, 批号 K0300801, 中国兽医药品监察所。氯霉素标准品: 纯度99.4%, 批号 0303-9613, 中国药品生物制品检定所提供。磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、乙酸乙酯等均为国产分析纯试剂。乙腈: 色谱纯级, CNW Technologies GmbH, 批号 0000195630。水: 符合 GB/T6682 规定的二级水。

1.2 药液配制

氟苯尼考对照品以色谱纯乙腈溶解, 水定容制成1000 $\mu\text{g/mL}$ 标准贮备液。临用前用水稀释成系列质量浓度标准溶液 (5~800 $\mu\text{g/mL}$) 制备标准曲线。氯霉素标准品以色谱纯乙腈溶解, 用水定容制成500 $\mu\text{g/mL}$ 氯霉素标准溶液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下保存。

1.3 仪器

超高效液相色谱仪: AcquityTM Ultra Performance LC 型系列, 配备色谱工作站、紫外检测器、自动进样器和柱温箱, 美国 Waters 公司。色谱柱: XBridgeTM C₁₈ 不锈钢柱, 4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μm , 美国 Waters 公司。电子分析天平: AUX120 型, 日本 Shimadzu 公司。台式高速离心机: Centrifuge5804, Eppendorf 公司。漩涡混合器: XW-80A, 上海青浦沪西仪器厂。轨道

式摇床: HS250, IKA。氮吹仪: OA-SYS, Organomation Associates, Inc.。可调微量移液器: Eppendorf Research 型, 德国 Eppendorf 公司。

1.4 色谱条件

流动相: $V(\text{乙腈}): V(\text{水}) = 33: 67$; 检测波长: 225 nm; 色谱柱: XBridgeTM C₁₈ (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μm); 柱温: $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 流速: 1.0 mL/min, 进样量: 10 μL 。

1.5 试验动物

健康大白 $\times$ 长白二元猪 14 头, 60 日龄左右, 体重 (25.28 $\pm$ 0.87) kg, 广东省种猪场提供。随机分为 2 组, 每组 7 头, 按常规饲养, 自由饮水和采食。饲料为不含抗菌药物的全价日粮。试验前临床观察 2 周。给药前 16 h 禁食, 仅自由饮水, 给药 6 h 后自由饮水和采食。

1.6 给药方案及血样采集

按体质量给药, 剂量均为 30 mg/kg。给药前于猪前腔静脉采集空白血样 (0 h)。氟苯尼考粉和氟苯尼考颗粒全部经胃管插入食道深部灌入胃中以后, 分别于给药后 0.167、0.500、1.000、2.000、3.000、4.000、5.000、6.000、7.000、8.000、12.000、16.000、24.000、36.000、48.000、60.000、72.000、84.000、96.000 h 采血约 4 mL。将其置于含肝素的离心管中, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下保存, 待测。

1.7 血药浓度的测定

参照 Alcom 等^[13]的方法并作改进。精密吸取血浆 1 mL 于 15 mL 离心管中, 加入 10 μL 内标 (氯霉素, 500 $\mu\text{g/mL}$) 标准液, 旋涡 1 min, 再加入 1 mL 0.1 mol/L (pH7) 的磷酸缓冲液, 旋涡 1 min, 加入 4 mL 乙酸乙酯, 旋涡 1 min, 震荡 10 min。8000 r/min 离心 10 min, 吸取有机相于 10 mL 离心管中, 重复提取 2 次, 合并有机相, 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴中, 氮气吹干, 用 1 mL 流动相复容, 漩涡混匀溶解, 15000 r/min 离心 10 min, 取上清液过 0.22 μm 滤膜, 进行 HPLC 检测。

1.8 数据处理

采用药动分析软件 WinNonlin 5.2.1 的非房室模型 (NCA)^[13] 处理血药浓度-时间数据。使用 SPSS 11.0 进行双单侧 t 检验。

2 结果

2.1 猪灌胃氟苯尼考粉和颗粒后的血药浓度

猪灌胃 w 为 10% 氟苯尼考粉和 w 为 20% 氟苯尼考颗粒 (30 mg/kg) 后, 不同时间血药浓度实测平均值见表 1。氟苯尼考粉给药 60 h 后, 大部分猪只的血药浓度低于检测限 (0.1 $\mu\text{g/mL}$)。

表1 猪胃灌服氟苯尼考粉和颗粒后不同时间的血药浓度¹⁾

Tab.1 Plasma concentrations of florfenicol powder and florfenicol granule after oral administration to pigs

$t_{\text{采血}}/\text{h}$	$C_{\text{血药}}(\text{氟苯尼考})/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	
	粉剂	颗粒剂
0.167	8.91 ± 1.74	0.22 ± 0.03
0.500	19.51 ± 3.26	0.44 ± 0.04
1.000	21.93 ± 1.97	1.60 ± 0.36
2.000	22.21 ± 1.22	4.71 ± 1.07
3.000	19.96 ± 0.85	7.59 ± 1.14
4.000	18.23 ± 0.83	9.52 ± 1.21
5.000	15.32 ± 1.10	11.24 ± 0.86
6.000	12.76 ± 1.34	11.25 ± 0.63
7.000	10.18 ± 1.38	9.83 ± 0.56
8.000	8.67 ± 1.46	9.36 ± 0.39
12.000	4.21 ± 0.92	5.56 ± 0.77
16.000	2.08 ± 0.58	3.56 ± 0.21
24.000	0.56 ± 0.22	1.51 ± 0.06
36.000	0.30 ± 0.06	0.72 ± 0.11
48.000	0.13 ± 0.01	0.27 ± 0.04
60.000	0.11 ± 0.01	0.17 ± 0.02
72.000	< LOQ	0.10 ± 0.02
84.000	< LOQ	< LOQ

1) 氟苯尼考粉剂和颗粒的质量分数分别为10%和20%,给药剂量均为每千克体重质量给药30 mg;LOQ为检测定量限。

2.2 猪灌胃氟苯尼考粉和颗粒后的药动力学参数

非房室模型处理血药浓度-时间数据所得的药学参数见表2。

表2 猪灌胃氟苯尼考粉和颗粒的药动力学参数

Tab.2 The pharmacokinetic parameters of florfenicol powder and florfenicol granule in pigs after oral administration

药动力学参数	颗粒剂	粉剂
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	16.36 ± 4.14	10.22 ± 0.18
t_{max}/h	5.71 ± 0.47 *	1.67 ± 0.48
$C_{\text{max}}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	12.23 ± 0.78 *	24.68 ± 1.13
t_{cp}/h	23.03 ± 0.49 *	17.66 ± 1.52
$\text{AUC}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h})$	155.44 ± 6.59 *	190.97 ± 16.60
MRT/h	14.96 ± 0.35 *	8.33 ± 0.42
$k_e/(\text{h}^{-1})$	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01

1) 氟苯尼考粉剂和颗粒的质量分数分别为10%和20%,给药剂量均为每千克体重质量给药30 mg;*表示颗粒剂与粉剂相比差异显著($p < 0.05$, t 检验)。

3 讨论

3.1 氟苯尼考粉的主要药动力学参数的特点

$w = 10\%$ 氟苯尼考粉的达峰时间与蒋红霞等^[15]所报道猪的相似,比Liu等^[5]和Jiang等^[9]所报道猪

的大,与Shen等^[8]所报道肉鸡的相似,比Park等^[10]所报道狗的大,比Switala等^[14]所报道火鸡的小;消除半衰期与蒋红霞等^[15]所报道猪的相似,比Liu等^[5]所报道猪的小,比Jiang等^[9]所报道猪、Abd Ei-Aty等^[12]所报道兔和Switala等^[14]所报道火鸡的大;体内平均滞留时间比蒋红霞等^[15]所报道猪的小,比Jiang等^[9]所报道猪的略大,比Abd Ei-Aty等^[12]所报道兔和Switala等^[14]所报道火鸡的大。

3.2 氟苯尼考颗粒与粉的血药浓度和药动力学参数的差异

按体质量30 mg/kg单剂量灌胃氟苯尼考颗粒后,血药浓度缓慢上升,达到峰浓度后缓慢下降。氟苯尼考颗粒给药后30 min的血药质量浓度为(0.44 ± 0.04) μg/mL,给药后5.71 h达到最高血药质量浓度(11.23 ± 0.78) μg/mL。给药后12、24、36、48和60 h的平均血药质量浓度分别为(5.56 ± 0.77)、(1.51 ± 0.06)、(0.72 ± 0.11)、(0.27 ± 0.04)和(0.17 ± 0.02) μg/mL。氟苯尼考粉灌胃后30 min的血药质量浓度为(19.51 ± 3.26) μg/mL,给药后1.57 h达到最高血药质量浓度(24.68 ± 1.13) μg/mL。给药后12、24、36、48和60 h的平均血药质量浓度分别为(4.21 ± 0.92)、(0.56 ± 0.22)、(0.30 ± 0.06)、(0.13 ± 0.01)和(0.11 ± 0.01) μg/mL。由此可见,与粉剂相比,本试验中的氟苯尼考颗粒的后期血药质量浓度较高。说明它比氟苯尼考粉更适宜于治疗敏感菌感染引起的猪细菌性疾病。

与氟苯尼考粉灌胃相比,氟苯尼考颗粒灌胃后,其达峰时间(5.71 h)出现较晚($p < 0.05$),峰质量浓度(12.23 μg/mL)明显减小($p < 0.05$),药-时曲线下面积(155.44 μg · mL⁻¹ · h)显著减小($p < 0.05$),体内平均滞留时间(14.96 h)明显延长($p < 0.05$),而消除半衰期差异并不显著($p > 0.05$)。氟苯尼考颗粒的参数与氟苯尼考粉相比说明氟苯尼考颗粒比氟苯尼考粉在猪体内消除明显减缓,达峰时间延迟,峰浓度降低,体内有效血药浓度维持时间更长。这在兽医临床应用上非常有利。

3.3 颗粒剂给药方案的建议

为了取得较为理想的治疗效果,兽医临床常需多次给药以维持一定的血药水平。多剂量给药一般是指固定用药的剂量和间隔时间。以氟苯尼考对胸膜肺炎放线杆菌的MIC范围0.2 ~ 1.56 μg/mL^[16]作为参考值,有效血药浓度依1.56 μg/mL计算,氟苯尼考颗粒给药后,有效血药浓度维持时间长达23.03 h。因此,治疗由胸膜肺炎放线杆菌所引起猪的呼吸系统疾病,建议氟苯尼考颗粒按体质量30 mg/kg剂

量每天给药1次,连用3~5 d.

参考文献:

- [1] 蒋红霞,曾振灵,陈杖榴,等.猪饥饿和喂饲后内服氟甲砜霉素的药动学比较[J].华南农业大学学报,2000,21(4):68-70.
- [2] 时书宁,方炳虎,陈浩文,等.氟苯尼考混悬注射液与普通注射液在猪体内的药代动力学比较[J].中国兽医学科学,2009,39(1):79-83.
- [3] CATRY B, DUCHATEAU L, VAN DE VEN J, et al. Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2008, 31(5):479-487.
- [4] 彭麟,贺培益,季辉,等.氟苯尼考混悬乳注射液对人工感染胸膜肺炎仔猪的药效学研究[J].中国兽医学科学,2010,40(10):1067-1071.
- [5] LIU Jian-zhong, FUNG K F, CHEN Zhang-liu, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2003, 47(2):820-823.
- [6] 苑丽,胡功政,刘智明,等.氟苯尼考与多西环素联合对鸡大肠杆菌病的治疗效[J].河南农业大学学报,2005,39(1):93-97.
- [7] 刘智宏,黄耀凌,汪霞,等.水产品中甲砜霉素、氟苯尼考和氟苯尼考胺酶联免疫多残留测定[J].中国兽药杂志,2010,44(12):1-5.
- [8] SHEN Jian-zhong, HU Ding-fei, WU Xian-ai, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2003, 26(5):337-341.
- [9] JIANG Hong-Xia, ZENG Zheng-Ling, CHEN Zhang-Liu, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in pigs following intravenous, intramuscular or oral administration and the effects of feed intake on oral dosing [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2006, 29(2):153-156.
- [10] PARK B K, LIM J H, KIM M S, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs [J]. Research in Veterinary Science, 2008, 84(1):85-89.
- [11] KOC F, OZTURK M, KADIOGLU Y, et al. Pharmacokinetics of florfenicol after intravenous and intramuscular administration in New Zealand white rabbits [J]. Research in Veterinary Science, 2009, 87(1):102-105.
- [12] ABD EL-ATY A M, GOUDAH A, ABO EL-SOUD K, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of florfenicol following intravenous, intramuscular and oral administrations in rabbits [J]. Veterinary Research Communications, 2004, 28(6):515-524.
- [13] ALCOM J, DOWLING P, WOODBURY M, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in North American elk (*Cervus elaphus*) [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2004, 27(5):289-292.
- [14] SWITALA M, HRYNYK R, SMUTKIEWICZ A, et al. Pharmacokinetics of florfenicol, thiamphenicol, and chloramphenicol in turkeys [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2007, 30(2):145-150.
- [15] 蒋红霞,冯洪辉,曾振灵,等.氟甲砜霉素(Florfenicol)在猪体内的药物动力学[J].中国兽医学报,2001(1):86-89.
- [16] 陈杖榴. 兽医药理学[M]. 2版. 北京:中国农业出版社,2004:219-220.

【责任编辑 李晓卉】