

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.09

盐酸头孢噻呋注射液在鸡体内的药物代谢动力学研究

刘 坤¹, 王淑婷¹, 田丽华², 王玉东^{1*}, 宋翠平^{1*}

(1. 中国动物卫生与流行病学中心, 农业农村部动物及动物产品卫生质量监督检验测试中心, 山东 青岛 266032;

2. 青岛市黄岛区农业农村局, 山东 青岛 266400)

[收稿日期] 2021-11-11 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0046-08 [中图分类号] S859.79

[摘 要] 为了比较美国盐酸头孢噻呋、中国大中农盐酸头孢噻呋与中国山东某生物科技公司新研制的盐酸头孢噻呋三种头孢噻呋注射液在白羽鸡血浆中的药物代谢动力学特征, 以检测新研制盐酸头孢噻呋注射液在白羽鸡体内的药物动力学参数变化规律。在给白羽鸡肌肉注射药物后, 在 0 至 48 小时内于不同时间点采集血样, 用碘乙酰胺衍生, 把二硫赤鲜醇作为提取液, 以水-三氟乙酸-乙腈 (700:1:300) 作为流动相, 266 nm 紫外检测。标准曲线线性相关很好, 相关系数都在 0.995 以上。最低检测限为 0.05 $\mu\text{g/mL}$; 最低定量限为 0.1 $\mu\text{g/mL}$, 回收率都在 90% 以上。日间变异系数小于 0.1, 日内变异系数小于 0.05。结果表明, 新研制盐酸头孢噻呋的药物动力学参数符合产品要求。三种剂型达峰时间相同; 美国盐酸头孢噻呋和新研制盐酸头孢噻呋的半衰期相似, 大中农盐酸头孢噻呋半衰期相对要短, 但总体三种剂型的半衰期差异不显著; 新研制的盐酸头孢噻呋最高血药浓度比美国盐酸头孢噻呋和大中农盐酸头孢噻呋相对高些, 美国盐酸头孢噻呋和大中农盐酸头孢噻呋最高血药浓度相当, 但总体三种剂型的血药浓度半衰期差异不显著。

[关键词] 盐酸头孢噻呋; 高效液相色谱; 药物动力学; 差异性; 白羽鸡

Pharmacokinetics of Injection of Ceftiofur Hydrochloride in Chickens

LIU Kun¹, WANG Shu-ting¹, TIAN Li-hua², WANG Yu-dong^{1*}, SONG Cui-ping^{1*}

(1. China Center for Animal Health And Epidemiology, Laboratory for Quality and Safety Risk Assessment of Livestock and Poultry Products, MARA, Qingdao, Shandong 266032, China; 2. Agricultural and Rural Bureau of Huangdao District, Qingdao, Qingdao, Shandong 266400, China)

Corresponding author: WANG Yu-dong, E-mail: andy56789@139.com; SONG Cui-ping, E-mail: songcuiping@cahec.cn

Abstract: Comparing the pharmacokinetic characteristics of three kinds of ceftiofur HCl injected in the plasma of white feather chicken with American Spirit Quick Release ceftiofur, Dazhongnong ceftiofur HCl, and the ceftiofur HCl newly developed by a Shandong, china Biotechnology Co., Ltd, this paper is aimed to detect whether the pharmacokinetic parameters of Shandong Bio-ceftiofur Hydrochloride Injected in white feather chickens meet the requirements. Blood samples were collected at different time points, and derivatized with iodoacetamide within

基金项目: 中国动物卫生与流行病学中心科技创新基金项目 (2021221200)

作者简介: 刘 坤, 兽医师, 主要从事兽药代谢及动物卫生危害因子防控技术研究。

通讯作者: 王玉东, E-mail: andy56789@139.com; 宋翠平, E-mail: songcuiping@cahec.cn

0–48 hours, after intramuscular injection of drugs to chicken. Dithioerythritol as the extract solution, water – trifluoroacetic acid – acetonitrile (700:1:300) as the mobile phase, UV detection 266 nm. Correlation coefficients are more than 0.995 and the lowest detection limit was 0.05 $\mu\text{g/mL}$; Limit of quantification was 0.1 $\mu\text{g/mL}$, the recovery rate was above 90%. The results showed that the pharmacokinetic parameters of newly developed meet product requirements. The half – lives of Ceftiofur HCl and the newly developed Ceftiofur HCl were similar, while the half – life of Dazhongnong Ceftiofur HCl was relatively shorter, but the overall half – lives of the three dosage forms were not significantly different.

Key words: ceftiofur hydrochloride; RP – HPLC; pharmacokinetics; difference; chickens

头孢噻呋 (ceftiofur) 又名“赛得福”, 是第一个专门用于动物的第三代头孢类抗菌素^[1], 由 Benard Labeouw 在 1984 年率先合成, 后由美国法玛西亚 – 普强公司^[2] 制作成盐酸盐悬浊液和钠盐冻干粉。1988 年, 该药在美国首次上市, 因其抗菌活性优良, 药物动力学良好的特点, 先后被日本、美国等国家正式批准用于动物的呼吸道感染疾病的治疗, 显示了在兽医临床应用的广阔前景^[3]。近年来, 该药物在我国被广泛使用, 被制成各种剂型, 广泛用于兽医临床。2021 年我国批准了美国 2 家公司的盐酸头孢噻呋注射液 2 种新兽药的进口注册^[4]。头孢噻呋在体内分布广泛, 在体内生成有活性的代谢产物, 进一步转化成无活性的产物, 从粪和尿中排泄^[5–6]。对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗菌活性较强^[7], 具有广谱杀菌作用, 对头孢噻呋敏感的病原菌主要有溶血性巴氏杆菌、多杀性巴氏杆菌、胸膜肺炎放线杆菌^[8–9], 及葡萄球菌、链球菌等。其作用机制为作用于细菌内的转肽酶, 阻断粘肽的合成, 可使细菌缺失细胞壁而死亡, 达到快速杀菌的效果^[10]。临床主要用于治疗溶血性巴氏杆菌和胸膜肺炎放射杆菌引起的动物呼吸道感染疾病。

头孢噻呋对动物的毒性作用较小, 不良反应一般在用药几天后才出现, 主要表现为皮疹等过敏症状。头孢噻呋与妥布霉素或氨基糖苷类药物联合使用对肾有毒性作用, 如何减少毒副作用, 对药物进行药代动力学研究非常必要。本试验旨在通过比较三种盐酸头孢噻呋注射液在白羽鸡体内的药代动力学参数变化规律, 以判断新研制的盐酸头孢噻呋的药物动力学参数是否符合有关标准, 同

时, 为国内创新药物研究和现有药物的临床合理用药, 以及确定用药间隔及频次、制定休药期和防止兽药残留提供参考。

1 材料

1.1 试验动物 40 只健康白羽鸡, 25 日龄, 体重 1.4 kg 左右, 由山东亚太中慧鸡场提供, 鸡群已按规定日龄接种新城疫、传染性支气管炎、传染性法氏囊病等疫苗, 未使用过任何药物。饲养在试验鸡舍普通饲养笼具内, 温度控制在 $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ 。饲喂不含任何抗菌药物的饲料, 每天定时定量给料两次。临床观察一周, 表现健康。试验前 12 小时及给药后 4 小时禁食, 供给充足饮水, 禁食后水中加 1% 的葡萄糖以补充试验动物体力。

1.2 试验器材 Agilent 2100 高效液相色谱仪; 电子天平 JY2012 型, 北京科技仪器厂; 台式离心机 LGT – 18G 型, 上海沪西仪器厂; 微型涡旋混合仪 WH – 6 型, 天津精密科学仪器有限公司; 分析天平 AUY180 型, 岛津试验计测事业部; 液体快速混合机 YKZ 型, 哈尔滨医疗器械厂; 超声波清洗机 XKQ – 200B, 南京超声仪器有限公司; 高速分散均质机 FJ – 400 型, 成都标本模型厂; 轨道式摇床 KS510 digital 型, 德国 IKA 公司; MCX 小柱 MCX BondElut Varian 1CC 100MG, 德国 CNM 公司。

1.3 试验药品及试剂 盐酸头孢噻呋注射液: 美国盐酸头孢噻呋; 规格: 100 mL: 5 g 美国硕腾, 含量 5%, 批号 0A4SM。大中农盐酸头孢噻呋; 规格: 100 mL: 5 g 河南大中农动物药业有限公司, 含量 5%, 批号兽药 6288288。新研制盐酸头孢噻呋; 规格: 100 mL: 5 g 山东某生物科技公司, 含量 5%。

乙腈(南京化学试剂股份有限公司)、氯化钾(上海市化学试剂厂)、四硼酸钠(上海化学试剂有限公司)、三氟乙酸(美国 TEDIA 天地试剂有限公司)、二硫赤鲜醇(Amrosce 02450)、碘乙酰胺(美国 ACROS 生物有限公司)、乙酸铵(天津化工有限公司)

1.4 主要溶液的配制 头孢噻呋储备液:称取头孢噻呋对照品,用0.05 mol/L 的乙酸铵溶液稀释成每 1 mL 中约含头孢噻呋 1000 μg 的溶液,作为头孢噻呋备用液,临用前用0.05 mol/L 的乙酸铵溶液配成梯度浓度为 0.5 – 200 μg · mL⁻¹的标准液。

2 方 法

2.1 动物试验

2.1.1 分组及给药 40 只健康白羽鸡,随机分成四组。空白组 10 只,注射生理盐水,2.5 ml/kg 体重。另外三组肌肉注射(美国盐酸头孢噻呋、大中农盐酸头孢噻呋、新研制盐酸头孢噻呋)给药进行药动学试验,试剂均为 2.5 mg/kg 体重。

空白组(10 只):编号 K1 ~ K10

试验 1 组(10 只):美国盐酸头孢噻呋编号 A1 ~ A10

试验 2 组(10 只):大中农盐酸头孢噻呋编号 B1 ~ B10

试验 3 组(10 只):新研制盐酸头孢噻呋编号 C1 ~ C10

2.1.2 采样及保存 通过鸡翅下静脉采集血液样品。给药前采一次空白血。按照 2.5 mg · kg⁻¹ b. w 剂量给试验鸡肌肉注射(美国盐酸头孢噻呋、大中农盐酸头孢噻呋、新研制盐酸头孢噻呋)给药后分别于 15、30、45 min 及 1.5、2、2.5、4、6、8、24、30、48、72、96、144 h 采集血样。每次采血 1.5 – 2 mL,放入含 EDTA – 2K 的离心管中,离心、分离血浆、– 20 ℃ 保存,待测。

2.2 血浆中药物含量分析方法

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent TC – C₁₈(4.6 mm × 250 mm, ID);流动相 A 为 0.1% 三氟乙酸水溶液,流动相 B 为乙腈,按下表进行梯度洗脱;流速为每分钟 1 mL;检测波长为 266 nm;柱温为 30 ℃。进样量为 50 μL。

表 1 色谱柱梯度洗脱表

Tab 1 Chromatographic column gradient elution table		
时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	100	0
25	75	25
30	100	0
35	100	0

2.2.2 样品分析前预处理 将冷冻存放的血浆,放在常温下自然解冻,然后摇匀取血浆 0.5 mL 放入 10 mL 具塞离心管中,加入 1.2 mL 提取液,涡旋 1 min 混匀,放入 50 ℃ 恒温摇床,20 min。取出静置,待冷却到室温,加入 0.5 mL 10% 碘乙酰胺溶液,涡旋 10 s,用锡纸包好放入 30 ℃ 恒温震荡培养箱中,200 r/min 衍生 30 min。衍生后的混合液体加 20% 的磷酸 100 μL 酸化,加水 1.25 mL 混匀。4 ℃, 12000 r/min 离心 20 min,取上清液备用。

MCX 小柱依次加入 3 mL 甲醇、3 mL 水活化,然后加入上一步衍生化所得的上清液,再依次加入 3 mL 水、3 mL 色谱甲醇来淋洗;加入 2 mL 乙酸铵:乙腈(85 + 15, v/v)混合液洗脱;用 0.22 μm 微孔滤膜滤过所得的洗脱液,精确量取 40 μL 溶液注入液相色谱仪。

2.2.3 标准曲线的建立 取 9 支离心管,依次加入空白血浆 0.45 mL,再依次加入 50 μL 系列浓度的头孢噻呋标准液(0.5 – 200 μg · mL⁻¹),涡旋混匀,制备的样品中含头孢噻呋的系列浓度为 0.05 – 20 μg · mL⁻¹,第一支管作空白对照。按 2.2.2 样品分析前预处理方法进行处理后,测定。将药物峰面积与相应药物浓度作线性回归,求标准曲线的相关系数和回归方程。

2.2.4 灵敏度(最低检测限、最低定量限)、回收率、精密度的考察 分别将 0.1、2 和 40 μg · mL⁻¹ 三种药物浓度的样品当作考察对象,每个浓度制作三份样品,按照血浆样品分析前预处理方法处理,进行高效液相测定,测出日间变异系数、日内变异系数,连续测 3 d。

回收率:加样提取液的药物峰面积/标准溶液

的峰面积 $\times 100\%$

日内、日间变异系数(精密度):标准差/平均数 $\times 100\%$

最低检测限:三倍信噪比时,仪器测定的进样药物量与样品溶液浓度的比值。

最低定量限:十倍信噪比时,进样药物量被定量测定的最低量。

2.3 数据分析处理 使用 Microsoft Execl 自动处理实测血浆头孢噻呋浓度 - 时间数据,采用 Win-Nonlin5.2.1 药物动力学分析软件,计算出有关药物动力学参数,求出关键药动学参数 (F 、 AUC 、 T_{max} 、 C_{max} 等)和药 - 时曲线图比较。统计数据处理和统计分析采用 Excel 软件和 SPSS17.0 软件包完成,采用 Duncan 法检验组间差异显著性。数值以平均数士标准差($\bar{X} \pm s$)表示。

3 结果与分析

3.1 方法专属性 在试验建立的色谱条件下,血浆中的 DCA 与其他干扰杂质可以有效分离,色谱见图 3 - 图 6。DCA 的出峰时间在 9.2 min。

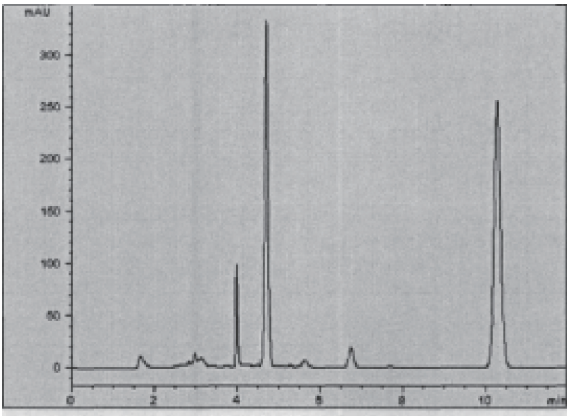


图 1 空白血浆色谱图
Fig 1 Blank plasma chromatogram

3.2 标准曲线和线性范围 经过不断摸索试验条件,血浆标准工作曲线的药物浓度线形范围、回归方程均符合试验的要求。线性范围在 0.05 至 40 之间,相关系数是 0.999。回归方程(x :标准品在空白血浆的浓度, y :药物峰面积)和相关系数见表 2。标准曲线图见图 6。

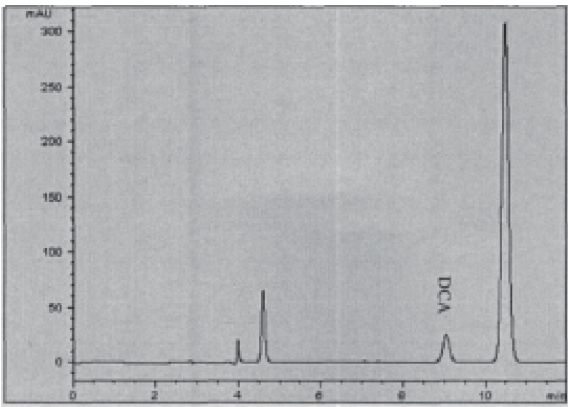


图 2 标准溶液色谱图
Fig 2 Chromatogram of standard solution

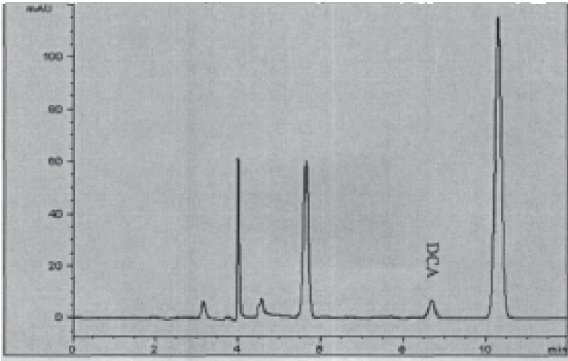


图 3 空白血浆添加盐酸头孢噻呋色谱图
Fig 3 Chromatogram of blank plasma spiked with ceftiofur hydrochloride

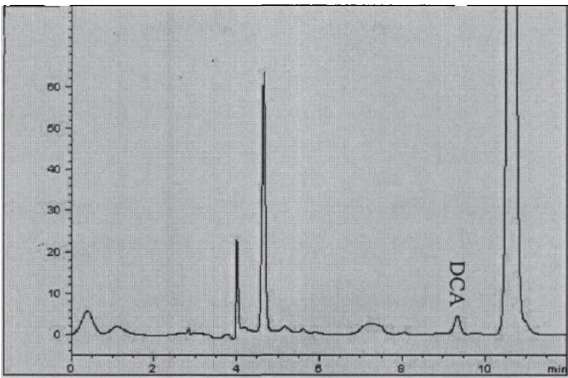


图 4 实测色谱图
Fig 4 Actual test chromatogram

表 2 盐酸头孢噻呋在血浆中的标准曲线和相关系数

Tab 2 Standard curve and correlation coefficient for ceftiofur hydrochloride in plasma

组织	线性范围 (μg/mL)	回归方程	相关系数 (r)
血浆	0.05 – 40	Y = 49.09x + 14.25	0.999

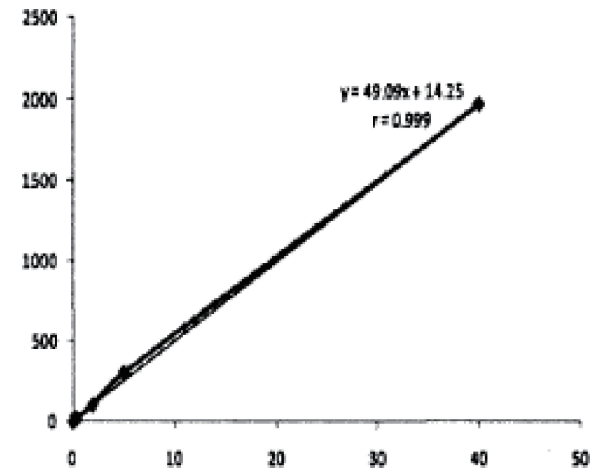


图 5 DCA 在血浆中的标准曲线

Fig 5 Standard curve of DCA in the plasma

3.3 方法学验证数据

3.3.1 灵敏度考察 最低检测限:0.05 μg/mL;最低定量限:0.1 μg/mL。

3.3.2 回收率和精密度考察 血药浓度在 0.1、5、40 μg/mL 时,回收都在 90% 左右,精密度在 2.97 至 4.63 之间,均符合试验要求。按照样品预处理方法,在血浆中添加药物,测得精密度和回收率数据见表 3。

表 3 鸡空白血浆添加盐酸头孢噻呋的方法学考察结果

Tab 3 Results of the methodological investigation of the addition of ceftiofur hydrochloride to chicken blank plasma

药物浓度 (μg/mL)	回收率	精密度	
		日内	日间

0.1	93.23 ± 4.29	4.63	3.95
	94.84 ± 3.27	3.98	
	91.46 ± 2.55	2.97	
	90.41 ± 4.36	4.78	3.87
5	92.03 ± 2.24	3.30	
	91.51 ± 3.18	3.98	
	91.43 ± 3.76	4.15	3.98
	89.86 ± 3.31	3.65	
40	94.68 ± 3.17	3.32	

3.4 血浆中的药物浓度 白羽鸡肌肉注射盐酸头孢噻呋后,体内血药浓度在 4 时达到最大值,30 时已检测不到药物,表明药物在 30 时药物已基本代谢完。各时间点血浆药物浓度测定结果见表 4 和图 7。

表 4 鸡单次肌注盐酸头孢噻呋(2.5 mg·kg⁻¹) 血药浓度

Tab 4 Single injection of ceftiofur hydrochloride in chickens (2.5mg·kg⁻¹) blood concentration

时间 (h)	血药浓度 (μg/mL) ($\bar{X} \pm S.E.$) (n = 10)		
	美国盐酸头孢噻呋	大中农盐酸头孢噻呋	新研制盐酸头孢噻呋

0.25	0.61 ± 0.20	0.55 ± 0.20	0.52 ± 0.15
0.5	0.71 ± 0.22	0.29 ± 0.16	1.10 ± 0.25
0.75	0.83 ± 0.08	0.60 ± 0.30	1.34 ± 0.28
1.5	1.48 ± 0.36	1.27 ± 0.31	1.54 ± 0.38
2	1.47 ± 0.23	1.37 ± 0.33	1.77 ± 0.07
2.5	1.67 ± 0.17	1.66 ± 0.59	1.81 ± 0.15
4	2.47 ± 0.53	2.49 ± 0.30	2.61 ± 0.24
6	1.72 ± 0.30	1.86 ± 0.23	1.87 ± 0.21
8	0.94 ± 0.22	0.80 ± 0.25	1.13 ± 0.14
24	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.02
30	ND	ND	ND

ND: 未测得 (Not Detectable)

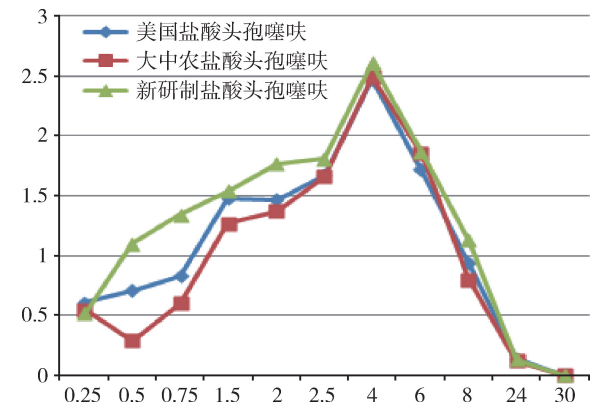


图 6 鸡肌注射美国盐酸头孢噻呋、大中农盐酸头孢噻呋和新研制盐酸头孢噻呋后血药浓度 - 时间曲线

Fig 6 Blood levels of ceftiofur hydrochloride in chickens after intramuscular administration of ceftiofur hydrochloride from the USA, ceftiofur hydrochloride from Dazhongnong and the newly developed ceftiofur hydrochloride - Time Curve

3.5 头孢噻呋药物动力学参数 三种盐酸头孢噻呋(2.5 mg·kg⁻¹ b. w.)的平均药动学参数采用 SPSS 比较差异性,见表 5。

通过表 5 中的各项平均药物动力学参数可以看出,白羽鸡肌肉注射美国盐酸头孢噻呋 4 个小时后,血药浓度达到峰值,最高血药浓度为 2.47 μg·mL⁻¹,血浆中平均消除半衰期为 4.22 h,AUC 为 19.1 μg·h·mL⁻¹,平均滞留时间 MRT 为 7 小时;注射大中农盐酸头孢噻呋 4 h 后,血药浓度达到峰

值,最高血药浓度为 2.49 μg·h·mL⁻¹,血浆中平均消除半衰期为 4.02 小时,AUC 为 21.1 μg·h·mL⁻¹,平均滞留时间 MRT 为 7 h;注射新研制盐酸头孢噻呋 4 h 后,血药浓度达到峰值,最高血药浓度为 2.61 μg·h·mL⁻¹,血浆中平均消除半衰期为 4.22 h,AUC 为 24.1 μg·h·mL⁻¹,平均滞留时间 MRT 为 7 h。结果表明三种剂型的药物动力学参数差异不显著。

表 5 三种盐酸头孢噻呋(2.5 mg·kg⁻¹ b. w.)的平均药动学参数差异性分析结果

Tab 5 Results of the analysis of the variability of the mean pharmacokinetic parameters of three ceftiofur hydrochloride(2.5mg·kg⁻¹ b. w.)

组别(n=10) 药动学参数	AUC0-∞ (μg·h·mL ⁻¹)	AUC0-t (μg·h·mL ⁻¹)	MRT0-∞ (h)	MRT0-t (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μg·mL ⁻¹)	T _{max} (h)
试验组 1	22.05 ± 2.88	21.69 ± 2.38	7.18 ± 0.28	6.75 ± 0.24	4.22 ± 0.50	2.47 ± 0.32	4
试验组 2	21.18 ± 1.15	21.13 ± 1.19	7.12 ± 0.21	6.85 ± 0.23	4.02 ± 0.52	2.49 ± 0.30	4
试验组 3	22.92 ± 1.46	21.88 ± 1.32	7.07 ± 0.28	6.65 ± 0.24	4.22 ± 0.62	2.61 ± 0.24	4

注:同行数据肩注相同小写字母或无字母表示差异不显著(P>0.05),肩注不同小写字母表示差异显著(P<0.05)。

4 讨论与结论

白羽鸡肌肉注射头孢噻呋注射液后,三种药物达峰时间一样,都是注射药物后 4 h 血药浓度达峰值。通过注射液峰浓度来看,本新研制盐酸头孢噻呋的最高血药浓度稍微偏高,这是优势。

4.1 血浆样品的分离和提取 药物进入体内后快速的失去β-呋喃甲酰基,生成有活性的代谢产物,在血浆中很少以游离状态存在,主要与半胱氨酸形成二硫化合物,与血浆蛋白或组织蛋白结合形成去呋喃甲酰蛋白复合物,还可形成二聚物。本试验选用碘乙酰胺作为衍生试剂,采用二硫赤鲜醇作为提取剂,该方法每天处理四十多个样品,简单方便,比 1990 年 Jalan^[11]的每天处理十几个样品先进许多。新研制盐酸头孢噻呋的预处理方法可用于生物等效性的研究和药动学的研究。

4.2 提取液浓度的选择 在血浆样品中加入不同浓度的提取液,观察对回收率的影响。取含有 0.02%、0.2%、2% 三个浓度的二硫赤鲜醇提取液,

每个浓度取 5 个重复,回收率分别为 65.61%、90.5% 和 67.46%,所以试验中提取液浓度选为 0.2%。加入不同浓度衍生试剂到样品中,观察对回收率的影响,取含有 0.14%、1.4%、14% 三个浓度的碘乙酰胺溶液提取液,每个浓度取 5 个重复,回收率分别是 67.61%、90.53% 和 65.76%,所以试验中衍生试剂的浓度选用 1.4%。

4.3 组织样品色谱条件的选择 Barker 等^[12]曾报道了美国盐酸头孢噻呋在动物组织中的高效液相检测方法,所用的色谱柱是 AgilentTC-C₁₈柱。本试验所采用的流动相也是 AgilentTC-C₁₈柱。将衍生后的 DCA 进行高效液相检测,经紫外分光光度计测定,结果显示,DCA 在 266 nm 处有最大吸收峰,并且干扰较小,因此检测 DCA 的检测波长选用 266 nm。

4.4 白羽鸡肌肉注射盐酸头孢噻呋的药动学特征 头孢噻呋抗菌活性优良,在临床中前景广阔。头孢噻呋能治疗犬的泌尿系统感染;马、羊、猪的肺炎、呼吸道感染等疾病,还可用于仔猪的断尾和断

齿等引起的伤口感染;牛的子宫炎、呼吸道感染、腐蹄炎;本药对沙门氏菌和大肠杆菌等病原菌引起的鸡苗死亡有显著地防治效果^[13-14]。

陈启友等^[15]随机将 12 头健康猪分为两组,分别注射美国辉瑞美国盐酸头孢噻呋注射液、上海公谊兽药厂的长效盐酸头孢噻呋注射液,每头 5 mg/kg。比较了进口头孢噻呋注射液和国产头孢噻呋注射液猪肌肉注后的药物动力学特征。结果表明:参数 t_{max} 、 C_{max} 、MRT 差异极显著 ($P < 0.01$),长效盐酸头孢噻呋注射液肌注给药比美国盐酸头孢噻呋注射液吸收慢,达峰时间推后,达峰浓度较低,驻留时间延长;参数 AUC、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

张志成等^[16]以制剂的稳定性当作评价指标,以玉米油为溶媒,加入适量的辅料,采用正交设计的方法,据盐酸头孢噻呋药物的特性设立了盐酸头孢噻呋混悬剂的制备方法。采用 6 个月加温加湿,10 天光加速试验的方法对制备的混悬剂进行质量评价,研究了对盐酸头孢噻呋混悬剂的稳定性,结果外观性状、粒度等指标均无明显变化,表明该制剂对光、热稳定,基本符合药剂学中规定的混悬剂的要求,可顺利进行注射给药。试验证明该制剂稳定性好,工艺简单,刺激性小,具有较好的缓释效果;制剂的主要制剂学参数与辉瑞公司生产的盐酸头孢噻呋注射用混悬剂的主要制剂学参数比较差异不显著。药物动力学是药物通过各种途径进入动物体内后,吸收、分布、代谢和排泄的过程的“血药浓度-时间”变化规律的一门科学。试验结果表明,白羽鸡肌肉注射进口药、国产药和新研制的药后,三种药物吸收和消除速度差异不显著。总的来说,新研制盐酸头孢噻呋、大中农盐酸头孢噻呋和美国盐酸头孢噻呋注射液的药物动力学相当。

4.5 结论 试验进行了三种剂型药物动力学参数比较,经过研究发现,通过比较显示美国盐酸头孢噻呋、大中农盐酸头孢噻呋和新研制的药物各种参数差异不显著 ($P > 0.05$)。新研制盐酸头孢噻呋的各项参数符合药物标准。

参考文献:

- [1] 王 慧,陈小军,刘 伟,等. 动物专用头孢噻呋[J]. 动物医学进展,2009,30(1):104-108.
Wang Hui, Chen Xiaojun, Liu Wei, *et al.* Animal-specific ceftiofur[J]. *Advances in Animal Medicine*, 2009,30(1):104-108.
- [2] Kausche F M, Brown S A, Hanson B J. Pharmacokinetics comparison of cefiofur hydrochloride with ceftiofur sodium administered intramuscularly to swine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997,20;Supplement,43-44.
- [3] 申红春,操继跃. 盐酸头孢噻呋在肉鸡体内的药物动力学研究. [D]. 武汉:华中农业大学,2009.
Shen Hongchun, the jump. Drug kinetics of ceftiofur hydrochloride in broiler chickens. [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2009.
- [4] 中华人民共和国农业农村部公告 第 396 号[J]. 中华人民共和国农业农村部公报,2021(03):111-112.
Announcement of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of China No. 396 [J]. *Bulletin of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China*, 2021(03):111-112.
- [5] 陈 晨,董朕,孙继超,等. 兽用头孢噻呋在食品动物中的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2020,45(11):1109-1115. DOI:10.13461/j.cnki.cja.006944.
Chen Chen, Dong Zhen, Sun Jichao, *et al.* Advances of ceftiofur in food animals [J]. *The Chinese Journal of Antibiotics*, 2020, 45(11):1109-1115. DOI: 10.13461/j.cnki.cja.006944.
- [6] 李 梅,孙灵灵,袁宗辉,等. 兽用头孢菌素类抗生素研究进展[J]. 中国畜牧兽医,2018,45(07):1978-1989. 10.16431/j.cnki.1671-7236.2018.07.032.
Li Mei, Sun Lingling, Yuan Zonghui, *et al.* Progress in animal cephalosporin antibiotics [J]. *China Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2018, 45(07):1978-1989. 10.16431/j.cnki.1671-7236.2018.07.032.
- [7] 郭 腾,吴连勇,张家祥. 兽用头孢类抗生素头孢噻呋研究进展. 上海畜牧兽医,2003,Vol. 35 N.
Guo Teng, Wu Lianrong, Zhang Jiaxiang. Progress in animal cephaline antibiotic ceftiofur. *Shanghai Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2003, Vol. 35 N.
- [8] 党晓林,祁长川,刘红艳,等. 复方盐酸头孢噻呋混悬剂的药代动力学研究[J]. 中国兽医杂志,2012,46(2):10-15.

- Dang Xiaolin, Qi Chang, Liu Hongyan, *et al.* Pharmacokinetics of compound ceftiofur hydrochloride suspensions [J]. Chinese Veterinary Journal, 2012,46 (2): 10 – 15.
- [9] 李长流,俞道进,马玉芳,等. 猪血浆中去咪喃甲酰基头孢噻呋浓度的 HPLC 测定[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2010,1(39):58 – 62.
- Li Changliu, Yu Daojin, Ma Yufang, *et al.* HPLC determination of norfuranly ceftiofur concentrations in porcine plasma [J]. Journal of Fujian Agriculture and Forestry University (Natural Science Edition), 2010,1 (39): 58 – 62.
- [10] 竺心影. 药理学. 第三版,北京:人民卫生出版社,326 – 328.
- Zhu Xinying. pharmacological. Third edition, Beijing: People's Health Press, 326 – 328.
- [11] Jaglan P S, Kubicek M F, Thomas S,*et al.* Metabolism of ceftiofur, nature of urinary and plasma metabolism in rats and cattle [J]. J Agric Food Chem,1978,37:1112 – 1118.
- [12] Beconi Bark M G. Dertrmination of ceftiofur and its desfurny lceftiofur – related metabolites in swine tissue by highperformane luid chromatography [J]. J chromatography. B Blomed Appl. 1995.673(2):231 – 244.
- [13] 冯言言,刘义明,郑莉,等. 盐酸头孢噻呋注射液治疗奶牛产后子宫炎的临床疗效观察[J]. 中国奶牛,2016(11):39 – 42.
- Feng Yan, Liu Yiming, Zheng Li, *et al.* Clinical efficacy of ceftiofur hydrochloride injection in the treatment of postpartum uteritis in dairy cows [J]. Chinese dairy cows, 2016 (11): 39 – 42.
- [14] 冯言言,郑莉,林红,等. 盐酸头孢噻呋注射液对奶牛的安全性研究[J]. 中国兽药杂志,2016,50(12):34 – 39.
- Feng Yanyan, Zheng Li, Lin Hong, *et al.* Safety study of Ceftiofur hydrochloride injection on dairy cows [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016,50 (12): 34 – 39.
- [15] 陈启友,廖雪玲,赵永达,等. 两种头孢噻呋注射液在猪体内的比较药动学研究[J]. 中国兽药杂志,2012,46(11):15 – 19. 兽药杂志(药理与毒理),2012,11.
- Chen Qiyu, Liao Xueling, Zhao Yongda, *et al.* Comparative pharmacokinetics studies of two ceftiofur injections in pigs [J]. The Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2012,46 (11): 15 – 19. The Journal of Veterinary Medicine (Pharmacology and Toxicology), 2012,11.
- [16] 张志成,崔立,等. 盐酸头孢噻呋混悬剂的研制及其稳定性研究[D]. 上海:上海交通大学,2008.
- Zhang Zhicheng, Cui Li, *et al.* Development and Stability of Ceftiofur hydrochloride suspension [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2008.

(编辑:陈希)