

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.11.11

鸡血浆中乙酰氨基阿维菌素 HPLC 检测法的建立及口服给药后的药代动力学研究

许晓琳¹, 潘婷婷¹, 张树栋², 王传文¹, 潘保良^{1*}

(1. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193; 2. 北京市药品检验所, 北京 102206)

[收稿日期] 2019-08-31 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019)11-0066-07 [中图分类号] S859.7

[摘要] 旨在建立鸡血浆中乙酰氨基阿维菌素(EPR)浓度的高效液相色谱(HPLC)检测方法,并进行 EPR 在鸡体内的药代动力学研究。用甲醇提取血浆中的 EPR,并用 Sep-Pak C18 固相萃取法进行纯化,纯化后的 EPR 经干燥处理,用三氟乙酸酐和 N-甲基咪唑对其进行衍生化,使用荧光 HPLC 检测。结果表明,在血浆 EPR 含量为 0.1~100 ng/mL 范围内,标准曲线线性关系良好,相关系数 $r=0.9999$ 。检测限(LOD)为 0.1 ng/mL,定量限(LOQ)为 0.3 ng/mL。批内批间的平均回收率均大于 90%,批内变异系数 2.81%~8.02%,批间变异系数 4.32%~5.83%。给蛋鸡口服 5.0 mg/kg 的 EPR,EPR 在鸡体内的药代动力学参数显示:给药后 1.58 h 可达最大血药浓度($C_{\max}$) 354.27 ng/mL;消除半衰期($T_{1/2el}$)为 5.52 h;平均滞留时间(MRT)为 6.40 h。结果说明建立的检测方法灵敏度高、准确度高,干扰少,适用于鸡血浆中 EPR 含量的检测。药代参数提示 EPR 在鸡体内的吸收代谢迅速,可较快消除。

[关键词] 荧光高效液相色谱;乙酰氨基阿维菌素;鸡;药代动力学

Establishment of a HPLC Method for Determination of Eprinomectin in Chicken Plasma and the Pharmacokinetics of Eprinomectin in Chicken Following Oral Administration

XU Xiao-lin¹, PAN Ting-ting¹, ZHANG Shu-dong², WANG Chuan-wen¹, PAN Bao-liang^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;

2. Beijing Institute for Drug Control, Beijing 102206, China)

Corresponding author: PAN Bao-liang, E-mail: baoliang@cau.edu.cn

Abstract: The aim of the study was to establish a high performance liquid chromatography (HPLC) method for the determination of eprinomectin (EPR) in chicken plasma, and to evaluate the pharmacokinetics of EPR in

基金项目: 国家自然科学基金(31873008)

作者简介: 许晓琳,博士研究生,从事寄生虫药物防治研究。

通讯作者: 潘保良, E-mail: baoliang@cau.edu.cn

chicken. EPR in plasma was extracted with methanol and purified by Sep – Pak C18 solid phase extraction. After purification, the EPR was dried, derivated with trifluoroacetic anhydride and N – methylimidazole, which was detected by HPLC with fluorescence detection (HPLC – FLD). EPR in plasma of chicken showed a good linear relationship within the concentration in the range of 0.1 ~ 100 ng/mL, and the correlation coefficient was $r = 0.9999$. The limit of detection (LOD) was 0.1 ng/mL, and the limit of quantitation (LOQ) was 0.3 ng/mL in chicken plasma. The intra – or inter – assay recovery rates of EPR were both higher than 90%, and the intra – and inter – assay coefficient of variation were 2.81% ~ 8.02% and 4.32% ~ 5.83%, respectively. Layer were orally administrated with EPR at a dose of 5.0 mg/kg. The pharmacokinetic parameters of EPR in chicken showed that the concentration of EPR in plasma reached peak values ($C_{\max}$) of 354.27 ng/mL at 1.58 h ($T_{\max}$); the elimination half – life ($T_{1/2el}$) was 5.52 h; the mean residence time (MRT) was 6.40 h. The above results indicated that the HPLC method had high sensitivity, good accuracy and less interference, which could be used to determine the concentration of EPR in chicken plasma. The pharmacokinetic parameters suggested that EPR was absorbed and distributed rapidly and eliminated quickly in chickens.

Key words: high performance liquid chromatography with fluorescence detection; eprinometin; chicken; pharmacokinetics

乙酰氨基阿维菌素(eprinometin, EPR)是一种高效、广谱、低残留的兽用新一代驱虫药物^[1-2],主要用于防治家畜(特别是泌乳家畜)的外寄生虫(蜱、虱、螨、蝇)和内寄生虫(各种线虫)的感染^[3-5]。该药应用于奶牛和肉牛时无需休药期^[6]。但该药应用于禽类寄生虫的防控尚未见报道。鸡皮刺螨是蛋鸡养殖中最常见、危害最严重的外寄生虫病,但传统的药物防治存在不彻底、耐药性等问题。本实验室前期研究 EPR 对鸡皮刺螨的防控作用发现,5 mg/kg 的给药剂量可达到 100% 的杀螨效率^[7],为了更好地了解 EPR 在鸡体内的药代动力学特征,本研究建立了鸡血浆中 EPR 浓度测定的荧光 HPLC 检测方法,并对其在鸡体内的药代动力学进行了研究,为 EPR 的制剂开发及在鸡皮刺螨防治中的临床应用提供科学依据。

1 试验材料

1.1 主要仪器与设备 Waters 2695 高效液相色谱仪,配有 Waters 2475 荧光检测器(Waters 公司);SunFire™C18 反相色谱柱(4.6 × 150 mm, 5 μm; Waters 公司);Sep – Pak C18 固相萃取柱(Waters 公司);DT5 – 2 型离心机(北京时代北利离心机有限公司);OA – SYS 型氮吹仪(Organomation Associ-

ates 公司);涡动仪(北京方正生物技术有限公司);Sartorius BP310s 电子天平(Sartorius 公司)。

1.2 试剂与药品 EPR 标准品,纯度 94.5%,批号:G157148,购自德国 Dr. Ehrenstorfer 公司;色谱纯的乙腈、甲醇(德国 Merck – KGaA),N – 甲基咪唑、三氟乙酸酐(百灵威),色谱纯的冰乙酸、三乙胺(阿拉丁);蒸馏水(屈臣氏集团)。

1.3 试验动物 6 只白羽蛋鸡,体重 1.3 ~ 1.7 kg,年龄为 20 ~ 22 周。所有鸡均没有使用过 EPR 等药物,鸡在鸡舍内自由饮水、采食,在试验前适应一周,并采血检测,确定血浆中没有 EPR。试验前 16 h 及给药后 6 h 内禁食禁水。

2 试验方法

2.1 溶液制备

2.1.1 EPR 标准系列工作液的制备 准确称取 10.58 mg EPR 标准品,用乙腈稀释并配置成浓度为 1 mg/mL 的 EPR 标准储备液。采取倍比稀释法配制系列标准工作液,用于绘制标准曲线。标准储备液和标准工作液均在 -20 °C 保存。

2.1.2 衍生化试剂的制备 A 液:N – 甲基咪唑 + 乙腈(2 + 7, V/V);B 液:三氟乙酸酐 + 乙腈(2 + 7, V/V),A 液与 B 液均现用现配。

2.1.3 EPR 口服溶液的制备 EPR 溶解于乙醇中,以乙醇:吐温 80:PBS (pH = 7.4) = 40:2:58 的比例配置 2 mg/mL 的 EPR 溶液。

2.2 EPR 的荧光 HPLC 检测方法的建立

2.2.1 血浆样品的前处理

2.2.1.1 EPR 的提取与纯化 取空白鸡血浆 450 μ L,加入 50 μ L EPR 标准系列工作液,加入 3 mL 乙腈涡动混匀 2 min,超声 10 min,4000 r/min 离心 20 min,将上清液转移至新离心管中,下层残渣用 3 mL 乙腈重复提取一次,合并上清液。上清液中加入 9 mL 蒸馏水稀释并混匀。将稀释的上清液通过活化的 ODS - C18 固相萃取柱(先用 3 mL 甲醇进行活化,然后用超纯水淋洗,再用 3 mL 70% 甲醇水溶液进行平衡),依次用 3 mL 蒸馏水和 3 mL 70% 甲醇水溶液进行淋洗,吹干后,使用 4 mL 甲醇(分 3 次,分别为 2、1、1 mL)进行洗脱。收集洗脱液,使用氮吹仪将液体吹干。

2.2.1.2 荧光衍生化 向干燥的样品中依次加入 200 μ L A 液、200 μ L B 液、45 μ L 冰醋酸和 45 μ L 三乙胺,涡动混匀后将其置于 65 $^{\circ}$ C 真空干燥箱内反应 30 min,再依次置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱 3 min、室温 12 min。用流动相定容至 1 mL,混匀后过 0.22 μ m 有机滤膜,滤液供 HPLC 分析。

2.2.2 色谱条件 色谱柱:SunFireTM C18 反相色谱柱;荧光检测波长:激发波长 365 nm,发射波长 463 nm;流动相:甲醇:乙腈:水 = 63:32:5 (V/V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:35 $^{\circ}$ C;进样量:20 μ L;检测时间:12 min。

2.2.3 标准曲线的绘制 取鸡空白血浆 450 μ L 于离心管中,然后加入不同浓度的 EPR 标准系列工作液 50 μ L,使其浓度为 0.1、0.5、1、5、10、20、50、100 ng/mL,参考方法 2.2.1 项与 2.2.2 项进行血浆样品的处理与 HPLC 检测分析。每个浓度设 3 个重复,绘制出浓度 - 峰面积标准曲线。

2.2.4 方法学验证

2.2.4.1 准确度与精密度的测定 使用 EPR 标准系列工作液配置低、中、高三种血浆浓度添加水平,即 0.5、10、100 ng/mL 三种血浆添加浓度,同时

配置 0.5、10、100 ng/mL 的标准溶液。添加标准工作液的鸡血浆样品经过前处理、衍生化后进行 HPLC 检测,测出峰面积;标准溶液直接经氮吹仪吹干、衍生化与 HPLC 检测,测出对应的药物峰面积。每个浓度设 5 个重复,测 3 个批次,计算批内和批间的变异系数(RSD)。

2.2.4.2 检测限与定量限 取鸡空白血浆 5 份,参考方法 2.2.1 项与 2.2.2 项对样品进行处理与 HPLC 检测,测得对应保留时间位置背景信号(噪音)的标准偏差,按信噪比(S/N)为 3 计算,求得各个样品检测方法的检测限(LOD)。以 S/N = 10,计算定量限(LOQ)。

2.3 药物代谢动力学试验

2.3.1 给药与采集血样 在试验前对试验动物称重,以 5 mg/kg 的给药剂量灌服 EPR 溶液,在给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36 h 进行翅下静脉采血,12000 r/min 离心 10 min 分离血浆, - 20 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。由于本试验中给药剂量较大,为了准确的检测鸡血浆中的 EPR,对血浆进行了稀释处理。

2.3.2 鸡血浆中 EPR 的浓度测定 取恢复至室温的鸡血浆 500 μ L,对血浆中的 EPR 进行提取、纯化与衍生化,定容后过滤膜,进行 HPLC 分析。方法参照 2.2.1 项与 2.2.2 项。

2.3.3 数据处理 将测得的各个血样的 HPLC 检测值,使用 Waters 仪器提供的 Empower3 软件分析,计算出各个血浆样品中 EPR 的浓度,绘制出样品的时间 - 药物浓度散点图。

采用 WinNinlin5. 2. 1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA) 分析软件对样品的时间 - 药物浓度曲线进行模拟分析,以非房室模型分析方法对药代数据进行分析,并求出相应的药物代谢动力学参数。

3 结果与分析

3.1 标准曲线 血浆中 EPR 浓度 - HPLC 吸收峰面积标准曲线见图 1。在浓度为 0.1 ~ 100 ng/mL 添加范围内,EPR 峰面积与浓度呈线性相关。其线性回归方程为: $Y = 123938X + 23011$,相关系数 $r = 0.9999$ 。

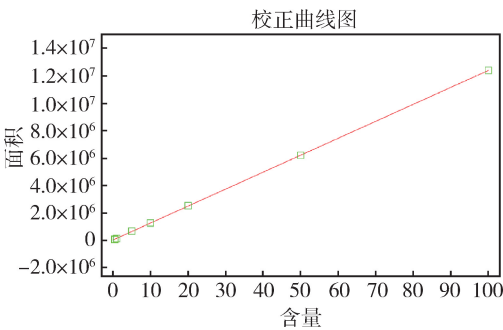


图1 EPR 标准曲线图(0.1 ~ 100 ng/mL)

Fig 1 Standard curve for EPR (0.1 ~ 100 ng/mL)

3.2 准确度与精密度 在鸡血浆中,3 个浓度、3 个批次的添加回收率和变异系数(*RSD*)见表 1。EPR 在鸡血浆中的添加水平为 0.5、10、100 ng/mL 时,平均回收率在 90.55% ~ 101.30% 之间,批内 *RSD* 在 2.81% ~ 8.02% 之间,批间 *RSD* 在 4.32% ~ 5.83% 之间,表明该方法准确度、精密度高,重复性好,可达到分析要求。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery tests									
添加浓度/ (ng · mL ⁻¹)	批次	回收率/%					平均回收率 ($\bar{x} \pm SD$)/%	批内 <i>RSD</i> /%	批间 <i>RSD</i> /%
		1	2	3	4	5			
0.50	1	105.87	97.72	101.09	97.55	104.25	101.30 ± 3.76	3.71	5.83
	2	100.66	105.08	102.92	102.46	92.27	100.68 ± 4.96	4.92	
	3	102.81	104.28	88.60	97.56	87.85	96.22 ± 7.72	8.02	
10.00	1	86.52	91.43	93.52	96.17	85.67	90.66 ± 4.51	4.97	4.86
	2	99.44	89.75	94.84	89.28	100.84	94.83 ± 5.34	5.63	
	3	92.71	90.54	86.28	91.02	92.22	90.55 ± 2.54	2.81	
100.00	1	95.48	94.61	95.37	88.69	89.10	92.65 ± 3.45	3.72	4.32
	2	87.90	85.94	100.31	93.37	89.21	91.35 ± 5.70	6.24	
	3	89.65	87.77	94.29	94.03	89.40	91.03 ± 2.95	3.24	

3.3 检测限与定量限 通过添加试验确定本方法的 EPR 的 LOD 和 LOQ 分别为 0.1 ng/mL 和 0.3 ng/mL。

3.4 荧光 HPLC 色谱分析 EPR 标准工作液(10 ng/mL)色谱图如图 2。鸡空白血浆以及向空白血浆中添加 EPR 标准工作液(10 ng/mL)的色谱图分别见图 3、图 4。EPR 的保留时间为 7.6 min 左右,色谱峰分离良好、对称性好,EPR 峰周围无明显干扰峰,达到了检测的要求。

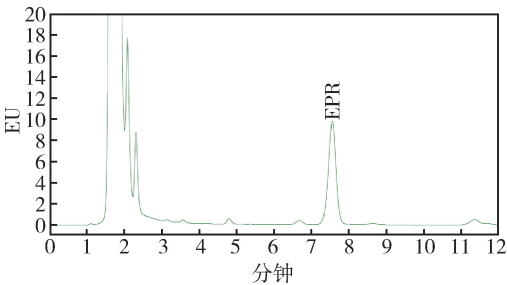


图2 EPR 标准工作液色谱图(10 ng/mL)

Fig 2 Chromatogram of EPR standard solution (10 ng/mL)

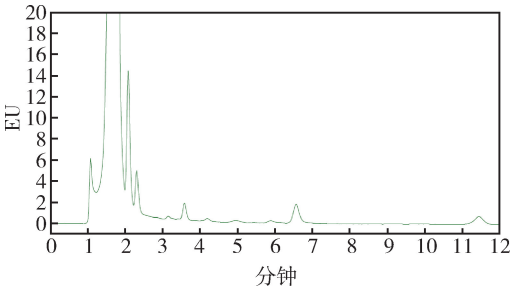


图 3 鸡空白血浆色谱图

Fig 3 Chromatogram of chicken plasma solution

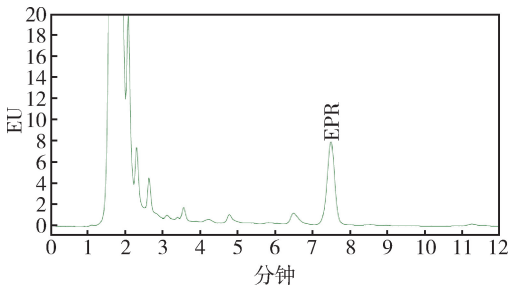


图 4 鸡血浆添加 EPR 标准工作液色谱图 (10 ng/mL)

Fig 4 Chromatogram of chicken plasma solution with EPR standard solution (10 ng/mL)

3.5 EPR 溶液在鸡体内的药代结果 鸡口服 5 mg/kg 的 EPR 溶液后,血浆样品的时间 - EPR 药物平均浓度散点图见图 5,鸡血浆样品药代动力学参数见表 2。在给药后 1.58 ± 0.38 h, EPR 溶液在鸡体内的最大血药浓度 ($C_{\max}$) 为 354.27 ± 65.99 ng/mL,消除半衰期 ($T_{1/2el}$) 为 5.52 ± 1.67 h,曲线下面积 AUC_{0-1} 为 2306.55 ± 531.82 ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ 为 2348.53 ± 547.16 ng/mL,平均滞留时间 (MRT) 为 6.40 ± 1.03 h。

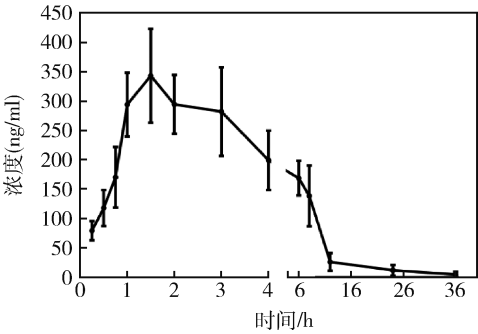


图 5 血浆样品的时间 - EPR 药物平均浓度散点图 (5 mg/kg)

Fig 5 Concentration - time profile of EPR in plasma (5 mg/kg)

表 2 EPR 在鸡血浆中的药代动力学参数 (n = 6)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of EPR in plasma of chicken (n = 6)

参数	值 ($\bar{x} \pm SD$)
$C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$	354.27 ± 65.99
$T_{\max}/h$	1.58 ± 0.38
$AUC_{0-1}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$	2306.55 ± 531.82
$AUC_{0-\infty}$	2348.53 ± 547.16
MRT/h	6.40 ± 1.03
$T_{1/2el}/h$	5.52 ± 1.67

$C_{\max}$ 为最大药物浓度, $T_{\max}$ 为到达最大药物浓度的时间, $T_{1/2el}$ 为消除半衰期, AUC_{0-1} 为时间从 0 到所选择的最后一个时间点时曲线下面积, $AUC_{0-\infty}$ 为时间从 0 到无穷期间的曲线下面积, MRT 为药物的平均滞留时间

4 讨论与结论

自 EPR 开发上市以来,围绕药物开展了制剂研发、检测方法的建立与优化、药效试验与药代试验等研究。目前, EPR 浇泼剂、注射剂与口服糊剂 etc 广泛应用于肉牛、奶牛、羊、兔等动物, EPR 在相应动物体内的药物代谢动力学研究已有报道, 但 EPR 在家禽上的应用较少, 以及 EPR 在家禽体内的药代动力学研究还未有报道。本研究为了探讨 EPR 在鸡体内药代动力学过程, 成功建立了鸡血浆中 EPR 的荧光 HPLC 检测方法, 并进行了鸡体内 EPR 药代动力学研究。

鸡血浆中 EPR 的荧光 HPLC 方法建立, 在 Dannher 等^[8]建立的衍生化方法、潘保良等^[9]建立的牛奶中 EPR 的 HPLC 检测方法基础上进行了改进, 用 N - 甲基咪唑和三氟乙酸酐作为衍生化试剂, 加入冰醋酸后, 又尝试加入三乙胺^[10], 使 EPR 的衍生化方法趋于稳定, 衍生化产物在 22 h 内不发生明显的降解, 解决了衍生化产物不稳定的问题。此外, EPR 色谱峰分离良好, 峰周围无明显干扰峰, 满足检测要求。

在药代动力学研究中, 根据药代动力学参数可知, EPR 溶液经口服给鸡后, 在 1.58 h ($T_{\max}$) 就达到了血药浓度峰值 (354.27 ng/mL, $C_{\max}$), 提示 EPR 在鸡体内吸收与分布迅速; EPR 在鸡血浆中的消除半衰期为 5.52 h ($T_{1/2el}$), 平均滞留时间为

6.40 h(MRT),说明 EPR 在鸡体内消除较快。EPR 在鸡体内吸收分布迅速、消除快的特点与阿维菌素类药物在哺乳动物体内的药代的吸收代谢特征存在明显区别。据报道,EPR 浇泼剂(0.5 mg/kg)用于绵羊时,在给药后 3.13 d 可达到最大血药浓度 6.20 ng/mL,消除半衰期为 6.40 d^[11]。EPR 口服糊剂(0.2 mg/kg)用于泌乳期奶牛时,在给药后 1.60 d 达到最大血药浓度 30.02 ng/mL,平均滞留时间为 3 d,消除半衰期为 1.24 d^[12]。EPR 注射液(0.2 mg/kg)在泌乳奶牛体内的药代动力学研究结果显示:在血浆中,EPR 在给药后 39 h 达到最大药物浓度 44.0 ng/mL,消除半衰期为 164.0 h,平均滞留时间为 211 h^[13]。通过试验数据对比,可以发现,EPR 在鸡体内的吸收分布与消除均明显快于 EPR 在哺乳动物^[14-15]体内的代谢情况。与 EPR 同属于阿维菌素类药物的伊维菌素(IVM)在家禽和哺乳动物中的药代动力学特征也存在类似的区别。IVM 在羊体内的药代结果显示^[16],羊皮下注射或口服 IVM 后,分别在 60.0 和 16.4 h 达到最大血药浓度 30.8 和 22.0 ng/mL,消除半衰期分别为 88.4 和 10.1 h。而给鸡静脉注射、皮下注射或口服 IVM 后,在血浆中可达到的最大血药浓度分别为 316.0 ng/mL、82.9 ng/mL($T_{\max} = 6$ h)和 10.2 ng/mL($T_{\max} = 3.36$ h),消除半衰期分别为 0.37、1.45 和 0.23 d^[17],其吸收和药物代谢速度明显快于哺乳动物。IVM、EPR 在哺乳动物和鸡体内的药代结果表明阿维菌素类药物在鸡体内具有吸收分布迅速、消除快的药代动力学特征。将药代结果与前期 EPR 对鸡皮刺螨的杀螨效率试验^[7]相结合可推测,在临床应用中,EPR 需要通过多次给药以达到彻底清除鸡螨虫的目的。此外,由于 EPR 在鸡血浆中代谢消除快,可以有效避免药物残留造成的安全问题,但 EPR 在鸡不同组织、蛋中的药物残留还未知,因此需要开展相关试验来确定 EPR 在鸡体、蛋中的残留消除规律。

本研究首次建立了鸡血浆中 EPR 的 HPLC 检测方法,并开展了 EPR 在鸡体内的药代动力学研

究,为 EPR 防治鸡螨虫新制剂研制与临床应用提供了理论依据。

参考文献:

- [1] 冒玉娟,陈晓兰,赵丽. 乙酰氨基阿维菌素在动物医学中的研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2013, 34(7/8): 86-89.
Mao Y J, Chen X L, Zhao L. Research advances of eprinomectin in animal medicine [J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2013, 34(7/8): 86-89.
- [2] Shoop W L, DeMontigny P, Fink D W, *et al.* Efficacy in sheep and pharmacokinetics in cattle that led to the selection of eprinomectin as a topical endectocide for cattle[J]. Int J Parasitol, 1996, 26(11): 1227-1235.
- [3] 陈俊辑,刘志滨,孙哲,等. 乙酰氨基阿维菌素对奶牛内寄生虫的驱虫效果[J]. 中国动物保健, 2014, 16(1): 25-28.
Chen J J, Liu Z B, Sun Z, *et al.* Study on the deworming effect with eprinomectins in cows entozoa [J]. China Animal Health, 2014, 16(1): 25-28.
- [4] 廖党金,汪明,何万平,等. 乙酰氨基阿维菌素浇泼剂对奶牛线虫病的疗效试验[J]. 中国动物传染病学报, 2017, 25(4): 60-63.
Liao D J, Wang M, He W P, *et al.* Treatment of dairy cattle nematodiasis with eprinomectin pour - spiunkling preparation [J]. Chinese Journal of Animal Infectious Diseases, 2017, 25(4): 60-63.
- [5] Nazir T, Katoch R, Yadav A, *et al.* Comparative efficacy of pour - on eprinomectin and ivermectin against *Sarcoptes scabiei* in buffaloes[J]. J Parasit Dis, 2016, 40(2): 359-361.
- [6] Alvinerie M, Sutra J F, Galtier P, *et al.* Pharmacokinetics of eprinomectin in plasma and milk following topical administration to lactating dairy cattle[J]. Res Vet Sci, 1999, 67(3): 229-232.
- [7] Xu X, Wang C, Zhang S, *et al.* Acaricidal efficacy of orally administered macrocyclic lactones against poultry red mites (*Dermanyssus gallinae*) on chicks and their impacts on mite reproduction and blood - meal digestion[J]. Parasit Vectors, 2019, 12(1): 345.
- [8] Danaher M, O'Keeffe M, Glennon JD, *et al.* Development and optimisation of an improved derivatisation procedure for the determination of avermectins and milbemycins in bovine liver[J]. The Analyst, 2001, 126(5): 576-580.
- [9] 潘保良,汪明,王玉万,等. 牛奶中埃普利诺菌素(eprinomectin)荧光高效液相色谱检测方法的建立[J]. 中国兽医学报, 2004, 24(2): 174-176.

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.11.12

牛蒡苷元在仔猪体内的药物动力学研究

何 斌¹, 吴利军¹, 陈夏冰¹, 杨文海¹, 邵志勇¹,
陈 洁¹, 金尔光¹, 周 华¹, 李 杰¹, 刘志伟^{2*}

(1. 武汉市农业科学院畜牧兽医研究所, 武汉 430208; 2. 武汉市动物疫病预防控制中心, 武汉 430000)

[收稿日期] 2019-07-22 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019)11-0072-06 [中图分类号] S853.7

[摘 要] 为研究牛蒡苷元在仔猪体内的药物动力学特征, 了解其在仔猪体内的吸收、分布、转化和排泄规律, 为新兽药的研发和临床用药提供理论参考依据。选取健康仔猪 8 头 (30.0 ± 5.0 kg), 以 2.0 mg/kg. bw 的牛蒡苷元静脉注射给药, 不同时间点前腔静脉采血, 采用 HPLC 法对猪血浆中牛蒡苷元的浓度进行分析。牛蒡苷元静脉注射后, 符合无吸收二室模型, 主要药动学参数为: 分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$) 0.166 ± 0.022 h; 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 3.161 ± 0.296 h; 表观分布容积 (V_d) 0.231 ± 0.033 L/kg; 清除率 (CL_b) 0.057 ± 0.003 L/(h · kg); 药时曲线下面积 (AUC) 1.189 ± 0.057 $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。由此可知, 牛蒡苷元静脉注射后在仔猪体内分布迅速、分布组织较少、代谢消除较快。

[关键词] 牛蒡苷元; 仔猪; 药物动力学

作者简介: 何 斌, 兽医师, 从事兽医药理与毒理学研究。

通讯作者: 刘志伟。E-mail: 331678317@qq.com

Pan B L, Wang M, Wang W Y, *et al.* Determination of eprinomectin in milk of cow by hplc with fluorescence detection [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2004, 24(2): 174-176.

[10] Berendsen B J, Mulder P P, van Rhijn H J. The derivatisation of avermectins and milbemycins in milk: New insights and improvement of the procedure [J]. Analytica Chimica Acta, 2007, 585 (1): 126-133.

[11] Hamel D, Bosco A, Rinaldi L, *et al.* Eprinomectin pour-on (EPRINEX © Pour-on, Merial): efficacy against gastrointestinal and pulmonary nematodes and pharmacokinetics in sheep [J]. BMC Vet Res, 2017, 13(1): 148.

[12] Wen H, Pan B, Wang Y, *et al.* Plasma and milk kinetics of eprinomectin following topical or oral administration to lactating Chinese Holstein cows [J]. Vet Parasitol, 2010, 174 (1/2): 72-76.

[13] Baoliang P, Yuwan W, Zhende P, *et al.* Pharmacokinetics of eprinomectin in plasma and milk following Subcutaneous Administration to Lactating Dairy Cattle [J]. Vet Res Commun, 2006, 30 (3): 263-270.

[14] Dupuy J, Sutra J F, Alvinerie M, *et al.* Plasma and milk kinetic of eprinomectin and moxidectin in lactating water buffaloes (*Bubalus bubalis*) [J]. Vet Parasitol, 2008, 157(3/4): 284-290.

[15] Dupuy J, Chartier C, Sutra J F, *et al.* Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk [J]. Parasitol Res, 2001, 87(4): 294-298.

[16] Marriner S E, McKinnon I, Bogan J A. The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses [J]. J Vet Pharmacol Ther, 1987, 10(2): 175-179.

[17] Cirak V Y, Aksit D, Cihan H, *et al.* Plasma dispositions and concentrations of ivermectin in eggs following treatment of laying hens [J]. N Z Vet J, 2018, 66(3): 121-125.

(编辑: 侯向辉)