

高蛋白饮食对犬体内左氧氟沙星药动学的影响研究

岳建农*, 李飞, 罗斌(重庆市黔江中心医院药剂科, 重庆 409000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0410-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.10

摘要 目的:研究高蛋白饮食对犬体内左氧氟沙星药动学的影响。方法:将6只犬随机均分为空腹组和高蛋白饮食组,高蛋白饮食组犬进食高蛋白饮食每只150 g,2组犬分别灌服左氧氟沙星10 mg/kg。采用高效液相色谱法检测给药后0.5、1、2、4、8、12、24、48 h各组犬体内左氧氟沙星的血药浓度,2周后进行交叉实验,3p97软件计算药动学参数并进行比较。结果:2组犬体内左氧氟沙星的药动学过程均符合二室模型;空腹组和高蛋白饮食组犬体内左氧氟沙星的药动学参数分别为 $t_{1/2\beta}$:(11.07±8.46)、(21.65±4.65) h, t_{max} :(3.42±0.41)、(1.53±0.34) h, c_{max} :(2.71±0.60)、(2.22±0.22) μg/ml, $AUC_{0-48 h}$:(36.51±8.66)、(29.78±4.26) μg·h/ml;除 t_{max} 参数组间有显著性差异($P<0.01$)外,其余参数均无显著性差异($P>0.05$)。结论:高蛋白饮食可使左氧氟沙星 t_{max} 减小,促进其吸收。

关键词 高蛋白饮食;左氧氟沙星;药动学;犬

Effects of High Protein Diet on the Pharmacokinetics of Levofloxacin in Dogs

YUE Jian-nong, LI Fei, LUO Bin (Dept. of Pharmacy, Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of high protein diet on the pharmacokinetics of levofloxacin in dogs. METHODS: 6 dogs were randomly divided into fasting group and high protein diet group; high protein diet group received high protein diet 150 g in each; both groups were given levofloxacin 10 mg/kg. The blood concentration of levofloxacin in dogs was determined by HPLC 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 and 48 h after medication, randomly crossed experiments were carried out 2 weeks later; and pharmacokinetic parameters were calculated with 3p97 software. RESULTS: Pharmacokinetics process of Levofloxacin in 2 groups dogs were in accordance with the two compartment model. Main pharmacokinetic parameters of fasting group vs. protein group were as follows: $t_{1/2\beta}$: (11.07±8.46) h vs. (21.65±4.65) h; t_{max} : (3.42±0.41) h vs. (1.53±0.34) h; c_{max} : (2.71±0.60) μg/ml vs. (2.22±0.22) μg/ml; $AUC_{0-48 h}$: (36.51±8.66) μg·h/ml vs. (29.78±4.26) μg·h/ml, respectively. There was significant difference in t_{max} ($P<0.01$), while other parameters had no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: High protein diet can reduce t_{max} , promote absorption of levofloxacin.

KEY WORDS High protein diet; Levofloxacin; Pharmacokinetics; Dogs

左氧氟沙星(Levofloxacin, Lfox)系氧氟沙星的左旋异构体,为第3代喹诺酮类药物。文献^[1-2]报道,脂质或高蛋白饮食对莫西沙星或加替沙星的药动学有一定的影响。随着生活水平的提高,食物中蛋白比例的增加是否也对Lfox的药动学产生影响尚未见报道。本文以Beagle犬作为研究对象,探讨了高蛋白饮食对犬体内Lfox药动学的影响,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

1100系列高效液相色谱(HPLC)仪,包括1100泵系统、1100可调波长紫外检测器和1100工作站(美国Agilent公司)。

1.2 药品与试剂

Lfox对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130455-200604,纯度:97.3%);乳酸左氧氟沙星片(呈扁平浅绿色,浙江医药股份有限公司,批号:091004,规格:每片100 mg);环丙沙星(CF)对照品(内标,重庆药友制药有限责任公司,批号:060402,纯度:98.16%);高蛋白饮食(市售雀巢全脂奶粉);其余试剂均为分析纯,水为双蒸水。

1.3 动物

健康合格Beagle犬6只,♀♂各半,体质量8~10 kg,由四川养廉研究所提供,实验动物合格证号:川实动管质第63号,环境设施合格证号:川实动管第64号。

* 主管药师。研究方向:药事管理与临床药学。电话:023-79240186。E-mail:51283386@163.com

2 方法与结果

2.1 分组、给药与采血

选取犬6只,随机均分为空腹组和高蛋白饮食组,犬于实验前禁食12 h。参照文献^[1],实验时高蛋白饮食组犬进食高蛋白饮食(牛奶),每只150 g;空腹组犬予以自来水每只100 ml,同时2组犬分别灌服Lfox 10 mg/kg(根据人体临床常用剂量与动物剂量^[3]换算),然后分笼喂养,8 h后统一进食。2组犬分别于给药后0.5、1、2、4、8、12、24、48 h经大隐静脉采血3 ml,肝素抗凝,分离血浆,-20℃保存,待测。2周后2组犬交叉实验,取血量及取血时间点均相同。

2.2 色谱条件

色谱柱:Phenomenex Gemini C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);柱温:35℃;流动相:甲醇-0.008 mol/L磷酸盐缓冲液-0.5 mol/L四丁基溴化铵=25:75:4(V/V/V),流速:1 ml/min;检测波长:290 nm;进样量:100 μl;内标:CF。

2.3 样品处理

参照文献^[4],取1.0 ml犬血浆,加内标50 μl(含CF 33.6 μg/ml,溶剂为甲醇)、二氯甲烷4 ml,旋摇1 min,3 000 r/min离心2 min,取二氯甲烷层3.0 ml于5 ml离心管中,40℃水浴中氮气吹干,加入0.1 ml流动相复溶,进样。

2.4 色谱行为

分别取Lfox对照品溶液、空白血浆、空白血浆+Lfox+CF和犬灌药后2 h血浆样品+CF,按“2.3”项下方法处理,进样测定,记录色谱图。色谱见图1。

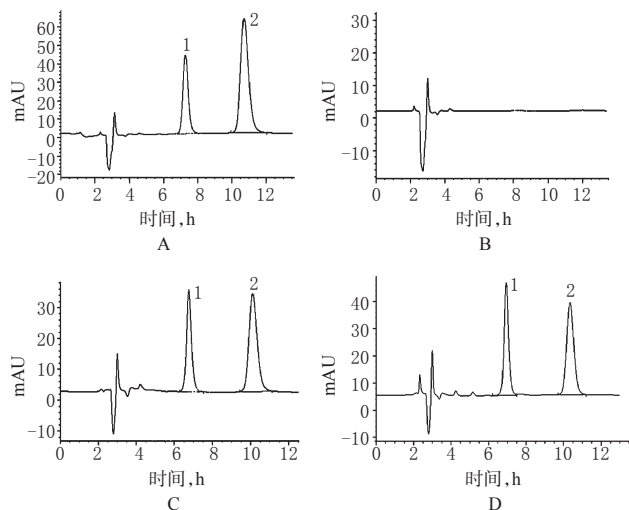


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.空白血浆;C.空白血浆+Lfox+CF;D.血浆样品+CF;1.Lfox;2.CF

Fig 1 HPLC chromatograms

A. control; B. blank plasma; C. blank plasma+Lfox+CF; D. plasma sample+CF; 1. Lfox; 2. CF

结果表明,在该色谱条件下,血浆中Lfox和CF的出峰时间分别为7、10 min左右,二者峰形良好,且不受血浆内源性物质的干扰。

2.5 线性关系考察

取空白血浆,分别加入Lfox对照品溶液使质量浓度分别为9.760、4.880、2.440、1.220、0.610、0.305、0.097 6 $\mu\text{g/ml}$,按“2.3”项下方法处理,进样测定,以Lfox与CF的峰面积比(Y)为纵坐标,Lfox质量浓度(X)为横坐标,进行回归分析。得回归方程为 $Y=2.0833X-0.1421$ ($r=0.99995, n=5$)。结果表明,Lfox检测质量浓度的线性范围为0.097 6~9.760 $\mu\text{g/ml}$,定量限为0.097 6 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.6 精密度试验

取“2.5”项下4.880、1.220、0.305 $\mu\text{g/ml}$ 的血浆样品,每个浓度5份,按照“2.3”项下方法处理,进样测定,连续测定5 d,考察日内、日间RSD。结果表明,3个浓度血浆样品的日内RSD分别为4.44%、3.34%、4.90% ($n=5$),日间RSD分别为6.57%、4.25%、5.63% ($n=5$),表明方法精密度良好。

2.7 回收率试验

取“2.5”项下4.880、1.220、0.305 $\mu\text{g/ml}$ 的血浆样品,每个浓度5份,按照“2.3”项下方法处理,进样测定,并计算回收率。结果表明,3个浓度血浆样品的平均回收率分别为(98.25 \pm 2.86)%、(100.16 \pm 4.28)%、(102.85 \pm 5.70)% ,RSD分别为2.91%、4.27%、5.54% ($n=5$)。

2.8 稳定性考察

取“2.5”项下4.880、1.220、0.305 $\mu\text{g/ml}$ 的血浆样品,置于低温冰箱(-20 $^{\circ}\text{C}$)中21 d,反复冷冻、融化5次,按照“2.3”项下方法处理,进样测定,21 d内测定5次。结果,3个浓度血浆样品的RSD分别为4.54%、4.88%、7.82% ($n=5$),表明血浆样品21 d内反复冻融5次稳定性良好。

2.9 药动学考察

取“2.1”项下2组犬不同时间点的血浆样品,按照“2.3”项下方法处理,进样测定。采用3p97软件程序自动拟合,计算药动学参数。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行 t 检验。2组犬给药后不同时间点Lfox的血药浓度见表1,Lfox的药动学参数见表2。

表1 2组犬给药后不同时间点Lfox的血药浓度($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 The concentration of levofloxacin at different time points in 2 groups after administration ($\bar{x} \pm s, n=6$)

时间,h	空腹组, $\mu\text{g/ml}$	高蛋白饮食组, $\mu\text{g/ml}$
0.5	0.33 \pm 0.10	0.31 \pm 0.04
1	0.79 \pm 0.15	1.56 \pm 0.52
2	1.98 \pm 0.27	2.54 \pm 0.20
4	3.46 \pm 0.83	1.47 \pm 0.27
8	1.97 \pm 0.51	1.06 \pm 0.24
12	0.86 \pm 0.30	0.79 \pm 0.17
24	0.40 \pm 0.09	0.40 \pm 0.06
48	0.17 \pm 0.04	0.20 \pm 0.02

结果表明,空腹组和高蛋白饮食组犬体内Lfox的药动学过程均符合二室模型。

表2 2组犬体内Lfox的药动学参数比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of levofloxacin in 2 groups ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	空腹组	高蛋白饮食组
lag time, h	0.43 \pm 0.06	0.45 \pm 0.01
$t_{1/2\beta}$, h	11.07 \pm 8.46	21.65 \pm 4.65
Cl/F, L/h	0.31 \pm 0.04	0.29 \pm 0.03
t_{max} , h	3.42 \pm 0.41	1.53 \pm 0.34*
c_{max} , $\mu\text{g/ml}$	2.71 \pm 0.60	2.22 \pm 0.22
$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	36.51 \pm 8.66	29.78 \pm 4.26

与空腹组比较: * $P < 0.01$

vs. fasting group: * $P < 0.01$

由表2可见,与空腹组比较,高蛋白饮食组犬体内Lfox的 t_{max} 明显减小($P < 0.01$),其余参数均无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

文献^[1-2]报道,高蛋白饮食对莫西沙星或加替沙星的药动学参数有明显影响,总体是减慢吸收,推迟达峰时间。但本研究结果表明,高蛋白饮食反而使Lfox在犬体内的 t_{max} 减小,促进其吸收,对其余参数均无明显影响。该研究结果与文献^[9]报道相类似。笔者认为Lfox吸收快的原因可能是本实验使用雀巢全脂奶粉(Nespray,每100 g中主要含蛋白质24 g、脂肪28 g、碳水化合物39 g),因此高蛋白饮食促进了药物的吸收。此外由于Lfox分子质量相对较小、脂溶性高、血浆蛋白结合率低、在化学结构上具有促进水溶性的哌嗪环和适度脂溶性的N-甲基哌嗪,因此具备很强的穿透性^[6-7];加之牛奶中存在脂质,也有助于Lfox的溶解,促进了其吸收速度,以致 t_{max} 加快。

参考文献

- [1] 张斌,汪华蓉,康纪平,等.高蛋白饮食对犬加替沙星药动学的影响[J].中国药房,2008,19(19):1477.
- [2] 陈力,唐玲,沈正泽,等.脂质饮食对犬体内莫西沙星药动学的影响[J].中国药房,2010,21(41):3875.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1982:404.
- [4] 曾洋,肖明朝,周远大,等.盐酸特拉唑嗪对细菌性前列腺炎模型大鼠血浆中左氧氟沙星浓度的影响[J].中国药房,2011,22(5):408.
- [5] 赵秀丽,王淑民,李佳静,等.进食对口服甲磺酸左氧氟沙星片药动学的影响[J].中国药房,2006,17(2):119.
- [6] 唐建国.氟喹诺酮药物左氧氟沙星[J].国外医药抗生素分册,1966,17(5):380.
- [7] Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: a therapeutic review[J]. Clin Ther, 1998,20(6):1049.

(收稿日期:2012-11-13 修回日期:2012-12-06)