

脂质饮食对诺氟沙星在Beagle犬体内药动学的影响

周燕萍^{1*}, 杨洁芳^{2#}(1.武警重庆总队医院药剂科, 重庆 400061; 2.重庆市第九人民医院药剂科, 重庆 400700)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2712-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.08

摘要 目的:研究脂质饮食对诺氟沙星在Beagle犬体内药动学的影响。方法:取6只Beagle犬均分为两组,分别在空腹或进食脂质状态下灌服诺氟沙星胶囊40 mg/kg,2周后两组犬交叉实验;采用高效液相色谱法测定给药前与给药后0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24 h的血药浓度,用3p97软件计算诺氟沙星的药动学参数。结果:诺氟沙星在Beagle犬空腹和进食脂质状态下的药-时曲线均符合一室模型;空腹和进食脂质状态下诺氟沙星的主要药动学参数分别为 $t_{1/2}$ (3.82 ± 1.10)、(4.30 ± 1.78) h, t_{max} (0.72 ± 0.37)、(2.94 ± 1.12) h, c_{max} (0.93 ± 0.18)、(0.92 ± 0.43) μg/ml, AUC_{0-24h} (6.26 ± 0.98)、(8.45 ± 1.78) μg·h/ml;两种状态间比较,除 t_{max} 差异有统计学意义($P < 0.01$)外,其余参数差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:脂质饮食可明显延迟诺氟沙星的达峰时间。

关键词 脂质饮食;诺氟沙星;药动学;Beagle犬

Effects of Lipid Diet on Pharmacokinetics of Norfloxacin in Beagle Dogs

ZHOU Yan-ping¹, YANG Jie-fang²(1.Dept. of Pharmacy, Chongqing Armed Police General Hospital, Chongqing 400061, China; 2.Dept. of Pharmacy, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of lipid diet on pharmacokinetics of norfloxacin in Beagle dogs. METHODS: 6 Beagle dogs were divided into 2 groups, and then given norfloxacin 40 mg/kg under the condition of empty stomach or with lipid diet for 2 weeks. The crossover experiment of 2 groups was carried out after 2 weeks. The blood concentration of norfloxacin was determined by HPLC before and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h after medication, and pharmacokinetic parameters of norfloxacin under the condition of empty stomach or with lipid diet were calculated by using 3p97 software. RESULTS: The blood concentration-time curves of norfloxacin were up to one-compartment model under the condition of empty stomach or with lipid diet. Main pharmacokinetic parameters of norfloxacin under the condition of empty stomach vs. with lipid diet were as follows: $t_{1/2}$: (3.82 ± 1.10) h vs. (4.30 ± 1.78) h; t_{max} : (0.72 ± 0.37) h vs. (2.94 ± 1.12) h; c_{max} : (0.93 ± 0.18) μg/ml vs. (0.92 ± 0.43) μg/ml; AUC_{0-24h} : (6.26 ± 0.98) μg·h/ml vs. (8.45 ± 1.78) μg·h/ml, respectively. There was statistical significance in pharmacokinetic parameters of t_{max} ($P < 0.01$), while there was no statistical significance in other parameters ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Lipid diet can delay t_{max} of norfloxacin significantly.

KEYWORDS Lipid diet; Norfloxacin; Pharmacokinetics; Beagle dog

诺氟沙星(Norfloxacin)为第三代氟喹诺酮类临床常用抗菌药,常用于泌尿、呼吸道及消化系统感染。在广泛应用的同时,饮食结构对喹诺酮类抗菌药物药动学的影响引起了关注^[1-4]。据文献报道,空腹或进食对口服左氧氟沙星药动学无影响^[5];但另有文献报道,进食脂质饮食可明显影响加替沙星在犬体内的药动学参数或延迟莫西沙星的口服吸收^[3-4]。诺氟沙星为临床常用药物,脂质饮食是否会对其药动学参数呢?为此,笔者选用Beagle犬行脂质饮食与诺氟沙星同时服用,观察其药动学的变化,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100系列高效液相色谱(HPLC)仪,包括泵系统、可调波长紫外检测器和工作站(美国Agilent公司);VXH-3微型旋涡混合器(上海跃进医疗器械厂);B160A型医用低速离心机(白洋离心机厂)。

1.2 药品与试剂

诺氟沙星胶囊(重庆科瑞制药有限责任公司,批号:441018,规格:每粒0.1 g);诺氟沙星标准品(重庆制药二厂,批

号:931028,纯度:95.5%);左氧氟沙星标准品(内标,中国食品药品检定研究院,批号:130455-200604,纯度:97.3%);甲醇、磷酸二氢钾、四丁基溴化胺均为分析纯;二氯甲烷为色谱纯;水为双蒸水;进食脂质为半肥瘦猪肉末。

1.3 动物

健康合格Beagle犬6只,♀♂各半,体质量10 kg左右,由四川养麝研究所提供。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。

2 方法与结果

2.1 分组与给药

选取健康正常Beagle犬6只,♀♂各半,随机分为空腹组和脂质组,每组3只分笼喂养。Beagle犬于实验前禁食12 h,实验时脂质组犬给予脂质^[3-4](半肥瘦猪肉末)每只150 g,同时给予诺氟沙星胶囊40 mg/kg(根据人体临床常用剂量与动物剂量换算);空腹组犬给予诺氟沙星胶囊40 mg/kg和自来水每只100 ml,然后送回笼中,8 h后统一进食。各组犬于给药前与给药后0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24 h经大隐静脉采血3 ml,肝素抗凝,分离血浆,-20℃保存,待测。2周后两组犬交叉实验,取血样量及取血时间均同前。

2.2 血药浓度测定

2.2.1 标准品对照液的制备。精密称取诺氟沙星标准品10 mg,置于50 ml量瓶中,用双蒸水溶解并加至刻度,即得质量浓

* 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:pyl-jj@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:1605038137@qq.com

度为200 μg/ml的标准品贮备液;使用时,用双蒸水稀释成20 μg/ml的工作浓度,即得标准品对照液。精密称取左氧氟沙星标准品48.8 mg,置于50 ml量瓶中,用甲醇溶解并加至刻度,即得质量浓度为976 μg/ml的内标贮备液;使用时,用双蒸水稀释成9.76 μg/ml的工作浓度,即得内标对照液。

2.2.2 色谱条件。色谱柱:Phenomenex C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);固定进样环:100 μl;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),流速:1.0 ml/min;检测波长:292 nm;柱温:室温。

2.2.3 样品处理。参照文献^[2],取犬血浆样品0.5 ml,加入内标对照液50 μl和CH₂Cl₂ 4 ml,振荡1 min,以离心半径10 cm、3 000 r/min离心2 min,取CH₂Cl₂层于5 ml离心管中,置于40 ℃水浴中氮气吹干,再加入0.1 ml流动相复溶后,进样测定。

2.3 方法学考察

2.3.1 色谱行为。取诺氟沙星标准品对照液+内标、空白血浆、空白血浆+诺氟沙星标准品对照液+内标、血浆样品(给药后4 h)+内标,处理后进样测定,记录色谱。结果表明,血浆中的诺氟沙星和内标的出峰时间分别约为7、10 min,二者峰形良好,且不受血浆内源性物质的干扰,色谱图见图1。

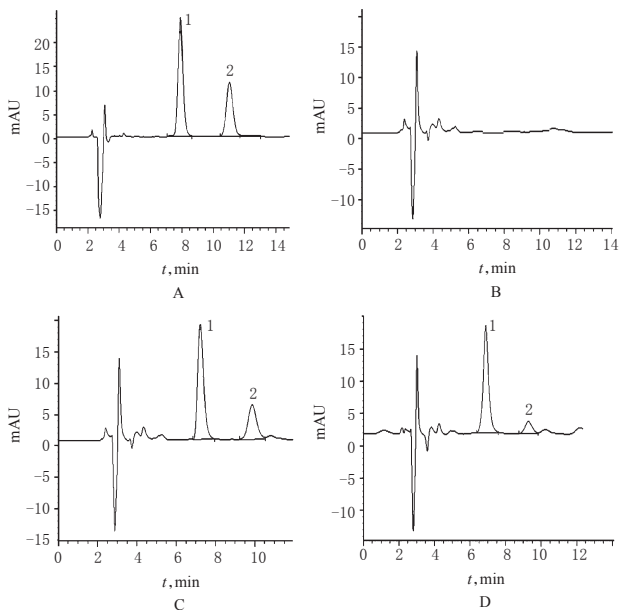


图1 高效液相色谱图

A. 诺氟沙星+内标; B. 空白血浆; C. 空白血浆+诺氟沙星+内标; D. 样品血浆+内标; 1. 诺氟沙星; 2. 内标

Fig 1 HPLC chromatograms

A. norfloxacin+internal standard; B. blank plasma; C. blank plasma+norfloxacin+internal standard; D. sample plasma+internal standard; 1. norfloxacin; 2. internal standard

2.3.2 线性关系考察。在空白血浆中分别加入诺氟沙星标准品对照液制成血药浓度相当于0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2 μg/ml的样品,按“2.2.3”项下方法处理后,进样测定,记录峰面积。以诺氟沙星与内标的峰面积比值(y)为纵坐标,以诺氟沙星质量浓度(x)为横坐标进行回归分析,得回归方程为 $y=1.2914x-0.07903$ ($r=0.99989, n=6$)。结果表明,诺氟沙星检测质量浓度的线性范围为0.1~3.2 μg/ml,定量下限为0.1 μg/ml。

2.3.3 回收率与精密度的试验。按“2.2.3”项下方法制备含诺氟沙星0.1、0.4、1.6 μg/ml的样品溶液,每个浓度5份,按“2.2.3”项下方法处理后,进样测定,计算相对回收率和绝对回收率;每

个浓度测定5次,考察日内精密度的;连续测定5 d,考察日间精密度的。结果,血浆中诺氟沙星的相对回收率为(98.93±6.76)%~(101.13±8.70)%,RSD为5.66%~8.54%($n=3$);绝对回收率为(91.87±6.85)%~(98.23±5.30)%,RSD为4.35%~7.46%($n=3$);日内RSD为5.42%~7.41%($n=5$);日间RSD为5.09%~7.32%($n=5$)。

2.3.4 稳定性考察。按“2.3.2”项下方法制备含诺氟沙星0.1、0.4、1.6 μg/ml的样品,每个浓度5份,分别于室温放置10 h、低温冰箱(-20 ℃)放置15 d、反复冻融3次、处理后室温放置24 h,然后依法处理再进样测定考察其稳定性,结果见表1。

表1 稳定性试验结果($n=5$)

Tab 1 Results of stability tests($n=5$)

处理条件	质量浓度, μg/ml		RSD, %
	加入量	实测量($\bar{x} \pm s$)	
室温放置10 h	0.1	0.103±0.007	6.88
	0.4	0.399±0.044	7.16
	1.6	1.608±0.086	5.38
-20 ℃放置15 d	0.1	0.105±0.004	3.67
	0.4	0.394±0.045	6.65
	1.6	1.598±0.067	4.17
反复冻融3次	0.1	0.102±0.005	5.32
	0.4	0.422±0.039	6.48
	1.6	1.580±0.096	6.01
处理后室温放置24 h	0.1	0.103±0.006	6.42
	0.4	0.405±0.043	5.58
	1.6	1.587±0.075	4.69

2.4 药动学研究

2.4.1 血药浓度。检测“2.1”项下空腹组与脂质组犬不同时间点诺氟沙星的血药浓度,结果见表2。

表2 诺氟沙星在犬空腹和脂质状态下的血药浓度($\bar{x} \pm s$, μg/ml, $n=6$)

Tab 2 Blood concentration of norfloxacin in Beagle dogs under the condition of empty stomach or with lipid diet ($\bar{x} \pm s$, μg/ml, $n=6$)

时间点, h	空腹组	脂质组
0.5	0.66±0.32	0.35±0.27
1	0.80±0.26	0.50±0.34
2	0.86±0.25	0.86±0.58
3	0.75±0.17	0.96±0.40
4	0.52±0.15	0.83±0.33
6	0.32±0.065	0.67±0.17
8	0.22±0.053	0.44±0.072
10	0.18±0.026	0.34±0.048
12	0.14±0.024	0.18±0.240
24	0.092±0.016	0.16±0.027

2.4.2 药动学参数。每只受试犬的药-时数据采用3p97程序自动拟合,计算药动学参数,组间比较行 t 检验。结果表明,空腹和脂质状态下诺氟沙星的药-时数据均符合一室模型,主要药动学参数见表3。

由表3可见,与空腹组比较,脂质组犬体内诺氟沙星的 t_{max} 明显增加($P<0.01$),但其余药动学参数差异无统计学意义($P>0.05$),表明脂质饮食可明显延迟诺氟沙星的达峰时间。

3 讨论

近年来对沙星类血药浓度的检测采用HPLC法者较为常见,且准确性高。在流动相的使用中,本文采用甲醇、磷酸盐缓冲液和离子极化剂四丁基溴化铵,其比例为25:75:4,结果诺氟沙星和左氧氟沙星分离良好,准确性高,结果满意,符合实验要求。

医师-药师处方用药信息交互平台的建立与应用^Δ

张淑兰*,梁 萌,甘永祥(新疆生产建设兵团医院/石河子大学第二附属医院药学部,乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2714-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.09

摘要 目的:建立处方干预信息化工作模式,节省不合理处方修改时间,提高门诊患者满意率。方法:通过建立医师-药师处方用药信息交互平台,搭建药师与医师交流的渠道,实现医师与药师之间的局域网内信息交互,建立处方干预信息化新模式。以处方信息出错后患者取药的等候时间及患者满意率为指标,比较医嘱干预传统模式与新模式的效果。结果与结论:处方用药信息交互平台的建立实现了药师与医师间的实时交流,与传统模式比较,患者取药等候时间由26 min缩短为3 min,满意率提高了18.47%,有效提高了医师与药师之间的交流效率及门诊取药患者的满意率,提升了医疗服务质量。

关键词 医师-药师处方用药信息交互平台;处方干预;信息化;不合理处方;患者满意率;等候时间

Establishment and Application of Doctor-pharmacist Prescription Information Interaction Platform

ZHANG Shu-lan, LIANG Meng, GAN Yong-xiang (Dept. of Pharmacy, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital/The Second Affiliated Hospital of Shihezi University, Urumqi 830002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To construct prescription intervention informatization mode, save time of the irrational prescription modification and improve patient satisfaction rate. METHODS: Through establishing information platform of communication between pharmacists and doctors, and constructing doctor-pharmacist prescription information interaction platform, local area network information interaction between pharmacists and doctors could be realized as well as new medical order intervention informatization model. The performance of medical order intervention traditional mode and new model were compared by using satisfactory degree of patients and waiting time spent in pharmacy after getting error information as index. RESULTS & CONCLUSIONS: The real-time communication between doctors and pharmacists can be obtained by establishing prescription information interaction platform; the waiting time of this mode has been decreased from 26 min to 3 min, and satisfactory degree has been improved by 18.47%, compared with traditional mode. The mode effectively improves the communication efficiency between doctors and pharmacists and satisfactory degree of patients in outpatient department, and promotes the quality of medical service.

KEYWORDS Doctor-pharmacist prescription information interaction platform; Prescription intervention; Informatization; Unreasonable prescription; Satisfactory degree of patients; Waiting time

表3 空腹和脂质状态下诺氟沙星的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of norfloxacin in Beagle dogs under the condition of empty stomach or with lipid diet

参数	空腹组	脂质组
t_{lg}, h	0.24 ± 0.24	0.23 ± 0.17
$t_{1/2K_a}, h$	0.16 ± 0.098	1.19 ± 0.53
$t_{1/2K_e}, h$	3.82 ± 1.10	4.30 ± 1.77
$V/F(c), L$	38.85 ± 9.09	31.67 ± 15.71
$CL/F(s), L/h$	7.26 ± 1.60	4.95 ± 0.58
t_{max}, h	0.72 ± 0.37	2.94 ± 1.12*
$C_{max}, \mu g/ml$	0.93 ± 0.18	0.92 ± 0.43
$AUC_{0-24h}, \mu g \cdot h/ml$	6.25 ± 0.98	8.45 ± 1.77

与空腹组比较: * $P < 0.01$

vs. empty stomach group: * $P < 0.01$

空腹组与脂质组犬体内诺氟沙星的 $t_{1/2K_a}$ 分别为(0.16 ± 0.098)、(1.19 ± 0.53) h,提示虽然差异无统计学意义,但对吸

Δ 基金项目:新疆生产建设兵团科技攻关项目资助(No. 2012BA020)

*主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0991-2668520。E-mail: btyy2668520@163.com

收有延迟趋势;同样 AUC_{0-24h} 分别为(6.25 ± 0.98)、(8.45 ± 1.77) $\mu g \cdot h/ml$, $t_{1/2K_e}$ 分别为(3.82 ± 1.10)、(4.30 ± 1.77) h,虽差异无统计学意义,但有消除减缓、循环总量增大的趋势。较为突出的是 t_{max} 分别为(0.72 ± 0.37)、(2.94 ± 1.12) h,组间差异有统计学意义($P < 0.01$),表明脂质饮食可明显减慢诺氟沙星的吸收速度。其原因可能为诺氟沙星脂溶性较高,分子量小,血浆蛋白结合率降低,易于在体内脂质中分布所致。

参考文献

- [1] 唐玲,向萍,金梅,等.高蛋白饮食对犬体内莫昔沙星药动学的影响[J].中国药房,2010,21(33):3 107.
- [2] 李秋波,周远大,冯晓科,等.碳水化合物对犬体内司帕沙星药动学的影响[J].中国药房,2010,21(13):1 180.
- [3] 张斌,汪华,康纪平,等.脂质饮食对加替沙星药动学的影响[J].中国药房,2008,19(25):1 952.
- [4] 陈力,唐玲,沈正泽,等.脂质饮食对犬体内莫昔沙星药动学的影响[J].中国药房,2010,21(41):3 875.
- [5] 赵秀丽,王淑民,李嘉静,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.

(收稿日期:2014-04-28 修回日期:2014-05-08)