

喹乙醇在鲤体内的药物代谢动力学及组织浓度

艾晓辉¹ 陈正望² 张春光² 文 华¹ 刘长征¹

(1. 中国水产科学研究院长江水产研究所, 荆州 434000; 2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074)

摘要:采用高效液相色谱法测定了鲤血浆及组织中喹乙醇的浓度。该法采用 C_{18} 色谱柱, 流动相为甲醇—三蒸水 (15:85), 检测波长为 372nm, 样品用 15% 的三氯乙酸沉淀蛋白, 离心取上清液进样。该法灵敏、简便、准确, 喹乙醇在 0.2—25.6 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好, 检测限为 0.04 $\mu\text{g/g}$, 平均回收率为 85.93%—100.2%, 不同浓度水平的日内和日间精密测定结果均小于 10%。以 30mg/kg 鱼体重的剂量口灌给药, 通过对喹乙醇在鲤体内的血药浓度经时曲线过程分析, 发现其符合一级吸收—室开放模型, 主要动力学参数如下: 消除相半衰期 $T_{1/2k}$ 5.876h, 吸收相半衰期 $T_{1/2ka}$ 1.466h, 达峰时间 T_p 3.913h, 达峰浓度 C_{max} 30.25 $\mu\text{g/mL}$, 血药浓度—时间曲线下面积 AUC 406.92 $\text{mg/L}\cdot\text{h}$; 并对用药后组织药物浓度和单次、多次灌药后肌肉中喹乙醇的残留量及以原型排出体外的喹乙醇进行了测定, 获得了单次灌药后鲤肌肉、肝脏、肾脏和多次灌药后鲤肌肉中喹乙醇的代谢规律, 测得原型药物排出体外的量占总灌药量的 6.9%。该项研究全面了解了喹乙醇在鱼体内的药动学特征, 对确定合理的临床用药方案以及无公害水产品中药物残留监测提供了可靠的理论依据。

关键词: 喹乙醇; 高效液相色谱法; 药代动力学

中图分类号: S948 文献标识码: A 文章编号: 1000-3207(2003)03-0273-05

喹乙醇 (Olaquinox) 又名倍育诺, 喹酰胺醇, 属喹啉类药物, 因其具蛋白同化作用, 能提高饲料转化率, 促进鱼类生长及催肥, 国内外广泛用作水产养殖动物饲料添加剂; 另外, 该药具有广谱抗菌作用, 对鱼类致病菌有较强的抑制作用, 可治疗淡水养殖鱼类细菌出血性败血症、疔疮病等疾病^[1]。但目前国内许多水产养殖者在应用中还存在一些问题, 没有正确掌握该药的用法和用量, 长期连续的及超剂量的使用, 导致该药滥用现象严重, 为了较全面地了解喹乙醇在鱼体内的药动学特征。本文对喹乙醇在鲤体内的药代动力学及组织浓度进行了研究。

1 材料和方法

1.1 药品与试剂 喹乙醇标准品, 纯度 99% 以上, 甲醇为优级纯, 三氯乙酸为分析纯, 配成 15% 的水溶液, 过滤。精密配制浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的喹乙醇标准溶液, 置 4℃ 冰箱保存。

1.2 试验鱼及饲养条件 采用体重为 $264 \pm 10\text{g}$ 的健康鲤 (*Cyprinus carpio*) 80 尾, 实验期间水温 $25 \pm$

0.5℃, pH 6.8—7.0, 溶氧充足。

1.3 仪器及色谱条件 waters 515 高效液相色谱泵, waters 717 自动进样器, waters 2487 双波长紫外检测器, 联想数据处理机, waters 3.9 × 150mm C_{18} 不锈钢柱, 流动相为甲醇: 三蒸水 = 15: 85 (V/V), 流速 0.7 mL/min , 检测波长 372nm, 进样量 20 μL 。

1.4 给药、采样与样品中药物的提取 采用口灌给药的方式, 精确称取 630mg 喹乙醇原粉溶于 160mL 60—80℃ 热水中, 加入少量淀粉搅拌均匀至乳浊状, 冷却后每尾鱼灌 2mL, 即灌药剂量为 30mg/kg 鱼体重, 灌药的注射器采用普通 2mL 玻璃注射器, 前端用有弹性的橡皮管连接一段 10cm 长的细塑料管改装而成。分单次给药和多次给药, 单次给药的鱼数是 70 尾, 分 14 个时间段取样; 多次给药的方法是连续灌药 6 次, 每天 2 次, 时间间隔 12h, 灌药的鱼数是 45 尾, 最后一次给药完成后分 9 个时间段开始采肌肉样。

随机取鲤 5 尾, 从每尾鲤的尾动脉抽取全血 1.2mL, 分别置预先涂有肝素钠的塑料离心管中, 做 5 个平行样, 4000r/min 离心 5min, 分离出血浆; 随后

收稿日期: 2002-11-30; 修订日期: 2002-10-28

基金项目: 农业部重点科研项目 (渔 95-B-00-01-03)

作者简介: 艾晓辉 (1968—), 男, 湖北省京山县人; 副研究员; 主要从事水产动物病害研究

将取过血样的鲤剖杀,迅速取出肝、肾及背脊两侧肌肉,分别装于白色塑料袋中,按取样时间顺序编号,保存于 -20°C 冰箱中。单次给药的采样时间为灌药前取一次空白血样及组织样,灌药后分别于0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h、48h采血样及组织样,第72h、第120h、第168h、第240h,只采肌肉样;多次给药的采样时间为灌药后6h、8h、12h、24h、48h、72h、120h、168h、240h,只采肌肉样。用上述给药方法口灌10尾鲤,并测量水族箱的体积为 $26\text{mm} \times 56\text{mm} \times 147\text{mm} = 214032\text{mm}^3$,间隔0.5h、1h、2h、3h、4h、6h、8h、12h、24h、48h、72h、96h、120h后用15mL离心管取水样,每次3个平行,每次取10mL,离心去掉杂质后置 95°C 恒温干燥箱中蒸干,加0.4mL三蒸水洗下残留物进样。120h后将鱼捕出,每隔24h再取3个时间点的水样,检测喹乙醇药物自然分解的速率,在计算水体中药量时将自然分解量加上。

取血浆0.5mL于1.5mL塑料离心管中,加15%的三氯乙酸水溶液0.5mL,振摇5min,静置2min,再于 80°C 水浴锅中振摇3min,静置1min后15000r/min离心10min,取上清液进样,进行样品中药物的提取。

1.5 样品中喹乙醇浓度的测定 在上述色谱条件下,取喹乙醇标准液按二倍系列稀释成0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4、12.8、25.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准液,摇匀后分别进样,并计算高峰值(H_1)与浓度(C_1)的回归方程。

分别加入喹乙醇标准液于0.5mL空白血浆中配成0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、25.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列血样标准溶液,加15%的三氯乙酸水溶液至1mL,再按1.4的方法操作,计算峰高值(H_2)与浓度(C_2)的回归方程。

取空白组织样(肌、肝、肾)2g,加三蒸水6mL,匀浆,精确称取匀浆液2g(含0.5g组织),分别加入喹乙醇标准液配成0.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、12.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、25.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 的系列组织样标准溶液,加15%的三氯乙酸水溶液2.0mL,按1.4的方法操作,离心10min后取上清液,加1mL正己烷振摇3min,静置2min,4000r/min离心5min,弃去上层有机溶剂,置 95°C 恒温干燥箱中蒸干,加1mL $60-80^{\circ}\text{C}$ 三蒸水洗下残留物进样。分别计算出肌肉、肝脏、肾脏的峰高值(H_3 、 H_4 、 H_5)与浓度(C_3 、 C_4 、 C_5)的回归方程。

1.6 回收率及精密度的测定 分别取浓度为0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (或g)的血浆或组

织样品,按血样及组织样标准曲线项下操作,由标样标准曲线得出浓度乘以稀释倍数,计算回收率,然后将这两浓度分别于1d内及连续数日制作同浓度样品测定峰高,计算日内及日间误差。

1.7 样品中喹乙醇浓度的测定 灌药后48h内采的血浆样及组织样的前处理按1.5的操作方法进行,第3d、第5d、第7d、第10d的组织样按1.5的操作方法进行至样品蒸干后加0.2mL $60-80^{\circ}\text{C}$ 三蒸水洗下残留物进样。测得的峰高值代入相应的回归方程计算出样品的浓度。

1.8 数据处理 采用MCPKP药物代谢动力学参数计算程序^[3],在PC微机上处理口灌给药后的血药浓度-时间数据,算出有关药动学参数。

2 结果

2.1 回归方程的建立

标样、血浆样、肌肉样、肝脏样、肾脏样峰高值与浓度的回归方程分别为: $H_1 = 0.003052C_1 + 0.000068$ ($r = 0.9999$); $H_2 = 0.002485C_2 + 0.000348$ ($r = 0.9998$); $H_3 = 0.001048C_3 + 0.000293$ ($r = 0.9998$); $H_4 = 0.001172C_4 + 0.000776$ ($r = 1.0000$); $H_5 = 0.001062C_5 + 0.0018$ ($r = 0.9997$)。最低检测浓度0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或0.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。灌药3d以后的组织样在洗下残留物时用的三蒸水(或流动相)体积为0.2mL,与标准曲线处理方法相比,浓缩了5倍,检测限可降至0.04 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

2.2 回收率及精密度的测定

测得血浆、肌肉、肝脏、肾脏中喹乙醇的回收率分别为89.72%、85.93%、93.24%、100.2%;测得日内误差为4.17% ($n = 5$, 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$; $n = 5$, 6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$),日间的误差均低于10.0%。

2.3 喹乙醇在鲤鱼血液中的药动学特征

在水温 $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的条件下,给鲤口灌30mg/kg的喹乙醇后,喹乙醇在鲤体内的药动学最佳数学模

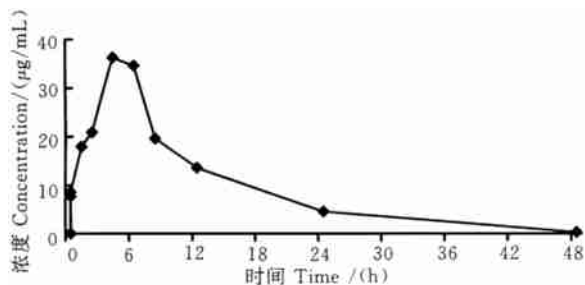


图1 鲤体中喹乙醇血药浓度-时间曲线

Fig. 1 Curve of the concentration of Olaquinox in the plasma against time of common carp Vs. time

型为一级吸收—室开放模型。喹乙醇在鲤体内的药时曲线见图 1; 主要药动学参数见表 1。

表 1 喹乙醇在鲤体内的主要药动学参数								
Tab.1 Pharmacokinetic parameters of olaquinox after intravenous and oral administration in carp								
名 称 Parameters	Co	Ka	K	T _{1/2ka}	T _{1/2k}	T _p	C _{max}	AUC
单位 Units	μg/mL	h ⁻¹	h ⁻¹	h	h	h	μg/ mL	mg/L• h
参数值 Values	47. 989	0. 473	0. 118	1. 466	5. 876	3. 913	30. 25	406. 92

注: Co 为初始药物浓度, Ka 为表观一级吸收速率常数, K 为消除一级速率常数, T_{1/2ka}为吸收相半衰期, T_{1/2k}为消除相半衰期, T_p 为达峰时间, C_{max}为峰浓度, AUC- 表示血药浓度时间曲线下面积

2.4 喹乙醇在鲤鱼组织中的浓度分布 肝脏、肾脏等组织浓度测定结果见表 2。
以 30mg/kg 剂量的喹乙醇口灌鲤, 48h 内肌肉、

表 2 鲤内服单剂量喹乙醇(30mg/kg) 后组织药物浓度(μg/g) (n= 5)										
Tab.2 Olaquinox concentration in different tissues after single oral administration (30mg/kg) in common carp (n= 5)										
时 间 Time(h)	0. 25	0. 5	1	2	4	6	8	12	24	48
肌肉 Muscle	0. 389	2. 126	5. 076	11. 462	32. 748	35. 325	22. 534	26. 734	21. 389	17. 475
肝脏 Liver	52. 75	17. 853	34. 83	7. 70	3. 118	1. 553	0. 3358	0. 873	2. 708	2. 333
肾脏 Kidney	50. 165	163. 2	40. 753	8. 019	45. 082	7. 624	2. 758	6. 249	5. 92	8. 565

2.5 喹乙醇在鲤肌肉中的残留量 醇(30mg/kg, 每隔 12h 1 次, 连用 6 次, 第 6 次给药)
鲤单次内服喹乙醇(30mg/kg) 和多次内服喹乙 后肌肉药物浓度(μg/g) 见表 3。

表 3 鲤单次和多次内服喹乙醇(30mg/kg)后肌肉药物浓度(μg/g) (n= 5)										
Tab.3 Olaquinox concentration (μg/g) in the muscle of common carp after single or mutple oral administration (30mg/kg)										
时间 Time(h)	6	8	12	24	48	72	120	168	240	
单次给药 Single	35. 325	22. 534	26. 734	21. 389	17. 475	11. 800	0. 038	ND	ND	
多次给药 Multiple adminstration	51. 479	32. 674	33. 375	31. 387	25. 230	7. 619	0. 528	ND	ND	

ND: No detectable(测不出)

表 4 以原型排出体外的喹乙醇量(μg)			
Tab.4 Dosage (μg) of olaquinox eliminated wish literal frame			
时间(h)	水体中总药量	每尾鱼排泄量	原型排出率(%)
0. 5	ND	—	—
1	183. 9	18. 4	0. 23
2	218	21. 8	0. 27
3	256. 3	25. 6	0. 33
4	408. 5	40. 8	0. 52
6	1396. 2	139. 6	1. 77
8	1502	150. 2	1. 91
12	2124. 5	212. 5	2. 70
24	3435. 8	343. 6	4. 36
48	4390. 1	439. 0	5. 57
72	4610	461. 0	5. 85
96	5104. 3	510. 4	6. 5
120	5540. 8	554. 0	6. 9

2.6 以原型排出体外的喹乙醇量
在给药后 120h 以内, 从鱼体以喹乙醇原型排泄到水体中的总量、每尾鱼的排泄量及原型排出率见表 4。

3 讨论

喹乙醇常用于防治淡水养殖鱼类细菌出血性败血病, 该病原菌在鱼的血液及肝、脾、肾等组织中都存在, 病程有的呈急性型, 来势猛, 暴发性死亡, 这就要求所选的药物口服后吸收良好且速度快, 便于药物迅速作用于病变组织; 在试验条件下, 以 30mg/kg 鱼体重的剂量口灌喹乙醇, 其 T_{1/2ka} 为 1. 466h、K_a 为 0. 473h⁻¹, 说明该药口服吸收快。喹乙醇达峰时间 T_p 为 3. 913h, 峰浓度 C_{max} 为 30. 25μg/ mL, 以上特点

说明喹乙醇较适宜于该病的治疗。而有些药物如呋喃唑酮, 体外抗菌效果也很好, 因其口服后吸收量很少, 血药浓度较低(另文报道) , 就不适宜用于治疗细菌出血性败血症。

喹乙醇在鲤体内的药动学特征与其他动物相比, 体内消除速度比猪、鸡、兔、狗都慢, 达峰时间与猪差异不大, 比鸡、兔、鼠慢。具体情况见表 5。

表 5 喹乙醇在几种动物体内的动力学参数比较
Tab. 5 Comparison of pharmacokinetic parameters of olaquinox in various animals

参 数	鲤	鸡 ^[5]	兔 ^[6]	猪 ^[7]	鼠 ^[7]
Parame ters	Carp	Chicken	Rabbit	Swine	Rat
$K_a(h^{-1})$	0.473	1.11 ± 0.28	1.52 ± 0.52	—	—
$T_{1/2\alpha}(h)$	1.466	0.64 ± 0.10	0.50 ± 0.15	—	—
$\beta(h^{-1})$	0.118	0.40 ± 0.01	1.08 ± 0.20	—	$0.38 - 0.6$
$T_{1/2\beta}(h)$	5.876	0.72 ± 0.03	0.66 ± 0.13	3—4	$1.2 - 1.8$
$T_{max}(h)$	3.913	0.75	1.24 ± 0.21	3	0.50

从表 3 中可以看出, 喹乙醇在鲤肌肉中的吸收和消除的规律与在血浆中相似, 前几个小时浓度逐渐增加, 为吸收相, 到 6h 达到峰值, 其峰浓度为 35.325μg/g, 然后浓度逐渐下降, 但消除的速度并不快, 至 48h 肌肉中浓度还有 17.475μg/g。喹乙醇在肝脏中的浓度表现为在 1h 以前浓度较高, 1h 后逐渐下降, 到第 8h 下降到 0.3358μg/g 后又开始回升, 到第 24h 到达 2.708μg/g。喹乙醇在肾脏中的浓度表现为在 1h 以前浓度较高, 以后没很明显的规律, 喹乙醇在肝脏、肾脏中的动力学规律对一般畜禽等动物而言, 通常情况下, 应该是达到高峰药物浓度后随着时间的延长, 组织中浓度越来越低, 但由于鱼类是变温动物, 出现这种情况可能与水温的变化及鱼体中某些脏器对药物存在再吸收等因素的影响有关。这种现象在日本学者烟井等^[8]测定氯霉素在鱼血液含量及测定磺胺在虹鳟血浆中浓度时都出现过。

通过测定给鲤灌药后饲养水体中喹乙醇量, 可以获得如下资料: (1) 灌药后的回吐量, 结果显示, 给鲤口灌喹乙醇 30mg/kg 鱼体重的剂量, 即平均每尾鱼灌进了 7875μg 药物, 0.5h 未检测到水体中喹乙醇, 1h 测得水体中含量为 183.9μg, 只占总灌药量的 0.23%, 鱼回吐药物一般是在刚灌完药之后进行的, 0.23% 还包含 1h 内的排泄量, 因此, 操作熟练者给鱼灌药后的回吐量是很有限的, 在对结果的处理和计算时可忽略不计。(2) 喹乙醇随粪便以原型排出体外的量。据 Spierenburg 等^[9]报道, 喹乙醇的降解产物为一些 N-O 结构的可见物, 其检测条件跟喹乙醇不同, 采用 HPLC 法测得的是随粪便排出体外的喹乙醇原型, 结果显示, 原型药物大部分是在 4h—

48h 期间排出的, 占总排出量的 73.2%; 至 120h, 原型药物排出体外的量占总灌药量的 6.9%, 低于畜禽上使用喹乙醇排出的原型药物 15%^[10]。

至于喹乙醇的给药方案问题, 测得喹乙醇对嗜水气单胞菌(*Aeromonas. hydrophila*) 的最低抑菌浓度为 4μg/mL, 从血药浓度与时间曲线可发现, 灌药后有效治疗浓度维持时间可达 24h, 而确定给药间隔时间还应考虑到抗菌药物的后效作用, 因此, 喹乙醇治疗淡水鱼细菌性出血败血症的方案可定为每天投喂 1 次, 连续 2—3d, 亦可隔天投喂 1 次, 连续投喂两次即可。由于喹乙醇有效治疗剂量未达到安全剂量 61.5mg/kg 的 1/2, 严格按上述方案在实际生产中应用一般不会造成养殖鱼类急慢性中毒。

在水温 25±0.5℃条件下, 测定了单次给药 48h 鲤体内肌肉、肝脏、肾脏的组织浓度后, 又接着测定了鲤单次和多次内服喹乙醇(每次 30mg/kg, 连续 6 次) 后 10d 内肌肉中药物残留量, 鱼类的可食部分主要是肌肉, 结果表明单次给药 5d 后测得肌肉中喹乙醇残留量为 0.038μg/g, 7d 以后测不出喹乙醇含量; 多次给药 5d 测得肌肉中喹乙醇残留量为 0.528μg/g, 尚高于食品安全限量, 7d 后也检测不到喹乙醇(方法检测限为 0.04μg/g)。据李美同等^[11]报道, 鱼类是变温动物, 在池塘应用水产药物时, 温度可能会影响到药物的排泄时间, 为确保食品卫生安全, 保障人体健康, 可将喹乙醇停药期定为 7—10d。

值得注意的是, 在单剂量(30mg/kg) 给鲤灌药后 0.5h, 肾脏中突然出现了一个短暂的高峰浓度, 达到 173.2μg/g, 是取样时污染所至还是确实存在这一现象, 尚不能确定, 若确实存在, 可能会影响到鱼的肾功能, 这一点有待今后进一步证实。

参考文献:

[1] Ministry of agriculture editorial board on “ A handbook of medicines for fishery” A handbook of medicines for fishery [M]. Beijing: Chinese science and technology press, 1998, 195—196. [农业部“ 渔药手册” 编撰委员会. 渔药手册[M]. 北京: 中国科技出版社. 1998, 195—196]

[2] Geng Y, Wang K Y. Cautions should be taken in the use of olaquindox in aquaculture[J]. *Reservoir Fishery*. 1999, **19**(6): 25—26. [耿毅, 汪开毓. 喹乙醇在水产养殖生产上应慎用. 水利渔业, 1999, **19**(6): 25—26]

[3] Xia W J, Cheng Z R. MCPKP A microcomputer programme for kinetic analysis of drugs[J]. *Journal of Pharmacology of China*, 1988, **9**(2): 188) 192. [夏文江, 成章瑞. MCPKP) 药物动力学分析的一种微机程序. 中国药理学报, 1988, **9**(2): 188) 192]

[4] Liu C X, Sun R Y. Experimental design for appraisal of drugs and statistics foundation [M]. Beijing: Military medicine science press, 1999: 107) 130. [刘昌孝, 孙瑞元. 药物评价实验设计与统计学基础[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 1999, 107) 130]

[5] Zhu Z Z, Chen Z L, Feng Q H. Studies on pharmacokinetics and tissue concentration of olaquindox in chickens[J]. *Acta Veterinaria et zootechnica sinica*, 1993, **24**(3): 259) 264. [朱柱振, 陈杖榴, 冯淇辉. 喹乙醇在鸡体内的药物动力学及组织浓度研究. 畜牧兽医学报, 1993, **24**(3): 259) 264]

[6] Jiang Y P. Studies on pharmacokinetics of / olaquindox of new additive in feed for rabbits. *Livestock farming veterinary magazine*, 1987, **3**: 8) 9. [蒋永培. 新饲料添加剂/ 喹乙醇在兔体内代谢动力学研究. 畜牧兽医杂志, 1987, **3**: 8) 9]

[7] Kaemmer, K. Studies with olaquindox. 3rd communication. blood level pattern in rats and pigs after oral ingestion[J]. *Vet. Med. Rev.* 1982, (1): 40) 58

[8] Tanaka Jiro. Detailed solutions to fishery medicines translated by Liu Shiyong and Yong Wen Yue. [M]. Beijing: Agricultural press. 1982. [田中二良(刘世英、雍文岳译). 水产药详解. 北京: 农业出版社, 1982]

[9] Spierenburg T J, Van Lenthe H, de Graaf G, et al. Liquid chromatographic determination of olaquindox in medicated feeds and in contents of porcine gastrointestinal tract [J]. *J Assoc off Anal Chem.* 1988, **71**(6): 1106) 1109

[10] Lin Q H. Veterinary pharmacology[M]. Chengdu: Sichuan science and technology press, 1990: 219. [林庆华. 兽医药理学[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1990, 219]

[11] Li M T, Guo W L, Zhong F, et al. Studies on the depletion of oxytetracycline residues on eel (*Anguilla japonica*) tissues [J]. *Journal of fisheries of china*, 1997, **21**(1): 39) 43. [李美同, 郭文林, 钟锋. 土霉素在鳊鱼组织中残留的消除规律. 水产学报, 1997, **21**(1): 39) 43]

STUDIES ON PHARMACOKINETICS AND TISSUE CONCENTRATION OF OLAQUINDOX IN COMMON CARPS

AI Xiao2Hui¹, CHEN Zheng2Wang², ZHANG Chun2Guang², WEN Hua¹ and LIU Chang2Zheng¹

(1. Changjiang Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Jingzhou 434000;

2. School of Life science and Technology, Huazhong university Scientist and Technology University, Wuhan 430074)

Abstract: The concentration of olaquindox in the plasma and tissues of common carps was determined by high performance liquid chromatography(HPLC). Using a C₁₈ column, the mobile phase consisted of methanol/tridistilled water (15B85). The UV detection wavelength was 372 nm. Samples were deproteinized with trichloro acetic acid. The precipitated mixture was shaken and then centrifuged, the filtrate was evaporated to dryness. Within the range of 0.2) 25.6 Ig/mL, Olaquindox had a good linearity. The detectability was 0.04 Ig/ g and the average recovery of olaquindox was 85.93%) 100.2%. The within2day and day2to2day precision expressed by RSD was less than 10% at three drug levels.

Pharmacokinetics parameters and residues of olaquindox were investigated in common *Caps*, after orally administered at a dose of 30mg/ kg fish, The C_{2T} curve was in accordance with one) compartment open model with the first order absorption. The pharmacokinetic parameters of olaquindox in carps are as follows: the elimination half2life(T_{1/2k}) is 5.876h, the distribution half2life(T_{1/2ka}) is 1.466h, the peak time(T_p) is 3.913h, the peak concentration (C_{max}) is 30.25ug/mL and the area under the curve(AUC) is 406.92 mg/L#h. By means of the determination of contents of olaquindox in tissues, its remnant in carp muscles after oral administration with a single dose and several doses and the olaquindox excreted in the prototype. The rhythms were found in the metabolism of olaquindox in muscles, liver and kidney after oral2delivery in single dose and in muscles after oral2delivery in several doses. The drug excreted in the prototype accounted for 6.9% of the total amount of the drug administered. The optimum drug2feeding program and drug2administration ceasing period were suggested.

Key words: Olaquindox; Tissue concentration; Common carp