

硫酸新霉素在吉富罗非鱼体内的药代动力学及休药期

宋洁^{1,2}, 王贤玉¹, 王伟利¹, 姜兰¹, 罗理¹

(1.中国水产科学研究院 珠江水产研究所, 广东 广州 510380; 2.上海海洋大学, 上海 201306)

摘要: 在实验水温(28±2)℃条件下, 按 25 mg·kg⁻¹ 的剂量对吉富罗非鱼(Genetically improved farmed tilapia, GIFT)单次口灌给药后, 采用 UPLC-MS/MS 法测定吉富罗非鱼组织中的药物水平, 研究硫酸新霉素在吉富罗非鱼体内的药代动力学及消除规律。结果表明, 血药浓度时间数据符合一级吸收二室开放模型, 药物在血浆中达峰时间 T_{max} 、血药浓度高峰 C_{max} 和消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 分别为 1.299 h、16.138 μg·mL⁻¹ 和 25.776 h。药物消除速度由快到慢依次为: 肌肉、肝脏、肾脏, 消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 分别为 31.802 h、34.917 h、45.175 h。选取吉富罗非鱼可食性肌肉组织作为残留检测靶组织, 参考中华人民共和国第 235 号公告中对禽肌肉 MRL 规定, 以 0.5 mg·kg⁻¹ 为残留限量, 建议休药期不低于 6 d。[中国水产科学, 2010, 17(6): 1358–1363]

关键词: 吉富罗非鱼; 硫酸新霉素; 药代动力学; 休药期

中图分类号: S94

文献标识码: A

文章编号: 1005-8737-(2010)06-1358-06

硫酸新霉素(Neomycin sulfate)为氨基糖苷类抗生素, 可抑制细菌蛋白质合成, 对葡萄球菌属、需氧革兰氏阴性杆菌、部分结核分支杆菌有较好的抗菌活性, 常用于防治畜禽、养殖鱼类细菌性病害^[1]。由于该药物具有较强的耳毒性和肾毒性^[2], 残留在食品中的硫酸新霉素是潜在的安全隐患, 因此, 该药物的安全使用和残留检测技术就显得十分重要。常用的检测方法有微生物法^[3]、旋光法^[4]、分光光度法^[5]和高效液相色谱法^[6-8], 这些方法样品前处理较繁琐, 通常需要对样品衍生后才能进行检测, 且组织中检测限一般在 0.1 mg·kg⁻¹ 左右, 无法满足药代动力学研究的要求。本实验建立的硫酸新霉素 UPLC-MS/MS 检测法, 样品前处理简单, 且无需衍生, 可直接上机检测, 检测限达到 0.005 mg·kg⁻¹, 可满足兽残和药代动力学研究的要求。

目前国内外未见有关硫酸新霉素在罗非鱼体内药代动力学和残留情况的研究报道和 MRL 的

规定, 对于硫酸新霉素在动物体内的药动和残留研究主要集中在牛、羊等畜禽种类, 由于硫酸新霉素在不同动物种类间的代谢速率是有一定差别的^[9], 因此本研究模拟水产实际养殖条件, 研究了硫酸新霉素在吉富罗非鱼体内的药代动力学及残留情况, 为其在罗非鱼养殖中的科学合理使用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

吉富罗非鱼(Genetically improved farmed tilapia, GIFT)购自珠江水产研究所水产养殖基地, 体质量(200±10) g, 健康无病。实验前在实验池内暂养 2 周, 水温为(28±2)℃。饲喂不含任何药物的全价饲料。实验前对罗非鱼进行抽检表明组织中均不含硫酸新霉素。

1.2 药品与试剂

硫酸新霉素标准品(每毫克相当于 709 单位):

收稿日期: 2010-03-08; 修订日期: 2010-04-13.

基金项目: 国家十一五科技支撑计划项目(2006BAD03B04-02); 广东省农业攻关计划项目(2008A020100006).

作者简介: 宋洁(1983-), 男, 硕士研究生, 从事水产动物药物动力学研究. E-mail: songjie8952@163.com

通讯作者: 姜兰, 副研究员. E-mail: jianglan2@tom.com

购自中国药品生物制品检定所, 批号 3099310; 三氯乙酸(分析纯)、磷酸二氢钠(分析纯): 购自广东光华化学厂; 磷酸氢二钠、氯化钠(分析纯): 购自广州化学试剂厂; 三氟乙酸(色谱纯): 购自杭州宝凯生物化学有限公司; 固相萃取柱: Waters OASIS HLB(500 mg/6mL); 磷酸盐缓冲液(pH6.5): 取磷酸氢二钠($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)9.702 g 和磷酸二氢钠($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)10.686 g 溶解于 500 mL 双蒸水。

1.3 实验仪器与设备

超高效液相色谱-串联四极杆质谱联用仪: 美国 Waters 公司, 配有电喷雾离子源(ESI); 固相萃取仪: 美国 Suppcol 公司; 小流量多通道泵: 美国 Waters 公司; 水浴氮吹干仪: 美国 Organomation Associate 公司; 破碎乳化机: 日本 ACE 公司; 台式高速冷冻离心机: 德国 Sigma 公司。

1.4 色谱及质谱条件

1.4.1 色谱条件 色谱柱: UPLC Acquity BEH (50 mm×2.1mm×1.7 μm); 进样量: 10 μL ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相 A 为乙腈, 流动相 B 为 20 mmol 三氟乙酸水溶液(A、B 体积比 1:19, $V:V$); 等度洗脱, 流速为 0.25 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.4.2 质谱条件 电喷雾 ESI 正离子电离模式, 多反应监测离子采集数据, 毛细管电压 3.5 kV, 萃取电压 4.0 V, 透镜电压 0.5 V, 离子源温度 110 $^{\circ}\text{C}$, 脱溶剂气速 800 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$, 锥孔反吹气速 50 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$, 硫酸新霉素检测条件如表 1 所示。

1.5 实验设计及采样

实验用鱼共分 18 组, 每组 4 尾, 另取 4 尾未给药吉富罗非鱼作空白对照, 采取口灌方式。将药品摇匀后, 用长 10 cm 软胶管从鱼口中插入胃中, 用注射器将药物灌入鱼胃, 无回吐者作为实验对象保留, 按照 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量单次给药。给药前停饲 1 天, 给药后 4 h 自由采食, 于给药后

0.25 h、0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h、168 h、240 h、312 h、360 h、432 h 分别采集血液、肌肉、肝脏和肾脏, 将样品放入 -20°C 冰箱保存用于实验分析。

1.6 样品处理

萃取: 准确称取匀浆肌肉、肝脏、肾脏 2.0 g, 血浆 2.0 mL, 移至 50 mL 离心管, 加入 20 mL 提取液(pH6.5 的磷酸盐缓冲液+5%三氯乙酸; $V:V=1:1$), 水平摇床室温振荡 1h, 离心 15 min (3 500 g, 4 $^{\circ}\text{C}$), 取上清液, 上清液中加入 2 mL 0.2 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 三氟乙酸水溶液。

净化: 用 5 mL 甲醇、5 mL 三氟乙酸水溶液(20 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)活化平衡 HLB 柱, 取全部上清液过柱, 以 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 流速过柱, 5 mL 纯水淋洗, 抽干柱子, 用 6 mL10%乙酸甲醇溶液以 1 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 洗脱至试管中, 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴下氮气吹干。用 1.0 mL 三氟乙酸水溶液(20 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)将其溶解, 过 0.22 μm 针孔滤膜后上机检测。

1.7 回收率

准确取 1.0 mL 血浆及 2.0 g 鱼组织样品(包括肌肉、肝脏、肾脏), 分别添加硫酸新霉素标样制得 0.1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、1.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)添加样品, 静置 30 min, 按照方法 1.6 处理, 各浓度进行 3 批次实验, 每批次进行 5 个样品的平行实验, 计算回收率结果。

1.8 线性关系及检测限

1.8.1 线性关系 准确取 1.0 mL 血浆移至 50 mL 塑料离心管中, 依次加入系列浓度的硫酸新霉素标准液, 制得 0.05 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.2 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、1.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、5.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的加标样品($n=4$); 准确取 2.0 g 组织样品(包括肌肉、肝脏、肾脏)移至 50 mL 塑料离心管中, 依次加入系列浓度的硫酸新霉素标准液, 制得 0.05 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、0.1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、

表 1 硫酸新霉素质谱检测条件
Tab. 1 Mass spectrometry detection condition of neomycin sulfate

药物名称 Drug	保留时间/min Retention time	定性离子对/($\text{m} \cdot \text{z}^{-1}$) Qualitative ion	定量离子对/($\text{m} \cdot \text{z}^{-1}$) Quantitative ion	锥孔电压/V Cone voltages	碰撞能量/eV Collision energy
硫酸新霉素 Neomycin sulfate	0.96	615.30>160.80	615.30>160.80	70.00	30.00
		615.30>293.10		70.00	25.00

0.2 mg·kg⁻¹、0.5 mg·kg⁻¹、1.0 mg·kg⁻¹、5.0 mg·kg⁻¹ 的加标样品($n=4$),室温静置 30 min。按照方法 1.6 处理。将样品药物浓度作为横坐标(x), 定量离子对色谱峰面积为纵坐标(y), 求得回归方程和相关系数(r^2)。

1.8.2 检测限 准确取 1.0 mL 血浆及 2.0 g 组织样品(包括肌肉、肝脏、肾脏), 分别添加标样制得 0.005 mg·L⁻¹、0.01 mg·L⁻¹、0.02 mg·L⁻¹、0.05 mg·L⁻¹、0.075 mg·L⁻¹、0.1 mg·L⁻¹(mg·kg⁻¹)添加样品, 每个浓度做 4 个重复。按照 1.6 方法进行处理, 以 3 倍信噪比为检测限, 以 10 倍信噪比为定量限。

1.9 数据处理及休药期的计算

血浆中药代动力学模型拟合及参数计算采用 3P97 药动学软件分析; 药物在各组织中的浓度曲线图和药物消除的药时曲线图采用 Microsoft Excel 2000 软件绘制。

硫酸新霉素在吉富罗非鱼体内消除后期服从指数消除: $C_t=C_0e^{-kt}$, 这一过程与静脉注射一室模型类似, 因此用 3P97 软件把消除相数据拟合成静脉注射一室模型, 得出血液及各组织中的消除方程及相关参数。各组织药物浓度降至规定水平

所需时间采用休药期软件 WT1.4 计算。

2 结果与分析

2.1 线性关系与检测限

硫酸新霉素标准曲线制备采用外标法定量, 各组织中药物浓度相关系数 r^2 均大于 0.99, 该药物在吉富罗非鱼血浆、肌肉、肝脏及肾脏中的标准曲线、平均回收率、检测限及定量限见表 2。

2.2 药物在鱼体内的药代动力学

在实验水温(28±2)℃条件下, 按 25 mg·kg⁻¹ 的剂量对吉富罗非鱼单次口灌给药后, 药物在血浆中的药动学参数见表 3。经房室模型分析, 其血药浓度时间数据符合一级吸收二室开放模型: $C=0.000\ 9e^{-7.773\ 5t}+13.995\ 7e^{-0.026\ 9t}-13.996\ 6e^{-0.217\ 9t}$ 。药物在血浆中分布较快, 其分布半衰期 $T_{1/2\alpha}$ 为 0.089 2, 且消除较为缓慢, 消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 为 25.776 4 h, 在给药后 312 h 未检测到药物。

2.3 药物在各组织中的分布及消除规律

按照 25 mg·kg⁻¹ 单剂量口灌给药后, 吉富罗非鱼血浆及各组织的药物残留浓度随时间变化的规律见图 1 和图 2。由图中可看出药物广泛分布

表 2 硫酸新霉素在吉富罗非鱼血浆、肌肉、肝脏及肾脏中的标准曲线、平均回收率、检测限及定量限
Tab. 2 Calibration, average recovery, LOD and LOQ of neomycin sulfate in plasma, muscle, liver and kidney of tilapia (GIFT)

样品 Sample	标准曲线($n=4$) Calibration	线性范围 /(mg·kg ⁻¹) Range of linearity	相关系数(r^2) Relavent coefficient	平均回收率/% Average recovery	检测限 /(mg·kg ⁻¹) LOD	定量限 /(mg·kg ⁻¹) LOQ
血浆 Plasma	$y=126.68x-16581$	0.05~5.0	0.9928	88.16±3.95	0.002	0.005
肌肉 Muscle	$y=25.418x+116.6$	0.05~5.0	0.9969	87.63±3.42	0.005	0.01
肝脏 Liver	$y=1.2149x+2753.9$	0.05~5.0	0.9924	72.37±2.63	0.005	0.01
肾脏 Kidney	$y=7.0216x+3609.3$	0.05~5.0	0.9956	80.26±3.29	0.005	0.01

表 3 吉富罗非鱼单剂量口灌硫酸新霉素(25 mg·kg⁻¹ BW)的血浆药代动力学参数
Tab. 3 Pharmacokinetics in plasma following single oral administration of 25 mg·kg⁻¹ (BW) of neomycin sulfate to tilapia (GIFT)

参数 Parameter	单位 Unit	参数值 Value	参数 Parameter	单位 Unit	参数值 Value
A	μg·mL ⁻¹	0.001	AUC	μg·h·mL ⁻¹	456.225
α	h ⁻¹	7.774	$T_{1/2K\alpha}$	h	3.181
B	μg·mL ⁻¹	13.996	K_{21}	h ⁻¹	7.794
β	h ⁻¹	0.027	K_{10}	h ⁻¹	0.027
K_{α}	h ⁻¹	0.218	K_{12}	h ⁻¹	0.020
$T_{1/2\alpha}$	h	0.089	$C_{\max}$	μg·mL ⁻¹	16.138
$T_{1/2\beta}$	h	25.776	$T_{\max}$	h	1.299

于各组织中, 给药后第 240 小时肌肉中药物水平为 $0.18\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 给药后第 312 小时肝脏中药物残留为 $0.39\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 其中肾脏中药物消除最慢, 给药后第 360 小时肾脏中药物残留为 $0.32\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 第 432 小时各组织中均未检测到药物。数据经回归处理得到血浆和各种组织中药物残留水平(C)与时间(T)关系的消除曲线方程、相关指数(r^2)及消除半衰期($T_{1/2}$)见表 4。

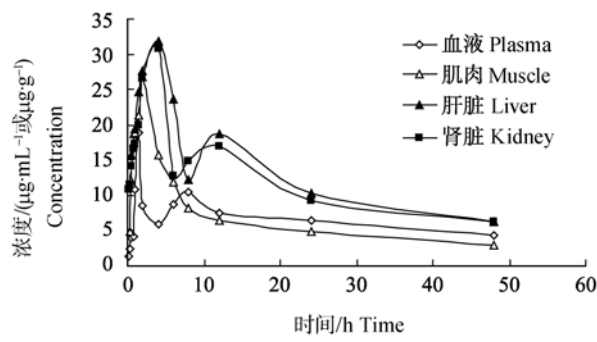


图 1 吉富罗非鱼单剂量口服硫酸新霉素后各组织中药物残留

Fig.1 Residue of neomycin sulfate in tissues of tilapia (GIFT) after oral administration

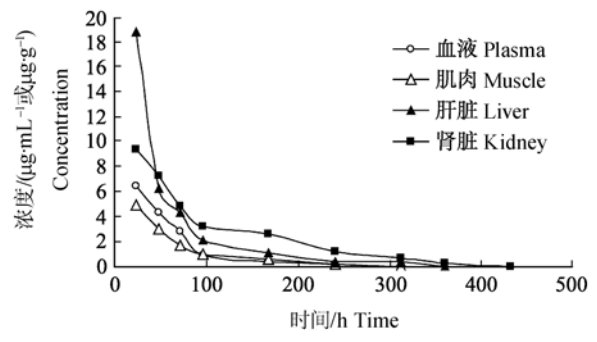


图 2 吉富罗非鱼口服硫酸新霉素后药物消除曲线

Fig.2 Elimination curve of neomycin sulfate in tilapia (GIFT) after single oral administration

表 4 吉富罗非鱼口服新霉素后血浆和组织消除曲线方程及参数

Tab.4 Equation of elimination curve and parameters of neomycin sulfate in plasma and tissues after oral administration in tilapia (GIFT)				
组织 Tissue	方程 Equation	相关指数 r^2	消除半衰期/h $T_{1/2}$	
血浆 Plasma	$C_{\text{血}}=13.736e^{-0.027t}$	0.992	25.935	
肌肉 Muscle	$C_{\text{肌}}=8.371e^{-0.022t}$	0.999	31.802	
肝脏 Liver	$C_{\text{肝}}=25.52e^{-0.02t}$	0.999	34.917	
肾脏 Kidney	$C_{\text{肾}}=17.096e^{-0.015t}$	0.999	45.175	

2.4 休药期

联合国食品法典委员会(CAC)及世界各国均未制定鱼组织中新霉素的残留限量(MRL), 鉴于中国的水产养殖量较大, 在保障食品安全方面可参考农业部第 235 号公告, 以禽肌肉组织的标准 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为残留限量(MRL), 由于水产药物中大部分使用硫酸新霉素, 根据以上标准对硫酸新霉素残留限量(MRL)计算得 $0.74\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。通过休药期软件 WT1.4 计算可知各组织的理论休药期为: 肌肉 5.34 d; 肝脏 8.19 d; 肾脏 9.81d。选取吉富罗非鱼可食性肌肉组织作为残留检测靶组织, 建议休药期不低于 6 d。

3 讨论

3.1 硫酸新霉素在罗非鱼体内的药代动力学特征

目前, 国内外对硫酸新霉素在动物体内的药代动力学研究的相关报道主要集中在畜牧及家禽方面, 未见水产动物体内的药代动力学研究报道。在实验水温(28 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 药物在血浆中的消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 为 $25.776\pm4\text{ h}$, 表明药物在罗非鱼体内消除速度较为缓慢, 但硫酸新霉素在牛体内的消除速度较快, Ziv 等^[10]按 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量给牛静脉注射, 其消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 为 $(3.25\pm0.86)\text{ h}$; Black 等^[11]按 $12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量给牛静脉注射, 其消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 为 $(2.776\pm0.792)\text{ h}$; Shaikh 等^[12]按 $22\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量给牛肌肉注射, 其消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 为 $(6.61\pm3.14)\text{ h}$ 。从以上比较可以看出该药物在罗非鱼和牛体内药动学特征存在显著差异, 此差异可能是由于罗非鱼属于水生变温动物, 在实验水温(28 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 体温维持在 28°C 左右, 而牛属于恒温动物, 体温一般维持在 37.5°C 。一般来说, 在一定温度范围内, 药物代谢强度与体温成正比, 且牛具有较罗非鱼更为完善的代谢器官, 可以通过肝脏和肾脏进行主动代谢, 因此硫酸新霉素在罗非鱼体内代谢较慢。

硫酸新霉素在单次口服给药后血液和肝脏中出现了双峰现象。目前关于口服给药后药物 C - T 曲线的双峰现象研究报道较多, 认为引起该现象的主要原因是由于药物的肠肝循环和非齐性吸收

所致,两峰间隔时间由 2 h 到 20 h 不等^[13-14]。通过作者的实验发现,对吉富罗非鱼单次口灌给药后,12 h 肝脏中出现了第 2 个药物浓度高峰,说明药物排泄进入十二指肠后,可在小肠重吸收返回肝脏,形成肠肝循环,引起双峰现象。非齐性吸收:这种吸收现象主要是由于在胃肠道的不同部位和管壁对某些药物的通透性不同,当口服药物后,不同部位的吸收时间和吸收速率并不一致,一般有 2 个吸收部位,一个吸收部位在胃肠道上部,另一个在下部^[15]。由于硫酸新霉素口服后大部分以原形排出,因此当药物在不同部位被吸收时,药物的形态主要以原形为主,所以在检测组织中药物浓度时,出现了 2 个药物浓度峰;吉富罗非鱼单次口灌给药后血液和肝脏中出现的双峰现象可能是由肠肝循环和非齐性吸收所引起的。

3.2 硫酸新霉素在罗非鱼组织中消除规律

在实验水温(28±2)°C 条件下,按 25 mg·kg⁻¹ 的剂量对吉富罗非鱼单次口灌给药后,药物在各组织中消除速度由快到慢依次为:肌肉、肝脏、肾脏,消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 分别为 31.802 h、34.917 h、45.175 h。Ronning 等^[16]对新霉素在牛、羊、山羊和猪体内消除规律做了研究报告,他们按 22 mg·kg⁻¹ 体质量自由饮水给药,采用微生物杯碟法进行残留分析,结果新霉素在牛肾脏中残留时间为 14 d,羊肾脏中残留为 7 d,山羊中肾脏残留为 4 d,猪肾脏中残留为 14 d,其他组织未检出有药物残留;Black 等^[11]在同一时间检测牛的肾皮质和肾髓质组织发现肾皮质中的新霉素含量要远远高于髓质中药物的含量;沈川等^[9]认为新霉素在动物体内与肾皮质以较强的离子键结合,在肾中蓄积时间很长,通常需要 28~30 d 的休药期。以上研究结果表明,虽然罗非鱼与牛、羊、猪等哺乳类动物种属间的消除半衰期相差较远,但消除规律一致,在肾脏中消除速率最慢,残留时间最长。

参考文献:

- [1] 常津,刘海峰,姚康德.实用药物指南: [M]. 第 1 版. 北京:人民军医出版社,2000: 264-285.
- [2] Isoherranen N, Soback S. Determination of Gentamicins C₁, C_{1a}, and C₂ in Plasma and Urine by HPLC[J]. J AOAC Int, 1999, 82: 1017-1045.
- [3] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 866-898.
- [4] 刘明忠. 旋光法测定硫酸新霉素溶液的含量[J]. 药学实践杂志, 1997, 15(1): 38.
- [5] 陈壬荃, 陈桂良. 新霉素及其他氨基糖苷类抗生素的分光光度快速测定[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(2): 79.
- [6] Stead D A, Richards R M E. Sensitive fluorimetric determination of gentamicin sulfate in biological matrices using solid-phase extraction, pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate and reversed-phase high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr B, 1996, 675: 295-302.
- [7] Stead D A, Richards R ME. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for aminoglycosides in biological matrices enables the direct estimation of bacterial drug uptake[J]. J Chromatogr B, 1997, 693: 415-421.
- [8] Andrzej P, Jan Z, Jolanta N, et al. Sample preparation for residue determination of gentamicin and neomycin by liquid chromatography[J]. J Chromatogr A, 2001, 914: 59-66.
- [9] 沈川, 肖希龙. 新霉素在动物机体中的残留及其测定方法[J]. 中国兽药杂志, 1998, 32(2): 53-56.
- [10] Ziv G and Sulman FG. Distribution of aminoglycoside antibiotics in the blood and milk[J]. Res Veterin Sci, 1974, 17: 68-74.
- [11] Black W D, Holt J D, Gentry R D. Pharmacokinetic study of neomycin in calves following intravenous and intramuscular administration[J]. Can J Compar Med, 1983, 47: 433-435.
- [12] Shaikh B, Jackson J, Guyer G, et al. Determination of neomycin in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. Application to a preliminary pharmacokinetic study[J]. J Chromatogr Biomed Appl, 1991, 571: 189-198.
- [13] Kroboth P D, Smith R B, Rault R, et al. Effects of end-stage renal disease and aluminum hydroxide on temazepam kinetics[J]. Clin Pharmacol Therap, 1985, 37: 453-459.
- [14] Pentikainen P J, Neuvonen P J, Penttilä A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in healthy volunteers[J]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1983, 21: 98-107.
- [15] Staveris S, Houin G, Tillement JP, et al. Primary dose-dependent pharmacokinetic study of veralipride[J]. J Pharmac Sci, 1985, 74: 94-96.
- [16] FAO. Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Food[Z], FAO Food and Nutrition Paper 41/7, 1994, 56-57.

Pharmacokinetics and withdrawal period of neomycin sulfate in tilapia (GIFT)

SONG Jie^{1,2}, WANG Xianyu¹, WANG Weili¹, JIANG Lan¹, LUO Li¹

(1. Pearl River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou 510380, China; 2. Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract: The pharmacokinetics and elimination of neomycin sulfate were investigated after single oral administration (25 mg·kg⁻¹ BW) in tilapia (Genetically improved farmed tilapia, GIFT) at (28±2)°C. The concentration of neomycin sulfate in tissues of tilapia were determined by UPLC-MS/MS. The results demonstrated that concentration-time data of neomycin sulfate of plasma was best defined as two-compartmental open model. The maximal concentration, peak time and elimination half-life of plasma were 9.138 µg·mL⁻¹, 10.998 h and 25.776 h, respectively. The elimination speed from fast to slow were muscle, liver, kidney with the elimination half-life of 31.802 h, 34.917 h, 45.175 h, respectively. According to the People's Republic of China Announcement No.235, the maximum residue limit of 0.5 mg·kg⁻¹ in muscle of avian, the withdrawal period should not be less than 6 d under this experiment condition. [Journal of Fishery Sciences of China, 2010, 17(6): 1358–1363]

Key words: tilapia; neomycin sulfate; pharmacokinetics; withdraw period

Corresponding author: JIANG Lan. E-mail: jianglan2@tom.com

《中国水产科学》网上投稿系统正式开通

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高学报工作效率,《中国水产科学》编辑部引进了网上期刊投稿采编系统,并建立了门户网站。目前该系统已正式运行,可以实现作者在线投稿,在线查询稿件处理进程;编辑在线收稿、送审,在线编辑加工;审稿专家在线审稿;各种表格、数据的批量生成和保存等功能。请作者登录编辑部网址 <http://www.fishscichina.com>,注册后在线投稿及查询稿件处理进度。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家启用本系统,并向编辑部反馈意见,以促进系统不断完善。自 2010 年 10 月起,编辑部只受理经本系统投来稿件,敬请关注。如您在操作上遇到任何问题,请通过邮箱(zgsckx@cafs.ac.cn)或电话(010-68673921, 010-68691939)与编辑部联系。感谢您对本刊的关注与支持!