

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.04.09

替米考星颗粒在猪体内的药代动力学研究

封琦¹, 张笑意², 吴植¹, 郭长明¹, 朱善元^{1*}

(1. 江苏农牧科技职业学院, 江苏省兽用生物制药高新技术研究重点实验室, 江苏泰州 225300;

2. 江苏南农高科动物药业有限公司, 江苏泰州 225529)

[收稿日期] 2019-02-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 04-0059-06 [中图分类号] S859.796

[摘要] 研究 20%树脂包被替米考星颗粒在猪体内的药代动力学特性并评价其(受试制剂 T)与国际(R1)国内(R2)两种参比制剂的生物等效性。采用随机三制剂、三周期自身交叉试验设计,选取 6 头健康的阉割过的小公猪(体重 20.7 ± 2.6 kg),分别口灌给药三种制剂(10 mg/kg b.w.),采用高效液相色谱法(HPLC)测定血浆替米考星浓度,利用 Kinetica 5.0 分析药代动力学特性及生物等效性评价。20%树脂包被替米考星颗粒在猪体内的药时曲线符合带一级吸收的二室开放模型;T、R1、R2 的 $C_{\max}$ 分别为 (0.2830 ± 0.0292) 、 (0.2815 ± 0.0291) 、 (0.4087 ± 0.0421) $\mu\text{g/mL}$, $t_{\max}$ 分别为 (4 ± 0.9832) 、 (0.75 ± 0.1581) 、 (1 ± 0.2458) h, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (10.8715 ± 1.1203) 、 (9.8715 ± 1.0173) 、 (10.6441 ± 1.0969) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$;受试制剂相比于两种参比制剂的相对生物利用度分别为 $110.13 \pm 6.04\%$ (R1)和 $102.63 \pm 9.64\%$ (R2)。结果表明,三种制剂间具备生物等效性;20%树脂包被替米考星颗粒有更好的缓释作用,具有一定的生物安全性,在体内保持药效时间更久。

[关键词] 替米考星;高效液相色谱法;猪;药代动力学;生物等效性

Pharmacokinetics of Tilmicosin Granula in Swines

FENG Qi¹, ZHANG Xiao-yi², WU Zhi¹, GUO Chang-ming¹, ZHU Shan-yuan^{1*}

(1. Jiangsu Agri-animal Husbandry Vocational College, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Veterinary Bio-pharmaceutical High-Tech Research, Taizhou, Jiangsu 225300, China; 2. Jiangsu Nannong High-tech Animal Pharmaceutical Co Ltd., Taizhou, Jiangsu 225529, China)

Corresponding author: ZHU Shan-yuan, E-mail: 477684452@qq.com

Abstract: The pharmacokinetics of tilmicosin granula coated with 20% resin (test formulation, T) in swines were investigated and the bioequivalence of T and the other two similar products at home (reference formulation 2, R2) and abroad (reference formulation 1, R1) were also evaluated. A randomized three-period and three-way crossover self-controlled design was employed. Six healthy castrated male pigs (average body weight 20.7 ± 2.6 kg) were selected to take three formulations by oral administration separately (10 mg/kg b.w.). The plasma concentrations of tilmicosin were analyzed by HPLC. The pharmacokinetic parameters and bioequivalence were calculated with Kinetica5.0. The concentration-time curve of tilmicosin granula coated with 20% resin fitted a two

基金项目: 江苏农牧科技职业学院企业横向配套项目(NSFPT201853)

作者简介: 封琦,博士,讲师,从事兽药代谢研究。

通讯作者: 朱善元。E-mail: 477684452@qq.com

-compartment open model with first-order absorption. The main pharmacokinetic parameters of T, R1, R2 were as follows, $C_{\max}$ as (0.2830 ± 0.0292) , (0.2815 ± 0.0291) , (0.4087 ± 0.0421) $\mu\text{g/mL}$, $t_{\max}$ as (4 ± 0.9832) , (0.75 ± 0.1581) , (1 ± 0.2458) h, $AUC_{0-\infty}$ as (10.8715 ± 1.1203) , (9.8715 ± 1.0173) , (10.6441 ± 1.0969) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The relative bioavailability of R1 and R2 were $(110.13 \pm 6.04)\%$ and $(102.63 \pm 9.64)\%$. In conclusion, the three formulations are bioequivalent. Tilmicosin granula coated with 20% resin shows better performance of sustained-release, which improves biosafety and last longer.

Key words: tilmicosin; HPLC; swine; pharmacokinetics; bioequivalence

替米考星(Tilmicosin)是一类从泰乐菌素衍生得到的广谱大环内酯类抗生素;Backstrom 等^[1]发现替米考星在体外对革兰氏阳性菌、支原体以及某些革兰氏阴性菌都有极好的抗菌效果。Du 等^[2]还发现替米考星可通过改变胞内 pH 从而对猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, PRRSV)产生较强的抗病毒作用。Shen 等^[3]研究了替米考星在猪体内的药代动力学特性,发现替米考星在动物体内具有吸收快,消除缓慢的特点。替米考星在养猪生产中主要用于预防和治疗呼吸道疾病^[4-5]。但替米考星本身味道苦,不耐酸,在胃液作用下降低药效并伤胃。为了解决传统剂型的不足,发展了包被工艺的替米考星颗粒,该技术不仅解决了苦味问题,还实现了药物的肠道溶解,避免了药物对胃的刺激和胃酸对药物的损害,提高了使用效果^[6]。本试验研究树脂包被工艺的替米考星颗粒在猪体内的药代动力学特性,并将其作为受试制剂与国际国内市场上的主流产品进行了生物等效性分析,为新药研发和临床用药提供科学指导。

1 材料与方法

1.1 实验动物 6 头健康的阉割过的小公猪,体重 (20.7 ± 2.6) kg,购自江苏苏姜种猪有限公司。试验前于实验室动物房隔离器内饲养 1 w,期间正常投喂不含任何抗生素的全价料。

1.2 药品和试剂 替米考星标准品(CAS:108050-54-0,规格 100 mg,含量 93.9%)购自中国药品生物制品检定所;受试制剂替米考星肠溶颗粒(20%树脂包被,T),由江苏南农高科动物药业有限公司提供;国外参比制剂泰勇(批号 C742086,20%替米

考星颗粒,R1),国内参比制剂非严康(批号 DUH161204,20%替米考星粉剂,R2)分别由礼来(上海)动物保健有限公司和河北远征药业有限公司提供;磷酸、乙酸铵、二丁胺均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司;甲醇、乙腈、四氢呋喃等色谱纯试剂为 TEDIA 公司产品。磷酸二丁胺配制采用 700 mL 纯净水+168 mL 二丁胺+70 mL 磷酸的顺序依次添加,注意倾倒缓慢并充分搅拌,待冷却至室温时,用磷酸少量多次添加调节 pH 至 2.5~2.6,加水补齐体积到 1000 mL,过滤后备用。

1.3 仪器设备 Agilent-1260 高效液相色谱仪,含四元泵和紫外检测器(美国 Agilent 公司);Eppendorf 5424 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);HSE-24D 固相萃取装置(天津市恒奥科技发展有限公司);UGC-24M 氮气吹干仪(北京优晟联合科技有限公司)。

1.4 给药方案及采样设计 试验采用随机三制剂、三周期自身交叉试验设计,插胃导管进行口灌给药,根据体重及有效含量换算,每头猪单剂量口服 10 mg/kg 体重。每次服药间隔清洗期为 14 d。服药后分别于 5 min、15 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h 前腔静脉采血,每次采血 5 mL,置于肝素钠浸润过的塑料离心管中,3500 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆,冰箱-20℃冻存。

1.5 血药浓度检测 将 SPE 柱(BondElute C18, 100 mg 5 mL)置于固相萃取装置上,先用 10 mL 甲醇活化、10 mL 超纯水进行平衡;然后精确量取 1 mL 猪血浆样品,添加 0.75 mL 10%高氯酸,12000 r/min 离心 15 min,取上清液过 SPE 柱;再用 10 mL 5%氨

水、5 mL 35% 乙腈淋洗;强力抽干 10 min 后,5 mL 洗脱液洗脱于试管中,将其置于 30 ℃ 金属浴条件下用氮气吹至干燥;最后用流动相将其溶解,精确定容至 2 mL。涡旋 60 s,静置 10 min,0.22 μm 滤膜进行过滤,供 HPLC 分析。洗脱液配方及色谱检测条件具体参考农业部国家检测标准^[7];选择 Agilent TC-C18(4.6 mm×150 mm,5 μm)色谱柱;以水-乙腈-磷酸二丁胺溶液-四氢呋喃(805:115:25:55)为流动相;流速 1.0 mL/min,柱温为 30 ℃,检测波长为 290 nm;进样量为 40 μL。

1.6 数据分析 根据所测得血药浓度-时间数据,采用药代动力学软件 Kinetica5.0 经典房室模型进行曲线拟合,分析药代动力学特性;采用非房室模型主要药代动力学参数进行相对生物利用度评估;采用方差分析、90% 置信区间及双单侧 *t* 检验进行生物等效性分析^[8]。

2 结果与分析

2.1 色谱分离 图 1 为空白血浆色谱图,由图 2 可知目标化合物的两个峰与杂质完全分离,无相互干扰;反式异构体与顺式异构体保留时间分别为 6.657 min 和 7.733 min,均控制在 8 min 左右,提高了分析效率;在药物浓度 0.05~20 μg/mL 范围内,替米考星峰面积(顺式和反式异构体的峰面积之和)与浓度呈线性相关,其回归方程为 $Y=674366X-37579$, $r=0.9996$;血浆中检测限(LOD)和定量限(LOQ)采用逐级稀释标准品进样,根据峰面积计算三倍信噪比和十倍信噪比,得到的结果为 1.32 μg/L 和 4.41 μg/L;加标回收率(在 0.05~5 μg/mL)为 86%~113%;采用 1 μg/mL 标准品每天测 5 次,连测 5 d,根据每天和不同天数间峰面积的 *RSD*(相对标准差)计算得到:日内精密度的 2.38%~3.02%,日间精密度 3.87~5.33%,能满足后续药代动力学分析要求。

2.2 药代动力学分析 三种制剂的平均药时曲线见图 3,20%树脂包被替米考星、泰勇、菲严康的血药峰浓度 C_{max} 分别为 0.2830、0.2815、0.4087 μg/mL,药物达峰时间 T_{max} 分别为 4、0.75、1 h,表明 20%树脂包被替米考星药物峰浓度与国外参比

制剂泰勇相接近,吸收速率明显慢于泰勇和菲严康。药时曲线房室模型拟合结果表明三种制剂均符合一级吸收,权重为 1 的二室开放模型,具体药代参数见表 1。

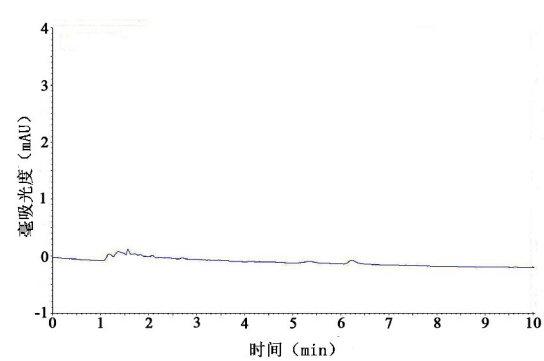


图 1 空白血浆色谱图

Fig 1 Chromatogram of blank plasma

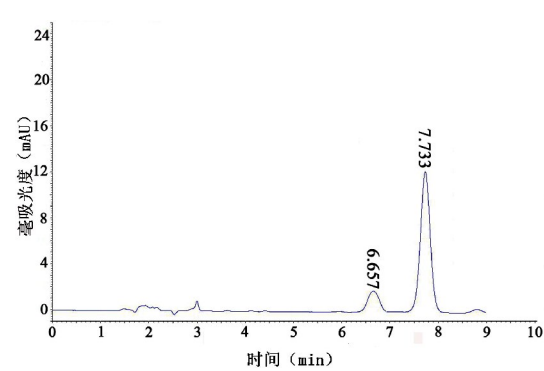


图 2 血浆 5 μg/mL 替米考星加标色谱图

Fig 2 Chromatogram of plasma spiked with 5 μg/mL tilmicosin

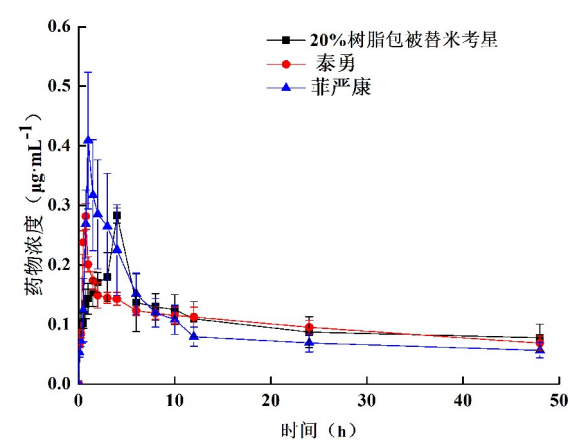


图 3 三种制剂平均药时浓度曲线

Fig 3 Mean plasma concentration-time curves of three formulations

表 1 房室模型分析($n=6,\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Compartmental analysis ($n=6,\bar{x}\pm s$)

参数	受试制剂	参比制剂 1	参比制剂 2
$A/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.2295±0.0244	0.3543±0.0445	0.6501±0.0847
α/h^{-1}	0.2223±0.0051	1.6610±0.0611	0.6440±0.0582
$B/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.0866±0.0089	0.1324±0.0136	0.1082±0.0113
β/h^{-1}	0.0020±0.0002	0.0137±0.0003	0.0157±0.0005
K_a/h^{-1}	0.7003±0.0111	1.7651±0.0656	0.7390±0.0666
$V/F(\text{e})/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	32.0000±3.4171	20.8321±2.4247	13.3957±1.6771
K_{12}/h^{-1}	0.1549±0.0033	1.1634±0.0589	0.4581±0.0466
K_{21}/h^{-1}	0.0623±0.0014	0.4621±0.0020	0.1052±0.0033
K_{10}/h^{-1}	0.0071±0.0008	0.0492±0.0018	0.0964±0.0088
$CL/F/(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$	0.2259±0.0375	1.0240±0.1105	1.2824±0.1406

2.3 生物等效性分析 根据非房室模型分析结果($n=6,\bar{x}\pm s$)和(102.63±9.64)%($n=6,\bar{x}\pm s$);利用对数转换药代动力学参数 $AUC_{0-\infty}$ 进行生物等效性评价,结果(表 3 和 4)表明受试制剂与两种参比制剂生物等效。

($n=6,\bar{x}\pm s$)和(102.63±9.64)%($n=6,\bar{x}\pm s$);利用对数转换药代动力学参数 $AUC_{0-\infty}$ 进行生物等效性评价,结果(表 3 和 4)表明受试制剂与两种参比制剂生物等效。

表 2 非房室模型分析 ($n=6,\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Non-compartmental analysis ($n=6,\bar{x}\pm s$)

参数	受试制剂	参比制剂 1	参比制剂 2
$C_{\max}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.2830±0.0292	0.2815±0.0291	0.4087±0.0421
$T_{\max}/\text{h}$	4±0.9832	0.75±0.1581	1±0.2458
$AUC_{0-96\text{h}}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	9.0233±1.0643	8.5882±0.9868	9.6861±0.9982
$AUC_{0-\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	10.8715±1.1203	9.8715±1.0173	10.6441±1.0969
MRT/h	75.8230±4.7082	71.6191±0.9310	97.7270±10.7500
$T_{1/2}/\text{h}$	52.1867±5.6972	50.6339±6.5697	75.1292±3.1275

表 3 方差分析结果

Tab 3 Variance analysis results

变异来源	自由度	平方和	均方	F 值	P 值
周期	2	0.0050	0.0025	0.1572	0.8571NS
个体	5	0.0672	0.0134	0.8509	0.551 NS
制剂	2	0.0309	0.0154	0.9771	0.4172 NS
误差	8	0.1264	0.0158		
总体	17	0.2294			

NS 表差异不显著($P>0.05$)

表 4 双向单侧 t 检验及 90%置信区间分析结果

Tab 4 Results of two one-sided t test and 90% confidence interval analysis

项目	t_1	t_2	t	90% confidence interval
T、R1 生物等效性检验	9.6048	3.8058	1.8595	103.52%~117.06%
T、R2 生物等效性检验	7.3407	6.0699	1.8595	96.00%~108.66%

3 讨论与结论

3.1 药代动力学特性 目前关于猪体内的替米考星药代动力学报道,主要以传统剂型磷酸替米考星及替米考星水溶液为主^[8-11]。本研究中采用单剂量(10 mg/kg b.w.)口灌给药后,20%树脂包被替米考星颗粒在体内的药时曲线符合带吸收的二室开放模型,与此前的报道结果相一致^[8,12]。其吸收速率常数 K_a 为 0.7003 h^{-1} ,小于报道的替米考星原粉(6.586 h^{-1})及替米考星微囊制剂(2.471 h^{-1})(按每头猪单剂量 30 mg/kg b.w.口灌给药)^[12],这表明 20%树脂包被替米考星颗粒比替米考星原粉及替米考星微囊制剂吸收要慢,从而起到了药物缓释作用;其消除速率常数 K_{10} 为 0.0071 h^{-1} ,表观清除速率 CL/F 为 0.2259 mg/kg/h ,均比报道的磷酸替米考星可溶性粉要小(按每头猪单剂量 9.6 mg/kg b.w.口灌给药, K_{10} 为 0.1456 h^{-1} ,CL/F 为 2.5379 mg/kg/h),这说明 20%树脂包被替米考星颗粒比磷酸替米考星消除要慢;其中央室表观分布容积 V/F(c) 为 32 L/kg 同样大于磷酸替米考星(26.2789 L/kg),这表明 20%树脂包被替米考星颗粒组织穿透能力强,很可能在猪肺部出现了药物组织富集^[13];同时将自身参数比较,还可发现 K_{10} 要远小于 K_a ,这表明该剂型同样遵循吸收迅速,消除缓慢的药代动力学特性,从侧面验证了前人的结论^[3,14-15]。

非房室模型分析发现 20%树脂包被替米考星颗粒药物浓度达峰实测值 t_{max} 为 4 h,要晚于替米考星原粉($t_{max}-0.75\text{ h}$)^[12]、磷酸替米考星可溶性粉($t_{max}-2\text{ h}$,单剂量口服 9.6 mg/kg b.w.)^[8]、20%磷酸替米考星颗粒 Resmitil®($t_{max}-2\text{ h}$)^[16] 以及其余报道(浙江国邦制药有限公司, $t_{max}-3\text{ h}$)^[15];药物浓度 C_{max} 实测值为 $0.2830\pm0.0292\text{ }\mu\text{g/mL}$,比磷酸替

米考星可溶性粉小($0.4818\pm0.1366\text{ }\mu\text{g/mL}$,单剂量口服 9.6 mg/kg b.w.),表明药物吸收较慢但比较充分;药物平均驻留时间 MRT($75.8230\pm4.7082\text{ h}$)和药物消除半衰期 $t_{1/2}$ ($52.1867\pm5.6972\text{ h}$)均大于 20%磷酸替米考星颗粒 Resmitil®(MRT- $27.9\pm4.4\text{ h}$; $t_{1/2}-23.5\pm4.7\text{ h}$)^[16],这表明 20%树脂包被替米考星颗粒在猪体内的药物作用时间更为持久,消除缓慢,这与经典房室模型分析的药代动力学特征相吻合。

3.2 生物等效性分析 生物等效性分析一般采用非房室模型参数,由 t_{max} 参数可知,20%树脂包被替米考星颗粒药物平均达峰时间(4 h)要晚于菲严康(1 h)和泰勇(0.75 h);从参数 C_{max} 来看,20%树脂包被替米考星颗粒药物峰浓度($0.2830\pm0.0292\text{ }\mu\text{g/mL}$)与泰勇($0.2815\pm0.0291\text{ }\mu\text{g/mL}$)几乎相等,比菲严康小了几近 1/2($0.4087\pm0.0421\text{ }\mu\text{g/mL}$);这表明 20%树脂包被替米考星颗粒在生物安全性上(峰浓度几乎相同)与泰勇接近一致,但要优于菲严康(预实验采用文献报道中的常规剂量 30 mg/kg b.w.灌服,出现胃肠道刺激反应),同时相较于泰勇和菲严康缓释作用明显。

$AUC_{0-\infty}$ 作为衡量生物等效性的主要关键性指标,同时还能反映出药物在机体内的暴露程度,由相对生物利用度的计算结果可知,20%树脂包被替米考星颗粒 $AUC_{0-\infty}$ 要大于泰勇和菲严康,这表明 20%树脂包被替米考星颗粒在体内能够长时间发挥药效。结合方差分析($P>0.05$)、双向单侧 t 检验($t_1, t_2>t_1-0.05(8)$)及 90%置信区间分析(均落在国标规定的 80%~125%内)综合判断可得出,20%树脂包被替米考星颗粒、泰勇和菲严康三种制剂间具备生物等效性。

综上所述,本研究结果显示 20%树脂包被替米

考星颗粒口服给药的总体药代动力学特征与国际、国内参比制剂相吻合,三者之间具有生物等效性,同时还有良好的缓释作用和一定的生物安全性,相较于同类产品在今后的兽医临床用药中具有良好的推广和应用价值。

参考文献:

- [1] Backstrom L, Mcdonald J, Collins M. Efficacy of tilmicosin, and a combination of tylosin and sulfamethazine, for control of swine atrophic rhinitis involving infection with toxigenic *Pasteurella multocida* type D [J]. *Journal of Swine Health and Production*, 1994, 2(4): 11-14.
- [2] Du Y, Yoo D, Paradis M A, *et al.* Antiviral activity of tilmicosin for type 1 and type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus in cultured porcine alveolar macrophages[J]. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*, 2011, 3(3): 28-33.
- [3] Shen J, Li C, Jiang H, *et al.* Pharmacokinetics of tilmicosin after oral administration in swine[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2005, 66(6): 1071-1074.
- [4] 赵 林. 替米考星在生猪生产上的应用[J]. *中国猪业*, 2012, (5): 60.
Zhao L. The application of tilmicosin in swine production[J]. *Chinese pig industry*, 2012, (5): 60.
- [5] Lin C, Yang Y, Lin W, *et al.* Tilmicosin reduces PRRSV loads in pigs *in vivo*[J]. *Journal of Agricultural Science*, 2015, 8(1): 154.
- [6] Rassouli A, Al-qushawi A, Atyabi F, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of three promising tilmicosin-loaded lipid nanoparticles in comparison with tilmicosin phosphate following oral administration in broiler chickens[J]. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2016, 40(5): 540-547.
- [7] ICS67.100X16-2007, 牛奶中替米考星残留量的测定高效液相色谱法[M]. 北京: 中国农业出版社, 2008.
ICS67.100X16-2007, A method for determination of tilmicosin residue in milk by high-performance liquid chromatography[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2008.
- [8] 袁宗辉. 兽药生物等效度试验法[J]. *中国兽药杂志*, 2002, 36(5): 36-40.
Yuan Z H. Bioequivalence study method of veterinary medicine [J]. *China Journal of Veterinary Medicine*, 2002, 36(5): 36-40.
- [9] 沈向荣. 磷酸替米考星在猪体内的药代动力学研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2013.
Shen X R. Pharmacokinetics of tilmicosin phosphate in swine [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2013.
- [10] Thomson T D, Buck J M, Moran J W, *et al.* Pharmacology and safety of Pulmotil (tilmicosin phosphate) in swine[C]//American Association of Swine Practitioners 28th Annual Meeting. Des Moines: ASAP, 1997: 51-55.
- [11] 沈向荣, 苏亚楠, 刘 彩, 等. 磷酸替米考星在猪体内的药代动力学研究[J]. *南京农业大学学报*, 2013, 36(5): 120-124.
Sheng X R, Su Y N, Liu C, *et al.* Pharmacokinetics of tilmicosin phosphate in swine[J]. *Journal of Nanjing Agricultural University*, 2013, 36(5): 120-124.
- [12] Thomson T D, Darby J M, Moran J W, *et al.* Serum and lung tilmicosin concentration in swine following dosing with tilmicosin fortified feed[C]//International Pig Veterinary Society Congress. Bangkok: Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, 1994: 26-30.
- [13] 胡亚南. 氟苯尼考、恩诺沙星及替米考星微囊在猪体内的药物动力学研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2011: 38-52.
Hu Y N. Study on the pharmacokinetics of florfenicol, enrofloxacin & tilmicosin microcapsules in pigs[D]. Yangling: Northwest A & F University, 2011. (in Chinese)
- [14] Scorneaux B, Shryock T R. Intracellular accumulation, subcellular distribution and efflux of tilmicosin in swine phagocytes[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 21(4): 257-268.
- [15] 王建兵. 替米考星溶液和磷酸替米考星可溶性粉在肉鸡体内的药动学比较研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2015.
Wang J B. Comparative pharmacokinetic of tilmicosin solution and tilmicosin phosphate powder in broilers[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2015.
- [16] Zhang L, Zhao L, Liu Y, *et al.* Pharmacokinetics of tilmicosin in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Haemophilus parasuis*[J]. *Journal of Veterinary Science*, 2017, 18(4): 431-437.
- [17] Puntawee S, Nunta K. Pharmacokinetics of tilmicosin (Resmitil®) in crossbred pigs following single oral administration [J]. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 2017, 47(Supplementary): 85-87.

(编辑: 侯向辉)