

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.12.6

# 帕托珠利混悬液在仔猪体内的药代动力学及生物利用度研究

张小龙<sup>1,2</sup>, 沈佳晨<sup>1,2</sup>, 聂贞<sup>1,2</sup>, 王美红<sup>1,2</sup>, 蒋玥<sup>1,2</sup>, 卜仕金<sup>1,2\*</sup>

(1. 扬州大学兽医学院, 江苏扬州 225009; 2. 江苏高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏扬州 225009)

[收稿日期] 2020-06-27 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 12-0031-07 [中图分类号] S859.795

**[摘要]** 为研究帕托珠利混悬液在仔猪体内的药代动力学特征及生物利用度, 采用平行实验设计方法, 将 16 头 40 日龄健康仔猪随机分成两组, 每组 8 头 (公母各半), 分别进行单剂量静脉注射 (6 mg/kg bw) 和单剂量口服给药 (15 mg/kg bw), 所有猪给药前禁食 12 h, 给药 2 h 后恢复正常饮食。给药后按预定的采血点采集血样, 血浆中帕托珠利的含量采用经验证的 HPLC 检测方法进行测定。实测血药浓度数据采用 Graphad prism 8.0 拟合药时曲线图, 并用 Winnonlin5.2 计算药代动力学参数。结果显示, 单剂量静脉注射帕托珠利注射液后帕托珠利在仔猪体内主要药代动力学参数如下: 平均消除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 为 136.98 h, 平均滞留时间 (MRT) 为 165.92 h, 平均药时曲线下面积 ( $AUC_{0-1}$ ) 为 1570.97 h· $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 平均表观分布容积 ( $V_z$ ) 为 695.59 mL/kg, 平均血浆清除率 (CL) 为 3.77 mL/(h·kg); 单剂量口服帕托珠利混悬液后帕托珠利在仔猪体内主要药代动力学参数如下: 平均消除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 为 134.05 h, 平均达峰时间 ( $T_{\max}$ ) 为 42.00 h, 平均峰浓度 ( $C_{\max}$ ) 为 14.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 平均滞留时间 (MRT) 为 173.19 h, 平均药时曲线下面积 ( $AUC_{0-1}$ ) 为 2831.00 h· $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 帕托珠利混悬液口服给药绝对生物利用度为 72.08%。结果表明, 帕托珠利在猪体内分布较差, 消除缓慢; 仔猪口服帕托珠利混悬液达峰时间较长, 但吸收良好。

**[关键词]** 帕托珠利混悬液; 仔猪; 药代动力学; 生物利用度

## Study on Pharmacokinetics and Bioavailability of Ponazuril Suspension in Piglets

ZHANG Xiao-long<sup>1,2</sup>, SHEN Jia-chen<sup>1,2</sup>, NIE Zhen<sup>1,2</sup>,WANG Mei-hong<sup>1,2</sup>, JIANG Yue<sup>1,2</sup>, BU Shi-jin<sup>1,2\*</sup>

(1. Veterinary College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China; 2. Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou, Jiangsu 225009, China)

Corresponding author: BU Shi-jin, E-mail: sjbo@yzu.edu.cn

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目 (PAPD)

作者简介: 张小龙, 硕士研究生, 从事兽医药理学及毒理学研究。

通讯作者: 卜仕金。E-mail: sjbo@yzu.edu.cn

**Abstract:** To study the pharmacokinetics and bioavailability of ponazuril suspension in piglets, a parallel experimental design method was used. Sixteen healthy 40-day-old piglets were randomly divided into two groups, each with eight heads (half male and half female), given a single dose of intravenous injection (6 mg/kg bw) and a single dose of oral administration (15 mg/kg bw). All piglets were fasted for 12 hours before administration, and returned to normal diet after 2 hours of administration. Blood samples were collected at predetermined blood collection points after administration and were determined a validated HPLC detection method. The measured data used Graphpad prism 8.0 to fit the drug time curve, and Winnonlin 5.2 was used to calculate the pharmacokinetic parameters. The main pharmacokinetic parameters of ponazuril in piglets after single-dose intravenous injection of ponazuril injection are as follows: the average elimination half-life ( $T_{1/2\beta}$ ) was 136.98 h, the average residence time (MRT) was 165.92 h, the area under the average drug time curve ( $AUC_{0-t}$ ) was 1577.97 h ·  $\mu\text{g/mL}$ , the mean apparent volume of distribution ( $V_z$ ) was 695.59 mL/kg and the mean plasma clearance (CL) was 3.77 mL/(h · kg). The main pharmacokinetic parameters of ponazuril in piglets after single-dose oral ponazuril suspension are as follows: the average elimination half-life ( $T_{1/2\beta}$ ) was 134.05 h, the average peak time ( $T_{\max}$ ) was 42.00 h, the average peak concentration ( $C_{\max}$ ) was 14.03  $\mu\text{g/mL}$ , the average retention time (MRT) was 173.19 h and the area under the average drug time curve ( $AUC_{0-t}$ ) was 2831.00 h ·  $\mu\text{g/mL}$ , the absolute bioavailability of ponazuril suspension was 72.08%. The results showed that the distribution of ponazuril in pigs was poor and its elimination was slow. The ponazuril suspension was taken for a long time for oral administration, but it was well absorbed.

**Key words:** ponazuril suspension; piglet; pharmacokinetics; bioavailability

随着养猪业规模化和集约化的迅速发展,猪球虫病的危害也日益凸显,给养殖户造成巨大经济损失。目前药物治疗仍然是防治猪球虫病的主要手段。帕托珠利(ponazuril)又名妥曲珠利砒,是妥曲珠利的主要活性代谢产物,其口服糊剂(商品名 Marquis<sup>®</sup>)已批准用于治疗马原动物性脑脊髓炎(EPM),已有研究显示帕托珠利对畜禽球虫病可能也有良好的防治效果<sup>[1-2]</sup>。与妥曲珠利相比,帕托珠利易于通过血脑屏障<sup>[3]</sup>。目前帕托珠利在山羊<sup>[4]</sup>、美洲驼<sup>[5]</sup>、牛<sup>[6]</sup>和马<sup>[3]</sup>等实验动物体内的药物动力学研究报道较多,但在猪及其他食品动物的药物动力学研究国内报道甚少。前期临床有效性试验结果表明,湖北龙翔药业科技股份有限公司研制了5%帕托珠利混悬液,按15~20 mg/kg bw单剂量,置于3~5日龄仔猪舌根处,可有效防治人工感染的仔猪球虫病。本试验对5%帕托珠利混悬液在猪体内的药动学特征及口服生物利用度进行了研究,以期帕托珠利混悬液的临床合理应用提供

依据。

## 1 材料与方法

1.1 药品与试剂 帕托珠利标准品:含量99.6%,批号180502 WS;帕托珠利混悬口服液:含量5%,规格100 mL,生产批号为20180501;帕托珠利注射液:含量6%,规格100 mL,生产批号为19092301,仅用于本试验开展生物利用度研究;生产商均为湖北龙翔药业科技股份有限公司。甲醇、乙腈为色谱级,购自美国TEDIA公司;乙酸,色谱纯,购自德国CNW公司;乙酸乙酯,分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 仪器与耗材 高效液相色谱仪(配备紫外检测器)Agilent 1260,安捷伦公司;电子分析天平(感量0.0001 g),德国赛多丽丝天平公司;超声仪,KS-250D,宁波科生仪器厂;超纯水仪,UPH-11-20T,成都超纯科技有限公司;氮吹仪,N-EVAP-12,Organomation Associates公司;台式高速冷冻离心机,Centrifuge 5810R, Eppendorf公

司;微型涡旋混合仪,WH-1,上海沪西分析仪器有限公司。色谱柱:ZORBAX Eclipse XDB-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),安捷伦公司;离心管,2 mL、5 mL,美国 Axygen 公司;微量移液器,10 μL、200 μL、1000 μL,Eppendorf 公司。

### 1.3 溶液的配制

1.3.1 流动相 将乙腈与 0.2% 乙酸水溶液按 53:47(V/V)比例混匀,经 0.45 μm 有机滤膜过滤后,超声脱气 40 min 即可,现配现用。

1.3.2 帕托珠利标准液和工作液 帕托珠利标准储备液:准确称取约 10.0 mg 帕托珠利标准品于 10 mL 容量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,即配制浓度为 1 mg/mL 的标准储备液,与 -20 °C 冰箱中保存。帕托珠利工作液:准确吸取适量帕托珠利标准储备液,用流动相稀释制备浓度为 1、5、10、20、50、100 μg/mL 的标准工作液,现配现用。

1.3.3 帕托珠利空白血浆添加样品 准确吸取 180 μL 空白猪血浆,加入 20 μL 帕托珠利工作液,

涡旋混匀 0.5 min,即可制得帕托珠利空白血浆添加样品。

1.4 试验动物 20 头 40 日龄的健康杜梅二元杂交黑猪(公母各半),购自江苏盐城市大丰区中北畜牧场,平均体重约 11.73 ± 1.83 kg。试验前经一周的适应期后从中选择 8 头临床健康的母猪和 8 头临床健康的公猪用于实验。试验前采用耳标标记,母猪编号为 1~8 号,公猪编号为 9~16 号。试验前 1 d 检查确认处于良好的健康状态。试验期间常规饲养,自由饮水和进食,饲料均为不添加任何药物的全价饲料。

### 1.5 方法

1.5.1 试验设计与给药方案 采用平行试验设计。16 头健康杜梅二元杂交仔猪随机分为两组,每组 8 头,公母各半。所有动物给药前禁食 12 h,给药后 2 h 恢复正常饮食。口服给药组,置舌根部给药,单剂量 15 mg/kg bw;静脉给药组,经耳缘静脉给药,单剂量 6 mg/kg bw。具体分组与给药方案见表 1。

表 1 试验分组与给药方案

Tab 1 The experiment design and the dosage regimen

给药途径	动物数量/头	动物编号	剂量	给药方案
口服	8	2,3,5,7,9,10,13,16	15 mg/kg bw	单剂量舌根部
静注	8	1,4,6,8,11,12,14,15	6 mg/kg bw	单剂量耳缘静脉

1.5.2 血样采集与保存 猪采用仰卧保定后经前腔静脉采血。所有动物给药前均采集一次空白血,记为 0 min。口服给药组,分别在给药后 30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、12 h、1 d、2 d、3 d、4 d、6 d、8 d、12 d、16 d、21 d、26 d、31 d 进行采血;静脉给药组,分别在给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、12 h、1 d、2 d、3 d、4 d、6 d、8 d、12 d、16 d、21 d、26 d、31 d 进行采血。每次采血量为 3 mL,采用肝素抗凝。全血经 5000 r/min 离心 10 min 后吸取上层血浆与 2 mL 离心管中,-20 °C 冷冻保存。以给药时刻记为 0 时刻,采血点均以 0 时刻为基准,前 4 h 内采血点理论偏差应在 ±2 min 以内,4 h 后采血点理论偏差应在 ±5 min 以内。

1.5.3 血浆中帕托珠利含量的测定 猪血浆中帕

托珠利含量的测定采用经验证的 HPLC 法测定。准确吸取猪血浆样品 200 μL 于 2 mL 离心管中,加入乙酸乙酯 1 mL 涡旋振荡 3 min,12000 r/min 离心 10 min,将上清液移至 5 mL 离心管中,下层残渣用乙酸乙酯 0.5 mL 重复提取一次,合并上清液。上清液经氮吹仪或离心浓缩仪(40 °C)吹干,流动相复溶,涡旋振荡 3 min,12000 r/min 离心 10 min,取上清经 0.22 μm 有机滤膜过滤,滤液供 HPLC 分析。

色谱条件:色谱柱 安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈与 0.2% 乙酸水(53:47,V/V);流速:1 mL/min;柱温:35 °C;进样量:20 μL;紫外检测波长:250 nm。

将猪血浆样品按上述的血浆预处理方法处理后,再按上述的色谱条件进行分析,测出待测物的

峰面积,以外标法定量,代入当日随行的标准曲线,计算出猪血浆中帕托珠利的含量。

同一头猪的血浆样品在同一分析批内完成,每个分析批的质控样品数为样品总数的 5%,不少于 3 个质控样品(0.2、5、7.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  3 个添加浓度水平),质控样品的偏差应小于 15%。

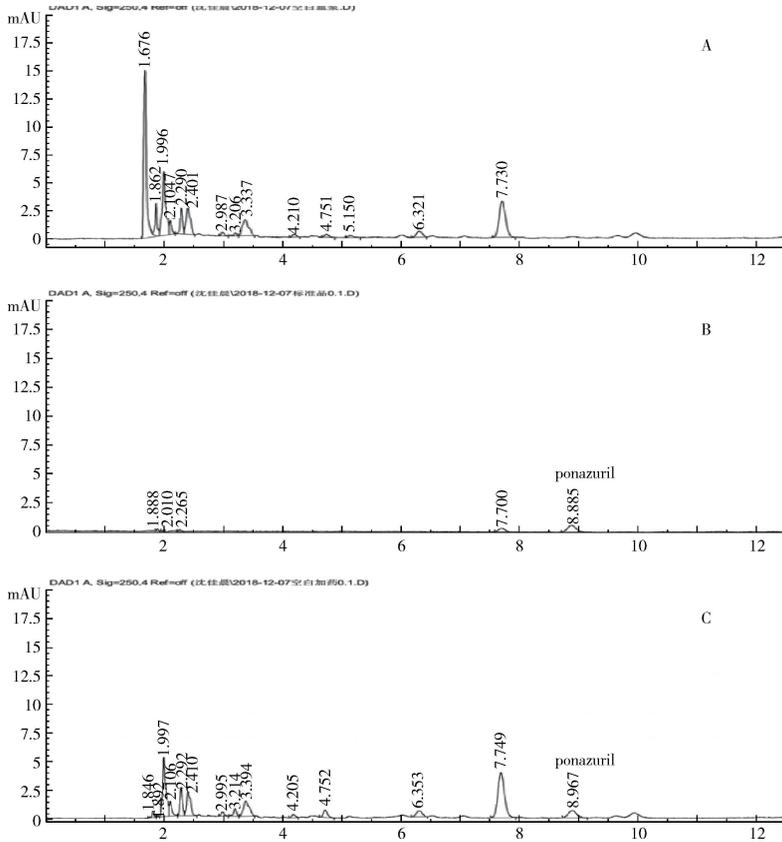
1.5.4 数据分析 将实测后的各动物血药浓度-时间数据按对应的格式整理后,采用 Winnonlin5.2 软件计算药动学参数,得出每个动物单独的以及每组动物平均的药动学参数并进行数据的分析比较。采用 Graphad prism8.0 绘制帕托珠利在猪血浆中的药时曲线。绝对生物利用度的计算公式如下:

$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}} \times 100\%$$

式中: $F$  为生物利用度; $AUC_{po}$  为口服药时曲线下面积; $AUC_{iv}$  为静注药时曲线下面积; $D_{iv}$  为静注给药剂量; $D_{po}$  为口服给药剂量。

## 2 结果与分析

2.1 猪血浆中帕托珠利含量测定的 HPLC 方法学验证 空白血浆、帕托珠利标准品、空白血浆添加帕托珠利标准品 HPLC 色谱图见图 1,在本课题组已建立的 HPLC 检测条件下,血浆样品中帕托珠利的出峰时间约 8.9 min,峰形良好,主峰与杂质峰完全分离。在 0.10 ~ 10.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  范围内线性关系良好( $R^2 \geq 0.999$ )。方法的检测限(LOD)和定量限(LOQ)分别为 0.04  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,回收率均大于 90%,批内和批间的精密度  $RSD$  分别小于 5% 和 9%。



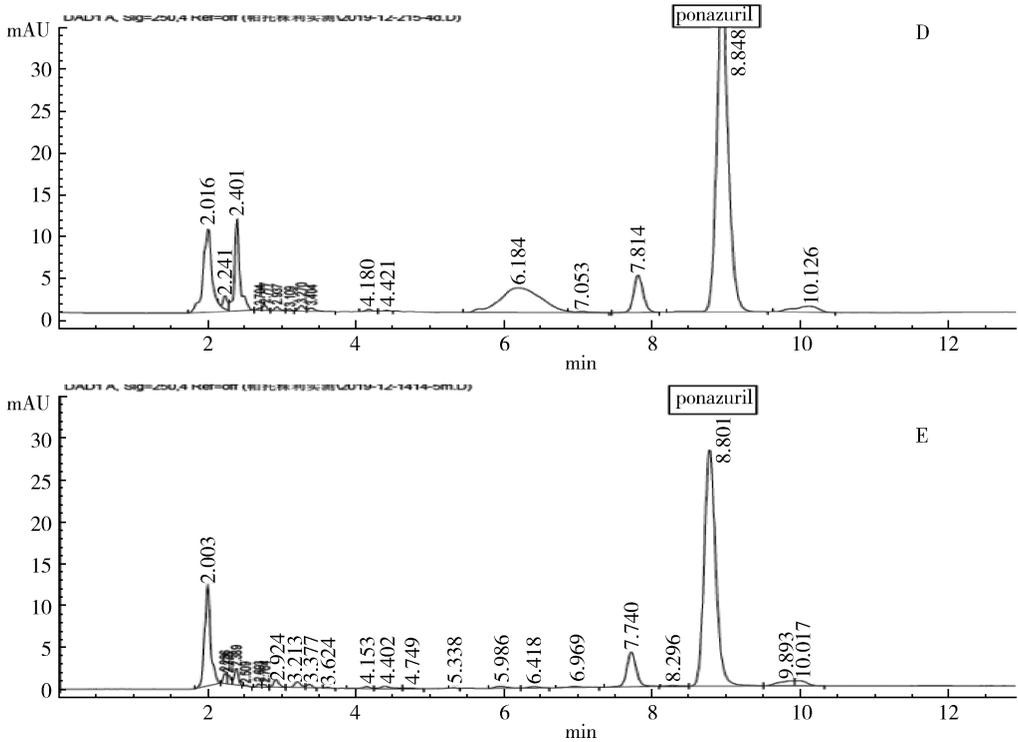
A: 空白血浆; B: 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  帕托珠利标准品; C: 空白血浆添加帕托珠利标准品

A: Blank plasma; B: Ponazuril standard at 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; C: Spiked plasma sample at the level of 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$

图 1 HPLC 色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2 给药后猪血浆中帕托珠利色谱图 给药后猪血浆中帕托珠利的实测色谱图见图 2。



D: 5 号猪口服给药 4 d 后; E: 14 号猪静注给药 5 min 后

D: 4 days in pig No 5 after oral administration; E: 5 minutes in pig No 14 after intravenous injection

图 2 给药后帕托珠利色谱图

Fig 2 Chromatogram of ponazuril after administration

2.3 血药浓度与药动学参数 猪按 6 mg/kg bw 单剂量静注帕托珠利注射液后,猪血浆中帕托珠利的平均药时曲线见图 3,药动学参数见表 2。由表可知,静注给药后帕托珠利在仔猪体内的主要药动学参数如下:平均消除半衰期( $T_{1/2\beta}$ )为 136.98 h,平均滞留时间(MRT)为 165.92 h,平均药时曲线下面积( $AUC_{0-1}$ )为 1570.97 h ·  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,平均表观分布容积( $V_z$ )为 695.59 mL/kg,平均血浆清除率(CL)为 3.77 mL/(h · kg)。

猪按 15 mg/kg bw 单剂量口服帕托珠利混悬液后,猪血浆中帕托珠利的平均药时曲线见图 3,药动学参数见表 2。由表可知,单剂量口服帕托珠利混悬液后帕托珠利在仔猪体内主要药动学参数如下:平均  $T_{1/2\beta}$  为 134.05 h,平均  $T_{\text{max}}$  为 42.00 h,平均  $C_{\text{max}}$  为 14.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,平均 MRT 为 173.19 h,

平均  $AUC_{0-1}$  为 2831.00 h ·  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,帕托珠利混悬液口服给药绝对生物利用度为 72.08%。

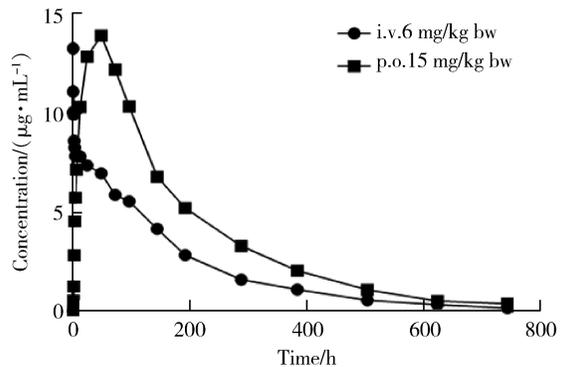


图 3 猪单剂量静注和单剂量口服后血浆中帕托珠利的平均药时曲线

Fig 3 The plasma concentration – time curve of ponazuril after intravenous injection and oral administration

表 2 单剂量静注帕托珠利注射液和口服帕托珠利混悬液后的药动学参数 ( $n=8, \bar{x} \pm s$ )

Tab 2 The pharmacokinetics parameters of ponazuril in plasma of piglet after intravenous injection and oral suspension ( $n=8, \bar{x} \pm s$ )

参数	静注	口服
$C_{\max}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$13.25 \pm 2.55$	$14.03 \pm 2.42$
$T_{\max}/\text{h}$	$0.08 \pm 0.00$	$42.00 \pm 11.11$
$T_{1/2\beta}/\text{h}$	$136.98 \pm 18.69$	$134.05 \pm 20.86$
MRT/h	$165.92 \pm 11.93$	$173.19 \pm 15.69$
$\text{AUC}/(\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$1570.97 \pm 143.24$	$2831.00 \pm 659.68$
$\text{CL}/(\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$	$3.77 \pm 0.35$	—
$V_z/(\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1})$	$695.59 \pm 80.23$	—
$F/\%$	—	72.08%

$C_{\max}$ : 峰浓度 The maximum concentration;  $T_{\max}$ : 达峰时间 The time to first occurrence of the maximum plasma concentration;  $T_{1/2\beta}$ : 消除半衰期 The plasma elimination half-life; AUC: 药时曲线下面积 The area under curve; MRT: 平均滞留时间 The mean residence time; CL: 血浆清除率 The plasma clearance;  $V_z$ : 表观分布容积 The apparent distribution volume;  $F$ : 生物利用度 The bioavailability; —: 无数据 No data

### 3 讨论与结论

3.1 帕托珠利血药浓度测定方法 据报道,目前帕托珠利血药浓度测定法主要有高效液相色谱法(HPLC)<sup>[7]</sup>、高效液相色谱-质谱法(LC-MS)<sup>[8-9]</sup>等。本试验参考相关文献资料建立了 HPLC 外标法测定猪血浆中帕托珠利含量的测定方法。血浆中帕托珠利采用乙酸乙酯萃取药物,置于 40℃ 离心浓缩仪吹干,缩短了样品处理时间,不仅操作方便,而且回收率高且杂质峰少。以乙腈-0.2% 乙酸水为流动相,待测物帕托珠利出峰时间稳定,峰形尖锐,与血浆中其余杂质完全分离。在上述血浆样品处理方法和色谱检测条件下,血浆中帕托珠利的回收率在 90% 以上,批内和批间变异系数均小于 9%,能满足色谱法测定猪血浆中帕托珠利的相关要求,表明本试验建立的血药浓度检测方法可用于帕托珠利混悬液在猪体内的药物动力学研究。

3.2 猪单剂量静注帕托珠利注射剂后的药动学特征 猪单剂量静注(6 mg/kg bw)帕托珠利注射液后,帕托珠利的平均  $T_{1/2\beta}$  为 136.98 h,平均 MRT 为 165.92 h,平均 CL 为 3.77 mL/(h·kg),表明帕托珠利在猪体内消除速度缓慢。帕托珠利消除半衰期较长在鸡上也有报道<sup>[10]</sup>,通过单剂量 5 mg/kg bw 给药,结果显示帕托珠利在鸡体内的消

除半衰期为 50.32 h,平均滞留时间为 72.63 h,体清除率为 0.13 mL/h,这可能与均三嗪这类药物的化学性质有关。帕托珠利平均  $V_z$  为 695.59 mL/kg,表明帕托珠利在猪体内分布较窄,这可能与进入猪体内后可能主要分布在血浆中有关<sup>[11]</sup>。Dirikolu L 等<sup>[3]</sup>研究表明,给马静注帕托珠利(1 mg/kg bw)后,平均  $T_{1/2\beta}$  为 128.99 h,  $V_z$  为 313.4 mL/kg,这表明在马体内消除同样缓慢,且分布较差,在体内能保持较长时间。Wesolowski CA 等<sup>[12]</sup>研究表明,通过静注途径给药之后,药物在体内会存在血管阶段和稀释阶段。在血管阶段药物以较短的时间进入血浆中,而在稀释阶段,药物会以较长的时间进入到其他组织中去。

3.3 猪单剂量口服帕托珠利混悬液后的药动学特征 猪单剂量口服(15 mg/kg bw)帕托珠利混悬液后,帕托珠利的平均  $T_{1/2\beta}$  为 134.05 h,与静注组给药的半衰期(136.98 h)相近,与 Zou M 等<sup>[13]</sup>研究的猪单剂量(5 mg/kg bw)口服帕托珠利的  $T_{1/2\beta}$  135.28 h 基本一致,表明帕托珠利在猪体内消除缓慢,且远比起其前体药物妥曲珠利在猪体内消除慢<sup>[14]</sup>。这或许与帕托珠利更慢的组织清除率有关<sup>[7]</sup>。单剂量口服帕托珠利溶液在不同动物体内的消除半衰期也不同,如山羊<sup>[4]</sup>(10 mg/kg bw)为 129.00 h,美洲驼<sup>[5]</sup>(20 mg/kg bw)为 84.00 h,马<sup>[3]</sup>(2.2 mg/kg bw)为 81.24 h,牛<sup>[6]</sup>(5 mg/kg bw)为 58.00 h。尽管帕托珠利消除存在一定的种属差异性,但均显示其进入动物体内后消除缓慢。猪口服帕托珠利后的平均  $T_{\max}$  为 42.00 h,平均  $C_{\max}$  为 14.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,这表明猪口服帕托珠利混悬液吸收缓慢,达峰时间较长,提示帕托珠利在体内可能存在肝肠循环现象。帕托珠利混悬液单剂量口服后平均  $\text{AUC}_{0-1}$  为 2831.00 h· $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,绝对生物利用度  $F$  为 72.08%,表明帕托珠利混悬液口服给药吸收程度良好。另据 Dirikolu L 等<sup>[3]</sup>研究表明,不同溶剂对帕托珠利的生物利用度影响很大,加入 DMSO 后在马体内的绝对生物利用度可达 71%,是用水灌服的 3 倍。生物利用度研究结果表明,仔猪口服帕托珠利混悬液后能维持较久的血药浓度,这

对临床预防哺乳期仔猪的球虫病或许有益。

在前期临床有效性试验确定推荐剂量的基础上,首次评价了帕托珠利混悬液在靶动物体内的药物代谢动力学特征,为其临床中新兽药注册、研发和安全性评价以及临床合理应用提供了依据。湖北龙翔药业科技股份有限公司研制的 2.5% 帕托珠利混悬液单剂量置舌根部给药后,帕托珠利在猪体内具有分布较差、消除缓慢、达峰时间较长但吸收良好的药动学特征,按临床推荐剂量 15 ~ 20 mg/kg bw,可用于临床上预防仔猪球虫病的暴发。

### 参考文献:

[1] Litster A L, Nichols J, Hall K, *et al.* Use of ponazuril paste to treat coccidiosis in shelter - housed cats and dogs[J]. *Veterinary Parasitology*, 2014, 202(3/4): 319 - 325.

[2] Reinemeyer C R, Lindsay D S, Mitchell S M, *et al.* Development of experimental *Cystoisospora canis* infection models in Beagle puppies and efficacy evaluation of 5% ponazuril (toltrazuril sulfone) oral suspension [J]. *Parasitology Research*, 2007, 101(1): 129 - 136.

[3] Dirikolu L, Karpiesiuk W, Lehner A F, *et al.* Synthesis and detection of toltrazuril sulfone and its pharmacokinetics in horses following administration in dimethylsulfoxide [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2009, 32(4): 368 - 378.

[4] Love D, Gibbons P, Fajt V, *et al.* Pharmacokinetics of single - dose oral ponazuril in weanling goats [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2016, 39(3): 305 - 308.

[5] Pardo M E, Ryman J T, Boileau M J, *et al.* Pharmacokinetics of ponazuril after oral administration to healthy llamas (*Lama glama*) [J]. *Am J Vet Res*, 2011, 72(10): 1386 - 1389.

[6] Dirikolu L, Yohn R, Garrett E F, *et al.* Detection, quantifications and pharmacokinetics of toltrazuril sulfone (ponazuril) in cattle [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2009, 32(3): 280 - 288.

[7] 杨海兰, 姚文旭, 李洒丽, 等. 帕托珠利和妥曲珠利在肉鸡体内残留消除的比较研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2015(3): 229 - 232.

Yang H L, Yao W X, Li S L, *et al.* Comparative study on the elimination of ponazuril and toltrazuril in broilers [J]. *Heilongjiang Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2015(3): 229 - 232.

[8] 官小明, 孙军, 董静, 等. 高效液相色谱 - 串联质谱法测定

猪肉中的阿维菌素、地克珠利、妥曲珠利及其代谢物残留 [J]. *色谱*, 2011(3): 217 - 222.

Gong X M, Sun J, Dong J, *et al.* Determination of avermectins, diclazuril, toltrazuril and their metabolite residues in pork by highperformance liquid chromatography - tandem mass spectrometry[J]. *Chromatography*, 2011, 29(3): 217 - 222.

[9] 徐颖洁, 韩航如, 郭永刚, 等. 液质联用方法测定鸡血浆中妥曲珠利及其代谢产物[J]. *南京农业大学学报*, 2006(1): 127 - 130.

Xu Y J, Han H R, Guo Y G, *et al.* Determination of toltrazuril and its metabolites in chicken plasma by liquid chromatography - mass spectrometry[J]. *Journal of Nanjing Agricultural University*, 2006(1): 127 - 130.

[10] 张云飞, 杨慧, 汪明. 帕托珠利抗鸡球虫效果及其药物代谢动力学研究[C]//中国畜牧兽医学会家畜寄生虫学分会第六次代表大会暨第十一次学术研讨会论文集. 中国畜牧兽医学会家畜寄生虫学分会: 中国畜牧兽医学会, 2011: 244.

Zhang Y F, Yang H, Wang M. Study on the anti - coccidiosis effect and pharmacokinetics of ponazuril in chickens [C] // Proceedings of the 6th Congress and 11th Symposium of Animal Parasitology branch of Chinese animal husbandry and Veterinary Association. Animal Parasitology branch of Chinese animal husbandry and Veterinary Association: Chinese society of animal husbandry and veterinary medicine, 2011: 244.

[11] 陈杖榴. 兽医药理学第 3 版[M]. 北京: 中国农业出版社, 2011: 31.

Chen Z L. *Veterinary Pharmacology 3rd Edition* [M]. Beijing: China Agricultural Press, 2011: 31.

[12] Wesolowski C A, Wesolowski M J, Babyn P S, *et al.* Time varying apparent volume of distribution and drug half - lives following intravenous bolus injections[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): 1 - 16.

[13] Zou M, Guo G, Zhao Y, *et al.* Detection, quantifications, and pharmacokinetics of ponazuril in healthy swine[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2014, 37(6): 598 - 602.

[14] 王雅琴, 方玉柱, 金之源, 等. 两种妥曲珠利混悬液口服给药在仔猪的药动学比较研究[J]. *畜牧与兽医*, 2015, 47(6): 125 - 127.

Wang Y Q, Fang Y Z, Jin Z Y, *et al.* Comparative study on pharmacokinetics of two kinds of Toltrazuril suspension by oral administration in piglets[J]. *Animal Husbandry and Veterinary*, 2015, 47(6): 125 - 127.

(编辑:李文平)