

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.12.7

泰地罗新注射液在猪体内的药代动力学及绝对生物利用度研究

宋婷婷¹, 刘静¹, 瞿红颖¹, 贾兴¹, 耿智霞¹, 郭李珉¹, 刘欣^{1*}, 魏占勇¹, 曹兴元²

(1. 河北远征药业有限公司/河北省兽药技术创新中心, 石家庄 050041; 2. 中国农业大学, 北京 100193)

[收稿日期] 2020-07-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2020)12-0038-06 [中图分类号] S859.7

[摘要] 为研究泰地罗新注射液肌内注射和静脉注射在猪体内的药代动力学特征和绝对生物利用度, 16 只健康猪采用随机单剂量、平行试验设计, 分别以 4 mg/kg BW 肌内注射(A 组)和以 1 mg/kg BW 静脉注射泰地罗新注射液(B 组)。采用 UPLC-MS/MS 测定猪血浆中泰地罗新的浓度, 以药动力学分析软件 WinNolin 6.4 非房室模型计算药代动力学参数。结果显示, A 组达峰时间(T_{max})、达峰浓度(C_{max})、平均消除半衰期($T_{1/2\lambda_z}$)、平均药时曲线下面积(AUC_{last})和平均滞留时间(MRT_{last})分别为 0.58 ± 0.36 h、 0.88 ± 0.17 $\mu\text{g/mL}$ 、 33.58 ± 22.01 h、 11.00 ± 4.05 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 35.60 ± 10.00 h。B 组平均 AUC_{last} 、平均 $T_{1/2\lambda_z}$ 、平均 MRT_{last} 、表观分布容积(V_z)、平均体清除率(CI)分别为 3.56 ± 1.62 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 50.91 ± 23.47 h、 37.53 ± 4.52 h、 17.59 ± 8.09 L/kg、 0.31 ± 0.14 L/(h·kg)。肌内注射泰地罗新注射液的绝对生物利用度 77.15%, 在猪体内的药代动力学特征是吸收迅速, 血浆达峰时间短, 消除半衰期长, 绝对生物利用度高。

[关键词] 泰地罗新注射液; 药代动力学; 猪; 绝对生物利用度; UPLC-MS/MS

Pharmacokinetics and Absolute Bioavailability of Tildipirosin Injection in Pigs

SONG Ting-ting¹, LIU Jing¹, QU Hong-ying¹, JIA Xing¹, GENG Zhi-xia¹,
GUO Li-min¹, LIU Xin^{1*}, WEI Zhan-yong¹, CAO Xing-yuan²

(1. HeBei Yuanzheng Pharmaceutical Co. Ltd/Hebei Technology Innovation Center of Veterinary Drugs,
Shijiazhuang 050041, China; 2. China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Corresponding author: LIU Xin, E-mail: 1831219739@qq.com

Abstract: The pharmacokinetics and absolute bioavailability of tildipirosin were investigated by a parallel experiment design following intramuscular (4 mg/kg BW, group A) and single intravenous (1 mg/kg BW, group B) administration of drug in sixteen healthy pigs. The concentrations of tildipirosin in plasma were determined by UPLC-MS/MS and the pharmacokinetic parameters were analyzed with WinNolin 6.4 program.

作者简介: 宋婷婷, 硕士, 兽医师, 从事药物制剂研究。

通讯作者: 刘欣。E-mail: 1831219739@qq.com

The peak time (T_{max}), peak concentration (C_{max}), average elimination half-life ($T_{1/2\lambda_z}$), average area under the curve (AUC_{last}) and mean residence time (MRT_{last}) in group A were 0.58 ± 0.36 h, 0.88 ± 0.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 33.58 ± 22.01 h, 11.00 ± 4.05 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ and 35.60 ± 10.00 h, respectively. AUC_{last} , $T_{1/2\lambda_z}$, MRT_{last} , apparent distribution volume (V_z) and total body clearance (Cl) in group B were 3.56 ± 1.62 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, 50.91 ± 23.47 h, 37.53 ± 4.52 h, 17.59 ± 8.09 L/kg and 0.31 ± 0.14 L/(h·kg), respectively. The intramuscular bioavailability of tildipirosin injection was 77.15%. The pharmacokinetic characteristics of tildipirosin in pigs displayed absorbed quickly, peaked rapidly, long elimination half-life and high absolute bioavailability.

Key words: tildipirosin injection; pharmacokinetic; pig; absolute bioequivalence; UPLC-MS/MS

泰地罗新(Tildipirosin)是一种新型十六元环动物专用的大环内酯类半合成抗生素,由英特威公司开发,而后被美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市销售^[1]。它是泰乐菌素的衍生物,具有高效、广谱的抗菌活性,对胸膜肺炎放线杆菌、多杀性巴氏杆菌、支气管败血波氏杆菌和副猪嗜血杆菌引起的猪呼吸道疾病及溶血性曼氏杆菌、多杀性巴氏杆菌、睡眠嗜组织菌引起的牛呼吸道疾病具有很好的疗效^[2-4]。大环内酯类药物通过与原核生物的核糖体蛋白 50S 亚基结合从而抑制细菌蛋白质的合成而发挥抗菌作用。一般而言,大环内酯类药物不会与哺乳动物的核糖体结合,是一类相对较安全的兽用药物^[5]。

国外多年的生产和临床应用表明,泰地罗新注射液在动物呼吸感染性疾病防治中具有广阔的应用前景^[6-7]。本试验对泰地罗新注射液肌肉注射和静脉注射给药后在猪体内的药代动力学特征及绝对生物利用度进行了研究,旨在为兽医临床安全使用该药提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 仪器 超高效液相色谱-串联质谱仪:Acquity UPLC-TQD,美国 Waters 公司;TGL-15B 型台式高速冷冻离心机:上海安亭公司;HMA-50A 涡旋混合器:天津恒奥公司。电子分析天平:MS105DU 型,感量 0.00001 g, Mettler Toledo;天平:JY5002 型,感量 0.01 g,舜宇恒平。

1.2 药品与试剂 泰地罗新对照品:含量 98.7%,河北远征禾木药业有限公司提供;泰地罗新-D₁₀对照品:含量 98.9%,购买自加拿大 TRC 公司;泰

地罗新注射液:50 mL:2 g,50 mL/瓶,河北远征禾木药业有限公司提供;乙腈、甲酸,均为色谱纯;由 Milli-Q 超纯水仪制取的超纯水,符合 GB/T 6682 一级用水规定。

1.3 试液的配制

1.3.1 泰地罗新标准储备液(1 mg/mL) 精密称取适量泰地罗新对照品,用甲醇溶解并稀释制成浓度为 1 mg/mL 的标准储备液,置 -20 °C 冰箱中保存。

1.3.2 泰地罗新标准工作液(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 准确量取适量泰地罗新标准储备液,用甲醇溶解并稀释制成浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准工作液,置 -20 °C 冰箱中保存。

1.3.3 泰地罗新-D₁₀(内标)标准储备液 精密称取适量泰地罗新-D₁₀对照品,用甲醇溶解并稀释制成浓度为 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准储备液,置 -20 °C 冰箱中保存。

1.3.4 泰地罗新-D₁₀(内标)标准工作液 准确量取适量泰地罗新-D₁₀标准储备液,用甲醇溶解并稀释制成浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准储备液,置 -20 °C 冰箱中保存。

1.4 试验动物 16 头健康状况良好的三元杂交猪,雌雄各半,3~4 月龄,由北京畜牧总站试验猪场提供,入选时体重为 20.0~25.0 kg。所有试验动物均被饲养在专用猪笼中,通过笼号进行标识,在入选当天被随机分配 1~16 的编号,其环境条件适宜猪的生活。按常规饲养,自由饮水和采食,每天定量给予颗粒饲料。试验前观察 1 周,动物饮食、行为和体温等临床表现正常,有异常的动物,应

剔除试验。

1.5 方法

1.5.1 试验设计与试验方案 16 头受试猪随机分成 A、B 两组, 每组 8 头, A 组动物的平均体重为 23.64 ± 4.85 kg, B 组动物的平均体重为 24.09 ± 4.99 kg。A 组为肌肉注射组, 按照推荐剂量 4 mg/kg BW 给药, B 组为静脉注射组, 按照 1/4 推荐剂量 1 mg/kg BW 给药。根据给药前一天的体重称量结果计算受试制剂的给药量。

1.5.2 样品采集 在每个给药方式的不同时间点, 从猪的前腔静脉丛采血 5 mL 置于一次性肝素钠真空采血管中。采血时间点如下: 对于肌肉注射给药组和静脉注射给药组, 均于给药前及给药后 0.083 h、0.167 h、0.333 h、0.5 h、1 h、3 h、6 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h、96 h、120 h、144 h 采集血样, 离心, 分离血浆后于 -20 °C 保存备用。

1.5.3 色谱条件 色谱柱: BEH C_{18} 柱 (50 mm ×

2.1 mm, 1.7 μ m); 梯度洗脱; 流速: 0.3 mL/min; 柱温: 40 °C; 进样量: 10 μ L; 流动相: A 相为 0.1% 甲酸乙腈溶液, B 相为 0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序

时间/min	流速/(mL · min ⁻¹)	流动相 A/%	流动相 B/%
0.0	0.3	5.0	95.0
3.0	0.3	30.0	70.0
4.5	0.3	90.0	10.0
6.0	0.3	5.0	95.0

1.5.4 质谱条件 质谱仪: Waters XEVO TQD; 离子源 (ESI): 电喷雾离子源; 扫描方式: 正离子扫描; 检测方式: 多反应监测 (MRM); 离子源温度: 120 °C; 脱溶剂温度: 350 °C; 毛细管电压: 3.5 kV; 脱溶剂气流速: 800 L/h; Q1、Q3 均为单位分辨率。泰地罗新及泰地罗新-D₁₀ MRM 质谱检测参数见表 2。

表 2 泰地罗新和泰地罗新-D₁₀ 质谱条件

Tab 2 Mass spectrometry of tildipirosin and tildipirosin-D₁₀

药物名称	特征离子对 (<i>m/z</i>)	定量离子对 (<i>m/z</i>)	锥孔电压/V	碰撞能量/eV
泰地罗新	735.1 > 98.1	735.1 > 98.1	86	46
	735.1 > 174.2			60
泰地罗新-D ₁₀		745.1 > 108	70	40

1.5.5 血浆样品的处理 从冰箱中取出猪血浆, 常温解冻, 摇匀后精密移取 0.5 mL 血浆, 加入 25 μ L 泰地罗新-D₁₀ 内标工作液 (1 μ g/mL), 涡动 10 s。加入乙腈 2 mL, 涡动 2 min, 使用高速冷冻离心机在 4 °C 条件下以 8000 r/min 离心 10 min, 取出上清液。将以上提取液在 50 °C 水浴下氮吹至近干。用初始流动相 0.5 mL 溶解残余物, 涡旋混合, 经 0.2 μ m 滤膜过滤, 待 UPLC-MS/MS 测定。

1.5.6 检测限和定量限 在空白样品中添加已知浓度的泰地罗新标准工作液, 制成含泰地罗新不同浓度的加标试样进行测定, 重复操作 5 次, 以能达到信噪比 $S/N \geq 3$ 时样品的最低浓度为血浆中的检测限 (LOD), 以能达到信噪比 $S/N \geq 10$ 时样品的最

低浓度为血浆中的定量限 (LOQ)。

1.5.7 标准曲线和线性范围 分别设置 5 个不同浓度的标准工作液, 依次为 5、20、100、200、500 ng/mL (内标浓度为 50 ng/mL), 依据设定浓度加入标准品, 将所得泰地罗新峰面积与泰地罗新-D₁₀ 峰面积的比值为纵坐标, 以相应的泰地罗新浓度为横坐标绘制标准工作曲线, 得到相应的曲线方程与相关系数。

1.5.8 准确度与精密度 在 500 μ L 空白血浆中加入泰地罗新标准工作液, 制成含泰地罗新浓度为 5、20、200 ng/mL 的含药血浆样品。按照“1.5.5”项下的血浆样品前处理方法进行处理, 进样分析。每日 3 个不同浓度, 每个浓度重复 6 次, 持续 3 d,

以样品中药物峰面积与内标峰面积之比,求得低、中、高 3 个浓度的回收率,计算各组变异系数,验证方法的准确度与精密度。

1.5.9 稳定性 分别添加 3 个不同浓度 5、20、200 ng/mL 的泰地罗新标准品于血浆中混匀;对样品进行前处理检测,室温 24 h 后以同样的方法再次制备样品进行前处理检测,分析待测物在室温的稳定性;每个浓度分成 3 份,置 -20 °C 冰箱中,反复冻融 3 次后,与新鲜制备的血浆样品同时检测,分析待测物在冻融过程中的稳定性;样品在进行前处理后,分别在 0、8 h 检测样品,分析前处理后待测物的稳定性;样品在进行前处理后,分别在 0、21 d 进行前处理检测,分析待测物在血浆中的稳定性。

1.5.10 基质效应 用流动相配制成浓度分别为低、高 2 个浓度(20、200 ng/mL)的标准工作液,作为基质效应考察的参照溶液,进行 UPLC - MS/MS 分析。取不同来源的空白血浆样品,按照“1.5.5”项下进行样品前处理,分别加入低、高 2 个浓度的标准溶液 0.5 mL 溶解氮吹后的残余物,涡旋混匀,过 0.2 μm 滤膜,作为空白基质标准溶液,进行 UPLC - MS/MS 分析。

基质效应计算公式为:

$$ME\% = A_{\text{基质标准溶液}} / A_{\text{参照溶液}} \times 100\%$$

1.5.11 数据处理与分析 采用药代动力学软件 WinNonlin6.4 处理药动学数据,进行非房室模型分析,求出各药代动力学参数 $T_{1/2}$ 、 T_{\max} 、 C_{\max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 等,以血药浓度平均值对时间作药 - 时曲线图,并根据公式计算绝对生物利用度(F_{IM})。

$$F_{IM} = (\text{Dose}_{IV} / \text{Dose}_{IM}) \times (AUC_{\text{lastIM}} / AUC_{\text{lastIV}})$$

2 结果与分析

2.1 方法学验证

2.1.1 检测限及定量限 经测定,本方法检测限(LOD)为 2 ng/mL,定量限(LOQ)为 5 ng/mL。

2.1.2 标准曲线和线性范围 结果显示,泰地罗新在 5 ~ 500 ng/mL 的浓度范围内线性关系良好,其线性方程 $Y = 3.69137X + 0.858636$, $r \geq 0.999$ 。

2.1.3 回收率与精密度 对添加不同浓度泰地罗新的血浆样品重复测定 6 次,共 3 个批次,其测定

结果及计算所得的回收率与精密度见表 3。由表中数据可知:泰地罗新在 5、20、200 ng/mL 3 个添加浓度水平下的回收率均在 82.00% ~ 109.99%,回收率稳定,批内变异系数 $\leq 5\%$,批间变异系数 $\leq 10\%$,精密度良好。

表 3 血浆中泰地罗新回收率和精密度考察试验结果($n = 6$)

Tab 3 Recovery and precision test results of tildipirosin in plasma($n = 6$)

添加浓度 / (ng · mL ⁻¹)	平均回收率/%	批内 RSD/%	批间 RSD/%
5	98.83 ± 4.47	4.96	
	89.40 ± 3.05	3.73	7.15
	87.07 ± 3.88	4.87	
20	87.65 ± 1.84	2.29	
	90.31 ± 3.91	4.74	6.05
	98.48 ± 2.42	2.69	
200	101.46 ± 2.44	2.64	
	108.05 ± 1.46	1.48	3.47
	106.78 ± 2.34	2.40	

2.1.4 稳定性 样品室温放置 24 h 后进行前处理检测,与新鲜制备的样品相比,待测药物的响应值的变异系数均低于 20%;样品反复冻融 3 次后,待测药物的响应值的变异系数均低于 20%;待测药物在进行前处理后,分别在 0、8 h 检测样品,待测药物的响应值的变异系数低于 20%;待测药物在进行前处理后,分别在 0、21 d 时待测药物的响应值的变异系数低于 20%。以上稳定性验证结果均符合农业部第 1247 号公告的相关规定。

2.1.5 基质效应 经过试验测定,泰地罗新在血浆低、高 2 个浓度样品中检测的基质效应在 92.24% ~ 100.58% 之间 ($RSD < 3.12\%$),故此分析方法的基质效应可以忽略不计。

2.2 药动学结果

2.2.1 血药浓度 - 时间曲线 猪肌内注射(4 mg/kg BW)和静脉注射(1 mg/kg BW)泰地罗新注射液后,不同时间测得的泰地罗新注射液对应的平均血药浓度 - 时间曲线见图 1。由图 1 可知,泰地罗新在猪体内吸收迅速,在 1 h 内可达到最大

血药浓度;肌内注射泰地罗新的 C_{max} 、AUC 要大于静脉注射泰地罗新。

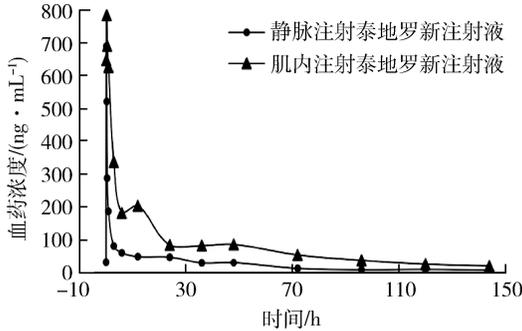


图 1 猪肌内注射和静脉注射泰地罗新注射液后的平均药-时曲线图

Fig 1 The mean concentration-time curves after intramuscular injection and intravenous injection of Tildipirosin in pigs

2.2.2 主要药动学参数 血药浓度时间数据采用 WinNonlin6.4 版药代参数计算软件进行非房室模型分析计算药动学主要参数,见表 4、表 5。

表 4 猪肌内注射(4 mg/kg)泰地罗新注射液后泰地罗新的主要药动学参数($n=8$)

Tab 4 Summary of the mean plasma pharmacokinetic parameters in pigs administered intramuscular injection of Tildipirosin at the dose of 4 mg/kg body weight($n=8$)

参数	单位	$\bar{x} \pm s$
λ_z	1/h	0.028 ± 0.02
$T_{1/2\lambda_z}$	h	33.58 ± 22.01
T_{max}	h	0.58 ± 0.36
C_{max}	μg/mL	0.88 ± 0.17
AUC_{last}	μg·h/mL	11.00 ± 4.05
MRT_{last}	h	35.60 ± 10.00
F	%	77.15

表 5 猪静脉注射(1 mg/kg)泰地罗新注射液后泰地罗新的主要药动学参数($n=8$)

Tab 5 Summary of the mean plasma pharmacokinetic parameters in pigs administered intravenous injection of Tildipirosin at the dose of 1 mg/kg body weight($n=8$)

参数	单位	$\bar{x} \pm s$
λ_z	1/h	0.016 ± 0.005
$T_{1/2\lambda_z}$	h	50.91 ± 23.47
AUC_{last}	μg·h/mL	3.56 ± 1.62
MRT_{last}	h	37.53 ± 4.52
V_z	L/kg	17.59 ± 8.09
Cl	L/(h·kg)	0.31 ± 0.14

2.3 绝对生物利用度结果 按照“1.5.11”项下公式计算泰地罗新注射液的绝对生物利用度,结果显示肌内注射泰地罗新注射液的绝对生物利用度为 77.15%。

3 讨论

3.1 方法学 本试验建立了猪血浆中泰地罗新 UPLC-MS/MS 检测方法,该方法中样品测定灵敏度与准确度均较高,各项指标都能够满足测定要求。本试验采用内标法进行标定,用泰地罗新-D₁₀ 做内标物,能够更好的对目标物准确定量,这与廖远军^[10]报道的用泰乐菌素做内标物不同。

3.2 泰地罗新药动学特征 泰地罗新注射液以 4 mg/kg BW 单剂量肌内注射于猪后,测得 0~144 h 泰地罗新的 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{last} 、 $T_{1/2\lambda_z}$ 、 MRT_{last} 分别为 0.58 ± 0.36 h、 0.88 ± 0.17 μg/mL、 11.00 ± 4.05 μg·h/mL、 33.58 ± 22.01 h、 35.60 ± 10.00 h。国外文献报道^[8],猪按 4 mg/kg BW 单剂量肌内注射泰地罗新, T_{max} 为 23 min, C_{max} 为 0.90 μg/mL, AUC_{last} 为 11.01 μg·h/mL,与本研究结果基本一致。赵森等^[9]报道,藏香猪按 4 mg/kg BW 单剂量肌内注射泰地罗新, T_{max} 为 0.45 h, C_{max} 为 0.75 μg/mL, $T_{1/2}$ 为 120.51 h, AUC 为 22.22 μg·h/mL。廖远军^[10]报道,猪按 4 mg/kg BW 单剂量肌内注射泰地罗新, T_{max} 为 0.38 h, C_{max} 为 0.97 μg/mL, $T_{1/2}$ 为 124.45 h, AUC 为 15.75 μg·h/mL。闫超群^[11]报道,猪按 4 mg/kg BW 单剂量肌内注射泰地罗新, T_{max} 为 0.51 h, C_{max} 为 0.87 μg/mL, $T_{1/2}$ 为 100.83 h, AUC_{last} 为 19.70 μg·h/mL。与以上国内报道相比,其中 T_{max} 、 C_{max} 基本一致,但与赵森^[9]和闫超群^[11]报道的 $T_{1/2}$ 、 AUC 有所差异,可能与动物品种有关。

泰地罗新注射液以 1 mg/kg BW 单剂量静脉注射于猪后,测得 0~144 h 泰地罗新的 AUC_{last} 、 $T_{1/2\lambda_z}$ 、 MRT_{last} 、 V_z 、Cl 分别为 3.56 ± 1.62 μg·h/mL、 50.91 ± 23.47 h、 37.53 ± 4.52 h、 17.59 ± 8.09 L/kg、 0.31 ± 0.14 L/(h·kg)。上述数据表明,泰地罗新静脉注射给药后消除缓慢,分布容积大、血浆清除率低。此外,本试验发现,在猪耳缘静脉给药后 5 min,血浆药物浓度较低,明显低于给药后

10 min 的血药浓度(最高血药浓度),说明药物从耳缘静脉循环回心并进入体循环时存在一个短暂的延迟时间。

3.3 生物利用度 将肌肉注射给药后药-时曲线下面积(AUC_{lastIM})与静脉注射后药-时曲线下面积(AUC_{lastIV})比较,肌肉注射泰地罗新注射液的绝对生物利用度为 77.15%,说明泰地罗新注射液肌肉注射给药吸收较好。该制剂的绝对生物利用度比已报道的稍低,可能与动物品种及个体差异有关。

4 结 论

本研究观察到药-时曲线在 12~48 h 血浆中的药物浓度出现起伏波动,出现这种现象很有可能是由于大环内酯类药物主要经胆汁排泄,存在肝肠循环等特点,进而出现“双峰”。另外,个体间的差异也有可能出现此种现象。同时由于试验猪机体的差异,脂肪囤积不同,以及肝肠和肾功能不同及试验期间应激也可造成。

本研究阐明了泰地罗新注射液肌肉注射和静脉注射后在猪体内的药代动力学特征及绝对生物利用度。试验结果证实,按照 4 mg/kg BW 的剂量对猪肌肉注射泰地罗新,吸收程度较好,为新兽药审批和临床使用提供了新的实验数据。

参考文献:

[1] Freedom of information summary - original new animal drug application [DB/OL] [2020-07-02]. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/892>.

[2] Poehlsgaard J, Andersen N M, Warrass R, *et al.* Visualizing the 16-membered ring macrolides tildipirosin and tilmicosin bound to their ribosomal site [J]. *Acs Chemical Biology*, 2012, 7(8): 1315-1355.

[3] EMA. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (EMA/197236/2011) [DB/OL]. [2020-07-02]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/002009/WC500106577.pdf.

[4] 杨昆,孙志良,龙雪明. 动物专用抗生素泰地罗新[J]. 动物医学进展, 2018, 39(3):110-114.

Yang K, Sun Z L, Long X M. Tildipirosin of animal antibiotic [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2018, 39(3): 110-114.

[5] 李伟岭,杨芳,于振梅,等. 泰地罗新研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(10):50-53.

Li W L, Yang F, Yu Z M, *et al.* Progress of the studies on tildipirosin [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2012, 46(10): 50-53.

[6] Nowakowski M A, Inskip P B, Risk J E, *et al.* Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a novel triamilide antibiotic in cattle[J]. *Veterinary Therapeutics*, 2004, 5: 60-74.

[7] Zhanel G G, Johanson C, Laing N, *et al.* Pharmacodynamic activity of telithromycin at simulated clinically achievable free-drug concentrations in serum and epithelial lining fluid against efflux (mefE) - producing macrolide - resistant streptococcus pneumoniae for which telithromycin MICs vary [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(5): 1943-1948.

[8] Bambeke V F, Tulkens P M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 18:S17-S23.

[9] 赵森,吴利军,邵志勇,等. 泰地罗新注射液在藏香猪体内的药物动力学研究 [J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(11): 34-39.

Zhao S, Wu L J, Shao Z Y, *et al.* Studies on Pharmacokinetics of tildipirosin injection in Tibetan pig [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2018, 52(11): 34-39.

[10] 廖远军. 泰地罗新注射液在猪体内的药代动力学研究 [D]. 长春:吉林大学, 2015.

Liao Y J. Studies on pharmacokinetics of tildipirosin injection in pigs [D]. Changchun: Jilin University, 2015.

[11] 闫超群,黎健业,张申,等. 泰地罗新注射液在猪体内的药代动力学及生物利用度研究 [J]. 中国农业科学, 2018, 51(19): 3807-3814.

Yan C Q, Li J Y, Zhang S, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of tildipirosin solution in pigs [J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2018, 51(19): 3807-3814.