

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.02.09

酒石酸泰万菌素预混剂在仔猪体内的 药代动力学研究

卢迪, 羿岩, 赵宝凯, 耿健, 那璐, 闫琰

(沈阳伟嘉生物技术有限公司, 沈阳 110027)

[收稿日期] 2021-11-03 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 02-0060-10 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为研究酒石酸泰万菌素预混剂在仔猪体内的药物动力学特征, 采用平行试验设计方法, 将 12 头 28 日龄健康仔猪随机分为两组, 每组 6 头(公猪), 第 1 组口服沈阳伟嘉生物技术有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂, 第 2 组口服英国伊科拜克动物保健品有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂。两组给药剂量相同均为 125 mg/kg, 所有仔猪给药前禁食 12 h, 给药 6 h 后恢复正常饮食。给药后按照预定的采血点采集血样, 采用液相色谱-质谱法(LC/MS/MS)测定酒石酸泰万菌素预混剂的血浆浓度, 用 DAS 2.1.1 软件计算药动学参数。结果显示: 口服沈阳伟嘉生物技术有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂在仔猪体内主要药动学参数如下: 平均最高血药浓度(C_{max})为 247.3 ng/mL, 平均药时曲线下面积(AUC)为 1899.0 ng/mL·h, 平均达峰时间(T_{max})为 1 h; 口服英国伊科拜克动物保健品有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂主要药动学参数如下: 平均最高血药浓度(C_{max})为 159.8 ng/mL, 平均药时曲线下面积(AUC)为 986.0 ng/mL·h, 平均达峰时间(T_{max})为 1.5 h; 结果表明, 受试制剂酒石酸泰万菌素预混剂平均最高血药浓度(C_{max})是参比制剂(英国伊科拜克动物保健品有限公司)的 1.55 倍, 平均药时曲线下面积(AUC)是参比制剂的 1.93 倍, 生物利用度是参比制剂的 193%; 受试制剂酒石酸泰万菌素预混剂相比参比制剂具有给药后仔猪体内分布迅速, 血药浓度高, 药时曲线下面积(AUC)高, 生物利用度高, 吸收和代谢速度快, 药物残留时间短, 休药期短等优点, 对减少抗生素残留具有重要意义。

[关键词] 酒石酸泰万菌素预混剂; 液相色谱-质谱法; 仔猪; 药代动力学; 抗生素残留

Pharmacokinetics of Tyvalosin Tartrate Premix in Piglets

LU Di, YI Yan, ZHAO Bao-Kai, GENG Jian, NA Lu, YAN Yan

(Shenyang Weijia Biotechnology Co., Ltd., Shenyang 110027, China)

Corresponding author: YAN Yan, E-mail: glittems@126.com

Abstract: To study the pharmacokinetic characteristics of tyvalosin tartrate premix administrated in piglets, we

作者简介: 卢迪, 硕士研究生, 研究方向为兽药研究与应用。

通讯作者: 闫琰, E-mail: glittems@126.com

designed a parallel experiment. Twelve 28 – day – old healthy piglets were randomly divided into two groups with 6 boars in each group, all of which were administrated orally with the same dosage of 125 mg. The administrated tyvalosin tartrate premix in group one was from Shenyang weijia biotechnology co., ltd. and the group two was from British ECO – BIOK animal health products co., ltd. All piglets fasted for 12 h before administration, and resumed normal diet after 6 h of administration. The blood samples were collected according to the predetermined time points. The concentration of tyvalosin tartrate premix in plasma was determined by liquid chromatography – mass spectrometry (LC/MS – MS) method, and the pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1.1 software. The calculated results of the main pharmacokinetic parameters in group one were as follows: the average maximum blood concentration (C_{max}) was 247.3 ng/mL; the average area under the drug – time curve (AUC) was 1899.0 ng/mL · h; the average peak time (T_{max}) was 1 h. For the group two, the calculated results were as follows: the average maximum blood concentration (C_{max}) was 159.8 ng/mL; the average area under the drug – time curve (AUC) was 986.0 ng/mL · h; the average peak time (T_{max}) was 1.5 h. The above results showed that the average maximum blood concentration (C_{max}) in group one was 1.55 times, the average area under the drug – time curve (AUC) was 1.93 times and the bioavailability was 193% compared to reference preparation (group two). Compared with the reference preparation of ECO – BIOK animal health products co., ltd., the tyvalosin tartrate premix of Shenyang weijia biotechnology co., ltd. has a faster distribution in piglets after administration, higher blood concentration, higher average area under the drug – time curve (AUC), higher bioavailability, faster absorption and metabolism rate, shorter drug residue time and shorter drug break period. We conclude that the tyvalosin tartrate premix is of great significance for reducing antibiotic residues.

Key words: tyvalosin tartrate premix; liquid chromatography – mass spectrometry; piglet; pharmacokinetics; antibiotic residue

泰万菌素是一种新型大环内酯类抗生素^[1],由英国伊科拜克动物保健品有限公司开发,常使用其酒石酸盐。2004 年 9 月 9 日经欧盟批准用于预防和治理由猪肺炎支原体^[2]引起的猪气喘病、由猪痢疾短螺旋体引起的猪痢疾、由胞内劳森氏菌引起的猪增生性肠炎和由鸡毒支原体引起的鸡支气管感染^[3]。目前国内已批准酒石酸泰万菌素预混剂和可溶性粉用于治疗猪、鸡支气管感染和猪血痢短螺旋体以及其他敏感细菌的感染^[4]。泰万菌素具有高效、低毒、低残留,能够杀灭革兰氏阳性菌等作用,具有良好的研发和应用前景^[5]。本试验研究酒石酸泰万菌素预混剂在仔猪体内的药物动力学特征^[6],并将其作为受试制剂与国际市场上的主流产品进行对比分析,以期为新药研发和临床用药提供科学指导^[7]。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验药品 酒石酸泰万菌素预混剂标准品^[8](批号:K0691908),中国药品生物制品检定所;酒石酸泰万菌素预混剂(规格:100 g:20 g,批号:2131301)由沈阳伟嘉生物技术有限公司生产;酒石酸泰万菌素预混剂(规格:100 g:20 g,批号:2111601)由英国伊科拜克动物保健品有限公司生产^[9],非那雄胺标准品(批号:Y0000090),中国药品生物制品检定所。

1.1.2 主要仪器 Exion LC AD Pump, Exion LC AD Solvent Valve, Exion LC AD Degasser, Exion LC AD Controller, Exion LC AD AC Column Oven, Triple Quad 4500MD 四级杆质谱仪, Analyst[®] 1.6.3 质谱工作站,(美国 AB SCIEX 公司);QUINTIX125D 电

子精密天平 (Sartorius 公司); 微型旋涡混合仪 (DLAB 公司); H2050R 高速冷冻离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); 超低温冰箱 (中科美菱); SG8200HPT 超声波清洗器 (上海冠特超声仪器有限公司); 20、50、100、200、1000 μL 移液器 (Eppendorf 公司)。

1.1.3 主要试剂 甲醇、甲酸、乙腈色谱级购自 Sigma - Aldrich 公司; 纯净水、蒸馏水购自广州屈臣氏食品饮料有限公司。

1.1.4 试验动物 健康一元大白猪 12 头, 28 日龄, (公猪), 试验前采用耳标标记, 编号为: 1 ~ 12 号, 平均体重为: $7.96 \pm 0.5 \text{ kg}$, 购自辽宁伟嘉农牧生态食品有限公司种猪场。试验前正常饲养观察 1 周, 每天定时饲喂三次, 饲喂不含任何药物的全价日粮 (沈阳伟嘉生物技术有限公司提供)。

1.1.5 溶液配制 标准品储备液的配制: 精密称取酒石酸泰万菌素预混剂标准品, 溶于甲醇中, 得到浓度为 1.00 mg/mL 的储备液, 密封后在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。标准品系列溶液的配制: 用纯甲醇稀释储备液成下列酒石酸泰万菌素预混剂系列溶液。标曲系列溶液浓度: C1: 20000 ng/mL , C2: 10000 ng/mL , C3: 4000 ng/mL , C4: 2000 ng/mL , C5: 1000 ng/mL , C6: 400 ng/mL , C7: 200 ng/mL , C8: 100 ng/mL ; 质控系列溶液浓度: HQC: 16000 ng/mL , MQC: 3000 ng/mL , LQC: 300 ng/mL 。内标品 (IS) 溶液的配制: 精密称取非那雄胺标准品分别溶甲醇中, 得到浓度分别为 1.00 mg/mL 的储备液, 密封后在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 度保存, 取内标储备液用纯甲醇稀释成 40 ng/mL 非那雄胺甲醇溶液, 用于样品预处理。

1.2 方法

1.2.1 药物动力学试验设计^[10] 所有仔猪给药前禁食 12 h, 给药 6 h 后恢复正常饮食, 对每头仔猪

进行称重, 并采集血样作为空白对照组。将试验仔猪随机分为两组, 每组 6 头, 第一组编号为 1 ~ 6 号, 口服灌喂沈阳伟嘉生物技术有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂; 第二组编号为 7 ~ 12 号, 口服灌喂英国伊科拜克动物保健品有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂, 给药剂量均为 $125 \text{ mg/kg}^{[11]}$ 。口服给药后, 每头仔猪于 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168 h 前腔静脉采血 1 mL 左右^[12], 所采血液均含有抗凝剂肝素钠的试管中室温下静置 2 h 后 3000 r/min 离心 8 min, 分离血浆, 取上清液于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存, 待测定^[13]。

1.2.2 色谱条件 进样器温度: $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 柱温: 室温, 色谱柱: 纳谱科技 C18 $3 \mu\text{m}$, $3.0 \times 50 \text{ mm}$ 进样体积: $10 \mu\text{L}$, 流速: 0.6 mL/min , 流动相 A: 含有 0.1% (V/V) 甲酸的水溶液, 流动相 B: 含有 0.1% (V/V) 甲酸的甲醇溶液 (表 1)。

表 1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution procedure			
Time/min	Flow/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	A. Conc/%	B. Conc/%
0.0	0.6	50	50
0.3	0.6	50	50
1.0	0.6	0	100
1.5	0.6	0	100
1.6	0.6	50	50
2.0	0.6	50	50

1.2.3 质谱条件 离子源: 电喷雾离子源 (ESI), 正离子模式检测 (POS), 源参数: CUR (气帘气): 35.00 psi ; IS (离子化电压): 5500.00 V ; TEM (温度): $600.00\text{ }^{\circ}\text{C}$; GS1 (喷雾气): 50.00 psi ; GS2 (辅助加热气): 50.00 psi ; CAD (碰撞气): 7.00 psi ; EP (摄入电压): 10.00 V ; CXP (碰撞室射出电压): 6.00 V (表 2)。

表 2 定量离子对

Tab 2 Quantitative ion pair				
离子对名称	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	CE/V	DP/V
酒石酸泰万菌素预混剂的定量离子对	1042.5	814.3	47.0	130.0
非那雄胺的定量离子对	373.3	305.1	42.0	145.0

1.2.4 生物样品的处理 取 50 μL 样品于干净的 1.5 mL EP 管中,加入 100 μL 内标(40 ng/mL 非那雄胺甲醇溶液)溶液混匀后,沉淀蛋白,涡旋 1 min, 15000 r/min 离心 5 min,取上清液 100 μL 转移至 96 孔深孔板,加入 300 μL 水,涡旋混匀。密封,上机测定。

1.2.5 血浆样品的处理 将血浆样品从 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中取出,室温下自然解冻,取 10 μL 质控标准品溶液于干净的 1.5 mL EP 管中,加入 190 μL 空白猪血浆,混匀后,制备成浓度分别为 15、150、800 ng/mL 的质控的血浆。分别取 50 μL 样品于干净的 1.5 mL EP 管中,加入 100 μL 内标(40 ng/mL 非那雄胺甲醇溶液)溶液混匀后,沉淀蛋白,涡旋 1 min,15000 r/min 离心 5 min,取上清液 100 μL 转移至 96 孔深孔板,加入 300 μL 水,涡旋混匀,密封,上机测定。

1.2.6 标准曲线的建立 分别取 10 μL 标准品系列溶液于干净的 1.5 mL EP 管中,加入 190 μL 空白猪血浆,混匀后,制备成浓度分别为 5、10、20、50、100、200、500、1000 ng/mL 的标准曲线的血浆。分别取 50 μL 样品于干净的 1.5 mL EP 管中,加入 100 μL 内标(40 ng/mL 非那雄胺甲醇溶液)溶液混匀后,沉淀蛋白,涡旋 1 min, 15000 r/min 离心 5 min,取上清液 100 μL 转移至 96 孔深孔板,加入 300 μL 水,涡旋混匀。密封,上机测定。

1.2.7 样品的质量控制 样品的质量控制应符合

生物分析规范标准:质控样品每一浓度水平至少 $>50\%$ 以上。

1.2.8 猪血浆中药物浓度测定 将给药后不同时间点获取的血浆,按血浆样品的处理方法处理后进行上机测定数据采集采用 Analyst[®] 1.6.3 软件;同一序列采集的色谱图使用相同的积分事件进行处理,样品计算峰面积,代入标准曲线回归方程,计算出血浆中样品浓度,对浓度值(待测物与内标浓度的比值)和响应值(待测物与内标浓度的比值)进行线性回归($Y = ax + b$),权重因子 $W = 1/X^2$ 。

1.2.9 数据分析 采用 Excel 软件分析处理方法学数据并绘制血浆标准工作曲线及药-时曲线图;药代动力学模型拟合及参数计算采用 DAS 2.1.1 药物动力学软件分析。

2 结果与分析

2.1 分析方法的确证 在本研究所建立的方法下,样品保留时间为 1.63 min,峰形对称性良好,基线平稳,无明显干扰峰,检测效率高。空白血浆色谱图如图 1,空白血浆中添加样品色谱图如图 2,给药后血浆中样品色谱图如图 3。

2.2 血浆标准工作曲线及数据表 标准曲线符合以下生物分析规范标准:校正标样各浓度点的回算浓度应在标示值的 $\pm 15\%$ 以内,定量下限处应该在 $\pm 20\%$ 以内。至少 75% 且至少 6 个浓度的校正标样,应满足上述标准。相关系数 R 值应不小于 0.99 (表 3、图 4)。

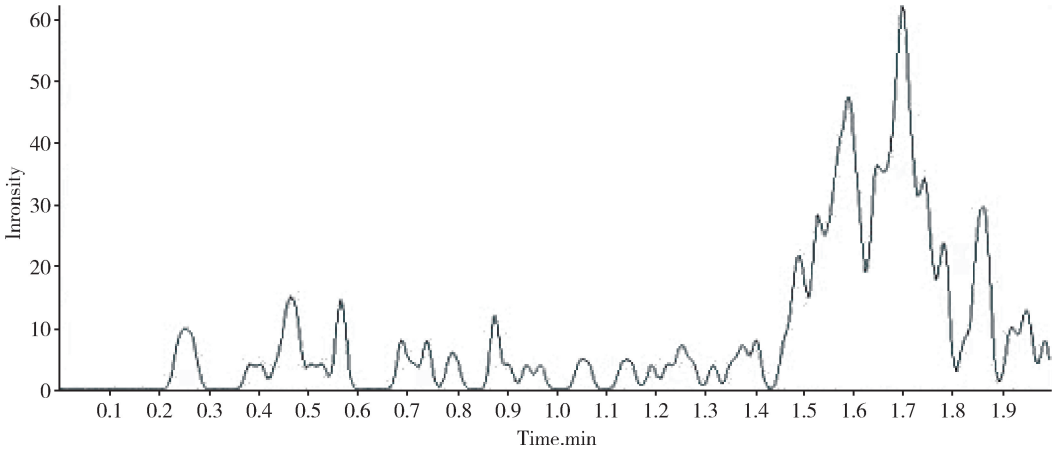


图 1 空白血浆色谱图

Fig 1 Chromatogram of blank plasma

2.3 样品的质量控制 根据表 4 的质控数据结果可以看出,质控样品的每一浓度水平都在 50% 以上,符合规定。

2.4 药代动力学试验结果 口服酒石酸泰万菌素

预混剂血药浓度-时间见表 5;口服英国伊科拜克动物保健品有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂血药浓度-时间见表 6;两组药代动力学参数见表 7,两组药-时曲线见图 5。

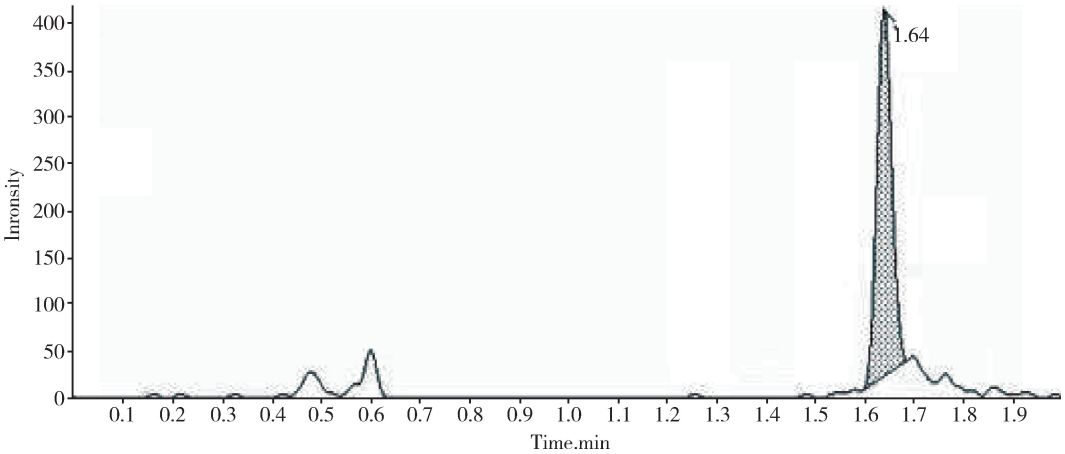


图 2 空白血浆中添加泰万菌素 (ng/mL) 色谱图

Fig 2 Chromatogram of tyvalosin (ng / mL) added to blank plasma

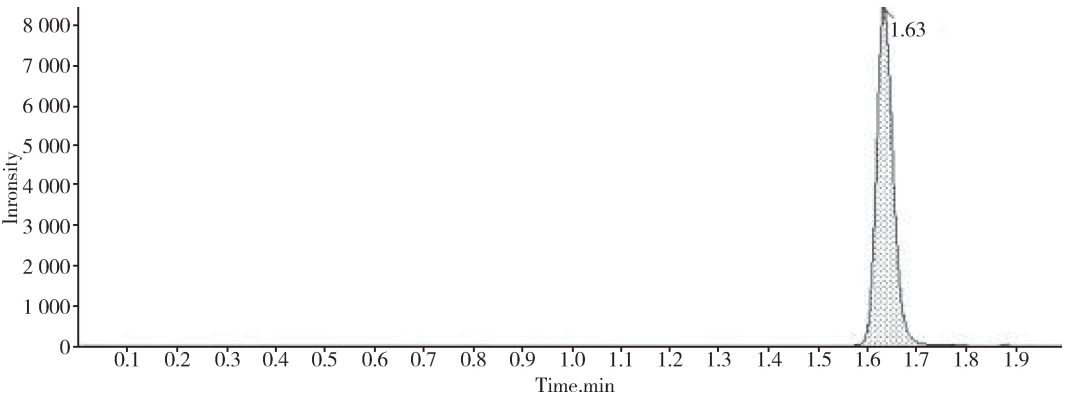


图 3 给药后血浆中泰万菌素 (ng/mL) 色谱图

Fig3 Chromatogram of tyvalosin (ng / mL) in plasma after administration

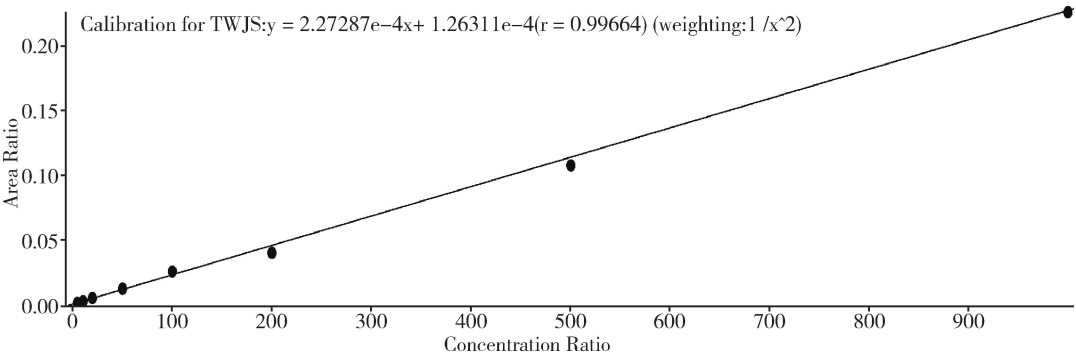


图 4 泰万菌素在血浆中的标准曲线

Fig 4 Standard curve of tyvalosin in plasma

表 3 泰万菌素典型回归曲线数据

Table 3 Typical regression curve data of tyvalosin				
Sample Name	Sample Type	Actual Concentration	Calculated Concentration	Accuracy/%
C1	Standard	5	5.1	102.0
C2	Standard	10	10.8	108.0
C3	Standard	20	21.4	107.0
C4	Standard	50	53.6	107.3
C5	Standard	100	111.4	111.4
C6	Standard	200	178.0	89.0
C7	Standard	500	481.2	96.2
C8	Standard	1000	1012.2	101.2

表 4 泰万菌素典型质控数据

Tab 4 Typical quality control data of tyvalosin				
Sample Name	Sample Type	Actual Concentration	Calculated Concentration	Accuracy /%
LQC	Quality Control	15	14.4	96.3
MQC	Quality Control	150	147.7	98.5
HQC	Quality Control	800	657.2	82.2
LQC	Quality Control	15	18.4	122.7
MQC	Quality Control	150	165.9	110.6
HQC	Quality Control	800	790.0	98.8

表 5 口服酒石酸泰万菌素预混剂随时间变化的血药浓度 (ng/mL)

Tab 5 Oral administration of tyvalosin tartrate premix of Shenyang Weijia Biotechnology Co. , Ltd. blood concentration over time(ng/mL)								
时间/h	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均值	标准差
0.25	56.8	15.3	90.2	92.0	81.1	49.5	64.1	29.6
0.5	71.3	24.7	263.6	175.5	158.3	95.6	131.5	85.3
0.75	147.4	13.0	212.0	307.2	283.1	123.2	180.9	109.5
1	165.9	55.2	243.6	226.6	381.3	160.7	205.5	108.6
1.25	224.2	79.2	215.3	270.3	346.8	233.1	228.1	87.4
1.5	357.4	136.8	190.2	225.5	265.3	287.6	243.7	77.3
2	416.4	81.9	209.8	156.9	195.5	285.3	224.3	115.3
2.5	627.2	120.7	160.9	177.7	194.7	203.2	247.3	188.3
3	435.3	120.3	212.6	126.9	130.7	172.8	199.7	120.6
4	311.7	73.8	132.6	85.2	246.2	114.5	160.6	96.2
5	230.2	122.9	159.2	81.4	191.3	83.4	144.7	59.8
6	339.0	131.9	154.8	57.5	214.6	36.6	155.2	110.8
8	220.8	64.6	120.9	35.2	99.1	48.9	98.2	67.9
12	97.4	34.7	36.8	14.7	50.7	12.3	41.1	31.1
24	28.1	8.6	11.7	5.0	37.1	ND	18.1	13.8
36	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
120	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
168	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND 表示未检出(not detectable)

表 6 口服英国伊科拜克动物保健品有限公司酒石酸泰万菌素预混剂随时间变化的血药浓度 (ng/mL)

Tab 6 Oral administration of tyvalosin tartrate premix of ikobek Animal Health Products Co. ,

Ltd. with time(ng/mL)								
时间/h	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均值	标准差
0.25	33.6	32.1	130.0	60.9	34.3	39.0	54.9	38.2
0.5	80.4	80.5	79.2	134.9	118.4	51.2	90.7	30.4
0.75	103.0	32.8	60.5	122.2	91.7	55.1	77.5	33.5
1	82.9	45.2	98.6	99.6	107.1	58.1	81.9	25.1
1.25	78.9	216.7	85.8	83.8	76.8	62.1	100.6	57.4
1.5	90.1	105.6	74.8	62.5	74.9	59.7	77.9	17.3
2	106.3	182.4	74.7	444.6	67.4	76.3	158.6	146.4
2.5	166.1	109.1	45.4	532.3	49.1	56.9	159.8	188.3
3	85.9	74.2	56.2	419.9	34.4	48.7	119.8	148.1
4	46.4	39.3	36.2	335.0	25.6	38.9	86.9	121.7
5	28.5	36.6	58.1	252.3	17.5	54.2	74.5	88.4
6	22.7	27.5	51.6	220.4	15.7	20.1	59.6	79.7
8	13.6	38.5	29.9	137.5	26.0	21.5	44.5	46.3
12	13.2	6.5	25.2	48.7	10.0	8.4	18.6	16.1
24	ND	ND	18.3	26.9	6.4	ND	17.2	10.2
36	ND	ND	ND	7.4	ND	ND	7.4	0.0
48	ND	ND	ND	6.9	ND	ND	6.9	0.0
72	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
120	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
168	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND 表示未检出(not detectable)

表 7 药代动力学参数

Tab 7 pharmacokinetic parameters

参数	单位	沈阳伟嘉	英国伊科拜克
		酒石酸泰万菌素预混剂	酒石酸泰万菌素预混剂
Lambda_z	1/h	0.17 ± 0.08	0.19 ± 0.10
t1/2	h	4.76 ± 1.74	8.30 ± 7.90
Tmax	h	1.0 ± 0.71	1.5 ± 0.99
Cmax	ng/mL	247.3 ± 188.3	159.8 ± 188.3
Tlag	h	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0
Clast_obs/Cmax		0.06 ± 0.02	0.12 ± 0.10
AUC 0 – t	ng/mL · h	1899.0 ± 1083.0	986.0 ± 1058.0
AUC 0 – inf_obs	ng/mL · h	2041.0 ± 1170.0	1138.0 ± 1072.0
AUC 0 – t/0 – inf_obs		0.94 ± 0.04	0.86 ± 0.15
AUMC 0 – inf_obs	ng/mL · h ²	16485.0 ± 12644.0	14883.0 ± 17806.0
MRT 0 – inf_obs	h	7.20 ± 2.70	11.04 ± 9.63
Vz/F_obs	(mg)/(ng/mL)	0.0038 ± 0.0015	0.0129 ± 0.0091
Cl/F_obs	(mg)/(ng/mL)/h	0.0006 ± 0.0003	0.0014 ± 0.0007

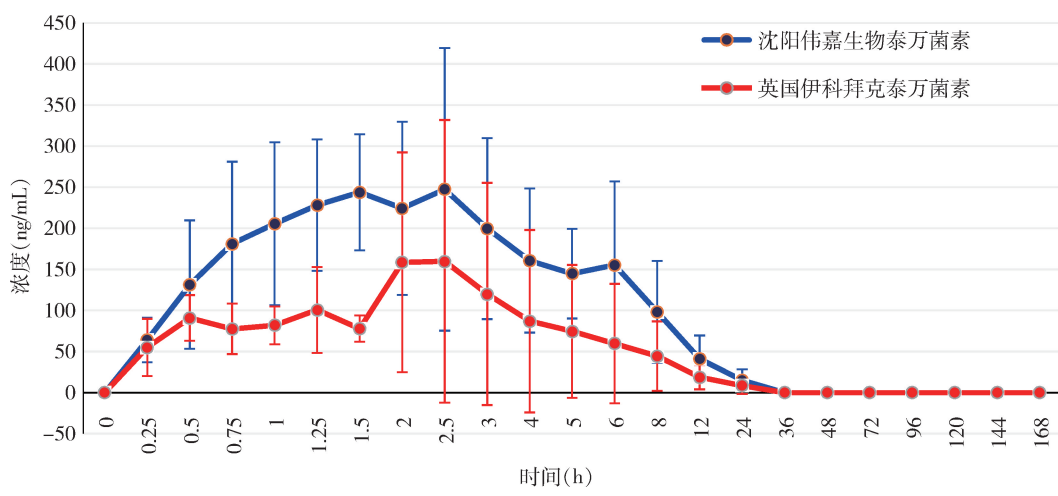


图 5 口服酒石酸泰万菌素预混剂药 - 时曲线

Fig 5 drug time curve of oral tyvalosin tartrate premix

3 讨论与结论

3.1 色谱条件 据朱晓娟等报道^[14],目前泰万菌素血药浓度测定法常用高效液相色谱法(HPLC),此方法存在样品处理时间长,灵敏度相对低,线性范围窄等缺点。本研究采用高效液相色谱-质谱法^[15]建立了仔猪血浆中泰万菌素的定量分析方法,该方法能缩短样品处理时间,操作方便,灵敏度高,线性范围宽,回收率高且杂质峰少,流动相 A 采用含有 0.1% (V/V) 甲酸的水溶液,流动相 B 采用含有 0.1% (V/V) 甲酸的甲醇溶液,样品出峰时间稳定,峰形尖锐,与血浆中其余杂质完全分离,对于样品中代谢范围大的代谢化合物能达到很好的检测效果,可应用于泰万菌素在猪体内的药物动力学研究。

3.2 样品处理 为保证血浆样品处理的准确性,本研究采用了 40 ng/mL 非那雄胺甲醇溶液为内标,质控标准品溶液制备成浓度分别为 15、150、800 ng/mL 的血浆,充分沉淀血浆中的蛋白杂质,保证样品提取回收率,有效的提高了检测方法的准确度,减少试验误差保证数据更准确。

3.3 药代动力学特征 本研究用 DAS 2.1.1 药动学软件处理两组药代动力学数据,口服沈阳伟嘉生物技术有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂在仔猪体内主要药动力学参数如下:平均最高血药浓度

(C_{max}) 为 247.3 ng/mL,平均药时曲线下面积(AUC)为 1899.0 ng/mL·h,平均达峰时间(T_{max})为 1 h;口服英国伊科拜克动物保健品有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂主要药动力学参数如下:平均最高血药浓度(C_{max})为 159.8 ng/mL,平均药时曲线下面积(AUC)为 986.0 ng/mL·h,平均达峰时间(T_{max})为 1.5 h;沈阳伟嘉生物技术有限公司的酒石酸泰万菌素预混剂平均最高血药浓度(C_{max})是参比制剂的 1.55 倍,平均药时曲线下面积(AUC)是参比制剂的 1.93 倍,生物利用度是参比制剂的 193%。

3.4 科学用药 目前养殖业生产模式的总体发展方向是健康安全养殖,根据中华人民共和国农业农村部第 194 号公告^[16],减抗、限抗将成为养殖新常态。欧洲饲料限抗后对养殖的生产性能影响较大,以猪为例,平均日增重下降,死亡率增加,断奶日龄延迟,现场处方用药的年用量不断增加。当前中国的养殖模式下,断奶仔猪腹泻、保育猪免疫抑制疾病继发细菌感染、育肥猪常见呼吸道与肠道感染以及母猪的产前产后的各种混合感染是养殖过程的主要疾病,过去,饲料中抗菌促生长的药物广泛应用,有效的控制了细菌的定植和增殖,现在,进入健康养殖新时代,其养殖用药的主要原则为科学合理用药与精准用药。养殖过程中不能过度用药,要减

少用量,健康养殖是养殖业的发展趋势,健康养殖不是无抗养殖而是科学合理的选择使用兽用抗菌药^[17]。泰万菌素是 3 代大环内酯类广谱抗生素^[18],通过一种耐热链球菌转化将泰乐菌素第 3 位进行乙酰化和第 4 位进行异戊酰化而获得,对支原体、螺旋体、大部分革兰氏阳性菌和部分革兰氏阴性菌均有较强抗菌活性,泰万菌素已被多项研究证实可抑制 PRRSV(猪蓝耳病病毒)的复制,为新一代的兽用抗病毒药物^[19]。针对性提高诸如泰万菌素等高端抗生素生物利用度的制剂工艺研发,用以提高药物安全性,加快抗生素的吸收和代谢速度,缩短药物残留时间和休药期,对于健康养殖具有重要意义。平稳的血药浓度,降低波峰波谷现象^[20]已成为行业趋向性需求。酒石酸泰万菌素预混剂在仔猪体内的药物动力学研究结果将对其新兽药研发和临床使用提供重要参考^[21]。

参考文献:

- [1] 冯言言,田伟.大环内酯类药物泰万菌素的研究进展[J].广东畜牧兽医科技,2015,40(6):5-12.
Feng Yanyan, Tian Wei. Research progress of macrolide tyvalosin [J]. Guangdong animal husbandry and veterinary science and technology, 2015, 40 (6): 5-12.
- [2] Pallares F J, Lasa C, Roozen M, *et al.* Use of tylvalosin in the control of porcine enzootic pneumonia [J]. Veterinary record open, 2015, 2(1): e000079.
- [3] 韩相敏,文丽,高俊锋,等.使用泰万菌素治疗鸡胚中鸡滑液支原体的效果试验[J].中国兽医杂志,2020,56(5):4.
Han Xiangmin, Wen Li, Gao Junfeng, *et al.* Experimental study on the treatment of Mycoplasma synovium in chicken embryo with tyvalosin [J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2020, 56 (5): 4.
- [4] 陈翠兰,张卫元,唐万勇,等.新型大环内酯类在养猪生产中的应用[J].养猪,2010,(6):78-79.
Chen Cuilan, Zhang Weiyan, Tang Wanyong, *et al.* Application of new macrolides in pig production [J]. Pig raising, 2010, (6): 78-79.
- [5] Takagi M, Iseki H, Hattori N, *et al.* Tylvalosin tartrate inhibits the replication of highly pathogenic PRRSV *in vitro* [R]. Cancun: IPVS, 2014.
- [6] 韩冰,张荣飞,晨光,等.泰万菌素对断奶仔猪生产性能的影响

响[J].黑龙江畜牧兽医,2017,(9):197-198.

Han Bing, Zhang Rongfei, Chen Guang, *et al.* Effects of tyvalosin on the performance of weaned piglets [J]. Heilongjiang Animal Husbandry and veterinary, 2017, (9): 197-198.

- [7] 姬竹玲.泰万菌素颗粒剂的研制及其在猪体内的药动学研究[D].华南农业大学.2017.

Ji Zhuling. Preparation of tyvalosin granules and its pharmacokinetics in pigs [D]. South China Agricultural University. 2017.

- [8] 吴家鑫,尚飞,张国栋,等.UPLC-Q-TOF-MS测定酒石酸泰万菌素可溶性粉中的泰万菌素[J].中国兽医杂志,2016,52(9):108-110.

Wu Jiaxin, Shang Fei, Zhang Guodong, *et al.* Determination of tavancomycin tartrate in soluble powder by uplc-q-tof-ms [J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2016, 52 (9): 108-110.

- [9] ECO LLC. 62.5% w/w tyvalosin as tylvalosin tartrate; (NADA) 141-336[P/OL]. (2021-01-07) [2021-04-15]. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/10250>.

- [10] 操继跃,卢笑丛.兽医药物动力学[M].北京:中国农业出版社,2005:176-205.

Cao Ji yue, Lu Xiao Cong. Veterinary pharmacokinetics [M]. Beijing: China Agricultural Press, 2005: 176-205.

- [11] 徐刚.泰乐菌素-阿莫西林联合应用在猪体内的药物动力学研究[D].东北农业大学,2010.

Xu Gang. Pharmacokinetics of tylosin amoxicillin in pigs [D]. Northeast Agricultural University, 2010.

- [12] 何斌,吴利军,陈夏冰,等.牛蒡苷元在仔猪体内的药物动力学研究[J].中国兽药杂志,2019,53(11):75-80.

He bin, Wu Lijun, Chen XiaBing, *et al.* Pharmacokinetics of arc-tigenin in piglets [J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2019, 53 (11): 75-80.

- [13] 宋婷婷,刘静,瞿红颖,等.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[J].中国兽药杂志,2020,54(12):6.

Song Tingting, Liu Jing, Qu Hongying, *et al.* Pharmacokinetics and absolute bioavailability of teloxacin injection in pigs [J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2020, 54 (12): 6.

- [14] 朱晓娟,王华丽,齐鹏,等.酒石酸乙酰异戊酰泰乐菌素在猪体内的药代动力学研究[J].中国兽医杂志,2013,49(2):73-75.

Zhu Xiaojuan, Wang Huali, Qi Peng, *et al.* Pharmacokinetics of acetylisoaleryl tylosin tartrate in pigs [J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2013, 49 (2): 73-75.

- [15] 关瑾,许文雅,阎峰,等.液相色谱-质谱联用技术在药物代谢组学研究中的应用进展[J].药物分析杂志,2016,036(001):9-16.
Guan Jin, Xu Wenya, Yan Feng, *et al.* Application progress of liquid chromatography-mass spectrometry in drug metabolomics [J]. Journal of drug analysis, 2016, 036 (001): 9-16.
- [16] 农业农村部.中华人民共和国农业农村部公告第194号[S]. Ministry of agriculture and rural areas. Announcement of the Ministry of agriculture and rural areas of the people's Republic of China No. 194 [S].
- [17] 顾欣,张鑫,李丹妮,等.我国兽用抗菌药物使用现状及“无抗”饲养的探讨[J].中国兽药杂志,2013,47(8):54-57.
Gu Xin, Zhang Xin, Li Danni, *et al.* Current use of veterinary antibiotics and Discussion on "no resistance" feeding in China [J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2013, 47(8): 54-57.
- [18] 戴青,杨秀玉,韩宁宁,等.泰万菌素兽用国家标准品的研制[J].畜牧兽医学报,2020,51(8):8.
Dai Qing, Yang Xiuyu, Han Ningning, *et al.* Development of national standard for tyvalosin for animals [J]. Journal of animal husbandry and veterinary medicine, 2020, 51 (8): 8.
- [19] 黄文辉,丁文格,蒋文明,等.泰万菌素防控蓝耳病及支原体肺炎的研究进展[C]//中国畜牧兽医学会养猪学分会学术研讨会.2014.
Huang Wenhui, Ding Wenge, Jiang Wenming, *et al.* Research progress on prevention and control of blue ear disease and mycoplasma pneumonia by tyvalosin [C] // academic seminar of pig breeding branch of China animal husbandry and Veterinary Society. 2014.
- [20] 佚名.泰万菌素肠溶微丸的研制及质量评价[J].中国兽医学,2016,46(1):6.
Anonymous. Preparation and quality evaluation of tyvalosin in enteric-coated pellets [J]. Chinese Veterinary Science, 2016, 46 (1): 6.
- [21] 牛志强,万进.酒石酸泰万菌素在畜牧养殖业应用及产品简介[C]//第六届中国兽药大会.2016.
Niu Zhiqiang, Wan Jin. Application and product introduction of tyvalosin tartrate in animal husbandry [C] // the Sixth China veterinary drug conference. 2016.

(编辑:侯向辉)