



杨德学, 陈良柱, 赖丽虹, 等. 截短侧耳素衍生物 BC-7013 在鸡体内的药物动力学和生物利用度研究[J]. 华南农业大学学报, 2015, 36(4): 26-31.

截短侧耳素衍生物 BC-7013 在鸡体内的药物动力学和生物利用度研究

杨德学¹, 陈良柱², 赖丽虹¹, 任妙贤¹, 张桂君², 潘志坤², 方炳虎¹

(1 华南农业大学 兽医学院, 广东 广州 510642; 2 广东大华农动物保健品股份有限公司, 广东 新兴 527439)

摘要:【目的】研究截短侧耳素衍生物 BC-7013 在鸡体内的药物动力学(简称药动学)特征及生物利用度。【方法】6 周龄健康白羽肉鸡 20 只随机分为 2 组, 雌雄各半, 分别进行单剂量静脉注射(简称静注, $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和单剂量口服($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)截短侧耳素衍生物 BC-7013。以高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)内标法定量测定血浆中衍生物 BC-7013 的浓度, 采用 WinNonlin 5.2 药动学软件的非房室模型统计矩原理分析药物浓度-时间数据, 并计算其药动学参数。【结果和结论】鸡静注给药后药动学参数为: $t_{1/2\beta} = (1.37 \pm 0.14) \text{ h}$, $V_d = (1.87 \pm 0.25) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $AUC_{(0 \rightarrow \infty)} = (2.83 \pm 0.56) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $CL = (1.14 \pm 0.28) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; 鸡口服给药后药动学参数为: $t_{\max} = (1.94 \pm 0.26) \text{ h}$, $C_{\max} = (126.18 \pm 6.54) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{(0 \rightarrow \infty)} = (1.38 \pm 0.21) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $MRT = (9.49 \pm 0.57) \text{ h}$, $F = (10.37 \pm 1.48) \%$ 。截短侧耳素衍生物 BC-7013 在鸡体内的药动学特征表现为: 静注给药后分布广, 消除快; 口服给药后吸收较快但不完全, 生物利用度较低。

关键词: 衍生物 BC-7013; 药物动力学; 生物利用度; HPLC-MS/MS; 鸡

中图分类号: S859.7

文献标志码: A

文章编号: 1001-411X(2015)04-0026-06

Research on pharmacokinetics and bioavailability of pleuromutilin derivative BC-7013 in chickens

YANG Dexue¹, CHEN Liangzhu², LAI Lihong¹, REN Miaoxian¹, ZHANG Guijun²,
PAN Zhikun², FANG Binghu¹

(1 College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;

2 Guangdong Dahuanong Animal Health Products Stock Co., Ltd., Xinxing 527439, China)

Abstract:【Objective】The pharmacokinetical characteristics and bioavailability of pleuromutilin derivative BC-7013 in chickens were investigated. 【Method】Twenty chickens were randomly divided into two groups for pharmacokinetical experiments after a single intravenous ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and oral administration ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Blood samples were collected at different intervals after the administration of derivative BC-7013. The concentrations of derivative BC-7013 in plasma were determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) with internal standard method. Plasma concentration-time profiles of derivative BC-7013 were analyzed by using non-compartmental analysis WinNonlin 5.2 software. 【Result and conclusion】The main pharmacokinetical parameters of i. v. administration were as follows: $t_{1/2\beta} = (1.37 \pm 0.14) \text{ h}$, $V_d = (1.87 \pm 0.25) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $AUC_{(0 \rightarrow \infty)} = (2.83 \pm 0.56) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, $CL = (1.14 \pm 0.28) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. The major pharmacokinetical parameters of oral administration were as follows: $t_{\max} = (1.94 \pm 0.26) \text{ h}$, $C_{\max} = (126.18 \pm 6.54) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{(0 \rightarrow \infty)} =$

收稿日期: 2014-04-21 优先出版时间: 2015-06-10

优先出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1110.s.20150610.1625.014.html>

作者简介: 杨德学 (1987—), 男, 硕士研究生, E-mail: 978397908@qq.com; 通信作者: 方炳虎 (1966—), 男, 教授, 博士, E-mail: fangbh@scau.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(31172359)

<http://xuebao.scau.edu.cn>

(1.38 ± 0.21) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{MRT} = (9.49 \pm 0.57) \text{ h}$, $F = (10.37 \pm 1.48) \%$. The results show that the pharmacokinetical characteristics of pleuromutilin derivative BC-7013 in healthy chicken manifest wide distribution, rapid elimination as well as incomplete absorption and low oral bioavailability.

Key words: derivative BC-7013; pharmacokinetics; bioavailability; HPLC-MS/MS; chicken

截短侧耳素 (Pleuromutilin) 是由高等真菌担子菌纲侧耳属 *Pleurotismutilus* 和 *Pleurotus passeckerianus* 菌种经深层培养产生的一种二萜类抗生素. 截短侧耳素类主要是开发成动物专用抗生素, 如泰妙菌素 (Tiamulin) 和沃尼妙林 (Valnemulin), 主要用于畜禽病原菌感染引起的呼吸道疾病的防治, 尤其对支原体感染有特效^[1]. 据 Hanna 等^[2]报道, 泰妙菌素对猪肺炎支原体的 MIC_{50} 为 $0.039 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对鸡败血支原体的 MIC_{50} 为 $0.042 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而沃尼妙林对猪肺炎支原体的 MIC 为 $0.0005 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对猪滑液支原体的 MIC 为 $0.0001 \sim 0.00025 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. 2007 年截短侧耳素类抗生素瑞他妙林 (Retapamulin) 上市^[3]. 截短侧耳素类抗生素的共同抗菌作用机制是独特地与细菌 50 S 核糖体结合, 抑制细菌蛋白质的合成, 因此与其他抗生素较少发生交叉耐药^[1], 成为近期抗生素研究的一个新热点. 随着研究的深入, 更多的截短侧耳素类衍生物被发现, 而衍生物 BC-7013 (其分子式为 $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{SO}_5$, 相对分子质量为 500.28) 是由 Nabriva Therapeutics 公司开发的截短侧耳素类新衍生物, 主要用于细菌感染治疗, 尤其是针对耐药菌的感染^[4]. 衍生物 BC-7013 的药效研究^[5]表明: 衍生物 BC-7013 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 MIC_{90} 为 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对耐青霉素的肺炎链球菌 MIC 为 $0.06 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对凝固酶阴性葡萄球菌的 MIC_{90} 范围为 $0.03 \sim 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. 华南农业大学药理研究室研究发现, 衍生物 BC-7013 对鸡毒支原体有显著的抑制活性 ($\text{MIC} < 0.00025 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 另文发表). 本文采用高效液相色谱-串联质谱 (HPLC-MS/MS) 内标法定量测定血浆中衍生物 BC-7013 的浓度, 对截短侧耳素衍生物 BC-7013 经单剂量静脉注射 (简称静注) 和口服在鸡体内的药物动力学 (简称药动学) 特征及生物利用度进行研究, 旨在为新型动物专用截短侧耳素类抗生素的研发提供依据.

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器与试剂 Agilent 1200 高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司产品; API 400 电喷雾-串联四级杆

质谱仪, 配置 Analyst 1.5 软件, 美国应用生物系统公司产品; AT-261 型电子分析天平, 瑞士 Mettler 公司产品; 5804(R)/5801(R) 型台式高速离心机, 德国 Eppendorf 公司产品. 截短侧耳素衍生物 BC-7013 (结构式见图 1) 由广东大华农动物保健品股份有限公司技术中心提供 (批号: 130511). 沃尼妙林酒石酸盐对照品, 质量分数为 98.7%, 批号 907-F67029, 由百灵威化学有限公司提供. 衍生物 BC-7013 的溶解剂为乙醇、聚乙二醇 400 和超纯水. 甲醇、乙腈为色谱纯, 均为美国 Fisher 公司产品; 水为超纯水; 其余试剂均为分析纯.

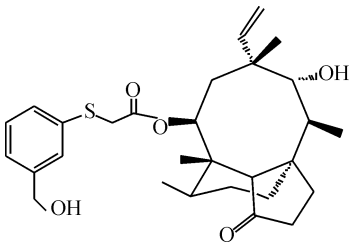


图 1 衍生物 BC-7013 的结构式
Fig. 1 Structure of derivative BC-7013

1.1.2 试验动物 6 周龄 20 只健康白羽鸡, 雌雄各半, 体质量 (2.0 ± 0.3) kg, 自由饮水和采食. 试验时随机分成 2 组, 每组 10 只, 并称量记下各自的体质量. 给药前禁食 12 h, 自由饮水, 给药后禁饲 4 h.

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 液相色谱柱: ZORBAX SB-Aq C_{18} ($2.1 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{m}$, 美国 Agilent 公司). 流动相: 体积分数为 0.1% 甲酸水溶液 (A) + 体积分数为 0.1% 甲酸乙腈 (B), 流速: $0.25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. 梯度洗脱: 在 $0 \sim 1.0 \text{ min}$ 内, 用 $V(\text{A}): V(\text{B}) = 90: 10$ 流动相洗脱; 在 $1.0 \sim 7.0 \text{ min}$ 内, 用 $V(\text{A}): V(\text{B}) = 40: 60$ 流动相洗脱; 在 $7.0 \sim 7.1 \text{ min}$ 内, 用 $V(\text{A}): V(\text{B}) = 20: 80$ 流动相洗脱; 在 $7.1 \sim 13.0 \text{ min}$ 内, 用 $V(\text{A}): V(\text{B}) = 90: 10$ 流动相洗脱; 柱温: $30 \text{ }^\circ\text{C}$; 进样量: $5 \mu\text{L}$.

1.2.2 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI), 正离子扫描, 多反应监测模式 (MRM), 电喷雾电压 (IS) 4000 V , 雾化气压力 (GS1) 241 kPa , 辅助气流速 (GS2) 276 kPa , 气帘气压力 (CUR) 138 kPa , 离子源温度 (TEM) $600 \text{ }^\circ\text{C}$, 碰撞室压力 (CAD) 27.6 kPa , 用于定量分析

的离子反应分别为 m/z 501.5 $\rightarrow$ 303.5 (衍生物 BC-7013) 和 m/z 566.0 $\rightarrow$ 263.0 (沃尼妙林, 内标). 采用内标法进行定量, 以衍生物 BC-7013 与沃尼妙林的色谱峰面积比对应的药物浓度进行线性回归.

1.2.3 溶液的配制 精密称取衍生物 BC-7013 10.00 mg, 用甲醇溶解并用乙腈稀释配制成质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 标准贮备液. 精密称取沃尼妙林酒石酸盐 3.00 mg, 用超纯水溶解并稀释成质量浓度为 30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的贮备液, 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件保存备用, 使用时用超纯水稀释成 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标溶液.

1.2.4 试验方案 鸡侧卧保定, 分别单剂量静脉注射 (2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 与口服给药 (15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 衍生物 BC-7013, 并分离翼下静脉, 安置留置针采血. 翼下静脉注射后于 5、10、15、30、45 min 和 1、2、4、6、8、12、24、36、48 h 翼下静脉采血; 由胃管直接注入嗉囊给药后于 5、10、15、30、45 min 和 1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 h 翼下静脉采血. 每次采静脉血约 1.5 mL, 置于肝素化的离心管中, 混匀, 3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心

10 min, 分离血浆, 置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存.

1.2.5 鸡血浆样品的处理方法 样品室温解冻后, 摇匀. 准确吸取 500 μL 血浆样品于 2 mL 离心管中, 加入 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标沃尼妙林 10 μL , 旋涡振荡 2 min, 然后加入 500 μL 乙腈, 充分涡旋振荡 3 min, 15 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液过 0.22 μm 的滤头进样后, 进行 HPLC-MS/MS 定量分析.

1.2.6 数据处理 将血浆中实测药物质量浓度-时间数据采用 WinNonlin 5.2 药动学软件进行非房室模型统计矩原理处理, 计算鸡血浆的药动学参数.

2 结果与分析

2.1 色谱行为

HPLC-MS/MS 法测定衍生物 BC-7013 时, 样品峰及内标峰的保留时间分别为 6.62 和 5.41 min (图 2~图 5). 采用选择性离子检测方式专属性强, 灵敏度高, 血浆中内源性物质不干扰衍生物 BC-7013 和内标的测定.

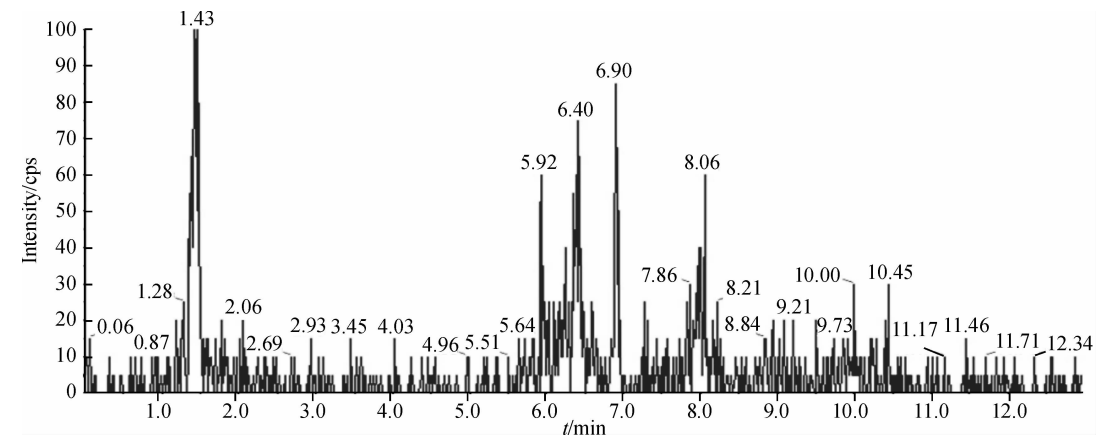


图 2 鸡空白血浆样品质量色谱图

Fig. 2 Mass chromatogram of derivative BC-7013 in blank samples of chicken plasma

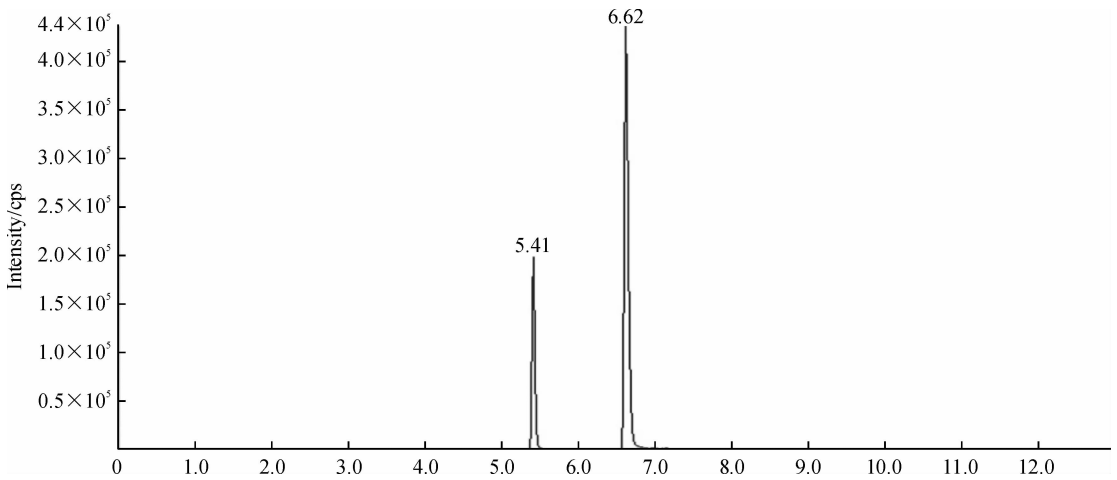


图 3 鸡空白血浆添加 200 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 衍生物 BC-7013 的质量色谱图

Fig. 3 Mass chromatogram of derivative BC-7013 in chicken plasma spiked at 200 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$

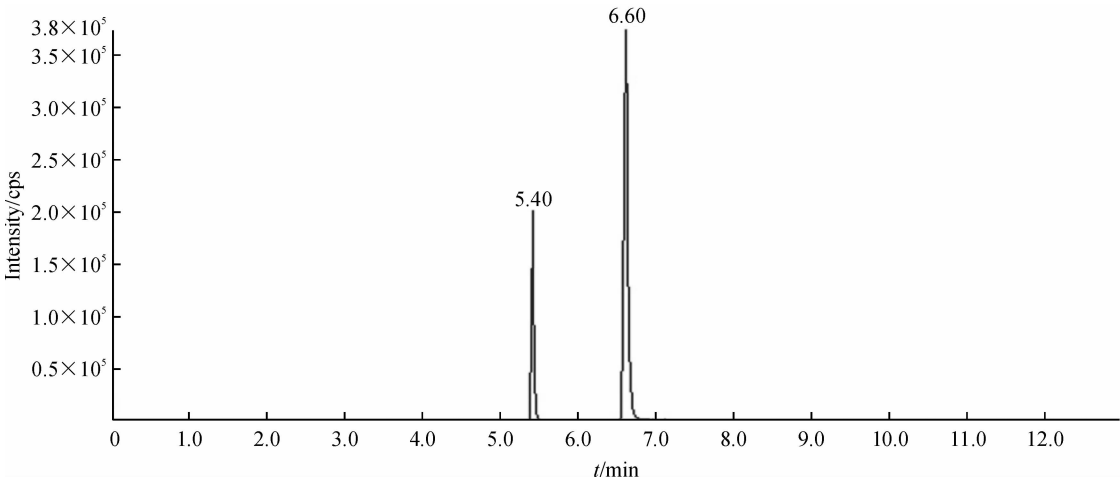


图4 鸡静脉注射给药后 30 min 血浆中衍生物 BC-7013 质量色谱图

Fig. 4 Mass chromatogram of derivative BC-7013 in chicken plasma at 30 min after intravenous administration in chickens

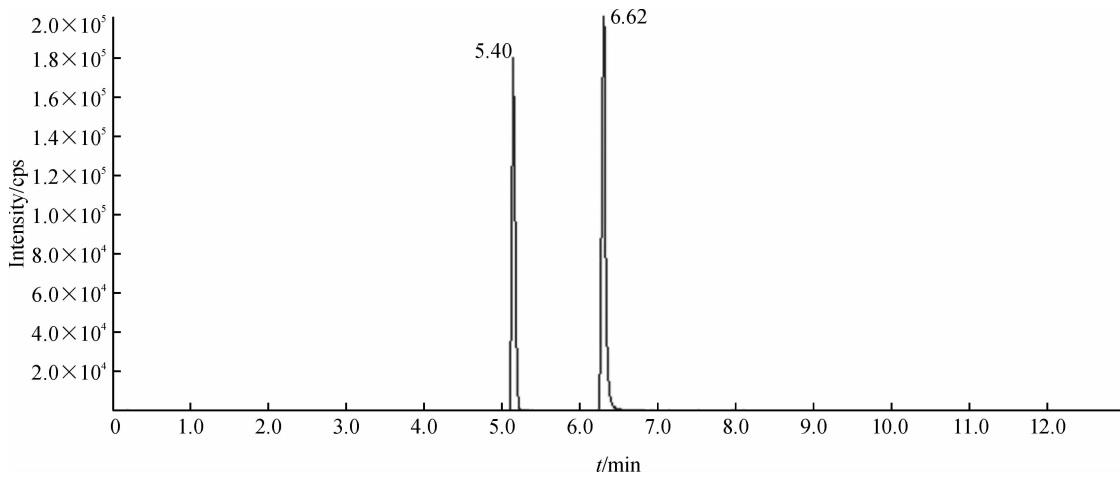


图5 鸡口服给药后 1 h 血浆中衍生物 BC-7013 质量色谱图

Fig. 5 Mass chromatogram of derivative BC-7013 in chicken plasma at 1 h after oral administration in chickens

2.2 衍生物 BC-7013 在鸡血浆中的标准曲线

在鸡空白血浆中精密加入不同浓度的衍生物 BC-7013 标准贮备液,制备成含衍生物 BC-7013 质量浓度分别为 10、20、50、100、200、400、800、1 000 ng·mL⁻¹的系列血浆样品,按“1.2.5”操作并测定,分别记录峰面积,以衍生物 BC-7013 峰面积(A_s)对内标峰面积(A_i)的比值为纵坐标(y),衍生物 BC-7013 的质量浓度为横坐标(x)作线性回归,在 10 ~ 1 000 ng·mL⁻¹范围内线性良好. 衍生物 BC-7013 血浆基质匹配标准曲线的线性方程为: $y = 1\,488.6x + 1\,575.4$, $r^2 = 0.999\,7$,表明衍生物 BC-7013 在 10 ~ 1 000 ng·mL⁻¹范围内线性良好. 衍生物 BC-7013 在鸡血浆中定量限为 10 ng·mL⁻¹ ($S/N > 10$).

2.3 回收率和批内及批间变异系数的测定

配制含衍生物 BC-7013 质量浓度为 20、300、800 ng·mL⁻¹的血样样品,各 5 份,按“1.2.5”操作并测定. 另配制衍生物 BC-7013 质量浓度为 20、300、800 ng·mL⁻¹的乙腈溶液为对照品,加入内标,同法操作.

分别在上述色谱条件下进样测定,血样样品和对照品的峰面积分别记为 A_s 和 A_i ,计算提取回收率 [$r = A_s/A_i \times n \times 100\%$ ($n = 1.25/1$)]^[6]. 结果表明,低、中、高质量浓度血浆样品的提取回收率($n = 5$)分别为 $(88.39 \pm 2.80)\%$ 、 $(91.52 \pm 1.80)\%$ 、 $(89.46 \pm 4.76)\%$;同样的方法,得到内标沃尼妙林的提取回收率分别为 $(85.47 \pm 3.89)\%$ 、 $(86.31 \pm 2.45)\%$ 、 $(85.76 \pm 1.94)\%$. 配制含衍生物 BC-7013 质量浓度为 20、300、800 ng·mL⁻¹的血样质控样品,按“1.2.5”项操作并测定. 于 1 d 内(每个浓度平行操作 5 次)测定,连续测定 5 d,计算得到批内变异系数($n = 5$)分别为 5.52%、4.87%、4.16%;批间变异系数($n = 5$)分别为 6.82%、5.78%、5.64%. 结果表明衍生物 BC-7013 的平均提取回收率为 $(89.79 \pm 3.12)\%$,批内及批间变异系数均小于 10%,符合药动学的测定要求.

2.4 药动学参数及绝对生物利用度

鸡单剂量静脉给药衍生物 BC-7013 (2.5

mg·kg⁻¹)后,测定不同时间的血药质量浓度,其药-时曲线见图6;鸡单剂量口服给药衍生物 BC-7013 (15 mg·kg⁻¹)后,测定不同时间的血药质量浓度,其药-时曲线见图7;将数据采用 WinNonlin 5.2 药动学软件进行非房室模型统计矩原理处理,计算出衍生物 BC-7013 在鸡体内静脉和口服给药后的药动学参数,见表1.

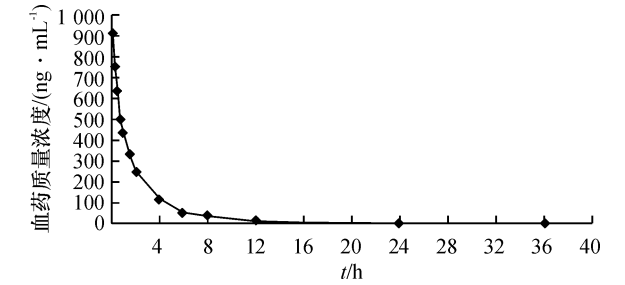


图6 鸡静脉注射给药(2.5 mg·kg⁻¹)后衍生物 BC-7013 血药质量浓度-时间曲线

Fig. 6 Plasma concentration vs. time curve of derivative BC-7013 in chickens after i. v. administration (2.5 mg·kg⁻¹)

表1 鸡静注(2.5 mg·kg⁻¹)、口服(15 mg·kg⁻¹)衍生物 BC-7013 后衍生物 BC-7013 的药动学参数

Tab. 1 Pharmacokinetical parameters of derivative BC-7013 in chickens after a single intravenous at 2.5 mg·kg⁻¹ and a single oral administration 15 mg·kg⁻¹

给药方式	$t_{1/2\beta}$ /h	$t_{\max}$ /h	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	$\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h})$	$\text{Vd}/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1})$	MRT/h
静注	1.37 ± 0.14			2.83 ± 0.56	1.87 ± 0.25	1.14 ± 0.28	2.27 ± 0.36
口服	6.39 ± 0.29	1.94 ± 0.26	126.18 ± 6.54	1.38 ± 0.21			9.49 ± 0.57

1)表中数据为平均值±标准差,n=10.

3 讨论

3.1 静注衍生物 BC-7013 的药动学特征

静脉给药结果表明,按 2.5 mg·kg⁻¹ 剂量给鸡静注衍生物 BC-7013 后, $t_{1/2\beta}$ 为 (1.37 ± 0.14) h,而王蕊^[7]报道沃尼妙林在鸡体内的 $t_{1/2\beta}$ 为 (2.21 ± 0.30) h,表明衍生物 BC-7013 在鸡体内消除比沃尼妙林更快,Vd 为 (1.87 ± 0.25) L·kg⁻¹,由于 Vd 大于 1 L·kg⁻¹,表明衍生物 BC-7013 在鸡体内分布广泛,可在深部组织蓄积^[8],可能广泛分布至组织间液.

3.2 口服给药衍生物 BC-7013 的药动学特征

口服给药结果表明,按 15 mg·kg⁻¹ 剂量口服衍生物 BC-7013 后, $t_{\max}$ 为 (1.94 ± 0.26) h,与颜虎^[9]报道的鸡口服沃尼妙林后的 $t_{\max}$ 为 (1.80 ± 0.68) h、Laber 等^[10]报道的鸡口服泰妙菌素后的 $t_{\max}$ 为 (2.14 ± 0.27) h 相似,比 Wicha 等^[11]报道的人口口服衍生物 BC-3781 后的 $t_{\max}$ 为 (1.65 ± 0.67) h 稍大;表明衍生物 BC-7013 在鸡体内的吸收速度与沃尼妙林、泰妙菌素

<http://xuebao.scau.edu.cn>

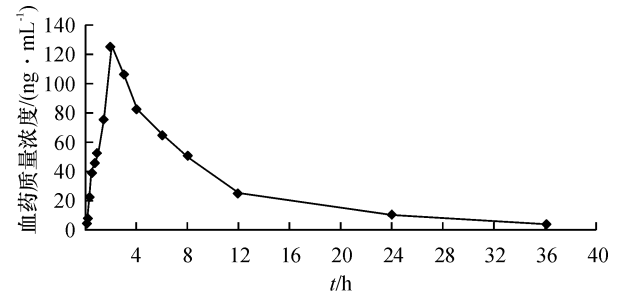


图7 鸡口服给药(15 mg·kg⁻¹)后衍生物 BC-7013 血药质量浓度-时间曲线

Fig. 7 Plasma concentration vs. time curve of derivative BC-7013 in chickens after oral administration (15 mg·kg⁻¹)

将药物动力学软件处理所得的静注和口服 $\text{AUC}_{(0\rightarrow\infty)}$ 值代入下式计算衍生物 BC-7013 在鸡体内的绝对生物利用度 (F), $F = (\text{AUC}_{\text{口服}}/\text{AUC}_{\text{静注}}) \times (D_{\text{静注}}/D_{\text{口服}}) \times 100\%$. 结果表明,口服衍生物 BC-7013 的平均绝对生物利用度为 (10.37 ± 1.48)% ($n = 10$).

在鸡体内的吸收速度相类似,但是比衍生物 BC-3781 在人体内的吸收速度要慢,可能是种属差异所致. $C_{\max}$ 为 (126.18 ± 6.54) ng·mL⁻¹,比曾东平等^[12]报道的猪口服沃尼妙林后 $C_{\max}$ 为 (1.35 ± 0.06) μg·mL⁻¹、Wicha 等^[11]报道的 $C_{\max}$ 为 (1.46 ± 0.44) μg·mL⁻¹ 小,与 Laber 等^[10]报道的 $C_{\max}$ 为 (3.5 ± 0.24) μg·mL⁻¹ 相差较大;表明沃尼妙林在猪体内的吸收程度、泰妙菌素在鸡体内的吸收程度和衍生物 BC-3781 在人体内的吸收程度都比衍生物 BC-7013 在鸡体内的要高. $C_{\max}$ 为 (126.18 ± 6.54) ng·mL⁻¹,表明血药浓度较低,可能由于该衍生物存在明显的首过效应 (First-pass effect),药物经口服给药进入胃肠道第1次在肠黏膜内或经门静脉在肝脏代谢灭活后,进入血液循环的有效药量减少,从而导致 AUC 和绝对生物利用度显著减小,肝肠循环使药物的吸收程度加大,而消除减慢,MRT 增大,这意味着有效血药浓度维持时间延长.

口服给药时,衍生物 BC-7013 被吸收的很少,提

示大部分药物都是以原型药由肠道排出,因此可以用作肠道用药. 如果改变剂型,制成乳剂膏药可用于皮肤外用. 据文献报道,约40%以上的新活性物质由于水溶性差而导致生物利用度不佳^[13],生物利用度低是药理活性物质不能成为治疗药物的主要原因. 所以提高药物的溶解性是开发新药的关键步骤,可以采用纳米混悬剂、微囊包被技术和固体分散技术等方法改善衍生物 BC-7013 的口服给药吸收少和生物利用度低的问题. 本文对衍生物 BC-7013 在鸡体内的药代动力学特性进行了研究,为该药的进一步研究提供了参考.

参考文献:

[1] 尚若锋,梁剑平,刘宇,等. 截短侧耳素类抗生素研究进展[J]. 中兽医医药杂志,2010,3(29):25-28.

[2] HANNAN P C, WINDSOR H M, RIPLEY P H. *In vitro* susceptibilities of recent field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyosynoviae* to valnemulin (Econor), tiamulin and enrofloxacin and the *in vitro* development of resistance to certain antimicrobial agents in *Mycoplasma hyopneumoniae*[J]. Res Vet Sci, 1997, 63(2): 157-160.

[3] PARISH L C, PARISH J L. Retapamulin: A new topical antibiotic for the treatment of uncomplicated skin infections [J]. Drug Today, 2008, 44(2): 91-102.

[4] 茅迪,蔡正艳,周伟澄,等. 妙林类抗生素的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41: 357-383.

[5] BIEDENBACH D J, JONES R N, IVEZIC-SCHOENFELD Z, et al. *In vitro* antibacterial spectrum of BC-7013, a novel pleuromutilin derivative for topical use in humans[EB/OL]. Nabriva Therapeutics A G, ICAAC, 2009, F1-1521 [2014-04-02]. http://www.nabriva.com/fileadmin/content/ICAAC_2009/F1-1521_In_vitro_antibacterial_spectrum_of_BC-7013.pdf.

[6] 李晓宇,王广基,巫冠中,等. 化合物 G004 在大鼠体内的绝对生物利用度研究[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(6): 698-701.

[7] 王蕊. 沃尼妙林在鸡体内的药动学及残留消除规律研究[D]. 广州:华南农业大学, 2010.

[8] 魏树礼,张强. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2004: 16.

[9] 颜虎. 沃尼妙林在肉鸡体内的药动学及其组织残留研究[D]. 南昌:江西农业大学, 2012.

[10] LABER G, SCHUTZE E. Blood level studies in chickens, turkey poults and swine with tiamulin, a new antibiotic [J]. J Antibiot, 1977, 30(12): 1119-1121.

[11] WICHA W W, LELL C, STRICKMANN D B, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of orally administered BC-3781, a novel antimicrobial[EB/OL]. Nabriva Therapeutics A G, Poster ICAAC, 2013, A-012 [2014-04-05]. http://www.nabriva.com/fileadmin/content/ICAAC_2013/A-012_BC-3781_Safety_Tolerability_and_PK_oral_Phase_1.pdf.

[12] 曾东平,严楚,孙永学,等. 沃尼妙林在猪体内的生物利用度及药代动力学研究[J]. 中国兽医科学, 2010, 40(10): 1076-1079.

[13] PINNAMANENI S, DAS N G, DAS S K. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs[J]. Pharmazie, 2002, 57(5): 291-300.

【责任编辑 柴 焰】