

3种氟苯尼考产品在猪体内的药代动力学及相对生物利用度研究

李朋朋, 张珍, 李林育, 张聪, 晏磊, 李召斌, 张晓东, 姚路路, 杨绒娟, 高艳艳, 周德刚*

(国家兽用药品工程技术研究中心, 河南洛阳 471003)

摘要 为比较不同氟苯尼考产品在猪体内的药代动力学和相对生物利用度, 将 18 头健康猪随机分成 3 组, 按照 20 mg/kg 体重经口给予受试制剂和参比制剂。采用高效液相色谱法测定血药浓度, 使用 WinNonlin 软件计算主要药动学参数, 并计算 3 种产品的相对生物利用度。结果表明, 普得康、市售国产产品和市售进口产品的峰浓度 (C_{max}) 分别为 (13.46±1.26)、(13.68±2.55) 和 (13.33±1.02) $\mu\text{g}/\text{mL}$; 达峰时间 (T_{max}) 分别为 (1.25±0.29)、(1.70±0.27) 和 (1.60±0.42) h; 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 分别为 (3.77±0.21)、(4.06±0.41) 和 (3.75±0.21) h; 药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 分别为 (93.07±7.00)、(84.58±11.13) 和 (90.89±7.99) $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 。以市售国产和进口产品作为对照药物, 普得康的相对生物利用度 (F) 分别为 110.0% 和 102.4%。这表明普得康主要药动学参数与 2 种市售产品相比无显著差异, 此结论为临床合理使用该剂型提供了依据和指导。

关键词 氟苯尼考; 猪; 药代动力学; 生物利用度

中图分类号 S859 **文献标识码** A

文章编号 0517-6611(2019)24-0125-03

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.24.038



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Study on the Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Florfenicol in Pigs

LI Peng-peng, ZHANG Zhen, LI Lin-yu et al (National Research Center for Veterinary Medicine, Luoyang, Henan 471003)

Abstract To compare the pharmacokinetics and relative bioavailability of different florfenicol products in pigs, 18 healthy pigs were randomly divided into three groups and given respectively a single dose of test preparation or reference preparations (20 mg/kg) by oral administration. The plasma concentrations of florfenicol were measured by HPLC. The main pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin software, and the relative bioavailability of the three products was calculated. The results showed that the peak concentrations (C_{max}) of Pudekang, commercially available domestic products, commercially available imported products were (13.46±1.26), (13.68±2.55) and (13.33±1.02) $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively. Their peak time (T_{max}) were (1.25±0.29), (1.70±0.27) and (1.60±0.42) h respectively. Their elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) were (3.77±0.21), (4.06±0.41) and (3.75±0.21) h respectively. And their AUC_{0-t} were (93.07±7.00), (84.58±11.13) and (90.89±7.99) $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively. When two commercially available florfenicol products were used as reference preparations, the relative bioavailability (F) of test preparation (Pudekang) were 110.0% and 102.4% respectively. These results showed that there was no significant difference between main pharmacokinetic parameters of Pudekang and two commercially available florfenicol products.

Key words Florfenicol; Pig; Pharmacokinetics; Bioavailability

氟苯尼考 (florfenicol) 又称氟甲砜霉素, 由美国先灵葆雅公司于 20 世纪 70 年代末研制开发的动物专用酰胺醇类广谱抗菌药^[1]。氟苯尼考的抗菌活性优于氯霉素和甲砜霉素, 主要作用于细菌 70S 核糖体的 50S 亚基, 抑制肽链的形成, 阻止了蛋白质的合成, 从而达到抗菌作用^[2]。它对大部分革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌均有效, 大多用于敏感细菌所致的猪、鸡及鱼的细菌性疾病, 尤其对呼吸系统感染和肠道感染疗效显著。此外, 氟苯尼考在动物体内吸收良好、体内分布广泛, 无潜在的致再生障碍性贫血作用, 也无致畸、致癌和致突变作用的特点。目前, 该药已先后在日本、韩国、挪威、法国、英国、奥地利、墨西哥、西班牙、美国等国家注册。我国于 1990 年批准氟苯尼考上市, 主要用于治疗由敏感菌引起的猪、牛、鸡和鱼的细菌性疾病。为了增加氟苯尼考可溶性粉在水中的溶解性, 进而提高其临床使用效果, 洛阳惠中兽药有限公司对氟苯尼考可溶性粉进行了工艺优化, 笔者根据农业农村部《兽用化学药物临床药代动力学试验指导原则》^[3] 研究并比较了工艺优化后产品与 2 种市售产品在猪体内的药动学特征, 旨在为氟苯尼考的临床用药提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 试验动物 健康猪 18 头, 品种为杜洛克-大约克-长白

作者简介 李朋朋(1986—), 女, 河南商丘人, 兽医师, 硕士, 从事新兽药的开发与研究。* 通信作者, 高级兽医师, 从事新兽药的开发与研究。

收稿日期 2019-06-20

猪杂交品种, 60 日龄左右, 试验前临床观察 7 d, 按常规方法饲养, 饲料为不含抗菌药物的全价日粮, 自由饮水和采食。给药前 12 h 禁食, 自由饮水, 给药 2 h 后自由饮水和采食。

1.2 药品与试剂 乙腈, 色谱纯, 购自天津市四友精细化学有限公司; 乙酸乙酯, 分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司; 其他试剂均为国药集团分析纯。氟苯尼考对照品, 100 mg/支, 批号 K0301703, 由中国兽药药品监察所生产; 20% 氟苯尼考粉 (普得康), 批号 20180601, 由洛阳惠中兽药有限公司生产; 20% 氟苯尼考粉, 市售某国产产品; 2% 氟苯尼考预混剂, 市售某进口产品。

1.3 仪器 高效液相色谱仪, 为美国 Waters 公司产品; 电子分析天平, 型号 AB-265s, 为梅特勒-托利多集团公司产品; 氮吹仪, 型号 HGC-RA, 为天津恒奥科技有限公司产品; 多管涡旋振荡器, 型号 VX-III, 购自安简(北京)科技有限公司; 台式高速冷冻离心机, 型号 3-16KL, 为德国 SIGMA 产品; MiniSpin Plus 离心机, 购自 Eppendorf(中国)有限公司。

1.4 试验方法

1.4.1 标准储备液配制。① 10 mg/mL 氟苯尼考标准液。准确称取氟苯尼考对照品 101.32 mg, 置于 10 mL 容量瓶中, 用乙腈溶解并定容至刻度, 即为 10 mg/mL 的氟苯尼考标准储备液, 4℃ 下保存。② 系列浓度标准工作液的配制。标准储备液用乙腈水 (乙腈: 水 = 3: 7) 稀释而成, 现配现用。

1.4.2 血样采集。试验猪随机分成 3 组, 每组 6 头, 禁食 12 h

后分别按 20 mg/kg 剂量单次灌服 20% 普得康、20% 氟苯尼考粉、2% 氟苯尼考预混剂, 给药前用 200 mL 1% 羧甲基纤维素溶液将药物制成混悬液。所有试验猪于给药前及给药后 10、30 min 及 1、1.5、2、4、8、12、24 h 自前腔静脉采集血样, 每次采血 5 mL 置于抗凝管中, 采集的血样在 2 h 内 3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆, 血浆分装并标记好后置于 -20 °C 冰箱中保存, 待测。

1.4.3 样品前处理。参照刘帅帅等^[4]的方法并稍作改进。准确吸取 1 mL 血浆置于 15 mL 离心管中, 加入 1 mL 0.1 mol/L 的磷酸盐缓冲液, 旋涡 1 min, 加入 4 mL 乙酸乙酯, 旋涡 10 min, 4 400 r/min 离心 10 min, 吸取有机相置于 15 mL 离心管中, 重复提取 1 次, 合并 2 次有机相, 涡旋 1 min, 60 °C 氮气吹干, 用 1 mL 流动相复容, 漩涡溶解, 将复溶液转移至 1.5 mL EP 管, 11 000 r/min 离心 1 min, 吸取上清液过 0.22 μm 滤膜后进行 HPLC 检测。

1.4.4 色谱条件。色谱柱, Waters XBridge C18 柱, 250 mm×4.6 mm, 5 μm; 流速, 1 mL/min; 柱温, 30 °C; 进样量 20 μL; 检测波长 224 nm; 流动相采用乙腈-水梯度洗脱, 具体梯度洗脱程序见表 1。

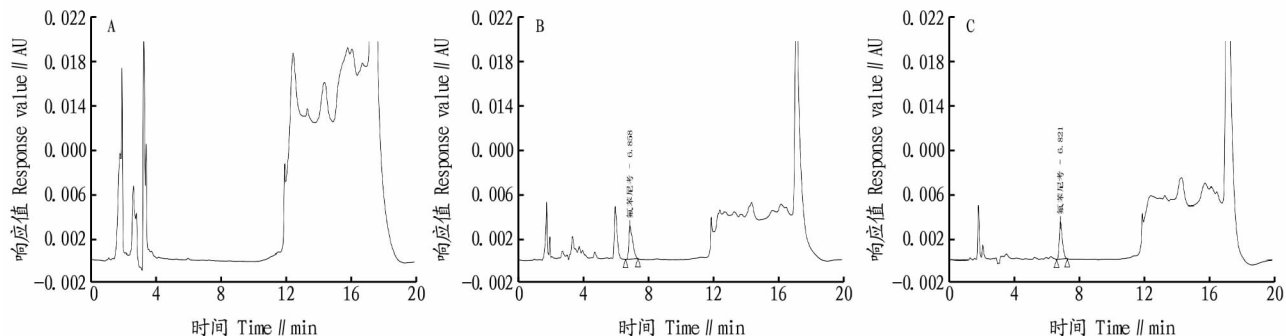
表 1 流动相梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution procedure of mobile phase

时间 Time//min	乙腈 Acetonitrile//%	水 Water//%
0	30	70
8	30	70
9	70	30
14	70	30
15	30	70
20	30	70

1.5 方法学验证

1.5.1 检测限和定量限。按照“1.4.3”中方法处理空白血浆样品得到空白基质液, 取 0.9 mL 空白基质液添加 0.1 mL 不同浓度标准工作溶液进样检测, 当仪器信噪比 (S/N) = 3 时,



注: A. 空白血浆; B. 空白血浆+1 μg/mL 氟苯尼考; C. 氟苯尼考标准溶液 (1 μg/mL)

Note: A. Blank plasma; B. Blank plasma + 1 μg/mL florfenicol; C. florfenicol standard solution (1 μg/mL)

图 1 空白血浆、空白血浆+1 μg/mL 氟苯尼考、1 μg/mL 氟苯尼考标准溶液的高效液相色谱图

Fig.1 High performance liquid chromatogram of blank plasma, blank plasma+1 μg/mL florfenicol and florfenicol standard solution (1 μg/mL)

2.2 提取回收率及精密度验证 制备添加浓度分别为 0.1、5、20 μg/mL 的氟苯尼考血浆添加样品, 每个浓度做 3 个平行样品, 所得回收率及批内、批间变异系数见表 2。

对应的样品中的含药量即为检测限; 当仪器信噪比 (S/N) = 10 时, 对应的样品中的含药量即为定量限。

1.5.2 回收率及精密度。采用在空白血浆样品中加标准工作液的方法进行回收率和精密度的测定。取 0.1 mL 200、50、1 μg/mL 的标准工作溶液分别加入 0.9 mL 空白血浆中, 涡旋混匀, 得到含 20、5、0.1 μg/mL (即高、中、低浓度) 的血浆样本溶液, 然后按照“1.4.3”中方法进行处理, 每个浓度日内测定 3 个平行, 连续测定 3 d, 同时以处理后空白基质液添加标准工作液作为各浓度的校准浓度, 以单点校准方法计算质控样品中氟苯尼考的实测浓度, 计算日内、日间精密度和相对回收率。

1.5.3 标准曲线及线性范围。按照“1.4.3”中所述方法处理空白血浆样品得空白基质液, 取 0.9 mL 空白基质液添加 0.1 mL 1、5、10、50、100、200 μg/mL 不同浓度的标准工作溶液, 得到 0.1、0.5、1、5、10、20 μg/mL 的空白基质标准溶液, 每个浓度做 3 个平行, 进样检测, 利用平均峰面积与相应浓度绘制线性回归曲线, 计算回归方程及相关系数。

1.5.4 数据处理。利用 WinNonlin 非房室模型处理血药浓度-时间数据, 然后使用 SPSS 统计软件比较药动学参数的差异, 计算各药物的相对生物利用度, 分析受试药物与参比药物是否具有生物等效性。生物利用度的计算公式如下:

$$F = \frac{AUC_t}{AUC_s} \quad (1)$$

式中, AUC_t 为受试药的药时曲线下面积; AUC_s 为参比药的时曲线下面积。

2 结果与分析

2.1 方法检测限及定量限 试验中空白血浆、氟苯尼考标准品、空白添加样品色谱图见图 1。从图 1 可以看出, 氟苯尼考溶剂与血浆中其他基质组分能完全分开, 氟苯尼考的出峰时间在 6.9 min 左右。按照 $S/N=3$ 为检测限, $S/N=10$ 为定量限, 经测定该方法氟苯尼考在猪血浆中的检测限为 0.05 μg/mL, 定量限为 0.1 μg/mL。

《兽用化学药物临床药代动力学试验指导原则》中规定低浓度日内、日间 RSD 应小于 15%, 在定量限附近的 RSD 应小于 20%。由表 2 可知, 该方法变异系数符合标准规定, 因

此该方法可用于后期样品检测。

表 2 猪血浆中氟苯尼考回收率和精密度考察试验结果

Table 2 Recovery and precision test results of florfenicol in pig plasma

添加浓度 Adding concentration μg/mL	测定批次 Deter- mination batch	平均回收率 Average recovery rate//%	批内 RSD Intra-batch RSD//%	批间 RSD Inter-batch RSD//%
20	I	93.63	1.22	2.92
	II	94.47	3.49	
5	I	90.20	0.72	5.06
	II	93.50	5.88	
0.1	I	80.30	8.26	9.83
	II	70.87	2.65	

2.3 标准曲线及线性范围 氟苯尼考在猪血浆中空白基质标准曲线的线性范围为 0.1~20 μg/mL, 标准曲线的回归方程分别为 $y = 41\ 524x - 1\ 549.3 (R^2 = 1)$ 。由曲线方程及相关系数可知, 在 0.1~20 μg/mL 范围内线性关系良好, 可以满足检测要求。

2.4 血药浓度数据与药代动力学参数 猪灌胃给予 3 种氟

苯尼考产品后, 血药浓度-时间数据见表 3, 利用药代动力学软件 WinNonlin 对血药浓度-时间数据处理, 所得药代动力学参数汇总分别见表 4。各给药组猪的血药浓度-时间曲线见图 2。

表 3 各给药组 3 种氟苯尼考产品在猪体内的血药浓度

Table 3 The plasma concentration of three kinds of florfenicol products in pigs in each administration group

时间 Time h	普得康 Pudekang	氟苯尼考粉 Florfenicol powder	氟苯尼考预混剂 Florfenicol premix
0.167(10 min)	3.36±0.62	5.76±0.61	1.41±0.47
0.5(30 min)	7.32±0.47	9.39±1.31	8.61±0.89
1	11.78±2.18	12.54±1.93	12.43±1.13
1.5	13.07±1.42	13.21±2.74	12.96±0.99
2	12.78±1.12	12.65±1.42	11.90±1.96
4	8.99±0.53	8.58±0.92	9.32±1.02
8	4.13±0.58	3.44±1.17	3.95±0.72
12	1.91±0.44	1.31±0.65	1.70±0.24
24	0.22±0.04	0.29±0.05	0.21±0.05

表 4 各给药组 3 种氟苯尼考产品在猪体内的主要药代动力学参数

Table 4 The main pharmacokinetic parameters of three kinds of florfenicol products in pigs in each administration group

药剂 Reagent	K_e h ⁻¹	$t_{1/2\beta}$ h	T_{max} h	C_{max} μg/mL	AUC_{0-1} h·μg/mL	$AUC_{0-\infty}$ h·μg/mL	MRT h	Vd mL/kg
普得康 Pudekang	0.18±0.01	3.77±0.21	1.25±0.29	13.46±1.26	93.07±7.00	94.32±7.22	5.44±0.45	1 157.26±89.90
氟苯尼考粉 Florfenicol powder	0.17±0.02	4.06±0.41	1.70±0.27	13.68±2.55	84.58±11.13	85.98±11.70	4.87±0.70	1 367.55±133.61
氟苯尼考预混剂 Florfenicol premix	0.19±0.01	3.75±0.21	1.60±0.42	13.33±1.02	90.89±7.99	92.01±8.08	5.33±0.32	1 185.11±155.60

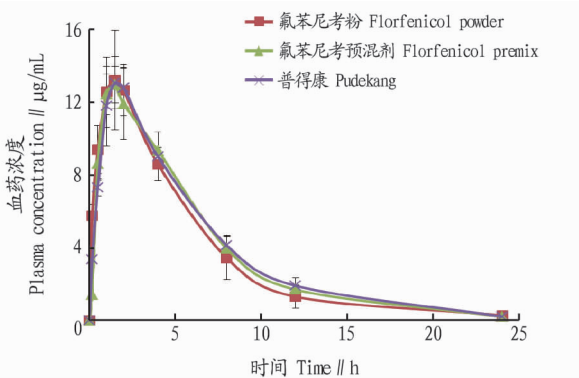


图 2 各给药组猪的血药浓度-时间曲线

Fig.2 The plasma concentration-time curves in pigs in each administration group

2.5 生物利用度分析 各药物组中的药动参数无显著差异 ($P > 0.05$)。各组药物生物利用度计算结果见表 5。由表 5 可知, 与氟苯尼考预混剂相比, 氟苯尼考粉、普得康的相对生物利用度分别为 93.06% 和 102.4%, 普得康的相对生物利用度高于氟苯尼考粉。与氟苯尼考粉相比, 普得康和氟苯尼考预混剂的相对生物利用度均大于 100%。以上结果表明普得康在猪体内的生物利用度较高, 其吸收速度及程度与氟苯尼考粉、氟苯尼考预混剂产品相当。

表 5 各给药组药物生物利用度计算结果

Table 5 The calculation results of drug's relative bioavailability in each administration group

参比药物名称 Name of reference drugs	受试药物 Test drugs	相对生物利用度 Relative bioavailability//%
氟苯尼考粉 Florfenicol powder	普得康 Pudekang	110.0
氟苯尼考预混剂 Florfenicol premix	氟苯尼考预混剂 Florfenicol premix	107.5
氟苯尼考预混剂 Florfenicol premix	氟苯尼考粉 Florfenicol powder	93.0
氟苯尼考预混剂 Florfenicol premix	普得康 Pudekang	102.4

3 讨论与结论

国内外对氟苯尼考在各种动物体内进行了药物代谢动力学研究, 如犬^[5]、鸡^[6]、鸭^[7]、兔^[8]、羊^[9]、牛^[10]、猪^[11-14]等。该研究中经口给予试验猪普得康、氟苯尼考粉和氟苯尼考预混剂后, 3 种药物的达峰时间 (T_{max}) 分别为 1.25、1.70 和 1.60 h, 血药峰浓度 (C_{max}) 分别为 13.46、13.68 和 13.33 μg/mL, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 分别为 3.77、4.06 和 3.75 h。与参比药物氟苯尼考粉、氟苯尼考预混剂相比, 受试药物普得康的达峰时间较短, 达峰浓度及消除半衰期介于两参比药物之间, 但三者 AUC、 T_{max} 、 C_{max} 等药动学参数均无显著差异 ($P > 0.05$)。该研究结果与万进等^[2]的研究结果相一致, 与刘

(下转第 142 页)

通过与地方高校联合培养的方式,建立职业院校,特聘徽文化的传承人作为老师,综合利用教师资源。同时,也可以加大宣传力度,积极吸引当地居民就行再教育,多种渠道进行培训。

4 结语

古徽州的乡村旅游发展到今天,已经形成了完善的以徽文化为核心的发展模式,这些模式在新型城镇化背景下仍将继续发挥作用。但是,古徽州乡村旅游在发展过程中同样暴露出了许多的问题,这些问题的及时解决是未来古徽州突破发展瓶颈的关键。

新型城镇化下古徽州乡村旅游发展紧扣核心,以徽文化作为发展的基础和关键,深度挖掘徽文化的内涵,根据市场需求,将徽文化内涵和最新的市场动态结合起来,透析市场需求,突破传统思维,打造新型文化产品和服务^[13]。继续提高村民对徽文化的认可度与徽文化对外的知名度,把徽文化这一标签和古徽州乡村旅游紧密结合,利用现代化的信息传播技术,建立徽文化的多元传播渠道,借以提升古徽州乡村旅游知名度。加强运营管理,提升服务品质,加强专业化、理论化等高素质培训,整体提升旅游者的“用户体验”。把新型城镇化建设和乡村旅游有机结合,在为市场提供产品和服务的同时,提升居民素质,创造就业岗位,加快推进当地村民的

(上接第127页)

刘帅等^[4]报道的数据($T_{\max} = 1.67 \text{ h}$ 、 $C_{\max} = 24.68 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2\beta} = 10.22 \text{ h}$)、Liu等^[11]报道的数据($T_{\max} = 1.35 \text{ h}$ 、 $C_{\max} = 10.84 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2\beta} = 12.39 \text{ h}$)、Jiang等^[12]报道的数据($T_{\max} = 1.5 \text{ h}$ 、 $C_{\max} = 9.9 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2\beta} = 10.0 \text{ h}$)相比,达峰时间均一致,但消除半衰期较短,说明该研究中3种药物在猪体内维持时间较短,消除较快。

受试药物普得康与2种参比药物相比,相对生物利用度高,分别为110.0%和102.4%,说明经工艺改进后的氟苯尼考可溶性粉在猪体内的吸收速度及程度与参比药物相一致,在临床使用过程中可同等应用。该试验结果表明,虽然2种制剂的各药动学参数无显著差异,但也不安全相同,这可能是因为制剂工艺不同所致,而2种制剂的具体临床效果仍需要进行临床试验,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 蒋红霞,曾振灵,陈杖榴,等.猪饥饿和喂饲后内服氟甲砜霉素的药动学比较[J].华南农业大学学报,2000,21(4):68-70.
- [2] 万进,牛志强,徐瑞华,等.两种氟苯尼考制剂产品比较药动学研究[J].中国动物保健,2017,19(5):82-85.
- [3] 中华人民共和国农业部.中华人民共和国农业部公告:第1247号.兽用化学药物临床药代动力学试验指导原则[A].2009.
- [4] 刘帅,杨刚,赵永达,等.氟苯尼考颗粒与氟苯尼考粉在猪体内的药动学比较[J].华南农业大学学报,2012,33(2):235-238.
- [5] PARK B K, LIM J H, KIM M S, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol a mine, in dogs [J]. Research in veterinary sci-

就地城镇化进程。

参考文献

- [1] 杜金金.近五年我国新型城镇化发展认识研究[J].西南交通大学学报(社会科学版),2018,19(2):91-99.
- [2] LANE B. Sustainable rural tourism strategies: A tool for development and conservation[M]//BRAMWELL B, LANE B. Rural tourism and sustainable rural development. Clevedon: Channel View Publication, 1994: 102-105.
- [3] 曹水群.乡村生态旅游概念辨析[J].生产力研究,2009(17):25-27.
- [4] 林刚,石培基.关于乡村旅游概念的认识:基于对20个乡村旅游概念的定量分析[J].开发研究,2006(6):72-74.
- [5] 肖佑兴,明庆忠,李松志.论乡村旅游的概念和类型[J].旅游科学,2001(3):8-10.
- [6] 国家发展改革委员会.皖南国际文化旅游示范区建设发展规划纲要:发改社会[2014]263号[A].2014.
- [7] 蒙睿,刘嘉伟,杨春宇.乡村旅游发展与西部城镇化的互动关系初探[J].人文地理,2002(2):47-50.
- [8] 周玲强,黄祖辉.我国乡村旅游可持续发展问题与对策研究[J].经济地理,2004,24(4):572-576.
- [9] 刘德谦.关于乡村旅游、农业旅游与民俗旅游的几点辨析[J].旅游学刊,2006,21(3):12-19.
- [10] IBRAHIM H, CORDES K A. Outdoor recreation: Enrichment for a lifetime [M]. Champaign, IL: Sagamore, 2002: 361-367.
- [11] 邹统钎.中国乡村旅游发展模式研究——成都农家乐与北京民俗村的比较与对策分析[J].旅游学刊,2005,20(3):63-68.
- [12] 张亚倩,徐磊,杨伊雯.江南水乡观光农业园的可持续发展研究:以江阴市“云外水庄”生态园为例[J].安徽农业科学,2015,43(31):175-177,288.
- [13] 张树民,钟林生,王灵恩.基于旅游系统理论的中国乡村旅游发展模式探讨[J].地理研究,2012,31(11):2094-2103.
- [14] SHEN J Z, HU D F, WU X A, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens [J]. Journal of veterinary pharmacology & therapeutics, 2003, 26(5): 337-341.
- [15] TIKHOMIROV M, PO ZNIAK B, SMUTKIEWICZ A, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and thiamphenicol in ducks [J]. Journal of veterinary pharmacology & therapeutics, 2019, 42(1): 116-120.
- [16] KOC F, OZTURK M, KADIOGLU Y, et al. Pharmacokinetics of florfenicol after intravenous and intramuscular administration in New Zealand White rabbits [J]. Research in veterinary science, 2009, 87(1): 102-105.
- [17] PALMA C, RAMÍREZ J, BENAVENTE A, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and florfenicol-a mine after intravenous administration in sheep [J]. Journal of veterinary pharmacology & therapeutics, 2012, 35(5): 508-511.
- [18] CROUBELS S, BAERT K, VERHEYEN T, et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of florfenicol in veal calves [J]. Journal of veterinary pharmacology & therapeutics supplement, 2006, 29: 104-105.
- [19] LIU J Z, FUNG K F, CHEN Z L, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. Antimicrobial agents & chemotherapy, 2003, 47(2): 820-823.
- [20] JIANG H X, ZENG Z L, CHEN Z L, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in pigs following intravenous, intramuscular or oral administration and the effects of feed intake on oral dosing [J]. Journal of veterinary pharmacology & therapeutics, 2006, 29(2): 153-156.
- [21] GENG Z X, LI H M, TIAN J, et al. Study of pharmacokinetics of an in situ for ming gel system for controlled delivery of florfenicol in pigs [J]. Journal of veterinary pharmacology & therapeutics, 2015, 38(6): 596-600.
- [22] XU Y, WEN X, FENG X, et al. Preparation, characterization, and pharmacokinetics in swine of a florfenicol enteric formulation prepared using hot-melt extrusion technology [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2018, 41(4): 572-580.