

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.06.03

两种氟苯尼考注射液在鸡体内比较药动学研究

杨洁,李慧素,彭丽,孟蕾,张盼盼,吴宁鹏*

(河南省兽药饲料监察所,郑州 450008)

[收稿日期] 2021-12-29 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 06-0015-06 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为比较两种氟苯尼考注射液的药物代谢动力学,选择 30 只健康鸡随机分为两组,分别单剂量 20 mg/kg bw 肌内注射受试制剂和参比制剂,于给药后 0.167、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48 h 翼下静脉采集血样。用超高效液相色谱法(UPLC-UV)测定血浆中氟苯尼考的含量,并用 WinNonlin 8.1 非房室模型计算主要药代动力学参数。结果显示,受试制剂和参比制剂的 $t_{1/2}$ 分别为 (3.39 ± 2.65) 和 (4.47 ± 3.14) h, $T_{\max}$ 分别为 (0.66 ± 0.30) 和 (0.77 ± 0.30) h, $C_{\max}$ 分别为 (7.06 ± 2.35) 和 (8.24 ± 4.54) $\mu\text{g/mL}$, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 (19.05 ± 5.79) 和 (21.76 ± 6.71) ($\mu\text{g/mL}$) h, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 分别为 (20.11 ± 6.36) 和 (23.04 ± 6.91) ($\mu\text{g/mL}$) h, MRT 分别为 (3.25 ± 1.25) 和 (3.55 ± 0.96) h, 相对生物利用度为 87.55%。结果表明,二者主要药动学参数无显著性差异($P > 0.05$),但受试制剂相对生物利用度较低。

[关键词] 氟苯尼考;鸡;超高效液相色谱法;比较药动学

Comparative Pharmacokinetic of Two Florfenicol Injections in Chicken

YANG Jie, LI Hui-su, PENG Li, MENG Lei, ZHANG Pan-pan, WU Ning-peng*

(Henan Institute of Veterinary Drug and Feed Control, Zhengzhou 450008, China)

Corresponding author: WU Ning-peng, E-mail: wnnp2002@163.com

Abstract: In order to compare the pharmacokinetics of two kinds of florfenicol injections, 30 healthy chickens were randomly divided into two groups, and were given respectively a single dose of test preparation or reference preparation by intramuscular injection (20 mg/kg bw). Blood samples were collected from the inferior wing vein at different times (0.167, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h). Plasma concentrations of florfenicol were measured by UPLC-UV, and the pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin 8.1 software. The main pharmacokinetic parameters of the test preparation and reference preparation were as follows: $t_{1/2}$ were (3.39 ± 2.65) and (4.47 ± 3.14) h, $T_{\max}$ were (0.66 ± 0.30) and (0.77 ± 0.30) h; $C_{\max}$ were (7.06 ± 2.35) and (8.24 ± 4.54) $\mu\text{g/mL}$; $AUC_{0 \rightarrow t}$ were (19.05 ± 5.79) and (21.76 ± 6.71) ($\mu\text{g/mL}$) h; $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ were (20.11 ± 6.36) and (23.04 ± 6.91) ($\mu\text{g/mL}$) h; MRT were (3.25 ± 1.25) and (3.55 ± 0.96) h, the relative bioavailability

作者简介: 杨洁,硕士研究生,从事兽药安全评价工作。

通讯作者: 吴宁鹏。E-mail: wnnp2002@163.com

was 87.55%. The results showed that there was no significant difference in pharmacokinetic parameters between the two preparation ($P > 0.05$), the relative bioavailability of the tested preparation is low.

Key words: florfenicol; chicken; UPLC; comparative pharmacokinetics

氟苯尼考(Florfenicol, FFC), 是 80 年代后期成功研制的一种动物专用酰胺醇类广谱抗菌药, 1990 年首次在日本上市, 同年在韩国上市, 而后相继在挪威、法国、英国、奥地利、墨西哥及西班牙等上市^[1], 我国于 1999 年批准上市。氟苯尼考具有毒性低, 对环境污染小, 杀菌作用强、不易产生耐药性和其他药物没有交叉耐药性等优点被广泛应用于巴氏杆菌和大肠埃希菌感染, 对呼吸道系统感染和肠道感染疗效显著^[1-3]。我国至今已批准氟苯尼考子宫注入剂、氟苯尼考可溶性粉、氟苯尼考注射液、氟苯尼考粉、氟苯尼考溶液、氟苯尼考预混剂、氟苯尼考胶囊等 7 种剂型在牛、猪、鸡、鱼、蚕等动物上使用^[4]。仿制药品需选用原研品为参比制剂, 但先灵葆雅动物保健公司法国厂生产的氟苯尼考注射液仅批准用于猪, 我国兽药典(2020 版)批准氟苯尼考注射液可用于猪、鸡和鱼使用, 因此, 选择河南某公司生产的鸡用氟苯尼考注射液为参比制剂, 进行比较药动学试验, 考察两种制剂间的差异, 以期为实验室自制氟苯尼考注射液工艺优化提供参考。

1 材料

1.1 仪器与试剂 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司, Acquity UPLC); 高速冷冻离心机(美国 Sigma 公司); pH 计(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司); 电子分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司); IKA MS3 basic 漩涡仪(艾卡广州仪器设备有限公司 IKA 中国); TTL-DC II 型氮吹仪(美国 Organomation Associates 公司); Milli-QA10 超纯水仪(美国 Milipore 公司)。乙腈(色谱纯, 美国 Merck 公司); 磷酸二氢钾、正己烷、乙酸乙酯(分析纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司);

1.2 药品和试剂的配制 氟苯尼考注射液, 10 mL: 1 g(实验室自制)。氟苯尼考注射液, 10 mL: 1 g, 批号: 17101701(河南某公司生产)。氟

苯尼考对照品(纯度 99.1%, 批号: K0301703, 购自中国兽医药品监察所)。氟苯尼考标准储备液配制: 精密称取氟苯尼考对照品 10.07 mg, 于 10 mL 棕色容量瓶中, 用乙腈溶解并定容至刻度, 配成浓度为 1 mg/mL 的标准储备液, -20 °C 下保存, 有效期为 3 个月; pH 7.0 磷酸盐缓冲液: 称取磷酸二氢钾 0.68 g, 加 0.1 M NaOH 溶液 29.1 mL, 用水稀释至 100 mL; 乙腈水饱和的正己烷: 向正己烷溶液中加入乙腈水(23:77)即可。

2 方法

2.1 试验动物 选择体重约 1.83 ± 0.24 kg 的健康黄羽肉鸡 30 只, 公母各半, 购自鹤壁市永达食品有限公司, 常规饲养, 自由饮水和采食, 饲料为不含抗菌药物的全价日粮。

2.2 试验设计和给药方案 30 只鸡随机分为两组, 每组各 15 只。给药时以氟苯尼考计, 均按照 20 mg/kg bw 的剂量单剂肌内注射给药。

2.3 血样采集 给药前禁食 12 h, 给药 4 h 后恢复正常饮食。鸡采用侧卧方式保定, 用 2.5 mL 注射器翼下静脉采血。分别在给药前及给药后 0.167、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48 h 采血, 每次采血约 1.5 mL, 置于含有肝素钠的离心管中, 4000 r/min 离心 10 min 取上层血浆, -20 °C 保存。

2.4 检测条件 色谱柱: ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm); 流动相: 乙腈: 水(23:77); 流速: 0.3 mL/min; 柱温: 30 °C; 检测波长: 223 nm; 进样量: 10 μL。

2.5 血浆样品前处理 血浆样品自然解冻后, 取血浆 500 μL 于离心管中, 加入 500 μL pH 7.0 磷酸盐缓冲液, 混匀后再加入 2 mL 乙酸乙酯, 涡旋 1 min, 以 10000 r/min 离心 10 min, 吸取全部上清液于 15 mL 离心管中, 用乙酸乙酯重复提取 1 次, 合并有机相, 于 40 °C 水浴氮气吹干, 用 0.5 mL 流

动相复溶,混匀后再加 0.5 mL 乙腈水饱和的正己烷,涡旋混匀,6000 r/min 离心 10 min,吸取下层澄清液体。过 0.22 μm 滤膜过滤,供超高效液相色谱仪测定。

2.6 方法学

2.6.1 特异性 取空白血浆、待测血浆样品,按 2.5 项血浆样品前处理后和浓度 2.5 μg/mL 氟苯尼考对照品同时上机检测,观察出峰附近有无干扰。

2.6.2 标准曲线 取 7 份空白血浆样品,按 2.5 项血浆样品前处理下操作至氮气吹干,准确移取 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10 μg/mL 氟苯尼考系列浓度各 0.5 mL,溶解残余物。上机检测,以药物浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,求回归方程和相关系数。

2.6.3 检测限和定量限 取空白血浆样品,进行不同浓度的添加回收试验,按 2.5 项血浆样品前处理处理样品,再按 2.4 项检测条件分析测定,依照信噪比 S/N≥3 为检测限(Limit of detection,LOD),S/N≥10 为定量限(Limit of quantification,LOQ)。

2.6.4 准确度与精密度 取空白血浆,配制成 0.1、2、4、8 μg/mL 四个添加浓度的氟苯尼考溶液,每个浓度 5 个平行样品,共做 3 个批次,按 2.5 项血浆样品前处理方法处理样品,再按 2.4 项检测条件分析测定。

2.6.5 稳定性 取空白血浆,配制成 0.1、2、4、8 μg/mL 四个添加浓度的氟苯尼考血浆样品,分别置于 4 ℃下放置 48 h,−20 ℃条件下存放 30 d,反复冻融 3 次后,按 2.5 项血浆样品前处理方法处理样品,再按 2.4 项检测条件分析测定,考察样品放置稳定性。

2.7 数据分析 根据 UPLC − UV 分析所得血药浓度,用 WinNonlin 8.1 药代动力学软件进行非房室模型计算各组药代动力学参数,SPSS 20.0 比较药动学参数的差异显著性,并用 GraphPad Prism 6.0 制作药时曲线图。

3 结果与分析

3.1 方法学结果

3.1.1 特异性 在本试验条件下测得氟苯尼考的保留时间为 2.7 min,血浆样品中氟苯尼考与血浆杂质峰分离效果较好,峰形良好,血浆中其它物质对氟苯尼考的测定无干扰(图 1)。

3.1.2 标准曲线 在 0.1 ~ 10.0 μg/mL 浓度范围内,氟苯尼考色谱峰面积与浓度呈线性相关,回归方程为 $y = 83443x - 279.5$, $r = 0.9999$,呈良好的线性关系,符合分析要求。

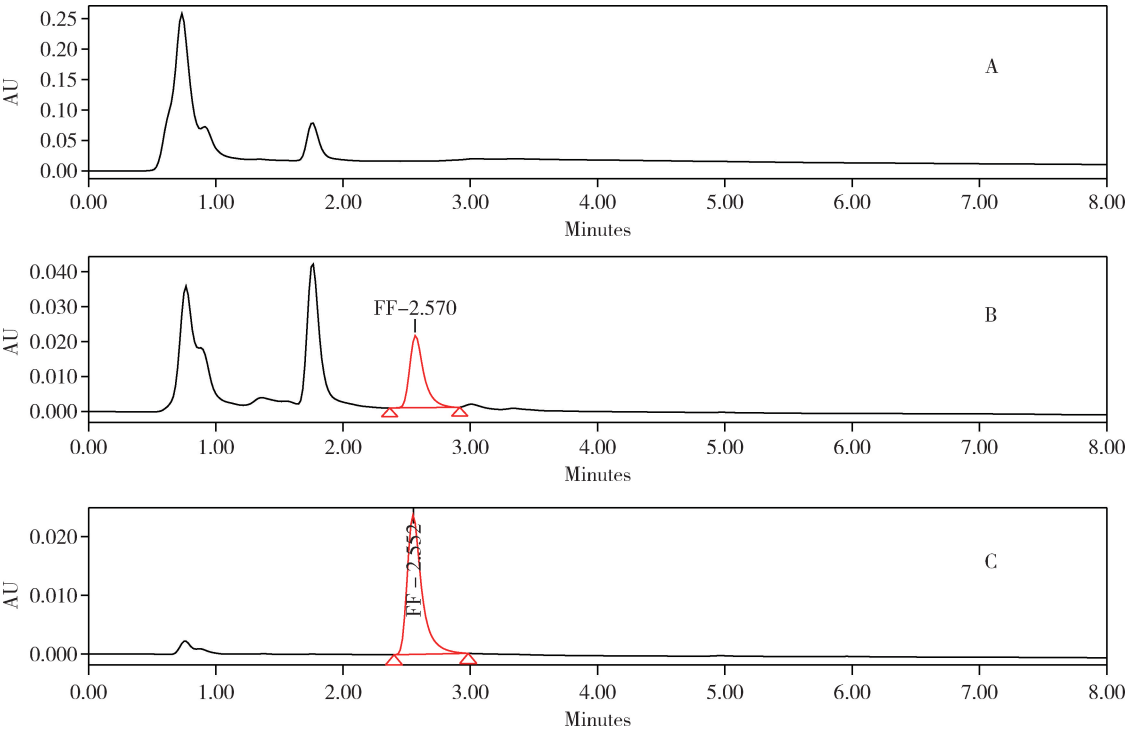
3.1.3 检测限和定量限 依照信噪比 S/N≥3 为检测限,S/N≥10 为定量限,氟苯尼考在血浆中的检测限为 0.05 μg/mL,定量限为 0.1 μg/mL。

3.1.4 准确度与精密度 空白血浆添加样品在 0.1 ~ 8 μg/mL 范围内,平均回收率在 93.2% ~ 97.1% 之间,批内、批间变异系数在 1.4% ~ 6.2% 之间,回收率稳定,适用于鸡血浆样品中氟苯尼考的测定,具体见表 1。

表 1 鸡血浆中氟苯尼考血药浓度方法回收率及精密度
Tab 1 Florfenicol result of recovery test in chicken plasma

添加浓度/ (μg · mL ⁻¹)	批内 (n = 5)		批间 (n = 15)
	平均回收率/%	变异系数/%	变异系数/%
0.1	97.1、96.3、96.4	4.3、1.4、3.4	4.3
2	95.6、96.0、95.5	4.1、2.5、3.1	4.1
4	94.8、94.7、94.3	3.6、4.0、4.0	3.6
8	96.7、95.1、93.2	6.1、4.4、2.9	6.2

3.1.5 稳定性 氟苯尼考血浆样品分别在 4 ℃下放置 48 h,−20 ℃条件下存放 30 d,反复冻融 3 次后,检测结果表明,平均回收率在 92.1% ~ 97.5% 之间,变异系数在 1.7% ~ 5.2% 之间,稳定性保持良好,具体结果见表 2。



A:空白血浆色谱图;B:氟苯尼考血浆样品色谱图;C:氟苯尼考对照品色谱图(std 2.5 µg/mL);

A:Chromatogram of the blank plasma;B:Chromatogram of florfenicol plasma sample;C:Chromatogram of florfenicol(std 2.5 µg/mL);

图 1 氟苯尼考色谱图

Fig 1 Chromatogram of florfenicol

表 2 血浆样品稳定性结果

Tab 2 results of plasma sample stability			
贮存条件	放置时间	添加浓度 /(µg·mL ⁻¹)	变异系数 /%(n=5)
4℃室温	48 h	0.1	94.3
		2	96.9
		4	95.1
		8	97.5
长期冷冻	30 d	0.1	95.9
		2	96.1
		4	96.8
		8	96.5
反复冻融	3 次	0.1	97.1
		2	95.0
		4	94.5
		8	92.1

平均血药浓度见表 3,主要药代动力学参数见表 4,不同时间测得的平均血药浓度-时间曲线见图 2。

表 3 两种制剂的平均血药浓度(µg/mL)

Tab 3 Mean plasma concentrations of the two preparations		
时间/h	受试组	参比组
	mean ± S. D(n=15)	
0.167	3.04 ± 1.11	3.01 ± 1.09
0.33	5.68 ± 2.84	6.22 ± 3.63
0.5	6.43 ± 2.39	6.72 ± 2.52
0.75	6.63 ± 2.30	6.94 ± 2.68
1	6.47 ± 2.94	6.89 ± 3.87
1.5	4.57 ± 1.71	4.58 ± 1.73
2	3.22 ± 1.00	3.23 ± 1.05
4	1.91 ± 0.70	1.93 ± 0.75
6	1.15 ± 0.41	1.20 ± 0.40
8	0.66 ± 0.27	0.74 ± 0.28
12	0.33 ± 0.16	0.35 ± 0.18
24	0.19 ± 0.10	0.21 ± 0.10
48	/	/

3.2 药动学特征 鸡单剂量(20 mg/kg bw)肌内注射氟苯尼考参比制剂和受试制剂后,两种制剂的

表 4 两种制剂的主要药代动力学参数

Tab 4 Main pharmacokinetic parameters of the two preparations

参数	单位	受试制剂组	参比制剂组	P 值
		mean ± S. D(n = 15)		
$t_{1/2}$	h	3.39 ± 2.65	4.47 ± 3.14	0.32
T_{max}	h	0.66 ± 0.30	0.77 ± 0.30	0.31
C_{max}	μg/mL	7.06 ± 2.35	8.24 ± 4.54	0.38
MRT	h	3.25 ± 1.25	3.55 ± 0.96	0.47
$AUC_{0\rightarrow t}$	(μg/mL) h	19.05 ± 5.79	21.76 ± 6.71	0.25
$AUC_{0\rightarrow \infty}$	(μg/mL) h	20.11 ± 6.36	23.04 ± 6.91	0.24
$AUMC$	(μg/mL) h ²	65.39 ± 36.92	77.92 ± 34.65	0.35
F	%	87.55	/	/

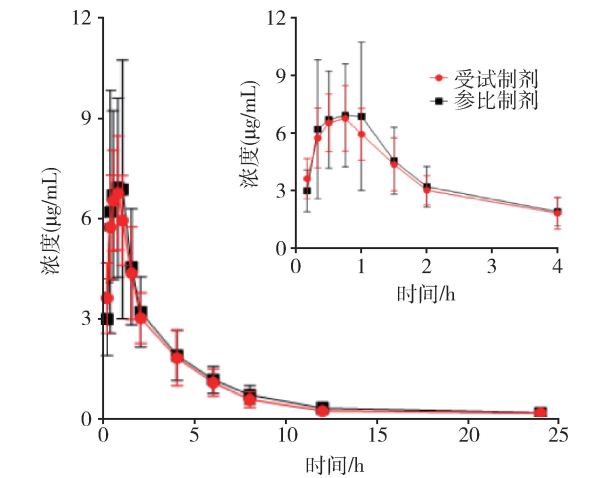


图 2 两种制剂的平均药时曲线图

Fig 2 Mean plasma concentration – time curves of two preparations

4 讨 论

4.1 前处理方法的优化 血浆中氟苯尼考的提取,大多采用乙腈^[5-7]、乙酸乙酯^[8-11]或 pH 7.0 磷酸盐缓冲液和乙酸乙酯^[12-14]等作为提取液,本文分别比较了三者的区别,发现乙酸乙酯比乙腈的回收率高,可达到 86% 以上,但当先加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液,再加乙酸乙酯时,回收率更高,可达到 90% 以上,因此最终采用磷酸盐和乙酸乙酯组合提取。这可能与 0.5% 氟苯尼考水溶液 pH 值为 4.5 ~ 6.5 呈弱酸性,而乙腈主要起沉淀蛋白作用,但磷酸盐

缓冲液具有盐平衡缓冲作用,乙酸乙酯能从水溶液中有有效萃取氟苯尼考有关^[15]。样品用流动相复容后,发现溶液比较浑浊,又加入乙腈水饱和和正己烷进一步除脂,溶液澄清且能更好的溶解上机检测。

4.2 药动学特征 氟苯尼考在鸡体内的药动学研究报道较多,刘芳等^[11]报道鸡分别内服 15 mg/kg bw 的 10% 氟苯尼考粉和 19.91% 氟苯尼考粉后, C_{max} 分别为 5.11 μg/mL 和 5.78 μg/mL, T_{max} 分别为 1.90 h 和 0.60 h, $t_{1/2}$ 分别为 7.51 h 和 9.16 h, MRT 为 5.69 h 和 4.36 h, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 25.749 (μg/mL)h 和 26.47 (μg/mL)h;Ehab 等^[16]报道鸡内服 20 mg/kg bw 两种 10% 氟苯尼考口服液后, C_{max} 分别为 9.02 μg/mL 和 9.20 μg/mL, T_{max} 分别为 1.02 h 和 1.05 h, $t_{1/2}$ 分别为 1.41 h 和 1.35 h, MRT 为 2.72 h 和 2.62 h, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 26.45 (μg/mL)h 和 26.06 (μg/mL)h;Liu Y 等^[6]报道 4 周龄肉鸡内服 20 mg/kg bw 氟苯尼考后, C_{max} 为 3.87 μg/mL, T_{max} 为 0.63 h, $t_{1/2}$ 为 3.27 h, MRT 为 16.96 h, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 8.58 (μg/mL)h;Husamettin 等^[13]报道鸡内服 40 mg/kg bw 氟苯尼考溶液后, C_{max} 为 7.46 μg/mL, T_{max} 为 1.5 h, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 为 51.95 (μg/mL)h;EMA^[17]报道肉鸡单次静注 54.4 mg/kg bw 氟苯尼考注射液后,血清中氟苯尼考浓度从 5 min 的 58.5 μg/mL,到 8 h 下降到 0.069 μg/mL,10 h 后未检出, $t_{1/2}$ 为 0.61 h;本试验鸡单次肌注 20 mg/kg bw 受试制剂后, $t_{1/2}$ 为 (3.39 ± 2.65) h, T_{max} 为 (0.66 ± 0.30) h, C_{max} 为 (7.06 ± 2.35) μg/mL, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 为 (19.05 ± 5.79) (μg/mL)h, MRT 为 (3.25 ± 1.25)h。可以看出,鸡在给药剂量相同,给药方式和药物制剂不同时,Ehab 试验达峰浓度和药时曲线下面积最大,Liu Y 试验达峰最快,本试验消除半衰期最长;鸡在给药方式相同,给药剂量和药物制剂不同时,Ehab 试验鸡内服氟苯尼考口服液达峰浓度最高,刘芳试验内服 10% 氟苯尼考粉达峰最慢,Husamettin 试验鸡内服 40 mg/kg bw 氟苯尼考溶液药时曲线下面积最大。

在不同动物体内肌注 20 mg/kg bw 氟苯尼考注

射液后:张志娟等^[9]报道猪体内 $C_{\max}$ 为 5.74 $\mu\text{g/mL}$, $T_{\max}$ 为 2.4 h, $t_{1/2}$ 为 11.78 h, MRT 为 16.96 h, AUC_{0-4} 为 85.21 ($\mu\text{g/mL}$) h; Holmes 等^[18]报道成年羊驼体内 $C_{\max}$ 为 4.31 $\mu\text{g/mL}$, $T_{\max}$ 为 1 h, $t_{1/2}$ 为 17.59 h, MRT 为 21.01 h, AUC_{0-4} 为 51.83 ($\mu\text{g/mL}$) h; Sheetal 等^[19]报道山羊体内 $C_{\max}$ 为 3.07 $\mu\text{g/mL}$, $T_{\max}$ 为 0.5 h, $t_{1/2}$ 为 0.65 h, MRT 为 6.24 h, AUC_{0-4} 为 20.6 ($\mu\text{g/mL}$) h。可以看出,氟苯尼考在不同动物体内,给药剂量和给药方式相同的情况下,鸡体内达峰浓度最高,山羊体内达峰最快,成年羊驼体内消除最慢,猪体内药时曲下面积最大,平均驻留时间最长。

综上所述,鸡单剂量肌内注射 20 mg/kg bw 受试制剂和参比制剂后,虽然药动学参数无显著性差异 ($P > 0.05$),但相比参比制剂,受试制剂的消除半衰期短,达峰快,达峰浓度低,药时曲线下面积小,平均驻留时间短,相对生物利用度较低,仅为 87.55%,两种制剂的工艺可能差异较大。

参考文献:

- [1] 张春辉,邢广旭,胡晓飞,等. 动物专用药物氟苯尼考的研究进展[J]. 中兽医医药杂志,2019,38(05):95-98.
Zhang C H, Xing G X, Hu X F, *et al.* Research progress of florfenicol, a drug for animals [J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2019, 38(05):95-98.
- [2] 李世宏,刘希望,杨亚军,等. 氟苯尼考的应用与残留研究进展[J]. 安徽农业科学,2019,47(02):15-17.
Li S H, Liu X W, Yang Y J, *et al.* Research progress on the application and residue of florfenicol [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2019, 47(02):15-17.
- [3] 孙继超,陈晨,张东辉,等. 氟苯尼考的研究进展[J]. 江苏农业科学,2020,48(20):31-36.
Sun J C, Chen C, Zhang D H, *et al.* Research progress of florfenicol [J]. Jiangsu Agricultural Sciences, 2020, 48(20):31-36.
- [4] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典一部[M]. 北京,中国农业出版社,2020:194-199.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. People's Republic of China veterinary pharmacopoeia Part I [M]. Beijing, China Agricultural Press, 2020:194-199.
- [5] Kai Chun Chang, Chin En Tsai. Bioequivalence evaluation of Florfenicol pharmaceuticals in pigs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2018, 41(8):445-450.
- [6] Liu Y, Guo L, Zloh Mire, *et al.* Relevance of Breast Cancer Resistance Protein to Pharmacokinetics of Florfenicol in Chickens: A Perspective from In Vivo and In Vitro Studies. [J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(10):1-14.
- [7] Tor Einar Horsberg, Kjell Arne Hoff, Rolf Nordmo. Pharmacokinetics

of Florfenicol and Its Metabolite Florfenicol Amine in Atlantic Salmon [J]. Journal of Aquatic Animal Health, 2011, 8(4):292-301.

- [8] 黄郁葱,汤菊芬,秦青英,等. 氟苯尼考在红笛鲷体内的药代动力学研究[J]. 中国兽药杂志,2016,50(11):58-64.
Huang Y C, Tang J F, Qin QY, *et al.* Pharmacokinetics of florfenicol in red snapper [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 50(11):58-64.
- [9] 张志娟,周丹,钱民怡,等. 复方氟苯尼考注射液在猪体内的药代动力学研究[J]. 中国兽医杂志,2016,52(02):102-105.
Zhang Z J, Zhou D, Qian M Y, *et al.* Pharmacokinetics study of compound florfenicol injection in pigs [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(02):102-105.
- [10] 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 and chemotherapy, 2003, 47(2):820-823.
- [11] 刘芳,韩孝欣,王东亮,等. 两种氟苯尼考粉剂在肉鸡体内的药动学比较[J]. 畜牧与兽医,2016,48(04):101-103.
Liu F, Han X X, Wang D L, *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of two florfenicol powders in broilers [J]. Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016, 48(04):101-103.
- [12] Ismail M, Elkattan Y A. Comparative pharmacokinetics of florfenicol in the chicken, pigeon and quail. [J]. British Poultry Science, 2009, 50(1):144-149.
- [13] Husamettin Ekici and Ender Yarsan. Bioequivalence of three florfenicol preparations in broilers [J]. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, 2014, Volume 1 (Issue 4): 163-168.
- [14] 胡顶飞,沈建忠,吴先爱. 氟苯尼考静注及肌注在鸡体内药代动力学研究[J]. 畜牧兽医学报,2002(04):384-388.
Hu D F, Shen J Z, Wu X A. Study on the pharmacokinetics of florfenicol intravenously and intramuscularly in chickens [J]. Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2002(04):384-388.
- [15] 孙雷,张骊,徐倩,等. 氟苯尼考的毒性及残留检测方法研究进展[J]. 中国兽药杂志,2009,43(06):49-52.
Sun L, Zhang L, Xu Q, *et al.* Research progress on the toxicity and residue detection methods of Florfenicol [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2009, 43(06):49-52.
- [16] Ehab Abu-Basha *et al.* Pharmacokinetics and Bioequivalence of Florfenicol Oral Solution Formulations (Flonicol © and Veterin © 10%) in Broiler Chickens [J]. Bioequivalence & Bioavailability, 2012, 4(1):1-5.
- [17] EMA/MRL/589/99-FINAL MARCH 1999 [DB/OL] https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/florfenicol-extension-chicken-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.
- [18] Holmes K, Bedenice D, Papich M G. Florfenicol pharmacokinetics in healthy adult alpacas after subcutaneous and intramuscular injection. [J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2012, 35(4):382-388.
- [19] Sheetal Verma, A. H. Ahmad, Anu Rahal, K. P. Singh. Pharmacokinetics of Florfenicol Following Single Dose Intravenous and Intramuscular Administration in Goats [J]. Journal of Applied Animal Research, 2009, 36(1):93-96.