

فارماکوکینتیک فلورفینیکل در گوساله‌ها متعاقب یک تزریق زیر جلدی

علی رسولی^{۱*} پیتر لیز^۲ پریتیم سیدهو^۲

(۱) بخش فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.
(۲) گروه علوم پایه، کالج سلطنتی دامپزشکی دانشگاه لندن، لندن - انگلستان.

(دریافت مقاله: ۱۵ تیر ماه ۱۳۸۹، پذیرش نهایی: ۴ دی ماه ۱۳۸۹)

چکیده

فلورفینیکل یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف و مشابه کلرامفنیکل است که مصرف آن در حیوانات مولد غذا تایید شده است. این مطالعه بخشی از یک پروژه بزرگتر است که با استفاده از مدل سازی فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک برای ارزیابی داروهای ضد میکروبی در پنومونی گوساله‌ها انجام شد. ۱۰ رأس گوساله سالم، داروی فلورفینیکل را بصورت یک تزریق زیر جلدی با دوز ۴۰ میلی‌گرم بازای کیلوگرم وزن دریافت کردند و در زمانهای مشخص (۰-۱۲۰ ساعت) نمونه‌های سرم و همچنین نمونه‌های اکسودا و ترانسودا با استفاده از یک مدل محفظه بافتی، جمع آوری گردید. غلظت فلورفینیکل در نمونه‌ها به کمک یک روش معتبر کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا تعیین مقدار و پارامترهای فارماکوکینتیک فلورفینیکل در مایعات بیولوژیکی گوساله‌ها محاسبه گردید. سپس یافته‌های فارماکوکینتیک برای تلفیق فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک و برای تعیین نسبت‌های عیار متوسط به حداقل غلظت مهاری (Cave/MIC) اجرام مانهمیا همولیتیکا و پاستور لا مولتوسیدا در دوره‌های ۲۴ ساعته پس از تزریق، بکار گرفته شد. در مدل سازی فارماکوکینتیک، یک مدل دو بخشی برای نمونه‌های سرم و یک مدل یک بخشی برای نمونه‌های اکسودا و ترانسودا استفاده شد. مقایسه داده‌های فارماکوکینتیک سه مایع بیولوژیکی، نشانگر آن بود که میانگین ماکزیمم عیار (Cmax) سرم، ۵/۹۱ میکروگرم در میلی لیتر، و میانگین زمان رسیدن به ماکزیمم عیار (Tmax)، ۲/۲۸ ساعت، بترتیب بیشتر و بسیار کمتر از مقادیر مربوطه در اکسودا (۳/۳۹ میکروگرم در میلی لیتر و ۱۷/۲ ساعت) و ترانسودا (۲/۸۴ میکروگرم در میلی لیتر و ۱۷/۹ ساعت) بود. این نتایج حاکی از آن است که فلورفینیکل براحتی به مایعات بینابینی نفوذ کرده و انتشار می‌یابد و عیارهایی در حدود نصف عیارهای سرمی را در مایعات محفظه بافتی ایجاد می‌کند. تلفیق فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک فلورفینیکل در سرم گوساله‌ها، مقادیر مطلوبی را برای نسبت سطوح زیر منحنی ۲۴-۰ ساعت به حداقل غلظت مهاری (AUC 0-24 h/MIC) اجرام مانهمیا همولیتیکا و پاستور لا مولتوسیدا، بترتیب ۱۵۱/۸ و ۱۸۲/۳ ساعت، و برای مدت زمان حضور عیارهای بالاتر از حداقل غلظت مهاری (T>MIC)، حداقل ۷۲ ساعت، نشان داد. بر اساس یافته‌های این مطالعه، عیارهای درمانی فلورفینیکل با یکبار تجویز زیر جلدی حداقل بمدت ۷۲ ساعت حفظ می‌شود با این حال ضروری است کفایت این رژیم درمانی در پنومونی گوساله‌ها در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: فلورفینیکل، فارماکوکینتیک، تلفیق فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک، گوساله، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا.

استیلاسیون دارو توسط انواع مختلف کلرامفنیکل استیل ترانسفرهازا می‌باشد. به خاطر جایگزینی اتم فلوئور بجای هیدروکسیل در ساختمان شیمیایی فلورفینیکل، این دارو پایداری بیشتری در برابر غیر فعال شدن آنزیمی دارد و در نتیجه روی بسیاری از سویه‌های باکتریایی مقاوم به کلرامفنیکل موثر است (۱،۱۴). علاوه بر موارد فوق، مزیت مهم‌تر فلورفینیکل جایگزینی گروه سولفومتیل بجای گروه پارا- نیترو در حلقه آروماتیک ساختمان شیمیایی خود و در نتیجه عدم ایجاد عارضه کشنده آنمی آپلاستیک غیر وابسته به دوز در انسان است و لذا کاربرد آن در حیوانات مولد غذا توسط سازمانهای نظارت بر بهداشت مواد غذایی از جمله سازمان غذا و داروی آمریکا تایید شده است (۳).

بهبود سازی مصرف داروها و تنظیم دوزها بر اساس یافته‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهای ضد میکروب از جمله موارد با اهمیت در تحقیقات دهه اخیر در زمینه فارماکولوژی به شمار می‌روند. در این راستا برای مطالعات اثربخشی و کارایی داروها در حیوانات هدف، به جای استفاده از تعداد زیادی حیوان با دوزها و با فواصل تجویز مختلف دارو از

مقدمه

فلورفینیکل یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف و آنالوگ داروی کلرامفنیکل است که در درمان عفونت‌های مختلف دامی به ویژه در بیماری‌های عفونی تنفسی گوساله‌ها بکار می‌رود. برای سالیان طولانی کلرامفنیکل به عنوان یک داروی آنتی بیوتیک ایده آل در دامپزشکی مطرح بود به خاطر این که علاوه بر ارزان بودن و سمیت نسبتاً پایین در حیوانات، طیف اثر وسیع ضد میکروبی و به واسطه حلالیت در چربی بالا، قدرت نفوذ بافتی بالایی داشت. با وجود این، دو مسئله کاربرد کلرامفنیکل را در دامپزشکی محدود نمود: یکی احتمال بروز عارضه آنمی آپلاستیک مهلک و غیر وابسته به دوز در انسان و دیگری گسترش مقاومت‌های باکتریایی در برابر آن (۲). فلورفینیکل ضمن برخورداری از ویژگی‌های مفید کلرامفنیکل شامل طیف اثر وسیع و قدرت نفوذ بافتی بالا، دارای نیمه عمر حذفی طولانی تری است. از طرف دیگر مهم‌ترین مکانیسم بروز مقاومت میکروبی در برابر کلرامفنیکل غیر فعال شدن آنزیماتیک از طریق



چسب مخصوص سیلیکون، محفظه استوانه‌ای شکل با حجم داخلی ۱۵ میلی لیتر تهیه و در هر انتها ۱۰ سوراخ با قطر ۶ میلی‌متر ایجاد شد. پس از انجام مقدمات لازم برای عمل جراحی، محفظه‌های بافتی بصورت زیرجلدی در ناحیه پهلو در دو طرف بدن حیوان نصب گردید و بعد از گذشت شش هفته به منظور دادن فرصت برای التیام زخم و رشد بافت جوانه‌ای در اطراف محفظه‌های بافتی، مطالعه فارماکوکینتیک انجام گرفت. برای ایجاد یک واکنش التهابی حاد، در یکی از محفظه‌ها ۰/۵ میلی لیتر محلول ادرصد کاراژینان تزریق شد. بدین ترتیب مایعات حاصل از این محفظه بافتی بنام اکسودا و مایعات حاصل از محفظه بافتی بدون تزریق کاراژینان بعنوان ترانسودا مطرح شد (۱۲).

تعیین مقدار فلورفنیکل در مایعات بیولوژیک: فلورفنیکل موجود در نمونه‌های فوق با استفاده از روش استخراج مایع - مایع، استخراج شد و با بهره‌گیری از یک روش HPLC (۱،۱۳) و اصلاح آن تعیین مقدار گردید.

به‌طور خلاصه، ۲۵۰ میکرو لیتر نمونه با افزودن محلول استاندارد کلرامفنیکل به عنوان استاندارد داخلی و اضافه کردن ۲۵۰ میکرو لیتر بافر فسفات ۰/۱ مولار در یک لوله مخلوط شده و با افزودن ۲/۵ میلی لیتر اتیل استات و با استفاده از دستگاه همزن ورتکس و دستگاه حمام اولتراسوند داروی مورد نظر وارد فاز آلی شده و پس از سانتریفیوژ لوله، فاز اتیل استات جدا و تحت جریان گاز از تبخیر و خشک شد. در نهایت با استفاده از ۲۵۰ میکرو لیتر حلال فاز متحرک، بقایای ته لوله حل شده و بخشی از محلول به دست آمده به سیستم کروماتوگرافی مایع تزریق می‌شد. عمل کروماتوگرافی با استفاده از فاز متحرک متانول - آب (۵۰ - ۵۰) و گاز هلیوم برای خارج کردن گازها و ستون C18 و آشکارساز ماورای بنفش (UV) در طول موج ۲۲۴ نانومتر انجام گرفت. میزان تزریق به سیستم کروماتوگرافی مایع، ۲۰ میکرو لیتر و میزان جریان فاز متحرک یک میلی لیتر در دقیقه بود. نرم افزار Beckman System Gold Nouveau برای اخذ داده‌ها و محاسبه سطوح زیر منحنی (Peak area) فلورفنیکل و استاندارد داخلی مورد استفاده قرار گرفت.

در نهایت مقادیر فلورفنیکل نمونه‌ها با استفاده از داده‌های HPLC آنها و منحنی کالیبراسیون با کمک نرم افزار Excel 2003 میکروسافت آفیس محاسبه گردید.

آنالیز پارامترهای فارماکوکینتیک: منحنی‌های غلظت دارو در برابر زمان در مایعات مختلف بیولوژیک (سرم، اکسودا و ترانسودا) با کمک نرم افزار فوق رسم گردید. سپس پارامترهای فارماکوکینتیک با استفاده از نرم افزار WinNonlin 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA, USA) محاسبه گردید. در مدلسازی فارماکوکینتیک، تعداد بخش‌ها (کومپارتمان) بر اساس بررسی مقایسه‌ای منحنی‌های غلظت - زمان مشاهده شده / پیش بینی شده هر سری از مایعات بیولوژیک در تک تک حیوانات و در نظر گرفتن حداقل مقادیر (s Information Criterion) AIC (Akaike

روشهای علمی تلفیق و مدلسازی فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک (PK-PD integration/ modelling) کمک گرفته می‌شود (۷). در این راستا استفاده از مدل محفظه بافتی (Tissue cage model) ابزاری را برای مطالعه چگونگی پخش یک دارو در مایعات خارج سلولی از نظر سرعت و میزان آن فراهم می‌کند. از این طریق می‌توان علاوه بر اطلاع از نحوه پخش دارو در مایعات بینابینی در وضعیت طبیعی، در شرایط التهاب تجربی نیز نحوه انتشار یک دارو را به این محفظه بررسی نمود (۱۲).

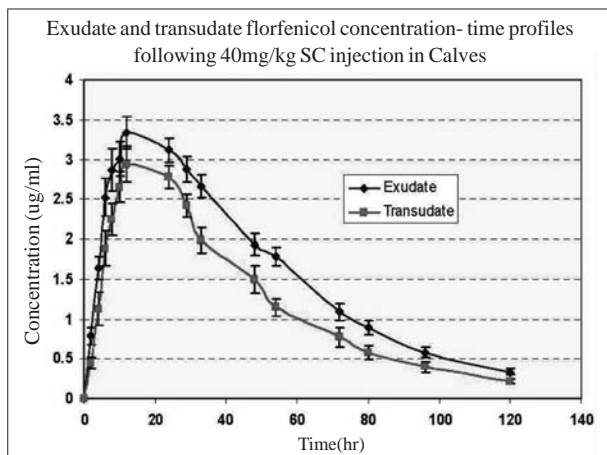
مطالعات متنوعی در مورد فارماکوکینتیک فلورفنیکل و یا متابولیت‌های آن در گونه‌های مختلف حیوانی (گوساله، گوسفند، سگ، خرگوش و طیور) متعاقب تزریق وریدی، عضلانی، زیرجلدی و یا خوراکی با دوزهای مختلف انجام شده است (۳، ۵، ۶، ۸، ۹، ۱۰، ۱۳).

با عنایت به این که در یک مطالعه بالینی تأثیر درمانی یک بار تزریق زیرجلدی ۴۰ میلی گرم بازای کیلوگرم فلورفنیکل به اندازه دو تزریق داخل عضلانی ۲۰ میلی گرم بازای کیلوگرم وزن به فاصله ۴۸ ساعت در درمان بیماری تنفسی گوساله‌ها نشان داده شده بود (۱۴) در مطالعه حاضر، فارماکوکینتیک فلورفنیکل بعد از یک تزریق زیرجلدی با استفاده از نمونه‌های سرم و مایعات بیولوژیک حاصل از محفظه بافتی (اکسودا و ترانسودا) مورد بررسی قرار گرفت. از روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) برای تعیین مقدار دارو در نمونه‌های مایعات بیولوژیک جمع‌آوری شده در زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو استفاده گردید و در نهایت تلفیق یافته‌های فارماکوکینتیک با داده‌های فارماکودینامیکی حاصل از مطالعات میکرو بیولوژیک این دارو در شرایط خارج بدن روی اجرام متداول مولد بیماری فوق - مانهمیا همولیتیکا و پاستورلا مولتوسیدا - صورت گرفت.

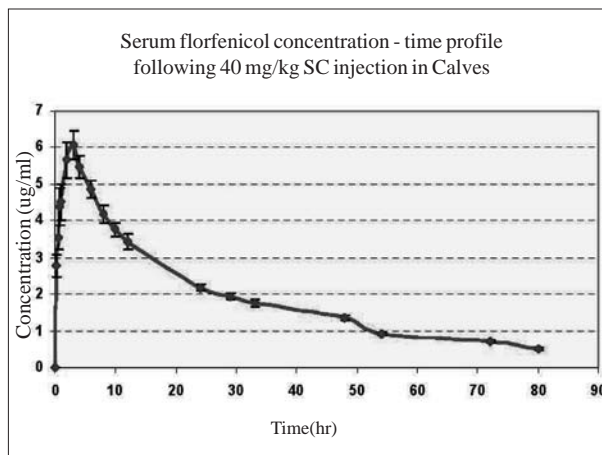
مواد و روش کار

تجویز دارو و نمونه برداری: از داروی فلورفنیکل (فرآورده تزریقی ۳۰۰ میلی گرم در میلی لیتر، با نام تجاری Nuflor® - ساخت شرکت Health Schering Plough Animal در ۱۰ راس گوساله نر ۵ - ۳ ماهه به میزان ۴۰ میلیگرم بازای کیلوگرم وزن بطور زیرجلدی در ناحیه گردن تزریق شد. نمونه‌های خون در زمان‌های ۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۰، ۱۴۰، ۱۶۰، ۱۸۰، ۲۰۰، ۲۲۰، ۲۴۰، ۲۶۰، ۲۸۰، ۳۰۰، ۳۲۰، ۳۴۰، ۳۶۰، ۳۸۰، ۴۰۰، ۴۲۰، ۴۴۰، ۴۶۰، ۴۸۰، ۵۰۰، ۵۲۰، ۵۴۰، ۵۶۰، ۵۸۰، ۶۰۰، ۶۲۰، ۶۴۰، ۶۶۰، ۶۸۰، ۷۰۰، ۷۲۰، ۷۴۰، ۷۶۰، ۷۸۰، ۸۰۰، ۸۲۰، ۸۴۰، ۸۶۰، ۸۸۰، ۹۰۰، ۹۲۰، ۹۴۰، ۹۶۰، ۹۸۰، ۱۰۰۰ ساعت متعاقب تجویز و نمونه‌های اکسودا و ترانسودای حاصل از محفظه‌های بافتی همان حیوانات در زمان‌های ۰، ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۲۰، ۲۲، ۲۴، ۲۶، ۲۸، ۳۰، ۳۲، ۳۴، ۳۶، ۳۸، ۴۰، ۴۲، ۴۴، ۴۶، ۴۸، ۵۰، ۵۲، ۵۴، ۵۶، ۵۸، ۶۰، ۶۲، ۶۴، ۶۶، ۶۸، ۷۰، ۷۲، ۷۴، ۷۶، ۷۸، ۸۰، ۸۲، ۸۴، ۸۶، ۸۸، ۹۰، ۹۲، ۹۴، ۹۶، ۹۸، ۱۰۰ ساعت متعاقب تجویز جمع‌آوری گردید. سپس سرم نمونه‌های خون و نمونه‌های اکسودا و ترانسودا تا زمان آنالیز در فریزر -۷۰ سانتیگراد نگهداری شد. مشخصات و نحوه نصب محفظه بافتی و ایجاد التهاب تجربی توسط Sidhu و همکاران در سال ۲۰۰۳ شرح داده شده است: بطور مختصر در این مدل، محفظه‌های بافتی با استفاده از لوله لاستیکی از جنس سیلیکون (با کاربرد طبی) و مسدود کردن دو طرف آن بوسیله





تصویر ۲ - نمودار غلظت فلورفنیکل در برابر زمان در نمونه‌های اکسودا و ترانسودا گوساله‌ها (میانگین و خطای معیار، تعداد ۱۰ نمونه).



تصویر ۱ - نمودار غلظت فلورفنیکل در برابر زمان در نمونه‌های سرم گوساله‌ها (میانگین و خطای معیار، تعداد ۱۰ نمونه).

بحث

فلورفنیکل به عنوان یک داروی آنتی بیوتیک وسیع الطیف برای درمان عفونت‌های ناشی از اجرام باکتریایی گرم مثبت و گرم منفی و باکتریهای بی هوازی و همچنین کلامیدیا و ریکتزیا در دستگاه تنفسی، ادراری، پوست، بافت‌های نرم، پوست و دستگاه اعصاب مرکزی مطرح است. استفاده نادرست از این دارو همانند سایر آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند بالقوه منجر به بروز مقاومت‌های باکتریایی و خارج شدن آن از ابزارهای مفید دامپزشکان برای مقابله با بیماری‌های میکروبی شود (۱). در این راستا مطالعات فارماکوکینتیک و مشخص شدن تغییرات عیارهای پلاسمایی دارو در گذر زمان می‌تواند به انتخاب رژیم‌های دوزاژ این آنتی بیوتیک برای رسیدن به حداکثر کارایی درمانی و به حداقل رساندن بروز مقاومت‌های باکتریایی مورد لزوم و توجه است.

بر اساس توصیه‌های مرتبط با داروهای باکتریواستاتیک که اثر ضد میکروبی آنها وابسته به زمان است، حفظ عیارهای پلاسمایی دارو بالاتراز حداقل غلظت مهاری برای باکتری بیماری‌زا در طول فاصله دو تزریق لازم است. به علاوه نتایج مطالعات مختلف مقادیر حداقل غلظت مهاری برای مهار ۹۰ درصد (MIC90) جدایه‌های میکروبی حاصل از ماهی، خوک، گاو و انسان را بین ۰/۲۵ و ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر اعلام کرده‌اند به طوری که کارایی بالا برای اکثر اجرام باکتریایی در مقادیر ۱/۰ میکروگرم در میلی لیتر نشان داده شده است (۱). بنابراین حفظ این عیار پلاسمایی برای اثر بخشی دارو لازم است.

از طرف دیگر تزریق زیر جلدی دارو‌ها دوام اثر آنها را از طریق طولانی کردن زمان جذب و در نتیجه گسترده نمودن منحنی غلظت خونی در برابر زمان فراهم می‌کند. چنانچه غلظت خونی به دست آمده به مدت طولانی تری بالاتراز حداقل غلظت مهاری باشد و در نتیجه ممانعت طولانی تری از تکثیر اجرام میکروبی مورد نظر ایجاد نماید روش مناسب و اقتصادی تری در امر درمان با داروهای ضد میکروبی محسوب می‌شود. بر اساس نتایج

مایعات بیولوژیک برای تلفیق فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک و تعیین نسبت غلظت میانگین سرمی در دوره‌های ۲۴ ساعته بعد از تجویز دارو به حداقل غلظت مهاری فلورفنیکل روی اجرام مانهمیا همولیتیکا و پاستورلا مولتوسیدا در محیط کشت آبگوشت مولر - هینتون و سرم بکار گرفته شد.

بررسی آماری: محاسبات آمار توصیفی داده‌های بدست آمده با استفاده از نرم افزار Excel 2003 انجام گردید و نتایج به صورت میانگین و خطای معیار بیان گردید.

نتیجه

پرو فایل میانگین غلظت فلورفنیکل در برابر زمان مربوط به سرم در تصویر ۱ و پرو فایل‌های مربوط به اکسودا و ترانسودا در تصویر ۲ نشان داده شده است.

در مدل‌سازی فارماکوکینتیک برای داده‌های سرم مدل دو بخشی با کینتیک درجه یک و برای داده‌های اکسودا و ترانسودا مدل یک بخشی همخوانی و مطابقت بهتری نشان داد. پارامترهای فارماکوکینتیک فلورفنیکل بر اساس مدل‌های فوق برای مایعات بیولوژیک مختلف در جدول ۳-۱ آمده است. لازم به ذکر است که مقادیر حجم پخش و کلیرانس بر حسب F (میزان زیست فراهمی دارو) ذکر شده است.

نتایج تلفیق فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک داده‌های مربوط به سرم در جدول ۴ آمده است. نتایج مربوط به محاسبه نسبت غلظت‌های میانگین فلورفنیکل در مایعات بیولوژیک به حداقل غلظت مهاری دارو در محیط کشت میکروبی در جدول ۵، ۶ و ۷ آمده است. همانطور که ملاحظه می‌شود غلظت‌های میانگین سرمی دارو تا ۷۲ ساعت بالاتراز حداقل غلظت مهاری ($T > MIC$) در محیط اکشت و در مورد اکسودا و ترانسودا این زمان تا ۹۶ ساعت نشان داده شد.



جدول ۱ - پارامترهای فارماکوکینتیک فلورفنیکل در سرم گوساله‌ها با استفاده از مدل ۲ بخشی. مقادیر کلیرانس و حجم پخش بر حسب F (میزان زیست فراهمی) می‌باشد.

شماره حیوان	سطح زیر منحنی	نیمه عمر جذب	نیمه عمر حذف	کلیرانس	حجم پخش مرکزی	حجم پخش محیطی	زمان رسیدن به غلظت حداکثر	غلظت حداکثر
	(h*µg/ml)	(h)	(h)	(ml/h/kg)	(ml/kg)	(ml/kg)	(h)	(mg/ml)
۱	۱۷۴/۲	۱/۵۶۲	۷/۹۴	۲۲۹/۶	۲۶۳۱/۰	۶۵۷۹/۰	۲/۷۶	۶/۴۶
۲	۲۰۱/۲	۰/۵۰۲	۲۳/۱۶	۱۹۸/۸	۶۶۴۲/۷	۵۹۰۱/۷	۲/۴۴	۵/۲۷
۳	۱۸۱/۶	۰/۲۹۴	۲۳/۳۶	۲۲۰/۳	۷۴۲۶/۴	۴۱۶۱/۷	۱/۶۸	۴/۹۶
۴	۲۰۵/۳	۰/۳۲۷	۲۴/۵۹	۱۹۴/۸	۶۹۱۱/۰	۸۱۳/۹	۱/۹۸	۵/۴۰
۵	۱۷۲/۳	۰/۷۳۰	۱۵/۹۷	۲۳۰/۸	۵۳۱۸/۰	۳۷۵۹/۶۷	۲/۶۳	۵/۶۸
۶	۱۸۸/۵	۰/۴۴۹	۱۹/۸	۲۱۲/۲	۶۰۷۲/۹	۳۵۲/۲	۲/۵۰	۶/۰۳
۷	۲۱۵/۲	۰/۳۷۶	۲۲/۸	۱۸۵/۸	۶۱۲۱/۵	۵۵۵۰/۸	۲/۰۰	۵/۹۰
۸	۲۴۵/۸	۰/۴۴۱	۲۸/۵	۱۶۳/۸	۶۶۸۳/۴	۸۵۲۰/۹	۲/۴۷	۵/۴۸
۹	۱۴۶/۹	۰/۷۹۵	۱۷/۹۳	۲۷۲/۳	۷۰۴۰/۱	۴۷۶۵/۹	۲/۶۹	۴/۰۸
۱۰	۱۸۷/۷	۰/۴۴۱	۱۰/۲	۲۱۳/۱	۳۱۲۵/۰	۴۷۷۸/۲	۱/۶۲	۹/۸۲
میانگین	۱۹۲/۰	۰/۵۹۲	۱۹/۴	۲۱۲/۰	۵۷۹۷/۳	۴۴۸۶/۷	۲/۲۸	۵/۹۱
خطای معیار	۸/۵۲	۰/۱۱۹	۲/۰۶	۹/۳۹	۵۲۱/۹	۸۰۲/۰	۰/۱۳	۰/۴۸۱

ماکزیمم عیار سرم در مطالعه حاضر، ۲/۲۸ ساعت، بسیار کوتاه تر از میانگین نتایج مطالعه مذکور، ۵/۳۴ ساعت (بادامنه بین ۰/۵ تا ۱۲ ساعت) بود (۱۴).

همانطور که در نگاره ۲ نشان داده شده است میانگین عیارهای فلورفنیکل در نمونه‌های اکسودا در تمامی زمانهای سنجش شده بالاتر از مقادیر مربوط به ترانسودا بوده است (۵/۰ ± ۳۶/۲ درصد تفاوت). این تفاوت حاکی از این است فرآیندهای التهابی همچون افزایش جریان خون و/یا حضور مقادیر بالاتر پروتئین در اکسودا در نتیجه ظرفیت بالاتر اتصال به پروتئین ممکن است به این تفاوت غلظت دارو در اکسودا و ترانسودا کمک کرده باشد.

سطح زیر منحنی غلظت دارو در برابر زمان (AUC) که نشانگر مواجهه کلی بدن با دارو در گذر زمان است یک پارامتر بسیار با اهمیت در تلفیق فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک و بهینه کرده دوز داروی ضد میکروبی بشمار می‌رود (۵). به طوری که نسبت سطح زیر منحنی به حداقل غلظت مهاری (AUC/MIC) کم و بیش بعنوان شاخص عمومی و پذیرفته شده برای کارایی اثر داروی ضد میکروب محسوب می‌شود. در این مطالعه، میانگین سطح زیر منحنی غلظت دارو در برابر زمان در مورد سرم، ۱۹۲/۰ میکروگرم × ساعت بر میلی لیتر، بدست آمد که در مقایسه با نتایج گزارش شده Varma و همکاران در سال ۱۹۹۸، ۲۲۴/۵ میکروگرم × ساعت بر میلی

مطالعه حاضر، با یکبار تزریق زیر جلدی ۴۰ میلی گرم فلورفنیکل بازای کیلوگرم وزن گوساله‌ها پروفایل‌های سرمی و همچنین مایعات بیولوژیک بدست آمده از مدل محفظه بافتی نتایج مطلوبی را به نمایش گذاشت.

پارامترهای فارماکوکینتیک دارو در نمونه‌های سرم در مقایسه با اکسودا و ترانسودا نشانگر آن است که میانگین ماکزیمم عیار سرم (Cmax)، ۵/۹۱ میکروگرم در میلی لیتر، بالاتر از مقادیر مربوطه در اکسودا، ۳/۳۹ میکروگرم در میلی لیتر، و ترانسودا، ۲/۸۴ میکروگرم در میلی لیتر، بوده است. در حالی که میانگین زمان رسیدن به این ماکزیمم غلظت (Tmax) در سرم، ۲/۲۸ ساعت، بسیار کوتاهتر از زمان‌های مربوطه در اکسودا، ۱۷/۲ ساعت، و ترانسودا، ۱۷/۹ ساعت، بوده است. این نتایج حاکی از آن است که داروی فلورفنیکل براحتی در بافت‌ها نفوذ و در مایعات بینابینی انتشار می‌یابد به طوری که میانگین ماکزیمم غلظت‌های دارو در مایعات بیولوژیک محفظه بافتی در حدود نصف عیارهای سرمی بوده است.

میانگین ماکزیمم عیار سرم (Cmax) در این مطالعه قابل مقایسه به داده‌های گزارش شده توسط Varma و همکاران در سال ۱۹۹۸ است. این محققین میانگین ماکزیمم عیار سرم (Cmax) معادل ۵/۳۶ میکروگرم در میلی لیتر را با استفاده از همین فرآورد دارویی و همین دوز و راه تجویز در ۸ گوساله ماده گزارش کرده بودند. با وجود این میانگین زمان رسیدن به



جدول ۲ - پارامترهای فارما کوینتیک فلورفینیکل در اکسودای گوساله‌ها با استفاده از مدل یک بخشی.

شماره حیوان	سطح زیر منحنی	نیمه عمر ورود به محفظه	نیمه عمر حذفی	کلیرانس	حجم پخش	زمان رسیدن به غلظت حداکثر	غلظت حداکثر
	(h*µg/ml)	(h)	(h)	(ml/h/kg)	(ml/kg)	(h)	(µg/ml)
۱	۲۲۹/۵	۵/۵۶	۳۷/۳	۱۷۴/۳	۹۳۷۳/۵	۱۷/۹	۳/۰۶
۲	۲۱۲/۲	۶/۴۹	۲۹/۶	۱۸۸/۵	۸۰۴۲/۶	۱۸/۲	۳/۲۵
۳	۱۸۵/۴	۴/۲۸	۲۹/۳	۲۱۵/۸	۹۱۱۹/۳	۱۳/۹	۳/۱۶
۴	۲۴۶/۱	۸/۱۹	۲۷/۲	۱۶۲/۵	۶۳۷۸/۹	۲۰/۳	۳/۷۴
۵	۱۷۷/۷	۸/۰۰	۲۸/۳	۲۲۵/۱	۹۱۸۵/۶	۲۰/۳	۲/۶۵
۶	۱۶۴/۸	۱۱/۴	۱۱/۳	۲۴۲/۷	۳۹۷۱/۲	۱۶/۴	۳/۷۰
۷	۲۱۲/۴	۵/۱۹	۲۷/۹	۱۸۸/۳	۷۵۷۱/۷	۱۵/۵	۳/۶۰
۸	۲۳۱/۷	۶/۳۷	۲۵/۸	۱۷۲/۶	۶۴۱۸/۵	۱۷/۱	۳/۹۴
۹	۱۶۰/۵	۶/۱۵	۳۴/۱	۲۴۹/۲	۱۳۲۶۵/۵	۱۸/۶	۲/۲۴
۱۰	۲۶۰/۶	۴/۳۵	۲۸/۰	۱۵۳/۴	۶۰۰۵/۶	۱۳/۸	۴/۵۸
میانگین	۲۰۸/۱	۶/۶۰	۲۷/۹	۱۹۷/۲	۷۸۵۳/۲	۱۷/۲	۳/۳۹
خطای معیار	۱۰/۹۸	۰/۶۷۷	۲/۱۴	۱۰/۷	۷۲۴/۹	۰/۷۳۳	۰/۲۱۲

جدول ۳ - پارامترهای فارما کوینتیک فلورفینیکل در ترانسودای گوساله‌ها با استفاده از مدل یک بخشی. مقادیر کلیرانس و حجم پخش بر حسب F (میزان زیست فراهمی) می‌باشد.

شماره حیوان	سطح زیر منحنی	نیمه عمر ورود به محفظه	نیمه عمر حذفی	کلیرانس	حجم پخش	زمان رسیدن به غلظت حداکثر	غلظت حداکثر
	(h*µg/ml)	(h)	(h)	(ml/h/kg)	(ml/kg)	(h)	(µg/ml)
۱	۱۴۱/۷	۷/۲۶	۲۰/۷۵	۲۸۲/۳	۸۴۵۳/۲	۱۶/۹	۲/۶۹
۲	۱۶۵/۷	۸/۶۴	۲۲/۶۶	۲۴۱/۴	۷۸۹۱/۶	۱۹/۴	۲/۸۰
۳	۱۲۳/۰	۱۱/۵۹	۱۴/۱۸	۳۲۵/۲	۶۶۵۱/۸	۱۸/۴	۲/۴۴
۴	۲۲۰/۰	۱۲/۸۰	۲۱/۳۶	۱۸۱/۸	۵۶۰۳/۵	۲۳/۶	۳/۳۲
۵	۱۵۱/۱	۱۰/۷۴	۲۱/۱۸	۲۶۴/۷	۸۰۸۶/۸	۲۱/۳	۲/۴۶
۶	۱۴۵/۲	۱۱/۵۰	۱۱/۵۷	۲۷۵/۶	۴۵۹۸/۹	۱۶/۶	۳/۲۱
۷	۱۶۵/۴	۶/۶۴	۲۳/۳۰	۲۴۱/۸	۸۰۹۲/۴	۱۶/۸	۲/۹۹
۸	۱۳۳/۳	۶/۸۰	۱۸/۹۷	۳۰۰/۰	۸۲۰۹/۶	۱۵/۷	۲/۷۵
۹	۱۳۱/۷	۷/۰۰	۳۰/۸۲	۳۰۳/۷	۱۳۵۰۲/۲	۱۹/۴	۱/۹۲
۱۰	۱۲۳/۲	۴/۸۹	۱۲/۱۴	۳۲۴/۶	۵۶۸۵/۰	۱۰/۷	۳/۸۱
میانگین	۱۵۰/۰	۸/۷۸	۱۹/۶۸	۲۷۴/۱	۷۶۷۷/۵	۱۷/۹	۲/۸۴
خطای معیار	۹/۱۵	۰/۸۴۶	۱/۸۴	۱۳/۹	۲۴۴۹/۴	۱/۱۰	۰/۱۶۸

حجم پخش ۰/۹۵ لیتر بازای کیلوگرم و میانگین پاک سازی ۰/۲۲ لیتر در ساعت بازای کیلوگرم رانشان داد (۳).

این یافته‌ها همراه با داده‌های مطالعه Varma و همکاران در سال ۱۹۹۸، که میانگین AUC ۲۲۶/۶ میکروگرم - ساعت در میلی لیتر (بادامنه ۰/۲۷۸ - ۱۹۲/۰) حاصل از دو بار تجویز داخل عضلانی ۲۰ میلی گرم بازای کیلوگرم وزن بافاصله ۴۸ ساعت رادر ۱۶ راس گوساله گزارش کردند حاکی از این است که مقادیر و تداوم عیار سرمی فلورفینیکل حاصل از تجویز زیر جلدی ۴۰ میلی گرم بازای کیلوگرم وزن در گوساله‌ها در این مطالعه با دو بار تجویز داخل عضلانی قابل مقایسه است (۱۴).

یافته‌های Varma و همکاران در سال ۱۹۹۸، با یکبار تجویز زیر جلدی ۴۰ میلی گرم بازای کیلوگرم در گوساله‌ها، تداوم عیار سرمی بالای ۰/۵

لیتر (بادامنه بین ۱۸۳ تا ۳۵۵)، اندکی کمتر بود (۱۴).

یافته‌های Lobell و همکاران، سال ۱۹۹۴، حاصل از یکبار تجویز داخل عضلانی ۲۰ میلی گرم بازای کیلوگرم وزن در ۱۰ راس گوساله میانه Cmax برابر با ۳/۰۷ میکروگرم در میلی لیتر (بادامنه ۵/۶۰ - ۱/۴۳) و میانه Tmax ۳/۳۳ ساعت (بادامنه ۸/۰۰ - ۰/۷۵) با نیمه عمر حذف ۱۸/۳ ساعت (بادامنه ۴۴/۰ - ۸/۳۰) و همچنین میانه AUC ۷۰/۷ میکروگرم - ساعت در میلی لیتر با دامنه (۵۳/۳ - ۱۰۴/۲) و با میانه فراهمی زیستی ۷۸/۵ درصد رانشان داد (۸). از طرف دیگر نتایج مطالعه De Craene و همکاران ۱۹۹۷ با یکبار تزریق داخل وریدی ۲۰ میلی گرم بازای کیلوگرم در ۶ راس گوساله با وزن متوسط ۱۵۴ کیلوگرم، میانگین نیمه عمر حذفی ۳/۱۸ ساعت، میانگین AUC ۹۷/۵ میکروگرم - ساعت در میلی لیتر، میانگین



جدول ۴- تلفیق فارماکوکینتیک- فارماکودینامیک فلورفینیکل در سرم گوساله‌ها (۱۱).

پارامتر	پاستورلا مولتوسیدا	مانهمیا همولیتیکا
MIC ($\mu\text{g/ml}$) (n=6 strains)	۰.۴۸	۰.۵۸
$C_{\text{max}}/\text{MIC}$	۱۲.۳۱	۱۰.۱۹
T>MIC (h)	۷۲	۷۲
AUC 0-24/MIC (h)	۱۸۳.۰۴	۱۵۱.۸
AUC 0- ∞ /MIC (h)	۳۹۹.۹۶	۳۳۱.۰۰

جدول ۶- نسبت غلظت میانگین فلورفینیکل در اکسودا به حداقل غلظت مهاری (Cave/MIC) در دوره‌های ۲۴ ساعته متعاقب تجویز زیر جلدی دارو.

$C_{\text{ave}}/\text{MIC}$				مانهمیا همولیتیکا	پاستورلا مولتوسیدا
0-24(h)	24-48(h)	48-72(h)	72-96(h)		
1.58	2.96	4.79	4.75	بر اساس MIC در محیط کشت ($0.52 \mu\text{g/ml}$)	مانهمیا همولیتیکا
1.41	2.66	4.29	4.26	بر اساس MIC در سرم ($0.58 \mu\text{g/ml}$)	
2.10	3.95	6.38	6.33	بر اساس MIC در محیط کشت ($0.39 \mu\text{g/ml}$)	پاستورلا مولتوسیدا
1.71	3.21	5.19	5.15	بر اساس MIC در سرم ($0.48 \mu\text{g/ml}$)	

میکروگرم در میلی لیتر را بمدت حدود ۱۲۰ ساعت و بالای ۱/۰ میکروگرم در میلی لیتر بمدت حدود ۶۵ ساعت نشان داد (۱۴). در مطالعه حاضر نیز عیارهای سرمی بیش از ۷۲ ساعت بالاتر از ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر و بیش از ۴۸ ساعت بالاتر از ۱/۰ میکروگرم در میلی لیتر بدست آمد. در حالی که با تجویز داخل عضلانی ۲۰ میلی گرم بازای کیلوگرم در مطالعه Lobell و همکاران، سال ۱۹۹۴، در اکثر دامها عیار سرمی بالاتر از ۰/۱۹ میکروگرم در میلی لیتر بمدت ۶۰ ساعت مشاهده شد (۸).

با توجه یافته‌های فوق، تجویز زیر جلدی فلورفینیکل عیار بالای سرمی و در نتیجه عیار بافتی را بمدت طولانی تری نسبت به روش داخل عضلانی حفظ می‌کند و در این میان بویژه افزایش حجم پخش دارو با این روش تجویز، سبب تداوم بیشتر عیار بالاتر سرمی دارو و در نتیجه اثر درمانی آن می‌شود.

یافته‌های بالینی حاصل از یکبار تجویز زیر جلدی ۴۰ میلی گرم فلورفینیکل بازای کیلوگرم وزن برای درمان متافیلکتیک در گله‌های با شیوع طبیعی عفونت تنفسی گوساله‌های زیر ۳ ماه نیز حاکی اثر بخشی معادل یا بهتر این دارو در مقایسه با تیل مایکوزین (۱۲/۵ میلی گرم بازای کیلوگرم دو بار در روز بطور خوراکی بمدت ۵ روز) و یا داکسی سایکلین (۱۲/۵ میلی گرم بازای کیلوگرم دو بار در روز بطور خوراکی بمدت ۵ روز) بوده است (۲). همچنین مطالعه Hoar و همکاران در سال ۱۹۹۸، حاکی از تاثیر درمانی بالاتر روش تزریق داخل عضلانی ۲۰ میلی گرم فلورفینیکل

جدول ۵- نسبت غلظت میانگین سرمی فلورفینیکل به حداقل غلظت مهاری (Cave/MIC) در دوره‌های ۲۴ ساعته متعاقب تجویز زیر جلدی دارو.

$C_{\text{ave}}/\text{MIC}$			مانهمیا همولیتیکا	پاستورلا مولتوسیدا
0-24(h)	24-48(h)	48-72(h)		
۷/۰۶	۳/۳۱	۱/۷۱	بر اساس MIC در محیط کشت ($0.52 \mu\text{g/ml}$)	مانهمیا همولیتیکا
۶/۳۳	۲/۹۷	۱/۵۳	بر اساس MIC در سرم ($0.58 \mu\text{g/ml}$)	
۹/۴۱	۴/۴۱	۲/۲۸	بر اساس MIC در محیط کشت ($0.39 \mu\text{g/ml}$)	پاستورلا مولتوسیدا
۷/۶۵	۳/۵۸	۱/۸۵	بر اساس MIC در سرم ($0.48 \mu\text{g/ml}$)	

جدول ۷- نسبت غلظت میانگین فلورفینیکل در ترانسودا به حداقل غلظت مهاری (Cave/MIC) در دوره‌های ۲۴ ساعته متعاقب تجویز زیر جلدی دارو.

$C_{\text{ave}}/\text{MIC}$				مانهمیا همولیتیکا	پاستورلا مولتوسیدا
0-24(h)	24-48(h)	48-72(h)	72-96(h)		
۳/۷۷	۳/۴۴	۱/۸۵	۱/۰۲	بر اساس MIC در محیط کشت ($0.52 \mu\text{g/ml}$)	مانهمیا همولیتیکا
۳/۳۸	۳/۰۹	۱/۶۶	۰/۹۱	بر اساس MIC در سرم ($0.58 \mu\text{g/ml}$)	
۵/۰۳	۴/۵۹	۲/۴۶	۱/۳۶	بر اساس MIC در محیط کشت ($0.39 \mu\text{g/ml}$)	پاستورلا مولتوسیدا
۴/۰۸	۳/۷۳	۲/۰۰	۱/۱۰	بر اساس MIC در سرم ($0.48 \mu\text{g/ml}$)	

بازای کیلوگرم دو بار با فاصله ۴۸ ساعت در مقایسه با یکبار تجویز زیر جلدی ۱۰ میلی گرم تیل مایکوزین بازای کیلوگرم در گوساله‌های مبتلا به عفونت تنفسی متمایز نشده (undifferentiated) در غرب کانادا بوده است (۴).

میانگین مقادیر سطح زیر منحنی غلظت دارو در برابر زمان در مورد اکسودا، ۲۰۸/۱ میکروگرم × ساعت بر میلی لیتر، در مقایسه با ترانسودا، ۱۵۰/۰ میکروگرم × ساعت بر میلی لیتر، بالاتر بود. بنظر می‌رسد بالاتر بودن ماکزیمم غلظت دارو و پایین تر بودن میزان پاکسازی (کلیرانس) در نمونه‌های اکسودا در مقایسه با ترانسودا، ۱۹۷/۲ در برابر ۲۷۴/۱ میلی لیتر بازای کیلوگرم در ساعت، به این تفاوت کمک کرده است.

مقادیر بالاتر از یک برای نسبت متوسط غلظت دارو به حداقل غلظت مهاری (Cave/MIC) برای نمونه‌های سرمی تا مدت ۷۲ ساعت و برای نمونه‌های اکسودا و ترانسودا تا ۹۶ ساعت بدست آمد. این یافته‌ها نشانگر این است که یک تزریق زیر جلدی فلورفینیکل زمان حضور عیارهای بالاتر دارو در مایعات بیولوژیک از حداقل غلظت مهاری (T>MIC) را برای مدت ۳-۴ روز فراهم می‌سازد که برای درمان اجرام بیماری‌زای حساس عفونت تنفسی گوساله‌ها کفایت می‌کند.

تلفیق فارماکوکینتیک- فارماکودینامیک فلورفینیکل در سرم گوساله‌ها مقادیر مطلوبی را برای شاخص (AUC0-24h/MIC) در مورد اجرام مانهمیا همولیتیکا و پاستورلا مولتوسیدا، به ترتیب ۱۵۱/۸ و ۱۸۳/۳ ساعت، و همچنین برای شاخص (T>MIC) حداقل ۷۲ ساعت نشان داد. بر اساس یافته‌های این مطالعه، عیارهای درمانی فلورفینیکل با یکبار



References

- Anadon, A., Martinez, M. A., Martinez, M., Rios, A., Caballero, V., Ares, I., Martinez-Larranaga, R. M. (2008) Plasma and tissue depletion of florfenicol and florfenicol-amine in chickens. *J. Agric. Food Chem.* 56: 11049-11056.
- Catry, B., Duchateau, L., Van De Ven, J., Laevens, H., Opsomer, G., Haesebrouck, F., De Kruif, A. (2008) Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 31: 479-487.
- De Craene, B. A., Deprez, P., D'Haese, E., Nelis, H. J., Bossche, W. V., De Leenheer, A. P. (1997) Pharmacokinetics of florfenicol in cerebrospinal fluid and plasma of calves. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1991-95.
- Hoar, B. R., Delinski, M. D., Ribble, C. R., Janzen, E. D., Johnson, J. C. (1998) A comparison of the clinical field efficacy and safety for the treatment of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada. *Can. Vet. J.* 39: 161- 166.
- Koc, F., Ozturk, M., Kadioglu, Y., Dogan, e., Yanmaz, L. E., okumus, Z. (2009) Pharmacokinetics of florfenicol after intravenous and intramuscular administration in New Zealand White rabbits. *Res. Vet. Sci.* 87: 102-105.
- Lane, V.M., Wetzlich, S., Clifford, a., Taylor, I., Criagmill, A. L.(2004) Intravenous and subcutaneous pharmacokinetics of florfenicol in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 27: 191-196.
- Lees, P., Shojaee Aliabadi, F., Toutain, P. L. (2004) PK-PD modelling: An alternative to dose titration studies for antimicrobial drug dosage selection. *RAJ Pharma. March:* 175-180.
- Lobell, R. D., Varma, K. J. Johnson, J. C., Sam, R. A., Gerken, D. F., Ashcraft S. M. (1994) Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 17: 253-258.
- Park, B. K., Lim, J. H., Kim, M.S., Hwang, Y. H, Yun, H. I. (2008) Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs. *Res. Vet. Sci.* 84: 85-89.
- Shen, J., Hu, D., Wu, X., Coats, J. R. (2003) Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 26:337-341.
- Sidhu PK., Illambas, J., Potter, T., Rycroft, A., Lees, P., (2009) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of florfenicol in calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 32 (Suppl. 1), 67-67.
- Sidhu, P., Shojaee Aliabadi, F., Andrews, M., Lees, P. (2003) Tissue chamber model of acute inflammation in farm animal species. *Res. Vet. Sci.* 74:67-77.
- Varma, K. J., Adams, P. E., Powers, T. E., Powers, J. D., Lamendola, J. F. (1986) Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves. *J. Vet. Pharma. Therap.* 9: 412-425.
- Varma, K. J., Lockwood, P. W., Cosgrove, S. B., Rogers, E. R. (1998) Pharmacology safety and clinical efficacy of Nuflor (florfenicol) following subcutaneous administration to cattle. *Cattle Pract.* 6: 281-286.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دانشگاه تهران به خاطر فراهم نمودن امکان سفر و تامین بخشی از هزینه های مالی ماموریت پژوهشی مولف در انگلستان تشکر و تقدیر به عمل می آید. همچنین نگارندگان از دانشجویان تخصصی و همکاران دیگر گروه علوم پایه کالج سلطنتی دامپزشکی دانشگاه لندن به ویژه pelligand, Z. Cheng, T. Potter, J. Illambas و L. قدردانی می نمایند.



FLORFENICOL PHARMACOKINETICS IN CALVES FOLLOWING A SINGLE SUBCUTANEOUS INJECTION

Rassouli, A.^{1*}, Lees, P.², Sidhu, P.²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran- Iran.

²Department of Veterinary Basic Sciences, Royal Veterinary College, University of London, London-UK.

(Received 6 July 2010 , Accepted 24 December 2010)

Abstract:

This study was a part of a larger project using pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling to evaluate antimicrobial drugs in calf pneumonia. Ten healthy animals received 40 mg/kg florfenicol by a single subcutaneous (SC) injection and at pre-determined time points (0-120 h), serum, exudate and transudate samples were collected using a tissue cage model. Florfenicol concentrations in samples were determined by a validated HPLC method and then PK parameters of florfenicol in biological fluids of calves were calculated. Florfenicol PK data were used for PK-PD integration and for determination of average concentrations/minimal inhibitory concentration (Cave/MIC) ratios of *M. hemolytica* and *P. multocida* in 24 h periods following injection. In PK modelling, a two-compartmental model for serum and a one-compartmental model for exudate and transudate were used. Comparing the PK parameters of three biological fluids indicated that mean serum C_{max} (5.91 µg/ml) was higher and mean serum T_{max} (2.28 h) was much shorter than those of exudate (3.39 µg/ml, 17.2 h) and transudate (2.84 µg/ml, 17.9 h). These results suggest that florfenicol readily penetrates and distributes in interstitial fluids and achieves concentrations about half of the serum levels in tissue cage fluids. PK- PD integration of florfenicol in serum of calves showed desirable values for AUC 0-24 h/MIC in *M. hemolytica* and *P. multocida*, 151.8 and 183.3 h, respectively and T_{>MIC} was at least 72 h. In conclusion, florfenicol therapeutic concentration in calves is achieved at least for 72 h by a single SC injection, though the efficacy of this dosage regimen in calf pneumonia should be confirmed in clinical field trials.

Key words: Florfenicol, Pharmacokinetics, PK-PD integration, calf, HPLC.

*Corresponding author's email: arasooli@ut.ac.ir, Tel: 021-61117086, Fax: 021-66933222

