

DOI: 10.3724/SP.J.1035.2011.00307

## 氟苯尼考及氟苯尼考胺在克氏原螯虾体内药物代谢动力学

岳刚毅 吴志新 杨倩 曲艺 庞丽姣 谢玲玲 于艳梅 陈孝煊

(华中农业大学水产学院, 武汉 430070)

**摘要:** 研究不同给药方式下, 氟苯尼考及其代谢产物氟苯尼考胺在克氏原螯虾体内的药动学特征。在水温为  $(21\pm 1)^\circ\text{C}$  条件下, 分别给予 20 mg/kg 体重单剂量血窦注射或 50 mg/kg 体重单剂量口灌给药, 并于 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24 和 36h 时间点采集血淋巴, 运用反相色谱法检测血淋巴中氟苯尼考及氟苯尼考胺的浓度, 采用 3p97 软件的非房室模型统计矩方法分析药时数据。结果表明: 血窦给药后, 氟苯尼考的消除半衰期( $t_{1/2}$ )、表观分布容积[ $V_d(ss)$ ]、总体清除率( $CL$ )分别为 8.26h、14.43 L/kg、1.21 L/kg·h, 氟苯尼考胺消除半衰期和代谢率( $MR$ )分别为 20.28h、9.3%; 口灌给药后, 氟苯尼考达峰浓度( $C_{max}$ )、达峰时间( $T_{max}$ )、消除半衰期、生物利用度( $F$ )分别为 2.49 mg/kg、1.0h、10.01h、21.6%, 氟苯尼考胺的消除半衰期和代谢率分别为 16.0h、37.5%。氟苯尼考在克氏原螯虾体内的消除比氟苯尼考胺快, 并能广泛地分布于身体各组织中; 氟苯尼考在胃肠中吸收迅速, 但其生物利用度不高, 代谢率低。

**关键词:** 克氏原螯虾; 药代动力学; 氟苯尼考; 氟苯尼考胺

中图分类号: S966.12 文献标识码: A 文章编号: 1000-3207(2011)02-0307-06

克氏原螯虾(*Procambarus clarkii*), 是世界上重要的淡水虾类之一<sup>[1]</sup>。近年来, 我国螯虾养殖业发展迅速, 但螯虾的疾病发生也日益严重, 副溶血弧菌(*Vibrio Parahaemolyticus*)、拟态弧菌(*V. mimicus*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)等细菌性病原被认为是危害螯虾的主要原因<sup>[2-4]</sup>。氟苯尼考作为第三代氯霉素类药物, 具备广谱、高效、安全、动物专用等特点, 已在国内外畜牧和水产养殖上得到了广泛的应用<sup>[5]</sup>。本实验研究在血窦注射和口灌两种给药方式下, 氟苯尼考及其主要代谢产物氟苯尼考胺在克氏原螯虾血淋巴的分布和消除规律, 以期为氟苯尼考在螯虾中的合理使用提供理论依据。

### 1 材料与方 法

#### 1.1 实验动物

克氏原螯虾购自武汉市东西湖养殖场, 体重  $(19.6\pm 3.01)$  g, 置于经高锰酸钾消毒的水族箱中暂

养 15d, 实验用水为经过曝气的自来水, 水深 5—6 cm, 温度控制  $(21\pm 1)^\circ\text{C}$ 。暂养期间投喂对虾配合饲料, 每天于早、晚各投喂一次, 每两天换水一次。暂养结束后, 选择健康活泼的螯虾进行实验, 实验前一天停止喂食。

#### 1.2 药品和试剂

氟苯尼考标准品(纯度 99%), 德国 Dr.Eherestorfer 公司; 氟苯尼考胺标准品(纯度 98%), 美国 sigma-aldrich 公司; 氟苯尼考原粉(含量 98.5%), 武汉科洋生物工程有限公司; 乙腈 HPLC 级, 美国 Tedia 公司; 甲醇(色谱纯), 国药化学试剂有限公司; 十二烷基硫酸钠(SDS); 聚乙二醇 300、丙酮、二氯甲烷、磷酸二氢钠( $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、正己烷、三乙胺、浓氨水、氯化钠、柠檬酸钠、EDTA 钠盐等试剂均为国产分析纯。

标准溶液的配制 分别准确称取 0.0100 g 的氟苯尼考及氟苯尼考胺标准品, 用少量的乙腈分别

收稿日期: 2010-04-01; 修订日期: 2010-11-25

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2007BAD37B02、2007BAD37B01); 湖北省“十一五”科技攻关项目(2006AA203A02、2007AA203A01)资助

作者简介: 岳刚毅(1983—), 男, 湖南邵阳人; 硕士; 主要从事水产动物医学研究。E-mail: fancyniuniu@126.com

通讯作者: 吴志新, E-mail: wuzhixin@mail.hzau.edu.cn

溶解后用双蒸水定容至 100 mL, 配制成 100 mg/L 的标准储备液, 然后再用双蒸水分别稀释成 0.25、0.5、1.0、2.5、10、50、100 mg/L 氟苯尼考和氟苯尼考胺系列标准稀释液, 置于 4℃ 的冰箱内备用。

**抗凝剂的配制** 分别准确称取 1.47 g 柠檬酸钠和 0.37 g EDTA 钠盐溶解后定容至 100 mL<sup>[6]</sup>。

### 1.3 仪器与设备

Agilent1200 高效液相色谱仪(自动进样器, 紫外可见检测器)美国 Agilent 公司; Sartorius BS-2245 型精密电子天平, 北京赛多利斯仪器系统有限公司; Sigma 3K3D 自动高速冷冻离心机, 美国 Sigma 公司; DiAx900 高速组织匀浆机, 德国 Heidolph 公司; WH-2 微型漩涡混合仪, 上海沪西仪器分析厂; MTN-2800W 氮吹浓缩装置, 天津奥赛恩斯仪器有限公司; PB-20 标准型 pH 计, 北京赛多利斯仪器系统有限公司;

### 1.4 色谱条件

**色谱柱:** Agilent Eclipse XDB-C18(250 mm×4.6 mm I.D, 5 μm), **流动相:** A 液(乙腈) B 液(0.04 mol/L 磷酸二氢钠, 0.004 mol/LSDS 和 0.10% 的三乙胺)为 30:70(体积比), 用磷酸调节 pH 为 4.5; **流速:** 1.0 mL/min; **柱温:** 30℃; **紫外检测波长** 225 nm。

### 1.5 实验设计

**血窦给药(i.a)** 准确称取氟苯尼考原粉用聚乙二醇 300 溶解配制成 40 mg/mL 的注射液。用 25 μL 的微量注射器(气相进样针)从克氏原螯虾头胸部与腹部连接处的关节膜中稍斜插入腹面血窦进行注射<sup>[8]</sup>, 剂量为 20 mg/kg 体重(每只虾约 10 μL)。

**口灌给药(o.a)** 用聚乙二醇 300 溶解氟苯尼考原粉配制成 100 mg/mL 口灌液, 并加入少量食用色素使溶液呈红色(以便观察回吐情况)。用 50 μL 的液相微量注射器(钝头)从虾口缓缓插入胃中, 深度约 1.5—2.0 cm, 进行灌注, 剂量为 50 mg/kg 体重(每只虾约 10 μL)。口灌后将螯虾置于白色的周转箱中观察, 无回吐者用于实验。

**血淋巴的采集** 血窦给药后, 分别于 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24h 取血淋巴; 口灌给药后, 分别于 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、36h 取血淋巴。每个时间点采集 4 只螯虾。采集时用 1 mL 的注射器从头胸部和腹部背面的连接处插入围心腔, 抽出 1 mL 的血淋巴转移至添加 0.5 mL 的抗凝剂的离心管中, 保存于

-80℃ 的冰箱中。

**样品前处理** 将血淋巴从低温冰箱取出, 25℃ 水浴解冻后, 依次加入 1 mL 的纯水和 4 mL 的丙酮, 涡旋振荡 2min, 10000 r/min 离心 6min 后将上清液转入 10 mL 的离心管中。向上清液加入 1 mL 的 4% 的 NaCl 溶液、200 μL 的 25% 的浓氨水, 3 mL 的二氯甲烷后涡旋振荡 2min, 5000 r/min 离心 6min, 将上层液体转入 10 mL 的离心管, 用 3 mL 的二氯甲烷再提取一次, 合并两次的提取液, 置于氮吹仪上 45℃ 吹干, 残渣用 1 mL 流动相溶解, 涡旋振荡 10s, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤置 2 mL 的离心管中, 取 50 μL 样品进 HPLC 检测。

**标准工作曲线及检测限(LOD)** 在螯虾空白血淋巴中加入已知浓度的系列标准稀释液, 经过前述方法处理制成含氟苯尼考和氟苯尼考胺浓度分别为 0.025、0.05、0.1、0.25、1.0、5、10、20 mg/L 系列标准工作液。分别以氟苯尼考和氟苯尼考胺的峰面积(Y)为纵坐标, 浓度(X)为横坐标绘制标准工作曲线, 求出回归方程和相关系数。以 3 倍信噪比(3S/N)计算氟苯尼考及氟苯尼考胺在血淋巴中的最低检测限。

**回收率和方法精密度** 在空白血淋巴中添加适量的标准液, 配制成含 FF 和 FFA 浓度分别为 0.1、1.0、5.0 mg/L 血淋巴样品, 按前述方法处理样品, 每个浓度 5 次重复, 一周内重复测定 3 次。计算日内和日间精密度。

### 1.6 数据分析

药-时数据采用中国药理学学会数学专业委员会编制的 3p97 药代动力学程序非房室模型统计矩原理进行处理。药代动力学数据及公式包括:  $AUC(0-\infty)$  药时曲线下面积),  $MRT(0-\infty)$  平均驻留时间),  $t_{1/2}$ (消除半衰期)= $0.693 \times MRT$ ,  $CL$ (总体清除率)= $Dose_{i.a}/AUC_{i.a}$ ,  $Vd(ss)$ (表观分布容积)=( $Dose_{i.a}$ )( $AUMC$ )/ $AUC_{i.a}^2$ ,  $F$ (生物利用度)=( $AUC_{o.a}$ )( $Dose_{i.a}$ )/( $AUC_{i.a}$ )( $Dose_{o.a}$ ),  $C_{max}$ (血淋巴最大实测浓度),  $T_{max}$ (最大浓度对应的时间),  $MR$ (代谢率)= $AUC_{FFA}/AUC_{FF}$ 。

## 2 结果

### 2.1 色谱图、标准工作曲线、检测限、回收率和精密度

从图 1 可以看出, 在设定的色谱条件下, 目标峰尖锐, 无干扰峰出现。氟苯尼考(FF)及氟苯尼考胺

(FFA)血淋巴标准工作曲线在 0.025—20 mg/L 浓度范围内具有良好的线性关系。FF:  $Y=114.31X+0.951$ ,  $r=0.99915$ , FFA:  $Y=93.71X+0.771$ ,  $r=0.99983$ , FF 和 FFA 检测限分别为 0.01、0.015 mg/L, FF 及 FFA 的平均回收率、日内及日间变异系数(表 1)。

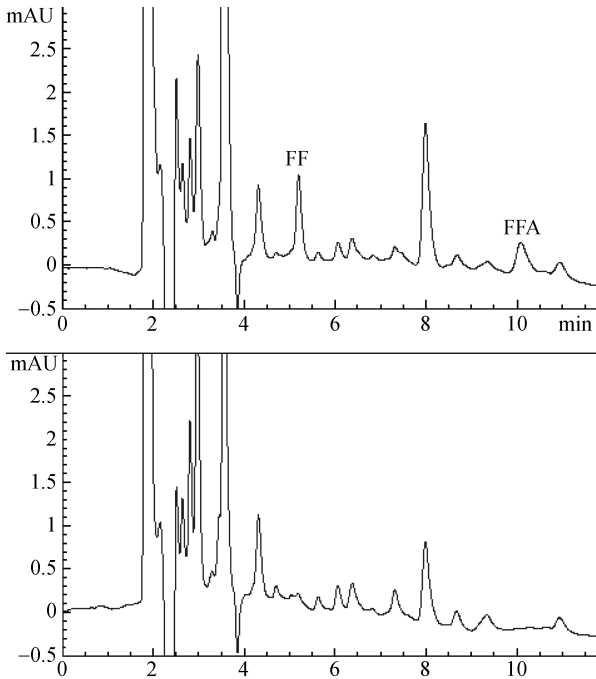


图 1 0.05 mg/L 血淋巴加标样品和空白样品色谱图

Fig. 1 Chromatogram of the spiked 0.05 mg/L and blank crayfish hemolymph samples

## 2.2 氟苯尼考在克氏原螯虾体内的药代动力学

20 mg/kg 注射和 50 mg/kg 口灌给药后, 克氏原螯虾血淋巴氟苯尼考及氟苯尼考胺的药时曲线(图 2、3), 血药浓度(表 2), 药代动力学参数(表 3)。血窦注射给药氟苯尼考的消除半衰期( $t_{1/2}$ )、表观分布容积( $V_d(ss)$ )、总体清除率( $CL$ )分别为 8.26h、14.43 L/kg、1.21 L /kg·h, 氟苯尼考胺达峰时间( $T_{max}$ )为

3.0h, 消除半衰期( $t_{1/2}$ )为 20.28h, 代谢率( $MR$ )为 9.3%。口灌给药氟苯尼考消除半衰期( $t_{1/2}$ )为 10.01h, 生物利用度( $F$ )为 21.6%, 氟苯尼考胺的达峰时间( $T_{max}$ )为 1.0h, 代谢率( $MR$ )为 37.5%。

## 3 讨论

在整个实验过程并未发现克氏原螯虾在注射和口灌氟苯尼考后有死亡或异常现象。在(21±1)°C 条件下, 经血窦注射给药后, 氟苯尼考在血淋巴中消除半衰期为 8.26h, 说明该药在克氏原螯虾体内消除的速率较快。一些研究表明, 氟苯尼考在陆生哺乳动物中的消除半衰期明显小于各种鱼类<sup>[7-14]</sup>。哺乳动物依靠发达的肝、肾脏对药物进行降解和排泄, 而水生动物则主要依赖肝胰脏和不发达的肾脏或触角腺, 动物代谢和排泄器官的差异造成了药物代谢消除机能的差别<sup>[15]</sup>。物种的进化程度影响着消除速率, 高等脊椎动物相对于低等水生动物而言, 有着发达的代谢排泄器官和完善的药物消除机制, 所以其体内药物的消除速度较快<sup>[16]</sup>。在水生动物中, 药物半衰期不仅与动物种类有关<sup>[17]</sup>, 而且与水温<sup>[18]</sup>及盐度<sup>[13,19]</sup>等环境因子关系密切。

药物在体内分布的广泛程度主要是由表观分布容积  $V_d(ss)$  来体现。通常  $V_d(ss)$  的值与组织结合率正相关而与血浆蛋白结合率负相关。在本实验中, 血窦注射后氟苯尼考  $V_d(ss)$  为 14.43 L/kg, 说明该药物在克氏原螯虾血浆蛋白结合率低, 可广泛分布于螯虾血淋巴以外的组织中, 与奥美普林在南美白对虾 (*Penaeus vannamei*) 中的特点一致<sup>[20]</sup>。

氟苯尼考胺是氟苯尼考主要的活性代谢产物。在本实验中, 口灌和注射给药后, 氟苯尼考胺在克氏原螯虾体内的消除半衰期分别为 20.28h 和 16.0h, 比氟苯尼考的消除速率慢。这种现象同样存在于

表 1 血淋巴中 FF 和 FFA 回收率及变异系数

Tab. 1 The recovery and coefficients of variation of FF and FFA in hemolymph ( $n=5$ )

分析物 Analyte	添加水平 Spiked level (mg/L)	平均回收率 Mean recovery (%)	日内变异系数 Coefficient of variation of intra-day (%)	日间变异系数 Coefficient of variation of inter-day (%)
FF	0.1	84.4	3.67	4.12
	1	88.8	3.62	4.54
	5	94.2	3.07	3.72
FFA	0.1	85.8	3.04	3.55
	1	90.3	3.37	5.14
	5	92.2	2.05	4.22

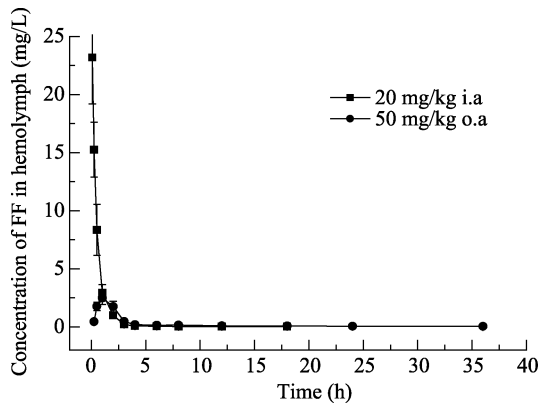


图2 20 mg/kg 注射(i.a)和 50 mg/kg 口灌(o.a)给药后克氏原螯虾血淋巴中氟苯尼考的药-时曲线

Fig. 2 The hemolymph concentration-time curves of FF in red swamp crayfish following intra-sinus administration of 20 mg/kg and oral administration of 50 mg/kg

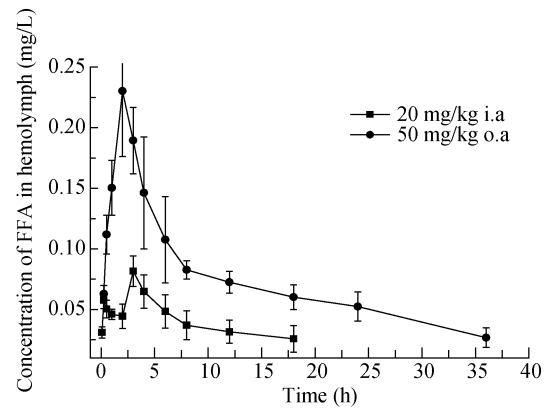


图3 20 mg/kg 注射(i.a)和 50 mg/kg 口灌(o.a)给药后克氏原螯虾血淋巴中氟苯尼考胺的药-时曲线

Fig. 3 The hemolymph concentration-time curves of FFA in red swamp crayfish following intra-sinus administration of 20 mg/kg and oral administration of 50 mg/kg

表2 20 mg/kg 注射和 50 mg/kg 口灌给药后 FF 和 FFA 在克氏原螯虾血淋巴中的浓度

Tab. 2 FF and FFA concentration in hemolymph of red swamp crayfish following intra-sinus administration of 20mg/kg and oral administration of 50 mg/kg ( $n=4$ )

时间 Time (h)	注射给药 i.a (20 mg/kg)		口灌给药 o.a (50 mg/kg)	
	FF	FFA	FF	FFA
0.083	23.175±3.991	0.031±0.005	ND	ND
0.25	15.251±2.356	0.058±0.007	0.455±0.099	0.063±0.007
0.5	8.348±2.194	0.050±0.007	1.766±0.348	0.112±0.016
1	2.932±0.708	0.046±0.004	2.489±0.547	0.150±0.023
2	1.011±0.204	0.044±0.010	1.757±0.451	0.230±0.054
3	0.205±0.063	0.082±0.013	0.468±0.109	0.189±0.027
4	0.077±0.009	0.065±0.014	0.191±0.072	0.146±0.046
6	0.061±0.008	0.048±0.014	0.149±0.046	0.108±0.036
8	0.036±0.012	0.036±0.012	0.155±0.041	0.083±0.008
12	0.033±0.011	0.031±0.009	0.099±0.025	0.072±0.009
18	0.031±0.013	0.026±0.011	0.079±0.028	0.060±0.010
24	ND	ND	0.063±0.012	0.052±0.012
36	ND	ND	0.042±0.012	0.027±0.008

注: ND 表示未检出

Note: ND. no detection

狗<sup>[10]</sup>、兔<sup>[8]</sup>和鲇(*Silurus asotus*)<sup>[14]</sup>, 这可能是氟苯尼考胺易与体内大分子物质结合的缘故。药物与其主要代谢产物  $AUC$  之比在一定程度上体现动物对该药的代谢强度。在本实验中, 注射给药时克氏原螯虾体内氟苯尼考胺与氟苯尼考  $AUC$  之比为 9.3%, 明显低于氟苯尼考在兔(63.03%)和狗(>80%)体内的代谢率<sup>[8,10]</sup>。恩诺沙星在锯缘青蟹(3.8%—4.0%)<sup>[19]</sup>、中国对虾(1.2%)<sup>[21]</sup>体内转化为环丙沙星(恩诺沙星主要活性代谢产物)的比率也远低于陆生动物, 这可

能是由于甲壳动物对药物的代谢能力弱于陆生动物。口灌给药时螯虾体内氟苯尼考胺与氟苯尼考  $AUC$  比率为 37.5%, 明显高于注射给药, 这可能是因为氟苯尼考在螯虾体内吸收存在“首过效应”, 即被肠道吸收的药物在进入血循环之前于肝胰脏中代谢, 导致  $AUC$  所反映的氟苯尼考总量小于实际代谢量。

氟苯尼考在克氏原螯虾胃肠道内吸收迅速( $T_{max}=1.0h$ ), 然而其生物利用度较低(21.6%), 这与其他药物在甲壳动物体内研究结果相似: 土霉素和恶喹酸

表 3 20 mg/kg 注射和 50 mg/kg 口灌给药后克氏原螯虾体内的药代动力学参数

Tab. 3 Pharmacokinetics parameters in red swamp crayfish following intra-sinus administration of 20 mg/kg and oral administration of 50 mg/kg

药代动力学参数 Parameters	注射给药 i.a (20 mg/kg)		口灌给药 o.a (50 mg/kg)	
	FF	FFA	FF	FFA
AUC (mg /L·h)	16.52	1.53	8.91	3.34
MRT (h)	11.92	29.26	14.45	23.06
$t_{1/2}$ (h)	8.26	20.28	10.01	16.0
$T_{max}$ (h)	—	3.0	1.0	1.0
$C_{max}$ (mg/L)	—	0.082	2.49	0.23
Vd (ss) (L/kg)	14.43	—	—	—
CL (L/kg·h)	1.21	—	—	—
F (%)	—	—	21.6%	—
MR (%)	—	9.3	—	37.5

在日本对虾(*Penaeus japonicus*)中的生物利用度分别为 43%和 33%<sup>[22]</sup>, 土霉素在斑节对虾(*Penaeus monodon*)的生物利用度为 35.6%<sup>[23]</sup>。甲壳动物的肝脏不仅是药物的代谢、消除器官, 而且是药物主要的吸收器官<sup>[24]</sup>, 因此, 口灌的药物就可能通过胃肠道蓄积于肝脏中并被代谢消除, 从而使进入血淋巴中的药量减少, 导致生物利用度变低。Chiayvar-eesajja, *et al.* 研究发现注射给药时肝脏对体内土霉素代谢消除比例高达 60%, 并认为肝脏的首过消除是造成药物在甲壳动物体内生物利用度低的原因<sup>[24]</sup>。

制定给药方案时主要考虑药物在动物体内的血药浓度和最小抑菌浓度(MIC)。从文献报道的结果可知, 氟苯尼考对水产常见病原菌 MIC 的范围为 0.00098—16 mg/L<sup>[5]</sup>, 如此宽的 MIC 范围表明, 分离克氏原螯虾体内的致病菌并进行 MIC 评估是极其必要的。同时, 环境和给药方式对克氏原螯虾血药浓度的影响以及药物对克氏原螯虾的毒性也需要进一步研究。

#### 参考文献:

[1] Mu F, Cheng Y X, Wu X G. Distribution and industrial development of crayfish in the world [J]. *Journal of Shanghai Fisheries University*, 2007, **16**(1): 64—72 [慕峰, 成永旭, 吴旭干. 世界淡水螯虾的分布与产业发展. 上海水产大学学报, 2007, **16**(1): 64—72]

[2] Chen C F, Liu Y G, He G W, *et al.* The bacterial pathogen of outbreak disease in *Procambarus clarkii* [J]. *Journal of Huazhong Agricultural University*, 2009, **28**(2): 193—197 [陈昌福, 刘远高, 何广文, 等. 克氏原螯虾暴发病细菌性

病原的研究. 华中农业大学学报, 2009, **28**(2): 193—197]

[3] Jiravanichpaisal P, Roos S, Edsman L, *et al.* A highly virulent pathogen, *Aeromonas hydrophila*, from the freshwater crayfish *Pacifastacus leniusculus* [J]. *Journal of Invertebrate Pathology*, 2009, **101**(1): 56—66

[4] Eaves L E, Ketterer P J. Mortalities in red claw crayfish *Cherax quadricarinatus* associated with systemic *Vibrio mimicus* infection [J]. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1994, **19**: 233—237

[5] Xu L W, Liao C R, Liu G F. Security about florfenicol used in aquaculture [J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2005, **12**(4): 512—518 [徐力文, 廖昌容, 刘广锋. 氟苯尼考用于水产养殖的安全性. 中国水产科学, 2005, **12**(4): 512—518]

[6] Reed L A, Siewicki T C, Shah J C. Pharmacokinetics of oxytetracycline in the white shrimp, *Litopenaeus setiferus* [J]. *Aquaculture*, 2004, **232**(1-4): 11—28

[7] Shen J Z, Li X B, Jiang H Y, *et al.* Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in healthy sheep [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, **27**(3): 163—168

[8] Park B K, Lim J H, Kim M S, *et al.* Pharmacokinetics of florfenicol and its major metabolite, florfenicol amine, in rabbits [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2007, **30**(1): 32—36

[9] 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

[10] Park B K, Lim J H, Kim M S, *et al.* Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs [J]. *Research in Veterinary Science*, 2008, **84**(1): 85—89

[11] 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 and Therapeutics*, 2006, **29**(2): 153—156

[12] Lewbart G A, Papich M G, Whitt-smith D. Pharmacokinetics of florfenicol in the red pacu (*Piaractus brachypomus*) after single dose intramuscular administration [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2005, **28**(3): 317—319

[13] Feng J B, Jia X P. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in tilapia (*Oreochromis niloticus*×*O. aureus*) held in freshwater at 22 °C [J]. *Aquaculture*, 2009, **289**(1-2): 129—133

[14] Park B K, Lim J H, Kim M S, *et al.* Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in the Korean catfish (*Silurus asotus*) [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2006, **29**(1): 37—40

[15] Yang X L, Liu Z Z, Yokoyama M. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in Chinese mitten-handed crab, *Eriocheir*

- sinensis* [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2003, **27**(1): 18—22 [杨先乐, 刘至治, 横山雅仁. 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内药物代谢动力学研究. *水生生物学报*, 2003, **27**(1): 18—22]
- [16] Tang J, Zheng Z L, Yang X L, *et al.* Metabolism and elimination of sulfamethoxazole in tissues of Chinese mitten-handed crab (*Eriocheir sinensis*) [J]. *Journal of Shanghai Fisheries University*, 2006, **15**(4): 448—454 [唐俊, 郑宗林, 杨先乐, 等. 磺胺甲氧异噻唑在中华绒螯蟹体内的代谢和消除规律. *上海水产大学学报*, 2006, **15**(4): 448—454]
- [17] Abedini S, Namdari R, Law F C P. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon [J]. *Aquaculture*, 1998, **162**(1-2): 23—32
- [18] Ai X H, Liu C Z, Zhou Y T. A study on pharmacokinetics of sulphamethoxazole in grass carp at different temperatures and administration regimes [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2005, **29**(2): 210—214 [艾晓辉, 刘长征, 周运涛. 不同水温和给药方式下磺胺甲氧异噻唑在草鱼体内的药代动力学研究. *水生生物学报*, 2005, **29**(2): 210—214]
- [19] Fang W H, Zhou S, Yu H J, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in *Scylla serrata* following oral gavage at two salinities [J]. *Aquaculture*, 2007, **272**: 180—187
- [20] Park E D, Lightner D V, Milner N, *et al.* Exploratory bioavailability and pharmacokinetic studies of sulphadimethoxine and ormetoprim in the penaeid shrimp, *Penaeus vannamei* [J]. *Aquaculture*, 1995, **130**(2-3): 113—128
- [21] Fang X X, Wang Q, Li J. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in *Fenneropenaeus chinensis* [J]. *Journal of Fisheries of China*, 2004, **28**(Suppl.): 35—41 [方星星, 王群, 李健. 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在中国对虾体内的药代动力学. *水产学报*, 2004, **28**(增刊): 35—41]
- [22] Uno K. Pharmacokinetics of oxolinic acid and oxytetracycline in kuruma shrimp, *Penaeus japonicus* [J]. *Aquaculture*, 2004, **230**(1-4): 1—11
- [23] Uno K, Aoki T, Kleechaya W, *et al.* Pharmacokinetics of oxytetracycline in black tiger shrimp, *Penaeus monodon*, and the effect of cooking on the residues [J]. *Aquaculture*, 2006, **254**(1-4): 24—31
- [24] Chiayvareesajja S, Chandumpai A, Theapparat Y, *et al.* The complete analysis of oxytetracycline pharmacokinetics in farmed Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2006, **29**(5): 409—414

## PHARMACOKINETICS OF FLORFENICOL AND ITS METABOLITE, FLORFENICOL AMINE, IN RED SWAMP CRAYFISH, *PROCAMBARUS CLARKII*

YUE Gang-Yi, WU Zhi-Xin, YANG Qian, QU Yi, PANG Li-Jiao, XIE Ling-Ling,  
YU Yan-Mei and CHEN Xiao-Xuan

(College of Fisheries, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070)

**Abstract:** Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine in red swamp crayfish (*Procambarus clarkii*) were investigated at the water temperature (21±1)°C after they were given a single oral dose of 50mg/kg body-weight (b.w.) and intra-sinus administration(i.a) of 20 mg/kg (b.w.) respectively. Four red swamp crayfish per sampling point were examined after treatment. Hemolymph were collected and analyzed by reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method and pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartment method of 3p97 Practical Pharmacokinetic Program software. After i.a florfenicol injection, the elimination half-life ( $t_{1/2}$ ), the volume of distribution [ $Vd(ss)$ ] and the total body clearance ( $CL$ ) of florfenicol were 8.26h, 14.43L/kg and 1.21L·kg/h respectively. The  $t_{1/2}$  and metabolic rate ( $MR$ ) of florfenicol amine were 20.28h and 9.3%. After oral administration (o.a) of florfenicol, the  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$  and bioavailability ( $F$ ) of florfenicol were 2.49mg/kg, 1.0h, 10.01h, 21.6% respectively. The  $t_{1/2}$  and  $MR$  of florfenicol amine were 16.0h, 37.5%. The elimination rate of florfenicol was quicker than that of florfenicol amine and the distribution of florfenicol was wider in tissues of red swamp crayfish. Florfenicol was absorbed rapidly through the gastrointestinal tract but the bioavailability and metabolite rate were low by oral administration.

**Key words:** Red swamp crayfish; Pharmacokinetics; Florfenicol; Florfenicol amine