

ESTUDIO FARMACOCINETICO DEL TIANFENICOL EN VACAS

LECHERAS HOLANDO ARGENTINO

RESUMEN

Tesista: Méd. Vet. Olga Nora Mestorino

Director: Prof. Dr. Jorge O. Errecalde

Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de La Plata

1993

1.- INTRODUCCION

El tianfenicol (TAP) es un antibiótico de amplio espectro, derivado del cloranfenicol (CAP); del que se sintetizó a partir de 1952, reemplazando el núcleo nitrobencénico del cloranfenicol por un radical metilsulfona. Sus propiedades fisicoquímicas se presentan en la Tabla 1.1. Su acción bacteriostática es provocada por la inhibición de la síntesis protéica en el proceso de translocación a nivel bacteriano. Se une a la subunidad 50S del ribosoma e impide el alargamiento de la cadena peptídica y el movimiento de los ribosomas a lo largo del RNAt por inhibición de la peptidiltransferasa. El TAP se absorbe por todas las vías de administración, menos por la vía oral en los poligástricos, ya que es inactivado por la microflora ruminal. Es una droga, que por ser muy liposoluble, tiene una amplia distribución en el organismo. Se elimina fundamentalmente por filtración glomerular y por bilis en forma biológicamente activa; ya que a diferencia del CAP no sufre los mecanismos de conjugación hepática (glucuroconjugación) por carecer del núcleo nitrobencénico.

El TAP, a diferencia de su congénere, no produce aplasia medular, justamente por no poseer el anillo nitrobencénico. Por lo tanto, tendría un mayor margen terapéutico.

Tabla 1.1.: Propiedades fisicoquímicas del tianfenicol

Fórmula Estructural

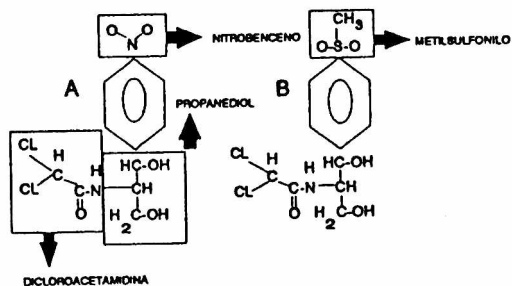


Fig.1.1.2 : Estructura química del clorfenicol (A) y del terfenicol (B)

Nomenclatura

D-d-treo-1-p-metil-sulfonyl
-2-dicloro-acetamida-1-3-
propanodiol

Peso molecular

356

Color y Forma de los Cristales

incoloros hasta blanco amari-
lentos, láminas oblongas o
agujas finas

Solubilidad

alta: alcohol metílico, etílico y
butílico, acetona, propilenglicol
butilenglicol.
Baja: ácidos, álcalis, cloroformo
y éter.

pKa

7.2

2.- MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron seis bovinos Holando Argentino, hembras en lactancia con un peso promedio de 468.5 ± 54.05 Kg. Los mismos recibieron 25 mg/kg de tianfenicol glicinato diluido en Buffer fosfato pH 6 al 26.66 % por las vías intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intramamaria en un solo cuarto y en los cuatro cuartos. Se estimó un período de aclaramiento entre prueba y prueba de por lo menos dos meses. Previamente a la aplicación del medicamento por cualquiera de las vías enunciadas se procedió al ordeño completo de cada uno de los animales; obteniéndose muestras sanguíneas a los 2.5; 5; 7.5; 10; 15; 20; 30 y 40 minutos; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48; 60 y 72 horas; y muestras de leche a los 15 y 30 minutos; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4; 5; 6; 8; 10; a las 12 horas se ordeñó el animal obteniéndose una nueva muestra; se siguió con ordeños y muestreos cada 12 horas hasta las 72 h.

Las concentraciones de TAP presentes en las muestras séricas y lácteas fueron dosadas por método biológico, técnica cilindro placa, utilizando como microorganismo test *Sarcina lútea* ATCC 9341.

Las curvas de disposición sérica de la droga tras su administración intravenosa fueron analizadas por métodos lineales, siguiendo un modelo de dos compartimientos, por medio de un programa de stripping llamado Cstrip. El cálculo de tiempos medios para los diferentes procesos farmacocinéticos, así como,

microconstantes, volumen aparente de distribución y área bajo la curva se realizó por métodos clásicos.

El análisis de las curvas concentración sérica/láctea vs tiempo obtenidas tras las administraciones intramuscular, subcutánea e intramamaria de la droga se realizó siguiendo un modelo monocompartimental, por métodos lineales.

El tiempo teórico de retirada del tianfenicol en leche, se calculó según la siguiente ecuación:

$$T = \frac{T_{1/2} \beta (\ln R \cdot C_{\text{máx}} - C_{\text{lim}})}{\ln 2}$$

Donde:

$T_{1/2}\beta$ = Vida media biológica

$C_{\text{máx}}$ = Pico de concentración sérica

R = coeficiente leche:suero en algún momento de la fase de eliminación

C_{lim} = límite permitido

Se utilizaron las siguientes ecuaciones para calcular la dosis de mantenimiento (D_m) y dosis de ataque (D_a) para las distintas vías de administración:

$$D_m = C_p(\text{min}) \cdot V_dB (e^{+\beta t} - 1)$$

Donde:

$C_p(\text{min})$ = Mínima concentración deseada ($\mu\text{g/ml}$)

V_dB = Volumen de distribución obtenido por método de extrapolación (ml/kg)

e = Base de los logaritmos naturales

β = Constante de tasa de eliminación ($1/h$)

t = Intervalo de dosis deseado (horas)

y

$$D_a = D_m (1/1 - e^{-\beta t})$$

3.- RESULTADOS

En la Tabla 3.1.I. se presentan los coeficientes de correlación (A), los valores de intersección con el eje "Y" (B) y los valores de pendientes (C) entre las concentraciones teóricas para los modelos mono, bi y tricompartmentales y las concentraciones experimentales para la discriminación de modelo realizada por el método de regresión lineal. Mientras que en la Tabla 3.1.II. se exponen los resultados del Test MAICE para los tres modelos correspondientes a cada animal.

Se determinó un grado de unión a las proteínas plasmáticas de $33.58 \pm 2.73 \%$.

Las concentraciones de tianfenicol en suero (A) y en leche (B) en función del tiempo tras su administración IV, IM y SC se presentan en las Tablas 3.2.I. a 3.2.III. respectivamente. En las Tablas 3.2.IV y 3.2.V se presentan las concentraciones de TAP en leche, tras su administración intramamaria en un solo cuarto y en los cuatro cuartos mamarios.

El análisis de la curva de disposición sérica de TAP tras su administración intravenosa, puede definirse por la siguiente ecuación biexponencial:

$$C_p = 65.41 e^{-6.09 t} + 22.87 e^{-0.40 t}$$

La ecuación que se utilizó para describir las curvas concentración sérica vs tiempo tras la administración de TAP por las vías IM y SC; al igual que para el análisis de las concentraciones en leche en función del tiempo para todas las vías estudiadas fue la siguiente:

$$Cp/l = Be^{-\beta t} - De^{-k_{abt}}$$

Las curvas semilogarítmicas de los promedios de concentraciones séricas y lácteas de TAP en función del tiempo tras su administración por las vías IV, IM, Sc, intramamaria en un solo cuarto y en los cuatro cuartos se grafican en las Fig. 3.3.1. a 3.3.5 respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos en suero (A) y en leche (B) obtenidos tras la administración de TAP por las diferentes vías se presentan en las Tablas 3.3.I a 3.3.V.

En la Tabla 3.4.II se exponen las concentraciones séricas y lácteas en función del tiempo tras la realización de un régimen de dosificación subcutáneo. En la Fig. 3.4.2. se muestra la curva concentración sérica vs tiempo.

TABLA 3.1.1 : Coeficientes de correlación (A), intersecciones (B) y pendientes (C), obtenidas por regresión lineal entre las concentraciones experimentales y teóricas.

A

ANIMAL Nº	MONOCOMPARTI	BICOMPARTIMEN.	TRICOMPARTIME
1	0.99376	0.99515	0.99611
2	0.94664	0.99179	0.99315
3	0.91250	0.99010	0.99660
4	0.85212	0.96699	0.96664
5	0.93167	0.96276	0.96486
6	0.79619	0.96796	0.96779
X	0.89585	0.96946	0.99159
SD	0.05930	0.00377	0.00463

B

ANIMAL Nº	MONOCOMPARTI	BICOMPARTIMEN.	TRICOMPARTIME
1	-7.52	-1.22	-0.41
2	-3.76	-0.53	-0.56
3	-4.24	-0.69	-0.92
4	-9.52	-0.05	-1.26
5	-3.89	-1.20	-0.96
6	-19.81	-0.41	-0.32
X	-6.12	-0.68	-0.64
SD	5.64	0.42	0.35

C

ANIMAL Nº	MONOCOMPARTI	BICOMPARTIMEN.	TRICOMPARTIME
1	1.41	1.01	1.01
2	1.19	1.02	1.00
3	1.27	1.03	1.00
4	1.56	1.00	1.02
5	1.18	1.03	1.04
6	1.95	1.02	1.01
X	1.43	1.02	1.01
SD	0.27	0.01	0.01

TABLA 3.1.II: AIC obtenidos mediante el empleo del Test MAICE para los modelos mono, bi y tricompartmental para cada animal.

ANIMAL N	MONOCOMPARTI	BICOMPARTIMEN	TRICOMPARTIME
1	63.55	50.48	54.48
2	74.33	50.53	56.63
3	60.68	44.44	27.10
4	76.01	64.11	68.11
5	69.91	53.82	61.33
6	88.36	80.56	84.42
X	72.14	57.32	58.68
SD	9.06	11.95	17.21

Tabla 3.2.1: Concentraciones séricas (A) y Muestras (B) Individuales y promedio con sus respectivas desviaciones estándar, expresadas en fg/ml tras la administración IV de 25mg/kg de Sildenafil en seis vacas lactantes.

A

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	±	DS
0,042	79,21	46,62	8/M	89,29	68,08	116,29	74,91		24,08
0,083	67,47	37,48	44,85	80,23	48,16	111,91	61,65		24,44
0,125	57,90	37,22	34,31	58,23	47,27	67,78	50,55		12,08
0,166	8/M	35,48	30,61	8/M	48,37	50,22	40,67		7,93
0,209	8/M	32,11	28,02	28,43	48,00	38,33	34,38		5,40
0,253	38,00	31,58	8/M	25,32	35,98	8/M	32,72		4,88
0,300	18,40	22,12	18,91	18,08	8/M	22,22	20,52		1,88
0,348	18,22	22,88	18,24	12,58	18,81	15,31	17,74		3,19
1,000	14,44	18,18	13,08	11,58	8/M	12,25	14,10		2,72
1,500	10,91	12,88	11,02	10,73	8/M	10,18	11,18		0,85
2,000	6,82	11,40	8/M	7,18	11,32	8,91	8,87		2,28
2,500	4,88	11,05	7,19	6,88	10,32	6,83	7,88		2,23
3,000	3,47	10,44	6,87	6,84	7,90	8/M	7,08		2,23
4,000	ND	7,47	ND	ND	5,88	6,78	6,83		0,74

B

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	±	DS
0,280	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
0,333	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
0,500	6,83	6,41	ND	ND	ND	8,88	7,07		1,28
0,666	7,75	6,80	ND	10,72	ND	8/M	9,09		1,23
1,000	18,27	16,88	12,50	12,37	ND	8,75	13,55		2,86
1,500	27,82	19,37	12,88	15,50	21,80	10,84	18,00		5,77
2,000	18,70	22,88	22,14	15,85	28,22	21,04	21,15		3,23
2,500	18,67	21,38	21,78	18,48	22,83	8/M	20,20		2,92
3,000	14,75	20,77	21,38	17,88	20,38	12,13	17,88		3,40
4,000	13,78	18,57	17,90	14,80	18,13	8,18	16,74		3,82
	13,53	14,48	14,82	14,31	18,51	7,87	13,84		3,11
	8/M	13,88	8/M	10,87	13,27	8/M	12,88		1,30
	5,93	6,80	ND	6,63	4,84	8/M	7,30		2,10

8/M = Muestra no evaluada
 ND = No detectado

TABLA 3.2.11: Concentraciones séricas(A) y Músculo Individuales y promedio con sus respectivos desvíos estándar, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ tras la administración intramuscular de 25 $\mu\text{g/kg}$ de Moxidectina en seis vacas lactantes.

A

TIEMPO (h)	B						X	S	DE
	1	2	3	4	5	6			
0,042	SM	14,78	19,08	10,77	18,82	22,01	17,08	3,91	3,91
0,085	26,08	22,19	SM	19,51	23,05	32,89	23,88	8,39	8,39
0,125	27,72	28,07	22,88	14,14	25,08	34,82	25,17	8,11	8,11
0,168	28,80	27,78	25,78	14,88	28,80	38,15	28,88	8,21	8,21
0,220	28,05	28,38	SM	17,58	28,55	41,42	28,20	7,55	7,55
0,338	28,35	28,20	28,40	18,08	28,85	33,35	27,54	5,38	5,38
0,500	28,48	28,80	25,08	14,15	28,18	27,88	24,42	5,01	5,01
0,688	21,00	28,58	23,85	19,48	24,84	27,01	23,15	4,88	4,88
1,000	14,78	28,08	21,18	13,32	22,88	18,85	18,81	4,85	4,85
1,300	10,78	22,84	18,15	12,81	18,88	SM	17,03	4,88	4,88
2,000	SM	20,82	18,27	10,28	17,88	15,58	18,18	3,48	3,48
2,500	8,88	18,31	13,03	SM	18,31	13,15	13,78	4,11	4,11
3,000	8,78	18,88	10,02	8,04	18,22	SM	11,18	3,88	3,88
4,000	3,88	14,18	8,80	7,87	11,48	11,85	8,78	3,94	3,94
5,000	3,88	ND	ND	ND	8,85	10,43	7,58	2,88	2,88
6,000	3,88	ND	ND	ND	ND	ND	3,28	3,28	3,28

SM = Muestra no extraída

ND = No detectado

B

TIEMPO (h)	B						X	S	DE
	1	2	3	4	5	6			
0,250	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,87	0,87
0,500	8,51	ND	ND	ND	ND	7,55	8,88	1,08	1,08
0,688	8,38	ND	ND	7,35	ND	8,80	7,55	1,08	1,08
1,000	7,13	8,82	13,48	8,88	7,82	8,88	8,85	2,48	2,48
1,500	8,43	8,28	14,30	11,42	8,70	8,80	10,48	1,82	1,82
2,000	8,17	8,88	15,47	12,08	10,40	10,48	11,21	2,11	2,11
2,500	10,47	18,14	18,85	14,28	18,08	12,80	18,50	2,02	2,02
3,000	11,21	SM	18,32	18,87	18,44	18,18	14,82	2,82	2,82
3,500	12,87	20,35	17,55	18,78	16,71	14,30	18,87	2,88	2,88
4,000	11,48	18,38	18,88	18,24	15,78	10,25	14,52	2,88	2,88
5,000	10,47	8,17	12,38	13,57	15,31	8,80	11,82	2,38	2,38
6,000	8,02	7,58	8,85	7,52	7,58	7,10	7,54	1,20	1,20
6,000	5,84	8,85	8,85	8,82	ND	8,88	8,48	0,48	0,48

TABLA 6.2.II: Concentraciones excretas (A) y líxicas (B) individuales y promedio con sus respectivos desvíos estándares, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ tras la administración subcutánea de 25 mg/kg de tetraciclina en seis veces semanales.

A

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DS
0,250	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0,500	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0,125	6,58	ND	6,44	ND	6,61	ND	6,21	0,45	
0,100	7,49	7,16	7,47	6,89	9,78	8,12	7,78	1,02	
0,250	13,82	10,96	10,82	9,19	13,98	11,46	11,61	1,86	
0,200	19,91	14,42	11,40	11,29	17,07	14,02	13,66	1,87	
0,500	22,28	16,04	12,08	12,74	19,86	17,48	16,69	3,88	
0,600	25,16	17,89	15,81	13,66	21,78	19,65	18,96	3,79	
1,000	SM	16,92	21,08	13,07	21,38	18,02	17,89	3,16	
1,500	21,28	9,06	19,51	11,90	17,79	14,79	16,72	4,27	
2,000	SM	13,27	17,46	10,22	SM	11,67	15,16	2,71	
2,500	12,67	13,09	12,27	8,84	12,71	6,13	11,24	2,87	
3,000	10,89	10,96	9,28	7,12	9,70	8,02	9,30	1,37	
4,000	6,90	6,90	7,20	6,01	6,46	7,80	6,96	0,44	
5,000	5,48	6,56	6,80	5,82	5,88	7,58	6,50	0,75	

B

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DS
0,250	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0,500	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0,600	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
1,000	ND	ND	7,35	ND	ND	8,18	7,77	0,42	
1,500	ND	6,10	8,14	10,13	7,85	9,85	8,29	1,80	
2,000	8,61	7,12	8,71	10,88	6,83	10,44	9,10	1,24	
2,500	9,18	8,92	9,19	10,95	9,88	10,93	9,84	0,88	
3,000	18,80	9,24	9,19	11,92	SM	12,44	12,20	3,58	
3,500	20,54	13,58	9,67	12,05	11,15	11,08	12,95	3,58	
4,000	18,99	9,06	9,58	11,52	10,72	10,88	11,70	3,32	
5,000	17,70	6,69	9,19	10,41	8,3	9,68	10,32	3,89	
6,000	13,94	4,88	6,43	10,41	7,5	9,56	9,09	2,77	
8,000	8,89	ND	7,78	ND	ND	8,87	8,51	0,58	

SM = Muestra no extraída

ND = No detectado

TABLA 3.2.11: Concentraciones plasmáticas individuales y promedio con sus respectivos desvíos estándar, expresadas en $\mu\text{g/ml}$ tras la administración intratecal en un solo cuarto menor de 26 mg/kg de tetraciclina en seis veces en lactante. Cuarto mes de vida (ANTERIO EQUINO) (A), Anterior Derecho (B) Posterior Izquierdo (C), Posterior Derecho (D) y Uero (E).

A									
TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DE
0.300	ND	ND	ND	774.31	836.36	919.36	885.37		198.88
0.500	8M	443.48	788.88	618.48	788.88	888.34	707.88		187.88
0.750	784.80	378.84	634.48	887.88	848.88	718.81	618.73		128.34
1.000	884.80	318.78	644.87	488.88	631.10	680.34	887.88		112.00
1.500	480.08	887.00	478.88	480.88	487.88	688.84	488.88		78.01
2.000	8M	872.40	481.04	381.72	488.81	444.88	408.13		78.80
2.500	872.80	848.88	408.80	341.72	287.17	878.84	287.81		88.88
3.000	888.80	184.18	308.88	881.10	887.18	188.88	888.80		80.77
3.500	887.00	181.88	880.80	888.88	888.80	180.48	848.88		88.70
4.000	180.10	114.80	812.88	172.88	288.88	148.80	177.48		87.78
6.000	188.10	114.80	804.88	187.08	180.10	188.78	188.04		88.88
8.000	80.70	88.80	88.78	88.88	187.88	88.81	87.88		88.18
12.000	77.80	83.08	71.87	87.84	87.81	88.18	88.88		12.72
18.000	88.80	47.17	88.44	88.47	81.78	48.88	88.80		8.88
24.000	88.80	88.88	88.88	80.87	48.88	84.07	88.48		4.88
28.000	ND	17.41	8.87	11.88	18.08	7.88	11.88		4.48

B									
TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DE
0.300	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0.500	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0.750	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
1.000	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
1.500	ND	8.48	ND	ND	7.12	ND	7.78		8.88
2.000	ND	18.88	8.08	7.48	8.01	8.18	8.88		3.48
2.500	8.18	22.12	10.18	12.08	11.18	12.72	12.74		4.88
3.000	8.88	20.88	12.88	18.14	12.72	18.48	14.87		3.88
3.500	8M	18.48	10.88	12.88	8M	18.88	18.84		2.80
4.000	10.48	10.88	8.01	10.74	12.87	10.88	10.88		1.88
6.000	8.88	8.88	7.48	8.08	8.81	8.41	7.88		1.48
8.000	8M	ND	ND	ND	8M	ND			
12.000	7.18	ND	ND	ND	8.88	ND	8.41		8.78

C									
TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DE
0.300	82.80	84.88	81.84	88.41	87.88	88.77	81.78		12.18
0.500	43.88	78.18	88.15	88.78	88.88	81.84	82.17		8.74
0.750	8M	81.47	8M	88.87	8M	78.88	74.88		4.88
1.000	48.78	108.44	78.48	78.48	88.41	78.88	74.88		18.87
1.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
2.000	48.87	78.41	83.48	88.87	70.72	88.78	81.88		11.88
2.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
3.000	40.71	87.84	88.88	47.84	88.88	80.88	80.88		12.70
3.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
4.000	84.70	88.84	18.81	41.88	41.48	81.88	40.87		18.88
8.000	84.48	43.88	11.18	87.80	88.81	84.17	88.48		10.88
8.000	18.88	88.88	8.77	14.80	18.88	88.88	17.88		8.84

D									
TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DE
0.300	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0.500	ND	8.48	8.10	7.78	7.88	8.80	8.01		1.18
0.750	ND	12.88	10.00	11.87	10.48	11.88	11.84		8.88
1.000	11.84	22.84	12.88	12.10	14.88	14.88	14.88		3.78
1.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
2.000	18.88	27.88	18.48	18.73	18.84	17.88	18.48		4.81
2.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
3.000	8.87	18.73	12.88	13.88	17.78	21.80	18.70		4.14
3.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
4.000	8.14	12.88	11.11	10.11	14.88	18.88	11.87		3.87
6.000	ND	10.88	10.00	8.07	8.78	12.84	10.47		1.88
8.000	ND	8.18	8.87	7.88	8.88	10.48	8.48		1.80

E									
TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DE
0.300	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
0.500	ND	12.88	10.10	8.40	12.70	18.71	11.88		2.48
0.750	11.88	14.88	12.88	12.78	14.81	18.48	18.88		1.81
1.000	12.87	18.44	18.72	14.81	17.88	17.88	18.81		1.80
1.500	14.88	12.88	12.88	12.88	18.88	14.84	14.07		8.84
2.000	12.18	12.12	12.80	11.88	12.84	12.81	12.72		8.84
2.500	11.41	11.88	8M	8M	12.80	8M	11.72		8.84
3.000	8.78	8.78	10.88	8.80	10.88	11.81	10.88		8.87
3.500	8M	8M	8M	8M	8M	8M			
4.000	7.88	ND	7.48	8.08	8.48	10.78	8.40		1.88
6.000	ND	ND	ND	ND	ND	8.88	8.88		

TABLA 3.2.14: Concentraciones medias individuales y promedio con sus respectivos desvíos estándar, expresadas en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tras la inhalación intracármel de 25 mg/kg de fitonutriente repartidos equitativamente entre los cuatro cuartos mayores de sala vasa en haterola. ANTERIOR DERECHO (A), ANTERIOR IZQUIERDO (B), POSTERIOR IZQUIERDO (C) Y POSTERIOR DERECHO (D).

A

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DS
0,300	877,28	847,28	810,48	872,17	876,88	817,30	833,28	88,31	
0,600	888,91	854,48	887,84	884,18	840,17	888,73	848,08	37,57	
0,750	488,78	478,33	487,04	8/M	8/M	488,21	473,88	11,88	
1,000	387,18	404,18	388,01	440,03	448,44	413,08	418,81	21,34	
1,800	280,08	288,80	288,57	308,11	278,00	308,77	288,84	18,88	
2,000	207,88	227,12	188,88	217,88	181,78	213,88	208,18	18,07	
2,800	188,78	190,88	188,84	8/M	8/M	8/M	188,73	11,88	
3,000	108,48	118,38	101,18	118,44	110,41	120,88	111,87	8,88	
3,800	103,38	120,03	87,88	108,18	100,48	118,27	108,81	8,75	
4,000	72,57	88,48	70,73	80,88	84,34	88,81	82,88	8,38	
6,000	88,80	83,88	88,88	78,40	78,88	88,07	78,08	8,48	
8,000	38,88	41,38	38,88	37,38	48,07	47,88	40,18	4,11	
12,000	20,88	40,88	31,78	31,38	28,18	38,38	38,84	8,87	
18,000	8,88	88,80	17,08	8/M	8/M	8/M	18,88	8,18	
24,000	ND	18,18	10,88	12,27	12,38	13,48	12,44	0,88	

B

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DS
0,300	888,28	887,28	810,48	872,17	876,88	817,30	833,28	88,31	
0,600	811,38	810,48	880,88	880,81	811,88	888,47	857,88	37,81	
0,750	488,43	480,88	488,72	478,48	8/M	480,18	478,88	14,78	
1,000	438,88	400,38	488,81	488,03	414,84	417,77	480,78	12,88	
1,800	280,97	288,28	287,38	281,18	288,88	287,48	281,84	18,78	
2,000	238,04	184,78	224,37	218,38	234,18	232,21	223,38	14,14	
2,800	180,88	188,80	188,88	188,88	188,48	180,87	182,47	1,88	
3,000	124,88	110,88	110,38	118,21	128,87	128,84	118,88	7,38	
3,800	128,08	108,70	107,28	113,38	127,37	111,84	118,48	8,34	
4,000	80,88	72,88	74,18	78,88	88,07	72,88	73,81	4,84	
6,000	78,81	71,41	72,83	74,88	88,70	88,48	87,87	10,72	
8,000	42,18	33,84	38,88	37,00	33,44	30,88	38,88	3,88	
12,000	40,88	20,88	33,18	31,71	22,13	24,14	28,88	7,10	
18,000	31,84	8/M	21,88	28,88	18,38	17,88	23,88	8,18	
24,000	12,07	8/M	12,78	18,41	18,38	10,40	12,00	0,88	

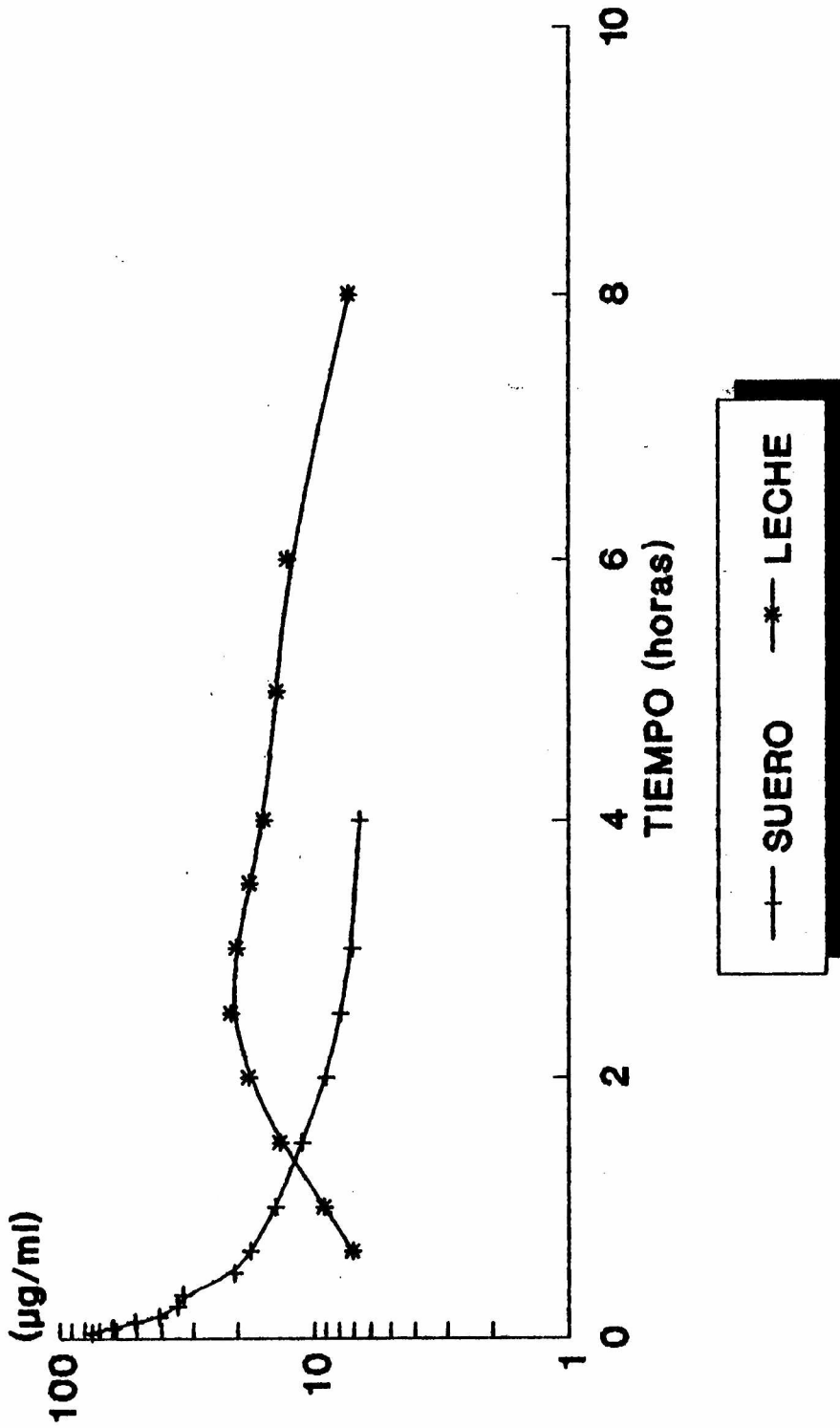
C

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DS
0,300	878,28	888,28	784,28	887,28	881,27	844,28	881,28	84,31	
0,600	840,17	808,88	887,88	872,08	830,88	874,04	888,28	83,28	
0,750	470,71	484,18	884,10	488,00	548,34	437,18	488,87	88,88	
1,000	408,88	270,72	808,04	438,88	448,38	384,78	421,80	48,07	
1,800	287,38	288,88	328,80	288,28	317,74	288,84	288,88	28,48	
2,000	214,18	188,07	287,88	218,37	228,88	214,88	220,00	21,88	
2,800	181,38	184,78	188,87	188,88	177,88	138,78	184,78	20,10	
3,000	111,88	100,34	148,03	180,81	118,97	101,37	118,78	18,88	
3,800	88,18	88,38	138,88	112,14	88,81	88,78	108,38	18,80	
4,000	73,08	84,28	84,74	77,38	71,84	88,07	74,38	10,18	
6,000	72,57	83,08	84,80	78,88	88,47	88,48	88,88	13,38	
8,000	38,81	38,17	47,88	38,88	34,78	38,08	37,83	4,88	
12,000	28,30	38,14	28,88	30,38	28,13	28,13	28,28	2,10	
18,000	20,18	28,43	8/M	23,21	18,78	20,47	21,28	3,84	
24,000	8,88	10,88	8/M	8,38	7,88	10,18	8,80	1,81	

D

TIEMPO (h)	1	2	3	4	5	6	X	\pm	DS
0,300	717,78	878,28	888,28	888,27	848,28	707,28	881,28	47,18	
0,600	881,08	884,88	848,88	848,28	823,48	801,00	888,81	24,84	
0,750	478,38	482,18	487,88	488,77	448,97	481,18	487,22	28,48	
1,000	428,80	384,21	288,18	388,38	388,88	414,78	378,48	41,78	
1,800	308,38	248,81	270,88	274,38	301,74	310,18	284,88	23,21	
2,000	188,88	184,80	288,28	208,38	217,38	224,78	213,08	18,47	
2,800	183,34	128,48	183,44	143,08	138,81	188,80	188,48	18,88	
3,000	108,13	101,38	117,38	108,88	108,88	110,38	108,88	4,88	
3,800	108,28	88,84	118,23	108,83	84,88	88,48	101,97	8,70	
4,000	70,70	73,78	84,80	78,84	88,88	88,88	78,13	8,88	
6,000	87,88	88,08	81,18	72,80	88,88	87,14	87,88	8,00	
8,000	38,88	38,88	44,08	37,88	38,40	32,38	38,87	4,38	
12,000	24,83	38,42	38,48	31,21	28,81	28,13	30,88	4,88	
18,000	18,44	21,97	20,10	23,84	18,88	20,08	22,57	4,48	
24,000	12,72	20,14	8/M	18,43	14,38	18,43	18,88	2,48	

FIGURA 3.3.1



Curva semilogarítmica de la concentración de TAP en suero y leche vs tiempo tras la administración IV de 25 mg/kg.

TABLA 3.3.I: Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio con sus respectivos desvíos standard, standard, obtenidos al analizar las concentraciones séricas (A) y lácteas (B) de tianfenicol en función del tiempo, tras la administración IV de 25 mg/kg a vacas en lactancia.

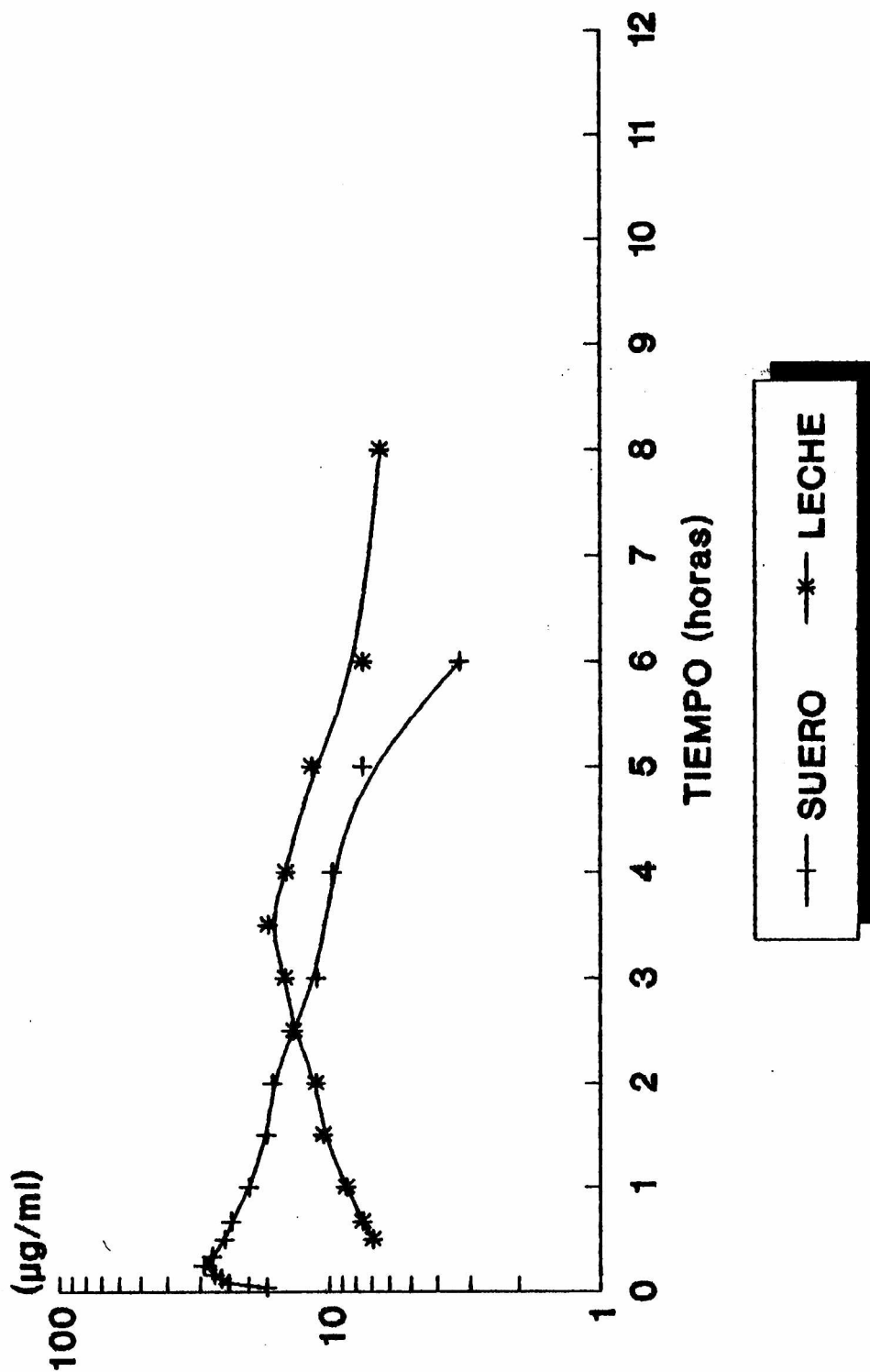
A

PARAMETRO	1	2	3	4	5	6	X	±	DS
A (?g/ml)	55,91	29,26	54,59	70,01	39,68	149,60	65,41		40,35
(min)	5,54	2,70	11,68	5,42	3,01	8,17	6,09		3,09
T 1/2 (min)	7,50	15,40	3,56	7,67	19,81	5,09	8,84		4,94
B (?g/ml)	33,90	21,75	29,98	15,32	24,29	18,56	22,87		5,61
B (h)	0,75	0,27	0,42	0,29	0,36	0,31	0,40		0,16
T 1/2 B (h)	0,92	2,57	1,65	2,99	1,92	2,29	1,96		0,55
K12 (1/h)	2,11	1,02	6,97	3,20	1,21	5,15	3,28		2,16
K21 (1/h)	2,55	1,44	3,86	1,21	1,97	1,18	1,94		0,98
Kel (1/h)	1,69	0,50	1,27	1,30	0,79	2,15	1,27		0,54
Vo (ml)	292,19	555,49	318,19	292,96	990,81	148,65	331,97		129,26
Vd B (ml/kg)	750,75	1149,42	1042,59	1691,85	1029,29	1946,98	1158,46		275,71
Vd B (ml/kg)	613,16	1026,55	962,14	1913,96	857,61	1090,96	967,63		210,17
Vd(areá) (ml/kg)	791,47	1550,18	1391,93	2153,56	1173,84	1484,08	1404,18		428,19
Vd(esa) (ml/kg)	515,58	948,86	692,74	1067,60	735,96	797,42	793,06		177,99
CIB (ml/mln.kg)	459,67	277,71	404,10	360,67	308,74	319,00	358,48		62,41
AUC (?g.h/ml)	45,57	59,73	44,69	40,03	59,16	54,34	50,59		7,56

B

PARAMETRO	1	2	3	4	5	6	X	±	DS
Kp (1/h)	1,56	1,06	1,89	0,93	1,19	0,83	1,29		0,97
T1/2 p (min)	26,66	99,29	22,00	44,70	96,80	50,10	96,58		9,72
KE (1/h)	0,21	0,17	0,20	0,19	0,39	0,20	0,21		0,06
T1/2E (h)	9,90	4,08	9,46	5,99	2,10	9,46	9,62		0,97
Cmáx (?g/ml)	27,82	22,86	22,14	18,48	26,22	21,04	29,09		9,12
Tmáx (h)	2,00	2,50	2,50	3,00	2,50	2,50	2,50		0,29
Lag Time (h)	0,67	0,67	1,50	1,00	2,00	0,67	1,08		0,51
AUC (?g.h/ml)	96,05	119,75	63,16	94,40	96,25	59,99	65,77		21,58
AUCi:AUCe	2,11	1,90	1,41	2,96	1,69	0,94	1,73		0,47
T (días)	2,04	5,64	3,50	4,24	4,83	4,50	4,19		1,19

FIGURA 3.3.2.



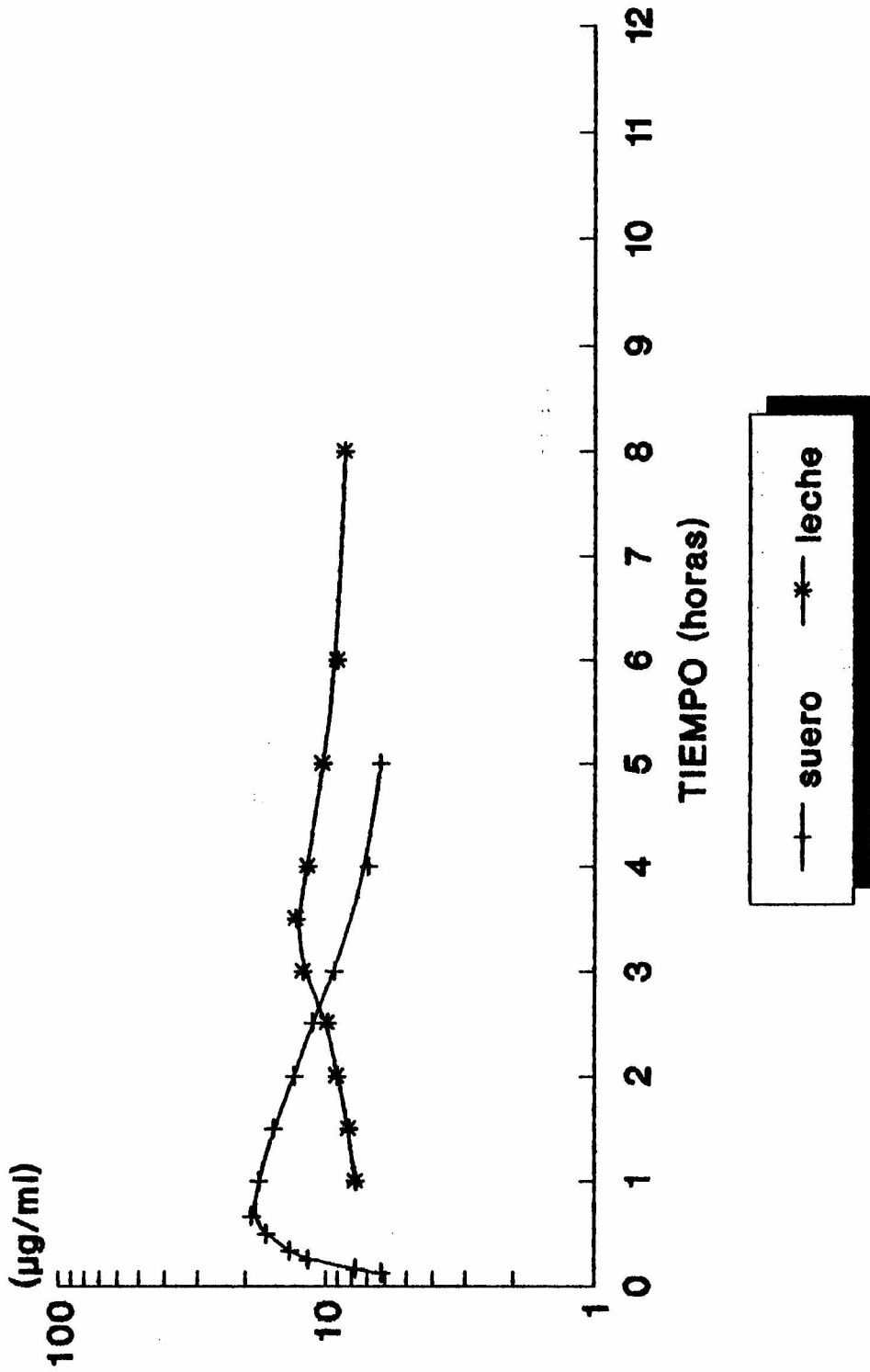
Curva semilogarítmica de la concentración de TAP en suero y leche vs tiempo tras la administración IM de 25 mg/kg.

TABLA 3.3.II: Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio con sus respectivos desvíos standard obtenidos al analizar las concentraciones séricas (A) y lácteas (B) de tianfenicol en función del tiempo, tras la administración IM de 25 mg/kg a vacas en lactancia.

PARAMETRO	A						X	±	DS
	1	2	3	4	5	6			
Kab (1/h)	2,46	14,30	18,76	24,31	22,65	3,06	14,26	8,72	
T1/2ab (min)	16,90	2,91	2,22	1,71	1,83	13,59	6,53	6,25	
B (µg/ml)	19,82	32,07	28,06	16,03	28,81	24,69	24,91	5,50	
B (1/h)	0,34	0,21	0,29	0,20	0,23	0,19	0,24	0,05	
T1/2 B (h)	2,04	3,30	2,39	3,46	3,01	3,06	2,88	0,50	
Cmáx (µg/ml)	29,55	29,80	28,40	17,58	29,55	41,42	29,38	6,90	
Tmáx (h)	0,33	0,50	0,33	0,25	0,25	0,25	0,32	0,09	
Lag Time (h)	0,08	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,02	
AUC (µg.h/ml)	52,13	84,35	65,27	43,18	84,09	81,70	68,45	16,27	
F (%)	51,00	109,00	101,00	74,00	91,00	92,00	88,33	19,08	

PARAMETRO	B						X	±	DS
	1	2	3	4	5	6			
Kp (1/h)	0,68	0,96	0,75	0,80	0,83	0,93	0,83	0,10	
T1/2 p (min)	61,15	43,31	55,44	51,97	50,10	44,71	51,11	6,10	
B (µg/ml)	24,46	31,99	35,34	43,01	15,07	19,99	28,31	9,47	
KE (1/h)	0,19	0,24	0,20	0,28	0,05	0,15	0,18	0,07	
T1/2 E (h)	3,65	2,89	3,46	2,47	14,74	4,62	5,31	4,27	
Cmáx (µg/ml)	12,87	20,30	18,32	19,78	16,71	14,30	17,05	2,73	
Tmáx (h)	3,50	3,50	3,00	3,50	3,50	3,50	3,42	0,19	
Lag Time (h)	0,50	1,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,78	0,23	
AUC (µg.h/ml)	65,08	77,71	90,58	84,24	63,63	70,62	75,31	9,85	
AUC I : AUC s	1,25	0,92	1,39	1,95	0,76	0,86	1,19	0,41	
Cmáx s: Cmáx I	2,30	1,47	1,55	0,89	1,77	2,90	1,81	0,64	
T (días)	2,52	6,43	4,20	6,57	4,83	4,20	4,79	1,40	

FIGURA 3.3.3



Curva semilogarítmica de la concentración de TAP en suero y leche vs tiempo tras la administración SBC de 25 mg/kg

TABLA 3.3.III: Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio con sus respectivos desvíos standard obtenidos al analizar las concentraciones séricas (A) y lácteas (B) de tianfenicol en función del tiempo, tras la administración SC de 25 mg/kg a vacas en lactancia.

PARAMETRO	A						X	±	DS
	1	2	3	4	5	6			
Kab (1/h)	4,38	8,63	1,93	5,60	4,28	5,51	5,06	2,00	
T1/2ab (min)	9,49	4,82	21,54	7,42	9,71	7,55	10,09	5,37	
B (ug/ml)	32,31	17,63	29,32	15,53	27,87	19,62	23,71	6,37	
B (1/h)	0,37	0,20	0,32	0,22	0,34	0,24	0,28	0,06	
T1/2 B (h)	1,87	3,46	2,16	3,15	2,04	2,89	2,60	0,60	
Cmáx (ug/ml)	25,16	17,69	21,08	13,66	21,75	19,65	19,83	3,57	
Tmáx (h)	0,67	0,67	1,00	0,67	0,67	0,67	0,72	0,12	
Lag Time (h)	0,13	0,17	0,13	0,17	0,13	0,17	0,15	0,02	
AUC (ug.h/ml)	66,29	52,43	59,98	43,63	61,30	53,41	56,17	7,33	
F (%)	71,00	65,00	102,00	83,00	97,00	76,00	82,33	13,36	

PARAMETRO	B						X	±	DS
	1	2	3	4	5	6			
Kab (1/h)	4,38	8,63	1,93	5,60	4,28	5,51	5,06	2,00	
T1/2ab (min)	9,49	4,82	21,54	7,42	9,71	7,55	10,09	5,37	
B (ug/ml)	32,31	17,63	29,32	15,53	27,87	19,62	23,71	6,37	
B (1/h)	0,37	0,20	0,32	0,22	0,34	0,24	0,28	0,06	
T1/2 B (h)	1,87	3,46	2,16	3,15	2,04	2,89	2,60	0,60	
Cmáx (ug/ml)	25,16	17,69	21,08	13,66	21,75	19,65	19,83	3,57	
Tmáx (h)	0,67	0,67	1,00	0,67	0,67	0,67	0,72	0,12	
Lag Time (h)	0,13	0,17	0,13	0,17	0,13	0,17	0,15	0,02	
AUC (ug.h/ml)	66,29	52,43	59,98	43,63	61,30	53,41	56,17	7,33	
F (%)	71,00	65,00	102,00	83,00	97,00	76,00	82,33	13,36	

FIGURA 3.3.4

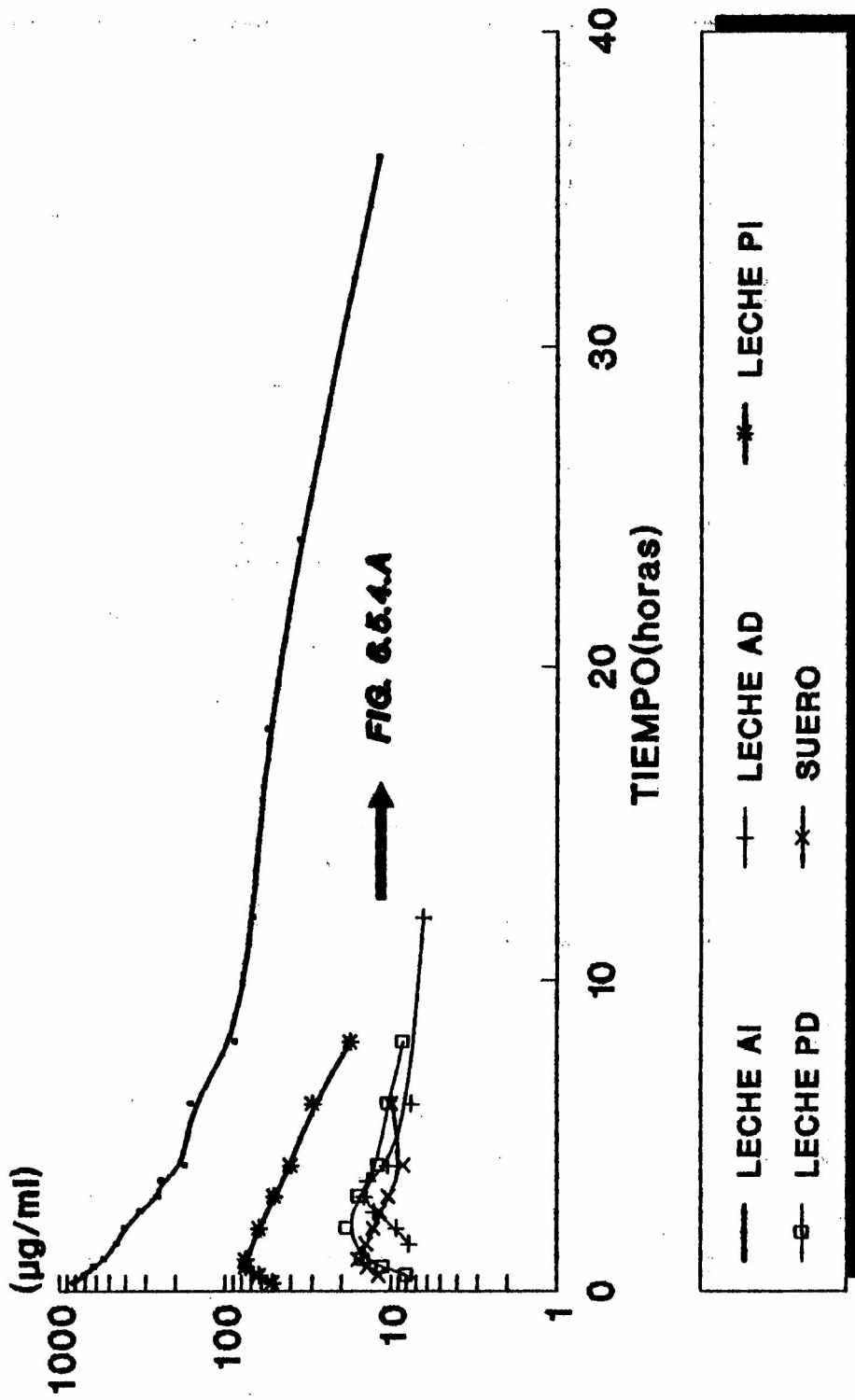


TABLA 3.3.IV: Parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos al analizar las concentraciones heparas y séricas de tetraciclol en función del tiempo, tras la administración intracutánea en un solo cuarto mamarlo de 25 mg/kg a vacas en lactancia.

ANIMAL 1

CUARTO MAMARI	Lag Time (h)	Concén (µg/ml)	Tmedx (h)	AUC (µg.m/h)	AUC NT:AUC T (%)	θ (1/h)	T 1/2 (h)
Ant. lq. (adim)				3346,95		0.10	6,93
Posterior lq.	0.25	46.12	1.50	258.12	7.71	0.14	4,95
Anterior Der.	2.5	10.45	4.00	77.90	2.39	0.04	17,32
Posterior Der.	1.00	15.28	2.00	94.47	1.09	0.53	1,51
Suero	0.75	14.06	1.50	95.77	1.10	0.30	2,31

ANIMAL 2

Ant. lq. (adim)				2490,87		0.05	13,86
Posterior lq.	0.25	102.44	1.00	485.37	19.21	0.16	4,39
Anterior Der.	1.50	22.12	2.50	57.92	2.32	0.40	1,75
Posterior Der.	0.50	27.65	2.00	115.7	4.55	0.19	3,65
Suero	0.50	15.44	1.00	32.2	1.29	0.22	2,15

ANIMAL 3

Ant. lq. (adim)				3623,65		0.10	6,99
Posterior lq.	0.25	75.45	1.00	219.05	6.04	0.31	2,25
Anterior Der.	2.00	12.52	3.00	57.16	1.52	0.16	4,39
Posterior Der.	0.50	15.40	2.00	85.16	2.39	0.09	7,70
Suero	0.50	15.72	1.00	40.85	1.15	0.24	2,89

ANIMAL 4

CUARTO MAMARI	Lag Time (h)	Concén (µg/ml)	Tmedx (h)	AUC (µg.m/h)	AUC NT:AUC T (%)	θ (1/h)	T 1/2 (h)
Ant. lq. (adim)				3205,39		0.09	7,70
Posterior lq.	0.25	75.45	1.00	322.51	10.05	0.21	3,30
Anterior Der.	2.00	16.14	3.00	44.24	1.38	0.21	3,30
Posterior Der.	0.50	15.75	2.00	51.53	2.54	0.12	5,77
Suero	0.50	14.51	1.00	39.29	1.20	0.19	3,65

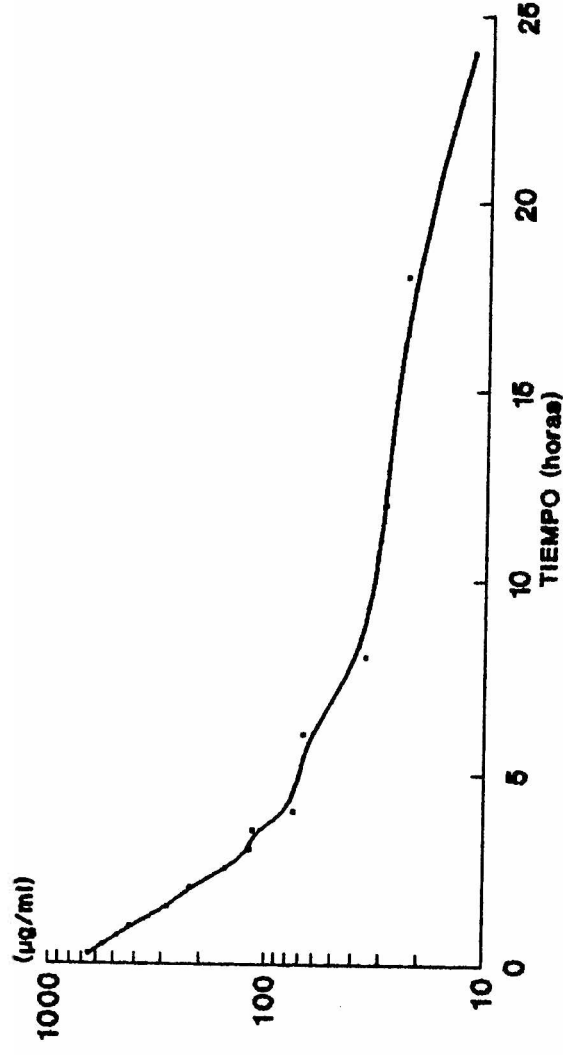
ANIMAL 5

Ant. lq. (adim)				3662,73		0.09	8,65
Posterior lq.	0.25	70.72	2.00	357.98	9.59	0.21	3,30
Anterior Der.	1.50	15.72	3.00	95.45	2.40	0.10	6,93
Posterior Der.	0.50	18.54	2.00	97.09	2.44	0.19	3,65
Suero	0.50	17.03	1.00	44.37	1.19	0.25	2,65

ANIMAL 6

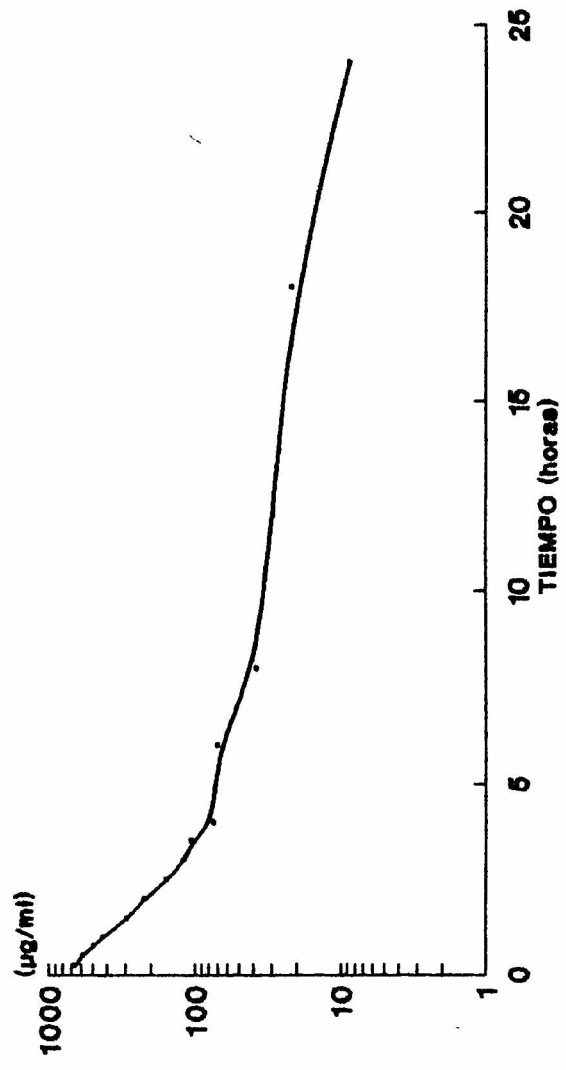
Ant. lq. (adim)				3024,16		0.09	7,70
Posterior lq.	0.25	75.63	1.00	362.05	12.63	0.17	4,09
Anterior Der.	2.00	15.39	3.00	43.30	1.43	0.37	1,87
Posterior Der.	0.50	21.90	3.00	115.74	3.75	0.14	4,95
Suero	0.50	17.90	1.00	67.88	2.34	0.05	13,86

FIGURA 3.3.5.b



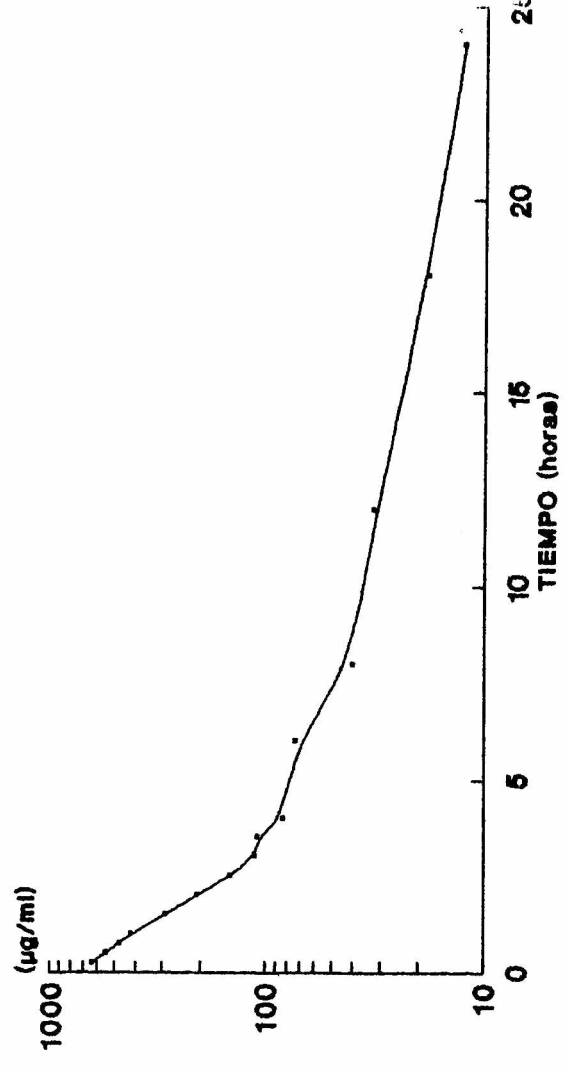
— LECHE AD

FIGURA 3.3.5.c



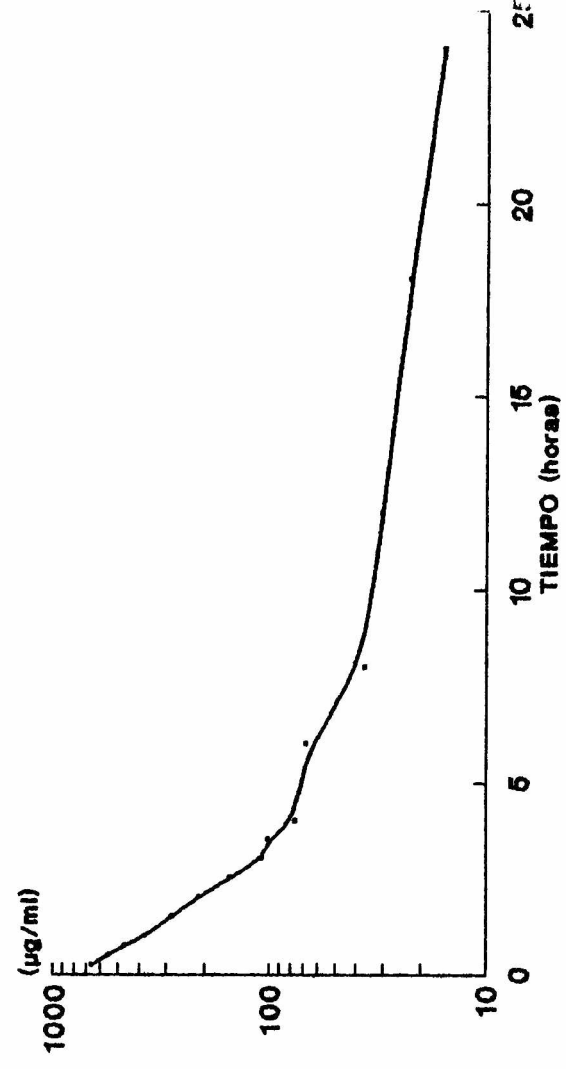
— LECHE PI

FIGURA 3.3.5.a



— LECHE AI

FIGURA 3.3.5.c



— LECHE PD

Tabla 2.3.1: Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio, con sus respectivos desvíos estándar, obtenidos al analizar las concentraciones séricas y orales de TAP en función del tiempo, tras la administración intravenosa en los cuatro cuartos mamarios de 25 mg/kg a vacas en lactancia.

CUARTO ANTERIOR IZQUIERDO

PARAMETROS	ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		X	DS
	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8		
K.E (1/h)	0,17	0,10	0,11	0,10	0,09	0,08	0,08	0,11	0,11	0,03
T1/2 E (h)	4,08	6,88	6,30	6,88	7,03	6,05	6,05	6,72	6,72	1,37
R (E)	0,99	0,99	0,97	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,01
AUC (T ₀ ,m/h)	1382,15	1740,78	1493,03	1628,72	1601,85	1688,98	1594,08	1594,08	1594,08	128,54

CUARTO POSTERIOR IZQUIERDO

PARAMET	ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		X	DS
	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8		
K.E (1/h)	0,12	0,08	0,19	0,10	0,12	0,10	0,12	0,10	0,12	0,09
T1/2 E (h)	5,77	8,05	3,85	6,05	6,77	6,05	6,27	6,05	6,27	1,90
R (E)	0,99	0,98	0,99	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,00
AUC (T ₀ ,m/h)	1513,78	1478,51	1623,34	1620,28	1593,83	1480,27	1598,68	1480,27	1598,68	68,27

CUARTO ANTERIOR DERECHO

PARAMETROS	ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		X	DS
	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8		
K.E (1/h)	0,09	0,21	0,10	0,08	0,08	0,08	0,11	0,08	0,11	0,05
T1/2 E (h)	6,08	3,30	7,07	6,25	6,88	7,78	7,23	7,23	7,23	1,84
R (E)	0,99	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,00
AUC (T ₀ ,m/h)	1784,90	1297,82	1621,51	1694,57	1498,54	1907,20	1942,08	1942,08	1942,08	188,74

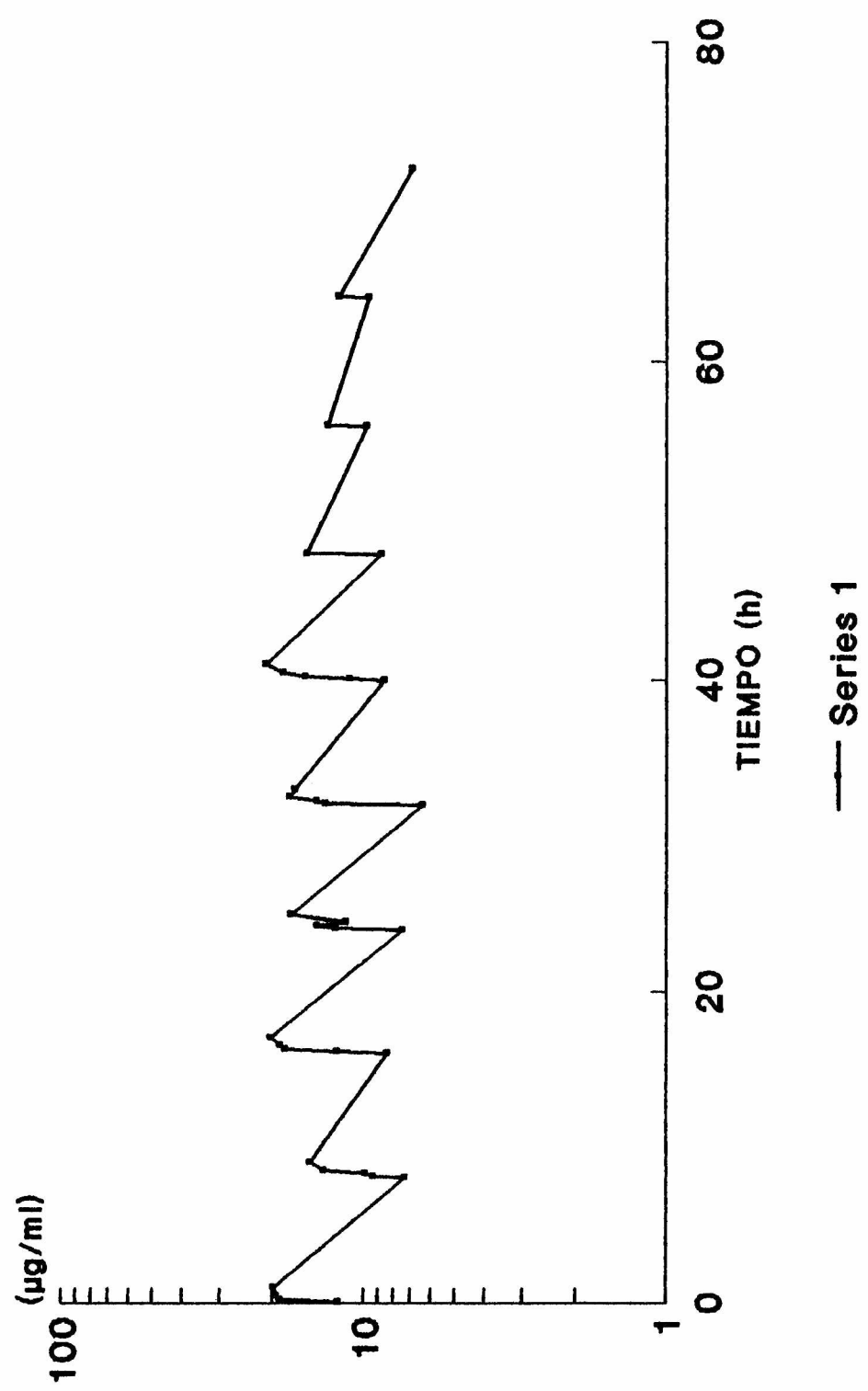
CUARTO POSTERIOR DERECHO

PARAMET	ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		ANIMAL		X	DS
	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8		
K.E (1/h)	0,08	0,08	0,14	0,08	0,08	0,04	0,08	0,04	0,08	0,03
T1/2 E (h)	9,00	11,74	4,85	9,12	7,61	15,75	6,70	15,75	6,70	3,38
R (E)	0,99	0,98	0,85	0,98	0,98	0,98	0,97	0,98	0,97	0,05
AUC (T ₀ ,m/h)	1480,87	1613,43	1438,88	1601,14	1488,14	1548,28	1531,38	1548,28	1531,38	62,46

Tabla 3.4.1: Concentraciones séricas (A) y lácteas (B) individuales y promedio con sus respectivos desvíos standard, expresadas en ug/ml tras la administración intramuscular de una dosis de ataque (60 mg/kg) y 6 dosis de mantenimiento (45 mg/kg).

Nº Dosis	TIEMPO (h)	SUERO						LECHE					
		1	2	3	4	X	DS	1	2	3	4	X	DS
Da	0,083	14,99	9/M	9/M	9,21	12,10	2,89	ND	ND	ND	ND		
	0,250	16,94	20,77	17,95	19,47	19,79	4,00	ND	ND	ND	ND		
	0,500	19,69	21,39	16,78	19,33	19,29	1,65	ND	ND	ND	ND		
	1,000	16,98	25,21	17,82	9/M	19,77	3,97	ND	ND	ND	ND		
	8,000	ND	7,47	ND	7,08	7,29	0,19	ND	8,63	ND	ND		
1º Día	0,083	7,00	19,15	7,67	9/M	9,27	2,75	ND	9/M	ND	ND		
	0,250	9,27	14,48	7,96	9,21	9,98	2,72	8,03	8,83	7,77	11,16	8,95	1,34
	0,500	13,71	14,70	12,21	13,47	13,52	0,99	9/M	10,39	7,77	11,72	9,99	1,64
	1,000	13,39	17,38	13,25	15,87	14,97	1,74	9,59	9/M	9/M	10,35	9,94	0,41
	8,000	ND	7,76	8,90	9/M	8,39	0,57	9/M	10,39	9,85	11,99	10,67	0,66
2º Día	0,083	12,82	12,82	7,87	15,76	12,27	2,83	13,27	15,99	13,41	11,40	13,44	1,52
	0,250	19,91	19,29	16,42	17,09	18,16	1,46	12,14	15,38	7,77	12,79	12,01	2,73
	0,50	20,68	20,20	15,73	9/M	18,87	2,23	14,31	15,07	9,09	11,24	12,43	2,41
	1,000	20,17	20,94	12,29	22,54	20,39	5,09	14,09	18,18	12,09	12,29	14,19	2,45
	8,000	9,65	4,07	9,92	6,49	7,41	2,29	18,29	25,82	13,41	14,09	18,11	4,83
3º Día	0,083	18,50	6,16	13,32	11,49	12,39	4,41	21,34	33,77	12,19	15,01	20,59	8,31
	0,250	19,40	8,32	15,39	13,95	14,29	3,97	20,74	27,54	14,82	14,59	19,41	5,31
	0,500	9/M	15,35	17,45	13,02	11,49	1,81	19,17	30,99	17,17	11,16	19,62	7,19
	1,000	19,30	18,37	9/M	17,19	17,25	0,99	21,49	29,41	9/M	19,79	23,29	4,51
	8,000	9,27	5,87	5,39	6,49	8,39	1,19	17,45	27,54	11,59	19,07	19,85	5,73
4º Día	0,083	19,84	19,69	13,87	9,29	16,42	2,99	21,94	27,54	19,19	18,57	19,05	6,09
	0,250	19,21	14,27	9/M	9,60	14,39	3,92	15,59	26,79	12,47	12,12	19,73	5,94
	0,500	17,89	19,11	19,45	13,93	17,89	2,23	14,49	19,09	14,92	11,19	12,89	1,83
	1,000	22,34	11,99	20,07	13,93	16,85	4,47	14,34	15,19	15,29	11,75	14,14	1,43
	8,000	10,51	7,39	7,69	9/M	8,92	1,41	17,02	12,25	12,73	12,92	13,71	1,99
5º Día	0,083	13,52	9,49	13,90	9,60	11,10	2,59	18,19	11,39	10,49	12,44	13,13	3,00
	0,250	16,49	11,74	21,19	13,02	15,61	3,09	18,19	13,25	10,99	13,92	14,09	2,80
	0,500	22,57	17,52	23,17	10,72	19,45	4,99	16,54	10,39	13,51	13,01	13,40	2,14
	1,000	24,50	17,57	20,89	9/M	20,97	2,83	15,44	11,09	13,90	11,49	12,97	1,80
	8,000	10,69	9,29	7,92	7,73	8,75	1,22	17,09	14,92	19,41	14,35	14,92	1,35
6º Día	0,083	19,82	14,29	9/M	13,14	15,42	2,45	19,99	13,39	15,39	14,99	15,07	1,29
	8,000	15,19	11,49	6,01	6,49	9,79	3,79	17,43	16,09	7,87	18,39	13,09	3,95
7º Día	0,083	23,22	11,91	7,99	10,82	19,21	5,97	30,17	11,99	10,49	11,49	13,59	3,97
	8,000	19,57	9,87	5,10	9,81	9,59	3,01	19,92	13,39	19,99	9,20	15,34	4,32
8º Día	0,083	14,21	11,44	19,39	7,32	12,12	3,00	22,70	19,99	15,94	7,67	15,72	3,35
	8,000	8,75	7,34	4,84	6,67	6,90	1,41	21,99	14,10	8,55	7,67	18,05	5,99

FIGURA 3.4.2.



4.- DISCUSION

La descripción del comportamiento farmacocinético de tianfenicol tras su administración intravenosa según un modelo bicompartimental coincide con la mayoría de los estudios sobre este antibiótico y su congénere, el CAP (Anderson 1983, Jan Fuglesang 1982; Reiche 1984; Signorini 1986; Van Der Lee 1982; Guillot 1988).

El porcentaje de unión del TAP a las proteínas plasmáticas es inferior al binding proteico del CAP reportado por varios autores (Sisodia 1973a; Pilloud 1973; Nouws 1986; Suhrlund 1983). Sin embargo existen reportes de valores similares (Davis 1972).

Los valores de distribución son similares a los comunicados por diferentes autores (Anderson, 1983; Burrows, 1986; Kroker, 1985; Varma 1986; Sanders 1988; Signorini, 1986), no así con otros trabajos que citan valores mayores (Archimbault 1987; Reiche 1984; Lavy 1991) o menores (Mercer 1978; Dagorn 1990; Kume 1986; Adams 1986). El tiempo medio de eliminación coincide con experiencias de otros autores con CAP (Javed 1984; Kume 1986; Jaffery 1982; Dagorn 1990; Kroker 1985; Guillot 1988). Existiendo también trabajos que citan tiempos más prolongados (Signorini 1986; Adams 1987; Varma 1986; Sanders 1988; Archimbault 1987; Anderson 1983; Pilloud 1973; Reiche 1984).

El coeficiente $K_{12}:K_{21}$ concuerda con lo reportado por Sanders (1988) y por Dagorn (1990), no así con los resultados de Guillot (1988b) con coeficientes menores. El volumen del

compartimiento central coincide con el presentado por distintos autores (Burrows 1986; Sanders 1988; Dagorn 1990), otros autores sin embargo, citan valores mayores (Anderson 1983; Van Der Lee 1982; Lavy 1991).

El volumen de distribución obtenido por los diferentes métodos está en el orden de algunos reportes previos (Signorini 1986; Varma 1986; Adams 1987; Kroker 1985). Existen autores que citan valores menores (Sanders 1988, Anderson 1983) y otros que citan valores superiores (Van Der Lee 1982; Kume 1986; Nouws 1986). Este parámetro es, en general, uno de los de mayor variabilidad.

Los niveles del antibiótico en leche son comparables con los comunicados por otros autores (Lavy 1991; Sisodia 1973). El tiempo medio de eliminación desde la glándula es superior al TX₅₀ y coincide con el comunicado por Lavy (1991), al igual que la relación AUC₁:AUCs.

Tras la administración intramuscular de TAP, la concentración máxima es superior a la comunicada por varios autores que trabajaron con CAP (Nouws 1986; Sanders 1988; Tanner 1985), pero, sin embargo es inferior a la comunicada por Lavy (1991) en su estudio sobre TAP en cabras. El tiempo medio de eliminación calculado coincide con datos reportados por diferentes autores (Signorini 1986; Lavy 1991; Dagorn 1990; Guillot 1988; Sanders 1988); no así con otros trabajos que citan vidas medias menores (Lavy 1991-TAP-; Kume 1986) o superiores (Burrows 1984; Guillot y Mourot 1987; Tanner 1985; Nouws y col

1986). La biodisponibilidad es comparable con la encontrada en diversos trabajos (Signorini 1986; Lavy 1991; Dagorn 1990; Kume 1986), encontrándose otros reportes con valores inferiores (Sanders 1988; Tanner 1985; Burrows 1984). En leche, los niveles de TAP, la concentración máxima y el tiempo de presentación de la misma coinciden con lo enunciado por Lavy (1991), mientras que la relación AUC1:AUCs es superior en nuestro caso. El tiempo teórico de retirada es menor que el calculado por Nouws (1986) para CAP.

Luego de la administración oral no se detectaron concentraciones mensurables ni en suero ni en leche, coincidiendo con diferentes autores (Davis 1972, De Corte-Baeten 1975-1976).

Los niveles séricos obtenidos tras la administración subcutánea son superiores a los reportados por Sanders (1988). El tiempo medio de eliminación calculado es inferior al comunicado por otros autores (Dagorn 1990; Sanders 1988; Burrows 1983; Anderson 1983). La biodisponibilidad lograda es mayor que la alcanzada por el CAP por esta vía de acuerdo a varios autores (Dagorn 1990; Sanders 1988). En leche se comporta de forma relativamente similar que tras su administración IM; teniendo una vida media de eliminación desde la glándula más prolongada.

Ambas vías (IM y SC) cumplen con las pautas fijadas por Ziv (1978) para considerar al TAP como un antibiótico de fácil acceso a leche. El tiempo teórico de permanencia en leche para la vía SC es 3.23 días.

En cuanto a la infusión intramamaria en un solo cuarto, el

antibiótico difunde en mayor cantidad hacia los cuartos homolaterales que a los heterolaterales, como ocurre con el CAP (Archimbault 1979; Ceryre 1979; Ziv 1974). Los niveles de droga en el cuarto medicado se mantienen 36 h, coincidiendo con Ziv (1973) y en los cuartos no tratados perduraron entre 8 y 12 horas, tiempo mayor que el comunicado por Pepin (1981). Las vidas medias de eliminación desde la glándula son prolongadas. El tiempo teórico de retirada calculado para el cuarto homolateral es 34.32 días y entre 6 y 9 días para los heterolaterales, no coincidiendo con Pepin (1981).

En la infusión en los cuatro cuartos mamarios los niveles de TAP se detectan hasta las 24 h post-tratamiento. Las vidas medias de eliminación desde la glándula se encuentran entre 6 y 10 h.

Las dosis calculadas coinciden en general con las reportadas por otros autores (Archimbault 1980; Davis 1972; 1974; Milhaud 1985; Knight 1981; Lamothe 1982).

5.- CONCLUSIONES GENERALES

5.1.- El comportamiento farmacocinético de tianfenicol en suero tras su administración intravenosa en vacas en lactancia, se ajustó a un modelo abierto de dos compartimientos.

5.2.- El grado de unión del tianfenicol a las proteínas plasmáticas a una concentración terapéutica de 15 µg/ml, fue relativamente bajo, $33.58 \pm 2.73 \%$.

5.3.- Tras su administración intravenosa presentó una vida media de distribución ($T_{1/2} \alpha$) corta, con un valor de 8.84 ± 4.34 min y una vida media de eliminación ($T_{1/2} \beta$) también corta, 1.95 ± 0.55 h.

5.4.- El volumen de distribución (V_{darea}) con un valor alto, 1404.18 ± 428.19 ml/kg, define a una droga altamente liposoluble, que se distribuye muy bien en todo el organismo.

5.5.- Las microconstantes de velocidad de pasaje entre los compartimientos central y periférico (K_{12} , K_{21}), con una relación de 1.69, indican una rápida salida desde el compartimiento central hacia los tejidos, coherente con su volumen de distribución.

5.6.- Los niveles de tianfenicol en leche son elevados, con una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 23.09 ± 3.12 µg/ml a las 2.5 h ($T_{m\acute{a}x}$).

5.7.- El tiempo medio de penetración en la glándula ($T_{1/2} P$)

resultó corto con un valor de 36.58 ± 9.72 min y un tiempo medio de eliminación desde la misma ($T_{1/2E}$) más prolongado que el $T_{1/2}$, 3.62 ± 0.97 h, sugiriendo algún tipo de secuestro del antibiótico en la glándula.

5.8.- La relación área bajo la curva leche/suero ($AUC_l:AUC_s$) de 1.72 ± 0.47 indica una extensa penetración del tianfenicol al interior de la glándula.

5.9.- El tiempo de retirada para TAP tras su administración IV en vacas en lactancia se calculó en 4.13 ± 1.13 días, transcurrido ese tiempo no se encontrarán niveles de droga mayores a $0.1 \mu\text{g/ml}$ en leche.

5.10.- El TAP no se absorbe tras su administración oral en rumiantes.

5.11.- Tras su administración IM y SC, los niveles máximos se obtienen a las 0.32 ± 0.09 y 0.72 ± 0.12 h; siendo estos 29.38 ± 6.90 y $19.83 \pm 3.57 \mu\text{g/ml}$ respectivamente.

5.12.- El tiempo medio de absorción ($T_{1/2ab}$) fue breve en ambos casos, 6.53 ± 6.25 y 10.09 ± 5.37 min para las vías IM y SC respectivamente.

5.13.- Los niveles séricos se mantuvieron superiores a la CIM ($\geq 5 \mu\text{g/ml}$) 5 horas después de la administracione SC.

5.14.- Las vidas medias biológicas ($T_{1/2}$) fueron similares, 2.88 ± 0.50 y 2.60 ± 0.60 h, ambas más prolongadas que luego de la administración IV (1.95 ± 0.55 h).

5.15.- Las biodisponibilidades IM de $86.33 \pm 19.08 \%$ y SC, de $82.33 \pm 13.36 \%$, definen un compuesto altamente absorbible.

5.16.- En leche se mantuvieron niveles terapéuticos de TAP durante 8 h, luego de inyectarlo por ambas vías.

5.17.- La concentración máxima en leche después de la administración IM fue $17.05 \pm 2.73 \mu\text{g/ml}$ y se alcanzó a las $3.42 \pm 0.19 \text{ h}$ ($T_{\text{máx}}$), al mismo tiempo se obtuvo la $C_{\text{máx}}$ luego de la inyección SC, con un valor de $13.19 \pm 3.47 \mu\text{g/ml}$.

5.18.- Los tiempos medios de penetración ($T_{\text{X P}}$) en leche fueron también muy parejos, 51.11 ± 6.10 y $41.97 \pm 4.55 \text{ min}$. Las vidas medias de eliminación desde la glándula ($T_{\text{X E}}$) fueron 5.31 ± 4.27 para la vía IM y $7.57 \pm 4.47 \text{ h}$ para la administración SC.

5.19.- La relación $C_{\text{máx s}}:C_{\text{máx l}}$ fue para la vía IM 1.81 y para la SC, 1.57; y la relación $AUC_{\text{l}}:AUC_{\text{s}}$, 1.19 y 1.03 respectivamente, indicando ambas relaciones que el TAP es un antibiótico de fácil penetración en la glándula mamaria.

5.20.- El tiempo teórico de retirada calculado fue de 4.79 ± 1.40 y 3.23 ± 0.86 días para las vías IM y SC respectivamente. Es decir que tras la administración subcutánea se depura más rápidamente la leche de los residuos de tianfenicol.

5.21.- Tras la administración intracisternal en un solo cuarto mamario se encontraron concentraciones en la leche de los cuartos no medicados y en suero entre 8 y 12 h, mientras que en el cuarto tratado perduraron hasta las 36 h. El TAP atraviesa fácilmente las membranas del organismo.

5.22.- Las mayores concentraciones se determinaron en el cuarto homolateral.

5.23.- El tiempo medio de eliminación desde la glándula fue 8.63 ± 2.41 ; 3.70 ± 0.87 ; 5.91 ± 5.39 ; 4.51 ± 1.99 y 4.75 ± 4.09 h, en el cuarto administrado (AI), PI, AD, PD y suero respectivamente.

5.24.- Se calcularon 34.32, 6.86 y 8.67 días como tiempos teóricos de retirada. El TAP es secuestrado por el tejido mamario.

5.25.- Luego de la administración de TAP en los cuatro cuartos mamarios, las concentraciones se mantuvieron elevadas durante 24 h.

5.26.- Los tiempos medios de eliminación desde la glándula ($T_{1/2} E$) fueron 6.72 ± 1.37 ; 7.23 ± 1.84 ; 6.27 ± 1.50 y 9.70 ± 3.38 en los cuartos AI, AD, PI y PD respectivamente, lo que los ubica dentro de una variación normal.

5.27.- Las dosis de ataque y de mantenimiento calculadas fueron 34.36 y 29.21; y 49.72 y 44.25 mg/kg para las IM y SC respectivamente, con un intervalo de dosis de 8 horas.

Como conclusión final, el tianfenicol, es una buena opción para reemplazar al CAP en medicina veterinaria. Es un antibiótico que se distribuye ampliamente en el organismo, llegando con facilidad a leche, en la cual alcanza muy buenos niveles y con vidas medias de eliminación más prolongadas que en suero. Y fundamentalmente, goza de una ventaja con respecto al cloranfenicol, no produce aplasia medular irreversible.

6.- BIBLIOGRAFIA

- Adams, H.R. (1975) "Acute adverse effects of antibiotics". J.A.V.M.A. 166:983-987.
- Adams, H.R.; E.L. Isaac and B.S. Masters. (1977) "Inhibition of hepatic microsomal enzymes by chloramphenicol". J.Pharmacol.Exp.Ther. 203:388-396.
- Adams, P. E.; K.J. Varma; T. E. Powers and J.F. Lamendola (1987) "Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in males veal calves given repeated doses". Am.J.Vet.Res.48 (12): 1725-1731.
- Adamson, P.J.; Wilson, W.D.; Baggot, J.D.; Hietala, S.K.; Mihalyi, J.E. (1991) "Influence of age on the disposition kinetics of chloramphenicol in equine neonates". Am. J.Vet.Res. 52(3): 428-431.
- Akaike, H. (1973a) "Information theory and extension of maximum likelihood principle". In Second International Symposium on Information Theory, Petrov and Csaki (Eds). Budapest 267-281.
- Akaike, H. (1973b) "A new look at the statistical model identification". IEEE Trans.Automat. Contr. 19:716-723.
- Akaike, H.(1976) "An information criterion (AIC) Math.Sci. 14:5-9.
- Akakpo, A.J.; A.F.Abiola; P. Bornarel; E. Kovassi and G. Sawadogo. (1989) "Etude pharmacocinétique du chloramphenicol chez le mouton du Sahel". Revue.Méd.Vét. 140 (2):135-140.
- Akhnoukh, S.; N. El-Shazly; W. Sallan; S. El-Melegy and cols. (1982) "In vivo effect of chloramphenicol and thiamphenicol on some enzymes of normal mouse liver". Biochem.Pharmacol. 31 (1):55-58.
- Al-Hussainy, T.M.; M.I. Al-Daham; A.J. Al-Zubaidy; Y.Z. Abou. (1979) "Chloramphenicol induced pathological and biochemical alterations in the intestinal epithelium". Pharm.Res.Commun. 11:199-209.
- Allegri, G.; E. Lucidi; G. Marca; E. Borgogelli. (1982) "Effects of chloramphenicol and thiamphenicol on the outcome of Chlamydia psittaci infections in chick embryo". Chemotherapy 28 (2): 119-128.
- Amstutz, H.E.; R.L. Morter & C.H. Armstrong (1982) "Antimicrobial resistance of strains of Pasteurella hemolytica isolated from feed lot cattle".The Bovine Practitioner 17:52-55.

Anderson, K.L.; C.A.Neff-Davis; L.E.Davis; G.D.Koritz and D.R.Nelson (1983) "Pharmacokinetics of chloramphenicol in non-lactating cattle". J.Vet.Pharmacol.Therap. 6:305-313.

Anton, A.H. and W.T.Corey.(1971) "Interindividual differences in the protein binding of sulfonamides: the effect of disease and drugs". Acta Pharmacol.Toxicol. 28 (suppl) :S134-S151.

Archimbault, P.; A. Aubert; P. Haas. (1978) "Residus de cloxacilline et de néomycine dans le lait après leur administration, an association, per voie galactophore". Rec.Méd.Vét. 154:951-956.

Archimbault, P.; C. Boutier; R. Fellous; G. Muscat.(1979) "Concentrations et élimination dans le lait de quelques antibiotiques après leur administration intramamares". Bull.Soc.Vét.Prat. 63 (3):163-183.

Archimbault, P.; C. Boutier & R. Fellous (1980) "Concentrations sériques et biodisponibilité sanguine de chloramphenicol chez les bovins". Canadian Veterinary Journal, 21: 323-327.

Archimbault, P.; G. Ambroggi and J.Joineaud. (1987) Bioavailability and tissue elimination of chloramphenicol following parenteral administration in the preruminant calf". Ann.Rech.Vet. 18:85-90.

Atef, M.; Atta, H.; Amer, A.M.(1991) "Pharmacokinetics of chloramphenicol in normal and escherichia coli infected chickens". Br. Poult. Sci. 32(3):589-596.

Attili, C.; Finolli, M.; Grisler, R. (1962) "A new derivative of chloramphenicol:thiamphenicol glycinate. Clinical research in normal chronic bronchitic and silicotic subjects". Gass.Med.Ital. 121:53-6.

Azzollini, F.; A. Gazzaniga; E. Lodola. (1970) "Thiamphenicol excretion in subjects with renal insufficiency". Int.J.Clin.Pharmacol. 3:303-308.

Azzollini, F.; A. Gazzaniga; E. Lodola; R. Natangelo (1972) "Elimination of chloramphenicol and thiamphenicol in subjects with cirrhosis of the liver". Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm. 6:130-134.

Baggot, J.D.; L.E. Davis and C.A. Neff. (1972)"Extent of plasma protein binding of anphetamine in different species". Biochem.Pharmacol. 21:1813-1816.

Baggot, J.D. (1977) "Principles of drug disposition in domestic animals: the basis of veterinary clinical pharmacology". Saunders. Philadelphia.

Baggot, J.D. (1978a) "Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine I". J.V.P.T. 1:5-17.

Baggot, J.D. (1980) "Principles of antimicrobial therapy". In: More rational use of veterenary drugs, pp 71-90. Massey University.

Baggot, J.D.(1986) "Principios de farmacologia clinica veterinaria". Ed. Acribia. S.A. Zaragoza (España).

Banerjee, S.; A. Bandyopadhyay; R.C. Bhattacharjee; A.K Mukherjee and A.K. Halder (1971). "Serum levels of chloramphenicol in children, Rhesus Monkeys, and cats after administration of chloramphenicol palmitate suspension". J.Pharm.Sci. 60:153-155.

Barba, C.; F. Bruno. (1964) "El tiofenicolo nella terapia dell'infezione tifoidea". Gir.de Chemiotherapia 4:183.

Barber, M.; L.P. Garrod. (1963) "Antibiotic and chemotherapy:.". E & S Livingston, Edinburgh, London: 118 bis 128.

Bartlett, J.G. (1982) "chloramphenicol. Symposium on antimicrobial Therapy". Med.Clin.North Am. 66:91-102.

Bartz, Q.R. (1948). "Isolation and characterization of chloromycetin". J.Biol.Chem. 172:445-450.

Barza, M. (1981) "Principles of tissue penetration of antibiotics". J.Antimiorobial Chemotherapy 8 (Suppl C):7-28.

Bass, R. (1975) "Significance of mitochondrial function for embryonic development: proposal of a mechanism for the induction of embryoethal effects. In: Neubert D.; Merker, H.J. (eds) New approaches to the evolution of abnormal embryonic development, 2nd Symposium on Prenatal Development, Berlin 1975. Thieme, Stuttgart, pp 524-542.

Bass, R.; D. Oerter (1977) "Embryonic development and mitochondrial function, II. Thiamphenicol induced embryotoxicity". Naunyn Schmiedeberf's Arch.Pharmacol. 296:191-197.

Bass, R.; D. Oerter; R. Krowke; H. Spielmann (1978a) Embryonic development and mitochondrial function. III. Inhibition of respiration and ATP generation in rat embryos by Thiamphenicol". Teratology 18:93-102.

Bergoglio, R. "Antibioticos".(1970) pg. 223-235. Ed por Universidad Nacional de Cordoba.

Biancaniello, T.; R.A. Meyer; S.Kaplan (1981)"Chloramphenicol and cardiotoxicity". J.Pediatr. 98:828-830.

Blobel, H.; C.W. Burch. (1960) "Concentrations of penicillin in milk of cows following intramuscular administration". J.A.V.M.A. 136:477-480.

Bodhankar, V.G.; and M.S. Rawat (1988). "Chloramphenicol". Indian

Pediatrics 25:77-81.

Bonanomi, L.; A. Gazzaniga; P. Zaninelli (1977). "Effect of partial hepatectomy and renal impairment on thiamphenicol metabolism in rats" Pharmacol.Res.Commun. 9:609-612.

Boisseau, J. (1985) "Le chloramphenicol en médecine vétérinaire: les conditions d'autorisation de mise le marché". Ann.Rech.Vét. 16:155-157.

Bouchot, M.C. (1981). "Facteurs influencant l'excretion des antibiotiques par le lait". Rec.Méd.Vét. 157 (2):191-197.

Bowman, W.C. and M.J. Rand (1984) "Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Ed. Interamericana, pp 34.37.

Brander, G.C. and D.M. Pugh. (1977) Veterinary Applied Pharmacology and therapeutics. Second Edition, pp 375-376, London, Bailliére, Tindall.

Brock, T.D. (1961). "Chloramphenicol". Bacterial Rev. 25:32-48.

Brown, S.A. (1988) "Treatment of Gram-negative infections". Clinical Pharmacology Vet. Clinics of North America. Small Animal Practice vol 18 (6): 1141-1165.

Brumbaugh, G.W.; R.J. Martens; H.D.Knight and M.T.Martin (1983) "pharmacokinetics of chloramphenicol in the neonatal horses". J.Vet.Pharmacol.Therap. 6:219-227.

Brunov, A. B.; A.Z. Slabochoy; A.H.Platilov; F. Paulik (1977) "Interaction of tolbutamide and chloramphenicol in diabetic patients". Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm. 15:7-12.

Buchanan, A.; van der Walt, L.A. (1977) "Chloramphenicol binding to normal and kwashiorkor sera". Am.J.Clin.Nutr. 30:847-850.

Burgat-Sacaze, V. (1981)"Risque D'Accidents Allergiques dus Aux Résidus". Rec.Méd.V130t. 157(2):187-190.

Burgat-Sacaze, V.; Cl.Petit (1983) "Antibiotherapie intramammaire:Notions pratiques de pharmacocinétique". Rec.Méd.Vét. 159 (6):561-573.

Burns, L.E.; J.F. Hodgman; A.B. Cass (1959)"Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol". New Engl.J.Med. 261:1318-1321.

Burrows, G.E.; P.B. Barto; B.S. Martin et al (1983) "Comparative pharmacokinetics of antibiotics in newborn calves: chloramphenicol, lincomycin and tylosine". Am.J.Vet.Res. 44:1053-1057.

Burrows, G.E.; A.L. Craigmill; P.B. Barto (1984).

- "Chloramphenicol and the neonatal calf". Am.J.Vet.Res. 45(8):1586-1591.
- Burrows, G.E.; P.B. Barto and B.R. Weeks. (1986) "Chloramphenicol, lincomycin and oxytetracycline disposition in calves with experimental pneumonia pasteurellosis". J.Vet.Pharmacol.Therapy. 9, 213-222.
- Busch, H. and M. Lane (1967) "Chemotherapy" An Introductory text. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago Ill 54-59.
- Castro, J. A.; E.C. De Ferreira; C.R. De Castro; O.M. De Fenos and A.M. Guarino. (1978). "Mechanism of chloramphenicol prevention of carbon tetrachloride-induced liver damage". Exp.Mol.Pathol. 28:395-405.
- Cattebeni, F.; A. Gazzaniga (1974) "Identification of thiamphenicol excretion products in rat urine using gas-chromatography-mass spectrometry". Postgrad.Med.J. 50(suppl):23-27.
- Ceryre, A.; Y.Larouche and R.Malo (1979). Recherche portant sur la pénétration d'antibiotique suite a'des traitements par voie parenterale pour la mammite bovine". M.V.Québec 3:11-13.
- Clarenburg, R.; V.R. Rao. (1977). "A fluorometric method to assay chloramphenicol". Drug Metab.Dispos. 5:246-252.
- Clarenburg, R.; Rao, V.R. (1977)"Pharmacokinetics of intravenously injected chloramphenicol in baby pigs". Drug.Met.Disp. 5,253-258.
- Clark, C.H.(1978a) "Clinical uses of chloramphenicol". Med.Vet.Pract. 59:889-894.
- Clark, C.H. (1978b)"Chloramphenicol dosage" Modern Veterinary Practice 59:749-754.
- Clark, C.H.; J.E. Thomas; J.L. Milton; W.D. Goolsby. (1982). "Plasma concentrations of chloramphenicol in birds". Am.J.Vet.Res. 43:1249-1253.
- Contreras, A.; M. Barbacid; D. Vasquez (1974). "Comparative aspects of the action of chloramphenicol and thiamphenicol on bacterial ribosomes". PostGrad.Med.J. 50 (Suppl) 50-53.
- Craig, W.A. and S. Byungse. (1978) "Protein binding and the antibacterial effects methods for the determination of protein binding". Antibiotics in Vet.Med. Lorian, pp 265-297.
- Cutler, R.A.; R.J. Stenger; C.M. Suter. (1952) "New antibacterial agents 2-acylamino-1-(4-hydrocarbonylsulfonylphenyl)-1-3-propanediols and related compounds". J.Am.Chem.Soc. 74:5475-5481.
- Chau, P. Y. and N.G. Ws. (1982) "Comparative in vitro activity of

chloramphenicol and thiamphenicol against *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* and the typhoid and paratyphoid bacilli". *Chemotherapy* 28(2): 105-109.

Dagorn, M.; P.Guillot, and P. Sanders (1990) "Pharmacokinetics of chloramphenicol in sheep after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration". *The Veterinary Quarterly* vol 12(3):166-174.

Daigenault, R.; M. Guitard. (1976). "An enzymatic assay for chloramphenicol with partially purified chloramphenicol acetyltransferase". *J.Infect.Dis.* 133:515-522.

Davis, L.E.; C.A.Neff; J.D. Baggot and T.E. Powers (1972) "Pharmacokinetics of chloramphenicol in domestic animals". *Am.J.Vet.Res.* 33:2259-2265.

Davis, L.E. & Neff-Davis, C. (1974)"Dosage regimens of chloramphenicol in domesticated animals".*Journal of South African Veterinary Medical Association* 45:77-79.

De Backer, P.; M. Debackere & De Corte-Baeten, K. (1978). "Plasma levels of chloramphenicol after oral administration in calves during the first weeks of life". *J.Vet.Pharmacol.Therap.* 1:135-140.

De Backer P.; M.Debackere. (1979)."Comparative study of chloramphenicol absorption in calves after oral, intraruminal and intra-abdominal administration".*J.Vet.Pharmacol.Therap.* 2:195-202.

De Corte-Baeten, K. & M. Debackere (1975) "Chloramphenicol plasma levels in horses, cattle and sheep after oral and intramuscular administration". *Zentralblatt fur Veterinar Medizin, A*, 22:704-712.

De Corte-Baeten, K. & M.Debackere (1976) "Ausscheidung von chloramphenicol in der milk nach oraler und parenteraler applikation bei laktierenden rinderu". *Deutsche tierarztliche wochenschrift* 83:231-233.

Denslow, N.D. and T.W. O'Brien. (1978) "Antibiotic susceptibility of the peptidyl transferase locus of bovine mitochondrial ribosomes". *Eur.J.Biochem.* 91:441-448.

Doern, G.V.; J.H. Jorgensen; C. Thornsberry; D.A. Preston; T. Tubert; J.S. Redding L.A. Maher. (1988) "national collaborative study of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*". *Antimicrob.Agents Chemother.* 32:180-185.

Dolci, E.D.; and M.J. Brabec. (1978). "Antagonism by chloramphenicol of carbon tetrachloride hepatotoxicity examination of microsomal cytochrome P-450 and lipid peroxidation". *Exp.Mol.Pathol.* 28:96-106.

- Dost, H. (1949) "El aclaramiento renal". *Klin.Wochenschr.* 27, 257-264.
- Dotter, A.; R.Kroeker and D.Arnold. (1990). "The pharmacokinetics of chloramphenicol in plasma and saliva of dairy cows". *J.Vet.Pharmacol.Therap.* 13:81-85.
- Duval, J. and C. J. Soussy (1980) *Manual de antibioticoterapia.* Trad.Cast. Toray-Masson. S.A. Barcelona.
- Ehrlich, J.; R.R. Barte; R.M. Smith; D.A. Josbyn; P.R. Burkholder (1947) "Chloromycetin a new antibiotic from a soil actinomycete". *Science* 106:417.
- Ehrlich, J.; D.Gottlies; P.R. Burkholder; L.E. Anderson and T.G. Prindham. (1948). "Streptomyces venezuelae, N. sp., the source of chloromycetin". *J.Bacteriol* 56:467-477.
- El Ramli, A.H. (1950). "Chloramphenicol in typhoid fever". *Lancet* 1:618-620.
- Ely y Petersen (1941) "Inhibición de la eyección de la leche por la liberación de adrenalina.
- English, P.B. and A.A. Sea Right. (1961) "Plasma and tissue concentrations of chloramphenicol in the pig". *Aust.Vet.J.* 37:9-13.
- Fabiansson, S.; T. Nilsson; J. Backstrom. (1976). "Tissue concentrations of chloramphenicol after intramuscular injection in pigs". *J.Sci.Food Agric.* 27:1156-1162.
- Ferrari, V. (1984) "Salient features of thiamphenicol. Review of clinical pharmacokinetics and toxicity". *Sex. Transm.Dis.* 11(4):336-339.
- Ferrari, A.F.; B.E. Murphy (1987) "Implementación de un Programa de calidad de leche desde la industria". Conferencia. Jornadas Internacionales de calidad de leche. Sociedad Argentina de Buiatría. Argentina.
- Finegold, S.M. (1984) "Susceptibility of anaerobic bacteria to thiamphenicol". *Sex.Transm.Dis.* 11(4):430-1.
- Finland, M. (1970) "Changing ecology of bacterial infection as related to the antibacterial therapy". *J.Infect.Dis.* 122:419-431.
- Franceschinis, R. (1981) "Drug utilization data for chloramphenicol and thiamphenicol in recent years". In: Najean Y, Tagnoni G.; Yunis A.A. (ed) *Safety problems related to chloramphenicol and thiamphenicol therapy.* Raven Press, New York.
- Franceschinis, R. (1984) *International Symposium on thiamphenicol and sexually transmitted disease.* Act. December, vol 11, 4.

- Fradson, R.D. (1966) "Anatomy and physiology of farm animals". Lea & Febiger pp 407-408.
- Frohli, P.; Ch. Graf and K. Rhyner. (1984) "Thiamphenicol induced bone marrow suppression as a therapy of myeloproliferative diseases". Blut. 49:456-463.
- Fuglesang, J.; T. Bergan. (1982) "Chloramphenicol and thiamphenicol". Antibiotics and chemotherapy". 31: Pharmacokinetics (31). Volume Editor H.Schonfeld pp 1-21.
- Fukui, H.; Y. Fujihara and T. Kano. (1987) "In vitro and in vivo antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol against fish pathogens". Fish Pathology 22 (4) 201-207.
- Furman, K.I.; H.J. Koornhof; T.A. Kilroe-Smith; R. Landless and R.G. Robinson. (1976) "Peritoneal transfer of thiamphenicol during peritoneal dialysis". Antimicrobial Agents and Chemotherapy vol 9 (4):557-560.
- Gaffney, D.F. and T.J. Foster. (1978) "Chloramphenicol acetyltransferase determined by R plasmids from Gram-negative bacteria". J.Gen.Microbiol. 109:351-358.
- Gale, E.F.(1963) "Mechanisms of antibiotic action". Pharmacol. Rev. 15:481.
- Gardner, F.H.(1991) "Chloramphenicol: a dangerous drug?". Acta-Haematol. 85(3):171-172.
- Garrod, L.P.; H.P.Lambert and F. O'Grady. (1981) "Antibiotics and chemotherapy" 5th Ed. Churchill Livingstone, London.
- Getty, R. (1989) "Anatomía de los animales domésticos". Ed. Salvat. 5ta. Ed. pg 1053-1057.
- Gibaldi, M.; R. Nagashima; G. Levy (1969) "Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body". J.Pharm.Sci. 58:193-197.
- Gibaldi, M. (1977) Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetic" 2^o ed., Lea & Febiger, Filadelfia.
- Gibaldi, M.; D. Perrier (1982) Pharmacokinetics. Marcel Dekker Inc. New York.
- Glazco, A.J. (1966) "Identification of chloramphenicol metabolites and some factors affecting metabolic desposition". Antimicrob. Agents Chemother. 1, 655-665.
- Gollin, J.I.; D.Kaye and W.M.O'Leary (1969) "Serum lipids in infection". N.Engl.J.Med. 281-1086.
- Golstein, A. (1949) "The interations of drug and plasma proteins"

Pharmacol.Rev. 1:102-165.

Goodman Gilman A. and L. Goodman. (1991) *Las Bases farmacológicas de la terapéutica*. 8va Ed. Ed. Medica Panamericana, pg 1091-1095.

Goto, S. and S. Kawahara (1966). "Antibiosis of thiophenicol". *Chemotherapy*, 14:435.

Groothius, D.G. and M.E.B. Werdler. (1980) "Factors affecting the absorption of ampicillin administered intramuscularly in dwarf goats". *Res.Vet.Sci.* 29:116-117.

Gross, B.J.; R.V. Branchflower; T.R. Burke; D.E.Less; L.R.Pohl (1982) "Bone marrow toxicity in vitro of chloramphenicol and its metabolites". *Tox.Applied.Pharmacol.* 64:557-565.

Grove, D.C.P. and W.A. Randall (1955) "Assay Methods of Antibiotics". A Laboratory Manual, Cap V.

Gruhzit, O.M.; R.A. Fiske; T.F. Reutner & E. Martino. (1949). "Chloramphenicol (chloromycetin), an antibiotic. Pharmacological and pathological studies in animals". *Journal of clinical investigation*, 28:943-952.

Guillot, P.; D. Mourot (1987) "Biodisponibilités commerciales de chloramphenicol chez les bovins adultes. Influence du volume injecté et du nombre de points d'injection". *Rec.Méd.Vét.* 163 (1):49-52.

Guillot, P.; P. Sanders and D. Mourot (1988a) "Etude pharmacocinetique d'une association chloramphenicol-oxytetracycline chez le bovin". *Rec.Méd.Vét.* 164(8-9):661-665.

Guillot, P.; P. Sanders; and D. Mourot (1988b) "Etude pharmacocinétique du chloramphenicol chez le lapin". *Ann.Rech.Vét.* 19:27-33.

Habel, R.E. (1970) "Guide to the dissection of domestic ruminants". 2nd Ed. Ithaca, New York, pp 75.

Hahn, F.E.; P. Gund. (1975) "A structural model of the chloramphenicol receptor site. In, *Drug Receptor Interactions in Antimicrobial Chemotherapy*". Vol I (Drews, J. and F.E. Hahn, eds). Springer-Verlag, New York pp 245-266.

Halpert, J.; R.A. Neal (1981) "Inactivation of rat liver cytochrome P-450 by the suicide substrates parathion and chloramphenicol". *Drug Met.Rev.* 12:239-259.

Hammond, S.M. & P.Lambert.(1972) "Antibiotics and antimicrobial action". Institute of biology's studies in biology, No 90 Edward Arnold. London.

Hansten, P. D. (1979). "Drug Interactions" 4th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

- Hara, H.; M. Kohsaki; K. Noguchi; K. Nagai. (1978). "Effect of chloramphenicol on colony formation from erythrocytic precursors". *Am.J.Hematol.* 5:123-130.
- Hash, J.A. (1972) "Antibiotic mechanisms". In Elliott, H.W.; R. Okun and R. George. *Annual Review of Pharmacology*. Annual Review, Inc. Palo Alto 12:35.
- Herzog, C. (1976). "Chemotherapy of typhoid fever: a review of literature". *Infection* 4:166.
- Hird, J.F.R.; A. Knifton (1986) "Chloramphenicol in veterinary medicine". *The Veterinary Record* 119:248-250.
- Ingall, D. and J.D. Sherman. (1970) "Chloramphenicol". In Kagan, B.M. *Antimicrobial Therapy*. W. B. Saunders Co, Philadelphia, 61.
- Janbon, M.; A. Bertrand; F. Michel. (1966). "Sur l'antibiotherapie de la fièvre thyfoide. Commentaires de 90 cas traités pur thiamphenicol". *Presse.Med.* 74:151.
- Jaffery, A.A. (1982) "Disposition pharmacokinetics of chloramphenicol in sheep". Research Tesis, Department of pharmaceuticals, Faculty of pharmacy, University of Karachi, p.50.
- Javed, I.; M. Nawaz; M. Ahmed; Z.V.Rehman and B.H Shch. (1984) "Pharmacokinetics, renal clearance and urinary excretion of chloramphenicol in goats". *Pakistan Vet.J.* 4(3): 135-141.
- Jawetz, E.; J.L. Melnick; E. Adelberg. (1983). "Microbiologia Médica". 15a Ed. Trad. Cast. Edit. El Manual Moderno, S.A.
- Jimenez, J.J.; M. Isildar; A.A. Yunis (1987) "Bone marrow damage induced by chloramphenicol may be mediated by its bacterial metabolites". *Blood* 70:1180-1185.
- Johannes, B.; K.H. Korfer; J. Schad; I. Ulbrich. (1983) "Measurement of chloramphenicol residues in edible tissues". *Archiv. fur lebensmittel hygiene* 34 (1) 1-7.
- Jusko, W.J. and Gibaldi, M. (1972) "Effects of change in elimination on various parameters of the two-compartment open model". *J.Pharm.Sci.* 61:1270-1273.
- Kaltwasser, J.P.; B. Simon; E. Werner; W. Stille; H.J. Becker (1974) "Untersuchung zur hamatoxizitat von thiamphenicol". *Drug Res.* 24:190-195.
- Kauffman, R.E.; M.C. Thirumoorthi; J.A. Buckley; M.K. Aravind and A.S. Dajani. (1981). "Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol succinate and oral chloramphenicol palmitate in infants and children". *J.Pediatr.* 99, 963-967.
- Kayser, F.H. and J.Wurst (1974) "Resistance of Gram positive bacteria to chloramphenicol/thiamphenicol occurrence and genetic

- basis". Post grad.Med.J. 50 (5):79-83.
- Keck, G. (1978) "Metabolisme des médicaments et des toxiques" Le Point Vétérinaire 7 (35):15-36.
- Keck, G. (1981) "chloramphenicol"antibiotique a risque?". Rec.Méd.Vét. 157(6):507-513.
- Keen, P.M. (1979) "Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the dog and cat". In Yoxal A.T.; Hird J.F.R. (ed) Pharmacological basis of small animal medicine. Blackwell Scientific Publications pp 53-62.
- Keiser, G.; P. Bolli; V. Buchegger (1972) "Hamatologische nebenwirkungen von chloramphenicol und thiamphenicol" Schweiz Med. Wochensh 102:1595-1598.
- Keiser, G. (1974a)"Cooperative study of patients treated with thiamphenicol. Comparative study of patients treated with chloramphenicol and thiamphenicol".PostGrad.Med.J. 50:132-145.
- Keiser, G.; V. Buchegger (1974b)"Hematological side effects of chloramphenicol and thiamphenicol". Helv.Med.Acta 37:265-278.
- Khan, N.; R.T. Marshall. (1963) "Inhibitory effects of milk and casein on five antibiotics". J.Dairy Sci. 52:895 (abstr).
- Kitch, K.; T. Nagan; N.Seto; M.Tomoeda (1981) "Comparative studies on the mechanisms of chloramphenicol activation responsible for aplastic anemia". In: Najean, Y.; Tagnoni, G.; Yunis, A.A. (ed) Safety problems related to chloramphenicol and thiamphenicol therapy, Raven Press, New York.
- Klingerew, B.van; J.D.A. Van Embden; M. Dessenskroom. (1977). "Plasmid-mediated chloramphenicol resistance in Haemophilus influenzae". Antimicrob.Agents Chemother. 11:383-387.
- Klotz, I.M. (1973) "Physicochemical aspects of drug-protein interaction : a general perspective". Ann. N.Y.Acad.Sci. 226:18-35.
- Knifton, A. (1987) "The responsible use of chloramphenicol in small animal practice. I: Pharmacological considerations". J.Small Anim.Pract. 28:537-542.
- Knight, A.P.(1981) "Chloramphenicol therapy in large animals". Journal of American Veterinary Medical Association 178:309-310.
- Kohler, E.; Klaer, U.; Meyer, F.P.; Walther, H. (1991) "Quantitative chloramphenicol detection in serum and cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis". Kinderarztl-Prax; 59 (1-2):38-43.
- Kong-DO Goh (1979). "Chloramphenicol and chromosomal morphology".J.Med. 10:159-166.

Kramer, P.W.; R.S. Griffith; R.L. Campbell. (1969). "Antibiotic penetration of the brain: a comparative study". J. Neuro-Surg. 31:295-302.

Krishna, G.; I. Aykac and D. Siegel (1981) "Recent studies on the mechanisms of chloramphenicol activation responsible for aplastic anemia". In Safety Problems related to chloramphenicol and thiamphenicol therapy. Ed. Najean J. et al, pp 5-16. Raven Press, New York.

Kroker, R. (1985) "The pharmacokinetic behaviour of chloramphenicol in liver-damaged mini-pigs". J.Vet.Pharmacol.Therap. 8:82-87.

Kume, B.B. and R.C. Garg. (1986) "Pharmacokinetics and bioavailability of chloramphenicol in normal and febrile goats". J.Vet.Pharmacol.Therap. 9:254-263.

Kunin, C.M.; M. Finland (1960) "Absorption and urinary excretion of chloramphenicol and analogs, thiocymethin and u-15,442 in normal men". Proc.Spc.Exp.Biol.Med. 103:246-250.

Kunin, C.M. (1965) "Inhibitors of penicillin binding to serum proteins". J.Lab.Clin.Med. 65:416-431.

Kunin, C.M. (1966) "Clinical pharmacology of the new penicillins: I. The importance of serum protein binding in determining antimicrobial activity and concentration in serum". Clin.Pharmacol.Ther. 7:166-188.

Labie, Ch. (1981) Dispositions législatives destinées a éviter la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait". Rec.Méd.Vét. 157(2): 161-167.

Ladage, C.A. (1979) "The development of a new injectable anti liver fluke compound". Thesis, State University of Utrecht.

Ladage, C.A.; A. van Walstijn and H.A. Riesen (1980) Comparative macroscopic evaluation of muscle damage in rats and cattle after intramuscular administration of same commercially available injectable medicines". In 'Trends in Veterinary Pharmacology' A.S.J.P.A.M. van Miert; J. Frens and F.W. van der Kreek, editors Elsevier, Amsterdam & New York.

Lamothe, P.; J.C. Panisset; R. Malo; Y.Couture. (1982). "Bioavailability of chloramphenicol in cattle: variation with the number of injection sites and the concentration of the pharmaceutical preparation". Can.Vet.J. 23:269-271.

Laplassotte, J.; M. Brunaud. (1961) "Recherches experimentales sur le thiophénicol: activité antibactérienne, concentrations humorales, élimination. Comparaison avec le chloramphenicol". Therapie 16:101-108.

Laurence, D.R.; P.N. Bennett. (1980) "Clinical Pharmacology". 5th

Ed. Churchill Livingstone, London.

Lavy, E.; G. Ziv; A. Glickman and Z. Ben-Zvi. (1991) "Single-dose pharmacokinetics of thiamphenicol in lactating goats". 5th Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Copenhagen Denmark. Quarterly Research J. (supp 87)pp 99-102.

Lavy, E.; G. Ziv; S. Soback; A. Glickman and M. Winkler. (1991) "Clinical pharmacology of florfenicol in lactating goats". 5th Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Copenhagen Denmark. Quarterly Res.J. (supp 87) pp 133-136.

Leinati, L. (1948) "Compendio de anatomía patológica de los animales domésticos". pg. 569-586.

Lery, N.; J. Descoted; J.C. Eureux (1978) "A review of chloramphenicol-induced blood disorders". Vet.Hum.Toxicol. 20:177-181.

Le Talec, J.Y. (1981) "Actualités bibliographiques a propos du traitement des mammites et de la détection des résidus d'antiinfectieux dans le lait". Rec. Méd.Vet. 157(2):225-236.

Liereman, P.S.; T.J. White and W.V.Shaw. (1976) "Chloramphenicol, an enzymological microassay". Antimicrob.Agents.Chemother 10:347-353.

Ling, G.V.; A.L. Ruby. (1978) "Chloramphenicol for oral treatment of canine urinary tract infections". J.Am.Vet.Med.Assoc. 172:914-916.

Litter, M. (1986). Farmacología Experimental y Clínica. 7ma Ed. Ed. El Ateneo. pp 1546-1561.

Lodola, E.; F. Marca (1960) "Blood levels and urinary and biliary elimination of thiophenicol in man in comparison with chloramphenicol". G.Ital.Chemioter. 11:130-140.

Mac Diarmid, S.C. (1983)."The absorption of drugs from subcutaneous and intramuscular injection sites". Veterinary Bulletin 53:9-23.

Malgalhaes, M. (1987) "Penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae in Recife, Brazil". Rev.Microbiol 18(3):229-234.

Martin, A.R. (1977). "Antibiotics". In. Wilson, C.; O. Gisuld; R.F. Textbook of organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 7th Ed. J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 269.

Maximow, A. and W. Bloom (1960) "Tratado de histología", pg.659-668.

Mc Craeken, G.H.; J.D. Nelson; S.L. Kaplan; G.D. Overturf; W.J.

Rodriguez and R.W. Steele. (1987) "Consensus report: antimicrobial therapy for bacterial meningitis in infants and children". *Pediatr.Infect.Dis.J.* 6:501-505.

Mc El Roy, I.W. and Gos, H. (1941) *Journ. Nutrition* 21, 163, 404.

Mc Whae, J.A.; Chang, J.; Lipton, J.H. (1992) "Drug-induced fatal aplastic anemia following cataract surgery". *Can.J.Ophthalmol.* 27(6):313-315.

Meitoe and Turner (1948) *Teorías sobre la iniciación de la lactación.*

Mercer, H.D.; J.N.Geleta; E.J. Schultz et W.N. Wright (1970) "Milk-out rates for antibiotics in intramammary infusion products used in the treatment of bovine mastitis: relationship of somatic cells counts, milk production level and drug vehicle". *Am.J.Vet.Res.* 31:1549-1560.

Mercer, H.D.; J.N.Geleta; R.A.Baldwin et W.Shimoda (1976) "View point and current concepts regarding accepted and tried products for control of bovine mastitis". *J.A.V.M.A.* 169:1104-1114.

Mercer, H.D.; G.E. Heath; P.E. Long; D.H. Showalter; T.E.Powers. (1978) "Drug residues in food animals. I. Plasma and tissue kinetics of chloramphenicol in young cross-bred swine". *J.Vet.Pharmacol.Ther.* 1:19-36.

Mercer, H.D. (1980). "The comparative pharmacology of chloramphenicol". *J.Am.Vet.Med. Assoc.* 176:923-924.

Meulemans, A.; C. Manuel; J. Mohler; A. Roncoroni; M. Vulpillat. (1981) "Determination of thiamphenicol in serum and cerebrospinal fluid with high-pressure liquid chromatography". *J.Liq.Chromatogr.* 4(1):145-154.

Milhaud, G. et J.M. Person (1981) "Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait". *Rec.Méd.Vét.* 157 (2):179-185.

Milhaud, G. (1985) "Les résidus de chloramphenicol et leur toxicité". *Ann.Rech.Vét.* 16:133-148.

Miller, A.M.; L. Bueno; A.A. Yunis (1978). "Selective inhibition of mouse erythroleukemia by thiamphenicol and chloramphenicol". Abstract, American Society of Hematology, San Francisco.

Montesano, R. et L.Tomatis (1977) "Les cancérrogènes chimiques". *Lyon Med* 238 (14):107-117.

Moss, S.; A.J. Frost. (1984) "The resistance to chemotherapeutic agents of *Escherichia coli* from domestic dogs and cats". *Aust.Vet.J.* 61:82-84.

Mourot, D.; S. Loussouarn (1981) *Sensibilité des ferments*

lactiques aux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire".
Rec. Méd.Vét. 157(2)175-177.

Mulhall, A.; J.D. Louvois and R. Hurley (1983). "Chloramphenicol toxicity in neonates. Its incidence and prevention". Br. Med.J. 287:1424-1427.

Nahata, M.C. (1987) "Serum concentrations and adverse effects of chloramphenicol in pediatric patients". Chemotherapy 33:322-327.

Najejan, Y.; G. Tagnoni and A. A.Yunis. (1981) "Safety problems related to chloramphenicol and thiamphenicol". Raven Press 333-469.

Nau, H.; F. Welsch; B.U. Rolf; J. Lange. (1981) "Thiamphenicol during the 1st trimester of human pregnancy:placental transfer in vivo, placental uptake in vitro inhibition of mitochondrial function". Arch. Toxicol 48 (2):15-18.

Neu, H.C.; K.P.Fu.(1980) "In vitro activity of chloramphenicol and thiamphenicol analogs". Antimicrobial Agents and Chemotherapy pp 311-316.

Nijhof, W. and A.M. Kroom (1974) "The interference of chloramphenicol and thiamphenicol with the biogenesis of mitochondrial in animal tissues: a possible clue to the oxidation". Postgrad. Med.J. 50:53-59.

Nijhof, W.; P.K. Wierenga (1978). "On the effects of thiamphenicol and chloramphenicol on nucleic acid and protein synthesis in rabbit bone marrow cells in vivo and in vitro". Experientia 35:686-688.

Nijhof, W. and P.K. Wierenga. (1980). "Thiamphenicol as an inhibitor of early red cell differentiation". Physiol.Chem.Bd. 361 (5): 1371-1379.

Nilsson-Ehle, I; G. Kahlmetz; P. Nilsson-Ehle. (1979) "Determination of chloramphenicol in serum and cerebrospinal fluid with high pressure liquid chromatography". J. Antimicrob.Chemother. 4:169-176.

Nouws, J.F.M.; G. Ziv.(1978) "Pre-slaughter withdrawal times for drugs in dairy cows" . J.Vet.Pharmacol.Therap. 1:47-56.

Nouws, J.F.M. and G. Ziv. (1978b)"A study of chloramphenicol distribution and residues in dairy cows". Tijdschrift voor Diergeneeskunde 103:725-735.

Nouws, J.F.M.; G. Ziv. (1979). "Serum chloramphenicol levels and the intramuscular bioavailability of several parenteral formulations of chloramphenicol in ruminants". Vet.Q. 1:47-58.

Nouws, J.F.M. (1981) "Tolerances and detection of antimicrobial residues in slaughtered animals". Arch.Lebensmittelhyg. 32:103-

110.

Nouws, J.F.M.; G. Ziv. (1982) "Pharmacological aspects of chloramphenicol administration by the intramammary route to lactating dairy cows". *Vet.Q.* 4:23-31.

Nouws, J.F.M.; T.B. Vree; J. Holtkamp; M. Baakman; F. Driessens and P.J.M. Guelen. (1986). "Pharmacokinetic, residue and irritation aspects of chloramphenicol sodium succinate and a chloramphenicol base formulation following intramuscular administration to ruminants". *The Veterinary Quarterly* 8 (3):224-232.

Okubo, H. (1981). "The hematologic adverse reaction experience with chloramphenicol in Japa. In: Najean Y., Tagnoni, G.; Yunis, A.A. (ed) *Safety problems related to chloramphenicol and thiamphenicol therapy*". Raven Press, New York.

Otten, H.; M. Plempel; W. Siegenthaler. (1975) *Antibiotika-Fibel*, 4; Auf 1 (Thieme, Stuttgart).

Page, S.W. (1991a) "Chloramphenicol I. Hazards of use and the current regulatory environment" *Aust. Vet.J.* 68(1):1-2.

Page, S.W. (1991b) "Chloramphenicol III. Clinical pharmacology of systemic use in the horse". *Aust.Vet.J.* 68(1):5-8.

Pascoe, R.R. (1972). "Further observations on *Dermatophilus* infections in horses". *Aust.Vet.J.* 48:32-34.

Pazdemik, T.L. and Corbett, M.D. (1979). "Effects of chloramphenicol reduction products on hemopoietic precursor cells in vitro". *Pharmacology* 19, 151.

Pepin, G. (1981) "Temps d'attente pour le lait après utilisation d'antibiotiques". *Rec.Méd.Vét.* 157(2):205-211.

Penny, R.H.C.; C.H. Carlisle; C.N.Prescott et al (1967) "Effects of chloramphenicol on the haemopoietic system of the cat". *Br.Vet.J.* 123:145-153.

Pfenninger, J.; H. Furrer; M. Furst; J. Vogt; H. Widmer. (1977). "Thiamphenicol in treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis". *Helv.Paediat.Acta.* 32:207-216.

Pien, F.D.; R.D. Williams and K.L.Vosti. (1975). "Comparison of broth and human serum as the diluent in the serum bactericidal test". *Antimicrob.Agents.Chemother.* 7:113-114.

Piffaretti, J.C.; Y. Froment. (1978). "Binding of chloramphenicol and its acetylated derivatives to *Escherichia coli* ribosomal subunits". *Chemotherapy* 24:24-28.

Pilloud, M. (1973). "Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of chloramphenicol in cattle and horses". *Res.Vet.Sci.*

15:231-238.

Plomp, T.A.; K.M. Schalkhauser; R.A.A. Maes. (1979). "Concentration of thiamphenicol in the human prostate and testis". *Chemotherapy*. 25:254-260.

Powers, T.E.; K.J. Varma and J.D. Powers (1988) "Clinical Pharmacology of a new antibiotic for veterinary Medicine: florfenicol". *Veterinary pharmacology toxicology and therapy in food producing animals. 4th Congress of The European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology held in Budapest.*

Pratt, W.B.; R.Fekety. (1986). *The antimicrobial drugs*. New York, Oxford University Press .

Price, K.E.; Gallian, M.J.; Heather, C.D.; Luther, H.G. (1955-1966) "The influence of milk and other media on antibiotic sensitivity of mastitis organisms". *Antibiotic.Annu.* 753-762.

Quéinnec, G.; R.Babile; R.Darré; H.M.Berland et J.Espinasse (1975) "Induction a'anomalies chromosomiques par le furoxone ou le chloramphenicol". *Rev.Méd.Vét.*126(12):1611-1626.

Rasmussen, F. (1966). "Studies on the mammary excretion and absorption of drugs". Copenhagen, Carl Fr. Martensen .

Rasmussen, F. (1971). "Excretion of drugs by milk". In. *Hand Book of experimental Pharmacology*, vol 28. Part. 1. Brodie, B.B. and J.R. Gillette, editors. Springer, New York, N.Y. 390-402.

Rasmussen, F. (1980) "Tissue damage at the injection site after intramuscular injection of drugs in food producing animals". In '*Trends in Veterinary Pharmacology*' A.S.J.P.A.M. van Miert; J.Frens and F.W. van der Kreek editors, Elsevier, Amsterdam & New York.

Ravizzola, G.; A. Carezzi; N.Manca; P.Peretti. (1984). "In vitro antibacterial activity of thiamphenicol". *Chemiotherapy*. 3(3) 163-166.

Rebstock, M.C.; H.M. Grooks jr.; Q.R. Bartz. (1949) "Chloramphenicol (chloromycetin) IV. Chemical, studies *J.Am.Chem.Soc.* 71:2458-2462.

Reiche, R.; M. Mulling and H.H. Frey. (1984) "Pharmacokinetics of chloramphenicol in calves during the first week of life". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 3:95-106.

Reller, L.B. and C.W. Stratton. (1977). "Serum dilution test for bactericidal activity: II. Standardization and correlation with antimicrobial assays and susceptibility test". *J.Infect.Dis.* 136:196-204.

Ridway, G.L.; D. Felmingham; G. Mumtaz; M. O'Hare. (1984). "Activity of thiamphenicol against chlamydia trachomatis and

- Neisseria gonorrhoeae". Sex Transm.Dis. 11(4):432-434.
- Riegelman, S.; J.C.K. Loo; M.Rowland. (1968) "Concepto de volumen de distribución y posibles errores en la evaluación de este parámetro". J.Pharm.Sci. 57:128-133.
- Rigdon, R. H.; G. Crass et N. Martin (1954) "Toxicity of chloramphenicol in ducks". Arch. Pathol. 58, 85.
- Riggs, J.K. (1940) Journ.Nutrition, 20, 491.
- Rolinson, G.N. and R. Sutherland. (1965) "The binding of antibiotics to serum proteins". Br.J.Pharmacol 25:638-650.
- Rose, J.L.; H.K. Choi; J.J. Schntag. (1977) "Intoxication caused by interaction of chloramphenicol and phenytoin". J.A.M.A. 237:2630-2631.
- Roussy, P.; J. Reiffers; A. Broustet; A. Boisseau; C. Boisseau; C. Beraud. (1978). "Insuffisance médullaire on thiamphenicol". Deux observations.Nouv.Press.Méd. 7:2073.
- Rowland, M.; L. Z. Benet; G.G. Graham. (1973) "Clearance concepts in pharmacokinetics". J.Pharmacokinet.Biopharm. 1:123-136.
- Rudman, D.; T.J. Bixler and A.E. Del Rio (1971). "Effect of free fatty acids on binding of drugs by bovine serum albumin, by human serum albumin and by rabbit serum". J.Pharmacol.Exp.Ther. 176:261-272.
- Rutgers, L.J.E.; A.S.J.P.A.M. van Miert; J.F.M. Nouws and C.A.M. van Ginneken, (1980). "Effect of the injection site on the bioavailability of amoxycillin trihydrate in dairy cows". J.Vet.Pharmacol.Therap. 3:125-132.
- Salan,A. (1987) "Mastitis Bovina: enfermedades de la ubre y su control en Israel". Rosenbusch Técnica:3-41.
- Samuriwo, E.; Van Duin, C.T.; Van Miert, A.S. (1990) "Oral chloramphenicol in dwarf-goats influence of vasopressin on its absorption and effect of diet on its biodegradation in ruminal fluid samples". J.Vet.Pharmacol.Ther. 13(4):408-414.
- Sanders, P.; P.Guillot and D.Mourot. (1988) "Pharmacokinetics of a long-acting chloramphenicol formulation administered by intramuscular and subcutaneous routes in cattle". J.Vet.Pharmacol.Therap. 11:183-190.
- Schmidt, G.H.; L.D. Van Vleck. (1976). Bases científicas de la producción lechera". Editorial Acribia.
- Schmitt-Graff (1981). "Chloramphenicol-induced aplastic anemia terminating with acute non lymphocytic leukemia". Acta Haematol (Basel) 66:267-268.

Schuck, O.; A.H. Naduorm Ikov; A.J. Grafne Herov. (1978). "The influence of ethacrymic acid, hydrochlorothiazide, and clopamide on the renal excretion of chloramphenicol and its metabolites". *Int. J.Clin. Pharmacol. Biopharm.* 16:217-219.

Sedman, A.J.; J.G.Wagner (1976) "Cstrip a fortran IV computer programma for obtaining initial poliexponential parameter estimates". *Journal of pharmaceutical Sciences* 65, 1006-1010.

Shaw, W.V. (1971) "Comparative enzymology of chloramphenicol resistance". *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 182:234-242.

Shaw, W.V.; A.G.W.Leslie". (1991) "Chloramphenicol acetyltransferase". *Ann.Rev.Biophys.Chem.* 20:363-386.

Shu, X.O.; M.S.Linet; R.N.Gao; L.A. Brinton; F. Jin and J.F. Fraumeni. (1987)"Chloramphenicol use and childhood leukemia in Shanghai". *Lancet* 2 : 934-937.

Siddique, I.H.; Loken, K.I.; Hoyt, H.H.(1965) "Antibiotic residues in milk transferred from treated to untreated quarters in dairy cattle". *J.A.V.M.A.:* 146-150.

Signorini, G.C.; L.Bonanomi; A. Longo (1986). "Farmacocinética emática del tiamfenicolo nel bovino, pp 311-315. Istituto di Clinica Médica Veterinaria, Università di Parma. Laboratori Ricerche Zambon. Farmaceutici Sp.A Bresso (Milano).

Sisodia, C.S.; R.H.Dunlop; V.S. Gupta; L.Taksas. (1973a). "A pharmacologic study of chloramphenicol in cattle". *Am.J.Vet.Res.* 34:1147-1151.

Sisodia, C.S.; V.S. Gupta; R.H.Dunlop; O.M.Radostits (1973b) "Chloramphenicol concentrations in blood and milk of cows following parenteral administration". *Canadian Veterinary Journal* 14:217-220.

Sisodia, C.S.; L.L. Kramer; V.S. Gupta; D.J. Lerner; L. Taksas. (1975). "A pharmacological study of chloramphenicol in horses". *Can.J.Comp.Med.* 39:216-223.

Sisodia, C.S.; C. Bus . (1980) "Pharmacotherapeutics of chloramphenicol in veterinary medicine". *JAVMA* vol 178 NQ 10 (2): 1069-1071.

Skinnider, L.F.; F.N. Ghadially. (1976). "Chloramphenicol-induced mitochondrial and ultrastructural changes in hemopoietic cells". *Arch. Pathol.Lab.Med.* 100:601-605.

Slater, T. F. (1982) "Free radicals as reactive intermediates in tissue injury". In, *Biological Reactive Intermediates II: Chemical mechanisms and biological effects* (Snyder, R.; Parke, D.V.; Kocsis, J.J.; Jollow, D.J.; Gibson, G.G. and Witmer, C.M.; eds) Plenum Press, New York, pp 575-589.

Strom-Kruyswijk, J.H. van Der; H.N. Gend van; R. Kommerij. (1983) "Testing for excretion of chloramphenicol in milk by fully-automated sample-treatment liquid chromatography". Preliminary communication Tijdschrift voor Diergeneeskunde 108 (4):145-147.

Suarez, C.R.; Ow, E.P. (1992) "Chloramphenicol toxicity associated with severe cardiac dysfunction". *Pediatr.Cardiol.* 13(1):48-51.

Suhrland, L.G.; A.S. Weisberger (1963) "Chloramphenicol toxicity in liver and renal disease". *Archs.Intern.Med.* 112:747-754.

Suh, B. and W.A.Craig. (1978). "Effect of free fatty acids (FFA) on protein binding of penicillins". *Clin.Res.* 26:296.

Sugihara, Jun-ichi. (1978). "Experimental studies on bile secretion: effects of several antibiotics on bile secretion in rats". *Med.J.Kobe Univ.* 40 (2):107-118.

Tanner, V. and A. Nuethrich. (1985) "Pharmacokinetics of chloramphenicol in cows after intramuscular application". *Veterinary Research Comm.* 9:25-34.

Torres Moreno, A. (1965) "El sistema mamario bovino y su funcionamiento". *Gaceta Veterinaria XXVII N^o 180 al 182.*

Torres Moreno, A. (1965b) "La mastitis bovina". *Revista de Medicina Veterinaria.* vol 147 (2):134-138.

Turk, D.C. (1977). "A comparison of chloramphenicol and ampicillin as bacterial agents for *Haemophilus influenzae* type B". *J.Med.Microbiol.* 10:127-131.

Tzanakaki, G.; L. Maurommati; E. Tzelepi; S. Kolyva; E. Fragouli (1989). "Serological classification in relation to auxotypes, plasmid contents, and susceptibilities to antimicrobials of PPNG and non PPNG strains isolated in Greece". *Genitourin.Med.* 65(3):171-176.

Uesugi, T.; M.Ikeda; R. Hori; K.Katayama; T. Arita. (1974). "Metabolism of thiamphenicol and comparative studies of its urinary and biliary excretion with chloramphenicol in various species". *Chem.Pharm.Bull. Tokyo* 222714-2722.

Uges, D.R.A. and R. Schootstra. (1987). "Changed pharmacokinetics under the influence of age". *Pharm.Weekb. (Sci)*9:50-55.

Van Der Lee, J.J.; J.F.M. Nouws and F.W.R.Bloemendal. (1982). "Physicochemical methods for pharmacokinetic and residue analysis of chloramphenicol and degradation products in dairy cows". *J.Vet.Pharmacol.Therap.* 5:161-175.

Varma, K.J.; B.S. Paul; R.C. Gupta (1980). "A pharmacology study of chloramphenicol in *Bubalus bubalis* II". *J.Vet.Pharmacol.Therap.* 3:157-160.

Varma, K.J.; P.E. Adams; T.E.Powers; J.D. Powers and J.F.Lamendola. (1986) "Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves". J.Vet.Pharmacol.Therap. 9:412-425.

Wagner, J.G. (1983). "Farmacocinética clínica". Ed. Reverté S.A. Barcelona.

Watson, A.D.J. (1972) "Chloramphenicol plasma levels in the dog, a comparison of oral, subcutaneous and intramuscular administration". J.Small Animal Practice 13(3):147-152.

Watson, A.D.J. (1977) "Chloramphenicol toxicity in dogs". Res.Vet.Sci.23:66-69.

Watson, A.D.J. et D.J. M'Adiaton (1978) "Chloramphenicol toxicosis in cats". Am.J.Vet.Res. 39(7):1199-1203.

Watson, A.D.J. (1979a) "Effect of ingesta on systemic availability of chloramphenicol from two oral preparations in cats". Journal of Veterinary Pharmacological Therapy 2:117-121.

Watson, A.D.J. (1980) "Further observations on chloramphenicol toxicosis in cats". Am.J.Vet.Res. 41:293-294.

Weisberger, A.S.; S. Wessler; L.V. Avioli. (1969). "Mechanisms of action of chloramphenicol". J.A.M.A. 209:97.

Weistein, L. (1975) "Antimicrobial agents. In the pharmacological basis of therapeutics". Eds.Goodman, L.S. & Gilman, A. 5th ed. Mac Millan New York.

Werner, R.; A. Kollak; D. Nierhaus; G. Schreiner; K.H. Nierhaus. (1975). "Experiments on the binding sites and the action of some antibiotics which inhibit ribosomal functions. In, Drug Receptor Interactions in Antimicrobial Chemotherapy vol I (Drews, J. and Hahn, F.E.; eds.) Springer-Verlag, New York, pp 217-234.

Wheeldon, L.W.; A.L. Lehninger. (1966). "Energy-linked synthesis and decay membrane proteins in isolated rat liver mitochondria". Biochemistry 5:3533-3545.

White, A.I. (1971) "Antibiotics". In Wilson, Co.; D. Gisuold and R.F. Doerge. Text book of organic medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 6th Ed. J.B. Lippin-cott, Co, Philadelphia, 343.

Willett, H.P. (1983). "Acción de los agentes quimioterápicos". In. Joklik, W.; H.P. Willett and D.B. Amos. Ziweser Microbiología, 17a Ed. Trad. Cast. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, 235.

Woodward, T.E. and C.N. (1958) "Cloromicetina (cloranfenicol)". Trad. Cast. Medical Encyclopedia, Inc. New York.

Woodward, K.N (1991) "Hypersensitivity in humans and exposure to veterinary drugs". Vet.Hum.Toxicol. 33(2):168-172.

Wright, W.W.; L.C. Harold. (1960) "Antibiotic residues in milk". J.A.V.M.A. 137:525-533.

Yamaoka, K.; T. Nakagawa; T. Uno. (1978) "Application of AKAIKE'S Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations". J. Pharmacokinet. Biopharm. 6:165-175.

Yunis, A.A. (1969) "Drug-induced bone marrow injury". Adv.Int.Med. 15:357-376.

Yunis, A.A.; V.S.Smith; A. Restupo (1970) "Reversible bone marrow suppression from chloramphenicol". Arch.Intern.Med. 126:272-275.

Yunis, A.A.; D.R. Manyan; A.A. Arimura (1973) "Comparative effect of chloramphenicol and thiamphenicol on DNA and mitochondrial protein synthesis in mammalian cells". J.Lab.Clin.Med. 81:713-718.

Yunis A.A.; M.A Gross. (1975) "Drug induced inhibition of myeloid colony growth: protective effect of colony-stimulating factor". J.Lab.Clin.Med 86:449-504.

Yunis, A.A.; A.M. Miller; Z.Salem; G.K. Armura (1980a) "Chloramphenicol toxicity; pathogenic mechanisms and the role of the p-NO₂ in aplastic anemia". Clin.Toxicol. 17:359-373.

Yunis, A.A.; A.M. Miller; Z.Salem; M.D. Corbett; G.K. Armura (1980b). "Nitroso-chloramphenicol; possible mediator in chloramphenicol induced aplastic anemia". J.Lab.Clin.Med. 96:36-46.

Yunis, A.A. (1981) "Chloramphenicol toxicity and the role of the p-NO₂ in aplastic anemia". In Safety Problems Related to chloramphenicol and thiamphenicol therapy, Ed. Najean, J. et al. pp 17-30. Raven Press, New York.

Yunis, A.A. and K.J. Varma. (1987) Personal communication.

Yunis, A.A. (1988) "chloramphenicol relation of structure to activity and toxicity". Ann. Rev. Pharmacol.Toxicol. 28:83-100.

Ziv, G.; E. Bogin; F.G. Sulman. (1972) "Blood and milk levels of chloramphenicol in normal and mastitic cows and ewes after intramuscular administration of chloramphenicol and chloramphenicol sodium succinate". Zbl.Vet.Med.A. 20:801-811.

Ziv, G.; S. Gordin; G. Bachar; S. Bernstein. (1973). "Concentration and persistence of antibiotics in milk following intramammary infusion in cows". Refuah Vet. 30:85-100.

Ziv, G.; F.G. Sulman. (1973) "Penetration of lincomycin and olindamycin into milk in ewes". Brit.Vet.J. 129:83-91.

Ziv, G.; E.Bogin; F.G. Sulman (1973a) "Blood and milk levels of

chloramphenicol in normal and mastitic cows and ewes after intramuscular administration of chloramphenicol and chloramphenicol sodium succinate". Zentralbl.Veterinaermed A. 20:801-811.

Ziv, G.; F.G. Sulman. (1974) "Distribution of aminoglycoside antibiotics in blood and milk". Res.Vet.Sci. 17:68-74.

Ziv, G.; S. Gordin; G. Bechar.(1974) "Mode of transfer of antibiotics from treated to non treated quarters in dairy cows". Am.J.Vet.Res. 35(5):643-647.

Ziv, G. and F.G. Sulman. (1975)"Absorption of antibiotics by the bovine udder". J.Dairy Sci. 58:1637-1644.

Ziv, G. (1975) "Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary antibiotic treatment in lactating and dry cows". In: Proc. I.D.F. Seminar on Mastitis control; Dodd, F.H.; Griffin, T.K.; Kingwill, R.G. editors International Dairy Federation, Brussels, Belgium, 314-340.

Ziv, G.; Gordin, S.; Bechar, G. and Bernstein, S. (1976) "Binding of antibiotics to dry udder secretion and to udder tissue homogenates". Br. Vet. J. 132: 318.

Ziv, G. (1978) "Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy, Animal health products, D.C.Monkhouse, Washington (USA):32-66.

Ziv, G. (1980) "Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy; 1. Parenteral treatment; 2.Practical and therapeutic applications; 3. Intramammary treatment". Veterinzky Medicine/ Small Animal Clinician 277-290, 469-474, 657-670.