

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.01.11

# 氟苯尼考增溶方法的研究进展

梁劲康<sup>1</sup>, 吴志玲<sup>1</sup>, 吴广辉<sup>1</sup>, 梁惠莲<sup>1</sup>, 张桂君<sup>1\*</sup>, 方炳虎<sup>1,2\*</sup>

(1. 广东温氏大华农生物科技有限公司, 广东云浮, 527400; 2. 华南农业大学兽医学院, 广州, 510642)

[收稿日期] 2017-06-09 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 01-0069-08 [中图分类号] S859.796

**[摘要]** 氟苯尼考抗菌谱广且安全有效, 由于其在水中的溶解度极低, 限制了在动物临床的使用。近年来, 研究学者运用各种物理或化学方法改善氟苯尼考的溶解度, 从而提高其生物利用度。对大量文献的分析与总结, 主要介绍几种改善氟苯尼考溶解度的方法, 以期为更好地开发氟苯尼考制剂提供一定参考。

**[关键词]** 氟苯尼考; 溶解度; 溶出速度; 生物利用度

## Advances on Improving the Solubility of Florfenicol

LIANG Jing-kang<sup>1</sup>, WU Zhi-ling<sup>1</sup>, WU Guang-hui<sup>1</sup>, LIANG Hui-lian<sup>1</sup>, ZHANG Gui-jun<sup>1\*</sup>, FANG Bing-hu<sup>1,2\*</sup>

(1. Guangdong Wenshi Dahuanong Biotechnological Co., Ltd., Guangdong Yunfu, 527400, China;

2. College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Corresponding author: Zhang Gui-jun, E-mail: lczgj1987@163.com; Fang Bing-hu, E-mail: fangbh@scau.edu.cn

**Abstract:** As a safe and broad-spectrum antimicrobial drug, florfenicol had been widely used in aquaculture and livestock. However, the solubility of florfenicol in water was very low, which limited its clinical usage. Different kinds of physical or chemical methods had been developed to improve the solubility and bioavailability of florfenicol in recent years. In this paper, the current solubilization development of florfenicol was reviewed through the summary and analysis of various literatures. This paper could also provide a reference for the preparation of florfenicol.

**Key words:** florfenicol; solubility; dissolution rate; bioavailability

氟苯尼考(Florfenicol), 又称氟甲砜霉素, 其化学名称为 D(+)-苏-1-对甲砜基苯基-2-二氯乙酰氨基-3-氟丙醇, 是美国先灵葆雅公司研制开发的一种兽用广谱抗菌药。虽然氟苯尼考属于甲砜霉

素的单氟衍生物, 但其化学结构不同于氯霉素: 氟苯尼考对位无硝基, 因此氟苯尼考也不存在致畸、致癌和致突变等毒性, 也无潜在的致再生障碍性贫血作用<sup>[1]</sup>。氟苯尼考的作用机制与抗菌谱类似于

**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2017YFD0501400); 广东省战略性新兴产业核心技术攻关项目(2012A020800004); 广东温氏大华农生物科技有限公司科研基金项目

**作者简介:** 梁劲康, 硕士, 从事兽药新剂型与新技术研究。

**通讯作者:** 张桂君, E-mail: lczgj1987@163.com; 方炳虎, E-mail: fangbh@scau.edu.cn

甲砒霉素和氯霉素,可抑制细菌 70S 核糖体,抑制肽酰基转移酶,从而干扰细菌蛋白质的合成。氟苯尼考对多数革兰阳性菌和阴性菌均有抑制作用。甲砒霉素耐药菌菌株通常会产乙酰转移酶使甲砒霉素和氯霉素的  $\alpha$ -甲基位上的-OH 发生乙酰化导致药物失活,而氟苯尼考  $\alpha$ -甲基上的-OH 被-F 取代,不受乙酰转移酶的破坏,因此对甲砒霉素和氯霉素耐药的菌株仍对氟苯尼考敏感<sup>[2,3]</sup>。由于氟苯尼考具有抗菌谱广、体内容易被吸收且分布广和安全有效等优点,目前氟苯尼考的相关制剂已在亚洲、欧洲、美洲等 20 多个国家上市,主要用于禽畜细菌感染性疾病的治疗<sup>[3]</sup>。

氟苯尼考在生物药剂学分类系统(BCS)中属于 II 类药物,即低溶解性/高渗透性药物--氟苯尼考在体内能够很快被吸收利用,但是其在水中的溶解度极低,在胃肠道溶出缓慢,进而限制了药物的吸收。如何改善氟苯尼考在水中的溶解度,成为了氟苯尼考制剂的研究热点之一,也是难点之一。目前,提高氟苯尼考水溶性的方法主要可分为两种:其一是物理方法,包括加入助溶剂、微粉化处理、 $\beta$ -环糊精包合、制成固体分散体等;其二是化学方法,即将氟苯尼考制成水溶性的前药,进入动物体内后代谢成氟苯尼考发挥作用<sup>[4-5]</sup>。本文在上述研究的基础上,综述了氟苯尼考增溶方法的研究进展。

## 1 制成水溶性前体药物

所谓前体药物,是指药物经化学结构修饰(成酯、成盐或者以共价键结合亲水性大分子等)后得到的在体外无活性或者活性较小、在体内经酶或者非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物。由于氟苯尼考分子结构中含有一个仲羟基,可利用磺酸、磷酸和琥珀酸等对其结构进行修饰,改善其水溶性。如 Hcker 等通过对仲羟基进行磷酸化修饰,制得氟苯尼考磷酸酯。该氟苯尼考磷酸酯钠盐在水中的溶解度高达 700 mg/mL,在体内可迅速分解成游离的氟苯尼考原药而发挥疗效<sup>[6]</sup>。但是, Hcker 等的方法需要在 -78 °C 的苛刻条件下进行,而且所用试剂昂贵,不利于工业化生产。因此,胡俊等对其制备工艺进行了进一步的改进:以三氯氧磷为反应试剂在室温下即可合成得到氟苯尼考磷酸酯。该氟苯尼考磷酸酯在水中的溶解度(约 695.997 mg/mL)与 Hcker 等制备的氟苯尼考磷酸酯的溶解度并无明显差异<sup>[7]</sup>。

除了磷酸外,也有文献报道利用磺酸、琥珀酸或戊二酸等修饰氟苯尼考,合成制得一系列氟苯尼考水溶性前药<sup>[8-10]</sup>。其中,虽然氟苯尼考琥珀酸酯钠盐在水中的溶解度可达 545.24 mg/mL,但是琥珀酸前药可能会降低原药的生物活性。而氟苯尼考戊二酸酯和磺酸酯的生物利用度较低,远不如氟苯尼考磷酸酯<sup>[7,9]</sup>。因此,氟苯尼考水溶性前药仍有待进一步的开发研究。

表 1 氟苯尼考水溶性前药优缺点<sup>[6-10]</sup>

Tab 1 Advantages and disadvantages of florfenicol water-soluble prodrug<sup>[6-10]</sup>

氟苯尼考水溶性前药 Florfenicol prodrug	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
磷酸酯 Phosphate	水溶性极好,其钠盐溶解度高达 700 mg/mL,体内可分解成游离的氟苯尼考原药	制备条件苛刻,所需试剂昂贵
磺酸酯 Sulfonate	合成方法简单,利于实现工业化生产,其钠盐溶解度高	与磷酸酯相比,磺酸酯生物利用度较低
琥珀酸酯 Succinate	水溶性好,体内迅速水解成游离氟苯尼考	溶解度稍低于磷酸酯,并可能会降低氟苯尼考原药的生物活性
戊二酸酯 Glutarate	水溶性跟琥珀酸酯相似	难以水解出游离的氟苯尼考,生物活性低

## 2 制成磷脂复合物

磷脂复合物是近年发展起来的一种药物新剂型,是将药物和磷脂分子通过电荷迁移作用而形成的较为稳定的化合物或络合物。经磷脂修饰形成复合物后,可使药物的理化性质如溶解性能等发生显著变化。而且,由于磷脂与细胞膜的高度亲和性,也可促进药物分子与细胞膜结合而促进吸收,从而提高药物的生物利用度。鉴于磷脂复合物以上的优点,研究学者也已经开展了氟苯尼考磷脂复合物的研究。与氟苯尼考原药相比,氟苯尼考磷脂复合物在水中的溶解度可提高至 30% 以上,且其油水分配系数也降低了 47%,更有利于促进氟苯尼考磷脂复合物在小肠道中的吸收<sup>[11-12]</sup>。

## 3 潜溶剂、助溶剂和增溶剂的使用

**3.1 潜溶剂** 由于二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、甲醇和乙醇等溶剂对氟苯尼考有较好的溶解性,因此可利用这些溶剂作为潜溶剂,以一定比例与水组成混合溶液体系来增加氟苯尼考的溶解度。研究表明,二甲基亚砜与水以 70 : 30 (V/V) 比例组成的溶剂体系或二甲基甲酰胺以 15% (V/V) 的比例与其他溶剂组成的溶剂体系对氟苯尼考的最大溶解量可高达 30 g/100 mL<sup>[13-15]</sup>。但值得注意的是,经二甲基甲酰胺或二甲基亚砜溶解后的氟苯尼考溶液,与水混合后极其不稳定。二甲基甲酰胺和二甲基亚砜的浓度越高,其稳定性越差。因此,还需要加入聚乙二醇 200 等作为稳定剂来提高该溶液体系的稳定性<sup>[13,15]</sup>。与之相反,虽然甲醇和乙醇用作潜溶剂对氟苯尼考的增溶效果不如二甲基甲酰胺或二甲亚砜,但是甲醇或乙醇与水组成的溶剂体系与氟苯尼考形成的药物溶液稳定性好。即使在低温环境中,该溶液体系中的药物也不易析出<sup>[14]</sup>。

**3.2 助溶剂** 助溶剂可以与难溶性药物在水中形成可溶性络合物、复盐或缔合物等,以增加药物在水中的溶解度。研究表明,硝酸可用作氟苯尼考水溶液的助溶剂,可使氟苯尼考在水中的溶解度增加至 17 mg/mL。其作用机制主要依赖于氢键作用:硝酸和氟苯尼考同时作为氢键供体和受体,2 分子氟苯尼考与 1 分子硝酸可形成多重氢键,并且硝酸

上的羟基与水分子也形成氢键,进而大大改善氟苯尼考的水溶性。与硝酸相比,当选用乳酸、水杨酸、酒石酸等有机酸作为助溶剂时,这些弱酸与氟苯尼考形成的复合物在水中的溶解性均不理想。因此,硝酸是氟苯尼考水溶液理想的助溶剂<sup>[16]</sup>。

虽然使用助溶剂可以有效增加氟苯尼考的溶解度,但是某些助溶剂(如上述的硝酸等)本身可能存在一定的毒性,或者某些助溶剂的加入可能影响溶液剂的吸收、生理活性和稳定性等,因此该制剂的安全性、有效性和稳定性仍需要进一步的考察。

**3.3 增溶剂** 某些表面活性剂能够用作增溶剂,主要是表面活性剂在水中形成胶束的结果。由于胶束内部与周围溶剂的介电常数不同,难溶性药物根据自身的化学性质,以不同的方式与胶束相互作用,使药物分子分散在胶束中,从而提高药物的溶解度。常用的表面活性剂如吐温 80 和十二烷基硫酸钠等均能显著提高氟苯尼考在水中的溶解度<sup>[17-18]</sup>。其中,以十二烷基硫酸钠为增溶剂制成的氟苯尼考高效粉能够显著提高氟苯尼考的溶出速度(为原药的 17 倍)和在动物体内的吸收效率,大大提高氟苯尼考的生物利用度<sup>[18]</sup>。增溶剂不仅可增加氟苯尼考的溶解度,而且制得的增溶剂稳定性也较好:一方面,由于氟苯尼考药物嵌入胶束中与空气隔绝而避免药物被氧化;另一方面,胶束阻碍了催化水解的 H<sup>+</sup> 或 OH<sup>-</sup> 接近药物而防止氟苯尼考药物的水解<sup>[19]</sup>。

除了上述的表面活性剂外,刘永琼等则选择了能显著提高氟苯尼考水溶性的低聚糖类辅料 A 为增溶剂,通过喷雾干燥法制备氟苯尼考可溶性粉。结果也表明,该可溶性粉的溶出速率和溶出百分率明显高于原料药,其溶出速率分别是氟苯尼考原料药干燥品和氟苯尼考原粉的 3.26 倍和 42.15 倍,使氟苯尼考水溶性大大提高<sup>[20]</sup>。

## 4 制成乳剂

**4.1 混悬乳剂** 乳剂主要由水相、油相和乳化剂组成,包括 O/W 和 W/O 等乳剂以及 W/O/W 和 O/W/O 等复乳。其中 O/W 型乳剂是水难溶性药物的良好载体。它对药物的增溶不仅是表面活性

剂的作用,更与其内核油相的作用密切相关。研究学者多采用大豆油等作为油相,以吐温 80 和司盘 80 为乳化剂,与氟苯尼考制成乳剂,有效克服氟苯尼考水溶性差等问题<sup>[21-22]</sup>。与氟苯尼考原料药相比,虽然将氟苯尼考制成混悬乳剂并不会改变其最低抑菌浓度,但是能够减小细菌耐药几率,并且明显延长抗生素对细菌的后效应时间,从而有效地提高抗菌效果<sup>[23]</sup>。经乳化处理后,药物包裹于乳剂的内核油相中,也能够显著降低氟苯尼考的毒性<sup>[24]</sup>。

**4.2 微乳** 微乳,也称为纳米乳,是由乳化剂、助乳化剂、油相和水相在适当的比例条件下形成的澄清透明体系,其粒径为 10~100 nm。微乳中含油及表面活性剂,能够改善亲脂性药物和水难溶性药物的溶解性能。如刘安刚等以乙酸乙酯为油相、吐温 80 为乳化剂、甘油为助乳化剂制得粒径为 30 nm 的 O/W 型纳米乳。由于纳米乳的粒径较小,更易于通过细胞壁进入细菌而发挥抑菌作用,因此氟苯尼考纳米乳对致病性大肠杆菌、无乳链球菌的抑菌效果远远强于普通氟苯尼考溶液。动物实验也进一步证实氟苯尼考纳米乳对奶牛乳房炎具有显著的治疗效果<sup>[25]</sup>。但是,也有研究报道,高剂量的苯尼考纳米乳注射液对靶动物可能存在肝脏和肾脏毒性。因此,临床应用氟苯尼考纳米乳注射液时,建议不超过 60 mg/kg 体重的剂量<sup>[26]</sup>。

**4.3 自微乳化技术** 自乳化释药系统是由药物、油相、乳化剂和助乳化剂形成的均一透明的溶液,其在胃肠道内或在 37 °C 轻微搅拌下可自发形成 O/W 型微乳。由于自微乳化释药系统形成的微乳粒径小,具有较大的油水界面,药物在油/水两相之间分配,依靠微乳的巨大比表面积大大改善了水难溶性药物的溶出度,进而提高了药物的生物利用度。同时,自微乳化释药系统也可避免难溶性药物的水解及药物对胃肠道的刺激。如凌春生等以油酸聚乙二醇甘油酯为油相、聚氧乙烯蓖麻油为乳化剂和乙醇为助乳化剂制得氟苯尼考自微乳制剂。该制剂能够在水中自发乳化形成粒径为 25 nm 的微乳粒,并且可快速溶出,有利于提高氟苯尼考在

靶动物体内的吸收<sup>[27]</sup>。虽然自微乳化体系能够提高药物吸收,但与此同时也可能促进某些有毒物质的吸收而导致靶动物中毒。此外,该体系中乳化剂的含量极高,长期服用也可能会对靶动物的机体产生毒性。

## 5 制成包合物

包合物是指客分子(难溶性药物)包含于主分子的空穴结构内形成的特殊复合物。药物分子与包含材料分子通过范德华力或者氢键作用形成包合物后,能够显著改善难溶性药物的溶解度,并且提高药物的稳定性及其生物利用度。由于环糊精具有中空圆筒形结构,其分子空腔内侧为疏水性基团,有利于包载难溶性药物,因此环糊精是目前最常见的包合材料。其中, $\beta$ -环糊精及其衍生物在提高难溶性药物溶解度的研究中应用更为广泛。如马素英等和魏海涛等<sup>[28-29]</sup>、赵玲等<sup>[30]</sup>分别采用饱和水溶液法和超声法制备了氟苯尼考- $\beta$ -环糊精包合物。经  $\beta$ -环糊精包合后,氟苯尼考在水中的溶解度可提高 5~7 倍。但是,与  $\beta$ -环糊精相比,羟丙基- $\beta$ -环糊精对氟苯尼考的增溶效果更为优异:氟苯尼考- $\beta$ -环糊精包合物药物在水中的溶解度约为 8.5 mg/mL,而经羟丙基- $\beta$ -环糊精包合后,氟苯尼考在水中的溶解度可高达 46.3 mg/mL<sup>[31]</sup>。这可能是因为:羟丙基- $\beta$ -环糊精的水溶性较  $\beta$ -环糊精好,其与氟苯尼考在水中更容易形成包合物而提高药物的溶解度。此外,羟丙基- $\beta$ -环糊精在  $\beta$ -环糊精结构的基础上引入了羟丙基。当氟苯尼考被羟丙基- $\beta$ -环糊精包合后,氟苯尼考的苯环结构更容易与羟丙基- $\beta$ -环糊精空腔内的羟基通过氢键作用而形成包合物,进而更利于提高氟苯尼考的溶解度<sup>[32]</sup>。

## 6 制成固体分散体

固体分散体是将难溶性药物高度分散在水溶性载体中形成分子分散体系。由于载体材料的抑晶作用,氟苯尼考主要以微晶态、无定型态、胶体分散态或者分子分散态存在于载体材料中,具有很大的分散度,其溶出表面积也大大增加。同时,由于载体材料增加了氟苯尼考药物的可润湿性,分散在



载体材料中的药物与胃肠液接触后也能加快药物的溶出速率,促进药物的吸收,从而能够提高其生物利用度。常用的水溶性载体材料如 PEG 和 PVP 等与氟苯尼考制成固体分散体后,药物的溶解度较原料药可提高 3~4 倍<sup>[33,34]</sup>。动物实验结果也证实了氟苯尼考-PEG6000 固体分散体的生物利用度显著高于氟苯尼考原粉<sup>[35]</sup>。

## 7 超微粉碎技术

对于难溶性药物而言,药物的溶出过程往往成为其在胃肠道吸收的限速过程。根据 Noyes - Whitney 方程和 Fick's 扩散定律可知,当药物的粒径降低时,其比表面积增大,药物与溶出介质的有效接触面积也随之增加,可以有效改善药物的溶出度和溶出速度。因此,减小药物颗粒的粒径也是提高难溶性药物生物利用度的有效方法<sup>[36]</sup>。利用超微粉碎技术来改善氟苯尼考的溶解度就是基于上述的理论基础。常用的超微粉碎方法就是机械粉碎,即通过机械力的作用将氟苯尼考粉碎成极细微粒,增加其比表面积,从而提高药物的溶解度和溶出速度。如王加才利用超音速气流粉碎技术对氟苯尼考进行了微粉化处理,结果表明经超微粉碎后的氟苯尼考粉(800 目)的溶解度提高了 3.24 倍,而且该氟苯尼考超微粉在鸡体内更容易被吸收,其生物利用度也显著高于氟苯尼考原粉<sup>[37]</sup>。

## 8 微晶技术

除了超微粉碎技术外,通过微晶技术也能够获得粒径极小的氟苯尼考微晶体。如曹航等以羟丙甲纤维素(HPMC)为稳定剂通过改良溶剂反溶剂法制备氟苯尼考微晶体。该氟苯尼考微晶体最大饱和溶解度为 3.13 mg/mL,较原药(2.12 mg/mL)提高了 47.64%。而且该微晶体的溶出速度也较原药明显改善。这主要是因为:一方面,HPMC 能够抑制氟苯尼考微晶的形成,使得微晶体的粒径明显减小,表面积明显增大,从而明显加快药物的溶解速度。另一方面,在氟苯尼考析出结晶的过程中,亲水性的 HPMC 与氟苯尼考微晶体的表面发生了结合,增加了药物与水的亲和力,使其迅速均匀地分散在水中,并与水分子结合,从而改善了溶解度

和溶解速度<sup>[38]</sup>。

## 9 制成脂质体

脂质体是由两层类脂质双分子层薄膜形成的、外部亲水内部亲脂的膜结构微球。脂质体内部有一个疏水的囊泡结构的夹层,当疏水药物进入这个结构中时,药物在水中的溶解性就得到了改善。药物经脂质体包载后,也能够使药物在生物体内部分的布状态得到改善,利于药物在病变部位聚集,可以使药物发挥更好的疗效并能降低其毒副作用。因此,脂质体是一种非常有优势的改善药物溶出度的给药方式。而且,与其他制备工艺相比,采用改良的反向蒸发法制备的氟苯尼考脂质体较其他制备方法稳定性更好,包封率也更高。因此,改良的反向蒸发法是一种具有潜在应用前景的氟苯尼考脂质体制备方法<sup>[39]</sup>。

## 10 结 语

由于氟苯尼考具有抗菌谱广、体内容易被吸收且分布广和安全有效等优点,氟苯尼考及其相关制剂已经被广泛应用于畜牧业和水产养殖业中。但是氟苯尼考的水溶性差的特点大大限制了其在动物临床中的使用。虽然研究学者已经开展了大量的研究工作,采用各种制剂手段来提高其溶解度,但是由于其工艺繁琐复杂或者生产成本高昂等原因也导致了上述部分制剂技术仍难以大规模工业化。因此,如何通过化学手段或者制剂工艺手段来改善氟苯尼考在水中的溶解度,使之更适应于临床使用的需要,是一个亟待解决的实际问题。

除了上述制剂手段外,近年来新兴的热熔挤出技术、3D 打印技术、柔性打印技术和喷墨打印技术等新型速释技术和固体脂质纳米粒等纳米技术也给氟苯尼考增溶的研究工作提供了新的思路<sup>[40]</sup>。这些新技术均能够在很大程度上改善难溶性药物的溶解度和溶出速度。笔者认为也可将这些新型制剂技术应用于氟苯尼考制剂中,改善其溶解度的同时也能够进一步丰富氟苯尼考的剂型和给药方式,为氟苯尼考的开发使用奠定了一定的理论和实践基础。

## 参考文献:

- [1] 丁飞,陈降华,江善祥. 新型广谱抗菌药物氟苯尼考的研究进展[J]. 中国动物检疫, 2010, 27(2): 66-68.  
Ding F, Chen J H, Jiang S X. Process of The Novel Broad-Spectrum Antibiotic Florfenicol [J]. Journal of China Animal Quarantine, 2010, 27(2): 66-68.
- [2] 杜向党,阎若潜,沈建忠. 氯霉素类药物耐药机制的研究进展[J]. 动物医学进展, 2004, 25(2): 27-29.  
Du X D, Yan R Q, Shen J Z. The Research Progress on Mechanism of Resistance of Phenicol [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2004, 25(2): 27-29.
- [3] 方炳虎,时书宁. 氟苯尼考混悬注射液的研制及含量测定[J]. 中国兽药杂志, 2009, 43(2): 9-11.  
Fang B H, Shi S N. Preparation of Florfenicol Suspension Injection and Its Concentration Determination [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2009, 43(2): 9-11.
- [4] 魏海涛,方秋华,曾振灵,等. 氟苯尼考药剂学研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2010, 44(7): 44-46.  
Wei H T, Fang Q H, Zeng Z L, *et al.* Research Progress on Pharmaceutics of Florfenicol [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2010, 44(7): 44-46.
- [5] 刘哲林,尹洪习,王晓洁,等. 水溶性氟苯尼考研究进展[J]. 兽药与饲料添加剂, 2007, 12(6): 8-9.  
Liu Z L, Yin H X, Wang X J, *et al.* Research Process of Water-soluble Florfenicol [J]. Veterinary Pharmaceuticals & Feed Additives, 2007, 12(6): 8-9.
- [6] Hecker S, Pansare S. Florfenicol Prodrug Having Improved Water Solubility [P]. EP20040814736, 2006-9-6.
- [7] 胡俊. 氟苯尼考磷酸酯的合成、表征及药代动力学研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2013.  
Hu J. Synthesis, Characterization and Its Pharmacokinetics of Florfenicol Phosphate [D]. Sichuan: Sichuan Agricultural University, 2013. Pham.
- [8] 张军忍,江善祥,余祖功,等. 氟苯尼考磺酸酯及其盐以及它们的制备方法[P]. CN101337916A, 2008-8-12.  
Zhang J R, Jiang S X, Yu Z G, *et al.* Florfenicol Sulfonic Acid Ester, Salt Thereof and Method for Preparing Same [P]. CN101337916A, 2008-8-12.
- [9] 张伟. 氟苯尼考琥珀酸钠的合成及其在家兔体内药动学研究[D]. 四川: 四川农业大学, 2010.  
Zhang W. Synthesis of Florfenicol Sodium Succinate and Its Pharmacokinetics In Rabbits [D]. Sichuan: Sichuan Agricultural University, 2010.
- [10] 秦光成,陈力学,李逐波. 氟苯尼考琥珀酸钠在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2010, 32(7): 161-166.  
Qin G C, Chen L X, Li Z B. Studies on Pharmacokinetics of Florfenicol Sodium Succinate Injection in Rats [J]. Journal of Southwest University (Natural Science Edition), 2010, 32(7): 161-166.
- [11] 刘梦喜,符华林,费文波,等. 氟苯尼考磷脂复合物的制备及表征[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(2): 103-107.  
Liu M X, Fu H L, Fei W B, *et al.* Preparation and Characterization of Florfenicol Phospholipid Complex [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2015, 40(2): 103-107.
- [12] 凡国林,刘梦娇,符华林,等. 氟苯尼考及其磷脂复合物在大鼠小肠的吸收差异[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2017, 45(5): 1-5.  
Fan G L, Liu M J, Fu H L, *et al.* Absorption On Differences Between Florfenicol And Its Phospholipid Complex In Small Intestinal Of Rats [J]. Journal of Northwest A & F University (Nat. Sci. Ed.) [J]. 2017, 45(5): 1-5.
- [13] 刘照云. 氟苯尼考溶液剂研制及其稳定性试验和临床疗效研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2005.  
Liu Z Y. Study on Florfenicol Solution Formulation, Stability Test and Clinical Efficacy [D]. Beijing: China Agricultural University, 2005.
- [14] 王瑞雪,王荻,李绍戊,等. 三种助溶剂对氟苯尼考水溶液助溶效果的比较研究[J]. 水产学杂志, 2012, 25(1): 42-45.  
Wang R X, Wang D, Li S R, *et al.* Comparison of Solubility Improvement of Aqueous Florfenicol Solution among Three Cosolvents [J]. Chinese Journal Of Fisheries, 2012, 25(1): 42-45.
- [15] 任桥,徐玉,刘焕奇,等. 复方氟苯尼考注射液的处方研制[J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(3): 65-67.  
Ren Q, Xu Y, Liu H Q, *et al.* Preparation Development Of The Compound Florfenicol Injection [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2013, 49(3): 65-67.
- [16] 彭游,谢宝华,邓泽元,等. 新型水溶性氟苯尼考制备研究[J]. 安徽农业科学, 2008, 36(8): 3237-3239.  
Peng Y, Xie B H, Deng Z Y, *et al.* Studies on Preparation of Water-solubility Florfenicol [J]. Journal of Anhui Agri. Sci., 2008, 36(8): 3237-3239.
- [17] 岳永波,刘欣,郭鸿志,等. 氟苯尼考水溶性颗粒的工艺研究[J]. 河北科技工业, 2012, 29(2): 71-72.  
Yue Y B, Liu X, Guo H Z, *et al.* Process For Making Soluble Granules Of Florfenicol [J]. Hebei Journal of Industrial Science and Technology, 2012, 29(2): 71-72.
- [18] 刘怀珠,张建平,胡海英,等. 高效氟苯尼考粉剂研究[J]. 中

- 国兽医杂志, 2014, 50(6): 76-79.
- Liu H Z, Zhang J P, Hu H Y, *et al.* Research of Efficient Florfenicol Powder [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2014, 50(6): 76-79.
- [19] 崔福德. 药剂学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 23-24.
- Cui F D. Pharmaceutics [M]. The Seventh Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 23-24.
- [20] 刘永琼, 祝宏, 王尧, 等. 氟苯尼考可溶性粉的研制及溶出度测定[J]. 中国兽药杂志, 2004, 38(10): 8-12.
- Liu Y Q, Zhu H, Wang R, *et al.* Preparation of Florfenicol Soluble Powder and Determination of Its Dissolution [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2004, 38(10): 8-12.
- [21] 康宇. 复方氟苯尼考口服乳剂的研制[D]. 郑州: 河南农业大学, 2009.
- Kang Y. Development of Compound Florfenicol Oral Emulsion [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2009.
- [22] 郭宽. 注射用氟苯尼考混悬乳剂的研制及其在猪体内的药动学研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2009.
- Guo K. Preparation And Studies On Pharmacokinetics In Pigs Of Florfenicol Emulsions For Injection [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2009.
- [23] 李孝文, 董伟, 杨昆, 等. 氟苯尼考双混悬型乳剂的体外药效学研究[J]. 中国农业科学 2011, 44(19): 4102-4109.
- Li X W, Dong W, Yang K, *et al.* Studies on Pharmacodynamics in vitro of the Florfenicol Dual Suspension Emulsion [J]. Scientia Agricultura Sinica, 2011, 44(19): 4102-4109.
- [24] 杨昆, 杨亚, 刘晗, 等. 氟苯尼考混悬型微乳剂的急性毒性试验[J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(5): 14-16.
- Yang K, Yang Y, Liu H, *et al.* Study on Acute Toxicity of Florfenicol Suspended Microemulsion to Mice [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 46(5): 14-16.
- [25] 刘安刚. 氟苯尼考纳米乳的研制及对奶牛乳房炎的治疗试验[D]. 陕西: 西北农林科技大学, 2011.
- Liu A G. Preparation Of Florfenicol Microemulsion And Treatment On Cows Mastitis [D]. Northwest A & F University, 2011.
- [26] 阳巧梅, 傅规玉. 氟苯尼考纳米乳注射液对猪的安全性试验研究[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2013, 29(11): 173-174.
- Yang Q M, Fu G Y. Experimental Study On Safety of Florfenicol Nanoemulsion Injection In Pigs [J]. China Animal Husbandry And Veterinary Medicine Abstracts, 2013, 29(11): 173-174.
- [27] 凌春生, 吴强, 张丹. 氟苯尼考自微乳制剂的研制[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(8): 493-497.
- Ling C S, Wu Q, Zhang D. Preparation of Florfenicol Self-emulsifying Microemulsion [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2009, 34(8): 493-497.
- [28] 马素英, 尚校军, 闫福林. 氟苯尼考  $\beta$ -环糊精包合物的制备与表征研究[J]. 湖北农业科学, 2011, 50(4): 802-806.
- Ma S Y, Shang X J, Yan F L. Study on Preparation and Characteristics of Florfenicol/ $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes [J]. Hubei Agricultural Sciences, 2011, 50(4): 802-806.
- [29] 魏海涛, 宋敏, 李亮华, 等. 氟苯尼考  $\beta$ -环糊精包合物的制备与表征研究[J]. 华南农业大学学报, 2009, 30(4): 94-97.
- Wei H T, Song M, Li L H, *et al.* Preparation of Inclusion Complex of Florfenicol- $\beta$ -Cyclodextrin [J]. Journal of South China Agricultural University, 2009, 30(4): 94-97.
- [30] 赵玲, 苏健裕, 陈建平, 等. 氟苯尼考  $\beta$ -环糊精包合物的结构表征[J]. 食品工业科技, 2012, 33(20): 148-150.
- Zhao L, Su J Y, Chen J P, *et al.* Structure identification of inclusion complex of Florfenicol with  $\beta$ -cyclodextrin [J]. Science and Technology of Food Industry, 2012, 33(20): 148-150.
- [31] 邓利斌, 欧阳五庆, 景俊年, 等. 氟苯尼考-2-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物制备工艺[J]. 武汉工业学院学报, 2005, 24(1): 10-15.
- Deng L B, Ouyang W Q, Jing J N, *et al.* Optimization of The Preparative Process of Inclusion Compound of Florfenicol-2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin And Identification of The Compound [J]. Journal of Wuhan Polytechnic University, 2005, 24(1): 10-15.
- [32] 陈建平, 赵玲, 苏健裕, 等. 氟苯尼考-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的制备及其结构表征[J]. 应用基础与工程科学学报, 2013, 21(1): 63-70.
- Chen J P, Zhao L, Su J Y, *et al.* Preparation and Structure Identification of Inclusion Complex of Florfenicol with Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin [J]. Journal of Basic Science And Engineering, 2013, 21(1): 63-70.
- [33] 刘洋, 赵修华, 祖元刚, 等. 氟苯尼考 PEG 6000 固体分散体的无溶剂熔融法制备与分析[J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(4): 40-43.
- Liu Y, Zhao X H, Zu Y G, *et al.* Preparation and Analysis of Florfenicol-Polyethyleneglycol 6000 Solid Dispersion Made by Solvent-free Hot-melt Method [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 46(4): 40-43.
- [34] 马素英, 尚校军, 邵水菊. 氟苯尼考 PVPK 30 固体分散体的制备与表征[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2010, 34(5): 525-530.
- Ma S Y, Shang X J, Gao S J. The Study on Preparation and Characterization of Florfenicol-PolyvinylpyrrolidoneK30 Solid

- Dispersions [J]. Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science), 2010, 34(5): 525-530.
- [35] 于欣洋, 赵修华, 祖元刚, 等. 氟苯尼考 PEG6000 固体分散体在大鼠体内的生物利用度研究 [J]. 安徽农业科学, 2014, 42(9): 2613-2614.
- Yu X Y, Zhao X H, Zu Y G, *et al.* Bioavailability Study of Florfenicol-Polyethyleneglycol 6000 Solid Dispersion in Rats [J]. Journal of Anhui Agri. Sci., 2014, 42(9): 2613-2614.
- [36] 杨硕晔, 郭允, 陈西敬. 制剂新技术在水难溶性药物中的应用研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(3): 1228-1231.
- Yang S Y, Guo Y, Chen X J. Application of New Pharmaceutical Technology on Improving the Dissolution of Water-insoluble Drugs [J]. China Pharmacy, 2011, 22(3): 1228-1231.
- [37] 王加才. 氟苯尼考超微粉在肉鸡体内的药动学与药效学研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2006.
- Wang J C. Study On Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Florfenicol Ultrafine Powder In Chicken [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2006.
- [38] 曹航, 符华林, 何燕飞, 等. HPMC 修饰的氟苯尼考微晶体的制备及表征 [J]. 华西药理学杂志, 2015, 30(2): 152-154.
- Cao H, F H L, H Y F, *et al.* Preparation and Characterization of Florfenicol Microcrystal Modified by HPMC [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 30(2): 152-154.
- [39] 吴小宁, 欧阳五庆, 王军. 氟苯尼考脂质体制备方法初探 [J]. 西北农业学报, 2005, 14(5): 53-55.
- Wu X N, Ouyang W Q, Wang J. The Preparation of Florfenicol-Liposomes and Its Properties [J]. Acta Agriculturae Boreali-occidentalis Sinica, 2005, 14(5): 53-55.
- [40] 鞠晓莉, 何军, 杨亚妮, 等. 新型速溶技术在速释制剂研究中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(3): 434-441.
- JU X L, HE J, YANG Y N, *et al.* Applications of Noval Fast-dissolving Technologies to Development of Rapid-release Preparations [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2017, 48(3): 434-441.

(编辑: 侯向辉)