

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.10.10

氟苯尼考及其制剂研究进展

万进¹,麻红利¹,孙少辉¹,戴银娣²,张刚³,王聪^{1*},赵晖^{4*}

(1. 中牧实业股份有限公司,北京 100070;2. 中牧南京动物药业有限公司,南京 210012;

3. 中牧实业股份有限公司黄冈动物药品厂,湖北 黄冈 438000;4. 中国兽医药品监察所,北京 100086)

[收稿日期] 2022-02-28 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 10-0054-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 对近年来国内外氟苯尼考药物、制剂及不良反应等报道进展进行综述。阐述了国内氟苯尼考的生产、质量、原料、制剂研发进展,氟苯尼考的毒副作用等报道进展,分析了氟苯尼考制剂引发不良反应的几种可能因素,并对氟苯尼考新制剂工艺在养殖业减抗限抗的时代背景下发挥氟苯尼考更大应用价值做出展望。文章对氟苯尼考关键点综述有助于养殖场及研发人员加深对氟苯尼考的认识并制定养殖场更合理的氟苯尼考制剂使用方案。

[关键词] 氟苯尼考;制剂;进展;不良反应;影响因素

Research Progress of Florfenicol and Its Preparations

WAN Jin¹, MA Hong-li¹, SUN Shao-hui¹, DAI Yin-di², ZHANG Gang³, WANG Cong^{1*}, ZHAO Hui^{4*}

(1. China animal husbandry industry Co., Ltd, Beijing, 100070, China; 2. China animal Nanjing Veterinary drugs Co., Ltd,

Nanjing, 210012, China; 3. CAHIC Huanggang animal medicine factory, Huanggang, Hubei 438021, China;

4. China Institute of Veterinary Drugs Control, Beijing 100086, China)

Corresponding author: WANG Cong, E-mail: wangcong198895@163.com; ZHAO Hui, E-mail: 171977364@qq.com

Abstract: This paper reviews the progress of reports on flufenicol drugs, preparations and adverse reactions at home and abroad in recent years. It describes the production, quality, raw materials and preparation research and development progress of florfenicol in China, as well as the reported progress of toxic and side effects of florfenicol at home and abroad, and analyzes several possible factors of adverse reactions caused by florfenicol preparation. At the same time, the new preparation technology of florfenicol is expected to give full play to the greater application value of florfenicol under the background of reducing and limiting resistance in aquaculture industry. The summary of the key points of florfenicol throughout the article will help farms and R & D personnel deepen their understanding of florfenicol and formulate a more reasonable use plan of florfenicol preparation in farms.

Key words: florfenicol; preparations; progress; adverse reactions; influence factor

作者简介: 万进, 硕士, 从事兽药研究。

通讯作者: 王聪, E-mail: wangcong198895@163.com; 赵晖, E-mail: 171977364@qq.com

氟苯尼考 (florfenicol, FFC), 也称氟甲砜霉素, 为酰胺醇类动物专用抗菌药物, 已广泛应用于我国养殖业。FFC 化学名称: D-(+)-苏式-1-对甲砜基苯基-2-二氯乙酰氨基-3-氟丙醇, 分子式 $C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$, 其相对分子量为 358.2^[1]。该药由美国的先灵葆雅 (Schering-Plough) 公司于上世纪 70 年代末开发, 由氟原子取代甲砜霉素中丙烷链 3 碳位置上的羟基而来, 是氯霉素、甲砜霉素的升级产品^[2]。

FFC 于 1990 年批准在日本上市, 用于水产养殖, 后于 1996 年获批在美国上市, 获批产品商品名分别为 Florocol 和 Nuflox, 用于牛呼吸道疾病防控, 随后陆续在亚洲、美洲、欧洲二十多国批准使用, 该药已在我国于 1999 年批准为国家二类新兽药。由于氯霉素可导致严重的致再生障碍性贫血这一不良反应, 使其在食品动物使用造成安全风险而被多国陆续强制禁用于畜牧养殖业, FFC 因其更高安全性成为了该类药物首选, 获得了更广的市场前景。据数据统计显示, 仅我国市场 2013 年全年 FFC 的使用量已超过 1 万吨^[3]。到目前为止, 全国兽药生产企业持有的 FFC 剂型有效批文如下: 氟苯尼考粉 (靶动物: 猪、鸡、鱼) 2075 个、氟苯尼考可溶性粉 (靶动物: 鸡) 375 个、氟苯尼考预混剂 (靶动物: 猪) 74 个、氟苯尼考注射液 (靶动物: 猪、鸡、鱼) 1145 个、氟苯尼考溶液 (靶动物: 鸡) 385 个、氟苯尼考子宫注入剂 (靶动物: 牛) 9 个、氟苯尼考甲硝唑滴耳液 (靶动物: 犬、猫) 33 个^[4], 总计 4096 个有效批文, 数据截止 2022 年 1 月 31 日。

1 理化性质

氟苯尼考性状为白色或类白色结晶性粉末, 无臭、味苦, 熔点为 152-156 °C; 在 pH 值为 3-9 的范围内能保持结构的稳定, 但在强酸的条件下, 氟甲砜霉素分子中的酰胺键会断裂。氟甲砜霉素分子极易溶于二甲基甲酰胺, 易溶于有机溶剂如丙二醇、N-甲基吡咯烷酮, 在甲醇中可溶解, 在冰醋酸中略溶, 在水或氯仿中极微溶解; 0.5% 水溶液的 pH 值应为 4.5-4.6。

2 FFC 的抗菌机制及抗菌活性

FFC 脂溶性好, 可弥散性进入细菌胞内, 通过作用于细菌 70S 核糖体的 50S 亚基, 抑制其转肽酶功能, 使蛋白质肽链延长受阻而达到阻止蛋白质合成的目的, 从而达到抑菌作用。药敏实验显示, FFC 对大部分革兰氏阳性菌、阴性菌均有很好抑制作用, 同时对螺旋体、立克次氏体、阿米巴原虫等均有较强的抗菌作用。酰胺醇类药物甲砜霉素和氯霉素易导致细菌对其耐药与质粒中介的乙酰转移酶使药物丙烷链 3 碳的羟基乙酰化失活有关。而 FFC 的该活性基团为氟原子, 可逃避乙酰转移酶的作用, 从而使 FFC 对甲砜霉素和氯霉素产生耐药性的菌株如耐甲砜霉素的大肠杆菌、伤寒沙门氏菌、溶血性巴氏杆菌、金黄色葡萄球菌及胸膜肺炎放线杆菌等仍保持敏感^[5]。近年来文献报道表明细菌对 FFC 的耐药已经产生, 耐药菌对 FFC 产生耐药的机制主要是通过特异或非特异的外排泵基因编码的外排泵系统使细菌获得耐药性^[6], 其中以 floR、fexA 和 fexB 等耐药基因介导的 FFC 耐药质粒在各类耐药菌株中普遍流行^[3]。

3 FFC 质量控制技术研究进展

市场上 FFC 制剂质量与口碑差异巨大, 原料药质量水平是决定制剂质量的第一要素。当前 FFC 原料药的生产工艺为化学合成法, 涉及水解、中和、环合、氟代、开环及缩合等多步反应^[2], 优化合成工艺, 提高原料药纯度, 降低杂质 (包含溶剂残留) 数量、含量成为 FFC 原料药质量的关键点。关于 FFC 的合成技术路线已有多个文献报道, FFC 的总收率已由最初的不足 30% 提升至 80.0%^[7-9]。对 FFC 合成工艺中产生杂质的研究已有多篇报道^[10-11]。徐新良等对标欧盟药典中 FFC 的两个杂质的结构、含量等要求, 首次报道了这两个杂质的合成方法, 将有助于 FFC 原料质量的研究^[11]。徐金雷等也对 FFC 合成产生的杂质进行了化学结构和含量测定, 为所属单位 FFC 原料在欧盟、美国等市场的注册工作打下了坚实的技术基础^[10]。《中华人民共和国兽药典 (2020 年版)》规定, 按原料药折干计算, FFC

含量需不少于 98.0%, 主要杂质 A 不超过 0.5%, 总杂不超过 2.0%^[4]; 欧盟药典方法草案 (PA/PH/Exp. 7/T (17) 3 ANP R1) 对 FFC 原料杂质标准高于我国, 草案显示 FFC 原料有两个主要杂质, 主要杂质不超过 0.3%, 其他杂质不超过 0.2%, 总杂不超过 1.0%。经调研分析, 包括湖北中牧安达药业有限公司的国内 5 家 FFC 原料头部生产厂家在原料含量和杂质控制方面已达到欧盟标准, 某企业的主杂 A 能控制在 0.1% 以下, 总杂控制在 0.3% 以下, 产品质量已跻身国际一流产品标准。

此外, FFC 的传统合成工艺涉及氯霉素反应环节, 氯霉素作为养殖业违禁药物已明确规定在兽药及肉蛋奶中不得检出。当前 FFC 的合成方法多以 D-对甲砒基苯丝氨酸乙酯为反应起点, 经还原、环合、氟化和水解等化学反应, 过程中无氯霉素生成环节, 因氯霉素残留带来的产品安全隐患可以得到消除, 如国内知名企业中牧南京动物药业有限公司生产的 FFC 制剂产品 (商品名: 氟欣泰) 就获得了权威机构颁发的无氯霉素残留证明证书。

4 FFC 制剂研发进展

配方及制剂工艺是影响 FFC 临床疗效高低的重要因素。其相关的 FFC 制剂如采用新制剂工艺的粉散剂^[12-15]、口服液^[16-17]、注射液^[18-19]及崩解片^[20-21]研究均已开展。

张乐等^[12]研究新包被工艺生产的 FFC 制剂与国内外两同类产品在猪体内的生物等效性及药代动力学特征, 发现采用新工艺环糊精包被的 FFC 制剂相比于两种参比制剂的相对生物利用度分别为 122.51% 和 117.52%, 且峰浓度低、药物达峰时间长、新剂型的 FFC 在体内有更长的停留时间, 此研究表明新工艺下的 FFC 有更好的缓释作用, 具有更好的生物安全性, 药效维持时间长, 生物利用度有效提高。万进等^[13]亦进行了相关研究, 采用最新包合工艺的 20% FFC 粉在与某进口产品 2% FFC 预混剂比较药动学研究发现二者在猪体内可视为有相似的药动学过程, 但前者在饮水灌服给药时能在更短的时间吸收分布、起效更快。同时传统预混剂剂型的 FFC 剂采用医药工艺领域的新技术取得

了性能方面的显著提升, 孙继超^[14]采用固体分散技术优化了 FFC 的处方工艺, 并在溶出度一致性、急性毒性及药代动力学方面与纽氟罗进行比较研究, 发现上述两种参比制剂在溶出度、药代动力学参数方面均呈一致性, 临床推荐在用量及用药次数一致的情况下, 二者可相互替代; 急性毒性实验表明, FFC 预混剂对 Wistar 大鼠的口服急性毒性半数致死量 (LD50) 大于 2000 mg/kg (低毒), 急性毒性靶器官可能是肝脏, 但推荐治疗剂量下 FFC 的安全性高。刘凡^[15]亦进行 FFC 纳米剂型研究, 以二甲基甲酰胺为辅料, 采用超声法与高压均质法相结合, 将 FFC 制备成新型的纳米制剂, 对大肠杆菌、沙门氏菌等 5 种病原菌抑菌试验及毒理学检测等指标均优于普通 FFC 制剂, 家兔药代动力学实验结果表明该纳米制剂作用家兔具有吸收快、代谢快、分布广治疗效果迅速的特点。

何猛^[16]、程飞^[17]采用乳剂和混悬剂制备技术相结合制备 FFC 双混悬型乳剂口服液, 并进行了该制剂的稳定性评价, 对小鼠和靶动物鸡的药动及安全性研究, 以及对鸡大肠杆菌和鸡白痢沙门氏菌的体外抑菌效应和临床治疗效果, 发现 FFC 双混悬型乳剂口服液稳定性良好, 毒理学研究发现 FFC 属于实际无毒物质, 以高于临床推荐剂量 5 倍使用是安全可靠的; FFC 双混悬型乳剂口服液的体外抑菌效果和 FFC 溶液相当; 初步确定中剂量 (1.0 ml/L) FFC 双混悬型乳剂口服液在治疗鸡大肠杆菌病和鸡白痢沙门氏菌病中效果优于 FFC 溶液 (1.0 ml/L); 药动学方面 FFC 双混悬型乳剂口服液相较于 FFC 溶液 (氟欣康) 在鸡体的半衰期明显长于市售 FFC 溶液 (氟欣康), 具有一定的缓释长效的效果。

王志霞^[18]研究了复方 FFC 注射液在治疗猪呼吸道细菌性疾病方面相较于单方制剂的优势。研究通过筛选工艺配方发现氟苯尼考与盐酸多西环素 1:1 的比例联合用药时对治疗猪呼吸道细菌性感染具有协同作用, 同时该复方注射剂型显著延长了 FFC 在体内的停留时间, 其 AUC 与单方 FFC 注射剂相比差异显著, 另一组分多西环素与单方注射液药动学参数差异不显著。李姝琪^[19]研究了一种

新型材料制备的 FFC 纳米粒制剂以达到提高 FFC 水溶性及药物缓释的目标,该研究采用改良的单一乳化溶剂挥发法,以聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)为载体材料,探讨了以 PLGA 为载体的 FFC 药物控制释放体系,提高了 FF 在制剂中的溶解度,粒径均一稳定,生物相容性好,制剂安全性高,可用于静脉注射给药,一定程度上提高了药物的抑菌活性。该研究证明了以 PLGA 为载体的 FFC 纳米粒给药系统是非常有发展前景的新型药物制剂。

FFC 崩解片的相关研究也已有开展,何家康^[20]采用热熔挤出技术制备氟苯尼考肠溶固体分散体,再赋以相关崩解剂、矫味剂及润滑剂制成口腔崩解片,具备快速崩解、口感良好、容易吞咽、提高动物服药的顺应性等优点,可用于猪、禽类、宠物等的细菌性感染,安全性试验结果表明产品安全可靠。刘畅^[21]将 FFC 速崩片应用于宠物方面进行了专门研究,以聚维酮(PVPk30)、微晶纤维素(MCC102)、T80 乳糖及微粉硅胶等辅料筛选出最佳工艺处方,并制得成品。在德国牧羊犬体内的药代动力学实验表明,FFC 速崩片口服给药吸收快,达峰时间短,患病动物给药后能够快速起效。该研究表明 FFC 速崩片是将来宠物市场领域内有广阔应用前景的新剂型。

5 副反应等不良反应报道事件

虽然 FFC 制剂因其高效广谱的抗菌活性已广泛用于我国养殖业,但近些年因 FFC 导致畜禽不良反应时有报道^[2]。药物构效关系表明,氯霉素的再生障碍性贫血副作用与苯环对位的硝基有关,FFC 因甲砒基取代了苯环对位上的硝基,不具有再生障碍性贫血的副作用,但能可逆性抑制红细胞生成^[22],且另有文献报道 FFC 在较高剂量下,可以对动物的消化、生殖系统以及不同的内脏器官造成不同程度的损伤^[23]。已有文献报道,FFC 对多种经济动物有一定急性、亚慢性毒性^[24-27]。FFC 对南美白对虾无节幼虫浸泡 24 h 的 LC_{50} 为 64.0 mg/kg,表明 FFC 对南美白对虾有较高的毒性,其毒性作用机制还有待研究^[24],另徐力文等^[25]研究 FFC 对杂色鲍的急性毒性研究也发现杂色鲍对 FFC 的

中毒率高,且对器官的损伤呈不可逆性,研究发现 FFC 毒性与腺体内结缔组织胶原纤维弥散性广泛坏死有关。除 FFC 对水产动物的急性毒性研究之外,哺乳动物上相关研究也已展开。杨桂香等^[26]进行了 FFC 对大鼠的 30 d 毒性试验研究,发现 50 mg/kg 剂量的 FFC 对大鼠肾脏有轻微损伤,100 mg/kg 的 FFC 可使大鼠增重速率显著降低,血常规指标白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、血小板的数目显著减少,尿素显著增加,雄性大鼠睾丸严重萎缩、生精细胞和精子严重减少,其毒性机制还有待深入研究。Hu 等^[27]进行了 FFC 对仔猪免疫系统的毒性研究,发现以治疗剂量 30 mg/(kg·BW) 饲喂,每天 2 次,连续 10 天,猪瘟病毒抗体水平、血清种热休克蛋白和白介素-6 的浓度、B 细胞淋巴瘤 2、肿瘤抑制因子 p53 等水平均有所下降,该治疗剂量的 FFC 诱导了仔猪造血和淋巴器官的暂时毒性,对造血和免疫功能有一定影响。此外,FFC 导致的畜禽胚胎毒性也已有报道^[28-29]。Hu 等^[28]对 FFC 在禽类胚胎毒性研究亦发现,FFC 可降低经该药治疗后的母鸡鸡胚孵化率,病例检查发现 FFC 导致早期胚胎的心脏、血管发育异常表现为心脏横径变短、心室肌小梁排列紊乱、心室壁厚度减少,其胚胎毒性机制可能与 FFC 下调了血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子相关基因的表达水平有关。AL-Shahrani 等对 FFC 对鸡胚毒性的研究也表明 FFC 可诱导经药物处理后的早期鸡胚死亡,在停药后鸡群鸡胚孵化率将逐步恢复正常,该毒性是可逆的^[29]。正因为 FFC 可导致胚胎毒性,动物组织中残留 FFC 或代谢物氟苯尼考胺会对消费者健康造成威胁,张春晖等^[22]因此撰文呼吁对动物源食品中 FFC 的残留量严格控制。

6 FFC 制剂的安全性分析

据已有文献及养殖场主的反馈,FFC 制剂在使用时能引起多种经济动物的不适、脏器损伤等不良反应,Willimas 等^[24]、徐力文等^[25]的研究发现水产经济动物使用 FFC 后均呈现一定的中毒症状,剖检可观察到不同程度的内脏器官损伤;杨桂香等^[26]、Hu 等^[27]的研究表明 FFC 对大鼠、仔猪的免疫器官

有一定抑制作用;张春辉等^[22]、AL-Shahrami 等^[29]对 FFC 的胚胎毒性亦进行了报道;Hu 等^[28]对 FFC 诱导的早期胚胎死亡机制进行了分子生物学层面的研究,发掘出相关功能基因异常表达与早期胚胎死亡之间的联系,有助于研发人员对 FFC 引起的胚胎毒性有进一步的认识。FFC 为合成类化药,杂质为影响产品安全性的关键因素之一。徐金雷等人对开发的 FFC 合成新工艺产生的唯一一个主杂进行了化学结构确定,为甲砒霉素,与欧盟标准中主要杂质 A 结构一致^[11]。甲砒霉素安全性与 FFC 相同,均不会引起再生障碍性贫血,是安全性较好的一类杂质,然而反应生成的其他杂质及成品中带入有机溶剂对 FFC 安全性影响还需探讨、研究。此外,对映异构体也是一类特殊的“杂质”。FFC 合成原料 D-对甲砒基苯丝氨酸乙酯中含有不超过 3% 的(1S,2R)-对甲砒基苯丝氨酸乙酯,该化合物经过化学反应将会得到 FFC 的对映异构体^[2]。互为对映异构体的化合物虽然物理、化学性质相同,但两者为不同的物质,有相同或相反的药理学活性,故 FFC 引发的不良反应可能与其对映异构体存在有一定关联。制剂产品成分包括药物原料以及辅料,辅料成分的安全性与制剂安全性紧密相关,因此对辅料的质量控制是确保氟苯制剂安全可靠的重要措施之一。

7 小 结

FFC 已于国内上市二十余年,是我国养殖业广泛使用的动物专用类抗菌药物。国内养殖业对 FFC 庞大的市场需求催生众多化工企业、兽药企业对该药物的研发投入不菲,并取得了很大进展。当前 FFC 原料质量水平已大幅提高,新制剂工艺的研发及应用如纳米工艺、复方制剂新工艺等在提升氟苯尼考临床疗效、消除产品毒副作用重要性日益凸显,崩解剂、注射液等剂型应用于宠物、兔等动物的药效学研究将为 FFC 扩大使用范围提供数据支撑。总之,在养殖业减抗限抗和聚焦动物福利的行业背景下,开发疗效显著且安全系数更高的 FFC 制剂已是行业趋势,将为 FFC 更好服务于我国养殖业打下技术基础。

参考文献:

- [1] 宋宇迎,李洁,丰东升,等. 浅谈兽药氟苯尼考[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2020(04): 49-50.
Song Y Y, Li J, Feng D S, *et al.* Discussion on veterinary drug florfenicol[J]. Shanghai animal husbandry and veterinary communication, 2020(04): 49-50.
- [2] 余虹,李逐波. 国内氟苯尼考的合成与开发进展[J]. 畜牧兽医科技信息, 2007(02): 14-15.
Yu H, Li Z B. Progress in synthesis and development of florfenicol in China[J]. Animal Husbandry and Veterinary Science and Technology Information, 2007(02): 14-15.
- [3] 刘蔚雯,汪洋. 细菌对氟苯尼考的耐药机制研究进展[J]. 中国动物传染病学报, 2018, 26(01): 1-6.
Liu W W, Wang Y. Mechanisms of Bacterial Resistance to Florfenicol [J]. Chinese Journal of Animal Infectious Diseases, 2018, 26(01): 1-6.
- [4] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典二〇二〇年版[S]. China Veterinary Pharmacopoeia Committee. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China, version 2020[S]
- [5] 张雪梅. 氟苯尼考抗炎活性及对炎性信号传导通路的调控[D]. 沈阳: 吉林大学, 2009.
Zhang X M. Anti-inflammatory Activity and Regulation on Inflammatory Signal Transduction Pathway of Florfenicol [D]. Shenyang: Jilin University, 2009.
- [6] Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, *et al.* Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. FEMS Microbiology Reviews. 2004, 28(5): 519-42.
- [7] 卢庆梁,周金培. 氟苯尼考的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(07): 481-484.
Lu Q L, Zhou J P. Synthesis of Florfenicol[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2010, 41(07): 481-484.
- [8] 汪忠华. 氨基醇类抗生素甲砒霉素和氟苯尼考的不对称合成研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
Wang Z H. Studies on Asymmetric Synthesis of Amino Alcohol Antibiotics: Thiamphenicol and Florfenicol [D]. Shanghai: Fudan University, 2011.
- [9] 王峥. 高纯度氟苯尼考产业化应用. 湖北省,湖北中牧安达药业有限公司, 2013-04-24.
Wang Z. Industrial application of high purity Florfenicol. Hubei Province, Hubei Zhongmu Anda Limited Company, 2013-04-24.
- [10] 徐金雷,麻红利,王峥,等. 氟苯尼考主要杂质确定以及合成研究[J]. 精细化工中间体, 2018, 48(06): 33-35+73.
Xu J L, Ma H L, Wang Z, *et al.* Structural Confirmation and Synthesis of Florfenicol Impurities[J]. Fine Chemical Intermediates, 2018, 48(06): 33-35+73.

- [11] 徐新良, 王磊, 张波, 等. 氟苯尼考特定有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(08): 1037-1040.
Xu X L, Wang L, Zhang B, *et al.* Synthesis of Specific Related Substances of Florfenicol [D]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2021, 52(08): 1037-1040.
- [12] 张乐, 张广峰, 朱崇森, 等. 环糊精包合氟苯尼考在猪体内的药代动力学研究[J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(06): 1934-1941.
Zhang L, Zhang G F, Zhu C S, *et al.* Study on Pharmacokinetics of Cyclodextrin-encapsulated Flufenicol in pigs [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2020, 47(06): 1934-1941.
- [13] 万进, 牛志强, 徐瑞华, 等. 两种氟苯尼考制剂产品比较药动学研究[J]. 中国动物保健, 2017, 19(05): 82-85.
Wan J, Niu Z Q, Xu R H, *et al.* Comparative pharmacokinetics of two flufenicol preparations [J]. Chinese Journal of animal health, 2017, 19(05): 82-85.
- [14] 孙继超. 氟苯尼考预混剂工艺优化及体内外药理学评价[D]. 北京: 中国农业科学院, 2020.
Sun J C. Study on Process Optimization and *in vivo* and *in vitro* Evaluation of Florfenicol Premix [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2020.
- [15] 刘凡. 氟苯尼考纳米制剂的制备及其药效学评价[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2016.
Liu F. Preparation of Florfenicol Nano-agents and its pharmacodynamics Evaluation [D]. Changsha: Hunan agricultural University, 2016.
- [16] 何猛. 氟苯尼考双混悬型乳剂口服液的安全性评价及药动学研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019.
He M. Safety Evaluation and Pharmacodynamic Study of Florfenicol Double-suspension Emulsion Oral Liquid [D]. Changsha: Hunan agricultural University, 2019.
- [17] 程飞. 氟苯尼考双混悬型乳剂口服液的制备及代谢动力学研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019.
Cheng F. Study on Preparation and Metabolism Kinetics of Flufenicol Double Suspension Emulsion Oral Liquid [D]. Changsha: Hunan agricultural University, 2019.
- [18] 王志霞. 盐酸多西环素-氟苯尼考注射液的制备和药动学研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2020.
Wang Z X. Preparation and Pharmacokinetics of Doxycycline Hydrochloride and Florfenicol Injection [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2020.
- [19] 李姝琪. 以聚乳酸-羟基乙酸为载体的氟苯尼考药物控制释放体系及抗菌性能的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
Li S Q. Study on the controlled release system and antibacterial activity of flufenicol with poly(lactic-co-glycolic acid) as carrier [D]. Guangzhou: Guangzhou Pharmaceutical University, 2021.
- [20] 何家康. 一种氟苯尼考肠溶口腔崩解制剂及其制备方法. 广西壮族自治区, 广西大学, 2019-02-05.
He J K. An invention relates to an enteric coated oral disintegration preparation of flufenicol and a preparation method. Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi University, 2019-02-05.
- [21] 刘畅. 氟苯尼考速崩片的制备及药代动力学研究[D]. 成都: 四川农业大学, 2018.
Liu C. Preparation and pharmacokinetic study of Florfenicol Disintegrating Tablets [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2018.
- [22] 张春辉, 邢广旭, 胡晓飞, 等. 动物专用药物氟苯尼考的研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2019, 38(05): 95-98.
Zhang C H, Xing G X, Hu X F, *et al.* Reviewed on the animal medicine flufenicol [J]. JTCVM, 2019, 38(05): 95-98.
- [23] 孙继超, 董朕, 张继瑜, 等. 氟苯尼考毒性的研究进展[J]. 湖北农业科学, 2020, 59(12): 9-12.
Sun J C, Dong Z, Zhang J Y, *et al.* Research progress on the toxicity of flufenicol [J]. Hubei Agricultural Sciences, 2020, 59(12): 9-12.
- [24] Willimas R R, Bell T A, Lightner I D V. Shrimp antimicrobial testing. II. toxicity testing and safety determination for twelve antimicrobials with penaeid shrimp larvae [J]. Journal of Aquatic Animal Health, 1992, 4(4): 262-270.
- [25] 徐力文, 廖昌蓉, 刘广锋, 等. 氟苯尼考对杂色鲍的急性毒性及组织毒理学[J]. 大连水产学院学报, 2005(04): 295-299.
Xu L W, Liao C R, Liu G F, *et al.* A cute toxicity and histological toxicology of flufenicol to abalone *Haliotis diversicolor Reeve* [J]. Journal of Dalian Fisheries University, 2005(04): 295-299.
- [26] 杨桂香, 邓国东, 邹明等. 氟苯尼考的急性毒性和亚慢性毒性试验[J]. 中国兽医学报, 2000(03): 275-278.
Yang G X, Deng G D, Zou M, *et al.* Acute and Subchronic Toxicity of Florfenicol on Rats [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2000(03): 275-278.
- [27] Hu D, Zhang T, Zhang Z, *et al.* Toxicity to the hematopoietic and lymphoid organs of piglets treated with a therapeutic dose of flufenicol [J]. Veterinary Immunology Immunopathology. 2014, 162(3-4): 122-31.
- [28] Hu D, Meng F, Cui Y, *et al.* Growth and cardiovascular development are repressed by flufenicol exposure in early chicken embryos. Poultry Science. 2020, 99(5): 2736-2745.
- [29] Al-Shahrani S, Naidoo V. Florfenicol induces early embryonic death in eggs collected from treated hens. BMC Veterinary Research. 2015, 11: 213.