



基于制剂新技术提高氟苯尼考溶解性的研究进展

王志霞, 黎欣, 武梦茹, 谢书宇, 陈冬梅, 陶燕飞, 黄玲利, 袁宗辉*

(1. 华中农业大学动物医学院, 湖北武汉 430070; 2. 华中农业大学国家兽药残留基准实验室、农业部食品兽药残留检测重点实验室, 湖北武汉 430070)

摘要: 氟苯尼考作为酰胺醇类抗生素, 因其广谱高效、吸收快、分布广、半衰期长、无残留或残留低等特点, 被列为动物专用抗生素, 主要用于治疗禽畜细菌感染性疾病。氟苯尼考的相关制剂已在亚洲、欧洲和美洲的多个国家上市, 我国于 1999 年正式批准氟苯尼考为国家二类新兽药。氟苯尼考在兽药领域发挥着重要的作用, 但因为其水溶性差, 使得药效发挥受到限制, 近年来就如何提高氟苯尼考的溶解性进行了大量的研究。在此基础上, 综述了以制剂新技术为手段, 改善氟苯尼考溶解度和生物利用度的最新研究进展, 从而促进该药的临床应用效果与适用范围。

关键词: 氟苯尼考; 制剂新技术; 溶解度; 生物利用度

DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2020.10.016

中图分类号: S859.5⁺3; S859.79⁺6

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2020)10-0091-05

氟苯尼考又称氟甲砜霉素, 是甲砜霉素的氟化衍生物, 它能够抑制细菌蛋白质的合成。氟苯尼考的抗菌性能明显优于氯霉素与甲砜霉素, 在临床上主要用于治疗禽畜细菌感染性疾病^[1-2], 内服或肌肉注射后吸收快、分布广、半衰期长。因为其高效性和安全性, 在兽药领域发挥着重要的作用, 属于动物专用的广谱抗生素^[3], 在食品动物生产中具有特殊价值。市售的氟苯尼考制剂主要有氟苯尼考粉剂^[4]、氟苯尼考溶液剂、氟苯尼考预混剂、氟苯尼考注射剂等。而近些年来国内外在氟苯尼考的新剂型研发方面取得了很大的进展^[5], 主要包括氟苯尼考纳米乳、氟苯尼考固体脂质纳米粒、氟苯尼考混悬液、氟苯尼考脂质体等。

氟苯尼考在生物药剂学分类系统中属于 II 类药物, 意味着氟苯尼考在进入动物体内之后被迅速吸收, 但是它在体内的溶解度低, 因而限制了氟苯尼考的临床应用, 给临床用药带来了极大的不便。对于氟苯尼考溶解度低的问题, 国内外学者进行了大量的探索和研究, 一方面是在氟苯尼考的分子结构中引入其他基团, 由于氟苯尼考的分子组成中含有一个仲羟基, 可以利用脂质对其进行修饰, 修饰之后的药物分子在体外没有活性或活性较低, 而在进入体内后经酶或非酶物质的转化^[6], 释放出活性药物从

而发挥药效, 这一过程的目的在于通过化学修饰, 从根本上解决难溶性药物不溶于水的问题, 提高药物的溶解速率。另一方面是通过一系列制剂学技术手段, 以特定的生产工艺解决氟苯尼考水溶性低的问题, 为氟苯尼考制剂的研发和原药的开发应用提供技术支持^[7], 使氟苯尼考更有效地应用于畜禽生产。本文就提高氟苯尼考溶解度的各种方法进行综述, 为研发高生物利用度的氟苯尼考制剂提供参考。

1 物理包裹法

利用范德华力或者氢键的作用, 将氟苯尼考等难溶性药物包裹在载体分子如环糊精或脂质体分子中, 制备的包合物、脂质体、药物微球, 可以明显改善药物的不良特性, 从而更好的发挥药物的抗病杀菌作用。下面将从包合技术、脂质体技术和微球技术三个方面就物理包裹法提高氟苯尼考的生物利用度进行详细概述。

1.1 包合物技术

包合物技术是指一种分子被包裹于另一种分子的空腔结构中, 形成大量拥有低溶解度分子的水溶性包合物^[8], 从而改善难溶性药物的溶解度。

应用于包合物技术的材料主要有环糊精及其衍生物, 常见的环糊精有 α 、 β 和 γ 3 型, 其中最常用的为 β 型, 由于羟丙基- β -环糊精优良的水溶性、热稳定

收稿日期: 2019-09-25

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFD0501402)。

作者简介: 王志霞(1992-), 女, 甘肃省平凉人, 硕士研究生, 主要从事兽药新制剂研发。* 通讯作者

性、无刺激性和溶血性低等特点^[9],使得 β 型的环糊精被广泛的用于包合技术,其中以2-羟丙基- β -环糊精的应用最为广泛。近些年来,包合物技术在兽药研发领域得到了广泛的应用,技术手段也渐趋成熟。随着一些高分子包合材料的合成和先进设备的引入,包合物技术已被广泛的用于兽药制剂的研制中。魏小藏采用饱和溶液法^[10],制备的氟苯尼考- β -环糊精包合物,氟苯尼考的生物利用度得到了显著提高。邓利斌将氟苯尼考制成包合物^[11],包合后的氟苯尼考溶解度提高了约35.6倍之多。马可等通过饱和水溶液法制得的氟苯尼考包合物^[12],通过测定包封率和产率发现,该包合物的包封率为91.85%,其中产率均值为91.26%,在15 min时溶出率可达100%,为氟苯尼考原料药的5倍。

包合物技术通过范德华力或氢键作用将难溶性药物包裹于环糊精的空腔结构中,可以显著增加难溶性药物的水溶性,提高药物的稳定性,同时可以促进药物的缓释作用。但是由于该技术操作步骤繁琐,且包合材料 β -环糊精比较昂贵,以及环糊精类物质有限的水溶性和肾毒性,限制了环糊精类物质的使用,使得氟苯尼考包合制剂产业化仍然面临很大的困难。

1.2 脂质体技术

脂质体作为一种新型的药物载体,可以包裹能溶于水或不溶于水的各类药物,药物被脂质体包裹之后^[13],具有靶向性、长效性、高效性、低毒性、副作用小以及稳定性高等特点。近些年来,脂质体作为药物载体被广泛的应用于制剂研究,而且一部分工作已进入到临床应用阶段。

与其他制备工艺相比较,冷冻干燥法制备的脂质体,因为其制备方法稳定性好,包封率比较高,且易达到无菌要求,因而用该方法制备的脂质体有着广泛的前景,国外一种称为MTP-PE冻干脂质体已经进入二期临床阶段。

吴小宁等人通过改良的反向蒸发法制备的氟苯尼考脂质体^[14],包合率高,稳定性较好,回收率差异不显著。用该方法制备的脂质体对5种不同的细菌进行体外抑菌试验,结果表明氟苯尼考脂质体的疗效远高于氟苯尼考原料药。同时其在另一个试验中应用6种不同的制备方法来论证制备方法对氟苯尼考脂质体的质量指标的影响^[15],结果表明,改良后的反向蒸发法有较好的稳定性,对氟苯尼考的包封率可达 $51.83\% \pm 0.217\%$ 。

难溶性药物被制成脂质体之后具有较好的亲脂性,在进入动物体内之后容易穿过细胞膜到达作用

部位,发挥它的药效作用,增加氟苯尼考的生物利用度。

1.3 微球技术

药物微球是一种以淀粉、明胶和环糊精等高分子聚合物为载体^[16],把固体或液体难溶性药物包裹在其空穴结构内,形成微小球状实体的药物新剂型。药物被制成微球之后,被器官的网状内皮系统所吞噬^[17],在靶点缓慢释放药物。该技术可以显著增加药物稳定性和生物相容性^[18],提高适口性,降低不良反应,同时保护药物不受体内酶的影响,以及赋予药物靶向性、缓释和控释等优越性能^[19],以达到长效的目的。其中较常用的载体有淀粉和明胶,因其良好的生物相容性、低毒性等特点,被作为靶向药物的载体在医药卫生领域广泛研究和应用^[20]。

李仲谨以可溶性淀粉为原材料,采用包埋法制备的氟苯尼考微球^[21],包封率可达64.2%,在体外的释药规律符合一级释放方程,具有缓释作用。林卫瑞等人制备的氟苯尼考缓释微球圆整均一^[22],粒径在40 nm~50 nm之间,载药量可达17.52%,所制备的微球在Hanks人工模拟体液中有很好的缓释作用。

由于氟苯尼考微溶于水,被制成微球之后,可显著提高药物的包封率和载药量,由于微球具有良好的生物相容性和靶向性。药物进入动物体内之后,到达目标组织,它可以通过控制微球粒径的范围^[23],使药物浓度在靶组织显著的超过了传统制剂,从而来发挥提高氟苯尼考生物利用度的作用。

2 物理分散法

物理分散法是通过将药物分子分散在另一种液体或者固体成分中,形成分子分散系统,以此来改善氟苯尼考等难溶性药物的水溶性,如微乳技术和固体分散体技术等;或者通过外力的作用,降低药物分子的粒径,使药物分子更加均匀的分散开来,增加其表面积,从而提高药物分子的溶解度,如超微粉碎技术。下面将从微乳技术、固体分散体技术和超微粉碎技术几个方面对物理分散法进行介绍。

2.1 微乳技术

纳米乳是各相通过适当的比例形成的一种热力学稳定体系^[24]。纳米乳不易受体内蛋白质的影响,因而延长了其在动物机体内的生物半衰期。纳米乳作为一种新型的药物载体,具有稳定性好、溶出度高、生物利用度高^[25]、药物稳定及药效高等优点。

时菲菲等以O/W型纳米乳作为载体^[26],将氟苯尼考包裹于纳米乳滴中,使氟苯尼考的溶解度达到7.5 mg/mL,在很大程度上起到了增溶的作用,经离心稳定试验和长期试验证实,该纳米乳具有热动

力学稳定性。用该氟苯尼考纳米乳做金黄色葡萄球菌、枯草芽胞杆菌、大肠埃希菌和微杆菌等细菌的体外抑菌试验,抑菌试验很好地体现了该纳米乳广谱抑菌的特点,抑菌活性明显强于同浓度的氟苯尼考溶液剂。凌春生制备的氟苯尼考自乳化微乳^[27],通过测定溶解度,绘制伪三元相图,以乳液的粒径、乳化时间和颜色为评价指标,来评价所制备的微乳。该制剂的平均粒径为 25 nm,在 3 min 内完成微乳化,在 0.1 mol/L 盐酸溶液中,在 10 min 内溶解完全。

2.2 固体分散体技术

难溶性药物通过各种不同的形态^[28],分散在另一种生物惰性基质(如聚合物)中^[29],呈固体分散体的形式。固体分散体技术能够提高难溶性药物的溶出度,以此增加药物的水溶性以及动物机体对药物的吸收速度^[30],从而提高药物的临床应用。

王笃学等人制备的氟苯尼考固体分散体^[31],药物累积溶出率为 76.80%,物理混合物的累积溶出率仅为 20.5%。由于氟苯尼考原料药微溶于水,而该固体分散体的药物累积溶出率显著高于物理混合物,说明该技术对氟苯尼考具有明显的增溶作用。李胜利等用各种高分子材料作为基础,采用不同的操作方法制备氟苯尼考固体分散体^[32],探究氟苯尼考原料药、物理混合物和固体分散体的溶解度以及累积溶出率之间的差异。试验发现 5 种载体分子的增溶效果依次为 PEG 6 000 > PEG 4 000 > PVP k-30 > PVP k-15 > 泊洛沙姆 188,其中氟苯尼考与聚乙二醇 6 000 的比例为 1:4 时,固体分散体的溶解度和体外溶出速率均为最优。通过对氟苯尼考原料药、物理混合物及氟苯尼考固体分散体的平衡溶解度和体外累积溶出率进行测定,发现氟苯尼考固体分散体相对于氟苯尼考原料药和物理混合物,溶解度和溶出速率得到了明显的提高。

2.3 超微粉碎技术

超微粉碎技术是指药物在机械力或者流体动力的作用下^[33],药物颗粒的粒径从 3 mm 以上降到 30 μm 以下的一种加工技术。被粉碎之后的药物颗粒有很大的孔隙率和比表面积,具有溶解性高、吸附性强、有效成分损失低、活性高、药物的溶出速度和溶出率高的特点。这些特性可有效地改善现有药品的剂型品质,提高药物的生物利用度。常用的超微粉碎方法是机械粉碎法,即通过外力的作用将药物粉碎成极细的微粒,增加其比表面积,从而提高药物分子的溶解度和溶出速率。

对于水不溶性药物而言,溶出过程的快慢往往

决定其胃肠道吸收的速度^[34]。根据 Fick's 扩散定律和 Noyes-Whitney 方程可知,当降低药物颗粒的粒径时,药物与它的溶出介质的接触也会增加^[35],因而改善了药物的水溶性。姚远等利用超微粉碎技术将粒径为 40 目的氟苯尼考原料粉处理成 1 200 目的超微粉^[36],试验发现氟苯尼考超微粉对鸭的平均增重和相对增重率等生长性能有显著促进作用,平均体重在添加后的第 2 周开始极显著的高于对照组,而氟苯尼考原料粉对此并没有显著影响。王加才等人制备的氟苯尼考超微粉^[37],氟苯尼考的粒径减小,比表面积成倍增加,超微粉碎 400 目之后与未粉碎的药物相比较,粉碎之后的药物溶解度增加了 2.84 倍,差异极显著。用该氟苯尼考超微粉对健康和大肠埃希菌感染的肉鸡,进行体内药动学研究发现,超微粉相对于氟苯尼考原料药,其在动物体内吸收迅速,生物利用度较高。

超微粉碎技术通过外力作用降低难溶性药物的粒度,粉碎之后的药物粒径在 5 μm ~10 μm 以下,具有很好的分散性和吸附性,使得药物与粉料或颗粒料拌料时更加均匀。且超微粉碎技术操作过程中没有过热等操作步骤,粉碎过程比较快,如此便可最大限度的保留难溶性药物的生物活性成分和营养成分。

3 化学结合法

化学结合法即利用药物分子与特定化合物上的活性基团进行化学反应,通过形成酯、醛、酮和酰胺键等,使二者相互结合。经化学修饰所得的药物分子,可以改善氟苯尼考等难溶性药物的原有理化性质,促进药物分子与细胞膜之间的结合。该技术不仅可以调节药物的亲疏水性,而且还能有效避免药物进入体内之后,过早的被肾排泄出去,以此提高药物的生物利用度。

磷脂复合物作为近年发展起来的一种制剂新剂型,通过电荷之间的迁移作用^[38],药物和磷脂分子形成稳定的药物-磷脂复合物。由于磷脂和细胞膜具有相似的组成成分,可以通过二者的结合促进药物吸收,以实现提高氟苯尼考溶解度的作用^[39]。

因为磷脂复合物一系列的技术优点,所以将药物制成磷脂复合物成了近期新制剂研发的热点之一^[40]。刘梦喜等将氟苯尼考和磷脂溶解在四氢呋喃中,通过一系列搅拌蒸发等操作过程^[41],制得氟苯尼考磷脂复合物。测定该磷脂复合物的溶解度时发现,氟苯尼考原料药在 1 h 左右就达到溶解平衡,而制备的磷脂复合物需要 24.5 h 才能达到溶解平衡,后者的溶解速率明显减慢,同时其溶解度也有显

著增加。凡国庆等人经过试验发现氟苯尼考磷脂复合物相对于氟苯尼考原料药^[42],溶解度得到了显著的提高。符华林通过一系列操作制得氟苯尼考磷脂复合物^[43],通过测定发现该磷脂复合物较原料药而言溶解度提高了36.14%,溶解平衡所需时间变长,脂水分系数降低了47.62%,该结果说明磷脂复合物对氟苯尼考起到了增溶的作用。

将氟苯尼考制成磷脂复合物,虽然不能从根本上解决氟苯尼考在水中溶解度低的问题,但是由于在氟苯尼考中引入了磷脂分子,改变了药物的理化性质,促进药物分子与细胞膜之间的结合,以提高氟苯尼考的溶解度。该技术从理化性质上改善了氟苯尼考不溶于水的特性,但是工艺较为复杂,且产品在动物体内的代谢途径和代谢产物仍有待进一步的研究。

4 结论

氟苯尼考作为一类广谱高效动物专用抗生素,因其诸多优点,被多个国家广泛的用于水产养殖和畜牧业生产中。但是因为氟苯尼考微溶于水的特性,从而使得药效发挥和制剂的研发受到了极大的限制,如何更好、更有效的将氟苯尼考用于临床生产,已成为氟苯尼考制剂研发的热点。一方面是通过固体分散技术、包合技术、微晶技术、助溶剂等的使用,来增加氟苯尼考的溶解性,从而提高氟苯尼考的溶解度,但该类技术在提高氟苯尼考的溶解性方面,效果不是很理想,且制备过程比较繁琐。另一方面是将氟苯尼考制成氟苯尼考前体药物或在氟苯尼考中引入亲水性基团,它们进入体内后通过释放出氟苯尼考原药来发挥作用,从而在根本上解决了氟苯尼考水溶性差的问题,且能明显的提高氟苯尼考的生物利用度,但是该类技术工艺复杂,生产成本较高,增加了工业化生产的难度,且成品在动物体内的代谢过程仍需要进一步的研究。

参考文献:

- [1] GU S X, DU J W, JU X L, et al. A scalable one pot process for the synthesis of florfenicol phosphodiester[J]. *Org Proc Res Dev*, 2014, 18(4): 552-554.
- [2] 李芳, 游斌杰, 郑萍, 等. 国内包被技术在畜牧业的应用研究进展[J]. *饲料研究*, 2019, 42(05): 100-105.
- [3] LIN W R, WANG H G, LU H Y. Optimization of the preparation technology of florfenicol microsphere by simple coacervation based on central composite design and response surface methodology[J]. *Chinese J Modern Appl Pharma*, 2013, 30(9): 992-996.
- [4] KHASHAYAR S, SEID M J, MARYM M, et al. Production of reconstitutable nanoliposomes loaded with flaxseed protein hydrolysates: stability and characterization [J]. *Food Hydrocolloids*, 2019, 96: 442-450.
- [5] SAJED A, MEHRAN M A, BEHROOZ S, et al. Enhancement of therapeutic efficacy of betanin for diabetes treatment by liposomal nanocarriers[J]. *J Function Foods*, 2019, 59: 119-128.
- [6] PAOLA A, CARDENAS, AIVARO J K, et al. Development of a dissolution method based on lipase for preclinical level A IVIVC of oral poly(ϵ -caprolactone) microspheres[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 52: 632-641.
- [7] 亢继俊, 曾振灵, 徐士新, 等. 兽药靶向制剂研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2010, 44(01): 19-22.
- [8] 柴晖丽, 乔赛毛措, 周毛加. 浅谈兽药缓控释制剂的研究进展[J]. *青海畜牧兽医杂志*, 2014, 44(03): 40-42.
- [9] REN L L, XU J, ZHANG Y C, et al. Preparation and characterization of porous chitosan microspheres and adsorption performance for hexavalent chromium [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 135: 898-906.
- [10] 魏小藏, 刘卫, 周小顺, 等. 氟苯尼考- β -环糊精包合物的制备研究[J]. *中南药学*, 2016(06): 406-409.
- [11] 邓利斌, 欧阳五庆, 景俊年, 等. 氟苯尼考-2-羟丙基- β -环糊精包合物制备工艺[J]. *武汉工业学院学报*, 2015(01): 10-12.
- [12] 马可, 张勇军, 邓桦, 等. 氟苯尼考- β -环糊精包合物的制备与结构表征[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(02): 223-227.
- [13] ZHANG Q, ANG S, QIANM Y, et al. Nanoemulsion formulation of florfenicol improves bioavailability in pigs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2016, 39(1): 84-89.
- [14] LAURA M D M, ROBERTO C, FRANCESCO C P, et al. Multicomponent solid dispersion as a formulation strategy to improve drug permeation: a case study on the anticancer irinotecan[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 52.
- [15] 梁劲康, 吴志玲, 吴广辉, 等. 氟苯尼考增溶方法的研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2018, 52(01): 69-76.
- [16] YU X Y, ZHAO X H, ZU Y G, et al. Bioavailability study of florfenicol-polyethylene glycol 6000 solid dispersion in rats[J]. *J Anhui Agri Sci*, 2014, 42(9): 2613-2614.
- [17] WALTER F, DA S J, DE O P, et al. Chapter 15 alternative technologies to improve solubility and stability of poorly water-soluble drugs[J]. *Multifunction System Comb Deliv, Biosens and Diagn*, 2017, 281-305.
- [18] 陈巧巧, 董爽, 王东凯. 固体分散体技术的研究进展[J]. *中国药剂学杂志(网络版)*, 2019(04): 127-134.
- [19] 李胜利, 刘保光, 赵晓宁, 等. 多种高分子材料制备氟苯尼考固体分散体及其对比分析[J]. *中国农业科技导报*, 2018, 20(03): 139-144.
- [20] 李荣誉. 新型药物研制及其在养禽生产中的应用[J]. *北方牧业*, 2011(22): 16-17.
- [21] 李仲谨, 苏秀霞, 杨玉娜, 等. 羟丙基- β -环糊精包合当归油的工艺研究[J]. *中成药*, 2013, 35(02): 414-417.
- [22] KIM Y, GEBRU E, LEE J, et al. Pharmacokinetics of a florfenicol-tylosin combination after intravenous and intramuscular administration to beagle dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2011, 73: 463-466.
- [23] BARRETO F, RIBEIRO C, BARCELLOS H R, et al. Determination of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, and florfenicolamine in poultry, swine, bovine and fish by liquid

- chromatography-tandem mass spectrometry[J].J Chromatogr A,2016(1449):48-53.
- [24] 姚远,黄一忠,郗正林,等.氟苯尼考超微粉对鸭生长性能的影响[J].当代畜牧,2013(06):26-27.
- [25] 李洪权,柏玉冰,宋忠祥,等.动物源性食品中氟苯尼考残留水平 and 分布情况分析[J].食品安全质量检测学报,2019,10(02):426-433.
- [26] 时菲菲,秦枫,王秀君,等.氟苯尼考纳米乳制备及其抑菌效果观察[J].中国畜牧兽医,2018,45(10):2936-2942.
- [27] LING C S,WANG X,TANG W J, et al.Mechanistic insight into the oxazoline decomposition of DFCM, a synthetic intermediate of florfenicol[J].J Pharmace Biomed Anal,2019,174:235-241.
- [28] 曾勇,董文婷,周青,等.液相色谱-串联质谱法测定禽蛋和禽肉中酰胺醇类药物残留[J].农产品质量与安全,2019(03):35-38+48.
- [29] 李世宏,刘希望,杨亚军,等.氟苯尼考的应用与残留研究进展[J].安徽农业科学,2019,47(02):15-17.
- [30] 李先强.氟苯尼考研究进展[J].中国兽药杂志,2016,50(11):5-8.
- [31] 王笃学,欧阳五庆.PV-PK 氟苯尼考固体分散体的制备及体外溶出速率的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2005(06):65-67.
- [32] 李胜利,刘保光,赵晓宁,等.多种高分子材料制备氟苯尼考固体分散体及其对比分析[J].中国农业科技导报,2018,20(03):139-144.
- [33] QI Z,STANG S,QIAN M, et al.Nanoemulsion formulation of florfenicol improves bioavailability in pigs[J].J Vet Pharmacol Therap,2015,39:84-89.
- [34] LI X Q,XIE S Y,PAN Y H, et al.Preparation, characterization and pharmacokinetics of doxycycline hydrochloride and florfenicol polyvinylpyrrolidone microparticle entrapped with hydroxy- β -cyclodextrin inclusion complexes suspension[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,2016(141):634-642.
- [35] WANG B ,XIE X,ZHAO X, et al.Development of an accelerated solvent extraction ultra-performance liquid chromatography-fluorescence detection method for quantitative analysis of thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in poultry eggs [J].Molecules (Basel, Switzerland),2019,24(9):1830-1835.
- [36] 姚远,黄一忠,郗正林,等.氟苯尼考超微粉对鸭生长性能的影响[J].当代畜牧,2013(06):26-27.
- [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].南京农业大学,2006.
- [38] 唐岚,余小兰,等.磷脂复合物对大鼠肠道菌群体外降解栀子苷的影响研究[J].中国药理学杂志,2018,53(24):2090-2095.
- [39] 郭柳青,苟子杰,陶静,等.以磷脂复合物为载体的泊沙康唑亚微乳处方及制备工艺研究[J].中国抗生素杂志,2018,43(06):715-721.
- [40] QIAN M R,ZHOU D N,WANG Q Y, et al.A reliable, simple and costefficient TLC-HPLC method for simultaneously determining florfenicol and florfenicol amine in porcine urine: application to residue surveillance[J].Food Additives & Contaminants, Part A, Chem, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment,2019,36(22):1-10.
- [41] 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.
- [42] 凡国庆,刘梦娇,符华林,等.氟苯尼考与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(05):21-25.
- [43] 符华林.氟苯尼考磷脂复合物的制备及对氟苯尼考在大鼠小肠吸收的影响[A].中国畜牧兽医学会动物药品学分会.中国畜牧兽医学会动物药品学分会第五届全国会员代表大会暨2016年学术年会论文集[C].中国畜牧兽医学会动物药品学分会:中国畜牧兽医学会,2016:6.

Progress on Improving Solubility of Florfenicol Based on New Preparation Technology

WANG Zhi-xia, LI Xin, WU Meng-ru, XIE Shu-yu, CHEN Dong-mei, TAO Yan-fei,
HUANG ling-li, YUAN Zong-hui

(1.College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei, 430070, China;

2.National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU), MOA Key Laboratory for the

Detection of Veterinary Drug Residues in Foods, Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei, 430070, China)

Abstract: Florfenicol, as an amide alcohol antibiotic, is listed as a special antibiotic for animals due to its broad spectrum, high efficiency, fast absorption, wide distribution, long half-life, no residue or low residue, and is mainly used for treating livestock bacterial infectious diseases. Related preparations of florfenicol have been listed in many countries of Asia, Europe and America. In 1999, China officially approved florfenicol as a national class II new veterinary drug. Florfenicol plays an extremely important role in the field of veterinary drugs, but its poor water solubility limits its efficacy. In recent years, a large number of studies have been conducted on how to improve the solubility of florfenicol. On this basis, the latest research progress in improving the solubility and bioavailability of florfenicol by means of new preparation technologies was reviewed, to promote the clinical application effect and application scope of the drug.

Key words: florfenicol; new preparation technology; solubility; bioavailability