

# 复方阿莫西林纳米乳的制备及其稳定性研究

杨雪峰<sup>1,2</sup>, 欧阳五庆<sup>1</sup>, 曹发昊<sup>1</sup>, 李向辉<sup>1</sup>

(1 西北农林科技大学 动物医学院, 陕西 杨凌 712100; 2 河南科技学院 动物科学学院, 河南 新乡 453003)

**【摘要】** **【目的】** 制备复方阿莫西林纳米乳(AMX-LH-NE), 并考察其稳定性。**【方法】** 绘制伪三元相图, 筛选纳米乳处方, 制备 AMX-LH-NE, 并对其结构类型、形态、粒径进行检测, 利用 HPLC 法对其稳定性进行研究。**【结果】** 优选的 AMX-LH-NE 配方为: 冰醋酸 10.00%, 聚氧乙烯蓖麻油-40 31.65%, 肉豆蔻酸异丙酯 3.48%, 阿莫西林原料药 1.58%, 盐酸左氧氟沙星原料药 1.58%, 蒸馏水 51.71% (各组分的含量均为质量分数)。所制备的 AMX-LH-NE 为 O/W 型, 澄明均一, 分布均匀, 乳滴呈球形, 平均粒径为 14.30 nm, 多分散系数为 0.03, 约 96% 粒子的粒径小于 18 nm, 稳定性参数  $K_E$  较小, 加速试验条件下稳定, 光照颜色渐深。**【结论】** AMX-LH-NE 的制备工艺简单, 切实可行, 制备的纳米乳稳定性良好, 但需避光保存。

**【关键词】** 阿莫西林; 盐酸左氧氟沙星; 复方阿莫西林纳米乳; 稳定性

**【中图分类号】** S859.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-9387(2008)12-0019-05

## Preparation and stability evaluation of compound amoxicillin nanoemulsion

YANG Xue-feng<sup>1,2</sup>, OUYANG Wu-qing<sup>1</sup>, CAO Fa-hao<sup>1</sup>, LI Xiang-hui<sup>1</sup>

(1 College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 College of Animal Science, Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang, Henan 453003, China)

**Abstract:** **【Objective】** The aim of this paper was to study the preparation and stability evaluation of compound amoxicillin and levofloxacin hydrochloride nanoemulsion (AMX-LH-NE). **【Method】** The optimal formulation was screened by pseudoternary phase diagrams. AMX-LH-NE was prepared and its structural type, appearance, particle size were detected, and its stability was investigated by HPLC. **【Result】** The optimized formulation was composed of glacial acetic acid 10.00%, cremophor EL-40 31.65%, isopropylmyristate 3.48%, amoxicillin 1.58%, levofloxacin hydrochloride 1.58%, distilled water 51.71% (Content of each ingredient was all mass fraction). The prepared nanoemulsion was the type of oil-in-water, transparent, uniform and well-distributed. The nanoemulsion drop appeared in spherical shape, the drop size averaged 14.30 nm with a polydispersity index of 0.03, and the particle diameter of 96% was less than 18 nm. The stability constant ( $K_E$ ) of the nanoemulsion was lower, and it was stable under the condition of accelerated tests, but its color gradually deepened when it was illuminated. **【Conclusion】** The optimal preparation procedure of AMX-LH-NE is simple and practicable, and the stability of the prepared nanoemulsion is good, but it needs to be stored without light.

**Key words:** Amoxicillin; levofloxacin hydrochloride; compound amoxicillin nanoemulsion; stability

\* [收稿日期] 2007-12-24

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2006BAD04A11)

[作者简介] 杨雪峰(1973—), 女, 河南泌阳人, 副教授, 在读博士, 主要从事纳米兽药研究。E-mail: yangxuefeng2003@126.com

[通讯作者] 欧阳五庆(1960—), 男, 陕西凤翔人, 教授, 博士生导师, 主要从事纳米药物研究。E-mail: oywq506@sina.com

纳米乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂以适当比例混合形成的一种透明或半透明、低黏度的动力学和热力学稳定体系<sup>[1-2]</sup>。大量资料表明<sup>[3-6]</sup>, 纳米乳具有制备简单, 安全性高, 热力学稳定, 能增加难溶性药物溶解度, 提高易水解药物稳定性, 缓释, 靶向, 提高药物生物利用度等优点。

阿莫西林(Amoxicillin, AMX)又名羟氨苄青霉素, 是临床治疗感染性疾病的一类重要半合成广谱青霉素类抗生素。但近年来, 随着 AMX 的广泛使用, 其耐药性和药物残留问题日益严重, 临床常采用联合用药。盐酸左氧氟沙星(Levofloxacin Hydrochloride, LH)为第三代喹诺酮类抗菌药物, 是氧氟沙星的左旋体, 具有抗菌谱广, 抗菌活性强, 药代动力学好, 使用方便, 不良反应低<sup>[7]</sup>及与许多抗菌药物无交叉耐药性等优点, 是临床上常用的广谱抗菌药。资料表明, AMX 对 G<sup>+</sup> 菌的效果强于对 G<sup>-</sup> 菌, LH 对 G<sup>-</sup> 菌的抗菌活性则强于对 G<sup>+</sup> 菌<sup>[8]</sup>, 若将 AMX 和 LH 进行配伍, 则可能会扩大抗菌谱, 增强疗效, 降低用量, 减少或延缓耐药菌株的产生。但目前有关 AMX 和 LH 复方制剂的研制尚未见报道。为此, 本研究将 AMX 和 LH 配伍, 制备成复方阿莫西林纳米乳(AMX-LH-NE), 并对其稳定性进行了考察, 以期兽医临床提供一种广谱、高效、安全、稳定的纳米级复方抗菌药物。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要药品与试剂

AMX 和 LH 原料药均购自西安市临泽科技有限公司; AMX 和左氧氟沙星(Levofloxacin, LVFX)对照品均购自中国药品生物制品检定所; 冰醋酸, 西安化学试剂厂生产; 肉豆蔻酸异丙酯(IPM), 浙江物美化学品有限公司生产; 聚氧乙烯蓖麻油-40(EL-40), 天津市浩元精细化工有限公司生产; 苏丹Ⅲ, 上海试剂三厂生产; 亚甲基兰, 天津市福晨化学试剂厂生产; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 天津市博迪化工有限公司生产; 柠檬酸和三乙胺, 天津市东丽区天大化学试剂厂生产; PEG400、色谱级乙腈和甲醇, 天津市科密欧化学试剂有限公司生产。

### 1.2 主要仪器

EB-280 型电子天平, 日本 shimadzu 公司生产; JME-1230 透射电镜, 日本 JEOL 公司生产; Zetasizer Nano ZS 型激光粒度分析仪, 英国 Malvern Instrument 公司生产; Hitachi 高效液相色谱仪(Hitachi Pump L-2130、UV-VIS Detector L-2420、色谱工

作站 D-2000 Elite), 日本 Hitachi 公司生产; SPECORD 50 紫外-可见分光光度计, 德国 jena 分析仪器股份公司生产; KQ-50B 超声仪, 昆山超声仪器有限公司生产。

### 1.3 AMX-LH-NE 的制备

1.3.1 油相、乳化剂及助乳化剂的筛选 由于 LH 易溶于水, AMX 难溶于水, 因此本研究将 LH 的水溶液作为水相部分, 将 AMX 作为油相部分。根据不同油相、乳化剂和助乳化剂对 AMX 的溶解度, 分别确定溶解度较大的作为油相、乳化剂和助乳化剂。油相从 IPM、石蜡油、橄榄油和精制麦芽油中选择, 乳化剂从 EL-40、聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40、span80、吐温 80 中选择, 助乳化剂从 PEG400、无水乙醇、丙三醇、1, 2-丙二醇中选择。

1.3.2 增溶剂浓度的确定 由于 AMX 在筛选的油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解度不能满足临床给药要求, 因此根据其耐酸的性质, 选用冰醋酸作为增溶剂。以乳化剂/油相/蒸馏水体系为药用纳米乳基质, 考察不同质量分数冰醋酸(5.00%, 10.00%, 15.00%)对纳米乳形成的影响。

1.3.3 伪三元相图的绘制 选定适当的增溶剂、乳化剂和油相后, 通过伪三元相图确定 AMX-LH-NE 的形成区域及处方成分的用量。室温下, 将确定的乳化剂和油相分别按质量比 9.8 : 0.2, 9.5 : 0.5, 9 : 1, 8.75 : 1.25, 8.5 : 1.5, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4, 5 : 5, 4 : 6, 3 : 7, 2 : 8, 1 : 9 混匀, 然后逐滴加入蒸馏水, 直至形成透明、澄清纳米乳。记录当体系由混浊变澄清或由澄清变混浊时的临界点水量, 并计算体系中各成分的质量百分比。分别以乳化剂(S)、油相(O)、水相(W)作为相图的 3 个顶点, 利用 Origin Pro 7.5 软件绘制伪三元相图, 确定乳化剂和油相的比例。

1.3.4 AMX-LH-NE 配方的确定 根据伪三元相图及文献<sup>[9]</sup>的综合考虑原则, 确定制备 AMX-LH-NE 的配方。室温下, 按配方先将 AMX 完全溶于冰醋酸, 然后加入乳化剂和油相混匀, 最后一边搅拌, 一边逐滴加入溶有 LH 的蒸馏水, 制备 AMX-LH-NE。

### 1.4 AMX-LH-NE 的鉴别及其结构类型的鉴别

分别采用离心法和染色法鉴别所制备的液体是否为纳米乳及其结构类型<sup>[10]</sup>。

### 1.5 AMX-LH-NE 的形态观察及其粒径测定

取 AMX-LH-NE 适量, 稀释 10 倍后分成 2 份, 一份用来滴加在覆盖碳膜的铜网上, 用质量分数 2.00%

磷钨酸负染后在透射电镜下观察纳米乳的形态,另一份用激光粒度分析仪测定其平均粒径、多分散系数(Polydispersity index, PDI)和强度粒径分布。

### 1.6 AMX-LH-NE 中 AMX 和 LH(按 LVFX 计算)含量测定方法的建立

1.6.1 AMX 含量测定方法的建立 采用 HPLC 测定 AMX-LH-NE 中的 AMX 含量。

(1) 色谱条件。色谱柱: Alltech C18 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: pH 5.0、0.05 mol/L 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液-乙腈-冰醋酸(体积比为 97:2:1); 检测波长: 227 nm; 流速为 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 进样量: 20 μL。在此色谱条件下, 纳米乳辅料和 LH 对 AMX 含量的测定均无干扰。

(2) 标准曲线的建立。精密称取 10 mg AMX 对照品, 取 66.7 mg 冰醋酸溶解后再加入含有 10 mg LVFX 对照品的蒸馏水定容至 10 mL, 得到质量浓度均为 1 000 μg/mL 的 AMX 和 LVFX 对照品贮备液。然后用流动相稀释 AMX 对照品贮备液, 精密配制质量浓度分别为 0.5, 1, 10, 20, 25, 50 μg/mL AMX 对照品系列溶液, 每个质量浓度分别精密吸取 20 μL, 在上述 HPLC 色谱条件下重复进样 3 次测定, 以药物质量浓度(X)对色谱峰面积(Y)进行线性回归, 求得测定 AMX 含量的标准曲线方程。

(3) 加样回收率试验。精密量取对照品贮备液适量, 按处方量加入空白纳米乳混匀, 加入适量甲醇超声破乳后<sup>[11]</sup>, 用流动相配制成质量浓度分别为 15, 20, 25 μg/mL 的待测溶液, 每个质量浓度进样 3 次, 计算平均回收率。

1.6.2 LVFX 含量测定方法的建立 采用 HPLC 测定 AMX-LH-NE 中的 LVFX 含量。

(1) 色谱条件。色谱柱: Alltech C18 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: pH 4.0、0.05 mol/L 柠檬酸溶液-乙腈(体积比为 82:18); 检测波长: 293 nm; 流速为 1.0 mL/min; 柱温: 室温; 进样量: 20 μL。在此色谱条件下, 纳米乳辅料和 AMX 对 LVFX 的测定均无干扰。

(2) 标准曲线的建立。用流动相稀释 1.6.1(2) 中 LVFX 对照品贮备液, 精密配制质量浓度分别为 5, 20, 30, 40, 50, 60 μg/mL LVFX 对照品系列溶液, 每个质量浓度分别精密吸取 20 μL, 在上述 HPLC 色谱条件下重复进样 3 次测定, 以药物质量浓度(C)对色谱峰面积(A)进行线性回归, 求得测定 LVFX 含量的标准曲线方程。

(3) 加样回收率试验。操作方法同 1.6.1(3)

项, 用流动相配制成质量浓度分别为 20, 25, 30 μg/mL 的待测溶液, 每个质量浓度进样 3 次, 计算平均回收率。

### 1.7 AMX-LH-NE 的稳定性考察

1.7.1 稳定性参数( $K_E$ )的测定 取 3 批 AMX-LH-NE, 分别加蒸馏水 10 倍稀释后分成 2 份, 1 份直接用流动相稀释, 另 1 份于 4 000 r/min 离心 20 min 后, 取上层液体用流动相等体积稀释。利用建立的 HPLC 法分别测定离心处理前后的 AMX 和 LVFX 峰面积  $A_{前}$  和  $A_{后}$  值, 依据公式  $K_E = (A_{前} - A_{后}) / A_{前} \times 100\%$ , 计算  $K_E$  值。 $K_E$  值越小, 说明纳米乳越稳定。

1.7.2 光照试验 将密封于中性硬质无色玻璃瓶内的 3 批纳米乳置于(4 500±500)lx 条件下, 分别于 0, 5, 10 d 观察纳米乳的外观性状, 并利用 HPLC 法测定药物含量。

1.7.3 加速试验 将 3 批纳米乳密封于棕色玻璃瓶内, 置于(30±2)℃、相对湿度(60±5)% 条件下 6 个月, 分别于试验开始及 1, 2, 3, 6 个月末取样, 考察纳米乳的性状及含量变化。

## 2 结果与分析

### 2.1 AMX-LH-NE 配方的确定及制备

2.1.1 油相、乳化剂及助乳化剂的确定 AMX 在 IPM、石蜡油、橄榄油和精制麦芽油中的溶解度分别为 0.5, 0.3, 0.4 和 0.4 mg/mL; 在 EL-40、RH40、span80、吐温 80 中的溶解度分别为 12.0, 5.9, 3.3 和 3.6 mg/mL; 在 PEG400、无水乙醇、丙三醇、1, 2-丙二醇中的溶解度分别为 11.6, 3.4, 5.7 和 3.5 mg/mL。为了最大限度地增溶 AMX, 确定制备 AMX-LH-NE 的油相为 IPM, 乳化剂为 EL-40。由于助乳化剂 PEG400 的存在与否对纳米乳的形成无明显影响, 为了降低生产成本, 制备 AMX-LH-NE 时不用助乳化剂。

2.1.2 增溶剂浓度的确定 结果表明, 质量分数 5.00% 和 10.00% 冰醋酸均不影响纳米乳的形成, 而且用质量分数 10.00% 冰醋酸制备的纳米乳形成区域较质量分数 5.00% 冰醋酸明显增大, 用质量分数 15.00% 冰醋酸制备 AMX-LH-NE, 则不能形成纳米乳, 故本研究选用质量分数 10.00% 冰醋酸作为增溶剂。

2.1.3 EL-40 与 IPM 比例的确定 图 1 显示, 当  $m(\text{EL-40}) : m(\text{IPM}) \geq 8 : 2$  时, 均可以生成纳米乳。稳定性考察发现, 只有当  $m(\text{EL-40}) :$

m(IPM) ≥ 9 : 1 时,形成的纳米乳体系才稳定。

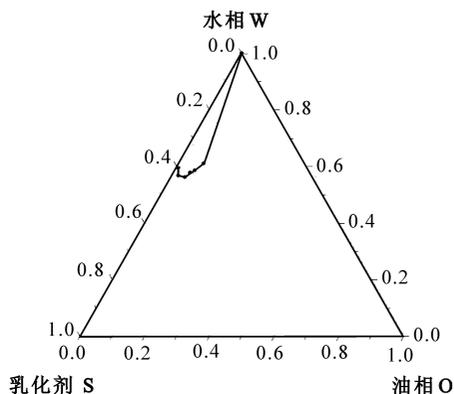


图1 空白纳米乳的伪三元相图

Fig.1 Pseudoternary phase diagram of nonloaded nanoemulsion

2.1.4 配方的确定 优选的 AMX-LH-NE 配方为:10.00%冰醋酸,31.65% EL-40,3.48% IPM,1.58% AMX 原料药,1.58% LH 原料药,51.71% 蒸馏水(各组分含量均为质量分数)。用该配方制备的 AMX-LH-NE 为淡黄色液体,澄清,透明均一,流动性良好,可用蒸馏水无限稀释。在建立的色谱条件下,AMX-LH-NE 中 AMX 和 LH 的色谱峰及保留时间均与其对照品一致,表明 AMX 与 LH 配伍制备成 AMX-LH-NE 后,二者结构均无变化。

## 2.2 AMX-LH-NE 的类型及结构

经 4 000 r/min 离心 20 min 后,按 2.1.4 中配方制备的液体仍维持澄清均一的外观,未见分层现象,判断该液体为纳米乳,并通过染色试验证明其是水包油型(O/W)。

## 2.3 AMX-LH-NE 的形态及其粒径分布

透射电镜观察结果显示,AMX-LH-NE 呈规则的球形,分布均匀,无粘连(图 2)。粒度分析仪测定结果表明,AMX-LH-NE 平均粒径为 14.30 nm;多分散系数(PDI)为 0.03;粒径分布范围较窄,约 96% 粒子的粒径小于 18 nm。

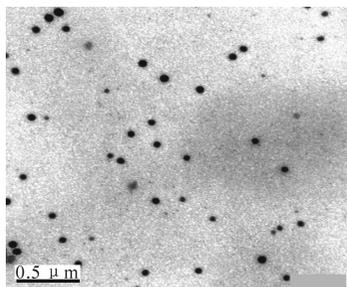


图2 AMX-LH-NE 的透射电镜观察结果(×50 000)

Fig.2 Transmission electron micrograph of AMX-LH-NE(×50 000)

## 2.4 AMX-LN-NE 中 AMX 和 LVFX 含量的测定方法

通过线性回归,求得 AMX 的标准曲线方程为:  $Y=35\ 124 X+18\ 574(r=0.999\ 5)$ ,在 0.5~50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  检测范围,AMX 质量浓度与色谱峰面积线性关系良好。LVFX 的标准曲线方程为:  $A=138\ 510 C+75\ 322(r=0.999\ 5)$ ,在 5~60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  检测范围,LVFX 质量浓度与色谱峰面积线性关系良好。加样回收率试验结果表明,AMX 平均回收率为  $(99.27 \pm 1.26)\%$ ,相对标准偏差(RSD)为 1.27%;LVFX 平均回收率为  $(99.65 \pm 1.51)\%$ ,RSD 为 1.52%,提示二者的测定方法准确度高,可用于复方纳米乳中药物含量的测定及稳定性研究。

## 2.5 AMX-LH-NE 的稳定性

AMX 和 LH 的  $K_E$  平均值分别为  $(1.76 \pm 0.95)\%$  和  $(2.47 \pm 0.90)\%$ ,表明 AMX-LH-NE 的稳定性良好。

光照条件下,AMX-LH-NE 外观保持澄清均一,未见分层、絮凝和破乳等现象,但颜色略变深。光照试验结果(表 1)表明,随光照时间的延长,AMX 含量基本不变,而 LVFX 含量略有降低,光照 5 和 10 d 较 0 d 分别降低 0.83% 和 1.28%,提示 LH 易受光照影响,该复方纳米乳应避光保存。

表 1 AMX-LH-NE 的光照试验结果 mg/mL

光照时间/d Time	AMX	LVFX
0	13.33±0.02	13.32±0.03
5	13.30±0.02	13.21±0.05
10	13.28±0.03	13.15±0.03

加速试验条件下,AMX-LH-NE 的外观一直保持澄清均一,未见分层、色变、絮凝和破乳等现象。加速试验结果(表 2)表明,与试验开始时(0 月)相比,1,2,3 和 6 个月时的 AMX 和 LVFX 含量差异均不显著( $P>0.05$ ),提示该复方纳米乳稳定。

表 2 AMX-LH-NE 的加速试验结果 mg/mL

光照时间/d Time	AMX	LVFX
0	13.33±0.02	13.32±0.03
1	13.31±0.03	13.29±0.02
2	13.27±0.03	13.25±0.04
3	13.17±0.08	13.14±0.09
6	12.98±0.15	12.90±0.19

## 3 讨论

AMX 和 LH 均是临床广泛使用的抗菌药物,具有抗菌谱广,杀菌力强,作用迅速等特点,主

要用于治疗人和动物的呼吸系统、泌尿生殖系统、皮肤及软组织等敏感菌感染。但是,随着长期的广泛使用,许多病原菌已对这 2 种药物产生了耐药性,从而导致临床治疗效果降低。本试验依据联合用药理论<sup>[12]</sup>,将 AMX 和 LH 进行了配伍,通过二者的协同作用,扩大了抗菌谱,增强了抗菌活性,减少了耐药菌株的产生,同时为克服 AMX 溶解性差、在水中易降解、半衰期短等缺点,提高制剂的稳定性,将其制备成纳米乳制剂。

纳米乳制备中最重要的是处方组分及其比例的确<sup>[13]</sup>。处方组分及其比例不恰当,就不能生成纳米乳或生成的纳米乳区小,达不到纳米乳增加难溶性药物溶解度、增加药物稳定性、提高生物利用度的优点<sup>[14]</sup>。水、乳化剂和油相是纳米乳形成所必需的处方组分,主要影响纳米乳体系的形成、稳定性和载药量。本试验选定冰醋酸为增溶剂、EL-40 为乳化剂、IPM 为油相,并利用伪三元相图研究了 EL-40 和 IPM 之间的比例对形成纳米乳的影响,结果表明,当  $m(\text{EL-40}) : m(\text{IPM}) \geq 9 : 1$  时,所形成的纳米乳澄清透亮,可用蒸馏水无限稀释而保持透明态,长期保存不会发生破乳、分层等现象,这可能是由于在此质量比范围内,EL-40 能很好地和 IPM 作用,形成粒径较小、界面膜稳定的纳米乳体系。综合纳米乳的易形成性、稳定性、载药量及尽可能降低表面活性剂含量等因素,本试验确定 EL-40 与 IPM 的质量比为 9 : 1。

纳米乳是难溶性药物的理想载体<sup>[13]</sup>。AMX 微溶于水,室温下的溶解度仅为 4.0 mg/mL<sup>[15]</sup>。本试验中,AMX 溶解于纳米乳体系中的质量分数为 1.58%,是<sup>[15]</sup>其在水溶液中溶解度的 3.95 倍。此外,药物增溶在纳米乳液滴中,减少了与外相接触的机会,可提高被包合药物的稳定性<sup>[16]</sup>。在 AMX-LH-NE 中,AMX 处于内相,纳米乳基质对其有较好的保护作用,其稳定性参数小,稳定性良好。

## 4 结 论

AMX-LH-NE 制备工艺简单,重复性好,切实可行。制备的 AMX-LH-NE 澄明均一,乳滴粒径小,分布均匀,稳定性良好,应避光保存,有望为兽医临床提供一种广谱、高效、安全、稳定的复方纳米抗菌药物。

## [参考文献]

[1] Bourrel M,Schechter R S. Microemulsions and related systems

[M]. New York: Marcel Dekker,1988;1-30.

- [2] 李红磊,张忠义,马蕾蕾,等. 丹参酮微乳的制备及大鼠在体肠吸收 [J]. 中国中药杂志,2007,32(11):1024-1027.  
Li H L,Zhang Z Y,Ma L L, et al. Preparation of tanshinone microemulsion and its absorption in rat intestine in situ [J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2007,32(11):1024-1027. (in Chinese)
- [3] Lee J M,Park K M,Lim S J, et al. Microemulsion formulation of clonixic acid:solubility enhancement and pain reduction [J]. J Pharm Pharmacol,2002,54(1):43-49.
- [4] Lawrence M J,Rees G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2000,45(1):89-121.
- [5] von Corswant C,Thoren P,Engstrom S. Triglyceride-based microemulsion for intravenous administration of sparingly soluble substances [J]. Pharm Sci,1998,87(2):200-208.
- [6] 陆 彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005;74-76.  
Lu B. New techniques and new dosage forms of drugs [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005; 74-76. (in Chinese)
- [7] 许晓莲,高柳敏,雷军荣. 盐酸左氧沙星注射液治疗细菌感染性疾病的临床观察 [J]. 第四军医大学学报,2002,23(增刊):16-17.  
Xu X L,Gao L M,Lei J R. Clinic observation: Levofloxacin Hydrochloride injection is used to cure bacterial catch [J]. J Fourth Mil Med Univ,2002,23(Suppl):16-17. (in Chinese)
- [8] 崔中林. 奶牛疾病学[M]. 北京:中国农业出版社,2007:125-137.  
Cui Z L. Disease science of dairy cow [M]. Beijing:China Agriculture Press,2007;125-137. (in Chinese)
- [9] 朱晓亮,陈志良,李国锋,等. 利多卡因微乳的制备及电镜观察 [J]. 南方医科大学学报,2006,26(4):515-517,525.  
Zhu X L,Chen Z L,Li G F, et al. Preparation and electron microscopic observation of lidocaine microemulsion [J]. J South Med Univ,2006,26(4):515-517,525. (in Chinese)
- [10] 张阳德. 纳米药理学 [M]. 北京:化学工业出版社,2005:163-188.  
Zhang Y D. Nano pharmaceuticals [M]. Beijing: Chemical Industry Press,2005;163-188. (in Chinese)
- [11] 尹东东,王杏林,赵广荣,等. 依托泊苷微乳的 HPLC 测定 [J]. 中国医药工业杂志,2007,38(2):121-122.  
Yin D D,Wang X L,Zhao G R, et al. Determination of etoposide microemulsion by HPLC [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals,2007,38(2):121-122. (in Chinese)
- [12] 陈杖榴. 兽医药理学 [M]. 北京:中国农业出版社,2002:248-250.  
Chen Z L. Veterinary pharmacology [M]. Beijing:China Agriculture Press,2002;248-250. (in Chinese)