

网络出版时间:2014-01-02 15:59

DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.02.054

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.02.054.html>

复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的制备与质量评价

汤佳莘, 欧阳五庆, 吴小利

(西北农林科技大学 动物医学院, 陕西 杨凌 712100)

【摘要】 【目的】制备复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳, 并对其理化性质进行研究。【方法】依据伊维菌素和吡喹酮的溶解度, 选择适宜的油相和表面活性剂; 依据维持纳米乳体系稳定性的能力大小, 筛选助表面活性剂; 利用伪三元相图确定表面活性剂与助表面活性剂的质量比(K_m 值), 筛选出复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的配方, 并对复方纳米乳的载药量、稳定性、Zeta 电位、粒径和安全性进行了分析。【结果】复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳各组分的质量分数为: 伊维菌素 0.03%、吡喹酮 5%、蓖麻油 10.8%、聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH-40) 30%、丙二醇 7.5%、蒸馏水 46.67%。制备的复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳稳定性良好, 其中伊维菌素的质量浓度为 0.3 mg/mL, 吡喹酮的质量浓度为 48 mg/mL。透射电子显微镜下观察到该纳米乳乳滴呈球状, 平均粒径为 15.8 nm。小鼠急性经口毒性试验结果表明, 该纳米乳的半数致死量(LD_{50})为 3 207 mg/kg, 属低毒药剂。【结论】成功制备出了复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳, 该纳米乳是一种安全稳定的药剂。

【关键词】 伊维菌素; 吡喹酮; 复方纳米乳; 稳定性; 安全性

【中图分类号】 S859.79

【文献标志码】 A

【文章编号】 1671-9387(2014)02-0035-06

Preparation and quality evaluation of ivermectin and praziquantel nanoemulsion

TANG Jia-xin, OUYANG Wu-qing, WU Xiao-li

(College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: 【Objective】 This study prepared ivermectin and praziquantel nanoemulsion and investigated its physicochemical characteristics. 【Method】 Suitable oil phase and surfactant were selected based on the solubility of ivermectin and praziquantel. Suitable co-surfactant was selected based on the sustaining capacity of nanoemulsion system. The pseudo ternary phase diagram was used to determine the ratio of surfactant to co-surfactant (K_m). Then, the prescription was settled, and drug loading, stability, the zeta potential, particle size, and safety of the nanoemulsion were analyzed. 【Result】 Compound ivermectin and praziquantel nanoemulsion was prepared and the mass fractions of ivermectin, praziquantel, castor oil, polyoxyethylene hydrogenated castor oil (RH-40), propylene glycol, and distilled water were 0.03%, 5%, 10.8%, 30%, 7.5% and 46.67%, respectively. The nanoemulsion was stable with the ivermectin loading of 0.3 mg/mL and praziquantel loading of 48 mg/mL. The nanoemulsion presented as small spherical drops under Transmission electron microscope with an average diameter of 15.8 nm. The oral acute toxicity test to mice suggested that the nanoemulsion had low toxicity with the LD_{50} of 3 207 mg/kg. 【Conclusion】 The prepared ivermectin and praziquantel nanoemulsion was a safe and stable drug.

【收稿日期】 2013-03-23

【基金项目】 陕西省重大科技创新专项(K332020916)

【作者简介】 汤佳莘(1989—), 女, 重庆城口人, 在读硕士, 主要从事纳米生物技术研究。E-mail: tangjiaxin1989@163.com

【通信作者】 欧阳五庆(1960—), 男, 陕西扶风人, 教授, 博士生导师, 主要从事细胞工程及纳米生物技术研究。

E-mail: oywq506@sina.com

Key words: ivermectin; praziquantel; nanoemulsion compound; stability; safety

畜禽寄生虫病的防治一直以来都是动物医学界研究的热点问题。吡喹酮(Praziquantel)系异喹啉吡嗪衍生物,其左旋体具有抗血吸虫和绦虫活性^[1]。伊维菌素(Ivermectin)系阿维菌素的衍生物,具有抗虫谱广、用量小和安全无毒等优点,对畜禽体内外寄生虫尤其是线虫和体表寄生虫,例如节肢动物均具有高效驱杀作用^[2]。近年来,由于抗寄生虫药物在兽医临床的普遍使用,使许多种类的寄生虫对某种特定的药物产生了抗性^[3]。并且兽医临床实践表明,养殖业迫切需要对线虫、绦虫、吸虫和体外寄生虫等多种不同种类寄生虫混合感染均有效的新型抗寄生虫复方制剂^[4]。

有报道表明,将伊维菌素和吡喹酮混合制备的复方制剂具有更广的抗虫谱和更好的驱虫效果^[5]。纳米乳作为一种新型的药物载体,具有生物利用度高、靶向给药等特点^[6]。本研究以水包油(W/O)型乳液为载体,制备复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳,并对其质量进行了评价,旨在为我国兽医临床提供一种使用方便且对动物寄生虫混合感染具有较好疗效的抗寄生虫复方制剂。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 伊维菌素(96.2%)和吡喹酮(99.6%)原药,武汉益华成科技发展有限公司;伊维菌素对照品(94%),Sigma公司;吡喹酮对照品(99.5%),中国兽医药品监察所;大豆油、菜籽油、肉豆蔻异丙酯(IPM)、花生油、蓖麻油均为药用级,江西吉安市青原区绿源天然香料油提炼厂;聚氧乙烯蓖麻油(EL-40),药用级,天津市登封化学试剂厂;聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH-40),药用级,德国BASF公司;吐温80(Tween-80),化学纯,上海吉原医学辅料有限公司;甲醇,试剂纯,天津科博试剂有限公司;无水乙醇,试剂纯,西安化工有限公司;异丙醇、丙二醇,试剂纯,天津科密欧试剂有限公司。

1.1.2 仪器 主要包括UV-2450型紫外可见分光光度计(日本岛津)、BS214S电子天平(德国Sartorius公司)、JEM1230型透射电子显微镜(日本日立电子公司)、Zetasizer Nano ZS型激光粒度分析仪(英国Malvern Instrument公司)、HZ8802S恒温水浴振荡床(化利达实验设备有限公司)、TGL-16B台式高速冷冻离心机(湖南新星科学仪器公司)。

1.2 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳配方的筛选

1.2.1 油相 分别取注射用大豆油、菜籽油、IPM、花生油、蓖麻油适量,置于具塞锥形瓶中,加入过量的伊维菌素和吡喹酮,26℃恒温振荡24 h。利用紫外分光光度计,测定伊维菌素和吡喹酮在各种油相中的溶解度,筛选出复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳配方的油相^[7]。

1.2.2 表面活性剂和助表面活性剂 用1.2.1节的方法测定伊维菌素和吡喹酮在EL-40、RH-40、Tween-80 3种非离子表面活性剂中的溶解度,筛选出复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳配方中的表面活性剂^[8]。取筛选出的油相和3种表面活性剂,分别按照 $m(\text{油相}):m(\text{表面活性剂})$ 为1:9,1:8,1:7,1:6,1:5,1:4,1:3,1:2,1:1的比例置于烧杯中混合。涡旋振荡同时滴加蒸馏水,观察各组的变化。根据纳米乳的评定标准,即液体外观透明澄清均一、平行光入射后有丁达尔现象、高速离心试验(13 000 r/min 30 min)不分层、透射电子显微镜观察其粒径在10~100 nm,判断纳米乳是否形成^[9],并绘制伪三元相图^[10]观察乳区的大小。

将等量的无水乙醇、异丙醇、丙二醇加入经过上述步骤形成的同一纳米乳体系中,室温下静置7 d,观察各组纳米乳的稳定性,筛选出配方的助表面活性剂。取筛选出的助表面活性剂和表面活性剂,分别按照助表面活性剂与表面活性剂的质量比(K_m 值)为1:2,1:3,1:4的比例置于烧杯中混合。涡旋振荡同时滴加蒸馏水,观察各组变化。以13 000 r/min离心30 min判断纳米乳是否形成,并绘制伪三元相图判断乳区的大小。确定配方中的 K_m 值。

1.3 吡喹酮和伊维菌素质量浓度检测方法的建立

伊维菌素的最大吸收波长为245 nm^[11],吡喹酮的最大吸收波长为272 nm^[12]。将复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳分别于245和272 nm波长进行扫描,对比单药和复方纳米乳的扫描结果,发现吡喹酮在272 nm波长处的吸光度(A_{272})几乎不受伊维菌素和其他辅料的影响,所以测定吡喹酮的质量浓度时可以选择在其最大吸收波长,即272 nm处进行测定;而伊维菌素在245 nm波长处的吸光度(A_{245})却受到吡喹酮的影响,因此伊维菌素的质量浓度无法直接测出。

1.3.1 吡喹酮质量浓度的测定 首先精确称取吡喹酮标准品100 mg,用甲醇溶解于100 mL容量瓶

中,依次取上述溶液 1,2,3,4,5 mL 于 25 mL 容量瓶中,用甲醇定容。以甲醇为空白,用紫外分光光度法测定其 272 nm 波长处吸光度(A_{272})。以 A_{272} 为纵坐标(y),吡喹酮质量浓度为横坐标(x),绘制标准曲线,求回归方程。然后测定样品 A_{272} 值,用得到的回归方程计算复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳中吡喹酮的质量浓度。

1.3.2 伊维菌素质量浓度的计算 根据郎伯-比尔定律 $A=KCL$ 基本公式,对伊维菌素质量浓度的计算公式进行推导^[13],过程如下。

当波长 $\lambda=245\text{ nm}$:

$$A_{245(\text{混合物})} = A_{245(\text{伊维菌素})} + A_{245(\text{吡喹酮})} = K_{245(\text{伊维菌素})} C_{(\text{伊维菌素})} L + K_{245(\text{吡喹酮})} C_{(\text{吡喹酮})} L ; \quad (1)$$

伊维菌素质量浓度: $C_{(\text{伊维菌素})} = (A_{245(\text{混合物})} - K_{245(\text{吡喹酮})} C_{(\text{吡喹酮})} L) / K_{245(\text{伊维菌素})} L$ 。

式中: K 是郎伯-比尔定律常数, C 表示待测样品质量浓度(mg/mL), L 表示比色杯厚度(cm)。

1.4 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的性状检测

1.4.1 高速离心试验 将复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳于 13 000 r/min 离心 20 min,观察其性状。

1.4.2 长期保存试验 将制备的不同批次的复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳在室温($(25\pm 2)\text{ }^{\circ}\text{C}$)、相对湿度($60\pm 10\%$)的条件下保存 12 个月,分别在放置 0(新制备样品)、3、6、9 和 12 个月时取样,观测其性状,并测定复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳中伊维菌素和吡喹酮的质量浓度。

1.4.3 形态观察 取适量复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳,用蒸馏水稀释 1 倍后,滴在覆有支持膜的铜网上,静置 15 min 后用滤纸片吸干。再滴加质量分数为 2% 的磷酸钨溶液负染 3 min,自然挥干。利用 JEM1230 型透射电子显微镜观察纳米乳乳滴形态并拍照。

1.4.4 粒径分布 利用 Zetasizer Nano ZS 型激光粒度分析仪及其连接的软件数据包,自动测定复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的粒径和 Zeta 电位,并绘制纳米乳粒径分布图。

1.5 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的安全性评价

取 30 只小鼠,雌雄各半,随机分成 5 组,分别按照每 20 g 体质量 0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 和 1.0 mL 的剂量灌胃复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳,连续 1 周,自由饮水和进食。每天观察记录各组动物给药后的症状、体征和死亡数目及时间,应用 Bliss 法^[14] 计算半数致死量(LD_{50})。

2 结果与分析

2.1 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的配方筛选

2.1.1 油 相 伊维菌素在大豆油、菜籽油、IPM、花生油、蓖麻油中的溶解度分别为 0.327、0.375、0.197、0.253 和 0.564 mg/g,吡喹酮在上述几种油相中的溶解度分别为 0.264、0.287、0.302、0.253、0.264、0.270 mg/g。因此,本试验选择蓖麻油作为复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的油相。

2.1.2 表面活性剂和助表面活性剂 将蓖麻油分别与 3 种表面活性剂按照质量比为 1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3 的比例混合搅拌,均可以形成纳米乳。由于表面活性剂在纳米乳体系中的作用主要是维持相之间的平衡,而且其用量越小,对机体的刺激性越小。因此只需考察 $m(\text{蓖麻油}):m(\text{表面活性剂})$ 为 1:3 时各纳米乳的乳区大小,就可以筛选出适合的表面活性剂。由图 1、2、3 可知, $m(\text{蓖麻油}):m(\text{RH-40})=1:3$ 时形成的纳米乳乳区最大。观察发现,伊维菌素和吡喹酮在 RH-40 中的溶解度较大($>2.0\text{ mg/g}$)。因此本试验选择 RH-40 作为表面活性剂。

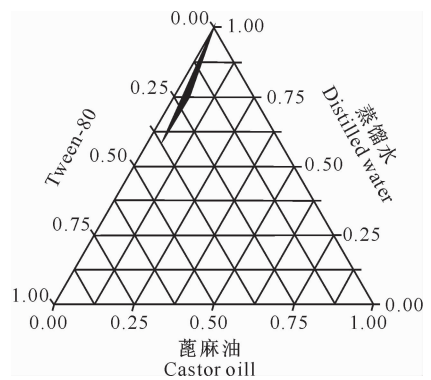


图 1 Tween-80-蓖麻油体系的伪三元相图
($m(\text{蓖麻油}):m(\text{Tween-80})=1:3$)

Fig. 1 Pseudo tertiary phase diagram of Tween-80 and castor oil ($m(\text{castor oil}):m(\text{Tween-80})=1:3$)

选择助表面活性剂时,加入丙二醇(PDO)的纳米乳比加入异丙醇和乙醇的纳米乳的乳区更大、体系更稳定,因此本试验选择丙二醇为助表面活性剂。由图 4、5 和 6 可以看出, $K_m=1:4$ 时形成的纳米乳乳区较大,因此确定 K_m 值为 1:4。复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳配方中各组分的质量分数为:伊维菌素 0.03%、吡喹酮 5%、蓖麻油 10.8%、RH-40 30%、丙二醇 7.5%、蒸馏水 46.67%。

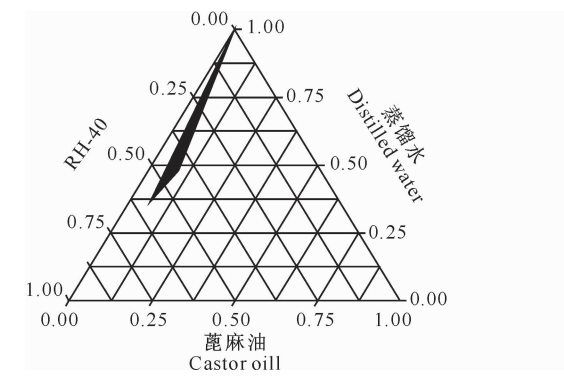


图 2 RH-40-蓖麻油体系的伪三元相图
($m(\text{蓖麻油}) : m(\text{RH-40}) = 1 : 3$)

Fig. 2 Pseudo tertiary phase diagram of RH-40 and castor oil ($m(\text{castor oil}) : m(\text{RH-40}) = 1 : 3$)

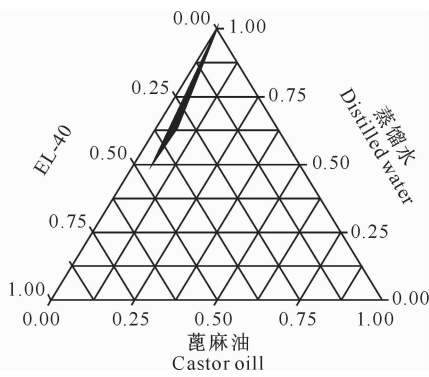


图 3 EL-40-蓖麻油体系的伪三元相图
($m(\text{蓖麻油}) : m(\text{EL-40}) = 1 : 3$)

Fig. 3 Pseudo tertiary phase diagram of EL-40 and castor oil ($m(\text{castor oil}) : m(\text{EL-40}) = 1 : 3$)

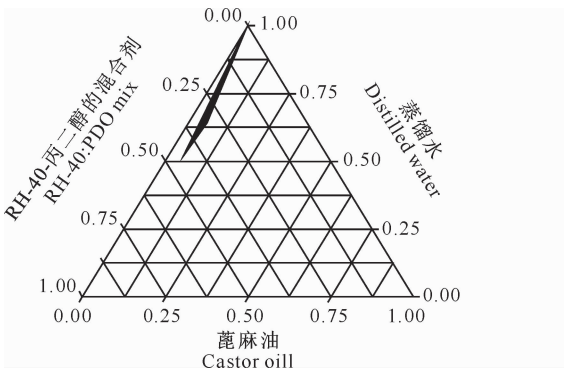


图 4 $K_m = 1 : 2$ 时 RH-40-丙二醇-蓖麻油体系的伪三元相图

Fig. 4 Pseudo tertiary phase diagram of RH-40-propanediol-castor oil system ($K_m = 1 : 2$)

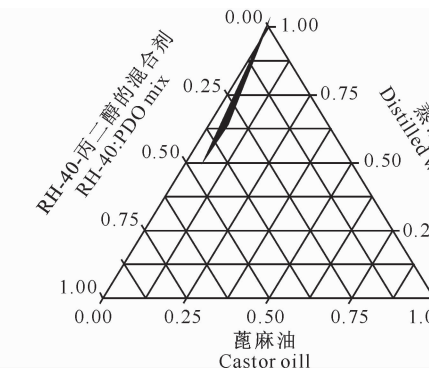


图 5 $K_m = 1 : 3$ 时 RH-40-丙二醇-蓖麻油体系的伪三元相图

Fig. 5 Pseudo tertiary phase diagram of RH-40-propanediol-castor oil system ($K_m = 1 : 3$)

2.2 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳中药物质量浓度的检测

2.2.1 吡喹酮质量浓度 图 7 显示,在质量浓度为 40~200 $\mu\text{g/mL}$ 时,吡喹酮质量浓度与吸光度线性

关系良好,标准曲线方程为: $y = 0.0021x + 0.0043$ ($r = 0.9997, n = 5$)。将复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳稀释 1 000 倍后测定的 A_{272} 值为 0.105 1,据此计算吡喹酮的质量浓度为 48 mg/mL 。

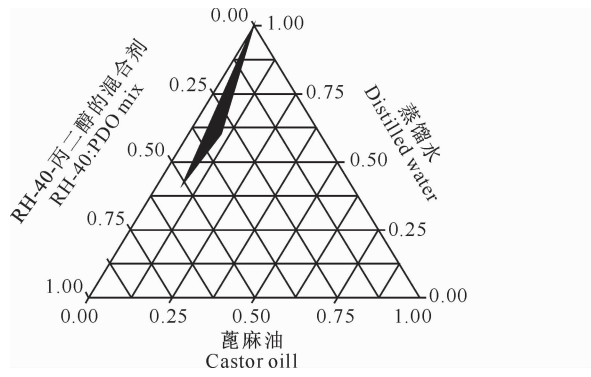


图 6 $K_m = 1 : 4$ 时 RH-40-丙二醇-蓖麻油体系的伪三元相图

Fig. 6 Pseudo tertiary phase diagram of RH-40-propanediol-castor oil system ($K_m = 1 : 4$)

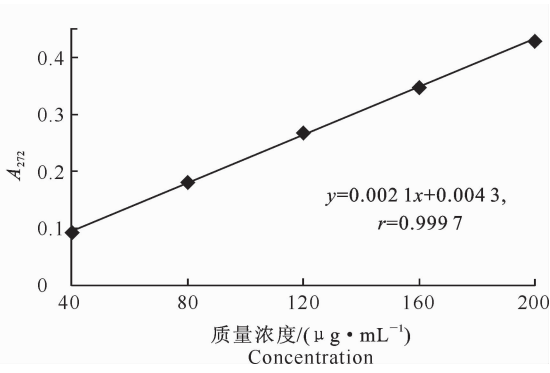


图 7 吡喹酮的标准曲线

Fig. 7 Standard curve of praziquantel

2.2.2 伊维菌素质量浓度 根据吡喹酮的质量浓度,经计算可知,复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳中伊维菌素的质量浓度为 0.3 mg/mL。

2.3 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的稳定性试验

2.3.1 高速离心试验 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳经 13 000 r/min 离心 20 min 之后,外观仍然澄清透明,未出现分层、破乳、絮凝、沉淀等现象。

2.3.2 长期保存试验 制备的复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳在室温下保存 12 个月后,外观保持澄清透明,未出现分层、破乳、絮凝、沉淀等现象。不同批次的复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳中,伊维菌素和吡喹酮质量浓度基本保持一致(表 1),表明制备的复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳稳定性良好。

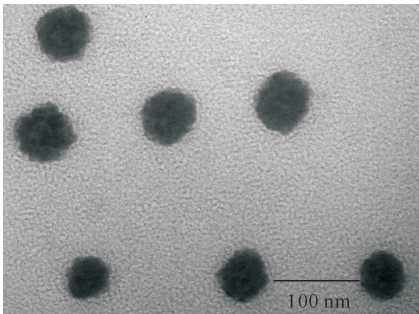


图 8 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的透射电子显微镜观察结果(200 000×)

Fig. 8 Ivermectin and praziquantel nanoemulsion under TEM (200 000×)

2.4 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的安全性评价

结果显示,制备的复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳 LD₅₀=3 207 mg/kg,根据 WHO(世界卫生组织)颁布的化学物质的急性毒性分级标准,判定该纳米乳属低毒药剂。

3 结论与讨论

虽然伊维菌素已制成预混剂、片剂、软膏剂、溶液剂、注射剂、透皮剂等常规剂型及缓释丸剂、埋植剂、微球剂等新剂型^[15],但是由于其几乎不溶于水、载药量低、注射剂量过大常导致注射部位炎症和坏死,以及透皮率和生物利用度低而严重制约着该类药物的使用^[16]。吡喹酮口服剂量大,首过效应强,代谢产物基本无活性,生物利用度低;其注射剂均以聚乙二醇 400 为溶媒,刺激性大,肌注后可引起组织炎症和坏死,严重限制了其推广应用^[17]。本试验采用先进的纳米技术,制备出了复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳药剂,克服了上述药剂各自的缺点。

表 1 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳长期保存试验结果

Table 1 Results of long-term experiment with ivermectin and praziquantel nanoemulsion mg/mL

时间/月 Time	伊维菌素质量浓度 Ivermectin content	吡喹酮质量浓度 Praziquantel content
0	0.3±0.3	48.0±0.57
3	0.29±0.58	47.3±0.35
6	0.29±0.22	46.78±0.56
9	0.28±0.8	46.21±0.44
12	0.28±0.44	45.62±0.88

2.3.3 形态和粒径分布 透射电子显微镜下,复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳乳滴呈球形,平均粒径为 15.8 nm,分布均匀,无粘连(图 8)。根据纳米乳的粒径与数目绘制粒径分布图(图 9),发现该纳米乳的粒径主要分布在 30~50 nm,粒径分布范围较窄,粒径比较均匀。Zeta 电位为-9.91 mV。

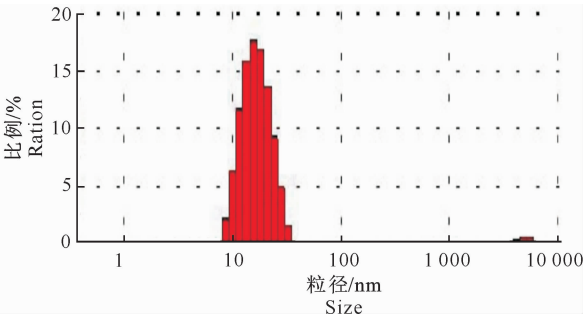


图 9 复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳的粒径分布

Fig. 9 Diameter distributin of ivermectin and praziquantel nanoemulsion

制备复方伊维菌素和吡喹酮纳米乳过程中,油相的选择是筛选纳米乳配方中关键的一步。油相碳氢链长度越短,其穿过界面膜就越深,纳米乳就越稳定。但是,碳氢链长的油相对难溶性药物似乎有更好的溶解度。因此,油相的选择应该综合溶解度、稳定性和成本综合考虑。有的油相放置一段时间后已发生酸败,因此本试验选择性质稳定且成本低廉的注射用蓖麻油作为油相。此外,本试验选择丙二醇为助表面活性剂,是由于其挥发性小,不会因长时间保存而导致纳米乳的稳定性降低。

[参考文献]

[1] 肖树华. 吡喹酮抗血吸虫作用的研究进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2007, 25(6): 492-502.
Xiao S H. Study progress on the mode of action of praziquantel against schistosomes [J]. Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Disease, 2007, 25(6): 492-502. (in Chinese)
[2] 刘明春, 吴延飞, 王学强, 等. 伊维菌素研究进展及其在我国兽医临床中的应用 [J]. 辽宁畜牧兽医, 2001, 34(4): 54-60.

- Liu M C, Wu Y F, Wang X Q, et al. Progress in research on ivermectin and its application in veterinary of China [J]. Liaoning Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2001, 34(4): 54-60. (in Chinese)
- [3] 付伟, 马亚囡, 尹衍峰, 等. 畜禽驱虫药的抗药性及应对措施 [J]. 中国畜禽种业, 2011, 7(2): 39-41.
- Qian W, Ma Y N, Yin Y F, et al. Livestock and poultry anthelmintic resistance and response [J]. China Livestock and Poultry, 2011, 7(2): 39-41. (in Chinese)
- [4] 牛丽娟, 汤树生, 郭召旭, 等. 复方伊维菌素和吡喹酮注射液的研制 [J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(3): 3-6.
- Niu L J, Tang S S, Guo Z X, et al. Development of a combination preparation for injection with ivermectin and praziquantel [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2010, 46(3): 3-6. (in Chinese)
- [5] Tang S S, Chen L L. Pharmacokinetics of a new ivermectin and praziquantel oil suspension after intramuscular administration in pigs [J]. Veterinary Parasitology, 2012, 185: 229-235.
- [6] 孙红武, 欧阳五庆. 盐酸小檗碱纳米乳的制备及其理化性质研究 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 1476-1480.
- Sun H W, Ouyang W Q. Berberine hydrochloride in preparation of nano emulsion and its physical and chemical properties [J]. Chinese Herbal Medicine, 2007, 38(10): 1476-1480. (in Chinese)
- [7] 刘安刚, 李引乾, 孙娇, 等. 氟苯尼考纳米乳的制备及品质评价 [J]. 西北农业学报, 2011, 20(5): 44-49.
- Liu A G, Li Y Q, Sun J, et al. Fluorobenzene nicol, nano emulsion preparation and quality evaluation [J]. Acta Agriculturae Boreali-Occidentalis Sinica, 2011, 20(5): 44-49. (in Chinese)
- [8] 王璟, 欧阳五庆, 傅晨, 等. 复方替米考星纳米乳的制备及其品质评价 [J]. 西北农业学报, 2011, 20(4): 35-39.
- Wang J, Ouyang W Q, Fu C, et al. Compound for tilmicoxin preparation of nano emulsion and its quality evaluation [J]. Acta Agriculturae Boreali-Occidentalis Sinica, 2011, 20(4): 35-39. (in Chinese)
- [9] 杨宝平, 欧阳五庆, 吴旭锦, 等. 白藜芦醇纳米乳的制备及其质量评价 [J]. 西北农业学报, 2008, 17(2): 20-23.
- Yang B P, Ouyang W Q, Wu X J, et al. The preparation and quality evaluation resveratrol nano emulsion [J]. Acta Agriculturae Boreali-Occidentalis Sinica, 2008, 17(2): 20-23. (in Chinese)
- [10] 朱晓亮, 陈志良, 李国锋, 等. 利多卡因纳米乳的制备及质量控制 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(1): 30-33.
- Zhu X L, Chen Z L, Li G F, et al. The preparation and quality control of lidocaine nanoemulsion [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy 2008, 28(1): 30-33. (in Chinese)
- [11] 刘群, 卢芳, 艾青, 等. 紫外分光光度法测定伊维菌素片的含量 [J]. 中国兽药杂志, 2002, 36(1): 21-22.
- Liu Q, Lu F, Ai Q, et al. Ultraviolet spectrophotometric method for determining the content of ivermectin tablet [J]. Chinese Journal of Veterinary Drugs, 2002, 36(1): 21-22. (in Chinese)
- [12] 袁锡炳, 郭建芝, 丁红亮, 等. 紫外分光光度法和高效液相法测定吡喹酮缓释片的溶出度 [J]. 现代应用药学, 1993(4): 45-47.
- Yuan X B, Guo J Z, Ding H L, et al. Ultraviolet spectrophotometry and high performance liquid method to determine the dissolution of prolonged praziquantel tablets [J]. Journal of Modern Applied Pharmacy, 1993(4): 45-47. (in Chinese)
- [13] 武博达. 复方头孢噻呋长效注射液的研制及其药动学研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2008.
- Wu B D. Prepareing of compound cephalosporin thiamethoxam prolonged injection and its pharmacokinetic study [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2008. (in Chinese)
- [14] 黎七雄, 汪晖, 肖清秋, 等. 半数致死量(LD₅₀) Bliss 法的评价及计算 [J]. 数理医药学杂志, 1995(4): 318-320.
- Li Q X, Wang H, Xiao Q Q, et al. Median lethal dose (LD₅₀) Bliss method of evaluation and calculation [J]. Journal of Mathematical Medicine, 1995(4): 318-320. (in Chinese)
- [15] 刘根新, 王福厚, 车清明, 等. 伊维菌素不同制剂在兽医临床中的应用 [J]. 中国兽医杂志, 2011, 45(12): 53-55.
- Liu G X, Wang F H, Che Q M, et al. The clinical application of different ivermectin preparation [J]. Veterinary Journal of China, 2011, 45(12): 53-55. (in Chinese)
- [16] 陈小军, 孙志良, 杨惠麟, 等. 伊维菌素制剂在动物医学中的研究进展 [J]. 湖南畜牧兽医, 2005(1): 1-3, 11.
- Chen X J, Sun Z L, Yang H L, et al. Ivermectin preparation research progress in the animal medicine [J]. Hunan Journal of Animal Science Veterinary, 2005(1): 1-3, 11. (in Chinese)
- [17] 吴德智, 马正, 刘运锋, 等. 吡喹酮制剂的发展和应用 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2013, 25(2): 194-196.
- Wu D Z, Ma Z, Liu Y F, et al. The development and application of praziquantel preparations [J]. Chinese Journal of Schistosomiasis Prevention and Control, 2013, 25(2): 194-196. (in Chinese)