

网络出版时间:2015-01-05 08:59

DOI:10.13207/j.cnki.jnwfufu.2015.02.003

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20150105.0859.003.html>

复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的研制

吴小利, 欧阳五庆, 汤佳莘

(西北农林科技大学 动物医学院, 陕西 杨凌 712100)

【摘要】 【目的】研究复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的制备方法, 对其理化性质进行评价。【方法】以伪三元相图乳区面积大小为评定标准, 确定复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳体系中各组分, 考察阿莫西林与舒巴坦钠质量比不同时, 所制备的复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳对奶牛乳房炎常见致病菌(金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、无乳链球菌)抑菌效果, 确定阿莫西林与舒巴坦钠的最佳质量比。最后对最佳配方下制备的复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳理化性质进行了分析。【结果】筛选出复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳配方是: 阿莫西林 1%, 舒巴坦钠 0.5%, 肉桂醛 2.5%, PEG400 为 6.25%, RH-40 为 18.75%, 蒸馏水为 71%(以上均为质量分数)。阿莫西林与舒巴坦钠的最佳质量比为 2:1。制备的复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳为球形, 其粒径大小为 13.41 nm, 多分散系数(PDI)为 0.188, 物理稳定性良好。【结论】成功研制出了复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳。

【关键词】 阿莫西林; 舒巴坦钠; 纳米乳; 伪三元相图

【中图分类号】 S859.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1671-9387(2015)02-0028-06

Preparation of compound nanoemulsion of amoxicillin and sulbactam sodium

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

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

Abstract: 【Objective】 This study investigated the preparation of amoxicillin and sulbactam sodium nanoemulsion and evaluated its physical and chemical properties. 【Method】 Nanoemulsion was prepared by the pseudo ternary phase diagram method. *In vitro* antibacterial activities of nanoemulsions with different ratios of amoxicillin to sulbactam sodium against common pathogenic bacteria of cow mastitis (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus agalactiae*) were compared. The optimal ratio of amoxicillin to sulbactam sodium was then determined and the physicochemical properties of nanoemulsion with the optimal ratio were analyzed. 【Result】 The optimal compound amoxicillin and sulbactam sodium nanoemulsion consisted of 1% amoxicillin, 0.5% sulbactam sodium, 2.5% cinnamaldehyde, 6.25% PEG400, 18.75% RH-40, and 71% distilled water. The proportion of amoxicillin to sulbactam sodium was 2:1. The nanoemulsion particle was spherical with the particle size of 13.41 nm and the polydispersity index (PDI) of 0.188. It had good physical stability. 【Conclusion】 Amoxicillin and sulbactam sodium nanoemulsion was prepared successfully.

Key words: amoxicillin; sulbactam sodium; nanoemulsion; pseudoternary phase diagram

【收稿日期】 2013-10-18

【基金项目】 陕西省重大科技创新专项基金项目(k332020916)

【作者简介】 吴小利(1987—), 女, 四川广安人, 在读硕士, 主要从事营养与消化生理学研究。E-mail: wuxiaolilinsui@163.com

【通信作者】 欧阳五庆(1960—), 男, 陕西凤翔人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事纳米药物学和细胞生物学研究。

E-mail: oywq506@sina.com

乳房炎是奶牛四大疾病之一,给奶农造成极大的经济损失,严重困扰着奶牛养殖业的发展,其最主要致病菌为金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌、无乳链球菌等。其治疗方法有西药疗法、中药疗法和中西医结合疗法^[1],其中使用最为广泛的仍为西药抗生素。随着抗生素的广泛使用,致病菌耐药问题日益严重,治疗效果下降^[2]。阿莫西林(Amoxicillin, AMC)又称羟氨苄青霉素,是氨苄西林的同类品,属半合成广谱青霉素^[3],微溶于水,临床上常用于治疗奶牛乳房炎,主要采用乳房灌注或者注射给药。随着阿莫西林的广泛使用,致病菌的耐药性引起普遍关注^[4-6],耐药主要是病原菌能够合成 β -内酰胺酶,与阿莫西林作用,降低其抑菌效果。舒巴坦钠(Sulbactam Sodium, SBT)又名青霉素砒酸钠,为半合成 β -内酰胺酶抑制剂,能够作用病原菌合成的 β -内酰胺酶,使得青霉素类或头孢类抗生素继续发挥作用,大量研究表明其与青霉素类或头孢类药物配合使用,不仅可增强疗效,同时也扩大了青霉素类或头孢类药物的抗菌谱^[7-8]。纳米乳(Nanoemulsion)是由油相、表面活性剂、助表面活性剂、水组成的澄清、透明、热力学和动力学稳定的体系,粒径分布在10~100 nm,具有生物利用度高、粒径小、分布均匀、缓释、透皮吸收好等优点,作为新型载药系统的纳米乳受到了广泛关注^[9-11]。目前还没有关于阿莫西林舒巴坦钠纳米乳方面的报道,而由于阿莫西林微溶于水,使得传统剂型载药量不高,治疗效果不佳。本研究将阿莫西林与舒巴坦钠配伍,并采用先进的纳米乳技术,制成复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳,并对其稳定性等品质进行考察,以期对奶牛乳房炎的治疗提供一种高效、稳定、安全的药剂。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

吐温-80(Tween-80),化学纯,天津市博迪化工有限公司;聚氧乙烯氢化蓖麻油-40(RH-40),化学纯,上海昌为医药辅料技术有限公司生产;聚氧乙烯蓖麻油-40(EL-40),化学纯,江苏省海安石油化工厂生产;聚乙烯醇400(PEG400),天津市科密欧文化试剂有限公司;1,2-丙二醇,天津市博迪化工有限公司生产;丙三醇,四川西陇化工有限公司生产;肉桂醛,湖北远成药业有限公司生产;阿莫西林原料药,西安市临泽科技有限公司;舒巴坦钠,武汉益华成科技发展有限公司生产。大豆油、精制麦芽油、液体石蜡、霍霍巴油、橄榄油、花生油,江西省吉安盛大

香料油有限公司生产。

金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌、无乳链球菌,均由西北农林科技大学动物医学院兽医微生物实验室提供。

JEM1230型透射电子显微镜,日本日立电子有限公司生产;TGL-16B型高速离心机,湖南星科科学仪器有限公司生产;SKP02.420电热恒温培养箱,黄山市恒丰医疗器械有限公司生产;XSZ-HS7偏光显微镜,重庆光学仪器厂生产;ZetasizerNano ZS型激光粒度分析仪,英国MalvernInstrument公司生产。

1.2 复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳(AMC-SBT-NE)配方的筛选

1.2.1 油相的选择 取大豆油、肉豆蔻酸异丙酯、精制麦芽油、肉桂醛、液体石蜡、霍霍巴油、橄榄油、花生油分别置于烧杯,加入阿莫西林溶解,根据溶解度,确定纳米乳的油相。

1.2.2 表面活性剂的选择 选择本实验室常用的试剂Tween-80、RH-40和EL-40为表面活性剂,分别与筛选出的油相按照1:9,2:8,3:7,4:6,5:5,6:4,7:3,8:2,9:1质量比混匀,边搅拌边加入蒸馏水,直至形成透明、澄清的乳液,记录由黏稠突然变稀时的水量,计算此刻纳米乳体系各成分的质量分数,以油相、水相、表面活性剂作为伪三元相图3顶点,利用Origin Pro 8.0绘制伪三元相图,以乳区面积筛选最佳的表面活性剂。

1.2.3 助表面活性剂的选择 取无水乙醇、丙三醇、聚乙二醇200、PEG400、1,3-丁二醇、1,2-丙二醇等短链醇类,测定阿莫西林在其中的溶解度。取阿莫西林溶解度较大的助表面活性剂,将其与筛选出的表面活性剂以相同的质量比(1:5)均匀混合,作为混合表面活性剂,将此溶液与油相混匀,边搅拌边加入蒸馏水,直至形成透明、澄清的乳液,记录由黏稠突然变稀时的水量,计算此刻纳米乳体系各成分的质量分数,以油相、水相、表面活性剂作为伪三元相图3顶点,利用Origin Pro 8.0绘制伪三元相图,以乳区面积筛选最佳的助表面活性剂。

1.2.4 表面活性剂与助表面活性剂质量比(K_m)的确定 将筛选的表面活性剂和助表面活性剂按2:1,3:1,4:1的质量比(K_m)混匀,作为混合表面活性剂,将其与油相按1:9,2:8,3:7,4:6,5:5,6:4,7:3,8:2,9:1质量比混匀,边搅拌边加入蒸馏水,直至形成透明、澄清的乳液,记录由黏稠突然变稀时的水量,计算此刻纳米乳体系各成分的质

量分数,以油相、水相、表面活性剂作为伪三元相图 3 顶点,利用 Origin Pro 8.0 绘制伪三元相图,以乳区面积筛选最佳的 K_m 值。

1.2.5 阿莫西林与舒巴坦钠质量比的确定 1)药液配制。A 液:10 mg/mL 阿莫西林纳米乳(将阿莫西林溶解于油相,与筛选出的表面活性剂、助表面活性剂混匀,边搅拌边逐滴加入蒸馏水制成含 10 mg/mL 的阿莫西林纳米乳(AMC-NE))。B 液:10 mg/mL 舒巴坦钠水溶液。根据 A 液、B 液分别配制 成 $4\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 阿莫西林纳米乳、 $4\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 舒巴坦钠水溶液以及复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳(AMC-SBT-NE)。配制 AMC-SBT-NE 时,将阿莫西林溶解于油相,与筛选出的表面活性剂、助表面活性剂混匀,边搅拌边逐滴加入 B 液,制成阿莫西林与舒巴坦钠质量比分别为 1 : 1,2 : 1,4 : 1,8 : 1 的复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳,其中阿莫西林质量浓度为 $4\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。

2)不同药液体外抑菌活力测定。采用美国临床实验室标准化研究所(CLSI)推荐的肉汤稀释法(CLSI 2003),测定 AMC-SBT-NE 对致病性大肠埃希氏菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌的最小抑菌质量浓度(MIC),试验分 6 组:AMC-NE 组、SBT 溶液组、AMC-SBT-NE (AMC 与 SBT 质量比为 1 : 1)组、AMC-SBT-NE (AMC 与 SBT 质量比为 2 : 1)组、AMC-SBT-NE (AMC 与 SBT 质量比为 4 : 1)组、AMC-SBT-NE (AMC 与 SBT 质量比为 8 : 1)组。琼脂平板活化菌种,摇床扩大培养菌种(培养基为普通肉汤培养基),将生长后的菌液用生理盐水校

正浓度至 0.5 麦氏比浊标准,再将菌液稀释到 $10^5\sim 10^6\text{ mL}^{-1}$ 备用。在 96 孔板第 1 孔加入 $180\text{ }\mu\text{L}$ 灭菌蒸馏水,第 2~10 孔加入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 灭菌蒸馏水。第 1 孔加入 $20\text{ }\mu\text{L}$ 药液,混匀吸取 $100\text{ }\mu\text{L}$ 加入到第 2 孔,同法稀释到第 10 孔,混匀从第 10 孔吸取 $100\text{ }\mu\text{L}$ 弃去,随后第 1~10 孔加入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 稀释后的菌液;第 11 孔为药物对照组,加入 $200\text{ }\mu\text{L}$ 药液;第 12 孔为细菌对照加入组, $200\text{ }\mu\text{L}$ 菌液。将其置于培养箱内, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育 16~20 h 后进行观察。以无菌生长的药液最低质量浓度为 MIC。

1.3 复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳品质的评价 通过染色法^[12] 鉴定纳米乳结构类型:水包油(O/W)型、油包水(W/O)型或者双连续型。参照文献^[13],用透射电镜观测纳米乳的形态。参考文献^[14]用激光粒度分析仪检测其粒径分布。通过高速离心试验和加速试验^[15] 考察复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的稳定性。

2 结果与分析

2.1 AMC-SBT-NE 配方的筛选

2.1.1 油 相 筛选结果表明,阿莫西林在肉桂醛中的溶解度大于 0.25 g/mL ,在其他备选油中的溶解度均低于 0.10 g/mL ,所以选择肉桂醛作为体系的油相。

2.1.2 表面活性剂 以 Tween-80、RH-40 和 EL-40 为表面活性剂时,纳米乳乳区面积大小顺序为 $\text{RH-40}>\text{EL-40}>\text{Tween-80}$ (图 1)。因此,选用 RH-40 为表面活性剂。

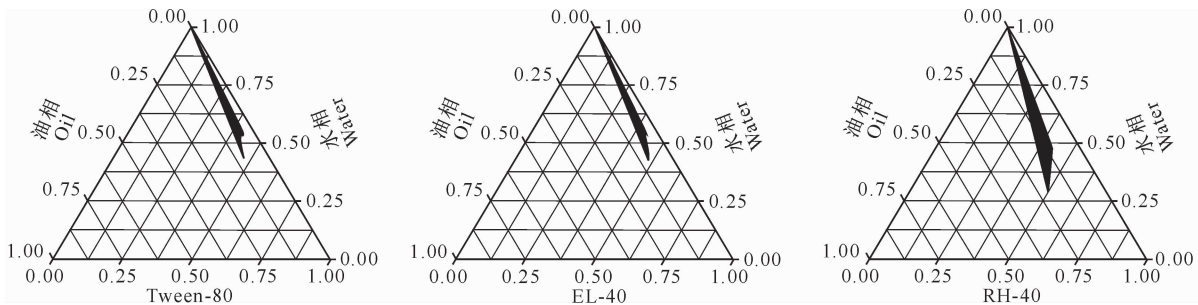


图 1 表面活性剂对 AMC-SBT-NE 形成的影响

Fig. 1 Effect of surfactant agents on AMC-SBT-NE region

2.1.3 助表面活性剂 筛选结果表明,阿莫西林在丙三醇、PEG400 和 1,2-丙二醇中溶解度较大。将上述 3 种助表面活性剂与表面活性剂按照 1 : 5 质量比混匀,作为混合表面活性剂,形成的纳米乳乳区面积大小顺序为 $\text{PEG400}>1,2\text{-丙二醇}>\text{丙三醇}$ (图 2)。因此,选择 PEG400 为助表面活性剂。

2.1.4 K_m 值 当 RH-40 与 PEG400 质量比(K_m) 分别为 2 : 1,3 : 1,4 : 1 时,形成的纳米乳乳区如图 3 所示。由图 3 可知,当 K_m 为 3 : 1 时纳米乳乳区面积最大,因此 K_m 值取 3 : 1。

2.1.5 AMC 与 SBT 质量比 表 1 显示,舒巴坦钠能够提高阿莫西林的抑菌作用。当 AMC 与 SBT

质量比为 2 : 1 时,AMC-SBT-NE 对 3 种细菌的 MIC 最低。故 AMC 与 SBT 最佳质量比为 2 : 1。

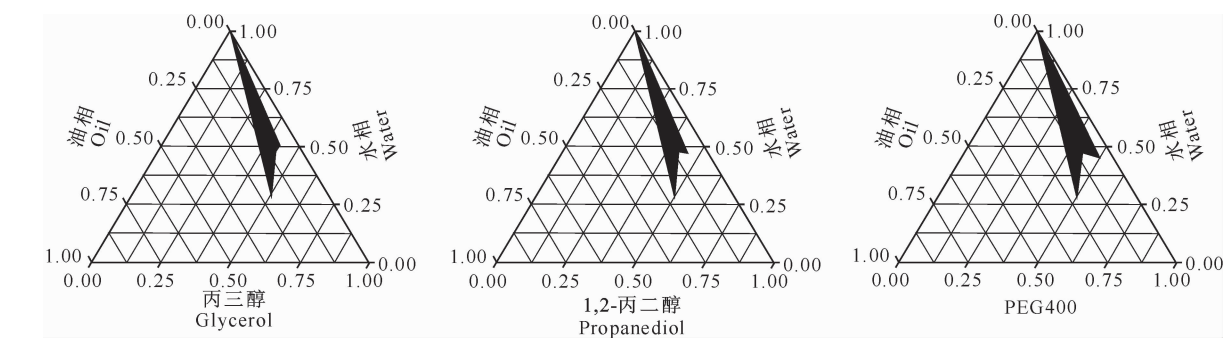


图 2 助表面活性剂对 AMC-SBT-NE 形成的影响
Fig. 2 Effect of co-surfactant agents on AMC-SBT-NE region

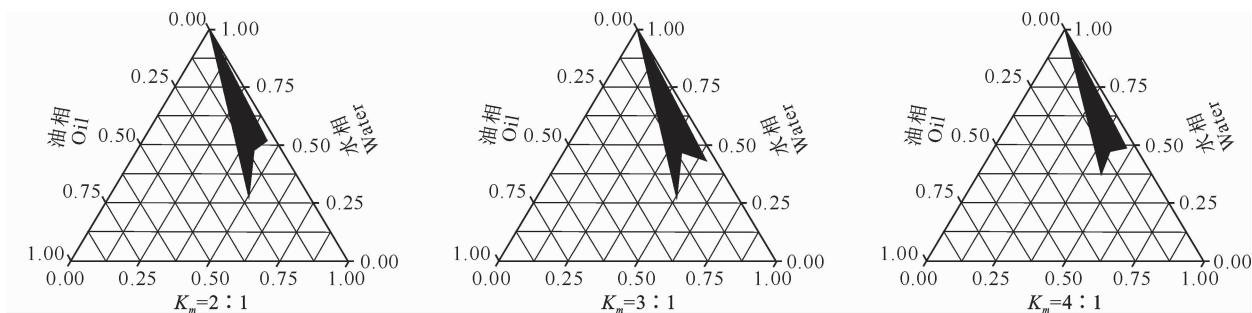


图 3 RH-40 与 PEG400 质量比(K_m)对 AMC-SBT-NE 形成的影响
Fig. 3 Effect of m (RH-40) : m (PEG400) (K_m) on AMC-SBT-NE region

药液 Drug		最小抑菌质量浓度 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) MIC		
		金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	无乳链球菌 <i>Streptococcus agalactiae</i>
AMC-NE		100.00	25.00	100.00
SBT		200.00	50.00	200.00
AMC-SBT-NE	1 : 1	100.00	6.25	50.00
AMC-SBT-NE	2 : 1	50.00	3.125	50.00
AMC-SBT-NE	4 : 1	100.00	6.25	100.00
AMC-SBT-NE	8 : 1	100.00	6.25	100.00

2.1.6 配方的确定 AMC-SBT-NE 最佳配方为：较窄,基本呈正态分布(图 5)。

阿莫西林 1%,舒巴坦钠 0.5%,肉桂醛 2.5%, PEG400 为 6.25%,RH-40 为 18.75%,蒸馏水为 71%(以上各组均为质量分数)。用该配方制备的 AMC-SBT-NE 为浅黄色透明澄清液体、性质稳定。

2.2 复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳理化性质评价

染色结果显示,亚甲基蓝扩散速度大于苏丹红,所制备的 AMC-SBT-NE 为水包油型纳米乳;AMC-SBT-NE 在透射电镜下呈现规则球形,液滴均匀,无破乳团聚等现象(图 4);激光粒度分析仪检测结果表明,AMC-SBT-NE 平均粒径为 13.41 nm,多分散系数(PDI)为 0.188,粒径小于 10 nm 的颗粒占 1.6%,粒径大于 20 nm 的颗粒占 5.6%,10~20 nm 的颗粒占 92.8%。由此可见,所得纳米乳粒径分布

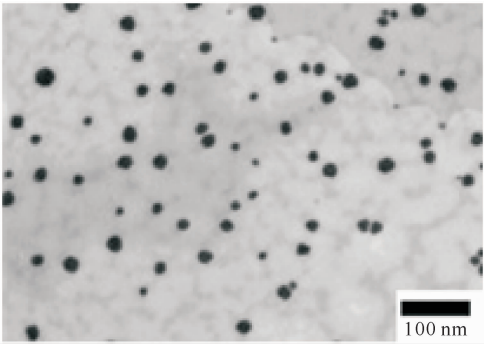


图 4 复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的透射电镜观察结果
Fig. 4 Transmission electron micrograph of compound amoxicillin and sulbactam sodium nanoemulsion

高速(4 000 r/min)离心 15 min 后,所制备的 AMC-SBT-NE 仍为澄清透明浅黄色液体,未见分层现象。加速试验时,在不同时间点取样观察,AMC-SBT-NE 外观仍然保持澄清透明,离心也未见分层现象。观测结果表明,制备的 AMC-SBT-NE 体系受温度、光照和湿度影响较小,物理稳定性良好。

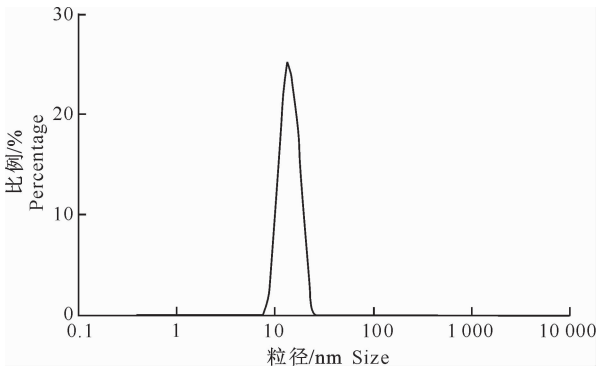


图 5 复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的粒径分布

Fig. 5 Size distribution of droplets in prepared compound amoxicillin and sulbactam sodium nanoemulsion

3 讨 论

纳米乳是粒径为 10~100 nm 的热力学和动力学稳定的分散系统^[15]。纳米药物是近年来研究开发的一类新的药物制剂,是纳米科技中最接近产业化、最具发展前景的方向之一^[16],其制备关键是组分的筛选和比例的确定,组分或比例不恰当,就不能生产纳米乳或能形成纳米乳但乳区面积小,致使药物载药量不高、稳定性差。本研究通过伪三元相图,对制备复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的处方进行了优化筛选,确定了其最佳配方,并对其理化性质进行评价。本试验筛选的油相肉桂醛存在于中国盛产的肉桂油中,具有浓厚的肉桂香味,是一种食用香料,其本身具有良好的杀菌消毒防腐作用,而且用其制备的复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳在治疗乳房炎时采用的是乳房灌注的方式,因此肉桂醛作为纳米乳体系油相是非常安全有效的。通过对比伪三元相图乳区面积可知,当表面活性剂为 RH-40 时,乳区面积最大,较易形成纳米乳,确定 RH-40 为表面活性剂。为了提高阿莫西林的载药量,考虑加入适当助表面活性剂,通过短链醇对阿莫西林溶解度试验发现,溶解度相对较高的为丙三醇、1,2-丙二醇和 PEG400,在相同的条件下,PEG400 作为助表面活性剂所制备的纳米乳体系,其伪三元相图乳区面积高于其他两类,较易形成纳米乳,PEG400 不仅能够

增加纳米乳体系的形成,而且能够增加阿莫西林的溶解度,提高载药量,确定其为助表面活性剂;当 RH-400 与 PEG400 质量比(K_m)为 3:1 时,所绘制的乳区面积最大,制得的纳米乳为澄清透明均一稳定的体系。

阿莫西林是临床上广泛的抗菌药物,具有抗菌谱广、杀菌力强、作用迅速等特点,临床主要用于多种细菌感染的治疗。乳房炎是困扰奶牛养殖业的主要疾病之一,在乳房炎的治疗中随着抗生素的滥用,耐药菌不断产生,使得药物的临床治疗效果越来越差。舒巴坦钠是 β -内酰胺酶抑制剂,本身具有抗菌性,其与青霉素类或头孢类药物联合使用,对耐青霉素菌有很强的抗菌作用,舒巴坦钠能够将阿莫西林抑菌作用提高 2~4 倍,增加抗菌效力,而且能扩大抗菌谱^[17]。本试验根据此理论,将阿莫西林和舒巴坦钠进行配伍,制成了复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳(阿莫西林与舒巴坦钠质量比为 2:1),不仅增强了抗菌作用、扩大抗菌谱,而且克服了阿莫西林微溶于水的特点,增加了载药量,提高了其稳定性。关于复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的体内体外药效还需进一步的研究。

4 结 论

复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳的配方为:阿莫西林 1%,舒巴坦钠 0.5%,肉桂醛 2.5%,PEG400 为 6.25%,RH-40 为 18.75%,蒸馏水为 71%(以上各组分为质量分数),用该配方制得的复方阿莫西林舒巴坦钠纳米乳为水包油型纳米乳,外观澄清透明均一。平均粒径为 13.41 nm,PDI 为 0.188,粒径分布窄,物理稳定性良好。

[参考文献]

- [1] 郭保民,刘红葵. 奶牛乳房炎的病因分析及中西药治疗措施[J]. 畜牧与饲料科学,2012,33(10):117-118.
Guo B M, Liu H K. The cause analysis and measures of Chinese and western medicine treatment of dairy cow mastitis [J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2012, 33(10): 117-118. (in Chinese)
- [2] 乌伦吉如嘎,郭志凯,邓常胜,等. 奶牛乳房炎病原菌的分离鉴定及药敏试验[J]. 畜牧与饲料科学,2012(10):114-115.
Wulunjuruga, Guo Z K, Deng C S, et al. Isolation and identification of the pathogenic bacteria of cow mastitis [J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2012(10): 114-115. (in Chinese)
- [3] 闫继业. 畜禽药物手册[M]. 3 版. 北京:金盾出版社,2008:47-48.
Yan J Y. Handbook of livestock and poultry drug [M]. 3rd ed.

- Beijing:Jindun Press,2008;47-48. (in Chinese)
- [4] 史玉明. 213 例对阿莫西林和克拉霉素耐药的幽门螺杆菌感染者的治疗分析 [J]. 中国实用医药,2008,36(13):156-157.
Shi Y M. The analyse of the effect to 213 patients infected by helicobacter palori Amoxicillin and Clarithromycin [J]. China Practical Medicine,2008,36(13):156-157. (in Chinese)
- [5] 方丽华,孙建斌,徐 洋. 常见革兰阴性杆菌对头孢他啶的耐药调查 [J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(9):1047-1048.
Fang L H, Sun J B, Xu Y. Drug resistance to ceftazidime in common gram-negative bacilli; A survey [J]. Chin J Nosocomiol,2005,15(9):1047-1048. (in Chinese)
- [6] 陈民钧. 我国 β -内酰胺酶所致细菌耐药的现状与展望 [J]. 中华检验医学杂志,2006,29(10):867-869.
Chen M J. Current status of resistance and its prospects of β -lactamases in China [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine,2006,29(10):867-869. (in Chinese)
- [7] 何 明,陶庆春,张永生,等. 清开灵、双黄连联合头孢哌酮-舒巴坦钠对产 ESBLs 大肠埃希菌细菌学实验研究 [J]. 北京中医药大学学报,2010,33(5):342-345.
He M, Tao Q C, Zhang Y S, et al. Effect of Qingkailing injection, Shuanghuanglian Powder-Injection combined with cefoperazone-sulbactam sodium on ESBLs-producing *Escherichia coli* [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine,2010,33(5):342-345. (in Chinese)
- [8] 吕晓菊,俞汝佳,冯 萍,等. 哌拉西林钠/舒巴坦钠体外、体内药效学研究 [J]. 四川大学学报:医学版,2004,35(2):289-291.
Lu X J, Yu R J, Feng P, et al. The pharmacodynamics research of sodium piperacillin sodium/sulbactam sodium [J]. J Sichuan Univ; Med Sci Ed,2004,35(2):289-291. (in Chinese)
- [9] Abhijit A D, Neha D, Rahul D. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances [J]. Nano medicine,2010,5(10):1595-1616.
- [10] Philip J L, Robert L V. Novel microemulsion enhancer formulation for simultaneous transdermal delivery of hydrophilic and hydrophobic drugs [J]. Pharmaceutical Research,2003,20(2):264-269.
- [11] Gutiérrez J M, González C. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation [J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science,2008,13:245-51.
- [12] 于爱华. 葛根素口服微乳制剂的研究 [D]. 济南:山东大学,2006.
Yu A H. Preparation and evaluation of puerarin microemulsion [D]. Jinan: Shandong University,2006. (in Chinese)
- [13] 叶海英,张忠义,高 申,等. 法莫替丁微乳的研制及其质量评价 [J]. 第一军医大学学报,2003,23(1):68-70.
Ye H Y, Zhang Z Y, Gao S, et al. Preparation of Famotidine microemulsion and its quality evaluation [J]. J First Mil Med Univ,2003,23(1):68-70. (in Chinese)
- [14] 周 莹,欧阳五庆,郭建军,等. 复方联苯苄唑纳米乳的制备及其质量评价 [J]. 精细化工,2012,29(8):790-794.
Zhou Y, Ouyang W Q, Guo J J, et al. Preparation and quality evaluation of compound bifonazole nanoemulsion [J]. Fine Chemical,2012,29(8):790-794. (in Chinese)
- [15] Lawrence M J, Rees G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems [J]. Advanced Drug Delivery Reviews,2000,45(1):89-121.
- [16] 杨祥良,曾繁典,徐辉碧. 纳米药物安全性 [M]. 北京:科学出版社,2010:1.
Yang X L, Zeng F D, Xu H B. Nano drug safety [M]. Beijing: Science Press,2010:1. (in Chinese)
- [17] 王 婷,孙 渊. 头孢哌酮舒巴坦钠临床应用研究进展 [J]. 海峡药学,2010(7):173-176.
Wang T, Sun Y. Research progress on clinical application of cefoperazone and sulbactam sodium [J]. Strait Pharmaceutical Journal,2010(7):173-176. (in Chinese)