

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.08.05

利福昔明子宫注入剂含量测定及方法耐用性试验研究

蒋玲玉, 黄慧丽, 李秀波*, 徐 飞*

(中国农业科学院饲料研究所, 国家饲料药物基准实验室, 北京 100081)

[收稿日期] 2017-11-07 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 08-0025-07 [中图分类号] S859.798

[摘 要] 建立了利福昔明子宫注入剂 HPLC 含量测定方法, 并对色谱测定条件进行了不同检测波长、流速及柱温等条件的耐用性研究。乙腈提取, 超声离心后, 经流动相稀释上机检测。结果显示, 研究建立的利福昔明子宫注入剂含量测定方法在 40~150 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好 ($r=0.9995$), 检测限 (LOD) 为 0.25 $\mu\text{g/mL}$, 定量限 (LOQ) 为 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 。以 80、100、120 $\mu\text{g/mL}$ 三个浓度水平进行添加回收, 回收率在 98.26%~101.12% 之间, 日内变异系数在 0.17%~1.13% 之间, 日间变异系数 <0.73%。耐用性研究表明, 在测试范围内, 检测波长、流速、柱温对含量测定无明显影响 ($RSD < 2.0\%$)。三批制剂样品经测定后, 含量分别为 102.0%、99.8%、100.6%。本研究建立的利福昔明子宫注入剂含量方法操作简便、方法可靠, 可用作该制剂的质量控制。

[关键词] 利福昔明子宫注入剂; 含量测定; 耐用性试验; 高效液相色谱

The Content Determination of Rifaximin Uterine Injection and Durability Test

JIANG Ling-yu, HUANG Hui-li, LI Xiu-bo*, XU Fei*

(National Feed Drug Reference Laboratories, Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

Corresponding author: LI Xiu-bo, E-mail: lixiubo@caas.cn; XU Fei, E-mail: xufei@caas.cn

Abstract: This study was aimed to establish a method for the content determination of rifaximin uterine injections by high-performance liquid chromatography (HPLC), and the durability of different conditions such as detection wavelength, flow rate and column temperature were studied also. The preparation was extracted with acetonitrile, after sonicated and centrifuged, then diluted with mobile phase to detect. The results showed that the calibration curve of rifaximin was linear at the concentration range of from 40 to 150 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9995$), and the limit of detection (LOD) was 0.25 $\mu\text{g/mL}$, the limit of quantification (LOQ) was 0.6 $\mu\text{g/mL}$. The recovery rate was from 98.26% to 101.12% at the concentration of 80, 100, 120 $\mu\text{g/mL}$, the intra-day coefficient of variation was from 0.17% to 1.13%, and the inter-day coefficient of variation was <0.73%. In the durability studies, the wavelength, flow rate and column temperature had no significant effect on the content determination within the test range ($RSD < 2.0\%$). The content of three batches of the samples were 102.0%, 99.8% and 100.6% respectively. This method

基金项目: 中国农业科学院饲料研究所基本科研业务费专项牛用新兽药的创制及产业化 (1610382017004)

作者简介: 蒋玲玉, 硕士, 从事药物分析研究。

通讯作者: 李秀波, E-mail: lixiubo@caas.cn; 徐 飞, E-mail: xufei@caas.cn

was shown to be simple and reliable, therefore it can be applied for the quality control of rifaximin uterine injections.

Key words: rifaximin uterine injections; content determination; durability test; HPLC

奶牛子宫内膜炎是降低奶牛繁殖能力和生产性能的重要疾病之一^[1], 发病率高, 诱发母牛不孕症, 经济损失严重^[2]。该病的主要病原菌为链球菌和葡萄球菌^[3-5], 目前临床上多采用抗生素治疗, 且主要以全身用药为主。利福昔明(Rifaximin)是一种半合成的利福霉素类衍生物, 抗菌谱广, 抗菌能力强^[6], 对葡萄球菌和链球菌具有较好的活性^[7]。且具有以下几个优点: ①该药作用迅速, 临床症状减退快。②该药在体内不易被吸收, 局部使用可形成较高的血药浓度, 其他组织分布较少, 不易产生动物性食品药物残留^[8]。③安全性较好, 无致畸性、致突变性、致癌性以及生殖毒性^[9]。根据利福昔明的作用特点和在奶牛养殖业的需要, 近年来利福昔明在兽医临床疾病(特别是奶牛疾病)的防治中也越来越受到关注。意大利 FATRO 公司研发生产的利福昔明子宫用产品, 2010 年以来, 陆续在以色列、意大利、波兰和捷克等国家批准上市, 商品名为 FATROXIMIN[®], 但目前该产品尚未在中国注册。国内, 齐鲁动物保健品有限公司于 2014 年批准了利福昔明乳房注入剂, 商品名为齐利宁[®]^[10], 目前我国尚没有自己生产的利福昔明子宫注入剂。

为保障药物的安全性和有效性, 本研究建立了准确灵敏的利福昔明子宫注入剂 HPLC 含量测定方法并进行了不同检测波长、流速及柱温等色谱条件的耐用性试验验证其可靠性, 最终对制剂中利福昔明的含量进行测定。

1 材料与方法

1.1 仪器及试剂 高效液相色谱仪(Waters 2695), 美国 Waters 公司; 数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; 电子分析天平, 德国 Sartorius 公司; 涡动装置, 美国 Scientific industry 公司; 超纯水装置, 美国 Milli-Q 公司; 高速离心机, 美国 Thermo Fisher 公司; 手可调移液器, 德国 Eppendorf 公司; 酸度计(PB-21), 德国 Sartorius 公司; 隔膜真空

泵, 天津市腾达过滤器件厂; 溶剂微孔过滤膜(直径 47 mm, 0.45 μm), 美国 Pall 公司; 针筒式微孔滤膜过滤器(直径 13 mm, 0.45 μm), 天津博纳艾杰尔科技有限公司; 色谱柱(WondaSil C18-WR 250mm×4.6 mm, 5 μm), 日本岛津公司。奶牛用利福昔明子宫注入剂(含量 187.5 mg/25 g/支), 中国农业科学院饲料研究所国家饲料药物基准实验室自主研发; 利福昔明对照品(含量 95.7%, 批号 130542-200601), 购自中国药品生物制品检定所; 利福昔明原料药(含量 98.1%, 批号 80621-91-4), 购自浙江思贤制药有限公司; 乙腈、甲醇均为色谱级纯, 购自美国 Fisher 公司; 甲酸铵、浓氨水均为色谱级纯, 购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 色谱条件 流动相: $V(\text{甲醇}) : V(\text{乙腈}) : V(3.16 \text{ g/L 甲酸铵, 浓氨水调 pH 至 } 7.2) = 31.5 : 31.5 : 37$; 流速: 1.4 mL/min; 柱温: 40 °C; 进样量: 20 μL; 检测波长: 276 nm。

1.3 样品前处理 供试品工作液的配制: 精密称取摇匀后的利福昔明子宫注入剂 4 g(相当于利福昔明 30 mg), 精密加入乙腈 30 mL, 涡旋 0.5 min, 用锡纸封口, 置于 25 °C 超声仪器中超声 30 min 左右, 4000 r/min 离心 5 min 后精密取上清液 5 mL, 用流动相定容至 50 mL, 摇匀, 即得 100 μg/mL 的供试品工作液。

对照品工作液的配制: 精密称取利福昔明对照品 10.45 mg(相当于利福昔明 10 mg), 将称量的对照品转移至 100 mL 棕色容量瓶中, 再用流动相溶解稀释, 定容, 制备成 100 μg/mL 的对照品工作液。分别取适量并用流动相稀释为 40 μg/mL 的工作液, 进样 20 μL 至液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算。

1.4 参数考察和方法耐用性试验 参照《中国兽药典》, 对线性范围、灵敏度、准确度及精密性进行了考察, 并对方法耐用性试验进行研究。

2 结果与分析

2.1 供试品及对照品色谱图 如图 1 所示。供试品与对照品的保留时间分别为 8.52 min 和 8.47 min,分离度分别为 16.79 和 16.49,能与杂质很好的分离,含量为 98%,主峰尖锐且对称。

2.2 线性范围 精密称取利福昔明对照品适量,用流动相配制成浓度分别为 40、50、80、100、120、

150 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。按 1.2 项下的色谱条件进样,记录色谱图,按外标法计算利福昔明峰面积,以利福昔明峰面积为纵坐标(Y),进样浓度($X, \mu\text{g/mL}$)为横坐标,绘制标准曲线,求出相关系数 $r=0.9995$,结果表明利福昔明在 40~150 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好。利福昔明标准曲线如图 2 所示。

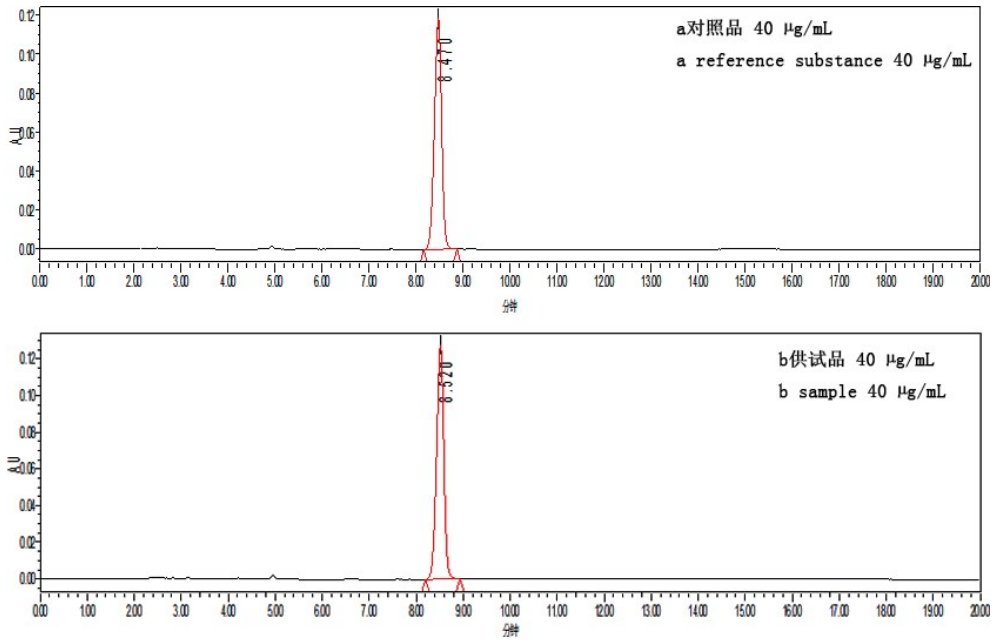


图 1 利福昔明色谱图(a 对照品;b 供试品)

Fig 1 Rifaximin chromatogram(a reference substance;b sample)

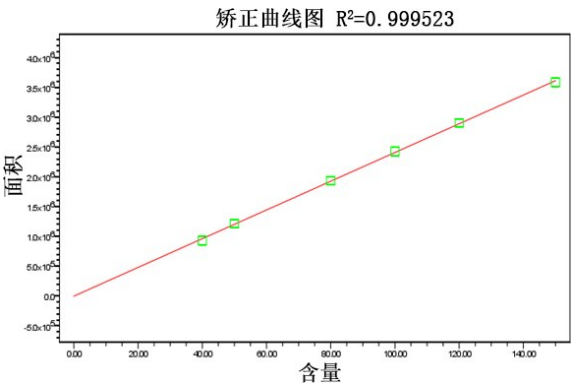


图 2 利福昔明标准曲线

Fig 2 The calibration curve of rifaximin

2.3 灵敏度 采用逐步稀释的方法,按信噪比 $S/N \geq 3$ 计算,检测限 LOD 值为 0.25 $\mu\text{g/mL}$,按信噪比 $S/N \geq 10$ 计算,定量限 LOQ 值为 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.4 准确度 取原料药适量(187.5mg;152.90mg、187.5mg;191.13mg、187.5mg;229.36mg),即按照利福昔明子宫注入剂处方以及浓度比例和原料药的含量,理论上分别称取 152.90、191.13、229.36 mg,按照 1.3 项下所示方法配制成高、中、低三个浓度的样品,即按照日内测 5 次,日间测 5 次,平均回收率分别为 99.88%、99.51%、99.59%,日间变异系数分别为 0.6%、0.74%、0.7%。准确度(回收率)试验结果如表 1 所示。

表 1 准确度(回收率)试验结果

Tab 1 The result of accuracy(recovery)

浓度 /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) Concentration	时间 Time	样品回收率/% Sample Recovery					日内变异 系数/% Intra-day coefficient of variation	平均 回收率/% Average recovery rate	RSD/%	日间变异 系数/% Inter-day coefficient of variation
		样品 1 Sample1	样品 2 Sample2	样品 3 Sample3	样品 4 Sample4	样品 5 Sample5				
80	第一天	99.65	99.97	100.00	99.88	100.96	0.50			
	第二天	100.19	100.09	100.06	100.03	99.74	0.17			
	第三天	99.75	100.14	100.83	99.59	99.61	0.52	99.87	0.60	0.60
	第四天	99.76	100.40	100.43	100.88	100.08	0.42			
	第五天	98.86	98.81	99.29	99.13	98.73	0.24			
100	第一天	99.15	99.64	99.72	99.51	99.70	0.24			
	第二天	100.61	99.97	99.63	99.67	100.32	0.42			
	第三天	98.79	98.00	99.15	99.23	99.61	0.62	99.48	0.74	0.73
	第四天	99.79	99.97	101.12	99.52	100.01	0.61			
	第五天	99.54	99.30	98.26	98.33	98.45	0.61			
120	第一天	99.18	99.13	99.11	98.77	99.51	0.27			
	第二天	99.05	99.56	101.69	98.96	99.30	1.13			
	第三天	99.09	99.38	100.04	99.25	99.51	0.36	99.50	0.70	0.66
	第四天	98.75	100.22	99.45	100.05	99.38	0.59			
	第五天	99.90	98.71	99.62	100.67	99.31	0.73			

2.5 精密度 精密称取同一批样品 6 份,按照 1.3 项下方法处理样品,以 1.2 色谱条件进样检测,样品含量峰面积平均值为 993352.5, $RSD=0.13\%$ 。精密度(重复性)试验结果如表 2 所示。

表 2 精密度(重复性)试验结果

样品编号 Sample NO.	峰面积 Peak area	平均值 Average value	RSD/%
1	991978	993352.5	0.13
2	995600		
3	992728		
4	992962		
5	992659		
6	994188		

2.6 耐用性试验——检测波长考察 参照《中国兽药典》(2015 年版)要求,对色谱条件进行耐用性

试验研究,设定变动范围检测波长为 271~281 nm、流速 0.8~1.7 mL/min、柱温 25~42 ℃,并设定梯度。取供试品及对照品适量,并配制成浓度为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的工作溶液,各取 20 μL ,按 1.2 项下色谱条件,依照表 3 改变检测波长,连续进样 2 针,在设定检测波长 275 nm 上下波动,含量测定 RSD 为 1.73%,无明显影响,分离度符合要求,说明检测波长在 271~281 nm 之间能准确的测定其含量。结果如表 3 所示。

2.7 耐用性试验——检测流速考察 取供试品及对照品适量并配制成浓度为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的工作溶液,色谱条件参照 1.2 项,在不同流速条件下,连续进样 2 针,结果显示, $RSD=0.50\%$,对测定结果无明显影响,分离度符合要求,说明检测流速在 0.8~1.6 mL/min 之间能准确的测定其含量。检测流速的考察结果如表 4 所示。

表3 检测波长的考察结果

Tab 3 The result of detection wavelength

波长/nm Wavelength	样品峰面积 Sample peak area	标准品峰面积 Standard peak area	USP 拖尾因子 USP trailing factor	USP 分离度 USP degree of separation	含量/% Content	RSD/%
281	707073	792263	1.37	13.10	89.25	
279	726337	806551	1.35	3.91	90.05	1.73
276	775871	833164	1.34	13.60	93.12	
273	791137	883283	1.32	22.97	89.57	
271	821733	901581	1.32	14.29	91.14	

表 4 检测流速的考察结果

Tab 4 The result of flow rate

流速/(mL · min ⁻¹)	样品峰面积	标准品峰面积	USP 拖尾因子	USP 理论塔板数	USP 分离度	含量	RSD /%
Flow rate	Sample peak area	Standard peak area	USP trailing	USP number of theoretic plates	USP degree of separation	Content /%	
0.8	2743863	2802560	0.94	19433	20.25	97.91	0.52
0.9	2268953	2283922	0.95	18217	16.23	99.34	
1.0	1895757	1918454	0.95	16831	16.92	98.82	
1.1	1886515	1910246	0.95	17021	16.94	98.76	
1.2	1440156	1463919	0.95	15006	14.89	98.38	
1.3	1292241	1308766	0.95	14109	5.22	98.74	
1.4	1164236	1179644	0.96	13296	15.39	98.69	
1.5	1064820	1068833	0.96	12606	14.86	99.62	
1.6	979482	987033	0.96	11840	15.05	99.23	
1.7	909271	915561	0.96	11449	13.93	99.31	

2.8 耐用性试验——检测柱温考察 取供试品及对照品并稀释成浓度为 40 μg/mL 的工作溶液, 色谱条件参照 1.2 项, 在不同柱温条件下, 连续进样

2 针,结果显示 $RSD=0.84\%$,对测定结果无明显影响,分离度符合要求,说明检测柱温在 $25\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间能准确的测定其含量(表 5)。

表 5 检测柱温的考察结果

Tab 5 The result of column temperature

柱温/℃ Column temperature	样品峰面积 Sample peak area	标准品峰面积 Standard peak area	USP 拖尾因子 USP trailing factor	USP 理论塔板数 USP number of theoretic plates	USP 分离度 USP degree of separation	含量/% Content	<i>RSD</i> /%
25	1269425	1266665	0.91	10861	19.48	100.22	
28	1322447	1289693	0.91	11367	14.25	102.54	
30	1304532	1276614	0.91	11527	18.53	102.19	
32	1293648	1273437	0.92	11841	18.43	101.59	
34	1311456	1260432	0.92	12284	17.62	104.05	1.04
36	1269660	1245582	0.93	12499	9.43	101.93	
38	1262127	1247767	0.94	12812	15.42	101.15	
40	1264668	1247096	0.95	13105	14.58	101.41	
42	1272624	1242890	0.96	13366	14.09	102.39	

2.9 样品含量测定 取利福昔明子宫注入剂三批(20141004,20141005,20141006),按 1.3 项下方法配制供试品工作液,以 1.2 项色谱条件进样检测,3 批样品的含量分别为 102.0%、99.8%、100.6%。

3 讨论与结论

3.1 样品前处理方法的优化 对样品进行前处理的作用主要是除去样品中的蛋白质和脂肪等物质,以避免大分子与利福昔明形成牢固的共价键而无法分开。目前,在很多化学药物残留检测前处理方法中,使用有机酸溶液(如酸化乙腈、三氯乙酸)或纯有机溶剂(如甲醇、乙腈)使蛋白质变形可以除去样品中的蛋白,然后加入正己烷等有机溶剂,除去脂肪物质。

为了使提取效果最优化,比较了乙腈、甲醇及流动相的提取效果,结果显示,使用同为有机溶剂的乙腈与甲醇,后者的提取效果远远不如前者;乙腈和流动相相比,乙腈的回收率略高于流动相的 10%,参照孙雷等^[11]在样品的前处理方法最终决定使用乙腈作为提取液。

3.2 耐用性试验 耐用性是指在测定条件有小的变动时,测定结果不受其影响的承受程度,为所建立的方法用于日常检验提供依据。方法耐用性试验是考察检测方法可靠性的非常重要的内容。在耐用性试验研究中,第一次实验,设流速梯度为 0.8、1.0、1.2、1.4 mL/min, $RSD = 3.48\%$,柱温梯度为 30、35、40、45 °C, $RSD = 3.99\%$,故选择将梯度设为流速上下浮动 1 mL/min、柱温上下浮动 2 °C,说明梯度变化过大对方法的稳定性有一定的影响,因此,在实际含量测定过程中,这两个高效液相色谱参数要特别注意,避免对实验结果产生影响。

本文建立了 HPLC 法测定利福昔明子宫注入剂中主成分利福昔明的含量。结果表明,在 40 ~ 150 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好($r = 0.9995$),检测限(LOD)为 0.25 $\mu\text{g/mL}$,定量限(LOQ)为 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 。以 80、100、120 $\mu\text{g/mL}$ 三个浓度水平进行添加回收,回收率在 98.26% ~ 101.12% 之间,日内变异系数在 0.17% ~ 1.13% 之间,日间变异系数 < 0.73%。耐用性研究表明,在测试范围内,检测波长、流速、柱温对含量测定无明显影响($RSD <$

2.0%)且分离度符合要求。三批制剂样品经测定后,含量分别为 102.0%、99.8%、100.6%。本研究建立的利福昔明子宫注入剂含量方法操作简便、方法准确灵敏且可靠性高,可以用作该制剂的质量控制。

参考文献:

- [1] 吴明楼,苏辉,方必春,等. 奶牛子宫内膜炎发生的相关因素及防治措施[J]. 安徽农业科学, 1996, (3): 277-278.
Wu M L, Su H, Fang B C, *et al.* Related Factors and Prevention and Cure Measures of Cow Endometritis[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 1996, (3): 277-278.
- [2] 李世宏,杨国林,杨锐乐,等. 奶牛子宫内膜炎研究进展[J]. 中国奶牛, 2007, (1): 34-38.
Li S H, Yang G L, Yang R L, *et al.* Research Progress of Cow Endometritis[J]. China Dairy Cattle, 2007, (1): 34-38.
- [3] Williams E J, Fischer D P, Noakes D E, *et al.* The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow[J]. Theriogenology, 2007, 68(4): 549-559.
- [4] 赵红琼,黄燕,陈杖榴,等. 新疆地区奶牛子宫内膜炎病原菌的分离鉴定及其对抗菌药的敏感性试验[J]. 中兽医医药杂志, 2005, (2): 16-19.
Zhao H Q, Huang Y, Chen Z L, *et al.* Identification of endometritis pathogens from Xinjiang dairy cows and their susceptibilities to antibacterials[J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2005, (2): 16-19.
- [5] 陈星,胡松华,张克春,等. 奶牛子宫内膜炎病原菌的分离鉴定及药敏试验[J]. 中国兽医杂志, 2010, (1): 43-44.
Chen X, Hu S H, Zhang K C, *et al.* Isolation and Identification of Pathogenic Bacteria of Cow Endometritis and Drug Susceptibility Test[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2010, (1): 43-44.
- [6] 王佩,李玉珍. 利福昔明的药理作用和临床应用[J]. 药物不良反应杂志, 2005, (5): 382-385.
Wang P, Li Y Z. Pharmacological actions and clinical applications of rifaximin[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2005, (5): 382-385.
- [7] Gillis J C, Brogden R N. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria[J]. Drugs, 1995, 49(3): 467-484.
- [8] 周智,凌宁,黄长武,等. 利福昔明片多中心、随机、单盲对照治疗急性细菌感染性腹泻的临床疗效观察[J]. 中国抗生素杂志, 2004, (5): 307-310.

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.08.06

阿司匹林丁香酚酯在大鼠体内的代谢动力学研究

周 豪^{1,2}, 杨亚军², 孔晓军², 刘希望², 杨孝朴^{1*}, 李剑勇^{2*}

(1. 甘肃农业大学动物医学院, 兰州 730070; 2. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业部兽用药物创制重点实验室/

甘肃省新兽药工程重点实验室, 兰州 730050)

[收稿日期] 2017-12-19 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 08-0031-07 [中图分类号] S859.791

[摘 要] 通过阿司匹林丁香酚酯(AEE)在大鼠体内代谢动力学的研究,探讨其在体内的代谢规律,为临床合理用药提供参考。选取 12 只 SPF 级 SD 大鼠,颈静脉插管后以 20 mg/kg 的剂量灌胃给药,采用 LC-MS/MS 法检测大鼠血浆中 AEE 及其代谢物的浓度,计算药动学参数。结果表明:AEE 和代谢物阿司匹林在血浆中无法检出;代谢物丁香酚在血浆中浓度较低,未达到定量限;代谢物水杨酸血药浓度符合一室模型。水杨酸在大鼠体内的主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 和 CL 分别为 3356.90 ± 1120.37 ng/mL、 4.35 ± 1.09 h、 432.01 ± 148.41 mL/h。该检测方法快捷、准确、灵敏度高,适用于大鼠血浆中 AEE 及其代谢物的血药浓度测定,为今后 AEE 在体内处置研究和给药间隔提供了技术参考和理论基础。

[关键词] 阿司匹林丁香酚酯; 代谢动力学; 大鼠

Studies on the Pharmacokinetics of Aspirin Eugenol Ester in Rats

ZHOU Hao^{1,2}, YANG Ya-jun², KONG Xiao-jun², LIU Xi-wang², YANG Xiao-pu^{1*}, LI Jian-yong^{2*}

(1. Animal Medical College of Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China; 2. Key Lab of New Animal Drug Project of Gansu Province,

Key Lab of Veterinary Pharmaceutical Development, Ministry of Agriculture, Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Science of CAAS,

Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: YANG Xiao-pu, E-mail: yangxpu@gsau.edu.cn; LI Jian-yong, E-mail: lijy1971@163.com

基金项目: 中国农业科学院科技创新工程(CAAS-ASTIP-2014-LIHPS-02)

作者简介: 周 豪,硕士研究生,从事新兽药研究与开发。

通讯作者: 杨孝朴, E-mail: yangxpu@gsau.edu.cn; 李剑勇, E-mail: lijy1971@163.com

- Zhou Z, Ling N, Huang C W, *et al.* Rifaximin in treatment of acute bacterial diarrhea a randomized, single-blind and multi-center clinical trial[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2004, (5):307-310.
- [9] 林 红, 张智德, 郑 莉, 等. 利福昔明在防治奶牛乳房炎中的研究进展[J]. 中国奶牛, 2014, (18):21-23.
- Lin H, Zhang Z, Zheng L, *et al.* Research progress of rifaximin in preventing and curing cow mastitis[J]. China Dairy Cattle, 2014, (18):21-23.
- [10] 齐利宁——利福昔明乳房注入剂[J]. 北方牧业, 2014, (17):28.
- Qi Lining - Rifaximin Breast Implants[J]. Northern animal husbandry, 2014, (17):28.
- [11] 孙 雷, 李 丹, 毕言锋, 等. 牛奶中利福昔明残留消除规律研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(9):27-30.
- Sun L, Li D, Bi Y F, *et al.* Study on the Depletion of Rifaximin Residue in Milk[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2013, 47(9):27-30.

(编辑:侯向辉)