

制备方法及处方优化对复乳稳定性的影响研究

万君晗^{1*}, 龙晓英^{2#}, 杨健峰², 吴永秋²(1. 广东药科大学药学院, 广州 510006; 2. 广东药科大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R944.1+5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3160-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.37

摘要 目的: 为进一步提高复乳稳定性提供参考。方法: 以“复乳”“稳定性”“制备方法”“处方”“Multiple emulsion”“Stability”“Preparation method”“Formulation”等为关键词, 组合查询1996—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库的相关文献, 对复乳的制备方法和处方的优化进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献237篇, 其中有效文献36篇。稳定性始终是限制复乳应用的最大因素。无论是通过一步乳化法、两步乳化法还是膜乳化法, 或是加入稳定剂、调节渗透压、优化处方成分与比例等均不能使复乳足够稳定。选择合适的制备方法, 优化处方的组成在增加复乳的稳定性上已取得一定的成果, 但仍不能满足应用需求。针对此, 自乳化复乳是一个非常具有前景的研究方向。

关键词 复乳; 稳定性; 制备方法; 处方

复乳也称为双重乳剂, 是由一级乳作为分散相进一步乳化而成的复合乳剂, 是一种同时具有水包油(O/W)和油包水(W/O)两个界面的复杂多分散体系。通常复乳有水包油包水(W/O/W)和油包水包油(O/W/O)两种类型^[1], 研究较多的是W/O/W型复乳。由于其特殊的两膜三相结构, 复乳作为药物载体具有保护药物不受外界环境影响、缓慢释放药物、靶向给药、掩盖药物气味、增加药物稳定性及提高药物生物利用度等特点^[1]。复乳应用范围广, 包括食品、化妆品、药品等多个领域^[1-3]。然而, 这种特殊的结构使得其不仅和普通乳剂一样面临着分层、絮凝、破乳等稳定性问题, 且由于同时具有两个膜

表面、膜表面积较大、所受表面张力也较大, 易导致复乳在储存期间内外水相合并, 重新变为一级乳。因此, 其在各个领域的应用依然非常有限。

复乳的良好应用前景及存在的问题吸引着研究者的兴趣。处方与工艺是影响复乳稳定性的两个重要因素。笔者以“复乳”“稳定性”“制备方法”“处方”“Multiple emulsion”“Stability”“Preparation method”“Formulation”等为关键词, 组合查询1996—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库的相关文献。结果, 共检索到相关文献237篇, 其中有效文献36篇。现对复乳的制备方法和处方的优化进行综述, 以期对复乳

- [J]. 中医中药, 2012, 10(6): 219-221.
- [10] 张兆旺. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 63-63.
- [11] 刘霞, 胡兰贵, 冯玛莉, 等. 不同辅料膏方的制备工艺研究[J]. 中草药, 2013, 44(7): 820-824.
- [12] 陈燕芬, 陈丽娟, 谢文健, 等. 控制膏滋浓缩收膏工艺的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 415-416.
- [13] 招荣鉴, 唐洪梅, 蔡庆群, 等. 岭南特色的补气生化膏方制作工艺、包装及贮存的标准化研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 63-65.
- [14] 张锋, 袁明洋, 张芸, 等. 湖北省中医类医疗卫生机构膏方业务开展情况的调查[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4612-4615.
- [15] 蔡庆群, 唐洪梅, 李得堂, 等. 养血生化膏方制作工艺、包装及贮存的标准化研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 616-617.
- [16] 袁加才, 高骁君, 周琴妹. 煎膏剂质量控制指标考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 51-53.
- [17] 李丹丹, 韦佩妍, 张莹莹, 等. 膏方质量标准研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 51-52.
- [18] 陈鹏英. 瘰疬膏的质量控制方法[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(6): 480-483.
- [19] 徐汉明. 加味龟鹿二仙膏的药学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [20] 佟春香. 胶艾汤煎膏剂的制备工艺及质量标准研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [21] 杨道纳, 蔡天进, 刘金来, 等. HPLC法测定中医滋补膏方中甘草酸含量[J]. 海峡药学, 2013, 25(5): 37-39.
- [22] 杨辉, 黄权芳, 伍小燕, 等. HPLC测定益肾膏滋中淫羊藿苷的含量[J]. 广西医学, 2011, 33(6): 671-673.
- [23] 高骁君, 潘海敏, 袁加才, 等. 含水量对膏滋成品保存期限的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 22-23.

* 硕士研究生。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 020-39352559。E-mail: 466254942@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 020-39352559。E-mail: longxy3156@163.com

(收稿日期: 2017-03-14 修回日期: 2017-06-16)
(编辑: 余庆华)

稳定性的进一步研究提供参考。

1 复乳的制备方法

目前复乳的制备方法主要有3种,即一步乳化法、两步乳化法以及膜乳化法。一步乳化法是最早制备复乳的方法,此法制备的复乳存在包封率低、重复性及稳定性差等缺点,因此相关研究报道较少。但随着近年来微流控技术的快速发展,一步乳化法再次受到人们的关注。两步乳化法具有包封率高、重复性好等特点,是报道最多的制备方法。膜乳化法是近年来才出现的复乳制备方法,此法制备的复乳稳定性好、粒度分散均匀,但相比两步乳化法,制备效率较低,目前应用并不多。

1.1 一步乳化法制备复乳

一步乳化法是将处方成分分别溶于水相(包含亲水性的乳化剂)和油相(包含亲油性的乳化剂),然后在搅拌过程中,将水相缓慢加入油相而形成复乳的方法。此法可理解为:复乳是W/O乳剂发生相转变生成O/W乳剂过程中的中间相。因此,一步乳化法也称为相转变乳化法。Zhao CX^[4]对微流控设备制备复乳的原理进行了阐述,将内水相、油相、外水相分别从3个不同的入口加入,通过控制流体的流速、雷诺数、毛细管参数、管路的直径等来控制内水相、油相以及外水相所占的比例,得到分散性好、粒径均匀、可控的复乳。此法制备的复乳,粒径变异系数可控制在1%~3%范围内^[5],减少了奥氏熟化效应(小的乳滴在体系中的溶解度大于大的乳滴,在同一体系中,小乳滴溶解,大乳滴变大,从而间接导致乳滴间的合并)的影响,提高了复乳的稳定性。

1.2 两步乳化法制备复乳

两步乳化法是将复乳的制备过程分为两步:第一步先制备一级乳,第二步将一级乳分散在外水相或者外油相中,制得复乳。一般来说,使用两步乳化法时,第一步的乳化过程中会使用较强烈的乳化条件,得到较小粒径的一级乳;而在第二步乳化过程中为了防止复乳被破坏,往往会使用较温和的乳化条件。Vilanova N等^[6]在制备复乳时,第一步乳化过程使用的转速为13 500 r/min,第二步乳化时,转速为1 000 r/min。也有采用校正的两步乳化法制备复乳,将两步乳化法中的某个步骤再细分为两步,从而提高复乳中药物的包封率和稳定性^[7-10]。Qi X等^[7]首先在2 000 r/min的条件下制备预混合的一级乳,然后在9 500 r/min、6 min条件下制备一级乳,之后将一级乳缓慢滴加到转速为2 000 r/min的外水相中制得复乳。此法制备的复乳粒径为 $(3.93 \pm 0.25) \mu\text{m}$,药物包封率为 $(82 \pm 3.4)\%$,在4℃下可以稳定1个月。

两步乳化法影响因素较多,特别是一级乳的制备。乳化的方式(如超声、剪切、高压均质等)、强度(如超声的功率、转速、均质的压力等)、温度、时间等都会直接影响一级乳的形成及复乳的性质。魏慧贤等^[11]在制备包载胰岛素的W/O/W型复乳时,以复乳中药物的包封率

和离心稳定性(取部分复乳至离心管中,在800×g的离心因素下离心15 min,以离心分层后乳层保留率表示稳定性)作为指标,探究第一步乳化时的最佳乳化时间与转速,得出一级乳最佳乳化条件为9 500 r/min、乳化6 min。以此条件制备的复乳性质最佳。

1.3 膜乳化法制备复乳

膜乳化法是由两步乳化法发展而来的。膜乳化法同样是先制备一级乳,再将一级乳分散于外相中形成复乳。不同的是膜乳化法在第二步乳化时,一级乳通过膜,形成粒径可控、均一的乳滴再进入外相中。此法可以通过控制膜孔径的大小,得到粒径小且均匀、单分散性、稳定的复乳^[12]。按照制备方式的不同,膜乳化法可以分为以下3种。

1.3.1 交叉流动膜乳化法 交叉流动膜乳化法也称为直接乳化法,是使用膜乳化设备,通过外加压力使分散相(一级乳)挤压过膜,进入水平流动的连续相中,一级乳在剪切力的作用下分散于连续相中,形成复乳。笔者绘制的交叉流动膜乳化法结构图见图1。此法最常用的膜是SPG膜。SPG膜为Shirasu Porous Glass膜的简称,是一种多孔玻璃膜。SPG膜是最早也是最被广泛使用的膜,此种膜的圆柱型孔道均匀,孔道直径范围广(0.05~30 μm),表面孔道的数量多(占50%~60%)^[13]。Koga K等^[14]使用直径为0.1 μm的SPG膜,制备了粒径在数百纳米大小的复乳,并以此作为药物载体包载黄绿素钙(生物药剂学分类系统Ⅲ类,即高溶解低渗透性药物),使其口服生物利用度提高了4.24倍(相比于药物的水溶液)。

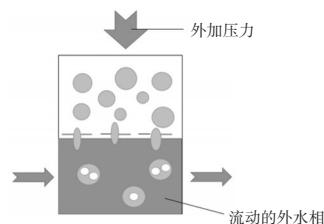


图1 交叉流动膜乳化法结构图

1.3.2 预混合膜乳化法 交叉流动膜乳化法虽然能制备粒径均匀的复乳,但产率很低,通常在 $0.01 \sim 0.1 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 左右。当一级乳的黏度很高的时候,交叉流动膜乳化法很难制备粒径均匀的复乳^[15-16]。预混合膜乳化法是先制备粗制的复乳,然后将其挤压透过膜,形成粒径更加均匀的复乳。笔者绘制的预混合膜乳化法结构图见图2。此法实际是复乳的匀化过程,与交叉流动膜乳化法比较,其产率可达 $1.0 \text{ m}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 。通过预混合膜乳化法可将原本粒径为100 μm的粗制复乳,加工成粒径为9 μm、粒径分布系数小于0.28的复乳^[16]。而由于斯托克斯定律与奥氏熟化效应,粒径小且均匀的复乳将具有更佳稳定性。

1.3.3 微通道乳化法 微通道乳化法制备复乳的原理

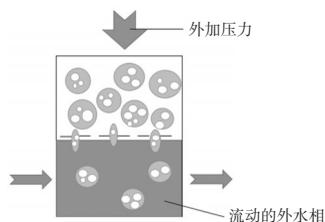


图2 预混合膜乳化法结构图

为：一级乳通过微通道进入到充满外水相的一级台阶上，形成复乳，初形成的复乳呈平面状；平面状的复乳具有更大的表面积（相比于球形的复乳），受到的表面张力也更大，根据热力学原理，乳滴为了降低自身的表面张力，平面状的复乳将自发形成球状的复乳^[13]。Sugiura S等^[17]研究发现，一级乳进入外水相的流速对于制备的复乳具有重大的影响。体系中存在一个临界流速，当流速小于临界流速时，所制备的复乳粒径几乎相同，且分散均匀；当流速大于临界流速时，粒径会急剧增大，且均匀性差。而临界流速则决定于微通道的大小与形状，这预示可以通过改变孔道的形状、大小以及一级乳的流速来控制复乳的粒径及分散性。

2 复乳处方的优化

处方包括乳化剂的类型及用量、油相的种类、内外水相的渗透压、添加剂相与相之间的比例等。

2.1 乳化剂的类型及用量对复乳稳定性的影响

复乳的形成同时需要亲脂性的乳化剂以及亲水性的乳化剂。两种乳化剂分别用来稳定W/O界面以及O/W界面。选择合适的乳化剂对于能否形成复乳及其稳定性至关重要。Morais JM等^[18]通过调节亲脂性乳化剂与亲水性乳化剂之间的比例，使得两组乳化剂具有相同的加权亲水疏水平衡值（HLB值）（HLB值为10.5，一组为失水山梨醇脂肪酸酯80与失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80组合，另一组为聚氧乙烯硬脂醇醚Volpo-3和Volpo-20的组合）。结果，失水山梨醇脂肪酸酯80与失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80的组合能形成复乳，而聚氧乙烯硬脂醇醚Volpo-3和Volpo-20的组合在相同的条件下并不能形成复乳。由此表明即使具有相同的HLB值，由于乳化剂种类的不同而使形成的复乳能力也不同。Paul S等^[19]制备阿昔洛韦复乳，对比失水山梨醇脂肪酸酯80和失水山梨醇脂肪酸酯83对复乳粒径的影响，当亲脂性乳化剂比例为20%时，失水山梨醇脂肪酸酯80的复乳粒径为 $(33.09 \pm 2.14) \mu\text{m}$ ，失水山梨醇脂肪酸酯83的复乳粒径为 $(8.09 \pm 0.12) \mu\text{m}$ 。另外，粒径与乳化剂浓度也有影响。当体系中失水山梨醇脂肪酸酯83的比例从15%增加到20%时，所制备复乳的粒径从 $(14.83 \pm 0.89) \mu\text{m}$ 下降到 $(8.09 \pm 0.12) \mu\text{m}$ 。Vasiljevic D等^[20]也得到类似结果，他们使用高分子乳化剂聚乙二醇-30二聚羟基硬脂酸酯时发现，随着亲脂性乳化剂量

的增加，体系的黏度增加，复乳的粒径减小。此外，Jager-Lezer N等^[21]在研究复乳中水溶性药物释放机制时发现，随着亲脂性乳化剂浓度增加，水溶性药物释放的速度将随之减慢；当亲脂性乳化剂比例从1%上升到6%时，乳滴破裂的比例从8.5%下降到了1%。

此外，多种乳化剂的复配以及大分子的乳化剂对乳滴具有稳定作用。许晓鹏^[22]比较了在一级乳中采用单甘脂、卵磷脂与复配乳化剂（失水山梨醇脂肪酸酯80与失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80）对复乳稳定的影响，1 500 r/min离心15 min后，采用单甘脂制备的复乳的离心保留率为40%，卵磷脂制备的为50.6%，复配乳化剂制备的为82.5%。单一乳化剂在体系中可以自由移动，离开膜界面，使膜不稳定；当2种乳化剂复配时（如失水山梨醇脂肪酸酯和失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚），两者会通过范德华力相互作用，使分子量增大、流动性减小，使乳化剂稳定在膜界面上，进而增强膜界面膜的稳定性。魏慧贤^[23]以复乳的离心稳定性作为指标，对比大分子的亲脂性乳化剂聚氧乙烯-30二聚羟基硬脂酸酯（分子量约为5 000）与复合乳化剂（失水山梨醇脂肪酸酯80与失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80）对于复乳的稳定作用。结果，使用失水山梨醇脂肪酸酯80和失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80制备的复乳在5 000 r/min的转速下离心15 min，乳层的保留率为76%；而使用聚氧乙烯-30二聚羟基硬脂酸酯制备的复乳，6 000 r/min的转速下离心15 min，复乳不分层。这可能是由于多聚物的分子较失水山梨醇脂肪酸酯80与失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80复合物（总分子量约为1 700）更大，乳化剂流动性更小，形成的乳化膜更厚，阻挡油滴合并的能力更强，使界面膜更稳定。

然而，不同于亲脂性乳化剂，亲水性乳化剂却不是用量越大越好。Opawale FO等^[24]研究发现，以失水山梨醇脂肪酸酯80为亲脂性乳化剂、失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80为亲水性乳化剂，当失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚80的比例从0.1%增加到1%时，所制备的复乳的稳定性很差，储存1周后，绝大部分复乳都破坏形成一级乳。因此，亲脂性乳化剂与亲水性乳化剂的比例非常重要。

2.2 油相的种类对复乳稳定性的影响

油相的性质将直接影响复乳的粒径、黏度、稳定性等。Hoppel M等^[25-26]制备的辛酸葵酸三酰甘油复乳粒径为39 μm ，而使用肉豆蔻酸异丙酯（IPM）制备的复乳粒径仅为4 μm 。他们认为，油相对粒径的影响可能与油相极性有关：极性较大的油相（中链的辛酸葵酸甘油三酯）比极性较小的油（长链的IPM）具有更大的水溶性，外水相更容易通过油膜进入内水相，形成更大的油滴^[25-26]。Hoppel M等^[25-26]还比较了3种不同的植物油（牛油果油、

橄榄油、小麦油)制备的复乳,粒径分别为 (32.91 ± 3.55) 、 (39.01 ± 3.89) 、 (12.47 ± 0.36) μm 。在保存12周后,牛油果油和小麦油制备的复乳几乎观察不到复乳结构,可能已经转变为水包油一级乳;而橄榄油制备的复乳依然能观察到复乳结构,这可能是由于橄榄油复乳的弹性模量最大,在体系中抗形变能力最强,对内水相的保护作用最好。

此外,如果油相的碳氢链较长、黏度和疏水性较大,那么乳化的难度也就比较高。Courmarie F等^[27]使用中链三酰甘油和鱼油制备复乳,同样的条件下中链三酰甘油能形成复乳,而鱼油只能形成一级乳。鱼油的碳链主要由14~22个碳原子的脂肪酸组成,其疏水性和黏度远大于由8~10个碳原子的脂肪酸组成的中链甘油酯。对此,Courmarie F等^[27]提高了乳化温度(从15 $^{\circ}\text{C}$ 提高到25 $^{\circ}\text{C}$),以降低鱼油的黏度及表面张力,制得鱼油复乳。

2.3 内外水相的渗透压及添加剂对复乳稳定性的影响

Laplace压强是指液滴表面的表面张力的合力在单位面积上产生的压强。对于内水相来说,油水界面为凹界面,所产生的Laplace压强由内水相指向外水相,从而导致内水相向外水相扩散。复乳乳滴所受的Laplace压强也是复乳不稳定的主要原因之一。对此,Jiao J等^[28]通过在内水相加入电解质,使内水相的渗透压高于外水相,以渗透压来平衡内水滴所受的Laplace压强。Schmidts T等^[29]对比了4种常用的渗透活性物质(氯化钠、硫酸镁、葡萄糖、甘氨酸)加入内水相后对复乳稳定性的影响,结果发现随着渗透活性物质浓度的增加,复乳的粒径减小,黏度增大;且在200 d储存时间内,加入了硫酸镁的复乳黏度一直接近制备初的黏度,没有发生明显的变化;而其他几种复乳的黏度,随着时间的增加,出现了明显的下降,200 d后黏度下降到0.25 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 左右。黏度的下降,往往是由于内水相的外泄,使外水相增加。这表明对于复乳的稳定作用,硫酸镁>氯化钠>葡萄糖>甘氨酸。镁离子是二价的阳离子,能与失水山梨醇单油酸酯聚氧乙氧醚80的氧原子相互作用,较难通过界面膜进入外水相;而其他3种物质则较易通过油膜进入外水相,导致内水相渗透压降低,内水相外泄进入外水相。

通过添加稳定剂也可增加复乳的稳定性。常用的添加剂为大分子聚合物,如聚乙烯醇(PVA)、明胶、黄原胶、阿拉伯胶等。Koga K等^[14]制备复乳时在外水相中加入1%的PVA,其复乳粒径的增长速度发生了显著的变化,加入PVA的复乳粒径增长速度远远低于未加PVA的复乳。这可能与PVA增加了体系的黏度且吸附在膜界面上,进而增加了膜厚度有关。

2.4 相与相之间的比例及其他因素对复乳稳定性的影响

以W/O/W型复乳为例,其三相分别为内水相、油相

以及外水相。因此,复乳有两个相体积分数,分别为: Φ_1 =内水相/油相, Φ_2 =一级乳/外水相。一般来说,过高的 Φ_1 将会导致复乳中药物包封率下降、稳定性差。Schuch A等^[30]比较不同 Φ_1 对复乳的影响时发现, Φ_1 为0.6的复乳中药物包封率很低,可能的原因是过高的 Φ_1 ,使油滴中内水滴较多,在有限空间易于聚集、合并,处于内水相中的药物将随着内水相的合并,外泄进入外水相。同样, Φ_2 将显著影响复乳的黏度、粒径、稳定性等。Onuki Y等^[31]使用正交试验研究不同因素对于复乳性质的影响,并通过方差分析发现,在众多因素中,一级乳与外水相的体积比对复乳的黏度、粒径及稳定性的影响都很大,方差分析得到贡献度分别为42.8%、20.3%、35.5%。以笔者的经验, Φ_1 、 Φ_2 皆应小于0.5。

复乳所承载药物的种类也会影响复乳的性质。Aditya NP等^[8]用复乳承载儿茶素和姜黄素,与空白复乳比较,载药复乳粒径从3.88 μm 降低到了2.8~3.0 μm 。推测可能是由于药物的多元酚结构具有表面活性,降低了相之间的表面张力。笔者认为,除表面活性的影响外,药物的渗透活性亦会对复乳产生影响。若承载的药物具有较高的渗透活性,其效果应类似于在内水相中添加渗透活性物质。

3 结语

稳定性是复乳制备的应用的最大瓶颈。传统方法制备的复乳稳定性差^[32],通过选择合适的制备方法以及处方的优化,虽能在一定程度上增加复乳的稳定性,但仍不足以满足应用需求。目前,研究者们增加复乳稳定性的方法主要是基于斯托克斯定律、奥氏熟化效应以及增加界面膜强度3个原理。无论是使用一步乳化法、两步乳化法还是膜乳化法,或是在处方优化的过程中,对乳化剂、油相、渗透活性物质、稳定剂进行选择及优化,其目的均为得到粒径小且均一、黏度适当、膜界面足够强的复乳。然而,从已有的研究报道来看,制备的复乳有效期均较短,制备复乳的设备仅处于实验室水平,无法大量生产,处方的优化也停留于经验阶段。

笔者认为,复乳特殊的结构所导致的不稳定并不能通过设备与处方完全解决。针对此,自乳化复乳是一个非常具有前景的方向。自乳化复乳在储存期间,为W/O乳剂加上亲水乳化剂,当服用进入人体后在胃肠道轻微蠕动下形成复乳^[33-35]。复乳只需保证在胃肠道转运的时间稳定即可。Qi X等^[36]以匹多莫德为模型药物,以两步乳化法制备的复乳可以在4 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下稳定1个月^[7];而以相似的处方,制备成自乳化复乳,将一级乳与亲水性表面活性剂制成软胶囊,有效期达6个月。如果对自乳化复乳处方进一步优化,有效期可能会进一步延长。

参考文献

[1] Khan AY, Talegaonkar S, Iqbal Z, et al. Multiple emul-

- sions: an overview[J]. *Curr Drug Deliv*, 2006, 3 (4) : 429-443.
- [2] Mahmood T, Akhtar N. Stability of a cosmetic multiple emulsion loaded with green tea extract[J]. *The Scientific World J*, 2013, doi:10.1155/2013/153695.
- [3] Jiménez-Colmenero F. Potential applications of multiple emulsions in the development of healthy and functional foods[J]. *Food Res Int*, 2013, 52(1) :64-74.
- [4] Zhao CX. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(11) :1420-1446.
- [5] Nisisako T. Microstructured devices for preparing controlled multiple emulsions[J]. *Chem Eng Technol*, 2008, 31 (8) :1091-1098.
- [6] Vilanova N, Solans C, Rodríguezabreu C. Preparation of novel silicone multicompartiment particles by multiple emulsion templating and their use as encapsulating systems[J]. *Langmuir*, 2013, 29(49) :15414-15422.
- [7] Qi X, Wang L, Zhu J. Water-in-oil-in-water double emulsions: an excellent delivery system for improving the oral bioavailability of pidotimod in rats[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(6) :2203-2211.
- [8] Aditya NP, Aditya S, Yang H, *et al.* Co-delivery of hydrophobic curcumin and hydrophilic catechin by a water-in-oil-in-water double emulsion[J]. *Food Chem*, 2015, doi:10.1016/j.foodchem.2014.09.131.
- [9] Okochi H, Nakano M. Basic studies on formulation, method of preparation and characterization of water-in-oil-in-water type multiple emulsions containing vancomycin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(1) :180-186.
- [10] Okochi H, Nakano M. Preparation and evaluation of W/O/W type emulsions containing vancomycin[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45(1) :5-26.
- [11] 魏慧贤, 钟芳, 麻建国. 初乳乳化工艺对 W/O/W 型复乳稳定性和药物包埋率的影响研究[J]. *高校化学工程学报*, 2008, 22(4) :659-665.
- [12] Joscelyne SM, Trägårdh G. Membrane emulsification: a literature review[J]. *J Memb Sci*, 2000, 169(1) :107-117.
- [13] Liu W, Yang XL, Winston Ho WS. Preparation of uniform-sized multiple emulsions and micro/nano particulates for drug delivery by membrane emulsification[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(1) :75-93.
- [14] Koga K, Takarada N, Takada K. Nano-sized water-in-oil-in-water emulsion enhances intestinal absorption of calcein, a high solubility and low permeability compound[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(2) :223-232.
- [15] Vladislavljević GT, Williams RA. Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membranes[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2005, 113(1) : 1-20.
- [16] Vladislavljević GT, Shimizu M, Nakashima T. Preparation of monodisperse multiple emulsions at high production rates by multi-stage premix membrane emulsification[J]. *J Memb Sci*, 2004, 244(1) :97-106.
- [17] Sugiura S, Nakajima M, Kumazawa N, *et al.* Characterization of spontaneous transformation-based droplet formation during microchannel emulsification[J]. *J Phys Chem B*, 2002, 106(36) :9405-9409.
- [18] Morais JM, Santos ODH, Nunes JRL, *et al.* W/O/W multiple emulsions obtained by one-step emulsification method and evaluation of the involved variables[J]. *J Dispers Sci Technol*, 2008, 29(1) :63-69.
- [19] Paul S, Kumar A, Yedurkar P, *et al.* Design and development of multiple emulsion for enhancement of oral bioavailability of acyclovir[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39 (11) :1809-1817.
- [20] Vasiljevic D, Parojcic J, Primorac M, *et al.* An investigation into the characteristics and drug release properties of multiple W/O/W emulsion systems containing low concentration of lipophilic polymeric emulsifier[J]. *Int J Pharm*, 2006, 309(1) :171-177.
- [21] Jager-Lezer N, Terrisse I, Bruneau F, *et al.* Influence of lipophilic surfactant on the release kinetics of water-soluble molecules entrapped in a W/O/W multiple emulsion[J]. *J Control Release*, 1997, 45(1) :1-13.
- [22] 许晓鹏. 稳定的 W/O/W 型复乳的研制及其胰岛素包埋性质的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2006.
- [23] 魏慧贤. 包埋胰岛素的 W/O/W 型复乳的制备及性能研究[D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [24] Opawale FO, Burgess DJ. Influence of interfacial rheological properties of mixed emulsifier films on the stability of water-in-oil-in-water emulsions[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(9) :965-973.
- [25] Hoppel M, Mahrhauser D, Stallinger C, *et al.* Natural polymer-stabilized multiple water-in-oil-in-water emulsions: a novel dermal drug delivery system for 5-fluorouracil[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 66(5) :658-667.
- [26] Hoppel M, Juric S, Reznicek G, *et al.* Multiple W/O/W emulsions as dermal peptide delivery systems[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2015, doi:10.1016/j.ejps.2014.12.006.
- [27] Courmarie F, Savelli MP, Rosilio V, *et al.* Insulin-loaded W/O/W multiple emulsions: comparison of the performances of systems prepared with medium-chain-triglycerides and fish oil[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58(3) : 477-482.
- [28] Jiao J, Rhodes DG, Burgess DJ. Multiple emulsion stability: pressure balance and interfacial film strength[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2002, 250(2) :444-450.

“即用型”可延展移动静脉用药调配中心在我院的建立与应用

李林*,苗盼,张燕,王颖,杨萍,米文杰[#](山东大学齐鲁医院静脉用药调配中心,济南 250012)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3165-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.38

摘要 目的:评价“即用型”可延展移动静脉用药调配中心(BIVAS)用于静脉用药集中调配服务的实用性和有效性。方法:结合《静脉用药集中调配质量管理规范》要求及我院已有的静脉用药调配中心(PIVAS)的建设及管理特点,从前期筹建到后期的试运营对BIVAS各环节的建设及管理方法进行介绍及总结。结果与结论:从评估、选址、建设、调研、人员配备、运行等方面介绍了我院建立BIVAS的具体措施和方法,并通过实例证明BIVAS可满足我院东院区8个病区日均600余袋的调配工作常规需求。由于BIVAS不但具备与PIVAS相当的无菌调配设备与技术,且具有对空间要求更低、建设周期更短、组合方式更灵活、对资金等卫生资源的占用更少、后期保养维护更便捷等多种优势。在医院受到建设资金、场地、时间等因素限制的情况下不能建设PIVAS时,BIVAS可代替PIVAS有效完成一般工作量下的静脉用药调配服务,具有一定的实用性。

关键词 可延展移动静脉用药调配中心;静脉用药调配;建设;应用

Establishment and Application of “Ready-to-use” Extended Mobile Baxter Intravenous Admixture Service in Our Hospital

LI Lin, MIAO Pan, ZHANG Yan, WANG Ying, YANG Ping, MI Wenjie (PIVAS, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To review the practicality and effectiveness of “Ready-to-use” extended mobile Baxter intravenous admixture service (BIVAS) in the application of intravenous medication centralized deployment services. METHODS: Combined with the requirements of *Intravenous Admixture Centralized Deployment and Quality Management Practices*, and the present establishment and management characteristics in pharmacy intravenous admixture services (PIVAS) in our hospital, the development and management methods of BIVAS each link were introduced and summarized from pre-building to post-trial operation. RESULTS & CONCLUSIONS: Specific measures and methods for developing BIVAS in our hospital were introduced from aspects of assessment, site selection, building, research, staffing and operation, etc. It had proved that BIVAS can achieve a daily compounding

- [29] Schmidts T, Dobler D, Schlupp P, *et al.* Development of multiple W/O/W emulsions as dermal carrier system for oligonucleotides: effect of additives on emulsion stability [J]. *Int J Pharm*, 2010, 398(1):107-113.
- [30] Schuch A, Deiters P, Henne J, *et al.* Production of W/O/W (water-in-oil-in-water) multiple emulsions: droplet break-up and release of water[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2013, doi:10.1016/j.jcis.2013.03.066.
- [31] Onuki Y, Morishita M, Takayama K. Formulation optimization of water-in-oil-water multiple emulsion for intestinal insulin delivery[J]. *J Control Release*, 2004, 97(1):91-99.
- [32] 卜书红,肖斌. 5-氟尿嘧啶复乳的制备和质量控制[J]. *中国药房*, 1999, 10(6):257-258.
- [33] Lv LZ, Tong CQ, Lv Q, *et al.* Enhanced absorption of hydroxysafflor yellow a using a self-double-emulsifying drug delivery system: in vitro and in vivo studies[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, doi:10.2147/IJN.S33398.
- [34] Wang X, Jiang S, Wang X, *et al.* Preparation and evaluation of nattokinase-loaded self-double-emulsifying drug delivery system[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 10(5):386-395.
- [35] 邱娅,潘晓钰,尹宗宁.小分子乳化剂的W/O/W型自乳化复乳形成机制的研究[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(15):1788-1795.
- [36] Qi X, Wang L, Zhu J, *et al.* Self-double-emulsifying drug delivery system (SDEDDS): a new way for oral delivery of drugs with high solubility and low permeability[J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1):245-251.

*药师。研究方向:静脉用药调配。E-mail:652056066@qq.com

#通信作者:副主任护师。研究方向:静脉用药调配中心管理。

E-mail:1403958304@qq.com

(收稿日期:2016-10-29 修回日期:2017-02-12)

(编辑:余庆华)