

盐酸咪唑苯脲复乳制备条件的优化研究

肖华平¹,黄 忍¹,印春生^{2*}

(1. 山东畜牧兽医职业学院,山东潍坊 261061; 2. 中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2016-02-02 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2016) 04-0029-06 [中图分类号] S859.795

[摘要] 为了优化盐酸咪唑苯脲复乳制剂的配方和乳化条件,首先通过单因素筛选试验,确定最佳油相和乳化剂的种类、浓度及油水比例、乳化条件确定初乳制备条件;再通过选择不同外水相乳化剂、外水相与初乳体积比、内水相稳定剂与用量以及乳化条件,确定复乳制备条件。结果表明,选择白油作为油相、10%的 OP-10 为乳化剂、油相和水相比例 7:3,乳化温度为 40 ℃,乳化时间为 3 min,乳化速度为 10000 rpm 时为制备乳剂的最佳条件;选择 7% 浓度的外水相乳化剂,外水相与初乳体积比为 5:5,选择 10% 明胶液稳定剂,采用 25 ℃、1 min、4000 rpm 的乳化条件制备的复乳制剂效果最佳,研究初步获得了盐酸咪唑苯脲复乳制剂配方和乳化条件。

[关键词] 盐酸咪唑苯脲;复乳;配方;乳化条件

Optimization of Preparing Imidocarb Dihydrochloride Multiple Emulsion

XIAO Hua - ping¹, HUANG Ren¹, YIN Chun - sheng^{2*}

(1. Shandong Vocational Animal Science and Veterinary College, Weifang, Shandong 261061, China;

2. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Abstract: To optimize the recipes and conditions of preparing imidocarb dihydrochloride multiple emulsion, the best oil phase and emulgator and their concentrations, the oil - water proportion and emulsification conditions were determined for original emulsion preparation by means of orthogonal experiments as well as single element experiments at first. Then the best emulgator of outside aqueous phase, the volume ratio of aqueous phase and original emulsion, stabilizer of inside aqueous phase and its dosage, and emulsification conditions were screened out for preparing imidocarb dihydrochloride multiple emulsion. The results showed that the optimum conditions for original emulsion preparation were obtained by using mineral oil as oil phase, 10% of OP-10 as emulgator, 7:3 of oil - water proportion and the emulsification conditions were 40 ℃, 3 min and 10000 rpm. The optimal choices for multiple emulsion preparation were 7% of emulgator for outside aqueous phase, 5:5 of aqueous phase and original emulsion, 10% gel as stabilizer and 25 ℃, 1 min and 4000 rpm emulsification. The optimized the recipes and conditions of preparing imidocarb dihydrochloride multiple emulsion were determined.

Key words: imidocarb dihydrochloride; multiple emulsion; recipes; emulsification conditions

作者简介:肖华平,硕士,从事动物药理与毒理、药物制剂技术等教学和研究工作。

通讯作者:印春生。E-mail:yinchunsheng@ivdc.org.cn

咪唑苯脲 (Imidocarb) 为均二苯脲 (Carbanilide) 类中的联脲衍生物, 又称双咪唑苯脲咪唑卡普, 商品名为 Imizol^[1-2]。一般以盐酸盐和丙酸盐最为常见。该药具有广谱、低毒、应用范围广、作用时间长、用药剂量小等优点, 对家畜梨形虫病、无浆体病及猪、犬等的附红细胞体病具有很好的治疗作用, 优于硫酸喹咪脲、三氮脲、黄色素、台盼蓝、磷酸伯氨喹等原虫药, 为新一代最佳的抗梨形虫药物^[3-5]。该药也是美国药典唯一收录的允许应用于梨形虫病治疗的药物, 具有很好的社会价值和应用价值^[1]。

近年来, 家畜附红细胞体病广泛发生于世界各地, 且地方性流行日趋严重, 对当地畜牧业造成了严重的经济损失^[5-6]。该病隐形感染率高, 表现机体消瘦, 生长缓慢, 生殖机能下降, 免疫力降低等临床症状, 严重影响了畜牧业的健康发展。迄今为止, 还没有理想的、有效的疫苗预防该病, 所以药物预防仍是预防该病的有效方法。由于咪唑苯脲对血液原虫病具有良好的治疗作用, 近年来, 以咪唑苯脲为代表的均二苯脲类化合物及均二苯脲类联脲衍生物成为研究的热点。本试验对盐酸咪唑苯脲的复乳制剂进行初步研究, 以期开发治疗附红细胞体病药物奠定基础。

1 材料与方 法

1.1 材料 盐酸咪唑苯脲, 山东宏达化工有限公司; 10#白油, 中国石化集团杭州炼油厂; 液体石蜡, 天津市广成化学试剂有限公司; 精制花生油, 莱阳鲁花集团; 吐温-80, 天津市大茂化学试剂厂; 司盘-80, 天津市大茂化学试剂厂; OP-10, 山东鑫旺石油化工有限公司; EL-40, 济南凤翔化工公司; 尼泊金乙酯, 芜湖海海生物工程有限公司; PEG-400, 天津市大茂化学试剂厂。

1.2 方 法

1.2.1 初乳处方筛选

1.2.1.1 处方筛选 选择白油、液体石蜡、精制花生油等作为油相, 司盘-80、吐温-80、OP-10、EL-40等作为乳化剂, 采用干胶法乳化^[7]。通过单因素筛选试验, 确定最佳油相和乳化剂的种类、浓

度及油水比例。

1.2.1.2 工艺优化 设计 $L_9(3^3)$ 正交表对初乳乳化工工艺进行优化, 考察的因素水包括乳化温度(A)为 25℃、40℃和 60℃; 乳化时间(B)为 1、3 和 5 min; 乳化速度(C)为 6000、8000 和 10000 r/min, 共 27 种乳化条件进行优化。

1.2.2 复乳处方筛选

1.2.2.1 外水相乳化剂种类及用量的选择 选择泊洛沙姆 188、司盘-80、卵磷脂等作为外水相乳化剂, 根据乳化效果, 选择最佳外水相乳化剂及其用量。

1.2.2.2 外水相与初乳体积比的选择 将外水相与初乳以不同的体积比进行乳化, 根据乳化效果选择最佳体积比。

1.2.2.3 蜂胶用量的选择 配制 2% 的吐温-80 蜂胶液, 制备复乳, 将制得的复乳进行离心处理, 观察是否有蜂胶析出。

1.2.2.4 稳定剂的选择 选择明胶、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮为内水相稳定剂, 根据乳化效果, 选择最佳稳定剂及其用量。

1.2.2.5 工艺优化 设计 $L_9(3^3)$ 正交表对复乳工艺进行优化, 考察的因素水包括乳化温度(A)为 25℃、37℃和 50℃; 乳化时间(B)为 0.5、1 和 1.5 min; 乳化速度(C)为 2000、4000 和 6000 r/min, 共 27 种乳化条件进行优化。

1.2.3 乳化效果的评价指标

1.2.3.1 粘度检测 采用 NDJ-8S 型数显粘度计测定复乳粘度。

1.2.3.2 粒径检测 在显微镜下观察乳滴分布及乳剂的结构, 采用微粒分析仪测定乳滴粒径大小。

1.2.3.3 乳层保留率 取少量乳液置于刻度离心管中, 以 2000 r/min 的转速离心 15 min, 读取离心管中的总物料体积及顶部析出的油相的体积, 用以下公式计算乳层保留率:

$$\text{乳层保留率} = \frac{\text{总体积} - \text{水相体积}}{\text{总体积}} \times 100\%$$

以上三个指标用于评价指标, 最优先考察的指标为离心乳层保留率, 其次考察乳液粘度和乳滴粒径分布。

1.2.4 数据处理 采用 SPSS15.0 软件单因素方差分析,所有数据以平均数 \pm 标准差 ($\bar{X} \pm SD$) 表示。

2 结果

2.1 初乳处方筛选

2.1.1 油相和亲水性乳化剂的筛选 参照乳化效

果评价指标,通过下表比较可知,白油作为油相制得乳剂粘度最低,亲水性乳化剂 OP-10 制得乳剂稳定性最好。油相和亲水性乳化剂的筛选结果见表 1 和表 2。

表 1 油相和亲水性乳化剂的选择 ($\bar{X} \pm SD, n=6$)

油相	亲脂性 乳化剂	亲水性 乳化剂	初乳粘度/(Pa. s), 20 °C	粒径分布/%		离心乳层 保留率/%
				$\leq 2.0 \mu\text{m}$		
白油	Span-80	Twen-80	6.20 \pm 0.90 ^{bAB}	75.73 \pm 0.76 ^{cB}		71.98 \pm 0.83 ^{bAB}
白油	Span-80	OP-10	5.50 \pm 0.19 ^{cB}	90.43 \pm 0.31 ^{aA}		100.00 \pm 0.00 ^{aA}
白油	Span-80	EL-40	7.25 \pm 0.71 ^{aA}	85.74 \pm 1.54 ^{bAB}		68.31 \pm 0.97 ^{cB}
液体石蜡	Span-80	Twen-80	7.76 \pm 0.12 ^{bAB}	80.38 \pm 0.87 ^{cB}		74.30 \pm 0.46 ^{cB}
液体石蜡	Span-80	OP-10	6.52 \pm 0.22 ^{cB}	88.11 \pm 0.28 ^{aA}		100.00 \pm 0.00 ^{aA}
液体石蜡	Span-80	EL-40	12.07 \pm 0.19 ^{aA}	84.12 \pm 0.60 ^{bAB}		85.89 \pm 0.19 ^{bAB}
精制花生油	Span-80	Twen-80	8.20 \pm 0.09 ^{bAB}	45.23 \pm 0.33 ^{cB}		55.33 \pm 0.84 ^{bAB}
精制花生油	Span-80	OP-10	7.48 \pm 0.08 ^{cB}	57.88 \pm 1.38 ^{aA}		66.97 \pm 1.35 ^{aA}
精制花生油	Span-80	EL-40	10.62 \pm 0.12 ^{aA}	53.36 \pm 0.98 ^{bAB}		48.78 \pm 0.74 ^{cB}

注:同列数值,肩标小写字母不同表示差异显著($P < 0.05$),大写字母不同表示差异极显著($P < 0.01$),字母相同表示差异不显著($P > 0.05$),下同。

表 2 油相的选择 ($\bar{X} \pm SD, n=6$)

油相	亲脂性 乳化剂	亲水性 乳化剂	初乳粘度/(Pa. s), 20 °C	粒径分布/%		离心乳层 保留率/%
				$\leq 2.0 \mu\text{m}$		
白油	Span-80	OP-10	5.50 \pm 0.19 ^{cB}	90.43 \pm 0.31 ^{aA}		100.00 \pm 0.00 ^{aA}
液体石蜡	Span-80	OP-10	6.52 \pm 0.22 ^{bAB}	88.11 \pm 0.28 ^{aA}		100.00 \pm 0.00 ^{aA}
精制花生油	Span-80	OP-10	7.48 \pm 0.08 ^{aA}	57.88 \pm 1.38 ^{bB}		66.97 \pm 1.35 ^{bB}

2.1.2 油水比例的确定 随着油水比例的增大,乳液粘度逐渐降低,粒径分布先变小后又变大,当油水比例为 8:2 时,乳状液变得不稳定。综合各种

评价指标,选择 7:3 为最佳油水比例。油水比例的筛选结果见表 3。

表 3 油水比例的选择 ($\bar{X} \pm SD, n=6$)

油水比例	乳液粘度/s	粒径分布/%		离心乳层保留率/%
		$\leq 2.0 \mu\text{m}$		
8:2	5.23 \pm 0.10 ^{cB}	72.16 \pm 0.49 ^{bAB}		90.75 \pm 0.77 ^b
7:3	5.54 \pm 0.20 ^{bAB}	90.32 \pm 0.61 ^{aA}		100.00 \pm 0.00 ^a
6:4	9.85 \pm 0.11 ^{aA}	68.35 \pm 0.51 ^{cB}		100.00 \pm 0.00 ^a

2.1.3 乳化剂浓度的筛选 随着乳化剂浓度的增加,乳液粘度逐渐增加,乳滴逐渐变小。但是当乳化剂的浓度超过 10%,乳剂的稳定性变化不明显。

综合各种评价指标,选择 10% 为乳化剂的最适浓度。乳化剂浓度的筛选结果见表 4。

表 4 乳化剂浓度的选择结果 ($\bar{X} \pm SD, n=6$)

乳化剂的浓度/%	初乳粘度/(Pa. s), 20 °C	粒径分布/%		离心乳层保留率/%
		$\leq 2.0 \mu\text{m}$		
8	6.02 \pm 0.07 ^{cB}	54.05 \pm 0.07 ^{cB}		94.93 \pm 0.19 ^b
10	7.01 \pm 0.04 ^{bAB}	89.47 \pm 0.36 ^{bAB}		100.00 \pm 0.00 ^a
12	11.0.1 \pm 0.04 ^{aA}	92.07 \pm 0.08 ^{aA}		100.00 \pm 0.00 ^a

2.1.4 初乳处方工艺优化 根据极差 R 的大小判断影响乳化效果的因素主次顺序为:乳化时间 > 乳化温度 > 乳化速度,并可得出最佳工艺为

$A_2B_2C_3$ 组合,即乳化温度为 40 °C,乳化时间为 3 min,乳化速度为 10000 r/min。正交试验结果见表 5。

表 5 正交试验结果

试验号	因素			离心乳层保留率/%
	A 乳化温度/°C	B 乳化时间/min	C 乳化速度/(r·min ⁻¹)	
1	25 (A ₁)	1 (B ₁)	6000 (C ₁)	87.03
2	25 (A ₁)	3 (B ₂)	8000 (C ₂)	98.00
3	25 (A ₁)	5 (B ₃)	10000 (C ₃)	95.26
4	40 (A ₂)	1 (B ₁)	8000 (C ₂)	95.35
5	40 (A ₂)	3 (B ₂)	10000 (C ₃)	100.00
6	40 (A ₂)	5 (B ₃)	6000 (C ₁)	86.20
7	60 (A ₃)	1 (B ₁)	10000 (C ₃)	93.21
8	60 (A ₃)	3 (B ₂)	6000 (C ₁)	96.00
9	60 (A ₃)	5 (B ₃)	8000 (C ₂)	97.43
T ₁	280.29	275.59	269.23	
T ₂	281.55	294.00	290.78	836.48 (T)
T ₃	283.39	278.89	288.47	
\bar{x}_1	93.43	91.86	89.73	
\bar{x}_2	93.85	98.00	96.93	
\bar{x}_3	94.46	92.96	96.15	
R	Q1.03	Q6.14	Q7.20	

2.2 复乳处方筛选

2.2.1 外水相乳化剂用量的选择 随着乳化剂浓度的增加,复乳的稳定先增加后又下降,结合其它

评定指标判定,外水相中乳化剂的浓度选择 7% 时,复乳的乳化效果最好。外水相中乳化剂浓度的选择结果见表 6。

表 6 乳化剂浓度的选择结果 ($\bar{X} \pm SD, n=6$)

乳化剂的浓度/%	乳液粘度/(Pa·s), 20 °C	粒径分布/%	生成率/%	离心乳层保留率/%
		≤5.0 μm		
5	6.32 ± 0.14 ^b	51.05 ± 0.41 ^b	71.54 ± 0.62 ^b	90.75 ± 0.77 ^b
7	10.54 ± 0.13 ^a	83.22 ± 0.16 ^a	89.13 ± 0.06 ^a	100.00 ± 0.00 ^a
9	8.85 ± 0.11 ^b	65.25 ± 0.05 ^b	69.25 ± 0.12 ^b	85.55 ± 0.10 ^b

2.2.2 外水相与初乳体积比的选择 随着外水相所占比例的增加,复乳的稳定性先增加后又降低,其它评定指标也有不同规律的变化。综合评定,选

择外水相与初乳的体积比为 5:5,在该比例下,能够制得较理想的复乳。外水相与初乳体积比的选择结果见表 7。

表 7 外水相与初乳体积比的选择结果 ($\bar{X} \pm SD, n=6$)

外水相:初乳	乳液粘度/(Pa·s), 20 °C	粒径分布/%	生成率/%	离心乳层保留率/%
		≤5.0 μm		
4:6	8.23 ± 0.15 ^{cB}	72.16 ± 0.49 ^b	56.45 ± 0.26 ^B	90.75 ± 0.77 ^b
5:5	10.18 ± 0.21 ^{bAB}	88.32 ± 0.61 ^a	86.11 ± 0.07 ^A	100.00 ± 0.00 ^a
6:4	12.58 ± 0.19 ^{aA}	68.35 ± 0.51 ^b	90.52 ± 0.13 ^A	85.55 ± 0.10 ^b

2.2.3 蜂胶用量的选择 当三批样品的处方中加入 1.5 mL 蜂胶时,有少量蜂胶析出,而加入 1.0 mL 蜂胶溶液则没有析出,故本试验选择蜂胶的用量为 1.0 mL,占处方量的 5%。

2.2.4 稳定剂的选择 试验发现,采用 10% 的明胶溶液作为稳定剂乳化效果最好,所制得复乳的稳定性最好,粒径较小且粒度分布均匀;2% 的羧甲基纤维素钠溶液作为稳定剂易造成 IMD 析出,不能形

成稳定的内水相;5% 的聚乙烯吡咯烷酮 K-30 溶液作为稳定剂所形成的复乳稳定性较差,常温放置一段时间即分层。

2.2.5 复乳处方工艺优化 根据极差 R 的大小判断影响乳化效果的因素主次顺序为:乳化速度 > 乳化温度 > 乳化时间,并可得出最佳工艺为 $A_1B_2C_2$ 的组合,即乳化温度为 25 °C,乳化时间为 1 min,乳化速度为 4000 r/min。正交试验结果见表 8。

表 8 正交试验结果

试验号	因素			离心乳层保留率/%
	A 乳化温度/°C	B 乳化时间/min	C 乳化速度/(r · min ⁻¹)	
1	25 (A1)	0.5 (B1)	2000 (C1)	81.12
2	25 (A1)	1.0 (B2)	4000 (C2)	100.00
3	25 (A1)	1.5 (B3)	6000 (C3)	94.66
4	37 (A2)	0.5 (B1)	4000 (C2)	85.21
5	37 (A2)	1.0 (B2)	6000 (C3)	88.11
6	37 (A2)	1.5 (B3)	2000 (C1)	82.25
7	50 (A3)	0.5 (B1)	6000 (C3)	89.26
8	50 (A3)	1.0 (B2)	2000 (C1)	83.15
9	50 (A3)	1.5 (B3)	4000 (C2)	85.22
T(A1)	275.78	255.59	246.52	
T(A2)	255.57	268.26	270.43	788.98(T)
T(A3)	257.63	262.13	272.03	
\bar{x}_1	91.93	85.20	82.17	
\bar{x}_2	85.19	89.42	90.14	
\bar{x}_3	85.88	87.38	90.68	
R	Q6.74	Q4.22	Q8.51	

3 讨论与小结

油相的粘度对复乳的稳定性影响很大。粘度太高或太低都不能得到理想的复乳,油的粘度在 0.05 ~ 1.12 Pa · s 范围内可制得粒径适宜、塑性流动性好、稳定性高的复乳^[8-9]。本试验筛选的白油粘度为 0.08 Pa · s,在上述油相粘度范围内,且价格低廉,形成的乳剂粘度低,易于抽吸和注射。油相所占比例在一定程度上决定乳剂的稳定性,因为油水比例对其粘度和稳定性的影响很大。油水比例增大时,分散相比比例小而导致乳液粘度减小,乳滴间更易碰撞而破乳,导致乳状液变得不稳定,但是当油水比例较小时,乳剂虽然稳定,但是粘度较大,不适于注射。

乳化工艺也是影响乳化效果优劣的一个重要环节,同样的处方不同的工艺条件就会产生不同的乳化结果。本试验考察了乳化温度、乳化时间和乳化速度对乳化效果的影响。乳化温度的高低主要取决于乳化剂的类型,因为每种乳化剂都有其悬点,当乳化温度接近而不高于其悬点时,乳化剂乳化效果最佳^[10]。本试验中,乳化温度从 25 °C 上升到 60 °C,乳剂的粘度逐渐降低,而稳定性是先增加后降低,可能原因是随着乳化温度的上升,乳液的表面张力会降低,同时非离子表面活性剂的溶解度会降低。也可能是乳化剂的悬点在 40 °C 和 60 °C 之间,造成了乳剂的不稳定;转速太高,破坏基质油膜或者分散过于强烈,油膜太薄,造成乳剂不稳定,

转速太低,不能产生强烈的湍流,颗粒较大,乳化效果较差;乳化时间既不能太短也不能太长,时间太长,乳化器不断旋转,使机械能转化为热能,物料温度上升,聚结加强,破坏乳滴的油膜,时间太短,有少量水珠未能乳化,循环不够,影响乳化效果。本试验通过单因素试验和正交试验对乳化工艺进行了筛选和优化,选出了最优乳化工艺。

乳化剂的 HLB 值和结构种类的选择,以及乳化剂界面上的空间排布和相互作用对乳化体系稳定性有直接的影响^[11]。乳化剂的 HLB 值不同,体系的稳定性就有差异。由初乳中乳化剂用量与稳定性关系可知,在低浓度范围内,随着乳化剂总量的增加,乳剂稳定性增加,当浓度高于 10%,乳剂稳定性没有变化。说明体系中足量的乳化剂是乳剂保持稳定的重要条件,当乳化剂的浓度达到一定值时,继续增加乳化剂对稳定性没有影响,原因可能是由于过多的乳化剂容易发生凝聚而失效;而由外水相中乳化剂的用量与稳定性关系可知,复乳的稳定性随着乳化剂用量的增加先升高后又降低,在用量为 7% 时,稳定性最好,造成这种现象的原因可能是外水相中的复合乳化剂在质量分数高时对 W/O 乳滴表面的亲油性乳化剂有增溶作用,导致油层破裂而破乳,当质量分数较低时,界面膜较薄,乳滴颗粒较大,乳剂由于乳滴聚结而变得不稳定。

外水相与初乳的体积比也是影响复乳稳定性的重要因素之一^[12]。本试验中两者比例在 4:6~5:5 之间,随着比例的增加,复乳的稳定性增加,可能原因是外水相质量分数的增加使得水层变厚,阻止了初乳乳滴之间的聚结;两者比例在 5:5~6:4 之间,随着比例的增加,复乳的稳定性逐渐降低。原因可能是初乳的减少而导致复乳粘度降低,乳滴之间更易碰撞而破乳。

通过处方设计与筛选,优化筛选出 IMD 复乳注射液的配方和乳化条件,稳定性试验的各项指标均

无明显变化,制剂含量在质量标准规定的范围内,表明该制剂性状稳定,为兽医临床提供了一种良好的 IMD 制剂。

参考文献:

- [1] 李光壁,王明刚. IMD 的合成[J]. 中国医药工业杂志,2008,39(2):88-89.
- [2] 戴国华,李德昌,申春岚,等. 丙酸咪唑苯脲的的研制及其对梨形虫病的治疗试验[J]. 中国兽药杂志,2000,34(3):15-18.
- [3] 李德昌. 咪唑苯脲一种抗巴贝西虫新药[J]. 吉林畜牧兽医,1986,3:41-43.
- [4] 吴椿年,李德昌,施宝坤,等. 咪唑苯脲治疗水牛巴贝西虫病的试验[J]. 中国兽医杂志,1989,15(1):8.
- [5] 陈国生,索 勋,袁 浩,等. 二丙酸咪唑苯脲对猪附红细胞体病的疗效试验[J]. 中国兽医寄生虫病,2008,16(1):1-6.
- [6] 刘云立,黄尤珍. IMD 对牛附红细胞体病的临床疗效观察[J]. 畜牧与兽医,2005,37(4):37-38.
- [7] 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]. 高校化工工程学报,2008,22(4):659-665.
- [8] 乞永艳,骆尚骅,刘富海,等. 乳化剂对蜂胶抑菌作用的影响[J]. 中国养蜂,2001,52(5):4-10.
- [9] 高 瑜,万东华,林 滔. 提高 W/O/W 复合型乳剂稳定性的研究进展[J]. 中国医院医药杂志,2006,26(5):610-612.
- [10] Kanouni M, Bosano H L, Naiuli N. Preparation of a stab. double emulsion ($W_1/O/W_2$): role of the interfacial films on the stability of the system[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2002,99(3): 229-254.
- [11] Vasiljevic D, Parojcic J, Primorac M, et al. An investigation into the characteristics and drug release properties of multiple W/O/W emulsions systems containing low concentration of lipophilic polymeric emulsifier [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2006,309(1-2): 171-177.
- [12] Jim J, Diane J. Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80[J]. AAPS PharmSci, 2003,5(1):62-73.

(编辑:陈 希)