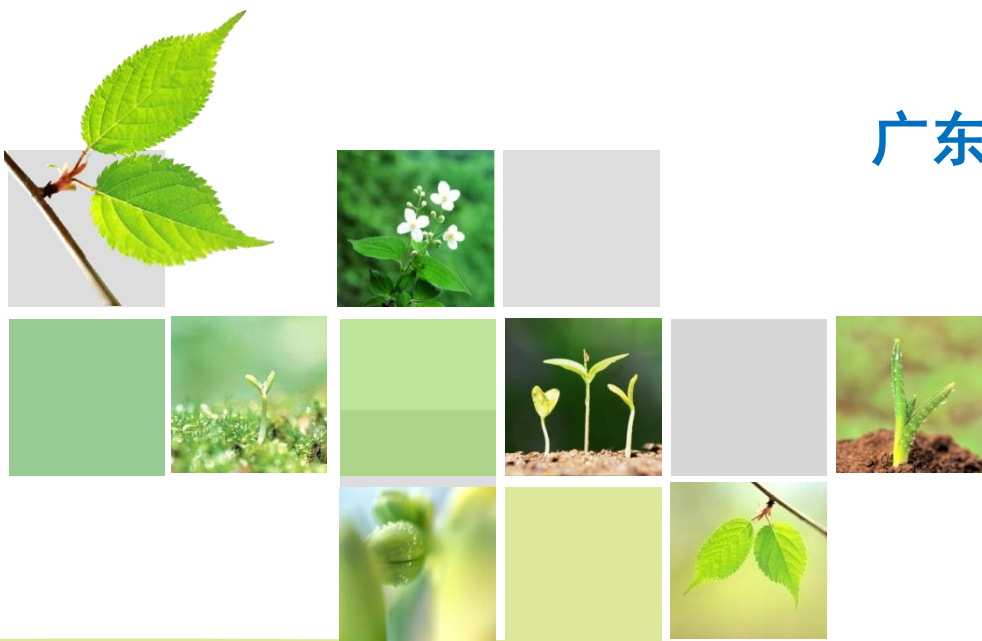




脂肪乳类药物制剂 质量分析

广东省药品检验所
2015. 11



主要内容

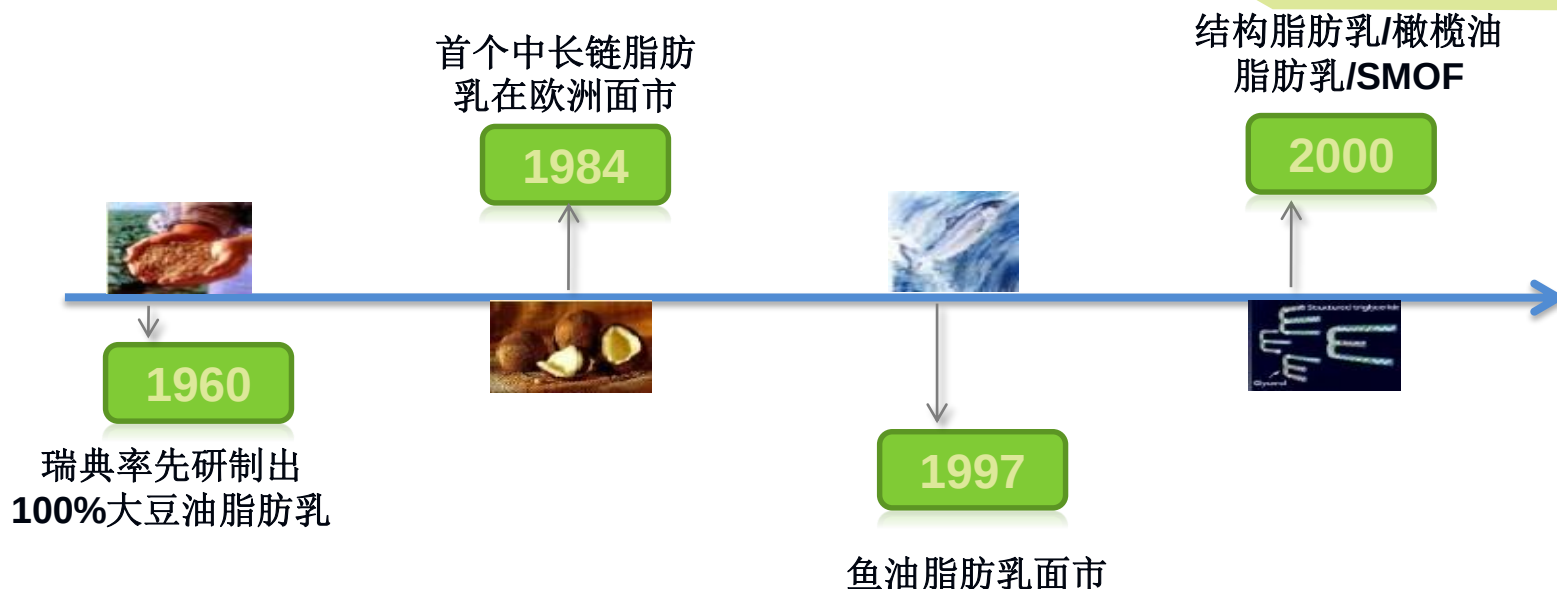


1 概况

2 脂肪乳注射液质量分析

3 小结





第一代 大豆油为基质	第二代 减少大豆油	第三代 加入具生物活性的油类
- 大豆油为基质 - 红花油为基质	- 中长链脂肪乳 - 结构性中长链脂肪乳	鱼油、橄榄油、SMOF（大豆油、中链甘油三酯、橄榄油、鱼油四种油类的混合脂肪乳剂）
应用40年显示很强生命力	组织中被更快的氧化, 穿透线粒体膜的能力强, 无LCT 的免疫抑制作用, 不影响血脂含量的增加。	维持细胞膜正常的流动性及稳定性, 维持正常免疫受体的表达和功能, 激活细胞内信号传导系统, 免疫调节作用, 抗血栓抗血凝, 抑制肿瘤细胞的增殖。不影响血糖、血脂和肝功能。

脂肪乳制剂是指利用大豆油之类的植物油为原料, 经高压均质化制成的一种亚微粒型的注射液



1961年，瑞典卡比制药公司利用“高压匀质化”新技术生产“亚微粒乳化豆油营养输液”，命名为Interlipid。

1986年，中瑞合资的华瑞制药有限公司引进了卡比公司的原料和专利生产技术正式投产大豆油脂肪乳输液，商品名为“英特利匹特”。

1993年，广州侨光制药厂独立开发出国产大豆油脂肪乳输液产品。





➤ 品种 (共13个品种130个批文) (2015)

品种	生产企业数	批文数
脂肪乳注射液	3	12
脂肪乳注射液(C14-24)	15	65
结构脂肪乳注射液(C6-C24)	1	2
中/长链脂肪乳注射液(C6-24)	1	3
中/长链脂肪乳注射液(C8-24)	7	21
中/长链脂肪乳注射液(C8~24Ve)	1	4
丙泊酚中/长链脂肪乳注射液	2	6
依托咪酯乳状注射液	1	1
脂肪乳氨基酸(18)注射液	1	1
脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液	1	2
前列地尔注射液	3	12
榄香烯注射液	2	3
氟比洛芬酯注射液	1	1



➤ 类型

● 营养型乳剂：肠外营养和能量的补充剂

脂肪乳注射液(LCT, C14~24)

中长链脂肪乳注射液 (MCT, C6~C12)

结构脂肪乳注射液 (C6~C24)

● 载药型乳剂：难溶性药物包裹在油核心，部分分布在磷脂层，粒度多在100~300nm

麻醉镇痛：地西泮、丙泊酚、氟比洛芬酯

心血管：前列地尔、尼莫地平、丁酸氯维地平

抗癌：鸭胆子、榄香烯





➤ 特点

- 增加难溶性药物的溶解度，实现静脉给药
- 快速释药发挥疗效
- 作为难溶性药物的良好载体，避免大量使用表面活性剂产生的过敏反应
- 提高人体必须的脂肪酸等营养成分及热能
- 使药物对病变部位具有靶向性，提高靶向部位的浓度





➤ 组成

• 脂质

各种植物油或合成油，如：大豆油、中链甘油三酸酯、鱼油等

• 乳化剂

磷脂，常用蛋黄卵磷脂，国内特殊制剂也采用大豆磷脂

• 辅助乳化剂

油酸、油酸钠等

• 其他辅料

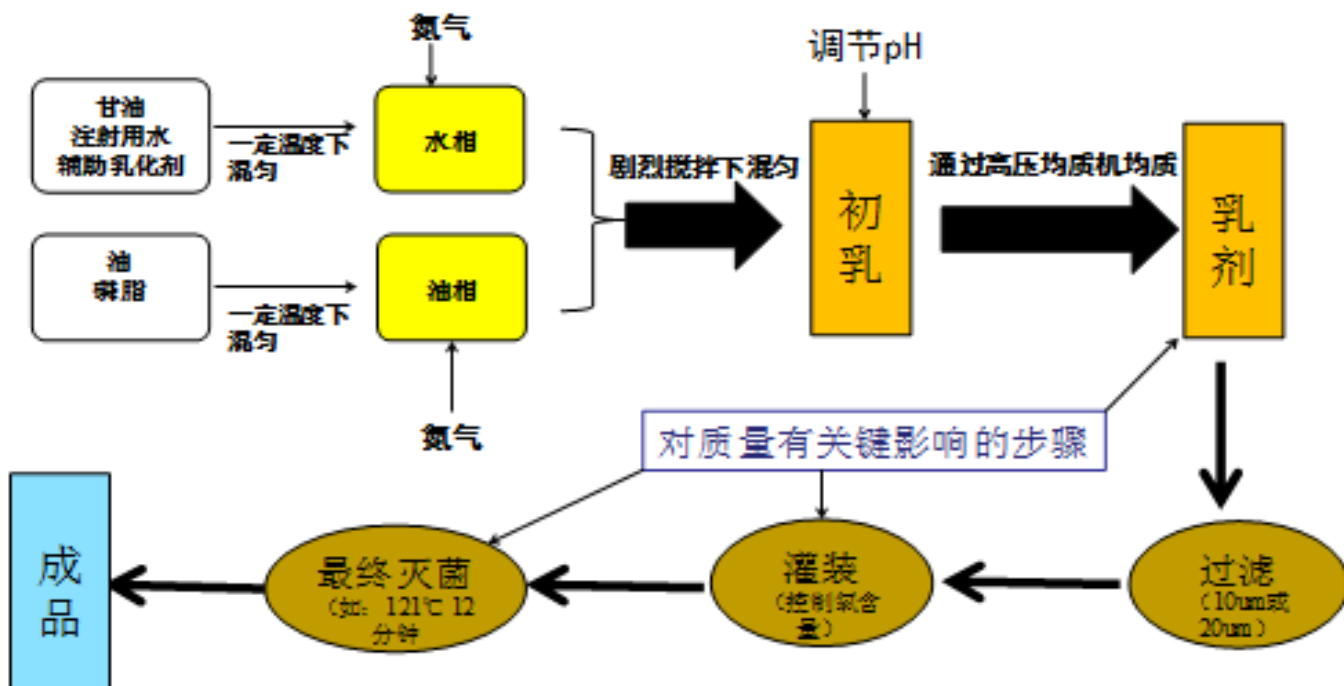
渗透压调节剂（甘油）、pH调节剂（氢氧化钠）、注射用水





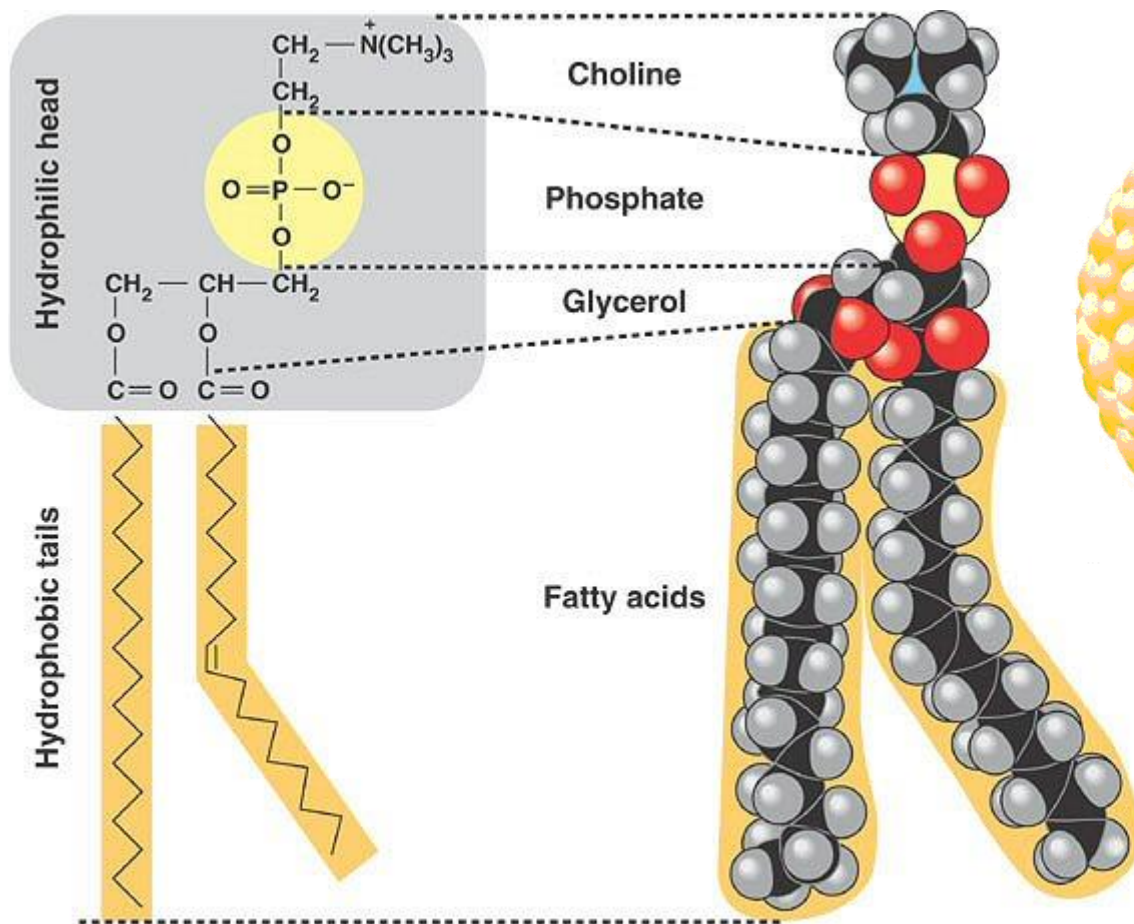
➤ 基本工艺

大豆油与卵磷脂加热高速搅拌混匀，搅拌中注入甘油与水的混合溶液中，属O/W型乳剂

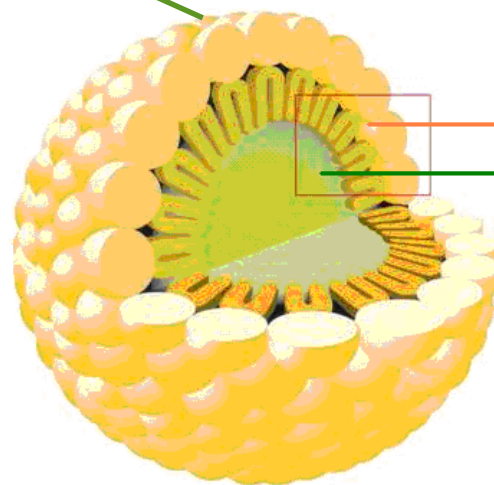




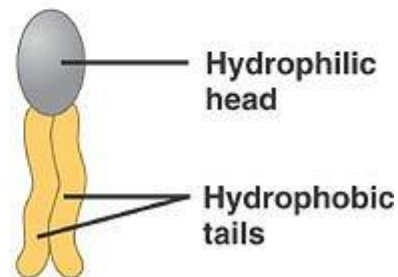
蛋黄卵磷脂的分子结构示意图



蛋黄卵磷脂分子在水包油液滴界面处形成双分子层



磷脂外膜
脂质核心





- 现行质量标准
- 标准检验结果及分析
- 根据质控要点开展的探索性研究分析
- 产品质量分析及评价





质量标准





➤ 现行标准

- 《中华人民共和国卫生部标准》

1998年版二部第六册（生化药品第一分册）

主要项目：pH值、乳粒（计数法）、游离脂肪酸、甘油、细菌内毒素、
无菌、大豆油、磷脂含量

- 国家食品药品监督管理局标准YBH13472008

主要项目：pH值、乳粒（计数法）、游离脂肪酸、过氧化值、甲氧基苯
胺值、甘油、细菌内毒素、无菌、大豆油、磷脂含量





- 美国药典 Lipid Injectable Emulsion
- 主要项目：pH值、乳粒（计数法和粒径分布法）、游离脂肪酸、脂肪酸组成、细菌内毒素、无菌、主药含量





部颁标准于1998年起草完成，时间较为久远，安全性指标控制明显不足

YBH13472008参考近年来乳剂的相关质量控制进展要求，在部颁标准的基础上增加了过氧化值、甲氧基苯胺值及溶血磷脂的控制。

USP35为乳剂注射液通用标准，特别强调了安全性指标乳粒的质量控制，明确了具体的方法和限度





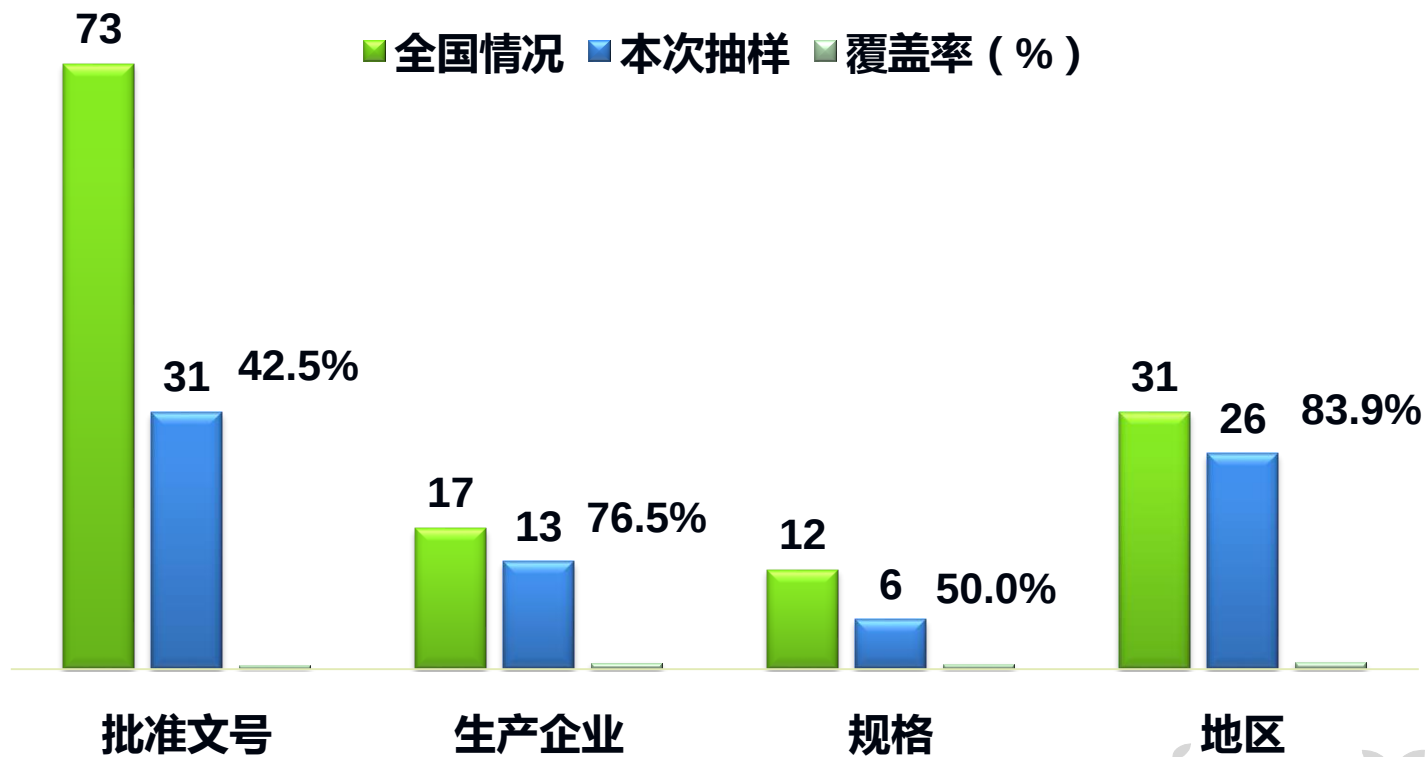
➤ 样品

- 2013年国评品种：脂肪乳注射液（C14~C24）
- 共计148批次样品
- 涉及13个企业6个规格





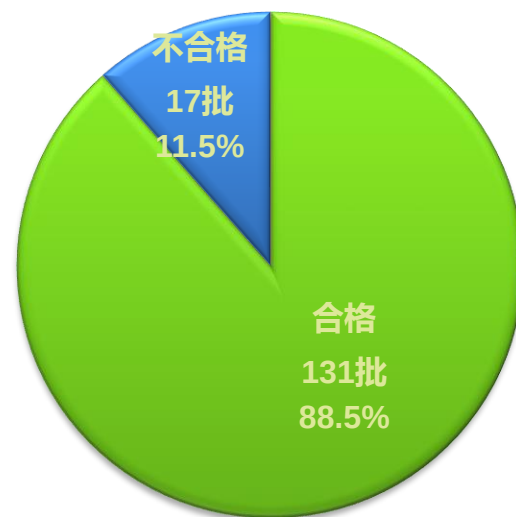
➤ 样品





➤ 标准检验结果

- 148批次，131批次合格，占88.5%
- 17批次不合格，占11.5%



- 涉及企业：2家
- 不合格项目：乳粒（16批次）
游离脂肪酸（1批次）





不合格项目的分析——乳粒

发现的主要问题——检验问题

标准规定：

取本品，用计数器测定，大多数乳粒应为 $0.5\mu\text{m}$ 左右，在大于 $0.5\mu\text{m}$ 的乳粒总数中，大于 $1\mu\text{m}$ 的乳粒数不得过3%，并不得检出大于 $5\mu\text{m}$ 的乳粒。

标准描述理解的差异，采用不同原理仪器设备导致测定结果差异





不合格项目的分析——游离脂肪酸

发现的主要问题——工艺、存储问题

主要在高温灭菌过程、存储过程中，甘油三酯、磷脂水解产生

产生量与灭菌条件剧烈程度相关





发现的主要问题——标准问题

现有项目问题：乳粒项目规定需明确和细化（包括方法和限度要求）

不同规格游离脂肪酸限度要求有差异

安全性指标不足：现行质量标准过于陈旧，不能很好控制安全性指标

根据工艺和调研应增加的安全性指标主要包括：

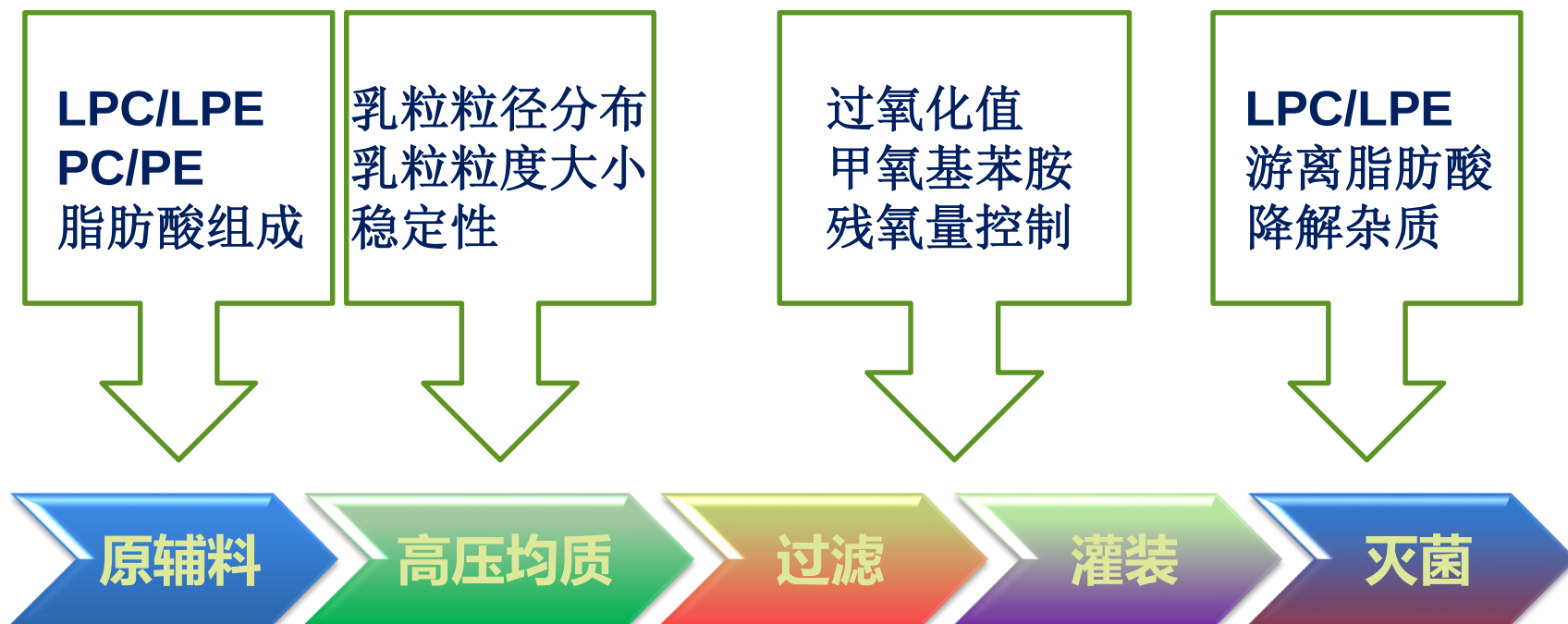
过氧化值、甲氧基苯胺值、溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺等

药典要求：大容量注射剂增加渗透压摩尔浓度项目





➤ 工艺相关质控要点





脂肪乳类药物制剂质控要点

质控要点

乳粒

游离脂肪酸

过氧化值

甲氧基苯胺值

溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺

主药含量、脂肪酸组成及注射剂通则要求等





探索性研究检验结果分析-乳粒

- 关键工艺：剧烈搅拌、高压均质，形成稳定均匀的脂质体颗粒
- 乳粒大小及比例与**稳定性**及**安全性**直接相关

乳粒的粒径保持在**0.2~0.5 μm** 可以保持较好的物理稳定性、易于吸收

乳粒大小不均匀，易引起乳滴的合并

大于**5 μm** 的粒子过多易引发肺部栓塞

- 质控要点

粒径分布（平均粒径 $<0.5\mu\text{m}$ ）-有效性及安全性指标

大乳粒计数（ $>5\mu\text{m}$ 乳粒所占比例）-安全性指标





➤ 乳粒测定基本原理和测定方法

与乳粒测定相关的方法

- 显微镜法
 - 计数法：
 - 光阻法(单颗粒光学传感技术)
 - 电阻法(电区带感应)
 - 光散射法：
 - 经典光散射法
 - 动态光散射法
- 大乳粒计数
- 粒径分布统计





➤ 乳粒控制

● 国内质量标准

《卫生部药品标准》二部第六册（生化药品第一分册）（1998年）

企业注册标准

库尔特计数器
（电阻法）

“取本品，用计数器测定，大多数乳粒应为 $0.5\mu\text{m}$ 左右，在大于 $0.5\mu\text{m}$ 的乳粒总数中，大于 $1\mu\text{m}$ 的乳粒数不得过3%，并不得检出大于 $5\mu\text{m}$ 的乳粒。”





➤ 乳粒控制

● USP35–NF30

“Lipid Injectable Emulsion”

平均粒径（光散射法）：
不得过 $0.5\mu\text{m}$

大粒径颗粒（光阻(LO)或光
萃灭(LE)）：
> $5\mu\text{m}$ 颗粒不得过0.05%

Globule size limits—The Injectable Emulsion meets the requirements of the limits specified in both *Method I* and *Method II* as directed under *Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions* <729>.

Limit of oil droplet mean diameters (See *Method I—Light Scattering Method* under *Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions* <729>)—Using the method of light scattering, determine the mean droplet diameter (MDD): the sample meets the requirements. The intensity-weighted mean droplet diameter (MDD) for the Injectable Emulsion must be $\leq 500\text{ nm}$, or $0.5\mu\text{m}$, irrespective of the concentration of the dispersed lipid phase.

Limit of large globule volume-diameter (See *Method II—Light Obscuration or Extinction Method* under *Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions* <729>)—Using the method of light obscuration, determine the size distribution of globules in the large-diameter tail of the dispersion (detection threshold $\geq 2.0\mu\text{m}$). Calculate the volume-weighted mass of lipid in the form of globules with diameters in excess of $5.0\mu\text{m}$ per 100 mL of the Injectable Emulsion. The volume-weighted, large-diameter fat globule limits of the dispersed phase, expressed as the percentage of fat residing in globules larger than $5\mu\text{m}$ (PFAT5) for a given Injectable Emulsion, is not to exceed 0.05%.



中国药典附录
有待完善

粒度和粒度分布测定法

➤ 药典附录规定

● 《中国药典》

2010年版二部

粒子大小

2015年版四部

通则（0982）未做修改

粒度分布

本法用于测定原料药和药物制剂的粒子大小或粒度分布。其中第一法、第二法用于测定药物制剂的粒子大小或限度，第三法用于测定原料药或药物制剂的粒度分布。

第一法（显微镜法）

本法中的粒度，系以显微镜下观察到的长度表示。

第二法（筛分法）

筛分法一般分为手动筛分法、机械筛分法与空气喷射筛分法。手动筛分法和机械筛分法适用于测定大部分粒径大于 $75\mu\text{m}$ 的样品。对于粒径小于 $75\mu\text{m}$ 的样品，则应采用空气喷射筛分法或其他适宜的方法。

第三法（光散射法）

单色光束照射到颗粒供试品后即发生散射现象。由于散射光的能量分布与颗粒的大小有关，通过测量散射光的能量分布（散射角），依据米氏散射理论和弗朗霍夫近似理论，即可计算出颗粒的粒度分布。本法的测量范围可达 $0.02 \sim 3500\mu\text{m}$ 。所用仪器为激光散射粒度分布仪。





➤ 药典附录规定

● USP35-NF30

〈729〉 GLOBULE SIZE
DISTRIBUTION IN LIPID
INJECTABLE EMULSIONS

动态光散射(DLS)或
经典光散射(CLS)

光阻(LO)或光萃灭(LE)

METHOD I—LIGHT-SCATTERING METHOD

For the determination of the mean droplet size of lipid injectable emulsions, either of two common light-scattering techniques may be employed: (1) dynamic light scattering (DLS), also known as photon correlation spectroscopy (PCS), or (2) classical light scattering, based on Mie scattering theory. The DLS, or PCS, technique is based on analyzing the rapid temporal fluctuations in the scattered light intensity that occur due to the random Brownian motion, or diffusion, of any particles, including lipid droplets, suspended in liquid. The intensity is measured at a given angle (usually

METHOD II—MEASUREMENT OF LARGE GLOBULE CONTENT BY LIGHT OBSCURATION OR EXTINCTION METHOD

For determination of the extent of the large-diameter droplet tail ($>5\ \mu\text{m}$) of lipid injectable emulsions, a light obscuration (LO) or light extinction (LE) method that employs a single-particle (globule) optical sizing (SPOS) technique is used. During application of the LE/SPOS technique, passage of a droplet through a thin optical sensing zone results in blockage of a portion of the incident light beam, causing a momentary decrease in the light intensity reaching the "extinction" detector. The magnitude of this de-





➤ 乳粒检查小结

- ▶ 显微镜法难以准确测定脂肪乳中 $5\mu\text{m}$ 以上的大乳滴
- ▶ 激光粒度散射仪，仅适合于粒径分布，无法检测到大粒子
- ▶ 库尔特法（电阻法）对大粒子选择性不强，加入了电解质溶液，存在干扰，有可能引起乳粒的聚集
- ▶ 不溶性微粒不是基于单粒子检测，乳滴堆积导致高偏差，且难以准确定量
- ▶ LO/SPOS法（基于单粒子光阻法）能准确捕捉大粒子，定量检测，简便、快速，灵敏、准确。





➤ 乳粒

修订标准:

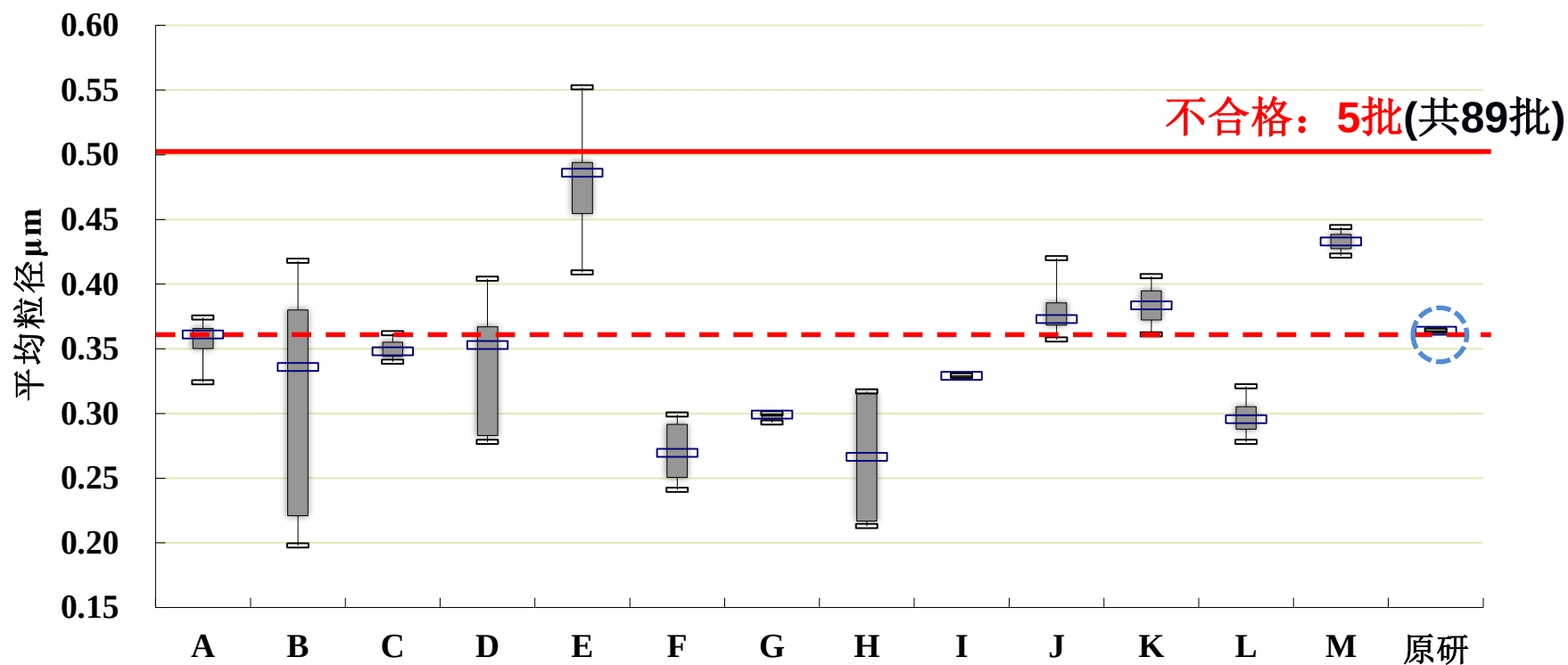
采用经典光散射法（马尔文2000型）测定平均粒径(不得过 $0.5\mu\text{m}$)

采用光阻法（PSS 780A）测定大于 $5\mu\text{m}$ (不得过0.05%)



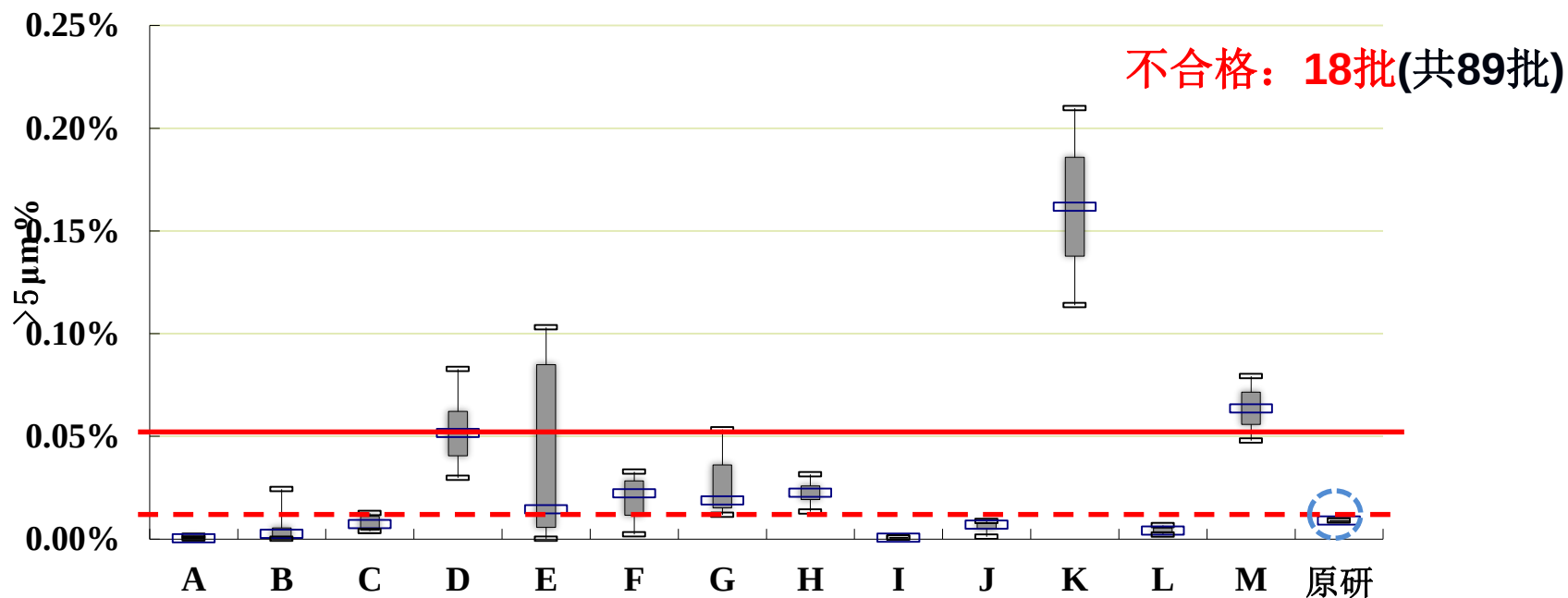


平均粒径结果分布图



A、B、C、D、F、G、H、I、L < 原研 < E、J、K、M



大于 $5\mu\text{m}$ 乳粒%结果分布图

A、B、C、I、L < 原研 < D、E、F、G、H、J、K、M





探索性研究检验结果分析-游离脂肪酸

原材料引入

油
磷脂
油酸、油酸钠等

配方不同，游离
脂肪酸的起始值
差异很大

生产工艺及存储过程引入

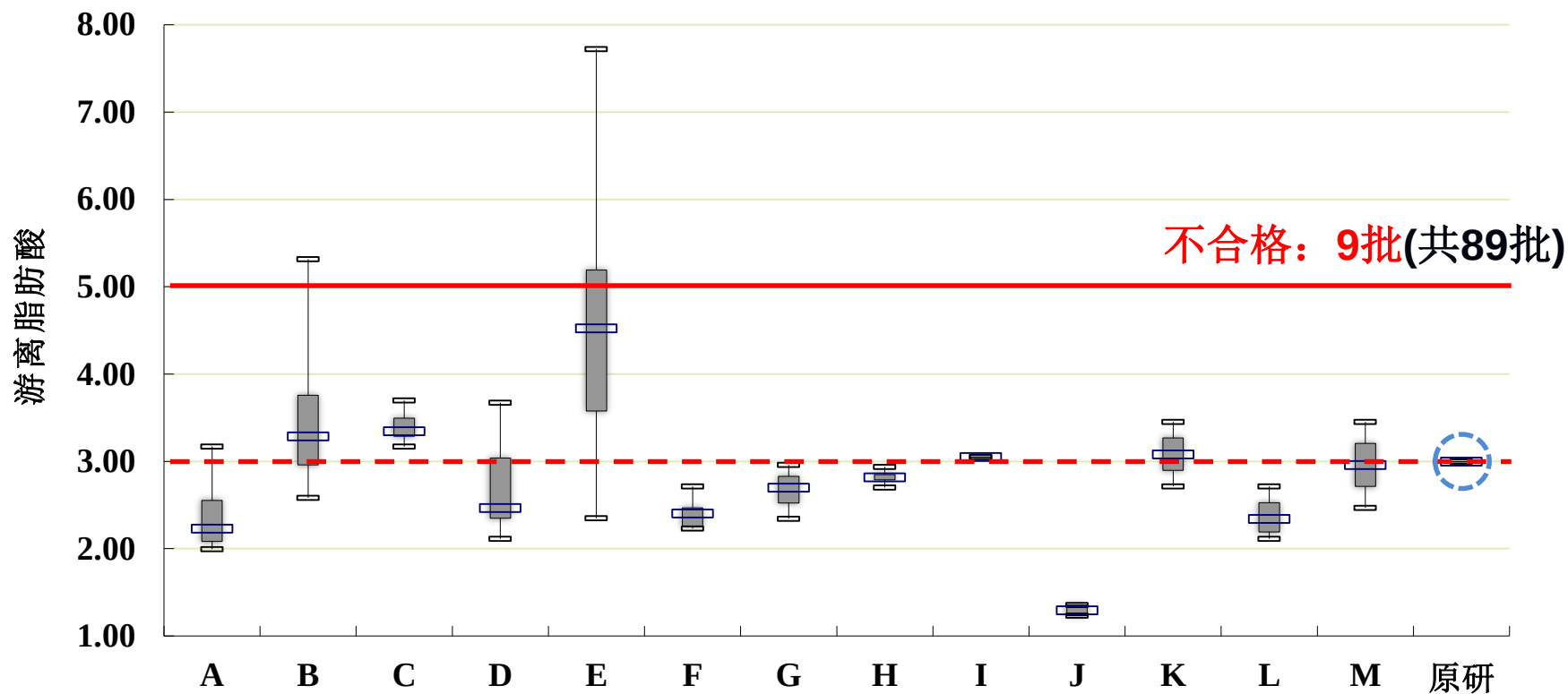
主要在高温灭菌
过程，甘油三
酯、磷脂水解。

产生量与灭菌条
件剧烈程度相关

存储过程中甘油
三酯、磷脂水解



游离脂肪酸结果分布图



B、E较高





探索性研究检验结果分析-过氧化值

- 不饱和脂肪酸中不饱和双键化学性质不稳定，初始氧化的产物为过氧化物，容易继续分解**为醛、酮等化合物**；
- **破坏脂溶性维生素，导致肠胃不适、腹泻并损害肝脏。**

原材料引入

油
磷脂

生产工艺及存储过程引入

主要在高温灭菌过程，氧气不饱和和双键反应。

成品中氧气残留





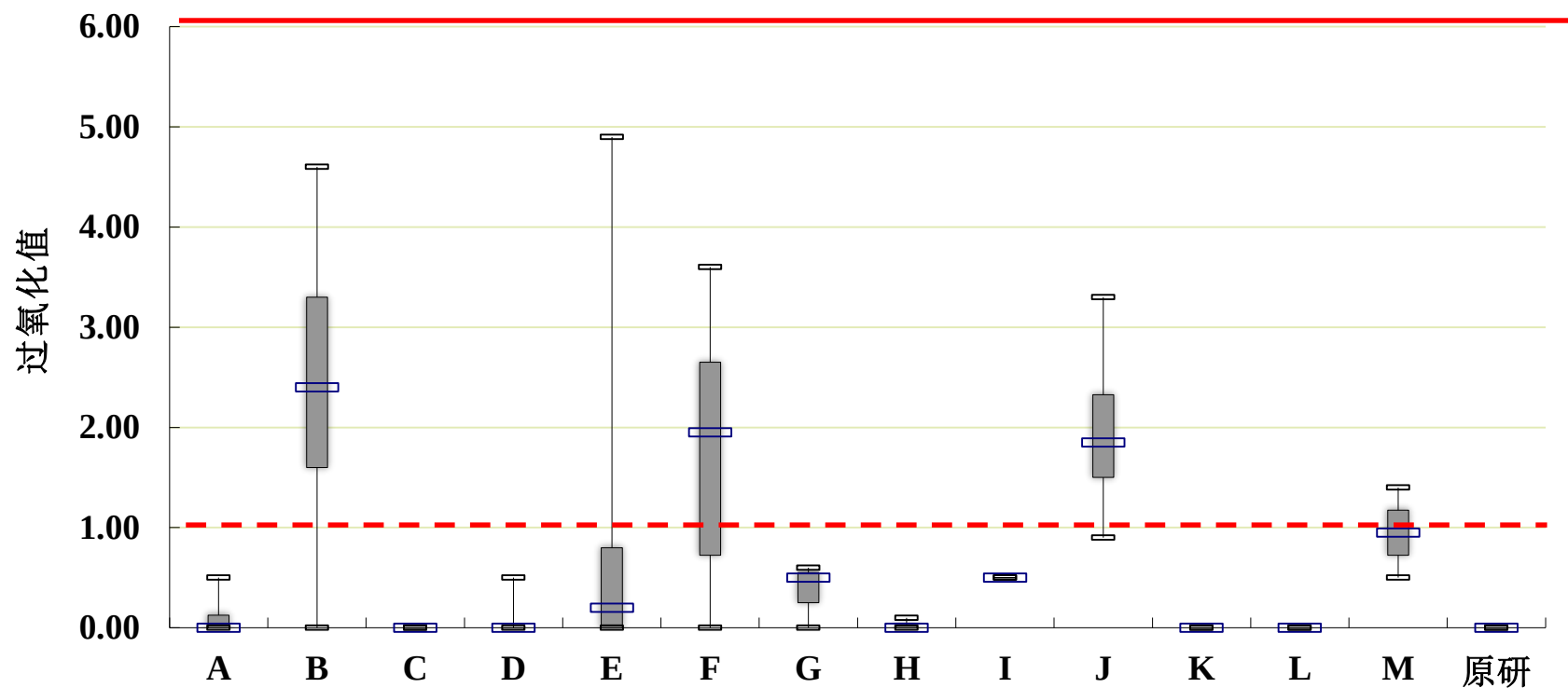
➤ 过氧化值

增订：采用旋转蒸发或冻干法，硫代硫酸钠（0.01mol/L）滴定。 不得过6.0





过氧化值结果分布图



B、E、F、J、M





探索性研究检验结果分析-甲氧基苯胺值

● 产生机理

油脂中的过氧化物可持续分解产生醛、酮等小分子，甲氧基苯胺值为指示醛、酮类物质质量的指标。

● 脂肪乳成品（生产结束）的甲氧基苯胺来源：

- 主要为原料油带入
- 少量来自于灭菌高温时过氧化物的分解产物

● 脂肪乳产品（储存过程）甲氧基苯胺值产生影响因素：

- 成品中残留氧量
- 储存温度：温度高可加速产生





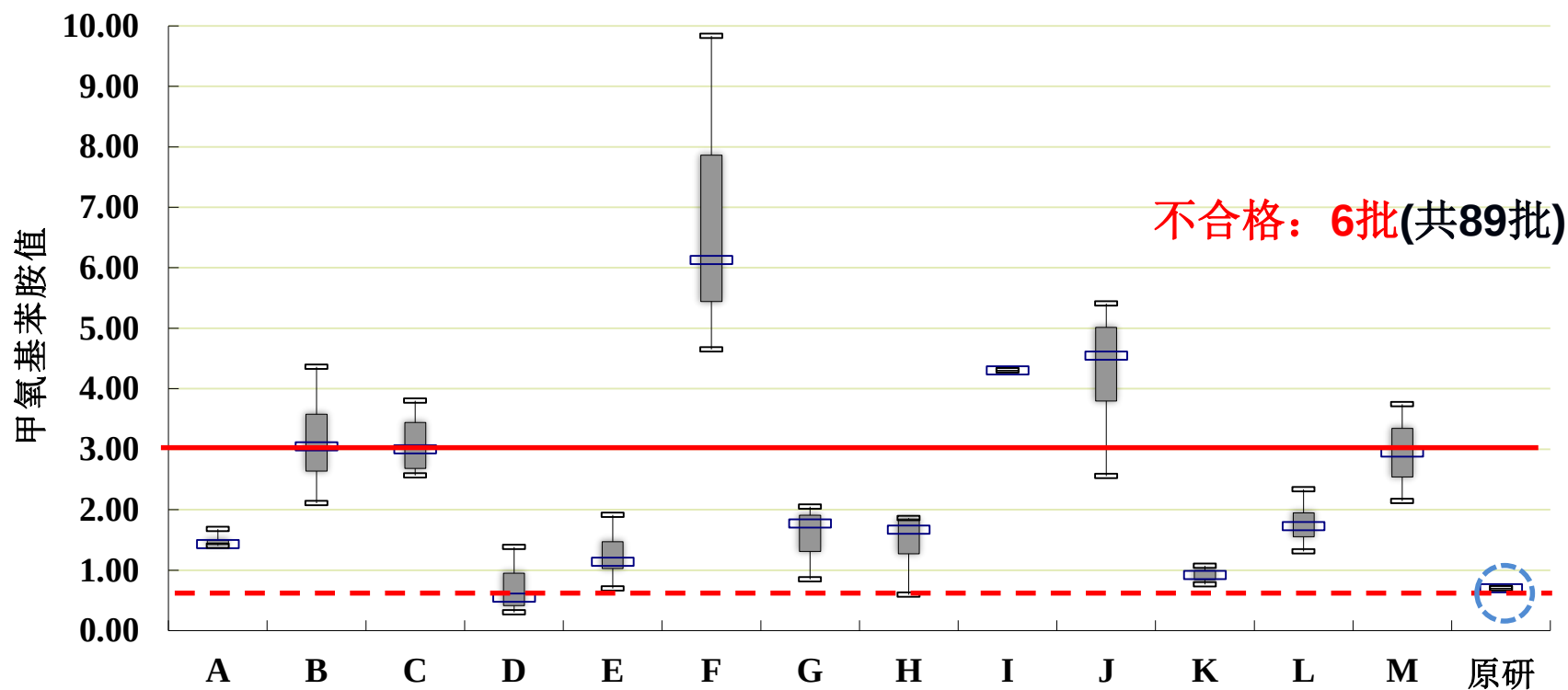
➤ 甲氧基苯胺值

增订：采用旋转蒸发或冻干法，350nm波长测定吸光度。
不得过3.0





甲氧基苯胺值结果分布图



原研 < A、D、E、G、H、K、L < B、C、F、I、J、M





探索性研究检验结果分析-

溶血磷脂酰胆碱（LPC）及溶血磷脂酰乙醇胺（LPE）

●产生机理

磷脂酰胆碱（**PC**）水解脱去一分子脂肪酸形成**LPC**

磷脂酰乙醇胺（**PE**）水解脱去一分子脂肪酸形成**LPE**

●危害

溶血、动脉粥样硬化





➤ 溶血磷脂酰胆碱（LPC）及溶血磷脂酰乙醇胺（LPE）

● LPC及LPE的来源

原材料引入

磷脂

工艺过程引入

主要在高温灭菌过程，磷脂酰胆碱及磷脂酰胆碱乙醇胺发生水解产生
产生量与灭菌条件剧烈程度相关





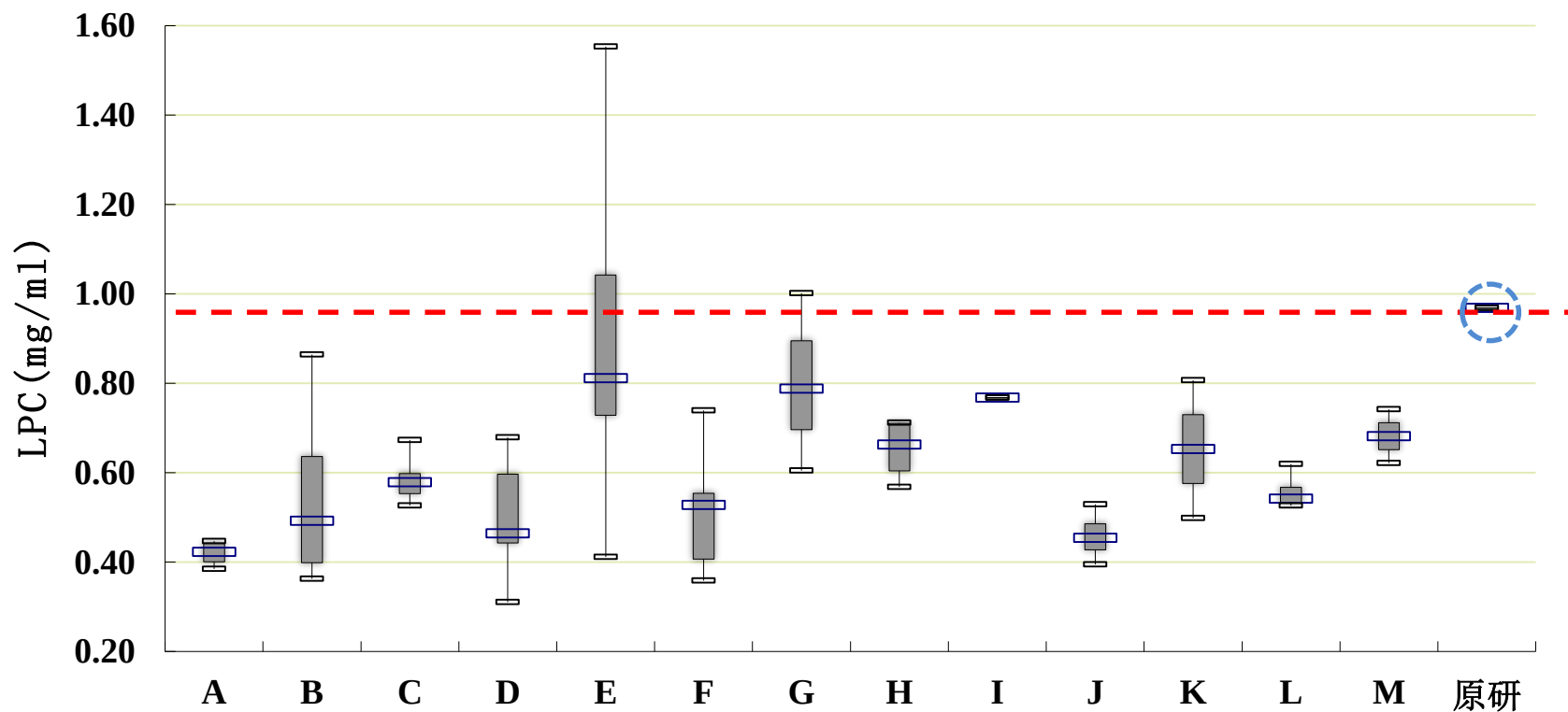
➤ 溶血磷脂酰胆碱（LPC）与溶血磷脂酰乙醇胺（LPE）

增订：HPLC法，正相系统，蒸发光检测器。LPC不得过2mg/ml，LPE不得过0.5mg/ml



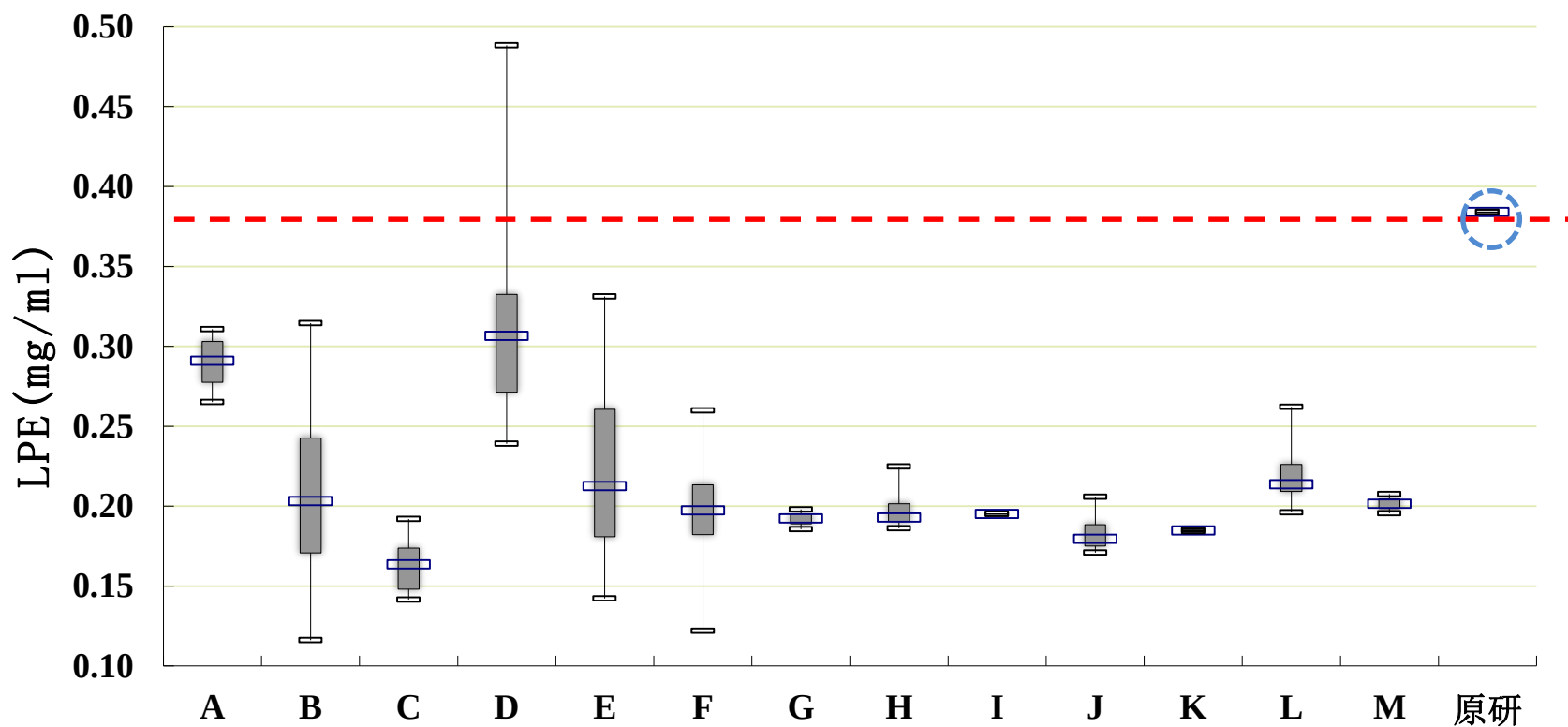


LPC及LPE结果分布图



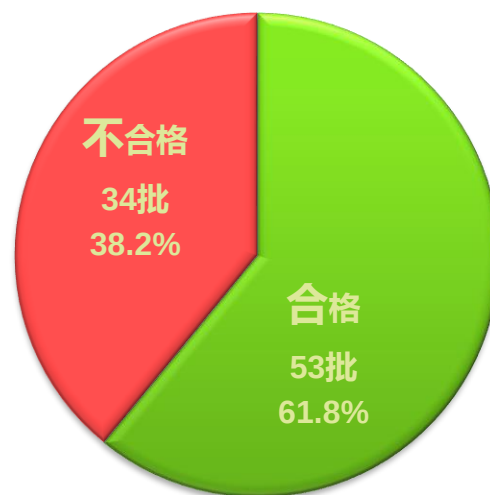


LPC及LPE结果分布图





探索性研究检验结果



甲氧基苯胺值

6批, 6.7%

游离脂肪酸

9批, 10.1%

乳粒

23批, 25.8%

批量

共89批

0 20 40 60 80 100





影响产品质量因素分析

处方

- 主要因素，处方中大豆油的含量高，要求的乳化水平和技术工艺相应也更高

原辅料

- 主要因素 卵磷脂杂质及其降解产物会导致LPC、LPE及游离脂肪酸的产生。

生产工艺

- 主要因素
- 乳化工艺不过关会导致乳粒平均粒径过大，大粒子的乳粒超标最终影响产品质量
- 灌装过程含氧量过高可导致过氧化值和甲氧基苯胺值偏高
- 灭菌工艺的好坏影响LPC、LPE及游离脂肪酸的产生



影响产品质量因素分析

质量标准

- 主要因素，严格完善的质量标准有利于促进企业进行工艺改造，提升产品质量

包装材料

- 次要因素，国外大输液多数采用非PVC软袋包装，减少污染及破碎。

包装材料

- 次要因素，合资企业多采用易拉合金铝盖，其较普通铝塑盖更简单安全降低污染





现行质量标准存在的问题

有效性方面

完善乳粒检查，一般来说，乳剂的粒径保持在 $0.2\sim 0.5\mu\text{m}$ 可以保持最好的物理稳定性，达致其有效性，标准中应增加对平均粒径及粒径分布的要求；增加脂肪酸组成的要求。

安全性方面

应增加过氧化值、甲氧基苯胺值、渗透压摩尔浓度、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺等安全性指标的控制；

完善乳粒项下对大于 $5\mu\text{m}$ 粒子的控制方法，明确具体的方法和仪器指标





脂肪乳注射液产品质量存在的问题

处方合理性问题

作为乳化剂的卵磷脂应与大豆油浓度正相关，但实际上所有规格大豆油中的卵磷脂含量均为1.2%，30%大豆油势必增加乳化难度和大乳粒风险；

作为调节渗透压的甘油在相同规格产品中亦有不同含量（分别为2.2%和

灭菌工艺和残留氧气问题：

部分企业过氧化值和甲氧基苯胺值偏高，表明可能残氧量和温度工艺方面控制不严；

生产工艺控制问题：

部分企业不合格比例偏高，产品质量批间差异较大，表明生产工艺控制有待进一步加强和规范





现行质量标准有待完善

产品整体质量水平一般

部分国内企业产品质量水平较好，甚至优于进口产品





脂肪乳类药物制剂质控关键

原辅料的控制——蛋黄卵磷脂、大豆油、中链甘油三酸酯、鱼油等质量水平的提高

生产关键工艺的控制——初乳配制、高压均质、灭菌工艺

通用关键质控指标——游离脂肪酸、过氧化值、甲氧基苯胺值、乳粒溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺、脂肪酸组成等



药典会网站上最新公示标准

丙泊酚乳状注射液（征求意见稿）

Bingbofen Ruzhuang Zhusheye
Propofol Injectable Emulsion

本品由丙泊酚、大豆油（供注射用）经蛋黄卵磷脂乳化并加甘油（供注射用）制成的灭菌乳状液体。含丙泊酚（ $C_{15}H_{26}O$ ）应为标示量的95.0%~105.0%。

【处方】

丙泊酚	10g
大豆油（供注射用）	100g
蛋黄卵磷脂	12g
甘油（供注射用）	22.5g
其他辅料	适量
注射用水	适量
制成	1000ml

【性状】 本品为白色的均匀乳状液体。

【鉴别】（1）取本品，用异丙醇稀释制成每1ml中含丙泊酚40μg的溶液，照紫外-可见分光光度法（中国药典2010年版二部附录IV A）测定，在272nm的波长处有最大吸收。

（2）在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

乳粒 取本品，采用动态光散射法或经典光散射法测定（如使用马尔文激光粒度分析仪，建议参数为吸收率0~0.01%，折射率1.47~1.52，遮光度5~10%），光强平均粒径或体积平均粒径应小于0.5μm；另取本品，采用基于光阻或光散射原理的单粒子光学传感技术的粒径分析法测定，在2~50μm范围内，按体积加权计算，大于5μm的乳粒不得超过油相的0.05%。

【检查】 pH值 取本品，依法测定（中国药典2010年版二部附录VI H），pH值应为6.0~8.5。

游离脂肪酸 取棕桐酸对照品约0.179g（若处方中含有油酸，则取棕桐酸对照品约0.3077g），精密称定，置100ml量瓶中，加正庚烷溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。精密量取本品与对照品溶液各1ml，分别置20ml具塞试管中，加异丙醇-正庚烷-0.5mol/L硫酸溶液（40:10:1）混合液5.0ml，振荡1分钟，放置10分钟。供试品溶液试管中精密加入正庚烷和水各2ml，对照品溶液试管中精密加入正庚烷2ml和水4ml，密塞，上下颠倒10次，静置至少15分钟使分层。分别精密量取上层液3ml，置10ml离心管中，加尼罗蓝指示液（取硫酸尼罗蓝0.04g，加水200ml使溶解，加正庚烷100ml，振荡，弃去上层正庚烷，反复操作4次，取下层水溶液20ml，加无水乙醇180ml，混匀。置棕色瓶中，室温一个月使用）1ml，在氮气流下，用氢氧化钠滴定液（0.01mol/L）滴定至溶液显淡紫色。供

脂肪乳注射液（C₁₄₋₂₄）

Zhifangru Zhusheye(C₁₄₋₂₄)
Fat Emulsion Injection(C₁₄₋₂₄)

本品系由大豆油（供注射用）经乳化、均质制成的灭菌乳状液体。含大豆油应为标示量的95.0%~105.0%。

【处方】

	1	2	3	4	5
大豆油（供注射用）	100g	100g	200g	200g	300g
蛋黄卵磷脂（供注射用）	6g	12g	12g	12g	12g
甘油（供注射用）	22g	22g	22g	25g	16.7g
注射用水	适量	适量	适量	适量	适量
制成	1000ml	1000ml	1000ml	1000ml	1000ml

【性状】 本品为白色乳状液体。

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

【检查】 pH值 应为6.0~8.5或6.5~9.0（处方5）（中国药典2010年版二部附录VI H）。**乳粒** 取本品，照粒度和粒度分布测定法（中国药典2010年版二部附录IX E第三法），依法检查（采用基于米氏散射理论的激光散射粒度分布仪，如Mastersizer 2000；建议参数为吸收率0.001或0.01，折射率1.47~1.52，遮光度5~10%；或其它适宜的仪器），或照动态光散射法检查（见附件1），体积平均粒径或光强平均粒径不得过0.50μm；另取本品，照基于单粒子光学传感技术的光阻法测定（见附件2），大于5μm的乳粒加权总体积不得过油相体积的0.05%。

游离脂肪酸 精密量取本品15ml，加乙醇60ml、水30ml与0.05mol/L盐酸溶液1ml，摇匀，作为供试品溶液；另精密称取硬脂酸28.5mg，置100ml量瓶中，加无水乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取15ml，加乙醇45ml、水30ml与0.05mol/L盐酸溶液1ml，摇匀，作为空白溶液。照电位滴定法（中国药典2010年版二部附录VI A），用氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）滴定。按下式计算，每1g大豆油中含游离脂肪酸不得过0.05mmol。

$$\text{游离脂肪酸} = [C(V - V_0) - 0.015] / (15 \times L)$$

式中 C 为氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）的浓度，mol/L；

V 为供试品溶液在第二等当点与第一等当点时消耗氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）体积的差值，ml；

V₀ 为空白溶液在第二等当点与第一等当点时消耗氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）体积的差值，ml；

L 为大豆油的标示量，g/ml。

过氧化值 精密量取本品适量（约相当于大豆油1g），冻干或60℃水浴减压蒸馏至除尽水分，加冰醋酸-三叔甲胺（3:2）30ml（两种试剂使用前通入氮气或二氧化碳除去溶解氧）使快速溶解。精密加饱和碘化钾溶液0.5ml，立即密塞，准确计时，振荡1分钟，加新沸过的冷水

中/长链脂肪乳注射液

Zhong/Changlian Zhifangru Zhusheye
Medium and Long Chain Fat Emulsion Injection

本品系由大豆油（供注射用）和中链甘油三酯（供注射用）经乳化、均质制成的灭菌乳状液体。含大豆油和中链甘油三酯均应标示量的90.0%~110.0%。

【处方】

	1	2	3
大豆油（供注射用）	50g	50g	100g
中链甘油三酯（供注射用）	50g	50g	100g
蛋黄卵磷脂（供注射用）	6g	12g	12g
甘油（供注射用）	25g	25g	25g
其它辅料	适量	适量	适量
注射用水	适量	适量	适量
制成	1000ml	1000ml	1000ml

【性状】 本品为白色乳状液体。

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液两主峰的保留时间应分别与对照品溶液相应两主峰的保留时间一致。

【检查】 pH值 应为6.0~8.8（中国药典2010年版二部附录VI H）。

乳粒 取本品，照粒度和粒度分布测定法（中国药典2010年版二部附录IX E第三法），依法检查（采用基于米氏散射理论的激光散射粒度分布仪，如Mastersizer MS 2000；建议参数为吸收率0.001或0.01，折射率1.47~1.52，遮光度5~10%；或其它等价的仪器），或照动态光散射法检查（见附件1），体积平均粒径或光强平均粒径不得过0.50μm；另取本品，照基于单粒子光学传感技术的光阻法测定（见附件2），大于5μm的乳粒加权总体积不得过油相（大豆油与中链甘油三酯）体积的0.05%。

游离脂肪酸 精密量取本品15ml，加乙醇60ml、水30ml与0.05mol/L盐酸溶液1ml，摇匀，作为供试品溶液；另精密称取硬脂酸28.5mg，置100ml量瓶中，加无水乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取15ml，加乙醇45ml、水30ml与0.05mol/L盐酸溶液1ml，摇匀，作为空白溶液。照电位滴定法（中国药典2010年版二部附录VI A），用氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）滴定。按下式计算，每1g油（含大豆油0.5g与中链甘油三酯0.5g）中含游离脂肪酸不得过0.05mmol。

$$\text{游离脂肪酸} = [C(V - V_0) - 0.015] / (15 \times L)$$

式中 C 为氢氧化钠滴定液的浓度，mol/L；

V 为供试品在第二等当点与第一等当点时消耗滴定液体积的差值，ml；

V₀ 为空白溶液在第二等当点与第一等当点时消耗滴定液体积的差值，ml；

L 为大豆油与中链甘油三酯标示量的和，g/ml。

过氧化值 精密量取本品适量（约相当于大豆油0.5g），冻干或60℃水浴减压旋转蒸发至除



✓丙泊酚乳状注射液—自2011年9月起承担“试行标准转正国家标准提高工作，该标准先后经过四次公示和修订，2015. 6. 15. 第四次公示。

✓脂肪乳注射液

✓中长链脂肪乳注射液

} 2015. 7. 8. 公示

✓依托咪酯乳状注射液（进口复核）已完成

✓丙泊酚中长链脂肪乳注射液（进口复核）已完成

上述质量标准在原有标准基础上大大提高，体现了脂肪乳类药物制剂的通用质控特点。

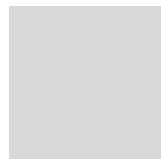
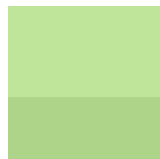
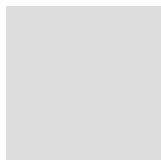
有助于提高脂肪乳类药物制剂的质量水平。

其他脂肪乳类药物制剂标准有待完善和工艺质量水平的进一步提高！





恳请专家批评指正
Thank You !



梁蔚阳 020-81887684
wl-1023@163.com

