

乳剂中大乳粒PFAT5检测专题

大乳粒检测方法及各药典的规定

【中国药典2010版】

目前中国药典对于乳剂中乳粒粒径的检测仅使用光散射法测试平均粒径。 要求：平均粒径 < 0.4 微米。

【中国药典2015公式稿】

丙泊酚注射用脂肪乳：

大乳粒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）检查，平均粒径应为 $0.18\sim 0.27\mu\text{m}$ ，90%累计粒径不得过 $0.4\mu\text{m}$ ；大于 $1\mu\text{m}$ 的乳粒数不得过2%，并不得检出大于 $3\mu\text{m}$ 的乳粒。

脂肪乳注射液(C14~24)

大乳粒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）或照动态光散射法检查，体积平均粒径或光强平均粒径不得过 $0.50\mu\text{m}$ ；另取本品，照基于单粒子光学传感技术的光阻法测定，大于 $5\mu\text{m}$ 的乳粒加权总体积不得过油相体积的0.05%。

中/长链脂肪乳注射液

大乳粒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）或照动态光散射法检查，体积平均粒径或光强平均粒径不得过 $0.50\mu\text{m}$ ；另取本品，照基于单粒子光学传感技术的光阻法测定，大于 $5\mu\text{m}$ 的乳粒加权总体积不得过油相（大豆油与中链甘油三酸酯）体积的0.05%。

【美国药典】< USP36 > Chapter 729

美国药典对于乳剂中乳粒粒径的检测有方法一动态光散射法，方法二光阻法。 方法I:动态光散射法，要求：平均粒径 0.5 微米 方法II：光阻法，大于 5 微米的乳粒(PFAT5)体积占比0.05%。

USP729起源：

美国曾发生过注射脂肪乳大粒子引起的医疗事故，这也是促成美国药典委员会对大粒子关注的起因。1994年，美国FDA（美国食品药品监督管理局）宣布，有两例因注射了肠外营养脂肪乳（简称“TNP”）而引起的死亡案例，直至1996年经过大量详细的病因调查，结果发现TNP营养混合液中外加的有机钙和无机磷酸

（ CaHPO_4 ）颗粒粒径过大而堵塞了人体血管，最终导致病人死亡。（人体微血管径： $4\sim 9\mu\text{m}$ ，细动脉管径： $20\mu\text{m}$ 。）

经过大量数据研究和佐证，Dr. DAVID F. DRISCOLL发表了大量数据证明了这是因为乳剂中存在大于 5 微米的乳粒引起的。而且探索了如何精确检测大于 5 微米乳粒（英文简称为PFAT5）的方法。

注射脂肪乳中大颗粒的危害

- 1)注射脂肪乳中的大颗粒会伴随着注射过程进入人体肺部，造成肺部形成肉芽肿；
- 2)大颗粒进入血管可以引起血管肉芽肿、静脉炎及血栓等；
- 3)大颗粒伴随血液循环可进入到身体的其他器官，如肝、肾等都有损害；
- 4)大颗粒的存在会影响注射液本身的稳定性。

具体公示稿请参附件！

Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.



乳剂中大乳粒PFAT5检测专题

USP729的变迁

2004年10月

由美国药典发布了USP<729> Vol. 30(6) : Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. 在全新的USP<729>章节里公布了注射脂肪乳的粒度测试要求。

Concentration of Dispersed Phase (% w/v)			
	10	20	30
MDD (nm)	300	400	500

方法一：采用动态光散射或者米氏散射原理测试脂肪乳平均粒径(MDD)，规定强度径 Int-Weight:

方法二：采用光阻法(Light Obscuration)测得PFAT5值：统计1.8 μ m-50 μ m的脂肪乳颗粒体积在油相体积中的比例。测试时间为120s,180s,240s，其中每个时段测试三次。PFAT5值不得超过0.05%。

2007年11月

美国药典USP<729>30 - NF25在方法一中做了变动，不限测试油相的浓度，平均强度粒径INT-Weight MDD值小于0.5 μ m或者500nm。

2010年

美国药典USP<729>34-NF29 既USP30版改动后，在方法二中将测试时间改为一个测试的因素，延长测试时间，运行两次样品，PFAT5值均不得超过0.05%。

2013年11月

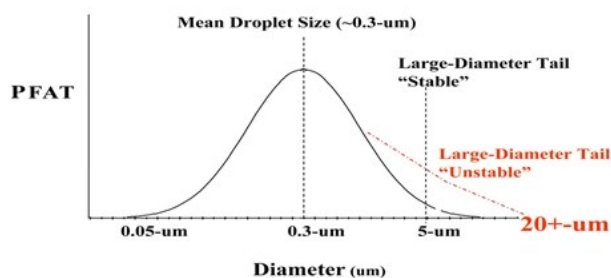
美国药典USP<729>36-NF 基本与36版一致。

USP729的内容

在USP729中对注射脂肪乳中乳滴粒度分布做了明确的规定，颗粒粒度分布的两个主要因素：颗粒平均粒径和大颗粒尾部分布必须限制在规定的范围内。 检测项 I: 脂肪乳乳滴平均粒径分布(动态

光散射原理) 0.5 μ m 检测项II: 脂肪乳尾端大于5 μ m的乳滴(PFAT5)占油相体积比例(光阻法)0.05%。

右图表示了动态光散射法只能测出样品的平均粒径，但是对于“尾部”PFAT5来说，其所占的比例极低，普通的光散射方法不能检测出，所以使用光阻法来检测PFAT5 值。



中国乳剂行业对粒径的关注

- 1.中国药典委员会很早就对脂肪乳的大粒子进行了研究。
- 2.中国仿制药一致性评价工作已经开展，2015年会启动注射剂的评价工作。
- 3.国内企业和药典委员会已经对某些品种进行了质量标准的提高，如丙泊酚乳剂注射液。
- 4.药典公式稿关于提高脂肪乳的标准已经结束公示，即将进入药典。

Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.



乳剂中大乳粒PFAT5检测专题

常见问题与解答

Q1、PFAT 5是计算体积还是数量比例的？

答：PFAT5——美国药典对乳剂大颗粒尾部 (Large- Diameter Tail)分布规定, 指待测样品的粒径值 (X) 在 $5\ \mu\text{m} < X < 50\ \mu\text{m}$ 的体积占所测样品油相体积的百分比，其数值小于0.05%属于合格。 AccuSizer 780系列产品的操作软件中有Volume Fraction calculation计算模块，此模块符合方法II的规范。。

Summary for the Indicated Size Range of 5.05 um to 50.54 um :
No. of Particles Sized = 10882 (Volume = 1.07E-006 cc)
X Dilution Factor of 12.206 Yields
Calc. Total # of Particles = 132821 (Volume = 1.307E-005 cc)
= 0.013 % of Total Particle Volume Inj. (1.020E+000 cc, Conc= 10.000 %)

根据上述计算模块中的统计，此样品的PFAT5值是0.013%，符合美国药典要求的合格之。

Q2、PFAT 5的计算方法？

答：注射脂肪乳尾部大颗粒 (Large-Diameter Tail) 分布规定，其待测样品中颗粒的粒径 (X) 在 $5\ \mu\text{m} < X < 50\ \mu\text{m}$ 之间的体积占所测油相总体积百分比要小于0.05%。

Q3、为什么要探究PFAT5值？

答：超过PFAT5限度值的乳剂会危害人体健康，甚至造成死亡。另外，FPAT5是影响脂肪乳稳定性的一个重要指标。

Q4、测试样品时间的取定？

答：经过大量试验和数据表明，一般情况下，120秒是比较合适的测试时间。在此测试时间内，基本上所得的数据是稳定有效的。如果不确定，可以延长测试时间（比如180秒），如果延长测试时间和在120秒得出的结果一致，基本可以判定120秒是合适的检测时间。

