

脂肪乳注射液(C_{14~24})

Zhifangru Zhusheye(C_{14~24})

Fat Emulsion Injection(C_{14~24})

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）	25g	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、0.001或0.01，折射率1.47~1.52，遮光度5~10%；或其他适宜的仪器），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VII 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-三氯甲烷（3:2）30ml（两种试剂临用前通入氮气或二氧化碳除去溶解氧）使残渣溶解。精密加饱和碘化钾溶液0.5ml，立即密塞，准确计时，振摇1分钟，加新沸过的冷水

30ml 与淀粉指示液 5ml，立即用硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）滴定至上层水相紫蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。按下式计算，本品的过氧化值不得过 6.0。

$$\text{过氧化值} = (V_1 - V_0) \times C \times 1000 / (V \times L)$$

式中 V_1 为供试品消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积，ml；
 V_0 为空白试验消耗硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的体积，ml；
 C 为硫代硫酸钠滴定液（0.01mol/L）的浓度，mol/L；
 V 为供试品的取样量，ml；
 L 为大豆油的标示量，g/ml。

甲氧基苯胺值 精密量取本品 10ml，置 250ml 圆底烧瓶中，冻干除去水分（或加无水乙醇 20ml，于 60℃ 水浴减压蒸馏除去水分。自“加无水乙醇 20ml”起，依法再重复操作三次除尽水分）。取残渣，加异丙醇-异辛烷（2:8）适量使溶解并定量转移至 25ml 量瓶中，用上述溶剂稀释至刻度，摇匀，取 12ml 置离心管，加无水硫酸钠 2.0g，振摇 1 分钟，离心（4000rpm）10 分钟，取上清液作为供试品溶液。精密量取 5ml，置具塞试管中，精密加冰醋酸 1ml，密塞，摇匀，以异丙醇-异辛烷（2:8）为空白，照紫外-可见分光光度法（中国药典 2010 年版二部附录 IV A），在 350nm 的波长处测定吸光度（ A_0 ）；另精密量取供试品溶液与异丙醇-异辛烷（2:8）各 5ml，分别置甲、乙两支具塞试管中，各精密加 0.25%4-甲氧基苯胺的冰醋酸溶液（临用新制）1ml，密塞，摇匀，立即准确计时，于 23℃ ±3℃ 避光放置约 8 分钟，同法分别测定，读取 10 分钟时的吸光度 A_1 、 A_2 。按下式计算，本品的甲氧基苯胺值不得过 3.0。

$$\text{甲氧基苯胺值} = 25 \times 1.2 \times (A_1 - A_2 - A_0) / (V \times L)$$

式中 A_1 为供试品溶液反应后的吸光度；
 A_2 为空白溶液反应后的吸光度；
 A_0 为供试品溶液未反应的吸光度；
 V 为供试品的取样量，ml；
 L 为大豆油的标示量，g/ml；

1.2 为加入 4-甲氧基苯胺的冰醋酸溶液后的溶液稀释因子。

脂肪酸组成 取本品适量（约相当于大豆油 0.2g），置具塞试管中，加乙醚 10ml，摇匀，加无水硫酸钠 5g，摇匀，静置分层，取乙醚层溶液 5ml，加至硅胶柱内（硅胶孔径 6nm，110℃ 活化 1 小时，装填高度为 1.5cm，直径为 1.5cm，使用前用少量乙醚润湿），以每分钟 5~10 滴的流速通过柱，收集流出液，挥干，加正庚烷 5ml 使残留物溶解，取 1ml，加二甲基碳酸酯与 0.5mol/L 甲醇钠溶液各 1ml，充分混合 1 分钟，加水 7ml，摇匀，取上清液作为供试品溶液；另精密称取己酸甲酯、辛酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、十四烷酸甲酯、棕榈酸甲酯、棕榈油酸甲酯、硬脂酸甲酯、油酸甲酯、亚油酸甲酯、亚麻酸甲酯、花生酸甲酯、二十碳烯酸甲酯与山萘酸甲酯对照品各适量，加正庚烷溶解并稀释制成每 1ml 中含上述对照品各 0.1mg 的溶液，作为对照品溶液。照气相色谱法（中国药典 2010 年版二部附录 V E）试验，用键合聚乙二醇为固定液的毛细管柱（30m×0.25mm×0.25μm），起始温度为 180℃，维持 8 分钟，以每分钟 10℃ 的速率升温至 225℃，维持 15 分钟；检测器温度为 280℃；进样口温度为 250℃；载气流速为每分钟 1ml。取对照品溶液 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图，各色谱峰的分度应符合要求。再取供试品溶液 1μl 注入气相色谱仪，记录色谱图，按面积归一化法以峰面积计算。碳链长度小于 14 的饱和脂肪酸不大于 0.1%，十四烷酸不大于 0.2%，棕榈酸应为 9.0%~13.0%，棕榈

油酸不大于 0.3%，硬脂酸应为 3.0%~5.0%，油酸应为 17.0%~30.0%，亚油酸应为 48.0%~58.0%，亚麻酸应为 5.0%~11.0%，花生酸不大于 1.0%，二十碳烯酸不大于 1.0%，山嵛酸不大于 1.0%。

溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺 必要时适当调整浓度及进样体积，使检测灵敏度满足定量测定的要求。精密量取本品 1ml，置 10ml 量瓶中，用正己烷-异丙醇（1：2）稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺对照品各适量，精密称定，加正己烷-异丙醇（1:2）溶解并分别定量稀释制成每 1ml 中含溶血磷脂酰胆碱 40 μ g、80 μ g、120 μ g、200 μ g、400 μ g 和溶血磷脂酰乙醇胺 12.5 μ g、25 μ g、37.5 μ g、62.5 μ g、125 μ g 的溶液，作为对照品溶液（1）、（2）、（3）、（4）、（5）。照高效液相色谱法（中国药典 2010 年版二部附录 V D）试验，用硅胶为填充剂（Alltima Silica 250mm \times 4.6mm，5 μ m 或效能相当的色谱柱）；以甲醇-水-冰醋酸-三乙胺（85:15:0.5:0.05）为流动相 A，正己烷-异丙醇-流动相 A（20:48:32）为流动相 B；流速为每分钟 1.0ml；按下表进行梯度洗脱；检测器为蒸发光散射检测器（参考条件：雾化气为氮气或压缩空气，雾化气流速为每分钟 1.5L，漂移管温度为 75 $^{\circ}$ C）；柱温为 40 $^{\circ}$ C。取溶血磷脂酰乙醇胺对照品，加三氯甲烷-甲醇（2:1）溶解并稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液，取 0.2ml 与供试品溶液 1ml，混匀，作为系统适用性溶液，取 20 μ l 注入液相色谱仪，溶血磷脂酰乙醇胺峰与相邻峰的分离度应符合要求。精密量取对照品溶液（1）、（2）、（3）、（4）、（5）各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。以对照品溶液浓度的对数值与对应峰面积的对数值计算线性回归方程，相关系数应不小于 0.99；另精密量取供试品溶液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图，由回归方程计算供试品中溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺的含量。本品每 1ml 中含溶血磷脂酰胆碱不得过 2.0mg，溶血磷脂酰乙醇胺不得过 0.5mg。

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	3.5	96.5
10	22	78
22	90	10
27	90	10
28	3.5	96.5
34	3.5	96.5

磷 精密量取本品 2ml，置坩埚中，加氧化锌 2g，缓缓炽灼至烟雾消失，将坩埚置 600 $^{\circ}$ C 炽灼 1 小时，取出，放冷，加盐酸溶液（1 \rightarrow 2）10ml，缓缓加热至沸，煮沸 5 分钟使内容物溶解，用水定量转移至 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；取所用试剂同法操作，作为空白溶液；另取 105 $^{\circ}$ C 干燥至恒重的磷酸二氢钾约 0.135g，精密称定，置 100ml 量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 10ml 置 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。精密量取对照品溶液 0ml、1ml、2ml、3ml 与 5ml，分别置 25ml 量瓶中，依次分别加水 10ml、钼酸铵硫酸溶液（取钼酸铵 5g，加 0.5mol/L 硫酸溶液 100ml 使溶解）1ml、对苯二酚硫酸溶液（取对苯二酚 0.5g，加 0.025mol/L 硫酸溶液 100ml 使溶解，临用新制）1ml 与 50%醋酸钠溶液 3ml，用水稀释至刻度，摇匀，放置 5 分钟，照紫外-可见分光光度法（中国药典 2010 年版二部附录 IV A），以第一瓶为空白，在 720nm 的波长处分别测定吸光度，以测得的吸光度与其对应的浓度计算线性回归方程；另精密量取供试品溶液与空白溶液各 10ml，分别置 25ml 量瓶中，同法测定，将两者吸光度的差值代入回归方程计算，并将结果乘以 0.2276，

即得。本品每 1ml 中含磷 (P) 应为 0.20~0.26mg (处方 1) 或 0.40~0.52mg (处方 2~5)。

甘油 精密量取本品 2ml, 加 1.3% 高碘酸钠溶液 50ml, 搅拌 1 分钟, 加 1,2-丙二醇 3ml, 搅拌 30 秒, 照电位滴定法 (中国药典 2010 年版二部附录 VII A), 用氢氧化钠滴定液 (0.1mol/L) 滴定, 并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 氢氧化钠滴定液 (0.1mol/L) 相当于 9.21mg 的 $C_3H_8O_3$ 。本品每 1ml 中含甘油应为 15.0~18.4mg (处方 5) 或 19.8~24.2mg (处方 2、3) 或 22.5~27.5mg (处方 1、4)。

渗透压摩尔浓度 取本品, 依法检查 (中国药典 2010 年版二部附录 IX G), 渗透压摩尔浓度应为 280~370mOsmol/kg。

细菌内毒素 取本品, 用 0.1mol/L 盐酸溶液调节 pH 值至 6.5~7.5, 依法检查 (中国药典 2010 年版二部附录 XI E), 每 1ml 中含内毒素的量应小于 0.5EU。

其他 除不溶性微粒外, 应符合注射剂项下有关的各项规定 (中国药典 2010 年版二部附录 I B)。

【含量测定】 照高效液相色谱法 (中国药典 2010 年版二部附录 V D) 测定。

必要时适当调整浓度及进样体积, 使检测灵敏度满足定量测定的要求。

色谱条件与系统适用性试验 用硅胶为填充剂; 以正己烷-异丙醇-冰醋酸 (98.9:1:0.1) 为流动相, 检测器为蒸发光散射检测器 (参考条件: 雾化气为氮气或压缩空气, 雾化气流速为每分钟 2.5L 或压力为 240KPa, 漂移管温度为 60~70℃)。取大豆油和油酸各 10mg, 置 50ml 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 取 10 μ l 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 大豆油峰与油酸峰的分离度应大于 2.0。

测定法 取大豆油对照品约 0.19g, 精密称定, 置 100ml 量瓶中, 用正己烷-异丙醇 (1:1) 溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液 (此液在 -20℃ 下保存, 可使用 2 个月)。精密量取对照品贮备液 2.0ml、2.5ml、3.0ml、3.5ml 与 4.0ml, 分别置 25ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 10 μ l, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。以对照品溶液浓度的对数值与对应峰面积的对数值计算线性回归方程, 相关系数应不小于 0.99; 另用内容量移液管精密量取本品适量 (约相当于大豆油 0.5~0.6g), 置 50ml 量瓶中, 用正己烷-异丙醇 (1:1) 稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 1ml, 置 50ml 量瓶中, 加正己烷-异丙醇 (1:1) 5ml, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 10 μ l, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 由回归方程计算大豆油含量。

【类别】 肠外营养药。

- 【规格】**
- (1) 100ml : 10g (大豆油) : 1.2g (卵磷脂)
 - (2) 250ml : 25g (大豆油) : 3g (卵磷脂)
 - (3) 500ml : 50g (大豆油) : 6g (卵磷脂)
 - (4) 100ml : 20g (大豆油) : 1.2g (卵磷脂)
 - (5) 250ml : 50g (大豆油) : 3g (卵磷脂)
 - (6) 500ml : 100g (大豆油) : 6g (卵磷脂)
 - (7) 100ml : 30g (大豆油) : 1.2g (卵磷脂)
 - (8) 250ml : 75g (大豆油) : 3g (卵磷脂)
 - (9) 250ml : 25g (大豆油) : 1.5g (卵磷脂)*
 - (10) 500ml : 50g (大豆油) : 3g (卵磷脂)*
 - (11) 250ml : 50g (大豆油) : 3g (卵磷脂)*

(12) 500ml : 100g (大豆油) : 6g (卵磷脂)*

【贮藏】 25℃以下保存，不得冰冻。

曾用名：脂肪乳注射液

征求意见稿

动态光散射法

动态光散射(Dynamic Light Scattering, DLS), 也称光子相关光谱(Photon Correlation Spectroscopy, PCS)。动态光散射技术是基于对散射光强度快速而短暂的波动进行分析, 这种波动是悬浮在液体中的粒子(包括脂肪乳粒)由于随机布朗运动或扩散引起的。采用合适的检测器(如光电倍增管), 在给定的角度(如 90°)测定快速波动的散射光强度。由散射光强度数据计算得自相关函数, 通过适当的解卷积算法, 转换得到强度加权扩散系数的近似分布。再通过 Stokes-Einstein 方程和经典(米氏)光散射理论计算小粒径乳粒的分布。

1、对仪器的一般要求

具备(或不具备)样品自动稀释功能的合适的动态光散射仪, 一般散射角设置为 90° 。取100、250和400nm的标准粒子(聚苯乙烯标准粒子或其他合适的微球体), 每种粒子测定3次, 平均粒径的相对标准偏差应不大于10%, 光强平均粒径和标准偏差应在可接受的误差范围内。

2、测定方法

在预先经 $0.2\mu\text{m}$ 孔径过滤器过滤并经超声脱气的水中, 加入适量样品。缓慢搅拌得到均匀的轻微浑浊的混悬液。将仪器散射角度设置为 90° 进行测定。只要卡方(χ^2)拟合优度参数保持可接受的低值(视每台仪器的规格而定), 样品的测试结果就是可接受的。

如果仪器中配有自动稀释系统, 可直接将初始高浓度的样品注入仪器中, 由仪器自动稀释至适合的浓度进行检测。需确保浓度不过高, 否则会因为多重散射和液滴间相互作用产生假象。如果仪器不具备自动稀释功能, 则需手动稀释(第一次至少稀释 10 倍), 然后装入一个插入式的样品池中。依据仪器规格及技术参数制定最佳的稀释方案, 使待测样品池中的浓度能产生合适的散射强度以适于测定。

光阻法测定乳状注射液中大于 5 μm 的乳粒

乳状注射液中 5 μm 以上大乳粒的比例，可采用基于光阻（光消减）原理的单粒子光学传感技术进行测定。单个粒子通过狭窄的光感区时阻挡了一部分入射光，引起到达检测器的入射光强度瞬间降低，强度信号的衰减幅度理论上与粒子横截面（假设横截面积小于光感区的宽度），即粒子直径的平方成比例。用系列标准粒子建立粒径与强度信号大小的校正曲线。仪器测得样品中乳粒通过光感区产生的信号，根据校正曲线计算出乳粒的粒径及加权体积。使用单粒子光学传感技术传感器时，需知道重合限与最佳流速。

1、对仪器的一般要求

将仪器的阈值设为 1.8 μm ，上限为 50 μm 。分别测定 5 μm 、10 μm 两种规格的标准粒子，每一种标准粒子检测三次，所测得的标准粒子的平均数均粒径的相对标准偏差应不大于 10%，与其标示值的偏差应小于 10%。此外，所测得的每毫升标准粒子的数目应在标准粒子标示浓度的 $\pm 10\%$ 以内。

2、测定法

如果仪器配有自动稀释系统，直接用注射器或聚四氟乙烯管线将高浓度的样品注入仪器中，由仪器自动稀释至适合的浓度再进行检测；如果仪器不具备自动稀释功能，则需手动稀释（第一次至少稀释 10 倍），在预先经 0.2 μm 孔径过滤器过滤并经超声脱气的水中加入适量乳状注射液，缓慢搅拌得到轻微浑浊的均匀混悬液。无论哪种稀释方式，最终粒子浓度均应低于传感器的重合限。将检测器的阈值设为 1.8 μm ，上限为 50 μm ，测定样品，每个样品测定 3 次。按下式计算大于 5 μm 的乳粒加权总体积占油相体积的百分比。

$$\text{大乳粒}\% = \frac{\text{测得的大于 } 5\mu\text{m} \text{ 的乳粒加权总体积 (ml)} \times \text{稀释倍数} \times \text{油相密度 (g/ml)}}{\text{取样量 (ml)} \times \text{油相标示浓度 (g/100 ml)}} \times 100\%$$