

文章编号: 1674-8085(2017)01-0093-04

脂肪乳注射液中大豆油的稳定性考察

程伟青¹, *严拯宇²

(1. 福建生物工程职业技术学院, 福建, 福州 350002; 2. 中国药科大学理学院药物质量与安全预警教育部重点实验室, 江苏, 南京 211198)

摘要: **目的** 采用高效液相色谱-蒸发光散射检测器(HPLC-ELSD)法测定脂肪乳注射液中大豆油在不同条件下的含量变化。**方法** 以硅胶柱, 正己烷-异丙醇-冰醋酸(89.9: 1.0: 0.1)为流动相, ELSD 检测。**结果** 温度对本品质量影响较大, 宜在 25℃条件下贮存。**结论** 脂肪乳注射液在加速试验和长期试验中大豆油的含量符合相关药品标准。

关键词: 大豆油; 脂肪乳注射液; 高效液相色谱; 稳定性

中图分类号: O657.7²

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2017.01.018

STABILITY INVESTIGATION ON SOYBEAN OIL IN THE FAT EMULSION INJECTIONS

CHENG Wei-qing¹, *YAN Zheng-yu²

(1. Fujian Vocational College of Bioengineering, Fuzhou, Fujian 350002, China;

2. School of Science, China Pharmaceutical University, Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, Ministry of Education, Nanjing, Jiangsu 211198, China)

Abstract Objective: An HPLC-ELSD method was applied to determine the content change of soybean oil in fat emulsion injections. **Methods:** A silica gel column was used, with the mobile phase of hexane : isopropyl alcohol : glacial acetic acid as 89.9 : 1.0 : 0.1 with the application of ELSD. **Results:** The results showed that the fat emulsion injections were unstable at high temperature and it should be stored at about 25 °C. **Conclusion:** The contents of soybean oil in fat emulsion injections could meet the related drug standard both in the accelerated test and long-term test.

Key words: soybean oil; fat emulsion injections; HPLC; stability

脂肪乳注射液是将植物油(精制大豆油)、乳化剂(大豆磷脂或卵磷脂)和注射用水制成的水包油型乳剂, 其脂微粒小于1 μm, 临床用于补充机体必需脂肪酸和提供机体能量等^[1]。其主要成分大豆油, 为人体提供热量、必需脂肪酸及脂溶性维生素, 是人类生活的必需品。而大豆油在加工和贮藏过程中会受温度、光照、氧气等诸多因素的影响, 会发生酸败而改变其品质^[2]。

药物对其贮存环境如温度、光照、湿度等因素

有高敏感性, 这些因素会影响药物的质量与疗效, 因此要进行药品的稳定性考察^[3-5]。药物的稳定性主要考察光线、湿度、温度等因素对药品质量的影响, 包括影响因素试验、加速试验和长期留样试验, 是药品安全性和临床疗效的指标。本课题组在对脂肪乳注射液中大豆油进行含量测定后^[6]继续考察了该注射液中大豆油在不同条件下的含量变化及影响其变化的主要影响因素, 为脂肪乳注射液在生产、运输、贮存条件及有效期等方面提供参考。

收稿日期: 2016-10-10; 修改日期: 2016-12-12

基金项目: 福建省科技平台建设(福建省生物医药产业中试与检测技术公共服务平台 2014Y2008); 福建生物工程职业技术学院科研计划项目(2014kj02)

作者简介: 程伟青(1982-), 女, 福建龙岩人, 讲师, 硕士, 主要从事药物质量检测研究(E-mail: cwqdog@126.com);

*严拯宇(1955-), 女, 河南开封人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事药品质量安全研究(E-mail: vanzhengvuiang@hotmail.com)。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

高效液相色谱仪 (SHIMADZU SPD-10A); 色谱柱 (硅胶柱, $5\ \mu\text{m}$, $4.6\ \text{mm} \times 250\ \text{mm}$); 蒸发光散射检测器; 脂肪乳注射液 (四川科伦药业, 规格 20%, 批号 F11051902-1、F11051902-2 和 F11052001-1); 大豆油 (中国食品药品检定研究院, 含量 100%, 批号 100277-200301); 溶血磷脂酰胆碱 (SIGMA, 含量 99%, 批号 055K5201), 磷脂酰乙醇胺 (SIGMA, 含量 99%, 批号: 084K1169); 正庚烷和异丙醇为色谱纯。

1.2 方法与结果

1.2.1 色谱条件

流动相: 正己烷-异丙醇-冰醋酸 (89.9:1.0:0.1), 流速: $1.0\ \text{mL/min}$; 蒸发光散射检测器: 蒸发温度 70°C , 雾化温度 50°C , 流速: $1.6\ \text{L/min}$; 进样体积: $20\ \mu\text{L}$ 。

1.2.2 方法学考察

1.2.2.1 专属性试验

取脂肪乳注射液 $0.4\ \text{mL}$, 置 $25\ \text{mL}$ 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀; 取上述溶液 $2\ \text{mL}$ (4 份), 分置 $25\ \text{mL}$ 量瓶中, 分别进行高温、碱、酸、和氧化破坏试验各 $30\ \text{min}$, 酸、碱破坏样品最后回调至 pH 值中性, 用流动相定容, 分别进样测定。色谱图见图 1。

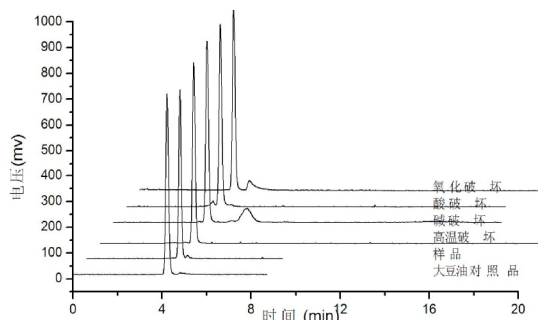


图 1 大豆油专属性试验色谱图

Fig.1 Specificity chromatograms of soybean oil for specificity test

结果表明: 脂肪乳中的大豆油在此色谱条件下经各种破坏后, 均能与各杂质进行良好分离, 能进行大豆油的含量测定, 本色谱条件具有一定的专属性。

1.2.2.2 线性范围

取大豆油对照品约 $25\ \text{mg}$, 精密称定, 置 $50\ \text{mL}$

棕色量瓶中, 加流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 作为储备液; 移取贮备液制成 0.01 、 0.02 、 0.04 、 0.06 、 0.08 、 $0.1\ \text{mg/mL}$ 的标准系列溶液。以 $1\ \text{gc}$ 为横坐标, $1\ \text{gA}$ 为纵坐标, 进行线性回归, 其方程为 $1\ \text{gA} = 1.3482\ 1\ \text{gC} + 8.2712$, $r = 0.9997$ 。大豆油在 $0.01 \sim 0.1\ \text{mg/mL}$ 的范围内线性关系良好。

1.2.2.3 回收率

精密移取 1.2.3 项下的供试品溶液, 稀释一倍, 加入对照品大豆油适量, 制成含大豆油分别为标示量 80% 、 100% 和 120% 三个水平的模拟制剂, 每个水平 3 份, 测定本方法的回收率, 回收率 $\text{RSD}\% = 1.5\%$ 。表明本法的准确度良好。

1.2.2.4 精密度

取浓度为 $0.06\ \text{mg/mL}$ 的对照品溶液重复进样 5 次, 以峰面积计算 $\text{RSD} = 1.2\%$, 本法的精密度满足试验的要求。

1.2.2.5 检测限与定量限

取标准曲线下 $0.1\ \text{mg/mL}$ 的对照品溶液, 用流动相 A 稀释至一定浓度的溶液, 按信噪比为 3:1 得到其最低检出限为 $1\ \mu\text{g/mL}$, 按信噪比为 10:1 得到其最低定量限为 $5\ \mu\text{g/mL}$ 。

1.2.3 稳定性考察溶液的制备

对照品溶液的制备: 移取 1.2.2.2 项下的储备液 $5.0\ \text{mL}$ 至 $25.0\ \text{mL}$ 棕色量瓶中, 加流动相 A 稀释至刻度, 摇匀; 分别移取 4.0 、 6.0 、 $8.0\ \text{mL}$ 至 $25\ \text{mL}$ 棕色量瓶中, 加流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 即得。

供试品溶液的制备: 取 $0.5\ \text{mL}$ 脂肪乳注射液置 $5\ \text{mL}$ 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀; 移取上述液 $2\ \text{mL}$ 置 $25\ \text{mL}$ 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀; 移取上述液 $4\ \text{mL}$ 置 $10\ \text{mL}$ 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。

分别精密量取对照品溶液和供试品溶液各 $20\ \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 以 $1\ \text{gc}$ 为横坐标, $1\ \text{gA}$ 为纵坐标, 按外标回归曲线法计算脂肪乳注射液中大豆油的含量。

1.2.4 影响因素试验

取本品 (F11052001-1), 除去外包装, 于 $4500\text{Lx} \pm 500\text{Lx}$ 光照度下、 40°C 、 60°C 条件下各放置 5 、 $10\ \text{d}$, 进行强光照照射试验和高温试验, 取样测定外观并且按“1.2.3”项下方法测定大豆油标示量的百分含量, 结果与 0 月相比较。结果见表 1。

表 1 大豆油注射液影响因素试验结果 (F11052001-1)

Table 1 Test results of influencing factors

时间	影响因素	性状	工作曲线	<i>r</i>	大豆油标示量(%)
0 天		白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	102.9
5 天	60℃	白色乳状	$lgA=1.3361lgC+8.3062$	0.9998	97.55
	40℃	白色乳状			100.4
	光照	白色乳状			102.5
	60℃	泛黄, 破乳呈水样			
10 天	40℃	白色乳状	$lgA=1.3076lgC+8.2833$	0.9992	97.26
	光照	白色乳状			102.2

试验结果表明: 本品经 4500Lx ± 500Lx 光照 10 d, 脂肪乳注射液 o/w 的乳状结构和大豆油的标示量百分含量没有明显改变, 故大豆油对光照相对稳定; 本品在高温 40℃条件下, o/w 的乳状结构和大豆油的标示量的百分含量没有明显改变, 故大豆油在 40℃相对稳定; 本品在高温 60℃放置 5 d, 大豆油含量降低, 10 d, 本品泛黄, 呈水样, 破乳状,

因此未做含量测定。高温对本品大豆油的含量影响较大。

1.2.5 加速试验

取本品按上市包装, 于 30℃放置 1、2、3、6 个月, 取样测定外观性状和大豆油标示量的百分含量, 结果与 0 月相比较。结果见表 2。

表 2 加速考察稳定性结果 (n = 2)

Table 2 Results of accelerated tests

批号	放置时间 (月)	内容物	工作曲线	<i>r</i>	大豆油标示量(%)
F11051902-1	0	白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	102.0
	1	白色乳状	$lgA=1.3379lgC+8.304$	0.9984	101.0
	2	白色乳状	$lgA=1.3558lgC+8.334$	1	101.3
	3	白色乳状	$lgA=1.2291lgC+8.198$	1	101.0
	6	白色乳状	$lgA=1.2539lgC+8.2336$	0.9999	100.4
F11051902-2	0	白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	101.8
	1	白色乳状	$lgA=1.3379lgC+8.304$	0.9984	101.0
	2	白色乳状	$lgA=1.3558lgC+8.334$	1	100.7
	3	白色乳状	$lgA=1.2291lgC+8.198$	1	100.0
	6	白色乳状	$lgA=1.2539lgC+8.2336$	0.9999	99.32
F11052001-1	0	白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	102.9
	1	白色乳状	$lgA=1.3379lgC+8.304$	0.9984	102.5
	2	白色乳状	$lgA=1.3558lgC+8.334$	1	102.3
	3	白色乳状	$lgA=1.2291lgC+8.198$	1	102.0
	6	白色乳状	$lgA=1.2539lgC+8.2336$	0.9999	101.4

1.2.6 长期放样考察

将本品按上市包装, 于 25℃ ± 2℃条件下分别

放置 3、6 个月, 取样测定外观性状和大豆油标示量的百分含量。结果与 0 月比较, 结果见表 3。

表 3 长期留样考察稳定性结果 (n = 2)

Table 3 Results of long-term test

批号	放置时间 (月)	内容物	工作曲线	<i>r</i>	大豆油标示量(%)
F11051902-1	0	白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	102.0
	3	白色乳状	$lgA=1.2291lgC+8.198$	1	101.3
	6	白色乳状	$lgA=1.2539lgC+8.2336$	0.9999	100.5
F11051902-2	0	白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	101.8
	3	白色乳状	$lgA=1.2291lgC+8.198$	1	101.2
	6	白色乳状	$lgA=1.2539lgC+8.2336$	0.9999	100.5
F11052001-1	0	白色乳状	$lgA=1.3659lgC+8.3399$	0.9991	102.9
	3	白色乳状	$lgA=1.2291lgC+8.198$	1	102.4
	6	白色乳状	$lgA=1.2539lgC+8.2336$	0.9999	101.8

在加速试验考察和长期放样考察中,三批样品性状外观也没有发生太大变化,主成分大豆油的检测结果与0月标示量的百分含量相比较,均有不同程度的下降,但都符合脂肪乳注射液部颁标准^[7]95.0%~105.0%的规定。加速试验3月和6月的三批样品的大豆油含量,均比长期留样考察检测结果低,表明温度升高对本样品的贮存有一定影响,本品对温度较为敏感。

2 讨论

2.1 影响因素的确定

由于本品为密封包装,故未进行湿度影响因素试验。由于影响因素试验60℃放置5天本品变黄、呈破乳状,且40℃放置10天的大豆油的含量降低较快,因此本品对温度敏感,加速试验于30℃进行。

2.2 ELSD测定物质的含量

一般采用外标两点法^[8]测定,本研究的稳定性试验参照脂肪乳注射液部颁标准中大豆油的含量测定方法配制工作曲线,即配置3份不同浓度的大豆油对照品,以浓度和峰面积的对数计算回归方程。ELSD的响应值与供试品溶液的浓度通常呈指数关系,一般采用 $\lg A = a \lg C + b$ (A为响应值,C为样品的浓度,a、b为常数)的数学模型,高青等^[9]采用线性方程 $A = aC + b$ 的数学模型对单糖进行了含量测定。为比较两种模型的差异,本研究后期采用线性方程 $A = aC + b$ 的数学模型对试验数据

进行解析,结果各工作曲线的 r 值也均达到0.999,其大豆油含量的测定值略低于对数解析的结果,但无显著性差异。

参考文献:

- [1] 周丽梅,曾韶辉,陈颖. 脂肪乳注射液中甲氧基苯胺值检测方法的探讨[J]. 中国医药工业杂志,2013,44(2): 185-188.
- [2] 唐瑞丽,高璃琰,袁先雯,等. 大豆油抗氧化储藏研究[J]. 粮食科技与经济,2015,40(4):37-41.
- [3] 岳红坤,周冉,王景翔,等. 黄芩苷缓释微囊的制备方法及其稳定性的研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版,2013,34(6):88-92.
- [4] 罗筱葵,胡伟铭,杨志彬. 胃得康胶囊质量标准研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版,2013,34(7):84-99.
- [5] 马超. 丹参酮II A磺酸钠注射液与复方氨基酸(18AA)注射液的配伍稳定性研究[J]. 井冈山大学学报:自然科学版,2015,36(4):98-100.
- [6] 于沙蔚. HPLC-ELSD法测定脂肪乳注射液中大豆油的含量[J]. 海峡药学,2009,21(1):38-39.
- [7] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药品标准(二部,第6册)[M]. 北京:人民卫生出版社:1998:117-121.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:59.
- [9] 高青,周立春,田静. HPLC—ELSD法测定复方甘露醇注射液中甘露醇及葡萄糖的含量[J]. 药物分析杂志,2005,25(5):579-581.