

从研发到临床：Nicomp Z3000 和 AccuSizer A7000APS 如何守护静脉注射乳剂全周期安全

摘要：静脉注射乳剂的质量控制需同时兼顾平均粒径、粒径分布与 PFAT5 三个维度，单一检测方法难以满足研发筛选与法规放行的双重需求。Nicomp 纳米粒度分析仪（DLS 法）与 AccuSizer 液体颗粒计数器（SPOS 法）在检测原理上互补，分别适用于不同的应用场景。本文结合文献案例，从处方筛选与工艺优化、多峰分布群体识别、PFAT5 合规检测与质量放行、临床配伍稳定性评估四个应用场景，系统阐述 Nicomp 与 AccuSizer 联用方案如何实现乳剂从研发到质控的全流程覆盖。

关键词：静脉注射乳剂；PFAT5；动态光散射（DLS）；单颗粒光学传感（SPOS）；配伍稳定性

一、引言

静脉注射用乳剂（如脂肪乳、纳米乳剂等）是一类广泛应用于肠外营养、麻醉及靶向给药的载药体系。其物理稳定性直接关系到产品安全性与临床疗效——粒径过大可引发静脉栓塞或肺栓塞风险。USP <729> 及《中国药典》均对静脉注射用乳剂的平均粒径、粒径分布及大于 5 μm 的大油滴体积占比（PFAT5）作出明确规定^{[1][2]}。然而，不同检测原理的方法各有侧重，单一手段难以兼顾研发筛选、质量放行与法规合规的全链条需求。本文旨在系统阐述 Nicomp 纳米粒度分析仪（DLS 法）与 AccuSizer 液体颗粒计数器（SPOS 法）的联用方案，结合具体案例，分析二者在乳剂质量控制中的互补应用价值。

二、乳剂粒径检测的三大难点

大量研究表明，5 μm 以上的乳滴极易造成在实验动物(大鼠、猪)肺和肝的脂肪栓塞和损伤，临床上也观察到由于大量 5 μm 以上乳滴的存在导致新生儿高甘油三脂血症、肝功能失常和生长迟缓；静脉注射乳剂中的大乳滴一旦进入血液循环，可能堵塞直径仅 4–9 μm ^[3] 的肺毛细血管，增加肺栓塞风险^[4]。因此，中美药典均有规定>5 μm 大乳滴的体积占比（PFAT5）不得超过 0.05%。

然而，这些大乳滴在总乳剂中的体积占比仅为万分之几的水平，肉眼目视检查以及常规 DLS 平均粒径监测均无法察觉——这正是乳剂质量控制的核心困境所在。

难点	核心问题	具体说明	解决方案
难点一	大乳滴信号捕捉难	①空间遗漏：大油滴密度低，易上浮至液面顶端，常规 DLS 仪器的探测区固定于样品池中段，在样品未充分混匀的情况下，大乳滴难以被探测到； ②算法排除：在充分混匀的情况下，即使大乳滴出现在探测区在探测区内，传统 Gaussian 算法也会将其视为异常离群值排除。	Nicomp 多峰算法识别隐藏群体 + AccuSizer SPOS 精准捕获大乳滴
难点二	传统指标无法替代 PFAT5	Klang 在 2015 年的综述中系统指出：平均粒径、 ζ 电位、目视检查均未被证实为脂质稳定性的有效替代指标。 USP 已将 PFAT5 认定为唯一经充分验证、可用于评价静脉注射用脂质乳剂物理稳定性的法定检测参数。	AccuSizer PFAT5 量化替代传统指标
难点三	PFAT5 受配伍条件影响大	配伍引入的离子种类、浓度、pH 均影响 PFAT5 值 ^[3] ，单一时间点的合格结果无法保证配伍后的安全性。	AccuSizer 时序追踪 + Nicomp ζ 电位辅助表征稳定性

表 1：大乳滴检测难点

以上三大难点的共同症结在于三个“不够”：传统的 Gaussian 高斯单峰算法无法量化极端尾部的少量大乳滴——“看不清”；平均粒径、 ζ 电位等传统指标各有所用，但无法替代 PFAT5 作为安全风险的核心判据——“看不够”；成品放行的单点检测无法预判配伍后的动力学演变——“看不远”。三个“不”叠加，意味着乳剂安全性评估必须借助更高灵敏度的组合技术：Nicomp 独有的多峰分布算法快速发现隐藏的异常群体，AccuSizer（SPOS 法）精准量化 PFAT5 大滴尾部并支持时序追踪，二者互补形成从研发到临床的全维度闭环。

三、设备解决方案

设备	Nicomp Z3000 纳米粒度与 Zeta 电位分析仪	AccuSizer A7000APS 全自动液体颗粒计数器
		
测量指标	D50（平均粒径）、 ζ 电位、PDI（多分散系数）、 x^2 （拟合优度）	PFAT5（法规限值 $\leq 0.05\%$ ）

检测原理	粒度分布-动态光散射 (DLS) 原理 ZETA 电位-多普勒电泳光散射 (ELS) 原理	单颗粒光学传感技术 (SPOS)
粒径检测范围	0.3 nm - 10 μm	0.5 μm - 400 μm
输出参数	• Z-Average (强度加权平均粒径) • PDI (多分散性指数) • 粒径分布 (可切换强度加权 / 体积加权 / 数量加权三种模式呈现) • χ^2 (卡方值, 拟合优度) • ζ 电位	• 各粒径通道的颗粒数量浓度 (个/mL) • 体积分布及累计体积占比 • PFAT5 (>5 μm 大油滴占总油相体积的百分比)
独有优势	➤ Nicomp 分布: 不预设分布形态, 通过反卷积从自相关函数中自动识别多个峰群体, 可揭示被主峰掩盖的隐藏群体, 避免传统累积量法造成的‘假单峰’误判。 ➤ χ^2 (卡方拟合优度): ChP<0982>章节在动态光散射法检测章节原文——当测定乳状注射液粒度时, 卡方拟合优度参数 (χ^2) 应保持可接受的低值 (视每台仪器的规格而定) ➤ 模块化设计: 可拓展升级组件, 实现自动稀释, 自动进样	➤ 10PPT 等级的超高灵敏度: 痕量的颗粒通过传感器, 也可以精准检测出来。 ➤ 0.01 μm 精度的超高分辨率: 1024 个数据通道, 对颗粒计数器而言, 数据通道是指在检测量程范围内, 按照粒径大小划分的精细程度。通道数越高, 则划分的越精细, 展现出来更加真实的颗粒分布情况。能反映复杂样品的细微差异, 为研发及品控保驾护航。 ➤ 高浓度样品适配性: 10^{11} 颗/mL ➤ 支持仪器校准前后数据对比, 以确保数据可靠 ➤ 支持在测试结束后重计算 PFAT5 参数模块化设计 ➤ 可拓展升级升级组件, 实现自动进样

表 2: 设备解决方案

四、应用案例

4.1 双方法联合验证下的研发合规性——以长春瑞滨纳米乳剂为例

在长春瑞滨纳米乳剂的研发中^[5], 研究者联合采用 Nicomp 380 动态光散射 (DLS) 系统与 AccuSizer 780 单粒子光学传感 (SPOS) 系统对乳剂进行了多维度的粒径表征, 两者互为补充以全面评估制剂质量。Nicom 380 凭借其对亚微米级粒子的高灵敏度, 测得乳剂平均粒径 <300 nm, 且未检出 >1 μm 的颗粒, 确证了体系整体的均一性与分散状态符合美国药典对脂肪乳平均粒径的要求。在此基础上, AccuSizer 780 利用 SPOS 技术对大粒子尾端分布进行了

精准定量分析, 3 批样品的检测结果显示, $>5\ \mu\text{m}$ 大乳滴的体积占比 (PFAT5) 分别 $<0.007\%$ 、 $<0.008\%$ 和 $<0.008\%$, 远低于药典 0.05% 的安全限度。

这种 Nicomp (DLS 法) 把控整体均一性 + AccuSizer (SPOS 法) 严控尾部大粒子的组合策略, 为乳剂的安全性评价提供了完整、可靠的粒径数据支撑。

4.2 AccuSizer A7000APS 可准确量化 PFAT₅, 为脂肪乳质量控制提供精密度经验证的检测手段

中国研究团队采用 AccuSizer A7000APS 的光阻法模式建立了脂肪乳注射液 PFAT5 的检测方案^[7], 并对方法学进行了系统验证及多批样品实测。方法学验证结果显示: 5 、 10 、 $25\ \mu\text{m}$ 标准粒子的粒径和颗粒数均在标称值 6% 以内; 不同 PFAT5 水平样品测定 $\text{RSD} \leq 5\%$, 两台仪器间 $\text{RSD} < 10\%$ 。8 批乳剂样品的 PFAT5 实测值范围为 0.010% 至 0.066% , 部分批次已超出 USP <729>规定的限值。

厂家 (factory)	批号 (lot No.)	PFAT ₅ $\pm$ SD / %
自制 (self - made)	131107A	0.037 ± 0.002
自制 (self - made)	20111111 A	0.066 ± 0.002
A	GM1306124	0.012 ± 0.000
B	12082701	0.029 ± 0.001
C	1207242. 1	0.024 ± 0.001
C	1211122. 2	0.010 ± 0.001
D	80FL106	0.040 ± 0.001
D	80GC050	0.045 ± 0.003

图 1: 营养脂肪乳注射液 PFAT5 测定结果

该研究证明了 SPOS 技术对脂肪乳中 PFAT5 定量的适用性。所建立的方法操作简便、精密度 ($\text{RSD} \leq 5\%$) 和仪器间一致性 ($\text{RSD} < 10\%$) 均符合方法学要求, 具备作为标准化质控方法推广的条件, 可在工业化生产线上为产品 PFAT5 放行检测提供直接数据依据。

4.3 Nicomp 的多峰算法揭示异丙酚纳米乳剂隐藏粒径群体

在乳剂的稳定性评价中，两种不同处方的样品可能在 Gaussian 单峰分析下表现出相似的“单峰”分布，容易让人误以为两者稳定性相当。但 Nicomp 独有的多峰分布算法能揭示隐藏在单峰表象下的真实粒径分布差异。

沈阳药科大学王思玲团队^[6]制备了 2 种处方不同、工艺相同的异丙酚纳米乳剂（乳剂I和乳剂II），采用 Nicomp 系统分别测定 Gaussian 分布与 Nicomp 多波型分布下的动态光散射光谱。结果显示：

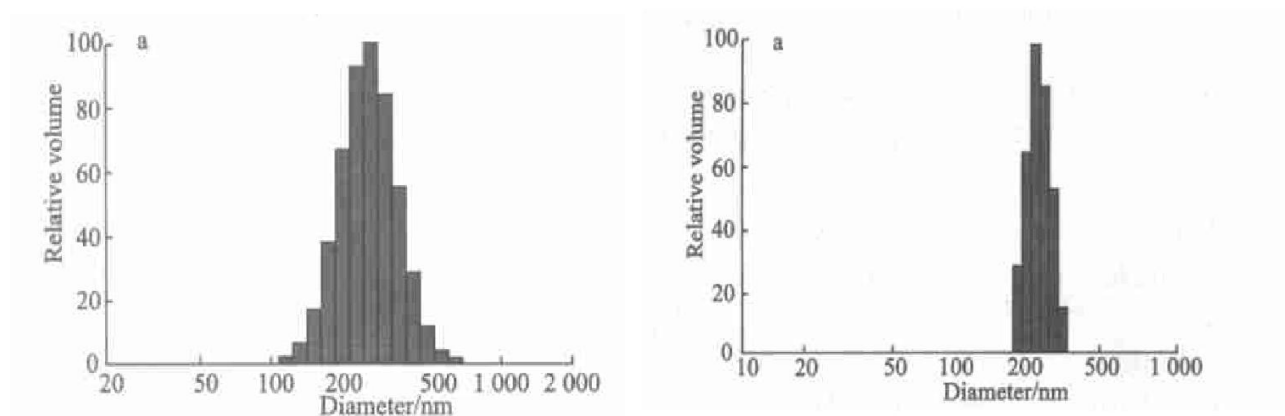


图 2：乳剂I-Gaussian（左）分布与 Nicomp（右）分布均呈现单峰，体系均匀。

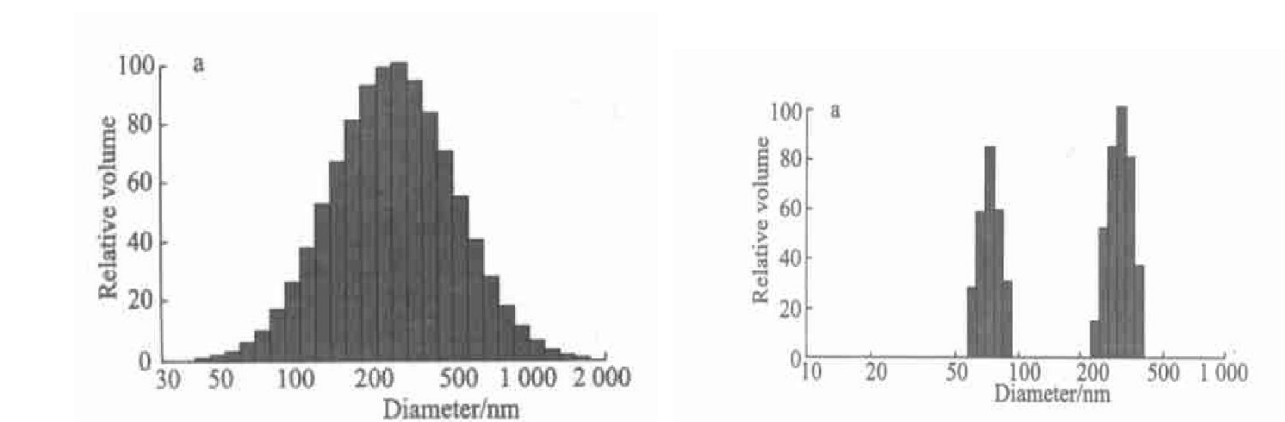


图 3：乳剂II-Gaussian（左）模式下看似均匀体系，但 Nicomp（右）呈现双峰——提示该处方中存在两个不同的粒径群体。

这一发现对早期处方筛选具有关键指导意义：若仅依赖 Gaussian 分析，乳剂II中潜在的亚稳态大乳滴或微聚集体将被平均化效应遮蔽，造成“假稳定”的误判，而这些隐藏群体恰是储存期间奥斯特瓦尔德熟化或聚结加速的根源。因此，Nicom 多峰分布算法可作为处方开发阶段识别微观不稳定风险的“第一道筛查工具”，有效规避因粒径表征失真而导致的后期开发失败风险。

4.4 AccuSizer SPOS 法量化丙泊酚、TNA 配伍大乳滴动态变化

乳剂在临床使用中常需与多种药物联合输注，配伍因素对乳剂稳定性的影响并非孤立于特定药物组合，而是广泛存在于各类复杂注射体系的普遍规律。

丙泊酚与盐酸瑞芬太尼（Ultiva®）经同一静脉通路联合输注是临床麻醉的常规操作，但该配伍存在诱发乳剂失稳、大乳滴形成乃至肺栓塞的潜在风险。为精准评估这一风险，Nilsson 等人使用 AccuSizer 780 系统测定了 3 种市售丙泊酚制剂（Propolipid®、Propofol-Lipuro®及 Diprivan®）与瑞芬太尼在不同混合比例（10:1、20:1、1:1、1:20）及接触时间（即时 vs. 4 h）下的乳液稳定性^[8]，综合监测了 pH 值、平均粒径、多分散性指数及>5 μm 大乳滴体积占比（PFAT5）等关键指标。

Propofol formulation and concentration	Mixing ratio, remifentanyl HCl + propofol	Time after mixing h	Light obscuration PFAT5	pH	Dynamic light scattering	
					I.W. MDD nm	PI
<i>P-MCT1</i> 10 mg/mL	Control	0	0.004 ± 0.002	7.58	198.7 ± 1.7	0.062 ± 0.026
		4	0.004 ± 0.002	7.46		
	1 + 1	0	0.014 ± 0.008	7.15	190.0 ± 0.5	0.050 ± 0.017
		4	0.015 ± 0.009	6.59		
	1 + 20	0	0.004 ± 0.002	7.14	189.0 ± 1.1	0.058 ± 0.025
		4	0.004 ± 0.002	6.91		
	10 + 1	0	0.032 ± 0.003	3.68	188.1 ± 1.5	0.046 ± 0.020
		4	0.780 ± 0.507[†]	3.62		
	20 + 1	0	0.026 ± 0.003	3.82	188.4 ± 1.3	0.056 ± 0.015
		4	0.216 ± 0.096[†]	3.80		
	Control	0	0.008 ± 0.002	7.63	202.0 ± 1.3	0.045 ± 0.027
		4	0.007 ± 0.003	7.70		
<i>P-MCT1</i> 20 mg/mL	1 + 1	0	0.046 ± 0.016	6.09	193.8 ± 1.7	0.068 ± 0.022
		4	0.072 ± 0.022	6.02		
	1 + 20	0	0.007 ± 0.004	7.32	191.2 ± 1.5	0.061 ± 0.022
		4	0.006 ± 0.005	7.07		
	10 + 1	0	0.129 ± 0.034	3.75	192.4 ± 1.6	0.082 ± 0.010
		4	0.590 ± 0.200[†]	3.76		
	20 + 1	0	0.062 ± 0.017	4.11	196.2 ± 9.5	0.059 ± 0.027
		4	0.651 ± 0.278[†]	4.04		
<i>P-MCT2</i> 10 mg/mL	Control	0	0.013 ± 0.002	7.32	188.7 ± 1.7	0.079 ± 0.022
		4	0.015 ± 0.005	6.98		
	1 + 1	0	0.072 ± 0.017	5.46	180.3 ± 1.7	0.083 ± 0.019
		4	0.255 ± 0.076	5.38		
	1 + 20	0	0.017 ± 0.005	7.19	180.9 ± 1.1	0.083 ± 0.013
		4	0.014 ± 0.001	7.35		
	10 + 1	0	0.048 ± 0.001	3.59	181.3 ± 1.2	0.085 ± 0.010
		4	0.248 ± 0.113[†]	3.55		
	20 + 1	0	0.026 ± 0.007	3.73	180.9 ± 1.3	0.090 ± 0.020
		4	0.560 ± 0.178[†]	3.72		
<i>P-MCT2</i> 20 mg/mL	Control	0	0.012 ± 0.008	7.49	184.0 ± 1.5	0.080 ± 0.006
		4	0.011 ± 0.007	7.53		
	1 + 1	0	0.122 ± 0.048	5.77	175.6 ± 1.0	0.095 ± 0.011
		4	0.555 ± 0.129[†]	5.99		
	1 + 20	0	0.014 ± 0.004	7.73	176.9 ± 0.9	0.089 ± 0.021
		4	0.013 ± 0.004	7.51		
	10 + 1	0	0.167 ± 0.078	3.70	174.3 ± 1.5	0.078 ± 0.013
		4	0.945 ± 0.089[†]	3.62		
	20 + 1	0	0.024 ± 0.003	3.74	181.5 ± 1.4	0.085 ± 0.012
		4	0.269 ± 0.096[†]	3.73		
<i>P-LCT</i> 10 mg/mL	Control	0	0.013 ± 0.003	7.39	175.4 ± 0.9	0.078 ± 0.024
		4	0.013 ± 0.003	7.33		
	1 + 1	0	0.031 ± 0.013	5.41	175.9 ± 1.2	0.075 ± 0.013
		4	0.026 ± 0.000	5.35		
	1 + 20	0	0.015 ± 0.002	7.31	175.6 ± 1.5	0.059 ± 0.018
		4	0.015 ± 0.002	7.17		
	10 + 1	0	0.033 ± 0.014	3.62	174.8 ± 1.9	0.069 ± 0.021
		4	0.095 ± 0.035	3.59		
	20 + 1	0	0.017 ± 0.001	3.58	174.2 ± 1.7	0.080 ± 0.020
		4	0.037 ± 0.013	3.50		

(continued)

Propofol formulation and concentration	Mixing ratio, remifentanyl HCl + propofol	Time after mixing h	Light obscuration PFAT5	pH	Dynamic light scattering	
					I.W. MDD nm	PI
P-LCT 20 mg/mL	Control	0	0.014 ± 0.004	7.09	168.2 ± 1.9	0.067 ± 0.016
		4	0.014 ± 0.002	7.22		
	1 + 1	0	0.063 ± 0.006	5.17	169.6 ± 0.9	0.074 ± 0.017
		4	0.117 ± 0.012	5.15		
	1 + 20	0	0.016 ± 0.002	7.08	168.5 ± 1.3	0.066 ± 0.019
		4	0.016 ± 0.002	7.04		
	10 + 1	0	0.065 ± 0.014	3.73	166.5 ± 1.0	0.073 ± 0.021
		4	0.291 ± 0.010⁺	3.69		
	20 + 1	0	0.041 ± 0.004	3.57	167.5 ± 1.0	0.071 ± 0.017
		4	0.240 ± 0.010⁺	3.62		

图 4：不同制剂的不同配伍比例及放置条件下的测试结果

数据显示，在丙泊酚浓度为 20 mg/mL、混合比例为 1:1 及 1:20 且接触时间达 4 h 的条件下，部分制剂的 PFAT5 值显著超出 USP <0.05% 的安全限值；

通过主成分分析（PCA）与偏最小二乘回归（PLS-R），研究者进一步揭示了不同制剂对混合比例、接触时间及 pH 值的响应模式存在本质差异，其微观失稳机制并不相同。原文也提及儿科患者因输注速率较慢，药物在管路中的实际接触时间可能长于成人，在手术时长较长或输注速率极低的情况下，可能对儿科患者产生不良影响。

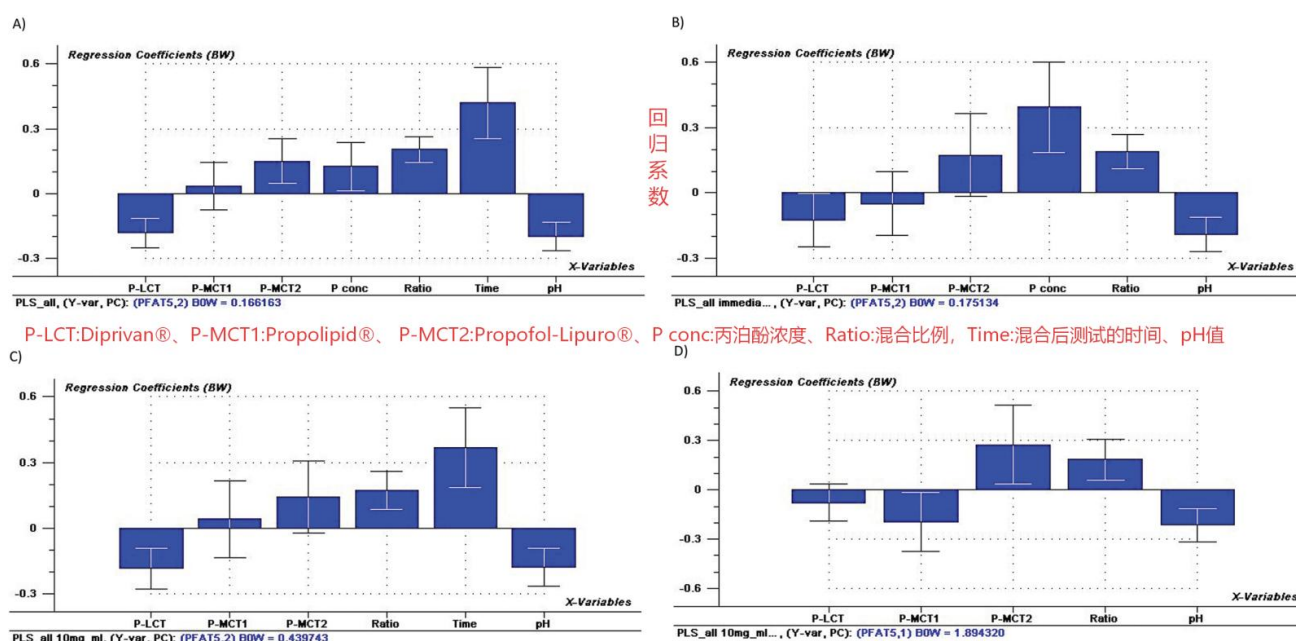


图 5：a-所有变量对 PFAT5 的整体影响；b-混合后即刻(0h)的数据；

c-10 mg/mL 丙泊酚的所有数据（包含 4h 测量）；d-10 mg/mL 丙泊酚混合后即刻测量的数据

类似的现象在全营养混合液（TNA）体系中同样得到印证^[9]。一项针对 Lipovenoes® MCT 脂肪乳的研究显示，添加生理浓度的一价阳离子（Na⁺100 mmol/L、K⁺39 mmol/L）后 PFAT5

虽升高但仍处于 USP <0.05%安全限值内；然而当引入 Mg^{2+} 时，即便终浓度仅为 2.7 mmol/L（原文明确标注的临床常用最低终浓度），PFAT5 在 6 h 后即突破 USP 阈值。且在该研究设定的配方范围与 6 h 观察期内，增加氨基酸浓度或降低葡萄糖浓度均无法逆转该失稳效应。

Prescription ingredient	Formula/Group No.						
	0	1	2	3	4	5	6
Glucose (%)	10	10	10	10	10	5	5
Amino acids (g/100 mL)	3.35	3.35	3.35	3.35	4.5	4.5	4.5
Fat emulsion (%)	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
Na ⁺ (mmol/L)	0	100	100	100	100	100	0
K ⁺ (mmol/L)	0	39	39	39	39	39	0
Mg ²⁺ (mmol/L)	0	0	3.4	2.7	3.4	3.4	3.4

图 6：不同编号对应的配方（葡萄糖、氨基酸、脂肪乳、Na⁺、K⁺、Mg²⁺等）

TNA No.	Mean droplet size (MDS) (nm)						The percentage of fat residing in globules >5 μm (PFAT5) (×10 ⁻² %)					
	0 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	0 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h
0	281±5	286±2	294±8	295±6	301±12	287±7	2.02±0.04	2.13±0.06	1.99±0.04	2.23±0.16	2.33±0.16	2.13±0.12
1	289±6	309±8	307±5	301±14	299±9	301±3	3.25±0.06	3.85±0.14	3.31±0.12	3.32±0.12	3.68±0.24	3.37±0.28
2	288±2	313±6	339±7	375±12	372±7	383±18	3.24±0.03	7.31±0.76	13.16±1.77	21.21±1.75	29.77±1.16	36.57±2.81
3	277±34	301±4	318±7	349±11	351±4	354±10	3.15±0.13	6.82±0.35	10.66±0.13	19.17±1.13	23.01±1.21	32.12±1.13
4	286±10	309±6	331±11	362±11	368±14	382±2	3.16±0.07	7.33±0.12	12.57±0.30	21.20±1.15	30.12±1.58	36.47±2.63
5	288±8	310±8	342±9	370±14	375±10	383±4	3.24±0.11	7.35±0.16	12.54±0.28	23.32±1.67	31.04±1.06	36.38±2.48
6	288±14	307±8	329±4	355±10	357±11	361±4	3.26±0.07	4.57±0.32	5.94±0.23	8.42±0.91	9.62±1.42	13.69±1.03

TNA, total nutrient admixture; MDS, mean droplet size; PFAT5, percentage of fat globules >5 μm; TNAs, total nutrient admixtures.

图 7：不同 TNA 配方在各个时间点（0-48h）的平均尺寸（MDS）和 PFAT5 值

上述两类研究共同揭示了乳剂配伍稳定性的核心规律：乳剂对特定理化因子（如高价阳离子、pH 偏移、药物分子相互作用）具有高度敏感性及潜在的阈值效应，且这种敏感性呈现显著的制剂特异性与人群差异性。上述规律也提示，基于 SPOS/DLS 联用的量化数据正逐步成为乳剂配伍安全评价的新基准。

五、总结

静脉注射乳剂的安全性评价，本质上是对“看不见、看不够、看不远”三大检测困境的系统性破解。Nicomp Z3000 凭借 Nicomp 多峰分布算法与 χ^2 拟合优度参数，在研发早期精准识别被主峰掩盖的亚稳态群体，从源头规避“假稳定”陷阱；AccuSizerA7000APS 则以 10 PPT 级灵敏度与 1024 通道高分辨率，为 PFAT5 合规放行及配伍时序追踪提供不可替代的量化依据。这

两种设备在乳剂全生命周期管理中各有侧重、互为补充：Nicomp Z3000 用于排查潜在风险，AccuSizerA7000APS 则对风险进行量化评估与管控。

建议制药企业与临床机构结合自身实际评估该联用策略，以期在满足中美药典相关要求的基础上，推动粒径质控从被动合规向主动风险管理过渡，并通过处方筛选、工艺验证、质量放行及临床配伍等环节的系统化管控，最终切实保障静脉注射乳剂的临床用药安全。

引用文献：

- [1] The United States Pharmacopeial Convention. USP <729> Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions [S]. USP 36-NF 31, 2013.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [3] Klang MG. PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability [J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2015, 39(1 Suppl): 67S-71S.
- [4] 梅丹. 规范肠外营养液配制 [J]. 协和医学杂志, 2018, 9(4): 301-307.
- [5] 付茂琦, 余祥彬. 长春瑞滨纳米乳剂的制备及稳定性影响因素考察[J]. 2018.
- [6] 王思玲, 孙长山, 苏德森, 等. 比较 Gaussian 曲线分布与 Nicomp 多波型分布分析在纳米分散系粒径测定中的应用[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(5): 356-359.
- [7] 基于单粒子光学传感技术的光阻法用于脂肪乳注射液大于 5 μ m 的尾部大粒子控制[J]. 药物分析杂志, 2014.
- [8] Nilsson N, Nezvalova-Henriksen K, Tho I. Emulsion Stability of Different Intravenous Propofol Formulations in Simulated Co-Administration with Remifentanyl Hydrochloride [J]. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy, 2019, 4(2): 71-82.
- [9] Gao S, Fan J, Jia X, et al. PFAT5 Stability Assessment of Lipovenoes MCT in Total Nutrient Admixtures [J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(8): 8898-8908.