

高压微射流均质次数对脂肪乳注射液粒径分布及稳定性的影响研究

摘要：为明确高压均质循环次数对脂肪乳注射液粒径与长期物理稳定性的调控规律，本文联合动态光散射（DLS）、单颗粒光学传感（SPOS）、离心沉降 STEP 加速稳定性表征技术，在 25000 psi 恒定均质压力下，设置 1~5 次均质循环组，多维度考察乳剂平均粒径、粒径多分散特征、 $>5\mu\text{m}$ 大油滴体积占比（PFAT5）及离心不稳定指数变化。本研究阐明均质次数与脂肪乳微观结构、安全质控指标的变化规律，为脂肪乳工业化高压微射流均质工艺参数筛选提供完整实验依据。

关键词：肠外营养脂肪乳；高压微射流均质；均质循环次数；粒径分布；PFAT5；物理稳

1. 引言

肠外营养脂肪乳是临床危重症、术后患者能量供给的核心制剂，乳剂内部乳滴尺寸、大油滴含量直接决定输注安全性： $>5\mu\text{m}$ 乳滴可堵塞人体 $4\sim 9\mu\text{m}$ 肺毛细血管，诱发肺脂肪栓塞、高脂血症及肝损伤风险。《美国药典 USP <729>》明确规定，静脉脂肪乳 PFAT5（ $>5\mu\text{m}$ 油滴体积占总油相比比例）上限为 0.05%，是制剂放行与配伍安全性评价的法定核心指标。^[1]

高压微射流均质是脂肪乳工业化制备关键工序，依靠 Y 型均质腔的强剪切、高速撞击、空化三重作用，将粗乳中大油滴破碎至亚微米尺度。现有研究普遍关注均质压力的影响，针对均质循环次数的系统多维度表征研究较少；行业实操中常存在“均质次数越多体系越稳定”的认知误区，过量均质会输入过剩机械能，引发乳化剂界面脱附、小乳滴二次聚并，反而降低制剂长期储存稳定性。

本研究利用 Nicomp Z3000（DLS）、AccuSizer A7000APS（SPOS）及 LUMiFuge（STEP 技术）三种互补的表征手段，从粒径分布、大颗粒含量及物理稳定性三个维度，探讨 25,000 psi 下不同均质次数（1~5 次）对脂肪乳注射液的影响规律，以确定最佳均质工艺参数。

2. 实验部分

2.1 实验材料与仪器

实验样品：脂肪乳注射液，

核心仪器：

- Nicomp Z3000 纳米粒度及 Zeta 电位分析仪（DLS，检测区间 0.3nm~10 μ m）；
- AccuSizer A7000 APS 大乳粒分析仪（SPOS 技术，检测区间 0.5 μ m~400 μ m）；
- LUMiFuge 稳定性分析仪（STEP 技术，透光率区间 0.00015~90 Vol%）；
- Y 型微射流均质腔：额定工作压力 25000 psi。

2.2 实验方法

- **样品制备：**取脂肪乳注射液，样品仅经初步剪切均质 5min，使用 Y 型均质腔在 25,000psi 压力下分别进行 1、2、3、4、5 次均质处理。
- **粒径及分布测试（DLS）：**将样品稀释 1000 倍（取 100 μ L 原液加入 100mL 超纯水），取 2.4 mL 于方形样品池。采用 APD 检测器，90°散射角，温度 23°C，液体黏度 0.933cP，折光指数 1.333，测试时间 5min。记录 Gaussian 分布及 Nicomp 多峰分布结果。
- **大颗粒测试（APS）：**取 100 μ L 样品加入 chamber，经二步稀释后测量，记录 PFAT5 值（>5 μ m 颗粒体积占比）。
- **稳定性测试（LUM）：**将 6 个样品分别置于试管中，测试时间 2h，观察稳定性数据及透光率变化曲线。

3. 结果与讨论

3.1 DLS 粒径分布测试（Nicom Z3000）

不同均质循环次数下 DLS 检测结果汇总见表 1。

表 1：不同均质次数脂肪乳 DLS 粒径表征结果

处理条件	Gaussian 平均粒径(nm)	PI 值	Nicom 多峰分布(nm)	卡方值 (χ^2)
高速剪切 5min	2491.57	0.433	/	21.435

处理条件	Gaussian 平均粒径(nm)	PI 值	Nicomp 多峰分布(nm)	卡方值 (χ^2)
25,000psi 均质一次	226.84	0.331	/	0.425
25,000psi 均质二次	185.57	0.305	142.08/295.73/850.27	3.023
25,000psi 均质三次	158.47	0.261	91.92/248.87	9.525
25,000psi 均质四次	150.32	0.213	62.64/242.65	10.500
25,000psi 均质五次	151.34	0.276	45.83/189.31/867.95	9.657

注:

PI 为多分散指数, 反映粒径分布宽度的无量纲数值, 范围为 0~1 之间, 数值越小, 代表粒度越均匀, 粒度分布越集中;

卡方值 (χ^2) 是衡量实验数据与理论模型之间误差大小的统计学参数, 用于表征测试结果与真实情况的吻合程度。

分析:

高速剪切 5min 后平均粒径高达 2491.57nm (Gaussian), PI 值 0.433, 分布极不均匀, 存在大量大颗粒。

第 1 次均质后, 粒径骤降至 226.84nm, PI 值仅为 0.331, 体系变得相对均一, 说明高压剪切对初始大油滴的破碎效果极为显著。

第 2~4 次处理, 平均粒径持续减小至 150.32nm (第 4 次), PI 值逐步下降至 0.213, 颗粒均一性进一步提升。同时 Nicomp 多峰分布出现多组粒径组分, 说明体系开始出现不同尺寸的颗粒群体; 随着均质循环次数增加, 主峰粒径不断向小粒径方向偏移, 大尺寸组分占比逐步降低。

当均质次数提升至第 5 次时, 平均粒径小幅回升至 151.34 nm, PI 值上升至 0.276, 多峰分布重新出现 867.95 nm 的大颗粒组分, 说明过度均质会引发液滴再聚并现象, 继续增加均质循环次数反而不利于脂肪乳体系粒径控制。

综合来看, 在本实验条件下, 25000 psi 下 4 次均质为较优的循环处理条件。

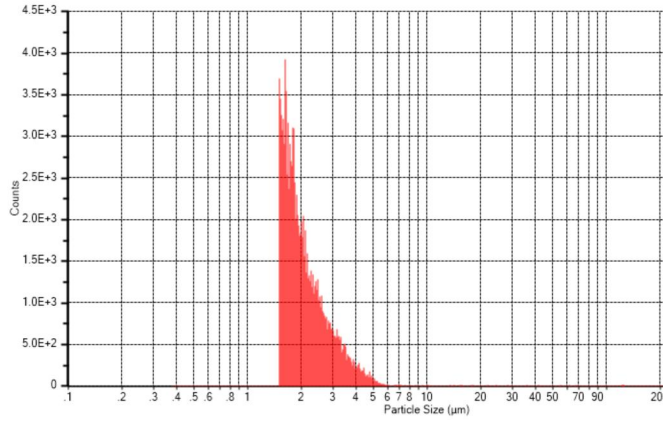
3.2 PFAT5 大颗粒分析（AccuSizer A7000 APS 大乳粒分析仪）

PFAT5 为静脉脂肪乳安全性金标准，各组测试数值与判定结果见表 2。

表 2：不同均质次数 PFAT5 检测结果

处理条件	PFAT5 (%)	结果判定	结果谱图
高速剪切 5min	16.4391 1	FAIL	营养性乳高速剪切
25,000psi i 均质一次	5.33083	FAIL	营养性乳剂25000psi一次

处理条件	PFAT5 (%)	结果判定	结果谱图
25,000psi 均质二次	0.00230	PASS	营养性乳剂25000psi二次
25,000psi 均质三次	0.00078	PASS	营养性乳剂25000psi三次
25,000psi 均质四次	0.00061	PASS (最优)	营养性乳剂25000psi四次

处理条件	PFAT5 (%)	结果判定	结果谱图
25,000psi i均质五次	0.00134	PASS	营养性乳剂25000psi五次 

分析:

高速剪切 5min 后及第 1 次处理 PFAT5 均严重超标 ($>0.05\%$)，不符合药用要求。

从第 2 次开始，PFAT5 骤降至 0.00230%，已满足 USP<729>标准 ($<0.05\%$)。

第 4 次处理 PFAT5 达到最低值 0.00061%，表明此时 $>5\mu\text{m}$ 的大颗粒已被有效去除。

第 5 次处理后 PFAT5 回升至 0.00134%，虽仍合格，但较第 4 次升高约 120%，提示过度均质可能导致乳滴破碎-聚并平衡向聚并方向偏移，或产生机械杂质。

3.3 稳定性分析 (LUMiFuge 稳定性分析仪)

LUMiFuge 通过离心加速分离过程，以透光率变化评价稳定性。测试结果显示：

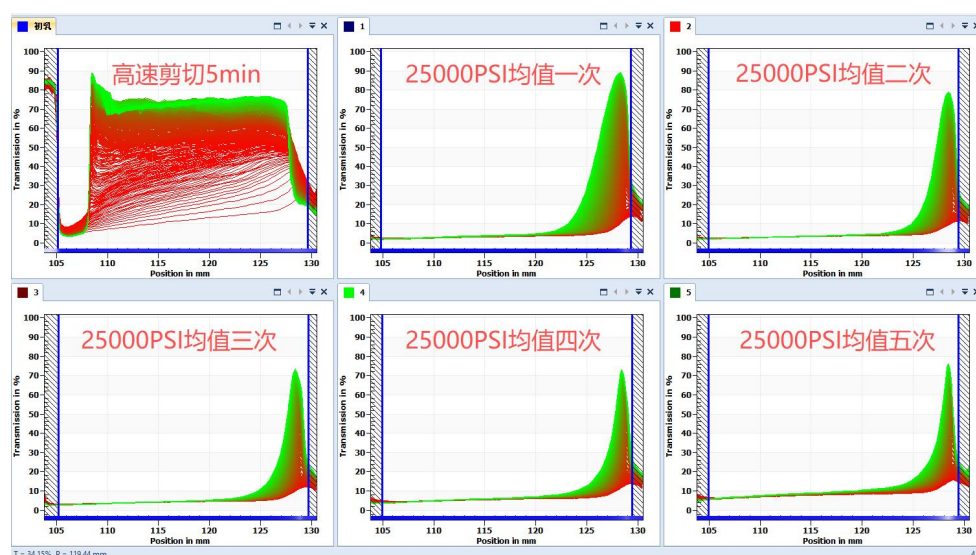


图 1 不同处理条件下的样品透光率指纹图谱

注：通过软件可以得到样品变化的消光图谱，横坐标为样品管位置（mm），纵坐标为消光值。谱图中谱线的变化描述了在测试时间内整个样品管内光消减的变化过程，初始谱线为红色，离心加速过程结束为绿色谱线。谱线从红到绿的变化幅度越大，说明分离 / 沉降越严重，稳定性越差

高速剪切 5min 及前 2 次处理：透光率变化显著，稳定性较差。

第 3、4 次处理：曲线趋于平稳，无明显变化，体系进入相对稳定区。

第 4 次：稳定性表现最佳。

第 5 次：稳定性指标出现升高（劣化），与 DLS 和 APS 结果一致。

3.4 综合分析

本研究通过 DLS、SPOS 及 STEP 三种互补表征手段，系统揭示了 25,000psi 高压均质次数对营养型脂肪乳性能的影响规律，三者结果高度一致，均指向第 4 次均质为最佳工艺点。下面是数据分析表。

表 3：各组样品综合数据分析

处理条件	Gaussian 平均粒径(nm)	PFAT5(%)	不稳定指数
高速剪切 5min	2491.57	16.43911	0.654
25,000psi 均质一次	226.84	5.33083	0.144
25,000psi 均质二次	185.57	0.00230	0.090
25,000psi 均质三次	158.47	0.00078	0.075
25,000psi 均质四次	150.32	0.00061	0.071
25,000psi 均质五次	151.34	0.00134	0.074

注：不稳定指数：通常取值范围 0—1，数值越小，表示体系越稳定。

从作用机理来看，均质过程可分为三个阶段：

第 1~2 次主要发挥"破碎"作用，将大油滴剪切成亚微米级乳滴，平均粒径从 2491.57nm 骤降至 185.57nm，PFAT5 从 16.44%迅速降至 0.0023%，第 2 次处理后即满足 USP<729>标准（<0.05%）；

第 3~4 次进入"细化"阶段，乳滴尺寸进一步减小并趋于均匀，体系稳定性持续提升，至第 4 次时破碎与稳定达到最佳平衡，平均粒径降至 150.32nm，PFAT5 达到最低值 0.00061%，不稳定指数亦最优（0.071）；

第 5 次出现“过均质”现象：Gaussian 平均粒径小幅回升至 151.34 nm，PFAT5 反弹至 0.00134%，不稳定指数上升至 0.074；同时 Nicomp 多峰粒径分布重新出现 867.95 nm 大颗粒组分，证实体系发生液滴二次聚并。发生过度均质的潜在机理包括：多次高压循环输入过量机械能，造成局部温度升高与强湍流扰动；乳化剂（如卵磷脂）在反复强剪切下发生界面脱附或降解；过剩能量驱动微小乳滴发生碰撞、重新聚并，反而劣化脂肪乳粒径与稳定性。

4. 结论

本研究依托 Nicomp（DLS）、AccuSizer（SPOS）、LUMiFuge（STEP）三套互补表征设备，搭建覆盖粒径分布、法定安全指标 PFAT5、长期储存稳定性的一体化评价方案，系统量化 25000 psi 恒定压力下均质循环次数对自制营养型肠外脂肪乳微观结构与安全品质的调控规律，推翻行业普遍存在的“均质次数越多乳剂稳定性越好”的片面认知，完整揭示乳滴破碎、细化平衡、过均质二次聚并三阶段演化机理，为脂肪乳均质工艺开发建立完整的实验依据与理论支撑。

从实验量化结果来看，仅预剪切样品与 1 次均质样品存在大量微米级原生油滴，PFAT5 分别高达 16.43911%、5.33083%，远超 USP <729>规定 0.05%安全上限，存在极高肺栓塞临床风险，完全无法满足注射制剂放行要求；完成 2 次均质后 PFAT5 降至 0.00230%，达到药典合规底线，但体系粒径分布宽、离心不稳定指数 0.090，长期储存易分层；3 次均质可进一步降低大颗粒数量、优化宏观稳定性，但微观分散均匀度仍有提升空间；经 4 次均质处理后样品综合指标达到最优，平均粒径 150.32nm，PFAT5 降至全组最低 0.00061%，离心不稳定指数仅 0.071，破碎产生的微小乳滴与中等尺寸乳滴形成稳定分散平衡，无明显微米级聚集体；当均质循环提升至 5 次后，出现典型过均质劣化效应，过剩高压机械能造成乳化剂卵磷脂从油水界面脱附、微小乳滴碰撞聚并，体系重现 867.95nm 大粒径群体，PFAT5 回升，离心稳定性同步下降。

本研究证实仅依靠 DLS 平均粒径无法完整评价静脉乳临床安全风险，平均粒径数值不能

反映痕量致栓塞大油滴含量，只有 DLS、SPOS 与 STEP 联用，同步表征整体分散状态与 PFAT5 法定指标，才能满足药典放行、稳定性评估双重合规要求，形成标准化质控范式。针对脂肪乳注射液工业化生产，明确 25000 psi 工况下 4 次均质为最优工艺参数，生产过程需规避 5 次及以上过度均质操作，从源头降低制剂储存与临床输注安全隐患。

本研究建立的多维度联合表征方法不局限于均质工艺参数筛选，还可延伸应用于静脉乳处方开发、长期留样稳定性考察、临床药物配伍稳定性评价等全研发质控场景，构建起兼顾法规合规、工业化生产落地、临床用药安全的完整研究框架，为各类肠外营养乳、载药静脉纳米乳全生命周期质量风险管控提供可复制、可推广的标准化技术方案与理论参考。

参考文献

[1] 张歆.营养型脂肪乳剂仿制药药学研究的相关考虑[J].药学研究,2024, DOI:10.13506/j.cnki.jpr.2024.02.017