比浊法考察脂肪乳注射液的分层稳定性

王　柯[1]，孙　龙[1]，陈秋雅[1]，肖志超[1]*，王如伟[2]*

（1. 扬子江药业集团有限公司，江苏泰州 225300；2. 克服递药屏障高端制剂全国重点实验室，江苏泰州 225300）

摘要：该研究建立了用比浊法评价脂肪乳注射液分层稳定性的方法。依托咪酯中/长链脂肪乳注射液静置5、15、30 d后，样品上下层浊度差值百分比的均值为（8.9±0.1）%、（21.2±0.4）%、（49.5±0.4）%（n=3）。静置30 d后上下层样品的浊度与药物含量、粒度分布变化趋势保持一致。采用比浊法检测静置5 d后不同厂家的丙泊酚中/长链脂肪乳注射液和氯维地平乳状注射液，结果显示脂肪乳静置分层现象具有普遍性。与静置观察法、离心法、稳定性分析仪测定法相比，所开发的比浊法考察时间短、仪器易得，可反映正常贮存条件下样品的分层变化，为脂肪乳研发、生产和临床中的分层稳定性研究提供参考。

关键词：比浊法；脂肪乳注射液；分层稳定性；依托咪酯中/长链脂肪乳注射液；丙泊酚中长链脂肪乳注射液；氯维地平乳状注射液

中图分类号：R944.1；R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）07-0834-06

引用：王柯, 孙龙, 陈秋雅, 等. 比浊法考察脂肪乳注射液的分层稳定性[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 834-839.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.013

Investigation of the Creaming Stability of Lipid Emulsion Injections by Turbidimetric Method

WANG Ke[1], SUN Long[1], CHEN Qiuya[1], XIAO Zhichao[1]*, WANG Ruwei[2]*

(*1. Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225300; 2. National Key Lab. of Advanced Drug Formulations for Overcoming Delivery Barriers, Taizhou 225300*)

ABSTRACT: A turbidimetric method was developed for evaluating the creaming stability of lipid emulsion injections. After the etomidate medium and long chain fat emulsion injection was stored for 5, 15, and 30 d, the mean percentage differences in turbidity between the upper and lower layers of the samples were (8.9±0.1)%, (21.2±0.4)%, and (49.5±0.4)%, respectively (n=3). After storage for 30 d, the turbidity of the upper and lower layers showed trends consistent with those of drug content and particle size distribution. The method was further applied to analyze propofol medium and long chain fat emulsion injection and clevidipine injectable emulsion samples from different manufacturers after storage for 5 d. The results showed that stratification of emulsion injection after storage is a common phenomenon. Compared with the static observation method, centrifugation, and testing by stability analyzer, the turbidimetric method established in this study features shorter test duration and easily accessible instruments. It can characterize the stratification changes of samples under routine storage conditions, and can serve as a reference for the research on stratification stability during development, manufacturing and clinical application of medium and long chain fat emulsions.

Key Words: turbidimetric method; lipid emulsion; creaming stability; etomidate medium and long-chain fat emulsion injection; propofol medium and long chain fat emulsion injection; clevidipine injectable emulsion

自1961年首个营养型脂肪乳Intralipid®问世，到1986年首个载药型脂肪乳Diprivan®获批上市，脂肪乳注射液的应用已从营养支持扩展到药物递送领域。脂肪乳可提高难溶性药物的溶解度，改善药

收稿日期：2025-10-10

作者简介：王　柯，工程师，从事药物新剂型与新技术的开发。

通信作者：肖志超，副主任药师，从事药物新剂型与新技术的研究。

王如伟，教授，从事大健康产业布局和药品研究。

物稳定性，降低药物不良反应发生率。作为热力学不稳定的非均相体系，脂肪乳在贮存过程中易出现奥斯特瓦尔德熟化、破乳、分层和漂油等稳定性变化[1]。其中，分层是指乳滴和水相之间因密度差异而导致的乳滴上浮或下沉现象，不仅会直接影响乳液的物理外观和均匀性，还会间接影响临床用药剂量的准确性[2-3]。目前，国内部分已上市脂肪乳注射液说明书中均明确指出，产品使用前应摇匀，并关注产品外观均一性。然而，ChP 2025 年版制剂通则中仅有对口服乳剂离心稳定性及相分离再分散的特定要求，尚无统一的脂肪乳注射液分层稳定性评价方法[4-5]。

脂肪乳为白色不透明液体，常规目检法或灯检法无法在早期准确判断其分层情况；而加速试验与长期稳定性试验周期长、效率低[6]，同时还需兼顾临床配伍及使用过程中的稳定性。现有研究主要采用静置观察法、离心法及稳定性分析仪测定法[7-8]。然而，静置观察法的评估周期较长；离心法虽然可快速对比不同批次产品的稳定性，但无法模拟真实贮存期间的变化过程；稳定性分析仪的检测效率高，但设备成本高、普及率低。因此，建立操作简便、易推广的分层稳定性评价方法，对脂肪乳的研发与质量控制具有重要意义。

比浊法通过测定入射光透过液体时的透射或散射光强度，实现悬浮颗粒浓度的定量检测[9]，具有操作简便、成本低廉等优势。该方法已广泛应用于水质监测、药品澄清度检查、细菌内毒素检测及抗生素微生物检定等领域[10-11]。在食品与化工领域，比浊法常用于评价乳剂物理稳定性，通过透光率或吸光度的变化反映乳滴粒径、分布及聚集状态[12]，但尚未见其用于脂肪乳注射液分层稳定性研究的报道。本研究构建了基于比浊法评价脂肪乳注射液分层稳定性的方法，通过分析样品上下层的浊度，可灵敏、准确地反映脂肪乳样品早期的轻微分层情况，为脂肪乳注射剂的分层稳定性研究提供一种新的评价方法。

1 仪器与试药

3-18R 型医用离心机（湖南恒诺仪器设备有限公司）；LUMiSizer® 型稳定性分析仪（德国 LUM 公司）；WGZ-4000 型散射光式浊度仪（上海昕瑞仪器仪表有限公司）；1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；Nano-ZS 型纳米粒径电位分析仪（英国 Malvern PANalytical 公司）；380ZLS 型纳米粒度检测仪（美国 PSS 粒度仪公司）。

依托咪酯中 / 长链脂肪乳注射液（制剂①，厂家 1，批号 21112831、22070431、22070731、22070931、25041431；厂家 2，批号 19221051、22212052；规格均为 10 mL ∶ 20 mg）；氯维地平乳状注射液（制剂②，厂家 1，批号 23102341；厂家 3，批号 16QF1525B；规格均为 50 mL ∶ 25 mg）；丙泊酚中 / 长链脂肪乳注射液（制剂③，厂家 4，批号 16RB3446；厂家 1，批号 22102831；规格均为 20 mL ∶ 0.2 g）；三水合磷酸铵（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；四丁基溴化铵（上海麦克林生化科技股份有限公司）；乙腈为色谱纯，磷酸为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 比浊法的构建

2.1.1 方法确定

脂肪乳发生轻微分层时，乳滴分布可能已发生改变，继而影响不同位置的浊度值。制剂①放置 2 年（近效期）时，样品底部已明显变得透亮，目视可见轻微分层（图 1）。本研究拟通过测定散射光强度来计算上下层的浊度，并确定浊度与浓度之间的相关性。但高浓度脂肪乳易产生多重光散射，降低二者相关性，故需先对样品进行稀释，再测定。



图 1 制剂①放置 2 年的样品外观

Fig.1 Appearances of Formulation ① Stored for Two Years

2.1.2 溶液配制及浊度测定

供试品溶液：取制剂①（批号 25041431），手动

上下振摇 15 次，振摇幅度约 25 cm，充分混匀后取 10 mL，置 10 mL 的西林瓶中，静置 0、5、15、30 d 后，分别量取上层脂肪乳（在距离液面 0 ～ 5 mm 处取样）和下层脂肪乳（在距离西林瓶底部 0 ～ 5 mm 处取样）（图 2）各 100 μL，分别置 250 mL 量瓶中，用水稀释 2 500 倍，得上层和下层供试品溶液。

浊度测定：将供试品溶液摇匀，取适量加至样品瓶中，采用浊度仪检测，待读数稳定后记录浊度值（散射浊度单位，nephelometric turbidity units，NTU）。



图 2　取样位置示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Sampling Locations

2.1.3　线性范围

取制剂①（批号 22070931），充分混匀后精密量取适量，用水逐级稀释 1 111、2 805、5 610 倍，按“**2.1.2**”项下方法测定浊度。以所测得浊度值（T）为纵坐标、浓度折算值（c，$c=\frac{1}{\text{实际稀释倍数}}\times1000$）为横坐标，进行线性回归分析。结果显示，制剂①的线性回归方程为 T=376.7c+47.962，R^2 为 0.996 1，浓度折算值的线性范围为 0.178 ～ 0.900。

2.1.4　重复性试验

精密量取同批次、经充分摇匀的制剂①（批号 22070931）适量，用水稀释至 1 000 倍，平行配制 6 份，按“**2.1.2**”项下方法测定 6 份样品的浊度值，再对其中 1 份样品重复测定 6 次，以考察该方法的重复性。6 次重复测定的浊度均值为 352.7 NTU，RSD 为 0.69%；6 份样品的浊度均值为 347.2 NTU，RSD 为 1.13%，表明该方法重复性良好。

2.2　对制剂①的检测结果

2.2.1　不同静置时间样品的浊度测定

分别取静置 0、5、15、30 d 的制剂①（批号 25041431），按“**2.1.2**”项下方法测定浊度值。随静置时间从 0 d 延长至 30 d，上层样品的浊度值由 204.1 NTU 增大至 262.6 NTU，下层样品的浊度值由 204.1 NTU 减小到 157.7 NTU。采用上下层浊度差值百分比（D，D 为上层样品与下层样品的浊度值之差占上层样品浊度平均值的百分比）表征脂肪乳分层情况。结果表明，制剂①静置 30 d，D 值增大至 49.5%，说明样品中上下层的乳滴分布随时间推移发生变化（表 1）。

表 1　不同静置时间制剂①上下层浊度值（$\bar{x}$±s，n=3）

Tab.1　Turbidity Values of the Upper and Lower Layers of Formulation ① at Different Standing Time（$\bar{x}$±s, n=3）

静置时间 /d	上层浊度 / NTU	下层浊度 / NTU	上下层浊度差 /NTU	D 值 /%
0	204.1±0	204.1±0	—	—
5	214.0±1.7	195.8±1.3	18.2±0.4	8.9±0.1
15	235.0±0.4	189.9±1.0	45.1±0.7	21.2±0.4
30	262.6±2.6	157.7±1.6	104.2±1.3	49.5±0.4

2.2.2　不同厂家样品的浊度测定

取静置相同时间的制剂①［厂家 1（批号 25041431）与厂家 2（批号 22212052）］，各 3 瓶，按“**2.1.2**”项下方法测定浊度并计算 D 值。结果（表 2）显示，2 个厂家样品均表现出相同变化规律，即随静置时间延长，上层浊度升高、下层浊度降低，且 D 值显著增大。这说明样品静置后的浊度变化可能源于产品本身，且浊度随静置时间的改变可有效反

表 2　不同厂家的制剂①上下层的浊度值（$\bar{x}$±s，n=3）

Tab.2　Turbidity Values of the Upper and Lower Layers of Formulation ① from Different Manufacturers（$\bar{x}$±s, n=3）

静置时间 /d	名称	上层浊度 / NTU	下层浊度 / NTU	上下层浊度差 / NTU	D 值 /%
5	厂家 1	214.0±1.7	195.8±1.3	18.2±0.4	8.9±0.1
	厂家 2	226.2±1.7	205.2±1.5	21.0±0.3	9.7±0.1
15	厂家 1	235.0±0.4	189.9±1.0	45.1±0.7	21.2±0.4
	厂家 2	269.8±3.8	195.6±3.1	74.2±1.3	31.9±0.5

映乳滴分布的变化。

2.2.3 上下层乳液的质量对比试验

为表征脂肪乳样品上下层乳液之间的差异，取静置 0、30 d 和静置 30 d 后重新振摇均匀的制剂①（批号 25041431），对比上下层的浊度、药物含量、粒度分布和 ζ 电位差异。按“**2.1.2**”项下方法测定浊度值；采用高效液相色谱法［色谱条件：色谱柱 Agilent ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm, 5 μm）；流动相 0.01 mol/L 磷酸铵溶液（含 1% 四丁基溴化铵，用磷酸调至 pH 6.5）和乙腈（体积比 50 ∶ 50），等度洗脱；检测波长 240 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL］测定依托咪酯的含量；采用 ChP 2025 年版四部通则 0982《粒度和粒度分布测定法》第三法 2 动态光散射法测定粒径分布；采用激光多普勒测定法测定 ζ 电位。

结果（表 3）表明，静置 30 d 的样品外观上虽仍呈均一乳白色，但上层的浊度值、药物含量、粒度较下层更大，而上层的 ζ 电位绝对值为 34.6 mV，低于下层的 ζ 电位绝对值。这表明样品放置 30 d 后上下层已呈现轻微分层。静置 30 d 后样品重新振摇均匀后，上层和下层的各项指标检测结果基本一致，且与静置 0 d 的样本相当，证明脂肪乳的分层具有可逆性。本项结果提示，脂肪乳注射剂应在质检或临床使用前充分摇匀，避免静置分层影响检测结果的准确性及用药安全性。

2.3 比浊法适用性试验

采用上述方法考察制剂②及制剂③的浊度值与浓度折算值的线性关系。结果表明，2 个品种脂肪乳剂的浓度折算值在一定范围内与浊度值均呈现良好线性关系（表 4）。

取已静置 5 d 的不同厂家制剂②、③各 3 瓶，分别按“**2.1.2**”项下方法测定浊度值，并对比 D 值差异。结果（表 5）显示，静置 5 d 的不同厂家制剂均出现分层，证明脂肪乳注射液的静置分层现象具有普遍性，并且制剂②、③的上层浊度值均高于下层，与制剂①变化规律一致，证实比浊法可有效用于评价不同脂肪乳的分层稳定性。

油相占比不同的制剂，其乳滴变化趋势可能存在差异。来源于 2 个厂家的制剂②静置 5 d 后，D 值均与制剂①较为接近，但制剂③静置 5 d 后的 D 值

表 4 制剂②、③的浓度折算值与浊度值的线性回归分析结果

Tab.4 Results of Linear Regression Analysis between Concentration Conversion Values and Turbidity Values of Formulations ② and ③

名称	线性范围	线性回归方程	R^2
制剂②	0.178 ～ 0.900	T=817.3c − 40.702	0.996 5
制剂③	0.178 ～ 0.900	T=225.91c+7.496	0.999 0

表 5 制剂②、③在静置第 5 d 时的上下层浊度值（$\bar{x}$±s，n=3）

Tab.5 Turbidity Values of the Upper and Lower Layers of Formulations ② and ③ after Storage for 5 d ($\bar{x}$±s, n=3)

脂肪乳	名称	上层浊度 / NTU	下层浊度 / NTU	上下层浊度差 /NTU	D 值 /%
制剂②	厂家①	275.50±0.30	257.00±6.30	18.50±6.30	7.00±2.40
	厂家③	342.50±7.00	310.10±2.10	32.40±8.60	9.90±2.60
制剂③	厂家①	58.40±1.30	46.90±1.30	11.50±1.70	21.90±3.30
	厂家④	78.20±0.04	64.00±0.03	14.10±0.04	19.90±0.05

表 3 制剂①上下层乳液的质量检测结果（$\bar{x}$±s，n=3）

Tab.3 Quality Test Results of the Upper and Lower Layers of Formulation ① ($\bar{x}$±s, n=3)

检查项	0 d	静置 30 d 样本		静置 30 d 后重新振摇均匀样本	
		上层	下层	上层	下层
浊度值 /NTU	204.1±0	262.6±2.6	157.7±1.6	204.1±0	204.1±0
药物含量 /%	101.0±0.1	129.0±4.6	69.0±1.2	100.1±1.1	100.6±0.3
d(0.1)/nm	195.5±12.5	230.6±5.5	189.5±16.7	195.5±12.5	191.3±8.7
d(0.5)/nm	239.2±2.6	263.8±1.3	234.7±4.2	239.2±2.6	236.3±3.9
d(0.9)/nm	289.4±21.3	299.9±4.0	286.8±12.1	289.4±21.3	287.8±6.1
ζ 电位 /mV	− 53.7±0.5	− 34.6±1.7	− 38.2±0.7	− 53.7±1.5	− 52.5±0.8

较大。制剂②（含 20%大豆油）与制剂①（含 10%大豆油和 10%中链甘油三酸酯）的油相占比均为 20%，而制剂③（含 5%大豆油和 5%中链甘油三酸酯）的油相占比为 10%，且 3 种制剂中所含乳化剂均为 1.2%。这表明，D 值差异可能与油相比例有关。

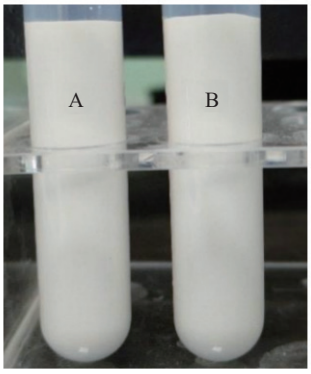
2.4 现有评价方法研究

2.4.1 静置观察法

将不同厂家的制剂①（厂家 1，批号 21112831、22070431、22070731；厂家 2，批号 19221051、22212052）充分摇匀，然后分别于 2 ～ 8 ℃、室温、60 ℃避光静置，在 0 ～ 60 d 定期观察样品性状。结果显示，2 个厂家的制剂①于 2 ～ 8 ℃和室温贮存 60 d，目视均无分层现象；60 ℃条件下，厂家 2 样品在贮存 34 d 时底部出现少量气泡，60 d 时发生明显分层，下层较透光，而厂家 1 样品无明显变化。

2.4.2 离心法

将制剂①充分摇匀后置离心管中，于 25 ℃离心（1 717×*g*）15 min，观察样品性状。结果显示，厂家 1 样品和厂家 2 样品无明显区别，目视均未出现明显分层。



A—厂家 1 样品（批号 22070931）；B—厂家 2 样品（批号 22212052）。

图 3　不同厂家的样品离心后的外观

Fig.3　Appearances of Samples from Different Manufacturers after Centrifugation

2.4.3 稳定性分析仪测定法

稳定性分析仪基于多重光散射、垂直扫描及离心加速原理，能快速表征样品的物理稳定性[13]。取制剂①适量于样品池中，在温度 25 ℃、相对离心力 540×*g*、检测波长 870 nm 的条件下，记录样品的透射谱线，每 5 s 记录 1 次，共 300 次；每 10 s 记录 1 次，共 300 次；每 15 s 记录 1 次，共 200 次；每 20 s 记录 1 次，共 200 次。最终共获得 1 000 条谱线。

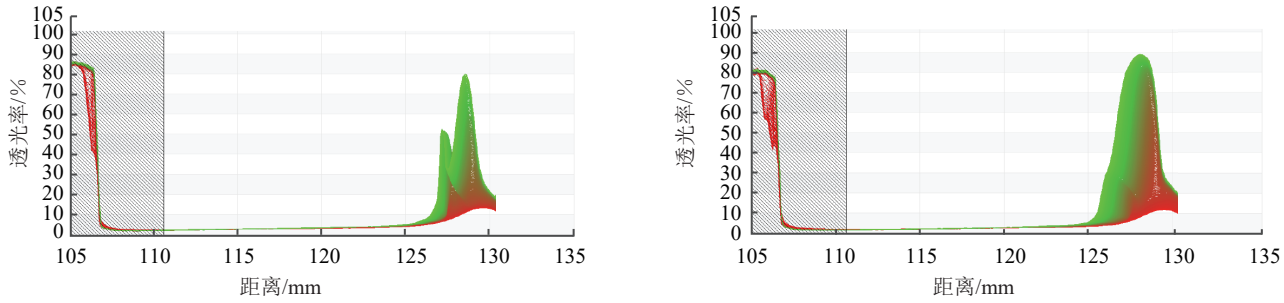
在透光率图谱中，横坐标表示样品管中沿径向的不同位置与旋转中心间的距离，范围为 110.7 ～ 130.5 mm（110.7 mm 处为样品管顶部，130.5 mm 为样品管底部）；纵坐标表示透光率，透光率越高，则脂肪乳中乳滴浓度越低。采用 SEPView 6.4 软件对 3.2 h 内的测量值进行计算，得到脂肪乳的不稳定性指数（数值范围从 0 到 1 表示稳定性从弱到强）。

结果（图 4）显示，厂家 1 和厂家 2 样品的图谱稍有差异，但均随时间推移，样品管底部透光率增加，底部颗粒浓度降低，提示发生了分层。厂家 1 和厂家 2 的样品不稳定性指数分别为 0.079 和 0.128。

3　讨论

本研究采用比浊法、静置观察法、离心法及稳定性分析仪测定法对不同厂家、不同品种脂肪乳注射液的分层稳定性进行了综合评价。与静置观察法相比，比浊法耗时更短；与离心法相比，比浊法能更准确地反映真实贮存条件下的实际稳定性；与稳定性分析仪测定法相比，比浊法具有仪器易得、便于推广的优点。综上所述，比浊法可用于脂肪乳分层稳定性的研究，为该类制剂处方开发及工艺优化提供一种新的快速评价手段。

然而，比浊法仍存在一定的局限性。为规避多重光散射影响，需对样品进行高倍数稀释，但稀释会降低连续相黏度、改变乳化剂浓度等，从而影响样品乳滴真实分布状态。虽然本研究是在取样稀释后立即检测，但现有技术无法完全揭示脂肪乳稀释过程对分层稳定性的潜在影响。此外，本研究尚未得到不可逆分层发生时脂肪乳上下层浊度差值及 D 值，主要原因为研究用样品均为处方工艺成熟的上市品种，在研究周期内仅发生可逆性分层，后续可对分层稳定性未知的脂肪乳进行深入探究，进一步明确比浊法在不同分层阶段的适用性边界，为其更广泛的应用提供依据。



A—厂家 1（批号 22070931）；B—厂家 2（批号 22212052）。

注：红色谱线代表测试开始时的初始透射率谱线（反映样品在离心或静置前的原始状态），绿色谱线代表测试结束时的最终透射率谱线（反映样品经过一段时间离心后的最终状态）。

图 4 制剂①的透射曲线

Fig.4 Transmission Curves of Formulation ①

参考文献：

[1] Low L E, Siva S P, Ho Y K, *et al*. Recent advances of characterization techniques for the formation, physical properties and stability of pickering emulsion [J]. *Adv Colloid Interface*, 2020, **277**: 102117.

[2] Deb T K, Lebaz N, Ozdemir M S, *et al*. Monitoring and modeling of creaming in oil-in-water emulsions [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2022, **61**(13): 4638-4647.

[3] Kupikowska-stobba B, Domagala J, Kasprzak M M. Critical review of techniques for food emulsion characterization [J]. *App Sci*, 2024, **14**(3): 1069.

[4] 董武军, 叶军, 吴朝阳. 载药脂肪乳的质量控制进展[J]. 中国食品药品监管, 2019(10): 34-40.

[5] 赵辰, 祁小乐, 范瑞鑫. 特殊注射剂研发过程中的关键质量属性和质量风险管理[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(1): 125-131.

[6] 牟良玉, 杨瑞, 张辛宁, 等. 雷公藤甲素-甘草酸二铵复方脂肪乳的制备及质量评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, **38**(9): 886-893.

[7] 贺周扬, 王琴, 郭秀彩, 等. 快速稳定性分析方法研究增稠剂对丙泊酚乳状注射液稳定性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(11): 1358-1362.

[8] 杨培培, 张丽雯, 程钢, 等. 脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液稳定性研究[J]. 中国药业, 2024, **33**(2): 60-62.

[9] 孙铸宇, 李紫宁, 朱贤琨, 等. 利用浊度法测定悬浮物浓度的关键影响因素分析及精度优化控制研究进展[J]. 环境科学学报, 2025, **45**(11): 154-168.

[10] 李红, 鲍玉海, 贺秀斌. 水体浊度不同测量原理的对比分析[J]. 中国水土保持科学, 2023, **21**(5): 1-8.

[11] 俞小娟, 李玮玉, 李萌, 等. 注射用英夫利西单抗国家标准的建立与思考[J]. 中国药事, 2025, **39**(1): 88-95.

[12] Rust S, Pauer W. Determination of inline-particle sizes by turbidity measurement in high solid content emulsion polymerisations [J]. *J Polym Res*, 2022, **29**(7): 307-313.

[13] 张道明, 王佳琪, 赖全勇, 等. 黄原胶悬浮液的制备及其稳定性分析[J]. 离子交换与吸附, 2025, **41**(6): 490-495.