

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610104939.8

[51] Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 23 日

[11] 公开号 CN 1965807A

[22] 申请日 2006.11.21

[21] 申请号 200610104939.8

[71] 申请人 西安力邦制药有限公司

地址 710075 陕西省西安市高新二路 18 号

[72] 发明人 陈 涛 王汝涛 王惟娇 田江平

[74] 专利代理机构 西安通大专利代理有限公司
代理人 李郑建

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂

[57] 摘要

本发明公开了一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，制得的该脂肪乳注射制剂所包含的有效组分的重量百分比为：乳化剂：0.6% - 2%，油溶性稀释剂：10% - 30%，氧化剂，0 - 1%，等渗调节剂：0.15% - 0.25%，余量为注射用水；所述的乳化剂为饱和脂肪酸卵磷脂，油溶性稀释剂为精制大豆油或其它精制油，氧化剂为维生素 E 或其它抗氧化剂，等渗调节剂为甘油。本发明采用饱和脂肪酸卵磷脂取代普通的蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，饱和脂肪酸卵磷脂的稳定性好，不易氧化分解，因此从源头上抑制了毒性成分的产生，降低了不良反应的发生率，提高了药物的安全性，同时提高了制剂的质量。

1. 一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，其特征在于制得的该脂肪乳注射制剂所包含的有效组分的重量百分比为：乳化剂：0.6%-2%，油溶性稀释剂：10%-30%，氧化剂，0-1%，等渗调节剂：0.15%-0.25%，余量为注射用水；

所述的乳化剂为饱和脂肪酸卵磷脂，所述的油溶性稀释剂为精制油，所述的氧化剂为维生素 E，所述的等渗调节剂为甘油。

2. 如权利要求 1 所述的一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，其特征在于，所述的饱和脂肪酸卵磷脂为天然或半人工合成的或完全人工合成的饱和脂肪酸蛋黄卵磷脂和饱和脂肪酸大豆卵磷脂，或天然或半人工合成的或完全人工合成的氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂和氢化脂肪酸大豆卵磷脂；或采用其它方法制备的饱和脂肪酸卵磷脂或氢化脂肪卵磷脂。

3. 如权利要求 1 所述的一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，其特征在于，所述的精制油为精制大豆油、精制玉米油、精制葵花子油、精制花生油、精制芝麻油、精制菜子油或本领域常用的精制油中的任一种。

一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂

技术领域

本发明属于医用药品系列，涉及一种药物新制剂及其制备，特别是一种一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，制得的注射剂符合水包油型静脉注射剂的要求。

背景技术

脂肪乳(lipid emulsion or fat emulsion)是近年来发展较快的药物新剂型，具有很高的临床和经济价值^[1-2]。脂肪乳是以植物油（主要成分为脂肪酸甘油三酯）、磷脂乳化剂、等渗剂和注射用水制成的稳定的水包油型(o/w)乳剂^[3]。脂肪乳剂的乳粒小，与人体易吸收的乳糜微粒大小近似，其不含热原，无抗原性，经静脉输注，能完全被机体代谢和利用，可用于手术前后，消化道疾病导致的吸收障碍及各种不能进食的病人等，以补充脂肪营养，给病人提供能量，防止体内必需脂肪酸的缺乏。脂肪乳剂除了提供机体代谢所需的能量外，还为机体提供生物膜和生物活性物质代谢所需的多种不饱和脂肪酸，因此在临床中得到广泛的应用。

由于普通脂肪乳制剂使用的乳化剂大豆或蛋黄卵磷脂化学性质不稳定，在乳剂制备过程中容易氧化及水解，使得乳化效果下降，氧化及水解产物不但引起乳剂质量的降低同时会导致过敏及溶血等毒副作用的产生。本发明在脂肪乳的配方中采用饱和脂肪酸蛋黄或大豆卵磷脂取代普通的蛋黄或大豆卵磷脂，饱和脂肪酸蛋黄或大豆卵磷脂的稳定性好，不易被氧化，在提高了乳化剂的乳化效果的同时降低了氧化产物进入制剂中，确保了药物制剂的稳定性和产品质量。

发明内容

本发明的目的在于提供一种高稳定性及高质量的利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，该脂肪乳注射剂预期能够在临床应用中可降低不良反应的发生率。

为了实现上述任务，本发明采取如下的技术方案：

一种利用饱和脂肪酸卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，其特征在于，制得的该脂肪乳注射剂所包含的有效组分的重量百分比为：乳化剂：0.6%-2%，油溶性稀释剂：10%-30%，氧化剂，0-1%，等渗调节剂：0.15%-0.25%，余量为注射用水；

所述的乳化剂为饱和脂肪酸卵磷脂，油溶性稀释剂为精制油，氧化剂为维生素 E，等渗调节剂为甘油。

本发明采用饱和脂肪酸卵磷脂取代普通的蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳注射剂，饱和脂肪酸卵磷脂的稳定性好，不易氧化分解，因此从源头上抑制了毒性成分的产生，降低了不良反应的发生率，提高了药物的安全性，同时提高了制剂的质量。

具体实施方式

为了更清楚的理解本发明，以下结合发明人给出的实施例对本发明作进一步的详细描述。

在本部分的具体制备和质量评价实验过程涉及以下相关参考文献：

- [1] 朱维铭. 脂肪乳的进展. 江苏临床医学杂志, 2002, 6 (2): 100-103;
- [2] 陈亭苑. 静脉脂肪乳剂的应用和进展. 肠外与肠内营养. 1995, 2(4): 247-252;
- [3] 毕殿洲. 药剂学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 196;
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M] 第2部. 北京: 北京化学工业出版社, 2005. 附录 VI、XIE;
- [5] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 脂肪乳注射液 (C14-24) 中华

人民共和国药品标准[M]. 第2部第6(生化药品 第一分册). 1998; 7-121。

1. 发明的原料、处方、制备工艺及工艺流程、实施例：

1.1 主要制剂处方原料在处方中的作用：

药物或辅料	作用
大豆油（注射用）	油溶性稀释剂
饱和脂肪酸卵磷脂（注射用）	乳化剂
维生素 E	抗氧化剂
甘油	等渗调节剂

1.2、制备工艺

本申请配方中的饱和脂肪酸卵磷脂，是指天然或半人工合成的或完全人工合成的饱和脂肪酸蛋黄卵磷脂和饱和脂肪酸大豆卵磷脂，或天然或半人工合成的或完全人工合成的氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂和氢化脂肪酸大豆卵磷脂；或采用其它方法制备的饱和脂肪酸卵磷脂或氢化脂肪卵磷脂。

所述的油溶性稀释剂是指精制大豆油、精制玉米油、精制葵花子油、精制花生油、精制芝麻油、精制菜子油或本领域常用的精制油中的任一种。

所述的抗氧化剂为维生素 E 或其它抗氧化剂；

以下使申请人以氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂、大豆油、维生素 E 为例，给出的制备工艺，整个生产过程在氮气保护下进行。

取处方量大豆油、维生素 E、氢化蛋黄卵磷脂加热搅拌 10-20min 左右使之完全溶解。另取适量的注射用水，加入甘油。在氮气保护的条件下，将氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂、维生素 E 油溶液缓慢的加入用剪切机高速搅拌（3000r/min）的甘油水溶液中，在氮气保护的条件下继续搅拌 30min，即得初乳溶液。经高压均质机均质 7-8 次，压力为 100MPa，至粒径范围在 180-300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封，115℃灭菌 30min，最终产品应该是均匀的乳状溶液，没有沉淀、分层和飘油现象。灯检合格后，包装。在 25℃以下贮藏。

1.3、实施例

第一部分：饱和脂肪酸卵磷脂的用量范围

本发明对所列饱和脂肪酸卵磷脂（以氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为例）的用量范围进行了验证。在本发明的工艺和条件下都保证可以制成稳定的氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂脂肪乳制剂。磷脂用量更高毫无疑问可以制成稳定的氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂脂肪乳制剂，多余的氢化脂肪酸卵磷脂会生成少量的脂质体或胶束，同时会造成成本的上升，不需专门讨论。本实验以 20%大豆油为例：

实施例 1：低氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂含量的脂肪乳制剂

处方：

大豆油（注射用）	200.0g
氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂（注射用）	6.0g
维生素 E	3.0g
甘油	22.0g
注射用水	加至 1000ml

取维生素 E3.0g、精制大豆油 200.0g，加入 6.0g 氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂，加热搅拌约 10-20min 混匀。另取注射用水 700ml，加入甘油 22.0g。在氮气保护和搅拌条件下，将氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂油溶液加入甘油水溶液中，调节总量至 1000ml。经高压均质机均质 7-8 次，均质压力为 100MPa，至粒径范围在 180nm -300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封。115℃灭菌 30min，灯检合格后，包装。在 25℃以下贮藏。

实施例 2：高氢化脂肪酸卵磷脂含量的脂肪乳制剂

处方：

大豆油（注射用）	200.0g
氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂（注射用）	20.0g
维生素 E	3.0g

甘油	22.0g
注射用水	加至 1000ml

取维生素 E3.0g、精制大豆油 200.0g，加入 20.0g 氢化卵磷脂，加热搅拌约 10-20min 混匀。另取注射用水 700ml，加入甘油 22.0g。在氮气保护和搅拌条件下，将氢化卵磷脂油溶液加入甘油水溶液中，调节总量至 1000ml。经高压均质机均质 7-8 次，均质压力为 100MPa，至粒径范围在 180nm-300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封。115℃灭菌 30min，灯检合格后，包装。在 25℃以下贮藏。

第二部分：精制稀释溶剂油的用量范围

本发明对所列精制稀释剂油的用量范围进行了验证。在本发明的工艺和条件下所列精制稀释剂油（以大豆油为例）的用量在 10-30% 重量含量范围内的任一用量都保证可以制成稳定的脂肪乳制剂。

以 1.2% 氢化蛋黄卵磷脂乳化剂为例：

实施例 3：高大豆油含量的脂肪乳制剂（30%，重量含量）

处方：

大豆油（注射用）	300.0g
氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂（注射用）	12.0g
维生素 E	3.0g
甘油	22.0g
注射用水	加至 1000ml

取维生素 E3.0g、精制大豆油 300.0g，分别加入 12.0g 氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂，加热搅拌约 10-20min 混匀。另取注射用水 600ml，加入甘油 22.0g。在氮气保护和搅拌条件下，调节总量至 1000ml。经高压均质机均质 7-8 次，均质压力为 100MPa，至粒径范围在 180nm-300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封。115℃灭菌 30min，灯检合格后，包装。在 25℃以下贮藏。

实施例 4：低大豆油含量的脂肪乳制剂（10%，重量含量）

处方：

大豆油（注射用）	100.0g
氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂（注射用）	12.0g
维生素 E	3.0g
甘油	22.0g
注射用水	加至 1000ml

取维生素 E 3.0g、精制大豆油 100.0g，分别加入 12.0g 氢化蛋黄卵磷脂，加热搅拌约 10-20min 混匀。另取注射用水 800ml，加入甘油 22.0g。在氮气保护和搅拌条件下，调节总量至 1000ml。经高压均质机均质 7-8 次，均质压力为 100MPa，至粒径范围在 180nm -300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封。115℃灭菌 30min，灯检合格后，包装。在 25℃以下贮藏。

2. 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为乳化剂制备的脂肪乳制剂的质量评价实验

2.1 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为乳化剂制备的脂肪乳制剂的质量研究

2.1.1 材料与方法

仪器 Emulsi Flex-C5 高压乳匀机(加拿大 Avestin 公司), Waters HPLC 系统, Multisizer 3 库尔特计数器(Becman Coulter), Masterflex L/S 蠕动泵, 岛津 CR-2AX 积分仪, 100 DIOL 250 * 4.0mm 色谱柱 (Merck LiChrospher), 紫外可见分光光度计 (Beckman); Labconco Stoppering Tray Dryer 冷冻干燥机。

药品与试剂

氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂及精制蛋黄卵磷脂（西安力邦制药有限公司）。大豆油、甘油、维生素 E、油酸对照品（Sigma，含量 99%）、溶血磷脂对照品（Sigma，含量 99%）、生化用棕榈酸（Sigma，含量 ≥99%）、鲎试剂和鲎试剂检查用水（湛江安度斯生物有限公司产），其他试剂为色谱纯、分

析纯或化学纯。

实验方法：

制备以氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为乳化剂的脂肪乳制剂

分别制备以氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为乳化剂的脂肪乳制剂及以蛋黄卵磷脂制备脂肪乳制剂。制备方法为：取维生素 E 3.0g、精制大豆油 200.0g，加入 12.0g 氢化卵磷脂或普通卵磷脂，加热搅拌约 10-20min 混匀。另取注射用水 700ml，加入甘油 22.0g。在氮气保护和搅拌条件下，将氢化卵磷脂或普通卵磷脂油溶液加入甘油水溶液中，调节总量至 1000ml。经高压均质机均质 7-8 次，均质压力为 100MPa，至粒径范围在 180nm -300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封。115℃灭菌 30min，灯检合格后，包装。

pH 值及乳粒大小的测定：

pH 值测定参照中国药典方法测定，应为 pH 值 6.0-8.5 (20%) 脂肪乳制剂^[4]乳粒大小和分布 以膜过滤的氯化钠溶液为空白介质，用库尔特计数器采用时间模式计数大于 0.5 μ m 的粒子数，在符合背景测定要求后，取 0.5 μ l 脂肪乳样品置测样杯加空白介质至 10ml，摇匀后计数其中 >1 和 > 5 μ m 的粒子百分数。在大于 0.5 μ m 的乳粒总数中，大于 1 μ m 的乳粒数不得超过 3% 并不得有大于 5 μ m 的乳粒^[5]。

游离脂肪酸含量测定：

取适量棕榈酸用正庚烷溶解并定容得 0.5mmol/L、1.00mmol/L 和 1.50mmol/L 的标准溶液。依据药典方法制作标准曲线方程^[4]。取 1ml 脂肪乳样品置 20ml 具塞试管中，同上萃取与滴定，仅加 3ml 水使分层，记录所耗滴定液体积，代入标准曲线方程计算游离脂肪酸浓度。

甘油三酯含量测定：

甘油三酯含量测定采用 HPLC 方法^[4]，色谱柱为 250mm×4.0mm 硅胶柱，

流动相为正己烷：异丙醇：醋酸（98.9：1：0.1）；稀释液为正己烷：丙醇（1：1），流速 $0.8\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ，温度 60°C 。取大豆油、油酸对照品制备标准回归方程，将测得样品的峰面积代入方程计算大豆油含量，并计算相当于标示量的百分含量，应在 95.5~105.0% 之间。

溶血磷脂含量测定：

用正相液相色谱法^[4]，采用二醇柱梯度洗脱和光散射检测器测定溶血磷脂量。流动相 A 为正庚烷：异丙醇（43：57），稀释液为异丙醇-正庚烷溶液（2：1），流动相 B 为正庚烷：异丙醇：水（29.5：59：11.5）。精称溶血磷脂对照品制备标准回归方程。取样品 1ml 置 10ml 量瓶中，加稀释液至刻度，进样记录峰面积，代入回归方程计算溶血磷脂的浓度。

过氧化值测定：

取 10ml 样品置碘量瓶中，置冷冻干燥机中除水分得透明的凝胶状物，加 30ml 冰醋酸-氯仿混合液（3：2）溶解，立即加 0.5ml 碘化钾饱和溶液，氮气保护下不断搅拌反应 10min，加 30ml 水、加 1ml 1% 淀粉指示液，立即用 $0.01\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的硫代硫酸钠液滴定至蓝色消失，记录滴定液的消耗量，同时用空白校正，计算过氧化值。

氧基苯胺测定：

精取 10ml 脂肪乳置三角烧瓶中冻干 24h 去水分，冻干物加 20% 异丙醇的异辛烷溶液溶解并稀释至 25ml，摇匀。在 350nm 处，以 20% 异丙醇的异辛烷溶液作空白，测定样品液 1 的吸收度。吸取 5ml 样品液 1 至试管中加 1ml 甲氧基苯胺醋酸溶液，加塞振摇。在加入甲氧基苯胺醋酸溶液 10min 后，以含异丙醇的异辛烷溶液与甲氧基苯胺醋酸溶液合液空白，于 350nm 处测样品的吸收度，计算甲氧基苯胺值^[4]。

细菌内毒素检查：

试验前先对购得的鲎试剂进行灵敏度复核。参照中国药典细菌内毒素检

查法^[4]，用一定灵敏度的鲎试剂与样品中的细菌内毒素发生反应形成凝胶，以判断检品中的细菌内毒素是否超限。然后各取样品原液用鲎试剂检查用水稀释，进行干扰试验，证实对鲎试剂无抑制和增强作用后再检查脂肪乳样品的内毒素，每毫升含内毒素不得超 0.5EU · ml⁻¹。

2.1.2 实验结果

2.1.2.1 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂的质量评价

利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂与普通蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂的外观均为白色乳状液。实验进一步对比两种样品的 pH 值、乳粒大小和分布及甘油三酯及游离脂肪酸含量等质量参数，发现利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳样品中乳粒粒径大于 1μm 的百分比数量及游离脂肪酸含量显著低于使用蛋黄卵磷脂制备的样品，但两样品的质量参数均能达到药典规定的质量标准，见表 1。

表 1 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂的质量评价 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

分组	pH 值	乳粒 (%)		游离脂肪酸 (mmol · L ⁻¹)	甘油三酯 (mg · ml ⁻¹)
		>1μm	>5μm		
氢化组	8.20±0.12	0.42±0.02	0	0.70±0.02	0.6022±0.04
普通组	8.10±0.14	0.87±0.03*	0	0.83±0.04*	0.8210±0.05

* p<0.05 vs 氢化组.

2.1.2.2 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂中溶血磷脂、过氧化值、甲氧基苯胺及内毒素含量的测定

实验进一步对比两种样品中溶血磷脂、过氧化值、甲氧基苯胺及内毒素含量进行测定，发现其采用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂中的溶血磷脂、过氧化值显著低于采用普通卵磷脂制备的脂肪乳制剂。而甲氧基苯胺、内毒素未见差异且均符合药典规定的质量标准，见表 2。

表 2 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂的溶血磷脂、过氧化值及

内毒素的评价 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

分组	溶血磷脂 (mg · ml ⁻¹)	过氧化值 (mmol · L ⁻¹)	甲氧基苯胺 (mg · ml ⁻¹)	内毒素 (< EU · ml ⁻¹)
氢化组	0.33 ± 0.02	0.05 ± 0.001	1.69 ± 0.14	0.3
普通组	0.34 ± 0.04	0.09 ± 0.003*	1.66 ± 0.18	0.3

* p<0.05 vs 氢化组.

2.2 氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂的稳定性实验

2.2.1 材料与方法

仪器 Emulsi Flex-C5 高压乳匀机(加拿大 Avestin 公司), Waters HPLC 系统。

药品与试剂 氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂及精制蛋黄卵磷脂(西安力邦制药有限公司)。大豆油、甘油、维生素 E、油酸对照品 (Sigma, 含量 99%)、其他试剂为色谱纯、分析纯或化学纯。

2.2.2 实验方法

分别制备以氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为乳化剂的脂肪乳制剂及以蛋黄卵磷脂制备脂肪乳制剂。制备方法为：取维生素 E3.0g、精制大豆油 200.0g，加入 12.0g 氢化卵磷脂或普通卵磷脂，加热搅拌约 10-20min 混匀。另取注射用水 700ml，加入甘油 22.0g。在氮气保护和搅拌条件下，将氢化卵磷脂或普通卵磷脂油溶液加入甘油水溶液中，调节总量至 1000ml。经高压均质机均质 7-8 次，均质压力为 100MPa，至粒径范围在 180nm -300nm，调节 pH 6.0-8.5，过滤，分装，通入氮气，密封。115℃灭菌 30min，灯检合格后，包装。所有样品均贮藏于暗处，贮藏温度分别为 10℃，20℃，40℃。按固定的时间间隔取出进行检验。每次取样时间为 0、3、6、12、18 月，测定样品 pH 值和游离脂肪酸浓度同时记录样品的外观变化。

2.2.3 结果

2.2.3.1 贮藏 12 个月后，样品均存在不同程度的上下“浓度”差异现象，

但只要将样品轻轻上下翻动 2-3 次，这种现象即完全消失。

2.2.3.2 两种脂肪乳样品在 10℃，20℃，40℃条件下经 0，3，6，12，18 个月贮藏，分别测定 pH 值和游离脂肪酸浓度，结果见（表 1）。从表 1 中可以看出，随贮藏温度和贮藏时间的变化，对 pH 及游离脂肪酸两个项目影响较大。从结果中发现采用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂为乳化剂制备脂肪乳制剂在放置 12 个月后其 pH 值和游离脂肪酸浓度变化显著低于用普通蛋黄卵磷脂制备脂肪乳制剂。pH 值和游离脂肪酸浓度是衡量脂肪乳制剂稳定性的重要指标之一。

表 1 利用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂的稳定性评价（n=3）

分 组	温度(℃)	10℃					20℃				40℃			
	时间(月)	0	3	6	12	18	3	6	12	18	3	6	12	18
氢 化 组	pH	8.2	8.2	8.1	8.1	8.1	8.2	8.1	8.0	7.9	8.1	7.9	7.7	7.6
	游离脂肪 酸	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9	1.0	1.1
普 通 组	pH	8.2	8.1	7.9	8.0	7.9	8.1	7.9	7.7	7.6	7.8	7.2	6.8	6.6
	游离脂肪 酸	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	0.8	1.0	1.2	1.3	1.1	1.9	2.0	2.2

2.3 结论

本发明在制备脂肪乳注射剂的配方中采用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂取代普通的蛋黄卵磷脂，由于前者在制剂的制备过程中的稳定性好，不宜被氧化，从而使乳化剂的乳化效果增强，并直接导致了产品质量的提升。同时稳定性实验结果也显示使用氢化脂肪酸蛋黄卵磷脂制备的脂肪乳制剂与普通脂肪乳制剂相比，pH 值和游离脂肪酸浓度保持长时间的相对稳定，而 pH 值和游离脂肪酸浓度是衡量脂肪乳制剂稳定性的重要指标之一。因此可以认为使用氢化脂肪酸卵磷脂可增加药物制剂的稳定性。

由于普通脂肪乳制剂使用的乳化剂蛋黄卵磷脂在制剂过程中都容易被

氧化，而氧化产物会随制剂进入人体内，在体内磷脂的氧化产物会导致过敏等系列不良反应的发生。本发明在脂肪乳的配方中采用氢化蛋黄卵磷脂取代普通的蛋黄卵磷脂，氢化蛋黄卵磷脂的稳定性好，不易氧化分解，因此从源头上抑制了毒性成分的产生，降低了不良反应的发生率，提高了药物的安全性。