

· 药咖论坛 ·

脂质药用辅料氧化指标的研究现状与挑战

唐浩^{1,2#}, 孙银银^{2#}, 甘勇^{1,2,3}, 郭仕艳^{2*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201210; 3. 中国科学院上海药物研究所原创新药研究全国重点实验室, 上海 201210)

【摘要】 脂质药用辅料的氧化监测对于确保药品的质量和安全性至关重要。目前各国药典已收录的适用于脂质药用辅料的氧化指标包含过氧化值、甲氧基苯胺值和总氧化值, 各国药典未收录但相关行业标准已收录或文献研究报道的氧化指标包含共轭二烯值、硫代巴比妥酸值和羰基值。综述脂质药用辅料氧化指标的研究现状, 分析其适用性和局限性及面临挑战, 以期对脂质药用辅料的氧化监测提供参考。

【关键词】 脂质药用辅料; 氧化产物; 氧化指标

【中图分类号】 R944

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2025) 02-0100-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2025.02.003

Research Status and Challenges of Oxidation Indexes of Lipid-Based Pharmaceutical Excipients

TANG Hao^{1,2}, SUN Yinyin², GAN Yong^{1,2,3}, GUO Shiyan²

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China; 3. National Key Laboratory of Original Innovative Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China)

【Abstract】 The oxidation monitoring of lipid-based pharmaceutical excipients is crucial for ensuring the quality and safety of pharmaceutical products. The oxidation indexes applicable to lipid-based pharmaceutical excipients currently included in the pharmacopoeias of various countries encompass the peroxide value, anisidine value, and total oxidation value. Additionally, indexes such as the conjugated diene value, thiobarbituric acid value, and carbonyl value, which are not officially included in the pharmacopoeia but have been documented in relevant industry standards and literature, are also used to assess the oxidative status of lipid-based pharmaceutical excipients. This review examines the current research on these oxidation indexes for lipid-based pharmaceutical excipients, and analyzes their applicability, limitations, and challenges, aiming to provide some reference for the oxidation monitoring of lipid-based pharmaceutical excipients.

【Key words】 lipid-based pharmaceutical excipient; oxidation product; oxidation index

脂质药用辅料具有提高难溶性药物溶解度、增加药物生物利用度、改善药物稳定性、精确调控药物释放速率等作用, 广泛应用于纳米乳、脂质体、脂质液晶和油溶液等脂质制剂中, 在提升药物的安全性和有效性方面发挥关键作用。然而, 常用的脂质药用辅料由于含有不饱和脂肪酸链而极易氧化,

生成的氧化产物组成复杂, 涉及氢过氧化物、不饱和和醛、饱和醛、酮等。这些氧化产物具有细胞毒性、致突变性、肝脏毒性和致癌性等, 安全性风险极大。因此, 脂质药用辅料的氧化监测对于确保药品的质量和安全性至关重要。本文综述了脂质药用辅料氧化指标的研究现状, 分析其适用性和局限性及面临挑战, 旨在为脂质药用辅料的氧化监测提供参考。

接受日期: 2024-12-06

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 82104078); 国家药典委员会制修订标准课题 (No. 2024Y26)

*** 通信作者:** 郭仕艳, 正高级工程师;

研究方向: 创新脂质制剂的研究及应用;

E-mail: syguo@simm.ac.cn

贡献等同

1 脂质药物辅料种类及氧化机制

1.1 脂质药用辅料种类

脂质药用辅料的主要成分是高级脂肪酸与甘油形成的酯^[1], 常用的脂质药用辅料^[1-4]包括大豆磷脂、蛋黄卵磷脂、大豆油、鱼油、玉米油和芝麻油等,

其分别含有油酸、亚油酸、亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸等不饱和脂肪酸链。

1.2 脂质药用辅料氧化机制

脂质药用辅料中不饱和脂肪酸链极易受到自由基的攻击而发生氧化反应, 氧化过程通常分为 3 个阶段, 即产生自由基的起始阶段、反应性化合物数

量增加的传播阶段、反应性化合物降解或相互反应形成非反应性化合物的终止阶段^[5-6]。第 1 阶段脂质药用辅料中不饱和脂肪酸会氧化生成初级氧化产物, 即氢过氧化物。氢过氧化物不稳定, 在第 2 和第 3 阶段会进一步生成次级氧化产物, 包括饱和醛、不饱和醛、酮、酸^[7]等 (见图 1)。

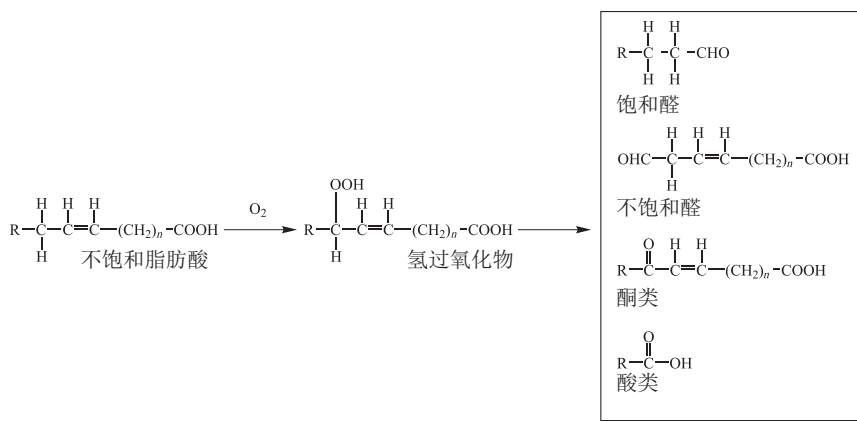


图 1 脂质药用辅料氧化过程示意图

Figure 1 Schematic diagram of the oxidation process of lipid-based pharmaceutical excipients

2 脂质药物辅料氧化指标研究

脂质药用辅料氧化产物中的氢过氧化物具有细胞毒性, 饱和醛、酮具有致突变性, 不饱和醛具有细胞毒性、肝脏毒性和致癌性^[8], 安全性风险极高。因此, 采用合适的氧化指标来监测脂质药用辅料氧化产物具有重要意义。现有脂质药用辅料氧化指标涉及多种, 本文重点综述高风险氧化产物的氧化指标的研究进展, 将这些氧化指标按照是否已被药典标准收录进行分类, 具体介绍如下。

2.1 药典标准收录的氧化指标

2.1.1 过氧化值 过氧化值是测定初级氧化产物 (即氢过氧化物) 的重要指标。常用的测定方法为滴定法, 测定原理为氢过氧化物与碘化钾反应生成碘, 再用硫代硫酸钠标准液滴定生成的碘。过氧化值表示为每千克样品中碘的毫克当量 ($meq \cdot kg^{-1}$), 或每千克样品中氢过氧化物的毫摩尔数^[9]。过氧化值测定原理如图 2 所示。

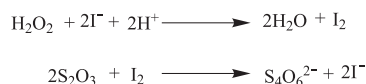


图 2 过氧化值测定原理

Figure 2 Principle of peroxide value determination

现行版药典中, 除日本药典 JP18.0^[10] 外, 中国药典 2020 年版^[11]、美国药典 USP-NF2024^[12] 和欧洲药典 EP11.0^[13] 的通则部分均收录了过氧化值, 测定方法均为滴定法; 具体品种项下, 多国药典标准也收录了脂质药用辅料的过氧化值, 其限度为 3.0~10.0, 具体见表 1。中国、美国及国际标准化组织 (International Organization for Standardization, ISO) 等油脂相关行业标准收录过氧化值情况见表 2。

对脂质药用辅料及相关制剂的过氧化值的研究显示, 在氧化初期, 过氧化值呈上升趋势, 说明氧化过程中生成的氢过氧化物的量在逐渐增加; 但随着氧化程度进一步加深, 过氧化值出现下降现象, 可能是由于过氧化值表征的氢过氧化物不稳定, 进一步分解为次级氧化产物, 在氧化的中后期阶段, 氢过氧化物的分解速度大于生成速度, 导致过氧化值下降^[14-15]。这一变化趋势在食用油脂的过氧化值研究也有报道, Hu 等^[16] 研究发现, 大豆油在煎炸过程中, 过氧化值呈先上升后下降的趋势, 并最终趋于稳定, 与大豆油氧化状态达到平衡有关。Vieira 等^[17] 通过紫外光谱分析, 研究了在微波加

热过程中, 玉米油的过氧化值在加热 4~6 min 后增加, 随后出现下降。Afshar 等^[18] 利用美国分析化学家协会 (Association of Official Analytical Chemists,

AOAC) 测定法 965.33 测定芝麻油发现, 芝麻油初始过氧化值较高, 在长时间储存后过氧化值出现下降。

表 1 药典标准关于过氧化值的收载信息

Table 1 Information on peroxide value in current pharmacopoeias

药典	通则收载部分		具体品种项下	
	通则名称	测定方法	具体品种	限度
中国药典 2020 年版	通则 0713 脂肪与脂肪油测定法	滴定法	大豆油	≤ 10.0 或 ≤ 3.0 (供注射用)
			玉米油	≤ 10.0 或 ≤ 5.0 (供注射用)
			大豆磷脂	≤ 3.0
			蛋黄卵磷脂	≤ 3.0
美国药典 USP-NF2024	<401> 脂肪和不挥发油	滴定法	大豆油	≤ 10.0
			玉米油	≤ 10.0
			芝麻油	≤ 10.0
			鱼油, 含 ω-3 脂肪酸	≤ 5.0
欧洲药典 EP11.0	2.5.5 过氧化值	滴定法	芝麻油	≤ 10.0 或 ≤ 5.0 (肠外用)
			鱼油, 富含 ω-3 脂肪酸	≤ 10.0

表 2 行业标准关于过氧化值的收载信息

Table 2 Information on peroxide value in industry standards

行业标准	具体行业标准	适用范围	测定方法
ISO 标准	ISO 3960: 2017 《动植物油脂-过氧化值的测定-碘量法 (目测) 测定》	动植物油脂	滴定法
中国标准	GB 5009.227-2023 《食品安全国家标准食品中过氧化值的测定》	食品	滴定法
		食用动植物油脂和人造奶油	电位滴定法
美国标准	AOCS 官方方法 Cd 8-53 (2003)	动植物油脂	滴定法
美国标准	AOAC 官方方法 965.33	动植物油脂	滴定法

ISO: 国际标准化组织; AOCS: 美国石油化学家协会; AOAC: 美国分析化学家协会

综上, 国内外药典标准和油脂相关行业标准均收载了过氧化值, 多篇文献也显示将其作为初级氧化产物监测指标进行了研究, 可见其在监测脂质药用辅料氧化产物方面发挥了重要作用。由于过氧化值主要反映的是氧化产物中氢过氧化物的含量, 而氢过氧化物本身并不稳定, 易进一步分解生成其他次级氧化产物。随着脂质药用辅料氧化程度的加深, 其过氧化值可能会出现先增加后降低的现象。因此, 仅依赖单一的过氧化值指标, 难以对脂质药用辅料整体氧化情况做出全面的评估。

2.1.2 甲氧基苯胺值 甲氧基苯胺值是表征次级氧化

产物的指标, 常用的检测方法为紫外分光光度法, 其测定原理是在酸性条件下, 次级氧化产物 (特别是 α, β-不饱和醛) 与 4-甲氧基苯胺反应生成亚胺, 通过测定该化合物在特定波长 (通常为 350 nm) 下的吸光度, 计算甲氧基苯胺值, 进而反映样品中次级氧化产物含量。甲氧基苯胺值测定原理具体见图 3。

现行版药典中, 中国药典 2020 年版^[11]、美国药典 USP-NF2024^[12]、欧洲药典 EP11.0^[13] 在通则和具体品种项下收载了甲氧基苯胺值, 具体信息见表 3。中国、美国、日本等油脂相关行业标准收载了甲氧基苯胺值, 具体信息见表 4。

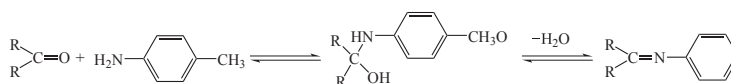


图 3 甲氧基苯胺值测定原理

Figure 3 Principle of anisidine value determination

表 3 药典标准关于甲氧基苯胺值的收载信息
Table 3 Information on anisidine value in current pharmacopoeias

药典	通则部分		具体品种项下	
	通则名称	测定方法	具体品种	限度
中国药典 2020 年版	0713 脂肪与脂肪油测定法	分光光度法	玉米油	≤ 8.0 (供注射用)
美国药典 USP-NF2024	<401> 脂肪和不挥发油	分光光度法	鱼油, 含 ω-3 脂肪酸	≤ 20.0
欧洲药典 EP11.0	2.5.36 甲氧基苯胺值	分光光度法	鱼油, 富含 ω-3 脂肪酸	≤ 30.0
日本药典 JP18.0	未收载	-	-	-

表 4 行业标准关于甲氧基苯胺值的收载信息
Table 4 Information on anisidine value in industry standards

行业标准	具体行业标准	适用范围	测定方法
ISO 标准	ISO 6885: 2016《动植物油脂茴香胺值*的测定》	测定动植物油脂, 主要是 α, β-不饱和醛	分光光度法
IUPAC 标准	油、脂肪和衍生物分析的标准方法	主要测定 2-烯醛和 2,4-二烯醛	分光光度法
中国标准	GB/T 24304-2009《动植物油脂茴香胺值的测定》	适用于动植物油脂中醛类 (主要指 α, β-不饱和醛) 的测定	分光光度法
美国标准	AOCS 官方方法 Cd 18-90 (2017)	测定动物和植物脂肪和油中醛 (主要是 2-烯醛和 2,4-二烯醛)	分光光度法
日本标准	JOCS 脂肪、油和相关材料分析标准方法 (2013)	测定动植物油脂 (对烯醛和烷二烯醛化合物敏感, 而对烷醛化合物不敏感)	分光光度法

* 茴香胺值即甲氧基苯胺值; ISO: 国际标准化组织; IUPAC: 国际纯粹与应用化学联合会; AOCS: 美国石油化学家协会; JOCS: 日本石油化学协会

对脂质药用辅料的甲氧基苯胺值的研究显示, 该指标随氧化产物的增加而增加, 如王法众等^[19]在对低甲氧基苯胺值的大豆油精炼工艺进行研究时发现, 随着大豆油中不饱和醛含量的增多, 甲氧基苯胺值出现增加。甲氧基苯胺值在食用油脂的应用也有报道, 如 Mohamed Ahmed 等^[20]研究发现金枪鱼罐头产品中的大豆油在加热后, 次级氧化产物增加, 甲氧基苯胺值增加。另有研究发现, 甲氧基苯胺值不足以检测油脂储存过程中次级氧化产物的变化, 如 Keramat 等^[21]使用气相色谱质谱法 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 测定的挥发物水平和甲氧基苯胺值结果对富含 ω-3 脂肪酸的金枪鱼油 (O/W/O 乳液) 的氧化情况进行分析发现, 甲氧基苯胺值可测定特异性醛, 无法测定 GC-MS 检测出的饱和醛 (如丙醛、庚醛、4-庚醛), 表明甲氧基苯胺值测定的灵敏度不足以检测油脂储存过程中所有次级氧化产物。多项研究也显示, 甲氧基苯胺值与感官评分 (如风味) 之间无相关性^[21-22]。Zuo 等^[23]监测富含二十二碳六烯酸的油在氧化过程中饱和脂肪醛含量的变化时发现, 甲氧基苯胺值对 2-己烯醛 (不饱和醛) 的响应比正己醛 (饱和醛) 高 16 倍。另有研究发现, 甲氧基苯胺值作为油脂氧化

程度的监测指标灵敏度不佳, 如周凤英等^[24]研究大豆磷脂粉末储藏在不同光照条件下的氧化程度变化规律发现, 过氧化值和甲氧基苯胺值 2 个氧化指标的变化规律大致相同, 但甲氧基苯胺值不及过氧化值灵敏。此外, 也有研究发现甲氧基苯胺值的适用范围有限, 如 Damerau 等^[22]研究发现, 甲氧基苯胺值不适用于磷虾油或初榨鲑鱼油等有颜色的油脂的测定, 主要是由于油脂本身的颜色干扰了吸光度的测定。周丽梅等^[25]测定 4 种空白或载药脂肪乳注射液的甲氧基苯胺值时发现, 脂溶性维生素注射液 (Ⅱ) 中的多种维生素对检测结果有干扰, 会导致结果异常偏大。

综上, 现行版多国药典和多种油脂相关行业标准均收载了甲氧基苯胺值, 部分文献也对其进行了研究, 表明其适用于测定脂质药用辅料中的醛类 (主要是 α, β-不饱和醛), 是测定脂质药用辅料次级氧化产物的经典指标。然而, 由于甲氧基苯胺值对饱和醛的响应较低或无响应, 导致其不足以全面反映脂质药用辅料的次级氧化产物情况, 甚至会导致误判某些脂质药用辅料的氧化情况。如部分含有多不饱和脂肪酸的脂质药用辅料 (如鱼油) 在氧化过程中会生成大量的不饱和度较高的次级氧化产物 (如 α, β-

不饱和醛), 导致其甲氧基苯胺值升高, 但随着氧化的继续进行, 次级氧化产物会继续生成饱和程度更高的三级氧化产物 (如饱和醛、酮), 若 α, β -不饱和醛的反应量大于生成量, 则会导致甲氧基苯胺值出现下降现象, 进而影响脂质药用辅料氧化程度的判断。因此, 在实际使用时, 需结合脂质药用辅料特点, 评估甲氧基苯胺值的适用性, 分析是否需与其他分析方法结合使用, 以准确测定脂质药用辅料的氧化情况。

2.1.3 总氧化值 总氧化值是一个用来表征总氧化情况的综合指标, 其通过结合过氧化值和甲氧基苯胺值来反映总氧化状态。目前常用的计算公式为总氧化值 $= 2 \times PV + AV$ (PV 代表样品的过氧化值, AV 代表样品的甲氧基苯胺值)。

现行版药典中, 美国药典 USP-NF2024^[12] 在 <401> 脂肪和不挥发油收载了总氧化值 (总氧化值 $= 2 \times PV + AV$), 在具体的鱼油含 ω -3 脂肪酸项下规定总氧化值 ≤ 26 (该品种的过氧化值限度为 ≤ 5 , 甲氧基苯胺值限度为 ≤ 20 , 总氧化值的限度小于直接将过氧化值和甲氧基苯胺值代入公式的计算限度, 其可避免样品的过氧化值和甲氧基苯胺值同时达到最大值)。即将实施的中国行业标准 GB/T 24304-2024 收载了总氧化值, 计算公式同 USP-NF2024。

对总氧化值测定食用油脂的氧化情况的文献研究发现, 随着氧化程度的加深, 总氧化值会出现增

加。例如, Hu 等^[16] 研究油炸过程中大豆油的氧化情况发现, 其总氧化值随油炸时间的延长而显著增加 ($p < 0.05$), 表明油炸过程中氧化产物的积累。Mohammed 等^[26] 研究了 10 种常见油脂 (棕榈油、玉米油、菜籽油、大豆油、紫苏籽油、高油酸葵花籽油、花生油、山茶油、亚麻籽油和芝麻油) 的总氧化值, 结果发现在 0~25 天的加速氧化过程中, 其均呈现增加趋势。

综上, 美国药典 USP-NF2024、中国油脂相关行业标准收载了总氧化值, 相关文献也对其进行了研究, 表明其可监测油脂的总氧化情况, 可避免过氧化值和甲氧基苯胺值同时达到最大值。然而因总氧化值的计算公式中包含过氧化值和甲氧基苯胺值, 故存在与此 2 项指标相同的局限性, 体现为其不能准确测定次级氧化产物中的饱和醛、酮, 需要研究人员在实际应用中予以关注。

2.2 药典标准未收载的氧化指标

2.2.1 共轭二烯值 共轭二烯值是衡量初级氧化产物的重要指标, 其通过测定共轭双键的含量来评估氧化水平。常用的共轭二烯值测定方法为紫外分光光度法, 测定原理为多不饱和脂肪酸的氧化导致共轭二烯氢过氧化物的形成, 该化合物在特定波长 (通常是 232 nm) 处具有最大吸收, 通过测定该波长的吸光度值来计算产品中的共轭二烯值, 通常以每克样品中含有的氢过氧化物的微摩尔数来表示。共轭二烯形成原理具体见图 4。

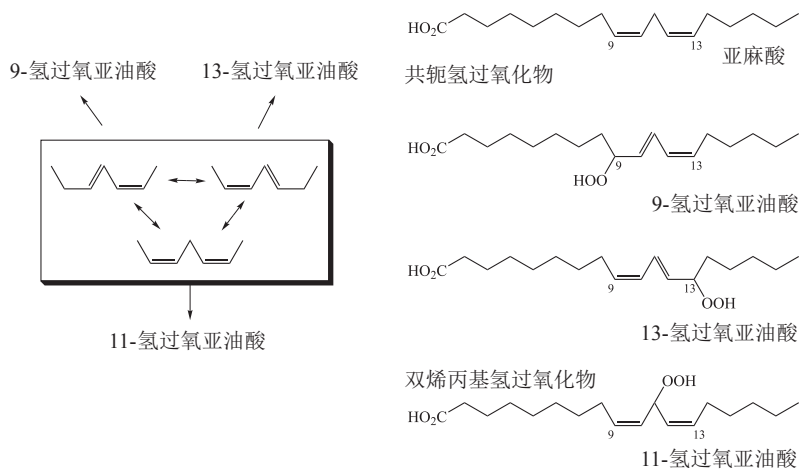


图 4 共轭二烯形成原理图

Figure 4 Principle of conjugated diene formation

在行业标准中,中国标准 GB/T 22500-2008《动植物油脂紫外吸光度的测定》和国际标准 ISO 3656:2011《动植物油脂测定以特异性 UV 消光度表示的紫外线吸光度》规定动植物油脂的紫外吸光度的测定方法,其中包括共轭二烯值的测定,可用于脂质药用辅料的测定。

目前关于共轭二烯值的文献研究主要集中在食用油脂领域,其随着氧化进程的加快而增加,如 Cengiz 等^[27]研究搅拌条件和顶空氧气含量对菜籽油乳剂中脂质氧化的影响发现,含氧量较多时,产品的共轭二烯值较大,与该条件下脂质氧化速率加快、分解产生较多的共轭二烯氢过氧化物有关。有研究显示,共轭二烯值对于含有高比例不饱和脂肪酸(如亚油酸和亚麻酸)的油脂(如大豆油、芝麻油)的氧化变化监测更灵敏,原因是此 2 种脂肪酸氧化易产生共轭二烯氢过氧化物^[28]。然而,含有较低不饱和脂肪酸比例的脂质药用辅料^[29](如橄榄油、葵花籽油)氧化产生较少的共轭二烯氢过氧化物,导致

测定准确性欠佳。另有研究显示,加热条件会使共轭二烯氢过氧化物分解,产生聚合物,且这些化合物在 232 nm 处也有吸收,会干扰测量,因此,共轭二烯值仅适用于油脂氧化的早期阶段^[30]。

综上,共轭二烯值的适用范围有限,其主要适用于含有高比例不饱和脂肪酸的油脂氧化早期阶段的监测,对于饱和程度较高的油脂氧化情况监测的准确度欠佳,且其无法测定非共轭的氢过氧化物。上述研究提示,若采用共轭二烯值来监测脂质药用辅料的氧化产物,需考虑其局限性,可能需结合多种方法,才能全面评估脂质药用辅料的氧化状态。

2.2.2 硫代巴比妥酸值 硫代巴比妥酸值是测定次级氧化产物的重要指标,常用的方法为比色法,其原理是在酸性条件下,由初级氧化产物分解产生的丙二醛与硫代巴比妥酸试剂反应形成红色缩合物,在 530 nm 处具有最大吸收,在该波长下测定其吸光度,计算得到硫代巴比妥酸值。硫代巴比妥酸值测定原理具体见图 5。

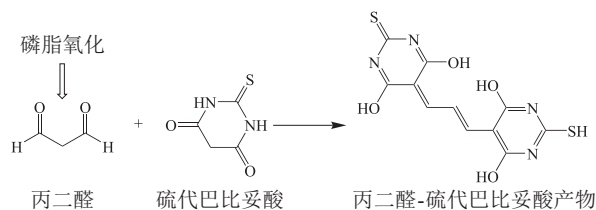


图 5 硫代巴比妥酸值测定原理图

Figure 5 Principle of thiobarbituric acid determination

现行版药典标准均未收载硫代巴比妥酸值,油脂相关行业标准如中国标准 GB/T 35252-2017《动植物油脂 2- 硫代巴比妥酸值的测定》、国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)标准《油、脂肪和衍生物分析的标准方法》、AOCS 官方方法 Cd 19-90 (2017) 收载了硫代巴比妥酸值,可用于脂质药用辅料的测定。

目前关于硫代巴比妥酸值的文献研究主要集中在食用油脂,研究发现硫代巴比妥酸值能较好地监测油脂次级氧化程度情况。Mohammed 等^[26]采用硫代巴比妥酸值检测不同比例米糠油和大豆油混合物的次级氧化产物的研究发现,随着储存时间的延长,硫代巴比妥酸值逐渐增加,表明随着时

间的推移,油脂氧化程度加重,丙二醛含量增加。Piranavatharsan 等^[31]测定印度鲭鱼在 4℃ 条件下放置 6 天的硫代巴比妥酸值变化发现,随着储存天数的增加,硫代巴比妥酸值逐渐增加。有研究发现,硫代巴比妥酸值对于不同种类油脂的适用性不同,表现为对于含有多个双键的不饱和脂肪酸的油脂(如鱼油)的敏感性更高,这一现象可能归因于这些脂肪酸氧化会生成更多的单环内过氧化物和双环内过氧化物,进一步生成更多的丙二醛^[13]。此外,也有文献报道,硫代巴比妥酸值反应是典型的非特异性反应,其除了与油脂次级氧化产物发生反应,还会与类固醇、氨基酸、氧化蛋白、吡啶、嘧啶和维生素甚至生物有机酸(莽草酸和山梨酸)发生反应,因此,其用于测定油脂次级氧化产物的专属性较差^[32]。

硫代巴比妥酸值未被现行版药典收载, 但已被中国、美国以及 IUPAC 油脂相关行业标准收载, 食用油脂领域的相关文献研究也表明, 其可较好地监测油脂次级氧化产物, 但其主要测定次级氧化产物中的丙二醛, 且对于不同类型油脂的适用性不同, 专属性较差, 无法测定复杂样品的氧化程度以及特定类型的氧化产物。上述信息可为硫代巴比妥酸值用于脂质药用辅料氧化产物的监测提供参考, 提示在实际应用时需要结合油脂或脂质药用辅料的组成

和结构来评估硫代巴比妥酸值的适用性。

2.2.3 羰基值 羰基值是衡量次级氧化产物的指标, 用于测定氧化时产生的羰基化合物(主要是醛和酮)的量。常用的羰基值检测方法为 2, 4-二硝基苯肼比色法, 其原理是氧化产生的羰基化合物和 2, 4-二硝基苯肼在酸性条件下反应生成 2, 4-二硝基苯腙, 其在碱性溶液中呈现褐红色或酒红色, 通过测定该化合物在 440 nm 波长下的吸光度来计算羰基值。羰基值测定原理具体见图 6。

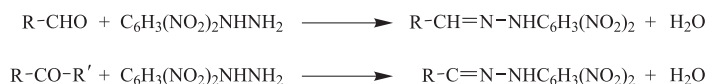


图 6 羰基值测定原理图

Figure 6 Principle of carbonyl value determination

现行版药典中, 只有中国药典 2020 年版通则 2303 酸败度测定法中收载了羰基值, 用于中药相关的含油脂种子类药材和饮片中油脂的羰基化合物的测定。油脂相关行业标准中, 中国标准 GB 5009.230-2016《食品安全国家标准食品中羰基价的测定》和日本标准《JOCS 脂肪、油和相关材料分析标准方法(2013)》收载了羰基值, 但其均适用于食用油脂。

目前对油脂类羰基值的文献研究均集中于食用油脂, 研究发现羰基值随着油脂氧化程度的加深而升高。周婷等^[33]研究了加热温度、加热时间对食用大豆油品质的影响, 发现随着加热温度的升高、加热时间的延长, 大豆油羰基值呈不断增长的趋势; Liu 等^[34]采用顶空气相色谱/质谱法鉴定包括玉米油在内的 10 种市售油在 180℃油炸过程中的醛类物质含量, 并分析常见醛类物质的变化及其与羰基值的相关性, 该研究发现在反复油炸过程中, 羰基值随着加热时间延长而逐渐增加, 与醛类物质含量相关性良好。也有研究发现, 现有标准中的羰基值测定方法对实验条件要求严苛。如杨祖伟等^[35]、刘瑜^[36]分别对 GB/T5009.37-2003《食用植物油卫生标准的分析方法》和 GB5009.230-2016《食品安全国家标准食品中羰基价的测定》中的羰基值测定方法的影响因素进行考察, 发现羰基值的测定需要保持非水环境, 采用的试剂应精制, 所使用的容器必须洁净、

干燥, 且需采用苯或甲苯作为溶剂, 具有高毒性, 可能对操作人员的健康造成风险。因此, 研究人员正在寻求更安全的替代溶剂。例如, 有研究使用正丁醇、异丙醇、乙醇等作为测定溶剂, 提高了测定方法的安全性, 但相关方法目前尚未收载入药典标准^[37]。另有研究发现, 羰基值测定方法不适用于氢过氧化物含量较高的样品, 因为在其测定条件下, 氢过氧化物会分解为羰基化合物, 导致羰基值测定结果偏高^[38]。

目前中国药典 2020 年版^[11]及中国和日本油脂相关行业标准收载了羰基值, 适用于种子类药材或中药饮片中油脂及食用油脂, 未说明其可用于脂质药用辅料。文献研究表明, 羰基值与油脂次级氧化产物中的醛、酮含量有较高的相关性。羰基值测定方法在实际操作中存在一定局限: 如不适合高氢过氧化物含量的油脂、溶剂的改进等, 在实际应用时需予以关注。

2.3 脂质药物辅料氧化指标研究现状小结

目前, 已有多种可用于评估脂质药用辅料氧化产物的氧化指标, 如药典标准已收载的过氧化值、甲氧基苯胺值和总氧化值, 药典标准未收载但油脂相关行业标准收载和文献研究报道的共轭二烯值、硫代巴比妥酸值和羰基值。通过对脂质药用辅料氧化指标的研究现状进行系统地梳理分析, 明确各氧化指标的适用范围和局限性, 以期对脂质药用辅料的氧化监测提供参考, 具体信息汇总见表 5。

表 5 脂质药用辅料氧化指标研究信息汇总表
Table 5 Summary of oxidation indexes of lipid-based pharmaceutical excipients

氧化阶段	氧化指标	监测方法	主要表征物质	药典收录情况	行业标准收录情况	局限性
初级氧化	过氧化值	滴定法	氢过氧化物	中国药典 2020 年版、美国药典 USP-NF2024、欧洲药典 EP11.0	1) ISO 3960: 2017 2) 中国标准 GB 5009.227-2023 3) 美国标准《AOCS 官方方法 Cd 8-53 (2003)》 4) 美国标准《AOAC 官方方法 965.33》	只能反映脂质药用辅料的初级氧化产物, 随氧化程度加深出现先增加后下降的现象
初级氧化	共轭二烯值	分光光度法	共轭二烯氢过氧化物	无	1) 中国标准 GB/T 22500-2008 2) ISO 3656: 2011	对于饱和程度较高的油脂氧化情况监测的准确度欠佳, 无法测定非共轭氢过氧化物
次级氧化	硫代巴比妥酸值	分光光度法	丙二醛	无	1) 中国标准 GBT 35252-2017 2) IUPAC 标准《油、脂肪和衍生物分析的标准方法》 3) 美国标准《AOCS 官方方法 Cd 19-90 (2017)》	专属性差, 适用范围有限
次级氧化	甲氧基苯胺值	分光光度法	主要测定 α, β -不饱和醛	中国药典 2020 年版、美国药典 USP-NF2024、欧洲药典 EP11.0	1) ISO 6885: 2016 2) IUPAC 标准《油、脂肪和衍生物分析的标准方法》 3) 中国标准 GB/T 24304-2009 4) 美国标准《AOCS 官方方法 Cd 18-90 (2017)》 5) 日本标准《JOCS 脂肪、油和相关材料分析标准方法 (2013)》	对饱和醛、酮的响应低, 不足以全面反映脂质药用辅料的次级氧化产物
次级氧化	羰基值	分光光度法	羰基化合物	-*	1) 中国标准 GB 5009.230-2016 2) 日本标准《JOCS 脂肪、油和相关材料分析标准方法 (2013)》	不适合高氢过氧化物的油脂, 溶剂需改进
全阶段	总氧化值	2 倍过氧化值和 1 倍甲氧基苯胺值的和	-	美国药典 USP-NF2024	中国标准 GB/T24304-2024	同过氧化值和甲氧基苯胺值的局限性

*该指标收载于中国药典 2020 版通则 2303 酸败度测定法, 用于中药相关的含油脂的种子类药材和饮片, 未明确其可用于脂质药用辅料; ISO: 国际标准化组织; AOCS: 美国石油化学家协会; AOAC: 美国分析化学家协会; IUPAC: 国际纯粹与应用化学联合会; JOCS: 日本石油化学协会

3 脂质药用辅料氧化指标研究所面临的挑战

脂质药用辅料的氧化监测对于确保药品的质量和安全性至关重要。目前, 各国药典、相关行业标准和文献研究显示现有氧化指标可表征脂质药用辅料的部分氧化产物, 但仍面临诸多挑战。

3.1 现有氧化指标表征的全面性和准确性存在局限

药典标准收载的可用于脂质药用辅料的氧化指标包括过氧化值、甲氧基苯胺值和总氧化值, 过氧化值可测定脂质药用辅料的初级氧化产物; 甲氧基苯胺值主要测定脂质药用辅料次级氧化产物中的不饱和醛, 无法准确测定次级氧化产物中的饱和醛、酮; 总氧化值虽是监测脂质药用辅料总氧化情况的指标, 但其是通过引入过氧化值和甲氧基苯胺值计算而得, 因此, 其存在与前述 2 项指标同样的局限性。

药典标准未收载, 但相关行业标准收载和文献报道的氧化指标包括共轭二烯值、硫代巴比妥酸值和羰基值, 其中, 共轭二烯值和硫代巴比妥酸值分别是用于测定脂质药用辅料中的初级氧化产物和次级氧化产物中的丙二醛, 羰基值虽可测定次级氧化产物中的醛、酮, 但目前主要应用于中药类油脂及食用油脂。

由此可见, 现有用于测定脂质药用辅料的氧化指标只能测定脂质药用辅料初级氧化产物和次级氧化产物中的不饱和醛、丙二醛, 无法全面表征产品的氧化情况。

3.2 部分氧化指标的适用范围有限

脂质药用辅料的部分氧化指标的适用范围有限, 如共轭二烯值适用于含高比例不饱和脂肪酸 (如

亚油酸和亚麻酸)的脂质药用辅料(如大豆油、芝麻油、鱼油等),硫代巴比妥酸值对于含有多个双键不饱和脂肪酸的脂质药用辅料(如鱼油)的敏感性更高,而甲氧基苯胺值对于这类脂质药用辅料的准确性欠佳,总氧化值的计算公式中由于含有甲氧基苯胺值,具有和甲氧基苯胺值同样的局限性。可见,不同脂质药用辅料性质差异较大,不同氧化指标对于不同脂质药用辅料的适用性有所区别,因此,在实际使用时,需要结合脂质药用辅料特点,评估其适用性。

4 结语与展望

脂质药用辅料广泛应用于多种脂质制剂,是药品发挥临床有效性和安全性的重要基础,但其极易氧化,氧化产物直接影响药品安全性和有效性。因此,采用合适的氧化指标监测脂质药用辅料的氧化产物至关重要。目前,各国药典标准收载的脂质药用辅料氧化指标包含过氧化值、甲氧基苯胺值和总氧化值,可用于测定脂质药用辅料的初级氧化产物和次级氧化产物中的不饱和醛、酮。药典标准未收载但油脂相关行业标准收载或文献研究报道的指标包含共轭二烯值、硫代巴比妥酸值和羰基值,这些指标目前主要应用于食用油脂。其中,共轭二烯值主要用于测定

初级氧化产物中的共轭二烯氢过氧化物,适用于表征高比例不饱和脂肪酸的食用油脂的氧化早期阶段;硫代巴比妥酸值主要测定次级氧化产物中的丙二醛,对于含有多个双键不饱和脂肪酸的油脂敏感性更高;羰基值适用于测定油脂次级氧化产物中的羰基化合物,可弥补现行各国药典收载的氧化指标的局限性,且其已收载入中国药典2020年版2303酸败度测定法项下,用于中药相关的含油脂的种子类药材和饮片,具有作为脂质药用辅料的氧化指标的应用前景。

随着检测技术的发展,氧化产物的表征方法在不断进步,出现了一些新型技术手段如高效液相色谱质谱联用法(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS)、GC-MS、电子顺磁共振法(electron paramagnetic resonance, EPR)、核磁共振法(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR)、拉曼光谱技术、荧光显微镜法等^[39-42],这些方法具有更高的准确性,为脂质药用辅料氧化产物的表征提供了新的可能性,但这些方法距离标准化尚有较多研究工作需开展。

随着新技术的出现和新理论的提出,期望在未来找到更准确、更全面的氧化指标,以充分表征脂质药用辅料氧化产物,推动脂质药用辅料的质量提升和脂质制剂的研发进程,促进脂质制剂领域的发展和创新。

【参考文献】

- [1] Nakmode D, Bhavana V, Thakor P, *et al.* Fundamental aspects of lipid-based excipients in lipid-based product development[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 831. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040831.
- [2] Wei J, Zhao X, Wang S, *et al.* Determination of related substances in egg yolk lecithin by HPLC-CAD and characterization of its profiling by HPLC-Q-TOF-MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 221: 115079. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115079.
- [3] Biswaranjan M, Amulyaratna B, Tapan K S, *et al.* Soybean oil: a versatile asset in pharmaceutical drug delivery[M/OL]. Rijeka: IntechOpen, 2024: 5-6[2024-11-01]. <https://www.intechopen.com/online-first/89639>.
- [4] Wilkinson J, Ajulo D, Tamburrini V, *et al.* Lipid based intramuscular long-acting injectables: current state of the art[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 178: 106253. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106253.
- [5] Wang D, Xiao H, Lyu X, *et al.* Lipid oxidation in food science and nutritional health: a comprehensive review[J]. *Oil Crop Sci*, 2023, 8(1): 35-44.
- [6] Abeyrathne E D N S, Nam K, Ahn D U. Analytical methods for lipid oxidation and antioxidant capacity in food systems[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(10): 1587. DOI: 10.3390/antiox10101587.
- [7] SpringerLink. Lipid oxidation (primary and secondary products) [EB/OL]. (2022-02-25)[2024-11-02]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-0716-2002-1_11.
- [8] Ma Y, Wang G, Deng Z, *et al.* Effects of endogenous anti-oxidative components from different vegetable oils on their

- oxidative stability[J]. *Foods*, 2023, 12(11): 2273. DOI: 10.3390/foods12112273.
- [9] Frankel E N. *Chapter 5-Methods to determine extent of oxidation*[M/OL]. Witney: Woodhead Publishing, 2010: 181-195[2024-11-01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780953194988500060>.
- [10] Ministry of Health, Labour and Welfare. Japanese pharmacopoeia 18th edition[EB/OL]. (2021-06-07)[2024-11-02]. <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html>.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部 [M]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 134-138.
- [12] The United States Pharmacopieial Convention. US Pharmacopeia (USP)[EB/OL]. (2024-05-01)[2024-11-02]. <https://www.usp.org/>.
- [13] European Directorate for the Quality of Medicines. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare[EB/OL]. (2023-01-01)[2024-11-02]. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia>.
- [14] 武凤兰, 王温, 陆林. 静脉脂肪乳剂的氧化及其过氧化物分解动力学实验研究 [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(5): 13-16.
- [15] Kolanowski W, Ziolkowski M, Weibrod J, *et al.* Microencapsulation of fish oil by spray drying-impact on oxidative stability. Part 1[EB/OL]. (2005-09-23)[2024-11-01]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00217-005-0111-1>.
- [16] Hu B, Wu R, Sun J, *et al.* Monitoring the oxidation process of soybean oil during deep-frying of fish cakes with ^1H nuclear magnetic resonance[J]. *Food Chem X*, 2023, 17: 100587. DOI: 10.1016/j.fochx.2023.100587.
- [17] Vieira T M, Regitano-D'Arce M A. Ultraviolet spectrophotometric evaluation of corn oil oxidative stability during microwave heating and oven test[J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(6): 2203-2206.
- [18] Afshar S, Ramezan Y, Hosseini S. Physical and chemical properties of oil extracted from sesame (*Sesamum indicum* L.) and sunflower (*Helianthus annuus* L.) seeds treated with cold plasma[J]. *J Food Meas Charact*, 2022, 16(1): 740-752.
- [19] 王法众, 朱靖博, 加国义, 等. 脂肪乳注射液用低甲氧基苯胺值的大豆油精炼工艺研究 [J]. 中国油脂, 2018, 43(12): 31-34.
- [20] Mohamed Ahmed I A, Uslu N, Musa Özcan M, *et al.* Effect of conventional oven roasting treatment on the physicochemical quality attributes of sesame seeds obtained from different locations[J]. *Food Chem*, 2021, 338: 128109. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.128109.
- [21] Keramat M, Kheynoor N, Golmakani M T. Oxidative stability of pickering emulsions[J]. *Food Chem X*, 2022, 14: 100279. DOI: 10.1016/j.fochx.2022.100279.
- [22] Damerau A, Ahonen E, Kortseniemi M, *et al.* Evaluation of the composition and oxidative status of omega-3 fatty acid supplements on the Finnish market using NMR and SPME-GC-MS in comparison with conventional methods[J]. *Food Chem*, 2020, 330: 127194. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127194.
- [23] Zuo W, Hu X, Yang Y, *et al.* Development of an improved method to determine saturated aliphatic aldehydes in docosahexaenoic acid-rich oil: a supplement to p-anisidine value[J]. *Eur J Lipid Sci Tech*, 2017, 119(12): 1700243. DOI: 10.1002/ejlt.201700243.
- [24] 周凤英, 王瑾, 王世让, 等. 大豆粉末磷脂氧化稳定性的研究 [J]. 食品科学, 2010, 31(5): 44-47.
- [25] 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.
- [26] Mohammed A S, Hashem H A A, Abdel Maksoud B S. Improving the quality properties of soybean oil by using rice bran oil[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2723. DOI: 10.1038/s41598-024-53059-3.
- [27] Cengiz A, Hennebelle M, Berton-Carabin C, *et al.* Effects often overlooked in lipid oxidation in oil-in-water emulsions: agitation conditions and headspace-to-emulsion ratio[J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2024, 101(4): 441-450.
- [28] Jacobsen C, García-Moreno P J, Yesiltas B, *et al.* *Chapter 9-Lipid oxidation and traditional methods for evaluation*[M/OL]. Pittsburgh: Academic Press, 2021: 183-200[2024-11-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128213919000090>.
- [29] Musakhanian J, Rodier J D, Dave M. Oxidative stability in lipid formulations: a review of the mechanisms, drivers, and inhibitors of oxidation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(5): 151. DOI: 10.1208/s12249-022-02282-0.
- [30] Zhang N, Li Y, Wen S, *et al.* Analytical methods for determining the peroxide value of edible oils: a mini-review[J]. *Food Chem*, 2021, 358: 129834. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129834.
- [31] Piranavatharsan U, Jinadsaa B K K K, Jayasinghe C V L. Validation of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method for

- measuring secondary lipid oxidation products in fresh Indian mackerel (*Rastrelliger kanagurta*)[J]. *Food Humanity*, 2023, 1: 1194–1199. DOI: 10.1016/j.foohum.2023.09.009.
- [32] Wu Z, Wang Y, Wang Y, *et al.* Robust and reliable detection of malondialdehyde in biological samples via microprobe-triggered surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Microchem J*, 2022, 181: 107815. DOI: 10.1016/j.microc.2022.107815.
- [33] 周婷, 李志健. 不同介质热处理对油脂酸值和羰基值的影响[J]. *粮油食品科技*, 2015, 23(2): 40–43.
- [34] Liu X, Wang S, Tamogami S, *et al.* An evaluation model for the quality of frying oil using key aldehyde detected by HS-GC/MS[J]. *Foods*, 2022, 11(16): 2413. DOI: 10.3390/foods11162413.
- [35] 杨祖伟, 陈晓霞, 孙浩洋, 等. 羰基价测定影响因素考察[J]. *食品安全质量检测学报*, 2015, 6(6): 2356–2360.
- [36] 刘瑜. 食品中羰基价测定的影响因素研究[J]. *食品安全导刊*, 2022(34): 80–82.
- [37] 李昌模. 使用正丁醇作溶剂测定高温氧化油脂羰基值[J]. *中国油脂*, 2006(6): 78–79.
- [38] Farhoosh R, Moosavi S M R. Determination of carbonyl value in rancid oils: a critical reconsideration[J]. *J Food Lipids*, 2006, 13(3): 298–305.
- [39] Wang Y, Fu Q, Hu Y, *et al.* Determination of oxidative deterioration in edible oils by high-pressure photoionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *Food Chem*, 2023, 424: 136260. DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.136260.
- [40] Cui F, Liu M, Li X, *et al.* Gas chromatography ion mobility spectroscopy: a rapid and effective tool for monitoring oil oxidation[J]. *Food Res Int*, 2024, 176: 113842. DOI: 10.1016/j.foodres.2023.113842.
- [41] Yang X, Han Z, Xia T, *et al.* Monitoring the oxidation state evolution of unsaturated fatty acids in four microwave-treated edible oils by low-field nuclear magnetic resonance and ^1H nuclear magnetic resonance[J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2021, 138: 110740. DOI: 10.1016/j.lwt.2020.110740.
- [42] Castro R C, Ribeiro D S M, Santos J L M, *et al.* The use of *in-situ* Raman spectroscopy to monitor at real time the quality of different types of edible oils under frying conditions[J]. *Food Control*, 2022, 136: 108879. DOI: 10.1016/j.foodcont.2022.108879.



【专家介绍】郭仕艳：中国科学院上海药物研究所正高级工程师。主要研究方向为创新脂质制剂的研究及应用。作为主要完成人获新药临床批件 7 项，药品生产批件 2 项，申请发明专利 17 项（其中 PCT 7 项），授权专利 14 项，主持国家自然科学基金、国家药典委员会制修订标准课题等科研项目 6 项，在 *Biomaterials*, *Adv Funct Mater* 等国内外权威期刊发表论文 20 余篇，入选中国科学院关键技术人才。