

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0060-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.014



脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液稳定性研究

杨培培, 张丽雯, 程 钢, 黄赵刚[△]

(安徽医科大学第一附属医院药剂科·国家中医药管理局中药化学三级实验室, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 为临床合理使用脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(商品名卡文)提供依据。方法 将卡文3个腔室液体混匀(样品S1);再分别添加电解质(氯化钾和氯化钠,样品S2),维生素(水溶性维生素及脂溶性维生素,样品S3),多种微量元素(样品S4),以及上述所有成分(样品S5)。分别于室温下放置0,4,8,12h时测定混合液的pH、渗透压、不溶性微粒数,并考察乳剂粒径分布情况。结果 样品S1-S5室温下放置12h内外观无明显变化,pH为5.51~5.59;渗透压,S2为934~972mOsmol/kg,S3为816~831mOsmol/kg,S4为810~835mOsmol/kg,S5为934~957mOsmol/kg;不溶性微粒变化不明显;乳剂粒径分布集中在1~10nm。结论 在卡文中添加规定限度内的电解质、维生素和多种微量元素,对其pH、不溶性微粒、乳剂粒径等影响较小,但电解质对渗透压影响较大,应予以重视。

关键词:脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液;电解质;维生素;配伍;稳定性

Stability Study of Fat Emulsion, Amino Acids (17) and Glucose (11%) Injection

YANG Peipei, ZHANG Liwen, CHENG Gang, HUANG Zhaogang

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University · The Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To provide a basis for the rational use of Fat Emulsion, Amino Acids (17) and Glucose (11%) Injection (trade name: Kabiven PI) in clinical practice. **Methods** The liquid in three chambers of Kabiven PI was mixed evenly (sample S1) and added electrolytes (potassium chloride and sodium chloride, sample S2), vitamins (water-soluble vitamins and fat-soluble vitamins, sample S3), multiple trace elements (sample S4) and all the above components (sample S5) separately. The above samples were placed at room temperature for 0, 4, 8 and 12 h, the pH, osmotic pressure, number of insoluble particles of the mixture were determined, and the particle size of the emulsion was explored. **Results** There was no significant change in the appearance of the samples S1 - S5 after being placed at room temperature for 12 h, and the pH was in the range of 5.51 to 5.59. The osmotic pressure of samples S2 - S5 was in the range of 934 to 972 mOsmol / kg, 816 to 831 mOsmol / kg, 810 to 835 mOsmol / kg, 934 to 957 mOsmol / kg respectively. The change in the number of insoluble particles of the mixture was not obvious within 12 h. The particle size of the emulsion was in the range of 1 to 10 nm. **Conclusion** The addition of electrolytes, vitamins and multiple trace elements within the specified limits in the Kabiven PI has a little effect on the pH, insoluble particles and particle size of emulsion. However, the addition of electrolytes has a great effect on the osmotic pressure, which should be paid attention.

Key words: Fat Emulsion, Amino Acids (17) and Glucose (11%) Injection; electrolyte; vitamin; compatibility; stability

第一作者:杨培培,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学及静脉用药集中调配,(电子信箱)879262400@qq.com。

[△]通信作者:黄赵刚,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院制剂,(电子信箱)26826984@qq.com。

Pollen Grains of *Typha*[J]. *Molecules*, 2018, 24(1): 128.

[7] GAO ML, LAN JS, ZHANG YS, et al. Discovery of processing-associated Q-marker of carbonized traditional Chinese medicine: An integrated strategy of metabolomics, systems pharmacology and in vivo high-throughput screening model[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154152.

[8] WANG BL, LU YM, HU XL, et al. Systematic Strategy for Metabolites of Amentoflavone In Vivo and In Vitro Based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS Analysis [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(50): 14808-14823.

[9] 巢 蕾, 高明亮, 曹雨璇. 等. 水烛香蒲不同部位黄酮类化合物的动态分析[J]. *广西植物*, 2021, 41(5): 831-842.

[10] 李娅琦. 五灵脂抗凝血作用谱效关系及质量标准完善研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.

[11] 唐 敏, 孙 飞, 梁生旺, 等. 基于UPLC的蒲黄指纹图谱和多成分含量测定方法研究[J]. *中药材*, 2022, 45(8): 1884-1888.

[12] 尹 优, 何瑞坤, 黄煥迪, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS技术分析红豆蔻醇提物的化学成分及胃溃疡寒证大鼠口服后的入血成分[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 94-99.

[13] LIU HL, FAN MX, FU XT, et al. Simultaneous Determination of Prostaglandin and Hormones in Excreta of *Trogopterus xanthipes*[J]. *J Chromatogr Sci*, 2020, 58(6): 542-548.

(收稿日期:2023-06-18;修回日期:2023-11-07)

脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(商品名卡文)为即用型预混式商品化肠外营养三腔袋^[1],分别装有葡萄糖注射液、氨基酸注射液及脂肪乳注射液。使用前通过挤压混匀三者后,药品以胶体溶液、乳浊液的混合形式共存,属热力学不稳定体系,稳定性受电解质等添加物的影响^[2-4]。由于处方中未添加维生素和微量元素,电解质含量也较少,故如长期给予卡文而不补充维生素,患者可能会因维生素B₁缺乏而导致韦尼克脑病^[5]。因此,临床使用过程中,医师常根据患者需要,在卡文中添加水溶性维生素、脂溶性维生素、氯化钾、浓氯化钠、多种微量元素等,但对卡文稳定性的影响尚未明晰。本研究中从pH、渗透压、微粒数、乳剂粒径等方面考察了卡文添加上述物质后的稳定性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Zetasizer Nano S90 激光纳米粒度分析仪(荷兰 Malvern Panalytical 公司);GWF-5JS 型微粒分析仪(天津天河分析仪器有限公司);SMC 30C 型渗透压摩尔浓度测定仪(天津斯格瑞科技有限公司);PHS-3E 型 pH 计(上海仪电科学仪器有限公司)。

1.2 试剂

脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(国药准字 J20130185,批号为 10LI4747),注射用水溶性维生素(国药准字 H32023002,批号为 80MD50901),脂溶性维生素注射液(国药准字 H32023138,批号为 80MD56701),多种微量元素注射液(Ⅱ)(国药准字 H32023907,批号为 80LM557),均购自华瑞制药有限公司;氯化钾注射液(中国大冢制药有限公司,国药准字 H20053710,批号为 8G94K2);浓氯化钠注射液(湖北天圣康迪制药有限公司,国药准字 H42020422,批号为 20180608)。

2 方法与结果

2.1 待测样品制备

将卡文 3 个腔室的液体混合,得样品 S1;根据相容性等要求加入相应药品(其中加入氯化钾、氯化钠的量为依据卡文药品说明书可加入的最大量,多种微量元素量为该药品单日最大使用量;电解质加入时应及时分散,水溶性维生素与脂溶性维生素先混合),得样品 S2-S5。待测样品信息见表 1。

2.2 稳定性

各样品混匀,室温放置 0, 4, 8, 12 h 时肉眼观察均未见破乳、分层现象,表明混合液外观 12 h 内较稳定。

2.3 pH 及渗透压

取各样品适量,分别于室温下放置 0, 4, 8, 12 h 时测定 pH 及渗透压,详见表 2(样品 S1 因在未加其他药品

表 1 待测样品信息

Tab. 1 Information of the samples to be tested

样品编号	组分
S1	卡文 1 440 mL
S2	卡文 1 440 mL, 氯化钾注射液 3 g, 浓氯化钠注射液 5 g
S3	卡文 1 440 mL, 水溶性维生素注射液 1 瓶, 脂溶性维生素注射液 10 mL
S4	卡文 1 440 mL, 多种微量元素注射液 10 mL
S5	卡文 1 440 mL, 氯化钾注射液 3 g, 浓氯化钠注射液 5 g, 多种微量元素注射液 10 mL, 水溶性维生素注射液 1 瓶, 脂溶性维生素注射液 10 mL

表 2 样品室温放置 12 h 内的 pH 及渗透压(n=3)

Tab. 2 Results of pH and osmotic pressure determination of samples placed at room temperature for 12 h (n=3)

样品编号	pH				渗透压(mOsmol/kg)			
	0 h	4 h	8 h	12 h	0 h	4 h	8 h	12 h
S1	5.52				820			
S2	5.52	5.52	5.51	5.57	948	956	972	956
S3	5.56	5.59	5.58	5.59	820	831	822	816
S4	5.51	5.53	5.54	5.52	815	810	835	825
S5	5.57	5.59	5.59	5.59	934	946	957	948

时很稳定,故未观察其 4, 8, 12 h 时的相应指标。

2.4 微粒分析

分别于室温下放置 0, 4, 8, 12 h 时精密移取各样品 10 mL, 置 100 mL 容量瓶中,用灭菌注射用水定容,混匀;取约 50 mL,采用微粒分析仪分析(仪器自动测 4 次,取后 3 次结果的平均值,且以 1 mL 为单位计算),结果见表 3。

表 3 样品室温放置 12 h 内微粒数(个,n=3)

Tab. 3 Results of particle number of samples placed at room temperature for 12 h (particle, n=3)

编号	0 h		4 h		8 h		12 h	
	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm
S1	11.6	0	8.3	0	19.3	0	23.6	0
S2	14.5	0.1	15.1	0.1	7.9	0.1	24.3	0
S3	6.9	0	8.2	0.3	5.1	0.1	15.5	0
S4	12.9	0	19.0	0	9.9	0	16.9	0
S5	17.2	0	17.3	0	22.9	0	10.3	0

2.5 乳剂粒径分析

取样品 S1 和 S5(因样品 S5 所加药品为 S2-S4 所加药品的总和,且实验条件有限,故认为样品 S5 的结果可反映 S2-S4 的结果)各约 4 mL,分别于室温放置 0, 4, 8, 12 h 时以纳米粒度分析仪分析乳剂颗粒(见表 4),结果粒径集中分布于 1~10 nm,分布情况见图 1。

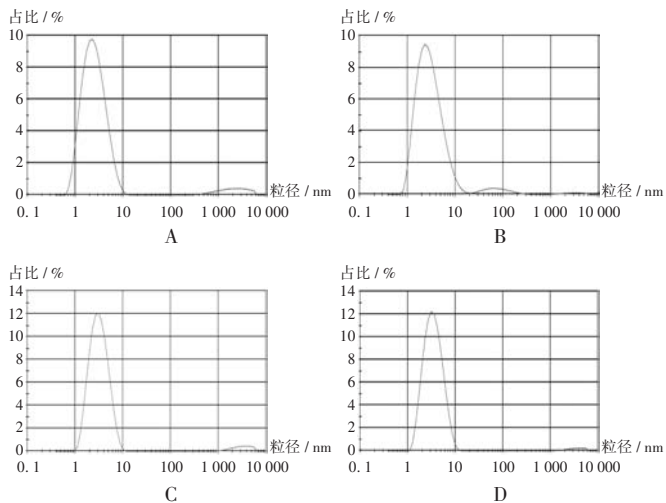
3 讨论

实际应用中肠外营养液的 pH 一般控制在 5.4~6.5 之间^[5-8],在此范围内肠外营养最稳定。本研究结果表明,各待测样品 12 h 内 pH 基本无变化,且均在

表4 样品室温放置12 h内乳剂粒径(nm, n = 3)

Tab. 4 Results of emulsion particle - size analysis of samples placed at room temperature for 12 h (nm, n = 3)

编号	0 h	4 h	8 h	12 h
S1	2.338	2.751	2.963	2.675
S5	2.799	2.868	3.156	2.865



A. 0 h时样品S1 B. 12 h时样品S1 C. 0 h时样品S5 D. 12 h时样品S5

图1 样品乳剂粒径分布图

A. Sample S1 at 0 h B. Sample S1 at 12 h C. Sample S5 at 0 h D. Sample S5 at 12 h

Fig. 1 Distribution of emulsion particle size of samples

要求范围内。肠外营养经外周静脉输入时,要求渗透压不大于900 mOsmol / kg;经中心静脉输入时,应不大于1 200 mOsmol / kg^[9]。本研究结果显示,各待测样品12 h内渗透压无明显变化,但电解质对渗透压影响较大,当加入电解质较多(氯化钠和氯化钾合计超过8 g)时,渗透压大于900 mOsmol / kg,建议经中心静脉输注。

不溶性微粒测定法有光阻法和显微计数法,光阻法较方便,但不适用于测定不澄明的液体^[10]。有文献报道将肠外营养液用微粒检测用水稀释10倍,用光阻法测定不溶性微粒^[11]。因显微计数法操作烦琐,受主观影响较大,本研究中根据文献采用了稀释后光阻法。

脂肪乳颗粒的大小及分布是反映肠外营养液稳定性的重要指标,粒径大于5 μm的脂肪颗粒对临床使用安全的影响较大^[7,12],2020年版《中国药典(四部)》规定:静脉用乳状液型注射液中90%的乳滴粒径应小于1 μm,除另有规定外,不得有大于粒径5 μm的乳滴。《美国药典》(USP)于2004年27版起新增“静脉用脂肪乳剂分布”规定:脂肪乳剂的平均粒径应小于0.5 μm,

且粒径大于5 μm的百分比(PFAT5)应不超过0.05%。本研究结果显示,各待测样品的粒径集中分布在1~10 nm,分布范围较窄,说明样品粒径小且均一性好。文献报道依据个性化处方临时配制全合一肠外营养液的乳粒平均粒径约为300 nm^[13-14],与本研究结果有较大差异,具体原因有待进一步研究。

综上所述,在卡文中加入规定限度内的电解质、维生素和多种微量元素,对其pH、微粒数、稳定性影响较小,但电解质对其渗透压影响较大,应予以重视。

参考文献

- [1] 王秀花,何泽然,李志蕙,等. 脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液致临床应用点评与规范、合理使用[J]. 昆明医科大学学报,2023,44(3):138-142.
- [2] 高声传,李 杨. 不同处方全肠外营养液的稳定性考察[J]. 中国药房,2016,27(8):1055-1057.
- [3] 朱 磊. 肠外营养液规范化配制及稳定性的应用及研究[J]. 北方药学,2021,18(1):121-122.
- [4] 陈火树,刘佳萍,刘凤婷,等. 精氨酸谷氨酸注射液与脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液的配伍稳定性考察[J]. 中国医药科学,2022,12(1):82-85.
- [5] 罗梦林,蔡小利,叶 飞,等. 卒中患者长期给予脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液致韦尼克脑病[J]. 医药导报,2015,34(6):822-823.
- [6] 刘 韬,林子超,陈倩超,等. 混合糖电解质在全肠外营养液中的稳定性评价[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(21):1828-1832.
- [7] 贺 冰,卢冬梅,郭 伟,等. 全合一营养液中脂肪乳稳定性研究[J]. 西北药学杂志,2009,24(5):387-389.
- [8] 林绪芳,范鲁雁,张礼菊,等. 脂肪乳剂在全营养混合液中的稳定性研究[J]. 中国基层医药,2007,14(7):1109-1110.
- [9] 姜 华,王 莹,王燕琼,等. 谷氨酸钠在全合一肠外营养液中的稳定性研究[J]. 中国药房,2007,18(31):2452-2453.
- [10] 徐 帆,肖舒文,曾 苏. 肠外营养液稳定性及相容性评价技术研究进展[J]. 药物分析杂志,2017,37(5):745-754.
- [11] 杨晓军,钟 智,陈赛红,等. 葡萄糖和电解质对全肠外营养液中pH值和微粒稳定性影响的观察[J]. 广东医学院学报,2006,24(2):127-128.
- [12] 范芳芳,姚 莉,赵生俊. 水包油(O/W)型紫草脂肪乳剂物理稳定性的研究[J]. 新疆医科大学学报,2010,33(8):899-901.
- [13] 安 龙,王汝涛,赵 雯,等. 不同浓度脂肪乳注射液在全合一营养液中的稳定性研究[J]. 中国药业,2011,20(21):16-18.
- [14] 邓树荣,金伟军. 两种脂肪乳注射液在新生儿肠外营养液中的稳定性[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(2):169-171.

(收稿日期:2023-04-04;修回日期:2023-07-11)