

不同处方全肠外营养液的稳定性考察

高声传*, 李 杨(沈阳军区总医院药剂科, 沈阳 110016)

中图分类号 R913 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1055-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.14

摘要 目的:考察临床常用全肠外营养液(TPN)中的不溶性微粒数及其配伍稳定性,为临床应用提供参考。方法:选择临床常用的6种TPN处方,按无菌操作规程配制后,在室温(25℃)下,分别考察其在0、1、4、8、24 h各时间点的外观、pH值、渗透压和不溶性微粒数。结果:配制后24 h内,各TPN的外观及pH值未见明显变化,渗透压均 <900 mOsm/L。对其不溶性微粒数的考察结果显示,加入注射用脂溶性维生素后,TPN中的不溶性微粒数急剧增加, $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数均超出药典规定范围;中/长链脂肪乳注射液、水溶性维生素、混合糖电解质和微量元素的加入,也使其不溶性微粒数增加。结论:中/长链脂肪乳注射液、脂溶性/水溶性维生素、维生素C、混合糖电解质和微量元素对TPN的不溶性微粒数均有一定的影响。

关键词 全肠外营养液;不溶性微粒;配伍;稳定性

Stability Investigation of Total Parenteral Nutrition Solution of Different Prescriptions

GAO Shengchuan, LI Yang (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the number of insoluble particle in total parenteral nutrition (TPN) solutions and to provide reference for clinical application. METHODS: 6 kinds of commonly used TPN prescriptions were selected. After prepared according to sterile operation procedure, TPN at 25 °C was investigated at 0, 1, 4, 8 and 24 h in terms of appearance, pH value, osmotic pressure and the numbers of insoluble particles. RESULTS: The appearance and pH value of TPN had no significant change within 24 h after preparation, and osmotic pressures were all lower than 900 mOsm/L. Study results showed that the numbers of insoluble particles quickly increased, and $\geq 10 \mu\text{m}$ and $\geq 25 \mu\text{m}$ insoluble particles exceeded the limitation of Chinese Pharmacopoeia after Lipid-soluble vitamin for injection were injected into TPN. Medium/long chain fat emulsion injection, water-soluble vitamin, electrolytes and trace elements also increased the numbers of insoluble particles. CONCLUSIONS: Medium/long chain fat emulsion injection, lipid-soluble/water-soluble vitamin, vitamin C, electrolytes and trace elements have certain influence on the number of insoluble particle of TPN. To analyze the reason for the forming of insoluble particles has great meaning both for improving the TPN quality and reducing the harm of particles for patients.

KEYWORDS Total parenteral nutrition; Insoluble particle; Compatibility; Stability

全肠外营养液(Total parenteral nutrition, TPN)包含50多种化学物质^[1],在临床上应用广泛。各医疗机构(特别是综合性大医院)均有自己特有的组方,医师可根据患者的病情需要选择不同组成的TPN。在不同组成的TPN中,各成分之间相互作用,溶液的理化性质发生改变,从而影响药物的溶解度及其晶形的转变,以致形成新的不溶性微粒。这些微粒作为异物注入人体后,可能造成血管栓塞,诱发静脉炎,也可被巨噬细胞所包围增殖,形成肺内肉芽肿,导致局部循环障碍、缺血、缺氧^[2]。TPN在临床造成的输液反应或药品不良反应时有发生,给患者造成极大的危害,甚至威胁到患者的生命安全。因此,研究TPN的组成、各成分的理化性质及其配伍稳定性具有重大的临床意义。

1 材料

1.1 仪器

GWJ-4型智能微粒检测仪(天大天发科技有限公司);PB-10型pH酸度计(德国赛多利斯科学仪器有限公司);SMC-30B型渗透压摩尔浓度测定仪(天河医疗仪器有限公司);Arioscope A1型生物显微镜(德国Carl Zeiss Microscopy GmbH公司);WZR-D951型振荡器(苏州市东吴医用电子仪器

*主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:024-28897100。E-mail:gao_sc2009@163.com

厂);SA-1800-1型水平层流洁净工作台(上海上净净化设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

10%葡萄糖注射液(批号:S1506016,规格:500 ml:50 g)、葡萄糖氯化钠注射液(批号:S1505134,规格:500 ml:葡萄糖25 g与氯化钠4.5 g)均购自上海百特医疗用品有限公司;50%葡萄糖注射液(国药集团容生制药有限公司,批号:1503320-B22,规格:20 ml:10 g);复方氨基酸注射液(15-HBC)(商品名:氨复命15-HBC,湖北一半天药业有限公司,批号:20150703,规格:250 ml:17.25 g);中/长链脂肪乳注射液(商品名:辰松,辰欣药业股份有限公司,批号:1506062122,规格:250 ml);混合糖电解质注射液(商品名:新海能,江苏正大丰海制药有限公司,批号:1505302,规格:500 ml);氯化钾注射液(杭州民生药业有限公司,批号:15047081,规格:10 ml:1 g);维生素C注射液(吉林康乃尔药业有限公司,批号:20150808,规格:20 ml:2.5 g);丙氨酰谷氨酰胺注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:H15070903,规格:50 ml:10 g);注射用脂溶性维生素(II)(成都天台山制药有限公司,批号:20141218,规格:含维生素A 445.0~595.0 μg 、维生素D₂ 2.25~3.00 μg 、维生素E 4.10~5.00 mg、维生素K₁ 67.5~90.0 μg);注射用水溶性维生素(商品名:水乐维他,批号:801F507,规格:含硝酸硫

胺 3.1 mg、核黄素磷酸钠 4.9 mg、烟酰胺 40 mg、盐酸吡哆辛 4.9 mg、泛酸钠 16.5 mg、维生素 C 钠 113 mg、生物素 60 μg、叶酸 0.4 mg、维生素 B₁₂ 5.0 μg)、多种微量元素注射液(Ⅱ)(商品名:安达美,批号:801F532,规格:10 ml)均购自华瑞制药有限公司。

2 方法

2.1 TPN 处方组成

选取我院临床常用的 6 种 TPN,其处方组成见表 1。

表 1 TPN 处方组成

Tab 1 The prescriptions of TPN

成分	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6
10%葡萄糖注射液,ml	500	500	500	500	-	-
50%葡萄糖注射液,ml	-	140	60	-	300	200
葡萄糖氯化钠注射液,ml	500	500	500	500	1500	-
复方氨基酸注射液(15-HBC),ml	250	500	250	250	750	750
中/长链脂肪乳注射液,ml	-	-	-	-	250	500
混合糖电解质注射液,ml	-	-	-	-	-	500
氯化钾注射液,ml	30	30	30	20	20	40
注射用水溶性维生素,支	1	-	-	1	-	1
注射用脂溶性维生素,支	-	-	1	1	-	1
多种微量元素注射液(Ⅱ),ml	-	-	-	-	-	10
维生素C注射液,ml	-	20	-	20	20	-
丙氨酰谷氨酰胺注射液,ml	50	50	50	50	-	100

注:“-”为未添加

Note:“-” means not added

2.2 TPN 的配制

TPN 由专业人员按无菌操作规程在静脉药物配置中心配制,各成分混合顺序如下^[3]:(1)将多种微量元素注射液加入到复方氨基酸注射液(15-HBC)中,将丙氨酰谷氨酰胺注射液与上述溶液混合;(2)将水溶性维生素、多种微量元素等加入到葡萄糖注射液中;(3)将脂溶性维生素加入到中/长链脂肪乳注射液中;(4)将以上液体注入 3 L 输液袋中,不断振荡,混匀后即得。

2.3 外观、pH 值、渗透压及不溶性微粒的检查

各 TPN 分别于配制完成后的 0、1、4、8、24 h 取样,在室温(25 ℃)下,观察其外观;采用 pH 酸度计和渗透压摩尔浓度测定仪分别测定其 pH 值及渗透压;按 2015 年版《中国药典》(四部)通则中“不溶性微粒检查法”检查各 TPN 中的不溶性微粒^[4],采用光阻法测定不含中/长链脂肪乳注射液的 TPN(处方 1~4),采用显微计数法测定含中/长链脂肪乳注射液的 TPN(处方 5~6)。

2.4 判定标准

采用光阻法检查,标示装量为 100 ml 及以上的静脉用注射液除另有规定外,每 1 ml 中含 10 μm 及以上(≥10 μm)的微粒数不得超过 25 粒,含 25 μm 及以上(≥25 μm)的微粒数不得超过 3 粒;采用显微计数法检测,标示装量为 100 ml 及以上的静脉用注射液除另有规定外,每 1 ml 中 ≥10 μm 的微粒数不得超过 12 粒,≥25 μm 的微粒数不得超过 2 粒^[4]。

成人全静脉营养液中心静脉输注总渗透压应 <1 200 mOsm/L(3 096 kPa),外周静脉输注总渗透压应 <900 mOsm/L(2 322 kPa)^[5]。

3 结果

3.1 外观检查结果

配制后 24 h 内,各 TPN 的外观未见明显变化。其中,处方 1~4 均为无色透明液体,24 h 内无沉淀产生;处方 5~6 均为乳

白色不透明液体,24 h 内未见分层及沉淀。

3.2 pH 值及渗透压的测定结果

配制后 24 h 内,各 TPN 的 pH 值未见明显变化,测定结果见表 2。

表 2 各 TPN pH 值的测定结果

Tab 2 The pH of different TPN

处方	pH 值					平均 pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	RSD, %
	0 h	1 h	4 h	8 h	24 h		
1	5.68	5.70	5.73	5.71	5.74	5.72 ± 0.02	1.8
2	5.25	5.26	5.18	5.22	5.28	5.23 ± 0.03	3.0
3	5.54	5.47	5.52	5.46	5.51	5.50 ± 0.03	2.4
4	5.32	5.26	5.21	5.33	5.22	5.27 ± 0.05	4.5
5	5.29	5.37	5.42	5.46	5.36	5.38 ± 0.06	4.8
6	5.84	5.72	5.68	5.75	5.67	5.73 ± 0.06	5.0

配制后 24 h 内,各 TPN 的渗透压未见明显变化,测定结果符合规定^[5]。各 TPN 渗透压的测定结果见表 3。

表 3 各 TPN 渗透压的测定结果

Tab 3 The osmotic pressure of different TPN

处方	渗透压, mOsm/L					平均渗透压, mOsm/L($\bar{x} \pm s$)	RSD, %
	0 h	1 h	4 h	8 h	24 h		
1	509.0	506.5	502.7	503.3	504.1	505.1 ± 2.6	2.1
2	520.4	523.7	522.5	526.8	525.6	523.8 ± 2.5	1.9
3	563.6	553.3	557.3	564.5	562.8	560.3 ± 4.8	4.0
4	756.8	761.2	766.5	764.3	771.2	764.0 ± 5.4	4.0
5	563.4	558.6	572.3	549.5	563.1	561.4 ± 8.2	5.8
6	801.4	805.2	798.6	806.0	807.3	803.7 ± 3.5	2.9

3.3 不溶性微粒的检查结果

按 2015 年版《中国药典》(四部)通则中“不溶性微粒检查法”的要求,分别采用光阻法(处方 1~4)和显微计数法(处方 5~6)检查各 TPN 在不同时间点的不可溶性微粒数,每个时间点平行检查 3 次。各 TPN 中不溶性微粒的检查结果见表 4;处方 5 及处方 6 的光学显微镜观察结果见图 1。

表 4 各 TPN 中不溶性微粒的检查结果(粒/ml, $\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 4 The insoluble particles in each TPN (grain/ml, $\bar{x} \pm s, n=3$)

处方	粒径, μm	不溶性微粒数				
		0 h	1 h	4 h	8 h	24 h
1	≥10	13.4 ± 2.1	9.0 ± 1.9	12.3 ± 2.7	17.2 ± 2.5	7.3 ± 1.8
	≥25	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.0
2	≥10	25.2 ± 4.7	32.6 ± 3.8	22.4 ± 2.7	18.6 ± 2.3	12.7 ± 1.9
	≥25	0.2 ± 0.0	1.2 ± 0.2	1.8 ± 0.7	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2
3	≥10	188.3 ± 12.5	155.2 ± 8.7	157.6 ± 11.4	134.8 ± 13.3	100.5 ± 7.6
	≥25	6.0 ± 1.4	4.5 ± 1.2	2.3 ± 0.7	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.2
4	≥10	228.6 ± 13.5	234.1 ± 14.8	195.2 ± 12.0	214.3 ± 9.7	178.9 ± 9.5
	≥25	8.0 ± 2.3	5.3 ± 1.6	3.6 ± 1.1	2.1 ± 0.4	1.4 ± 0.2
5	≥10	22.7 ± 2.6	16.8 ± 2.1	18.4 ± 2.4	19.2 ± 2.4	16.5 ± 1.8
	≥25	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	1.6 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.0
6	≥10	260.3 ± 12.9	233.5 ± 14.6	218.5 ± 12.3	182.4 ± 9.6	202.3 ± 11.5
	≥25	26.8 ± 3.5	18.9 ± 2.2	15.2 ± 3.4	8.9 ± 1.1	10.4 ± 0.8

由表 4 可见,当 TPN 基础溶剂为葡萄糖注射液或葡萄糖氯化钠注射液(处方 1、2)时,其不可溶性微粒数量符合药典要求;与处方 1 相比,处方 2 中加入维生素 C 后,不可溶性微粒数量有所增加,但仍在药典规定范围内。

当 TPN 中含有脂溶性维生素(处方 3、4)时,其不可溶性微粒急剧增加。其中,≥10 μm 的不可溶性微粒数量超过标准的 4 倍,≥25 μm 的不可溶性微粒数量也明显超出药典规定;与处方 3 相比,处方 4 中加入水溶性维生素和维生素 C 后,≥10 μm 的不

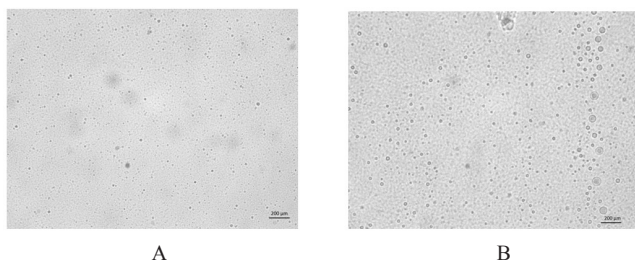


图1 处方5及处方6的光学显微镜观察结果($\times 400$)

A.处方5;B.处方6

Fig 1 The election microscopic figure of particles prepared by prescription 5 and 6($\times 400$)

A. prescription 5; B. prescription 6

溶性微粒数量有所增加。处方3放置4 h以后, $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒符合药典要求;处方4放置8 h后, $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒符合药典要求。

当TPN中含有中/长链脂肪乳注射液、不含脂溶性维生素/水溶性维生素(处方5)时,其 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数较少,但也超出药典规定范围; $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数符合药典要求。当TPN中同时含有中/长链脂肪乳注射液、脂溶性维生素/水溶性维生素、混合糖电解质和微量元素(处方6)时,其不溶性微粒迅速增加, $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数均远远超过药典规定范围;8 h后, $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数减少,但仍超出药典规定范围。

4 讨论

本试验是在前期试验^[6]的基础上,对处方改进后的TPN进行不溶性微粒和稳定性的考察。结果显示,TPN处方改进后,不溶性微粒数量明显减少,临床未见输液反应发生,提示不同的处方组成,将直接影响TPN的稳定性,并关系到临床用药的安全性。

TPN中加入脂溶性维生素后,不溶性微粒数迅速增多。加入脂溶性维生素时,通常是先将脂溶性维生素加入到脂肪乳中,以脂肪乳为载体增加其溶解性。但是,由于脂肪乳本身属于相对不稳定的热力学体系,对脂溶性维生素的溶解性有限,再加上溶解过程缓慢,脂溶性维生素在水溶液中逐渐析出,从而形成不溶性微粒。在TPN配制过程中,应尽量在不破坏脂肪乳稳定性的前提下,按照合理的混合顺序依次加入药物,并加强振荡,延长配制时间,最大程度地增加脂溶性维生素的溶解量,以防止不溶性微粒的出现。

脂肪乳可为人体补充能量及必需脂肪酸,可预防和治疗人体必需脂肪酸缺乏症,也可为经口服不能维持或恢复正常必需脂肪酸水平的患者提供必需脂肪酸。其粒径大小是评价脂肪乳制剂物理稳定性的重要标准。2007年版美国药典(USP)第729章规定,脂肪乳制剂的平均粒径应 $< 500 \text{ nm}$,粒径 $\geq 5 \mu\text{m}$ 的比例不应超过0.05%^[7]。苏键芬等^[8]的研究结果显示,在脂肪乳制剂中,微粒粒径约为190~250 nm,平均粒径约251 nm。当脂肪乳的粒径增大、环境pH偏酸性时,乳滴之间的静电排斥力会减少,易产生破乳或分层现象^[9]。因此,pH值对脂肪乳的稳定性影响较大,pH3~4时脂肪乳制剂会被破坏^[10]。在组方时,应注意TPN中加入的葡萄糖注射液、电

解质等物质的量,以保证其pH在5~6之间,以防止TPN破乳、分层。

TPN中存在的电解质可中和其中的负电荷,从而导致乳粒间的静电斥力消失,乳粒聚集又可能在乳粒之间形成电桥作用,进一步诱导乳粒融合,从而产生不溶性微粒或致其粒径增大,破坏TPN的稳定性^[11]。电解质中离子化合物的离子价数越高,对脂肪乳的破乳作用就越大,且随着时间的延长,不溶性微粒发生聚集,导致形成粒径较大的微粒。因此,为维持TPN的稳定性,需要控制阳离子电解质的浓度,建议 $\text{Na}^+ < 100 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{K}^+ < 50 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{Mg}^{2+} < 3.4 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{Ca}^{2+} < 1.7 \text{ mmol/L}$,不建议加入三价阳离子^[12]。

TPN可为患者提供机体所需的能量和营养成分,在临床治疗过程中,可能需要与其他治疗药物联合使用。在此过程中,经常会因组分理化性质的改变而影响配伍液的稳定性^[13-14]。因此,TPN与其他药物联合使用时,应密切观察配伍液的外观、pH值、渗透压、不溶性微粒及药物含量变化等指标,并注意药物间的相互作用,避免配伍禁忌,以保证临床用药安全。

参考文献

- [1] 陈嘉雁,李燕理.影响肠外营养液稳定性因素及应对措施[J].山西医药杂志,2012,41(2):152.
- [2] 金花,王守凤.静脉输液微粒的来源、危害及防治措施[J].安徽卫生职业技术学院学报,2013,12(6):76.
- [3] 汤晟凌,梁晓美,谢雅清.全肠外营养液的稳定性考察[J].中国药师,2014,17(7):149.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:114-115.
- [5] 段虞珍,钱康年,尹桃,等.全静脉营养液的合理配方设计和调整[J].中国药房,1997,8(1):34.
- [6] 高声传,刘莹,张萍萍,等.全肠外营养液中不溶性微粒的考察[J].解放军药学报,2014,30(1):52.
- [7] 韩华中,杨俊.含不同类型脂肪乳剂肠外营养液的稳定性及影响因素[J].肠外与肠内营养,2013,20(4):245.
- [8] 苏键芬,郭喆霏,卓世添,等.用于全肠外营养的海豹油脂肪乳的处方工艺研究[J].广东药学院学报,2011,27(2):111.
- [9] 魏丽艳,崔纯莹,吴建辉,等.以海豹油为基质的多西紫杉醇脂肪乳的制备及抗肿瘤活性研究[J].首都医科大学学报,2015,36(2):192.
- [10] 包春宁.胃肠外全营养混合液的配制及稳定性研究[J].中外医学研究,2009,7(7):24.
- [11] 刘新,张士俊,任晓雯.全肠外营养液稳定性影响因素分析[J].天津药学,2010,22(3):23.
- [12] 王锐,周微,张四喜,等.全肠外营养液处方不合理因素分析[J].中国药物警戒,2015,12(2):102.
- [13] 邓树荣,张柳红,闫丽娜,等.电解质对新生儿肠外营养液稳定性的影响[J].中国药房,2015,26(25):3493.
- [14] 刘妍,张岑.肠内肠外营养药物配伍禁忌的研究进展[J].中华现代护理杂志,2013,19(8):998.

(收稿日期:2015-09-30 修回日期:2016-01-15)

(编辑:张元媛)