

不同生产厂家的中/长链脂肪乳注射液质量评价

赵彬¹,高瑞辰²,焦蕾¹,梅丹^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科,北京 100730;2. 佳木斯市中心医院 药剂科,黑龙江 佳木斯 154002

【摘要】目的 了解不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液的质量差异。**方法** 从医药流通市场购买不同生产厂家的中/长链脂肪乳注射液各3个批次,对其pH值、平均粒径、粒径分布、游离脂肪酸、过氧化值、甲氧基苯胺值、溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺、甘油、渗透压摩尔浓度、含量等进行测定与对比。**结果** 共分析6个不同生产厂家的中/长链脂肪乳注射液,受试批次pH值为7.4~8.3;平均粒径为0.181~0.298 μm ; >5 μm 百分比为 $0.93\times 10^{-3}\%$ ~ $34.5\times 10^{-3}\%$;游离脂肪酸均为0.01 mmol/g;过氧化值均未检出;甲氧基苯胺值为0.8~1.7;溶血磷脂酰胆碱为0.5~0.9 mg/mL;溶血磷脂酰乙醇胺为0.1~0.2 mg/mL;甘油为2.46~2.59 mg/mL;渗透压摩尔浓度为372~404 mOsmol/kg;大豆油为93.8%~103.4%;中链甘油三酸酯为98.5%~102.1%; α -生育酚为0.000%~0.018%。**结论** 6个不同生产厂家的中/长链脂肪乳注射液3个批次均符合中/长链脂肪乳注射液国家标准公示稿要求。

【关键词】 中/长链脂肪乳注射液;质量评价;一致性评价

【中图分类号】 R977.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0035-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.008

Quality evaluation of six commercial medium/long chain fat emulsion injections

ZHAO Bin¹, GAO Rui-chen², JIAO Lei¹, MEI Dan^{1*}

1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, The Central Hospital of Jiamusi City, Heilongjiang Jiamusi 154002, China

【Abstract】Objective The aim of this study was to evaluate the quality differences of six commercial medium/long chain fat emulsion injections. **Methods** Three batches of medium/long chain fat emulsion injections from six manufacturers were purchased from market. Their pH, globule size, globule size distribution, free fatty acid, peroxide value, methoxyaniline value, lysophosphatidylcholine and lysophosphatidylethanolamine, glycerol, osmolality, and contents were measured and compared. **Results** The tested batches pH were 7.4~8.3, the average particle size were 0.181~0.298 μm , particle size>5 μm percentage were $0.93\times 10^{-3}\%$ ~ $34.5\times 10^{-3}\%$, the free fatty acids were 0.01 mmol/g, the peroxide value were not detected, methoxyaniline value were 0.8~1.7, lysophosphatidylcholine were 0.5~0.9 mg/mL, lysophosphatidylethanolamine were 0.1~0.2 mg/mL, glycerol were 2.46~2.59 mg/mL, osmolality were 372~404 mOsmol/kg, the soybean oil were 93.8%~103.4%, the medium chain triglyceride were 98.5%~102.1%, and the α -tocopherol were 0.000%~0.018%. **Conclusion** The test three batches of the medium/long chain fat emulsion injections of the six manufacturers all meet the requirements of the national standard for medium/long chain fat emulsion injection.

【Key words】 medium/long chain fat emulsion injection; quality evaluation; correspondence evaluation

肠外营养历来被视为高警示药物(high-alert medications),使用不当会对患者造成伤害,严重的导致患者死亡^[1]。肠外营养液的组成包括脂肪乳、

碳水化合物、氨基酸、维生素、电解质(含微量元素)、维生素等几十种成分,其安全性与稳定性备受临床关注,其中以脂肪乳的稳定性最为重要。脂肪乳剂属热

*通信作者:梅丹, E-mail:meidanpumch@163.com

力学不稳定的非均相分散体系,极易受到肠外营养液中电解质等成分影响,造成脂肪乳滴聚集,严重的会导致油水分层。不稳定的脂肪乳输注人体会造成网状内皮系统功能障碍,动物实验也证明不稳定的脂肪乳会导致肝脏脂肪沉积、氧化应激和肝损伤^[2-3]。

国家药品监督管理局2017年12月发布的《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求》^[4]中提到静脉乳剂等特殊注射剂一致性评价在按照技术要求开展研究的同时,还需根据特殊注射剂的特点,参照美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局发布的特殊制剂相关技术要求,设计一致性评价实验。2019年6月发布的《仿制药参比制剂目录(第二十一批)》^[5],中/长链脂肪乳注射液(C_{8-24} Ve)(力保肪宁, B. Braun Melsungen AG)作为国内上市的原研药品被列为参比制剂。中/长链脂肪乳剂是临床最为常用的脂肪乳剂之一,本研究旨在比较不同生产厂家中/长链脂肪乳剂质量差异,了解其在肠外营养液中的稳定性数据,为药品遴选与临床应用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器和试剂

激光衍射粒度仪(型号 Mastersizer2000,生产厂家:英国 Malvern),激光粒度分析仪(型号 AccuSizer 780,生产厂家:美国 PSS),渗透压摩尔浓度测定仪(型号 SMC-30B,生产厂家:天河医疗仪器有限公司),紫外分光光度计(型号 Cary 50,生产厂家:美国安捷伦),液相分析色谱仪(型号 1100,生产厂家:美国安捷伦),自动电位滴定仪(型号 T50,生产厂家:瑞士 METTLER TOLEDO),高效液相色谱仪(型号 1260,生产厂家:美国安捷伦),澄明度检测仪(型号 YB-II,生产厂家:天津市光学仪器厂),气相色谱仪(型号 6890N,生产厂家:美国安捷伦)。

甲氧基苯胺(生产厂家:Adrich;批准文号:BCBS3516V),磷脂酰胆碱(生产厂家:Sigma;批准文号:SLBS3986),溶血磷脂酰胆碱(生产厂家:Sigma;批准文号:SLBS1067V),溶血磷脂酰乙醇胺(生产厂家:中国食品药品检定研究院;批准文号:190024-201804),中链甘油三酯(生产厂家:Cremer Oleo;批准文号:140819),精制大豆油(生产厂家:Lipoid;批

准文号:2206454), α -生育酚(生产厂家:Sigma;批准文号:MKCD4493)。

1.2 检测项目与方法

1.2.1 pH值 按《中华人民共和国药典》(简称中国药典)2015年版^[6]四部0631 pH值测定法,pH值应为6.0~8.8。

1.2.2 粒径 按中国药典2015年版^[6]四部0982粒度和粒度分布测定法,采用基于米氏散射理论的激光散射粒度仪测定样品粒径,平均粒径应不超过0.50 μm 。按中/长链脂肪乳注射液国家标准公示稿^[7](后文简称标准公示稿),采用基于单粒子光学传感技术的光阻法激光粒度仪测定粒径分布,粒径 $>5 \mu\text{m}$ 的乳粒百分比(percentage of fat residing in globules larger than 5 μm , PFAT5)应不超过0.05%。

1.2.3 游离脂肪酸 精密量取样品15 mL,加乙醇60 mL、水30 mL与0.05 mol/L盐酸溶液1 mL,摇匀,作为供试品溶液;另精密称取硬脂酸28.5 mg置100 mL量瓶中,加无水乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取15 mL,加乙醇45 mL、水30 mL与0.05 mol/L盐酸溶液1 mL,摇匀,作为空白溶液。按电位滴定法(中国药典2015年版^[6]四部0701电位滴定法),用氢氧化钠滴定液(0.05 mol/L)滴定。每1 g油脂(含大豆油0.5 g与中链甘油三酸酯0.5 g)中含游离脂肪酸不得超过0.05 mmol。

1.2.4 过氧化值 精密量取样品适量(约相当于大豆油0.5 g),60℃水浴减压旋转蒸发至除尽水分。加冰醋酸-三氯甲烷(3:2)30 mL使残渣溶解。精密加饱和碘化钾溶液0.5 mL,立即密塞,振摇1 min,加新沸过的冷水30 mL与淀粉指示液5 mL,立即用0.01 mol/L硫代硫酸钠滴定液滴定至上层水相紫蓝色消失,并将滴定的结果用空白试验校正。过氧化值不得超过6.0。

1.2.5 甲氧基苯胺值 精密量取样品10 mL,置250 mL圆底烧瓶中。加无水乙醇20 mL于60℃水浴减压蒸馏,重复3次除尽水分。取残渣加异丙醇-异辛烷(2:8)适量使溶解并定量转移至25 mL量瓶中,用上述溶剂稀释至刻度,摇匀,取12 mL置离心管,加无水硫酸钠2.0 g,振摇1 min,每分钟4000转离心10 min,取上清液作为供试品溶液。精密量取5 mL,置具塞试管中,精密加冰醋酸1 mL,密塞,摇

匀,以异丙醇-异辛烷(2:8)为空白,按紫外-可见分光光度法(中国药典 2015 版^[7]四部 0401 紫外-可见分光光度法),在 350 nm 的波长处测定吸光度(A₀);另精密量取供试品溶液与异丙醇-异辛烷(2:8)各 5 mL,分别置甲、乙两支具塞试管中,各精密加 0.25% 4-甲氧基苯胺的冰醋酸溶液(临用新制) 1 mL,密塞,摇匀,立即准确计时,于 23 ℃±3 ℃避光放置约 8 min,同法分别测定,读取 10 min 时的吸光度 A₁、A₂。甲氧基苯胺值不应超过 3.0。

1.2.6 溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺 精密量取样品 1 mL,置 10 mL 量瓶中,用正己烷-异丙醇(1:2)稀释至刻度,作为供试品溶液;另取溶血磷脂酰胆碱与溶血磷脂酰乙醇胺对照品各适量,精密称定,用正己烷-异丙醇(1:2)溶解并分别定量稀释制成每 1 mL 中含溶血磷脂酰胆碱 40、80、120、200 和 400 g 和溶血磷脂酰乙醇胺 12.5、25.0、37.5、62.5 和 125 μg 的溶液,作为对照品溶液。按中国药典 2015 年版^[6]四部 0512 高效液相色谱法,用硅胶为填充剂,以甲醇-水-冰醋酸-三乙胺(85:15:0.5:0.05)为流动相 A,正己烷-异丙醇-流动相 A(20:48:32)为流动相 B;流速为 1.0 mL/min;进行梯度洗脱;检测器为蒸发光散射检测器;柱温为 40℃。精密量取对照品溶液和供试品溶液各 20 μL,进行测定并由回归方程计算。样品每 1 mL 中含溶血磷脂酰胆碱不应超过 2.0 mg,溶血磷脂酰乙醇胺不应超过 0.5 mg。

1.2.7 甘油 精密量取样 2 mL,加 1.3% 高碘酸钠溶液 50 mL,搅拌 1 min,加 1,2-丙二醇 3 mL,搅拌 30 s,按中国药典 2015 年版^[6]四部 0701 电位滴定法,用 0.1 mol/L 氢氧化钠滴定液滴定。每 1 mL 中含甘油应为 22.5 ~ 27.5 mg。

1.2.8 渗透压摩尔浓度 按中国药典 2015 年版^[6]四部 0632 渗透压摩尔浓度测定法测定。

1.2.9 含量测定 按中国药典 2015 年版^[6]四部 0512 高效液相色谱法,精密称取大豆油对照品和中链甘油三酸酯对照品各约 0.19 g,置同一 100 mL 量瓶中,用正己烷-异丙醇(1:1)溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取 2.0、2.5、3.0、3.5 和 4.0 mL,分别置 25 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,各精密量取 10 μL 分别注入液相色谱仪,记录色谱图;另精密量取样品,用正己烷-异丙醇(1:1)定量稀释制成每 1 mL 中含大豆油 2 mg 的溶液,精密量取 3 mL,置 25 mL 量瓶中,加正己烷-异丙醇(1:1)2 mL,用流动相稀释至刻度,摇匀,精密量取 10 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图,由回归方程分别计算大豆油和中链甘油三酸酯的含量。

参考中/长链脂肪乳注射液(C₈₋₂₄Ve)进口药品注册标准 JX20160361,按中国药典 2015 年版^[6]四部 0512 高效液相色谱法,用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,甲醇-水-乙酸乙酯-异丙醇(67.5:7.5:22.5:2.5)为流动相,检测波长为 300 nm。α-生育酚峰与 β/γ-生育酚峰的分离度应不小于 2.0。对照溶液:取 α-生育酚对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 0.2 mg 的溶液。按外标法以峰面积计算,含 α-生育酚应为 0.13 ~ 0.21 mg/mL。

2 结果

2.1 一般情况

共收集 6 个不同生产厂家的中/长链脂肪乳剂注射液,规格均为 20%×250 mL/瓶,其余基本信息详见表 1。

表 1 6 个不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液基本信息

厂家编号	通用名	生产批号	有效期
A	中/长链脂肪乳注射液(C ₈₋₂₄ Ve)	182658081;183248081;183328081	2020-06-28;2020-08-06;2020-08-11
B	中/长链脂肪乳注射液(C ₈₋₂₄ Ve)	1851587101;1851687101;1851787101	2020-06-20;2020-06-21;2020-06-22
C	中/长链脂肪乳注射液(C ₈₋₂₄ Ve)	18110332;18122821;19012922	2020-11-02;2020-12-27;2021-01-28
D	中/长链脂肪乳注射液(C ₆₋₂₄)	80LK084;80NA009;80NB002	2019-10-26;2021-01-04;2021-01-31
E	中/长链脂肪乳注射液(C ₈₋₂₄)	GM1803038;GM1803039;GM1812014	2020-03-21;2020-03-21;2020-12-05
F	中/长链脂肪乳注射液(C ₈₋₂₄)	18983680;19080150;19980370	2020-05-31;2020-06-30;2020-06-30

2.2 不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液质量评价

各生产厂家各批次受试品中pH值为7.4~8.3;平均粒径为0.181~0.298 μm ;PFAT5为0.93 $\times 10^{-3}\%$ ~34.5 $\times 10^{-3}\%$;甲氧基苯胺值为0.8~1.7;溶血磷脂酰胆碱为0.5~0.9 mg/mL;溶血磷脂酰乙醇胺为0.1~0.2 mg/mL;甘油为2.46~2.59 mg/mL;渗透压摩尔浓度为372~404 mOsmol/kg;大豆油为93.8%~103.4%;中链甘油三酸酯为98.5%~102.1%; α -生育酚为0.000%~0.018%。游离脂肪酸均为0.01 mmol/g;过氧化值均未检出,游离脂肪酸与过氧化值外,各生产厂家其余观察指标检出情况详见表2。

3 讨论

3.1 不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液的质量评价

中国药典2015版尚未收载中/长链脂肪乳注射液,因此以标准公示稿作为本研究主要参考依据。中/长链脂肪乳注射液的原辅料中存在不饱和结构,在氧的作用下易生成醛、酮类物质,影响产品质量。甲氧基苯胺值的测定可反映出药品中醛、酮类物质的量,进一步反映出原辅料在生产、流通、储存过程中的氧化情况。由表2可见,C厂家甲氧基苯胺值最低,A厂家最高。溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺是脂肪乳注射液中乳化剂卵磷脂的水解产物,进入静脉

后,会与血细胞膜结合导致溶血,造成血管内皮损伤,且与脂肪乳剂的放置时间有相关性^[8]。

α -生育酚是一种脂溶性的抗氧化剂,可以有效阻止脂肪氧化时活性氧化物的形成,可有效减少脂质过氧化症状的发生率。A和B厂家说明书标示含 α -生育酚,C厂家标示含维生素E,其余厂家未标示含维生素E。鉴于A药品成为仿制药一致性评价的参比制剂,因此维生素E结果以 α -生育酚测定。标准公示稿中未对维生素E做要求,结果显示A含量百分比为0.017 \pm 0.001%,B为0.017 \pm 0.000%,而C仅为0.002 \pm 0.001%。维生素E包括生育酚和三烯生育酚2类共8种化合物,即 α 、 β 、 γ 、 δ 生育酚和 α 、 β 、 γ 、 δ 三烯生育酚。其中 α -生育酚与 α -生育酚转运蛋白(α -tocopherol transfer protein)亲和力最高,因此其活性也最高。

3.2 不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液粒径与粒径分布分析

标准公示稿中/长链脂肪乳注射液平均粒径要求不得超过0.50 μm ,且“ $>5 \mu\text{m}$ 的乳粒加权总体积不得过超油相体积的0.05%”,即PFAT5 \leq 0.05%。此要求与美国药典USP42版^[9]相关要求相同。而中国药典2015年版^[6]0102注射剂则规定“静脉用乳状液型注射液中90%的乳滴粒径应在1 μm 以下,不得有大于5 μm 的乳滴”;但在“关于中国药典2020年版四部通则增修订内容(第十七批)的公示”^[10]0102注射剂内容中,已修订为“静脉用乳状液型注射液中90%的

表2 不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液各观察指标检测情况

观察指标	A	B	C	D	E	F
pH	7.9 \pm 0.1	8.3 \pm 0.1	7.9 \pm 0.1	7.9 \pm 0.4	7.8 \pm 0.2	7.9 \pm 0.2
平均粒径(μm)	0.186 \pm 0.005	0.281 \pm 0.008	0.268 \pm 0.011	0.255 \pm 0.003	0.294 \pm 0.004	0.212 \pm 0.024
PFAT5($\times 10^{-3}\%$)	5.08 \pm 0.55	5.74 \pm 0.57	5.49 \pm 1.63	8.46 \pm 2.31	1.95 \pm 0.88	13.47 \pm 18.24
甲氧基苯胺	1.40 \pm 0.26	1.17 \pm 0.06	0.97 \pm 0.12	1.03 \pm 0.25	1.23 \pm 0.42	1.23 \pm 0.23
溶血磷脂酰胆碱(mg/mL)	0.6 \pm 0.1	0.5 \pm 0.0	0.6 \pm 0.1	0.7 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1
溶血磷脂酰乙醇胺(mg/mL)	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0
甘油(mg/mL)	2.54 \pm 0.04	2.48 \pm 0.02	2.53 \pm 0.01	2.53 \pm 0.01	2.49 \pm 0.01	2.52 \pm 0.04
渗透压摩尔浓度(mOsmol/kg)	395 \pm 8	395 \pm 1	384 \pm 1	388 \pm 4	376 \pm 2	381 \pm 11
大豆油(%)	103.3 \pm 0.2	99.4 \pm 1.5	98.5 \pm 0.5	97.6 \pm 0.8	95.0 \pm 1.3	98.3 \pm 1.2
中链甘油三酸酯(%)	101.9 \pm 0.2	100.7 \pm 1.4	99.1 \pm 0.6	99.3 \pm 0.5	99.2 \pm 0.4	99.5 \pm 1.0
α -生育酚(%)	0.017 \pm 0.001	0.017 \pm 0.000	0.002 \pm 0.001	0.001 \pm 0.000	0.002 \pm 0.001	0.001 \pm 0.001

注:PFAT5表示粒径 $>5 \mu\text{m}$ 的乳粒百分比

乳滴粒径应在1 μm 以下,除另有规定外,不得有大于5 μm 的乳滴”,可见已为脂肪乳注射液质量标准留足空间。

现行中国药典对乳滴粒径的要求基于“0982粒度和粒度分布测定法”,采用光散射法测定粒径分布。而美国药典USP42中对粒径分布则采用基于单粒子光学传感的光阻法进行测定,检测方法的不同可能导致了标准的差异。目前基于单粒子光学传感光阻法的设备仅有美国PSS公司生产的AccuSizer 780^[11]。

脂肪乳注射液的平均粒径与粒径分布直接关乎患者用药安全。不稳定的脂肪乳会沉积于肺、肝脏和网状内皮系统^[12]。如微粒 $>5\sim 20\ \mu\text{m}$ 会堵塞肺毛细血管,导致肺栓塞^[13]。PFAT5如 $>0.4\%$ 则会导致脂肪乳分离或破乳,在肠外营养液面附近形成黄棕色油滴^[14],输注可危及患者生命。研究显示肠外营养液中,一价阳离子为305 mmol/L,二价阳离子为15.8 mmol/L,4 $^{\circ}\text{C}$ 放置5 d出现分层,但测其平均粒径仍 $<0.5\ \mu\text{m}$ ^[15]。近年研究表明PFAT5已成为唯一被验证的脂肪乳稳定性指标,适用于生产也适用于配制^[16]。表2中平均粒径和粒径分布数据表明,从流通市场采购的全部受试药品均符合标准公示稿与USP42的要求。从PFAT5数值可看出,A、B两厂家批间差异最小[分别为 $(5.08\pm 0.55)\times 10^{-3}\%$, $(5.74\pm 0.57)\times 10^{-3}\%$],而F厂家则为 $(13.47\pm 18.24)\times 10^{-3}\%$ 。

综上所述,基于本研究6个生产厂家3个批次中/长链脂肪乳注射液均符合中/长链脂肪乳注射液国家标准公示稿中要求。

【参考文献】

- [1] Insitute for Safe Medication Practices. ISMP list of high-alert medications in long-term care (LTC) settings [EB/OL]. (2019-08-30) [2019-12-01]. <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-long-term-care-list>
- [2] Driscoll D F, Ling P R, Quist W C, et al. Pathological conse-

quences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs[J]. Clin Nutr, 2005, 24(1): 105-113.

- [3] Driscoll D F, Ling P R, Quist W C, et al. Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(3): 327-335.
- [4] 国家药品监督管理局. 已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求 [EB/OL]. (2019-08-30) [2019-12-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314268>, 2017.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于发布仿制药参比制剂目录(第二十一批)的通告 [EB/OL]. (2019-08-30) [2019-12-01]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338260.html>.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [7] 国家药典委员会. 中/长链脂肪乳注射液国家标准公示稿 [EB/OL]. (2015-07-08) [2019-12-01]. <http://www.chp.org.cn/upload/userfiles/20150708/90091436317990332.pdf>.
- [8] 程伟青, 严拯宇. 脂肪乳注射液中磷脂酰胆碱的稳定性测定[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1433-1436
- [9] The United States Pharmacopeia. 729 globule size distribution in lipid injectable emulsions [EB/OL]. (2019-08-30) [2019-12-01]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-CCA5C969-17E6-47AE-A85B-1AE8ACB515C5_1_en-US?highlight=729.
- [10] 国家药典委员会. 关于《中华人民共和国药典》2020年版四部通则增修订内容(第十七批)的公示 [EB/OL]. (2019-08-30) [2019-12-01]. <http://www.chp.org.cn/view/ff8080816c2d76c5016c60089a5e60d3? a=BZFL>.
- [11] 陈华, 邓锋, 梁蔚阳. 脂肪乳注射液乳粒质量研究的探讨[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 172-175
- [12] Wretling A. Development of fat emulsions[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1981, 5(3): 230-235.
- [13] Driscoll D F. Total nutrient admixtures: theory and practice [J]. Nutr Clin Pract, 1995, 10(3): 114-119.
- [14] National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1998, 22(2): 49-66.
- [15] Harrie K R, Jacob M, McCormick D, et al. Comparison of total nutrient admixture stability using two intravenous fat emulsions, Soyacal and Intralipid 20% [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1986, 10(4): 381-387.
- [16] Klang M G. PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(Suppl): S67-S71.

收稿日期:2019-12-20

本文编辑:杨昕