

## 注射用脂微球的临床应用及用药指导

王月,郭思瑞,徐硕,徐文峰,金鹏飞\*

北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730

**【摘要】**随着脂微球新型注射剂的广泛开发及应用,临床对其安全便捷的使用需求也日益增加。然而,目前很多脂微球注射剂的说明书对其使用方法及操作不够细化和完善,且较多医务工作者在实际应用中对脂微球注射剂的配置及给药方式等相关知识的掌握不足,这些都在一定程度上制约了该制剂的临床使用。因此,脂微球注射剂使用方式及注意事项成为其临床安全中亟待规范的关键一环。本文对目前脂微球注射剂的临床应用进行了总结,对其常见的临床使用问题及解决方案进行了系统地梳理,并对脂微球注射剂的临床使用要点及操作进行了用药指导,从而促进其临床合理应用。

**【关键词】**脂微球;新型注射剂;临床应用;用药指导;合理用药

**【中图分类号】** R943

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)07-0001-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.001

## Clinical application and medication guidance of intravenous lipid microspheres

WANG Yue, GUO Si-rui, XU Shuo, XU Wen-feng, JIN Peng-fei\*

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China

**【Abstract】** With the wide application of novel lipid microsphere injections, clinical requirements for their safety and convenient use have been rising increasingly. However, the labelings of most lipid microsphere injections are not detailed enough about the application and operation, and most medical staffs do not have sufficient knowledge of lipid microsphere injections in practice application which restricts the clinical use of this kind of preparation. Therefore, the usage specifications and precautions of lipid microsphere injection have become the key parts to be normalized for ensuring clinical safety. This paper summarized the current clinical applications of lipid microsphere injections, systematically sorted out the common clinical problems and solutions, and provided medication guidance on the key points of medication and operation process of lipid microsphere injections in clinical use, so as to promote its rational clinical application.

**【Key words】** lipid microsphere; novel injection; clinical application; medication guidance; rational drug use

脂微球(lipid microspheres, LM),也被称为亚微乳(submicroemulsion),是一种以脂肪油为软基质,通过磷脂膜包封形成的微粒分散体系,直径一般在200 nm左右。注射用脂微球作为新型注射用药载体,其优异的体内性能和易被放大生产等特点使其在众多注射给药系统中脱颖而出<sup>[1-2]</sup>。与传统的微乳、微球注射剂相比,脂微球注射剂具有诸多优势,如可

进一步优化缩小的制剂粒径、可消除大粒子堵塞毛细血管等隐患;且纳米级别的粒径增强了制剂的透过和滞留效应,使药物可以在具有渗漏性血管的组织处(如肿瘤、炎症区)富集,显示出被动靶向特征;脂质成分的加入,使其具有更好的生物相容性,显著降低药物的刺激性和免疫反应的发生,提高了静脉注射的安全性。除生物性能外,通过改变脂质的比例及制备条

\*通信作者:金鹏飞,博士,主任药师、教授,研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

件还能够调控制剂的体内释放速度,达到缓释药物,减少给药次数的目的。此外,与其他新型注射剂(脂质体、聚合物纳米粒等)相比,脂微球的制备工艺相对简单,更易于工业化生产;药物的载药量高,理化性质稳定,易于长期储存。

目前全球已经有多个载药静脉注射乳剂获批上市,如前列地尔、丙泊酚、氟比洛芬酯等,均取得了令人满意的临床疗效。然而部分医务工作者对新型脂微球注射剂实际应用中相关知识的缺乏,制约了该制剂的临床合理应用,如溶媒的选择与配比、静脉给药的方式与速度、与其他药物配伍的稳定性等。目前,尚未有相关文献对以上这些问题进行系统地总结。因此,本文对当前脂微球注射剂的临床应用进行了总结,对其常见的临床使用问题及解决方案进行了系统地梳理,以期通过对脂微球注射剂的临床使用要点及操作过程进行用药指导,促进其临床合理便捷使用,为临床合理用药提供有价值的参考依据。

## 1 脂微球注射剂的研究近况

目前已上市多款脂微球注射剂,比较常用的包括麻醉用药丙泊酚中/长链脂肪乳注射剂、用于镇痛的氟比洛芬酯脂微球注射剂、改善微循环的前列地尔脂微球注射剂等。拉洛他赛、多西他赛脂微球注射剂作为新型抗肿瘤药物,目前正处于研发阶段。

### 1.1 麻醉药物静脉注射脂微球

丙泊酚是一种短效静脉麻醉药,用于全身麻醉的诱导和维持。治疗中出现注射疼痛是丙泊酚最为常见的不良反应之一,成人出现疼痛的概率最高达70%,被认为是患者手术期间过度应激的重要来源之一。相关研究表明,水溶状态的丙泊酚可能是导致临床注射疼痛的主要原因。丙泊酚亚微乳注射剂利用磷脂乳化膜包裹丙泊酚,使其分布于油相中,减少了水相游离的药物含量,从而显著减少了临床使用过程中疼痛的发生。1996年6月,FDA批准了丙泊酚中/长链甘油三酯亚微乳注射剂(Diprivan®)的上市使用,但由于其临床使用中容易引发高甘油三酯血症、胰腺炎等不良反应,一定程度上限制了其在临床上的使用<sup>[3]</sup>。

### 1.2 非甾体类镇痛药物静脉注射脂微球

氟比洛芬是临床广泛使用的非甾体类镇痛药物,

但因其较差的水溶性,无法制备成注射剂使用。将氟比洛芬酯化得到亲脂性的前药,通过与中链和长链甘油三酸酯混合,以卵磷脂作为乳化剂,可制备成氟比洛芬酯脂微球注射剂。与氟比洛芬口服剂相比,脂微球注射剂起效更迅速,同时可有效避免药物口服对胃肠道的刺激;脂微球的被动靶向性使药物选择性地蓄积在炎症组织及血管损伤部位,起到靶向释放的作用;此外,通过控制包裹药物的释放,还能达到缓释长效的治疗目的,减少患者的用药次数<sup>[4-5]</sup>。

### 1.3 心血管药物静脉注射脂微球

前列地尔又名前列腺素E<sub>1</sub>,具有扩张微血管、抗血小板凝聚、防止动脉粥样化脂质斑块形成及改善神经损害等作用,在临床上主要用于心肌梗死、血栓性脉管炎、闭塞性动脉硬化等多种疾病的预防和治疗,但前列地尔极易在肺部被氧化酶灭活,且作为致痛因子直接输注会引起较严重的疼痛、静脉炎等,患者通常无法耐受。前列地尔脂微球注射剂是将前列地尔溶于大豆油中,经磷脂乳化分散于水相后制成的脂质乳剂。该制剂可避免前列地尔进入人体后的迅速失活,降低了给药剂量,同时又具有靶向转运作用,可将前列地尔选择性地与受损病变部位结合,缓解了药物对血管的刺激,减少了静脉炎等不良反应的发生<sup>[6]</sup>。

### 1.4 抗肿瘤药物静脉注射脂微球

静脉注射是抗肿瘤药物主要的给药方式之一,但易引起严重的全身不良反应。脂微球载体能够选择性地靶向肿瘤细胞,有效降低抗肿瘤药物的不良反应,是近年来抗肿瘤制剂开发的热门方向。拉洛他赛、多西他赛脂微球注射剂是目前新研发的新型抗肿瘤注射剂,通过脂微球的包裹,不仅解决紫杉烷类药物水溶性差的问题,同时实现了靶向肿瘤的治疗作用,降低了化疗药物对于正常细胞的毒性反应,进一步提高治疗的安全性和有效性。目前,多西他赛和拉洛他赛脂微球注射剂项目已经完成药学试验部分的研究,现已进入I期临床试验阶段<sup>[7]</sup>。

## 2 合理用药及注意事项

目前,很多脂微球注射剂的说明书对其使用方法及操作不够细化和完善。因此,本文结合相关临床经

验文章和国外共识指南对给药方式、溶媒配置以及包装容器等临床使用脂微球注射剂中最关注的问题进行了归纳总结。

## 2.1 合理选用静脉给药方式

静脉给药是临床最常用的注射方式,包含静脉推注、静脉滴注、入滴壶及静脉泵等给药方法。虽然上述给药方法都属于静脉给药范畴,但不同的给药方式和给药速度都会影响治疗的效果。丙泊酚中/长链脂肪乳注射剂通常以聚氯乙烯输液袋或输液玻璃瓶进行注射或者连续输注。连续输注时建议采用滴定管、滴数测量器、注射泵或者输液泵等控制输注速率,且持续给药时间不能超过7 d。丙泊酚中/长链脂肪乳注射液的给药方式及用量与其用途有关,具体的给药方式见表1<sup>[8-10]</sup>。

氟比洛芬酯脂微球注射剂说明书中提到可静脉

给药或加入镇痛泵,但未就具体用法用量进行详细地说明,根据《疼痛药物治疗学》<sup>[11]</sup>及日本麻醉科学会(Japanese Society of Anesthesiologists, JSA)指南<sup>[12]</sup>,氟比洛芬酯脂微球注射剂可通过静脉注射、静脉滴注、持续静脉注射等多种方式给药,具体的给药方式见表2。

前列地尔脂微球注射剂(凯时®)说明书中推荐,该注射液的输注方式为成人每日1次,1~2 mL(前列地尔5~10 μg)加入至10 mL 0.9%氯化钠注射液(或5%葡萄糖注射液)中缓慢静脉滴注,或直接入小壶缓慢静脉滴注。但近年来,很多学者探索发现以静脉滴注或静脉泵入的方式为患者输注前列地尔脂微球注射剂,可有效降低患者发生输液反应的概率<sup>[13-16]</sup>。在2017年《中国糖尿病足诊治指南》<sup>[17]</sup>中提出,脂微球前列地尔注射液的剂量根据患者病变程度推荐为

表1 丙泊酚中/长链脂肪乳注射剂的相关给药方式指导

类别	给药方式指导
成人全身麻醉	①麻醉诱导:以每秒给药2~4 mg的速度逐渐增加注射用量,直到患者出现麻醉起效的临床体征。其中对于55岁及以上,美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅲ和Ⅳ级,尤其是心功能不全的患者,给药剂量及速度需相应减少;②麻醉维持:以连续输注或重复推注的方式给药。其中,连续输注的剂量通常为每小时4~12 mg/kg;重复推注应根据临床需要每次追加25~50 mg。对于老年、全身情况差、ASA分级Ⅲ和Ⅳ级及低血容量的患者,给药剂量及速度需相应减少
儿童全身麻醉	①麻醉诱导:根据患者年龄和(或)体质量逐渐增加注射用量,直到患者出现麻醉起效的临床体征。其中,8岁及以上患者所需麻醉诱导的剂量通常为2.5 mg/kg;8岁以下患者对剂量的要求较为复杂,通常为2.5~4.0 mg/kg,但因临床经验不足,高危的低龄患者仍推荐使用低剂量。不得用于1个月以下婴儿的麻醉诱导;②麻醉维持:通常以每小时9~15 mg/kg的速率连续输注以维持全身麻醉效果,应针对患儿情况调整剂量。不得用于1个月以下婴儿的麻醉维持
重症监护室中机械通气患者的镇静	采用连续输注的方式给药,通常为每小时0.3~4.0 mg/kg。不得用于16岁及以下儿童的重症监护镇静。且在重症监护状态下,不建议通过靶控输注系统给予本品
成年患者诊断和手术操作的镇静	采用连续输注的方式给药,通常为1~5 min内给予0.5~1.0 mg/kg,后以每小时1.5~4.5 mg/kg的给药速度进行维持。当需要迅速加深镇静程度时,可在输注状态下以10~20 mg快速推注给药。对于年龄在55岁以上,ASA分级Ⅲ和Ⅳ级的患者,给药剂量及速度需相应减少。不得用于16岁及以下患者的诊断和手术操作的镇静

表2 书籍或指南中氟比洛芬酯脂微球注射剂的相关给药方式指导

书籍或指南	给药方式指导
《疼痛药物治疗学》	成人常用剂量为静脉注射50 mg/次,注药时间应持续1 min以上,24 h内用药不超过200 mg,也可将其溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液中,30 min内静脉滴注
日本麻醉科学会指南	①针剂注射:成人每次50 mg静脉注射,需缓慢注射。必要时可每隔12 h追加注射。儿童用量通常是1 mg/kg,不可以超过成人的用量;②静脉滴注:成人每次将50 mg溶解于100 mL 0.9%氯化钠注射液中,30 min内完成;③持续静脉注射:成人在每次针剂静脉注射50 mg后,可以在24 h内注射100~200 mg;④术后止痛,在手术前注射药物最有效;⑤可用于缓解麻醉后血管疼痛。成人在给静脉注射麻醉药之前,静脉注射一次量50 mg氟比洛芬酯。因为血管闭塞,氟比洛芬酯会在血管内停留2 min,随后进行麻醉处理,血管疼痛会缓和



10  $\mu\text{g}$ /次,每日1~2次,静脉推注或静脉滴注,疗程14~21 d。姚小静等<sup>[18]</sup>的meta分析结果提示,前列地尔脂微球注射剂通过静脉注射、侧壶静脉滴注、静脉滴注和静脉泵入4种不同给药方式的安全性无显著差异。但鉴于缓慢静脉滴注的给药方式增加了对临床护理工作质量和数量的要求;且通常情况下病区调配环境不达标,在病区现配现用及穿刺入侧壶的微粒污染风险也较高,故临床上推荐前列地尔脂微球注射剂采用静脉滴注或静脉泵入的方式给药,具有方便、安全等优点。给药方式方面,有学者建议药液滴速保持35~45滴/min<sup>[13]</sup>,防止滴速过快、药物浓度过大对血管的刺激;保持输液器滴壶内液面约2/3的高度,避免液滴滴落过程较大的冲击力对脂微球结构的破坏,降低不良反应发生。

## 2.2 合理选用配制溶媒

选用合适溶媒以维持脂微球注射剂在配伍后的稳定性是保证其靶向优势、疗效及安全性的前提。丙泊酚中/长链脂肪乳注射剂可不经稀释直接用于输注,也可稀释后使用,以5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液稀释的条件下给药,放于PVC输液袋或输液瓶中使用;也可以用0.18%氯化钠注射液与4%葡萄糖注射液进行稀释,但应注意低渗透压可能引起的反应,最小稀释浓度为2 mg/mL。氟比洛芬酯、前列地尔脂微球注射剂相关稳定性试验显示,氟比洛芬酯脂微球注射剂经0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释成200  $\mu\text{g}$ /mL配伍液后,避光放置5 h,其平均粒径、外观及含量等均无明显变化;前列地尔脂微球注射剂分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配制质量浓度为0.1、0.2  $\mu\text{g}$ /mL的配伍液,室温避光放置4 h,其pH值、外观、含量、有关物质及平均粒径均未发生明显变化,提示前列地尔、氟比洛芬酯脂微球注射剂使用常规的配液溶媒,配置后室温放置4 h内仍可保持稳定,各项指标均符合国家标准,因此临床使用时,对其配制浓度及短时间放置可不作严格要求,可以依照患者情况选用合适的溶媒进行配药给药<sup>[19-20]</sup>。

此外,还需关注溶媒的pH值。脂微球属于表面具有磷脂膜的水包油结构,适宜的pH值可使表面磷脂膜上的磷酸基团电离,得到稳定的表面电位,还可以减少磷脂水解,保证系统的稳定性。有研究证实,

较低的pH值(<5)可以导致乳化油滴之间的静电斥力减小,从而导致乳滴聚合<sup>[21]</sup>。因此,不同的注射剂应采用最佳的溶液pH值,溶媒的选择和稀释倍数应严格按照说明书或相关文献进行,以免造成脂微球制剂不必要的损失。

## 2.3 合理选用药物配伍

与其他药物的配伍也是影响脂微球稳定性的因素,不同药物的理化性质可能对脂微球有不同的影响。例如丙泊酚亚微乳注射剂与利多卡因溶液配伍时的稳定性与利多卡因的含量密切相关。在董富祥等<sup>[22]</sup>的实验中,当等量丙泊酚亚微乳注射剂与利多卡因溶液用不同比例混合配伍后,以低比例(20:1)和高比例(4:1)混合的配伍溶液的外观及丙泊酚含量均可在混合24 h内保持稳定;但以中比例(10:1)混合的配伍溶液在混合1 h后出现分层,且丙泊酚含量也显著下降。这可能与混合体系的电荷变化有关,丙泊酚亚微乳注射剂 $\zeta$ 电位为-38 mV,随着体系中利多卡因量的增加,配伍溶液 $\zeta$ 电位缓慢增加至+2 mV;当加入0.2%的利多卡因时,配伍溶液 $\zeta$ 电位接近于0,乳剂稳定环境受到破坏,导致乳剂分层以及丙泊酚含量下降;但随着利多卡因的继续增加,配伍溶液 $\zeta$ 电位也随之增加,溶液环境再次达到稳定状态。因此,临床上用于麻醉诱导作用的丙泊酚注射液,常以大于20:1的比例与0.5%或1.0%的利多卡因注射液混合使用。在该建议配比下,配伍溶液可在6 h内保持稳定。前列地尔脂微球注射剂与多种药物存在配伍禁忌,如肾康注射液、舒血宁注射液、银杏黄酮苷注射液、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸及替考拉宁等<sup>[23-24]</sup>。通常建议前列地尔脂微球注射剂单独使用,尤其应避免与血浆增溶剂(右旋糖酐、明胶制剂等)混合使用。氟比洛芬酯脂微球注射剂虽然国内目前没有专门的配伍相关研究,但已发表的诸多临床研究中提到,氟比洛芬酯在镇痛泵中可与芬太尼、曲马多、布托啡诺等镇痛药物同时使用。整体而言,脂微球制剂属于热力学不稳定体系,受酸、碱、电荷等影响较大,不同药物理化性质的差异、加入其他药物的量及配伍后溶液放置的时间不同,均会不同程度地影响混合液的稳定性,所以临床在使用脂微球制剂时,应尽量减少与其他药物之间的配伍,如必须使用应避免同一给药方式或给药时间,同时静脉滴注时要严格按照说明书进行配制,

建议现配现用,也可以分瓶使用,延长用药间隔时间等,以保证药物的安全、疗效。

## 2.4 包装容器对稳定性的影响

已有研究证实,包装容器对于亚微乳的稳定性有较大影响。根据多种脂肪乳剂胃肠外给药的经验,使用一套输液装置连续输注不应该超过12 h。此外,Driscoll等<sup>[21,25]</sup>发现,使用玻璃容器包装比塑料容器包装更有利于维持静脉注射脂肪乳的稳定。陈伟等<sup>[26]</sup>比较了不同亚微乳加速试验前后pH的变化情况,结果显示使用多聚复合膜塑料袋包装的亚微乳制剂pH值下降最为显著。其原因可能由于多聚复合膜塑料袋的透氧和透湿性高于其他材质,导致氧气和水分透入,造成亚微乳中甘油三酯和卵磷脂快速水解,从而释放出游离脂肪酸,导致了pH值的下降。

综上所述,脂微球注射剂是目前难溶药物注射剂的主要发展方向。而脂微球注射剂的用药规范及注意事项已经成为其临床使用安全中亟待规范化的关键一环;为安全、合理地使用脂微球注射剂,应正确认识脂微球注射剂本身的特性,严格遵循注射剂的输液原则,选择合适的溶媒、给药方式和输注速度等;注意用药人群的个体差异,应根据临床病程的发展制定合理的使用疗程。临床要平衡好原则性与变通性,总结实际经验,进一步完善、补充相关脂微球注射剂的说明书;细化脂微球注射剂的临床使用要点及注意事项,规范医护人员在临床使用过程中的操作;对临床上不良反应事件及时上报,促进脂微球注射剂的合理使用,降低不合理用药的发生概率,使其在临床应用中能充分发挥自身特点,提高治疗效果。

## 【参考文献】

- [1] 吴敏,吴梦莹,阿旺吉米,等.不同纳米药物载体临床应用研究进展[J].中国药业,2022,16(31):10001-10003.
- [2] 冯大林,袁杜,杜永忠,等.脂质微球给药系统的研究进展[J].现代医药卫生,2012,28(7):1037-1039.
- [3] 吕鹏,何军,卞玮,等.新型注射给药系统的研究进展[J].中国医药工业杂志,2016,47(3):333-340.
- [4] 于国华,刘淑真,任海朋.氟比洛芬酯脂微球制剂在止痛领域的研究概况[J].中华肿瘤防治杂志,2007,14(20):1595-1598.
- [5] 陈宏光.氟比洛芬酯注射液的药理作用及临床应用研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(62):23-24.
- [6] 周如君,武英.前列地尔的剂型及临床研究进展[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(11):1883-1887.
- [7] 杜萍.多西他赛脂质微球注射液I期临床药代动力学研究[D].北京:北京协和医学院,2014.
- [8] 郑立春,黄世校,陈文东,等.丙泊酚中/长链脂肪乳注射液在无痛人流术患者中的疗效及对VAS评分的影响[J].今日药学,2018,28(10):685-687.
- [9] 阮玉芬,邓淦奇.丙泊酚中/长链脂肪乳注射液应用于无痛人流术的临床效果[J].中国现代药物应用,2018,12(10):135-137.
- [10] 唐韬,李婧.用丙泊酚中/长链脂肪乳注射液对骨转子骨折手术患者进行静脉麻醉的效果分析[J].当代医药论丛,2018,16(7):74-75.
- [11] 徐建国.疼痛药物治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [12] 日本麻醉科学会.日本JSA指南[EB/OL].(2019-09-05)[2022-12-30].[https://anesth.or.jp/users/person/guide\\_line/medicine](https://anesth.or.jp/users/person/guide_line/medicine).
- [13] 隋海燕,厉晓铭,孟天政.糖尿病足患者使用前列地尔输液方法改进及护理探讨[J].双足与保健,2019,28(23):21-22.
- [14] 周玲丽,周雷.输注方式对凯时治疗糖尿病周围神经病变所致静脉炎的影响[J].护理与康复,2004,3(5):346-347.
- [15] 刘改灵,陈晖,朱清,等.前列地尔对慢性肾功能衰竭患者炎症状况及肾功能的影响[J].中国实用医刊,2018,45(1):109-112.
- [16] 李静宜,李强,王薇,等.前列地尔脂微球载体注射液对糖尿病下肢动脉血管病变的影响[J].中国实用内科杂志,2007,27(8):597-599.
- [17] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会.中国糖尿病足诊治指南[J].中华医学杂志,2017,97(4):251-258.
- [18] 姚小静,马晓俊,李云云,等.前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生情况的系统评价[J].中国现代应用药学,2021,38(3):334-340.
- [19] 朱钰婷,倪坚军,蔡鑫君,等.氟比洛芬酯脂微球注射液的配伍稳定性考察[J].中国药师,2016,19(9):1781-1782.
- [20] 王春革,朱立勤,罗西.前列地尔脂微球载体制剂在生理盐水和葡萄糖注射液中的稳定性研究[J].现代药物与临床,2013,28(1):59-62.
- [21] Driscoll D, Ling P, Bistrian B. Physical stability of 20% lipid injectable emulsions via simulated syringe infusion: effects of glass vs plastic product packaging[J].J Parenter Enteral Nutr, 2007,31(2):148-153.
- [22] 董富祥,马爱玲,刘胜群.丙泊酚脂肪乳注射液与利多卡因注射液配伍稳定性研究[J].世界最新医学信息文摘,2021,21(48):132-133.
- [23] 李琴.前列地尔与多种药物之间存在配伍禁忌[J].中华现代护理杂志,2012,18(35):4316-4316.
- [24] 周乐亦.肾康注射液与前列地尔注射液存在配伍禁忌[J].中华现代护理杂志,2014,20(15):1781.
- [25] Driscoll D, Silvestri A, Bistrian B, et al. Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging[J].Am J Health Syst Pharm, 2007, 64(4):396-403.
- [26] 陈伟,周君卓,董武军,等.12种市售亚微乳制剂稳定性评价及稳定性考察方法研究[J].中国药房,2017,28(13):1769-1773.

收稿日期:2023-02-02

本文编辑:郭美晨