

# 影响静脉注射用脂肪乳剂稳定性的因素

【作者】 杨梅 陈莲珍\*

中国医学科学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

【摘要】 为了更好地使用静脉注射用脂肪乳,本文从脂肪乳乳滴粒径要求的角度阐述影响脂肪乳稳定性的因素:包括配置过程、脂肪乳本身成分、包装材料、贮存条件,并且介绍静脉注射用脂肪乳新制剂的一些研究进展。

【关键词】 脂肪乳剂;肠外营养;乳滴微粒

【中图分类号】 R459.3; R943

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-05-0017-04

肠外营养(PN)在临床上应用广泛,在改善患者生活质量,减少并发症和病死率方面发挥着重要作用,而静脉注射用脂肪乳剂(IVLEs)是PN提供必需脂肪酸和能量的主要成分。美国胃肠病学会的研究表明,使用含脂肪乳的PN,患者术后并发症的发生率显著降低,绝对风险差为-7%<sup>[1]</sup>。但与普通溶液型注射剂不同,其为大豆油在乳化剂卵磷脂的作用下,均匀分散在水中形成的稳定乳化剂溶液,其稳定性受到诸多因素影响,使用不当会造成严重后果。因此,提高脂肪乳剂的稳定性,减少药源性疾病的发生,是保证其合理应用的重要方面。本文对脂肪乳剂稳定性的影响因素进行综述,为临床上更加合理使用本品提供依据。

## 1 脂肪乳乳滴粒径的要求

由于脂肪乳剂是以乳滴微粒形式存在,这种形式的任何变化对稳定性均产生重要影响,而粒径大小是保持其稳定的基础,因此各国药典对脂肪乳的粒径均有严格规定。2005年中国药典规定乳状液型注射液应稳定,不得有油水相分离现象,不得用于椎管注射。静脉用乳状液型注射液中乳滴的粒径90%应 $<1\mu\text{m}$ ,不得有 $>5\mu\text{m}$ 的乳滴。除另有规定外,静脉输液应尽可能与血液等渗,能耐热压灭菌,贮存期间稳定<sup>[2]</sup>。美国药典规定乳滴粒径 $>5\mu\text{m}$ 的比例(PFAT<sub>5</sub>)不得 $>0.05\%$ <sup>[3]</sup>。Driscoll等<sup>[4]</sup>的研究表明当PFAT<sub>5</sub> $>0.4\%$ 时,可发生肉眼

\* 通信作者:硕士,副主任药师。E-mail: yjkelz@163.com

- [16] Bonithon - Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group [J]. Lancet, 2000, 356:1300-1306.
- [17] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones [J]. N Engl J Med, 1993, 328:833-838.
- [18] Liebman M, Chai W. Effect of dietary calcium on urinary oxalate excretion after oxalate loads [J]. Am J Clin Nutr, 1997, 65: 1453-1459.
- [19] Borghi L, Schiavini T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria

[J]. N Engl J Med, 2002, 346:77-84.

- [20] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 79-303.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 中国居民营养与健康现状[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 2:919-920.
- [22] Kemi VE, Karkkainen MU, Rita HJ, et al. Low calcium:phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake [J]. Br J Nutr, 2010, 103:561-568.
- [23] Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women - the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS) [J]. Nutr J, 2009, 8:6.

明显可见的分层或破乳;但也有学者对此提出质疑,Gonyon 等<sup>[5]</sup>认为美国药典目前对 PFAT<sub>5</sub> 的限定是基于稳定性的考虑,而未规定使用测量的大的乳滴的变化率;Zaloga 等<sup>[6]</sup>指出目前所有上市的脂肪乳的乳滴分布并不一致,一些产品的 PFAT<sub>5</sub> > 0.05%,其研究组对使用上市的脂肪乳配制的全营养混合液(TNAs)的稳定性进行了评估(PFAT<sub>5</sub> 为 0.003% ~ 0.3%),所有配制的 TNAs,无论 PFAT<sub>5</sub> 值如何,均在 5℃ 条件下保存 24h,然后在 25℃ 下继续保存 24h,结果显示,虽然随时间延长,PFAT<sub>5</sub> 略微增加,但乳剂并未出现不稳定的迹象。因此,作者认为没有研究数据表明为保证脂肪乳或制备的 TNAs 的稳定性,而需满足 PFAT<sub>5</sub> < 0.05% 的限制。

## 2 脂肪乳剂稳定性的影响因素

### 2.1 配置过程对脂肪乳的影响

在临床实践中经常将脂肪乳与氨基酸、葡萄糖、电解质、微量元素等物质配伍制成全合一营养乳剂,这些物质均可影响乳滴微粒的粒径大小,例如若导致粒径过大可引起栓塞等严重不良事件;电解质的加入破坏了油水相的平衡,当加入的电解质的浓度增大且随着贮存时间延长,会造成油滴析出,产生破乳等不可逆的改变;溶液的 pH 值变化引起患者不适等。Gonyon 等<sup>[5]</sup>比较了加入不同电解质、在不同 pH 值状态下的脂肪乳剂的稳定性,结果表明 PFAT<sub>5</sub> 值的广泛差异并未影响脂肪乳剂的稳定性,因此,研究者认为 TNAs 中乳剂的分散相不稳定性一定是由电解质的类型及 pH 值不同引起的。高彩霞等<sup>[7]</sup>的研究表明,未经加药的脂肪乳剂中乳滴粒径大小均匀一致,都在 0.2 μm 左右,极少见到 1 ~ 10 μm 的乳滴。当加入氯化钠或氯化钾等一价离子 24h 后,部分乳滴粒径可增大至 1 ~ 10 μm。而且不论有无其他溶液或电解质存在,只要在脂肪乳中加入硫酸镁或葡萄糖酸钙,1h 内就可见到大量粒径 > 10 μm 的乳滴出现,但此时若用肉眼直接观察脂肪乳剂外观并无明显变化,然而

倒掉脂肪乳时可见试管壁上有脂肪乳附着。右旋糖酐铁曾被认为是可导致脂肪乳剂不稳定的因素,但 Tu 等<sup>[8]</sup>的研究表明右旋糖酐铁与 TNAs 是可配伍的。

### 2.2 成分本身对脂肪乳剂的影响

脂肪乳剂的成分也与其稳定性密切相关,许多研究表明中链脂肪乳(MCT)比长链脂肪乳(LCT)更稳定。Driscoll 等<sup>[9]</sup>比较了几种不同成分的脂肪乳的稳定性,结果发现只含大豆油或大豆油 + 红花油的 TNAs 中含 LCT 不如含 MCT 或橄榄油的脂肪乳稳定。Kim 等<sup>[10]</sup>测定了几种不同脂肪乳的油滴粒径,结果为角鲨烯乳剂 < 大豆油乳剂 < 亚麻籽油乳剂,角鲨烯是最稳定的载体,因为它在血浆和 PBS 缓冲液中可保持其完整性,角鲨烯作为油性成分能更有效地提高乳剂的稳定性。Balogh 等<sup>[11]</sup>的研究表明结构甘油三酯不仅在代谢方面具有优势,而且提高了 PN 液的物理稳定性。与之相比,单纯的 LCT 配制后储存 4d,乳滴粒径显著增加。Driscoll 等<sup>[12]</sup>在室温条件下,持续 48h,测定了 3 种不同构成成分:①大豆油/红花油(1:1)(SS);②MCT/大豆油(1:1)(MS);③MCT/大豆油/鱼油(5:4:1)(MSF)的 IVLEs 的稳定性。结果在 3 组中,以 SS 构成者明显而迅速变质,而其他 2 组则保持稳定,这表明含有 MCT/LCT 的 IVLEs 比单纯的 LCT 更稳定。

### 2.3 包装材料对脂肪乳剂的影响

2004 年,塑料袋装的 IVLEs 在美国上市,欲取代传统的玻璃瓶装 IVLEs,一些学者对这种新型包装的产品进行了研究。Driscoll 等<sup>[13]</sup>比较了在 25℃ 下,30h 内瓶装和袋装脂肪乳剂的稳定性。在试验持续时间内,虽然袋装 IVLEs 的平均乳滴粒径和 pH 值只轻微升高,但 PFAT 值则明显增大( $P < 0.001$ ),PFAT<sub>5</sub> 更是在整个过程中均 > 0.05% 的限定值。因此作者得出结论:袋装 IVLEs 不如瓶装 IVLEs 稳定。其在模拟脂肪乳静脉输注状态下进行的相似研究也得出了相同的结论<sup>[14]</sup>。但 Zaloga 等<sup>[6]</sup>同样

检测了不同材料(玻璃和塑料)包装的 IVLEs,并未发现包装材料会影响乳滴粒径。因此,有关包装材料与 IVLEs 稳定性之间的关系仍须进一步研究。

#### 2.4 贮存条件对脂肪乳剂的影响

脂肪乳剂的贮存条件是否会对其稳定性产生影响,一些学者对此进行了研究。Crispulo 等<sup>[15]</sup>比较了 234 个批次不同浓度、不同容积的脂肪乳剂在不同贮存温度和时间下的粒径分布及稳定性情况。结果表明,虽然略倾向于更大的包装容积会产生更大的 PFAT<sub>5</sub> 值,但容器的含量并未对 PFAT<sub>5</sub> 造成显著影响。作者提出进一步的研究应针对不同包装容积出现不同 PFAT<sub>5</sub> 值的原因。同样,随时间延长,贮存温度对乳滴粒径亦无任何影响。无论脂肪乳的浓度如何,贮存达 6 个月,PFAT<sub>5</sub> 值并未发生明显变化,只表现为浓度越低 PFAT<sub>5</sub> 值越小。Thomovsky 等<sup>[16]</sup>研究了在兽用的 TNAs 中,温度和处理方法对 IVLEs 稳定性的影响,探讨了兽用 TNAs 在室温(23℃)放置 >48h 的乳滴融合情况,以及过滤、冷藏或振荡是否能阻止这种融合。研究者将 15 袋兽用 PN 溶液分为 5 组,每组 3 袋,分别进行如下处置:①4℃ 条件下冷藏;②室温 + 持续振荡;③室温 + 振荡(5min/4h);④室温 + 输注期间过滤;⑤室温放置(对照组),以上条件保持 96h 并进行模拟性的静脉输注。在 0、24、48、72、96h 取样进行乳滴粒径测定。96h 时,采集过滤组的其中的 2 个样本进行细菌培养,实验结果为乳滴粒径的分布在对照组和实验组没有明显差别;持续振荡组在 72h 时形成了一层肉眼可见的油层;过滤液中无细菌生长。上述结果表明兽用 TNAs 在室温条件下,至少在 48h 内是稳定的、可以使用的。上述处理方法对于提高乳滴稳定性似乎没有作用,而且持续振荡可能加速脂质的破裂。

脂肪乳剂的贮存时间和温度似乎对稳定性的影响较小,但利用脂肪乳制备的 TNAs 仍应新鲜配制,配制好的 TNAs 最好 <12h 用完,最多也不应 >24h,以确保用药安全。

Let 等<sup>[17]</sup>研究了 IVLEs 制备时的温度、压力对粒径的影响,发现温度从 50℃ 升高到 72℃ 仅使乳滴粒径轻度缩小,而压力从 5MPa 升高到 22.5MPa 则可明显降低乳滴粒径。采用不同的均一化方法制备的相同粒径的乳剂,也具有明显不同的氧化稳定性。一般而言,与 50℃ 相比,在 72℃ 进行均一化作用能产生对抗氧化的保护效应。

#### 3 脂肪乳新制剂的研究进展

IVLEs 的稳定性与其安全使用息息相关,因此为提高 IVLEs 的稳定性,一些学者研制出新型的 IVLEs,并对其稳定性进行了评价。Jang 等<sup>[18]</sup>研究制备了载有 2-AP 的脂肪乳剂(1% 的 2-AP,4% 的大豆油,4% 的卵磷脂,91% 的水),2-AP 是一种亲脂性,难溶于水,在水溶液中不稳定的物质。这种脂肪乳的物理和化学性质至少可稳定 8 周,而且具有肝脏靶向性。Takegami 等<sup>[19]</sup>使用大豆油和磷脂酰胆碱(PC)制备出一种新型的纳米级脂肪乳剂(LNE),使用棕榈酸钠(PA)缩小乳滴粒径,棕榈酸蔗糖(SP)提高稳定性。经测定,PA/SP/PC(1/4/10)-LNE 可维持 50nm 的粒径达 12 个月,而 PA/PC(1/10)-LNE 在 12 个月内平均乳滴粒径增大而且分布范围扩大。在 0.9% 氯化钠溶液中,即使 >24h,PA/SP/PC(1/4/10)-LNE 平均乳滴粒径仍可维持 <100nm。微小絮凝物的形成取决于贮存的时间。Kellerby 等<sup>[20]</sup>对水包油型乳剂中蛋白质对脂质过氧化氢稳定性的作用进行了研究,主要探讨了使用 β-乳球蛋白作为稳定剂的乳剂中,pH 值和乳化剂浓度对异丙基苯过氧化氢稳定性的影响。铁离子的加入使过氧化氢的浓度降低了 26.9%,而 EDTA 可抑制这种降解。pH 值在 β-乳球蛋白等电点以下时,脂质过氧化氢对铁离子促发的这种降解表现得更稳定。而阳离子乳滴可抑制铁离子的这种作用。加热乳剂会在乳滴表面产生一层黏附的蛋白层,但并未改变铁离子降解脂质过氧化氢的能力。这些结果提示乳滴界面的蛋白质通过静电作用抑制铁-过氧化氢的相互作用,从而对脂质过

氧化氢的稳定性起主要作用。Schlotzer 等<sup>[21]</sup>在健康男性志愿者中进行的交叉双盲研究表明,与标准的大豆油脂肪乳相比,静脉输注由大豆油、MCT、橄榄油和鱼油(SMOF)组成的一种新的脂肪乳,体内甘油三酯的含量明显降低。对其进行的安全性评价表明,SMOF 是一种优良的体系而且患者局部耐受性良好。

综上所述,IVLEs 的合理应用能为患者带来益处,提高生活质量,改善疾病预后。而药师应熟练掌握影响 IVLEs 稳定性的各种因素,在其配制与使用过程中发挥作用,协助医护人员,促进合理用药,保障患者用药安全,提高疾病治疗效果。

#### 【参考文献】

- [1] Koretz RL, Lipman TO, Klein S, et al. AGA technical review on parenteral nutrition[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121: 970-1001.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2005 年版二部[M]. 北京: 北京化学工业出版社, 2005, 附录 IB.
- [3] USP Chapter 729. Globule size distributions in lipid injectable emulsions[J]. *Pharm Forum*, 2005, 31: 1448-1453.
- [4] Driscoll DF, Bhargava HN, Zaim RH, et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52: 623-634.
- [5] Gonyon T, Patel P, Owen H, et al. Physicochemical stability of lipid injectable emulsions: correlating changes in large globule distributions with phase separation behaviour[J]. *Int J Pharm*, 2007, 343: 208-219.
- [6] Zaloga GP, Dunham AJ, Gonyon TM, et al. Safety and Stability of Lipid Emulsions[J]. *Nutr Clin Pract*, 2007, 22: 367-369.
- [7] 高彩霞, 刘武. “全合一”静脉营养液中电解质对脂肪乳稳定性的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 1999, 6: 154-155.
- [8] Tu YH, Knox NL, Biringier JM, et al. Compatibility of iron dextran with total nutrient admixtures[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49: 2233-2235.
- [9] Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition[J]. *Bistran Clin Nutr*, 2001, 20: 151-157.
- [10] Kim YJ, Kim TW, Chung H, et al. The effects of serum on the stability and the transfection activity of the cationic lipid emulsion with various oils[J]. *Int J Pharm*, 2003, 252: 241-252.
- [11] Balogh J, Kiss D, Dredón J, et al. Tracking of the kinetic stability of 2 types of total nutrient admixtures containing different lipid emulsions[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2006, 7: 98.
- [12] Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, et al. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young[J]. *Clin Nutr*, 2003, 22: 489-495.
- [13] Driscoll DF, Silvestri AP, Bistran BR, et al. Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64: 396-403.
- [14] Driscoll DF, Ling PR, Bistran BR. Physical Stability of 20% Lipid Injectable Emulsions via Simulated Syringe Infusion: Effects of Glass vs Plastic Product Packaging[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31: 148-153.
- [15] Gallegos C, Partal P, Franco JM. Droplet-size distribution and stability of lipid injectable emulsions[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66: 162-166.
- [16] Thomovsky EJ, Backus RC, Mann FA, et al. Effects of temperature and handling conditions on lipid emulsion stability in veterinary parenteral nutrition admixtures during simulated intravenous administration[J]. *Am J Vet Res*, 2008, 69: 652-658.
- [17] Let MB, Jacobsen C, Sørensen AD, et al. Homogenization conditions affect the oxidative stability of fish oil enriched milk emulsions: lipid oxidation[J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 1773-1780.
- [18] Jang JH, Kim CK, Choi HG, et al. Preparation and evaluation of 2-(allylthio)pyrazine-loaded lipid emulsion with enhanced stability and liver targeting[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35: 363-368.
- [19] Takegami S, Kitamura K, Kawada H, et al. Preparation and characterization of a new lipid nano-emulsion containing two cosurfactants, sodium palmitate for droplet size reduction and sucrose palmitate for stability enhancement[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2008, 56: 1097-1102.
- [20] Kellerby SS, McClements DJ, Decker EA. Role of proteins in oil-in-water emulsions on the stability of lipid hydroperoxides[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54: 7879-7884.
- [21] Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) - a double-blind cross-over study in healthy male volunteers[J]. *Ann Nutr Metab*, 2004, 48: 263-268.