

明显的经济效益和社会效益。一是保障了医院临床输液用量需求和输液的安全,不用再向市场购买输液了,并在 3 个月内就完全收回了整改投入的所有成本。二是包装规格多样化,极大地方便了临床。过去小儿科用输液从市场购入的最小包装也是 100ml/瓶,而有些婴幼儿一次只需几十毫升,多余部分要弃掉,不仅给病家造成经济损失,还给护士增加了工作难度,增加了输液的污染渠道,而输液袋的多种规格化及时地解决了这一矛盾。并还根据临床所需,生产了大型包装规格的灭菌液体,如 1000ml/袋的:灭菌冲洗盐水、人工肾透析液、腹膜透析液等,真正实现了急临床所急,满足临床所需。三是提高了输液质量,降低了损耗,投产前后 4 个月(3~6 月份)的统计结果与 1998 年同期比较,产品合格率由 95.5% 提高到 99.7%,而且在生产运输,使用中的损耗,也由原来的 6% 左右的破损率降至几乎为零。四是减少了生产工序,减轻了工作人员的劳动强度,并避免了工作人员与酸、碱的接触,使生产更加安全。缩短了生

产周期,为拓宽输液生产和开发新产品赢得了空间。目前我院制剂工作的重心已经开始转移,正在积极进行选用新辅料,采用新技术,开发新品种,研究新制剂,向着“三效”(高效、速效、长效)和“三小”(剂量小、付作用小、毒性小)的方向发展^[5],将充分展示医院制剂的优势。五是保证了病人的用药安全,仅以临床发生的类似输液反应的情况看,1998 年 3~6 月份发生例数为 31 例,1999 年 3~6 月份发生例数为 3 例,大大减少了输液反应的发生。

参考文献:

- [1] 严朝贵. 我国大输液生产现状及发展建议[J]. 中国药房, 1998, 9(6): 246.
- [2] 中国药学会洛阳分会. 洛市药会字[1997]第 2 号, 1997, 7(3): 1.
- [3] 陈锡峰, 宁冰. PVC 袋装大输液的应用及前景浅析[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(12): 572.
- [4] 吴阶平, 关舟. 中华人民共和国药品管理实用全书[M]. 北京: 红旗出版社, 1997. 1209.
- [5] 傅宏义, 任振学. 浅谈医院制剂的现状和展望[J]. 中国药学杂志, 1998, 33(5): 259.

收稿日期: 1999-09-26

复合氨基酸输液的临床应用与稳定性

黄筱凤¹, 田维荣²(1. 上海市沪东医院药剂科, 上海 201206; 2. 第二军医大学长海医院, 上海 200433)

关键词: 复合氨基酸; 稳定性; 临床应用

中图分类号: R977.4 文献标识码: B 文章编号: 1006-011(2000)01-0029-03

氨基酸是构成蛋白质的基本单元,也是合成机体抗体、激素和酶的原料。但是,每种蛋白质都有其特定的组成,如果不按这种特定的组成提供,缺乏一种或几种必需氨基酸都会影响机体对其它氨基酸的利用,蛋白质合成也会受到限制或者只能按不足的比例来进行合成,从而影响机体的生长。输注不平衡的氨基酸可使血氨升高,扰乱血浆氨基酸分布,蛋白质合成就不能正常进行。因此,研究和应用复合氨基酸输液已成为临床上的重要治疗手段。然而,复合氨基酸输液组成复杂,稳定性差。本文从临

床实际出发,综述氨基酸输液的临床应用与稳定性保证措施。

1 复合氨基酸输液的临床应用

早在 40 年代生产的第一代氨基酸输液(5% 蛋白质水解液),由于其含杂质高,主要含有肽类,可引起诱变作用如发热、过敏、血氨升高、肝肾功能损害等副反应,质量也不稳定,正逐步被结晶氨基酸所取替。1956 年日本首先生产了第二代以必需氨基酸为主的 11 种复合氨基酸输液,由 8 种必需氨基酸(亮、异亮、赖、蛋、苯丙、苏、色、缬),2 种非必需氨基酸(精、

组)组成,并以甘氨酸作为合成必需氨基酸的氮源,在临床上获得改善氮平衡的作用^[1]。由于其组分恒定,配比合理,用于临床治疗蛋白质营养不良和抢救危重病人取得了成功。1981年天津和平药厂和上海长征药厂等分别获得仿制成功,现已成为我国临床上主要应用的品种。

1976年国际上开始认识到非必需氨基酸在营养学上的重要性,德、日等国相继开发了同时包含多种非必需氨基酸的第三代平衡氨基酸输液,逐步取代了第二代以必需氨基酸为主体的结晶氨基酸输液,成为各先进国家临床上主要应用的品种,这类产品必需氨基酸与非必需氨基酸的比值近于1:1~1.3^[2]。

1984年上海、天津等地参照美国成熟产品以人乳及鸡蛋中氨基酸比例为模式,仿制了14-氨基酸-823。配方中的碱性氨基酸(赖、精、色、组)改用醋酸盐或游离基,降低了临床酸中毒的发生率,因醋酸可氧化成CO₂,对轻度肾负担无疑是有益的。近年来,又发现必需氨基酸中的三种支链氨基酸(亮、异亮、缬)对肌肉蛋白的合成和分解起决定性作用,并有较大的临床耐受性。此外,肝病用的氨基酸输液也是以支链氨基酸为主^[3]。在创伤或手术后,早期病人可引起体内一系列内分泌和代谢反应,迫使骨骼肌蛋白经支链氨基酸氧化来提供能量,造成氮从体内大量丢失。这种丢失的氮来源于肌肉蛋白质,主要来源于支链氨基酸,所以,支链氨基酸是肌肉代谢的唯一必需氨基酸,对肌肉蛋白质的分解和合成起决定性调节作用,是肌肉能量的来源。

目前,临床上提倡提高输液中支链氨基酸浓度,将一般含20%的支链氨基酸输液提高到45%左右,称为第四代高支链氨基酸输液,作为严重创伤和烧伤病人的营养用药。1983年美国已有这类高支链氨基酸商品(FreAmine HBC)问世,1986年天津氨基酸公司研制成功氮复命15-HBC注射液,其抗分解代谢作用最好,特别适用于应激状态下外科病人的营养支持。

由于结晶氨基酸输液具有灵活的调节配比量的优点,临床上常根据各种疾病对氨基酸需

要的不同,经过增减制成各种专用的氨基酸输液。或根据不同病情选用相应的品种,如治疗肝昏迷用的高支低芳链氨基酸,是根据严重肝病患者存在“氨基酸平衡失调”而设计出一种高支链和低芳香族氨基酸(苯丙、色)的特殊配方,具有纠正血浆氨基酸谱紊乱的作用,使肝昏迷病人苏醒,同时补充病人的营养。

通过对氨基酸输液中各种成份的营养价值、组成比例、相互影响和可能出现的不良反应等作用机理^[4]和具体配方技术进行的大量研究,以及根据疾病的种类对氨基酸的需要量进行调整,但是,随着临床应用研究的深入,还需要制订适合我国营养需求量的必需模式和各种疾病时氨基酸代谢的变化规律,并提高产品浓度,增加配方成份(维生素、电解质、糖类),完善氨基酸输液的最佳配方,便于临床选择使用。

2 改善复合氨基酸输液稳定性的措施

复方氨基酸输液的研制和生产发展很快,由40年代的第一代蛋白质水解液发展到近年来的第四代高支链氨基酸输液。但由于复方氨基酸输液的生产 and 一般输液不尽相同,氨基酸输液的成分多,影响其稳定性的因素非常复杂。因此给复方氨基酸输液的配制带来一定的困难。输液制备、原料、包装容器、操作工艺等都有严格的要求。

2.1 复方氨基酸与葡萄糖的反应 为了有效利用输入体内的氨基酸,临床上常加入葡萄糖作为非蛋白能量应用,但葡萄糖与氨基酸输液配伍后在灭菌贮藏过程中会发生美拉德氏(Maillard's)反应,因葡萄糖开链式的羰基碳原子受到氨基酸原子的孤对电子的攻击,可失水闭环形成糖基胺,并进一步反应生成一系列产物,使组方中的赖氨酸、组氨酸和甲硫氨酸更易损失,致使复合氨基酸输液变质,使溶液呈褐色。目前世界各国对此采取了不同的做法。例如,德国费森尤斯药厂用PVC塑料袋作为氨基酸输液的容器,并将葡萄糖输液和氨基酸输液分装成上袋和下袋,使用前打开接口混合成5%浓度氨基酸输液。日本采用乙酰色氨酸来代替色氨酸,解决了与葡萄糖配伍问题。瑞典

采用特殊制备工艺来解决与葡萄糖配伍问题,但未能彻底解决,输液仍显微黄色。我国则在氨基酸输液配制中加 5% 山梨醇或木糖醇作为非蛋白能源,以保证氨基酸的有效利用;也有加 2.5% 山梨醇和 2.5% 木糖醇以避免褐变。但从营养角度看葡萄糖是最理想的糖。

2.2 抗氧化变质措施 在氨基酸输液配制前,常将注射用水煮沸排氧,在氨基酸输液中含氧量愈高,高压灭菌时越易发生氧化变色,故在配制和分装过程中要求通入足量的高纯度氮气。这对色氨酸的稳定性和减轻氨基酸输液的变色都起决定性作用。为了提高氨基酸输液的稳定性,在排氧通氮的同时还要加入适量的半胱氨酸盐酸盐作抗氧化剂和稳定剂。也可加入亚硫酸氢钠作为混合稳定剂的,但亚硫酸氢钠的用量要控制好。在灭菌时,灭菌条件最好控制在 110℃ 30min 为宜,如灭菌时间长,灭菌温度高,其溶液变色得越深。

2.3 pH 值的选择 一般复方氨基酸输液 pH 值控制在 6.0 左右,如果在配制中能在保证制剂质量的前提下,将 pH 值控制在 7.0 左右,这样既可接近于人体的正常生理 pH 值,又能减少临床病人酸中毒的可能性;同时美拉德氏反应的程度也与氨基酸输液 pH 值有关,即 pH 值越高,反应越大,所以,一般在配制复方氨基酸输液时,多数将 pH 值控制在 5.5~7.0 之间为宜。也有将 pH 值控制在 6~8 之间,如复方氨基酸注射液(9AA),主要视品种而异。

2.4 氨基酸原料的选择 为不断提高复方氨基酸输液的质量,1998 年卫生部颁标准对氨基酸输液规定有严格的检查项目。原料纯度对氨基酸输液质量有很大影响。氨基酸原料的精制一般是采用去离子的反渗透水作溶媒,在 10 万级洁净车间内用全不锈钢容器等设备重结晶,若重结晶的水质和场地达不到要求,极易造成原料的质量问题;原料的质量优劣,会直接影

响到输液的内在质量,所以对每批原料除按法定测试外,还应分别做溶解度、澄明度、pH 值和光密度等项的检查,由于氨基酸输液原料品种多,配套性强。输液生产单位确认选用某厂的氨基酸原料,决不轻易更改原料来源,把影响产品质量因素降低到最低限度。

2.5 活性炭对氨基酸输液的影响 在复方氨基酸输液的配制过程中,为了防止原料中可能带入的组胺和有色物质等杂质,需加入适量的活性炭进行吸附。但活性炭对色氨酸也有一定的吸附作用,而且吸附力随溶液 pH 值的变化而改变,溶液 pH 值越低,吸附力越大。因此,适当增加色氨酸的实际投料量,控制活性炭的用量,掌握溶液的 pH 值,这是配制中需要注意的问题。

2.6 其它 复方氨基酸输液中各组份较复杂,生产工艺较一般输液难度大,质量要求高,在配制过程中对于所用的容器、器皿、用具、管道都要进行仔细处理,最好选用 316L 不锈钢、搪瓷、或搪玻璃等材料的配制桶和用具,因微量的铜、铁等重金属离子是氨基酸输液的催化剂,能加速色氨酸进一步分解成色胺吡啶及甲基吡啶。

2.7 贮存 氨基酸输液对光、氧及温度较为敏感,在三者作用下发生消旋作用,而逐步失去其营养价值和生理效能,因此,氨基酸输液应在 25℃ 以下,避光保存为妥。

参考文献:

- [1] 王爱丽. 复方氨基酸输液的合理用药[J]. 氨基酸和生物资源, 1995, 17(2): 41.
- [2] 孙淑卿. 氨基酸输液及其生产[J]. 氨基酸杂志, 1990, 3(1): 32.
- [3] 刘谦典. 氨基酸输液的合理应用[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(1): 20.
- [4] 徐琪寿. 氨基酸药理学研究进展[J]. 氨基酸和生物资源, 1996, 18(1): 30.
- [5] 严朝贵. 我国大输液生产现状及发展建议[J]. 中国药房, 1998, 9(6): 246.

收稿日期: 1999-09-06