

一种微量元素组合物、其制备方法和用途

技术领域

本申请涉及药物制剂领域，具体涉及一种微量元素组合物、其制备方法和用途。

5 背景技术

微量元素是机体必需的微量营养素，在体内成为某些酶、激素等物质的组成部分，微量元素人体无法自身合成，需要每天补充，一般情况下，可通过膳食进行微量元素的补充。在一些特殊生理和病理条件下，如妊娠妇女，或在分解代谢过度（如手术、重大创伤、烧伤）、供给不足或异常丢失或吸收不佳（如短肠疾病或Crohn病）的情况下，会出现需求增加，为保障人体的正常生理机能，一般需要使用微量元素制剂进行补充。

对于需要肠外营养的患者，尤其是那些消化吸收状况不好或无法经口进食的患者，补充适量的多种微量元素是必需的。通常情况下，当用于营养素耗尽或营养素损失增加的患者时，基本的选择是市售的多种微量元素肠外营养制剂，而很少用单一微量元素制剂分别去配制，除了市售的单一微量元素制剂较少之外，因为需求微量元素种类较多，且采用单一元素制剂临床配制复杂，容易产生配制偏差及配制过程引入微生物污染风险。

目前主流的微量元素产品多为复方制剂，如北美市场上的 Multitrace-4（含锌、铜、铬、锰微量元素）、Multitrace-5（含锌、铜、铬、锰、硒微量元素），欧洲市场的 Decan（含铁、锌、铜、锰、氟、钴、碘、硒、钼、铬 10 种微量元素），欧洲市场的 Additrace、Tracutil 和 Addaven 均含铁、锌、铜、锰、氟、碘、硒、钼、铬 9 种微量元素，中国市场上目前有多种微量元素注射液和多种微量元素注射液（II），前者同欧洲市场的 Decan 含 10 种微量元素，后者（如商品名安达美）同欧洲市场的 Additrace 含 9 种微量元素，辅料有所不同。小儿用微量元素注射剂有 Neotrace-4 和 Peditrace，国内上市的有多种微量元素注射液（I），处方组成同 Peditrace。

主流市场商品多种微量元素注射液的组成如表 1。

表 1

| 元素/商<br>品名 | 安达美      |        | Addaven  |        | Decan |           |
|------------|----------|--------|----------|--------|-------|-----------|
|            | 元素形<br>式 | 含量     | 元素形<br>式 | 含量     | 元素形式  | 含量        |
| 铁          | 氯化铁      | 20μmol | 氯化铁      | 20μmol | 葡萄糖酸亚 | 17.90μmol |

|      |          |         |          |         |                  |           |
|------|----------|---------|----------|---------|------------------|-----------|
|      |          |         |          |         | 铁                |           |
| 锌    | 氯化锌      | 100μmol | 氯化锌      | 77μmol  | 葡萄糖酸锌            | 153.0μmol |
| 铜    | 氯化铜      | 20μmol  | 氯化铜      | 6μmol   | 葡萄糖酸铜            | 7.550μmol |
| 锰    | 氯化锰      | 5μmol   | 氯化锰      | 1μmol   | 葡萄糖酸锰            | 3.640μmol |
| 氟    | 氟化钠      | 50μmol  | 氟化钠      | 50μmol  | 氟化钠              | 76.30μmol |
| 钴    | —        | —       | —        | —       | 葡萄糖酸钴            | 0.025μmol |
| 碘    | 碘化钾      | 1μmol   | 碘化钾      | 1μmol   | 碘化钠              | 0.012μmol |
| 硒    | 亚硒酸钠     | 0.4μmol | 亚硒酸钠     | 1μmol   | 亚硒酸钠             | 0.887μmol |
| 钼    | 钼酸钠      | 0.2μmol | 钼酸钠      | 0.2μmol | 七钼酸铵             | 0.261μmol |
| 铬    | 氯化铬      | 0.2μmol | 氯化铬      | 0.2μmol | 氯化铬              | 0.289μmol |
| 规格   | 10mL     |         | 10mL     |         | 40mL             |           |
| pH 值 | 2.0~2.6  |         | 2.5      |         | 4.0~4.5          |           |
| 辅料   | 溶剂注射用水   |         | 溶剂注射用水   |         | 溶剂注射用水           |           |
|      | pH 调节剂盐酸 |         | pH 调节剂盐酸 |         | pH 调节剂兼稳定剂葡萄糖酸内酯 |           |
|      | 稳定剂山梨醇   |         | 稳定剂木糖醇   |         |                  |           |

其中，含量指单位规格（支或瓶）剂量；“—”表示不含；pH 值来源于产品说明书。

DECAN产品中pH调节剂稳定剂葡萄糖酸内酯在溶液状态下可发生水解产生葡萄糖酸，而葡萄糖酸又可以环合生成6元环葡萄糖δ-内酯和5元环葡萄糖γ-内酯（色谱，1990年第8卷第4期，高效液相色谱法应用于D-葡萄糖酸-δ-内酯的水解研究），文献（Nature，August 24,1963,765-767）也表明，葡萄糖酸-δ-内酯、葡萄糖酸-γ-内酯及葡萄糖酸在溶液状态下可以相互转化，葡萄糖酸内酯及溶液的相互转化和平衡对DECAN产品的相关微量元素进行络合，具有稳定剂作用，经工艺试验和检测，DECAN产品处方中除主药引入葡萄糖酸（葡萄糖酸内酯）外，其辅料葡萄糖酸内酯加入量约2mg/mL。

多种微量元素制剂处方组成多为各微量元素的盐和辅料，比较有代表性的有 无机盐类微量元素和有机盐类微量元素成分，由于多种微量元素为复方，制剂需满足临床用的相关安全性和剂量准确等要求，各微量元素及离子之间存在相互作用，易发生氧化还原反应引起沉淀和溶液变色，制备工艺不同也带来稳定性问题。目前在解决稳定性制剂技术手段上有如过量投料、增加稳定剂、制成冻干制剂、

加入活性炭等手段,而且选用稳定剂注射液中的应用较多的技术,如使用如牛磺酸、葡萄糖酸、木糖醇、山梨醇、乳糖酸、甘氨酸、茶氨酸、赖氨酸、精氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、海藻糖、赤藓糖醇等。不同处方组成注射剂的 pH 不同,现有技术显示,处方中微量元素多为无机盐的微量元素注射剂 pH 较低,大部分 pH 为 2.0~2.6 之间;处方中微量元素多为有机盐的, pH 相对较高,大部分 pH 为 3.5~5.0 之间,较多为 pH 值 4.0~4.5。而且一般而言,通常含有机盐成分的较多的产品 pH 调节剂为有机酸,如葡萄糖酸(葡萄糖酸内酯)。

发明内容

10       本申请提供了一种微量元素组合物、其制备方法和用途,以提供一种组成简单、稳定好的微量元素制剂。

      本申请的第一方面提供了一种微量元素组合物,包括主料和辅料,主料由铁元素的药用有机酸盐、锌元素的药用有机酸盐、铜元素的药用有机酸盐、锰元素的药用有机酸盐、氟元素的药用盐、碘元素的药用盐、硒元素的药用盐、钼元素的药用盐、铬元素的药用有机酸盐或药用无机盐组成,辅料由注射用水和 pH 调节剂组成,pH 调节剂为无机酸和可选的无机碱,微量元素组合物的 pH 值为 2.0~3.5,且每 10mL 微量元素组合物中,主料中的各微量元素满足以下用量:铁 17.8~21.5μmol、锌 40~100μmol、铜 4.7~9.6μmol、锰 1μmol、氟 25~60μmol、碘 0.5~1.2μmol、硒 0.75~1.27μmol、钼 0.2~0.26μmol 和铬 0.2~0.4μmol。

20       进一步地,每 10mL 微量元素组合物中,上述主料中各微量元素满足以下用量:铁 18~21.5μmol、锌 50~100μmol、铜 4.7~6μmol、锰 1μmol、氟 50μmol、碘 0.5~1.0μmol、硒 1.0~1.25μmol、钼 0.2μmol 和铬 0.2μmol。

      进一步地,每 10mL 微量元素组合物中,上述主料中各微量元素满足以下用量:铁 20μmol、锌 77μmol、铜 4.7μmol 或 6 μmol、锰 1μmol、氟 50μmol 、 碘 1μmol、硒 1μmol、钼 0.2μmol 和铬 0.2μmol。

25       进一步地,上述组合物的 pH 值为 2.6~3.2。

      进一步地,上述无机酸为盐酸或硫酸,优选为盐酸;无机碱为氢氧化钠或氢氧化钾,优选为氢氧化钠。

      进一步地,铁元素的有机酸盐选自葡萄糖酸亚铁、L-门冬氨酸亚铁、DL-门冬氨酸亚铁、富马酸亚铁中的任意一种,锌元素的有机酸盐选自葡萄糖酸锌、L-门冬氨酸锌、DL-门冬氨酸锌中的任意一种,铜元素的有机酸盐选自葡萄糖酸铜、L-门冬氨酸铜、DL-门冬氨酸铜中的任意一种,锰元素的有机酸盐选自葡萄糖酸锰、L-门冬氨酸锰、DL-门冬氨酸锰中的任意一种,氟元素的药用盐为氟化钠或

氟化钾，碘元素的药用盐为碘化钠或碘化钾，硒元素的药用盐为亚硒酸钠或亚硒酸，钼元素的药用盐为钼酸钠、七钼酸铵，铬元素的药用无机盐为氯化铬或硫酸铬，和/或铬元素的有机酸盐选自葡萄糖酸铬、L-门冬氨酸铬、DL-门冬氨酸铬中的任意一种。

5           进一步地，上述主料由葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、碘化钾或碘化钠、亚硒酸钠或硒酸钠、钼酸钠和氯化铬组成。

          进一步地，上述微量元素组合物为注射液；优选注射液的包材内壁为非玻璃包装材质，进一步优选包材内壁为聚丙烯材质。

          根据本申请的另一方面，提供了上述任一种的微量元素组合物的制备方法，  
10       包含以下步骤：将各微量元素的盐分散在注射用水中，并利用 pH 调节剂调节至目标 pH 值后过滤得到滤液，向滤液中加水至全量后灌封，灭菌，优选灭菌为终端灭菌工艺，优选终端灭菌工艺的  $F_0$  值 $\geq 8$ ，优选终端灭菌工艺的  $F_0$  值 $\geq 12$ 。

          进一步地，上述灌封中直接接触到药品的包材为非玻璃包装材质，优选为聚丙烯材质。

15           进一步地，上述微量元素组合物暴露在不高于 500Lux 照明环境下制备，优选在不高于 300Lux 照明环境下制备，进一步优选在不高于 100Lux 照明环境下制备。

          根据本申请的另一方面，提供了上述任一种的微量元素组合物在预防和治疗微量元素缺乏的药物中的应用。

20           本申请对 Addaven 产品中的部分无机盐元素进行替换形成本申请的组合物，意外发现替换后所形成的组合物具有更好的安全性，在拟定的 pH 范围内制剂具有更好的稳定性，不需要额外加入稳定剂，部分元素（如碘）含量更稳定不需要过量投料。且本申请的微量元素组合物相对于 Decan 产品规格大幅减小，临床使用更方便、更安全。

25       附图说明

          为了更清楚地说明本申请实施例的技术方案，下面将对本申请实施例中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面所描述的附图仅仅是本申请的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据附图获得其他的附图。

30           图 1 示出了实施例 1 中 pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2、3.5、4.0、4.3 样品的照片。

          图 2 为实施例中对兔红细胞的体外溶血试验时编号为 1-7 的管加样后摇匀照

片。

图 3 为实施例中对兔红细胞的体外溶血试验时编号为 1-7 的管加样 3 小时后的照片。

5 图 4 为实施例中对兔红细胞的体外溶血试验时编号为 1-7 的管加样 3 小时后摇匀的照片。

附图 5 为恢复 14 天后动物的对照品给药侧（左图）和对照侧（右图）注射部位组织病理学检查。

附图 6 为恢复 14 天后动物的对照品给药侧（左图）和对照侧（右图）近心端未注射部位组织病理学检查。

10 附图 7 为恢复 14 天后动物的供试品给药侧（左图）和对照侧（右图）注射部位组织病理学检查。

附图 8 为恢复 14 天后动物的供试品给药侧近心端（左图）和对照侧（右图）未注射部位组织病理学检查。

图 9 为表 29 中试验组各处方施用后血浆铜浓度变化曲线。

15 图 10 为表 29 中试验组各处方施用后血浆锰浓度变化曲线。

图 11 为表 29 中试验组各处方施用后血浆锌浓度变化曲线。

图 12 为表 29 中试验组各处方施用后血浆硒浓度变化曲线。

图 13 示出了表 29 中试验组各处方施用前模型动物白细胞数量情况。

图 14 示出了表 29 中试验组各处方施用 4 天后模型动物白细胞数量情况。

20 图 15 示出了表 29 中试验组各处方连续 4 天后尾静脉给药刺激性典型图。

具体实施方式

下面结合附图和实施例对本申请的实施方式作进一步详细描述。以下实施例  
25 的详细描述和附图用于示例性地说明本申请的原理，但不能用来限制本申请的范围，即本申请不限于所描述的实施例。

如本申请背景技术所记载的，Addaven 产品采用盐酸调节 pH 值，并采用木糖醇作为稳定剂以提高产品稳定性。本申请在对该产品进行研究时发现，虽然木糖醇可以提高产品稳定性，但是在经过灭菌后碘元素的含量损失较多，为了保证

产品中碘元素的含量达到设定含量，必须进行过量添加碘元素。究其原因，也就是说 Addaven 产品的稳定性不足。为了解决该问题，本申请申请人对 pH 值大小、稳定剂添加量、稳定剂类型等进行了多种尝试，但是均没有对碘元素的稳定性起到改善作用。在经历了上述失败后，本申请尝试将其中的铁元素、锌元素、铜元素和锰元素的无机盐替换为葡萄酸盐等有机盐，并且打破常规思维，采用无机酸代替有机酸作为 pH 调节剂来调节 pH 值，不仅在碘元素不需要过量投料的基础上就能保证所形成的组合物的稳定性，而且可以省去稳定剂，进一步提高了所形成的微量元素组合物的安全性和顺应性。

在本申请一种典型的实施方式中，提供了一种微量元素组合物，包括主料和辅料，主料由铁元素的药用有机酸盐、锌元素的药用有机酸盐、铜元素的药用有机酸盐、锰元素的药用有机酸盐、氟元素的药用盐、碘元素的药用盐、硒元素的药用盐、钼元素的药用盐、铬元素的药用有机酸盐或药用无机盐组成，辅料由注射用水和 pH 调节剂组成，pH 调节剂为无机酸和可选的无机碱，微量元素组合物的 pH 值为 2.0~3.5，且每 10mL 微量元素组合物中，主料中的各微量元素满足以下用量：铁 17.8~21.5  $\mu\text{mol}$ 、锌 40~100  $\mu\text{mol}$ 、铜 4.7~9.6  $\mu\text{mol}$ 、锰 1  $\mu\text{mol}$ 、氟 25~60  $\mu\text{mol}$ 、碘 0.5~1.2  $\mu\text{mol}$ 、硒 0.75~1.27  $\mu\text{mol}$ 、钼 0.2~0.26  $\mu\text{mol}$ 、铬 0.2~0.4  $\mu\text{mol}$ 。

如上所述，本申请对 Addaven 产品中的部分无机盐元素进行替换，意外发现替换后的产品具有更好的安全性，在拟定的 pH 范围内制剂具有更好的稳定性，不需要额外加入稳定剂，部分元素（如碘）含量更稳定不需要过量投料。且各微量元素的含量设置更为合理，在应用时对施用者的刺激性较低，且对背部植入异物引起的大鼠白细胞数量增加具有一定的降低白细胞的效果。

虽然，本申请的微量元素组合物与 Decan 产品比较共有元素的盐类基本相同或相似，但是本申请的微量元素组合物在制备成注射液后产品规格相对于 Decan 产品大幅度减少，由 Decan 产品的 40mL 将至本申请的 10mL，如以 40mL 规格 5 万瓶计，生产本发明的优化后产品 10mL 可以批量为 20 万支，即同样配制体积本品可以达到更大的生产批量（4 倍），非常显著降低了单位产品的灭菌耗能，及药品的运输体积，大大降低生产和运输成本，方便临床使用。另外，本申请的本申请的微量元素组合物的 pH 调节剂及 pH 值均与 Decan 不同，且本申请的微量元素组合物在 pH 值为 2.0~3.5 的范围内具有很好的稳定性。同时，本申请的微量元素组合物的锌含量相对于 Decan 产品有所减少，初步安全性试验表明本发明的组合物有副作用更小的优势。

具体来说，本申请的微量元素组合物形成的注射液单剂量规格、pH 值不同于现有技术含有机盐的产品，如上市产品 DECAN、CN103340895 和 CN104971074 的主流 40mL 规格和 pH3.5~5.0（优选 4.0~4.5），上述上市产品除规格大需要更大的包装体积、相同的批量需要更大的配制生产设施、相同配制量商业化生产批

量更小、贮存运输体积更大等影响外，注射液规格大对配伍液的也有影响，临床配伍应用相对麻烦，如上述“DECAN”产品，其药品说明书中描述 1 瓶 40mL 规格产品可稀释至 250mL 0.9%氯化钠注射液中，或 500mL 葡萄糖注射液，或其他适宜的肠外复合营养液中，市售商品化的 0.9%氯化钠注射液、葡萄糖注射液或相关肠外复合营养液如复方氨基酸注射液产品，有多种包装，如软袋、玻璃瓶、塑料瓶，不同包装的商业化产品其顶空体积不同，这些产品的顶空体积为无菌空气或氮气，顶空压力往往与外界大气压基本一致，对于一些较低顶空体积的配伍液，继续加入 40mL 多种微量元素在操作上比较困难，如加大了配伍液作为密闭包装系统的内压力，有液体泄漏风险而引起剂量不准确，或顶空体积不足以难以继续加入 40mL，给临床应用带来困扰。另外，更多的体积带来了其配伍液本身如渗透压、溶液稳定性的不良影响，也增加了药液的输注时间。本申请的微量元素组合物形成的注射液的规格为 10mL 即可满足剂量需要因此可以更好地满足临床应用，且本申请的 pH 调节剂不含葡萄糖酸或葡萄糖酸内酯，避免了以葡萄糖酸或葡萄糖酸内酯作为 pH 调节剂时所出现的以下问题：注射液的 pH 值只能在较高位，比如 3.5~5.0（优选 4.0~4.5）范围内，在此 pH 值范围内产品经灭菌后溶液稳定性较差，长时间会有黑色沉淀析出的问题。

研究结果也表明即使在 DECAN 处方条件下，将 pH 调节剂及稳定剂由葡萄糖酸内酯换为盐酸后，DECAN 处方产品在灭菌后 pH 值显著升高且溶液颜色显著变深，说明灭菌前后 DECAN 处方的组成发生了变化，这可能是由于盐酸无法起到葡萄糖酸内酯对元素的络合作用，导致元素之间发生了氧化还原反应导致元素价态发生了变化，因此其安全性降低。

当硒元素以亚硒酸提供时可同时使用无机酸和无机碱作为 pH 调节剂。

在本申请一些实施方式中，上述每 10mL 微量元素组合物中，主料中各微量元素满足以下用量：铁 18~21.5  $\mu\text{mol}$ 、锌 50~100  $\mu\text{mol}$ 、铜 4.7~6  $\mu\text{mol}$ 、锰 1  $\mu\text{mol}$ 、氟 50  $\mu\text{mol}$ 、碘 0.5~1.0  $\mu\text{mol}$ 、硒 1.0~1.25  $\mu\text{mol}$ 、钼 0.2  $\mu\text{mol}$  和铬 0.2  $\mu\text{mol}$ 。

在本申请一些实施方式中，每 10mL 微量元素组合物中，主料中各微量元素满足以下用量：铁 20  $\mu\text{mol}$ 、锌 77  $\mu\text{mol}$ 、铜 4.7  $\mu\text{mol}$  或 6  $\mu\text{mol}$ 、锰 1  $\mu\text{mol}$ 、氟 50  $\mu\text{mol}$ 、碘 1  $\mu\text{mol}$ 、硒 1  $\mu\text{mol}$ 、钼 0.2  $\mu\text{mol}$ 、铬 0.2  $\mu\text{mol}$ 。

在本申请的一些实施方式中，为了进一步提高本申请的微量元素组合物的稳定性和安全性，优选微量元素组合物的 pH 值为 2.6~3.2。

用于本申请的 pH 调节剂为无机酸和可选的无机碱，为了提高 pH 调节剂的调整效率，在一些实施方式中，上述无机酸为盐酸或硫酸，优选为盐酸；无机碱为氢氧化钠或氢氧化钾，优选为氢氧化钠。比如当硒元素以亚硒酸提供时可加入氢氧化钠或氢氧化钾作为 pH 调节剂。为便于安全使用，工艺过程中 pH 调节剂

可稀释为一定浓度，如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液。

本发明的铁、锌、铜、锰、铬微量元素的药用有机盐可以各种常用有机酸盐，如葡萄糖酸盐、富马酸盐或氨基酸盐，铁元素的有机酸盐如葡萄糖酸亚铁、L-门冬氨酸亚铁、DL-门冬氨酸亚铁、富马酸亚铁，锌元素的有机酸盐如葡萄糖酸锌、L-门冬氨酸锌、DL-门冬氨酸锌，铜元素的有机酸盐如葡萄糖酸铜、L-门冬氨酸铜、DL-门冬氨酸铜，锰元素的有机酸盐如葡萄糖酸锰、L-门冬氨酸锰、DL-门冬氨酸锰，铬元素的有机酸盐如葡萄糖酸铬、L-门冬氨酸铬、DL-门冬氨酸铬，上述微量元素的药用盐可以为无水物或有水合物，优选为常温条件下稳定的固体存在形式，如国内外药典记载的相关药用盐。

本发明的氟、碘、钼、铬微量元素的药用盐可以为无机盐，氟元素药用盐可以为氟化钠、氟化钾，碘元素药用盐可以为碘化钠、碘化钾，硒元素药用盐为亚硒酸钠、亚硒酸，钼元素药用盐为钼酸钠、七钼酸铵，铬元素药用盐为氯化铬、硫酸铬，上述微量元素的药用盐可以为无水物，或有水合物，优选为常温条件下稳定的固体存在形式，如国内外药典记载的相关药用盐。

在一些实施方式中，上述主料由葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、碘化钾或碘化钠、亚硒酸或亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬组成。本申请所应用的葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、碘化钾或碘化钠、亚硒酸或亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬可以是含不同的结晶水形式或无水物形式，这些形式可折算为本发明元素剂量，不影响本发明效果，亚硒酸或亚硒酸钠也不影响本发明的实际效果，在溶液中经 pH 调节剂后为同一存在形式。进一步地，经过试验，当上述主料由葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、碘化钾、亚硒酸钠、钼酸钠和氯化铬组成时，所形成的注射液的稳定性、安全性更优。

在本申请一些实施方式中，上述微量元素组合物的各成分混合形成注射液；优选注射液的包材内壁为非玻璃包装材质，进一步优选包材内壁为聚丙烯材质。采用聚丙烯作为包材内壁，有效避免了包材带来的杂元素影响。上述包材可以整体为聚丙烯材质的包材。

在本申请另一种典型的实施方式中，提供了一种上述任一种的微量元素组合物的制备方法，包含以下步骤：将各微量元素的盐分散在注射用水中，并利用 pH 调节剂调节至目标 pH 值后过滤得到滤液，向滤液中加水至全量后灌装，灭菌。

本申请的微量元素组合物的制备方法简单，采用常规流程即可实现。

在一些实施方式中上述制备方法，包含以下步骤：

取各微量元素的盐，加注射用水使各微量元素的盐溶解和/或混悬，混匀，然

后继续加注射用水使溶解完全，调节 pH 值，过滤，加注射用水至全量，以每支 10mL 灌封，灭菌，即得。

在一些实施方式中，上述灭菌为终端灭菌工艺，优选终端灭菌工艺的  $F_0$  值  $\geq 8$ ，优选终端灭菌工艺的  $F_0$  值  $\geq 12$ ，其灭菌温度和时间可以为 115°C、30 分钟，或 121°C、8 分钟~20 分钟，优选 121°C、12 分钟和 121°C、15 分钟。各微量元素的盐于塑料容器中溶解或混悬，溶解或混悬取决于加水量的多少，即使前期配制为混悬液，在加入配液罐后经大量注射用水稀释均可很好溶解，不影响成品质量。

溶解步骤可以为多种微量元素的盐混合一起加水溶解，混匀；也可以多种微量元素的盐分别加水溶解后，再一起混匀的方法；或部分微量元素的盐混合一起加水溶解，其余部分微量元素的盐分别加水溶解，再使其一起混匀的方法；无论是多种微量元素的盐一起加水溶解，还是部分加水溶解，其他部分分别加水溶解混合，或多种微量元素的盐分别加水溶解，在加水量足够（如定容体积的 70% 以上）的情况下，溶解方法对组合物终产品质量无影响，加水量足够指能至少能达到微量元素的盐良好溶解并溶液澄清的情况，一般情况下，因为“微量”，即使商业化生产，部分微量元素的盐投料的称量需要分析天平，为称量和投料准确，保证组合物终产品的质量稳定和一致性，采用微量元素的盐分别溶解或混悬，然后再混合各微量元素的盐的方法为优选方法，溶解步骤的多种微量元素的水溶液加注射用水量优选为设计组合物处方全量的 70% 以上，优选为 80% 以上，进一步优选为不低于 90%。为利于溶解速度，溶解的注射用水温度可高于室温，如 30°C~70°C 注射用水。

现有技术如“DECAN”和“安达美”商业化产品均为玻璃材质包装，虽然相关文献有表明，较好的材质玻璃包装可以较好保障产品质量，如中硼硅玻璃，玻璃包装较非玻璃包装（如 PP、PE）具有更好的空气、水蒸气隔绝性能，导热性能好，但本申请为了避免灭菌过程中包材带来杂质元素，在一些实施方式中，上述灌封中直接接触到药品的包材为非玻璃包装材质，如环烯烃共聚物（COC）、环烯烃聚合物（COP）、聚丙烯（PP）材质，优选聚丙烯材质。

本申请的制备方法对于照明环境没有特别要求，或者按照中国药典 2020 版规定的避光要求下进行，比如避免日光直射，而日光直射照度可达 6 万~10 万 Lux，为了提高产品的稳定性和安全性，优选本申请的微量元素组合物暴露在不高于 500Lux 照明环境下制备，优选在不高于 300Lux 照明环境下制备，进一步优选在不高于 100Lux 照明环境下制备，更优选在不高于 75Lux 照明环境下制备时，组合物中元素稳定性会更好。在生产中，更优选全自动化生产设施在避光环境下制备，上述照明环境指本申请的微量元素组合物制备过程中各中间产品（如溶解步骤的水溶液、混合后的中间体、成品水溶液）所直接暴露的照明环境，制备所需要的光源可以为红光灯或黄光灯。

在本申请再一种典型的实施方式中，提供了一种上述任一种的微量元素组合物在预防和治疗微量元素缺乏的药物中的应用。以满足微量元素肠外营养的需要，并且相对于 Addaven 产品和 Decan 产品，在简化产品组成的基础上，具有更好的稳定性和安全性。

5           本发明的多种微量元素组合物，可用于预防和治疗微量元素缺乏，尤其是不能经口服用需静脉营养的患者中的应用，满足患者基础至中度微量元素的需求，对于重度需求患者，如严重烧伤患者，可使用多剂量。

以下将结合实施例和对比例，进一步说明本申请的有益效果。以下实施例仅是对本申请技术方案的示意性说明，并不能作为本申请权利要求保护范围的限制。

10           本发明实施例中涉及的检测方法如各微量元素含量检测方法可同国家药典委员会 2014 年 5 月 12 日关于“多种微量元素注射液（II）”国家标准修订草案的再次公示方法（<https://www.chp.org.cn/gjywjw/hxyp/494.jhtml>），由于本发明的处方剂量与多种微量元素注射液（II）有差异，本品具体检测供试品取样量可进行折算至待测元素含量一致或近似，并在拟定的线性回归方程范围内，元素含量也可以 ICP-MS 方法检测，碘也可以 HPLC 方法检测。其他如 pH 值、澄清度与颜色、  
15           性状、吸光度、可见异物、不溶性微粒等参考中国药典附录检测方法及要求。配伍稳定性试验涉及的配伍液检测方法可按相关配伍液质量标准方法检测。

实施例 1

表 2 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素   | 有效元素含量  |
|--------|--------|---------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁      | 20μmol  |
| 葡萄糖酸锌  | 锌      | 77μmol  |
| 葡萄糖酸铜  | 铜      | 6μmol   |
| 葡萄糖酸锰  | 锰      | 1μmol   |
| 氟化钠    | 氟      | 50μmol  |
| 碘化钾    | 碘      | 1μmol   |
| 亚硒酸钠   | 硒      | 1μmol   |
| 钼酸钠    | 钼      | 0.2μmol |
| 氯化铬    | 铬      | 0.2μmol |
| 盐酸     | pH 调节剂 | 适量      |

20           按上述处方配制，每个设计的 pH 值处方均配制 20L，理论量为 2000 支，均在避光环境下操作。

分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠，亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解或混悬，加至 20L 配液罐中，塑料烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，搅拌使

全部溶解，加 1M 盐酸溶液分别调节 pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2、3.5、4.0、4.3，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22 $\mu$ m 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，装量为 10mL/支，灌封均于 121 $^{\circ}$ C、12 分钟灭菌。

### 1) pH 值影响

5 代表性样品见图 1，由图 1 试制结果可见，由左到右随着 pH 值升高，溶液由无色变成黄色，颜色逐渐变深。在上述拟定的 pH 范围，灭菌前后溶液 pH 值基本一致 ( $\pm 0.1$ )；pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2、3.5 样品灭菌前后各元素（铁、锌、铜、锰、氟、硒、钼、铬、碘）含量检测结果均无明显变化，并均在投料理论量  $100\% \pm 3\%$  范围内，pH 为 4.0 和 4.3 样品的铜、硒元素含量较灭菌前比较分别降低 5.7% 和 7.8%。

### 2) 处方初步热稳定性考察

分别取上述 pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2、3.5、4.0、4.3 样品, 于 60℃条件下放置 1 个月, 考察初步稳定性, 比较 60℃条件下放置 1 个月前后溶液澄清度与颜色、pH 值。结果见表 3。

15 表3 处方初步热稳定性考察结果

| 处方 pH 值 | 溶液澄清度与颜色 |           | 溶液 pH 值 |      |
|---------|----------|-----------|---------|------|
|         | 0 天      | 30 天      | 0 天     | 30 天 |
| 2.0     | 无色澄明     | 无色澄明      | 2.01    | 2.01 |
| 2.2     | 无色澄明     | 无色澄明      | 2.23    | 2.23 |
| 2.4     | 无色澄明     | 无色澄明      | 2.39    | 2.40 |
| 2.6     | 微黄色澄明    | 微黄色澄明     | 2.63    | 2.63 |
| 2.9     | 微黄色澄明    | 微黄色澄明     | 2.95    | 2.96 |
| 3.2     | 淡黄色澄明    | 淡黄色澄明     | 3.18    | 3.20 |
| 3.5     | 黄色澄明     | 黄色澄明      | 3.52    | 3.53 |
| 4.0     | 黄色澄明     | 深黄色，有黑色沉淀 | 4.02    | 3.87 |
| 4.3     | 黄色澄明     | 深黄色，有黑色沉淀 | 4.29    | 4.03 |

由上述初步稳定性结果可见，随着 pH 值升高，溶液由无色变成黄色颜色逐渐变深的同时，随着时间的推移溶液的颜色也逐步加深，pH 值在 3.5 及以上时产品溶液颜色显著变深，且 pH 值 4.0 和 pH 值 4.5 样品溶液颜色变深黄色，pH 降低并有黑色沉淀，表明产品稳定性较差，尤其是对于夏季长时间贮存运输意外暴露高温情况下，产品质量存在风险。

对 60℃条件下放置 1 个月 pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2、3.5 样品中各元素（铁、锌、铜、锰、氟、硒、钼、铬、碘）含量检测，结果均无明显变化，并均在投料理论量 100%±3%范围内，pH 为 4.0 和 4.3 因出现黑色沉淀，性状不符合规定，未进一步进行各元素含量检测。

## 5 3) 光稳定性考察

以处方 pH 值为 2.9 的样品为例, 分别于 500 Lux、300Lux、100 Lux、50 Lux 下放置, 于 325nm、420nm 下检测吸光度 (颜色), 吸光度以水作为空白, 照紫外-可见分光光度法 (中国药典 2020 年版四部通则 0401) 在 325nm 和 420nm 波长处测定, 记录吸光度值结果见表 4。

表 4 光稳定性考察结果

| 光照度   | 500 Lux |       | 300 Lux |       | 100 Lux |       | 50 Lux |       |
|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|
| 吸光度   | 325nm   | 420nm | 325nm   | 420nm | 325nm   | 420nm | 325nm  | 420nm |
| 0 小时  | 0.545   | 0.074 | 0.545   | 0.074 | 0.545   | 0.074 | 0.545  | 0.074 |
| 2 小时  | 0.540   | 0.074 | 0.544   | 0.073 | 0.545   | 0.074 | 0.546  | 0.074 |
| 4 小时  | 0.532   | 0.067 | 0.543   | 0.073 | 0.545   | 0.073 | 0.545  | 0.074 |
| 8 小时  | 0.521   | 0.060 | 0.539   | 0.071 | 0.544   | 0.074 | 0.544  | 0.074 |
| 12 小时 | 0.496   | 0.052 | 0.535   | 0.068 | 0.544   | 0.073 | 0.545  | 0.074 |

根据表 4 中的光稳定性结果可见, 在 300Lux 下 4 小时内变化不大, 可满足一般商业化生产要求, 100Lux 下, 吸光度稳定, 可满足大批量生产的工艺需求。

### 实施例2 商业化生处方及工艺

处方同实施例 1。按处方 3.5 万支（350L）配制，在避光环境下操作：

15 1M 盐酸溶液配制：取盐酸 1000mL，加注射用水稀释成 1M 盐酸溶液，混匀，备用。

将注射用水加至配液罐中，启动和保持搅拌状态，分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠，用适量注射用水于塑料烧杯中溶解或混悬，加入配液罐中搅拌使溶解，塑料烧杯用适量注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐中；取亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加1M盐酸溶液调节pH值至2.8~3.0，加注射用水至全量，取中间体溶液检测（性状、pH值、细菌内毒素、各微量元素含量），药液经两个0.22 $\mu$ m滤芯串联过过滤器过滤

至灌装机前的缓冲罐，准备灌封。

BFS塑料安瓿灌装机将聚丙烯树脂由真空吸料装置送至BFS挤出机料斗，按程序设置，将缓冲罐内药液压入分液装置，开启制瓶、灌装，装量为10ml/支，封口后的灌装产品经输送带传至灭菌工序，121℃、12分钟灭菌。

5       按照规定的程序在水浴灭菌检漏柜中进行真空检漏，检漏合格产品经高压电子检漏机检漏剔出不合格产品，合格的产品进行灯检，包装，即得。

对样品中各元素（铁、锌、铜、锰、氟、硒、钼、铬、碘）进行灭菌前后含量检测，结果均无明显变化，并均在投料理论量 100%±3%范围内，性状、pH 值均无变化并均符合规定。

10       实施例 3

将实施例 1 处方中的葡萄糖酸铜的有效元素含量由 6μmol 改为 4.7μmol，其他与实施例 1 的处方相同。

按本实施例处方配制，配制 10L，理论量为 1000 支，均在避光环境下操作。制备方法同实施例 2。

15       对样品中各元素（铁、锌、铜、锰、氟、硒、钼、铬、碘）进行灭菌前后含量检测，结果均无明显变化，并均在投料理论量 100%±3%范围内，性状、pH 值均无变化并均符合规定。

实施例 4

20       将实施例 1 处方中的葡萄糖酸铜的有效元素含量由 6μmol 改为 4.7μmol，碘化钾替换为碘化钠，亚硒酸钠替换为亚硒酸，其他与实施例 1 的处方相同。

按本实施例的处方配制，配制 10L，理论量为 1000 支，均在避光环境下操作。制备方法除 pH 调节剂用 1M 盐酸溶液和 1M 氢氧化钠溶液外，其他同实施例 2。

25       对样品中各元素（铁、锌、铜、锰、氟、硒、钼、铬、碘）进行灭菌前后含量检测，结果均无明显变化，并均在投料理论量 100%±3%范围内，性状、pH 值均无变化并均符合规定。

实施例 5

表 5 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素 | 有效元素含量 |
|--------|------|--------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁    | 18μmol |

|       |        |         |
|-------|--------|---------|
| 葡萄糖酸锌 | 锌      | 40μmol  |
| 葡萄糖酸铜 | 铜      | 4.7μmol |
| 葡萄糖酸锰 | 锰      | 1μmol   |
| 氟化钠   | 氟      | 50μmol  |
| 碘化钾   | 碘      | 0.5μmol |
| 亚硒酸钠  | 硒      | 1μmol   |
| 钼酸钠   | 钼      | 0.2μmol |
| 氯化铬   | 铬      | 0.2μmol |
| 盐酸    | pH 调节剂 | 适量      |

按上述主药处方配制 10L，理论量均为 1000 支，均在避光环境下操作。

5 分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加 1M 盐酸溶液调节 pH 值至 2.8~3.0，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，装量为 10ml/支，灌封产品均于 121℃、12 分钟灭菌。灯检，包装，即得。

10 取灭菌后产品于 60℃下放置 30 天，产品的溶液澄清度与颜色、pH 值、各成分含量等质量指标在灭菌前后和产品 60℃下放置 30 天后均无明显变化，产品质量稳定性好。

实施例 6

表 6 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素   | 有效元素含量   |
|--------|--------|----------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁      | 21.5μmol |
| 葡萄糖酸锌  | 锌      | 100μmol  |
| 葡萄糖酸铜  | 铜      | 9.6μmol  |
| 葡萄糖酸锰  | 锰      | 1μmol    |
| 氟化钠    | 氟      | 50μmol   |
| 碘化钾    | 碘      | 1.2μmol  |
| 亚硒酸钠   | 硒      | 1.25μmol |
| 钼酸钠    | 钼      | 0.2μmol  |
| 氯化铬    | 铬      | 0.2μmol  |
| 盐酸     | pH 调节剂 | 适量       |

按上述主药处方配制 10L，理论量均为 1000 支，均在避光环境下操作。

15 分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加 1M 盐酸溶液调节 pH

值至 2.8~3.0，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，装量为 10ml/支，灌封产品均于 121℃、12 分钟灭菌。灯检，包装，即得。

取灭菌后产品于 60℃下放置 30 天，产品的溶液澄清度与颜色、pH 值、各成分含量等质量指标在灭菌前后和产品 60℃下放置 30 天后均无显著变化，产品质量稳定性良好。

实施例 7

表 7 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素   | 有效元素含量  |
|--------|--------|---------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁      | 20μmol  |
| 葡糖糖酸锌  | 锌      | 77μmol  |
| 葡糖糖酸铜  | 铜      | 6μmol   |
| 葡萄糖酸锰  | 锰      | 1μmol   |
| 氟化钠    | 氟      | 50μmol  |
| 碘化钠    | 碘      | 1μmol   |
| 亚硒酸    | 硒      | 1μmol   |
| 钼酸钠    | 钼      | 0.2μmol |
| 氯化铬    | 铬      | 0.2μmol |
| 盐酸     | pH 调节剂 | 适量      |

按上述主药处方配制 10L，理论量均为 1000 支，均在避光环境下操作。

分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、亚硒酸、钼酸钠、氯化铬和碘化钠，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加 1M 盐酸溶液或氢氧化钠溶液调节 pH 值至 2.8~3.0，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，装量为 10ml/支，灌封产品均于 121℃、12 分钟灭菌。灯检，包装，即得。

取灭菌后产品于 60℃下放置 30 天，产品的溶液澄清度与颜色、pH 值、各成分含量等质量指标在灭菌前后和产品 60℃下放置 30 天后均无明显变化，产品质量稳定性好。

实施例 8

除包材为低硼硅玻璃安瓿和中硼硅玻璃安瓿外，处方、制备工艺同实施例 2，分别配制 10L，理论灌装量均为 1000 支。

对上述实施例 7、实施例 8 样品进行部分杂元素进行检测，用电感耦合等离子体原子发射光谱法 (ICP) 及电感耦合等离子体原子发射光谱质谱法 (ICP-MS)

进行检测。结果见表 8。

表 8 部分杂元素检测结果

| 杂元素        | 实施例 8 低硼硅玻璃安瓿 |       | 实施例 8 中硼硅玻璃安瓿 |       | 实施例 7 聚丙烯安瓿 |      |
|------------|---------------|-------|---------------|-------|-------------|------|
|            | 灭菌前           | 灭菌后   | 灭菌前           | 灭菌后   | 灭菌前         | 灭菌后  |
| B (μg/mL)  | 1.51          | 3.44  | 1.04          | 2.26  | 0.01        | 0.01 |
| Si (μg/mL) | 15.12         | 62.87 | 9.75          | 32.89 | 0.21        | 0.22 |
| Ba (μg/mL) | 1.22          | 1.96  | 0.12          | 0.19  | 0.03        | 0.03 |
| Al (μg/mL) | 1.13          | 10.58 | 0.62          | 9.47  | 0.01        | 0.01 |

可见玻璃安瓿的杂元素明显较高，且灭菌后杂元素显著增加；而采用聚丙烯安瓿的产品杂元素水平很低，且灭菌前后不变，其相关杂元素应为原料引入，包材对杂元素无影响。

对 DEACN 产品（批号：9901563，来源：Laboratoire AGUETTANT）进行上述杂元素检测，结果 B、Si、Ba 和 Al 含量分别为 8.92μg/mL、0.56μg/mL、29.43μg/mL 和 7.87μg/mL，折算每瓶 40mL 规格（基础日用量）含 Al 近 315μg，以 50kg 成人体重计，超过了铝毒性的风险控制剂量（4~5μg/kg）。

可见上述杂元素对安全性带来安全性风险，大多数时候，肠外营养补充该类制剂持续时间较长，且接受肠外营养的患者本身基础疾病影响，身体健康状况较差，加上长时间用药，较多存在肝肾功能损害和不足，USP（美国药典）明确表明，对于肾功能损害的患者，包括早产新生儿，每天经肠外吸收的铝的累积量超过 4~5μg/kg 时会发生中枢神经系统和骨毒性，在更低给药剂量下组织中可能会出现铝负载，应定期监测长期肠外营养肾功能损害患者的铝水平，以防止铝中毒。

由上述试验结果可见，在使用聚丙烯作为包材时，本申请的微量元素组合物注射液杂元素显著更低，其含有的杂元素安全性影响可忽略不计。

实施例 9

表 9 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素 | 有效元素含量  |
|--------|------|---------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁    | 20μmol  |
| 葡糖糖酸锌  | 锌    | 50μmol  |
| 葡糖糖酸铜  | 铜    | 6μmol   |
| 葡萄糖酸锰  | 锰    | 1μmol   |
| 氟化钠    | 氟    | 50μmol  |
| 碘化钾    | 碘    | 1μmol   |
| 亚硒酸钠   | 硒    | 1μmol   |
| 钼酸钠    | 钼    | 0.2μmol |

|     |        |         |
|-----|--------|---------|
| 氯化铬 | 铬      | 0.2μmol |
| 盐酸  | pH 调节剂 | 适量      |

按上述主药处方配制 10L，理论量均为 1000 支，均在避光环境下操作。

5 分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠、亚硒酸、钼酸钠、氯化铬和碘化钠，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加 1M 盐酸溶液调节 pH 值至 2.8~3.0，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，装量为 10ml/支，灌封产品均于 121℃、12 分钟灭菌。灯检，包装，即得。

10 取灭菌后产品于 60℃下放置 30 天，产品的溶液澄清度与颜色、pH 值、各成分含量等质量指标在灭菌前后和产品 60℃下放置 30 天后均无明显变化，产品质量稳定性好。

对比例 1

参考 DECAN 处方，将葡萄糖酸锌剂量增加至 153μmol。

表 10 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素   | 有效元素含量  |
|--------|--------|---------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁      | 20μmol  |
| 葡糖糖酸锌  | 锌      | 153μmol |
| 葡糖糖酸铜  | 铜      | 6μmol   |
| 葡萄糖酸锰  | 锰      | 1μmol   |
| 氟化钠    | 氟      | 50μmol  |
| 碘化钾    | 碘      | 1μmol   |
| 亚硒酸钠   | 硒      | 1μmol   |
| 钼酸钠    | 钼      | 0.2μmol |
| 氯化铬    | 铬      | 0.2μmol |
| 盐酸     | pH 调节剂 | 适量      |

15 按上述处方配制，配制 10L，理论量为 1000 支，均在避光环境下操作。制备方法同实施例 4。

对样品中各元素（铁、锌、铜、锰、氟、硒、钼、铬、碘）进行灭菌前后含量检测，结果均无明显变化，并均在投料理论量 100%±3%范围内，性状、pH 值均无明显变化，对比对比例 1 和实施例 9 样品，对比例 1 的样品的溶液颜色灭菌前后均较实施例 9 的色深，说明葡萄糖酸锌含量较高可影响产品的颜色。

20 对比例 2

表 11 处方（10mL 计）

| 成分     | 有效元素   | 有效元素含量  |
|--------|--------|---------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁      | 20μmol  |
| 葡萄糖酸锌  | 锌      | 77μmol  |
| 葡萄糖酸铜  | 铜      | 6μmol   |
| 葡萄糖酸锰  | 锰      | 1μmol   |
| 氟化钠    | 氟      | 50μmol  |
| 碘化钾    | 碘      | 1μmol   |
| 亚硒酸钠   | 硒      | 1μmol   |
| 钼酸钠    | 钼      | 0.2μmol |
| 氯化铬    | 铬      | 0.2μmol |
| 葡萄糖酸内酯 | pH 调节剂 | 适量      |

备注：pH 调节剂葡萄糖酸内酯溶解于水后成葡萄糖酸内酯溶液，葡萄糖酸内酯溶液即葡萄糖酸溶液。

按上述处方配制，每个设计的 pH 值处方均配制 10L，理论量为 1000 支，均在避光环境下操作。

5            分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠，亚  
              硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解或混  
              悬，加至 10L 配液罐中，塑料烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，搅拌使  
              全部溶解，加葡萄糖酸内酯溶液拟分别调节 pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、  
10           3.2、3.5、4.0、4.3，加注射用水至全量，搅拌混匀，后续过滤、灌封、灭菌工艺  
              同实施例 4（药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，  
              装量为 10ml/支，灌封产品均于 121℃、12 分钟灭菌），考察不同 pH 值条件下可  
              行性。

              试验结果表明，以葡萄糖酸内酯调节 pH 值，比 pH 值 3.5 的更低 pH 值样品  
              较难实现。除 pH 值 3.5 外，继续加入较大的葡萄糖酸内酯，溶液 pH 值降低  
15           很少，降低至 pH 值 3.3 后无法进一步降低，继续加入即使使单位溶液规格超过  
              了设计的 10ml，也无法实现更低 pH 值的目标，即上述处方不仅需要大量的葡萄  
              糖酸内酯，而且利用葡萄糖酸内酯也较难调节至更低的目标 pH 值进而难以实现  
              pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2 产品商业化工艺要求，而 pH 值为 3.5、4.0、  
              4.5 的经灭菌样品，于 60℃条件下放置 1 个月，均出现了黑色沉淀物。

20           发明人也尝试将 DECAN 单位处方剂量由 40mL 体积缩减至同本申请实施例  
              10mL 的效果，结果与前述一致，以葡萄糖酸内酯调节 pH 值，在 pH 值 3.5 的更  
              低 pH 值样品难以实现，无法实现 pH 值为 2.0、2.2、2.4、2.6、2.9、3.2 产品商  
              业化工艺要求，而 pH 值为 3.5、4.0、4.5 的经灭菌样品，于 60℃条件下放置不到  
              1 个月，均出现了黑色沉淀物。

对比例 3

以 DECAN 处方制备（40mL/瓶）。

表 12 处方（40mL 计）

| 成分      | 有效元素 | 有效元素含量（每 40 mL） |
|---------|------|-----------------|
| 葡萄糖酸亚铁  | 铁    | 17.90μmol       |
| 葡萄糖酸锌   | 锌    | 153.0μmol       |
| 葡萄糖酸铜   | 铜    | 7.55μmol        |
| 葡萄糖酸锰   | 锰    | 3.64μmol        |
| 氟化钠     | 氟    | 76.30μmol       |
| 葡萄糖酸钴   | 钴    | 0.025μmol       |
| 碘化钠     | 碘    | 0.012μmol       |
| 亚硒酸钠    | 硒    | 0.887μmol       |
| 四水合七钼酸铵 | 钼    | 0.261μmol       |
| 氯化铬     | 铬    | 0.289μmol       |

分别按上述处方 500 倍量（20L）配制，在避光环境下操作：

- 5
- （1）分别取氟化钠、葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、碘化钠、葡萄糖酸钴、四水合七钼酸铵、亚硒酸钠、氯化铬，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加 1M 盐酸溶液调节 pH 值至 4.1~4.4，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，以 40mL/瓶灌装，压塞密封，灌封产品于 121℃、12 分钟灭菌，即得。
- 10
- （2）分别取氟化钠、葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、碘化钠、葡萄糖酸钴、四水合七钼酸铵、亚硒酸钠、氯化铬，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加 20%葡萄糖酸内酯溶液调节 pH 值至 4.1~4.4，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，以 40mL/瓶灌装，压塞密封，灌封产品于 121℃、12 分钟灭菌，即得。
- 15

对上述产品灭菌前后性状、pH 值等进行对比，结果可见：

盐酸调节 pH 值的（1）灭菌前产品溶液 pH 值为 4.32，灭菌后溶液 pH 值为 4.60，pH 值明显升高，灭菌前颜色为淡黄色澄明液体（小于黄绿色 3 号标准比色液），灭菌后明显变深（接近黄绿色 5 号标准比色液）；

20

葡萄糖酸内酯溶液调节 pH 值的（2）灭菌前产品溶液 pH 值为 4.32，灭菌后溶液 pH 值为 4.30，pH 值无明显变化，灭菌前后溶液颜色均为淡黄色澄明液体（小于黄绿色 3 号标准比色液），溶液颜色无明显变化。表明在 DECAN 的处方

条件下，将 pH 调节剂由葡萄糖酸（内酯）变更为盐酸，溶液灭菌后溶液体系不稳定，pH 值显著升高并颜色显著变深，灭菌后 pH 值超过了 DECAN 标准拟定的 pH 值范围（4.0~4.5）。

对比例 4

5       参考 Addaven 产品，其微量元素主药成分组成为（10mL 规格计）。

表 13 处方（10mL）

| 主药成份                                                       | 微量元素及含量 |                      |
|------------------------------------------------------------|---------|----------------------|
| 氯化铬( $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )           | 铬       | 0.20 $\mu\text{mol}$ |
| 氯化铜( $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )           | 铜       | 6.0 $\mu\text{mol}$  |
| 氯化铁( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )           | 铁       | 20 $\mu\text{mol}$   |
| 氯化锰( $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )           | 锰       | 1.0 $\mu\text{mol}$  |
| 碘化钾(KI)                                                    | 碘       | 1.0 $\mu\text{mol}$  |
| 氟化钠( $\text{NaF}$ )                                        | 氟       | 50 $\mu\text{mol}$   |
| 钼酸钠( $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) | 钼       | 0.20 $\mu\text{mol}$ |
| 亚硒酸钠( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )                          | 硒       | 1.0 $\mu\text{mol}$  |
| 氯化锌( $\text{ZnCl}_2$ )                                     | 锌       | 77 $\mu\text{mol}$   |

按上述主药处方配制，配制 10L，理论量均为 1000 支，均在避光环境下操作。

10       分别取氯化铁、氯化锌、氯化铜、氯化锰、氟化钠，亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解或混悬，加至 10L 配液罐中，塑料烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，搅拌使全部溶解，加 1M 盐酸溶液调节 pH 值为 1.8、2.0、2.2、2.4、2.6，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22 $\mu\text{m}$  滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌封，装量为 10mL/支，灌封产品均于 121℃、12 分钟灭菌。

15       结果：pH 值为 2.4、2.6 的样品灭菌前为几乎无色至淡黄色的澄明液体，灭菌后为黄色浑浊液体，表明不含木糖醇作为稳定剂的样品经终端灭菌后产品不符合要求；pH 值为 1.8、2.0、2.2 的样品灭菌前后均为几乎无色的澄明液体，表明进一步降低 pH 值后，不含木糖醇的 Addaven 产品处方可以制备得到澄清溶液样品。

20       对比例 5

参考 Addaven 产品增加木糖醇稳定剂，同上述处方工艺，分别取氯化铁、氯化锌、氯化铜、氯化锰、氟化钠，亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解或混悬，加至已溶解有木糖醇的 10L 配液罐中，塑料烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，搅拌使全部溶解，加 1M 盐酸溶液调节 pH 值为 2.4~2.6，加注射用水至全量，搅拌混匀，药液经两个 0.22μm 滤芯串联过滤器过滤，于聚丙烯安瓿中灌装，装量为 10mL/支，灌装产品均于 121℃、12 分钟灭菌。灭菌前后均为几乎无色至淡黄色的澄明液体。

另外，对对比例 4 和 5 的样品进行检测，以处方标示量为 100%，结果见表 14。

10表 14

| 检测<br>指标 | 对比例 4    |          | 对比例 5   |         |
|----------|----------|----------|---------|---------|
|          | 灭菌前      | 灭菌后      | 灭菌前     | 灭菌后     |
| 性状       | 几乎无色澄明液体 | 几乎无色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 |
| pH 值     | 2.02     | 2.03     | 2.51    | 2.51    |
| 铬        | 100.26%  | 100.18%  | 100.03% | 100.07% |
| 铜        | 100.04%  | 100.11%  | 100.11% | 100.17% |
| 铁        | 99.98 %  | 100.01%  | 100.33% | 100.39% |
| 锰        | 100.18%  | 100.15%  | 100.36% | 100.20% |
| 碘        | 99.87%   | 56.21%   | 100.54% | 78.85%  |
| 氟        | 100.74%  | 100.59%  | 100.43% | 100.37% |
| 钼        | 100.52%  | 100.48%  | 100.60% | 100.55% |
| 硒        | 101.33%  | 101.12%  | 100.97% | 101.03% |
| 锌        | 100.03%  | 100.15%  | 100.12% | 100.08% |

检测结果表明，Addaven 产品如果不含木糖醇作为稳定剂（即对比例 4），更低的 pH 值可以制备得到澄清的溶液，但其碘元素含量灭菌后大幅降低（约 40%）；含木糖醇稳定剂能制备得到澄清产品（即对比例 5），但碘元素含量也较多降低（约 20%），碘化物原料在 Addaven 产品商业化生产中需过量投料（约 120%）。

15而将本申请各实施例和对比例 4、对比例 5 进行比较则可以发现，本申请的处方在灭菌前后碘元素含量的变换不超过±3%，说明本申请处方中，即使不使用稳定剂，碘元素也可以更加稳定。

以下以实施例 2 样品为例，对本申请的微量元素组合物注射液进行加速稳定性试验、长期稳定性、配伍稳定性试验。

1) 加速稳定性和长期稳定性试验

聚丙烯安瓿内包材，纸盒外包装；分别于加速稳定性（温度 40℃±2℃、RH25%±5%）和长期稳定性（温度 25℃±2℃、RH60%±5%）试验进行考察。结果见表 15 和表 16。

表 15 加速稳定性试验结果

| 考察项目   |   | 时间（月）   |         |         |
|--------|---|---------|---------|---------|
|        |   | 0       | 3       | 6       |
| 性状     |   | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 |
| pH 值   |   | 2.92    | 2.93    | 2.92    |
| 可见异物   |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 不溶性微粒  |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 含量（%）  | 铁 | 100.1   | 100.9   | 101.8   |
|        | 锌 | 100.7   | 101.1   | 102.2   |
|        | 铜 | 100.5   | 101.3   | 102.0   |
|        | 锰 | 100.8   | 101.7   | 102.4   |
|        | 钼 | 100.4   | 101.6   | 102.2   |
|        | 铬 | 100.3   | 101.1   | 101.8   |
|        | 硒 | 100.6   | 101.4   | 101.9   |
|        | 氟 | 100.3   | 101.5   | 101.8   |
|        | 碘 | 100.4   | 100.9   | 101.5   |
| 失水率（%） |   | 0       | 1       | 2       |

表 16 长期稳定性试验结果

| 考察项目  |   | 时间（月）   |         |         |
|-------|---|---------|---------|---------|
|       |   | 0       | 6       | 12      |
| 性状    |   | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 |
| pH 值  |   | 2.92    | 2.91    | 2.92    |
| 可见异物  |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 不溶性微粒 |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 含量（%） | 铁 | 100.1   | 100.2   | 100.3   |
|       | 锌 | 100.7   | 100.1   | 100.4   |
|       | 铜 | 100.5   | 100.5   | 100.1   |
|       | 锰 | 100.8   | 100.6   | 100.9   |
|       | 钼 | 100.4   | 100.3   | 100.2   |
|       | 铬 | 100.3   | 100.2   | 100.7   |
|       | 硒 | 100.6   | 100.5   | 100.5   |
|       | 氟 | 100.3   | 100.5   | 100.4   |
|       | 碘 | 100.4   | 100.3   | 100.1   |

|        |   |     |     |
|--------|---|-----|-----|
| 失水率（%） | 0 | 0.1 | 0.2 |
|--------|---|-----|-----|

上述结果可见，加速稳定性试验各项指标均无明显变化，符合药物相关规定，因在高温、低湿度条件下包装略有失水，含量略有增加，但均符合规定；长期稳定性试验（温度 25℃±2℃、RH60%±5%）考察条件下，12 个月失水率小于 0.3%，各项质量指标均无明显变化。

5            2）配伍稳定性试验

分别与 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、复方氨基酸注射液（20AA）、中长链脂肪乳注射液（C<sub>6-24</sub>）、以及临床“全合一”进行配伍稳定性试验。与氯化钠注射液、葡萄糖注射液、复方氨基酸注射液、中长链脂肪乳注射液配伍试验为：取 1 支（10mL）分别加入至 500mL 配伍溶液中，不到 500mL 溶液按比例折算；“全合一”配伍采用商品卡文，即脂肪乳氨基酸（17）葡萄糖（11%）注射液，规格 1440mL，加入本品 1 支 10mL 及加入注射用水溶性维生素、注射用脂溶性维生素（II）各 1 支。脂肪乳注射液和“全合一”配伍体系较复杂，主要考察性状、pH、渗透压、粒度及粒度分布及 PFAT5 指标。

以 0 小时含量为 100%计，与葡萄糖注射液配伍时参考中国药典 2020 年版葡萄糖注射液中 5-羟甲基糠醛和《维生素 C 葡萄糖注射液中 5-羟甲基糠醛限量检查的研究》中 5-羟甲基糠醛限度和方法，按高效液相色谱法检测限度不得过 0.02%。部分氨基酸含量用氨基酸分析仪进行检测。测试结果见表 17 至 22。

表 17 与 0.9%氯化钠注射液配伍稳定性试验结果

| 考察项目        |   | 0 小时    | 8 小时    | 12 小时   | 24 小时   |
|-------------|---|---------|---------|---------|---------|
| 性状          |   | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 |
| pH 值        |   | 4.18    | 4.19    | 4.19    | 4.20    |
| 渗透压（mOsm/L） |   | 273.4   | 275.0   | 278.3   | 279.0   |
| 可见异物        |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 不溶性微粒       |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 含量（%）       | 铁 | 100.0   | 99.8    | 98.9    | 99.8    |
|             | 锌 | 100.0   | 100.5   | 100.3   | 100.8   |
|             | 铜 | 100.0   | 99.7    | 99.9    | 100.4   |
|             | 锰 | 100.0   | 100.2   | 100.5   | 100.6   |
|             | 钼 | 100.0   | 99.9    | 100.2   | 99.6    |
|             | 铬 | 100.0   | 100.3   | 100.6   | 100.2   |
|             | 硒 | 100.0   | 100.6   | 99.9    | 99.7    |
|             | 氟 | 100.0   | 99.8    | 99.8    | 98.9    |
|             | 碘 | 100.0   | 100.4   | 99.7    | 99.7    |

表 18 与 5%葡萄糖注射液配伍稳定性试验结果

| 考察项目         |   | 0 小时    | 8 小时    | 12 小时   | 24 小时   |
|--------------|---|---------|---------|---------|---------|
| 性状           |   | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 |
| pH 值         |   | 4.03    | 4.05    | 4.03    | 4.06    |
| 渗透压 (mOsm/L) |   | 254.3   | 256.5   | 258.1   | 255.6   |
| 可见异物         |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 不溶性微粒        |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 含量 (%)       | 铁 | 100.0   | 99.9    | 100.2   | 99.9    |
|              | 锌 | 100.0   | 100.2   | 100.1   | 100.3   |
|              | 铜 | 100.0   | 100.5   | 99.8    | 100.1   |
|              | 锰 | 100.0   | 100.2   | 100.6   | 100.3   |
|              | 钼 | 100.0   | 99.8    | 100.1   | 99.8    |
|              | 铬 | 100.0   | 100.1   | 100.1   | 100.3   |
|              | 硒 | 100.0   | 100.7   | 100.6   | 99.8    |
|              | 氟 | 100.0   | 100.2   | 99.9    | 100.5   |
|              | 碘 | 100.0   | 100.2   | 99.6    | 99.3    |
| 5-羟甲基糠醛 (%)  |   | 0.00541 | 0.00540 | 0.00539 | 0.00541 |

表 19 与 10%葡萄糖注射液配伍稳定性试验结果

| 考察项目         |   | 0 小时    | 8 小时    | 12 小时   | 24 小时   |
|--------------|---|---------|---------|---------|---------|
| 性状           |   | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 |
| pH 值         |   | 3.73    | 3.75    | 3.74    | 3.75    |
| 渗透压 (mOsm/L) |   | 484.2   | 485.1   | 486.4   | 485.4   |
| 可见异物         |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 不溶性微粒        |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 含量 (%)       | 铁 | 100.0   | 100.1   | 100.3   | 99.8    |
|              | 锌 | 100.0   | 100.3   | 100.3   | 100.5   |
|              | 铜 | 100.0   | 100.2   | 99.7    | 99.8    |
|              | 锰 | 100.0   | 100.1   | 99.6    | 99.9    |
|              | 钼 | 100.0   | 99.9    | 99.7    | 100.3   |
|              | 铬 | 100.0   | 100.2   | 100.4   | 100.5   |
|              | 硒 | 100.0   | 99.7    | 99.5    | 99.7    |
|              | 氟 | 100.0   | 99.7    | 99.8    | 100.1   |
|              | 碘 | 100.0   | 99.8    | 99.6    | 99.5    |
| 5-羟甲基糠醛 (%)  |   | 0.00464 | 0.00463 | 0.00464 | 0.00463 |

表 20 与复方氨基酸注射液（20AA）配伍稳定性试验结果

| 考察项目         |   | 0 小时    | 8 小时    | 12 小时   | 24 小时   |
|--------------|---|---------|---------|---------|---------|
| 性状           |   | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 | 微黄色澄明液体 |
| pH 值         |   | 6.23    | 6.25    | 6.24    | 6.25    |
| 渗透压 (mOsm/L) |   | 861.2   | 864.3   | 867.2   | 865.5   |
| 可见异物         |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 不溶性微粒        |   | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    | 符合规定    |
| 含量 (%)       | 铁 | 100.0   | 100.1   | 100.3   | 99.8    |
|              | 锌 | 100.0   | 100.3   | 100.3   | 100.5   |
|              | 铜 | 100.0   | 100.2   | 99.7    | 99.8    |
|              | 锰 | 100.0   | 100.1   | 99.6    | 99.9    |
|              | 钼 | 100.0   | 99.9    | 99.7    | 100.3   |
|              | 铬 | 100.0   | 100.2   | 100.4   | 100.5   |
|              | 硒 | 100.0   | 99.7    | 99.5    | 99.7    |
|              | 氟 | 100.0   | 99.7    | 99.8    | 100.1   |
|              | 碘 | 100.0   | 99.8    | 99.6    | 99.5    |
| 甲硫氨酸 (%)     |   | 100.0   | 100.2   | 100.1   | 99.7    |
| 乙酰酪氨酸 (%)    |   | 100.0   | 99.4    | 100.2   | 100.3   |
| 门冬氨酸 (%)     |   | 100.0   | 100.5   | 100.2   | 100.4   |
| 苏氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.2   | 100.0   | 100.1   |
| 丝氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.3   | 100.4   | 100.6   |
| 谷氨酸 (%)      |   | 100.0   | 99.7    | 99.6    | 99.8    |
| 甘氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.5   | 99.8    | 99.7    |
| 丙氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.4   | 100.1   | 100.2   |
| 缬氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.2   | 100.8   | 100.3   |
| 亮氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.5   | 100.2   | 100.3   |
| 异亮氨酸 (%)     |   | 100.0   | 99.8    | 99.7    | 99.4    |
| 苯丙氨酸 (%)     |   | 100.0   | 100.3   | 100.5   | 100.2   |
| 组氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.4   | 100.7   | 100.6   |
| 色氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.0   | 99.7    | 98.9    |
| 盐酸鸟氨酸 (%)    |   | 100.0   | 99.6    | 99.4    | 99.3    |
| 醋酸赖氨酸 (%)    |   | 100.0   | 99.4    | 100.1   | 100.2   |
| 脯氨酸 (%)      |   | 100.0   | 100.3   | 100.0   | 99.5    |

表 21 与中长链脂肪乳注射液（C<sub>6-24</sub>）配伍稳定性试验结果

| 考察项目         | 0 小时  | 12 小时 | 24 小时 |
|--------------|-------|-------|-------|
| 性状           | 乳白色液体 | 乳白色液体 | 乳白色液体 |
| pH 值         | 7.67  | 7.68  | 7.68  |
| 渗透压 (mOsm/L) | 386.2 | 387.3 | 385.1 |

|                 |            |        |        |        |
|-----------------|------------|--------|--------|--------|
| 粒度及<br>粒度分<br>布 | 平均粒径（nm）   | 256.5  | 257.4  | 257.3  |
|                 | PDI（多分散指数） | 0.116  | 0.125  | 0.137  |
| PFAT5           |            | 0.003% | 0.005% | 0.008% |

表 22 与卡文“全合一”配伍稳定性试验结果

| 考察项目        |            | 0 小时  | 12 小时 | 24 小时 |
|-------------|------------|-------|-------|-------|
| 性状          |            | 乳白色液体 | 乳白色液体 | 乳白色液体 |
| pH 值        |            | 5.51  | 5.52  | 5.54  |
| 渗透压（mOsm/L） |            | 760.5 | 758.7 | 762.6 |
| 粒度及粒度分布     | 平均粒径（nm）   | 332.2 | 335.3 | 345.6 |
|             | PDI（多分散指数） | 0.107 | 0.105 | 0.108 |
| PFAT5       |            | 0.01% | 0.01% | 0.01% |

由上述配伍稳定性试验可见，本发明的组合物注射液与常用配伍液具有良好的配伍稳定性。

3) 安全性试验

5       取实施例 2 的样品(供试品组)及 Addaven 产品(对照品组,批号:12NHB19,来源: Fresenius Kabi Limited),进行安全性试验对比,安全性试验包含豚鼠的全身主动过敏反应试验、溶血试验、血管刺激性试验。

豚鼠的全身主动过敏反应试验: Hartley 豚鼠, SPF 级, 来源: 北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证: SCXK (京)2016-0011, 实验动物合格证编号: No.110011201110221326, 签发单位: 北京市科学技术委员会, 给药开始周龄: 5~6 周。

豚鼠连续 3 次隔日分别腹腔注射给予实施例 2 样品和 Addaven 致敏, 过敏反应试验选择 0.9%氯化钠注射液(批号: 6B20060706, 山东齐都药业有限公司)作为配伍液, 采用临床拟用浓度的供试品溶液作为供试品低剂量组给药, 2 倍浓度的供试品溶液作为供试品高剂量组给药, 给药体积均为 0.5 mL/只, 末次致敏后第 14 天和 21 天分别静脉注射 2 倍致敏剂量本品进行激发。

供试品低剂量组: 在超净工作台内, 取 4mL 实施例 2 样品置 40mL 的 0.9%氯化钠注射液中, 充分摇匀即得供试品低剂量组给药制剂, 常温避光密闭保存。

供试品高剂量组: 在超净工作台内, 取 5mL 实施例 2 样品置 25mL 的 0.9%氯化钠注射液中, 充分摇匀即得供试品高剂量组给药制剂, 常温避光密闭保存。

对照品组: 取 Addaven 产品, 同供试品高剂量组同法配制和保存。

阴性对照组：0.9%氯化钠注射液；

阳性对照组：称取适量牛血清白蛋白（批号：128K054，北京索莱宝科技有限公司），用 0.9%氯化钠注射液配制成浓度为 40mg/mL 的牛血清白蛋白溶液。

豚鼠的全身主动过敏反应试验设计如表 23。

5

表 23

| 组别      | 浓度      | 给药体积<br>(mL/只) |     | 给药剂量<br>(mg/只) |    | 动物数<br>(只)<br>雌性/雄性 |
|---------|---------|----------------|-----|----------------|----|---------------------|
|         |         | 致敏             | 激发  | 致敏             | 激发 |                     |
| 阴性对照组   | /       | 0.5            | 1.0 | /              | /  | 3/3                 |
| 供试品低剂量组 | /       | 0.5            | 1.0 | /              | /  | 3/3                 |
| 供试品高剂量组 | /       | 0.5            | 1.0 | /              | /  | 3/3                 |
| 对照品组    | /       | 0.5            | 1.0 | /              | /  | 3/3                 |
| 阳性对照组   | 40mg/mL | 0.5            | 1.0 | 20             | 40 | 3/3                 |

试验结果：实施例 2 样品和 Addaven 各剂量组动物均未见过敏反应，与阴性对照品（0.9%氯化钠注射液）比较结果一致，试验期间，相关动物临床观察未见异常反应，各组动物体重增长正常。阳性对照组动物于末次致敏后 14 天激发后，可见过敏反应症状，包括竖毛、搔鼻、咳嗽、排尿、呼吸困难、哮喘音、步态不稳、痉挛、潮式呼吸、死亡，过敏反应呈强阳性至极强阳性；于末次致敏后 21 天激发后，可见过敏反应症状，包括竖毛、搔鼻、喷嚏、咳嗽、排尿、排粪、呼吸困难、哮喘音、步态不稳、痉挛、潮式呼吸、死亡，过敏反应呈强阳性至极强阳性。

10

豚鼠的全身主动过敏反应试验可见本发明的注射液与 Addaven 过敏反应均呈阴性。

15

4) 对兔红细胞的体外溶血试验

2%兔红细胞混悬液：1 只健康新西兰兔，雄性，从耳中央动脉取血 8 mL，放入盛有玻璃珠的三角瓶中振荡约 10 min，然后用玻璃棒搅动血液，除去纤维蛋白原、使成脱纤血液。用移液器将红细胞吸出，然后加 10 倍体积的氯化钠注射液，摇匀，1500 rpm，离心 10 min，除去上清液，沉淀的红细胞再用氯化钠注射液如法洗涤 4 次，共洗涤 5 次，至上清液不显红色为止。取 0.6 mL 所得的红细胞，用氯化钠注射液按体积比配成 2%的混悬液，备用。

20

实验动物生产单位：苏州湖桥生物科技有限公司，实验动物质量合格证编号：

20201103271，实验动物生产许可证编号：SCXK（苏）2020-0002，签发单位：江苏省科学技术厅。

供试品溶液：在超净工作台内，取 9mL 实施例 2 的样品置 90mL 的 0.9%氯化钠注射液中，充分摇匀即得，常温避光密闭保存。

5 对照品溶液：在超净工作台内，取 9mL Addaven 产品置 90mL 的 0.9%氯化钠注射液中，充分摇匀即得，常温避光密闭保存。

阴性对照组溶液：0.9%氯化钠注射液。

阳性对照组溶液：灭菌注射用水（批号：2A20032101，山东齐都药业有限公司）。

10 取洁净试管进行编号，1-5 号和 8-12 号分别为供试品/对照品溶液管，6、13 号管为阴性对照管（0.9%氯化钠注射液），7、14 号管为阳性对照管（灭菌注射用水）。按照下表加入各种溶液，轻轻摇匀后，立即置 37.0℃的恒温箱中进行温育。从放入恒温培养箱开始（温育前，0 h）每隔 15 分钟观察 1 次，1 小时后每隔 1 小时观察 1 次，共观察 3 小时，每次记录观察所见。

15 表 24 兔红细胞的体外溶血试验设计表

|                     |     |     |      |      |      |      |      |
|---------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|
| 试管编号                | 1、8 | 2、9 | 3、10 | 4、11 | 5、12 | 6、13 | 7、14 |
| 2%红细胞混悬液（mL）        | 2.5 | 2.5 | 2.5  | 2.5  | 2.5  | 2.5  | 2.5  |
| 0.9% 氯化 钠 注 射 液（mL） | 2.4 | 2.3 | 2.2  | 2.1  | 2.0  | 2.5  | —    |
| 灭菌注射用水（mL）          | —   | —   | —    | —    | —    | —    | 2.5  |
| 供试品溶液（mL）           | 0.1 | 0.2 | 0.3  | 0.4  | 0.5  | —    | —    |

试验结果：试验期间，0.9%氯化钠注射液各管（6、13 号）37.0℃下温育 3 小时，大量红细胞沉于管底，上清液无色澄明，各管摇匀后下沉的红细胞重新分散，未出现溶血和凝聚；灭菌注射水管（7、14 号）37.0℃下温育 3 小时，溶液呈澄明红色，管底无红细胞残留，判定为全部溶血。1-5 号和 8-12 号分别为供试品/对照品溶液管，37.0℃下温育，30 分钟开始，供试品/对照品溶液各管红细胞下沉速度较阴性对照管快，温育 3 小时后，上清液均无色透明，未出现溶血现象。摇匀后下沉红细胞不能均匀分散，均有轻微凝聚现象。

溶血试验结果表明，本发明多种微量元素组合物注射液和 Addaven 产品一致，对兔红细胞无体外溶血作用，并均有轻微致凝聚作用。

25 其中，附图 2 为 1-7 管加样后摇匀照片（从左到右按顺序依次为编号 1、2、3、4、5、6、7 管）；附图 3 为 1-7 管加样 3 小时后照片；附图 4 为 1-7 管加样 3 小时后摇匀照片。

4) 血管刺激性试验

新西兰兔 10 只，3~4 月龄，清洁级，雌雄各半，供应商：青岛康大生物科技有限公司，许可证号：SCXK（鲁）20210003，实验动物质量合格证号：No.370823211100104051。

5 供试品溶液、对照品溶液、阴性对照组溶液制备方法同上述体外溶血试验项下方法一致。

试验采用 10mL 实施例 2 样品+100mL 0.9%氯化钠注射液（供试品组），Addaven 产品 10mL+100mL 0.9%氯化钠注射液（对照品组），均按 5.2 mL/kg 进行给药，同时设置 0.9%氯化钠注射液作为阴性对照，给药容积与供试品相同。

10 剂量设计及分组见表 25。

表 25 血管刺激性试验设计表

| 组别     | 给药容积  | 给药速度 | 解剖时间  |       |
|--------|-------|------|-------|-------|
|        | mL/kg | mL/h | 给药结束  | 恢复结束  |
| 供试品组   | 5.2   | 30   | T1~T3 | T4、T5 |
| 对照品组   | 5.2   | 30   | R1~R3 | R4、R5 |
| 阴性对照品组 | 5.2   | 30   | —     | —     |

给药途径：耳缘静脉滴注给药，给药频率、期限：每天给药 1 次，连续给药 7 天。

15 恢复期：末次药后观察 72 小时，对部分动物剖检进行组织病理学检查，恢复期动物继续观察 14 天。

给药方法：各组新西兰兔均采用同体左右侧自身对比法给药，本试验采用微量注射泵静脉滴注给药，左耳给予供试品溶液或对照品溶液，右耳同法给予 0.9%氯化钠注射液作对照。

20 详细临床观察：每天观察 1 次。观察内容：包括但不限于外观体征、一般活动、精神状态、呼吸状态、粪便性状、死亡等情况。

体重测定时间和动物：首次给药日所有动物和处死取材日待解剖动物各称重 1 次。

25 给药日给药前及非给药日每天 1 次肉眼观察注射部位的局部刺激反应。末次药后 72h 及继续恢复 14 天取相应动物麻醉安乐死（编号见上表，T 表示供试品组，R 表示对照品组），于耳根处将兔双侧耳一并剪取，所取标本用 10%中性福尔马林溶液固定，取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色后进行组织病理学检

查。

结果：试验期间，各组新西兰兔一般临床体征良好，未见明显异常。各组存活的新西兰兔体重均在正常范围内波动，未见明显异常改变。

第 5 天至第 10 天期间，对照品组动物均可见给药侧给药部位出现血管内淤血，而本发明的供试品组、及以上动物对照侧给药部位肉眼观察均未见明显异常。

末次给药 72 小时，对照品组所有动物给药侧注射部位、近心端未注射部位血管均呈紫红色，显微镜检查表明，对照品组所有动物给药侧耳缘静脉近心端未注射部位均可见血管内淤血，血管扩张，血管周围组织炎细胞浸润，提示对照品耳缘静脉滴注给药可导致新西兰兔耳缘静脉及周围组织的明显刺激作用；供试品组和其他动物对照侧注射部位血管均未见异常。

恢复期结束，供试品组和对照品组所有动物给药侧和对照侧远心端未注射部位、注射部位、近心端未注射部位均无异常，血管纹路均清晰，未见扩张、充血，血管周围组织均未见出血、水肿等病理改变。

血管刺激性试验表明，每天耳缘静脉滴注给药 1 次，连续给药 7 天，末次给药 72 小时，发现对照品组对新西兰兔耳缘静脉及其周围组织有明显刺激性，而本发明的供试品组无明显刺激性，恢复期结束，均未见与供试品、对照品组相关的血管刺激性反应，同时表明对照品组刺激性经恢复期后可恢复。

附图 5 至 8 为对照品给药侧及对照侧、本发明专利组合物供试品注射液给药侧及对照侧组织病理学检查典型图谱，对照组恢复期结束，因均未见异常，故未附图。

取对比例 1 样品(批号：20220501，来源：北京藏卫信康医药研发有限公司)，同上述方法进行血管刺激性试验。

新西兰兔 5 只，3~4 月龄，清洁级，雌性 2 只，雄性 3 只。

供试品组：在超净工作台内，对比例 1 的样品 10mL 置 100mL 0.9%氯化钠注射液中，充分摇匀，即得，常温避光密闭保存。

阴性对照品组：0.9%氯化钠注射液。

供试品组和阴性对照品均按 5.2 mL/kg 进行给药，剂量设计及分组见表 26。

表 26 血管刺激性试验设计表

| 组别   | 给药容积  | 给药速度 | 解剖时间  |       |
|------|-------|------|-------|-------|
|      | mL/kg | mL/h | 给药结束  | 恢复结束  |
| 供试品组 | 5.2   | 30   | T1~T3 | T4、T5 |

|        |     |    |   |   |
|--------|-----|----|---|---|
| 阴性对照品组 | 5.2 | 30 | — | — |
|--------|-----|----|---|---|

给药途径：耳缘静脉滴注给药，给药频率、期限：每天给药 1 次，连续给药 7 天。

恢复期：末次药后观察 72 小时，对部分动物剖检进行组织病理学检查，恢复期动物继续观察 14 天。

5 给药方法：各组新西兰兔均采用同体左右侧自身对比法给药，本试验采用微量注射泵静脉滴注给药，左耳给予供试品溶液，右耳同法给予 0.9%氯化钠注射液作阴性对照。

详细临床观察：每天观察 1 次。观察内容：包括但不限于外观体征、一般活动、精神状态、呼吸状态、粪便性状、死亡等情况。

10 体重测定时间和动物：首次给药日所有动物和处死取材日待解剖动物各称重 1 次。

给药日给药前及非给药日每天 1 次肉眼观察注射部位的局部刺激反应。末次药后 72h 及继续恢复 14 天取相应动物麻醉安乐死（编号见上表，T 表示供试品组），于耳根处将兔双侧耳一并剪取，所取标本用 10%中性福尔马林溶液固定，取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色后进行组织病理学检查。

结果：试验期间，一只雄性新西兰兔在末次给药后第3天死亡，可见四肢轻度抽搐、肛周污秽和俯卧，该动物在初次给药后第3天~末次给药后第2天有少量~中量褐色稀便/软便，死亡后体重较给药前下降36%，大体解剖观察未见明显异常改变，显微镜下观察未见致死性病变。除死亡动物外，另一只雄性动物于初次给药后第3天开始可见少量软便，于末次给药后第2天~第4天可见大量褐色稀便，后续少量褐色软便；一只雌性动物于初次给药后第4天至末次给药后第3天期间可见少量褐色稀便，其余2只动物的一般临床观察未见明显异常反应。

整个给药和恢复期期间,含死亡动物的供试品侧和对照侧给药部位肉眼观察均未见明显刺激异常,动物给药侧和对照侧远心端未注射部位、注射部位、近心端未注射部位均无异常,血管周围组织均未见出血、水肿等病理改变。

虽然显著增加锌剂量的对比例 1 样品的动物血管刺激性未见明显异常,但含较高剂量锌的对比例 1 处方观察到动物死亡及部分动物胃肠道副作用。

对比例 6

将葡萄糖酸锌剂量增加至 153 $\mu$ mol。

30 表 27 处方 (10mL 计)

| 成分     | 有效元素   | 有效元素含量  |
|--------|--------|---------|
| 葡萄糖酸亚铁 | 铁      | 18μmol  |
| 葡萄糖酸锌  | 锌      | 153μmol |
| 葡萄糖酸铜  | 铜      | 4.7μmol |
| 葡萄糖酸锰  | 锰      | 1μmol   |
| 氟化钠    | 氟      | 50μmol  |
| 碘化钾    | 碘      | 1μmol   |
| 亚硒酸钠   | 硒      | 0.9μmol |
| 钼酸钠    | 钼      | 0.2μmol |
| 氯化铬    | 铬      | 0.2μmol |
| 盐酸     | pH 调节剂 | 适量      |

按上述处方配制，配制350L，理论量为35000支，均在避光环境下操作。

将注射用水加至配液罐中，启动和保持搅拌状态，分别取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、氟化钠，用适量注射用水于塑料烧杯中溶解或混悬，加入配液罐中搅拌使溶解，塑料烧杯用适量注射用水涮洗，涮洗水并  
5 入配液罐中；取亚硒酸钠、钼酸钠、氯化铬和碘化钾，分别于塑料烧杯中用适量注射用水溶解，加至配液罐中，烧杯用注射用水涮洗，涮洗水并入配液罐，加1M盐酸溶液调节pH值至2.8~3.0，加注射用水至全量，药液经两个0.22μm滤芯串联过滤器过滤至灌装机前的缓冲罐，准备灌装。

BFS塑料安瓿灌装机将聚丙烯树脂由真空吸料装置送至BFS挤出机料斗，按  
10 程序设置，将缓冲罐内药液压入分液装置，开启制瓶、灌装，装量为10ml/支，封口后的灌装产品经输送带传至灭菌工序，121℃、12分钟灭菌。

对实施例2处方工艺和对比例6样品进行检测，元素含量以处方标示量为100%，并对葡萄糖酸降解杂质甲酸、草酸含量进行检测，草酸、甲酸采用离子色谱进行检测并以占处方葡萄糖酸理论剂量计算百分比，结果见表28。

15 表28 实施例2和对比例6灭菌前后检测结果对比

| 检测<br>指标 | 实施例 2 处方 |         | 对比例 6   |             |
|----------|----------|---------|---------|-------------|
|          | 灭菌前      | 灭菌后     | 灭菌前     | 灭菌后         |
| 性状       | 淡黄色澄明液体  | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体 | 淡黄色澄明液体（较深） |
| pH 值     | 2.9      | 2.9     | 2.9     | 3.0         |
| 铁        | 100.2%   | 100.1   | 100.5%  | 100.2%      |
| 锌        | 100.4%   | 100.7   | 100.3%  | 100.4%      |
| 铜        | 99.9 %   | 100.5   | 100.2%  | 101.1%      |

|    |        |       |        |        |
|----|--------|-------|--------|--------|
| 锰  | 100.1% | 100.8 | 100.6% | 99.9%  |
| 钼  | 100.1% | 100.4 | 100.0% | 100.8% |
| 铬  | 100.4% | 100.3 | 100.3% | 100.2% |
| 硒  | 100.5% | 100.6 | 100.7% | 101.2% |
| 氟  | 101.1% | 100.3 | 100.9% | 100.1% |
| 碘  | 100.5% | 100.4 | 100.1% | 100.2% |
| 甲酸 | 0.2%   | 0.5%  | 0.3%   | 1.3%   |
| 草酸 | 0.3%   | 0.6%  | 0.3%   | 1.4%   |

由结果可见，实施例2处方与对比例6灭菌前后pH、含量均无明显变化，溶液澄清度与颜色灭菌后均较灭菌前变深，对比例6灭菌后较灭菌前变化较实施例2处方更深；从降解杂质看，实施例2处方和对比例6灭菌前后均有增加，但对比例6较实施例2处方增加显著，以实施例2处方葡萄糖酸含量40mg和对比例6处方葡萄糖酸含量69mg计算，实施例2处方经灭菌后成品每支含甲酸和草酸为0.2mg和0.24mg，而对比例6处方经灭菌后成品每支含甲酸和草酸为0.9mg和1mg，显著高于实施例2，说明本发明的组合物具有更低的杂质含量，进一步降低了可能的杂质安全性风险。

血浆元素浓度、白细胞数量（WBC）及重复给药刺激性研究

10 通过观察异物植入营养不良模型大鼠连续静脉注射给予3种处方的微量元素注射液后，评估微量元素血浆浓度、白细胞数量（WBC）和给药刺激性。

试验选用 40 只雄性 SD 大鼠，等级：SPF 级，繁育单位：北京维通利华实验动物技术有限公司，生产许可证号及发证单位：SCXK（京）2021-0011（北京市科学技术委员会）。

15 采用天津科澳协力饲料有限公司提供的饲料（其中不添加微量元素）喂养 5 天以上，背部皮下植入棉球和滤纸异物（保留 8 只动物作为正常对照），术后第 3 天，动物随机分为模型对照组、处方 1 组（Addaven 产品）、处方 2 组（对比例 6）和处方 3 组（实施例 2），每组 8 只，试验组及给药设计见表 29。

表 29 试验组及给药设计

| 组别           | 供试品名称      | 给药容积<br>(ml/kg) | 动物编号      |
|--------------|------------|-----------------|-----------|
| 正常对照组（Blank） | 0.9%氯化钠注射液 | 10              | M001～M008 |
| 模型对照组（Model） | 0.9%氯化钠注射液 | 10              | M009～M016 |
| 处方 1 组（P1）   | Addaven    | 10              | M017～M024 |

|             |       |    |           |
|-------------|-------|----|-----------|
| 处方 2 组 (P2) | 对比例 6 | 10 | M025~M032 |
| 处方 3 组 (P3) | 实施例 2 | 10 | M033~M040 |

术后第 4 天起,采用尾静脉给药,每日给药 1 次,连续给药 7 天,给药容积 10mL/kg (处方 1~处方 3 临床成年人推荐剂量为每日 10 ml,人以 60 kg 计,60 kg 人体表面积 1.62686m<sup>2</sup>,大鼠体重按照 200 g 计,体表面积为 0.03036 m<sup>2</sup>,临床剂量大鼠等效剂量约为 0.93 mL/kg/d,本试验将剂量设计为 2.5 ml/kg,将注射液稀释 4 倍后使用,给药容积为 10mL/kg,约为临床剂量大鼠等效剂量的 2.7 倍)。正常对照组和模型对照组给予 0.9%氯化钠注射液;各处方组给予相应编号的注射液。

PK 采血:于手术前 1 日上午、手术后 1 日上午、首次药前 0、药后 2 min、15 min、1 h、4 h 和给药第 4 天药后 15 min、第 7 天药后 15 min 和第 10 天上午采集 PK 血样,于大鼠颈静脉窦取静脉血约 0.2 mL,全血至 EDTA 抗凝管中,6000 rpm 离心 10 min,取血过程中血浆暂存于-20℃冰箱,取血结束后将血浆转移到-70℃以下冷冻保存,转运至中心实验室用安捷伦 ICP-MS 方法检测血浆中铜、锰、锌、硒含量。

ICP-MS 检测血浆铜、锰、锌、硒浓度结果显示,术后铜血浆浓度略有升高,硒血浆浓度降低,锰、锌浓度手术前后无明显变化,给药后血浆浓度均显著升高,2min 均达峰值,4 小时后处方 2 组和处方 3 组锌基本降至正常对照组水平,处方 1 组锌显著高于处方 2 组和处方 3 组,连续给药 7 天后,于第 10 天检测结果表明,处方 1 组、处方 2 组和处方 3 组的锌血浆浓度基本保持在正常水平并同正常对照组水平,处方 1 组、处方 2 组和处方 3 组锰元素血浆浓度略高于正常对照组水平,而铜、硒元素处方 1 组、处方 2 组和处方 3 组血浆浓度均维持在较高水平,并显著高于正常对照组和模型对照组,血浆铜、锰、锌、硒血药浓度结果见图 9、图 10、图 11、图 12。

白细胞数量 (WBC):于给药前 0 天和给药第 4 天分别大鼠颈静脉窦采血,EDTA 抗凝处理,XN-1000V(BI)全自动模块式动物血液、体液分析仪检测 (流式细胞术+半导体激光+核酸荧光染色法),结果见图 13 和 14。

结果表明,术后模型组和给药组白细胞数量均显著增加,给药第4天后各给药组白细胞数量较模型组有所降低,处方2和处方3相当并均优于处方1。正常对照组、模型对照组、处方1组、处方2组、处方3组的连续给药D4尾静脉给药刺激性典型图见图15。多次尾静脉给药刺激性结果表明,正常对照组、模型对照组均未观察到刺激性,而处方1、处方2均观察到尾静脉给药引起的较严重刺激性,且处方1刺激性大于处方2,处方3基本未观察到刺激性,刺激性显著优于处方1和处方2。

由上述结果可见，在异物植入营养不良模型大鼠试验中，处方1、处方2和处方3的大鼠铜、锰、锌、硒血浆浓度趋势一致，均能显著升高铜、锰、锌、硒血浆浓度，处方2由于处方中锌浓度显著高于处方1和处方3，给予处方2的大鼠锌血浆浓度也显著高于处方2和处方3，但第10天均回归至正常对照组水平，在降低模型  
5 动物的白细胞数量方面，处方2和处方3相当，即在处方2和处方3在各元素的补充效果方面无明显差别；但是静脉重复给药刺激性方面，处方3优于处方1和处方2，对于临床上微量元素重度需求患者，如严重烧伤患者，需使用多剂量，处方3有重复给药刺激性小的优势，更能满足临床应用的安全性要求。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，  
10 但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

权 利 要 求

1. 一种微量元素组合物，其特征在于，包括主料和辅料，所述主料由铁元素的药用有机酸盐、锌元素的药用有机酸盐、铜元素的药用有机酸盐、锰元素的药用有机酸盐、氟元素的药用盐、碘元素的药用盐、硒元素的药用盐、钼元素的药用盐、铬元素的药用有机酸盐或药用无机盐组成，所述辅料由注射用水和 pH 调节剂组成，所述 pH 调节剂为无机酸和可选的无机碱，所述微量元素组合物的 pH 值为 2.0~3.5，且每 10mL 微量元素组合物中，所述主料中的各微量元素满足以下用量：

铁 17.8~21.5 μmol

锌 40~100 μmol

铜 4.7~9.6 μmol

锰 1 μmol

氟 25~60 μmol

碘 0.5~1.2 μmol

硒 0.75~1.27 μmol

钼 0.2~0.26 μmol

铬 0.2~0.4 μmol。

2. 根据权利要求 1 所述的微量元素组合物，其特征在于，每 10mL 微量元素组合物中，所述主料中各微量元素满足以下用量：

铁 18~21.5 μmol

锌 50~100 μmol

铜 4.7~6 μmol

锰 1 μmol

氟 50 μmol

碘 0.5~1.0 μmol

硒 1.0~1.25 μmol

钼 0.2  $\mu\text{mol}$

铬 0.2  $\mu\text{mol}$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的微量元素组合物，其特征在于，每 10mL 微量元素组合物中，所述主料中各微量元素满足以下用量：

铁 20  $\mu\text{mol}$

锌 77  $\mu\text{mol}$

铜 4.7  $\mu\text{mol}$  或 6  $\mu\text{mol}$

锰 1  $\mu\text{mol}$

氟 50  $\mu\text{mol}$

碘 1  $\mu\text{mol}$

硒 1  $\mu\text{mol}$

钼 0.2  $\mu\text{mol}$

铬 0.2  $\mu\text{mol}$ 。

4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的微量元素组合物，其特征在于，所述组合物的 pH 值为 2.6~3.2。
5. 根据权利要求 1~4 中任一项所述的微量元素组合物，其特征在于，所述无机酸为盐酸或硫酸，优选为盐酸；所述无机碱为氢氧化钠或氢氧化钾，优选为氢氧化钠。
6. 根据权利要求 1~5 中任一项所述的微量元素组合物，其特征在于，所述铁元素的有机酸盐选自葡萄糖酸亚铁、L-门冬氨酸亚铁、DL-门冬氨酸亚铁、富马酸亚铁中的任意一种，所述锌元素的有机酸盐选自葡萄糖酸锌、L-门冬氨酸锌、DL-门冬氨酸锌中的任意一种，所述铜元素的有机酸盐选自葡萄糖酸铜、L-门冬氨酸铜、DL-门冬氨酸铜中的任意一种，所述锰元素的有机酸盐选自葡萄糖酸锰、L-门冬氨酸锰、DL-门冬氨酸锰中的任意一种，所述氟元素的药用盐为氟化钠或氟化钾，所述碘元素的药用盐为碘化钠或碘化钾，所述硒元素的药用盐为亚硒酸钠或亚硒酸，所述钼元素的药用盐为钼酸钠、七钼酸铵，所述铬元素的药用无机盐为氯化铬或硫酸铬，和/或所述铬元素的有机酸盐选自葡萄糖酸铬、L-门冬氨酸铬、DL-门冬氨酸铬中的任意一种，

优选所述主料由葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、葡萄糖酸铜、葡萄糖酸锰、

氟化钠、碘化钾或碘化钠、亚硒酸钠或硒酸钠、钼酸钠和氯化铬组成。

7. 根据权利要求 1~6 中任一项所述的微量元素组合物，其特征在于，所述微量元素组合物为注射液；优选所述注射液的包材内壁为非玻璃包装材质，进一步优选所述包材内壁为聚丙烯材质。
8. 权利要求 1~7 中任一项所述的微量元素组合物的制备方法，包含以下步骤：

将各微量元素的盐分散在注射用水中，并利用 pH 调节剂调节至目标 pH 值后过滤得到滤液，向所述滤液中加水至全量后灌封，灭菌，优选所述灭菌为终端灭菌工艺，优选所述终端灭菌工艺的  $F_0$  值 $\geq 8$ ，优选终端灭菌工艺的  $F_0$  值 $\geq 12$ 。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，所述灌封中直接接触到药品的包材为非玻璃包装材质，优选为聚丙烯材质；

优选所述微量元素组合物暴露在不高于 500Lux 照明环境下制备，优选在不高于 300Lux 照明环境下制备，进一步优选在不高于 100Lux 照明环境下制备。

10. 权利要求 1~7 中任一项所述的微量元素组合物在预防和治疗微量元素缺乏的药物中的应用。