

# Badanie trwałości mieszanin do żywienia pozajelitowego sporządzanych w Aptece Szpitalnej Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku

Dorota Wątróbska-Świetlikowska<sup>1</sup>, Małgorzata Sznitowska<sup>1</sup>, Barbara Mikolaszek<sup>1</sup>,  
Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Pomorskie Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku,  
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, GUMed

Adres do korespondencji: Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej GUMed, al. G. Hallera 107,  
80-416 Gdańsk, tel. 058 349 31 80, e-mail: msnzito@gumed.edu.pl

**Evaluation of stability of total parenteral nutrition admixtures prepared in Hospital Pharmacy of the Nicolaus Copernicus Pomeranian Centre of Traumatology in Gdansk** · The main aim of this study was to evaluate stability of 18 TPN admixtures compounded in the Hospital Pharmacy of the Nicolaus Copernicus Pomeranian Centre of Traumatology for pediatric patients who require home parenteral nutrition. Each of the ingredients content depended on age of the patients, body weight and clinical condition and was supposed to provide sustained body growth. Admixtures were prepared in two-chamber Dimix bags: amino acids, glucose and electrolytes were combined in one chamber and lipid emulsions: Intralipid (20%), SMOFlipid (20%), Omegaven (10%) or Lipofundin MCT/LCT (20%) were placed separately in the second chamber. Preliminary admixtures were stored up to 21 days at +4°C. Visual observations, globule size distribution and pH analysis were performed after admixing all components, together with vitamins, (t=0) and after storage for 24 h at 25°C. Irrespectively of the time of storage of the two-chamber preliminary admixtures among 18 total parenteral admixtures only one showed signs of destabilization (creaming). All other formulations were qualified to be stable during the study.

**Keywords:** parenteral nutrition in children, stability, submicron emulsions.

© Farm Pol, 2010, 66(5): 318-322

## Wstęp

Całkowite żywienie pozajelitowe (TPN) w warunkach domowych znajduje coraz szersze zastosowanie w pediatrii. Wskazaniem do prowadzenia leczenia

żywniowego u dzieci w domu jest potrzeba długotrwałego stosowania żywienia (powyżej 3 miesięcy). Podjęcie leczenia w domu stanowi alternatywę dla długotrwałych hospitalizacji, co zwłaszcza w przypadku dzieci ma istotne znaczenie. Żywienie pozajelitowe stosuje się u dzieci ze schorzeniami przewodu pokarmowego (wady przewodu pokarmowego, zaburzenia unerwienia przewodu pokarmowego, zapalenia jelit) i chorobami o podłożu immunologicznym [1].

Prowadzenie żywienia pozajelitowego u dzieci jest znacznie trudniejsze aniżeli u dorosłych. Należy zapewnić właściwą podaż składników żywienia pozajelitowego w celu utrzymania homeostazy, a jednocześnie prawidłowa podaż konieczna jest dla utrzymania prawidłowego rozwoju fizycznego dziecka. Zapotrzebowanie na poszczególne składniki mieszaniny do żywienia pozajelitowego ulega częstym zmianom, w zależności od wieku dziecka, stanu ogólnego, tempa rozwoju fizycznego, rodzaju schorzenia podstawowego oraz schorzeń współistniejących. Dlatego mieszaniny do żywienia pozajelitowego przepisywane są indywidualnie dla każdego dziecka, a leczenie żywieniowe wymaga częstego monitorowania klinicznego w zakresie utrzymania homeostazy ustroju, prawidłowego tempa rozwoju fizycznego oraz oceny stanu odżywienia dziecka. Zasady przepisywania i podaży mieszanin odżywczych dla dzieci zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) i Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia (ESPGHAN) w 2005 roku [2].

Zapotrzebowanie na białko uzależnione jest w dużym stopniu od tempa wzrastania organizmu. Źródłem energii w żywieniu pozajelitowym jest glukoza i tłuszcze (lipidy). Obecnie dostępnych jest na rynku polskim kilka preparatów emulsji tłuszczowych do stosowania w żywieniu pozajelitowym u dzieci, zawierających olej sojowy, oliwę z oliwek, a także mieszaninę triglicerydów długo- i średnioługołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Preparat oleju rybiego nie jest wprawdzie zarejestrowany dla dzieci, ale istnieją doniesienia o jego skuteczności u dzieci z uszkodzeniem wątroby [3]. W trakcie rejestracji dla dzieci jest preparat składający się z mieszaniny oleju sojowego, MCT, rybiego i oleju z oliwek.

Termin przydatności do użycia kompletnych mieszanin do żywienia pozajelitowego, sporządzanych w workach jednokomorowych, jest ograniczony i wynosi zazwyczaj do 24 h (łącznie z czasem podaży), z czym wiąże się konieczność codziennego sporządzania mieszaniny TPN dla danego pacjenta. Dla pacjentów żywionych pozajelitowo w warunkach domowych oznacza to codzienny odbiór mieszaniny TPN z apteki szpitalnej. Sposobem na wydłużenie tego czasu jest przechowywanie emulsji tłuszczowej oddzielonej od pozostałych składników (worki dwukomorowe) i połączenie jej z roztworem oraz dostrzyknięcie witamin bezpośrednio przed podaniem pacjentowi. Trwałość wstępnych mieszanin do żywienia pozajelitowego (emulsje tłuszczowa oddzielona od roztworu) jest ograniczona i powinna być określana na podstawie analizy fizykochemicznej indywidualnie dla każdego składu, z uwzględnieniem zarówno ilości poszczególnych składników, jak również ich producentów oraz rodzaju opakowań. Jakikolwiek zmiany dotyczące podanych parametrów danej mieszaniny TPN, np. zastąpienia składnika danego producenta tym samym

składnikiem innego producenta, wymagają ponownego przeprowadzenia pełnej analizy fizykochemicznej.

### Cel pracy

Celem pracy było oznaczenie trwałości kompletnych mieszanin do żywienia pozajelitowego przeznaczonych dla niemowląt i dzieci do stosowania w warunkach domowych. Badania wykonywano na potrzeby Apteki Szpitalnej Pomorskiego Centrum Traumatologii w Gdańsku. Skład 18 mieszanin został podany przez lekarza pediatrę.

### Materiał i metody

W skład mieszanin sporządzanych w workach dwukomorowych typu Dimix wchodziły: emulsje tłuszczowe Intralipid 20% (*Fresenius Kabi*, Austria), SMOFlipid (*Fresenius Kabi*, Austria), Omegaven (*Fresenius Kabi*, Niemcy) i Lipofundin MCT/LCT 20% (*B. Braun Melsungen*, Niemcy), preparat aminokwasów Aminoven 10% Infant (*Fresenius Kabi*, Austria), 40% roztwór glukozy (*B. Braun Melsungen*, Niemcy), preparaty elektrolitów: Inj. Magnesii Sulfurici 20% (*Zakłady Farmaceutyczne Polpharma*, Polska), Kalium Chloratum 15% (*WZF Polfa*, Polska), Natrium Chloratum 10% (*Zakłady Farmaceutyczne Polpharma*, Polska), Calcium Pliva 10% (*Pliva Kraków Zakłady Farmaceutyczne*, Polska), Glycophos (*Fresenius Kabi*, Norwegia), Peditrace (*Fresenius Kabi*, Szwecja), oraz preparaty witamin Vitalipid N Infant (*Fresenius Kabi*, Szwecja) i Soluvit N (*Fresenius Kabi*, Belgia).

Skład poszczególnych mieszanin TPN był dostosowany do zróżnicowanych potrzeb najmłodszych pacjentów. Składy [ml] wykonanych mieszanin TPN przedstawiono w tabeli 1, natomiast zawartość

Tabela 1. Skład mieszanin do żywienia pozajelitowego [ml]

Składnik	Mieszanina nr												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Emulsja tłuszczowa	20	51	71	92	32	31	63	47	92	92	38	67	16
40% roztwór glukozy	102	254	178	228	51	89	220	136	245	245	70	182	47
10% Aminoven Infant	61	203	143	203	41	63	157	109	183	183	51	182	31
Woda do wstrzykiwań	460	451	370	435	520	156	569	84	241	224	665	104	294
Glycophos	3	3	3	3	3	1	4	3	5	6	3	4	2
10% NaCl	21	5	14	5	21	1	13	11	9	22	10	14	4
15% KCl	4	8	5	8	4	2	6	6	6	6	4	11	3
Peditrace	4	10	7	10	4	2	6	3	6	6	5	10	3
20% MgSO <sub>4</sub>	1	3	3	3	1	1	2	1	2	2	2	2	1
Calcium Pliva 10%	14	18	18	18	14	7	22	11	19	21	13	21	9
Soluvit N	4	10	7	10	4	2	6	3	6	6	5	10	3
Vitalipid N Infant	4	10	7	10	4	2	6	3	6	6	5	10	3
objętość całkowita	695	1015	820	1015	695	355	1069	414	813	813	865	605	413
ciśnienie osmotyczne [mosmol/l]	566	901	846	837	379	983	752	1370	1155	1208	338	1308	424

**Tabela 2.** Zawartość elektrolitów w mieszaninach do żywienia pozajelitowego [mmol/l]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Na <sup>+</sup>	60,3	14,3	36,5	14,3	60,3	10,5	28,3	59,9	31,2	61,0	26,7	52,8	26,2
K <sup>+</sup>	11,6	15,8	12,3	15,8	11,6	11,3	11,3	29,1	14,8	14,8	9,3	36,5	14,6
Mg <sup>2+</sup>	1,2	2,4	3,0	2,4	1,2	2,3	1,5	2,0	2,0	2,0	1,9	2,7	2,0
Ca <sup>2+</sup>	4,4	3,9	4,8	3,9	4,4	4,3	4,5	5,8	5,1	5,7	3,3	7,6	4,8
P	4,3	3,0	3,7	3	4,3	2,8	3,7	7,2	6,2	7,4	3,5	6,6	4,8
Cl <sup>-</sup>	63,2	24,3	41,5	24,3	63,2	16,1	32,1	74,6	33,8	61,1	29,1	76,1	33,8
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,2	2,4	3,0	2,4	1,2	2,3	1,5	2,0	2,0	2,0	1,9	2,7	2,0

elektrolitów [mmol/l] w poszczególnych mieszaninach w **tabeli 2**.

Badano wpływ na trwałość mieszanin TPN rodzaju zastosowanej emulsji submikronowej. Mieszaniny TPN, o składach podanych w **tabeli 1**, sporządzano z użyciem następujących emulsji submikronowych:

- Omegaven (10%) – mieszaniny nr 1–3,
- Intralipid (20%) – mieszaniny nr 4–7, 9, 11–13,
- Lipofundin LCT/MCT (20%) – mieszaniny nr 4–7,
- SMOFlipid (20%) – mieszaniny nr 8–10.

### Przygotowanie mieszanin do żywienia pozajelitowego

Mieszaniny TPN sporządzano w warunkach aseptycznych. Poszczególne składniki odmierzano objętościowo, a następnie wprowadzano do dwukomorowych worków typu Dimix z etylenowinylooctanu (EVA) – do jednej komory emulsję tłuszczową, a do drugiej pozostałe składniki, z wyjątkiem witamin. W celu ograniczenia ryzyka niezgodności, poszczególne składniki dodawano kolejno do worków zgodnie z przedstawionym schematem (**rycina 1**). Każdą z mieszanin TPN o danym składzie sporządzano w czterech workach, co było konieczne do oceny trwałości. Tak sporządzone w workach dwukomorowych wstępne mieszaniny TPN przechowywano

do momentu badania w temperaturze 4°C (±1°C), bez dostępu światła.

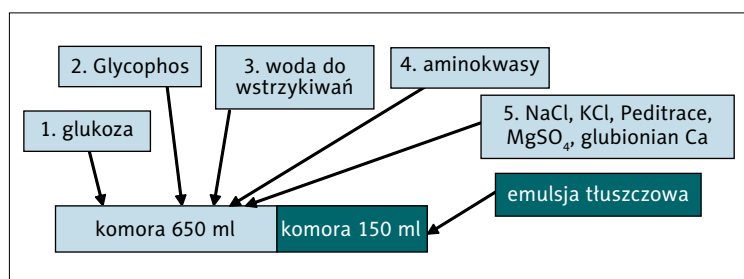
Okolo 4 godziny przed badaniem wstępne mieszaniny TPN kondycjonowano w temperaturze pokojowej (21°C ±1°C). Poprzez rozszczelnienie połączenia między dwiema komorami worka łączyło emulsję tłuszczową z pozostałymi składnikami, mieszając przez około 2 minuty. Następnie do wstępnej mieszaniny TPN dodawano witaminy (Soluvit N rozpuszczony w Vitalipid N Infant). Całość ponownie mieszano. Czynności te wykonywano poza łóżką aseptyczną, w warunkach mających na celu symulację warunków domowych, w jakich będzie przygotowywana mieszanina bezpośrednio przed podaniem.

### Analiza kompletnych mieszanin TPN

Analizy fizykochemicznej kompletnych mieszanin TPN (otrzymanych poprzez połączenie zawartości obu komór worka i dodaniu witamin) dokonywano w czasie t=0 (bezpośrednio po połączeniu) oraz po 24 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej w zaciemnionym miejscu. Dobowe przechowywanie w temperaturze pokojowej kompletnej mieszaniny TPN było uwarunkowane czasem podaży mieszanin do żywienia pozajelitowego dzieciom, który wynosi kilkanaście godzin. Kompletnie mieszaniny TPN sporządzano również z mieszanin wstępnych, przechowywanych w workach dwukomorowych przez 7, 14 lub 21 dni.

Analiza fizykochemiczna kompletnych mieszanin TPN obejmowała: ocenę wizualną, obserwacje mikroskopowe (mikroskop biologiczny typ B1 223A *Motic*, Wetzlar, Niemcy wyposażony w kamerę oraz program do analizy obrazu: Multiscan), pomiar wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej (dyfraktometr laserowy MasterSizer E *Malvern Instruments*, Malvern, Wielka Brytania) oraz pomiar pH (pehametr typ 350 *Orion*, Beverly, USA, z elektrodą kombinowaną ERH-11 P.E.A.F. „Hydrometr”).

Prowadzenie żywienia pozajelitowego u dzieci jest znacznie trudniejsze aniżeli u dorosłych. Należy zapewnić właściwą podaż składników żywienia pozajelitowego w celu utrzymania homeostazy, a jednocześnie prawidłowa podaż konieczna jest dla utrzymania prawidłowego rozwoju fizycznego dziecka.



**Rycina 1.** Kolejność dodawania poszczególnych składników mieszaniny TPN

## Wyniki

### Ocena wizualna

Obserwacje wizualne nie wykazały zmian w mieszaninach wstępnych przechowywanych w workach dwukomorowych w czasie do 21 dni.

Niezależnie od czasu przechowywania wstępnych mieszanin TPN, kompletne mieszaniny TPN były homogenne, kremowożółte, nieprzezroczyste i nie stwierdzano w nich obecności osadu ani innych oznak destabilizacji. Jedynie w kompletnej mieszaninie nr 11, sporządzonej z użyciem emulsji Intralipid, obserwowano zmiany konsystencji (śmietankowanie) po około 1 godzinie od momentu połączenia wszystkich składników, które uległy pogłębieniu po 24 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej. Śmietankowanie obserwowane w mieszaninie nr 11 z Intralipidem pogłębiało się również z czasem przechowywania mieszaniny wstępnej w workach dwukomorowych i po 21 dniach było widoczne od razu po połączeniu emulsji z roztworem i dostrzygnięciu witamin.

### Wielkość kropli olejowych

Mediana średnicy kropli olejowych kompletnych mieszanin TPN ( $d_{0,5}$ ) wynosiła około 300 nm, natomiast 90% kropli olejowych ( $d_{0,9}$ ) miało wielkość poniżej 620 nm. Wielkość kropli fazy olejowej nie uległa zmianie również po 24 godzinach przechowywania kompletnych mieszanin TPN w temperaturze pokojowej. Nie notowano wpływu na wielkość kropli fazy olejowej czasu przechowywania wstępnych mieszanin TPN w workach dwukomorowych (rycyna 2).

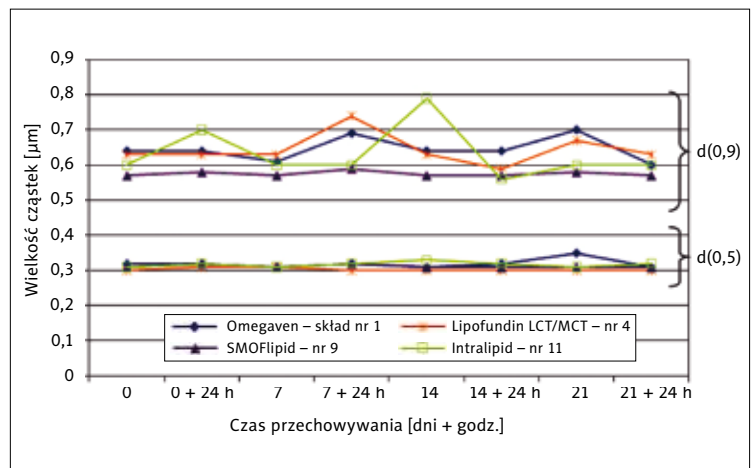
Wyniki analizy pomiaru wielkości kropli fazy olejowej metodą dyfrakcji laserowej potwierdzono obserwacjami mikroskopowymi, w których obserwowano

krople olejowe o wielkości poniżej 1  $\mu\text{m}$  i tylko w niektórych układach nieliczne pojedyncze krople olejowe o wielkości do 2  $\mu\text{m}$  (rycyna 3).

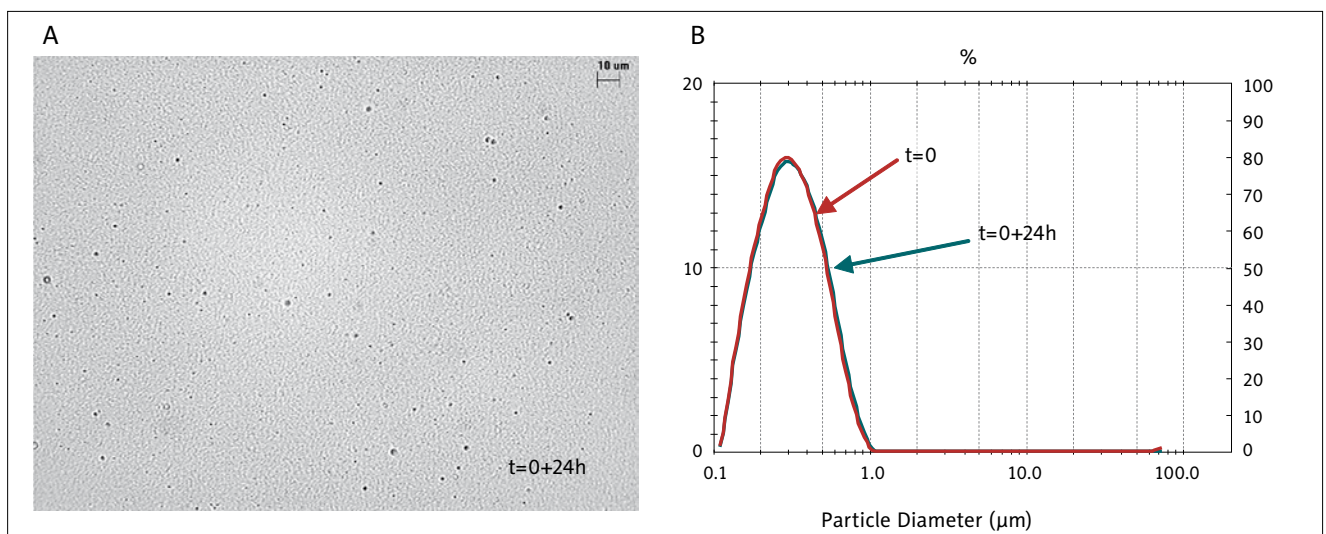
Pomimo widocznego śmietankowania, po zmieszaniu składników w mieszaninie TPN nr 11 z Intralipidem, notowano tylko niewielkie różnice wielkości kropli olejowych podczas przechowywania do 21 dni i nie były widoczne zmiany pod mikroskopem.

Badaniu wielkości kropli fazy olejowej poddano także same emulsje submikronowe, wykorzystywane do sporządzania mieszanin TPN. Podobnie jak mieszaniny TPN, wszystkie emulsje submikronowe w obrazie mikroskopowym charakteryzowały się obecnością

Zapotrzebowanie na poszczególne składniki mieszanki do żywienia pozajelitowego ulega częstym zmianom, w zależności od wieku dziecka, stanu ogólnego, tempa rozwoju fizycznego, rodzaju schorzenia podstawowego oraz schorzeń współistniejących.

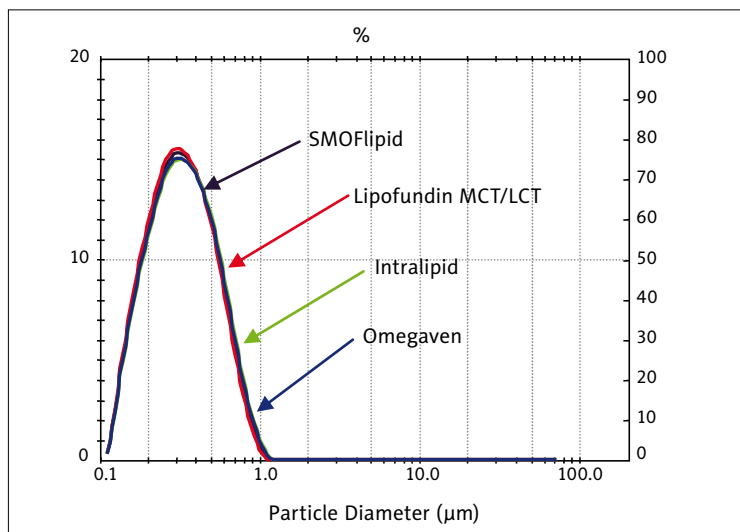


Rycina 2. Zmiana wielkości kropli olejowych  $d_{0,5}$ ,  $d_{0,9}$  [ $\mu\text{m}$ ] w kompletnych mieszaninach TPN, sporządzonych z mieszanin wstępnych przechowywanych do 21 dni: po sporządzeniu i po 24 godz. (temperatura pokojowa)

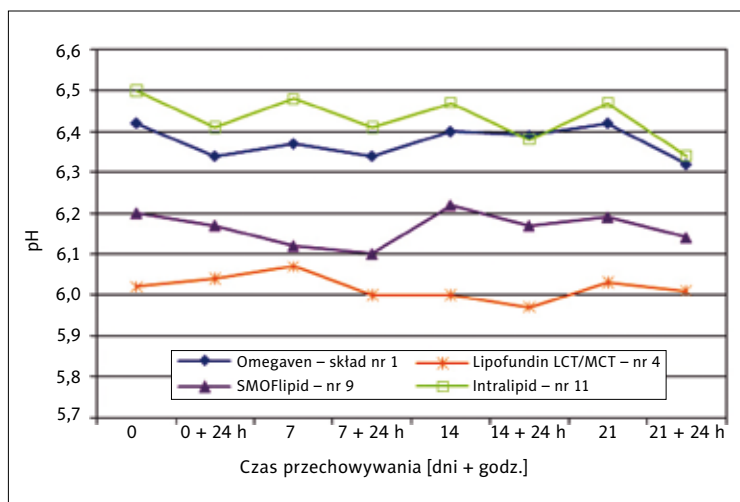


Rycina 3. Wielkość kropli olejowych kompletnej mieszaniny TPN, po sporządzeniu ( $t=0$ ) i po 24 godz. przechowywania w temperaturze pokojowej ( $t=0+24h$ ): A – obserwacja mikroskopowa (znacznik skali 10  $\mu\text{m}$ ), B – pomiar dyfraktometrem laserowym





Rycina 4. Rozkład wielkości kropli olejowych [µm] w emulsjach submikronowych



Rycina 5. Wartość pH przykładowych kompletnych mieszanin TPN sporządzonych z użyciem różnych emulsji submikronowych

kropli olejowych o wielkości poniżej 1 µm. Mediana średnicy kropli fazy olejowej badanych emulsji tłuszczowych ( $d_{0,5}$ ) wynosiła 290–320 nm, natomiast 90% cząstek miało wielkość poniżej 690 nm (rycina 4).

### pH

Wartość pH kompletnych mieszanin TPN mieściła się w granicach 6,02–6,52 (rycina 5).

Niewielkie (do około 0,13 jednostki) zmiany pH notowano w kompletnych mieszaninach TPN sporządzonych z użyciem emulsji Omegaven oraz Intralipid, niezależnie od czasu (do 21 dni) przechowywania wstępnych mieszanin TPN. Natomiast nie stwierdzono znaczących zmian wartości pH kompletnych mieszanin TPN sporządzonych z użyciem emulsji SMOFlipid oraz Lipofundin LCT/MCT, zarówno po sporządzeniu, jak i po 24 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej.

## Wnioski

Wydłużenie czasu przechowywania mieszanin TPN powyżej 24 godzin można uzyskać oddzielając emulsję submikronową od pozostałych składników w dwukomorowych workach i przechowując w temperaturze +4°C do momentu połączenia i podania pacjentowi.

W prowadzonych badaniach wykazano trwałość 17 spośród badanych 18 mieszanin do żywienia pozajelitowego, sporządzanych z wstępnych mieszanin TPN przechowywanych w workach dwukomorowych przez 21 dni, przeznaczonych dla pacjentów pediatrycznych otrzymujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.

Podczas prowadzonych obserwacji, pomimo znacznych różnic w składzie mieszanin TPN, tzn. ilości poszczególnych składników oraz rodzaju emulsji tłuszczowych, nie notowano zmian wizualnych, pH, wielkości kropli olejowych. Jedynie w jednej z kompletnych mieszanin TPN (nr 11) przygotowanej z użyciem emulsji Intralipid notowano niewielkie zmiany. Objawiało się to wprawdzie jedynie śmietankowaniem układu po sporządzeniu, lecz ze względu na pogłębienie się tego procesu wraz z wydłużeniem okresu przechowywania, nie jest rekomendowany skład tej mieszaniny. Należy zaznaczyć, że wykazana trwałość mieszanin o przedstawionych powyżej składach dotyczy tylko preparatów konkretnych producentów i użycie jakiegokolwiek składnika innego producenta wymaga ponownego przeprowadzenia pełnej analizy fizykochemicznej.

Podczas prowadzonych badań zauważono, że najbardziej wiarygodną metodą oceny wielkości kropli olejowych, zarówno emulsji submikronowych, jak również mieszanin TPN, są obserwacje mikroskopowe. Obserwowanych w obrazie mikroskopowym nielicznych kropli olejowych o wielkości 2–3 µm, nie potwierdzono metodą dyfrakcji laserowej z powodu zbyt małej ich liczby w preparacie. W przypadku braku zmian pH i wielkości cząstek, decydująca dla oceny trwałości jest obserwacja wizualna.

Otrzymano: 2009.12.14 · Zaakceptowano: 2010.01.10

## Piśmiennictwo

- Colomb V., Dabbas-Tyan M., Taupin P. et al.: Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: A 20-year single-center experience in 302 patients. *JPGN* 2007, 44: 347–353.
- Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R.: Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *JPGN* 2005, 41: 1–86.
- Gura K.M., Lee S., Valim C. et al.: Safety and efficacy of fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008, 121: 678–86.