

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Sledování vybraných jakostních parametrů parenterální výživy AIO – pilotní studieJANŮ M.¹, VECKO M.², MASTEIKOVÁ R.³¹Všeobecná fakultní nemocnice Praha, Nemocniční lékárna²Univerzita Karlova v Praze, 1. LF UK a VFN, IV. interní klinika³Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

Došlo 26. srpna 2009 / Přijato 8. října 2009

SOUHRN

Sledování vybraných jakostních parametrů parenterální výživy AIO – pilotní studie

Příprava parenterální výživy AIO patří k základní pracovní náplni lékáren vyššího typu. U těchto parenterálií je nutné především kontinuálně monitorovat řadu jakostních parametrů, aby vyhověly platným normativním požadavkům a měly pro pacienta maximální benefit. Tyto multisložkové soustavy obsahují i více než 50 komponent, které mohou podléhat mnoha chemickým a fyzikálním změnám v longitudinální ose (sloučeniny fosfátů, vitamíny, katalytické efekty mikroprvků). Pro zachování jakostních parametrů nesmějí vznikat sraženiny a nesmí docházet k chemickým reakcím mezi jednotlivými složkami směsi. Jednoznačně nejnáchylnější složkou soustavy je tuková emulze, kdy rozměr tukových částic musí být neměnný a vyhovovat předepsané velikostní distribuci. Experimentálně bylo sledováno 18 běžně používaných receptur, kde jsme prokázali stabilitu tukové složky, podlimitní množství tukových částic větších než 5 µm, nepřítomnost sraženin. Použití statistických metod ukazuje na význam požívání výpočtu CAN a na vliv osmolarity na stabilitu směsí AIO.

Klíčová slova: parenterální výživa AIO – tuková emulze – stabilita

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 241–244

SUMMARY

Examination of selected quality parameters of the parenteral nutrition AIO – a pilot study

Preparation of the parenteral nutrition AIO is one of the basic operations in the pharmacies of the higher type. In these parenteral preparations it is primarily necessary to continuously monitor a number of quality parameters so that they may comply with the valid normative requirements and give the maximal benefit to the patient. These multi-component systems include even more than 50 components, which may undergo many chemical and physical changes in the longitudinal axis (phosphate compounds, vitamins, catalytic effects of microelements). In order to preserve the quality parameters, no precipitates are allowed to develop and no chemical reactions between individual components of the mixture are allowed to take place. The unambiguously most susceptible component of the system is the fat emulsion, where the dimensions of fat particles must be unchangeable and comply with the prescribed size distribution. A set of 18 routinely used prescriptions was experimentally examined, in which stability of the fat component, sublimit amounts of particles larger than 5 µm, and absence of precipitates were demonstrated. The statistical methods used indicate the importance of using the calculation CAN and the influence of osmolarity on the stability of AIO mixtures.

Key words: parenteral nutrition AIO – fat emulsion – stability

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 241–244

Má

Adresa pro korespondenci:PharmDr. Michal Janů
Nemocniční lékárna VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: janu.michal@vfn.cz

Úvod

Příprava parenterální výživy typu all-in-one (AIO) patří v současné době k hlavní pracovní náplni Oddělení přípravy sterilních léčiv (OPSL) jako odborných pracovníků lékáren vyššího typu. Takto připravovaná parenterální výživa (PV) je u mnohých skupin pacientů nenahraditelná (pediatrie, neonatologie, domácí parenterální výživa, péče o pacienty v kritických stavech). Z tohoto důvodu je třeba stabilně monitorovat řadu jakostních parametrů PV, které nás ujišťují o bezpečnosti těchto multisložkových systémů tak, aby vyhověly platným normativním požadavkům a měly pro pacienta maximální přínos.

Typická směs pro parenterální výživu obsahuje okolo 50 složek včetně makronutrientů, elektrolytů, vitaminů, mikronutrientů, různých typů stabilizujících látek a solubilizujících přísad¹⁾. Smísením jednotlivých součástí dochází ke změnám pH, může docházet ke snížení rozpustnosti některých složek, k různým chemickým reakcím (oxidaci, kondenzaci, Maillardově reakci, degradaci, krystalizaci, rozkladu vitaminů)²⁾. Všechny tyto reakce závisí na tom, jakým je PV vystavena tepelným a světelným vlivům, na době skladování, na obsahu katalyzujících látek (stopových prvků). Určitou roli může hrát obalový materiál, zvláště ten, který propouští kyslík.

Při přípravě směsí AIO je nejvíce limitujícím faktorem fyzikální stabilita tukové emulze. Každá tuková emulze k parenterálnímu použití je totiž sterilní, termodynamicky nestabilní disperzní systém olejové fáze ve vodě. Její fyzikální nestabilita se eliminuje použitím emulgátorů, nejčastěji na bázi vaječných fosfatidů. Molekuly těchto emulgátorů se skládají z hydrofilní a hydrofobní části a jsou orientovány tak, že tvoří hranici mezi olejovou a vodnou fází. Hydrofilní části molekuly emulgátoru mají elektrický náboj, a proto má povrch olejové globule díky své odpudivé síle schopnost zabraňovat spojování tukových částic. Povrchový – zeta potenciál reprezentuje povrchový náboj vznikající disociací funkčních skupin hydrofilního povrchu emulgátoru a jako zásadní parametr koloidní chemie je hodnotícím kritériem stability soustavy. Jeho optimální hodnota je alespoň -35 mV, což je dosaženo při pH 5–8 a při nízké koncentraci elektrolytů a stopových prvků. Tato koncentrace se posuzuje výpočtem kritické agregační koncentrace (CAN), kdy obecně vícevalentní ionty působí mnohem negativněji na stabilitu tukové emulze. Také heparin nepříznivě ovlivňuje interakci mezi vápníkem a tukovými částicemi.

Stabilita směsí parenterální výživy znamená stav, který se v tomto systému za definovaných podmínek v určitém čase nemění. Charakteristické rysy jsou tyto:

1. Nemění se velikost tukových částic.
2. Nevznikají nerozpustné komplexy a precipitáty.
3. Nejsou žádné reakce mezi jednotlivými složkami směsi.
 - a) Nemění se pH.
 - b) Nemění se barva.
 - c) Nemění se obsah glukózy, iontů, osmolarita.

Ad 1. Bezpečnost parenterální tukové emulze zajišťuje mimo jiné limitní velikost tukových částic tak, aby bylo zamezeno nežádoucím příhodám po jejím podání.

Jako farmaceutický standard se v současné době považuje hodnocení distribuce velikosti částic v parenterálních tukových emulzích dle USP 30, kdy velikost 5 μm může být překročena maximálně u 0,05 % částic. Lékopis uvádí též vhodnou metodu k stanovení obsahu nadlimitních částic (LE/SPOS – Light extinction with single particle optical sensing – emulze protéká přes malou fotozónu s umístěnou laserovou diodou, která detekuje přítomné částice). Sledování výskytu těchto částic však umožňují i jiné metody, např. světelná mikroskopie, která je výhodná v praxi, protože vyžaduje méně nákladné zařízení

Ad. 2 Efektivní je sledování mikroskopem.

Ad. 3. Nutné provádění chemické analýzy.

Cílem práce bylo prokázat stabilitu vybraných parenterálních směsí s ohledem zejména na kvalitu tukové emulze a prokázat jakost soustavy AIO v časové ose.

POKUSNÁ ČÁST

Sledované přípravky

Pro hodnocení jakosti bylo náhodně vybráno 18 receptur AIO, které se rutinně připravují na OPSL nemocniční lékárny VFN. Receptury obsahovaly tři různé typy tukových emulzí (Lipofundin MCT/LCT 20%, Smoflipid, Lipoplus) a různé koncentrace iontů (tab. 1).

Použité přístroje

Mikroskop Leica DM LB 2 (Leica microsystems Launches Branding Campaign, Německo); komůrka Fast read s definovaným objemem 1 μl (Biosigma, S.r.l., Itálie).

Odběr vzorku

Vzorek se odebral do komůrky z připravovaného EVA vaku obsahujícího testovaný přípravek. Odběr se prováděl v den přípravy a pak po 2, 5 a 8 dnech.

Uchovávání vzorku

Vzorek byl uchováván v lednici při 2–8 °C (lednice jsou kalibrovány a monitorovány SW firmy Regukon). Den před měřením byl vzorek přemístěn do pokojové teploty (20–25 °C) a chráněn před světlem.

Hodnocení vzorku

Kritériem hodnocení byla velikost částic vnitřní fáze tukové emulze, která se měřila mikroskopicky při 400násobném zvětšení. Byly počítány částice s velikostí nad 5 μm , jejichž počet je limitován k vyhovění vzorku. Každý vzorek byl změřen třikrát a vypočítal se aritmetický průměr. Rovněž byl sledován výskyt pevných částic v přípravku. Obsah jednotlivých látek v přípravku byl stanoven 8. den po přípravě. Hodnotila se koncentrace

Tab. 1. Parametry připravené parenterální výživy AIO

Vzorek č.	Vypočítaný obsah mmol/l						Další parametry		
	Na +	K +	Ca ++	Mg++	Cl -	PO4 3-	CAN	Osmol (mosmol/l)	Typ tukové emulze
1	29,77	17,01	1,91	3,4	47,64	4,25	441,9	867,5	Smoflipid
2	51,85	44,44	2,96	3,7	17,26	25,93	466	1394,4	Lipoplus
3	0	12,89	0	2,58	0	12,89	19	1541,6	Smoflipid
4	94,92	25,42	1,69	3,81	75,13	14,83	562,8	928,2	Lipoplus
5	62,29	25,42	1,69	5,51	44,62	14,83	500,1	1089,4	Lipoplus
6	7,63	0	0	6,1	0	4,58	402,7	1389	Smoflipid
7	0	41,95	0	6,1	19,07	22,88	265	502	Smoflipid
8	49,66	19,35	0	2,58	61,75	9,67	305	790,8	Smoflipid
9	53,83	20,97	0,8	2,8	67,81	6,99	378,9	635,4	Smoflipid
10	57,87	0	1,69	3,01	57,87	0	416	545	Smoflipid
11	0	0	0	7,01	0	0	448	1528,5	Smoflipid
12	91,48	31,24	0	3,57	109,33	13,39	473,9	1023,7	Smoflipid
13	42,5	25	0,96	3,33	59,17	8,33	408,3	569,4	Lipoplus
14	51,58	21,05	1,4	1,75	36,95	12,28	324	1097	Lipoplus
15	54,21	17,6	0	2,82	64,77	7,04	323,8	995,6	Smoflipid
16	68,92	89,28	4,78	0	158,47	37,94	505,5	886,2	Lipofundin

Tab. 2. Výsledky mikroskopického hodnocení

Vzorek č.	Počet nadlimitních tukových částic v 1 μ l			Počet pevných částic > 1 μ m v 1 μ l		
	2. den	5. den	8. den	2. den	5. den	8. den
1	27	32	34	0	0	0
2	3	11	7	0	0	0
3	3	3	6	0	0	0
4	1	2	2	0	0	0
5	2	9	6	0	0	0
6	9	5	7	0	0	0
7	30	44	48	0	0	0
8	20	17	21	0	0	0
9	38	33	30	0	0	0
10	39	48	41	0	0	0
11	4	12	12	0	0	0
12	7	5	16	0	0	0
13	0	0	2	0	0	0
14	6	5	6	0	0	0
15	10	15	16	0	0	0
16	9	27	58	0	0	0
17	3	11	23	0	0	0
18	6	6	14	0	0	0

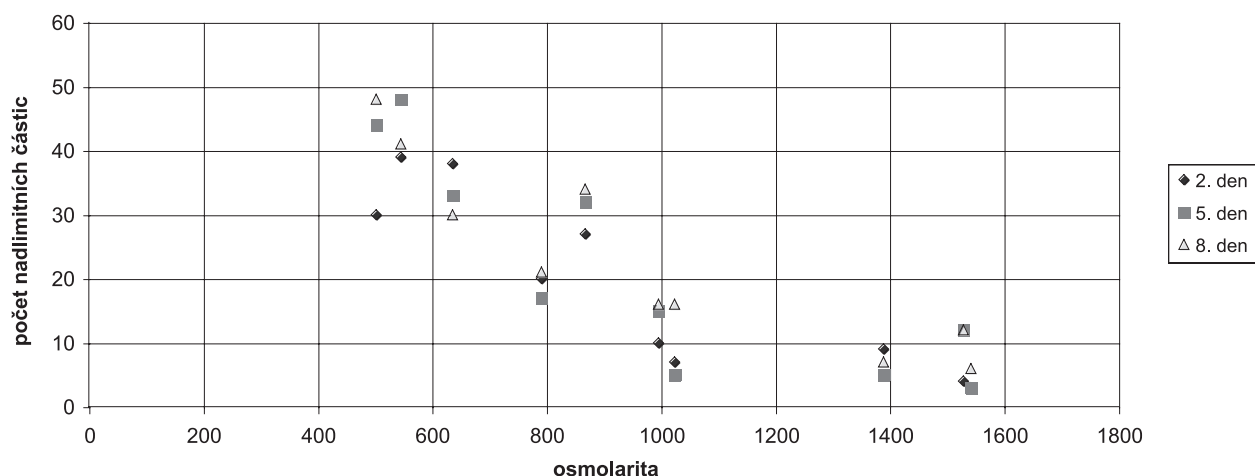
sodných, draselných, vápenatých, chloridových, fosforečnanových iontů a osmolarita.

Zpracování výsledků

Výsledky mikroskopického hodnocení byly podrobeny korelaci neparametrickým postupem Spearmanovým korelačním koeficientem pořadí a dále zpracovány s použitím metody analýzy datových obalů (DEA).

VÝSLEDKY

Kvalitativní analýza vzorků, provedena 8. den po přípravě, prokázala, že v žádném z přípravků se skutečný obsah iontů ani osmolarita nelišily od teoreticky spočítaných o více než 5 %. Tím byl ověřen předpoklad správné přípravy i stability obsahové stránky. Rovněž při mik-



Obr. 1. Předpokládaná závislost mezi osmolaritou roztoku a množstvím nadlimitních tukových částic u vaků s tukovou emulzí Smoflipid

roskopickém pozorování nebyl zjištěn výskyt pevných mechanických částic větších než 1 μm (tab. 2).

Hodnocení obsahu nadlimitních částic ($> 5 \mu\text{m}$) se opíralo o předchozí výpočet limitu těchto částic v 1 μl , kdy se vycházelo z normální distribuce částic v AIO směsi. Protože ve sledovaných vacích AIO zaujímá tuková složka 2–4 % objemu, muselo by v 1 μl množství částic větších než 5 μm odpovídat řádově jednotkám tisíc pro dosažení kritické meze (podle předpokládané distribuce částic). Zjištěné množství je však o 1–2 řády nižší (tab. 2) a koresponduje s výsledky D. F. Driscoll et al.³⁾

Získaná data byla podrobena korelací neparаметrickým postupem Spearmanovým korelačním koeficientem pořadí. V pilotním sledování se díky tomuto hodnocení jeví jistá závislost mezi osmolaritou roztoku a množstvím nadlimitních tukových částic, a to jen u tukové emulze se Smoflipidem (obr. 1). Tuto závislost bude nutné ještě ověřit dalším sledováním.

Výsledky byly prověřeny metodou analýzy datových obalů (DEA). Výstupy identifikují možné vlivy na stabilitu tukové emulze. Použitá metoda hodnotí efektivitu jednotek pro libovolný počet vstupů a výstupů. Neznámé jsou v tomto modelu váhy vstupu a výstupu. Na základě metody DEA se jeví jako nejstabilnější vaky 2, 4, 5, 13,

14. Metodou Slack, která odvozuje velikost váhy od podílu na výstupu, lze stanovit, že největší vliv na stabilitu má osmolarita a CAN. To potvrzuje i výše uvedené šetření neparаметrickým postupem Spearmanovým korelačním koeficientem pořadí.

Z uvedených výsledků vyplývá, že vybrané parenterální směsi, připravované v OPSL VFN, zůstávají po uvedené době stabilní jak po stránce obsahové, tak i hlediska kvality emulzního systému, což bylo prokázáno provedeným kvantitativním i mikroskopickým hodnocením. Předpoklad, že osmolarita roztoku může mít určitý vliv na stabilitu tukové složky, bude předmětem dalšího výzkumu.

LITERATURA

1. **Zadák, Z.:** Výživa v intenzivní péči. Praha: Grada 2008; 322.
2. **Allwood, M. C., Kearney, M. C. J.:** Nutrition, 1998; 14(9), 697–706.
3. **Driscoll, D. F. et al.:** Clin. Nutr., 2008; 27, 497–503.