

Masteroppgave i farmasi

**KOMPATIBILITET MELLOM LEGEMIDLER OG TPN GITT  
SOM PARALLELLINFUSJON TIL PEDIATRISKE  
PASIENTER**  
*– metodeutvikling og innledende tester med fem ulike legemidler  
og én total parenteral ernæringspose*

Av Vigdis Staven

Juni 2011



Hovedveileder: **Professor Ingunn Tho**

Biveileder: **Professor Natasa Skalko-Basnet**

**Drug Transport and Delivery Research Group**

**Institutt for farmasi  
Det helsevitenskapelige fakultet  
Universitetet i Tromsø**



## **Forord**

Denne oppgaven ble utført ved Drug Transport And Delivery Research Group, Institutt for farmasi, Universtitetet i Tromsø, fra oktober 2010 til juni 2011.

Først og fremst vil jeg takke professor Ingunn Tho for at jeg fikk muligheten til å være med å jobbe med denne spennende oppgaven. Det har vært en veldig lærerik og inspirerende prosess. Takk for all hjelp og gode råd under de ulike fasene av arbeidet. Jeg vil også gi en stor takk til professor Natasa Skalko-Basnet for alle faglige innspill og for å ha tatt så godt vare på oss masterstudenter og bidratt til et svært inkluderende og hyggelig miljø ved avdelingen.

Jeg vil så få takke Nasjonalt Kompetansenettverk for legemidler til barn for finansiell støtte til prosjektet og for på den måten gjøre det mulig å gjennomføre.

Jeg vil rette en stor takk til Ingrid Grønlie for uvurderlig hjelp i faglige spørsmål og for at hun har delt av sitt store engasjement og kunnskap. Jeg vil også takke Kjerstin Mongstad barneavdelingen ved Haukeland Universitetsykehus for et hyggelig og lærerikt møte i Bergen.

Ved Sykehusapoteket i Tromsø vil jeg gjerne få takke Richard Fjellaksel og resten av gjengen ved produksjonsavdelinga for hjelp med å gi et innblikk i det praktiske rundt utblanding og håndtering av TPN og parenterale legemidler, og for hjelp med andre faglige spørsmål. Jeg vil også takke Sidsel Kristiansen og sykehusavdelingen for god service ved bestilling av legemidler og annet nødvendig utstyr.

Takk til sykepleier Vibeke Lauritzen og barnelege Knut-Helge Kaspersen på barneavdelingen ved Universitetssykehuset i Tromsø for nyttige innspill og for at jeg fikk lov til å komme på barneavdelingen og lære av den kliniske hverdagen.

Jeg vil gi en stor takk til Hege Børringbo ved Fresenius Kabi for sjenerøs hjelp i forbindelse med oppgaven både ved å dele sin ekspertise og ved å hjelpe til med å videreformidle spørsmål og få svar på disse underveis i arbeidet.

Jeg vil også takke Else Høgsten og Baxter for deres bidrag.

Jeg vil rette en stor takk til Kristin Aasarød for et lærerikt og trivelig samarbeid. Tusen takk for verdifulle faglige diskusjoner og for smil og humor ved til tider krevende arbeidsdager.

Mange takk til alle ved Drug Transport And Delivery for at dere har tatt så godt imot meg og fått meg til å føle meg velkommen. En spesiell takk til Merete L. Skar for uunnværlig hjelp med så mangt av teknisk art ved laben.

Takk kull-05 og kull-06 for fine studieår i Tromsø.

Takk til den kjære familien min hjemme i Trondheim og til min kjæreste Bård for at dere alltid stiller opp for meg og gir meg så mye trygghet og kjærlighet.

Trondheim, 27. mai 2011

Vigdis Staven

# Innholdsfortegnelse

Liste over tabeller .....	8
Liste over figurer .....	9
Sammendrag .....	10
Forkortelser.....	11
<b>1 Introduksjon .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Parenteral ernæring til barn.....</b>	<b>12</b>
1.1.1 Indikasjoner og administrering.....	12
1.1.2 Parallellinfusjon av legemiddel og PN.....	14
<b>1.2 TPN og stabilitetsutfordringer .....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Utfelling av kalsiumfosfat .....	16
1.2.2 Stabilitet av fettemulsjonen .....	17
<b>1.3 Krav i følge Farmakopé .....</b>	<b>18</b>
1.3.1 Krav til partikkelinnhold i parenterale legemidler .....	18
1.3.2 Krav til dråpestørrelse i parenterale fettemulsjoner .....	18
<b>1.4 Kompatibilitet mellom TPN og legemidler.....</b>	<b>19</b>
1.4.1 Ulike faktorer som kan føre til inkompatibilitetsreaksjoner.....	19
1.4.2 Kompatibilitetsstudier – metoder og studiedesign .....	20
1.4.3 Kompatibilitetsstudier og barn .....	22
1.4.4 Legemidlene i denne studien – pH-verdier og eksisterende kompatibilitetsdata .....	22
1.4.4.1 Deksametason (deksametason natriumfosfat).....	23
1.4.4.2 Fosfentyoin.....	23
1.4.4.3 Furosemid.....	23
1.4.4.4 Paracetamol.....	24
1.4.4.5 Ondansetron .....	25
<b>2 Formålet med studien.....</b>	<b>26</b>
<b>3 Materialer og metoder .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Materialer .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Instrumenter.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3 Dataprogram .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4 Annet utstyr.....</b>	<b>29</b>
<b>3.5 Definerings av prosjektet.....</b>	<b>30</b>
3.5.1 Aldersgrupper .....	30
3.5.2 TPN-blandingen .....	30
3.5.3 Legemidlene .....	30
<b>3.6 Beregning av blandingsforhold.....</b>	<b>31</b>
<b>3.7 Forberedelser før testene: klargjøring av utstyr og prøveløsninger (TPN og legemidler).....</b>	<b>32</b>
3.7.1 Håndtering og utblanding av TPN-posen .....	32
3.7.2 Håndtering og utblanding av legemidlene .....	33
3.7.3 Tillaging av partikkelfritt vann.....	34
3.7.4 Vasking av sentrifugerør .....	35
<b>3.8 Metodeutvikling og validering.....</b>	<b>36</b>
3.8.1 Analyse av fullemulsjonen .....	37

3.8.1.1	Prøveopparbeidelse .....	37
3.8.1.2	Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ved hjelp av PCS .....	37
3.8.1.3	Dråpetelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) .....	38
3.8.1.4	Visuell inspeksjon ved hjelp av mikroskopi .....	39
3.8.1.5	pH.....	40
3.8.1.6	Zetapotensiale .....	40
3.8.2	Metoder for analyse av vannfasen .....	41
3.8.2.1	Prøveopparbeidelse .....	41
3.8.2.2	Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) .....	42
3.8.2.3	Påvisning av partikulær utfelling ved turbidimetri (redusert transmittans) .....	43
3.8.2.4	Påvisning av partikulær utfelling ved Tyndallmetoden .....	43
3.8.2.5	Påvisning av partikulær utfelling ved mikroskopi .....	44
<b>3.9</b>	<b>Endelig forsøksoppsett og testing .....</b>	<b>45</b>
3.9.1	Analyse av fullemulsjonen .....	45
3.9.1.1	Mikroskopering, måling av pH og zetapotensial .....	45
3.9.1.2	Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ved hjelp av PCS .....	46
3.9.1.3	Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) .....	48
3.9.2	Analyse av vannfasen .....	49
3.9.2.1	Turbidimetri (redusert transmittans) og Tyndall.....	49
<b>4</b>	<b>Resultat og diskusjon .....</b>	<b>51</b>
4.1	Definering av prosjektet.....	51
4.2	Beregning av blandingsforhold.....	51
4.3	Validering av metoder .....	60
4.3.1	Validering av metoder for analyse av fullemulsjonen.....	60
4.3.1.1	Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ved hjelp av PCS .....	60
4.3.1.2	Dråpetelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) .....	61
4.3.1.3	Visuell inspeksjon ved hjelp av mikroskopi .....	63
4.3.1.4	pH.....	64
4.3.1.5	Zetapotensiale .....	65
4.3.2	Validering av metoder for analyse av vannfasen .....	65
4.3.2.1	Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) .....	65
4.3.2.2	Påvisning av partikulær utfelling ved turbidimetri (redusert transmittans) .....	68
4.3.2.3	Påvisning av partikulær utfelling ved Tyndallmetoden .....	68
4.3.2.4	Påvisning av partikulær utfelling ved Mikroskopi.....	69
<b>4.4</b>	<b>Endelig forsøksoppsett og testing .....</b>	<b>70</b>
4.4.1	Analyse av fullemulsjonen .....	70
4.4.1.1	Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (PCS) .....	70
4.4.1.2	Dråpetelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) .....	71
4.4.1.3	Visuell inspeksjon ved hjelp av mikroskopi .....	72
4.4.1.4	pH.....	88
4.4.1.5	Zetapotensiale .....	89
4.4.2	Analyse av vannfasen .....	90
4.4.2.1	Påvisning av partikulær utfelling ved turbidimetri (redusert transmittans) .....	90
4.4.2.2	Påvisning av partikulær utfelling ved Tyndallmetoden .....	92
<b>4.5</b>	<b>Sammenligning av våre kompatibilitetsdata med eksisterende data .....</b>	<b>93</b>
4.5.1	Deksametason (deksametason natriumfosfat) .....	93
4.5.2	Fosfentytoin .....	93
4.5.3	Furosemid .....	93
4.5.4	Paracetamol .....	94
4.5.5	Ondansetron.....	94
<b>5</b>	<b>Konklusjon .....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Litteraturliste .....</b>	<b>96</b>
<b>Appendiks A</b>	<b>.....</b>	<b>99</b>

<b>Appendiks B</b> .....	<b>104</b>
<b>Appendiks C</b> .....	<b>105</b>
<b>Appendiks D</b> .....	<b>110</b>
<b>Appendiks E</b> .....	<b>111</b>
<b>Appendiks F</b> .....	<b>112</b>
<b>Appendiks G</b> .....	<b>113</b>
<b>Appendiks H</b> .....	<b>115</b>

## Liste over tabeller

Tabell 1: Oversikt over TPN-poser, tilsetninger, legemidler og fortynningsmedium brukt i forsøkene .....	27
Tabell 2: Prosedyre for tilsetninger til TPN-posen .....	33
Tabell 3: Utregning av blandingsforhold (deksametason).....	55
Tabell 4: Utregning av blandingsforhold (fosfenytoin).....	56
Tabell 5: Utregning av blandingsforhold (furosemid).....	57
Tabell 6: Utregning av blandingsforhold (paracetamol).....	58
Tabell 7: Utregning av blandingsforhold (ondansetron).....	59
Tabell 8: Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for ustabil TPN-emulsjon og frisk TPN-emulsjon .....	61
Tabell 9: % andel fettdråper over 5 µm i ustabil og stabil TPN-blanding .....	62
Tabell 10: pH-verdier for ren TPN målt ved ulike tidspunkt etter utblanding.....	64
Tabell 11: Zetapotensialmålinger på ren TPN ved ulike tidspunkt etter utblanding og ved ulik oppbevaring.....	65
Tabell 12: Lysblokkade: totalt antall partikler per milliliter i en 1+1 blanding av TPN og Aciklovir sammenlignet med antall partikler i ren TPN.....	67
Tabell 13 Prosent transmittans ved 550 nm for aciklovir blandet med TPN, ondansetron blandet med TPN og ren TPN blandet med Milli-Q-vann.....	68
Tabell 14 Oversikt over observasjoner gjort ved Tyndallmetoden for følgende blandinger: aciklovir+TPN, Ondansetron+TPN og TPN+Milli-Q-vann.....	69
Tabell 15: Gjennomsnittlig dråpestørrelse for blandingen ondansetron og TPN (1+1) umiddelbart og fire timer etter blanding.....	70
Tabell 16: % andel fettdråper over 5 µm i TPN-blanding etter blanding med ondansetron.....	71
Tabell 17 pH for de ulike blandingene med legemiddel og TPN umiddelbart og fire timer etter blanding.....	88
Tabell 18 Zetapotensialet for de ulike blandingene av legemiddel og TPN umiddelbart og fire timer etter blanding.....	89
Tabell 19 Prosent transmittans ved 550 nm for de ulike blandingene av legemiddel og TPN målt umiddelbart og fire timer etter blanding.....	91
Tabell 20 Observasjoner fra forsøk med Tyndallmetoden.....	92



## Liste over figurer

Figur 1: Trekammerpose før utblanding.....	13
Figur 2: Trekammerpose etter utblanding.....	14
Figur 3: Parallellinfusjon av TPN og legemiddel via y-sett.....	15
Figur 4 Sonikering av Duranflasker.....	35
Figur 5: Vasking av sentrifugerør.....	36
Figur 6: Bilde av et sentrifugerør med prøve etter sentrifugering.....	41
Figur 7: Tyndallopsett: gjennomlysning av vannfasen.....	44
Figur 8: Forsøksoppsett; zetapotensial, pH og mikroskopering.....	46
Figur 9: Forsøksoppsett; PCS.....	47
Figur 10: Forsøksoppsett; Lysblokkade.....	48
Figur 11: Forsøksoppsett; Tyndall og turbidimetri.....	50
Figur 12: Utregning av totalvolum TPN (10-30 kg).....	53
Figur 13: Utregning av totalvolum TPN (40 og 50 kg).....	54
Figur 14: Mikroskopbilder av TPN varmet i varmeskap ved 40 grader.....	63
Figur 15: Vannfasen til TPN uten tilsatte partikler.....	66
Figur 16: Vannfasen til TPN tilsatt 800 nm partikler.....	66
Figur 17 Utfelling etter blanding av aciklovir og TPN.....	67
Figur 18: Mikroskopbilde av krystaller dannet ved blanding av aciklovir og TPN.....	69
Figur 19: Deksametason + TPN (1+1).....	73
Figur 20: Deksametason + TPN (2+1).....	74
Figur 21: Deksametason + TPN (1+50).....	75
Figur 22: Fosfenytoin + TPN (1+1).....	76
Figur 23: Fosfenytoin + TPN (1+10).....	77
Figur 24: Fosfenytoin + TPN (7+1).....	78
Figur 25: Furosemid + TPN (1+1).....	79
Figur 26: Furosemid + TPN (1+100).....	80
Figur 27: Furosemid + TPN (4+1).....	81
Figur 28: Ondansetron + TPN (1+1).....	82
Figur 29: Ondansetron + TPN (1+2).....	83
Figur 30: Ondansetron + TPN (2+1).....	84
Figur 31:Paracetamol + TPN (1+1).....	85
Figur 32: Paracetamol + TPN (2+1).....	86
Figur 33: Paracetamol + TPN (3+1).....	87

## Sammendrag

Parallellinfusjon av legemidler og TPN via y-sett kan være ønskelig i tilfeller hvor det er mangel på nok intravenøse innganger. En slik administrering kan gi risiko for inkompatibiliteter som destabilisering av fettemulsjonen eller utfellinger i vannfasen. Det er mangel på kompatibilitetsdata mellom legemidler og TPN-blandinger gitt til barn. I denne studien ble det etablert og validert metoder for deteksjon av destabilisering av fettemulsjonen og metoder for deteksjon av utfellinger i vannfasen ved blanding av legemiddel og TPN. Kompatibilitet mellom fem ulike legemidler (deksametason, fosfenytoin, furosemid, ondansetron og paracetamol) og én trekammerpose (Olimel®N5E) ble testet. Næringsbehov samt relevante doseringer, infusjonstider og legemiddelkonsentrasjoner for legemidlene ble identifisert for barn i vektclassen 10-50 kilogram. Aktuelle blandingsforhold mellom TPN og legemiddel ved en y-sett-infusjon ble beregnet. Etter blanding av legemiddel og TPN ble fettemulsjonen undersøkt ved hjelp av pH-måling, bestemmelse av zetapotensial i tillegg til visuell inspeksjon under mikroskop. Vannfasen ble testet ved å måle turbiditet (reduert transmittans) ved hjelp av et spektrofotometer i tillegg til gjennomlysning av prøven og visuell observasjon mot en svart bakgrunn (Tyndall-metoden). Flere av metodene hadde svakheter som må utbedres ved eventuelt videre testing. Ingen av legemidlene i denne studien så ut til å være inkompatible med den aktuelle TPN-posen. På grunn av begrensninger i metodene er det likevel nødvendig å utføre flere tester på legemidlene før en kan trekke endelige konklusjoner.

## **Forkortelser**

PN	Parenteral ernæring
TPN	Total parenteral ernæring
ESPGHAN	European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition
ESPEN	European society of clinical nutrition and metabolism
MDD	Mean droplet diameter
PCS	Photon correlation spectroscopy
HPLC	High performance liquid chromatography

# 1 Introduksjon

## 1.1 Parenteral ernæring til barn

Begrepet ”parenteral” betyr utenom fordøyelseskanalen. Når man får parenteral ernæring (PN) tilføres livsviktige stoffer som karbohydrater, aminosyrer, fett, salter, vitaminer og sporstoffer direkte inn i blodbanen ved intravenøs infusjon via sentral eller perifer vene. Parenteral ernæring kan gis som total parenteral ernæring (TPN) eller som tillegg til annen ernæring (Norsk legemiddelhåndbok, 2010).

### 1.1.1 Indikasjoner og administrering

Det er ulike årsaker til at et barn trenger parenteral ernæring og behovet kan være kortvarig eller langvarig. Av mulige indikasjoner kan man nevne korttarmsyndrom og andre former for svikt i mage-/tarmfunksjonen, forbigående behov etter operasjoner i mage/tarm og pasienter som er under intensivbehandling, for eksempel for brannskader. Premature barn har også ofte behov for parenteral næring (Finkel et al., 2010). *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) og *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) angir retningslinjer for parenteral ernæring til barn (Koletzko et al., 2005). Her oppgis anbefalinger for daglig inntak av de ulike næringsstoffene. Parenteral ernæring gis som kontinuerlig infusjon, noen ganger gjennom hele døgnet andre ganger syklisk, for eksempel i løpet av 10 timer om natten (Norsk legemiddelhåndbok, 2010). Hastigheten til infusjonen begrenses av fett- og glukosemengden i g/kg/time (Koletzko et al., 2005;Finkel et al., 2010).

Det finnes en mengde ulike PN-produkter på markedet både industrielt fremstilte og blandinger produsert på sykehusapotek. Noen preparat har en standard sammensetning mens andre er individuelt tilpasset den enkelte pasient. Videre er det forskjell på blandinger som kan gis via perifer og sentral vene. PN kan gis ved å tilføre næringsstoffene som enkeltkomponenter fra separate beholdere, for eksempel ren aminosyreløsning, glukoseløsning og fettløsning. Et annet alternativ er å bruke tokammerposer (2-i-1) og gi fett

ved siden av. Tokammerposer består av aminosyreløsning og glukoseløsning i hvert sitt kammer i tillegg til elektrolytter. Kamrene slås sammen og tilsettes vitaminer og sporelementer før det gis til pasienten. Trekammerposer (3-i-1) består av tre separate kammer; ett med glukoseløsning, ett med aminosyreløsning og ett med fettemulsjon (se figur 1). Posene er også tilsatt elektrolytter. Før administrering blandes de tre kamrene og vitaminer og sporelementer tilsettes posen. Figur 2 viser bilde av en ferdig utblandet trekammerpose. Trekammerposer er godkjent for barn over 2 år. Til mindre barn eller ved langvarig behov for PN anbefales det å gi mer individualiserte blandinger. Blant annet inneholder trekammerposer lite glukose slik at det kan bli vanskelig å dekke behovet til de minste barna (Finkel et al., 2010; Norsk legemiddelhåndbok, 2010). Trekammerposer blir likevel brukt ned til ett år i noen tilfeller.



**Figur 1: Trekammerpose før utblanding**

Bildet er hentet fra nettsiden til Fresenius Kabi med deres tillatelse.



**Figur 2: Trekammerpose etter utblanding**

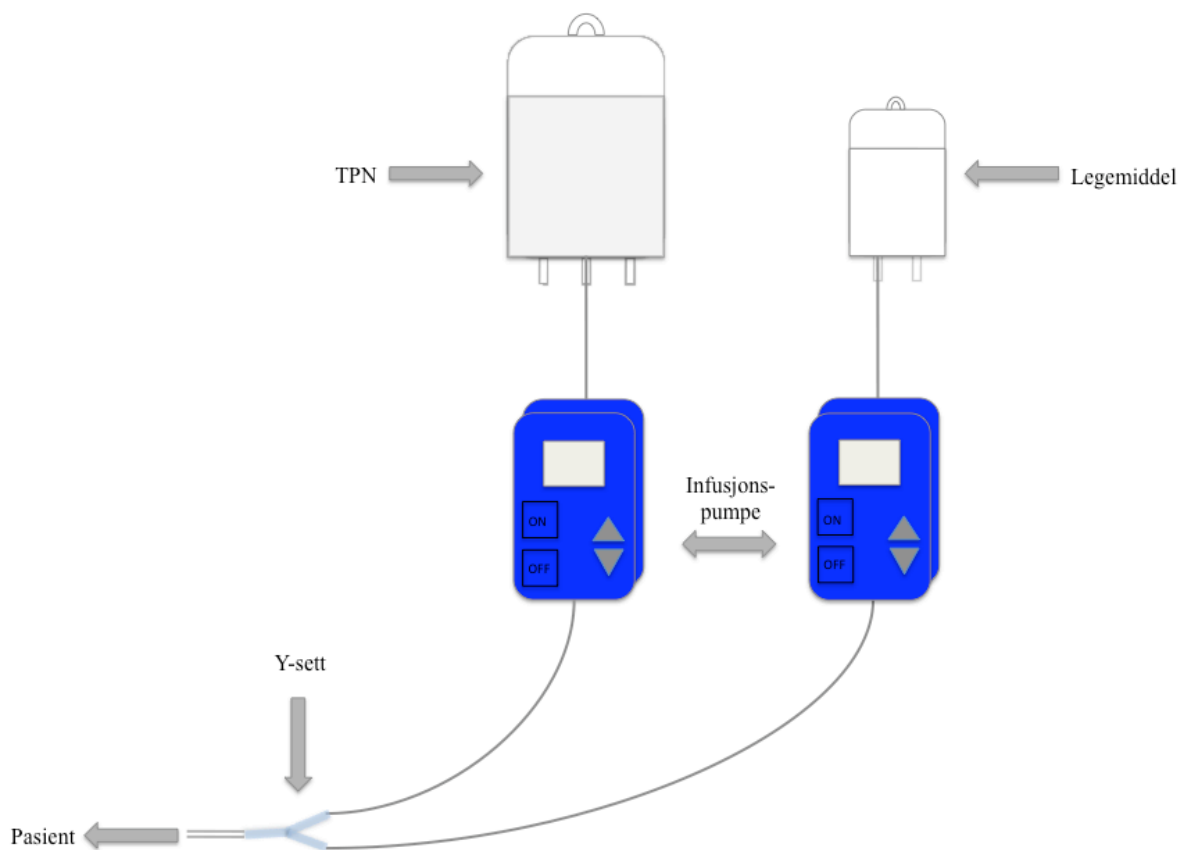
Bildet viser trekammerposen fra Baxter (Olimel® N5E) som ble testet i denne studien.

### 1.1.2 Parallellinfusjon av legemiddel og PN

De som får PN er ofte syke pasienter som kan ha behov for å få opptil flere parenterale legemidler. Det anbefales ikke å gi legemidler via samme infusjonsslange som en pågående infusjon av TPN eller andre ernæringsløsninger (aminosyreløsning/fettemulsjon). I slike situasjoner må en enten gi legemiddel og PN via separate løp eller man kan midlertidig stoppe infusjonen av PN og gi legemiddel via samme slange med skylling før og etter (Norsk legemiddelhåndbok, 2010). Det å måtte legge inn mange intravenøse kateter kan være en stor påkjenning for pasienten, kanskje spesielt for små barn. Det er heller ikke problemfritt å stadig måtte avbryte en pågående PN-infusjon. For at pasienten skal få nok næring i løpet av døgnet kan slike avbrudd føre til at man må gi næringen inn med en større infusjonshastighet. Dette gjelder særlig dersom det er snakk om lengre avbrudd ved administrering av legemidler som skal infunderes over lang tid (> 15 minutter) eller som skal gis ofte eller kontinuerlig i løpet av døgnet. Et alternativ til å øke infusjonshastigheten er å gi pasienten en mindre

mengde PN, noe som naturligvis ikke er heldig for næringsinntaket. Det å måtte skylle mellom administrering av legemiddel og TPN kan dessuten gjøre det daglige væskeregnskapet vanskeligere.

Av ovennevnte grunner er det ønskelige å kunne gi parenteral ernæring og legemidler som parallellinfusjon via y-sett (se figur 3) uten å måtte stoppe PN-infusjonen med påfølgende skylning. Ved en slik infusjon vil infusjonsslangene fra PN og legemiddel møtes gjennom en kobling formet som bokstaven Y. Fra denne koblingen går det så ett løp inn til pasienten. For ikke å skade pasienten må man vite om PN-blandingen og det aktuelle legemidlet er kompatible før man gir disse parallelt som y-infusjon.



**Figur 3: Parallellinfusjon av TPN og legemiddel via y-sett**

## 1.2 TPN og stabilitetsutfordringer

En TPN-blanding med alt-i-ett, slik som en trekammerpose, er et veldig komplekst system med mange komponenter og potensielt flere utfordringer når det kommer til stabilitet.

### 1.2.1 Utfelling av kalsiumfosfat

Et tilbakevendende tema er faren for utfelling av kalsiumfosfatsalter i TPN-blandinger. I 1994 ble det rapportert om to pasienter som døde etter å ha fått infusjon av en 3-i-1 TPN-blanding med utfellinger. Det viste seg at de fatale hendelsene skyldtes lungeemboli som følge av at kalsiumfosfat hadde felt ut i blandingen som ble gitt til pasientene (Food and Drug Administration, 1994; Hill et al., 1996). Det er ulike forhold som påvirker risikoen for slike utfellinger. En viktig faktor er pH i blandingen. Kalsiumfosfat er mest løselig i sure løsninger. Når pH stiger over 7,2 (som er  $pK_{a2}$ -verdien for fosforsyre) dannes det mer av dibasisk fosfat ( $HPO_4^{2-}$ ). Dibasisk fosfat vil sammen med kalsium felle ut som det tungtløselige saltet  $CaHPO_4$ . Ved lavere pH-verdier (under 7,2) er det mer av monobasisk fosfat ( $H_2PO_4^-$ ) som lager et mindre tungtløselig salt  $Ca(H_2PO_4)_2$ , faktisk 60 ganger mer løselig (Newton and Driscoll, 2008). Den totale aminosyrekonsentrasjonen er også avgjørende. Høy total aminosyrekonsentrasjon er med på å motvirke utfelling av kalsiumfosfat fordi negativt ladede aminosyrer kan danne løselige kompleks med kalsium, mens positivt ladede aminosyrer kan danne kompleks med fosfat. På denne måten hindres kalsium og fosfat i å reagere med hverandre (Parikh et al., 2005). En annen faktor som virker inn er konsentrasjonen av kalsium og fosfat i blandingen samt hvilken form av kalsium og fosfat som brukes. Organiske fosfatforbindelser som glukose-1-fosfat, fruktose-1,6-difosfat og glyserolfosfat danner ikke like lett utfelling med kalsium som uorganisk fosfat. På samme måte vil kalsiumglukonat gi mindre fare for utfelling enn kalsiumklorid (Driscoll, 2005; Parikh et al., 2005). Det kan nevnes at i TPN-blandinger beregnet til nyfødte er faren for utfelling av kalsiumfosfat større. Årsaken til dette er blant annet at disse blandingene har et lavere aminosyreinnhold i tillegg til at de inneholder mer kalsium og at blandingene gis ved høyere romtemperaturer (Parikh et al., 2005).



### 1.2.2 Stabilitet av fettemulsjonen

Fettemulsjoner som brukes i TPN-blandinger er olje i vann-emulsjoner som stabiliseres av eggfosfolipider. Eggfosfolipider er emulgatorer og har en hydrofob fettsyre hale og en negativt ladet fosfatgruppe som hode. Den upolare fettsyrehalen peker inn mot fettdråpene mens den polare delen, fosfatgruppen, peker ut mot vannfasen. Fosfatgruppene ligger tett i tett som et negativt ladet lag rundt fettdråpene og gjør at dråpene gjensidig frastøter hverandre på grunn av lik ladning. Dråpene hindres derfor i å vokse sammen og emulsjonen stabiliseres. Dersom systemet tilføres positive ioner som for eksempel  $H^+$ -ioner som følge av en pH-senking, vil dette kunne bidra til å nøytralisere den negative ladningen rundt oljedråpene og dråpene vil lettere kunne komme sammen og danne større dråper. Aggregering av fettdråper vil gjøre emulsjonen mer og mer ustabil, og den kan i verste fall sprekke (Driscoll, 2006). Også andre kationer fra for eksempel elektrolytter eller sporelement vil kunne påvirke ladningen (Driscoll, 2005). På grunn av ladningen til fosfatgruppene har slike emulsjoner et negativt zetapotensial. Når emulsjonen er stabil ligger zetapotensialet mellom  $\div 50$  og  $\div 30$  mV (Driscoll et al., 2001). Dersom zetapotensialet blir høyere, er dette et tegn på at emulsjonen er i ferd med å bli mindre stabil og at det er mindre motstand mot dråpevekst. I en artikkel nevnes det at det ustabile området for en emulsjon er mellom  $\div 25$  og  $+25$  mV (Husson et al., 2003). I en annen artikkel skrives det at fettemulsjoner har vist seg å bli ustabile ved pH-verdier under 5 (Chaieb et al., 2009). I kapitlet "*Lipid Injectable Emulsion*" i den Amerikanske Farmakopé står det at fettemulsjoner til parenteralt bruk skal ha en pH-verdi mellom 6 og 9 (U.S Pharmacopeia 2011).

Den gjennomsnittlig dråpestørrelsen til parenterale fettemulsjoner ligger mellom 200 til 500 nm. Mange ulike dråpestørrelser kan være til stede, alt fra 10 nm eller mindre til 20  $\mu$ m eller større (Driscoll, 2005). Det er viktig å ha kontroll med emulsjonens dråpestørrelse. Infusjon av TPN med for stor forekomst av store fettdråper vil kunne skade pasienten. Store fettdråper over 5  $\mu$ m kan blokkere de minste kapillærene og forårsake emboli (Driscoll, 2005). PFAT5 er et mål på andelen store fettdråper i en emulsjon, det vil si prosentandelen av fett som befinner seg som dråper over 5  $\mu$ m i diameter. I dyrestudier har det blitt vist at injisering av ustabile alt-i-ett TPN-blandinger med høye PFAT5-verdier kan gjøre skade både på lunger og lever (Driscoll et al., 2006a; Driscoll et al., 2005).

### **1.3 Krav i følge Farmakopé**

#### **1.3.1 Krav til partikkelinnhold i parenterale legemidler**

Den Europeiske Farmakopé setter krav til antall sub-visuelle partikler parenterale legemidler kan inneholde. I kapittel 2.9.19 "*Particulate Contamination : Sub-visible Particles*" står det at i parenterale væsker over 100 ml ("large volume parenterals") skal det ikke være flere enn 25 partikler per milliliter større eller lik 10  $\mu\text{m}$  og ikke flere enn 3 partikler per milliliter større eller lik 25  $\mu\text{m}$ . For parenterale væsker under 100 ml ("small volume parenterals") er kravet ikke mer enn 6000 partikler per beholder større enn 10  $\mu\text{m}$  og ikke mer enn 600 partikler per beholder større enn 25  $\mu\text{m}$ . For å undersøke partikkelinnholdet anbefaler de to metoder; partikkeltelling ved lysblokkade og mikroskopi. Lysblokkade er å foretrekke, men dersom denne metoden ikke gir gode nok svar til å trekke en konklusjon eller hvis prøven en skal undersøke ikke egner seg for denne analysemetoden kan en bruke mikroskop i tillegg eller i stede (Ph.Eur 7th ed. 2011).

Lysblokkade kalles også "singel particle optical sizing". Ved å bruke denne teknikken kan en telle en og en partikkel i en prøve og bestemme diameteren til hver av disse. Når en partikkel beveger seg forbi en sensor i instrumentet blokkeres litt av en lysstråle. I hvor stor grad lysstrålen blokkeres blir målt av en detektor og er proporsjonalt med arealet av partikkelen/dråpens tverrsnitt (Driscoll et al., 2006b).

#### **1.3.2 Krav til dråpestørrelse i parenterale fettemulsjoner**

Den Amerikanske Farmakope (U.S Pharmacopeia) inneholder et eget kapittel, <729> *Globule size distribution in lipid injectable emulsions*, hvor det stilles krav til parenterale emulsjoner og deres dråpestørrelse. Her står det at den gjennomsnittlige dråpestørrelsen, "intensity weighted mean droplet diameter" (MDD), ikke må overstige 500 nm. I tillegg er det et krav at det ikke skal være for mange store fettdråper til stede. Mengden fettdråper over 5  $\mu\text{m}$ , PFAT5, skal ikke overstige 0,05 %. Den sistnevnte verdien sier noe om den såkalte

”large diameter tail”, det vil si størrelsesfordelingen til de største fettdråpene (U.S Pharmacopeia 2011). Det finnes ikke et lignende krav i den Europeiske Farmakopé.

For bestemmelse av MDD anbefaler de for eksempel dynamisk lysspredning også kalt ”photon correlation spectroscopy” (PCS) (U.S Pharmacopeia 2011). Et PCS-instrument sender en laserstråle gjennom emulsjonen. Dråper og partikler i en suspensjon har browniske bevegelser og vil spre lysstrålen. Instrumentet måler fluktueringene i lysstrålens intensitet (ved en gitt vinkel) som oppstår som følge av lysspredningen. Instrumentet måler på denne måten dråpenes hydrodynamiske diameter (Shekunov et al., 2007). Det anbefales å bruke lysblokkade (se kapittel 1.3.1) til å undersøke ”Large diameter tail” (U.S Pharmacopeia 2011). En kan også undersøke fettdråpene i mikroskop. Driscoll kommenterer imidlertid at mikroskopi kun kan gi et relativt bilde av emulsjonens stabilitet og at denne metoden bør kun være et tillegg til andre metoder slik som lysblokkade (Driscoll et al., 2006b;Driscoll, 2006).

## **1.4 Kompatibilitet mellom TPN og legemidler**

### **1.4.1 Ulike faktorer som kan føre til inkompatibilitetsreaksjoner**

I og med at en TPN-blanding i seg selv er et veldig sammensatt system med mange ulike innholdsstoffer, er det ikke så vanskelig å tenke seg til at det vil kunne by på enda flere utfordringer dersom en blander TPN med parenterale legemidler. En slik blanding kan gi opphav til inkompatibilitetsreaksjoner. Det finnes for eksempel flere rapporter på at det dannes en utfelling av hvite krystaller når TPN blandes med aciklovir (Veltri and Lee, 1996;Trissel et al., 1999;Husson et al., 2003) .

En kan tenke seg at dersom et legemiddel endrer pH i TPN-blandingen, for eksempel gjør blandingen mer basisk, vil det kunne dannes utfelling av kalsiumfosfat (se kapittel 1.2.1). Dersom det motsatte skjer, at pH-verdien synker, vil fettemulsjonen kunne destabiliseres (se kapittel 1.2.2). TPN-blandinger har imidlertid en viss motstand mot pH-endringer på grunn av at de inneholder mange aminosyrer som virker som bufre i systemet. Tilstedeværelse av acetat virker også som en buffer. Ulike aminosyrer bufre i ulik grad, derfor avhenger bufferkapasiteten av hvilke typer og hvilken mengde aminosyrer som er til stede (Niemiec

and Vanderveen, 1984). Det kan også dannes utfelling av legemidlet. Legemidler er mest løselig når det er på sin ioniserte form. Sure legemidler er mer løselige ved høy pH mens basiske legemidler er mer løselige ved lavere pH-verdier. Dersom et legemiddel blir utsatt for en pH-verdi hvor det er mindre løselig kan det dannes utfellinger (Lundgren and Landersjö, 1980). Desto større forandring i pH før og etter blanding av to legemiddelløsninger jo større er sjansen for at det kan skje en utfelling (Veggeland and Brandl, 2010).

I artikkelen til Lundgren og Landersjö understrekes det at det er viktig å kjenne til både pH og bufferkapasiteten til parenterale løsninger for å kunne forutse eventuelle inkompatibiliteter (Lundgren and Landersjö, 1980). Når et legemiddel blandes med en infusjonsvæske vil den endelige pH-verdien avhenge av legemidlets pH og bufferkapasitet, løsningens pH og bufferkapasitet samt den endelige konsentrasjonen av legemiddel i infusjonsvæsken. Karbohydratløsninger har en pH på ca. 3-4,5 og har lav bufferkapasitet. For elektrolyttløsninger ligger pH-verdien på 5-7 og disse har også lav bufferkapasitet (Lundgren and Landersjö, 1980). I og med at bufferkapasiteten til TPN-blandinger er større enn for andre vanlige infusjonsvæsker (f.eks glukose) kan kompatibiliteten mellom et legemiddel og TPN være ganske annerledes. Graden av kompatibilitet vil også avhenge av eksponeringstiden, altså hvor lenge legemiddel og TPN er i kontakt i for eksempel en infusjonsslange (Niemiec and Vanderveen, 1984).

I tillegg til ulike former for utfellinger i vannfasen og destabilisering av emulsjonen kan en annen form for inkompatibilitet inntreffe, nemlig kjemisk nedbryting på grunn av hydrolyse eller oksidering. Kjemisk nedbryting regnes for å ha funnet sted dersom konsentrasjonen av virkestoffet, innen en gitt tidsperiode, har blitt mindre enn 90 % av utgangspunktet (Lundgren and Landersjö, 1980). En kan også tenke seg at det kan forekomme adsorpsjon av legemidlet til komponenter i TPN-blandingen.

#### **1.4.2 Kompatibilitetsstudier – metoder og studiedesign**

I litteraturen er det beskrevet ulike kompatibilitetsstudier både for undersøkelse av kompatibilitet mellom ulike legemiddelløsninger og mellom legemidler og TPN. Noen studier med TPN og legemidler er utført ved å simulere en y-sett-infusjon (Trissel et al.,

1999), andre studier har studert tilsetning av legemiddel direkte i TPN-poser (Macias et al., 1985). Det finnes eksempler på studier gjort med alt-i-ett TPN-poser (Trissel et al., 1999) og studier gjort på mindre kompliserte PN-blandinger, for eksempel blandinger uten fett (Trissel et al., 1997). Mange studier er gjort med såkalt "worst case scenario" der man har gått ut i fra maksimum doseringer av legemidlet til voksne i tillegg til at man har tilsatt maks mengde av tilsetninger (elektrolytter etc.) til TPN-posen (Parallellinfusjoner / Y-sett infusjoner til Fresenius Kabis 3-kammerposer; Trissel et al., 1999) . Ved studier på parallellinfusjon er aktuelle legemidler og TPN ofte testet i blandingsforhold 1+1 (Veltri and Lee, 1996; Trissel et al., 1999).

For å undersøke eventuelle inkompatibiliteter kan en bruke både visuelle og instrumentelle metoder. Visuelle metoder kan være observasjon av fargeforandringer, gassutvikling, blakking, synlig partikulær utfelling eller eventuelle synlige tegn på at en fettemulsjon er i ferd med å skille seg (Trissel et al., 1999).

Tyndall-metoden er en visuell metode som blir brukt til å se etter utfellinger i vannfasen ved å gjennomlyse den aktuelle prøven mens man studerer den mot en mørk bakgrunn. Partikler under 50  $\mu\text{m}$  er vanskelige å se med det blotte øyet, men med Tyndall-metoden kan man se partikler ned til 5  $\mu\text{m}$ . Når en kolloidal løsning gjennomlyses med en sterk, fokusert lysstråle vil de kolloidale partiklene reflektere lys slik at de blir synlige (Veggeland and Brandl, 2010). Ulike varianter av denne metoden er ofte beskrevet i artikler hvor en har undersøkt kompatibilitet mellom intravenøse legemidler (Dasta et al., 1988; Veltri and Lee, 1996; Trissel et al., 1997; Trissel et al., 1999). En instrumentell metode for undersøkelse av utfellinger kan for eksempel være lysblokkade. Denne metoden bruker blant annet Parikh et al. for å undersøke utfelling av kalsiumfosfat i TPN-blandinger til nyfødte (Parikh et al., 2005). Måling av turbiditet for å registrere utfellinger i parenterale løsninger er også beskrevet i litteraturen (Dasta et al., 1988; Trissel et al., 1997)

Stabiliteten til emulsjonen kan undersøkes ved hjelp av ulike metoder. Tre av disse, PCS, lysblokkade og mikroskopi ble nevnt i kapittel 1.3. Med disse metodene kan en undersøke fettdråpene i emulsjonen og bestemme MDD og andelen fettdråper over 5  $\mu\text{m}$  (PFAT5). Det finnes mange publiserte artikler hvor disse metodene er brukt til å undersøke stabilitet av

fettemulsjoner (Husson et al., 2003; Driscoll et al., 2006b; Driscoll, 2006). Mange av artiklene er publisert av David F. Driscoll som har vært en foregangsmann på området. En kan også gjøre målinger av zetapotensialet og pH for å få et ytterligere bilde av stabiliteten til emulsjonen (Husson et al., 2003; Chaieb et al., 2009).

I tillegg til kompatibilitetsstudier finnes det også eksempler i litteraturen hvor en har studert stabilitet av virkestoffet ved blanding med TPN ved hjelp av high performance liquid chromatography (HPLC). Med HPLC kan en se hvor mye av den initiale konsentrasjonen av et virkestoff som finnes igjen etter blanding med TPN og undersøke om det har dannet seg andre biprodukt som følge av kjemisk nedbrytning (Macias et al., 1985; Kirkham et al., 1995).

### **1.4.3 Kompatibilitetsstudier og barn**

Det finnes en del kompatibilitetsdata for parenterale ernæringsblandinger og legemidler til voksne. Det er imidlertid behov for å undersøke kompatibilitet mellom legemidler og parenteral ernæring gitt i doser og konsentrasjoner tilpasset barn. Data fra studier gjort på TPN-blandinger til voksne kan ikke uten videre ekstrapoleres til å gjelde blandinger beregnet til barn og resultater basert på at et legemiddel er gitt sterkeste konsentrasjon/maksimum dosering kan ikke nødvendigvis overføres til svakere konsentrasjoner/lavere dosering. (Veltri and Lee, 1996; Trissel et al., 1999) .

### **1.4.4 Legemidlene i denne studien – pH-verdier og eksisterende kompatibilitetsdata**

I dette kapitlet presenteres pH-verdier for legemidlene som inngikk i denne studien samt tilgjengelige kompatibilitetsdata for disse med TPN. Noen data er hentet fra publiserte artikler mens andre data er TPN-produsentene; Baxter, B.Braun og Fresenius Kabi sine egne data. Baxter og B.Braun sine data fås dersom man kontakter produsentene og det er derfor ikke oppgitt noen videre referanser til disse dataene. Fresenius Kabi sine kompatibilitetsdata er tilgjengelig via deres nettsider.

#### **1.4.4.1 Deksametason (deksametason natriumfosfat)**

Deksametason natriumfosfat i konsentrasjonen 0,5 mg/ml i natriumklorid 0,9 % har en pH-verdi på ca. 7,3 (Trissel, 2010).

Trissel et al. testet deksametason natriumfosfat i konsentrasjon 1 mg/ml i glukose 5% i blandingsforhold 1+1 med i ni ulike 3-i-1 TPN-blandinger (Trissel et al., 1999). Konklusjonen ble at disse TPN-blandingene var kompatible med legemidlet (Trissel et al., 1999). Det samme ble resultatet i Veltri og Lees sin studie med PN-blandinger uten fett tilpasset spedbarn, hvor deksametason natriumfosfat 4 mg/ml ble testet (Veltri and Lee, 1996).

#### **1.4.4.2 Fosfentyoin**

pH-verdien til fosfentyoin 75 mg/ml løsning er ca. 8,8. Fosfentyoin, er et prodrug til fentyoin (Statens legemiddelverk, SPC Pro-Epanutin).

Etter søk ble det ikke funnet artikler som omhandlet kompatibilitet mellom fosfentyoin og TPN. Det ble derimot funnet to artikler som omhandlet fentyoin. I en studie med fentyoin ble krystaller dannet umiddelbart etter blanding med TPN. Krystallene kunne observeres i lysmikroskop (100 x forstørrelse). pH-verdien til fentyoin var målt til 12 (Jaimovich and Rose, 1990). I en annen studie hvor kompatibilitet mellom fentyoin og TPN administrert via dobbellumenkateter ble undersøkt kunne de blant annet se hvite skyer av utfelling nær enden av kateteret. Studier i mikroskop viste at krystallene var 25 til 59  $\mu\text{m}$  i lengde og 5  $\mu\text{m}$  i bredde (Collins and Lutz, 1991).

#### **1.4.4.3 Furosemid**

pH-verdien til furosemid 10 mg/ml ligger på ca. 9 (Korrespondanse med Nycomed, 12.05.2011). Furosemid er løselig i alkaliske løsninger. I "Handbook on injectable drugs" står det at furosemid kan blandes med nøytrale eller svakt basiske løsninger med pH 7-10 eller med svakt sure løsninger med lav bufferkapasitet. Legemidlet skal ikke blandes med løsninger med pH under 5,5 (Trissel, 2010).

Furosemid 10 mg/ml viste seg å være stabil i en PN-blanding med alt inkludert utenom fett (Veltri and Lee, 1996). Små mengder utfelling ble dannet da furosemid (3 mg/ml) ble blandet med fire ulike PN-blandinger. PN-blandingene var uten fett til stede (Trissel et al., 1997). Ingen inkompatibilitet fant imidlertid sted i en annen studie med ni TPN (3-i-1) blandinger (Trissel et al., 1999).

Baxter har også undersøkt y-sett-kompatibilitet for ulike legemidler med Olimel®. I følge Baxters er furosemid (3 mg/ml og 6 mg/ml i 0,9 % NaCl) kompatibel med Olimel i blandingsforholdet 1+1.

Fresenius Kabi sine tester med *SmofKabiven*® viser at furosemid (1,5 mg/ml i glukose 5%) er kompatibel med denne TPN-blandingen i blandingsforholdene  $\approx$  1+1 og 1+2 (legemiddel + TPN) (Parallellinfusjoner / Y-sett infusjoner til *SmofKabiven*). Tester med to andre av deres tre-kammerposer (*Kabiven*® og *StructoKabiven*®) har vist det samme (Parallellinfusjoner / Y-sett infusjoner til Fresenius Kabis 3-kammerposer).

#### **1.4.4.4 Paracetamol**

I følge data fra Bristol-Meyers Squibb, produsenten av *Perfalgan*® (paracetamol 10 mg/ml), har deres preparat med paracetamol 10 mg/ml en pH-verdi på ca. 5,5. De oppgir også at legemidlet er relativt stabilt ved en pH mellom 5,0-6,0 (Korrespondanse med Bristol-Myers Squibb, 11.05.2011).

I følge Baxters komaptibilitetsdata er paracetamol (10 mg/ml) kompatibel med deres trekammerpose, Olimel® i blandingsforholdet 10 + 1 og i forholdet 5 + 1 (legemiddel + TPN). Det samme kan produsenten B Braun meddele for dere pose *NutTRIflex Lipid Special* i blandingsforhold  $\approx$  3 +1 (legemiddel + TPN).

Fresenius Kabi opplyser også at paracetamol (10 mg/ml) er kompatibel med trekammerposene *Kabiven*® og *Structo Kabiven* i blandingsforholdene  $\approx$  8 + 1 og 2 + 1



(legemiddel + TPN) (Parallellinfusjoner / Y-sett infusjoner til Fresenius Kabis 3-kammerposer).

#### **1.4.4.5 Ondansetron**

Ondansetron 2 mg/ml har en pH på mellom 3,3 og 4. I "Handbook on injectable drugs" står det at i løsninger med ondansetron kan det dannes utfelling av "free base" ved pH 5,7 og pH 7 og at denne utfellingen løser seg opp igjen ved pH 6,2. Det står også at det har vært observert utfellinger når ondansetron har blitt blandet med alkaliske legemidler (Trissel, 2010).

Når ondansetron (1mg/ml) ble blandet med ni ulike TPN-blandinger i blandingsforholdet 1+1 ble det for alle blandinger observert "oiling out" og separering av fettemulsjonen (Trissel et al., 1999). I kompatibilitetsstudien til Husson et.al, hvor kompatibilitet for ondansetron (0,32 mg/ml i glukose 5%) i simulert y-settinfusjon med tre ulike TPN poser ble testet, observerer de ingen destabilisering av fettemulsjonen, lik den Trissel beskriver (Husson et al., 2003). Ondansetron 1 mg/ml ble også funnet kompatibel med fire PN-blandinger uten fett (Trissel et al., 1997)

I en annen artikkel er stabilitet av ondansetron i en TPN blanding studert ved å tilsette ondansetron til TPN til en konsentrasjon (av ondansetron som hydrokloridsalt i posen) på 0,03 og 0,3 mg/ml (Kirkham et al., 1995). Forfatterne konkluderer med at blandingen er stabil ved 24°C i minst 48 minutt. I denne artikkelen er kompatibilitet undersøkt ved hjelp av HPLC og visuell inspeksjon. Etter undersøkelser på HPLC ble >96 % av den initiale konsentrasjonen av ondansetron gjenfunnet og retensjonstiden var relativt konstant (variasjon <1%). De nevner også at ingen utfelling av partikler ble sett etter at de hadde sentrifugert prøvene. (Kirkham et al., 1995)

Baxter oppgir at ondansetron (0,13 mg/ml i 0,9 % NaCl) er kompatibel med Olimel® i blandingsforholdet 3+1 (legemiddel + TPN).

## **2 Formålet med studien**

Hensikten med denne studien var å utvikle og validere metoder for å teste kompatibilitet mellom TPN og legemidler. Både metoder for deteksjon av destabilisering av fettemulsjonen og for deteksjon av partikulær utfelling i vannfasen skulle etableres. Videre var målet å fremskaffe kompatibilitetsdata for parallellinfusjon av aktuelle legemiddelkandidater og TPN-blandinger gitt i doser tilpasset barn mellom 10-50 kg.

### 3 Materialer og metoder

#### 3.1 Materialer

Tabell 1 viser en oversikt over hvilken TPN-pose som ble testet, tilsettingene som ble gjort til denne, legemidlene som inngikk i studien samt fortynningsmedier som ble brukt til å blande ut legemidlene. Handelsnavn, produsent og lot/batchnr. er ført opp.

**Tabell 1: Oversikt over TPN-posser, tilsettinger, legemidler og fortynningsmedium brukt i forsøkene**

TPN-blanding	Produsent	Lot/batchnr.
Olimel® N5E <sup>1</sup>	Baxter	10J11N40
Tilsettinger	Produsent	Lot/batchnr.
Tracel® <sup>1</sup>	Fresenius Kabi	12DLR14, 12DMR05
Vitalipid® <sup>1</sup>	Fresenius Kabi	10DI5592, 10DI5905, 10DM9323
Solvit® <sup>1</sup>	Fresenius Kabi	10DI5747, 10DL8422, 10DM9281
Legemidlene	Produsent	Lot/batchnr.
Aciklovir <sup>1</sup>	Hospira	X171213AA, X101213AB
Fortecortin® (deksametason) <sup>1</sup>	Merck Pharma GmbH	119386, 122120
Furix® (furosemid) <sup>1</sup>	Nycomed Pharma	10559375
Ondansetron <sup>1</sup>	Copyfarm	9278, 18DI32602, 18D350301
Perfalgan® (paracetamol) <sup>1</sup>	Bristol-Myers Squibb	0M44297
Pro-Epanutin® (fosfenytoin) <sup>1</sup>	Pfizer	43113F
Fortynningsmedium	Produsent	Lot/batchnr.
Glukose 50 mg/ml (Viaflo®)	Baxter	10G04G60, 10K13G61, 10I10E7P
Natriumklorid 9mg/ml (Viaflo®)	Baxter	10F18G61, 11A18E7L

<sup>1</sup>Se i Appendiks A for detaljert fortegnelse over virkestoff og hjelpestoffer

### **3.2 Instrumenter**

1. Agilent 8453 UV-visible Spectroscopy system, Agilent Technologies, USA
2. Zetasizer nanoseries (nano-z), Malvern Instruments, UK
3. Accusizer 780 Optical Particle Sizer modell LE 400-0.5, Nicomp particle sizing systems, USA
4. Submicron Particle Sizer Modell 370, Nicomp particle sizing systems, USA
5. Zeiss Axioskop 451485 Light microscop, Carl Zeiss AG, Tyskland
6. Canon EOS 300D Digital, Canon, Japan
7. Objektiv 456029 0,25 X, Carl Zeiss AG, Tyskland
8. Metrohm 744 pH Meter, Metrohm AG, Sveits
9. Biofuge Stratos 75005282, Heraeus Instruments, Tyskland
10. 8 x 50 ml Fixed angle rotor 3335, Heraeus Instruments, Tyskland
11. Branson 1510 ultrasonic cleaner modell 1510 E-MT, Branson, USA
12. Branson 5510 ultrasonic cleaner modell 5510 E-MT, Branson, USA
13. LaminarFlow Reinraumbench Biosafe-HCH-4 nr: 90336, Klasse II, SKAN AG, Sveits
14. Biocap 189 2000, Erlab, Frankrike
15. MS2 Minishaker, Chiron AS, Norge
16. Millipore vacuum pump XF54 230 50, Millipore, Frankrike
17. Milli-Q synthesis QGARD00RI, Millipore, Frankrike
18. Memmert varmeskap, Memmert, Tyskland

### **3.3 Dataprogram**

1. Spektrofotometer: Uv-visible Chemstation Software, 845 x UV-visible system, Tyskland
2. Zetasizer: Software (6.01), UK
3. Accusizer: Windows SW780 Software, (1.55), USA
4. Submicron Particle Sizer: Windows CW370 software (1.68), USA

### 3.4 Annet utstyr

1. Tyndall lyskilde: 75-watt halogen lyspære i en skrivebordslampe dekt med en aluminiumsplate med et 2 cm hull i.
2. Tyndall prøverør: Soda-lime glass, lengde: 40 mm, diameter: 16mm, flat bunn.
3. Zetasizer nanoseries: Folded capillary cells DTS 1060, Malvern, UK
4. Til turbiditetsmålinger: kvartskyvette
5. PCS-prøverør: Disposable culture tubes, Borosilicate glass 6x50 mm (art.nr:60P650B), Kimble Chase, USA
6. Sentrifugerør: Disposable/ graduated/conical/sterile 50 ml centrifuge tubes with screw caps (525-0156), VWR, USA
7. Sprøyter: Omnifix® luer/luer lock, B.Braun, Tyskland
8. Kanyler
9. Sprøytefilter: Arodisc Syringe filter w/0,2 µm Suport® Membrane, PALL, USA
10. Nalgene 75 mm Bottle top filter – 500 ml (0,2 µm), (cat.nr: 291- 4520), USA
11. Adapter: -PhaSeal injector luer lock (REF N35), Carmel Pharma ab, Sverige  
-PhaSeal infusion adapter (REF C100), Carmel Pharma ab, Sverige
12. Objektglass
13. Dekkglass
14. Immersjonsolje
15. Latexpartikler 10 µm og 800 nm: Polymer Microsphere™ Size Standards, Brookhaven, USA
16. Pasteur glasspipetter
17. Duranflasker
18. Lavpartikkulære hansker
19. Lavpartikkulære spritservietter til renrom
20. Injeksjonstørk
21. Armbeskyttere
22. Hetter

### **3.5 Definerings av prosjektet**

#### **3.5.1 Aldersgrupper**

Som ledd i arbeidet med å avgrense prosjektet, ble det valgt å fokusere på ernæring og legemidler tilpasset barn i vektlassene 10, 20, 30, 40 og 50 kg. Dette vil si barn i alderen ca. 1-15 år (vekstkurver, [www.vekststudien.no](http://www.vekststudien.no)).

#### **3.5.2 TPN-blandingen**

For å kartlegge hvilke TPN-blandinger som brukes til barn ved norske sykehus i dag ble det sendt ut e-post til alle farmasøyter tilknyttet Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. I appendiks B kan en se oversikt over svarene som kom inn. Med bakgrunn i disse tilbakemeldingene og samtaler med farmasøyt (Ingrid Grønlie, spesialist i sykehusfarmasi) og sykepleier fra barneklubben ved Haukeland Universitetssykehus og med barnelege og sykepleier ved barnelegeavdelingen ved Universitetssykehuset i Tromsø, ble det planlagt å teste relevante poser for barn fra produsentene Baxter og B.Braun. I tillegg var det interessant å ta med to nye ernæringsposer for barn (Standard 10-15 kg og Standard 15-40 kg) som Fresenius Kabi kom ut med i januar 2011. På grunn av tidsbegrensningen på dette prosjektet ble det ikke tid til å teste alle posene som først tenkt. Posen som ble valgt var Olimel® N5E (Baxter). Olimel skal etter hvert erstatte Oliclinomel, en TPN-pose som har vært mye i bruk til barn ved norske sykehus til nå.

#### **3.5.3 Legemidlene**

Aktuelle legemiddelkandidater for kompatibilitetsstudien ble valgt ut på bakgrunn av e-postkontakt med farmasøyter tilknyttet nettverket og gjennom diskusjoner med farmasøyt (Ingrid Grønlie, spesialist i sykehusfarmasi) og sykepleier fra barneklubben ved Haukeland Universitetssykehus og med barnelege og sykepleier ved barnelegeavdelingen ved Universitetssykehuset i Tromsø. Det ble sammenfattet en liste over legemidler det var relevant å administrere sammen med TPN. Denne lista inkluderte legemidler i gruppene antiinfektiva, analgetika, antiemetika, diuretika, antiepileptika, antihypertensiva og

antiinflammatoriske midler og fokuserte på legemidler som skulle gis med lang infusjonstid (>15 min), kontinuerlig eller med høy frekvens i løpet av døgnet. Prosjektet og videre testing ble på dette tidspunkt delt opp i to adskilte masteroppgaver. Den ene oppgaven hadde antiinfektiva i fokus (Kristin Aasarød) og den andre oppgaven, denne, ble konsentrert rundt de resterende legemiddelgruppene nevnt ovenfor. Innenfor disse legemiddelgruppene ble følgende legemidler valgt ut: paracetamol, morfin, ketobemidon, ondansetron, metoklopramid, furosemid, fenytoin, klonidin, metylprednisolon og deksametason. Det viste seg etter hvert at det ikke ble tid til å teste alle legemidlene. Paracetamol, ondansetron, furosemid, fosfenytoin og deksametason var de fem legemidlene som ble testet.

### **3.6 Beregning av blandingsforhold**

For å kunne simulere det som skjer når et legemiddel og TPN gis som parallellinfusjon, var det nødvendig å vite hvor mye legemiddel som ville møte hvilken mengde TPN i infusjonsslangen. Dette vil avhenge av hvor stort volum som skal gis av legemiddel/TPN samt hvilken infusjonstid dette skal gå inn på. Volum av legemiddel avhenger av dosen som skal gis og legemiddelkonsentrasjonen. Følgende avsnitt beskriver hvordan blandingsforholdene ble beregnet.

På bakgrunn av data oppgitt i TPN-produsentens SPC (Statens legemiddelverk, SPC Olimel N5E) ble det regnet ut hvor mye glukose, fett, aminosyrer, kalorier, kalsium, kalium, natrium, magnesium og fosfor hver ml TPN inneholdt. Videre ble innholdet av de samme næringsstoffene per 15, 20, 25, 30...100 ml TPN beregnet. Ved å se på hva som var anbefalte mengder av de ulike næringsstoffene til barn, oppgitt per kilo kroppsvekt per dag i ESPEN/ESPGHAN sine retningslinjer (Koletzko et al., 2005), kunne en bestemme hvor mange ml TPN/kg/dag som måtte administreres for å møte dette behovet. Dette volumet ble identifisert for hver vektklasse (10, 20, 30, 40 og 50 kg). Mengden TPN/kg/dag (ml/kg/dag) ble så ganget opp med antall kilo innenfor hver vektklasse. Et barn på 10 kilo, som ut i fra beregningene trengte 75 ml TPN/kg/dag, trengte følgelig totalt 750 ml TPN/dag (10 kg x 75 ml/kg/dag). Ved å gå ut i fra at det totale volumet av TPN enten blir gitt som en 12- eller 24-timers infusjon, ble infusjonshastighetene i ml/time beregnet for begge infusjonstider. For legemidlene ble egnet dosering for hver vektklasse, infusjonstid og anbefalt styrke

(fortynning) identifisert ved hjelp av BNF for children (BNF for children. Paediatric Formulary Committee.), legemidlenes produktomtaler (SPC) og blandetabeller (Barnelegeforeningens blandetabeller, 2005), i tillegg til veiledning fra farmasøyt ved Haukeland Universitetssykehus. (I Appendix H finnes en tabell som viser notater for dosering, infusjonstid etc. for de ulike legemidlene fra relevante kilder). Antall ml legemiddel som det var aktuelt å administrere ble funnet ved å dele dosen (mg) som skulle gis på legemidlets konsentrasjon (mg/ml). Legemidlets infusjonshastighet (ml/time) ble så beregnet ved å dele antall ml på infusjonstiden (min) og gange dette med 60 min (ml/min x 60 min). Ved å dele legemidlets infusjonshastighet (ml/time) på infusjonshastigheten til TPN (ml/time) fikk en frem et forholdstall som gjenspeilte blandingsforholdet mellom de to i infusjonssettet. Som et eksempel: dersom forholdet legemiddel (ml/time)/TPN (ml/time) var lik én, ville det si at blandingsforholdet mellom legemiddel og TPN var 1+1 under infusjonen. For hvert legemiddel ble flere mulige blandingsforhold identifisert basert på de ulike vektklassene. Blandingsforholdet 1+1 skulle alltid testes. I tillegg ble ytterligere to blandingsforhold plukket ut. Disse skulle representere ytterpunktene; lite legemiddel og mye TPN, og omvendt.

### **3.7 Forberedelser før testene: klargjøring av utstyr og prøveløsninger (TPN og legemidler)**

#### **3.7.1 Håndtering og utblanding av TPN-posen**

All håndtering foregikk under aseptiske betingelser i vertikal LAF-benk. Aseptisk arbeidsteknikk ble benyttet.

TPN-posen ble blandet ut som beskrevet i produsentens SPC (Statens legemiddelverk, SPC Olimel N5E) I korte trekk ble 3-kammer-posen rullet sammen fra toppen og ned til halve av posens lengde. Forseglingene mellom de tre kamrene ble da brutt. For å blande innholdet ble posen så vendt ca. tre ganger. Videre ble posen tilsatt maks tillatt mengde (etter informasjon fra Baxter) av sporelement (to ampuller Tracel), fettløselige vitaminer (to ampuller Vitalipid Adult) og vannløselige vitaminer (to hetteglass Soluvit). Se tabell 2 for beskrivelse av hvordan tilsettingene ble gjort.



**Tabell 2: Prosedyre for tilsetninger til TPN-posen**

Trinn	Prosedyre
I	Tilsett 2 ampuller (10 ml) med Tracel. Vend posen 10 ganger.
II	Trekk opp innholdet fra 1 ampulle (10 ml) Vitalipid adult og overfør til et hetteglass Soluvit. Løs opp Soluvit og overfør blandingen til posen. Vend posen 10 ganger.
III	Gjennta trinn II.

For å unngå å stikke for mange ganger i membranen på infusjonsporten under uthenting av TPN til testene, ble det koblet på en adapter og injector til porten av typen PhaSeal infusion adapter (REF C100) og PhaSeal injector luer lock (REF N35), Carmel Pharma ab, Sverige.

Etter utblanding ble TPN-posen oppbevart i kjøleskap (fire grader celsius) i inntil syv døgn før den ble kastet og en ny pose ble blandet ut. Under forsøkene lå posen også en del i LAF-benken ved romtemperatur av praktiske årsaker. I følge SPC er posen, etter utblanding og tilsetninger, stabil 7 dager i kjøleskap (2-8 grader celsius) etterfulgt av 48 timer i romtemperatur (høyst 25 grader) (Statens legemiddelverk, SPC Olimel N5E).

### **3.7.2 Håndtering og utblanding av legemidlene**

All håndtering foregikk under aseptiske betingelser i vertikal LAF-benk. Aseptisk arbeidsteknikk ble benyttet.

I de tilfeller hvor legemidlet ikke kom ferdig fortynnet fra produsenten eller når det var ønskelig med en annen konsentrasjon, måtte legemidlet blandes med et egnet fortynningsmedium. Dette var fortrinnsvis glukose 50 mg/ml. Natriumklorid 9 mg/ml ble brukt når glukose var upassende av kompatibilitetshensyn. Kun furosemid ble fortynnet i NaCl da enkelte kilder hevdet at glukose ikke egnet seg (BNF for children. Paediatric Formulary Committee.; King Guide to Parenteral Admixtures, via Lexicomp). Paracetamol (Perfalgan®) kom ferdig fortynnet fra produsenten og ble ikke fortynnet ytterligere. De andre legemidlene ble fortynnet i glukose. Det ble tatt hensyn til at infusjonsposene, som

legemidlene ble fortynnet i, var overfylt med væske fra produsentens side. Basert på hvor mye legemiddel som skulle blandes ut og det produsentens oppga om overfyllingsgrad, ble det regnet ut hvor mye væske som måtte trekkes ut av posen (og kastes) for å få riktig mengde væske til videre fortynning. Se appendiks F for informasjon om Baxter sine Viaflo®-poser. Etter utblanding ble legemidlene oppbevart under de betingelser (tid og sted) som var anbefalt i legemidlenes produktomtaler (SPC). I noen tilfeller eksisterte det utvidete stabilitetsdata for legemidlene utblandet i de aktuelle infusjonsposene (Baxter Viaflo®). Slik informasjon kunne man hente ut fra Baxters Stabforum etter å ha fått tilgang (Stability data for drugs admixed in Baxter devices). Legemidlene ble da oppbevart i overensstemmelse med det som var oppgitt der. For hvert enkelt legemiddel ble det utarbeidet arbeidssedler for hvordan tilberedningen skulle gjøres slik at eventuelt uventede resultater eller andre uregelmessigheter kunne spores. Se to eksempler på arbeidssedler i appendiks G.

### **3.7.3 Tillaging av partikkelfritt vann**

Partikkelfritt vann ble brukt til vasking av utstyr, til målinger med Accusizer (partikkelteller/lysblokade) og til å fortynne enkelte prøver. Det var nødvendig å ha vannet så partikkelfritt som mulig for å unngå å tilføre partikler til prøvene og dermed få falske positive svar under analysene.

I begynnelsen ble det laget partikkelfritt vann ved å filtrere destillert vann gjennom et Bottletop-Nalgene-filter koblet til en vakuumpumpe. Denne prosedyren var tidkrevende og ble senere byttet ut ved å ta i bruk Milli-Q-vann i stedet. Duranflasker ble brukt til å oppbevare det partikkelfrie vannet. Duranflaskene måtte være rene og partikkelfrie før bruk. For å få løs eventuelle partikler på veggene ble Duranflaskene fylt helt opp med Milli-Q-vann og satt på sonikering i ultralydbad i 15 min (se figur 4). Flaskene ble så tømt. Dette ble gjort hver uke (mandag). Hver dag, inkludert etter den ukentlige sonikeringen, ble flaskene skylt tre ganger ved å fylle dem med en liten mengde Milli-Q-vann, riste dem kraftig, for så å tømme vannet ut. Flaskene var nå klare til bruk og ble fylt opp med Milli-Q-vann. Partikkelinnholdet i alle flaskene ble bestemt ved hjelp av partikkeltelling (lysblokade i Accusizer) for å forsikre om at vannet var rent: prøver på 5 x 5 ml (totalt 25 ml) ble tatt ved å la instrumentet suge direkte fra flasken. Tubings og sensor på Accusizer var på forhånd

skylt gjennom med Milli-Q-vann inntil sensor viste under 50 partikler per ml. Vannet skulle være bra nok etter kravene i den Europeiske Farmakopé hvor det står i kapittel 2.9.19 *Particulate contamination: sub-visible particles*, at partikkelfritt vann ikke skal ha mer enn 25 partikler med størrelse  $\geq 10 \mu\text{m}$  for prøveuttaket (se over) på til sammen 25 ml (Ph.Eur 7th ed. 2011). Det ble også satt et eget krav om at vannet ikke skulle ha mer enn 100 partikler per ml uavhengig av størrelse (ved terskelverdi  $0,5 \mu\text{m}$ ). Den sistnevnte verdien ble valgt fordi det i instrumentets (Accusizer) brukermanual var oppgitt at bakgrunnsstøyen av partikler ikke burde være over 100/ml.



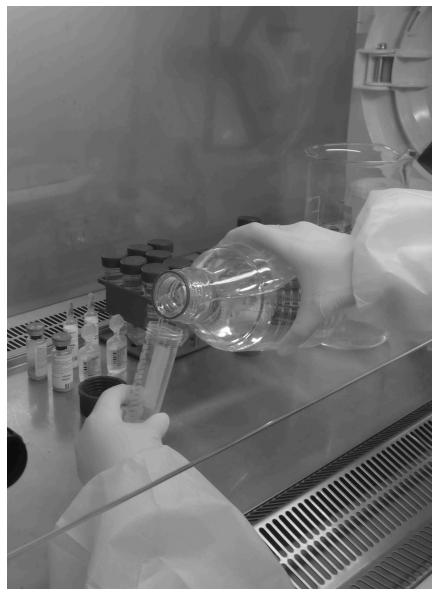
**Figur 4** Sonikering av Duranflasker

#### **3.7.4 Vasking av sentrifugerør**

Sterile sentrifugerør (Conical, VWR, USA) ble brukt til å blande ut prøver og til å fortenne prøver til partikkeltelling (lysblokade/Accusizer). Sentrifugerørene måtte også være partikkelfrie. Ulike vaskeprosedyrer ble forsøkt underveis, den som blir beskrevet under er den som ble gjeldende til slutt.

Det antall sentrifugerør som var nødvendig til dagens tester ble funnet fram. Sentrifugerørene ble fylt med Milli-Q-vann og sonikert i 15 min. Inne i LAF-benk ble vannet tømt ut og rørene ble skylt én gang med Milli-Q-vann ved å fylle over en liten mengde, riste dem kraftig før så å tømme ut. Se figur 5.

For å kvalitetssikre vaskeprosedyren ble tre rør tatt ut for å måle partikkelmengden i disse. Stikkprøverørene ble fylt med Milli-Q-vann og målt på partikkeltelleren (Accusizer) ved å la instrumentet ta ut prøver på 5 x 5 ml (totalt 25 ml). Tubings og sensor på Accusizer var på forhånd skylt gjennom med Milli-Q-vann inntil sensor viste under 50 partikler per ml. Sentrifugerørene skulle være tilstrekkelig partikkelfrie både etter kravene i Ph.Eur og etter kravene oppgitt i brukermanualen til instrumentet (se avsnitt 3.7.3). Kravet for partikkelfrihet ble imidlertid endret underveis. Opp til 200 partikler per ml ble akseptert i stedet for kravet på 100 partikler per ml.



**Figur 5: Vasking av sentrifugerør**  
Sentrifugerørene blir vasket med Milli-Q-vann i LAF-benk med vertikal luftstrøm.

### 3.8 Metodeutvikling og validering

Før en kunne gå i gang med å teste kompatibilitet måtte en sørge for å ha egnede metoder på plass. Dette kapitlet omhandler de ulike analysemetodene som ble forsøkt, med beskrivelse av hvordan de ble utført og validert. I kapittel 3.9 omtales kun de metodene som faktisk ble brukt i de endelige testene.

Begrepsavklaring: Når begrepet *fullemulsjon* brukes betyr dette TPN, med alle bestanddeler inkludert fett, i blanding med legemiddel. Med *vannfase* menes det TPN-blandingen, uten fett (fjernet ved sentrifugering), i blanding med legemiddel.

### **3.8.1 Analyse av fullemulsjonen**

#### **3.8.1.1 Prøveopparbeidelse**

Prøveopparbeidelsen ble utført i vertikal LAF-benk under aseptiske betingelser.

Ut i fra hvilket blandingsforhold, mellom legemiddel og TPN, som skulle testes, ble riktig mengde legemiddel, i rett konsentrasjon, kombinert med riktig mengde TPN i rene sentrifugerør. Tre paralleller av hvert blandingsforhold skulle testes. Blandingsrekkefølgen var alltid slik at legemidlet ble overført til tre sentrifugerør først. Deretter ble TPN overført til de samme rørene. Rørene ble så vendt ti ganger for å blande.

Til testene på fullemulsjonen laget man omkring ti ml prøve av hver parallell. For å teste blandingsforholdet 1+1, ble derfor fem ml legemiddel og fem ml TPN blandet. For blandingsforholdet 2+5, ble fire ml legemiddel blandet med ti ml TPN. Ti ml prøve var altså ikke en absolutt verdi, men man blandet legemiddel og TPN i volum som var mest praktisk ut i fra det beregnede blandingsforholdet og som gav et totalvolum nærmest mulig ti ml (se eksempler på arbeidssedler i Appendiks G).

#### **3.8.1.2 Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ved hjelp av PCS**

PCS ble brukt til å bestemme den gjennomsnittlige dråpestørrelsen (hydrodynamisk diameter) til fettdråpene i fullemulsjonen og for å se om denne størrelsen endret seg etter at TPN ble blandet med legemiddel. Testene ble utførte i henhold til en intern SOP (se Appendiks C). SOPen er egentlig skrevet for liposomdispersjoner og en må derfor se bort i fra det som kun gjelder slike blandinger. Milli-Q-vann ble brukt som fortynningsmedium

(dvs. ”solvent” i SOP). Brytningsindex: 1.333 og viskositet for vann ved 24°C: 0,9111 cP ble benyttet.

Metoden ble validert ved å gjøre målinger på en stabil emulsjon; nylig utblandet TPN, og en ustabil emulsjon; TPN varmet i varmeskap i tre døgn ved ca. 45 grader celsius.

### **3.8.1.3 Dråpetelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer)**

Andelen store fettdråper i emulsjonen (”large diameter tail” (PFAT5)) og hvordan denne størrelsesfordelingen endret seg etter at TPN ble blandet med legemiddel ble undersøkt ved hjelp av lysblokkade (Accusizer). Testene ble utført slik som beskrevet i en intern SOP (se Appendiks C) med noen endringer/tillegg (se under). Denne SOPen er egentlig skrevet for liposomdispersjoner og en må se bort i fra det som kun gjelder slike blandinger. Løsningsmidlet, eller fortynningsmediet som ble brukt var Milli-Q-vann. Punktet ”filtrering av løsningsmiddel”, beskrevet i SOP, ble derfor utelukket. ”Threshold” ble satt til 0,5 µm og instrumentet ble stilt inn på ”Sel.Summmation Range” Både før målingene startet og mellom hver måling ble sensor og tubings skylt med løsningsmidlet. Skyllingen var god nok når sensoren viste at antall partikler var under 50/ml. Til å fortynne prøvene i ble det, i stedet for Nunclon-flasker, brukt sentrifugerør. Disse var vasket slik som beskrevet i kapittel 3.7.4 og ble ikke vasket på nytt før partikkelinnholdet i hvert enkelt rør ble målt. Inntil 200 partikler/ml ble god tatt.

Prøvene måtte fortynnes tilstrekkelig til at sensoren i instrumentet kunne telle en og en fettdråpe. Prøvene ble fortynnet med Milli-Q-vann i forholdet 1+1, helt til man kom under 9000 partikler/ml og til en fortynning gav en halvering av antall partikler/ml fra sist måling. (Se mer om dette i SOP.) For å slippe å gjøre veldig mange 1+1 fortynninger, ble det alltid gjort en kraftig fortynning av prøvene før den første målingen. Heretter kalt initialfortynning: Én dråpe prøve ble overført til et sentrifugerør. Røret ble så fylt opp med Milli-Q-vann til 40 ml. Røret ble vendt 10 ganger for å blande prøven. Prøvene ble så fortynnet 1+4 to ganger og så 1+1 (til sammen  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{32}$ ). Den første målingen ble tatt og prøven ble deretter fortynnet i forholdet 1+1 inntil man var i rett måleområde, j.f det som er beskrevet over. Det var viktig å notere vekta på sentrifugerøret, den første dråpen med prøve og underveis i

fortynningen for å hele tiden ha kontroll med hvor mye prøven hadde blitt fortynnet. Mellom hver fortynning ble røret vendt 10 ganger for å blande.

Egentlig skulle man beregne PFAT5 ved hjelp av en egen likning (se Appendiks E). I og med at dataene som ble hentet ut av Accusizer ikke inneholdt parameteren "Spherical volume of a defined range" (se likning) var det ikke mulig å regne ut PFAT5. Likningen ble gjort kjent for oss veldig sent i prosessen og det var derfor ikke mulig å regne ut PFAT5-verdier. I stedet ble antall fettdråper over 5  $\mu\text{m}$  som partikkeltelleren hadde telt lest av. Dette tallet ble dividert på antall partikler telt totalt og så ganget med 100 for å få antall partikler over 5  $\mu\text{m}$  i prosent.

Metoden ble validert ved å gjøre målinger på stabil og ustabil emulsjon jf. validering av PCS (se kapittel 3.8.1.2).

#### ***3.8.1.4 Visuell inspeksjon ved hjelp av mikroskopi***

Fulllemulsjonens utseende etter blanding med legemiddel ble studert ved hjelp av et mikroskop. Det ble brukt en forstørrelse på 100 x 10. En liten dråpe prøve ble tatt ut ved hjelp av en mikropipette og plassert på et rent objektglass. Et dekkglass ble lagt forsiktig over preparatet. En dråpe immersjonsolje ble så applisert oppå dekkglasset. Fokuset ble stilt inn inntil man fikk øye på fettdråpene i emulsjonen. Hele preparatet ble studert og det ble tatt bilder ulike steder på preparatet.

For å vite hvordan en ustabil TPN-emulsjon så ut, ble både en stabil TPN-emulsjon og en ustabil TPN-emulsjon studert i mikroskopet. En ustabil prøve ble laget på følgende måte: TPN ble tappet over i et begerglass og dekt med parafilm og deretter med aluminiumsfolie. Dette ble så plassert i et varmeskap ved 40°C. Prøver ble tatt av emulsjonen og undersøkt i mikroskopet etter 1 time, 3 timer, 5 timer, et døgn, to døgn, tre døgn og fire døgn etter at emulsjonen ble satt til varming. Disse observasjonene ble så sammenlignet med en prøve av helt frisk TPN som nettopp var blandet ut.

### **3.8.1.5 pH**

Det ble målt pH på blandingene av legemiddel og TPN. En del (ca. 2 ml) av fullemulsjonen ble overført til et dramsglass og pH ble målt ved hjelp av et pH-meter som ble kalibrert hver dag med buffere med pH 4 og 7. Det ble også målt pH på kun TPN (uten tilstedeværelse av legemiddel) og ved ulike tidspunkt etter utblanding av TPN-poseden, til bruks som referanser.

### **3.8.1.6 Zetapotensiale**

Zetapotensialet ble målt ved hjelp av en Malvern Zetasizer. Følgende innstillinger ble brukt under målingene og registrert som egen SOP i programvaren:

- Materiale: emulsjon (refraktiv index: 1,500; absorpsjon: 0,00)
- Fortynningsvæske: vann (refraktiv index: 1,330; temp.: 25°C; viskositet: 0,8872 cP; dielektrisitetskonstant: 78,5)
- Modell: Smoluchowski F(Ka) 1,5
- Temperatur: 25°C
- Equilibration time: 120 sek
- Celle: DTS1060C – Clear disposable cell
- Minimum runs: 15
- Maksimum runs: 100
- Antall målinger: 3

Hver dag før målingene startet og mellom hver måling ble prøvecellen skylt med ca. to ml 96% etanol. Deretter ble cella skylt tre ganger med destillert vann.

Én µl av prøven og én ml destillert vann ble overført til et eppendorfrør. Dette gav ca. en 1/1000 fortynning (Husson et al., 2003). Prøven ble så blandet ved hjelp av en vortexmikser. Flow cella ble fylt opp med den fortyndede prøven ved hjelp av en sprøyte. En måtte være forsiktig slik at en ikke tilførte luftbobler til cella. Prøvene ble så målt. For å ha en idé om hvordan zetapotensialet forandret seg når TPN-emulsjonen ble mer ustabil ble det målt zetapotensiale på nylig utblandet TPN (uten tilstedeværelse av legemiddel) og på TPN (uten



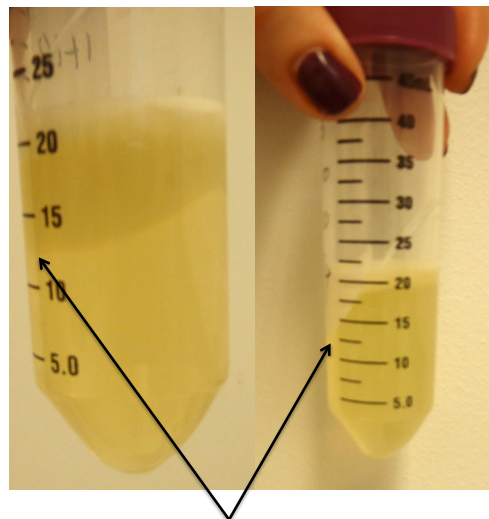
legemiddel til stede) som hadde stått i varmeskap ved ca. 40°C i henholdsvis ett døgn og fire døgn. Det ble også målt zetapotensiale på ren TPN ved ulike tidspunkt etter at posen var blandet ut for å ha kontroll med hvordan stabiliteten eventuelt forandret seg i holdbarhetsperioden på syv dager.

### 3.8.2 Metoder for analyse av vannfasen

#### 3.8.2.1 Prøveopparbeidelse

Prøveopparbeidelsen for analyse av vannfasen var lik den for fullemulsjonen (se 3.8.1.1), men med noen endringer og noen flere trinn beskrevet i de neste avsnittene.

I og med at TPN har ett melkehvitt utseende på grunn av fettfasen var det ikke mulig å se etter eventuelle partikler uten å fjerne fett. For å skille fettfasen fra vannfasen ble prøvene satt til sentrifugering ved 15 000 x g i 20 min ved 23°C. Se figur 6.



Grensen mellom fettfasen (øverst) og vannfasen etter sentrifugering

**Figur 6: Bilde av et sentrifugerør med prøve etter sentrifugering.**

Til forskjell fra fullemulsjonen, hvor en trengte ca. ti ml prøve, måtte en til vannfaseprøvene ha nærmere 20 ml prøve. Dette var fordi det med et større volum var lettere å pipettere av fettfasen.

Etter sentrifugering ble fettfasen og deler av vannfasen pipettert forsiktig av ved hjelp av en glass pasteur-pipette koblet til en vakuumpumpe. Det ble pipettert av så mye at en stod igjen med ca. fem ml av vannfasen. For å blande den resterende vannfasen og få eventuell utfelling opp fra bunnen, ble det brukt en fem ml sprøyte med kanyle til å trekke vannfasen opp og ned noen ganger. Vannfasen ble så trukket opp i den samme sprøyta for overføring.

Til de turbidimetriske målingene og testene med Tyndall-metoden (se 3.8.2.3 og 3.8.2.4) ble det i tillegg til de tre parallellene med prøve laget et fjerde sentrifugerør. Dette røret ble fylt med samme mengde TPN som prøverørene, men i stedet for legemiddel, ble det fylt med Milli-Q-vann filtrert på nytt gjennom et 0,22 µm sprøytefilter. Dette ble gjort fordi en i disse testene trengte en negativ kontroll å sammenligne prøvene med og da måtte en fortynne TPN like mye som legemidlet ville ha gjort. Vannfasen fra den negative kontrollen ble behandlet på same måte som for prøvene.

### **3.8.2.2 Partikkel telling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer)**

Ved hjelp av lysblokkade ble det forsøkt å måle antall partikler i prøvene og å bestemme deres størrelse. Utførelsen ble gjort slik som beskrevet i kapittel 3.8.1.3) med noen endringer i måten prøvene ble fortynnet. I stedet for én dråpe ble det tilsatt én ml av prøven (vannfasen). Det ble så fylt opp med 40 ml Milli-Q-vann. Prøven ble deretter målt og fortynnet 1+1 inntil den var tilstrekkelig fortynnet j.f kapittel 3.8.1.3 og SOP (Appendiks C).

Et regneark, se Appendiks D, ble brukt til å regne ut antall partikler per ml i den opprinnelige prøven.

Som en validering av metoden ble det tilsatt 800 nm partikler til TPN. Prøven ble sentrifugert før vannfasen ble fortynnet og målt på instrumentet. Målingen ble sammenlignet med en måling på vannfasen til TPN uten partikler.

For å se om instrumentet var i stand til å detektere en eventuell utfelling, ble metoden brukt til å gjøre målinger på en prøve med aciklovir blandet med TPN i forholdet 1+1. I flere tidligere kompatibilitetsstudier har det blitt rapportert om dannelse av utfelling når aciklovir blandes med TPN (se introduksjon kapittel 1.4.1). Det ble også gjort målinger på vannfasen til ren TPN (uten legemiddel) for å ha en negativ kontroll å sammenligne med.

### ***3.8.2.3 Påvisning av partikulær utfelling ved turbidimetri (reduisert transmittans)***

Til målingene ble det brukt en kvartskyvette og spektrofotometeret ble innstilt på å måle transmittans ved 550 nm (Tho et al., 2005). Før målingene ble kyvetten vasket tre ganger med destillert vann ved hjelp av en plastpipette. Kyvetten ble så skylt ytterligere med Milli-Q-vann filtrert på nytt gjennom et 0,22 µm sprøytefilter. En blank prøve, bestående av Milli-Q-vann filtrert på nytt gjennom et 0,22 µm filter, ble målt før målingene på selve prøvene startet. De tre parallellene av et blandingsforhold ble så målt, etterfulgt av den negative kontrollen med kun TPN og Milli-Q-vann. Ca. to ml prøve var nødvendig for å fylle kyvetten tilstrekkelig under målingene.

Metoden ble validert ved å gjøre turbiditetsmålinger på vannfaseprøver av TPN + Milli-Q-vann i forholdet 1+1 og sammenligne dette med målinger av TPN + aciklovir (1+1) og av TPN + ondansetron (1+1). TPN blandet med aciklovir er kjent for å føre til utfelling mens det ikke er rapportert om utfelling som følge av at TPN og ondansetron blandes. Det ble blandet og målt fire paralleller av TPN + Milli-Q-vann og to paralleller av TPN + aciklovir og TPN + ondansetron.

### ***3.8.2.4 Påvisning av partikulær utfelling ved Tyndallmetoden***

Et begerglass ble fylt med tyndallrør og Milli-Q-vann. Begerglasset ble dekt med parafilm og sonikert i 15 min i ultralydbad. Inne i LAF-benken ble rørene skylt tre ganger med Milli-Q-vann. Ca. tre ml av hver parallell med prøve ble overført til hvert sitt Tyndallrør. Et fjerde tyndallrør ble fylt med 3 ml av negativ kontroll, altså prøven laget med kun TPN og Milli-Q-vann. Tyndallrørene ble til slutt dekt godt til med to lag parafilm. Utsiden av tyndallrørene

ble tørket av med linsepapir. Prøvene ble så inspisert for mulig partikulær utfelling ved å studere dem i et kraftig fokusert lys i et mørkt rom (Se beskrivelse av tyndalllyskilden i kapittel 3.4). Lyset ble plassert mot bunnen av røret og prøven ble undersøkt ved å se med 90 graders vinkel rett mot røret med en svart papplate som bakgrunn (se figur 7). Røret ble forsiktig snudd/hvirvlet litt på for å lettere få øye på eventuelle partikler som fløt rundt. De tre parallellene av et blandingsforhold ble sammenlignet med negativ kontroll.

Metoden ble validert ved å gjennomlyse de samme blandningene som er nevnt under kapittel 3.8.2.3., det vil si TPN + Milli-Q-qvann (1+1), TPN + aciklovir (1+1) og TPN + ondansetron (1+1).



**Figur 7: Tyndallopsettet: gjennomlysning av vannfasen**

### ***3.8.2.5 Påvisning av partikulær utfelling ved mikroskopi***

Det ble forsøkt å se etter partikler ved å mikroskopere vannfasen. Følgende vannfaseprøver ble mikroskopert: TPN + aciklovir (1+1), TPN + noen dråper 10 µm latexpartikler og til slutt kun vannfasen av ren TPN.

### **3.9 Endelig forsøksoppsett og testing**

I de endelige testene ble kompatibilitet mellom fem legemidler (paracetamol, ondansetron, furosemid, fosfentyoin og deksametason) i tre ulike blandingsforhold med én TPN-blanding (Olimel® N5E) undersøkt.

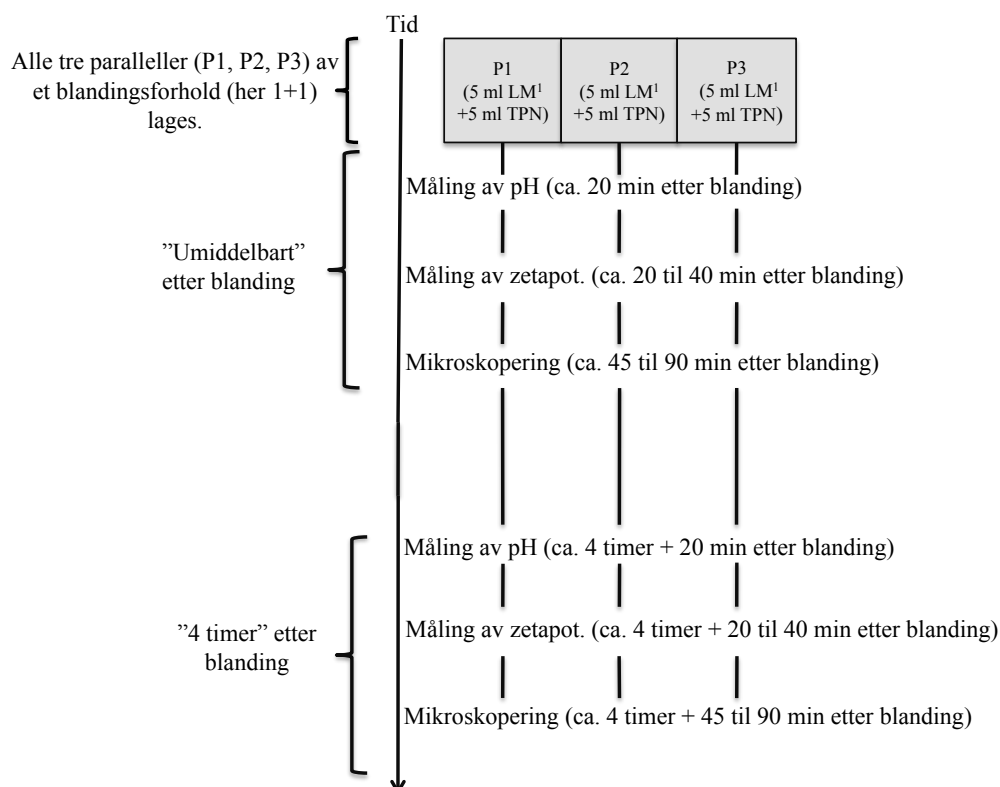
Kun et utvalg av metodene beskrevet over ble anvendt. På fullemulsjonen ble det målt zetapotensiale og pH i tillegg til å undersøke den under mikroskop. For et av legemidlene ble gjennomsnittlig dråpestørrelse og mengden store fettdråper undersøkt ved hjelp av henholdsvis PCS og lysblokkade. Dette ble gjort for ondansetron i blandingsforholdet 1+1 med TPN. Vannfasen ble analysert ved hjelp av tubidimetriske målinger (reduert transmittans) og med Tyndallmetoden. Tre paralleller av hvert blandingsforhold ble testet. Etter blanding av legemiddel og TPN ble prøvene målt umiddelbart og etter fire timer. Da enkelte av analysemetodene krevde en prøveoppbevaring som tok lang tid og fordi en bare kunne måle en og en parallell i gangen ble ”umiddelbart” og ”fire timer” relativt. Prøveoppbevaringen startet umiddelbart etter blanding, men selve målingene ble gjort så snart som mulig. Parallell én ble målt før parallell to som igjen ble målt før parallell tre.

#### **3.9.1 Analyse av fullemulsjonen**

##### ***3.9.1.1 Mikroskopering, måling av pH og zetapotensial***

Av et blandingsforhold ble det laget tre paralleller slik som beskrevet i kapittel 3.8.1.1 For hver parallell ble det målt pH og zetapotensial i tillegg til at prøvene ble mikroskopert.

Etter at alle parallellene var gjort i stand, ble det av hver parallell overført én µl prøve til hvert sitt eppendorfrør. Dette ble så fortynnet ferdig slik som beskrevet i kapittel 3.8.1.6. og zetapotensialet til den første parallellen ble målt. Samtidig ble pH målt for alle parallellene. Deretter ble det gjort zetapotensialmålinger på de to siste parallellene og til slutt ble prøvene mikroskopert. Se figur 8 for en oversikt over oppsettet.

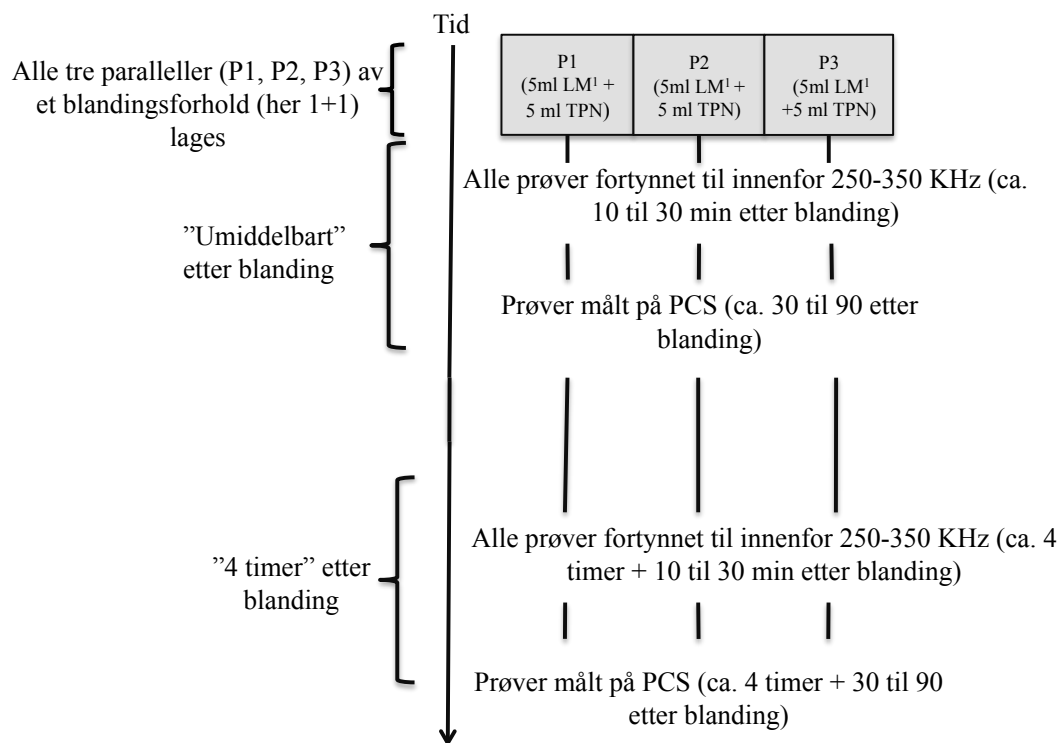


**Figur 8: Forsøksoppsett; zetapotensial, pH og mikroskopering**

<sup>1</sup>LM er forkortelse for legemiddel

### 3.9.1.2 Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ved hjelp av PCS

Av ett blandingsforhold ble det laget til tre paralleller (se 3.8.1.1). Alle tre parallellene ble fortynnet slik som beskrevet i kapittel 3.8.1.2. og SOP. Det var kun mulig å teste én parallell om gangen, så parallell to og tre ble testet noe senere enn den første. Se figur 9 for en oversikt over testoppsettet.

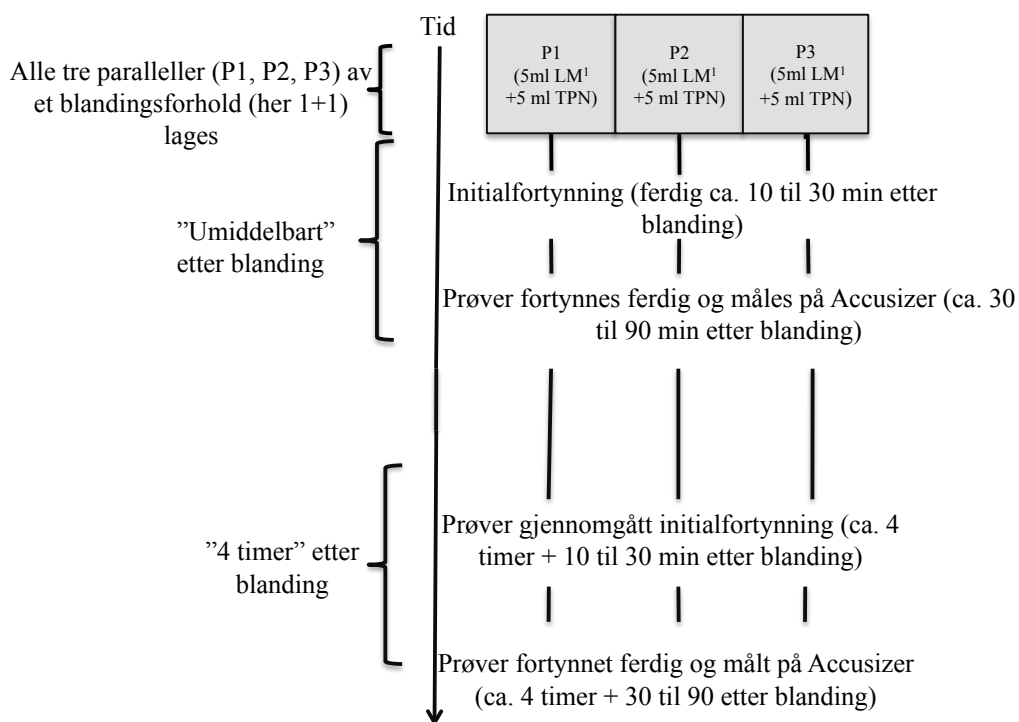


**Figur 9: Forsøksoppsett; PCS**

<sup>1</sup>LM er forkortelse for legemiddel

### 3.9.1.3 Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer)

Av et blandingsforhold ble det laget til tre paralleller (se 3.8.1.1). På alle parallellene ble det først gjort en initialfortynning (se 3.8.2.2.). Deretter ble en og en prøve fortynnet ferdig og målt. Se figur 10.



**Figur 10: Forsøksoppsett; Lysblokade**

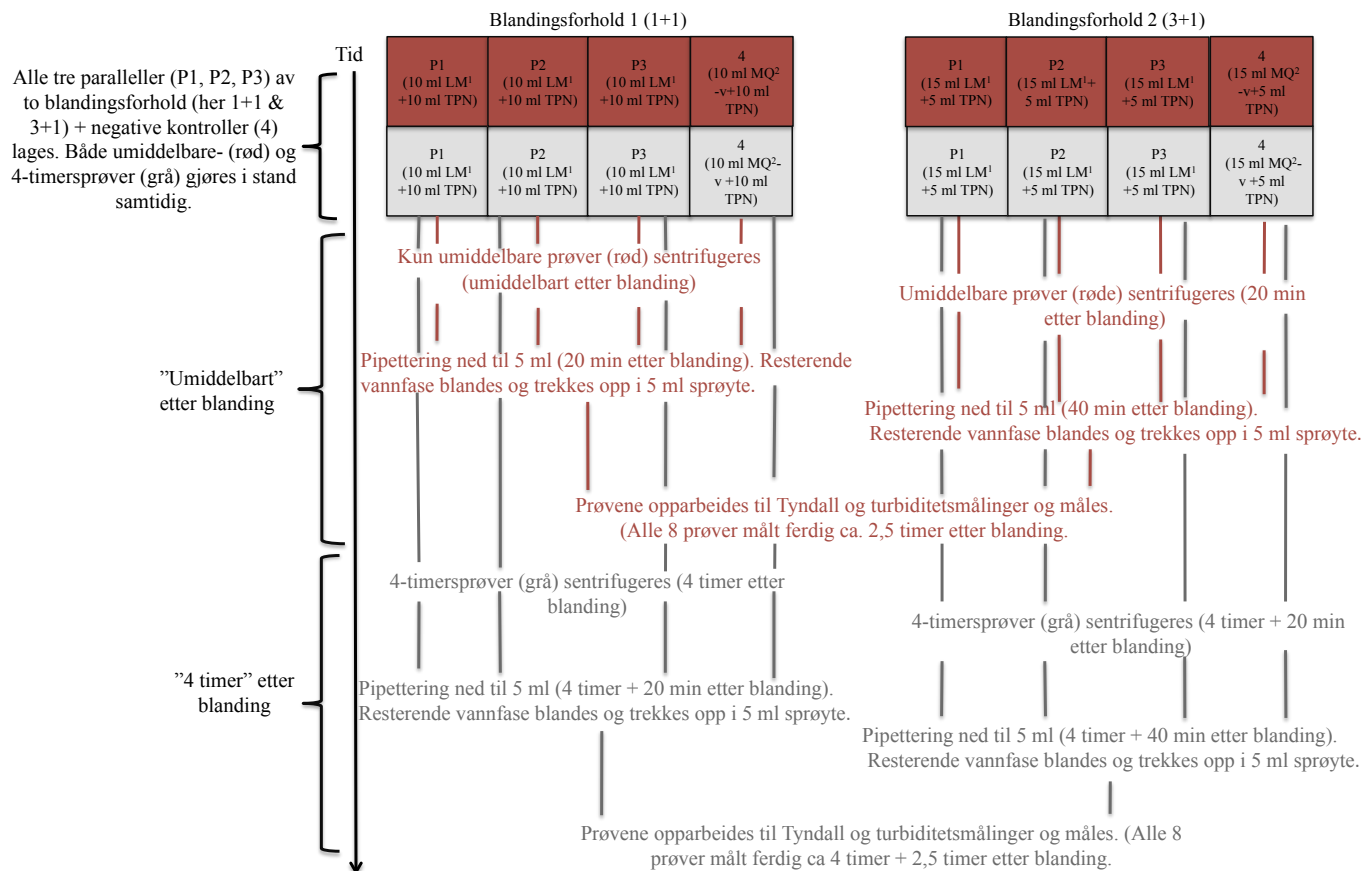
<sup>1</sup>LM er forkortelse for legemiddel



## **3.9.2 Analyse av vannfasen**

### ***3.9.2.1 Turbidimetri (reduisert transmittans) og Tyndall***

De turbidimetriske målingene og Tyndall-forsøkene ble gjennomført parallelt. To og to blandingsforhold, med tre paralleller av hver, ble gjort i stand om gangen. I tillegg ble en negativ kontroll for hvert blandingsforhold laget. I og med at prøvene skulle sentrifugeres, måtte en lage til fire-timersprøvene i egne rør. Fire-timersprøvene ble laget samtidig med de umiddelbare prøvene. Se også kapittel 3.8.2.1 for andre detaljer rundt prøveoppbeidelse av vannfasen. Ettersom det kun var plass til fire sentrifugerør i sentrifuga, ble umiddelbarprøvene av det ene blandingsforholdet, pluss dens negative kontroll, sentrifugert umiddelbart etter blanding. Umiddelbarprøvene av det andre blandingsforholdet ble stående å vente i ca. 20 min lenger før de ble sentrifugert. De fem milliliterene av vannfasen som ble igjen etter pipettering var nok til både å gjøre målinger med Tyndall (tre ml prøve) og turbiditetsmålinger (to ml prøve). Etter å ha blitt blandet ca. 3 ganger ved hjelp av ei fem ml sprøyte, ble vannfasen trukket opp i den samme sprøyta. Tre ml ble overført til et Tyndallrør og de resterende 2 milliliterene ble værende igjen i sprøyta inntil de skulle fylles over i en kvartskyvette og bli målt i spektrofotometeret. Se figur 11 for å se en oversikt over oppsettet.



<sup>1</sup>LM er forkortelse for legemiddel

<sup>2</sup>MQ-v er forkortelse for Milli-Q-vann

**Figur 11: Forsøksoppsett; Tyndall og turbidimetri**

## 4 Resultat og diskusjon

### 4.1 Definerings av prosjektet

I denne studien ble det valgt å fokusere på barn i vektclassene 10, 20, 30, 40 og 50 kg (1-15 år). Dette betyr blant annet at de minste barna under ett år og premature barn ikke ble tatt med i studien. Kun én trekammerpose ble testet. Som nevnt i introduksjonen kan parenteral ernæring blant annet administreres som enkeltkomponenter og som mer individuelt tilpassede blandinger. Det finnes også ulike trekammerposer på markedet. Resultatene fra denne studien kan ikke uten videre ekstrapoleres til å gjelde andre ernæringsblandinger. Barn som kommer utenfor de vektclassen vi har studert vil også kunne ha behov for andre legemiddeldoseringer enn det som er testet her. I denne studien ble fem legemidler testet, i fremtiden kan det være interessant å teste flere ulike legemidler, relevante generika samt å undersøke flere konsentrasjoner og andre doseringer for å favne om en enda større aldersgruppe av barn.

### 4.2 Beregning av blandingsforhold

Metoden for å beregne blandingsforhold mellom TPN og legemiddel ble presentert i kapittel 3.6. Figur 12 og 13 (figur 13 er en fortsettelse av figur 12) viser utdrag fra regnearket som ble brukt til å regne ut infusjonshastigheter (ml/time) av TPN for de ulike vektclassene. Totalvolum for hver vektklasse ble valgt ut slik at man kom innefor anbefalt behov per dag for de ulike næringsstoffene, med spesiell vekt på å ikke overstige grensene for fett. En tok også hensyn til væskemengden og prøvde å velge volum av TPN som gjorde at en ikke var helt i øverste område for daglig behov. Som en kan se treffer en ikke det daglige behovet for glukose for barn i 10 kg gruppen (j.f at 3-kammerposer ikke anbefales til barn under 2 år) med det væskevolumet på 75 ml som ble valgt. En kunne ikke velge et større volum fordi det da hadde blitt for store doser av de andre næringsstoffene. Verdier for både magnesium og fosfat blir for høye i alle grupper, men etter å ha konferert med farmasøyt og lege ved Haukeland Universitetssykehus ble vi opplyst om at dette som regel ikke er et problem, i hvert fall ikke til nyrefriske barn. I de to kolonene nederst til høyre i figur 13 ved navn ”ml/time med 24 timers infusjon” og ”ml/time med 12 timers infusjon” ser en

infusjonshastighetene som ble regnet ut for hver vektklasse for nettopp 24 timers (kontinuerlig) infusjon og 12 timers (syklisk) infusjon.

Tabell 3-7 viser utregning av blandingsforhold for de fem legemidlene. Der hvor det fantes flere doseringer ble høyeste og laveste dosering innenfor hver vektklasse identifisert og disse ble med videre i beregningene. Ulike kilder oppga litt ulike infusjonstider. I slike tilfeller ble det i utregningene valgt å ta med den laveste og den høyeste infusjonstiden som ble oppgitt. For legemiddelkonsentrasjonene ble det også oppgitt ulike verdier i de ulike kildene vi brukte. Den endelige fortynningen til legemidlene ble valgt i samråd med farmasøyt ved Haukeland Universitetssykehus.

For fosfenytoin ble det ikke regnet ut blandingsforhold med TPN for barn i 10 kg-gruppen. Dette var fordi det i BNF kun ble oppgitt dosering for barn over fem år. I ettertid så vi i Barnelegeforeningens blandetabeller at fosfenytoin kan brukes til barn over 6 mnd. Det ble regnet over for å se om det hadde blitt andre blandingsforhold dersom dosering til barn 10 kg hadde vært med og det ble det ikke. Det er ikke sett på spesielle doseringer til for eksempel nyresyke barn.

Det kan tenkes at det av og til brukes andre fortynninger av legemidlene enn de vi har brukt. Dette fikk vi blant annet inntrykk av da vi leste i litteraturen. En må derfor vurdere om en kan si at våre resultat kan overføres til situasjoner hvor andre fortynninger, sterkere eller svakere, blir brukt.



Vekt (kg):	ml		ml		ml		ml		ml		ml		ml		ml		ml		ml	
	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag	TPNik g/dag	Næringsstoff /kg/dag
40	Behov/kg/dag (Kilde:ESPEN/ESPGHAN)																			
Glukose (g)	<10	1.73	2.30	2.88	3.45	4.03	4.60	5.18	5.75	6.33	6.90	7.48	8.05	8.63	9.21	9.79	10.37	10.95	11.53	12.11
Fett (g)	2-3	0.60	0.80	1.00	1.20	1.40	1.60	1.80	2.00	2.20	2.40	2.60	2.80	3.00	3.20	3.40	3.60	3.80	4.00	4.20
Aminosyrer (g)	1-2	0.49	0.66	0.82	0.99	1.15	1.32	1.48	1.65	1.81	1.97	2.14	2.30	2.47	2.64	2.80	2.97	3.14	3.30	3.47
Kalorier (kcal)	30-60	14.85	19.80	24.75	29.70	34.65	39.60	44.55	49.50	54.45	59.40	64.35	69.30	74.25	79.20	84.15	89.10	94.05	99.00	103.95
Kalsium (mmol)	0.2	0.05	0.07	0.09	0.11	0.12	0.14	0.16	0.18	0.19	0.21	0.23	0.25	0.26	0.28	0.30	0.32	0.34	0.36	0.38
Natrium (mmol)	1-3	0.45	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50	1.65	1.80	1.95	2.10	2.25	2.40	2.55	2.70	2.85	3.00	3.15
Magnesium (mmol)	0.1	0.06	0.08	0.10	0.12	0.14	0.16	0.18	0.20	0.22	0.24	0.26	0.28	0.30	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40	0.42
Fosfor (mmol)	0.2	0.23	0.30	0.38	0.45	0.53	0.60	0.68	0.75	0.83	0.90	0.98	1.05	1.13	1.20	1.28	1.35	1.43	1.50	1.58
VÆSKE	60-80																			
50	Behov/kg/dag (Kilde:ESPEN/ESPGHAN)																			
Glukose (g)	<10	1.73	2.30	2.88	3.45	4.03	4.60	5.18	5.75	6.33	6.90	7.48	8.05	8.63	9.21	9.79	10.37	10.95	11.53	12.11
Fett (g)	2-3	0.60	0.80	1.00	1.20	1.40	1.60	1.80	2.00	2.20	2.40	2.60	2.80	3.00	3.20	3.40	3.60	3.80	4.00	4.20
Aminosyrer (g)	1-2	0.49	0.66	0.82	0.99	1.15	1.32	1.48	1.65	1.81	1.97	2.14	2.30	2.47	2.64	2.80	2.97	3.14	3.30	3.47
Kalorier (kcal)	30-60	14.85	19.80	24.75	29.70	34.65	39.60	44.55	49.50	54.45	59.40	64.35	69.30	74.25	79.20	84.15	89.10	94.05	99.00	103.95
Kalsium (mmol)	0.2	0.05	0.07	0.09	0.11	0.12	0.14	0.16	0.18	0.19	0.21	0.23	0.25	0.26	0.28	0.30	0.32	0.34	0.36	0.38
Natrium (mmol)	1-3	0.45	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50	1.65	1.80	1.95	2.10	2.25	2.40	2.55	2.70	2.85	3.00	3.15
Magnesium (mmol)	0.1	0.06	0.08	0.10	0.12	0.14	0.16	0.18	0.20	0.22	0.24	0.26	0.28	0.30	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40	0.42
Fosfor (mmol)	0.2	0.23	0.30	0.38	0.45	0.53	0.60	0.68	0.75	0.83	0.90	0.98	1.05	1.13	1.20	1.28	1.35	1.43	1.50	1.58
VÆSKE	50-70																			
Totalvolum TPN per dag:																				
Vekt (kg)	# ml OLIMEL NSE	# ml OLIMEL NSE	mltime med 24-timers infusjon		mltime med 12-timers infusjon															
10.00	75.00	75.00	31.3		62.5															
20.00	60.00	60.00	50.0		100.0															
30.00	60.00	60.00	75.0		150.0															
40.00	45.00	45.00	93.8		187.5															
50.00	45.00	45.00	93.8		187.5															

Figur 13: Utregning av totalvolum TPN (40 og 50 kg)

**Tabell 3: Utregning av blandingsforhold (deksametason).**

**Deksametason**

Infusjonstid (minutter):

15

60

Konsentrasjon (mg/ml):

0,5

	10	20	30	40	50
Vektklasse (kg)					
Dosering (mg/kg) laveste	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Dosering (mg/kg) høyeste	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5
Antall mg som gis totalt når doserer etter laveste dosering	0,5	1	1,5	2	2,5
Antall mg som gis totalt når doserer etter høyeste dosering	4	8	12	16	25
Antall ml legemiddel som gis totalt når doserer etter laveste dosering	1	2	3	4	5
Antall ml legemiddel som gis totalt når doserer etter høyeste dosering	8	16	24	32	50
Infusjonshastighet i ml/time når doserer etter laveste dosering og med infusjonstid 15 og 60 minutter.	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)
	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)
Infusjonshastighet i ml/time når doserer etter høyeste dosering og med infusjonstid 15 og 60 minutter.	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)
	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)

Utregning av blandingsforhold:

Vekt (kg)	ml TPN/time med 24 t infusjon		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker laveste dosering		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker høyeste dosering		ml TPN/time ved 12 t infusjon		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker laveste dosering		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker høyeste dosering	
	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)	15 (min)	60 (min)
10,0	31,3	0,1	0,03	1,0	0,3	62,5	0,1	0,02	0,5	0,1	0,02	0,5
20,0	50,0	0,2	0,04	1,3	0,3	100,0	0,1	0,02	0,6	0,2	0,02	0,6
30,0	75,0	0,2	0,04	1,3	0,3	150,0	0,1	0,02	0,6	0,1	0,02	0,6
40,0	75,0	0,2	0,05	1,7	0,4	150,0	0,1	0,03	0,9	0,2	0,03	0,9
50,0	93,8	0,2	0,05	1,7	0,5	187,5	0,1	0,03	1,1	0,1	0,03	1,1

Aktuelle blandingsforhold innenfor hver vektklasse:

Vekt (kg)	Blandingsforhold: Legemiddel + OLIMEL NSE
10,00	1+10, 3+100, 1+1, 3+10, 1+50, 1+2
20,00	1+5, 1+25, 1+1, 3+10, 1+10, 1+50, 1+5
30,00	1+5, 1+25, 1+1, 3+10, 1+10, 1+50
40,00	1+5, 1+20, 2+1, 2+5, 1+10, 3+100, 1+1
50,00	1+5, 1+20, 2+1, 1+2, 1+10, 3+100, 1+1, 3+10

De ulike blandingsforholdene:

1+10, 3+100, 1+1, 3+10, 1+50, 1+2, 1+5, 1+25, 1+20, 2+1, 2+5

Endelig utvalg:

1+1, 2+1, 1+50

**Tabell 4: Utregning av blandingsforhold (fosfenytoin).**

**Fosfenytoin**

Infusjonstid (minutter):

10

20

Konsentrasjon (mg/ml):

10

	10	20	30	40	50
Vektklasse (kg)					
Dosering (mg/kg) laveste	-	1	1	1	1
Dosering (mg/kg) høyeste	-	20	20	20	20
Antall mg som gis totalt når doserer etter laveste dosering	-	20	30	40	50
Antall mg som gis totalt når doserer etter høyeste dosering	-	400	600	800	1000
Antall ml legemiddel som gis totalt når doserer etter laveste dosering	-	2	3	4	5
Antall ml legemiddel som gis totalt når doserer etter høyeste dosering	-	40	60	80	100
Infusjonshastighet i ml/time når doserer etter laveste dosering og med infusjonstid 10 og 20 minutter	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)
infusjonshastighet i ml/time når doserer etter høyeste dosering og med infusjonstid 10 og 20 minutter	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)	10 (min) 20 (min)

Utregning av blandingsforhold:

Vekt (kg)	ml TPN/time med 24 t infusjon	Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker laveste dosering		Blandingsforhold: # ml TPN/time ved 12 t infusjon		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker høyeste dosering		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker høyeste dosering	
		10 (min)	20 (min)	10 (min)	20 (min)	10 (min)	20 (min)	10 (min)	20 (min)
10,0	31,3	-	-	-	-	62,5	-	-	-
20,0	50,0	0,2	0,12	4,8	2,4	100,0	0,1	0,06	2,4
30,0	75,0	0,2	0,12	4,8	2,4	150,0	0,1	0,06	2,4
40,0	75,0	0,3	0,16	6,4	3,2	150,0	0,2	0,08	3,2
50,0	93,8	0,3	0,16	6,4	3,2	187,5	0,2	0,08	3,2

Aktuelle blandingsforhold innenfor hver vektklasse:

Vekt (kg)	Blandingsforhold: Legemiddel + OLIMEL NSE
10,00	-
20,00	1+5, 1+10, 5+1, 2+1, 1+1
30,00	1+5, 1+10, 5+1, 2+1, 1+1
40,00	3+10, 1+5, 6+1, 3+1, 2+1
50,00	3+10, 1+5, 7+1, 3+1, 1+10, 2+1

De ulike blandingsforholdene:

1+5, 1+10, 5+1, 2+1, 1+1, 3+10, 6+1, 3+1, 7+1

Endelig utvalg:

1+10, 1+1, 7+1



**Tabell 5: Utregning av blandingsforhold (furosemid).**

**Furosemid**

Infusjonstid (minutter):  
20  
60  
Konsentrasjon (mg/ml):  
2

	10	20	30	40	50
Vektklasse (kg)					
Dosering (mg/kg/time) laveste	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dosering (mg/kg) mellomste	2	2	2	2	-
Dosering (mg/kg) høyeste	5	5	5	5	5
Antall mg som gis totalt når doserer etter mellomste dosering	20	40	60	80	-
Antall mg som gis totalt når doserer etter høyeste dosering	50	100	150	200	250
Antall ml legemiddel som gis totalt når doserer etter mellomste dosering	10	20	30	40	-
Antall ml legemiddel som gis totalt når doserer etter høyeste dosering	25	50	75	100	125
Infusjonshastighet i ml/time når doserer etter laveste dosering. <i>Kontinuerlig infusjon.</i>	Kontinuerlig inf	Kontinuerlig inf	Kontinuerlig inf	Kontinuerlig inf	Kontinuerlig inf
	0,5	1	1,5	2	2,5
Infusjonshastighet i ml/time når doserer etter mellomste dosering og med infusjonstid 20 og 60 minutter.	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)
	30 10	60 20	90 30	120 40	-
Infusjonshastighet i ml/time når doserer etter høyeste dosering og med infusjonstid 20 og 60 minutter.	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)	20 (min) 60 (min)
	75 25	150 50	225 75	300 100	375 125

Utregning av blandingsforhold:

Vekt (kg)	ml TPN/time med 24 t infusjon		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker laveste/mellomste dosering		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker høyeste dosering		ml TPN/time ved 12 t infusjon		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker laveste/mellomste dosering		Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL NSE når bruker høyeste dosering	
	Kontinuerlig	20 (min)	60 (min)	20 (min)	60 (min)	20 (min)	60 (min)	Kontinuerlig	20 (min)	60 (min)	20 (min)	60 (min)
10,0	0,016	1,0	0,3	2,4	0,008	0,5	0,008	0,5	0,008	0,5	0,2	1,2
20,0	0,020	1,2	0,4	3,0	0,010	0,6	0,010	0,6	0,010	0,6	0,2	1,5
30,0	0,020	1,2	0,4	3,0	0,010	0,6	0,010	0,6	0,010	0,6	0,2	1,5
40,0	0,027	1,6	0,5	4,0	0,013	0,8	0,013	0,8	0,013	0,8	0,3	2,0
50,0	0,027	-	-	4,0	0,013	-	0,013	-	0,013	-	-	2,0

Aktuelle blandingsforhold innenfor hver vektklasse:

Vekt (kg)	Blandingsforhold: Legemiddel + OLIMEL NSE
10,00	1+50, 1+1, 3+10, 2+1, 1+100, 1+2, 1+5, 2+5
20,00	1+50, 1+1, 2+5, 3+1, 1+100, 1+5, 2+1, 1+2
30,00	1+50, 1+1, 2+5, 3+1, 1+100, 1+5, 2+1, 1+2
40,00	3+100, 2+1, 1+2, 4+1, 1+1, 1+100, 3+10
50,00	3+100, 4+1, 1+1, 1+100, 2+1

De ulike blandingsforholdene:

1+50, 1+1, 3+10, 2+1, 1+100, 1+2, 1+5, 2+5, 3+1, 3+100, 4+1

Endelig utvalg:

1+100, 1+1 og 4+1

**Tabell 6: Utregning av blandingsforhold (paracetamol).**

**Paracetamol**

Infusjonstid (minutter):

15

Konsentrasjon (mg/ml):

10

Vektklasse (kg)	10	20	30	40	50
Dosering (mg/kg)	15	15	15	15	15
Antall mg som gis totalt (mg)	150	300	450	600	750
Antall ml legemiddel som gis totalt	15	30	45	60	75
Infusjonshastighet i ml/time.	60	120	180	240	300

Utregning av blandingsforhold:

Vekt (kg)	ml TPN/time ved 24 t infusjon	Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL N5E	ml TPN/time ved 12 t infusjon	Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL N5E
10,0	31,3	1,9	62,5	1,0
20,0	50,0	2,4	100,0	1,2
30,0	75,0	2,4	150,0	1,2
40,0	75,0	3,2	150,0	1,6
50,0	93,8	3,2	187,5	1,6

Aktuelle blandingsforhold innenfor hver vektklasse:

Vekt (kg)	Blandingsforhold: Legemiddel + OLIMEL N5E
10,00	2+1, 1+1
20,00	2+1, 1+1
30,00	2+1, 1+1
40,00	3+1, 2+1
50,00	3+1, 2+1

Endelig utvalg:

1+1, 2+1, 3+1

**Tabell 7: Utregning av blandingsforhold (ondansetron).**

**Ondansetron**

Infusjonstid (minutter):

15

Konsentrasjon (mg/ml):

0,2

Vektklasse (kg)	10	20	30	40	50
Dosering (mg/kg)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Antall mg som gis totalt	1,5	3	4,5	6	7,5
Antall ml legemiddel som gis totalt	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5
Infusjonshastighet i ml/time	30,0	60,0	90,0	120,0	150,0

Utregning av blandingsforhold:

Vekt (kg)	ml TPN/time med 24 t infusjon	Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL N5E	ml TPN/time ved 12 t infusjon	Blandingsforhold: # ml legemiddel/ # ml OLIMEL N5E
10,0	31,3	1,0	62,5	0,5
20,0	50,0	1,2	100,0	0,6
30,0	75,0	1,2	150,0	0,6
40,0	75,0	1,6	150,0	0,8
50,0	93,8	1,6	187,5	0,8

Aktuelle blandingsforhold innenfor hver vektklasse:

Vekt (kg)	Blandingsforhold: Legemiddel + OLIMEL N5E
10,00	1+1, 1+2
20,00	1+1
30,00	1+1
40,00	2+1, 1+1
50,00	2+1, 1+1

Endelig utvalg:

1+1, 2+1, 1+2

### 4.3 Validering av metoder

I dette kapitlet presenteres resultater fra validering av de ulike metodene som ble prøvd ut samt diskusjon av disse.

#### 4.3.1 Validering av metoder for analyse av fullemulsjonen

##### 4.3.1.1 Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ved hjelp av PCS

Resultatene fra måling på en tydelig ustabil TPN-emulsjon varmet i varmeskap og en frisk, nylig utblandet, TPN-emulsjon er presentert i tabell 8. Resultatene viser en viss økning i den gjennomsnittlige dråpestørrelsen. I tillegg kan en se at standardavviket for den ustabile emulsjonen er ganske mye større enn for den stabile emulsjonen, noe som indikerer at emulsjonen varmet i varmeskap har en mindre uniform størrelsesfordeling av fettdråpene enn den stabile. Polydispersitetsindeksen for den ustabile TPN-blandingen er også høyere. Det skal sies at det kun ble undersøkt en parallell av den ustabile emulsjonen (instrumentet tar tre målinger av prøven en setter inn, derfor er denne prøven også oppgitt med gjennomsnitt og standardavvik) mens det ble målt tre paralleller av den stabile emulsjonen. TPN-blandingen som hadde stått i varmeskap kunne en se med det blotte øye at var tydelig ustabil. Likevel viser målingen at MDD fortsatt er langt under 500 nm som er grensen for MDD oppgitt i den Amerikanske Farmakopé. Kanskje har det noe med prøveuttaket å gjøre. Kun én liten dråpe blir tatt ut av emulsjonen. Kanskje vi tilfeldigvis bare får med et utvalg dråper som er innenfor grensen (under 500 nm). I tillegg blir prøven fortynnet kraftig. Vi prøvde å være forsiktig under blanding av prøvene, men en kan se for seg at dråpene kan bli mindre dersom en f.eks blander for kraftig med sprøyta under prøveopparbeidelsen til PCS. Driscoll skriver i en av sine artikler at når en fettemulsjon begynner å bli mer ustabil vil ikke dette vises på den gjennomsnittlige diameteren før sent i prosessen når emulsjonen er synlig ustabil (Driscoll, 2006). Vi burde nok undersøkt noen flere paralleller av den ustabile emulsjonen for å se om MDD lå på 319,4 nm eller om den egentlig var større.

**Tabell 8: Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for ustabil TPN-emulsjon og frisk TPN-emulsjon**

Blanding	Intensity weighted MDD (nm) (gj.snitt ± std)	Polydispersitets-index (gj.snitt ± std)
TPN varmet i varmeskap ved 45°C i 3 døgn	319,4 ± 125,2	0,15
TPN nettopp blandet ut	273,9 ± 2,3	0,08 ± 0,01

#### **4.3.1.2 Dråpetelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer)**

I og med at vi ikke fikk til å regne ut PFAT5 kan vi heller ikke sammenligne verdiene med grensene i den Amerikanske Farmakopé, hvor det oppgis at denne skal være under 0,05%. Prosenten som ble regnet ut i stede er kun andelen dråper over 5 µm som ble telt av partikkeltelleren delt på antall dråper telt totalt. Threshold var satt til 0,5 µm, så vi har ingen informasjon om antall dråper under 5 µm. Med en slik utregning kan en bare sammenligne prøvene innbyrdes. I tabell 9 ser en at TPN varmet i varmeskap hadde en dobbelt så stor prosentandel store (>5µm) fettdråper sammenlignet med frisk TPN. Dette virker logisk i og med at TPN som hadde stått i varmeskap var synlig ustabil. Her ble det også dessverre målt kun en parallell av den ustabile emulsjonen, slik at det ligger en viss usikkerhet i målingen.

Lysblokade er metoden som anbefales i den Amerikanske Farmakopé for å undersøke ”large diameter tail”, det virker likevel som at det er litt uenighet om hvor godt denne metoden egner seg til å undersøke tre-kammerposer ved hjelp av Accusizer. En produsent vi var i kontakt med og som gjør egne stabilitetsstudier på sine TPN-poser anbefalte oss ikke å bruke Accusizer på alt-i-ett mikser fordi de mente at det var vanskelig å få repeterbare målinger med dette instrumentet. De skriver at resultatene en får frem kan være misvisende og kan gi et feil bilde av produktene. Driscoll derimot, som har publisert mange artikler om parenterale fettemulsjoner og gjort undersøkelser også på trekammerposer, oppgir Accusizer som instrument for undersøkelse av PFAT5. For at vi skal kunne si noe sikkert om vår Accusizer burde vi målt flere paralleller både på ustabil TPN, men også TPN på andre innstabilitetsstadier, samt undersøkt hvordan PFAT5-verdien kan regnes ut basert på målinger med vårt utstyr. Det finnes blant annet en modell av Accusizer med ”auto dilution”

slik at man slipper å fortynne prøver selv. Det er mulig at et slikt instrument ville gjort målinger og utregning lettere. Accusizer krever en kraftig fortynning av prøvene før de er målbare.

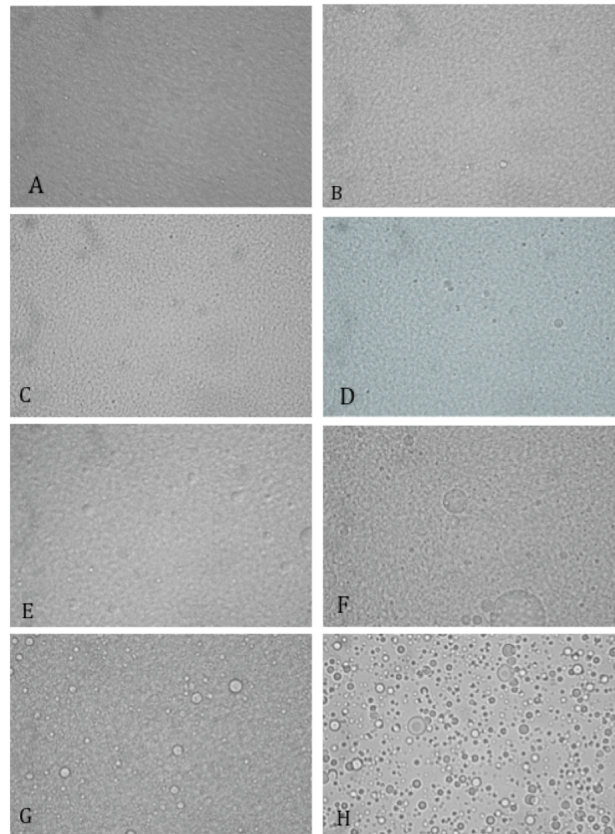
I likhet med PCS har en også her et mulig problem med at prøveuttaket er på kun en liten dråpe og at dette kanskje ikke blir representativt for hele emulsjonen. I tillegg er den samme faktoren med gjentatte fortynninger og blanding før målingene til stedet, noe som kanskje kan gjøre dråpene mindre enn de i utgangspunktet var i prøven.

**Tabell 9: % andel fettdråper over 5  $\mu\text{m}$  i ustabil og stabil TPN-blanding**

<b>Blanding</b>	<b>% dråper over 5 <math>\mu\text{m}</math> (threshold: 0,50 <math>\mu\text{m}</math>)</b>
TPN varmet i varmeskap ved 45°C i 2 døgn	0,52
TPN frisk	0,19 $\pm$ 0,10

#### 4.3.1.3 Visuell inspeksjon ved hjelp av mikroskopi

Figur 14 viser hvordan TPN-blandingen så ut etter gitte tidspunkt etter å ha blitt satt til varming i varmeskap. Det første bildet (A) er TPN nettopp blandet ut, altså stabil, mens H er tatt etter fire døgn ved 40 grader og viser tydelig dråpevekst.



**Figur 14: Mikroskopbilder av TPN varmet i varmeskap ved 40 grader.**

- A: TPN nettopp blandet ut.
- B: 1 time i varmeskap
- C: 3 timer i varmeskap
- D: 5 timer i varmeskap
- E: 1 døgn i varmeskap
- F: 2 døgn i varmeskap
- G: 3 døgn i varmeskap
- H: 4 døgn i varmeskap

En kan se en klar utvikling fra bilde A til bilde H. En kan se at fettdråpene vokser og kommer tettere og tettere sammen. Mikroskopi så derfor ut til å kunne brukes til å få et kvalitativt bilde på fettemulsjonens stabilitet.

#### 4.3.1.4 pH

Tabell 10 viser pH-verdier målt på TPN-blandingen ved ulike tidspunkt etter utblanding av posen. Rett etter utblanding hadde blandingen en pH på gjennomsnittlig 6,19. pH-verdien så ut til å holde seg stabil i løpet av holdbarhetsperioden. Det skal nevnes at det bare ble målt en parallell av pH etter tre døgn og syv døgn.

**Tabell 10: pH-verdier for ren TPN målt ved ulike tidspunkt etter utblanding.**

Tidspunkt etter utblanding	Parallell	pH
Nettopp blandet ut	1	6,20
	2	6,19
	3	6,20
	4	6,17
3 døgn gammel	-	6,14
7 døgn gammel	-	6,13



#### 4.3.1.5 Zetapotensiale

Tabell 11 viser resultater fra zetapotensialmålinger. Zetapotensialet sank som forventet når TPN-blandingen ble varmet opp og dermed ble mer ustabil. Det var imidlertid ikke en merkbar endring etter at emulsjonen hadde stått i varmeskap i ett døgn ved 40°C. En kunne se en stor reduksjon i zetapotensialet etter fire døgn i varmeskap. De to TPN-posene som nettopp var utblandet (12. og 20. april) hadde ulike utgangsverdier for zetapotensialet, men begge er godt innenfor det man kan betrakte som stabile systemer.

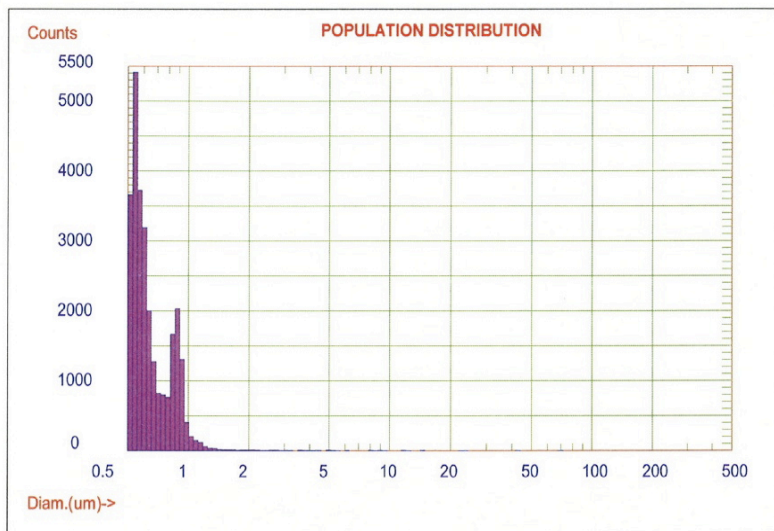
**Tabell 11: Zetapotensialmålinger på ren TPN ved ulike tidspunkt etter utblanding og ved ulik oppbevaring.**

Tidspunkt etter utblanding/ oppbevaringsbetingelser	Zetapotensial (mV) (gj.snitt ± std)
Nettopp blandet ut (12. april)	-40,5 ± 0,981
Nettopp blandet ut (20. april)	-34,6 ± 0,52
3 døgn etter utblanding, behandlet på normal måte	-38,3 ± 0,902
7 døgn etter utblanding, behandlet på normal måte	39,3 ± 3,59
Stått i varmeskap ved ≈40 °C i ca. 24 timer	-34,7 ± 1,23
Stått i varmeskap ved ≈40 °C i ca. 4 døgn	-17,6 ± 1,11

#### 4.3.2 Validering av metoder for analyse av vannfasen

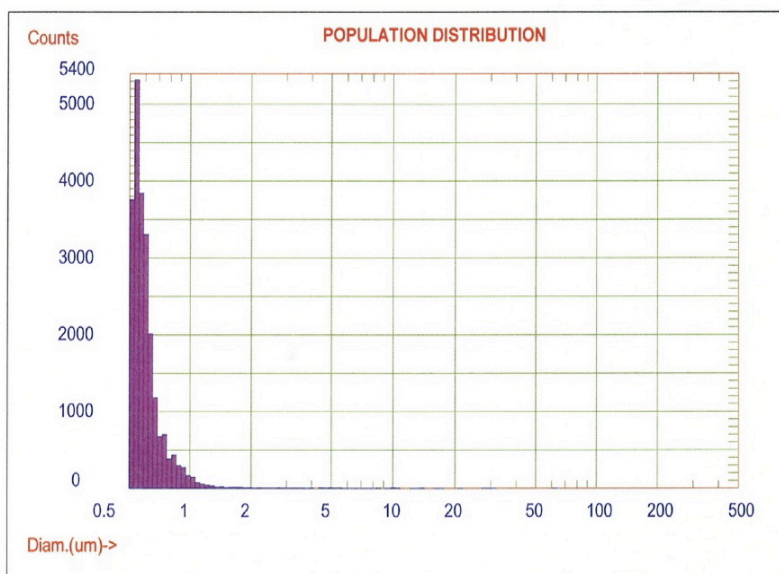
##### 4.3.2.1 Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer)

Som en ser av figur 15 kunne man se en tydelig topp ved 800 nm i vannfasen til TPN hvor det ble tilsatt 800 nm latexpartikler. Denne toppen var ikke synlig i blandingen uten partikler, se figur 16. Vi konkluderte med dette at Accusizer var i stand til å detektere partikler og måle dem i riktig størrelse.



FMmp14m7.1CB

**Figur 16: Vannfasen til TPN tilsatt 800 nm partikler.**



FMup14m8.1CB

**Figur 15: Vannfasen til TPN uten tilsatte partikler**

Tabell 12 viser det totale antall partikler per milliliter i en blanding av TPN og Aciklovir blandet i forholdet 1+1. Tabellen viser også antall partikler per milliliter i ren TPN. Målingene er gjort på vannfasen ved hjelp av lysblokkade. I sentrifugerøret etter sentrifugering kunne en tydelig se utfelling i røret med aciklovir og TPN. Se figur 17. En slik utfelling er ikke detekterbar i målingene fra Accusizer. Her viser faktisk målingene noen flere partikler i vannfasen til ren TPN. Prøvene er fortynnet ekstremt mye for at instrumentet skal kunne telle en og en partikkel. En kan se for seg at en slik fortynning trolig vil få de utfelte partiklene til å gå i løsning igjen og at det derfor ikke vil være mulig å telle dem. En kunne også se med det blotte øye at når en tilsatte vann til sentrifugerøret vist på figur 17, og blandet, var ikke partiklene synlige lenger. Det at latex partiklene var synlige skyldes nok at disse ikke løser seg i et vandig medium.

Lysblokkade ble ikke brukt videre til de endelige testene på vannfasen på grunn av at vi ikke klarte å få fornuftige resultater med aciklovir. I ettertid kan man tenke seg at man nok burde ha fortynnet prøven med ren TPN med Milli-Q-vann i forholdet 1+1. På den måten ville kontrollen vært like fortynnet som prøven med aciklovir og TPN og en ville kanskje kunne sett en økning i partikkeltallet i blandingen med aciklovir og TPN sammenlignet med ren TPN.

**Tabell 12: Lysblokkade: totalt antall partikler per milliliter i en 1+1 blanding av TPN og Aciklovir sammenlignet med antall partikler i ren TPN.**

Blanding	Antall partikler/ml (gj.snitt ± std)
Aciklovir (5 mg/ml) + TPN (1+1)	$8,38 \cdot 10^6 \pm 3,71 \cdot 10^6$
TPN	$9,03 \cdot 10^6 \pm 1,13 \cdot 10^7$



**Figur 17 Utfelling etter blanding av aciklovir og TPN**

#### 4.3.2.2 Påvisning av partikulær utfelling ved turbidimetri (reduisert transmittans)

Det dannes store og synlige krystaller når aciklovir og TPN blandes og en ville derfor tro at ved en turbiditetsmåling ville en slik blanding gi en kraftig nedgang i transmittans sammenlignet med en måling på ren TPN. Tabell 13 viser nettopp dette, aciklovir ga en stor nedgang i transmittans. En ser også at transmittansmålinger for ondansetron blandet med TPN gir en liknende verdi som for ren TPN noe en ville forvente da det ikke er funnet litteratur på at dette legemidlet gir utfelling ved blanding med TPN.

**Tabell 13 Prosent transmittans ved 550 nm for aciklovir blandet med TPN, ondansetron blandet med TPN og ren TPN blandet med Milli-Q-vann.**

Blanding	% Transmittans ved 550 nm, (gj.snitt ± std)
Aciklovir* + TPN (1+1)	0,07 ± 0,03
Ondansetron** + TPN (1+1)	68,71 ± 2,16
TPN + Milli-Q-vann (1+1)	59,56 ± 8,65

\*5 mg/ml \*\*0,2 mg/ml

#### 4.3.2.3 Påvisning av partikulær utfelling ved Tyndallmetoden

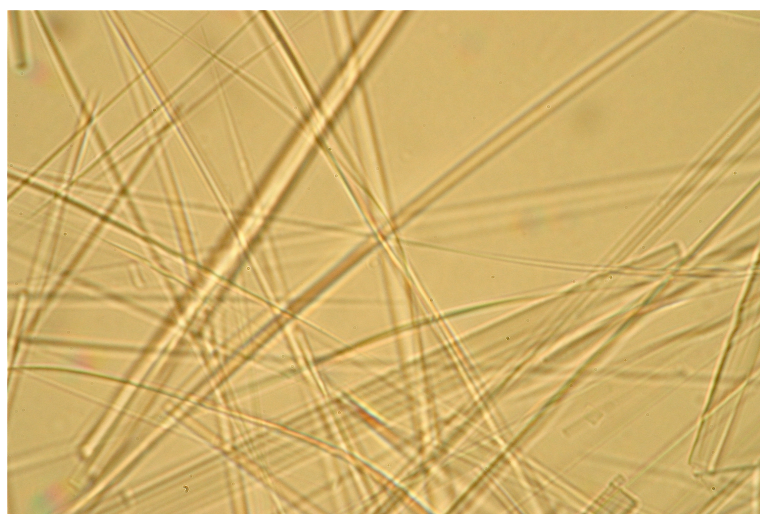
Ved gjennomlysning og visuell inspeksjon (tyndallmetoden) av de samme blandingene omtalt i forrige avsnitt kunne en se den samme trenden (se tabell 14). Blandingen med aciklovir og TPN gav en tydelig synlig utfelling, mens de andre to blandingene gjorde ikke det. En kunne imidlertid se noen små fiber i tyndallrøret med TPN og Milli-Q-vann. Dette stammet sannsynligvis fra prøveopparbeidelsen.

**Tabell 14 Oversikt over observasjoner gjort ved Tyndallmetoden for følgende blandinger: aciklovir+TPN, Ondansetron+TPN og TPN+Milli-Q-vann**

Blanding	Observasjon
Aciklovir* + TPN (1+1)	Ser tett med hvite partikler
Ondansetron** + TPN (1+1)	Ingenting spesielt observert. Likner prøven uten legemiddel
TPN + Milli-Q-vann (1+1)	Ingenting spesielt observert. Ser noen blanke fiber. Sannsynligvis forurensning.

#### **4.3.2.4 Påvisning av partikulær utfelling ved Mikroskopi**

En klarte ikke å se latexpartiklene (10 µm) i mikroskopet. Kanskje kan det være prøveuttaket eller at prøven var veldig fortynnet (få dråper ble tilsatt). Etter å ha prøvd å fokusere en stund klarte man å få øye på krystallene som felte ut når aciklovir og TPN ble blandet. Se figur 18. En brukte ganske lang tid på å fokusere inntil man kunne se disse krystallene selv om de som nevnt tidligere var veldig tydelig også med det blotte øyet. Dette vil sannsynligvis ikke være den beste metoden for å oppdage en utfelling i første om gang, men heller en god metode til å karakterisere utseendet til en utfelling man vet er der. Metoden ble ikke med videre i de endelige testene.



**Figur 18: Mikroskopbilde av krystaller dannet ved blanding av aciklovir og TPN.**

## 4.4 Endelig forsøksoppsett og testing

I dette kapitlet presenteres og diskuteres resultatene fra kompatibilitetstestene for de fem ulike legemidlene med TPN.

### 4.4.1 Analyse av fullemulsjonen

#### 4.4.1.1 Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (PCS)

Gjennomsnittlig dråpestørrelse for blandingen ondansetron og TPN (1+1) ble målt umiddelbart og fire timer etter blanding. Resultatene fra disse målingene presenteres i tabell 15. Ut i fra PCS-målingene ser det ikke ut til å ha skjedd noe med fettemulsjonene etter blanding med TPN verken umiddelbart eller fire timer etter blanding. Begge verdiene for MDD er veldig lik verdien som ble målt på ren TPN (se tabell 8).

**Tabell 15: Gjennomsnittlig dråpestørrelse for blandingen ondansetron og TPN (1+1) umiddelbart og fire timer etter blanding.**

Legemiddel (konsentrasjon)	Blandingsforhold (legemiddel + TPN)	Tid etter blanding	Intensity weighted MDD (nm) (gj.snitt ± std)	Polydispersitets-index (gj.snitt ± std)
Ondansetron (0,2 mg/ml)	1+1	umiddelbart	274,0 ± 0,3	0,06 ± 0,01
		4 timer	273,1 ± 1,1	0,07 ± 0,02

#### 4.4.1.2 Dråpetelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer)

Tabell 16 viser resultater fra lysblokkade og måling av andelen dråper over 5 µm i fullemulsjonen etter at TPN ble blandet med ondansetron (1+1). Det ser ikke ut til å være en vesentlig forskjell mellom mengden dråper over 5 µm umiddelbart etter blanding og etter fire timer. Resultatene ligner dessuten målingen som ble gjort på frisk TPN (se tabell 9) slik at det ut i fra dette ikke ser ut til å ha skjedd noe med emulsjonen.

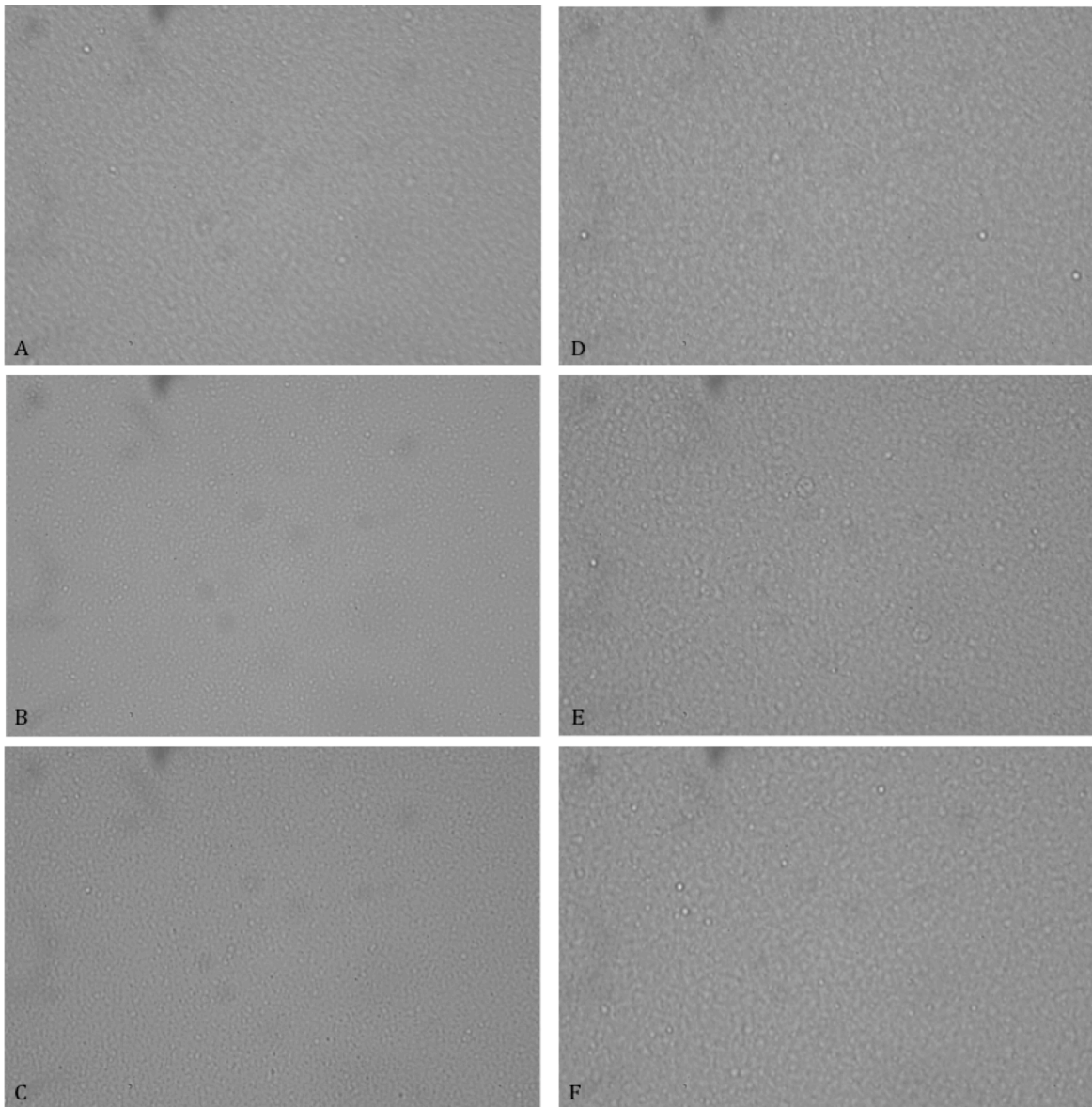
Tabell 16: % andel fettdråper over 5 µm i TPN-blandingen etter blanding med ondansetron.

Legemiddel (konsentrasjon)	Blandingsforhold (legemiddel + TPN)	Tid etter blanding	% dråper over 5 µm (threshold: 0,50 µm)
Ondansetron (0,2 mg/ml)	1+1	umiddelbart	0,21 ± 0,06
		4 timer	0,26 ± 0,12

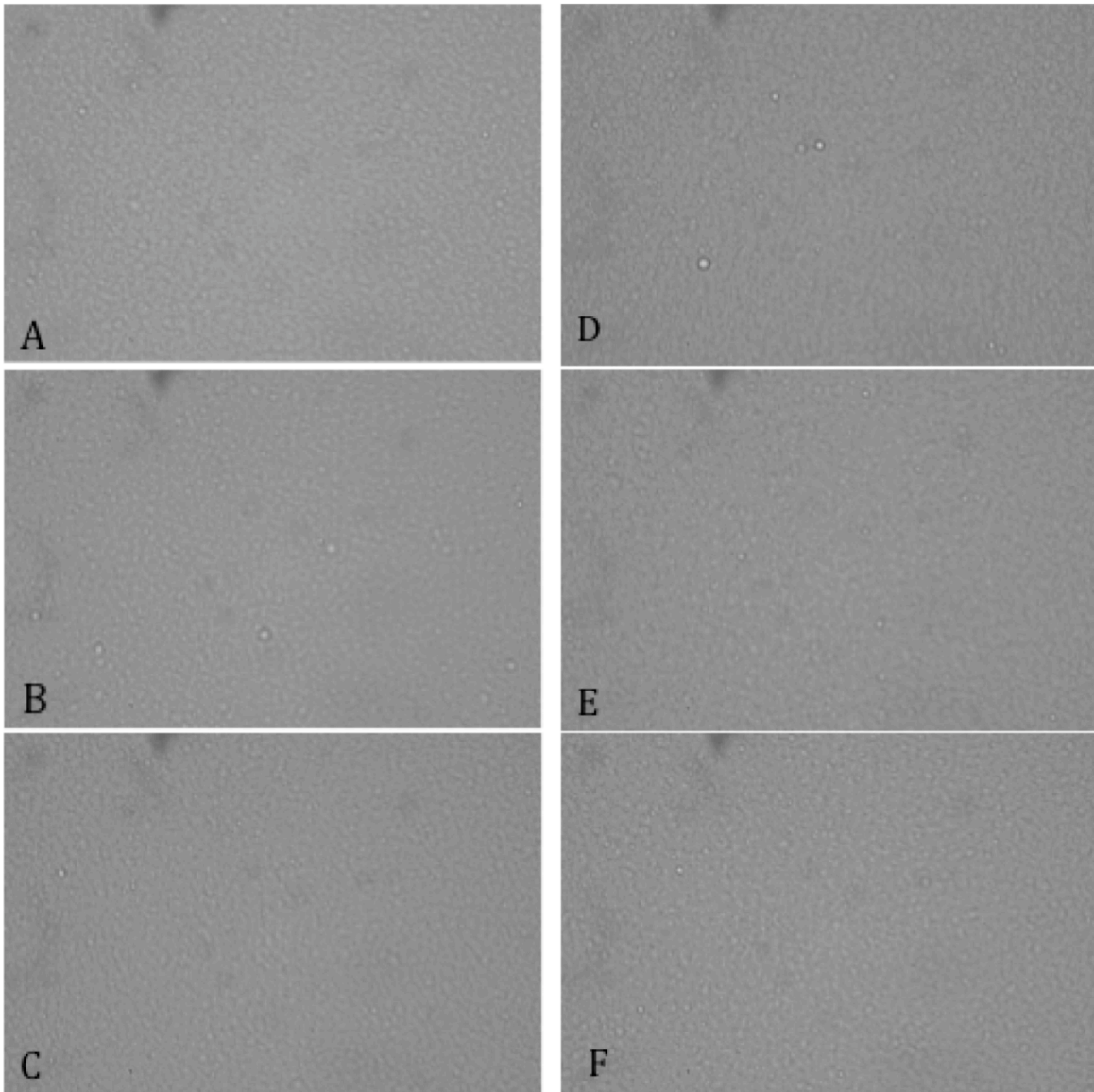
#### **4.4.1.3 Visuell inspeksjon ved hjelp av mikroskopi**

Figur 19-33 viser bilder av fullemulsjonen etter blanding med de ulike legemidlene. Det er vist seks bilder for hvert blandingsforhold. De seks bildene fra hvert blandingsforhold har bokstaver fra A-F. A-C er bilder tatt umiddelbart etter blanding med legemiddel og bildene D-F viser hvordan fullemulsjonen så ut fire timer etter blanding med legemiddel. Selv om resultatene fra valideringen av mikroskopmetoden viste at en tydelig kunne se forskjell på emulsjonen som var fersk sammenlignet med den som hadde stått i varmeskap, var det litt vanskelig å bedømme bildene for testene med legemiddel. Bildene i mikroskopet viste at emulsjonene hadde ulike dråpestørrelser. Det kunne av og til være litt vanskelig å bedømme om store dråper egentlig var mindre dråper som hadde blitt trykt flate under mikroskopet eller om deler av preparatet hadde størknet og derfor så verre ut enn det egentlig var. Det var også til tider vanskelig å skille mellom luftbobler og fettdråper i preparatet. Et eksempel er bilde F i figur 25. Ingen av emulsjonene så ut til å være på stadier slik som bilde H i figur 14. Noen ganger ble det notert at det kanskje var rusk til stede i prøven. Det var vanskelig å bedømme hvor dette kom fra. Det så muligens ut til å kunne komme fra linsepapir som objektglassene ble tørket av med. Furosemid i blandingsforhold 1+100 så litt ustabil ut. Se figur 26. Ondansetron i blandingsforhold 2+1 (figur 30) så litt annerledes ut enn de andre mikroskopbildene. Det er igjen vanskelig å bedømme om det er rusk der eller om det faktisk er emulsjonene som begynner å bli ustabil. Mikroskopering er en veldig subjektiv metode og fungerer ikke som eneste metode til å vurdere stabiliteten til emulsjonen. Det ville nok også vært bedre om man hadde brukt en gradert skala i okularet som man kunne tatt bilde av sammen med emulsjonen. Da ville det vært lettere å bedømme størrelsene. Mer erfaring med mikroskopering av kjent stabile og ustabile emulsjoner ville også gjøre bedømmelsen lettere.

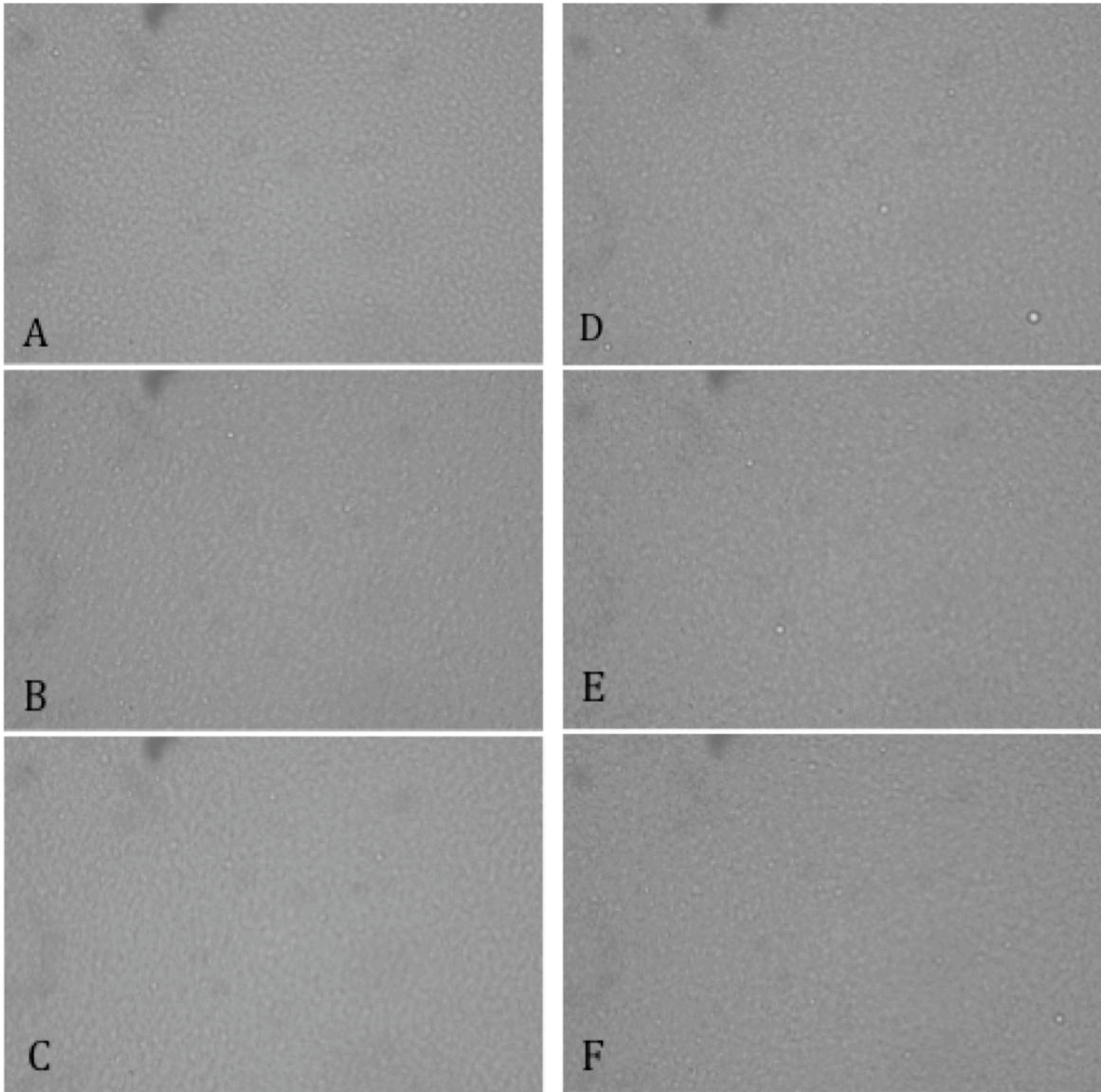




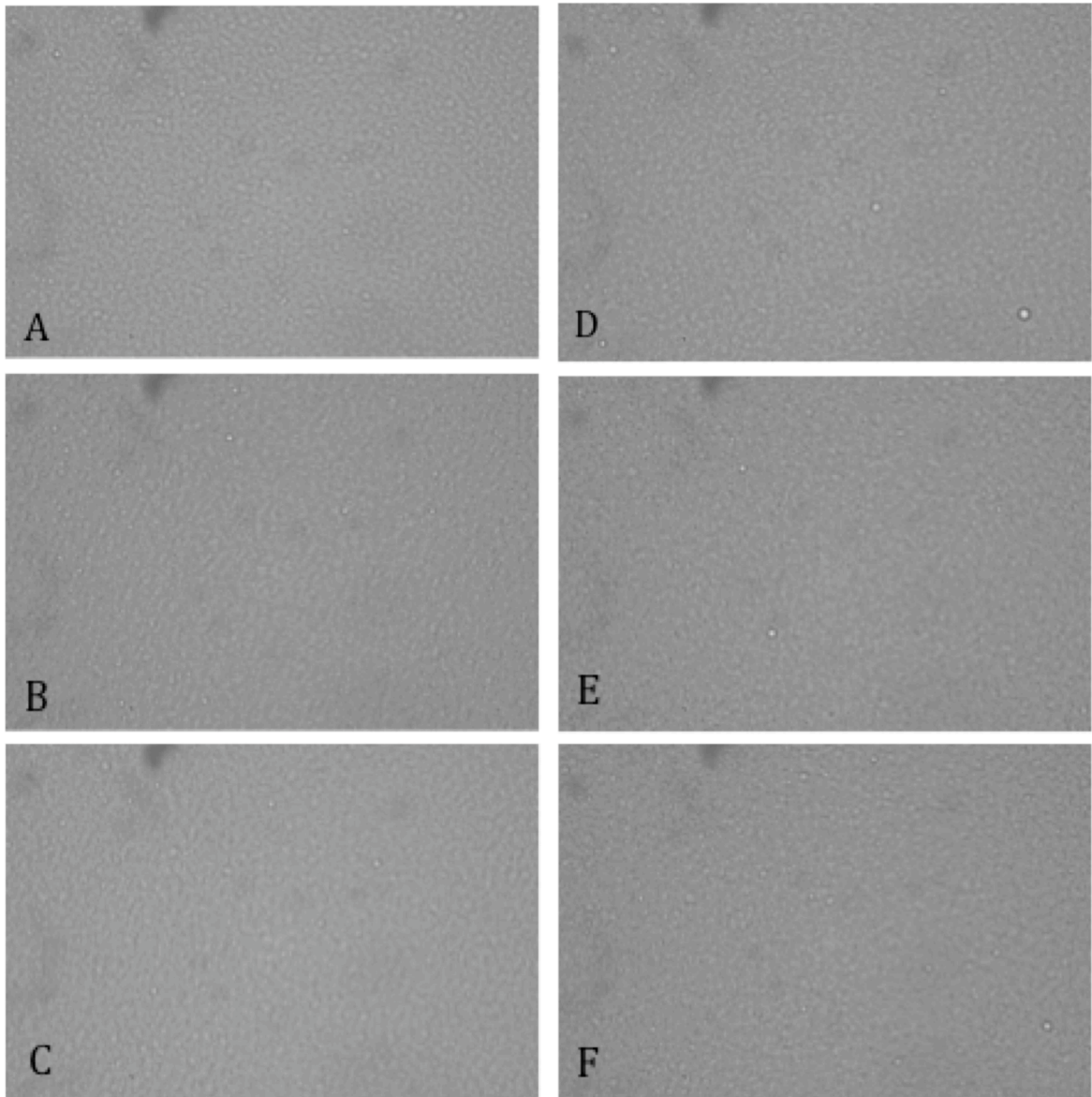
**Figur 19: Deksametason + TPN (1+1)**



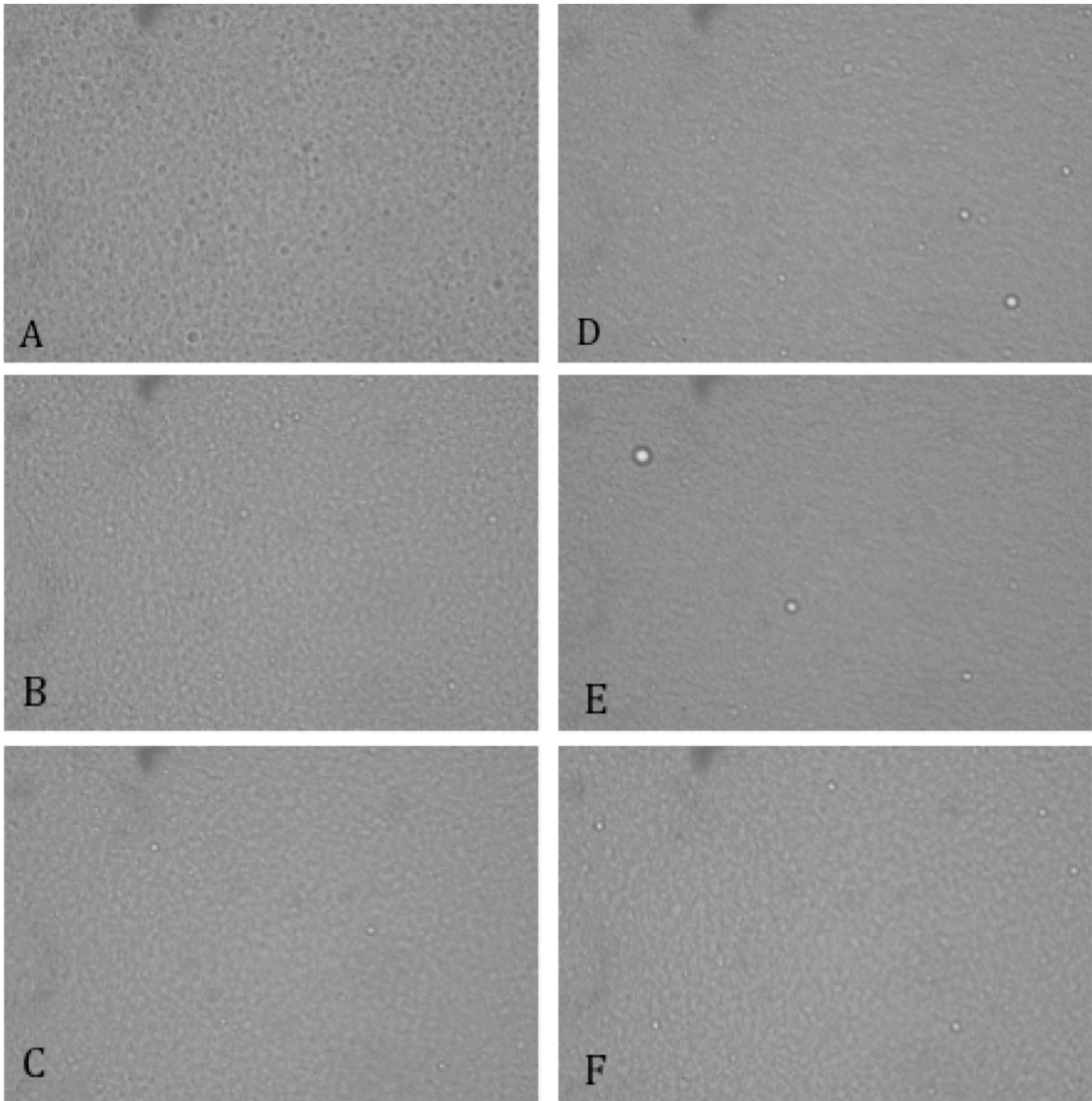
**Figur 20: Deksametason + TPN (2+1)**



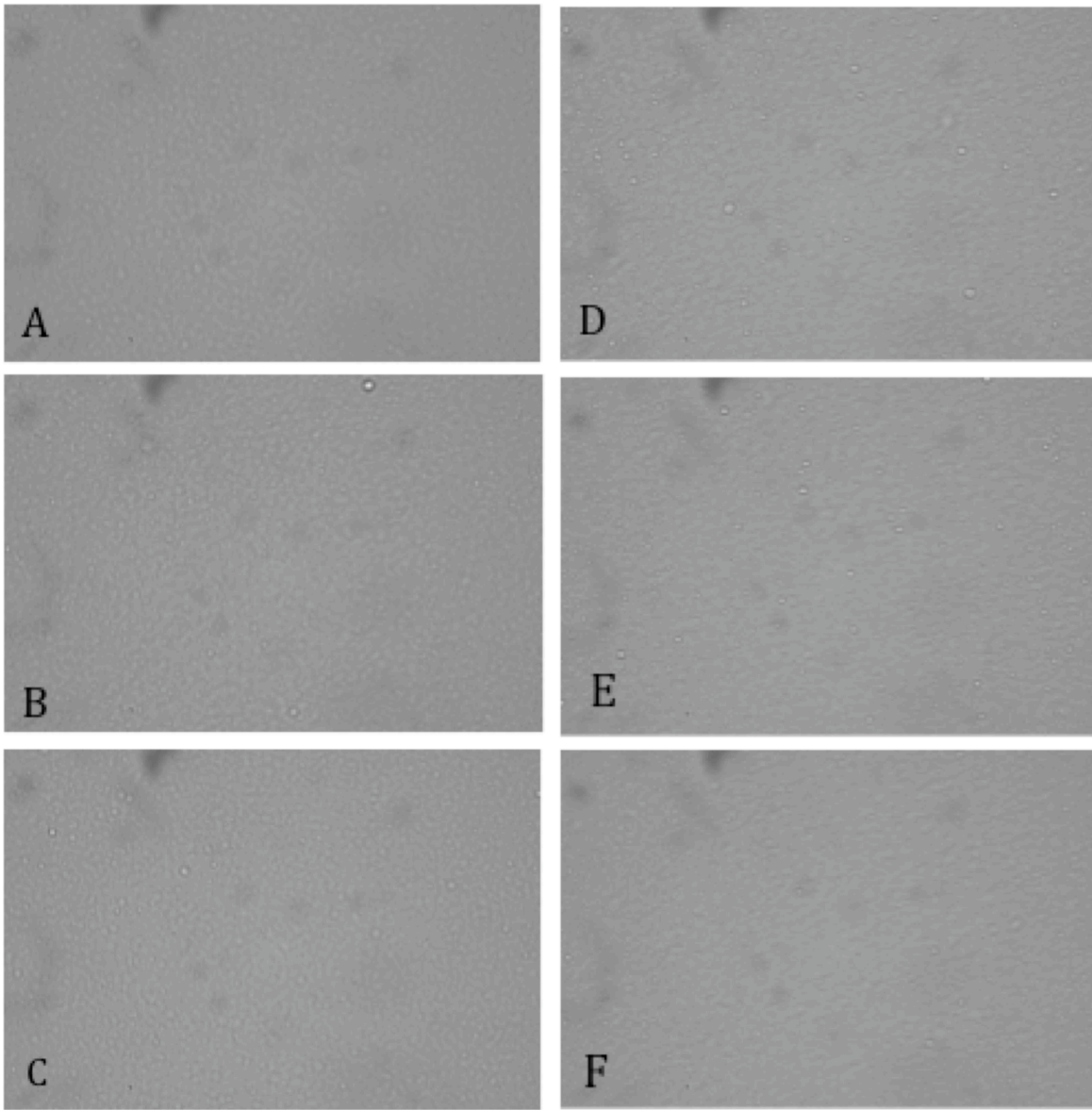
**Figur 21: Deksametason + TPN (1+50)**



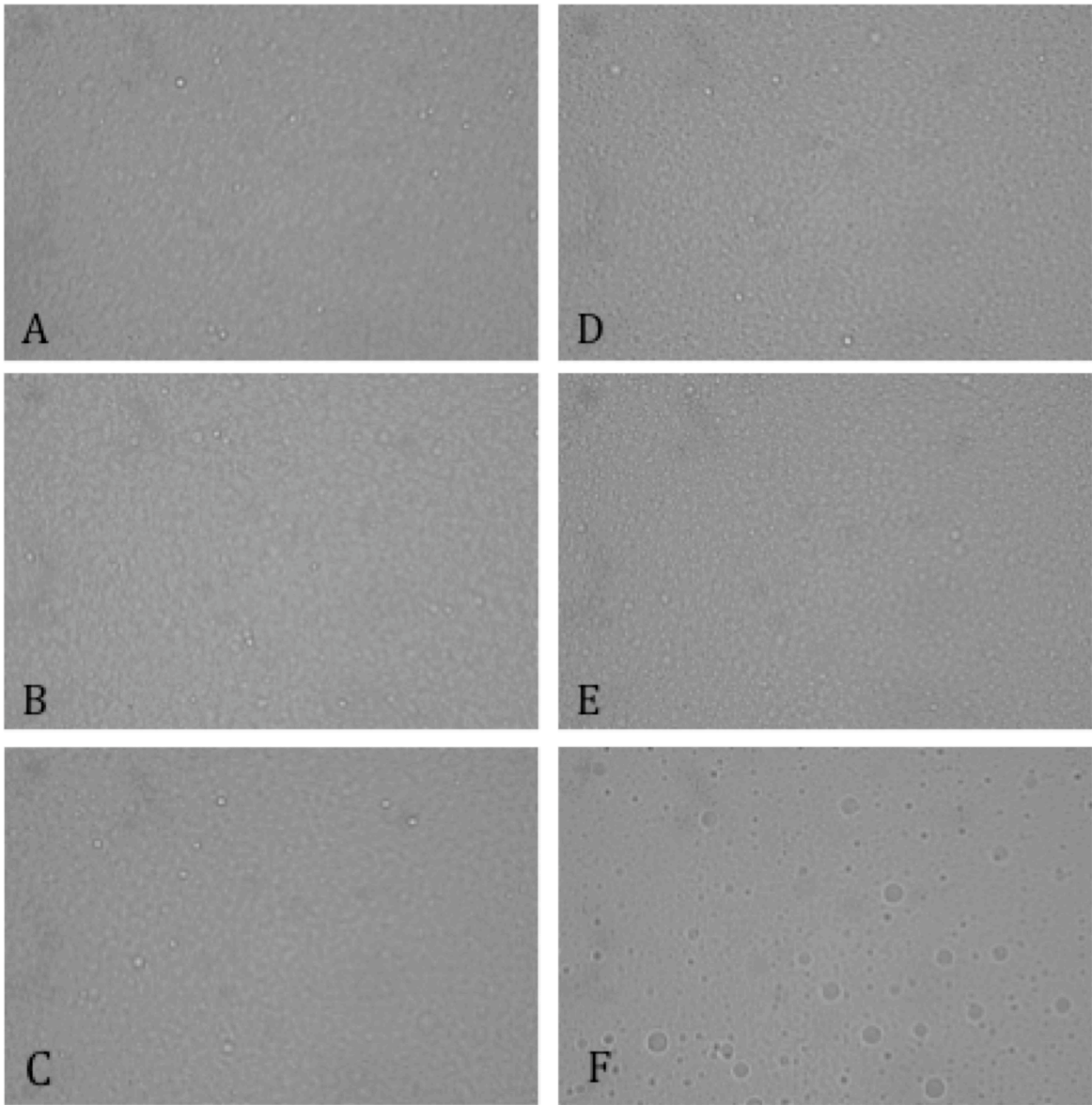
**Figur 22: Fosfenytoin + TPN (1+1)**



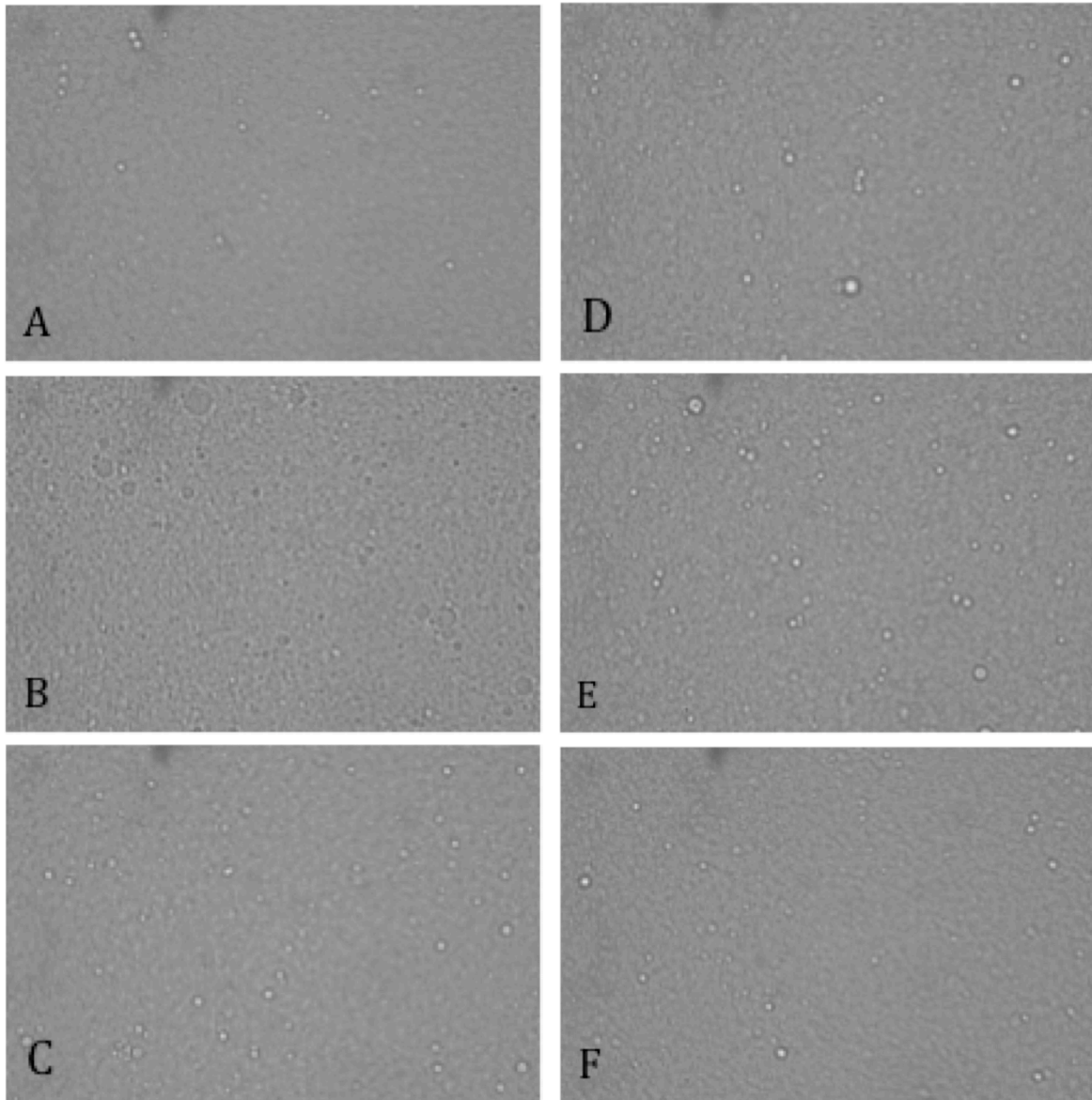
**Figur 23: Fosfenytoin + TPN (1+10)**



**Figur 24: Fosfenytoin + TPN (7+1)**

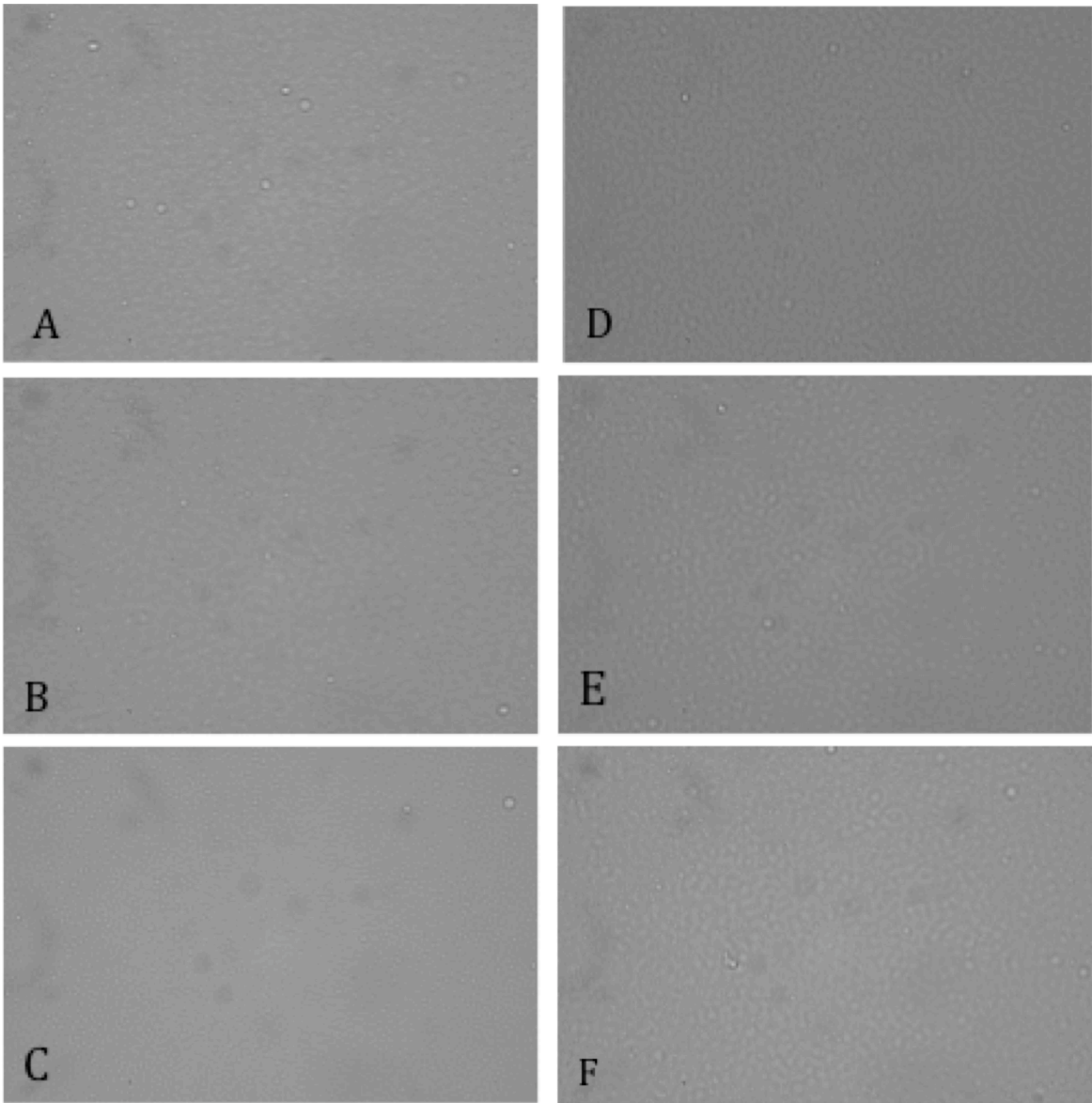


**Figur 25: Furosemid + TPN (1+1)**

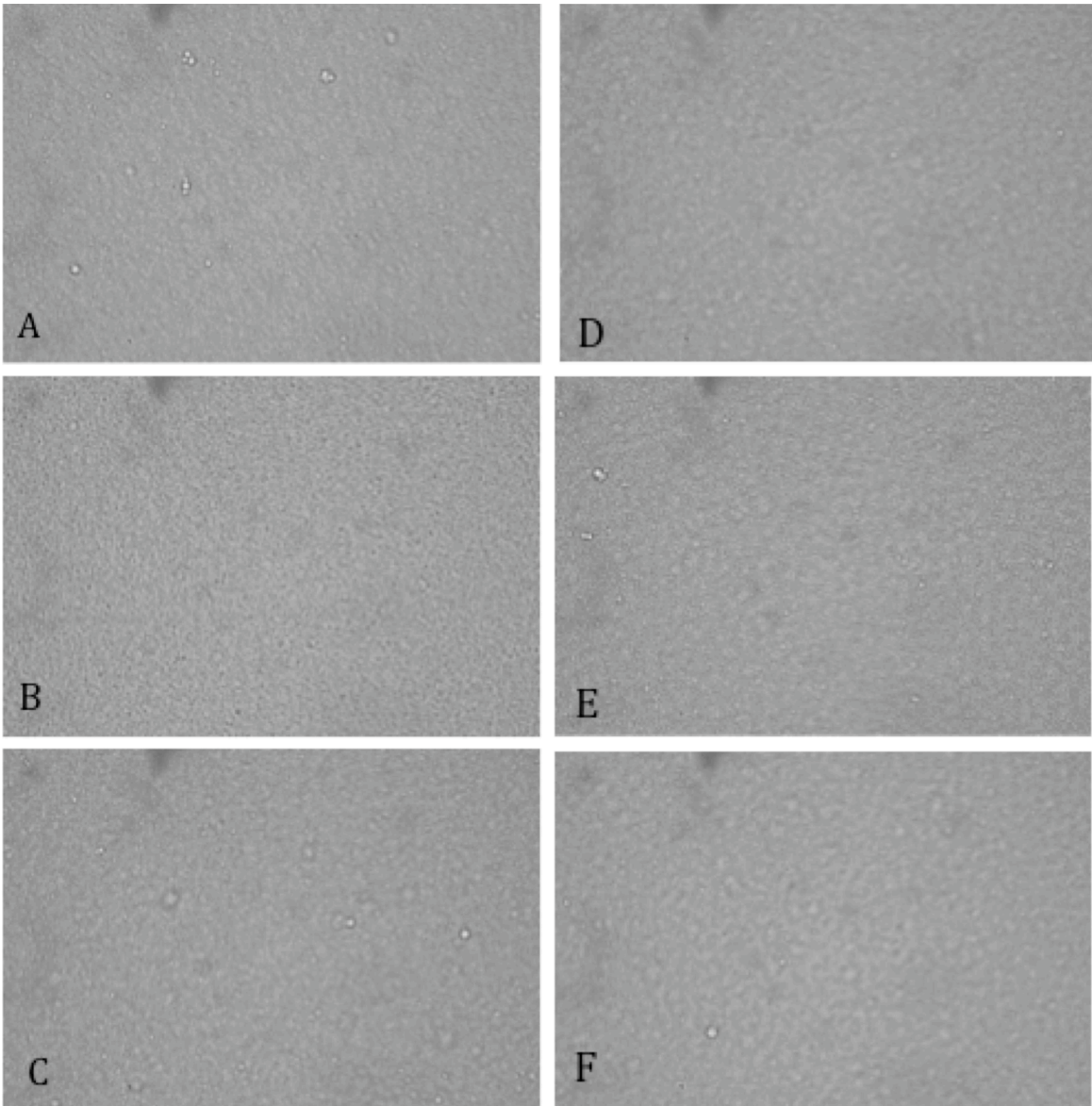


**Figur 26: Furosemid + TPN (1+100)**

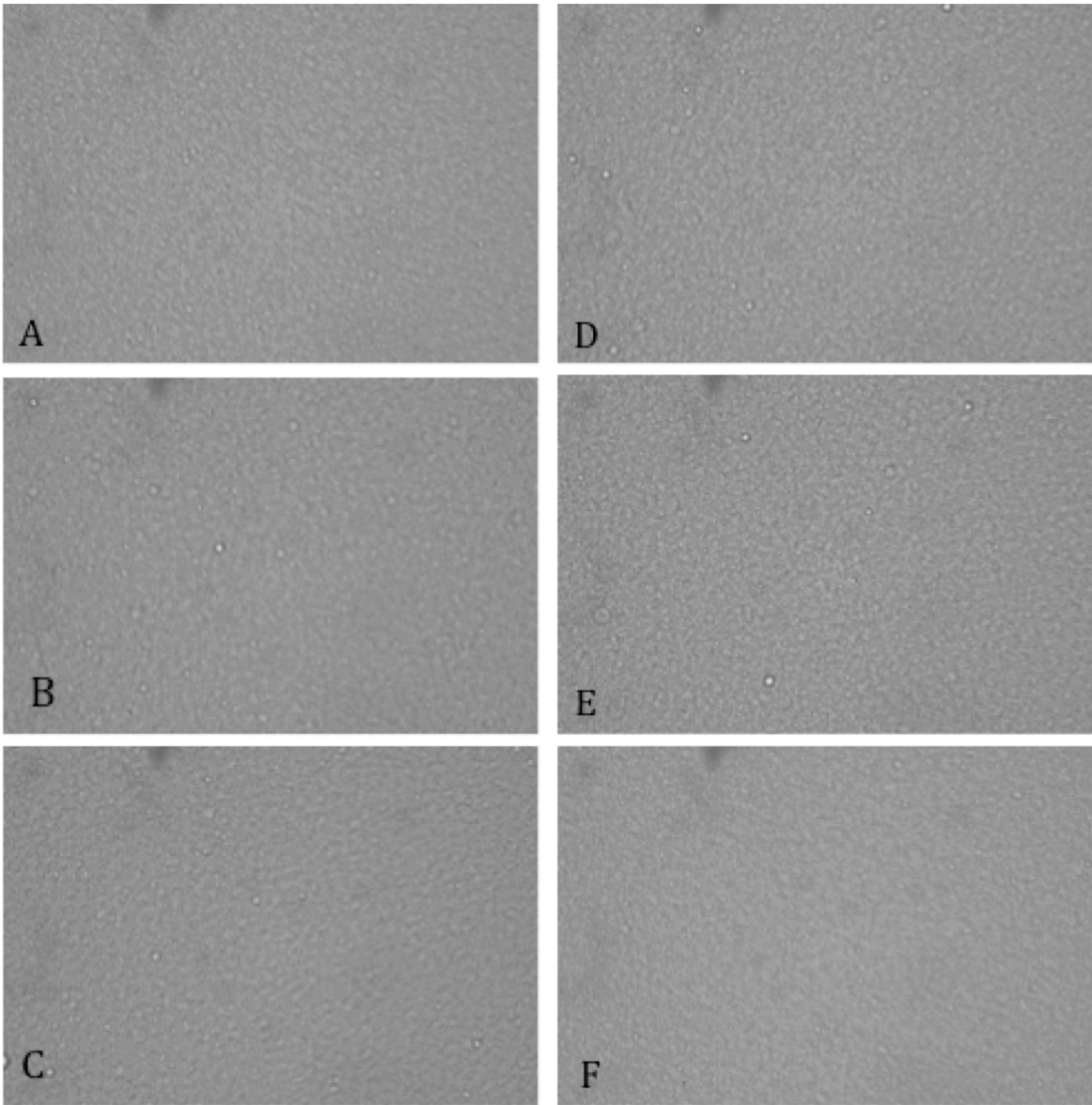




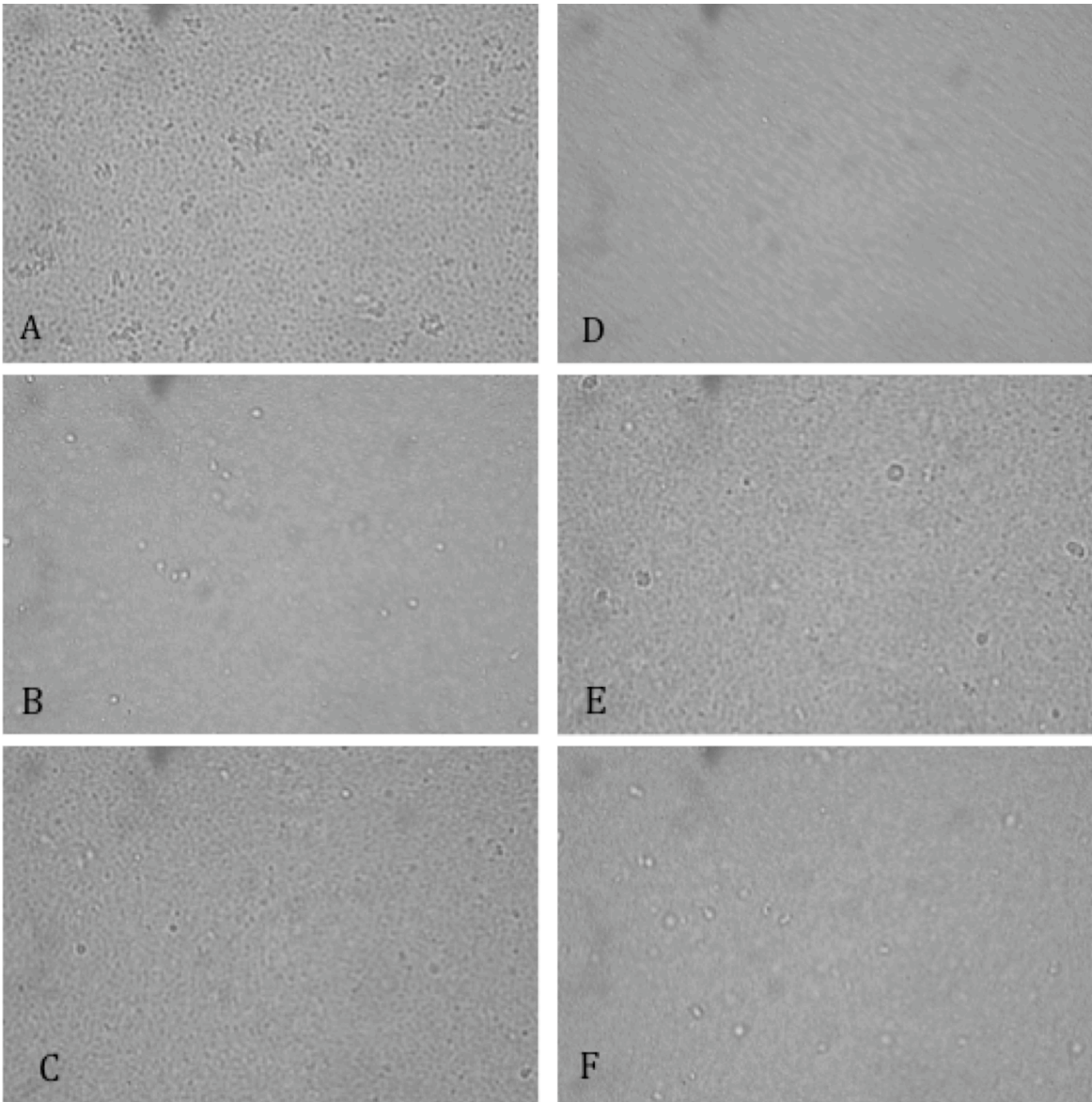
**Figur 27: Furosemid + TPN (4+1)**



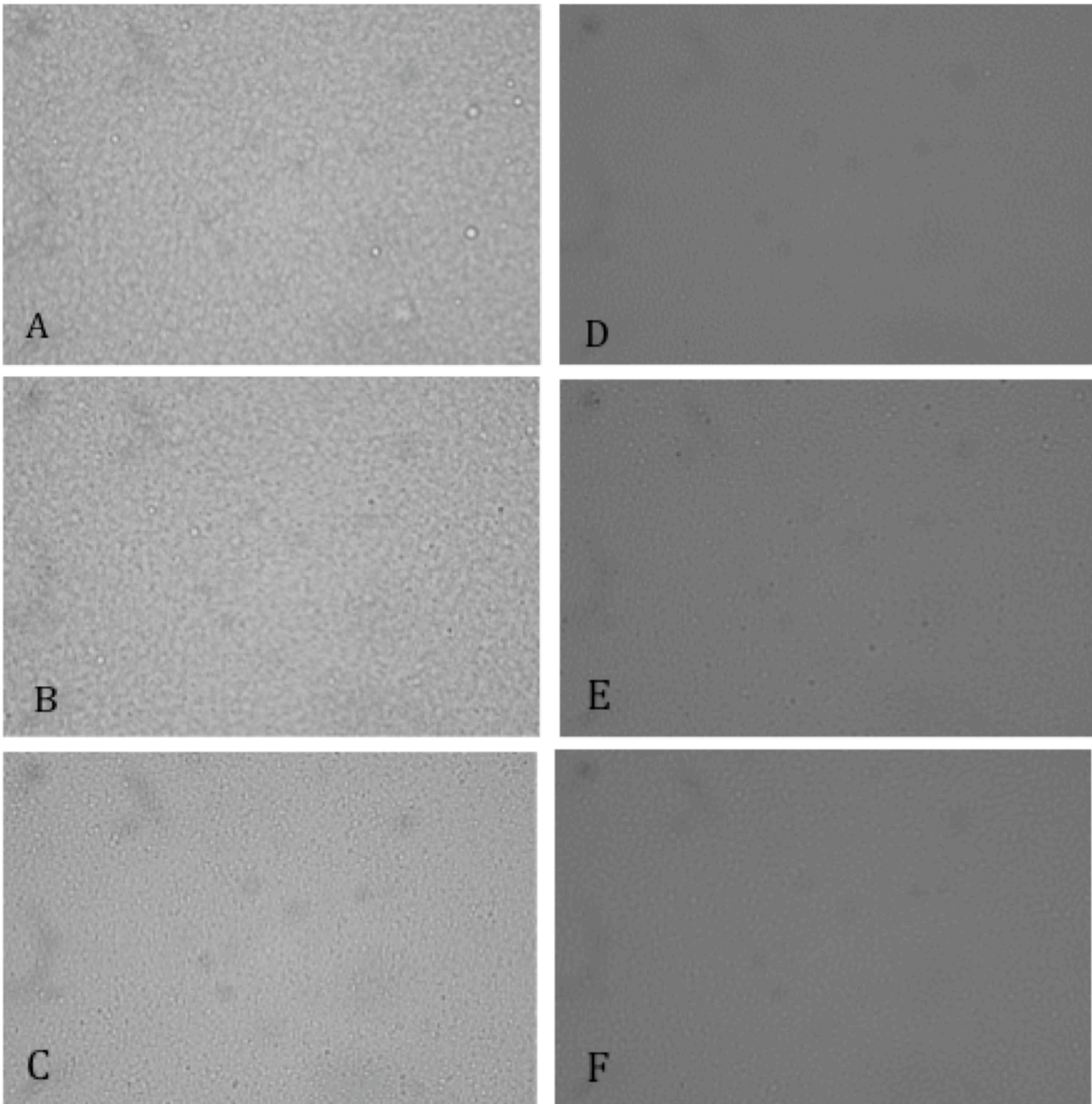
**Figur 28: Ondansetron + TPN (1+1)**



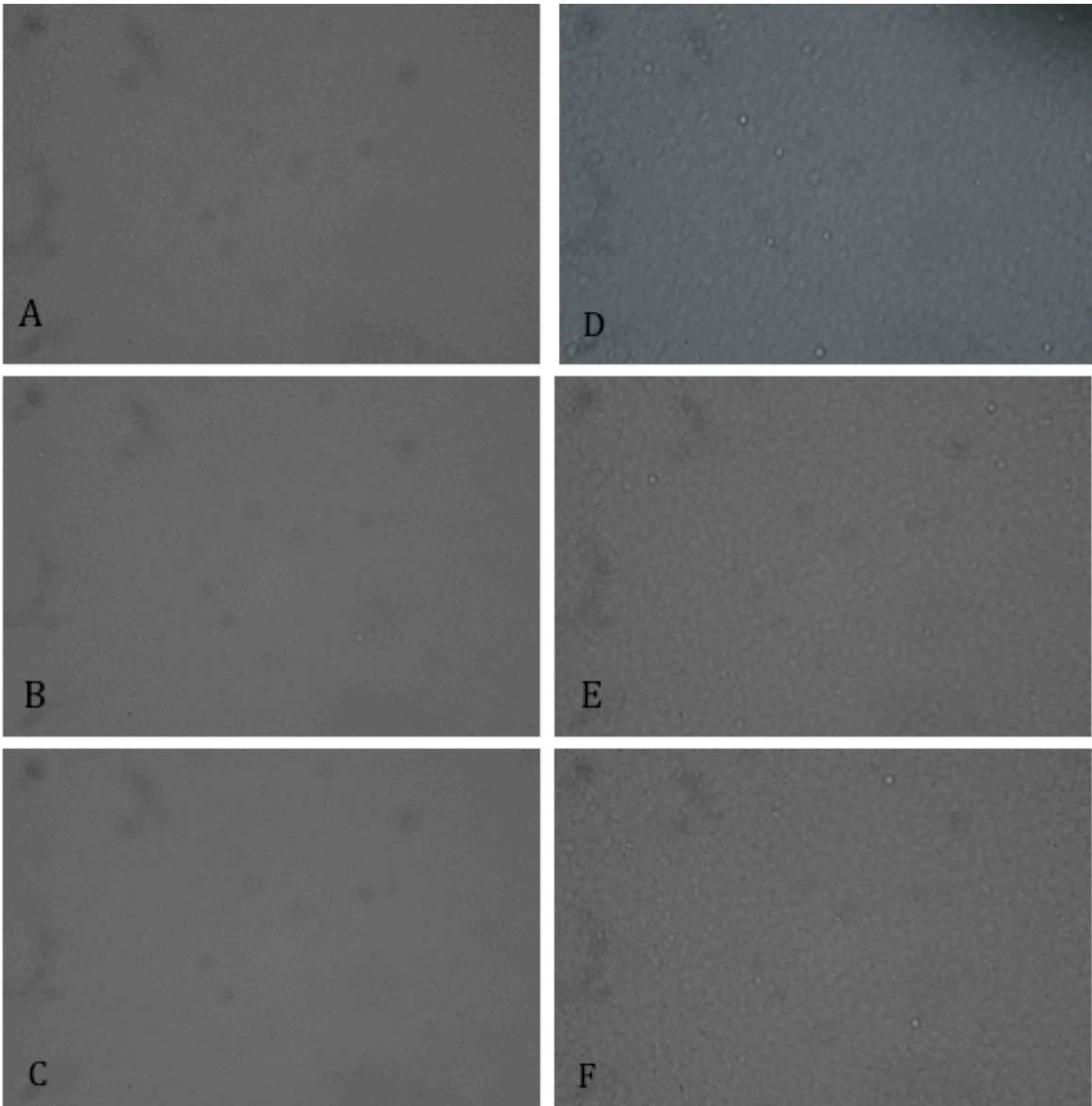
**Figur 29: Ondansetron + TPN (1+2)**



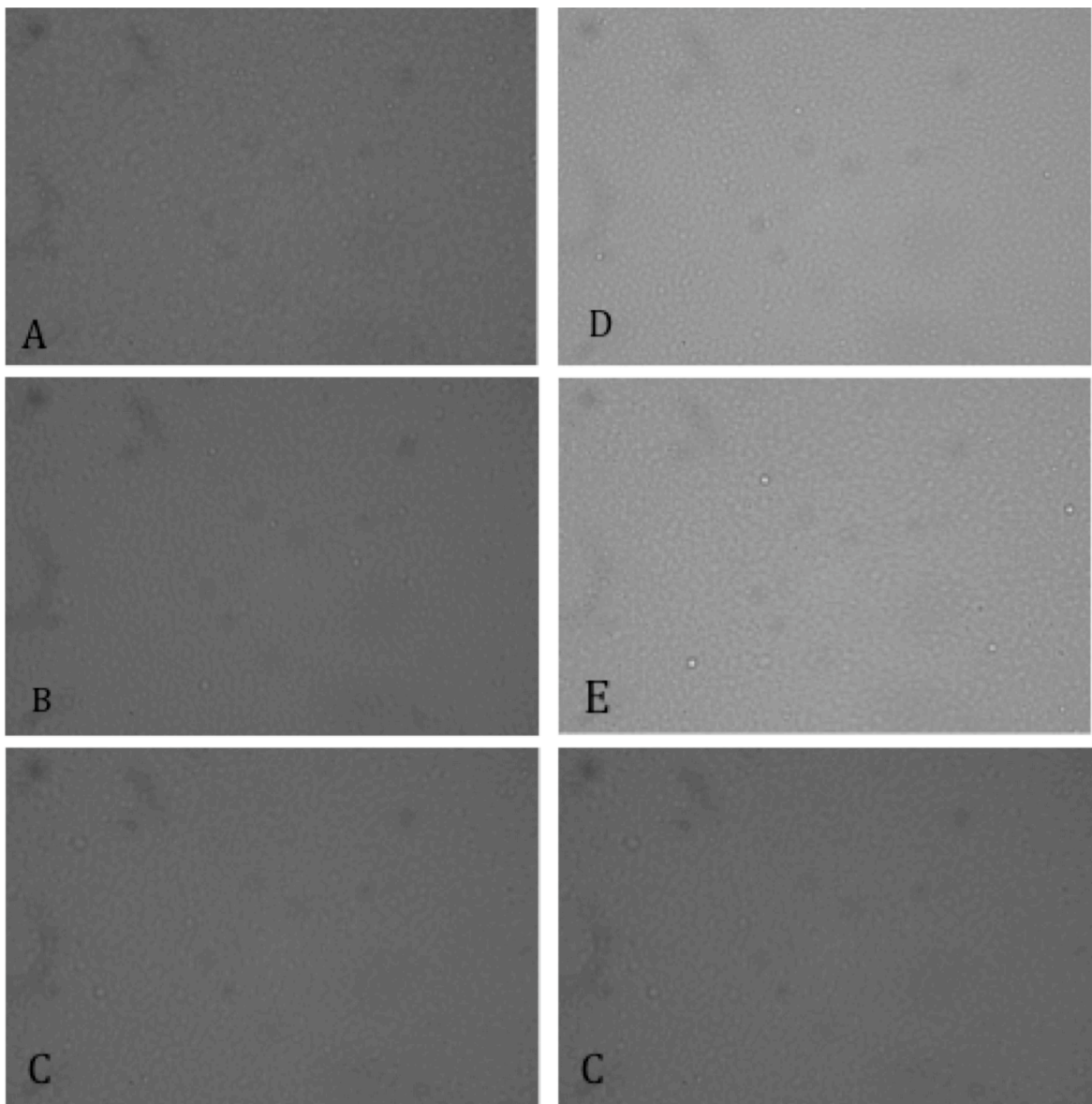
**Figur 30: Ondansetron + TPN (2+1)**



**Figur 31:Paracetamol + TPN (1+1)**



**Figur 32: Paracetamol + TPN (2+1)**



**Figur 33: Paracetamol + TPN (3+1)**

#### 4.4.1.4 pH

Resultatene fra måling av pH (se tabell 17) viser at pH-verdien til TPN endret seg lite ved blanding med legemiddel. Den eneste som skiller seg litt ut er blandingen med fosfentyoin og TPN. Dette legemidlet har en pH på 8,8 slik den kommer fra produsenten i styrke 75 mg/ml. Hva pH-verdien var på den fortynnede blandingen vites ikke. Dette burde en nok ha målt for alle legemidlene for å vite nøyaktig hvor stor forandring i pH legemidlene ble utsatt for før og etter blanding med TPN. Fosfentyoin pluss TPN i blandingsforholdet 7+1 ga en økning på 2 pH-enheter fra Olimel® sin opprinnelige pH på ca. 6. Det kan tenkes at dersom TPN-blanding blir utsatt for en slik pH-verdi øker sjansen for utfelling av kalsiumfosfat.

**Tabell 17 pH for de ulike blandingene med legemiddel og TPN umiddelbart og fire timer etter blanding.**

Legemiddel (konsentrasjon)	Blandingsforhold (legemiddel + TPN)	Tid etter blanding	pH (gj.snitt ± std)
Deksametason (0,5 mg/ml)	1+50	umiddelbart	6,19 ± 0,01
		4 timer	6,18 ± 0,00
	1+1	umiddelbart	6,24 ± 0,02
		4 timer	6,24 ± 0,01
	2+1	umiddelbart	6,31 ± 0,01
		4 timer	6,31 ± 0,01
	Fosfentyoin (10 mg/ml)	1+10	umiddelbart
4 timer			6,29 ± 0,00
1+1		umiddelbart	7,12 ± 0,02
		4 timer	7,07 ± 0,02
	7+1	umiddelbart	8,06 ± 0,02
		4 timer	8,03 ± 0,02
	Furosemid (2 mg/ml)	1+100	umiddelbart
4 timer			6,13 ± 0,01
1+1		umiddelbart	6,21 ± 0,01
		4 timer	6,22 ± 0,01
	4+1	umiddelbart	6,31 ± 0,03
		4 timer	6,31 ± 0,02
	Ondansetron (0,2 mg/ml)	1+2	umiddelbart
4 timer			6,15 ± 0,01
1+1		umiddelbart	6,17 ± 0,01
		4 timer	6,16 ± 0,01
	2+1	umiddelbart	6,14 ± 0,01
		4 timer	6,14 ± 0,01
	Paracetamol (10 mg/ml)	1+1	umiddelbart
4 timer			6,20 ± 0,02
2+1		umiddelbart	6,21 ± 0,01
		4 timer	6,22 ± 0,01
	3+1	umiddelbart	6,20 ± 0,02
		4 timer	6,16 ± 0,02



#### 4.4.1.5 Zetapotensiale

Zetapotensialet til emulsjonen så ikke ut til å endre seg vesentlig når TPN og legemiddel ble blandet for noen av legemidlene (se tabell 18). Alle verdiene ligger under  $\pm 30$  noe som kan indikere at emulsjonene er stabile.

**Tabell 18 Zetapotensialet for de ulike blandingene av legemiddel og TPN umiddelbart og fire timer etter blanding.**

Legemiddel (konsentrasjon)	Blandingsforhold (legemiddel + TPN)	Tid etter blanding	Zetapotensial (mV) (gj.snitt $\pm$ std)
Deksametason (0,5 mg/ml)	1+50	umiddelbart	-35,8 $\pm$ 1,06
		4 timer	-37,6 $\pm$ 0,930
	1+1	umiddelbart	-39,6 $\pm$ 0,629
		4 timer	-42,0 $\pm$ 1,61
	2+1	umiddelbart	-42,5 $\pm$ 1,30
		4 timer	-42,8 $\pm$ 1,53
Fosfentyoin (10 mg/ml)	1+10	umiddelbart	-36,9 $\pm$ 0,827
		4 timer	-36,7 $\pm$ 2,27
	1+1	umiddelbart	-45,0 $\pm$ 1,83
		4 timer	-43,8 $\pm$ 1,38
	7+1	umiddelbart	-44,2 $\pm$ 8,95
		4 timer	-50,4 $\pm$ 2,31
Furosemid (2 mg/ml)	1+100	umiddelbart	-37,1 $\pm$ 0,976
		4 timer	-37,8 $\pm$ 1,34
	1+1	umiddelbart	-42,8 $\pm$ 2,00
		4 timer	-34,9 $\pm$ 11,7
	4+1	umiddelbart	-46,2 $\pm$ 2,69
		4 timer	-44,9 $\pm$ 2,96
Ondansetron (0,2 mg/ml)	1+2	umiddelbart	-35,4 $\pm$ 1,84
		4 timer	-38,0 $\pm$ 1,20
	1+1	umiddelbart	-34,8 $\pm$ 2,16
		4 timer	-40,8 $\pm$ 0,938
	2+1	umiddelbart	-34,9 $\pm$ 1,36
		4 timer	-37,8 $\pm$ 1,95
Paracetamol (10 mg/ml)	1+1	umiddelbart	-42,8 $\pm$ 2,34
		4 timer	-37,5 $\pm$ 1,48
	2+1	umiddelbart	-35,1 $\pm$ 1,24
		4 timer	-36,2 $\pm$ 2,87
	3+1	umiddelbart	-37,2 $\pm$ 2,13
		4 timer	-40,3 $\pm$ 2,14

## 4.4.2 Analyse av vannfasen

### 4.4.2.1 Påvisning av partikulær utfelling ved turbidimetri (reduisert transmittans)

Resultatene fra turbiditetsmålingen blir presentert i tabell 19. Ut i fra disse tallene ser det ikke ut til at noen av blandingene med legemiddel og gir en utfelling. Det er ingen som gir en så liten transmittans som blandingen med aciklovir og TPN, nevnt under valideringskapitlet. Stort sett er verdiene fra målingene på blandingene av legemiddel og TPN ganske like målingene på negativ kontroll (TPN + Milli-Q-vann). En stor feilkilde ved målingne er at det ikke alltid var like lett å pipettere av fettfasen. Når det kom med litt ekstra fett i vannfaseprøvene ble turbiditeten straks større og transmittansen mindre. En kan se av tabellen at av og til viste til og med den negative kontrollen en lavere transmittans enn prøvene. Paracetamol i blandingsforhold 1+1 med TPN skiller seg litt ut. Her ligger verdien for den umiddelbare målingen på ca. 37 % transmittans mens den negative kontrollen ligger på ca. 62%. Prøvene tatt etter fire timer viser imidlertid en verdi på ca. 65% for paracetamol og TPN (1+1) mens den negative kontrollen ligger på ca. 40%. De tre parallellene som ligger bak målingen 37% er 20, 30 og 62 % transmittans. Det er sannsynlig å tro at parallell 1 og 2 (20 og 30%) hadde mer fett i prøvene.

**Tabell 19 Prosent transmittans ved 550 nm for de ulike blandingene av legemiddel og TPN målt umiddelbart og fire timer etter blanding.**

Legemiddel (konsentrasjon)	Blandingsforhold (legemiddel + TPN)	% Transmisjon ved 550 nm, målt umiddelbart etter blanding (gj.snitt ± std)	% Transmisjon ved 550 nm, målt 4 timer etter blanding (gj.snitt ± std)
Deksametason (0,5 mg/ml)	1+50	65,44 ± 1,49	67,81 ± 0,71
	Neg. Kontroll* 1+50	68,57	66,49
	1+1	68,54 ± 1,06	64,10 ± 3,05
	Neg. Kontroll* 1+1	65,11	64,96
	2+1	69,46 ± 0,63	67,57 ± 0,73
	Neg. Kontroll* 2+1	65,94	67,52
Fosfentyoin (10 mg/ml)	1+10	64,69 ± 3,16	67,53 ± 0,86
	Neg. Kontroll* 1+10	67,01	67,67
	1+1	63,38 ± 0,89	63,48 ± 5,42
	Neg. Kontroll* 1+1	67,26	66,24
	7+1	42,34 ± 24,99	47,37 ± 3,96
	Neg. Kontroll* 7+1	54,63	42,28
Furosemid (2 mg/ml)	1+100	33,14 ± 4,02	65,70 ± 2,76
	Neg. Kontroll* 1+100	34,91	66,55
	1+1	68,27 ± 0,21	59,77 ± 7,92
	Neg. Kontroll* 1+1	74,78	69,98
	4+1	42,40 ± 2,36	45,02 ± 0,83
	Neg. Kontroll* 4+1	55,07	58,02
Ondansetron (0,2 mg/ml)	1+2	65,62 ± 2,58	68,72 ± 1,24
	Neg. Kontroll* 1+2	63,43	68,89
	1+1	68,58 ± 0,50	66,54 ± 4,63
	Neg. Kontroll* 1+1	67,06	57,68
	2+1	71,58 ± 1,00	71,97 ± 2,23
	Neg. Kontroll* 2+1	69,45	69,62
Paracetamol (10 mg/ml)	1+1	37,72 ± 22,37	65,47 ± 2,18
	Neg. Kontroll* 1+1	62,38	40,04
	2+1	59,36 ± 8,27	56,33 ± 18,82
	Neg. Kontroll* 2+1	57,52	56,31
	3+1	68,82 ± 1,64	65,69 ± 0,80
	Neg. Kontroll* 3+1	61,09	64,90

#### 4.4.2.2 Påvisning av partikulær utfelling ved Tyndallmetoden

Tabell 20 viser observasjonene som ble gjort når blandingene av legemiddel og TPN ble gjennomlyst og studert mot en svart bakgrunn. Det var ingen av legemidlene som ga en tydelig utfelling som var mulig å få øye på. Man så fra tid til annen små rusk eller fiber, men disse så mest ut som forurensninger fra f.eks parafilm, sprøyte-/kanyle-emballasje o.l brukt under prøveopparbeidelsen. På grunn av at prøvene selv etter sentrifugering og fjerning av fettfasen var turbide på grunn av fettrester, var det vanskelig å se helt klart. En tydelig utfelling lik den for aciklovir ville blitt oppdaget, men små utfellinger kunne muligens blitt oversett.

**Tabell 20 Observasjoner fra forsøk med Tyndallmetoden.**

Legemiddel (konsentrasjon)	Blandingsforhold (legemiddel + TPN)	Observasjoner	
		umiddelbart etter blanding	4 timer etter blanding
Deksametason (0,5 mg/ml)	1+50	Så noen små rusk i en av parallellene. Muligens forurensning.	Så noen små rusk i to av parallellene. Muligens forurensning.
	1+1	Ingenting spesielt observert.	Så rusk i en av parallellene. Muligens forurensning.
	2+1	Ingenting spesielt observert.	Ingenting spesielt observert.
Fosfenytoin (10 mg/ml)	1+10	Ingenting spesielt observert.	Så rusk i en av parallellene. Muligens forurensning.
	1+1	En parallell mer turbid. Negativ kontroll ser klarere ut enn prøver. Noen små hvite rusk observert i 2 paralleller.	En parallell mer turbid.
	7+1	En parallell mer turbid pga. fett.	En parallell mer turbid, sannsynligvis pga. fett.
Furosemid (2 mg/ml)	1+100	Ingenting spesielt observert.	Ingenting spesielt observert.
	1+1	Alle paralleller så litt mer turbid ut enn negativ kontroll.	Ingenting spesielt observert.
	4+1	Alle paralleller så litt mer turbid ut enn negativ kontroll.	Alle paralleller så litt mer turbid ut enn negativ kontroll.
Ondansetron (0,2 mg/ml)	1+2	Ingenting spesielt observert.	Ingenting spesielt observert.
	1+1	Ingenting spesielt observert.	En stor hvit partikkel i en av parallellene. Muligens tilført under opparbeiding.
	2+1	Ser muligens rusk i en av parallellene.	Noe mer fett i en av parallellene.
Paracetamol (10 mg/ml)	1+1	Noe turbid, sannsynligvis pga. fett.	En parallell mer turbid, sannsynligvis pga. fett.
	2+1	Noe turbid, sannsynligvis pga. fett.	En parallell mer turbid, sannsynligvis pga. fett.
	3+1	Ingenting spesielt observert.	Ingenting spesielt observert.

## **4.5 Sammenligning av våre kompatibilitetsdata med eksisterende data**

### **4.5.1 Deksametason (deksametason natriumfosfat)**

Verken resultatene fra testene på fullemulsjonen eller vannfasen så ut til å indikere at deksametason var inkompatibel med TPN-poseden. Dette er i tråd med andre kompatibilitetsstudier funnet i litteraturen.

### **4.5.2 Fosfenytoin**

Fosfenytoin skilte seg litt ut ved pH-målingene. pH-verdien til blandingen av fosfenytoin og TPN i blandingsforholdene 1+1 og 7+1 var henholdsvis én og to enheter høyere enn pH-verdien for TPN-blandingene alene. Det ble imidlertid ikke observert noe som skulle tyde på en inkompatibilitet. Det eneste var at det ble observert noen små hvite rusk i to paralleller fra blandingsforholdet 1+1 (se tabell 20). Det var som nevnt tidligere ikke lett å avgjøre om ”rusk” var utfellinger eller bare forurensning særlig fordi prøvene ikke var helt klare å se gjennom. Kompatibilitetsdata fra litteraturen ble ikke funnet for fosfenytoin. Fenytoin har imidlertid vist seg å danne utfellinger med TPN. Det kunne kanskje vært interessant å studere fosfenytoin litt nærmere før en erklærer den som kompatibel med TPN.

### **4.5.3 Furosemid**

Ved mikroskopering av fullemulsjonen så blandingen av furosemid og TPN i forholdet 1+100 muligens litt ustabil ut. Bildene fra de andre blandingsforholdene så ikke like ustabile ut. De andre målingene på fullemulsjonen, pH og zetapotensial, ga ikke verdier som tydet på en destabilisering av fettemulsjonen. Testene på vannfasen ga ikke indikasjoner om at utfellinger hadde funnet sted. I litteraturen har furosemid vist seg å være kompatibel bortsett fra i en studie hvor furosemid blandet med PN uten fett ga små mengder utfelling (Trissel et al., 1997). Produsenten av TPN-poseden vi testet har også funnet furosemid kompatibel med poseden, noe som styrker våre funn.

#### **4.5.4 Paracetamol**

Paracetamol ga ikke indikasjoner på å være inkompatibel med TPN-posen. Prøvene av fullemulsjonen viste ikke tegn til at det hadde skjedd en destabilisering av emulsjonen. Prøvene på vannfasen viste heller ikke noe som tydet på at det hadde forekommet utfellinger bortsett fra en turbiditetsmåling for blandingsforholdet 1+1. Sannsynligvis skyltes den lavere transmittansen tilstedeværelse av fett i to paralleller. Paracetamol har vist seg å være kompatibel med TPN-blandingen vi testet i følge produsenten. Fresenius Kabi har også funnet paracetamol til å være kompatibel med sine trekammerposer.

#### **4.5.5 Ondansetron**

Mikroskopbildet av ondansetron i blandingsforholdet 2+1 skilte seg litt ut ved at emulsjonen ikke så helt stabil ut. Det kan være dårlig bildekvalitet som har gjort utslaget eller at det var et dårlig preparat. De andre målingene på fullemulsjonen, pH og zetapotensial, indikerte ikke at emulsjonen var ustabil. I litteraturen har vi funnet én artikkel (Trissel, 1999) hvor det beskrives at ondansetron forårsaket ”oiling out” av fettemulsjonen når legemidlet ble blandet med 3-i-1-TPN-blandinger. Andre studier har ikke vist det samme (Husson et al., 2003). Målingene på vannfasen viste ikke tegn til at det forkom utfellinger. Baxter har med sine tester funnet ondansetron kompatibel med TPN-posen Olimel®N5E noe som styrker våre resultat.

## 5 Konklusjon

Det ble forsøkt å utvikle og validere metoder for å teste kompatibilitet mellom TPN og legemidler. Underveis ble det oppdaget at flere av metodene hadde svakheter som må utbedres ved eventuelt videre testing. Selv om metodene ikke var optimale kunne en ved å sammenligne resultatene våre med eksisterende litteratur på området si noe om sannsynligheten for at legemidlene var kompatible med den aktuelle TPN-blanding. Ingen av legemidlene så ut til å være inkompatible, men på grunn av begrensninger i metodene vil det være nødvendig å utføre flere tester før en kan trekke endelige konklusjoner. Resultater fra TPN-produsentens egne tester med furosemid, ondansetron og paracetamol har vist at disse var kompatible med Olimel®N5E. Dette styrker våre data for disse tre legemidlene. Som en videreføring av studien kan det være interessant å inkludere andre vektclasser, for eksempel barn under 10 kg, andre ernæringsblandinger og andre legemidler i andre doseringer/konsentrasjoner, men først må enkelte av metodene forbedres og valideres ytterligere.

## 6 Litteraturliste

- Barnelegeforeningens blandetabeller, 2005, Available: [www.legeforeningen.no/barnelege](http://www.legeforeningen.no/barnelege) [Accessed November 2010].
- Vekststudien i Bergen, Vekstkurver, 2007-2008, Available: <http://www.vekststudien.no> [Accessed 18.05.2011].
- BNF for children. Paediatric Formulary Committee. London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing, and RCPCH Publications. Available: [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) [Accessed 06.12.2010].
- Food and Drug Administration, 1994. Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *American society of Health-System Pharmacists*, **51**, 1427-1428.
- King Guide to Parenteral Admixtures, via Lexicomp, Available: [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no) [Accessed 29.05.2011].
- Korrespondanse med Bristol-Myers Squibb, 11.05.2011. RE: pH-verdi på Perfalgan.
- Korrespondanse med Nycomed, 12.05.2011. RE: pH-verdi på Furix.
- Norsk legemiddelhandbok, 2010. Available: [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no) [Accessed 10.09.2010].
- The European Pharmacopeia, 7th ed. 2011, Online version, Available: <http://online.phEur.org> [Accessed 2011].
- United States Pharmacopeia, official 1/10/10-31/1-11, Online version, Available: [www.uspnf.com](http://www.uspnf.com) [Accessed 22.10.2010].
- Fresenius Kabi, Parallellinfusjoner / Y-sett infusjoner til Fresenius Kabis 3-kammerposer, Available: [www.fresenius-kabi.no](http://www.fresenius-kabi.no) [Accessed 28.05.2011].
- Fresenius Kabi, Parallellinfusjoner / Y-sett infusjoner til SmofKabiven, Available: [www.fresenius-kabi.no](http://www.fresenius-kabi.no) [Accessed 30.05.2011].
- Stability data for drugs admixed in Baxter devices, Available: [www.stabforum.com](http://www.stabforum.com) [Accessed Mars 2011].
- Preparatomtale (SPC) Olimel N5E, Statens legemiddelverk, Available: [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok) [Accessed 21.03.2011].
- Preparatomtale (SPC) Pro-Epanutin, Statens legemiddelverk, Available: [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok) [Accessed 22.02.2011].
- Chaieb, S. D., Chaumeil, J.-C., Jebnoun, S., Khrouf, N., Hedhili, A. & Sfar, S. 2009. Effect of High Calcium and Phosphate Concentrations on the Physicochemical Properties of Two Lipid Emulsions Used as Total Parenteral Nutrition for Neonates. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **63**, 27-41.
- Collins, J. L. & Lutz, R. J. 1991. In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart & Lung*, **20**, 271-277.
- Dasta, J. F., Hale, K. N., Stauffer, G. L. & Tschampel, M. M. 1988. Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short-term compatibility of intravenous critical-care drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, **45**, 2361-2366.
- Driscoll, D. F. 2005. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **8**, 297-303.



- Driscoll, D. F. 2006. Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues. *Pharmaceutical Research*, **23**, 1959-1969.
- Driscoll, D. F., Etzler, F., Barber, T. A., Nehne, J., Niemann, W. & Bistrrian, B. R. 2001. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *International Journal of Pharmaceutics*, **219**, 21-37.
- Driscoll, D. F., Ling, P.-R. & Bistrrian, B. R. 2006a. Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clinical Nutrition*, **25**, 842-850.
- Driscoll, D. F., Ling, P.-R., Quist, W. C. & Bistrrian, B. R. 2005. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs. *Clinical Nutrition*, **24**, 105-113.
- Driscoll, D. F., Nehne, J., Bistrrian, B. R. & Niemann, W. 2006b. Physical Assessments of Lipid Injectable Emulsions Via Microscopy: A Comparison to Methods Proposed in United States Pharmacopeia Chapter <729>. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, **10**, 309-315.
- Finkel, Y., Bentesen, B. & Domellöf, M. 2010. *Pediatrisk parenteral nutrition. Nordisk handbok.*, Wikströms.
- Hill, S. E., Heldman, L. S., Goo, E. D. H., Whippo, P. E. & Perkinson, J. C. 1996. Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **20**, 81-87.
- Husson, E., Crauste-Manciet, S., Hadj-Salah, E., Séguier, J.-C. & Brossard, D. 2003. Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments. (ii) : médicaments perfusés en Y. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **17**, 72-79.
- Jaimovich, D. G. & Rose, W. W. 1990. In vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs via a double-lumen peripheral catheter. *Critical Care Medicine*, **18**, 1164-1166.
- Kirkham, J. C., Rutherford, E. T., Cunnigham, G. N., Daneshmand, K. A. & Falls, A. L. 1995. Stability of ondansetron hydrochloride in a total parenteral nutrient admixture. *American journal of Health-System Pharmacists*, **52**, 1557-1558.
- Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K. & Shamir, R. 2005. 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). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **41**.
- Lundgren, P. G. & Landersjö, L. 1980. Incompatibility and stability problems associated with intravenous admixtures: a survey. *Journal of Clinical And Hospital Pharmacy*, **5**, 279-297.
- Macias, J. M., Martin, W. J. & Lloyd, C. W. 1985. Stability of morphine sulfate and meperidine hydrochloride in a parenteral nutrient formulation. *American Journal of Hospital Pharmacy*, **42**, 1087-1094.
- Newton, D. W. & Driscoll, D. F. 2008. Calcium and phosphate compatibility: Revisited again. *American journal of Health-System Pharmacists*, **65**, 73-80.
- Niemiec, P. W. & Vanderveen, T. W. 1984. Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, **41**, 893-911.
- Parikh, M. J., Dumas, G., Silvestri, A., Bistrrian, B. R. & Driscoll, D. F. 2005. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic

- calcium and inorganic phosphate salts. *American journal of Health-System Pharmacists*, **62**, 1177-1183.
- Shekunov, B. Y., Chattopadhyay, P., Tong, H. H. Y. & Chow, A. H. L. 2007. Particle Size Analysis in Pharmaceutics: Principles, Methods and Applications. *Pharmaceutical Research*, **24**, 203-227.
- Tho, I., Sande, S. A. & Kleinebudde, P. 2005. Cross-linking of amidated low-methoxylated pectin with calcium during extrusion/spheronisation: Effect on particle size and shape. *Chemical Engeneering Science*, **60**, 3899-3907.
- Trissel, L. A. 2010. *Handbook on Injectable Drugs.*, Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists.
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J. F., Baker, M. B., Walter, W. V. & Mirtallo, J. M. 1997. Compatibility of parenteral nutrition soulutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *American society of Health-System Pharmacists*, **54**, 1295-1300.
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J. F., Baker, M. B., Walter, W. V. & Mirtallo, J. M. 1999. Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures. *Journal of Parenteral And Enteral Nutrition*, **23**, 67-74.
- Veggeland, T. & Brandl, M. 2010. Evaluation of a Simple Method for Visual Detection of Microprecipitates in Blends of Parenteral Drug Solutions Using a Focused (Tyndall) Light Beam. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, **14**, 78-81.
- Veltri, M. & Lee, C. K. K. 1996. Compatibility of Neonatal parenteral nutrition solutions with selected intravenous drugs. *American society of Health-System Pharmacists*, **53**, 2611-2613.

## Appendiks A

Tabell I: Oversikt over innhold i Olimel® N5E (Baxter) 2000 ml etter utblanding.

Innholdsstoffer	Mengde
Renset olivenolje + rensed soyaolje (80% olivenolje og 20% soyaolje)	80 g
Alanin	9,52 g
Arginin	6,45 g
Aspartinsyre	1,9 g
Glutaminsyre	3,29 g
Glysin	4,56 g
Histidin	3,93 g
Isoleucin	3,29 g
Leucin	4,56 g
Lysin	518 g
Metionin	3,29 g
Fenylalanin	4,56 g
Prolin	3,93 g
Serin	2,6 g
Treonin	3,29 g
Tryptofan	1,1 g
Tyrosin	0,17 g
Valin	4,21 g
Natriumacetattrihydrat	2,99 g
Natriumglyserofosfat, hydrert	7,34 g
Kaliumklorid	4,47 g
Magnesiumkloridheksahydrat	1,62 g
Kalsiumkloriddihydrat	1,03 g
Glukose, vannfri	230 g
Renset eggfosfatid	
Glyserol	
Natriumoleat	
Natriumhydroksid	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH:	6,4

Kilde: SPC Olimel® N5E, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

**Tabell II: Oversikt over innhold i Tracel®.**

Innholdsstoffer	Mengde
Kromklorid (6H <sub>2</sub> O)	5,33 µg
Kobberklorid (2H <sub>2</sub> O)	0,34 mg
Jernklorid (6H <sub>2</sub> O)	0,54 mg
Manganklorid (4H <sub>2</sub> O)	99,0 µg
Kaliumjodid	16,6 µg
Natriumfluorid	0,21 mg
Natriummolybdat (2H <sub>2</sub> O)	4,85 µg
Natriumselenittanhydrat	6,9 µg
Sinkklorid	1,36 mg
Xylitol	
Saltsyre 1M	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH:	2,2

Kilde: SPC Tracel®, [www.legemiddelverket/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket/legemiddelsok)

**Tabell III: Oversikt over innhold i Vitalipid® Adult.**

Innholdsstoffer	Mengde
Retinolpalimitat	194,1 µg
tilsvarende retinol	99 µg
Fytomenandion	15 µg
Ergokalciferol	0,5 µg
dl- $\alpha$ -tokoferol	0,91 mg
Renset soyabønneolje	
Renset eggfosfolipid	
Glyserol, vannfri	
Natriumhydroksid 1M	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH:	8

Kilde: SPC Vitalipid® Adult, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

**Tabell IV: Oversikt over innhold i Soluvit®.**

Innholdsstoffer	Mengde
Tiaminmononitrat	3,1 mg
Riboflavinatriumfosfat	4,9 mg
Nikotinamid	40 mg
Pyridoksinhydroklorid	4,9 mg
Natriumpantotenat	16,5 mg
Natriumascorbat	113 mg
Biotin	60 µg
Folsyre	0,40 mg
Cyanokobalamin	5,0 µg
Glysin	
Natriumedetat	
Metylparahydroksybenzoat	
pH:	5,8 (i 10 ml vann)

Kilde: SPC Soluvit®, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

**Tabell V: Oversikt over innhold i Fortecortin®.**

Innholdsstoffer
<i>Dekametasondihydrogenfosfat-dinatrium 4,37 mg/ml</i>
Natriumedetat
Kreatinin
Natriumcitrat 2H <sub>2</sub> O
Natriumhydroksidløsning 1 mol/l
Vann til injeksjonsvæsker
pH: 6,5-8,3

Kilde: SPC Fortecortin®, Fachinformation.

Kilde pH: personlig kontakt Merck Pharma gMmbH, 2011

**Tabell VI: Oversikt over innhold i Pro-Epanutin®.**

Innholdsstoffer
<i>Fosfentyloindinatrium 75 mg/ml</i>
Vann til injeksjonsvæsker
Trometamol
HCL
pH: 8,8

Kilde: SPC Pro-Epanutin®, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

**Tabell VII: Oversikt over innhold i Furix®.**

Innholdsstoffer
<i>Furosemid 10 mg/ml</i>
Natriumhydroksid
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
pH: ca. 9

Kilde: SPC Furix®, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

Kilde pH: personlig kontakt Nycomed, 2011

**Tabell VIII: Oversikt over innhold i Ondansetron (Copyfarm).**

Innholdsstoffer
<i>Ondansetron 2 mg/ml</i>
Natrumklorid
Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæsker
pH: 3,3-4

Kilde: SPC Ondansetron, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

Kilde pH: Trissel, 2010, Handbook on Injectable Drugs.

**Tabell IX: Oversikt over innhold i Perfalgan®.**

Innholdsstoffer
<i>Paracetamol 10 mg/ml</i>
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Saltsyre
Mannitol
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker
pH: ca. 5,5

Kilde: SPC Perfalgan®, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

Kilde pH: personlig kontakt Bristol-Myers Squibb, 2011

**Tabell X: Oversikt over innhold i Aciklovir (Hospira).**

Innholdsstoffer
<i>Aciklovir 25 mg/ml</i>
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker
pH: 10,7-11,7

Kilde: SPC Aciklovir, [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)

Kilde pH: personlig kontakt Hospira, 2011

## Appendiks B

**Tabell XI: Oversikt over tilbakemeldinger fra sykehusapotekene**

Sykehus	Nyfødt	1 år	2-5 år	6-12 år	12-18 år
Kristiansand	Separate sprøyter: - Pedamix - Vaminolac - Intralipid  Unntak: lager alt-i-ett-pose til prematur på Nyfødtpost  Diskuterer overgang til ClinOleic (likner morsmelk) istedetfor Intralipid	Separate poser - Pedamix - Intralipid  Unntak: lager spesialblandinger til barneposten (gjørne en "klar" og en "fettpose")	OliClinomel N4 eller N6 avh. perifer eller sentral tilgang		
Haukeland		OliClinomel N6 (Bytter til Olimel N5)  Lager i tillegg individuelle poser ved behov			
UNN	Separate sprøyter: - Glucophos. - Vaminolac - Intralipid				
Levanger				Nutriflex lipid (Enkelt tilfelle)	
Fredrikstad	Sprøytepumpe: - glucose 10% - Vaminolac - Smoflipid		Nutriflex lipid  Lager i tillegg individuelle poser ved behov		
Stavanger	Separate sprøyter: - Glucose - Vaminolac - Smoflipid		Korttidsbruk (feks Kreftbarn): Smofkabiven  Lager individuelle poser ved behov		
St.Olav Trondheim	Separate sprøyter: - Glucose - Vaminolac - Intra(Smof)lipid	Gis sammen - Glukose 10-20% - Smofkabiven tilsvarende 2,5-3 g protein/kg  Spesialtilfeller: - Vamin eller vamin-glukos - Intra(smof)lipid  Lager i tillegg individuelle poser ved behov (korttarmsyndrom e.l.)			
Lillehammer	Separate sprøyter: - Glucose - Vaminolac				Smofkabiven (et tilfelle)
Drammen	Separate sprøyter: - Pedamix eller - Glukose/Vaminolac - Intralipid	OliClinomel (ulike varianter avhengig av kaloribehov)			



## Appendiks C

### Size determination of liposomes by PCS

(Utarbeidet av Merete L. Skar)

The instrument and the LAF bench should be switched on 30 minutes before use. Place all the necessary equipment (see below) in the bench when you switch it on.

The following should be available in the LAF bench:

- Sample
- Solvent
- Test tube(s), sonicated in appropriate solvent
- Syringes, 5 ml and 1 ml
- Syringe filter 0.22  $\mu\text{m}$
- Needles (18G x 2", 1.2 mm x 50 mm)
- Lens tissue
- Beaker for waste
  
- Test tubes should be sonicated to loosen dust particles. Check whether the tube(s) fits into the instrument. Submerge them in filtrated solvent in a beaker and sonicate for 5-10 minutes.
  
- Rinse the sonicated tube three times with freshly filtered solvent (use 5 or 10 ml syringe with syringe filter and needle). Waste the first 2-3 ml from new filters.
  
- Add one drop of sample (use 1 ml syringe with needle) to the test tube, then add freshly filtered solvent to minimum 2/3 of total volume.
  
- Empty the sample syringe and use it to mix the sample by drawing the sample into the syringe and emptying the syringe in the test tube a few times.
  
- Make sure there are no bubbles in the test tube. Bubbles can easily be removed by touching them with the needle.
  
- Wipe of the tube with lens tissue and place the tube in the instrument. The reading in the display on the instrument should be within the range 250-350 KHz. If the intensity is outside this range, the concentration of the sample should be adjusted.
  
- The sample should preferably rest in the instrument for 5 minutes before the measurement starts.

### Software

- Prepare your own folder for data files under C:\PCS\Data
  
- Access software via the icon "Nicomp PSS PCS"
  
- Most parameters can/should retain their default values. Check the following:
  
- *Particle Sizing > Control Menu*
  - > *Temperature*: set to room temperature
  - > *Liquid Viscosity*: consult the table on page 32 in Nicomp manual for aqueous solutions
  - > *Liquid Refractive Index*: 1.333 for aqueous solutions

- > *Intensity Setpoint*: 300 KHz
- *Particle Sizing > AutoPrint/SaveMenu*
  - *Browse*: select the correct folder for your data files. Give a file name on the format xxxxxxxx.001 (eight characters followed by “.001”)
  - *Printout ID*: fill in information about your sample
  - *No. Print/Save Cycles*: normally 3
  - *Using Run Time*: long enough to collect 1000K data points (“Ch.1 Data” >1000), normally 5 – 60 minutes.
  - *Clear Autocorrelator*: check
  - *Print Result*: indicate whether you prefer printout of results directly after each cycle. Press “Printout Options” to choose your preferred layout.
  - *Store Data On Disk*: check
- In order to start the measurement: click icon “G” in toolbar. If, when data collection has started, “Solid particle” is displayed in the upper right corner of the screen, click icon “Toggle Vesicle/Solid particle”.
- Evaluation of data:
  - Your data fits with a Gaussian distribution when
    - Chi squared < 3.00
    - Base Adj < 0.05%
  - Your data fits with a Nicomp distribution when:
    - Fit error < 1.5
    - Residual error < 10
  - Variance (P.I.) = polydispersity index
    - The lower the value, the narrower is the size distribution
    - For hand extruded liposomes values in the range 0.3-0.4 are typical.
    - Values above 0.7 are not acceptable.
    - Note: value is not printed on all printout options

## SOP for måling av partikkelantall i liposomdispersjon vha AccuSizer 780

(Utarbeidet av Merete L. Skar)

Følgende metode ser ut til å gi fornuftige resultater

- Ta liposomdispersjon ut av kjøleskap for temperering
- Slå på LAF-benk ca 30 min før bruk.
- Slå på vekt.
- Slå på AccuSizer (bryter bak på høyre side)
- Slå på PC. Start programvaren "AccuSizer780SIS".
  - Username: \*\*\*\*
  - Password: \*\*\*\*
- Instrumentet lagres med 20% etanol. Skyll gjennom sensor og tubings med løsningsmidlet som skal brukes vha "Syringe flush" (icon med sprøyte og toveis pil). Bruk helst filtrert løsningsmiddel.
- Filtrering av løsningsmiddel:
  - Bruk ren Duran-flaske som oppsamlingsflaske og skru på et 500 ml "bottle top" filter med porestørrelse 0.2 µm. Koble til Millipore pumpe.
  - Mål partikkelantall direkte i reservoarflasken. #/ml < 100 ved threshold 0.5 µm er OK.
  - Hvis #/ml > 100: filtrer en gang til, bruk ny Duran flaske eller ta et nytt filter.
- Prøveflaske:
  - 40 ml Nunclon flaske (plastflaske beregnet for celledyrking) har vist seg å være grei å få "partikkelfri".
  - Flaske med kork tareres først. Flasken skylles med filtrert løsningsmiddel 3x, fylles så med filtrert løsningsmiddel og partikkelinnhold i flasken (bakgrunnsnivå) måles (3 pull à 15 ml). Partikkelantallet bør ligge i samme området som for filtrert løsningsmiddel målt direkte i reservoarflasken.
  - Hvis #/ml > 100: skyll en gang til eller ta ny flaske.
- Tillaging av prøve:
  - Liposomdispersjon tas ut med 1 ml plastsprøyte og kanyle 19Gx2". De første par dråpene forkastes før noen få dråper overføres til prøveflasken. Noter vekt.
  - Tilsett løsningsmiddel til ca 40 g totalvekt. Noter vekt.
  - Vend flasken forsiktig noen ganger for å få homogen blanding, men forsøk å unngå dannelse av luftbobler.
- Måling av partikkelantall:
  - For bruk av programvare og valg av parametere; se avsnitt "Programvare"
  - Velg ønsket verdi for "threshold"
  - Mål partikkelantall
  - Vei flasken. Fortynn 1:1\* ved å tilsette løsningsmiddel til ca 40 g totalvekt. Noter vekten.
  - \* Ved svært høy partikkelkonsentrasjon: fortynn mer enn 1:1 i starten (til #/ml < 9000). Tøm ut løsning til en passe mengde er igjen i prøveflasken. Noter vekten. Tilsett løsningsmiddel til ca 40 g totalvekt. Noter vekten.
  - Mål partikkelantall. Løsningen har passe konsentrasjon (dvs at løsningen er tilstrekkelig fortynnet til at sensoren "ser" partiklene enkeltvis) når en 1:1 fortynning gir en halvering av partikkeltallet. Det aksepteres et avvik mellom målt og beregnet verdi for partikkeltall på inntil 10 %. Sjekk også at partikkelstørrelsesfordelingen er lik mellom to påfølgende målinger (overlay plot, se avsnitt "Programvare").
  - Liposomkonsentrasjon i dispersjonen før fortynning beregnes vha målt partikkeltall og fortynning.

- Når instrumentet forlages:
  - Skyll med 20% etanol i vann vha icon ”Syringe flush” (sprøyte med dobbelpil).
  - La inlet tube være nedi flasken med 20% etanol for å forhindre uttørring av sensor (partikler vil da kunne sette seg fast på detektoren).
  - Avslutt software
  - Slå av instrumentet

## PROGRAMVARE

- Threshold:
  - Viser nedre grense for måleområdet (min. working diameter). Laveste mulige verdi er 0.5  $\mu\text{m}$ .
  - Verdien vises i kontrollinjen nederst på skjermen. Bør sjekkes før målingen startes. Kan endres med piltaster  $\updownarrow$ .
- Control Menu
  - *Operator Control Menu:*
    - *Select File/Dir:* Velg riktig mappe og angi filnavn. Systemet adderer ”numeric extension” til hver fil, samt lager samlefil med extension ”.CB” der resultatene fra alle pulls er samlet.
    - Kan legge til kommentar.
    - Velg *Automatic Data Storage*.
  - *Experimental Parameters:*
    - *Small Volume:* velges hvis man har mange vials som skal måles fortløpende. Velges vanligvis ikke.
      - *Number of Containers:* hvor mange vials/beholdere skal måles.
      - *Number of Pulls:* hvor mange ganger skal det trekkes opp løsning fra hver beholder.
      - *Volume of pull:* Hvor mye løsning trekkes opp hver gang.
      - *Volume of container:* totalvolum i hver vial/beholder.
      - *Tare Volume:* Angitt volum vil forkastes før hver måling/i hvert pull. Pass på at tarevolume + volume of pull < syringe volume (10 ml).
      - *Prime Volume:* Angitt volum vil forkastes før måleserien starter.
    - *Large Volume:* velges hvis man kun har en prøvebeholder som skal måles. Velges vanligvis.
      - *Number of Pulls:* hvor mange ganger skal det trekkes opp løsning. Velger vanligvis 3.
      - *Volume of pull:* Hvor mye løsning trekkes opp hver gang. Velger vanligvis 5 ml.
      - *Tare Volume:* Angitt volum vil forkastes før hver måling/i hvert pull. Pass på at tarevolume + volume of pull < syringe volume (10 ml). Velger vanligvis 1 ml.
      - *Prime Volume:* Angitt volum vil forkastes før måleserien starter. Velger vanligvis 2 ml.
    - *Include First Pull:* Velg om første ”pull” skal inkluderes i sluttresultatet (.CB-fil). Inkluderer vanligvis.
  - *Sel. Extinction Range:* måler ikke scattered light. Brukes for måling av partikler med diameter > 1.5  $\mu\text{m}$  (2  $\mu\text{m}$ ).
  - *Sel. Summation Range:* måler også scattered light. Anbefales når prøven inneholder små partikler (< 1.5  $\mu\text{m}$ ). Kan normalt alltid brukes. For partikler over 5  $\mu\text{m}$  vil man ikke ha noen effekt av/fra scattered light detector.
- For å starte eksperiment velges icon ”G”.

## RESULTATER

- Lukk det øverste resultatvinduet
- Icon "N/U" = Nicomp/USP for å se Nicomp fordeling.
- Les av totalt antall partikler i målevolumet ("Total # Sized")
- Forandring av oppløsning: Ctrl-B \_> kan velge antall bins. Nicomp data vises pr default med 128 channels, men er lagret med 512 channels. 128 eller 256 gir normalt OK oppløsning.
- Toolbar inneholder to nesten like icon for åpning av fil. Den første åpner ny fil i separat vindu, mens den andre åpner ny fil i overlay mode. Kan åpne 8 filer samtidig. Lurt å sammenligne hvert pull i en måleserie via "overlay plot" for å se om det er trending i målingene.
- Edit Caption; "E": Forandrer kommentarlinje. Velg "Save as" for å lagre forandringer. Dette er den eneste forandringen man kan gjøre med datafilen i denne softwaren iht USP. Det andre programmet, AccuSizer780AD(Editor), kan modifisere data, for eksempel via "volume fraction calculation".
- "Save as ASCII file": velg 512 kanaler for å lagre mest mulig informasjon. Alt-F10: ser range istedenfor diameter i ASCII tabell.
  
- For å starte ny måling:
  - Klikk to ganger på icon med stoppskilt for å fjerne resultater fra skjermen.
  - Legg inn informasjon om neste prøve (filnavn osv)
  - Klikk icon med "G"



## Appendiks E

### pFAT calculations

$$pFAT = \left( Vol_{Range} \times \rho_{Oil} \times \frac{DF}{Vol_{Sample}} \times [Conc_{Fat}] \right) \times 100$$

Spherical volume of a defined range	$Vol_{Range}$	ml
Density of Oil	$\rho_{Oil}$	g/ml
Dilution factor	$DF$	#
Volume of injected sample	$Vol_{Sample}$	ml
Final fat concentration	$Conc_{Fat}$	%

#### Figur II: Utregning av pFAT

Likningen er tilsendt på e-post fra Nicomp particle sizing systems, USA

## Appendiks F

Tabell XII: Informasjon om Viaflo® (Baxter) infusjonsposer.



# Viaflo specifications

updated 03/2008 based on actualised manufacturing and R&D information

all volumes are in ml and are average

Bag size	Fill volume	Air volume	Admixture volume	Residual volume
50 ml	59	20	75,8	0,8
100 ml	111	12	64,4	1,5
250 ml	271	20	158,9	1,4
500 ml	530	15	214,7	1,8
1000 ml	1047	15	249,9	2,1

\* Data that has changed is highlighted in pink



## Appendiks G

**Tabell XIII: Eksempel på arbeidsseddel (vannfasen).**

<b>Eksempel på arbeidsseddel for fortynning av legemiddel og utblanding av prøver til Tyndall/Turbiditet/ (VANNFASEN)</b>				
(Eksemplet under er vist med legemidlet deksametason)				
Dato:		Konsentrasjon D (mg/ml):	4	Konsentrasjon fortynnet D (mg/ml): 0,5
Klokkeslett:		Volum D (ml):	12	Volum fortynnet D (ml): 96
Batch/Lot LM:				Volum glukose 5%: 84
Produsent LM:				
Oppbevaring:				
Batch/Lot TPN:				
Produsent TPN:				
Batch glukose 5%:				
				Volum legemiddel som trengs til å teste dagens blandingsforhold:
Blandingsforhold 1+50				
<b>Trinn</b>	<b>Prosedyre</b>			<b>OK</b>
I	Trekk ut 11 + 16 = 27 ml fra 100 ml infusjonspose med glukose 5%			
II	Trekk opp innholdet fra 6 x 2 ml ampuller ved hjelp av en filterkanyle og en 20 ml sprøyte.			
III	Bytt kanyle. Tilsett legemidlet inn i 100 ml infusjonspose med glukose 5%.			
IV	Bland ved å vende posen 10 ganger.			
V	Ta visuell kontroll av løsningen.			
V	Trekk ut 0,4 ml fortynnet deksametason og overfør til 6 sentrifugerør			
VI	Overfør så 20 ml TPN til de samme rørene. Vend 10 X.			
VII	Prøver blandet kl:			
Blandingsforhold 1+1				
<b>Trinn</b>	<b>Prosedyre</b>			<b>OK</b>
I	Ta visuell kontroll av løsningen.			
II	Trekk ut 10 ml fortynnet deksametason og overfør til 6 sentrifugerør			
III	Overfør så 10 ml TPN til de samme rørene. Vend 10 X.			
IV	Prøver blandet kl:			
Blandingsforhold 2+1				
<b>Trinn</b>	<b>Prosedyre</b>			<b>OK</b>
I	Ta visuell kontroll av løsningen.			
II	Trekk ut 12 ml fortynnet deksametason og overfør til 3 sentrifugerør			
III	Overfør så 6 ml TPN til de samme rørene. Vend 10 X.			
IV	Prøver blandet kl:			

**Tabell XIV: Eksempel på arbeidsseddel (fullemulsjonen)**

Eksempel på arbeidsseddel for fortynning av legemiddel og utblanding av prøver til zetapotensial/pH/mikroskopi/PCS/AC (FULLEMULSJONEN)					
(Eksemplet under er vist med legemidlet deksametason)					
Dato:		Konsentrasjon D (mg/ml):	4	Konsentrasjon fortynnet D (mg/ml):	0,5
Klokkeslett:		Volum D (ml):	6	Volum fortynnet D (ml):	48
Batch/Lot LM:				Volum Glukose 5 %:	42
Produsent LM:					
Oppbevaring:					
Batch/Lot TPN:					
Produsent TPN:					
Batch glukose 5 %:					
				Volum legemiddel som trengs til å teste dagens blandingsforhold:	
Blandingsforhold 1+50					
<b>Trinn</b>	<b>Prosedyre</b>				<b>OK</b>
I	Trekk ut 11 + 58 ml = 69 ml fra 100 ml infusjonspose med glukose 5%				
II	Trekk opp innholdet fra 3 x 2 ml ampulle ved hjelp av en filterkanyle og en 10 ml sprøyte.				
III	Bytt kanyle. Tilsett legemidlet inni 100 ml infusjonspose med glukose 5%				
IV	Bland ved å vende posen 10 ganger.				
V	Ta visuell kontroll av løsningen.				
VI	Trekk ut 0,4 ml fortynnet deksametason og overfør til 3 sentrifugerør				
VII	Overfør så 20 ml TPN til de samme rørene. Vend 10 X.				
VIII	Prøver blandet kl:				
Blandingsforhold 1+1					
<b>Trinn</b>	<b>Prosedyre</b>				<b>OK</b>
I	Ta visuell kontroll av løsningen.				
II	Trekk ut 5 ml fortynnet deksametason og overfør til 3 sentrifugerør				
III	Overfør så 5 ml TPN til de samme rørene. Vend 10 X.				
IV	Prøver blandet kl:				
Blandingsforhold 2+1					
<b>Trinn</b>	<b>Prosedyre</b>				<b>OK</b>
I	Ta visuell kontroll av løsningen.				
II	Trekk ut 6 ml fortynnet deksametason og overfør til 3 sentrifugerør				
III	Overfør så 3 ml TPN til de samme rørene. Vend 10 X.				
IV	Prøver blandet kl:				

## Appendiks H

**Tabell XV: Notater for legemidlene; dosering, infusjonstid, oppbevaringsbetingelser og blandbarhet med aktuelle infusjonsvæsker.**

Virkestoff	Blandbarhet	Dosering	Administrering	Oppbevaring/Kommentar	Referanser
Furosemid	NaCl 0,9 % (BNF, King guide)	<b>Ødem:</b> Kontinuerlig inf.: 1 mnd-18 år: 0,1-2 mg/kg/time <b>Oliguria:</b> Intravenøs inf: 1 mnd.-12 år: 2-5 mg/kg opp til 4 x dgl (max 1 g dgl). 12-18 år: initialt 250 mg over 1 time (ikke hastighet over 4 mg/min), øk til 500 mg over 2 timer, så evt. 1 g over 4 timer. (BNF)	Intravenøs infusjon: fortynn med NaCl 0,9 % til kons. på 1-2 mg/ml. Glukose er upassende (infusjon skal ha pH over 5,5). (BNF) Doser inntil 2 mg/kg: injeksjon over 1-3 min (max. 0,5 mg/kg/min). Doser over 2 mg/kg: infusjon over 20-30 min. (NBF)	Oppbevares ved RT. Skal ikke i KJ. Beskytt mot lys. (SPC). Holdbarhet: 24 t i RT. (NBF)	SPC Legemiddelverket. no, BNF for children, King Guide & blandetab (NBF).
Fosfenytoin	NaCl 0,9 %, glukose 5 % (SPC).	<b>Status epilepticus:</b> intravenøs infusjon med hastighet 2-3 mg FNE/kg/min: 5-18 år: 20 mg FNE/kg så 4-5 mg FNE /kg (hastighet 1-2 mg FNE/kg/min). Total dgl dose kan gis i 1-4 doser. <b>Profylakse el. behandling av slag ved nevrokirurgi/ hodeskade:</b> Intravenøs infusjon med hastighet 1-2 mg FNE/kg/min: 5-18 år: initialt 10-15 mg FNE/kg så 4-5 mg FNE/kg dgl (total daglig dose kan gis i 1-4 doser). <b>Midlertidig substitusjon for oral fenytoin:</b> Intravenøs inf med hastighet 1-2 mg FNE/kg/min: 5-18 år, samme dose og frekvens som oral terapi. (BNF)	Før i.v. infusjon skal Pro-Epanutin konsentrat til infusjonsvæske fortynnes med NaCl eller glukose 5% til en ferdig konsentrasjon på 1,5 - 25 mg FNE/ml. (SPC) Ved status epilepticus infusjon over 10 min. Kan tillate 2-3 mg/kg/min.(NBF) Infusjonshastighet må ikke overstige 3 mg FNE/kg/min; 150 mg FNE/min.) (SPC)	1,5 mg fosfenytoin = 1 mg FNE (fenytoinnatrium-ekvivalenter). (SPC) Oppbevares i KJ. Ubrutt pakning må ikke lagres i RT i mer enn 24 timer.	SPC Legemiddelverket. no, BNF for children og blandetab (NBF).
Deksa-metason	NaCl 0,9 %, glukose 5 % (BNF).	<b>Inflammasjon/allergi:</b> Langsom i.v inj. eller infusjon: 1 mnd.-12 år: 0,1-0,4mg/kg/dag på 1-2 doser. (Max. 24 mg daglig). 12-18 år: 0,5-24 mg daglig. (BNF)	Intravenøs infusjon: gi over 15-20 min. (BNF) Injeksjon over 5-10 min eller infusjon over 30-60 min. 2 ml inj.væske 4/mg/ml blandes med 14 ml infusjonsvæske til styrke: 0,5 mg/ml. (NBF) I nye NBF står det konsentrasjon på 2 mg/ml eller svakere.	Uregistrert. Holdbarhet 24 t i RT.	Tysk SPC. BNF & blandetab (NBF).
Paracetamol	Ferdig fortynt fra produsent.	<b>Smerte/feber:</b> Intravenøs infusjon over 15 min: 10-50 kg: 15 mg/kg hver 4-6 time, max 60 mg/kg/dag. (BNF)	Gis ufortynnet (10 mg/ml) eller fortynt (1 mg/ml) i glukose 5% eller NaCl 0,9%. (BNF) Fortynnet: brukes innen 1 time. Kan fortynnes inntil en tiendel. (Gjelder 50 ml hetteglasset). Hetteglasset brukes til de under 33 kg. (SPC)	Etter fortykning må den ikke oppbevares i mer enn 1 time, inf.tid inkl. (SPC) Holdbarhet etter anbrudd: 12 t i RT (NBF) Skal ikke i KJ. (SPC). Bruk .	SPC Legemiddelverket. no, BNF for children og blandetab (NBF).
Ondansetron	NaCl, glukose 5 % (SPC).	<b>Kvalme/oppkast (cyt/radiot.):</b> Intravenøs infusjon over 15 min: 6 mnd.-18 år: 5 mg/m <sup>2</sup> så peros, eller 0,15 mg/kg hver 4. time (inntil. 3 doser) så peros. (Maks 8 mg singel dose, 32 mg totalt.) (BNF)	For infusjon: fortynn til 0,32-0,64 mg/ml med glukose 5% el. NaCl 0,9 %. Gis over minst 15 min. (BNF) Utblanding av stamløsning til 0,2 mg/ml. (NBF) Inj. over 3-5 min, eller 15 min inf. (NBF)	Injeksjonsvæsken må beskyttes mot lys. Oppbevares ved RT. (SPC) Holdbarhet etter anbrudd/utblanding: 12 RT/24 KJ (NBF). Infusjon: Kjemisk og fysisk stabilitet vist ved 0,016-0,64 mg/ml. (7 dager ved 4 og 25 °C) for bruksferdig oppl. Oppbevar ampuller i ytteremballasje. (SPC)	SPC Legemiddelverket. no, BNF for children og blandetab (NBF).