

Kompatibilitetstesting av TPN og legemidler gitt som Y-infusjon til barn

Herra Iqbal
Masteroppgave i farmasi
Mai 2014

INSTITUTT FOR FARMASI

**Kompatibilitetstesting av TPN og legemidler gitt som
Y-infusjon til barn**

Herra Iqbal
Masteroppgave i farmasi
Mai 2014



Hovedveileder: Professor Ingunn Tho
Biveileder: PhD-student Vigdis Staven

Forord

Denne oppgaven ble utført ved Drug Transport And Delivery Research Group, institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, fra oktober 2013 til juni 2014.

Jeg vil først og fremst takke min familie i Oslo (mamma, pappa, Seemab, Abdullah, Mahnoor og Abdul Rehman) og øvrige familie og venner for at dere alltid stiller opp for meg.

En stor takk til min veileder Ingunn Tho for at jeg fikk muligheten til å være en del av dette prosjektet. Det har vært både lærerikt og spennende oppgave. Jeg vil også rette en stor takk til min biveileder Vigdis Staven for all opplæring på laboratoriet med utstyr og arbeidsteknikk, og de lærerike diskusjonene underveis gjennom hele prosessen.

Mange takk til alle ansatte ved Drug Transport And Delivery for hyggelig miljø ved avdelingen, og all hjelpen jeg har fått ved de ulike sidene ved laboratoriet arbeidet.

Jeg vil også takke sykehusapoteket i Tromsø for veldig god service, og rask levering ved bestilling av legemidler og annet nødvendig utstyr.

Sist men ikke minst ønsker jeg å takke kull-09 for fem fine studieår i Tromsø.

Tromsø, 20. mai 2014

Herra Iqbal

Innholdsfortegnelse

LISTE OVER TABELLER	3
LISTE OVER FIGURER	7
SAMMENDRAG	9
1 INTRODUKSJON	11
1.1 TOTALT PARENTERAL ERNÆRING (TPN)	11
1.2 NÆRINGSBEHOV FOR BARN	11
1.3 TOTALT PARENTERAL ERNÆRING OG STABILITETSUTFORDRINGER	12
1.3.1 Parallellinfusjon av TPN og legemidler	13
1.3.2 Utfellinger.....	14
1.3.3 Destabilisering av emulsjonen.....	15
1.4 KRAV TIL PARENTERALE PREPARATER I FARMAKOPÉEN	15
1.4.1 Partikler i parenterale legemidler.....	15
1.4.2 Metoder for deteksjon av partikler i parenterale væsker.....	17
1.4.3 Krav til dråpestørrelse i parenterale fettemulsjoner og metoder for deteksjon.....	19
1.5 EKSISTERENDE KOMPATIBILITETSDATA FOR LEGEMIDLENE I STUDIEN	20
1.5.1 Ampicillin	20
1.5.2 Cefprozidim.....	21
1.5.3 Deksametason.....	22
1.5.4 Fenytoin.....	22
1.5.5 Flukonazol.....	23
1.5.6 Furosemid.....	23
1.5.7 Klindamycin.....	24
1.5.8 Metronidazol.....	25
1.5.9 Ondansetron	25
1.5.10 Paracetamol	26
2 FORMÅL MED STUDIEN	27
3 AVGRENSING AV STUDIEN	28
3.1 ALDERSGRUPPE OG VEKTKLASSER	28
3.2 TPN-BLANDINGER	28
3.3 LEGEMIDLENE	28
3.4 BEREGNING AV BLANDINGSFORHOLD	29
3.5 STUDIEDESIGN	30
4 MATERIALER OG METODER	32
4.1 MATERIALER.....	32
4.2 INSTRUMENTER OG ANNET UTSTYR	33
4.3 FORBEREDELSE FØR TESTENE; KLARGJØRING AV UTSTYR OG PRØVELØSNINGENE	35
4.3.1 Utblanding og oppbevaring av TPN-posen	35
4.3.2 Utblanding og oppbevaring av legemidlene.....	36
4.3.3 Bruk og oppbevaring av partikkelfritt vann.....	37
4.3.4 Vasking av utstyr	37
4.4 ANALYSE AV FULLEMULSJON.....	38
4.4.1 Måling av zetapotensial.....	38
4.4.2 Mikroskopering.....	39
4.4.3 Måling av pH.....	40
4.4.4 Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD).....	40
4.4.5 Prosentandel fettdråper over 5 µm (PFAT ₅)	40
4.5 ANALYSE AV VANNFASEN	41
4.5.1 Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer).....	41
4.5.2 Turbidimetri.....	41
4.5.3 Måling av pH.....	42

4.5.4 Tyndall-metoden.....	42
5 RESULTATER OG DISKUSJON.....	43
5.1 STORE BARN (FRA 2 ÅR).....	43
5.1.1 Beregning av blandingsforhold for Kabiven.....	43
5.1.2 Karakterisering av Kabiven.....	46
5.1.3 Karakterisering av blandinger av Kabiven og legemidler.....	52
5.1.4 Oppsummering av funn for blandinger til store barn (fra 2 år).....	64
5.2 NYFØDTE OG SMÅ BARN (OPPTIL 2 ÅR).....	66
5.2.1 Beregning av blandingsforhold for Numeta G16E.....	66
5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E.....	68
5.2.3 Karakterisering av blandinger av Numeta G16E og legemidler.....	72
5.2.4 Oppsummering av funn for blandinger til nyfødte og små barn.....	104
6 KONKLUSJON.....	106
7 FREMTIDSPERSPEKTIVER.....	108
8 REFERANSER.....	109
APPENDIKS A.....	113
Oversikt over en vekstkurve fra vekststudien.....	113
APPENDIKS B.....	114
Oversikt over dosering, fortynningsmediet, holdbarhet og administrasjon av de ulike legemidlene.....	114
APPENDIKS C.....	116
Oversikt over innholdet i de ulike produktene brukt under analysene.....	116
APPENDIKS D.....	123
Oversikt over fyllvolum i de ulike infusjonsposene brukt til å fortynne legemidlene.....	123
APPENDIKS E.....	124
Eksempel på arbeidsseddel.....	124
APPENDIKS F.....	125
SOP for å måle den gjennomsnittlige dråpestørrelsen (MDD).....	125
APPENDIKS G.....	127
Beregninger for å identifisere volum Kabiven som dekker næringsbehovet for barn 10-50 kg.....	127
APPENDIKS H.....	131
Beregning av blandingsforhold for legemidler med Kabiven for barn 10-50 kg.....	131
APPENDIKS I.....	134
Beregninger for å identifisere volum Numeta G16E som dekker næringsbehovet for barn 1-20 kg.....	134
APPENDIKS J.....	139
Beregning av blandingsforhold for legemidler med Numeta G16E for barn 1-20 kg.....	139

Liste over tabeller

Tabell 1: Anbefalinger fra ESPEN/ESPGHAN-guidelines. Daglig inntak er oppgitt per kilo kroppsvekt per døgn (kg/døgn) for barn i ulike vektclasser.	12
Tabell 2: Oversikt over innhold av ulike næringsstoffer i Kabiven totalt i posen (volum 2053 ml) og som mengde per ml.	43
Tabell 3: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 10kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt. (Tilsvarende tabeller for de øvrige vektclassene finnes i Appendiks G)	44
Tabell 4: Oversikt over totalvolum og infusjonshastigheter for 24 timers infusjon og 8 timers infusjon av Kabiven til barn i vektclassene 10-50 kg	45
Tabell 5: Oversikt over utvalgte blandingsforhold mellom legemidler og Kabiven som dekker området av sannsynlige blandingsforhold i slangen ved parallellinfusjon til barn 10-50 kg. (Beregningene finnes i Appendiks H)	46
Tabell 6: Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) og polydispersitets-indexen for Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	47
Tabell 7: Volumvektet prosentandel fett over 5 µm (PFAT ₅) for Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	49
Tabell 8: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med Kabiven-vannfase, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	50
Tabell 9: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med Kabiven-vannfase	51
Tabell 10: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ampicillin og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	53
Tabell 11: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ampicillin og Kabiven- vannfase i tre ulike blandingsforhold	54
Tabell 12: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med blandinger av ampicillin og Kabiven i blandingsforholdet ampicillin 1:1 TPN, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	55
Tabell 13: Volumvektet måling av prosentandel fett (PFAT) over 2 µm, 5 µm og 10 µm for prøver med blandinger av ampicillin og Kabiven (1:1) ved ulike tidspunkt, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	56
Tabell 14: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ondansetron og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	57
Tabell 15: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ondansetron og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	58
Tabell 16: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med blandinger av ondansetron og Kabiven i blandingsforholdet ondansetron 1:1 TPN, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	59
Tabell 17: Volumvektet måling av prosentandel fett (PFAT) over 2 µm, 5 µm og 10 µm for prøver med blandinger av ondansetron og Kabiven (1:1) ved ulike tidspunkt, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	60
Tabell 18: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med paracetamol og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	61
Tabell 19: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med paracetamol og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	62
Tabell 20: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med blandinger av paracetamol og Kabiven i blandingsforholdet paracetamol 1:1 TPN, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	64
Tabell 21: Volumvektet måling av prosentandel fett (PFAT) over 2 µm, 5 µm og 10 µm for prøver med blandinger av paracetamol og Kabiven (1:1) ved ulike tidspunkt, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	64
Tabell 22: Oversikt over innholdet av næringsstoffer i Numeta G16E totalt i posen (volum 500 ml), og som mengde per ml	66
Tabell 23: Oversikt over hvor mye (totalvolum) Numeta G16E-løsning som trengs ved ulike infusjonsperioder og infusjonshastigheten.	67
Tabell 24: Volumvektet prosentandel fett over 5 µm (PFAT ₅) for Numeta G16E ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	69
Tabell 25: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med Numeta G16E (vannfase), gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	70
Tabell 26: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med Numeta G16E-vannfase	71
Tabell 27: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ampicillin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	73
Tabell 28: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ampicillin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	74
Tabell 29: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ceftazidim og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	76

Tabell 30: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ceftazidim og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	77
Tabell 31: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med deksametason og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	80
Tabell 32: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med deksametason og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	80
Tabell 33: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med flukonazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	83
Tabell 34: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med flukonazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	84
Tabell 35: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med fenytoin og Numeta G16E (vannfase) i fire ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	86
Tabell 36: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med fenytoin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	87
Tabell 37: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med furosemid og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3 for blandingsforhold 1:100 og Tyndall-rørene, og n=5 for blandingsforhold 1:1 og 9:4)	89
Tabell 38: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med furosemid og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	90
Tabell 39: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med klindamycin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	92
Tabell 40: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med klindamycin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	93
Tabell 41: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med metronidazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	95
Tabell 42: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med metronidazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	97
Tabell 43: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ondansetron og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	98
Tabell 44: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ondansetron og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	99
Tabell 45: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med paracetamol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	102
Tabell 46: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med paracetamol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold	103
Tabell A-47: Oversikt over legemidler brukt, og anbefalt dosering, fortynningsmediet, holdbarhet og administrering.	114
Tabell A-48: Oversikt over innhold i Kabiven (Fresenius Kabi) 2053 ml etter utblanding.	116
Tabell A-49: Oversikt over innhold i Numeta® G16E (Baxter) 500 ml etter utblanding.	117
Tabell A-50: Oversikt over innhold i Soluvit® (Fresenius Kabi)	118
Tabell A-51: Oversikt over innhold i Tracel® (Fresenius Kabi)	118
Tabell A-52: Oversikt over innhold i Peditrace® (Fresenius Kabi)	118
Tabell A-53: Oversikt over innhold i Vitalipid® Adult (Fresenius Kabi)	119
Tabell A-54: Oversikt over innhold i Vitalipid® Infant (Fresenius Kabi)	119
Tabell A-55: Oversikt over innhold i Ampicillin® (Bristol-Meyers Squibb)	119
Tabell A-56: Oversikt over innhold i Dexagalen®, 2 ml.	119
Tabell A-57: Oversikt over innhold Ceftazidim® Fresenius Kabi, 1 g og 2 g. (NB: Ved rekonstituering frigis karbondioksid)	120
Tabell A-58: Oversikt over innhold i Phenydan® (Desitin Arzneimittel GmbH), 5ml	120
Tabell A-59: Oversikt over innhold Flukonazol® B. Braun, 100 ml.	120
Tabell A-60: Oversikt over innhold Furix® Takeda Nycomed, 25 ml.	120
Tabell A-61: Oversikt over innhold Dalacin® Pfizer, 2 ml og 4 ml.	121
Tabell A-62: Oversikt over innhold i Metronidazol® Braun 100 ml.	121
Tabell A-63: Oversikt over innhold i Ondansetron® Fresenius Kabi.	121
Tabell A-64: Oversikt over innhold i Paracetamol® Fresenius Kabi 100 ml.	121
Tabell A-65: Oversikt over innhold i Paracetamol® B. Braun 100 ml.	122
Tabell A-66: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 20 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.	127

Tabell A-67: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 30 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	128
Tabell A-68: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 40 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	129
Tabell A-69: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 50 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	130
Tabell A-70: Utregning av blandingsforhold for Ampicillin og Kabiven.....	131
Tabell A-71: Utregning av blandingsforhold for Ondansetron og Kabiven.....	132
Tabell A-72: Utregning av blandingsforhold for Paracetamol og Kabiven.....	133
Tabell A-73: Beregnet innhold av næringsstoff per volum Numeta G16E for spedbarn på 1 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.).....	134
Tabell A-74: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 5 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	135
Tabell A-75: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 10 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	136
Tabell A-76: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 15 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	137
Tabell A-77: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 20 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.....	138
Tabell A-78: Utregning av blandingsforhold for ampicillin og Numeta G16E.....	139
Tabell A-79: Utregning av blandingsforhold for ceftazidime og Numeta G16E.....	140
Tabell A-80: Utregning av blandingsforhold for deksametason og Numeta G16E.....	141
Tabell A-81: Utregning av blandingsforhold for fenytoin og Numeta G16E.....	142
Tabell A-82: Utregning av blandingsforhold for flukonazol og Numeta G16E.....	143
Tabell A-83: Utregning av blandingsforhold for furosemid og Numeta G16E.....	144
Tabell A-84: Utregning av blandingsforhold for klindamycin og Numeta G16E.....	145
Tabell A-85: Utregning av blandingsforhold for metronidazole og Numeta G16E.....	146
Tabell A-86: Utregning av blandingsforhold for ondansetron og Numeta G16E.....	147
Tabell A-87: Utregning av blandingsforhold for Paracetamol og Numeta G16E.....	148

Liste over figurer

Figur 1: TPN-pose fra Baxter, Numeta G16E. På dette bildet ser vi hvordan tre-kammerposen ser ut før utblanding.	12
Figur 2: Skisse av en Y-infusjon (Staven, 2011).....	13
Figur 3: Illustrasjon av Tyndall-effekten: To tilsynelatende klare væsker bestråles med fokusert lys, her en laserpenn. Væsken til venstre inneholder sub-visuelle partikler, noe som påvises ved den røde linjen (http://silver-lightning.com/tyndall/).....	18
Figur 4: Skisse av hvordan fremveksten av store dråper i «large-diameter droplet tail» -området er typisk for en ustabil emulsjon (http://pssnicomp.com/definitions/tails/)	19
Figur 5: Positiv Tyndall-effekt ved gjennomsynlig med laserpenn (til venstre) og fokusert lyspære (høyre).	42
Figur 6: Mikroskopibilde av Kabiven tatt ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding (forstørrelse 100x); A) nylaget (stabil emulsjon), B) 4 timer etter utblanding ved romtemperatur, C) varmebehandlet 2 døgn ved 45 °C, D) varmebehandlet 4 døgn ved 45 °C, E) lagret 2 måneder ved romtemperatur, F) lagret 6 måneder ved romtemperatur.	48
Figur 7: Zetapotensialet for prøver med Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	50
Figur 8: pH-måling av prøver med Kabiven i ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	51
Figur 9: Turbiditet i prøver med ampicillin og Kabiven-vannfase i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	53
Figur 10: pH-måling av prøver med ampicillin og Kabiven i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	55
Figur 11: Måling av zetapotensialet for prøver med ampicillin og Kabiven (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	55
Figur 12: Mikroskopibilder av prøver fra blandinger av ampicillin og Kabiven i blandingsforhold 1:10 (forstørrelse 100x). A) umiddelbart etter sammenblanding, B) 4 timer etter sammenblanding	56
Figur 13: Turbiditet i prøver med ondansetron og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	58
Figur 14: pH-måling av prøver med ondansetron og Kabiven i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	59
Figur 15: Måling av zetapotensialet for prøver med ondansetron og Kabiven (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	59
Figur 16: Mikroskopibilder av prøver fra blandinger av ondansetron og Kabiven i blandingsforhold 2:1 (forstørrelse 100x). A) umiddelbart etter sammenblanding, B) 4 timer etter sammenblanding	60
Figur 17: Turbiditet i prøver med paracetamol og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	62
Figur 18: pH-måling av prøver med paracetamol og Kabiven i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	63
Figur 19: Måling av zetapotensialet for prøver med paracetamol og Kabiven (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	63
Figur 20: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med Numeta G16E, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)	68
Figur 21: Mikroskopibilde av Numeta G16E tatt ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding (forstørrelse 100x); A) nylaget (stabil emulsjon), B) 4 timer etter utblanding ved romtemperatur, C) varmebehandlet 2 døgn ved 45 °C, D) varmebehandlet 4 døgn ved 45 °C.	69
Figur 22: Måling av zetapotensialet for prøver med Numeta G16E (fullemulsjon): prøver merket «umiddelbart» og «etter 4 timer» er oppbevart ved romtemperatur, mens «etter 2 døgn» og «etter 4 døgn» ved 45 °C gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	70
Figur 23: Turbiditet i prøver med Numeta G16E (vannfase), gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	71
Figur 24: pH-måling av prøver med Numeta G16E, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3).....	72
Figur 25: Turbiditet i prøver med ampicillin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	74
Figur 26: pH-måling av prøver med ampicillin og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	75
Figur 27: Måling av zetapotensialet for prøver med ampicillin og Numeta G16E (fettemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	75

Figur 28: Turbiditet i prøver med ceftazidim og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	77
Figur 29: pH-måling av prøver med ceftazidim og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	78
Figur 30: Måling av zetapotensialet for prøver med ceftazidim og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	79
Figur 31: Turbiditet i prøver med deksametason og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	80
Figur 32: pH-måling av prøver med deksametason og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	81
Figur 33: Måling av zetapotensialet for prøver deksametason og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	82
Figur 34: Turbiditet i prøver med flukonazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	83
Figur 35: pH-måling av prøver med flukonazol og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	84
Figur 36: Måling av zetapotensialet for prøver med flukonazol og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	85
Figur 37: Turbiditet i prøver med fenytoin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	87
Figur 38: pH-måling av prøver med fenytoin og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	88
Figur 39: Mikroskopibilder av fenytoinutfellinger (forstørrelse 100x). A) 1,5 time etter rekonstitusjon, B) 4 timer etter rekonstitusjon.	88
Figur 40: Turbiditet i prøver med furosemid og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	90
Figur 41: pH-måling av prøver med furosemid og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	91
Figur 42: Måling av zetapotensialet for prøver med furosemid og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	91
Figur 43: Turbiditet i prøver med klindamycin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	93
Figur 44: pH-måling av prøver med klindamycin og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	94
Figur 45: Måling av zetapotensialet for prøver med klindamycin og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	94
Figur 46: Mikroskopibilder av prøver med klindamycin og Numeta G16E på ulike tidspunkt etter utblanding (blandingsforhold 2:1) (forstørrelse 100x). A) umiddelbart, B) 4 timer etter sammenblanding	95
Figur 47: Turbiditet i prøver med metronidazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	96
Figur 48: pH-måling av prøver med metronidazol og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	97
Figur 49: Måling av zetapotensialet for prøver med metronidazol og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	98
Figur 50: Turbiditet i prøver med ondansetron og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	99
Figur 51: pH-måling av prøver med ondansetron og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	100
Figur 52: Måling av zetapotensialet for prøver med ondansetron og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	100
Figur 53: Mikroskopibilder av prøver fra blandinger av ondansetron og Numeta G16E i blandingsforhold 1:1 (forstørrelse 100x). A) umiddelbart etter sammenblanding, B) 4 timer etter sammenblanding	101
Figur 54: Turbiditet i prøver med paracetamol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3). (I) = Numeta G16E og paracetamol Fresenius Kabi og (II) = Numeta G16E og paracetamol B. Braun.....	102
Figur 55: pH-måling av prøver med paracetamol og Numeta i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	103
Figur 56: Måling av zetapotensialet for prøver med paracetamol og Numeta (fetteemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)	104

Sammendrag

Total parenteral ernæring (TPN) inneholder glukose, fett og aminosyrer i tillegg til vitaminer, sporelementer og elektrolytter. TPN er en olje-i-vann emulsjon som er stabilisert med emulgatorer. Parallellinfusjon av TPN og legemidler kan være ønskelig i tilfeller hvor det er mangel på intravenøse innganger. Ved å administrere TPN og legemiddel gjennom et Y-sett kan en muliggjøre administrering av to komponenter parallelt, men det er samtidig en risiko for inkompatibilitet mellom legemidlet og TPN når disse møtes i slangen. Med inkompatibilitet menes i denne sammenheng utfelling av et av innholdsstoffene, dannelse av tungtløselige forbindelser eller destabilisering av emulsjonen. Slik det blir praktisert i dag vil alltid en infusjon av TPN stanses før en administrerer legemidlet i samme slangen. Mellom TPN og legemiddel skylles slangen med en passende skyllevæske.

I litteraturen er det rapportert flere studier som har undersøkt kompatibilitet mellom ulike legemidler og TPN-blandinger som er tilpasset voksne. Siden en ikke kan ekstrapolere kunnskapen for voksne til barn, er det er i klinisk praksis behov for informasjon om kompatibilitet mellom ulike legemidler og TPN-blandinger beregnet for barna. Denne studien fokuserer på blandinger til barn. En TPN-blanding som er indisert for barn fra 2 år og oppover (Kabiven), ble studert i kombinasjon med tre utvalgte legemidler (ampicillin, ondansetron og paracetamol) som tidligere har blitt undersøkt i kombinasjon med Olimel N5E (Staven 2011; Aasarød 2011). Videre ble det gjort en større studie med ti legemidler i kombinasjon med en spesial blanding for små barn, Numeta G16E, som er beregnet for nyfødte og barn opp til 2 år. De studerte legemidlene var ampicillin, ceftazidim, deksametason, fenytoin, flukonazol, furosemid, klindamycin, metronidazol, ondansetron og paracetamol.

Med utgangspunkt i de aktuelle aldersgruppene ble relevante vektclasser identifisert. Dette dannet grunnlaget for beregning av næringsbehov, doseringer, infusjonstider og legemiddelkonsentrasjoner. For å simulere hva som skjer når TPN og legemiddel møtes i slangen ved parallellinfusjon, ble legemiddel og TPN blandet i sentrifugerør i representative blandingsforhold for den aktuelle vektclassen. Prøvene ble karakterisert, umiddelbart etter sammenblanding og etter 4 timer, og sammenliknet med rene prøver av TPN og legemiddel. Evaluering av kompatibilitet mellom legemidler og TPN ble delt i en vannfase-prøve, hvor lipidfasen var erstattet med Milli-Q-vann slik at det skulle være lettere å identifisere

partikulære utfellinger, og en fullemulsjonsprøve. Vannfasen ble undersøkt for partikulær utfelling ved hjelp av: partikkeltelling ved lysblokkade, turbiditet, visuell inspeksjon med en fokusert lysstråle mot en svart bakgrunn (Tyndall-metoden) og pH. Fullemulsjonsprøvene ble undersøkt med hensyn til destabilisering av emulsjonen ved hjelp av: pH, bestemmelse av zetapotensial, visuell inspeksjon under mikroskop, og bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse (ved *photon correlation spectroscopy*; PCS) og bestemmelse av prosentandel fett over 5 μm (PFAT₅).

Resultatene viste at kompatibilitet varierte avhengig av hvilken TPN-blanding legemidlene ble blandet med. Av de tre legemidlene som ble testet for store barn viste ampicillin og ondansetron inkompatibilitet med Kabiven, mens paracetamol så ut til å være kompatibelt. For nyfødte og små barn ble det konkludert med at både ampicillin og fenytoin var inkompatible med Numeta G16E, mens furosemid, klindamycin og paracetamol bør studeres nærmere. For de øvrige legemidlene (ceftazidim, deksametason, flukonazol, metronidazol og ondansetron) ble det ikke funnet indikasjon på inkompatibilitet med Numeta G16E. Varierende funn for de ulike TPN-blandingene understreker viktigheten av å unngå å ekstrapolere data fra en blanding til en annen.

1 Introduksjon

1.1 Totalt parenteral ernæring (TPN)

Total parenteral ernæring (TPN) er tilførsel av næringsstoffer direkte inn i blodbanen. Denne type ernæring benyttes når pasienten av ulike årsaker ikke får i seg næring på den normale måten. Årsaker til at en ikke klarer å få i seg næring kan være svelgevansker, at tarmen ikke klarer å fordøye eller ta opp næring og at pasienten er under intensivbehandling (brannskader, traumer, osv.)

TPN gir kroppen alle næringsstoffer den trenger intravenøst, direkte i blodbanen. En TPN-blanding inneholder fett, proteiner, karbohydrater og elektrolytter. I tillegg tilsettes som regel både vitaminer og sporelementer i blandingen. Mengden av alle disse komponentene er veldig individuelle, og derfor er det viktig å ha fokus på den enkelte pasientens behov for næring, væske, vitaminer og sporelementer (Spigset et al., 2014).

1.2 Næringsbehov for barn

Det kan være flere grunner til at barn ikke får i seg nok næring, og da er det viktig med tilskudd i kosten. Ved slike tilfeller er det veldig viktig å tilpasse tilskuddet etter barnets behov. Å gi parenteral ernæring til barn krever spesiell kunnskap og erfaring, spesielt når barna får parenteral ernæring over lengre tidsperiode.

Hvor mye et barn trenger av de ulike næringsstoffene er avhengig av både alder og vekt. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)* and *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* har retningslinjer for parenteral ernæring hos barn. I disse retningslinjene angis anbefalinger for døgnlign inntak av de ulike næringsstoffene. Tabell 1 viser enn oversikt over næringsbehov for barn i ulike vektklasser (Koletzko et al., ESPEN/ESPGAN 2005).

Tabell 1: Anbefalinger fra ESPEN/ESPGHAN-guidelines. Daglig inntak er oppgitt per kilo kroppsvekt per døgn (kg/døgn) for barn i ulike vektclasser.

Vekt	1 kg	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg
Glukose (g/kg/døgn)	16-18	16-18	10-14	10-14	10-14	< 10	< 10	< 10
Aminosyrer (g/kg/døgn)	1-3	1-3	1-2,5	1-2,5	1-2,5	1-2	1-2	1-2
Fett (g/kg/døgn)	3-4	3-4	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Energi (kcal/kg/døgn)	90-100	90-100	75-90	75-90	75-90	60-75	30-60	30-60
Natrium (mmol/kg/døgn)	2-3	2-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Kalium (mmol/kg/døgn)	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Kalsium (mmol/kg/døgn)	0,8	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Magnesium (mmol/kg/døgn)	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfat (mmol/kg/døgn)	0,5	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Væske (ml/kg/døgn)	140-180	140-160	120-150	80-120	80-120	60-80	60-80	50-70

1.3 Totalt parenteral ernæring og stabilitetsutfordringer

Standard TPN-blandinger kommer ofte i tre-kammerposer, hvor det ene kammeret inneholder glukose, det andre inneholder aminosyrer og det tredje inneholder lipider (se Figur 1).

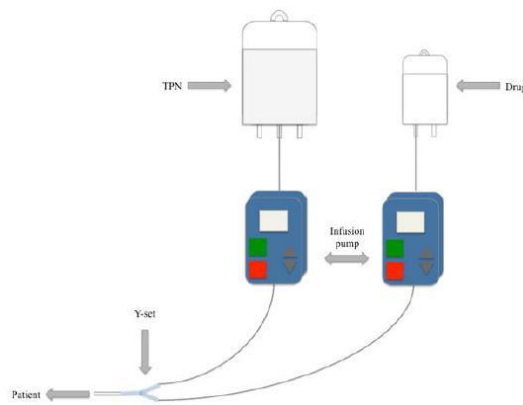
Generelle retningslinjer anbefaler normalt ikke å tilsette noe ekstra utenom en maks mengde sporelementer, vannløselige vitaminer og fettløselige vitaminer, i posen. Årsaken til dette er at tre-kammerposene er en kompleks blanding med flere komponenter, og ved endring av mengde, eller tilsetning av andre komponenter i denne blandingen kan både stabilitets- og kompatibilitetsproblematikk oppstå.



Figur 1: TPN-pose fra Baxter, Numeta G16E. På dette bildet ser vi hvordan tre-kammerposen ser ut før utblanding. (www.baxter.no)

1.3.1 Parallellinfusjon av TPN og legemidler

Det er ikke helt uvanlig at alvorlig syke pasienter på sykehusene har behov for intravenøst næring. Oftest får de også legemidler under oppholdet sitt på sykehuset. I tilfeller hvor det er få venøse tilganger og det er ønskelig at begge komponentene (legemiddel og TPN) administreres i samme system, kan det oppstå kompatibilitetsproblemer. For å gjennomføre en parallellinfusjon kan en benytte Y-sett administrering som illustrert i Figur 2. Y-sett infusjon sørger for at begge komponentene er separert lengst mulig, og dermed reduseres kontakttiden mellom komponentene. Kontakttiden starter fra komponentene møtes i Y-settet og til komponentene når blodstrømmen til pasienten og ligger vanligvis mellom 15-30 minutter, men det kan gå opp til 60 minutter i situasjoner med langsom administrasjonshastighet (Trissel et al., 1999).



Figur 2: Skisse av en Y-infusjon (Staven, 2011)

Norsk legemiddelhåndboka fraråder på generelt grunnlag å gi legemiddel og TPN-blanding i samme infusjon. Det betyr at det praktiseres i stor grad i dag å stanse den pågående TPN under medisinerings. Legemiddelet gis som en bolusinjeksjon i samme slange, før TPN-infusjonen starter opp igjen. I tillegg skylles det med isoton skyllevæske både før og etter de ulike komponentene er gitt i slangen (Spigset et al., 2014). Gjentatte skyllinger kan skape problemer med den totale væskebalansen. En annen konsekvens av gjentatte stopp i TPN-infusjonen, er at næringsbehovene til pasienten ikke dekkes i løpet av døgnet. Dette kan være spesielt uheldig for barn som er i utvikling og vekst.

For pasienten kan det derfor bedre situasjonen dersom TPN og legemiddel kunne administreres parallelt ved hjelp av et Y-sett. Dette kan ikke gjøres uten at det foreligger dokumenterte data på at det ikke forekommer inkompatibilitet mellom de komponenter man ønsker å gi samtidig.

En inkompatibilitet kan oppstå umiddelbart etter sammenblanding med andre preparater, eller kan de komme gradvis. Ved sammenblanding med andre preparater, f.eks. i en Y-sett infusjon, er det mange faktorer som kan påvirke stabiliteten. Det kan være lysforhold, temperatur, bufferkapasitet, konsentrasjon, tilsetninger, sammensetning, blandingsrekkefølge og pH (Trissel et al., 1999). Alle disse faktorene vil kunne påvirke stabiliteten i systemet enten med tanke på utfellinger og/eller en destabilisering av emulsjonen. Destabilisering av emulsjonen kan bestå av flere prosesser som; dråpevekst, creaming, koalesens og faseparasjon (Driscoll et al., 2009).

1.3.2 Utfellinger

Det er to tilsetningsstoffer i TPN-posene som representerer den største farmasøytiske utfordringen med hensyn til utfelling, og det er kalsium og fosfat. Disse to mineralene kan danne et svært tungtløselig kalsiumfosfat ved alkalisk pH, som i verste fall kan føre til lungeemboli dersom det blir injisert i blodbanen (Dunham et al., 1991). Det er rapportert to dødsfall etter at pasientene hadde fått infusjon av en 3-i-1 TPN-blanding med kalsiumfosfatutfellinger. I etterkant viste det seg at dødsfallet skyldtes lungeemboli som var et følge av at kalsiumfosfat hadde felt ut i blandingen som ble gitt til pasientene (Hill et al., 1996).

Løseligheten til både kalsium og fosfat i en TPN-blanding er påvirket av pH, temperatur, aminosyre formuleringen og konsentrasjon, type kalsiumsalt, kontakt med fettlipidene og blandingsrekkefølge (Hill et al., 1996). Kalsiumfosfat er mest løselig ved pH under 7,2. Ved pH over 7,2 dannes det mer av dibasisk fosfat (HPO_4^{2-}), og denne vil kunne felle ut med kalsium som det tungtløselig saltet CaHPO_4 . Derimot ved pH under 7,2 dannes det mer av monobasisk fosfat (H_2PO_4^-), og denne vil lage det mindre tungtløselig saltet $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ (Newton et Driscoll, 2008). Andre faktorer som kan virke inn på om det dannes kalsiumfosfatutfellinger, kan være konsentrasjonen av kalsium og fosfat i blandingen samtidig hvilken form av kalsium og fosfat som brukes. Organiske fosfatforbindelser danner ikke like lett utfellinger med kalsium som uorganisk fosfat. På samme måte vil det være mindre risiko for å få utfelling med kalsiumglukonat, sammenlignet med kalsiumklorid (Driscoll, 2005).

Ettersom barn har behov for høyere konsentrasjon av både kalsium og fosfat i sin ernæring sammenliknet med voksne kan det være spesielt krevende ved formulering av TPN for barn, siden de har behov for høyere konsentrasjon av begge mineralene i sin kosttilskudd (Hill et al., 1996). Det har vært påvist at lidelser i bein mineraliseringen har hatt en hyppig forekomst, særlig blant postoperative premature spedbarn som har fått total parenteral ernæring (TPN) for en lengre periode på grunn av mangel på kalsium og fosfat (Eggert et al., 1982)

1.3.3 Destabilisering av emulsjonen

Fettemulsjoner som brukes i TPN-blandinger er olje-i-vann-emulsjoner. Disse emulsjonene stabiliseres av eggfosfolipider, som i en formulering med pH mellom 6-9 vil ha en negativ netto ladning på dråpeoverflaten. Dette vil føre til en gjensidig frastøtning mellom dråpene, som vil redusere risikoen for destabilisere av emulsjonen via aggregering (Driscoll et al., 2009). Den elektrostatiske overflateladningen gir opphav til et zetapotensial som ligger i område på -30 til -50 mV, og dette er området hvor emulsjonen er stabil (Driscoll et al., 2001). Dersom zetapotensialet blir høyere enn disse verdiene, dvs. verdi nærmere 0 mV, er dette et tegn på at emulsjonen begynner å bli mindre stabil, og det vil si at det er mindre frastøtning mellom dråpene og mindre motstand mot dråpevekst (Husson et al., 2003).

Destabilisering av emulsjon finner sted når en mengde små fettdråper vokser i størrelse over tid (dvs. ved aggregering og koalescering), og danner store fettdråper over 1 μm (Driscoll et al., 2009). Det kan være flere årsaker til at en emulsjon destabiliseres. Ved tilførsel av positive ioner vil en senke pH-verdien i emulsjonen, og den negative nettoladningen på dråpeoverflaten vil nøytraliseres. Dette kan medføre at dråpene vil lettere kunne komme sammen og danne større dråper. Aggregeringen vil medføre at emulsjonen vil bli mer og mer ustabil, og tilslutt vil den sprekke og fasene skille seg (Driscoll et al., 2001).

1.4 Krav til parenterale preparater i Farmakopéen

1.4.1 Partikler i parenterale legemidler

I den Europeiske Farmakopé (Ph.Eur.) er det et kapittel som stiller krav til partikler i parenterale legemidler, og metoder som skal brukes for å undersøke om disse kravene overholdes.

1.4.1.1 Visuelle partikler

Kapittel 2.9.20 ”*Particulate contamination: visible particles*” i Ph. Eur. er det anbefalt å gjøre en visuell deteksjon av partikler i injeksjoner og infusjoner. Ofte kan det hende at oppløsninger inneholder noen uløste partikler, luftbobler, osv. som ikke er ment å være tilstede. Derfor er det anbefalt å ta en visuell vurdering av kvaliteten av parenterale oppløsninger, ved hjelp av gjennomlysning av prøvene (Eur. Pharmacopoeia, 2014c). Preparatet skal kasseres dersom det inneholder visuelle partikler. Se kapittel 1.4.2.1 for metode for gjennomlysning.

1.4.1.2 Sub-visuelle partikler

I Ph. Eur. kapittel 2.9.19 ”*Particulate contamination: sub-visible particles*” er det anbefalt to ulike metoder for å bestemme innhold og størrelse av sub-visuelle partikler i parenterale væsker. Hvilke metode som skal brukes avhenger av hvilke type flytende preparat det er snakk om. Eksempler på ulike flytende preparater kan være emulsjoner, oppløsninger, osv. Metodene som nevnes er partikkeltelling ved lysblokkade eller mikroskopi; disse er nærmere beskrevet under (kapittel 1.4.2.2 og 1.4.2.3). Av de to metodene foretrekkes det å telle partikler ved hjelp av lysblokkade. Hvis det ikke er mulig å gjennomføre analysene ved hjelp av lysblokkade (på grunn av viskositet etc.), kan en ta i bruk mikroskopet (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Parenterale formuleringer må overholde visse krav i følge den Europeiske Farmakopé for antall partikler i en løsning. Fra kapittel 2.9.19 kommer det frem at parenterale væsker over 100 ml, såkalte store volum (*large volume parenterals; LVP*), skal det ikke være flere enn 25 partikler per milliliter (25 partikler/ml) som er $\geq 10 \mu\text{m}$, og ikke mer enn 3 partikler per milliliter (3 partikler/ml) som er $\geq 25 \mu\text{m}$. For parenterale væsker under 100 ml, så kalte små volum (*small volume parenterals; SVP*), kreves det at det ikke er flere enn 6000 partikler per beholder som er $\geq 10 \mu\text{m}$, og ikke flere enn 600 partikler per beholder som er $\geq 25 \mu\text{m}$ (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

1.4.2 Metoder for deteksjon av partikler i parenterale væsker

1.4.2.1 Gjennomlysning

For å detektere visuelle partikler i oppløsninger anbefaler den Europeiske Farmakopeen å gjennomlyse prøvene med lys. Oppsettet for denne type metode er beskrevet slik i Farmakopeen:

- et matt svart panel av passende størrelse holdes i en vertikal stilling
- et ikke-reflekterende hvitt panel av passende størrelse plasseres i en vertikal stilling ved siden av det sorte panel
- prøven gjennomlyses med en egnet hvit lyskilde (to 13 W lysstoffrør, hver 525 mm lange). Intensiteten for belysning mot visningspunkt opprettholdes mellom 2000-3750 lux, selv om høyere verdier er å foretrekke for farget glass og plastbeholdere.

Videre er det anbefalt å vende prøveglasset forsiktig før deteksjon av partikler. Prøvene observeres i ca. 5 sekunder foran det hvite panelet og 5 sekunder foran det svarte panelet, (Eur. Pharmacopoeia, 2014c).

1.4.2.2 Lysblokkade

For å bestemme innhold av sub-visuelle partikler, både antall og størrelse er det anbefalt å bruke et instrument som baserer seg på lysblokkade. Her er det viktig å fortynne prøvene så mye at partiklene kan passere sensoren med lys enkeltvis. Etersom partiklene passerer gjennom sensoren, blir lyset enten absorbert eller brutt på grunn av tilstedeværelsen av partiklene, partikkelen telles og størrelsen estimeres.

Ikke alle parenterale preparater kan bli undersøkt med lysblokkade. Lysblokkade er ikke egnet for preparater som er uklare eller har høy viskositet. Eksempler på slike systemer kan være emulsjoner, kolloider samt liposomholdige preparater. I tillegg kan det være krevende å utføre en slik test på prøver som utvikler gassbobler. For slike prøver må mikroskopi brukes for å bestemme partikkelinnholdet (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

1.4.2.3 Mikroskopi

Den andre testen som er nevnt i Ph. Eur. for deteksjon av sub-visuelle partikler er mikroskopi. Her er det viktig å se på antall prøver som er representative for hele løsningen. I tillegg må det være tilstrekkelig med paralleller slik at resultatet kan tilveiebringe en statistisk forsvarlig vurdering (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

1.4.2.4 Tyndall-metoden

En annen metode som beskrives i litteraturen baseres seg på bruk av Tyndall-effekten for å gjøre det lettere å se sub-visuelle partikler ved gjennomlysning (Trissel et al., 1997). Prinsippet bak denne metoden er at sub-visuelle partikler sprer lys når de bestråles med en fokusert lyskilde. Dette gjør at partikler som ellers ikke ville være synlig for det blotte øyet, kan oppfattes. Som et eksempel vil en tilsynelatende klar væske som inneholder sub-visuelle partikler gi opphav til en synlig linje når den bestråles med en lommelaser (en fokusert lyskilde). Dette er illustrert i figuren under.



Figur 3: Illustrasjon av Tyndall-effekten: To tilsynelatende klare væsker bestråles med fokusert lys, her en laserpenn. Væsken til venstre inneholder sub-visuelle partikler, noe som påvises ved den røde linjen (<http://silver-lightning.com/tyndall/>)

For et godt resultat med metoden has prøvene i fargeløse, gjennomsiktige og nøytrale glassrør med flat bunn. Ved gjennomlysning med en Neon-Helium laserpenn (rød laser) vil det danne seg en rød stripe gjennom prøven. Lyset spres når det treffer partikler, og jo flere partikler prøven inneholder jo sterkere stripe vil bli synlig gjennom glasset. Denne effekten kalles som Tyndall-effekten (Eur. Pharmacopoeia, 2014a).

En feilkilde med denne type test kan være at det fort kan dannes små luftbobler i prøvene når disse vendes. Disse vil også kunne spre lys ved gjennomlysning med er fokusert lysstråle, og dermed mistolkes som partikler. Metoden er dessuten subjektiv og prøver bør alltid sammenliknes med referanseprøver både som inneholder partikler og uten. Metoden bør ikke benyttes som eneste metode for å evaluere kompatibilitet, men kan brukes som en av flere metoder i et testsett (Staven et al., 2014).

1.4.3 Krav til dråpestørrelse i parenterale fettemulsjoner og metoder for deteksjon

1.4.3.1 Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD)

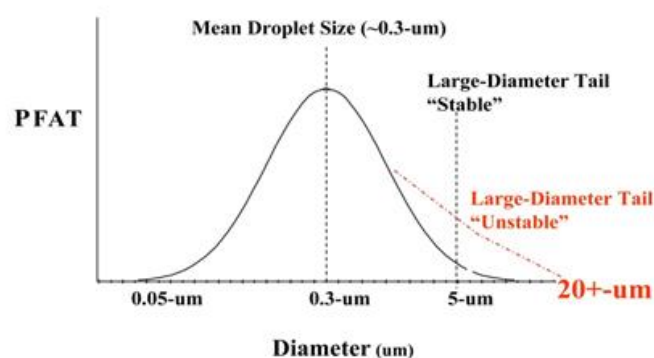
Den Amerikanske Farmakopé (USP) har en egen monografi, <729> *Globule size distribution in lipid injectable emulsion*, hvor det stilles krav til dråpestørrelse i parenterale emulsjoner. I denne monografien står det at den intensitetsvektede gjennomsnittlige dråpestørrelsen (*intensity weighted mean droplet diameter* – MDD) ikke må overstige 500 nm (= 0,5 µm).

For å kunne bestemme MDD er det anbefalt å bruke dynamisk lysspredning, også kalt for *photon correlation spectroscopy* (PCS). Alle partikler suspendert i væske har tilfeldige browniske bevegelser. Ved å sende en laserstråle gjennom prøven, og måle fluktueringene som oppstår på grunn av browniske bevegelser kan en estimere størrelsen av partikler.

En kan også undersøke fettdråpene i mikroskop, men dette vil da kun gi et relativt bilde av emulsjonenes stabilitet. Derfor bør denne metoden brukes i tillegg til andre metoder slik som lysblokkade (U.S.Pharmacopeia, 2013).

1.4.3.2 Prosentandel fett i dråper over 5µm (PFAT₅)

I tillegg til gjennomsnittlig dråpestørrelse har USP krav som forholder seg til fremveksten av store fettdråper i ustabile emulsjoner. Andelen fett i dråper over 5 µm (PFAT₅) skal ikke overstige 0,05 %. I en destabilisert emulsjon vil dråpestørrelsen vokse. Dette vil først synes som en liten økning i antallet store dråper. Ved å studere endringer i det området som USP kaller «*large diameter tail*», se figuren under (Figur 4), vil man kunne oppdage en ustabil emulsjon på et tidligere tidspunkt enn om man kun studerer gjennomsnittlig dråpestørrelse (U.S. Pharmacopoeia, 2013).



Figur 4: Skisse av hvordan fremveksten av store dråper i «large-diameter droplet tail»-området er typisk for en ustabil emulsjon (<http://pssnicomp.com/definitions/tails/>)

Lysblokkade brukes for å bestemme prosentandelen fett som er over 5 µm. PFAT ble først og fremst utviklet for rene parenterale lipidemulsjoner, og det er delte meninger om metoden er egnet for komplekse blandinger som TPN som også inneholder mye elektrolytter. Tilsvarende monografi finnes ikke i den Europeiske Farmakopé.

1.5 Eksisterende kompatibilitetsdata for legemidlene i studien

Det har blitt gjennomført flere kompatibilitetsstudier de siste årene som omhandler både PN- og TPN-blandinger, og deres blandbarhet med ulike legemidler. Flere legemidler har blitt påvist å være kompatible med ulike PN- og TPN-blandinger. Det er også blitt identifisert legemidler som ikke i like stor grad kan blandes med PN- og TPN-blandinger. Felles for studiene er at de hovedsakelig tar utgangspunkt i voksne pasienter og deres behov, doseringer, legemiddelkonsentrasjoner, etc.

De vanligste problemene som kan oppstå med å blande legemidler og PN/TPN-blandinger er forandring i pH. PN/TPN-blandingene har en viss bufferkapasitet, men den tåler ikke veldig store pH forandringer. Slike forandringer kan f.eks. føre til dannelsen av tungtløselige kalsium-fosfatutfellinger, utfelling av virkestoff, forandringer i zetapotensialet, dråpevekst og sprekking av emulsjonen slik at emulsjonen skiller seg. Dersom legemiddelet er tungtløselig og preparatet inneholder cosolvens, kan en sammenblanding med TPN også medføre en fortykning som gjør at legemiddelet feller ut.

Under følger en litteraturgjennomgang av studier som har undersøkt kompatibilitet til et utvalg av legemidler med PN/TPN-blandinger. Det er fokusert på de legemidlene som inngår i dette prosjektet.

1.5.1 Ampicillin

Ampicillin er et antibiotikum, et penicillin, som er indisert mot infeksjoner forårsaket av ampicillinfølsomme bakterier. Dette legemidlet finnes som pulver til injeksjons-/infusjonsvæske (Pentrexyl®, SPC, Statens legemiddelverk 2014). *BNF for Children* angis at ampicillin kan både fortynnes i glukose 5 % og natriumklorid 0,9 %, men at natriumklorid 0,9 % er mer egnet fordi stabiliteten vil reduseres raskt i glukose løsninger (*BNF for Children*,

2014). Legemidlets stabilitet er pH- og konsentrasjonsavhengig. I tillegg oppgis det at ampicillin rekonstituert med natriumklorid 0,9 % til en konsentrasjon på 50 mg/ml har en pH på 8,9 (Handbook of Injectable drugs, 2014).

I en studie gjort av Trissel et al. ble ampicillin natrium testet i konsentrasjon 20 mg/ml (fortynnet med natriumklorid 0,9 %) i blandingsforholdet 1:1 med ni ulike 3-i-1 TPN-blandinger (Trissel et al., 1999). De konkluderte med at legemidlet var kompatibelt med de testede TPN-blandingene (Trissel et al., 1999).

En annen studie hvor ampicillin ble testet med en TPN-blanding beregnet for pediatriske pasienter, konkluderte med at ampicillin ikke var kompatibel med den aktuelle TPN-blandingen (Watson, 1985). Konsentrasjonen på legemidlet i denne studien var 200 mg/ml, og det ble brukt to ulike infusjonshastigheter som skulle representere dosering for barn på 5 kg og 30 kg; henholdsvis infusjonshastighet på 21 ml/time og 94 ml/time. Denne studien skriver at det dannet seg synlige kalsiumfosfatutfellinger ved begge disse infusjonshastighetene, og grunnen til dette var økt pH-verdi (slutt-pH > 8,0) til den originale TPN-blandingen (Watson, 1985).

Veltri et Lee gjennomførte en studie hvor de testet ampicillin med to ulike PN-formuleringer. De valgte å bruke to ulike konsentrasjoner for ampicillin i denne studien; 100 mg/ml og 250 mg/ml. Blandingsforholdene som ble valgt var 1:1 for begge ampicillin-konsentrasjonene og PN-formuleringene. Denne studien konkluderte med at ingen av de to konsentrasjonene for ampicillin var kompatibel med denne PN-formuleringen. Dette ble konkludert på bakgrunn av at det dannet seg et hvitt bunnfall (Veltri et Lee, 1996).

1.5.2 Ceftazidim

Ceftazidim er et antibiotikum, et 3.generasjons cefalosporin, og er indisert ved en rekke ulike infeksjoner. Legemidlet kommer i pulver til injeksjon-/infusjonsvæske, og i tre ulike mengder på; 500 mg, 1000 mg og 2000 mg (Ceftazidim®, SPC, Statens legemiddelverk 2014). Før bruk må ceftazidim fortynnes til en konsentrasjon som ikke er høyere enn 40 mg/ml. Fortynningsvæsken kan enten være natriumklorid 0,9 %, eller glukose 5 % (BNF for Children, 2014). Det er anbefalt å ikke rekonstituere ceftazidim med oppløsninger med pH over 7,5, på grunn av risiko for utfelling (Ceftazidim®, SPC, Statens legemiddelverk 2014).

pH-verdien til ferdigblandet legemiddel ligger rundt 5-8, avhengig av konsentrasjon (Handbook of Injectable Drugs, 2014).

Trissel et al. testet ceftazidim natrium i konsentrasjon 40 mg/ml (fortynnet med glukose 5 %) i blandingsforholdet 1:1 med ni ulike 3-i-1 TPN-blandinger. Konklusjonen ble at disse TPN-blandingene var kompatibel med legemidlet (Trissel et al., 1999). Det samme ble konkludert i en studie gjennomført av Veltri et Lee. Det ble testet ceftazidim i konsentrasjon 60 mg/ml i blandingsforholdet 1:1 med to ulike PN-formuleringer (Veltri et Lee, 1996).

I følge kompatibilitetsdata fra Baxter er ceftazidim kompatibel med deres TPN-blanding, Numeta G16E. De har testet legemidlet med TPN-blandingen i blandingsforholdet 1:1, hvor legemidlet hadde en konsentrasjon på 12 mg/ml. Baxter har også testet ceftazidim i konsentrasjon 15,9 mg/ml med 2-i-1 blanding av Numeta G16E (aktivert to-kammerpose), og fant ceftazidim inkompatibel med denne blandingen (Baxter, 2012).

1.5.3 Deksametason

Deksametason er et kortikosteroid, med hovedsakelig glukokortikoid aktivitet (Martindale, 2014). Legemidlet kommer som et konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske med en konsentrasjon på 4 mg/ml. Den er ikke ferdigblandet, og må derfor fortynnes med enten glukose 5 % eller natriumklorid 0,9 % (BNF for Children, 2014).

Trissel et al. testet deksametason natriumfosfat i konsentrasjon 1 mg/ml (fortynnet med glukose 5 %) med ni ulike 3-i-1 TPN-blandinger med blandingsforholdet 1:1, og fant deksametason natriumfosfat kompatibel med disse TPN-blandingene (Trissel et al., 1999). En annen studie gjennomført av Veltri et Lee konkluderte også at deksametason natriumfosfat var kompatibel med de to ulike PN-formuleringene de testet legemidlet med. Det ble testet deksametason natriumfosfat i konsentrasjonen 4 mg/ml i blandingsforholdet 1:1 (Veltri et Lee, 1996).

1.5.4 Fenytoin

Fenytoin er et antiepileptikum, som er indisert for noen typer epilepsianfall. Legemidlet kommer som oppløsning, med konsentrasjon på 54,36 mg/ml (Phenydan®, SPC 2012). Den

må fortynnes med natriumklorid 0,9 % til en konsentrasjon som ikke er høyere enn 10 mg/ml (BNF for Children, 2014).

I en studie hvor kompatibilitet mellom fenytoin og TPN ble administrert via et kateter, ble det observert hvite skyer av utfellinger (Collins et Lutz, 1991). Videre i en annen studie ble det observert krystaller umiddelbart etter utblanding av TPN og fenytoin. I tillegg ble pH-verdien målt til pH = 12 (Jaimovich et Rose, 1990).

1.5.5 Flukonazol

Flukonazol er klassifisert som et antimyotikum. Legemidlet kommer som infusjonsvæske med konsentrasjon på 2 mg/ml (Flukonazole®, SPC, Statens legemiddelverk 2014), og kan administreres ufortynnet (Barnelegeforeningens blandetabeller, 2014). pH-verdien til legemidlet ligger mellom 4,0-8,0 (Handbook of Injectable Drugs, 2014).

Trissel et al. fant flukonazol i konsentrasjon 2 mg/ml (ufortynnet) var kompatibel med ni ulike 3-i-1 TPN-blandinger med blandingsforholdet 1:1 (Trissel et al., 1999).

I en annen studie ble flukonazol testet med tre ulike TPN-blandinger i to blandingsforhold per TPN-blanding; høy konsentrasjon (1,75 mg/ml) og lav konsentrasjon (0,5 mg/ml) flukonazol. Denne studien konkluderte også med at flukonazol var kompatibel med de tre ulike TPN-blandingene (Couch et Jacobson, 1992).

1.5.6 Furosemid

Furosemid er et loop-diuretikum som har en kortvarig og rask vandrivende effekt. Legemidlet kommer som injeksjonsvæske med en konsentrasjon på 10 mg/ml (Furix®, SPC, Statens legemiddelverk 2014). Ved intravenøs infusjon er det anbefalt å fortynne legemidlet med natriumklorid 0,9 % til en konsentrasjon på 1-2 mg/ml. Glukose-løsninger er uegnet som fortynningsmiddel for furosemid (BNF for Children, 2014) ettersom furosemid-løsninger er ustabile ved pH-verdien under 5,5. pH-verdien til furosemid ligger rundt 8,0-9,3 (Handbook of Injectable Drugs, 2014).

Når furosemid i konsentrasjon på 3 mg/ml (fortynnet med glukose 5 %) ble testet med ni ulike TPN-blandinger, hvor blandingsforholdet var 1:1, ble det påvist at legemidlet var kompatibelt med alle TPN-blandingene (Trissel et al., 1999). En annen studie testet furosemid i konsentrasjon på 10 mg/ml med to ulike PN-formuleringer i blandingsforholdet 1:1. denne studien konkluderte også at furosemid var kompatibel med disse to PN-formuleringene (Veltri et Lee, 1996)

En annen studie konkluderte med at furosemid i konsentrasjon 3 mg/ml dannet små utfellinger da den ble blandet med fire ulike PN-blandinger. Disse PN-blandingene inneholdt ikke fett (Trissel et al., 1997). Kompatibilitetsdata fra Baxter viser også at furosemid var kompatibel med Numeta G16E med furosemid konsentrasjon 7,2 mg/ml i blandingsforholdet 5:1 (Baxter, 2012).

1.5.7 Klindamycin

Klindamycin er et antibiotikum, og virker antibakterielt ovenfor infeksjoner fremkalt av grampositive kokker og anaerobe bakterier. Legemidlet kommer som konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske med konsentrasjon på 150 mg/ml (Dalacin®, SPC, Statens legemiddelverk2014). Ved intravenøs infusjon bør legemidlet fortynnes til høyest 18 mg/ml. Fortynningen kan gjøres med både glukose 5 % eller natriumklorid 0,9 % (BNF for Children, 2014). pH-verdien til legemidlet ligger mellom 5,5-7,0 (Handbook of Injectable Drugs, 2014).

Klindamycin var et av legemidlene i Trissel et al. sin studie med ni ulike TPN-blandinger testet i blandingsforholdet 1:1. Konsentrasjonen på legemidlet var 10 mg/ml (fortynnet med glukose 5 %), og de konkludert med at klindamycin var kompatibel med alle ni ulike TPN-blandingene (Trissel et al., 1999).

I en annen studie ble klindamycin testet med en TPN-blanding beregnet for pediatriske pasienter (Watson, 1985). Det ble valgt ut to blandingsforhold (ytterpunktene for klindamycin-dosering), på bakgrunn av vektklasse for pediatriske pasienter. Konsentrasjonen for legemidlet var 150 mg/ml. Også i denne studien ble det konkludert med at begge blandingsforholdene var kompatibel med den aktuelle TPN-blandingen beregnet for pediatriske pasienter.

1.5.8 Metronidazol

Metronidazol er et antibakterielt legemiddel, som hovedsakelig har effekt på anaerobe bakterier (Metronidazole®, SPC, Statens legemiddelverk 2014). Metronidazol kommer som ferdigblandet infusjonsvæske. Konsentrasjon til legemidlet er 5 mg/ml. pH-verdien til denne løsningen ligger mellom 4,5-7 (Handbook of Injectable Drugs, 2014)

Trissel et al. rapporterer at metronidazol i konsentrasjon på 5 mg/ml (ufortynnet) var kompatibel med ni ulike TPN-blandinger i blandingsforholdet 1:1 (Trissel et al., 1999). En annen studie med samme kriterier (konsentrasjon og blandingsforhold) har testet metronidazol med to ulike PN-formuleringer. Disse har også konkludert med at legemidlet er kompatibelt med de to PN-formuleringene (Veltri et Lee, 1996).

Det er også gjennomført kompatibilitetstesting hos Baxter (Numeta G16E) som har testet metronidazol med både 3-i-1 (aktivert tre-kammerpos) og 2-i-1 (aktivert to-kammerpose). Baxter har konkludert med at metronidazol med konsentrasjon 2,9 mg/ml (3-i-1) og 3,83 mg/ml (2-i-1) i blandingsforhold 1:10 er kompatibel med deres TPN-blanding, Numeta G16E (Baxter, 2012).

1.5.9 Ondansetron

Ondansetron er klassifisert som antiemetikum. Legemidlet kommer som konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske i ampuller med en konsentrasjon på 2 mg/ml (Ondansetron®, SPC, Statens legemiddelverk 2014). pH-verdien til legemidlet ligger mellom 3,3-4,0 (Handbook of Injectable Drugs, 2014). Ved intravenøs infusjon bør legemidlet fortynnes til en konsentrasjon på 320-640 µg/ml (0,32-0,64 mg/ml). Ondansetron kan både fortynnes i glukose 5 % eller natriumklorid 0,9 % (BNF for Children, 2014).

Når ondansetron i konsentrasjon på 1 mg/ml (fortynnet med glukose 5 %) ble testet med ni ulike TPN-blandinger i blandingsforholdet 1:1, ble ”oiling out” observert i alle blandningene slik at fettemulsjonen skilte seg. Det ble derfor konkludert med at ondansetron ikke var kompatibel med disse ni ulike TPN-blandingene (Trissel et al., 1999)

I en annen studie ble det konkludert at ondansetron var kompatibel med fire ulike PN-formuleringer (uten fett). Konsentrasjonen på ondansetron i denne studien var 1 mg/ml, og blandingsforholdet som ble valgt å teste var 1:1 (Trissel et al., 1997).

1.5.10 Paracetamol

Paracetamol klassifiseres som et antipyretikum og analgetikum. Legemidlet kommer som ferdigblandet infusjonsvæske med konsentrasjon på 10 mg/ml (Paracetamol®. SPC, Statens legemiddelverk 2014). Hvis det er ønskelig kan legemidlet fortynnes videre, og dette kan både gjøres med glukose 5 % og natriumklorid 0,9 % (BNF for Children, 2014). pH-verdien til legemidlet ligger mellom 5,0-7,0 (Paracetamol®, SPC, Statens legemiddelverk 2014).

2 Formål med studien

Det overordnede målet med denne studien var å undersøke kompatibilitet mellom legemidler og parenteral ernæring gitt i doser og konsentrasjoner tilpasset barn. Følgende fokus ble definert:

- Kompatibilitet mellom TPN og utvalgte legemidler til store barn (fra 2 år og oppover); sammenlikne en ny TPN-blanding med tidligere studier med Olimel N5E (Baxter).
- Kompatibilitet mellom TPN og en serie legemidler til nyfødte og små barn opptil 2 år.

For hver fokusgruppe ble følgende delmål definert:

- Identifisere næringsbehov og mengde TPN-blanding som best dekker disse
- Identifisere relevante blandingsforhold mellom legemiddel og TPN-blanding som møtes i slangen
- Velge ut tre blandingsforhold som best mulig dekker alle relevante blandingsforhold for det aktuelle legemiddelet i kombinasjon med TPN-blandingen for den aktuelle aldersgruppen
- Gjennomføre kompatibilitetstester for simulerte blandinger med fokus på identifikasjon av eventuelle partikulære utfellinger
- Gjennomføre kompatibilitetstester for simulerte blandinger fokus på identifikasjon av eventuell dråpevekst og destabilisering av emulsjonen
- Studere tidseffekter i kompatibilitetstestene (sammenlikne prøver umiddelbart etter sammenblanding med prøver som har stått i fire timer etter sammenblanding)

3 Avgrensning av studien

3.1 Aldersgruppe og vektklasser

Som en del av forarbeidet ble prosjektet avgrenset, og det ble valgt å fokusere på ernæring og legemiddeldoseringer beregnet for nyfødte og barn opptil tenårene. Dette vil si barn i vektklassene 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40 og 50 kg (Appendiks A viser et utdrag av vektstudien). Det finnes standard TPN-blandinger for de miste barna, for eksempel indisert fra nyfødt opp til 2 år. TPN-blandinger til voksne er ofte indisert for barn fra 2 år og oppover. For studien til de store barna (2 år og oppover) ble derfor en slik blanding benyttet.

3.2 TPN-blandinger

For å kartlegge hvilken TPN-blandinger som brukes oftest til barn i norske sykehus var det på forhånd foretatt en spørreunde til sykehusapotekene (PhD-prosjektet til Vigdis Staven) i samarbeid med en spesialist i sykehusfarmasi (Ingrid Grønlie) ved Barneklubben ved Haukeland i Bergen og nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Med bakgrunn i kartlegginger og diskusjoner med bl.a. barneavdelingen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), ble det valgt å bruke to ulike TPN-blandinger. Den ene var beregnet for nyfødte og barn opptil 2 år (vektklasse; 1, 5, 10, 15 og 20 kg), og het Numeta G16E (Baxter). Mens voksen-blandingen som ble valgt var beregnet for barn fra 2 år og oppover (vektklasse; 10, 20, 30, 40 og 50 kg), og het Kabiven (Fresenius Kabi).

3.3 Legemidlene

For å kartlegge hvilke legemidler som man i klinisk praksis ønsker kompatibilitetsdata for, var det samme nettverket som skissert over (kapittel 3.2 TPN-blanding) benyttet for å sette opp en liste. Ut fra denne lista ble det valgt ut ti legemidler med infusjonstider over 15 minutter hvor det kan være en del å hente på å administrere legemiddel parallelt med TPN. De valgte legemidlene var: ampicillin, ceftazidim, deksametason, fenytoin, flukonazol, furosemid, klindamycin, metronidazol, ondansetron og paracetamol. Dette er de samme legemidlene som ble testet i kombinasjon med Olimel N5E i tidligere masterprosjekter (Staven, 2011 og Aasarød, 2011).

3.4 Beregning av blandingsforhold

For å kunne simulere hva som skjer når et legemiddel og TPN gis som parallellinfusjon, var det nødvendig å vite hvor mye legemiddel og TPN som møter hverandre i infusjonsslangen. Faktorer som kan påvirke hvor mye TPN og legemiddel som møtes i infusjonsslangen er; hvor stort volum som skal gis av legemidlet og TPN-blandingen (noe som bl.a. avhenger av barnets vekt/alder) og infusjonstiden til begge disse. Videre er volumet av legemidlet avhengig av doseringen og konsentrasjonen på legemidlet.

For å kunne beregne hvor mye volum av TPN som er nødvendig for å møte næringsbehovet for de ulike vektclassene, ble det laget en oversikt over mengde av de ulike komponentene (glukose, fett, aminosyrer, kalorier, kalsium, kalium, natrium, magnesium og fosfat) per ml TPN. Denne informasjonen var tilgjengelig fra SPC-en til Kabiven (Kabiven®, SPC, Statens legemiddelverk 2014) og Numeta G16E (Numeta G16E®, SPC, Statens Legemiddelverket 2014). Videre ble innholdet av de ulike næringsstoffene beregnet for 20, 25, 30, 35, ... 100 ml TPN. I ESPEN/ESPGHAN sine retningslinjer (Koletzko et al., ESPEN/ESPGHAN, 2005) finnes det anbefalt mengder av de ulike næringsstoffene til barn, og disse er oppgitt per kilo kroppsvekt per døgn (næringsstoff/kg/døgn). Disse anbefalingene ble brukt for å bestemme hvor mange ml TPN/kg/dag som måtte administreres for å oppnå næringsbehovet for de ulike vektclassene. Det var ikke alltid slik at en kunne dekke alle komponentene samtidig. I slike tilfeller ble fettinnholdet prioritert, og det skulle ikke overstige 3g/kg/døgn. Videre var det viktig å holde seg innenfor det daglige væskebehovet for de ulike vektclassene, og i tillegg skulle en prioritere at en lå innenfor de anbefalte behovene for makronutrientene (glukose, aminosyrer, kalorier). Når totalvolumet for hver vektklasse var beregnet, gikk en ut i fra at det totale volumet enten ble gitt som en åtte- eller tjuetimers infusjon og derfor ble infusjonshastigheten beregnet for begge disse infusjonstidene i ml/time.

For legemidlene ble egnet dosering for hver vektklasse, infusjonstid og anbefalt konsentrasjon bestemt ved hjelp av ulike kilder som; legemidlets produktomtale (SPC), BNF for Children (BNF for Children, 2014) og barnelegeforeningen blandetabeller (Blandetabeller, 2014). I Appendix B finnes en tabell som gir en oversikt over dosering, infusjonstid, konsentrasjon for legemidlet osv. for de ulike legemidlene. For å finne det aktuelle volumet av legemidlet (ml) som skulle administreres ble dosen (mg) legemiddel delt på legemidlets konsentrasjon

(mg/ml). Videre ble infusjonstiden (ml/time) beregnet ved å dele antall ml legemiddel på infusjonstiden (min), og deretter ganget med 60 min.

For å finne et forholdstall mellom TPN-blandingen og legemidlet ble legemidlets infusjonshastighet delt på infusjonshastigheten til TPN. Dette regnestykket gjenspeilet blandingsforholdet mellom legemidlet og TPN-blandingen i slangen og utgangspunkt for blandingsforholdene i denne studien. For hvert legemiddel ble alle mulige blandingsforhold bestemt basert på de valgte vektklassene, og tre blandingsforhold valgt ut for kompatibilitetstesting. Blandingsforholdet 1:1 ble alltid testet. I tillegg ble de to blandingsforholdene som representerte ytterpunktene, det vil si (lite legemiddel)+(mye TPN) og (mye legemiddel)+(mye TPN) også valgt ut for testing.

3.5 Studiedesign

For å simulere sammenblanding i infusjonsslangen ble TPN og legemiddel blandet i sterile, partikkelfrie sentrifugerør. For hvert blandingsforhold ble prøvene i denne studien undersøkt med hensyn til partikulære utfellinger og for tegn på destabilisering av emulsjonen. For å kvalitetssikre resultatene mht. partikulære utfellinger, ble det laget egne prøver til disse undersøkelsene hvor lipid-kompartimentet i 3-i-1 posen ble erstattet med tilsvarende mengde Milli-Q-vann. Disse prøvene ble kalt TPN-vannfase. Dette var nødvendig for å forhindre at rester av lipider og/eller surfaktanter skulle forstyrre påvisning av eventuelle partikler. Evaluering av dråpevekst og en eventuell destabilisering av emulsjonen ble gjort på blandinger som bestod av legemiddel og hele TPN-blandingen. Disse prøvene omtales som fullemulsjon.

For å finne indikatorer som kunne påvise en eventuell inkompatibilitet ble et sett av tester gjennomført. Testene ble valgt slik at de representerte både mulig identifikasjon av partikulære utfellinger og destabilisering av emulsjonen. Metoder som ble brukt for å detektere en eventuell utfelling eller forandring i vannfasen omfattet måling av turbiditet, pH-måling, partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade og gjennomlysning ved hjelp av Tyndall-metoden. For å studere forandringer i fullemulsjonen ble det gjort måling av zetapotensialet, visuell forandringer ble undersøkt ved hjelp av mikroskopi, pH-måling, gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) ble målt ved hjelp av PCS, og PFAT₅ ble estimert basert på resultater fra lysblokkademålinger av prøvene.

Alle prøvene ble undersøkt umiddelbart etter sammenblanding og fire timer etter sammenblanding. I enkelte tilfeller ble prøvene undersøkt igjen tjuefire timer etter sammenblanding.

4 Materialer og metoder

4.1 Materialer

TPN-blanding	Handelsnavn	Produsent	Lot/ batchnr.
3-i-1 TPN-blanding for barn fra 2 år og oppover	Kabiven®*	Fresenius Kabi	10BG8759 10GD1825
3-i-1 TPN-blanding for nyfødte og barn opptil 2 år	Numeta G16E®*	Baxter	12L17N41
Tilsetninger		Produsent	Lot/ batchnr.
Sporelementer	Tracel®*	Fresenius Kabi	12FCB12 12GHB16
Sporelementer	Peditrace®*	Fresenius Kabi	12FML03 12GEL14 12GFL14
Fettløselige vitaminer	Vitalipid Adult®*	Fresenius Kabi	10GD1922 10GK7978
Fettløselige vitaminer	Vitalipid Infant®*	Fresenius Kabi	10GB8398
Vannløselige vitaminer	Soluvit®*	Fresenius Kabi	10GD1632 10GI7229
Legemidler		Produsent	Lot/ batchnr.
Ampicillin	Pentrexyl®*	Bristol-Meyers Squibb	2A00936 3E02641 3F02259 3J01732
Ceftazidim	Ceftazidim Fresenius Kabi®*	Fresenius Kabi	18F2580 18F2519
Deksametason	Dexagalen®*	Galenpharma Gmbh	13320
Flukonazol	Flukonazol B. Braun®*	Braun	13212418
Fenytoin	Phenydan®*	Desitin	012482
Furosemid	Furix®*	Nycomed	10713332 10820624
Klindamycin	Dalacin®*	Pfizer	Z07492 A04619
Metronidazol	Metronidazole Braun®*	Braun	113878132 111238132 131218131
Ondansetron	Ondansetron®*	Fresenius Kabi	18F321601 18G207503 18G157402
Paracetamol	Paracetamol®*	Fresenius Kabi	14GC20 14GF36
		B. Braun	13486404
Fortynningsmedium		Produsent	Lot/ batchnr.
Glukose	Glukose 50 mg/ml (Viaflo®)	Baxter	12GCH25 12GGH05
Natriumklorid	Natriumklorid 9 mg/ml (Viaflo®)	Baxter	12GCH16 13GBS261 12GLH97
Natriumklorid	Natriumklorid 9 mg/ml (Freeflex®)	Fresenius Kabi	12GCH16 13GBS261 12GHH01 12GIH30 12GLH97
Etanol til Accusizer og Zetasizer	Ethanol	Sigma-aldrich	-

* Oversikt over virkestoff og hjelpestoffer er presentert i Appendiks C

4.2 Instrumenter og annet utstyr

Instrument/utstyr	Navn	Produsent	Land
<i>pH-måling:</i>			
pH-meter	Metrohm 744 pH Meter	Metrohm AG	Sveits
Buffer til kalibrering av pH-meter (pH 4 og 7)	AVS Titrimorm buffer solution	VWR	USA
Oppbevaringsløsning for elektrode til pH-meter	Metrohm storage solution	Metrohm AG	Sveits
<i>Måling av turbiditet:</i>			
Turbidimeter	Portable turbidimeter 2100QIS01	HACH	Kina
Partikkelfrie servietter	Spec-Wipe str. 23x23 cm	VWR	USA
Prøveglass			
<i>Partikkeltelling ved lysblokkade:</i>			
Accusizer	Accusizer 780 Optical Particle sizer model LE 400-0,5	Nicomp particle sizing systems	USA
Programvare til Accusizer	Windows SW780 Software, (1,55)		USA
<i>Måling av zetapotensialet:</i>			
Zetasizer	Zetasizer nanoseries (nano-z)	Malvern instruments	UK
Prøvecelle til Zetasizer	Disposable folded capillary cell, model: DTS1060	Malvern instruments	UK
Mikropipetter	Finnpipette	Thermo Labsystems	USA
Eppendorfrør	Disposable micro-centrifuge tube with graduation, 2 ml	VWR	USA
Programvare til Zetasizer	Zetasizer Software (6.01)	Malvern instruments	UK
<i>Mikroskopering:</i>			
Mikroskop	Zeiss Axioskop 451485 Light microscope	Carl Zeiss AG	Tyskland
Objektiv	Objektiv 456029 0,25 X	Carl Zeiss AG	Tyskland
Immersjonsolje	Immersion oil, 518N	Carl Zeiss AG	Tyskland
Dekkglass	Deckgläser 22 x 22 mm	Menzel-Gläser	Tyskland
Objektglass	Cover slips 35 x 76 mm	Menzel-Gläser	Tyskland
Digitalkamera	Canon EOS Model: DS6041	Canon	Japan
Plastpipetter	Pasteur pipette 7 ml, non-sterile, graduated tip to 3 ml	VWR	USA
<i>Partikkel-/dråpestørrelse med photon correlation spectroscopy (PCS):</i>			
PCS	Submicron Particle Sizer Modell 370	Nicomp particle sizing systems	USA

PCS-prøverør	Disposable culture tubes, Borosilicate glass 6x50 mm (art.nr: 60P650B)	Kimble Chase	USA
Programvare for PCS	Windows CW370 Software (1.68)		USA
<i>Deteksjon av partikler ved Tyndall-metoden:</i>			
Tyndall lyskilde - laserpenn	Helium – Neon laser, bølgelengde: 630-50 nm		
Tyndall lyskilde – fokusert lyspære	75-watt halogen lyspære i en skrivebordslampe dekt med en aluminiumsplate med et 2 cm hull i	IFA	Tromsø
Tyndall prøverør	Reagensrør med flat bunn		
<i>Annet utstyr:</i>			
LAF-benk	Laminar Flow Reinraumbench Biosafe-HCH-4 nr: 90336, Klasse II	SKAN AG	Sveits
	Biocap BP 403, nr: 189 2000	Erlab	Frankrike
Sonikator/ultralydbad	Bransonic modell: 5510E-MT	Branson	USA
Varmeskap for tørrsterilisering	Memmert varmeskap, type: UM 100	Memmert GmbH	Tyskland
Autoklav for dampsterilisering	Getinge autoklav, type VS 90, art.no: 978064004	Getinge	Sverige
Apparat for produksjon av Milli-Q-vann	Millipore vaccum pump XF54 230 501	Millipore	Frankrike
Destillasjonsapparat for destillert vann	Model: D4000	Distinction	USA
Injektør	BD PhaSeal, injector Luer Lovk sterile	BD	USA
Adapter	BD PhaSeal, infusion adapter (C100)	BD	USA
Kanyler	BD Microlance 1,2 x 50 mm og 0,8 x 40 mm	BD	USA
Filterkanyl	BD Blunt fill Needle with filter 1,2 mm x 40 mm	BD	USA
Sprøyter	BD plastipak 1 og 2 ml	BD	USA
Sprøyter	B Braun Omnifix 3, 5, 10, 20 og 50 ml	B. Braun	Tyskland
Alkoholtupfere	Alkotip®	Starkey	Norge
Filter	Arcodisc® syringe filter 0,2 µm membrane	Pall Life Science	
Linsepapir	Lens cleanser tissue, 541	VWR	USA
Duranflasker	Scott Duran 1000 ml	Schott	Tyskland
Begerglass	Størrelse: 1000 og 2000 ml	VWR	USA
Armbeskyttere	Sleeve white – waterproof, 40 x 20 cm	VWR	USA
Hetter	Bouffant cap blue 53 c,	VWR	USA
Lavpartikulære hansker	Niprotect - nitrile, ambidextrus. Critically	Mapa	USA

	clean gloves		
Desinfiserende våtservietter	Sterile TechniSat® Pre-wetted wipers (sterile)	TexWipe	USA
Overflatedesinfiserende	Antibac overflatedesinfiserende	Antibac	Norge
Sentrifugerør	Disposable/graduated/conical/sterile 50 ml centrifuge tubes with screw caps (525-0156)	VWR	USA
Spruteflaske			
Pinsett			
Parafilm			
Saks			
Dramsglass			

4.3 Forberedelser før testene; klargjøring av utstyr og prøveløsningene

4.3.1 Utblanding og oppbevaring av TPN-posen

Håndtering og utblanding av Numeta G16E og Kabiven foregikk under aseptiske betingelser i vertikal LAF-benk ved bruk av aseptisk arbeidsteknikk.

TPN-posen ble blandet ut som beskrevet i SPC-en til Kabiven (Kabiven®, SPC, Statens legemiddelverk 2014) og Numeta G16E (Numeta G16E®, SPC, Statens legemiddelverk 2014). Tre-kammerposen ble utblandet på to måter, avhengig av om de skulle brukes til tester på fullemulsjon eller vannfase. Ved utblanding av tre-kammerposen for fullemulsjonsprøvene ble alle forseglingene mellom de tre kamrene brutt (aktivert tre-kammerpose). Dette ble gjennomført ved å rulle sammen posen fra toppen og til forseglingen ble brutt på grunn av trykk. Derimot ved utblanding av tre-kammerposen for vannfaseprøvene ble kun forseglingen mellom glukose- og aminosyreløsningen brutt (aktivert to-kammerpose). Dette med stor forsiktighet, slik at forseglingen mellom lipidløsningen og resten av posen ikke skulle bli brutt. Det ble tilsatt Milli-Q-vann i glukose- og aminosyreblandingen for å erstatte mengde lipidløsning. Etter at forseglingen mellom valgte kamrene var brutt, ble posen vendt fem ganger slik at all innholdet ble godt blandet.

Videre ble posen tilsatt maks tillat mengde ihht. informasjon fra produsentene (Baxter/Fresenius Kabi) av:

- Sporelementer
 - Numeta G16E; to og en halv ampulle Peditrace
 - Kabiven; to ampuller Tracel
- Fettløselige vitaminer
 - Numeta G16E; tre ampuller Vitalipid Infant
 - Kabiven; to ampuller Vitalipid adult
- Vannløselige vitaminer
 - Numeta G16E; tre hetteglass Soluvit
 - Kabiven; to hetteglass Soluvit

Dette ble gjort som følger: Soluvit ble løst opp ved å tilsette Vitalipid (infant eller adult) i hetteglasset før det ble overført til posen, mens henholdsvis Peditrace og Tracel ble tilsatt direkte til posen. Til vannfaseprøvene (aktivert to-kammerpose), ble det kun tilsatt sporelementer (Peditrace/Tracel) siden vitaminpreparatene var farget og kunne forstyrre analysene: Soluvit (gul farget) og Vitalipid (melkehvitt).

For å unngå å stikke for mange ganger i membranen på infusjonsporten for uthenting av TPN-blandingen til testene, ble det koblet på en adapter og injektor til posen.

Etter utblanding av Kabiven og Numeta G16E i LAF-benken, ble de oppbevart i kjøleskapet (fire grader celsius) i inntil henholdsvis sju og ni dager før den ble kastet. Ved utblanding av prøvene ble posen i korte perioder plassert i LAF-benken ved romtemperatur. I følge SPC-en er posen etter utblanding, stabil 6 dager for Kabiven og 7 dager for Numeta G16E i kjøleskapet (to-åtte grader celsius), etterfulgt av en (24 timer) og to dager (48 timer) i romtemperatur. Derfor har vi valgt å sette holdbarheten til posen på sju og ni dager.

4.3.2 Utblanding og oppbevaring av legemidlene

Håndtering og utblanding av alle legemidlene foregikk under aseptiske betingelser i vertikal LAF-benk ved bruk av aseptisk arbeidsteknikk.

I de tilfeller hvor legemidlet ikke kom ferdig fortynnet, eller vi ønsket en annen konsentrasjon, måtte legemidlet fortynnes. Fortynningen skjedde i egnet fortynningsmiddel,

som enten var natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %). Førstevalget til barn er å fortynne legemidlene i glukose 50 mg/ml, men der hvor dette ikke var mulig på grunn av kompatibilitetshensyn, ble natriumklorid 9 mg/ml brukt.

Infusjonsposene som ble brukt for å fortynne legemidlene, er som regel overfylt med væske fra produsentens side (Appendiks D angir fyllingsgraden for infusjonsposer brukt i denne studien). Basert på dette og hvor mye legemiddel som skulle blandes ut, ble det trukket ut væske fra infusjonsposene (og kastet), slik at man fikk riktig mengde før selve legemidlet ble tilsatt til egnet fortynningsmiddel. Ferdig fortynnet legemiddel ble oppbevart ihht. anbefalinger beskrevet i produsentens SPC.

Før utblanding av prøvene, ble det satt opp arbeidssedler for alle legemidlene. Dette for å kvalitetssikre og dokumentere at utblandingene ble gjennomført som planlagt (et eksempel finnes i Appendiks E).

4.3.3 Bruk og oppbevaring av partikkelfritt vann

Alle Duranflaskene som ble brukt til å oppbevare Milli-Q-vann ble fylt opp med Milli-Q-vann, og sonikert i femten minutter for å fjerne evt. partikler. Etter sonikeringen ble Milli-Q-vannet tømt ut og flaskene ble skylt tre ganger med nytt Milli-Q-vann. Denne prosedyren ble gjennomført en gang i uka.

Dager hvor flaskene ikke ble sonikert, ble de kun skylt tre ganger med Milli-Q-vann og fylt opp. Ved endt arbeidsdag ble vannet tømt ut.

4.3.4 Vasking av utstyr

Sterile sentrifugerør ble brukt til å blande og oppbevare prøvene som skulle analyseres. Før bruk ble disse vasket etter følgende prosedyre: rørene ble fylt opp med Milli-Q-vann og sonikert i femten minutter for å fjerne evt. partikler. Videre ble vannet tømt ut, og rørene ble skylt tre-seks ganger med Milli-Q-vann. Deretter ble rørene fylt halvveis opp med Milli-Q-vann, og antall partikler i rørene ble målt med Accusizeren. Rørene måtte overholde kravet om mindre enn 100 partikler/ml for å kunne brukes til prøver. Når det var gjort var rørene klar til bruk, og vannet kunne tømmes ut av dem. Rør som ikke overholdt kravet ble vasket videre.

Tyndall-rør som ble brukt til gjennomlysning av prøvene, ble rensset for partikler etter samme prosedyre som beskrevet over. Aluminiumsfolie ble også skylt med Milli-Q-vann, og toppen av tyndall-rørene ble dekket. Tyndall-rørene med aluminiumsfolie ble så tørrsterilisert på 180 °C i 40 minutter.

4.4 Analyse av fullemulsjon

Disse analysene ble gjort på fullemulsjonen, hvor alle tre kamrene (glukose-, aminosyre- og lipidløsning) var blandet sammen.

4.4.1 Måling av zetapotensial

Zetapotensialet til oljedråpene ble målt ved hjelp av en Malvern Zetasizer. Zetasizeren ble innstilt med følgende innspillinger før måling av zetapotensialet:

Parameter:	Innstillinger:
Materiale	Emulsjon (refraktiv indeks: 1,500; absorpsjon: 0,00)
Fortynningsvæske	Vann (refraktiv indeks: 1,330 - temperatur: 25 °C - viskositet: 0,8872 cP - dielektrisitetskonstant: 78,5)
Modell	Smoluchowski F(Ka) 1,5
Temperatur	25 °C
Ekvibreringstid	120 sek
Celle	
Minimum runs	15
Maximum runs	100
Antall målinger	3

Kalibrering av instrumentet ble kontrollert ved å måle en standard på -50 mV.

Før og mellom målingene av zetapotensialet ble prøvecellen skylt med ca. to ml 96 % (v/v) etanol for rengjøring. Videre ble den skylt to ganger med destillert vann (ca. to ml)

Prøvene ble fortynnet ca. 1/1000 (mikropipette) med destillert vann for å oppnå en passende konsentrasjon av oljedråper for måling (Husson et al., 2003). Eppendorfrøret ble vendt noen ganger for å få blandet innholdet godt.

Den fortynnende prøven ble trukket opp med en to ml sprøyte med kanylen. Videre ble luftboblene fjernet, og kanylen fjernet. Den fortynnete prøven ble overført til prøvecellen med stor forsiktighet, for å unngå luftbobler i prøvecellen som kunne forstyrre prøven.

Zetapotensialmålinger ble gjort på alle tre blandingsforholdene for hvert legemiddel/TPN-blanding.

For å få en ide om hvordan zetapotensialet forandrer seg når TPN-blandingen blir mer ustabil, ble ren TPN-blanding (uten legemiddel) undersøkt ved ulike tidspunkt og oppbevaringsbetingelser: zetapotensialet ble målt på nylig utblandet TPN, fire timer etter utblanding av TPN, TPN som hadde stått i varmeskap ved ca. 40 °C i henholdsvis to og fire døgn. I tillegg ble zetapotensial målt på en gammel TPN-pose (Kabiven) langt over utgått holdbarhet; prøver tatt etter ca. to måneder og seks måneder lagring ved romtemperatur.

4.4.2 Mikroskopering

Både dekkglass og objektglass ble desinfisert med overflatesprit, og tørket med linsepapir. Deretter ble det dryppet en dråpe fra prøven på objektglasset, før det ble plassert et dekkglass over prøven. Dette ble gjort med stor forsiktighet slik at det ikke dannet seg luftbobler under dekkglasset, som kunne forstyrre analysen. Videre ble det dryppet en dråpe med immersjonsolje på dekkglasset for å øke lysbrytningsvinkelen. Prøvene ble undersøkt under mikroskop med 100x forstørrelse. Det ble også tatt representative bilder av prøvene.

Alle blandingsforholdene med legemiddel og TPN ble undersøkt under mikroskop, med unntak av blandingsforholdene som inneholdt fenytoin. Ren fenytoin oppløsningen (uten TPN) ble analysert under mikroskopet etter rekonstituering. Dette ble gjort for å undersøke hvor fort krystallene i nylig utblandet fenytoin dannes. I følge SPC er rekonstituert fenytoin kun holdbar i én time etter utblanding (Phenydan®, SPC 2012).

For å ha en ide om hvordan dråpene forandrer seg når TPN-blandingen blir mer ustabil (f.eks. vokser eller aggregerer), ble ren TPN (uten legemiddel) undersøkt ved ulike tidspunkt og oppbevaringsbetingelser. Prøver som ble analysert under mikroskop var; nylig utblandet TPN, fire timer etter utblanding av TPN, TPN som hadde stått i varmeskap ved ca. 40 °C i

henholdsvis to og fire døgn. I tillegg ble prøver med Kabiven analysert etter ca. to måneder og seks måneder lagring ved romtemperatur.

4.4.3 Måling av pH

Kalibreringen av pH-meteren ble sjekket hver dag, og ved behov kalibrert, ved hjelp av standardbufferne med pH 4,00 og 7,00. Dette ble gjort ihht. en intern SOP.

Det ble målt pH for blandingene av fullemulsjon/legemiddel, ferdig fortynnet legemiddel og for TPN-blandingen (aktivert tre-kammerposen – fullemulsjon) alene for å bruke det som referanse i etterkant.

4.4.4 Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD)

Det ble tatt i bruk PCS for å bestemme den gjennomsnittlige dråpestørrelsen (MDD) til fettdråpene i fullemulsjonen. Disse analysene ble utført som beskrevet i en intern SOP (Appendiks F). Denne SOP'en er beregnet for liposomer og derfor må en se bort i fra det som kun gjelder slike systemer. Løsningsmidlet som ble brukt var Milli-Q-vann.

Den gjennomsnittlige dråpestørrelsen ble kun bestemt for et sett med prøver. Stabile og destabiliserte TPN-emulsjoner (Kabiven og Numeta G16E), og alle tre blandingsforholdene 1:1 for prøver med Kabiven og legemiddel ble testet for å se om størrelsen endret seg etter at TPN ble blandet med legemiddel.

4.4.5 Prosentandel fettdråper over 5 µm (PFAT₅)

PFAT₅ ble bestemt ved hjelp av prinsippet lysblokke (Accusizer). ”Threshold” ble satt til 2-5 µm (avhengig av hvilke prøver som ble testet), og instrumentet ble innstilt til ”Exc. Summation Range”.

Sensoren og slangen ble skylt både før og mellom alle målingene med Milli-Q-vann. Alle prøvene ble kraftig fortynnet, før målingene ble tatt. I etterkant ble PFAT₅ beregnet i bakgrunn av resultatene fra Accusizeren.

4.5 Analyse av vannfasen

Disse analysene ble gjort på vannfaseprøvene, det vil si hvor kun glukose- og aminosyreløsningen var blandet sammen og lipidfasen var erstattet med tilsvarende mengde Milli-Q-vann.

4.5.1 Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer)

Antall partikler og deres størrelse ble målt ved hjelp av lysblokade (Accusizer). ”Threshold” ble satt til 0,5 μm og instrumentet ble innstilt til ”Sel. Sumation Range”.

Både før målingene startet og mellom hver måling ble sensoren og slangen skylt med Milli-Q-vann. Det ble satt et krav på at skyllingen var god nok når sensoren viste at antall partikler var under 50 partikler/ml. For at sensoren i instrumentet kunne telle partikler enkeltvis, måtte partikkelinnholdet ligge under 9000 partikler/ml. Prøvene med TPN-vannfase-legemiddelblandinger ble målt ufortynnet ettersom partiklene kunne løse seg igjen ved fortykning, derfor ligger noen av disse i et område med for høyt partikkeltall. Informasjon man kan trekke ut av slike resultater er bare at de inneholder mye partikler, noe som er et tegn på inkompatibilitet.

Kalibrering av instrumentet ble sjekket ved å analysere polystyren standardpartikler.

4.5.2 Turbidimetri

Før og mellom alle målingene ble prøveglassene skylt med vann fra springen to ganger, og en gang med Milli-Q-vann. Deretter ble prøveglasset tørket med partikkelfrie servietter, og prøven ble fylt i glasset. I tillegg ble prøveglasset inspisert for synlige utfellinger i prøven, og forurensninger på utsiden av glasset. Videre ble det valgt ”signal average” som ”reading mode”.

Kalibrering av instrumentet ble sjekket ved å analysere formazinstandarer på 20, 100 og 800 FNU.

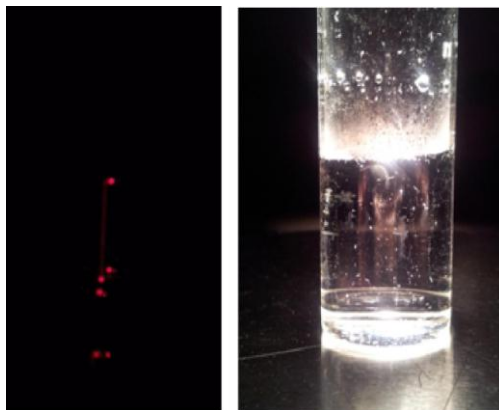
4.5.3 Måling av pH

pH ble målt som beskrevet over (kapittel 4.4.3 Måling av pH) for alle blandingene av vannfasen/legemiddel og for TPN-vannfaseløsningen (aktivert to-kammerposen - vannfasen) alene for å bruke det som referanse i etterkant.

4.5.4 Tyndall-metoden

Inne i LAF-benken ble ca. ti ml av hver parallell med prøve overført til hvert Tyndall-rør. I tillegg ble det overført ca. ti ml Milli-Q-vann, rent legemiddel og TPN-løsning i hvert sitt Tyndall-rør, og disse ble brukt som referanse-rør under analysen. Tilslutt ble Tyndall-rørene dekket med parafilm, som allerede var skylt med Milli-Q-vann.

Prøvene ble undersøkt for partikulær utfelling ved hjelp av to fokuserte lyskilder, såkalt Tyndall lyskilder (laserpenn og fokusert lyspære). Dette ble gjort i et mørkt rom. Lyset ble plassert mot bunnen av rørene, og prøvene ble studert ved å se med 90 graders vinkel rett mot rørene mot en svart bakgrunn. Tyndall-rørene ble vendt forsiktig for å få mulig utfelling/partikler i bevegelse. Dette ble gjort veldig forsiktig slik at det ikke ble dannet luftbobler, ettersom disse kunne forstyrre analysen. Tyndall-effekten oppstår når partiklene sprer lyset, og kan bidra til at det lettere å oppdage partikler (Staven et al., 2014). Ved bruk av laserpenn ser man etter en stripe (rød stripe fra Helium-Neon laserpenn), og med den fokuserte lyspæren ser man etter lysende punkter.



Figur 5: Positiv Tyndall-effekt ved gjennomsynlig med laserpenn (til venstre) og fokusert lyspære (høyre).

Alle parallellene i et blandingsforhold ble sammenlignet med referansene Milli-Q-vann, rent legemiddel og TPN-løsning, og det ble notert om det var partikler tilstede (positiv prøve) eller ikke (negativ prøve).

5 Resultater og diskusjon

5.1 Store barn (fra 2 år)

5.1.1 Beregning av blandingsforhold for Kabiven

5.1.1.1 Næringsbehov Kabiven

Kabiven er indisert for voksne og barn fra 2 år og oppover (Kabiven®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014). I denne studien fokuserte vi på vektclassene 10, 20, 30, 40 og 50 kg som tilsvarer barn i alderen fra 2 år og opp til tenårene (Appendiks A viser et utsnitt av vekststudien). Tabell 4 viser innholdet av de ulike næringsstoffene i Kabiven. Denne informasjonen ble hentet fra SPC-en til produktet. I tillegg ble det regnet ut innhold av de ulike næringsstoffer per ml av Kabiven (TPN-blandingen).

Tabell 2: Oversikt over innhold av ulike næringsstoffer i Kabiven totalt i posen (volum 2053 ml) og som mengde per ml

Kabiven		
Næringsstoffer	Totalinnhold i posen (ml)	Innhold per ml
Glukose (g)	200,0	0,097
Fett (g)	80	0,039
Aminosyrer (g)	68	0,033
Kalorier (kcal)	1900	0,925
Kalsium (mmol)	4,0	0,002
Kalium (mmol)	48,0	0,023
Natrium (mmol)	64,0	0,031
Magnesium (mmol)	8,0	0,004
Fosfat (mmol)	20,0	0,010

For å finne hvilke volum Kabiven som best mulig kunne dekke næringsbehovet for barn i vektclassene 10-50 kg ble det gjort en rekke beregninger. Barnets næringsbehov per kg per dag (ESPEN/ESPGHAN) ble sammenholdt med innholdet i et gitt antall ml Kabiven i intervaller på 5 ml. Tabell 3 viser beregningene for 10 kg; de øvrige vektclassene finnes i Appendiks G. Kolonnene med lilla bakgrunn viser hvor posens innhold møter behovene fra ESPEN/ESPGHAN-retningslinjene for de ulike næringsstoffene. Den kolonnen som er markert med mørk ramme er det volumet som ble valgt ut for å passe best for den aktuelle vektclassen med tanke på næringsbehov.

Tabell 3: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 10kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt. (Tilsvarende tabeller for de øvrige vektklassene finnes i Appendiks G)

Vekt (kg): 10		ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml				
		TPN/ kg/dag	35 kg/dag	TPN/ kg/dag	40 kg/dag	TPN/ kg/dag	45 kg/dag	TPN/ kg/dag	50 kg/dag	TPN/ kg/dag	55 kg/dag	TPN/ kg/dag	60 kg/dag	TPN/ kg/dag	65 kg/dag	TPN/ kg/dag	70 kg/dag	TPN/ kg/dag	75 kg/dag	TPN/ kg/dag	80 kg/dag	TPN/ kg/dag	85 kg/dag
	Behov/kg /dag*	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag	Nærings stoff/kg/dag
Glukose (g)	10-14	3,410	3,897	4,384	4,871	5,358	5,845	6,332	6,819	7,306	7,793	8,281	8,768										
Fett (g)	2-3	1,364	1,559	1,754	1,948	2,143	2,338	2,533	2,728	2,923	3,117	3,312	3,507										
Aminosyrer (g)	1-2,5	1,159	1,325	1,491	1,656	1,822	1,987	2,153	2,319	2,484	2,650	2,815	2,981										
Kalorier (kcal)	75-90	32,392	37,019	41,646	46,274	50,901	55,528	60,156	64,783	69,411	74,038	78,665	83,293										
Kalsium (mmol)	0,2	0,068	0,078	0,088	0,097	0,107	0,117	0,127	0,136	0,146	0,156	0,166	0,175										
Kalium (mmol)	1-3	0,818	0,935	1,052	1,169	1,286	1,403	1,520	1,637	1,754	1,870	1,987	2,104										
Natrium (mmol)	1-3	1,091	1,247	1,403	1,559	1,715	1,870	2,026	2,182	2,338	2,494	2,650	2,806										
Magnesium (mmol)	0,1	0,136	0,156	0,175	0,195	0,214	0,234	0,253	0,273	0,292	0,312	0,331	0,351										
Fosfat (mmol)	0,2	0,341	0,390	0,438	0,487	0,536	0,585	0,633	0,682	0,731	0,779	0,828	0,877										
VÆSKE	80-120 (150)																						

Noen kompromisser måtte inngås under utvelgelsen av TPN-mengden som antas brukt til den aktuelle vektclassen. Det ble foretatt en vurdering i forhold til hvilke komponenter som var viktigst for barnet å få i seg. Næringsstoffene ble prioritert i følgende rekkefølge: fett, glukose, aminosyrer, kalorier og væske. Det viktigste var at mengde fett/dag ikke oversteg de gitte anbefalingene. For de minste barna (10 kg) ble glukosemengden og kaloriinntaket litt lave ved det valgte volumet på 75 ml/kg/dag, men det ble ansett som mer uheldig å overskride anbefalt mengde fett og aminosyrer. Glukose gis dessuten også ofte i tillegg, for eksempel er ofte glukose brukt som fortynningsmedium eller rekonstitueringsmedium for parenterale legemidler til barn. For vektclassen 10 kg kunne man valgt et litt høyere volum (80 ml/kg/dag i stedet for 75 ml/kg/dag), og dermed få dekket behovet for kalsium, men da ville nivåene av magnesium og fosfat bli ennå mer overskredet enn de allerede er ved 75 ml/kg/dag. Ettersom kalsium og fosfat er problematisk med tanke på utfellinger (Trissel et al., 1999), så ble det forsøkt å holde disse verdiene så nært anbefalt nivå som mulig. Som det fremgår av tabellene i Appendiks G er det de samme næringsstoffene, som faller utenfor anbefalt nivå for alle vektclassene, med unntak av glukose; nemlig kalsium nivået er litt for lav mens magnesium og fosfat nivåene er for høye.

5.1.1.2 Infusjonshastighet Kabiven

TPN gis ofte som kontinuerlig infusjon over tjuetimer, eller som infusjon over natten som tilsvarer en typisk infusjon over åtte timer. Det ble derfor beregnet infusjonshastigheten til Kabiven i ml per time for åttetimers infusjonstid, og tjuetimetimers infusjonstid. Volumene identifisert i kapittel 5.1.1.1 Næringsbehov Kabiven ble brukt for å regne ut infusjonshastigheten ved to ulike infusjonsprofiler. Tabell 4 viser en oversikt over infusjonshastigheter for de ulike vektclassene.

Tabell 4: Oversikt over totalvolum og infusjonshastigheter for 24 timers infusjon og 8 timers infusjon av Kabiven til barn i vektclassene 10-50 kg

Vekt (kg)	# ml Kabiven /kg/dag	# ml Kabiven totalt per dag	ml/time med 24-timers infusjon	ml/time med 8-timers infusjon
10	75,0	750,0	31,3	93,8
20	65,0	1300,0	54,2	162,5
30	65,0	1950,0	81,3	243,8
40	40,0	1600,0	66,7	200,0
50	40,0	2000,0	83,3	250,0

5.1.1.3 Blandingsforhold mellom Kabiven og legemiddel

For alle legemidlene ble det beregnet hva som er sannsynlige blandingsforhold mellom TPN og legemiddel i infusjonsslangen ved en parallellinfusjon. Beregning for blandingsforholdene mellom Kabiven og tre utvalgte legemidler ble gjort som beskrevet i kapittel 3.4 Beregning av blandingsforhold. Representative blandingsforhold for hver aldersgruppe ble funnet basert på dosering, konsentrasjon og infusjonshastighet av legemiddel sammen med volum og infusjonshastighet for TPN. I de tilfeller hvor det fantes flere relevante doseringer, ble høyeste og laveste dosering innenfor hver vektklasse identifisert, og tatt med videre i beregningene. Dette gjaldt også infusjonstider. Når det gjelder konsentrasjon av legemiddel, ble blandekortene til Barnelegeforeningen brukt som primærkilde, men i tilfeller der det oppgis flere verdier, ble valg av fortytning foretatt i diskusjon med samarbeidspartnere i klinikk. Regnearkene for beregning av alle mulige blandingsforhold er presentert i Appendiks H. Tre blandingsforhold som dekker hele spekteret med relevante blandingsforhold for barn i vektclassene 10-50 kg ble valgt. Det var bestemt at 1:1 alltid skulle testes ettersom dette blandingsforholdet forekommer hyppigst i litteraturen. Tabell 5 oppsummerer de valgte blandingsforholdene.

Tabell 5: Oversikt over utvalgte blandingsforhold mellom legemidler og Kabiven som dekker området av sannsynlige blandingsforhold i slangen ved parallellinfusjon til barn 10-50 kg. (Beregningene finnes i Appendiks H)

Legemiddel	Infusjonstid (min)	Konsentrasjon (mg/ml)	Fortynningsmedium	Blandingsforhold legemiddel/TPN		
Ampicillin	20 og 30	50	0,9 % natriumklorid	2+1	1+1	1+10
Ondansetron	15	0,2	5 % glukose	2+1	1+1	1+3
Paracetamol	15	10	ufortynnet	1+1	2+1	4+1

5.1.2 Karakterisering av Kabiven

For å få kjennskap til den aktuelle TPN-blandingen og hvordan ulike parametere endrer seg når den destabiliseres ble nylaget Kabiven karakterisert umiddelbart etter sammenblanding og sammenliknet med prøver som var destabilisert på ulike måter (varmeskap og langtidslagring). Tester ble gjort på hele TPN-blandingen (fullemulsjonen) og på vannfasen.

Resultater for gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) fra nylig utblandet TPN-blanding (stabil emulsjon), TPN-blanding som er oppbevart ved 45 °C i henholdsvis to og fire døgn, og TPN-blanding som er oppbevart ved romtemperatur i henholdsvis to og seks måneder er presentert

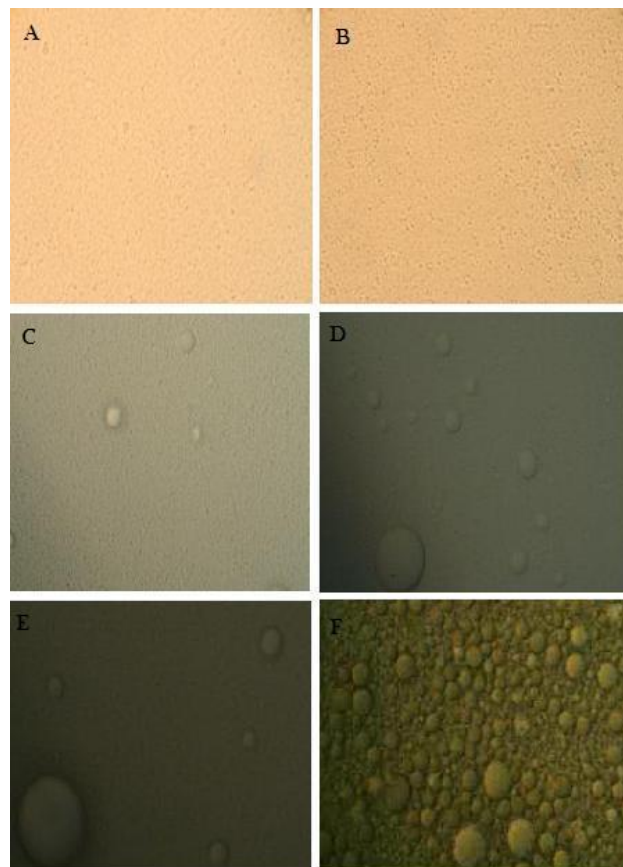
i Tabell 6. Ny-utblandet Kabiven hadde en dråpestørrelse på rundt 280 nm. For Olimel N5E, en liknende TPN-blanding indisert til samme gruppe barn, rapporterte Staven en gjennomsnittlig dråpestørrelse på rundt 275 nm (Staven, 2011). Begge er godt under 500 nm, som er den anbefalt øvre grensen for parenterale fullemulsjoner i følge USP (U.S. Pharmacopoeia, 2013). Resultater fra fire timers prøvene og to døgns prøvene (ved 45 °C) viser nesten ingen forskjell fra den stabile emulsjonen. Derimot prøvene fra fire døgns prøvene (ved 45 °C) viser en viss økning av den gjennomsnittlige dråpestørrelsen (MDD) i forhold til den stabile emulsjonen. I tillegg er standardavviket for disse prøvene mye større enn for den stabile emulsjonen. Dette kan indikere at størrelsesfordelingen ikke er like uniform som for de stabile prøvene. Polydispersitets-indexen for fire døgns prøven er også høyere enn den stabile emulsjonen, noe som også er et tegn på en bredere størrelsesfordeling. Den gjennomsnittlige dråpestørrelsen for to måneders prøvene (ved romtemperatur) viser ingen økning i den gjennomsnittlige dråpestørrelsen sammenliknet med den stabile emulsjonen, selv om man skulle kunne forvente en endring pga. dråpevekst og koalesensce. Dette kommer tydelig fram i seks måneders prøvene (ved romtemperatur) hvor den gjennomsnittlige dråpestørrelsen har økt mye i forhold til den stabile emulsjonen. I tillegg kan en se at standardavviket for disse prøvene er mye større enn for den stabile emulsjonen. Det samme er polydispersitets-indexen. Selv om PCS ikke gir gode målinger i området over 500 nm, er det mye som tyder på at størrelsesfordelingen i disse prøvene ikke lenger er uniform. Grensen som er angitt i USP er som tidligere nevnt MDD under 500 nm (U.S. Pharmacopoeia, 2013), og den ustabile emulsjonen overholder ikke disse kravene.

Tabell 6: Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) og polydispersitets-indexen for Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid og lagringsbetingelser etter utblanding av prøvene	Intensity weighted MDD (nm)	Polydispersitets-indexen
Umiddelbart	283 ± 6	0,11 ± 0,04
4 timer ved romtemperatur	280 ± 2	0,10 ± 0,02
2 døgn ved 45 °C	287 ± 2	0,10 ± 0,01
4 døgn ved 45 °C	316 ± 19	0,25 ± 0,10
2 måneder ved romtemperatur	282 ± 8	0,09 ± 0,03
6 måneder ved romtemperatur	970* ± 159	0,39 ± 0,14

*verdien er kun et grovt estimat ettersom dette er utenfor målområdet for PCS

Figur 6 viser mikroskopibilder av TPN-blandingen etter gitte tidspunkt og lagringsbetingelser. Nylig utblandet TPN-blandingen (A) og etter 4 timer (B) viser veldig små og homogene dråper som nesten likner mørke prikker. Det stemmer godt overens med en dråpestørrelse i underkant av 300 nm, ettersom man ikke vil være i stand til å skille så små enheter fra hverandre i vanlig lysmikroskop med den aktuelle forstørrelsen. De neste to bildene (C og D) viser TPN-blandingen etter varmebehandling i henholdsvis to og fire døgn i varmeskap på 45 °C. På bildet (C) kan en se at dråpene ikke lenger er like homogene, og noen av dråpene har vokst litt i størrelse. Videre i bildet (D) det ut til at flere dråper som har vokst, og dråpene ikke er lenger uniforme. De siste to bildene (E og F) viser TPN-blandingen etter henholdsvis to og seks måneders lagring ved romtemperatur. På bildet (E) har dråpene begynt å endre form og størrelse. Derimot på bildet (F) er det tydelig å se forandring av dråpestørrelsen for mange flere dråper. Dråpestørrelsen er veldig varierende og sammenlignet med den stabile emulsjonen (bildet A) er det veldig tydelig at denne emulsjonen er destabilisert.



Figur 6: Mikroskopibilde av Kabiven tatt ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding (forstørrelse 100x); A) nylaget (stabil emulsjon), B) 4 timer etter utblanding ved romtemperatur, C) varmebehandlet 2 døgn ved 45 °C, D) varmebehandlet 4 døgn ved 45 °C, E) lagret 2 måneder ved romtemperatur, F) lagret 6 måneder ved romtemperatur.

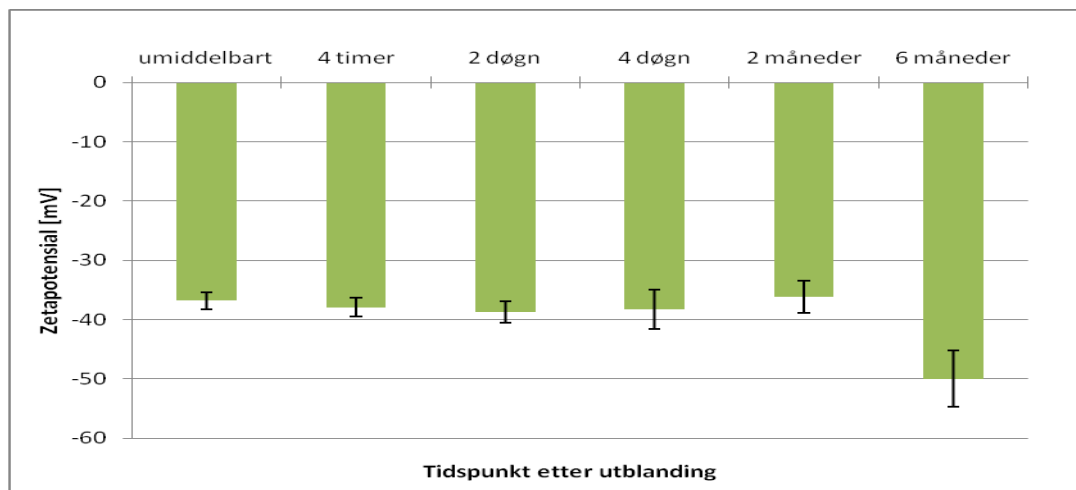
Et tegn på destabilisering av en emulsjon er at dråpestørrelsen vokser. Dette var tydelig å se ved mikroskopering Figur 6, men ikke like lett å identifisere ved å sammenlikne gjennomsnittlig dråpestørrelser Tabell 6: Ved mikroskopering ble større dråper identifisert i prøven som var varmebehandlet i 2 døgn (Figur 6 C), mens MDD var uforandret. Gjennomsnittsstørrelsen påvirkes veldig lite av at noen få dråper øker i størrelse, noe som er det første trinnet i en destabilisering av emulsjonen. Med oppvekst av store dråper vil polydispersiteten til størrelsesfordelingen øke, noe som reflekteres i at polydispersitetsindexen blir høyere. Denne tendensen kan man se for prøvene som er mest destabilisert i denne studien (varmebehandlet fire døgn i varmeskap og lagret i seks måneder). For å identifisere destabilisering av emulsjonen på et tidlig tidspunkt er det behov for en metode som måler en fremvekst av store partikler i det som kalles «large-diameter-tail»-området, nemlig PFAT₅ (Driscoll et al., 2006). PFAT₅ skal ikke overstige 0,05 % for en stabil emulsjon (USP). Tabell 7 viser prosentandelen fett som befinner seg som fettdråper over 5 µm. Prøvene av nylaget TPN-emulsjon er innenfor kravene i USP, mens alle de andre prøvene er noe høyere. Metoden ser ut til å fange opp de destabiliserte prøvene, men den antyder også at TPN-blandingen ikke lenger er stabil 4 timer etter utblanding. Bruk av lysblokkade-målinger, som ligger til grunn for beregning av PFAT₅, på komplekse blandinger slik som TPN er omdiskutert i fagmiljøet ettersom disse inneholder elektrolytter som kan medføre at dråper flokkulerer, og at man måler på flokkulat og ikke enkeltdråper (personlig kommunikasjon med Torbjörn Värnheim, Fresenius Kabi). Lysblokkademålinger kan derfor gi lite reproducerbare resultater for TPN-blandinger sammenliknet med andre parenterale fullemulsjoner. Dette kan være en årsak til at målingen av TPN fire timer etter utblanding viser høyere verdier enn forventet.

Tabell 7: Volumvektet prosentandel fett over 5 µm (PFAT₅) for Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid og lagringsbetingelser etter utblanding av prøvene	PFAT ₅
Umiddelbart	0,04 ± 0,01
4 timer ved romtemperatur	0,10 ± 0,09
2 døgn ved 45 °C	0,67 ± 0,13
4 døgn ved 45 °C	260,44 ± 88,68
2 måneder ved romtemperatur	1,18 ± 0,93
6 måneder ved romtemperatur	421,55 ± 66,98

Zetapotensial sier noe om overflateladningen til dråpene og hvordan disse vil tiltrekkes eller frastøtes. I Figur 7 er zetapotensialet for Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser

etter utblanding presentert. Prøvene tatt umiddelbart etter utblanding (stabil emulsjon) ligger rundt -37 mV. Det samme gjør fire timers prøvene, de varmebehandlede prøvene samt to måneders prøvene som er oppbevart i romtemperatur. Det ble ikke funnet noen merkbare endringer i zetapotensial mellom den stabile emulsjonen og de andre prøvene, med unntak av 6 måneders prøvene. Disse hadde noe lavere zetapotensial enn de andre prøvene (-50 mV). Det var forventet at zetapotensialet for alle de destabiliserte prøvene (to og fire døgns prøvene, to og seks måneders prøvene) ville endre seg en verdi nærmere null. Årsaken til at zetapotensialet ikke endret seg eller ble mer negativt for de destabiliserte prøvene vites ikke.



Figur 7: Zetapotensialet for prøver med Kabiven ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

For å kunne evaluere partikulære utfellinger i TPN-blandingene, måtte det lages en blanding uten fett og surfaktanter fordi disse ville forstyrre målingene. Dette ble gjort ved å erstatte fett-kompartimentet i tre-kammerposen med tilsvarende mengde Milli-Q-vann. Denne blandingen fikk betegnelsen TPN-vannfase. Tabell 8 viser totalt partikkelinnhold og antall partikler over 5, 10 og 25 μm i TPN-vannfasen. Totalt antall partikler i nylig utblandet vannfasen er ganske lav. I tillegg er det nesten ingen merkbare forandringer etter fire timer. Standardavviket for fire timers prøvene er noe høyere, og dette kan skyldes luftbobler som har blitt analysert som partikler i Accusizeren. Antall partikler større enn 5 μm er i området 0,1-0,4 partikler per ml, noe som tilsvarer 1 partikkel per 2,5-10ml.

Tabell 8: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med Kabiven-vannfase, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

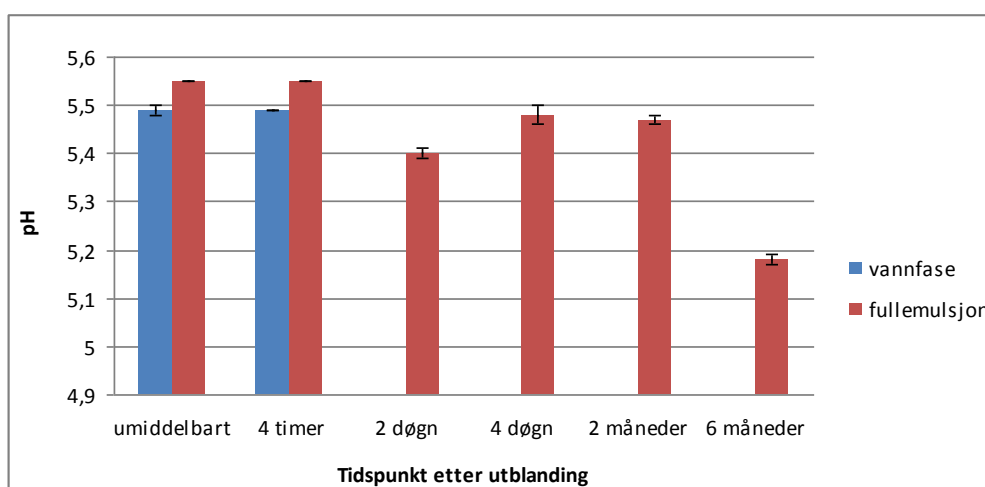
Tid etter utblanding av prøvene	Antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m}/\text{ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m}/\text{ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m}/\text{ml}$
umiddelbart	16 ± 1,90	0,02 ± 0,04	0,18 ± 0,08	0,31 ± 0,08
4 timer	15 ± 9,06	0,02 ± 0,04	0,04 ± 0,04	0,24 ± 0,15

Turbiditeten i den ny-utblandede TPN-vannfasen var 0,13 FNU, og var uforandret etter fire timer. Tabell 9 presenterer resultatene fra Tyndall-metoden for prøver av vannfasen. Det ble ikke observert tegn til partikler i disse prøvene. Ved gjennomlysning med laserpenn ble det observert en svak til middels sterk rød stripe. Dette har blitt rapportert tidligere (Staven et al., 2014) og skyldes trolig at TPN-blandingen er en kompleks blanding av ulike næringsstoffer som kan gi opphav til Tyndall-effekt, ved gjennomlysning. Det ble ikke observert noen merkbare forandringer etter fire og tjuetimer etter utblandingen av vannfasen.

Tabell 9: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med Kabiven-vannfase

Lyskilde	Observasjoner		
	Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
Laserpenn	Svak/middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Figur 8 viser hvordan pH-verdien til Kabiven har forandret seg ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser. pH-verdien for umiddelbare prøvene (stabil emulsjon) ligger rundt 5,5 for vannfasen og noe høyere for fullemulsjonen. Dette er i samsvar med den produsentavhengige produktomtalen for Kabiven hvor pH-verdien oppgitt til å være ca. 5,6 (Kabiven®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014). Derimot har pH-verdien blitt redusert i de øvrige prøvene. Emulsjonen som ble oppbevart i seks måneder ved romtemperatur hadde pH på ca. 5,2. Dette er noe lavere enn den dokumenterte pH-verdien for Kabiven i SPC).



Figur 8: pH-måling av prøver med Kabiven i ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

For å oppsummere så viser karakterisering av Kabiven at emulsjonen er stabil med en gjennomsnittlig dråpestørrelse rundt 280 nm med en lav prosentandel fett i dråper over 5 µm. Analysene på TPN-vannfasen viser at det er mindre enn 1 partikkel over 5 µm i denne fasen i utgangspunktet. Eventuelle partikler som identifiseres i blandinger av TPN-vannfase og legemiddel, må forventes enten å være et resultat av inkompatibilitet mellom de to eller tilført ved sammenblanding.

5.1.3 Karakterisering av blandinger av Kabiven og legemidler

5.1.3.1 Analyse av blanding med ampicillin

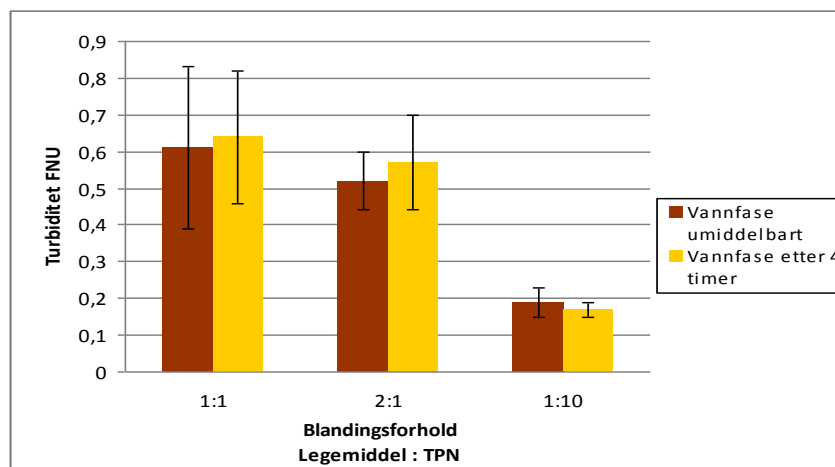
TPN-vannfasen ble undersøkt for tegn til partikler som resultat av sammenblanding med ampicillin. Resultater fra partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade er presentert i Tabell 8. En kan se at det totale partikkelinnholdet i blandingsforhold 1:1 og 2:1 øker veldig mye mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. Dette kan være et tegn på at det har begynt å skje noe i disse blandingsforholdene. Men det viktigste er å se om partikler ≥ 25 µm og ≥ 10 µm øker i prøvene, og ikke overstiger kravet til Ph. Eur. I dette tilfelle kan en se at antall partikler ≥ 25 µm, ≥ 10 µm, ≥ 5 µm og ≥ 2 µm har blitt redusert samtidig som totalinnholdet har økt, noe som må bety at de er omdannet til mindre partikler. Dette kan være et tegn på at ampicillin ikke var oppløst i utgangspunktet, og dannet store partikler i de umiddelbare prøvene. Videre når den fikk litt tid på å løse seg, så formet de store partiklene seg til noe mindre. Begge blandingsforholdene 1:1 og 2:1 overholder likevel de gjeldende kravene fra Ph. Eur. både for SVP og LVP.

Partikkelinnholdet i blandingsforholdet med mest TPN, 1:10, viser ikke samme mønster som de to blandingsforholdene over (Tabell 10). Fra et høyt totalt partikkelinnhold i de umiddelbare prøvene reduseres det totale innholdet av partikler i disse prøvene etter fire timer. Diameteren til de fleste partiklene ligger i området rundt ≥ 2 µm og ≥ 5 µm ved de umiddelbare prøvene, men antallet reduseres kraftig i 4 timers prøvene. Grunnen til dette kan være feilkilder som luftbobler i de umiddelbare prøvene. Det kan også være den samme problemstillingen som nevnt over, at uoppløst ampicillin trenger litt tid til å løse seg opp. Når prøvene får stå en liten stund så løser partiklene seg opp og partikkelinnholdet stabiliseres. Også dette blandingsforholdet overholder de gjeldene kravene fra Ph. Eur. både for SVP og LVP.

Tabell 10: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ampicillin og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold	Tid etter utblanding av prøvene	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 2 \mu\text{m/ml}$
1:1	umiddelbart	157 ± 101	0,33 ± 0,31	1,27 ± 0,81	2,36 ± 1,22	6,80 ± 2,67
	4 timer	3851 ± 2300	0,04 ± 0,04	0,53 ± 0,53	1,51 ± 1,29	4,36 ± 2,36
2:1	umiddelbart	466 ± 70	0,38 ± 0,23	2,38 ± 7,07	6,29 ± 3,71	22,56 ± 12,08
	4 timer	8826 ± 819	0,16 ± 0,17	1,13 ± 0,57	4,02 ± 1,11	22,71 ± 3,20
1:10	umiddelbart	1628 ± 162	0,53 ± 0,33	7,60 ± 2,92	25,87 ± 6,51	89,16 ± 15,79
	4 timer	124 ± 35	0,13 ± 0,07	0,56 ± 0,17	1,36 ± 0,45	4,44 ± 1,52

Figur 9 viser turbiditeten til vannfasen for de ulike blandingsforholdene ved ulike tidspunkt etter sammenblanding av ampicillin og Kabiven-vannfase. En kan se at blandingsforholdene 1:1 og 2:1 var mer turbide enn det blandingsforholdet som består av mest TPN, 1:10. Sammenlignet med ren Kabiven-vannfase, hvor turbiditeten lå på rundt 0,13 FNU, er dette en økning på ca. 0,5 FNU til turbiditeten målt for 1:1 og 2:1. Trissel et Bready skriver at det ikke finnes noe generell definisjon på inkompatibilitet basert på endring i målt turbiditet, men de anser at en økning på 0,5 NTU eller mer over den opprinnelige turbiditet kan tolkes som inkompatibilitet (Trissel et Bready, 1992). Dette antyder at i hvert fall 1:1 blandinger viser tegn til inkompatibilitet mellom ampicillin og Kabiven-vannfase, mens 1:2 kanskje er mer i grenseland. Dette betyr at ampicillin bør vurderes som inkompatibelt med Kabiven. I forbindelse med anbefalinger om parallellinfusjon, så er det tilstrekkelig at et blandingsforhold viser tegn til inkompatibilitet for at konklusjonen bør fraråde parallellinfusjon.



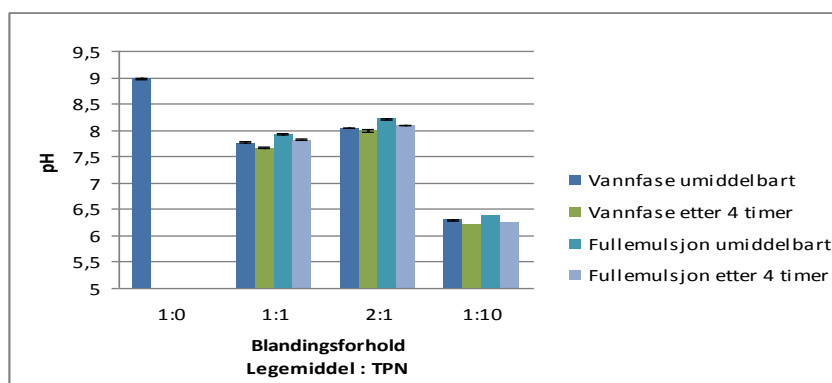
Figur 9: Turbiditet i prøver med ampicillin og Kabiven-vannfase i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Umiddelbare prøvene for rent legemiddel viste tydelige tegn på partikler; det dannet seg en sterk og skarp rød stripe ved gjennomlysning med laserpennen (Tabell 11). I tillegg var løsningen blakket over halogenlyset. I alle blandingsforholdene kunne en se tegn på noe blakking ved over halogenlyset, og en rød stripe ved gjennomlysning med laserpenn. Dette kommer antagelig på grunn av legemidlet, og kan støtte antagelsen om at ampicillin ikke var fullstendig oppløst ved rekonstituering. Det ble ikke observert noe forandring ved henholdsvis fire og tjuefire timer etter utblanding for ferdig fortynnet legemiddel og blandingsforholdet 1:1. Dette kan bekrefte en antagelse om at det ikke er tilstrekkelig væske tilstede til å løse ampicillin i disse prøvene. Men prøvene med blandingsforholdet 1:10 og 2:1 viste tegn på at det hadde skjedd en forandring mellom umiddelbare og fire timers prøvene. Det er vanskelig å konkludere noe på bakgrunn av kun resultater fra Tyndall-metoden, men disse resultatene kan bekrefte og støtte resultater fra de andre metodene som turbiditet og partikkeltelling.

Tabell 11: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ampicillin og Kabiven-vannfase i tre ulike blandingsforhold

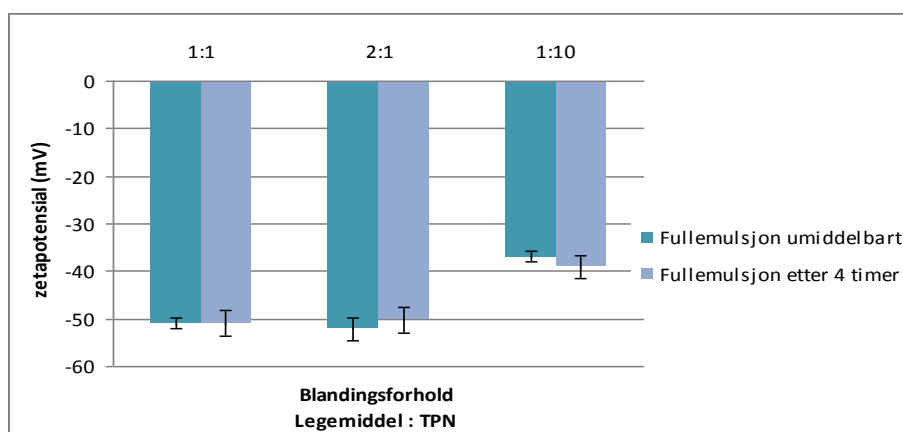
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Tegn til blakking løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Sterk, skarp rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Hvit, blakka løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
2:1	Halogenlys	Hvit/lyseblå blakka løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Klar, rød stripe	Røde stripen ble sterkere → like sterk som ren LM	Ingen forandring
1:10	Halogenlys	Klar tegn til blakking	Blå/lilla blakking	Løsningen er blakket
	Laserpenn	Svak/middels sterk rød stripe	Litt sterkere rød stripe	Ingen forandring

Ampicillin fortynnet med natriumklorid i konsentrasjon 50 mg/ml hadde pH = 9 (Figur 10), mens pH i Kabiven (vannfase og fullemulsjon) var ca. 5,5-5,6 (Kapittel 4.1.2). pH i prøvene reflekterte mengde legemiddel i blandingsforholdet, og var høyest i 2:1, tett etterfulgt av 1:1, mens pH i 1:10 var vesentlig nærmere pH i Kabiven. Det ble kun observert små forandringer i pH ved de ulike blandingsforholdene mellom umiddelbare og fire timers prøvene. pH-verdier i området 7- 8, som her, skaper gunstige betingelser for utfelling av tungtløselig kalsiumfosfat (Newton et Driscoll, 2008). Dette peker i retning av at observerte partikler kan være både uløst ampicillin og tungtløselig kalsiumfosfat eller en kombinasjon av begge deler.



Figur 10: pH-måling av prøver med ampicillin og Kabiven i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Zetapotensialet for prøver av blandinger med ampicillin og Kabiven er presentert i Figur 11. Blandingsforholdet 1:1 og 2:1 har noe lavere zetapotensial, enn blandingsforholdet 1:10. Uansett ligger zetapotensialet for alle de tre blandingsforholdene under -30 mV. I tillegg er det ingen store endringer i zetapotensialet for de ulike blandingsforholdene mellom umiddelbarprøvene og deres respektive prøver etter fire timer.



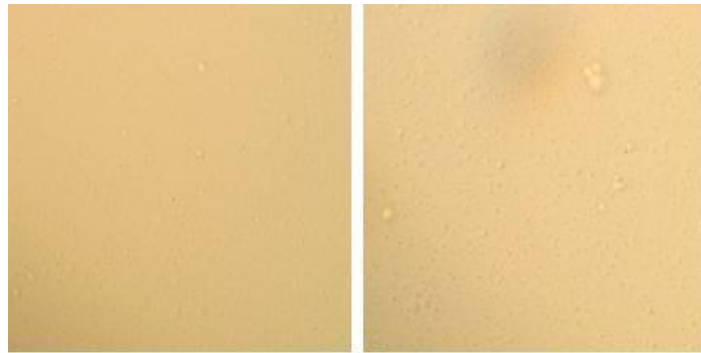
Figur 11: Måling av zetapotensialet for prøver med ampicillin og Kabiven (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Resultater fra måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse for blandingene av ampicillin og Kabiven er presentert i Tabell 12. Gjennomsnittlig dråpestørrelse er i samme størrelsesområde som for ren Kabiven (kapittel 4.1.2). Det er ingen endringer i den gjennomsnittlige dråpestørrelsen etter fire timer etter sammenblanding av ampicillin med Kabiven.

Tabell 12: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med blandinger av ampicillin og Kabiven i blandingsforholdet ampicillin 1:1 TPN, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	Intensity weighted MDD (nm)	Polydispersitets-index
Umiddelbart	275 ± 2	0,07 ± 0,03
4 timer	278 ± 1	0,09 ± 0,01

Prøvene ble også mikroskopert for å se etter tegn på forandringer (Figur 12). Ved blandingsforhold 1:1 ble det observert at dråpene kanskje hadde blitt litt større i fire timers prøvene, sammenlignet med umiddelbare prøvene. I blandingsforhold 2:1 ble det ikke observert noen forandringer. Derimot blandingsforhold 1:10 kunne det se ut som om noen få dråper hadde trukket seg til hverandre (sannsynligvis start på dråpevekst) i fire timers prøvene.



Figur 12: Mikroskopibilder av prøver fra blandinger av ampicillin og Kabiven i blandingsforhold 1:10 (forstørrelse 100x). A) umiddelbart etter sammenblanding, B) 4 timer etter sammenblanding

PFAT-verdiene for blandingene (Tabell 13) viser ingen tegn til at TPN-emulsjonen er destabilisert i blandinger av ampicillin og Kabiven (1:1). Disse verdiene ligger innenfor de gitte kravene for stabile emulsjoner

Tabell 13: Volumvektet måling av prosentandel fett (PFAT) over 2 µm, 5 µm og 10 µm for prøver med blandinger av ampicillin og Kabiven (1:1) ved ulike tidspunkt, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	% PFAT ₂	% PFAT ₅	% PFAT ₁₀
Umiddelbart	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
4 timer	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02

For å oppsummere: Det ble observert en økning når det gjelder totalt antall partikler i to av blandingsforhold, 1:1 og 2:1. I tillegg hadde turbiditeten til begge disse blandingsforholdene økt med ca. 0,5 FNU sammenliknet med TPN-vannfasen alene. pH ble målt til området 7,5-8,5 for disse blandingsforholdene. Videre ble det observert tydelige tegn til utfelling ved den visuelle inspeksjonen med Tyndall-metoden. Alle disse observasjonene tyder på at ampicillin er inkompatibel med Kabiven. Aasarød har gjort tilsvarende studier med Olimel N5E og ampicillin uten å finne tegn til uforlikelighet (Aasarød, 2011). Det er også kompatibilitetsdata i litteraturen som har konkludert med at det har dannet seg hvitt bunnfall ved sammenblanding av ampicillin og parenterale ernæringsblandinger (Veltri et Lee, 1996). En

annen studie forklarer at det var en endring i pH, forårsaket kalsiumfosfatutfellinger i liknende blandinger (Watson, 1985).

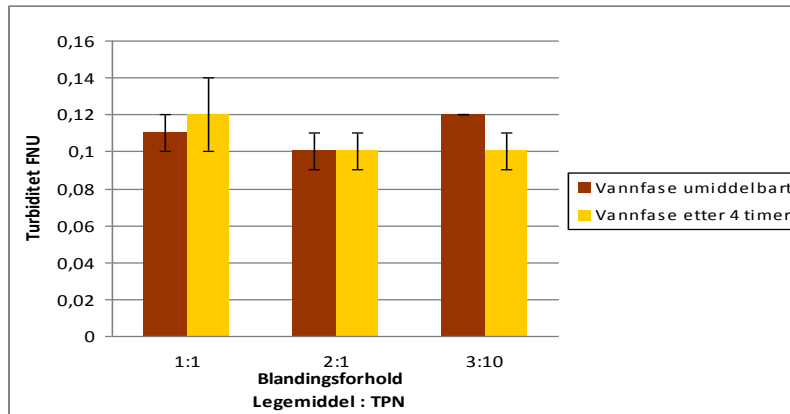
5.1.3.2 Analyse av blanding med ondansetron

Det totale partikkelinnholdet i alle blandingsforholdene var ikke veldig høy, og det er samme mønster som går igjen i alle blandingsforholdene for prøver med ondansetron og Kabiven-vannfase (Tabell 14); det totale partikkelinnholdet avtar mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. Alle blandingsforholdene holder Ph. Eur. -kravet for antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 10 \mu\text{m/ml}$. Resultatene fra blandingsforhold 2:1 skiller seg litt ut fra de resterende prøvene ved å ha det høyeste totale innholdet av partikler, samt de høyeste antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 5 \mu\text{m/ml}$. Det er ingen grunn til at blandingsforhold 2:1 skulle ha høyere partikkelinnhold enn 3:1 hvor det er mer legemiddel i forhold til TPN, derfor er den mest sannsynlige årsaken til dette luftbobler. Det faktum at partikkeltallene er nede på samme nivå som de to andre blandingsforholdene etter fire timer, støtter dette.

Tabell 14: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) i prøver med ondansetron og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$
1:1	Umiddelbart	103 \pm 57	0,31 \pm 0,10	2,24 \pm 0,56	4,60 \pm 1,03
	4 timer	88 \pm 2	0,31 \pm 0,43	1,24 \pm 1,42	1,78 \pm 1,45
2:1	Umiddelbart	255 \pm 34	0,53 \pm 0,24	6,78 \pm 2,70	14,62 \pm 4,82
	4 timer	110 \pm 88	0,16 \pm 0,17	2,20 \pm 1,76	4,07 \pm 2,60
3:10	Umiddelbart	124 \pm 34	0,40 \pm 0,18	3,29 \pm 2,06	2,49 \pm 1,87
	4 timer	81 \pm 19	0,24 \pm 0,42	2,47 \pm 1,62	3,33 \pm 1,05

Turbiditeten til de ulike blandingsforholdene med ondansetron og Kabiven-vannfase ligger rundt 0,11 FNU, noe som er i samme størrelsesområde som ren Kabiven-vannfase (0,13 FNU)(Figur 13).



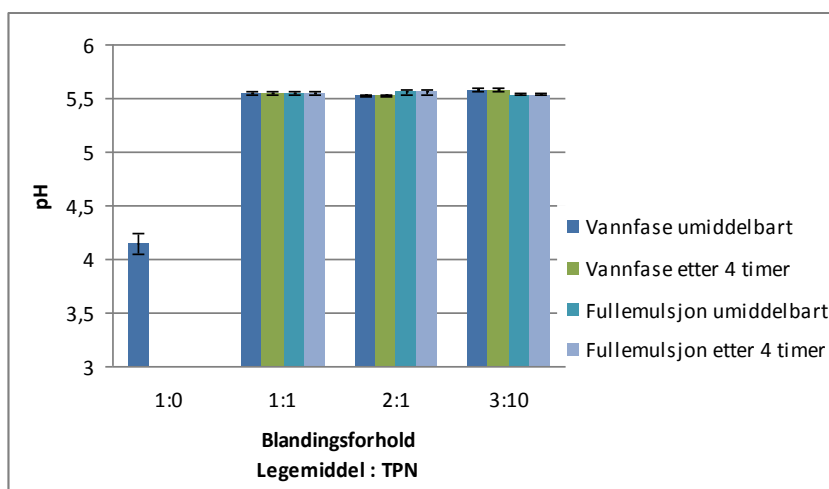
Figur 13: Turbiditet i prøver med ondansetron og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Heller ikke resultatene fra den visuelle inspeksjonen ved hjelp av Tyndall-metoden tyder på at det har skjedd noen utfelling ved sammenblanding av ondansetron og Kabiven-vannfase (Tabell 15). Det eneste som ble observert var den svake røde stripen som også ble identifisert i ren Kabiven-vannfase med laserpennen.

Tabell 15: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ondansetron og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

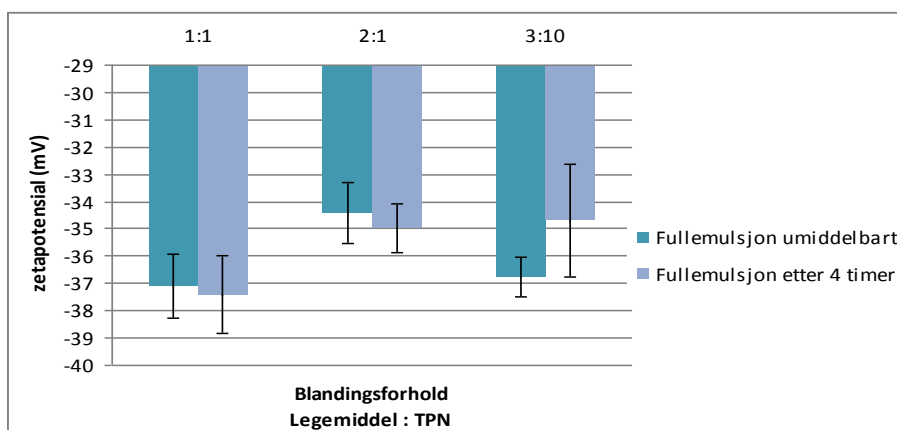
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen synlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Nesten usynlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
2:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Nesten usynlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
3:10	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Nesten usynlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

pH-verdien til ondansetron fortynnet med glukose til en konsentrasjon på 0,2 mg/ml var 4,1, noe som resulterte i at alle blandingsforholdene hadde en pH nær det som var målt på ren Kabiven, både fullemulsjon og vannfase, rundt 5,5-5,6 (Figur 14). Videre var det ingen merkbare forandringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene for noen av blandingsforholdene.



Figur 14: pH-måling av prøver med ondansetron og Kabiven i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

De ulike blandingsforholdene viser at det ikke var noen store forandringer i zetapotensialet mellom de umiddelbare og fire timers prøvene (Figur 15). I tillegg ligger zetapotensialet fortsatt under -30 mV, og er dermed innenfor kravet til en stabil emulsjon.



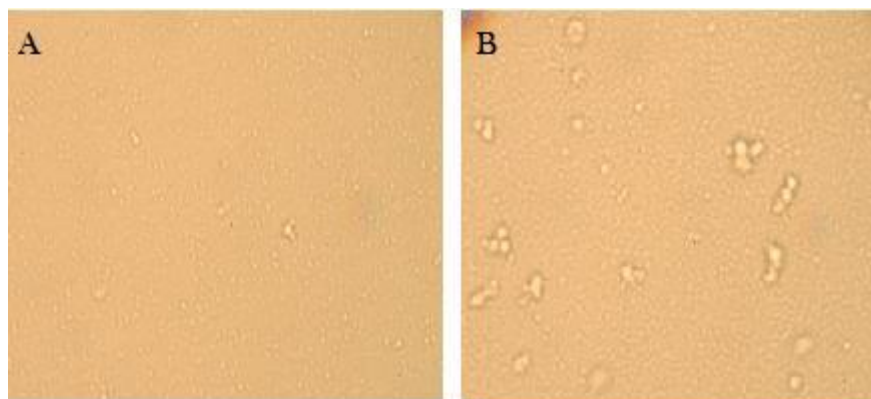
Figur 15: Måling av zetapotensialet for prøver med ondansetron og Kabiven (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Det er ingen forandring i gjennomsnittlige dråpestørrelsen (MDD) for blandingen av ondansetron og Kabiven (1:1) sammenliknet med ren Kabiven, og heller ikke fra de umiddelbare prøvene til fire timers prøvene (Tabell 16). I tillegg er polydispersitets-indexen lav, noe som indikerer en smal dråpestørrelsesfordeling i prøvene.

Tabell 16: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med blandinger av ondansetron og Kabiven i blandingsforholdet ondansetron 1:1 TPN, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	Intensity weighted MDD (nm)	Polydispersitets-index
Umiddelbart	280 ± 2	0,07 ± 0,01
4 timer	281 ± 1	0,09 ± 0,02

Ved mikroskopering av prøver med ondansetron og Kabiven ble det observert dråpevekst og tegn til at dråpene begynte å trekke seg mot hverandre og danne aggregater eller flokkulat. Alle blandingsforholdene viste samme trend, og dette er illustrert i Figur 16. Trissel et al beskrev at ondansetron forårsaket ”oiling out” i kompatibilitetsstudier med parenterale næringsblandinger, og de konkludert med at ondansetron ikke var kompatibel med ni ulike TPN-blandinger (Trissel et al., 1999).



Figur 16: Mikroskopibilder av prøver fra blandinger av ondansetron og Kabiven i blandingsforhold 2:1 (forstørrelse 100x). A) umiddelbart etter sammenblanding, B) 4 timer etter sammenblanding

Ved analyse av PFAT ble det derimot ikke funnet tegn til at dannelse av store dråper i «*large diameter tail*»-området (Tabell 17). En svak økning ble notert i prøvene tatt fire timer etter sammenblanding, men alle verdiene ligger innenfor de foreslåtte grensene for hva som bør tolkes som inkompatibilitet ($PFAT_5 > 0,4$) (Driscoll et al., 2001).

Tabell 17: Volumvektet måling av prosentandel fett (PFAT) over 2 µm, 5 µm og 10 µm for prøver med blandinger av ondansetron og Kabiven (1:1) ved ulike tidspunkt, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	% PFAT ₂	% PFAT ₅	% PFAT ₁₀
Umiddelbart	0,06 ± 0,01	0,03 ± 0,00	0,01 ± 0,00
4 timer	0,15 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,01

For å oppsummere: På mikroskopbilder ble det observert tegn til destabilisering av emulsjonen fire timer etter sammenblanding. En kunne se at dråpene hadde trukket seg mot hverandre, hadde vokst i størrelse og dannet aggregater eller flokkulat. De andre målingene på fullemulsjonen, pH og zetapotensialet, viser ingen tegn på at emulsjonen var ustabil. Heller ikke den lave økningen i PFAT₅ kan bekrefte inkompatibilitet. I litteraturen er det beskrevet at ondansetron forårsaket ”oiling out” av TPN-emulsjonen når legemidlet ble blandet med flere 3-i-1 TPN-blandinger (Trissel et al., 1999). Dette støtter funnene som er blitt gjort i dette

prosjektet. Det ble ikke funnet noen tegn til partikulære utfellinger, så en eventuell inkompatibilitet mellom ondansetron og Kabiven handler om en destabilisering av emulsjonen som kan finne sted over tid. Tidseffekten i denne prosessen bør studeres nærmere for å kunne gi råd med hensyn til parallellinfusjon. Ved parallellinfusjon er kontakttiden i slangen mellom TPN-blandingen og legemidlet anslått å være mellom femten minutter til maksimalt en time (Trissel et al., 1999).

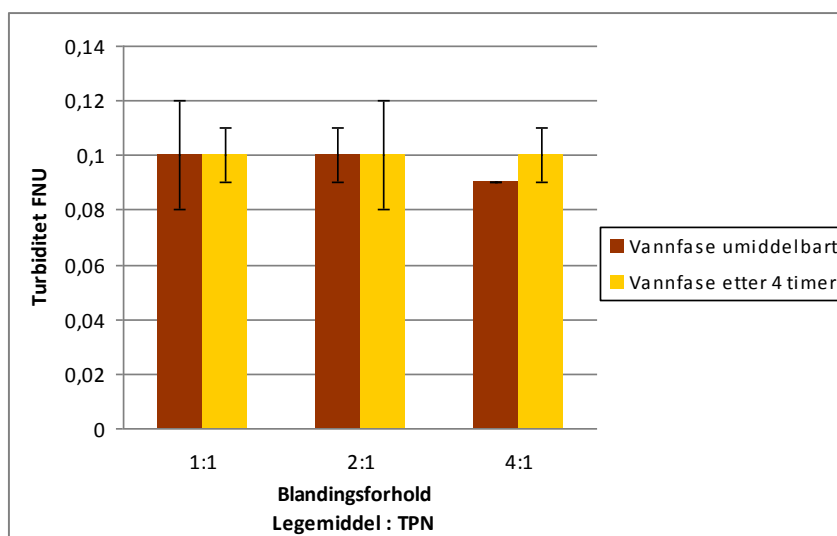
5.1.3.3 Analyse av blanding med paracetamol

Det høyeste totale antall partikler for prøver med paracetamol og Kabiven-vannfase ble funnet for blandingsforholdet 1:1 (Tabell 18). Det var litt høyere i de umiddelbare prøvene, enn for fire timers prøvene, og sammenlignet med prøver fra umiddelbare prøvene for ren Kabiven-vannfase ser det ut til å ligge litt høyere. Luftbobler kan være forklaring på dette, og det er ikke sjeldent at denne feilkilden oppstår hvis en ikke er oppmerksom ved prøvetaking. Alle blandingsforholdene var godt innenfor kravene beskrevet i den Europeiske Farmakopeen om antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 10 \mu\text{m/ml}$.

Tabell 18: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokade (Accusizer) i prøver med paracetamol og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$
1:1	umiddelbart	413 \pm 125	0,00 \pm 0,00	0,22 \pm 0,21	0,58 \pm 0,43
	4 timer	138 \pm 23	0,00 \pm 0,00	0,02 \pm 0,04	0,20 \pm 0,12
2:1	umiddelbart	54 \pm 24	0,04 \pm 0,08	0,11 \pm 0,10	0,29 \pm 0,20
	4 timer	24 \pm 2	0,00 \pm 0,00	0,11 \pm 0,14	0,22 \pm 0,21
4:1	umiddelbart	172 \pm 46	0,07 \pm 0,12	0,69 \pm 0,14	1,22 \pm 0,39
	4 timer	172 \pm 99	0,02 \pm 0,04	0,09 \pm 0,10	0,64 \pm 0,32

Det var ingen store endring i turbiditet i noen av blandingsforholdene som en kan se av Figur 17. Sammenlignet med ren Kabiven-vannfase har turbiditeten sunket litt, og årsaken til dette kan være at Kabiven-vannfase i seg selv er en mer turbid løsning enn paracetamol, og når Kabiven-vannfase blandes ut med paracetamol, så redusere den totale turbiditeten.



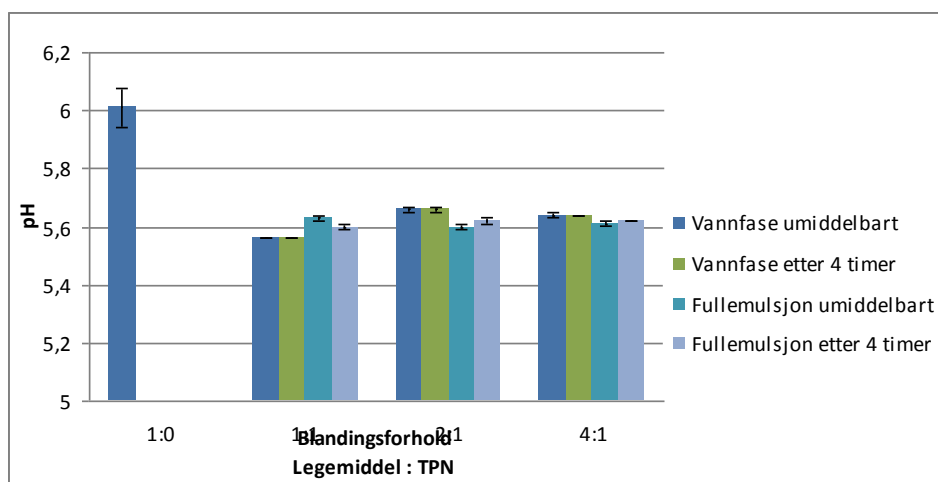
Figur 17: Turbiditet i prøver med paracetamol og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Tabell 19 viser alle observasjonene som ble gjort ved visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden. Det ble ikke observert noe som ikke var forventet. Det var noen støvkorn i to av blandingsforholdene, som kan være tegn på forurensning, men ellers tydet alle observasjonene på at det ikke hadde skjedd noen utfelling for noen av blandingsforholdene.

Tabell 19: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med paracetamol og Kabiven (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

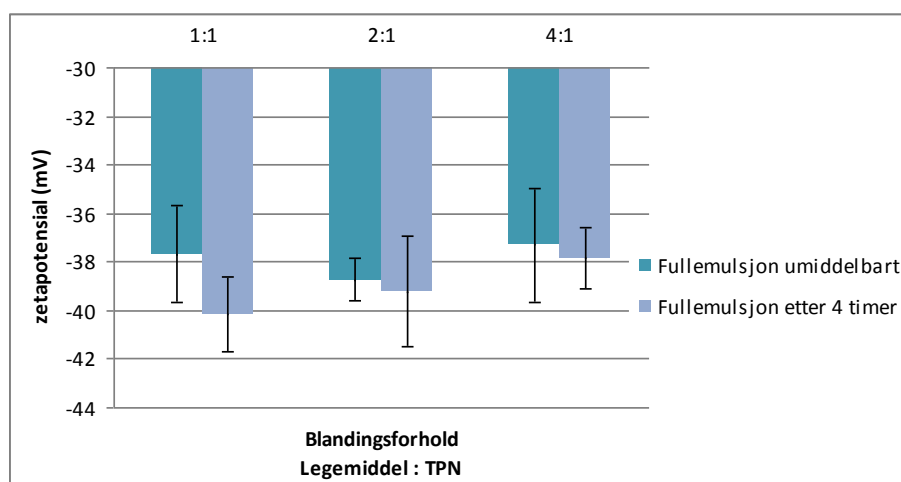
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar løsning. Noen støvkorn?	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
2:1	Halogenlys	Klar løsning. Noen støvkorn?	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
4:1	Halogenlys	Klar løsning, ingen partikler	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Veldig svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Paracetamol i konsentrasjon 10 mg/ml hadde pH = 6,0 (Figur 18). Etter sammenblanding med Kabiven lå pH ved verdier som sammenfaller med pH av ren Kabiven både for fullemulsjonen og for vannfasen. Det var heller ingen forandringer i pH til de ulike blandingsforholdene rett etter utblanding og fire timer seinere.



Figur 18: pH-måling av prøver med paracetamol og Kabiven i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Resultater for zetapotensialet er illustrert i Figur 19, og en kan se at det har ikke er store forandring i zetapotensialet i alle blandingsforholdene. Zetapotensialet for Kabiven (uten legemiddel) lå rundt -38 mV. Sammenlignet med dette kan en se at de umiddelbare prøvene har et zetapotensial rundt -38, mens fire timers prøvene har sunket litt. Uansett så ligger verdiene for zetapotensialet under -30 mV, som er kravet for stabile emulsjoner.



Figur 19: Måling av zetapotensialet for prøver med paracetamol og Kabiven (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Den gjennomsnittlige dråpestørrelsen (MDD) for prøver med paracetamol og Kabiven i blandingsforholdet 1:1 ligger i samme størrelsesområde som for ren Kabiven (Tabell 20). Resultatene fra de umiddelbare og fire timers prøvene viser en liten økning i den gjennomsnittlige dråpestørrelsen, men om dette er en reell økning og ikke bare naturlig variasjon, så er den akseptert sammenlignet med den stabile emulsjonen. Den stabile emulsjonen hadde en gjennomsnittlig dråpestørrelse rundt 280 nm.

Tabell 20: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med blandinger av paracetamol og Kabiven i blandingsforholdet paracetamol 1:1 TPN, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	Intensity weighted MDD (nm)	Polydispersitets-index
Umiddelbart	277 ± 1	0,09 ± 0,02
4 timer	281 ± 1	0,07 ± 0,00

Ved mikroskopering av blandningene så dråpene fine og homogene ut, og ingen forandring ble observert mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. Heller ikke PFAT₅ målingene gav noen grunn til å mistenke en destabilisering av emulsjonen som resultat av en inkompatibilitet mellom paracetamol og Kabiven (Tabell 21).

Tabell 21: Volumvektet måling av prosentandel fett (PFAT) over 2 µm, 5 µm og 10 µm for prøver med blandinger av paracetamol og Kabiven (1:1) ved ulike tidspunkt, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	% PFAT ₂	% PFAT ₅	% PFAT ₁₀
Umiddelbart	0,06 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02
4 timer	0,08 ± 0,04	0,05 ± 0,02	0,03 ± 0,01

For å oppsummere: Paracetamol ga ikke indikasjoner på å være inkompatibel med Kabiven. Hverken prøvene med fullemulsjonen eller vannfasen viste ikke tegn til destabilisering eller utfelling. Samme funn ble gjort for Olimel N5E og paracetamol (Staven, 2011). Paracetamol har dessuten i følge produsenten (Fresenius Kabi) vist seg å være kompatibel med Kabiven i tester med doser og konsentrasjoner relevant for voksne. Baxter har også funnet paracetamol til å være kompatibel med Olimel N5E til voksne. Det støtter vårt funn om at Kabiven ser ut til å være kompatibel med paracetamol til store barn.

5.1.4 Oppsummering av funn for blandinger til store barn (fra 2 år)

De tre legemidlene ampicillin, ondansetron og paracetamol ble testet i blandinger med Kabiven i blandingsforhold som dekker sannsynlige blandingsforhold i slangen dersom legemidlet gis i parallellinfusjon med Kabiven til barn mellom 10 og 50 kg. Ampicillin ble funnet inkompatibel med Kabiven pga. partikulære utfellinger. Det er uvisst om dette er utfelling av legemiddel (evt. uløst legemiddel) eller om det er en utfelling av tungtløselig kalsiumfosfat, eller en kombinasjon. I tilsvarende studier for samme vektklasser for Olimel N5E, fant Aasarød ingen tegn til inkompatibilitet (Aasarød, 2011). Det er sannsynlig at årsaken til avvikende funn skyldes formuleringen av de to TPN-blandingene, ettersom legemidlet var samme produkt fra samme leverandør. Ondansetron viste også tegn til å være

inkompatibel med Kabiven, men i dette tilfellet var det en fremvekst av større oljedråper i fire timers prøvene som antyder en destabilisering av emulsjonen over tid. Olimel N5E gav ikke de samme funnene i en liknende studie (Staven, 2011). Paracetamol viste ingen tegn til inkompatibilitet, og er det eneste av de tre legemidlene som ikke bør frarådes å gi som parallellinfusjon. Ettersom funnene med Kabiven og Olimel N5E varierer for to av de tre legemidlene, understreker dette viktigheten av ikke å ekstrapolere kompatibilitetsdata fra en TPN-blanding til å gjelde en annen.

5.2 Nyfødte og små barn (opptil 2 år)

5.2.1 Beregning av blandingsforhold for Numeta G16E

5.2.1.1 Næringsbehov Numeta G16E

Innholdet av de ulike næringsstoffene i Numeta G16E totalt og per ml er oppsummert i Tabell 22. Denne informasjonen ble hentet fra SPC (Numeta G16E®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014).

Tabell 22: Oversikt over innholdet av næringsstoffer i Numeta G16E totalt i posen (volum 500 ml), og som mengde per ml.

Numeta G16E		
Næringsstoffer	Totalinnhold i posen	Innhold per ml
Glukose (g)	77,5	0,155
Fett (g)	15,5	0,031
Aminosyrer (g)	13	0,026
Kalorier (kcal)	515	1,030
Kalsium (mmol)	3,1	0,006
Kalium (mmol)	11,4	0,023
Natrium (mmol)	12,0	0,024
Magnesium (mmol)	1,6	0,003
Fosfat (mmol)	4,4	0,009

For å finne hvilke volum Numeta G16E som best mulig kunne dekke næringsbehovet for barn i de valgte vektklassene (1, 5, 10, 15 og 20 kg) ble det gjort en rekke beregninger. Disse tabellene finnes i sin helhet i Appendiks I. Som for Kabiven var det i noen tilfeller ikke mulig å identifisere ett volum hvor alle næringsbehovene var fullstendig dekket samtidig. Næringsstoffene ble prioritert som beskrevet tidligere, med fokus på fett, glukose, aminosyrer, kalorier og væske i denne rekkefølgen. Noe som resulterte i at kalsium generelt ble litt lav i for alle vektklassene, mens magnesium og fosfat litt høy. Også for Numeta G16E var den en vektklasse som fikk litt for lite glukose, men dette ble ikke ansett som problematisk da det er stor sannsynlighet for at glukose blir gitt i tillegg.

5.2.1.2 Infusjonshastighet Numeta G16E

Det er også regnet ut infusjonshastigheten til Numeta G16E ved 8-timers infusjonstid, og 24-timers infusjonstid. Volum fra Tabell 22, ble brukt for å regne ut infusjonshastigheten ved de to ulike infusjonsprofilene. Dette er presentert i Tabell 23.

Tabell 23: Oversikt over hvor mye (totalvolum) Numeta G16E-løsning som trengs ved ulike infusjonsperioder og infusjonshastigheten.

Vekt (kg)	# ml Numeta G16E/kg/dag	# ml Numeta G16E totalt per dag	ml/time med 24-timers infusjon	ml/time med 8-timers infusjon
1	90,0	90,0	3,8	11,3
5	90,0	450,0	18,8	56,3
10	80,0	800,0	33,3	100,0
15	80,0	1200,0	50,0	150,0
20	80,0	1600,0	66,7	200,0

5.2.1.3 Blandingsforhold mellom Numeta G16E og legemiddel

For å kunne finne ut de blandingsforholdene som var representative for vektclassene, ble det gjennomført beregning på bakgrunn av dosering, konsentrasjon og infusjonshastighet. Disse beregningene er presentert i Appendiks J. Tabell 29 oppsummerer de valgte blandingsforholdene. For de legemidlene som også ble testet med Kabiven, var det bare ampicillin som kom ut med samme blandingsforhold for de små barna som de store.

Tabell 23: Oversikt over utvalgte blandingsforhold mellom legemidler og Numeta G16E som dekker området av sannsynlige blandingsforhold i slangen ved parallellinfusjon til barn 1-20 kg. (Beregningene finnes i Appendiks J)

Legemiddel	Infusjonstid (min)	Konsentrasjon (mg/ml)	Fortynningsmedium	Blandingsforhold legemiddel/TPN		
Ampicillin	20 og 30	50	0,9 % natriumklorid	2:1	1:1	1:10
Ceftazidim	20 og 40	40	5 % glukose	1:1	1:2	1:10
Deksametason	15 og 60	0,5	5 % glukose	1:1	1:2	1:50
Fenytoin	15 og 20	2	0,9 % natriumklorid	12:1	1:1	1:3
Flukonazol	10 og 120	2	Ufortynnet	11:1	1:1	1:10
Furosemid	20, 30 og 60	2	0,9 % natriumklorid	9:4	1:1	1:100
Klindamycin	10 og 60	10	5 % glukose	2:1	1:1	1:33
Metronidazol	20 og 60	5	Ufortynnet	6:1	1:1	1:8
Ondansetron	15	0,2	5 % glukose	1:1	1:2	1:4
Paracetamol	15	10	Ufortynnet	1:1	1:2	1:4

5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E

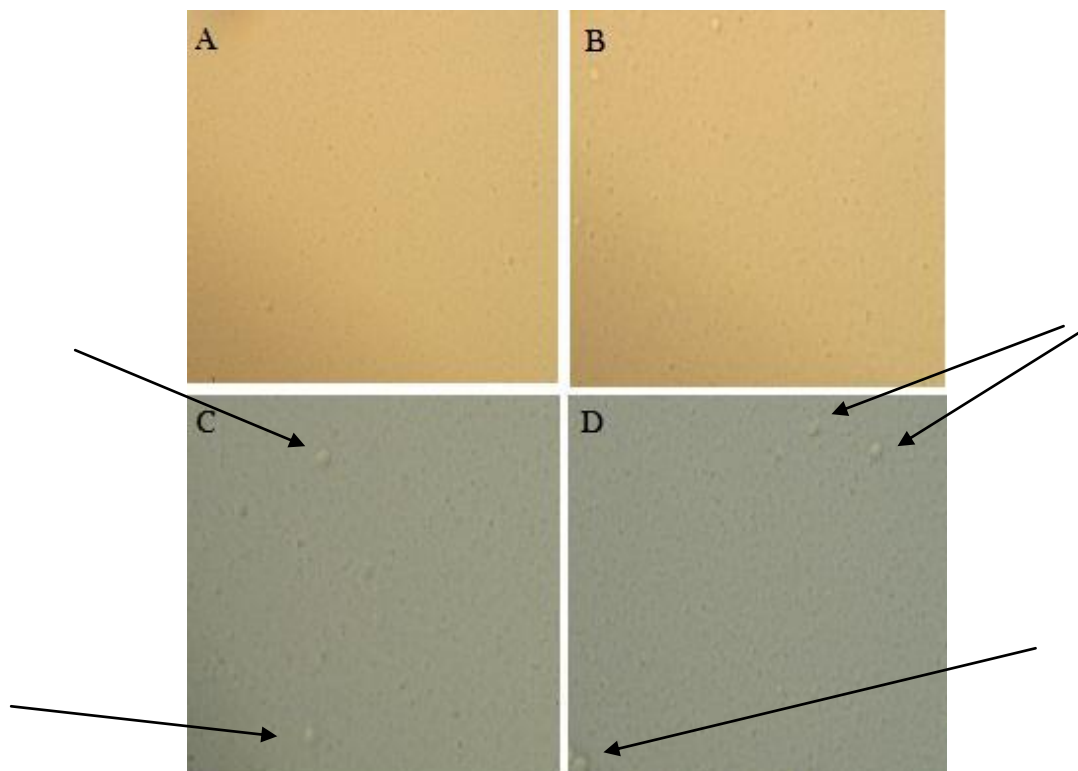
Nylaget Numeta G16E ble karakterisert umiddelbart etter sammenblanding og sammenliknet med prøver som var destabilisert ved varmebehandling. Tester ble gjort på hele TPN-blandingen (fullemulsjonen) og på vannfasen.

Resultater fra nylig utblandet TPN-emulsjon (stabil emulsjon), fire timer etter utblanding og emulsjon som er oppbevart ved 45 °C henholdsvis i to og fire døgn er presentert i Figur 20. Ny-utblandet Numeta G16E hadde en dråpestørrelse på rundt 267 nm. Dette er litt lavere enn for Kabiven (ca. 280 nm) og Olimel N5E (ca 275 nm), og godt under 500 nm som er den anbefalte øvre grensen for parenterale fullemulsjoner i følge USP (U.S. Pharmacopoeia, 2013). Resultater fra de ustabile prøvene (to og fire døgns prøvene) viser nesten ingen forskjell fra den stabile emulsjonen. Dette indikerer på at det ikke har skjedd en stor forandring i den gjennomsnittlige dråpestørrelsen selv etter varmebehandling av TPN-blandingen. Polydispersitets-indexen til alle prøvene er lav og indikerer at dråpestørrelsesfordelingen i alle prøvene er smal og uniform.

Figur 20: Intensitetsvektet gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) for prøver med Numeta G16E, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	Intensity weighted MDD (nm)	Polydispersitets-index
Umiddelbart	267 ± 2	0,06 ± 0,02
4 timer ved romtemperatur	270 ± 2	0,06 ± 0,02
2 døgn ved 45 °C	272 ± 2	0,06 ± 0,01
4 døgn ved 45 °C	269 ± 1	0,06 ± 0,02

Figur 21 viser mikroskopibilder av hvordan TPN-emulsjonen så ut etter gitte tidspunkt og lagringsbetingelser. Det første bildet (A) viser nylig blandet ut TPN-blanding, og (B) viser den samme emulsjonen etter fire timer i romtemperatur. Begge bildene viser fine, homogene og små dråper. De siste bildene viser TPN-emulsjonen som er varmebehandlet henholdsvis to og fire dager (bildet C og D). Disse bildene viste noen små forandringer i dråpestørrelsen sammenlignet med de umiddelbare prøvene. Som nevnt tidligere stemmer det overens med en dråpestørrelse i nanometerområdet ettersom man ikke vil være i stand til å skille så små enheter fra hverandre i vanlig lysmikroskop med den aktuelle forstørrelsen. Mikroskopibildene av Kabiven viste en destabilisert emulsjon etter varmebehandling i 45 °C i fire døgn. Dette er altså en stor forskjell mellom de to ulike TPN-blandingene.



Figur 21: Mikroskopibilde av Numeta G16E tatt ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding (forstørrelse 100x); A) nylaget (stabil emulsjon), B) 4 timer etter utblanding ved romtemperatur, C) varmebehandlet 2 døgn ved 45 °C, D) varmebehandlet 4 døgn ved 45 °C.

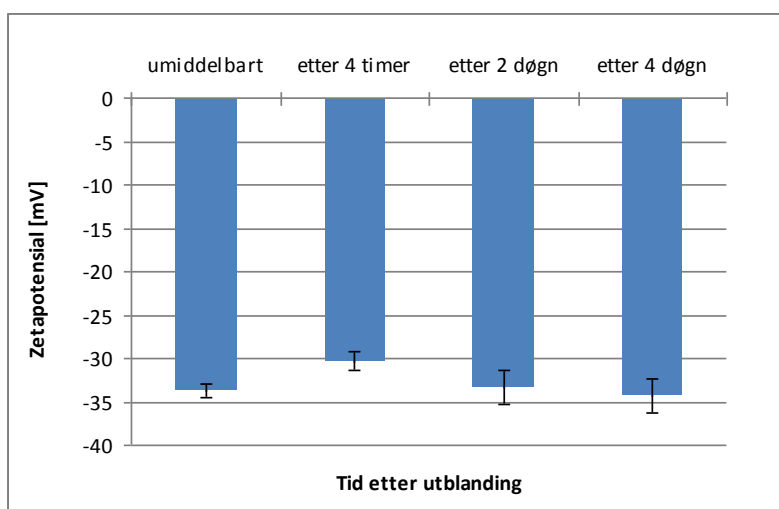
Prosentandel fett over 5 µm (PFAT₅) forandrer seg for Numeta G16E ved ulike lagringsbetingelser (Tabell 24). De umiddelbare prøvene overholder de gitte kravene i USP (U.S. Pharmacopoeia, 2013). Videre var det forventet at PFAT₅ ville øke for prøver som var varmebehandlet i henholdsvis to og fire døgn. Prosentandelen økte noe, men ikke like mye som forventet. Dette samsvarer med at det kun ble registrert mindre endringer i mikroskopibildene. Prøvene med Kabiven som var varmebehandlet i 45 °C, hadde mye større prosentandel fett over 5 µm i form av fettdråper.

Tabell 24: Volumvektet prosentandel fett over 5 µm (PFAT₅) for Numeta G16E ved ulike tidspunkt og lagringsbetingelser etter utblanding, gjennomsnitt ± standardavvik (n=6)

Tid etter utblanding av prøvene	PFAT ₅
Umiddelbart	0,02 ± 0,00
4 timer ved romtemperatur	0,01 ± 0,01
2 døgn ved 45 °C	0,24 ± 0,09
4 døgn ved 45 °C	1,82 ± 1,71

Zetapotensialet ligger under -30 mV for alle prøvene, og det er ingen merkbare endringer mellom den stabile emulsjonen og de andre prøvene (Figur 22). Det var forventet at zetapotensialet for fire døgn prøvene skulle bevege seg noe nærmere null, noe som ikke

skjedde. Et negativt zetapotensial i størrelsesorden -30 mV indikerer at dråpene støtes fra hverandre, noe som bidrar til en stabil emulsjon (Driscoll et al., 2009).



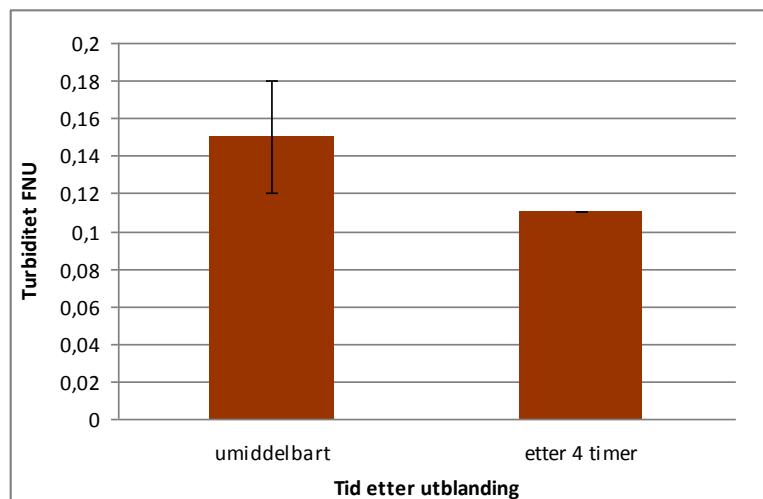
Figur 22: Måling av zetapotensialet for prøver med Numeta G16E (fullemulsjon): prøver merket «umiddelbart» og «etter 4 timer» er oppbevart ved romtemperatur, mens «etter 2 døgn» og «etter 4 døgn» ved 45 °C gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Når det gjelder vannfasen, ble det funnet at det totalt antall partikler i nylig utblandet prøver lå i overkant av 200 partikler/ml for Numeta G16E (Tabell 25). Sammenlignet med Kabiven er dette litt høyere (ca. 15 partikler/ml). Partikkelinnholdet avtar litt i fire timers prøvene sammenlignet med de umiddelbare prøvene, som også sett tidligere og som kan være forårsaket av tilstedeværelse av luftbobler i de umiddelbare prøvene. Det samme gjelder antallet partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$, $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 5 \mu\text{m/ml}$ som ligger litt høyere for de umiddelbare prøvene enn fire timers prøvene.

Tabell 25: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med Numeta G16E (vannfase), gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Tid etter utblanding av prøvene	Antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$
umiddelbart	224 ± 93	0,16 ± 0,04	3,60 ± 1,21	9,09 ± 2,12
4 timer	153 ± 29	0,04 ± 0,08	0,29 ± 0,21	0,69 ± 0,44

Turbiditeten til Numeta G16E synker litt, sammenlignet med fire timers prøvene (Figur 23). Dette samsvarer med det noe høye partikkelinnholdet i de umiddelbare prøvene. Prøvene med Kabiven endret ikke turbiditet mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. Turbiditeten til vannfase-prøvene av Kabiven (FNU = 0,13) lå i samme område som Numeta G16E.



Figur 23: Turbiditet i prøver med Numeta G16E (vannfase), gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

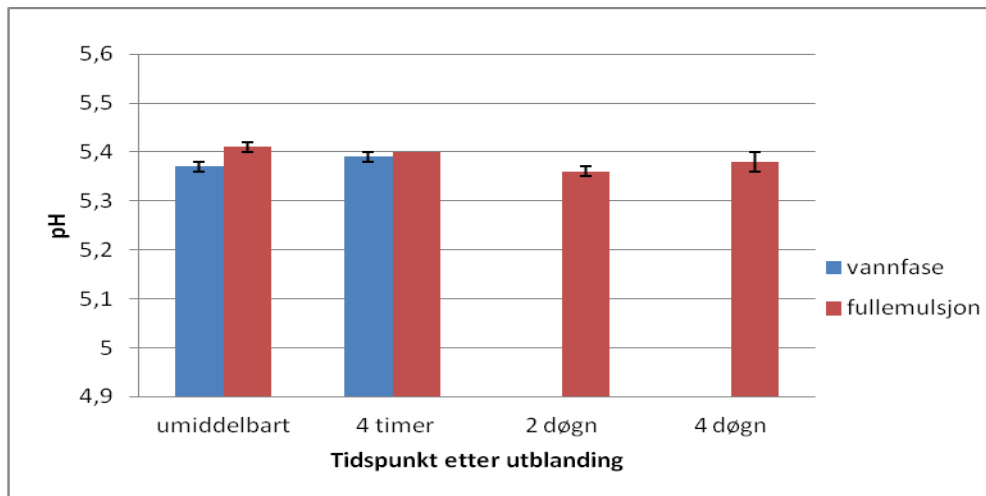
Det ble ikke observert tegn til partikler i prøvene med Numeta G16E (Tabell 26) ved gjennomlysning over fokusert halogenlys. Ved gjennomlysning med laserpenn ble det observert en svak til middels sterk rød stripe. De samme observasjonene ble også gjort for prøver med Kabiven. Det ble ikke observert noen merkbare forandringer etter fire og tjuetre timer etter utblandingen av vannfasen.

Tabell 26: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med Numeta G16E-vannfase

Lyskilde	Observasjoner		
	Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
Laserpenn	Svak/middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

pH-verdien til Numeta G16E viste ingen forandringer for de ulike prøvene (Figur 24). pH-verdien for umiddelbar prøvene (stabil emulsjon) ligger rundt pH = 5,4. En kan se at emulsjonen som ble varmebehandlet i henholdsvis to og fire døgn viste nesten ingen forandringer i pH, sammenlignet med en den stabile emulsjonen. Den produsentavhengige produktomtalen (SPC-en) til Numeta G16E oppgir pH-verdien til emulsjonen å være ca. 5,5

(Numeta G16E®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014). pH-verdien til Kabiven **var** noe høyere sammenlignet med Numeta G16E (kapittel 5.1.2 Karakterisering av Kabiven).



Figur 24: pH-måling av prøver med Numeta G16E, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

For å oppsummere så viser karakterisering av Numeta G16E at emulsjonen er stabil med en gjennomsnittlig dråpestørrelse rundt 267 nm med en lav prosentandel fett i dråper over 5 µm per ml. Analysene på TPN-vannfasen viser at det er ca. 9 partikler over 5 µm i denne fasen i utgangspunktet. Eventuelle partikler som identifiseres i blandinger av TPN-vannfase og legemiddel, må forventes enten å være et resultat av inkompatibilitet mellom de to eller tilført ved sammenblanding.

5.2.3 Karakterisering av blandinger av Numeta G16E og legemidler

5.2.3.1 Analyse av blanding med ampicillin

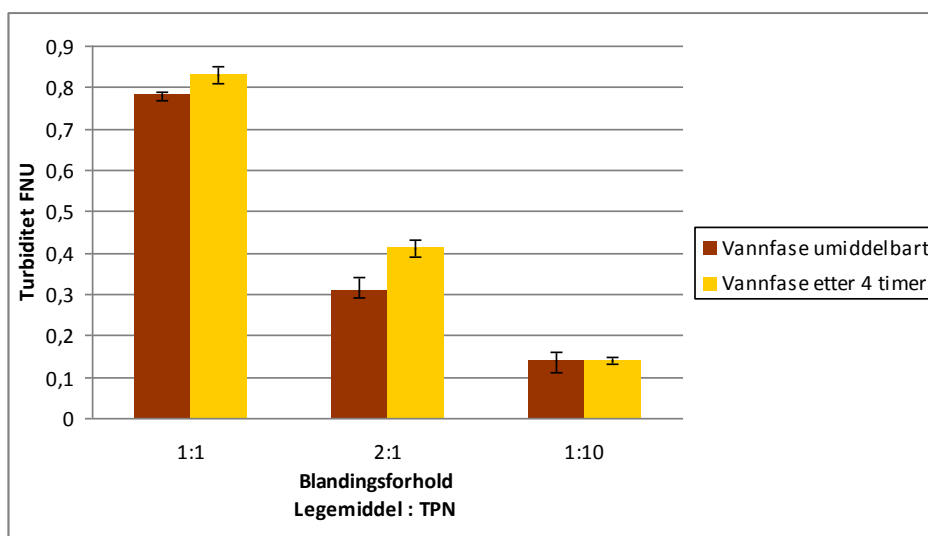
Blandingsforhold 1:1 med ampicillin og Numeta G16E ble gjentatt på grunn av det høye totale partikkelinnholdet i serie I. Det totale partikkelinnholdet i serie I var veldig høyt, og disse prøvene overholdt ingen av de gitte kravene i Ph. Eur. (Tabell 27). (Eur. Pharmacopoeia, 2014b). Det har blitt spekulert om det var tatt i bruk en TPN-pose hvor det befant seg partikler/mikroorganismer som ikke hadde nådd en størrelse som øye kunne se (ettersom det ble funnet en pose med synlige mikroorganismer/sopp i). Derimot serie II viser ikke samme trenden som serie I. Det er en svak økning i det totale partikkelinnholdet etter fire timer, og disse prøvene overholder de gitte kravene. I litteraturen har det blitt påvist at ampicillin av og til feller ut. I tillegg skjer ikke utfellinger nødvendigvis på samme måte hver

gang, så kanskje kan det være faktorer som temperatur etc. som har vært annerledes. Derimot i blandingsforhold 2:1 er det en sterk økning i det totale partikkelinnholdet (100x), men antall partikler i klassen $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ ligger innenfor de gitte kravene. Det samme gjelder blandingsforhold 1:10.

Tabell 27: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ampicillin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Total antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$
1:1	umiddelbart I	32225 \pm 123	0,24 \pm 0,08	150,33 \pm 7,17	755,36 \pm 12,41
	4 timer I	32567 \pm 46	0,16 \pm 0,10	118,20 \pm 3,20	700,96 \pm 7,84
	umiddelbart II	239 \pm 19	0,22 \pm 0,27	0,89 \pm 0,56	1,44 \pm 0,63
	4 timer II	496 \pm 343	0,33 \pm 0,47	0,80 \pm 0,66	1,40 \pm 0,98
2:1	umiddelbart	75 \pm 32	0,00 \pm 0,00	0,53 \pm 0,31	0,96 \pm 0,45
	4 timer	9898 \pm 2630	0,09 \pm 0,10	0,51 \pm 0,56	1,27 \pm 1,27
1:10	umiddelbart	202 \pm 90	2,06 \pm 4,65	6,52 \pm 14,28	8,33 \pm 16,99
	4 timer	108 \pm 54	0,12 \pm 0,24	0,56 \pm 0,82	1,08 \pm 1,54

Det ble registrert en kraftig økning i turbiditet for prøver med ampicillin og Numeta G16E, blandingsforhold 1:1 (serie I) (Figur 25). Det er en økning på ca. 0,7 FNU. En økning på mer enn 0,5 FNU kan konkluderes med at det har skjedd en utfelling i følge Trissel et Bready (Trissel et Bready, 1992). Disse resultatene støtter resultatene fra partikkeltellingen for serie I. En burde absolutt ha målt turbiditeten til serie II for å kunne sammenligne resultatene. Det ble også registrert en økning for blandingsforhold 2:1. De umiddelbare prøvene var noe mer turbide enn forventet, med tanke på det totale partikkelinnholdet som ble registrert. Derimot blandingsforhold 1:10 ble det ikke registrert en økning i turbiditet, sammenlignet med Numeta G16E (FNU = 0,14).



Figur 25: Turbiditet i prøver med ampicillin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

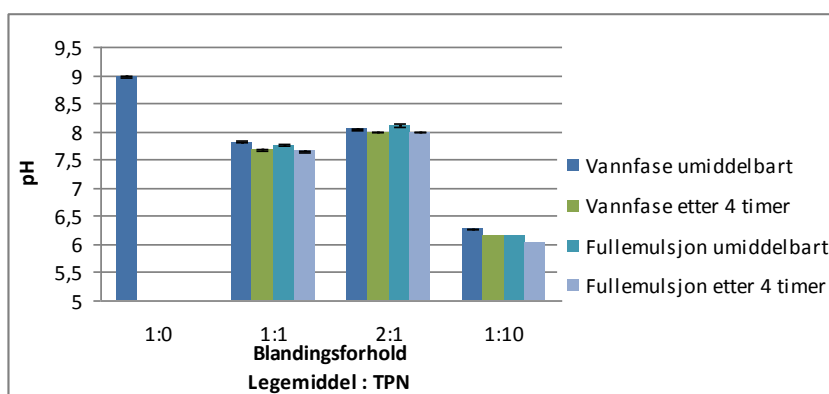
For prøver med ampicillin og Numeta G16E ble det observert hvit, blakket løsning av det fortynnete legemidlet over halogenlys (

Tabell 28). Det ble også observert en sterk rød stripe ved gjennomlysning med laserpenn. Det ble konkludert med at dette var partikler fra det uløste legemidlet, siden ampicillin skal være holdbar i åtte timer etter rekonstitusjon med natriumklorid (Blandetabeller, 2014). Det ble observert blakket løsning over halogenlys for blandingsforholdet 1:1 (serie I). Dette stemmer godt overens med resultatene fra partikkel tellingen og turbiditeten. Det ble også observert tegn til blakking i både blandingsforholdet 2:1 og 1:10. Men om dette var partikler i form av uløst legemiddel eller utfelling er vanskelig å si.

Tabell 28: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ampicillin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

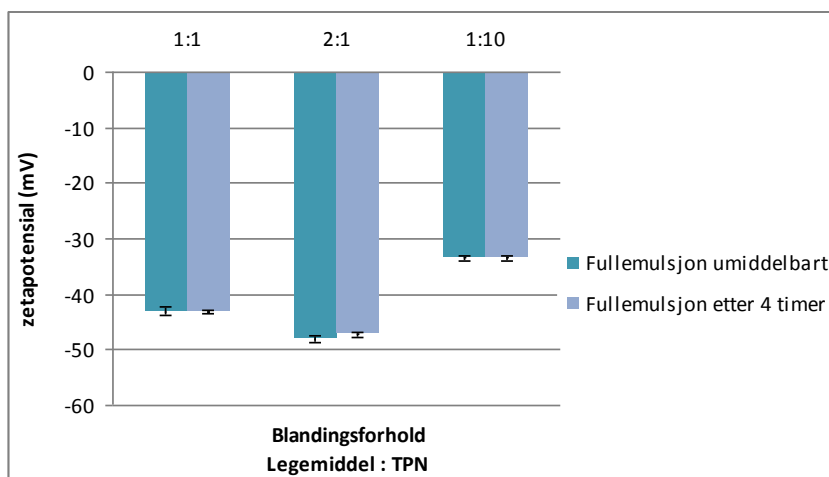
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Hvit, blakket løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Hvit/lyseblå blakket løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ganske sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
2:1	Halogenlys	Hvit/blå blakket løsning	Blå/lilla blakket løsning	Ingen forandring
	Laserpenn	Ganske sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:10	Halogenlys	Tegn til blakking	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Ampicillin fortynnet med natriumklorid i konsentrasjon 50 mg/ml hadde pH = 9 (Figur 26). pH i blandingene reflekterte mengde av legemiddel i blandingsforholdet, og var høyest i 2:1, tett etterfulgt av 1:1, mens pH i 1:10 var vesentlig nærmere pH i Numeta G16E (kapittel 5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E). Det ble kun observert små forandringer i pH ved de ulike blandingsforholdene mellom umiddelbare og fire timers prøvene. pH-verdier i området 7- 8, som her, skaper gunstige betingelser for utfelling av tungtløselig kalsiumfosfat (Newton et Driscoll, 2008). Dette peker i retning av at observerte partikler kan være både uløst ampicillin og tungtløselig kalsiumfosfat eller en kombinasjon av begge deler.



Figur 26: pH-måling av prøver med ampicillin og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Det ble registrert noen forskjeller mellom de ulike blandingsforholdene for prøver med ampicillin og Numeta G16E (Figur 27), men zetapotensialet ligger under -30 mV for alle prøvene, og det er ingen merkbare endringer mellom umiddelbare og fire timers prøvene.



Figur 27: Måling av zetapotensialet for prøver med ampicillin og Numeta G16E (fettlemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Prøver med ampicillin og Numeta G16E ble mikroskopert. Mikroskopibildene viste små, fine og homogene dråper og ingen tegn til destabilisering av prøvene (bilder ikke inkludert). Det ble heller ikke observert endringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene.

For å oppsummere: det ble observert forhøyede tall for partikkelinnhold i blandingsforhold 2:1, og dette samsvarte med resultatene for turbiditet og Tyndall-metoden. Blandingsforhold 1:10 viste ingen tegn til utfelling i verken vannfasen og fullemulsjonen. Derimot blandingsforhold 1:1 viste veldig sprikende resultater, da det ble påvist utfelling en gang, men ikke da forsøket ble gjentatt. Ettersom minst ett av blandingsforholdene viser inkompatibilitet, må en konkludere med at ampicillin er inkompatibel med Numeta G16E. Dette er i samsvar med funnene gjort med Kabiven, og med enkelte rapporter i litteraturen (Veltri et Lee, 1996). En mulig forklaring kan være at pH endringen forårsaket kalsiumfosfatutfelling (Watson, 1985).

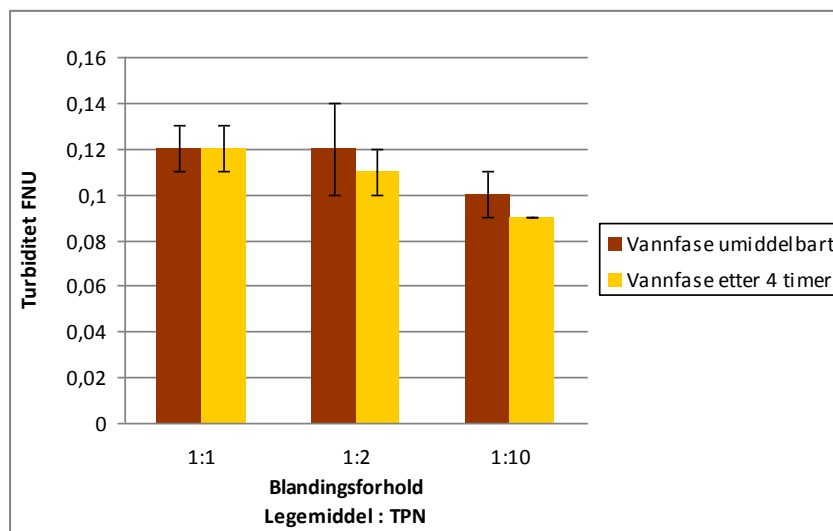
5.2.3.2 Analyse av blanding med ceftazidim

Det ble målt et relativt lavt antall partikler i prøver med ceftazidim og TPN-vannfasen (Tabell 29). Det totale partikkelinnholdet i de ulike umiddelbare prøvene er noe høyere sammenlignet med fire timers prøvene. En årsak til dette mønsteret er trolig at ceftazidim utvikler karbondioksid når legemidlet blir løst opp (Ceftazidim®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014). Dette medfører at det dannes luftbobler i umiddelbare prøvene. Alle blandingsforholdene er godt innenfor Ph. Eur. -kravene til partikkelstørrelse. Standardavviket for blandingsforhold 1:2 umiddelbart etter utblanding er vesentlig høyere enn forventet og årsaken til dette var at en av parallellene skilte seg ut veldig mye.

Tabell 29: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ceftazidim og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Total antall partikler/ml	Antall partikler ≥25 µm/ml	Antall partikler ≥10 µm/ml	Antall partikler ≥5 µm/ml
1:1	umiddelbart	75 ± 13	0,16 ± 0,04	0,42 ± 0,08	1,96 ± 1,05
	4 timer	28 ± 5	0,22 ± 0,10	0,64 ± 0,25	1,00 ± 0,18
1:2	umiddelbart	74 ± 86	0,38 ± 0,30	1,20 ± 1,03	2,49 ± 1,94
	4 timer	20 ± 6	0,07 ± 0,07	0,29 ± 0,14	0,47 ± 0,18
1:10	umiddelbart	46 ± 7	0,07 ± 0,00	0,58 ± 0,31	1,78 ± 0,89
	4 timer	30 ± 10	0,07 ± 0,07	0,29 ± 0,28	0,49 ± 0,39

Turbiditeten forandret seg ikke mye mellom umiddelbare og fire timers prøvene (Figur 28). Den lille forskjellen som er registrert fire timer etter sammenblanding for blandingsforhold 1:10 (0,01 FNU) kan skyldes dannelse av karbondioksid i de umiddelbare prøvene, hvor variasjonen er større.



Figur 28: Turbiditet i prøver med ceftazidim og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

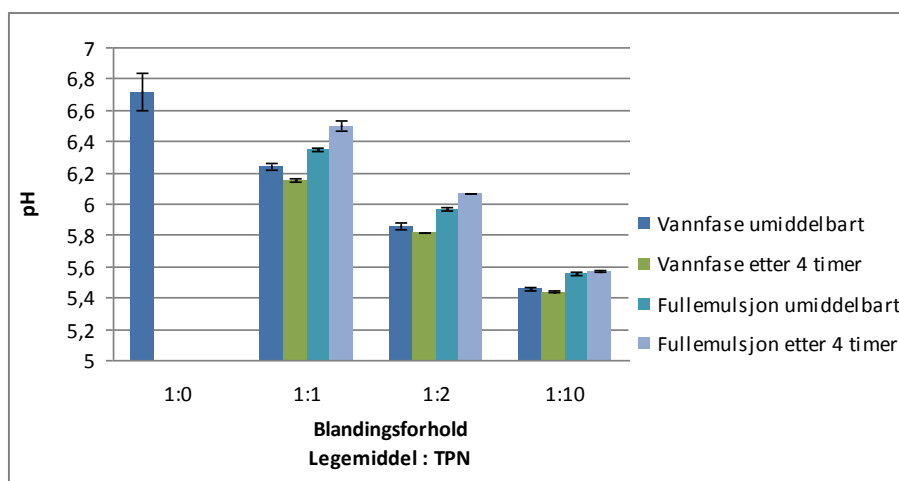
Det ble observert små, hvite partikler i ferdig fortynnet ceftazidim over halogenlys (Tabell 30). I tillegg ble det observert sterkt Tyndall-effekt (rød stripe) ved gjennomlysning med en laserpenn. Det er vanskelig å si om partiklene som ble observert kommer fra det uløste legemidlet eller om dette egentlig er små gassbobler. Etersom det var vanskelig å vurdere hva de hvite partiklene var, fikk prøvene stå i tjuetimer før de ble undersøkt på nytt med begge lyskildene for å se om «partiklene» løste seg med tiden. Det gjorde de ikke; i blandingsforhold 1:10 ble det observert en hvit sky, og en tilsvarende sterk rød stripe dannet seg ved gjennomlysning med laserpenn. I denne sammenheng er det verdt å merke seg at rekonstituert ceftazidim har kort fysisk og kjemisk holdbarhet; kun 6 timer ved 25 °C (Ceftazidim®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014). Observasjonene etter tjuetimer bør derfor ikke tillegges vesentlig betydning.

Tabell 30: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ceftazidim og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Små, hvite partikler	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Små, hvite partikler	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ganske sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

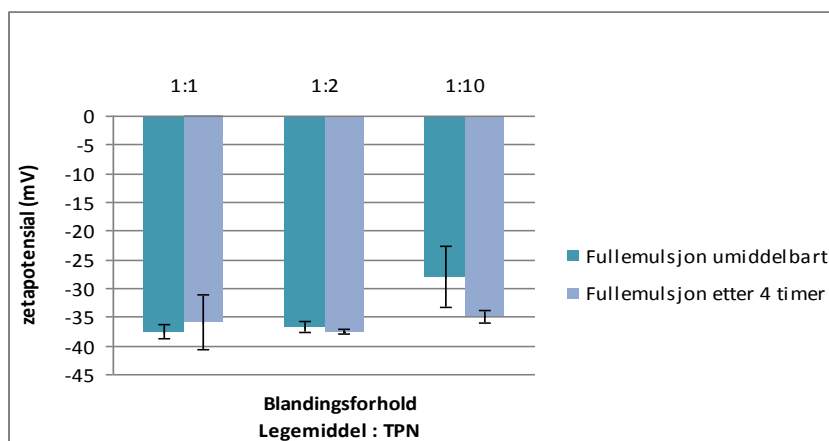
1:2	Halogenlys	Små, hvite partikler	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ganske sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:10	Halogenlys	Få, små, hvite partikler	Ingen forandring	Hvit sky
	Laserpenn	Middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Sterk rød stripe

Fortynnet ceftazidim med glukose til en konsentrasjon på 40 mg/ml hadde pH = 6,7, mens blandingene nærmer seg TPN-blandingens pH-verdi i økende grad med stigende mengde TPN i blandingsforholdet (Figur 29). Det er noen mindre forandringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene, men dette vurderes som uten betydning for resultatet. Det er kjent at ceftazidim er uforlikelig med pH-verdier over 7,5 (Ceftazidim®, SPC, Statens Legemiddelverk 2014), men dette er ikke relevant for disse TPN-blandingene, og kan således ikke bidra til å forklare de observerte hvite partiklene.



Figur 29: pH-måling av prøver med ceftazidim og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Zetapotensial for prøver med blandinger av ceftazidim og Numeta G16E (Figur 30), viste ingen nevneverdige forandringer for blandingsforholdene 1:1 og 2:1 sammenliknet Numeta G16E. De umiddelbare prøvene for blandingsforhold 1:10 lå over -30 mV, som er verdien for en stabil emulsjon. Grunnen til dette var at en av de tre parallellene hadde et zetapotensial rundt -25 mV. Dette kan ha forekommet på grunn av forurensninger i prøvecella.



Figur 30: Måling av zetapotensialet for prøver med ceftazidim og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Prøvene med ceftazidim og Numeta G16E ble også analysert under mikroskop. Det ble ikke observert noen spesiell forandringer for noen av blandingsforholdene (bilder ikke inkludert).

For å oppsummere: Det ble observert små hvite partikler i alle blandingsforholdene. Som nevnt tidligere kan disse komme fra det uløste legemidlet ettersom prøvene med rekonstituert legemiddel alene også inneholdt partikler. pH-verdien til prøver med ceftazidim og Numeta G16E i blandingsforholdene 1:1 og 1:2 var nærmere pH for ceftazidimopløsningen enn TPN-blandingen, men ikke over i det uforlikelige området ($> 7,5$). I litteraturen er det rapportert at ceftazidim er kompatibel med både PN-blandingene (Veltri et Lee, 1996), og med flere ulike TPN-blandinger (Trissel et al., 1999). Baxter har også konkludert med at ceftazidim er kompatibel med Numeta G16E. Disse funnene styrker antagelsene om at de observerte partiklene er uløst legemiddel og ikke en inkompatibilitet.

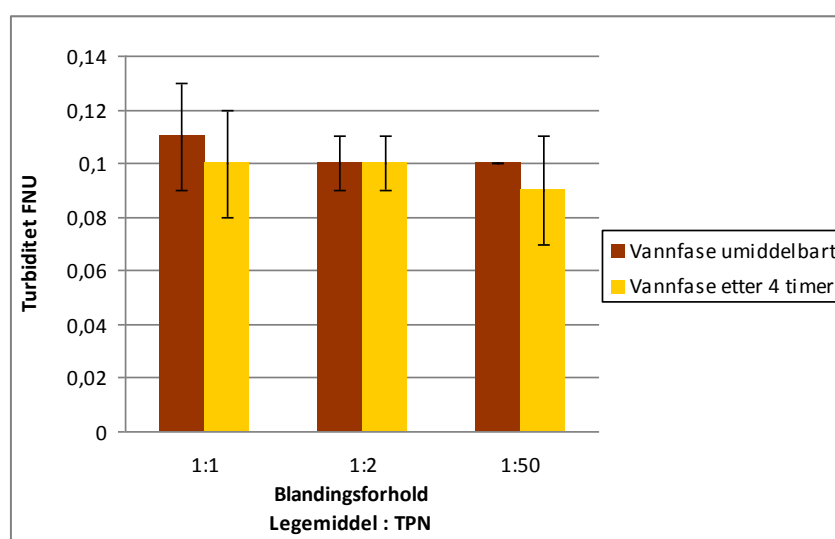
5.2.3.3. Analyse av blanding med deksametason

Et mønster som går igjen i alle blandingsforholdene for prøver med deksametason og NumetaG16E-vannfase er at det totale partikkelinnholdet øker mellom umiddelbare og fire timers prøvene (Tabell 31). Blandingsforholdet 1:2 viser en større økning enn de to andre blandingsforholdene. Det er vanskelig å si om det har skjedd en utfelling, eller om dette var på grunn av den feilkilde som kunne ha vært unngått. Verdiene for antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ ligger godt innenfor de gitte kravene i Ph. Eur. (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Tabell 31: Partikkelteiling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med deksametason og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler ≥25 µm/ml	Antall partikler ≥10 µm/ml	Antall partikler ≥5 µm/ml
1:1	umiddelbart	58 ± 25	0,11 ± 0,19	2,20 ± 3,52	3,80 ± 5,15
	4 timer	90 ± 27	0,07 ± 0,07	0,18 ± 0,04	0,53 ± 0,18
1:2	umiddelbart	57 ± 23	0,07 ± 0,07	0,80 ± 1,00	2,22 ± 2,35
	4 timer	307 ± 138	0,07 ± 0,07	1,13 ± 0,93	3,38 ± 1,14
1:50	umiddelbart	38 ± 14	0,38 ± 0,54	3,24 ± 5,16	4,46 ± 6,08
	4 timer	113 ± 15	0,04 ± 0,08	0,24 ± 0,32	0,62 ± 0,74

Det er kun små variasjoner mellom turbiditeten for prøver med deksametason og Numeta G16E-vannfase (Figur 31) og ingen av prøvene viste noe form for utfelling.



Figur 31: Turbiditet i prøver med deksametason og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

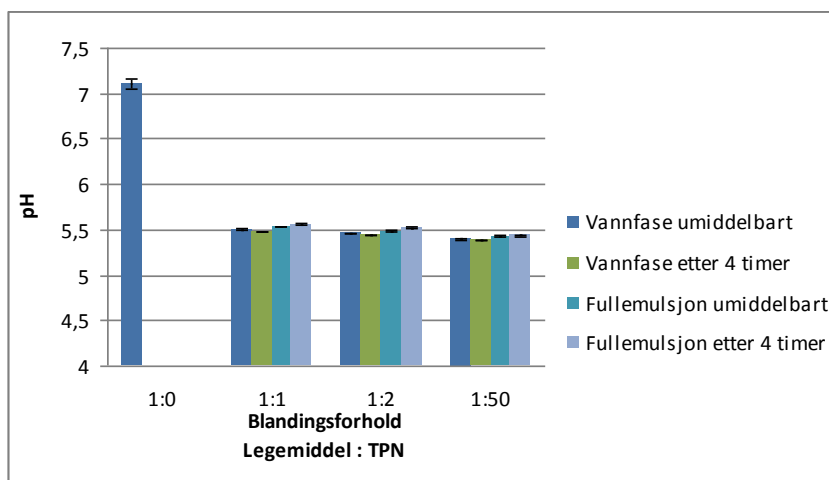
Fortynnet deksametason viste ingen tegn til partikler ved over halogenlys, men en kunne se en meget svak stripe ved gjennomlysning med laserpenen (Tabell 32). Det ble observert noen partikler i blandingsforhold 1:1, men de ble konkludert å være noe form for forurensning. Ellers ble det ikke gjort noen uventede observasjoner hverken i umiddelbare, fire eller tjuefire timers prøvene.

Tabell 32: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med deksametason og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

Blandingsforhold Legemiddel: TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Nesten usynlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Få partikler i prøven → forurensning?	Ingen forandring	Ingen forandring

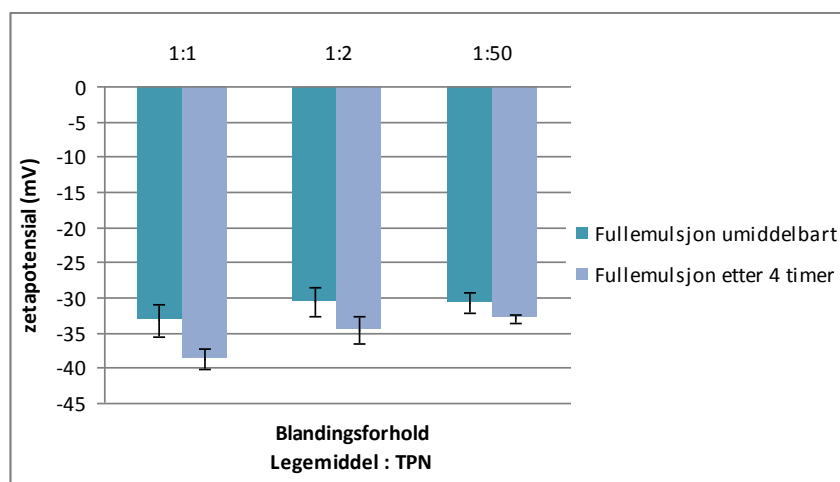
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:2	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:50	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Ferdig fortynnet deksametason i glukose til en konsentrasjon på 0,5 mg/ml hadde en pH = 7,1 (Figur 32). En kan se at de ulike prøvene med legemiddel/TPN-blandinger hadde en pH = 5,4-5,5. Dette er i samme området som pH-verdiene for Numeta G16E (kapittel 5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E).



Figur 32: pH-måling av prøver med deksametason og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Når det gjelder zetapotensialet, går det er samme mønster igjen i alle blandingsforholdene; zetapotensialet ser ut til å bevege seg mot en større negativ verdi mellom de umiddelbare og fire timers prøvene (Figur 33). Alle prøvene har zetapotensialet innenfor de gitte kravene på -30 mV for en stabil emulsjon.



Figur 33: Måling av zetapotensialet for prøver deksametason og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Prøver med deksametason og Numeta G16E ble også mikroskopert. Det ble ikke observert forandringer mellom umiddelbare og fire timers prøvene (bilder ikke vist). Dråpene var små og homogene, og i prøvene for blandingsforhold 1:50 var det nesten umulig å se enkeltdråpene med tanke på at de var så små. De liknet dråper for Numeta G16E (uten legemiddel).

For å oppsummere: Deksametason viste ingen tegn til å være inkompatibel med TPN-blandingen Numeta G16E. Prøvene på vannfasen viste høyere totalt partikkelinnhold fire timer etter sammenblanding sammenliknet med umiddelbart, men alle blandingsforholdene var godt innenfor farmakope grensene for partikler over 25 µm og 10 µm. Det var ingen turbiditets økning og heller ingen andre tegn som tydet på at det hadde forekommet utfellinger. Prøvene av fullemulsjonen viste ikke tegn til at det hadde skjedd en destabilisering av emulsjonen. En svak endring i zetapotensialet ble observert i alle blandingsforholdene. Totalt sett må det konkluderes med at det ikke er funnet bevis for inkompatibilitet. Dette er i tråd med andre kompatibilitetsdata funnet i litteraturen (Trissel et al., 1999; Veltri et Lee, 1996).

5.2.3.4 Analyse av blanding med flukonazol

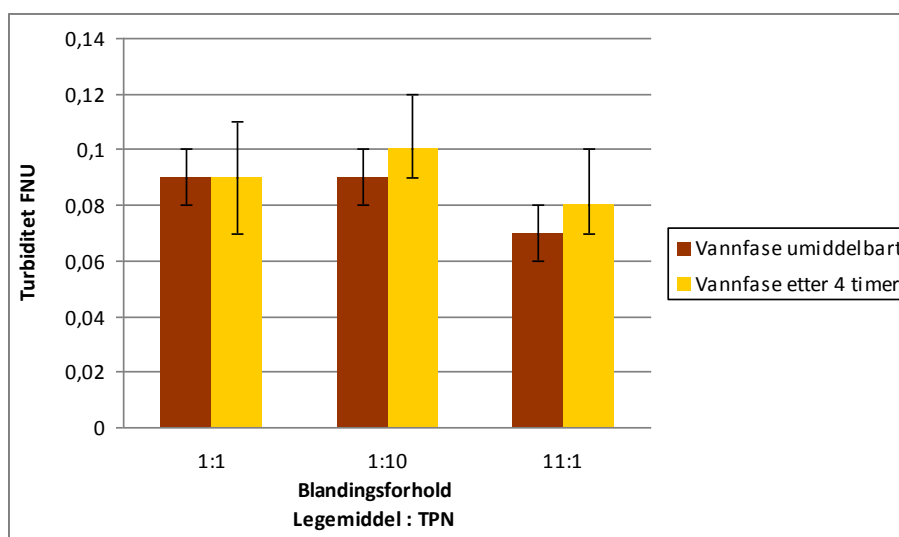
Det totale partikkelinnholdet i alle prøvene med flukonazol og Numeta G16E-vannfase er noe lavere enn stabil Numeta G16E (Tabell 33). En prøve skilte seg litt ut ved fire timers prøvene og det var blandingsforhold 1:1. Her kan det se ut som at partikkelinnholdet har økt svakt i

forhold til de umiddelbare prøvene, men variasjonen er også stor. I tillegg har partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$, $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 5 \mu\text{m/ml}$ også økt sammenlignet med de umiddelbare prøvene. Allikevel overholder prøvene kravet beskrevet i Ph. Eur. (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Tabell 33: Partikkelteiling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med flukonazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$
1:1	umiddelbart	153 \pm 20	0,58 \pm 0,94	1,42 \pm 1,94	2,60 \pm 2,62
	4 timer	176 \pm 98	1,98 \pm 3,43	5,69 \pm 9,10	6,93 \pm 10,57
1:10	umiddelbart	110 \pm 38	0,53 \pm 0,47	1,67 \pm 1,25	2,91 \pm 1,74
	4 timer	83 \pm 39	0,58 \pm 0,94	1,27 \pm 2,02	1,69 \pm 2,70
11:1	umiddelbart	76 \pm 14	0,02 \pm 0,04	0,36 \pm 0,34	1,00 \pm 0,81
	4 timer	92 \pm 15	0,00 \pm 0,00	0,13 \pm 0,07	0,42 \pm 0,10

Det er minimale variasjoner i turbiditet for prøver med flukonazol og Numeta G16E-vannfase (Figur 34). Sammenlignet med stabil TPN ligger kanskje turbiditeten litt lavere, dette gjelder spesielt for blandingsforholdet 11:1 som inneholder mest legemiddel. Årsaken til dette kan være at Numeta G16E i seg selv er en mer turbid løsning enn flukonazol, og når Numeta G16E-vannfase blandes ut med flukonazol, så redusere den totale turbiditeten.



Figur 34: Turbiditet i prøver med flukonazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

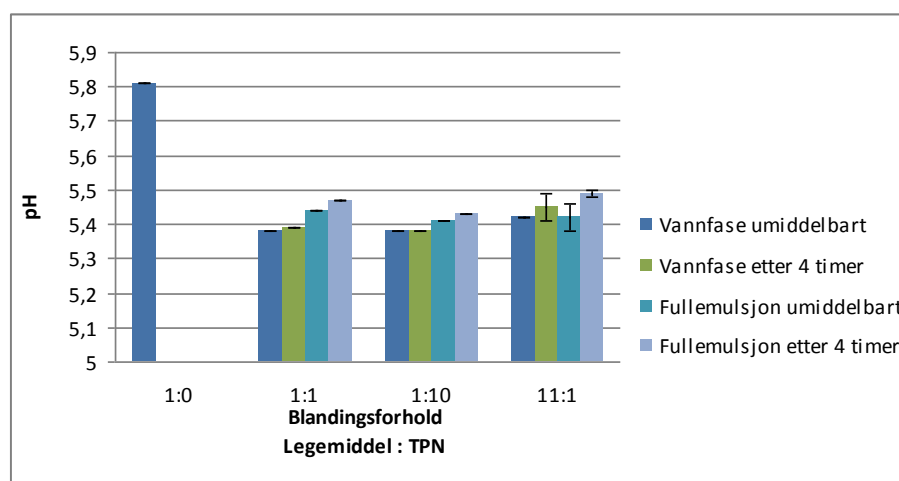
Fortynnet flukonazol (uten TPN) viste en veldig svak rød stripe ved gjennomlysning med en laserpenn, og en kunne se en klar og blank løsning over halogenlyset (Tabell 34). Det ble ikke observert noe spesielt ved de ulike blandingsforholdene. Prøvene ble oppbevart til neste dag

og observert tjuefire timer etter utblanding, og da så det ut som om det var noen støvkorn i to av blandingsforholdene (1:1 og 1:10). Om dette kun var forurensning som ikke ble observert ved de umiddelbare og fire timers prøvene, eller om det har skjedd en utfelling i prøveglasset er vanskelig å si. Men det var noen få partikler som lignet på støvkorn.

Tabell 34: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med flukonazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

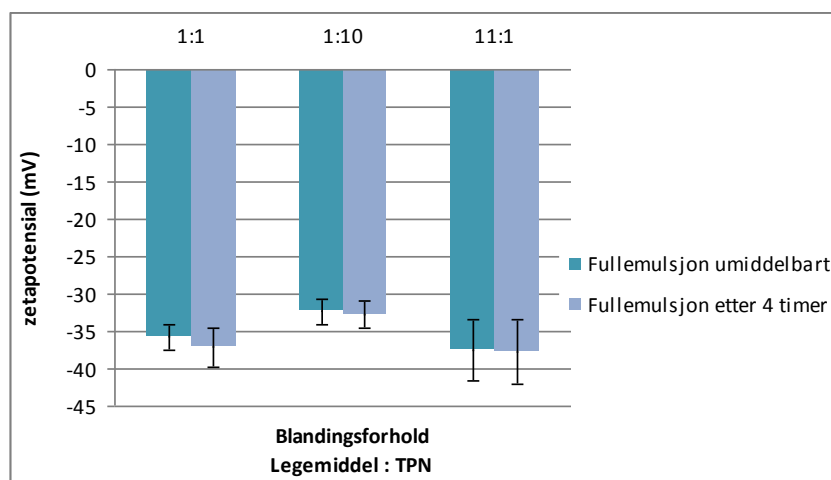
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Veldig svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Støvkorn?
	Laserpenn	Middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:10	Halogenlys	Klar blank løsning	Ingen forandring	Støvkorn?
	Laserpenn	Middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
11:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

pH målt i de ulike prøvene med flukonazol og Numeta G16E er plottet i Figur 35. Ferdig fortynnet flukonazol med en konsentrasjon på 2 mg/ml hadde en pH = 5,8. pH i blandingene lå nær ren TPN rundt 5,4. Videre kan var det ikke noen store forandringer i pH-verdien på de ulike prøvene ved de ulike tidspunktene.



Figur 35: pH-måling av prøver med flukonazol og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Zetapotensialet til alle blandingsforholdene ligger under -30 mV (Figur 36), som indikerer en stabil emulsjon. I tillegg var det ingen forandringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene.



Figur 36: Måling av zetapotensialet for prøver med flukonazol og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Alle blandingsforholdene for flukonazol og Numeta G16E ble mikroskopert for å se etter forandringer i dråpestørrelse. Det ble ikke observert noen endringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. Det ble heller ikke observert noen forandringer sammenliknet med Numeta G16E (kapittel 5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E).

For å oppsummere: Hverken resultatene fra testene på fullemulsjonen eller vannfasen viser tydelig tegn til at flukonazol var inkompatibel med TPN-blandingen. Partikkelen observert med Tyndall-metoden etter 24 timer kan være forurensning, men Aasarød observerte også partikler i blandinger av Olimel N5E og flukonazol i prøver som hadde stått tre døgn (Aasarød, 2011). Hvis det er snakk om en utfelling, ser det ut som den først skjer etter lengre tid. Tidligere kompatibilitetsstudier i litteraturen har vist at flukonazol er kompatibel med TPN (Trissel et al., 1999), og produsenten av TPN-posen som ble testet har også konkludert med at flukonazol er kompatibel med Numeta G16E. Disse kompatibilitetsdataene støtter funnene som er blitt gjort i dette prosjektet. Det kan allikevel være verdt å se nærmere på en evt. langtidseffekt av blandingene.

5.2.3.5 Analyse av blanding med fenytoin

Det ble kun gjennomført analyser på vannfasen for fenytoin. Grunnen til dette var at det tidlig ble klart at fenytoin var inkompatibel med TPN-blandingen ettersom sammenblanding resulterte i en massiv utfelling. I etterkant kom det frem av SPC-en til fenytoin at preparatet verken skulle fortynnes eller tilsettes andre legemidler fordi da ville fenytoin krystalliseres ut (Phenydan®, SPC 2012). Fenytoin (Phenydan®) er ikke registrert i Norge. Alle verdiene i

dette kapittelet er derfor kun grove estimat, og er tatt med for å vise eksempler på positiv kontroll.

Årsaken til at fenytoin ble inkludert i studien i det hele tatt, var ønske om å sammenlikne TPN-blandingen for små barn med resultatene funnet tidligere for store barn med Olimel N5E (Staven 2011). I den gamle studien ble fosfenytoin benyttet, som er et prodrug av fenytoin. Fosfenytoin omdannes raskt til fenytoin etter infusjon. Ettersom fosfenytoin ikke er indisert for barn under 5 år (< 20 kg), ble det foretatt et bytte til det uregistrerte fenytoin. Årsaken til at fosfenytoin brukes, er fordi den tolereres bedre enn fenytoin fordi pH i løsningen ligger nærmere fysiologisk pH (Legemiddelhåndboken, 2014). For å sørge for holde fenytoin i løsning må pH i fortynningsmediet ligge over $\geq 11,5$ (Trissel, 2014). I denne studien ble fenytoin forsøkt rekonstituert med 0,9 % natriumklorid hvor pH var rundt fysikalsk pH, noe som resulterte i at fenytoin felte ut umiddelbart ved rekonstituering.

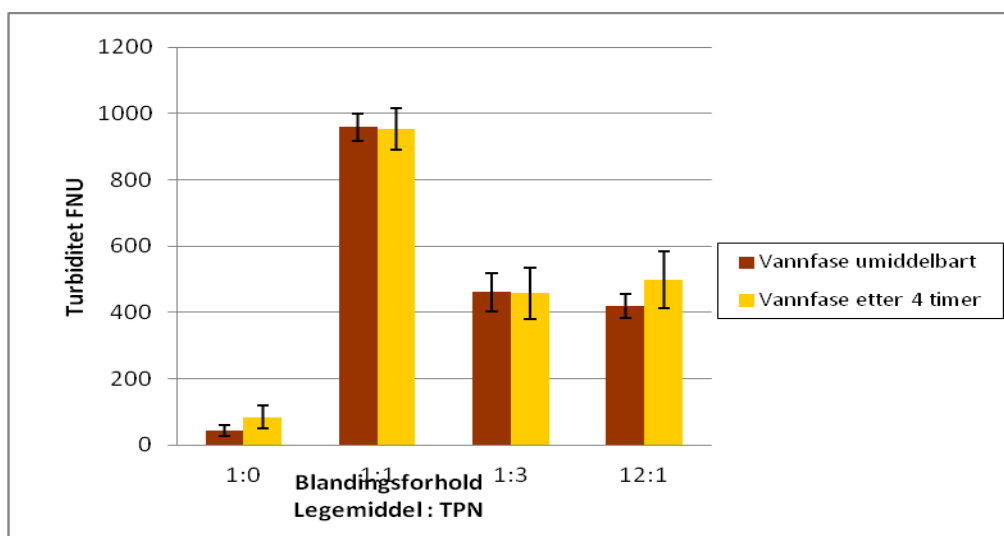
Det ble likevel gjennomført partikkeltelling på de tre aktuelle blandingsforholdene. I tillegg ble det målt partikler i rent legemiddel umiddelbart etter rekonstitusjon med natriumklorid, henholdsvis en og en halv time og fire timer etter rekonstitusjon og det ble målt partikler i Tyndall-rørene med rent legemiddel (Tabell 35). Alle målingene viste høyt innhold av partikler, og som forventet holdt ingen av blandingsforholdene de gitte Ph. Eur. -kravene (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Tabell 35: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med fenytoin og Numeta G16E (vannfase) i fire ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 5 \mu\text{m/ml}$
1:0	Umiddelbart	1451 \pm 1008	8 \pm 3	180 \pm 109	649 \pm 450
	1,5 timer	2858 \pm 1150	10 \pm 8	187 \pm 180	1072 \pm 867
	4 timer	2891 \pm 101	135 \pm 31	21 \pm 8	2354 \pm 157
	Tyndall-rør	1256 \pm 606	7 \pm 3	33 \pm 15	71,07 \pm 36,41
1:1	Umiddelbart	10291 \pm 49	6322 \pm 1720	8517 \pm 1152	9447 \pm 675
	4 timer	9477 \pm 111	6705 \pm 1083	8420 \pm 1151	9037 \pm 1143
1:3	Umiddelbart	11012 \pm 777	7273 \pm 841	50135 \pm 69471	10402 \pm 824
	4 timer	10735 \pm 893	7253 \pm 1042	9403 \pm 1004	10164 \pm 960
12:1	Umiddelbart	5857 \pm 274	2912 \pm 257	4435 \pm 286	5145 \pm 283
	4 timer	5765 \pm 299	2804 \pm 266	4321 \pm 318	5007 \pm 327

Utfellingen av fenytoin ble bekreftet i alle turbiditetsprøvene med fenytoin og Numeta G16E-vannfase (Figur 37). Verdiene for turbiditet varierte veldig mye på grunn av at utfellingene

begynte å legge seg som bunnfall i det de fikk stå i noen sekunder. Det var veldig enkelt å se utfellingene uten noen form for avansert teknologi.



Figur 37: Turbiditet i prøver med fenytoin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

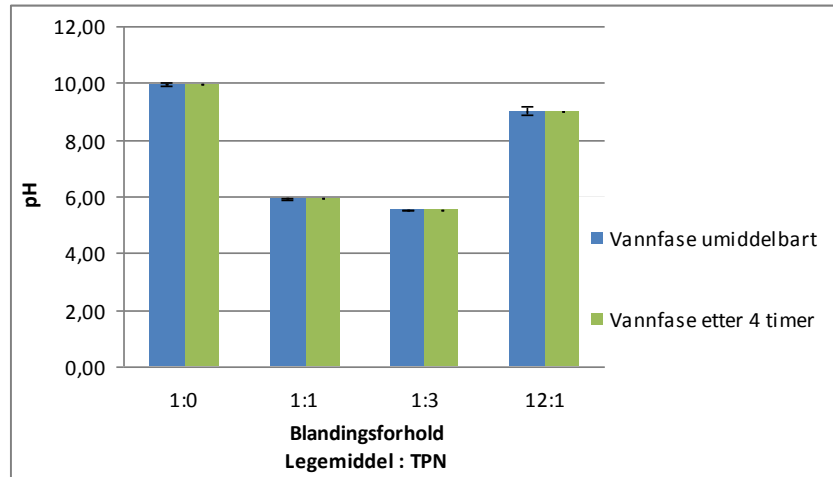
Resultatene fra observasjoner med Tyndall-metoden viste også krystaller i samtlige prøver (Tabell 36). Ved gjennomlysning med en laserpenn ble det først ikke sett partikler i den rene legemiddelprøven, men når krystallene beveget på seg i prøveglasset lyste de rødt.

Tabell 36: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med fenytoin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Fine krystaller	Kanskje litt flere krystaller	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Synlig blakka løsning – stavformet krystaller – hvitt bunnfall	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen rød stripe – lyset spredde seg i røret	Ingen forandring	Ingen forandring
1:3	Halogenlys	Synlig blakka løsning – stavformet krystaller – hvitt bunnfall	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen rød stripe – lyset spredde seg i røret	Ingen forandring	Ingen forandring
12:1	Halogenlys	Synlig blakka løsning – stavformet krystaller – hvitt bunnfall	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen rød stripe – lyset spredde seg i røret	Ingen forandring	Ingen forandring

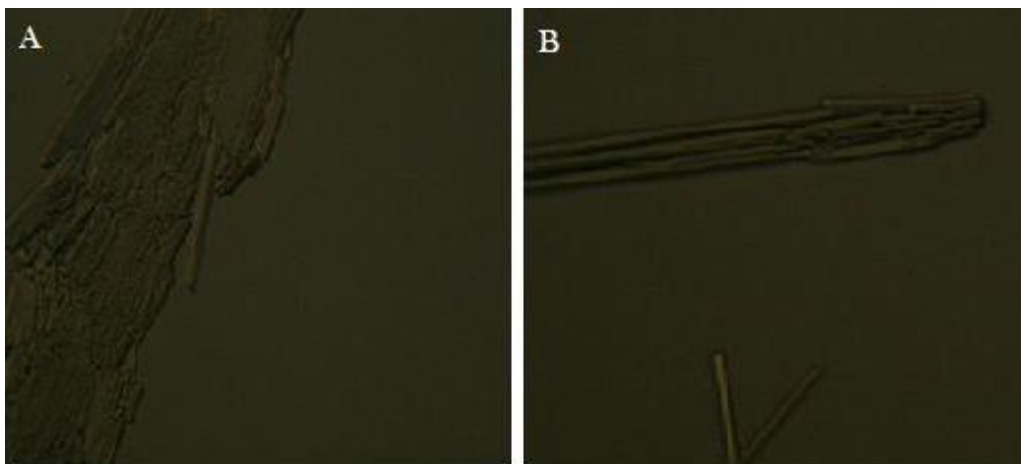
pH ble forsøkt målt umiddelbart etter rekonstituering, men pH endret seg kontinuerlig til den stabiliserte seg rundt pH 10 i den utfelte løsningen (Figur 38). Det ble ikke observert noen

store forandringer blandingsforholdene mellom de umiddelbare og fire timers prøvene, men pH-verdien endret seg veldig mye før en fikk tid til å måle de umiddelbare prøvene. Den pH-verdien som blandingene endte på reflekterer kun blandingsforholdet mellom TPN og legemiddel.



Figur 38: pH-måling av prøver med fenytoin og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Fenytoinkrystaller (uten TPN-emulsjon) ble analysert under mikroskopet, og eksempler på bilder er presentert i Figur 39.



Figur 39: Mikroskopibilder av fenytoinutfellinger (forstørrelse 100x). A) 1,5 time etter rekonstitusjon, B) 4 timer etter rekonstitusjon.

For å oppsummere: I denne studien fungerer fenytoin som en positiv kontroll. En kunne se utfelling av fenytoin med det blotte øyet, og det med stor sikkerhet kan sies at fenytoin ikke var kompatibel med TPN-blandingen. Fenytoin er avhengig av en svært alkalisk pH (> 11,5) og feller derfor ut i kontakt med alle løsninger som har en lavere pH, enten det er rekonstitueringsmediet eller en TPN-blanding. Utfellingen kunne påvises i samtlige metoder

som brukes i testoppsettet, fra partikkeltelling, turbiditet og mikroskopi til gjennomlysning med fokusert lys, men også med det blotte øyet. Fenytoin må IKKE under noen omstendigheter gis som parallellinfusjon med TPN. pH i rekonstitueringsmediet er dessuten svært viktig for at fenytoin ikke skal felle ut.

5.2.3.6 Analyse av blanding med furosemid

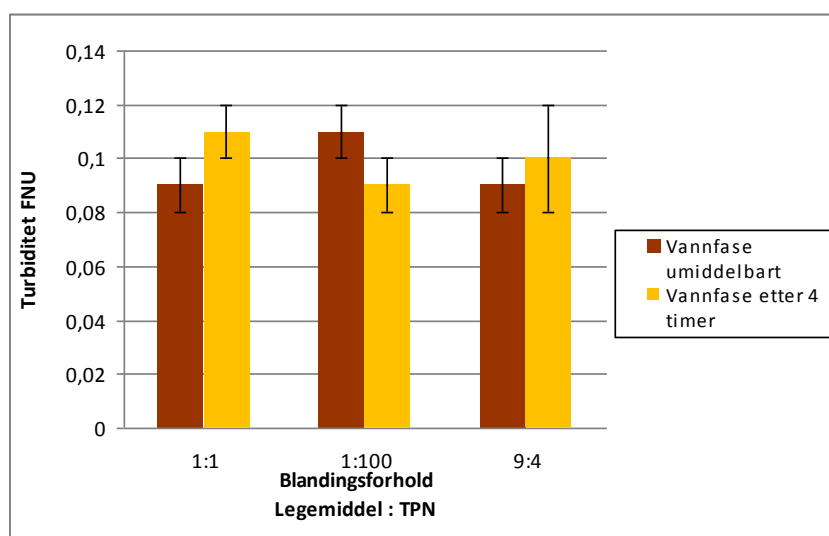
For prøver med furosemid og Numeta G16E-vannfase i blandingsforhold 1:1 og 9:4 ble det analysert fem paralleller i hvert blandingsforhold. Årsaken til dette var noen usikkerheter med de første tre parallellene. I tillegg ble partikler i Tyndall-rørene også målt. Dette for å kunne se om emballasjen hadde noe å si for utfellinger. Blandingsforhold 1:1 viste nesten ingen forandringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene (Tabell 37), men det totale antall partikler var vesentlig lavere i Tyndall-rørene som er i glass sammenliknet med de andre prøvene som var i tilberedet og oppbevart fire timer i sentrifugerør av plast. Det er mulig at emballasjen har en betydning for partikkeltallet, men det er for lite tallmateriale til å kunne konkludere. Videre kan det se ut som det er en liten økning i partikkeltall i blandingsforhold 1:100, men denne økningen ligger mye lavere enn kontrollprøvene (ren Numeta G16E). For blandingsforhold 9:4 ser en at det er mye høyere partikkeltall i de umiddelbare prøvene sammenliknet med tall fra fire timers prøvene. Tallene fra de umiddelbare prøvene er også høyere enn kontrollprøvene (ren Numeta G16E), og det er litt vanskelig å si hva årsaken til dette kan være. Alle blandingsforholdene antall tillatte partikler for hver størrelsesklasse (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Tabell 37: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med furosemid og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3 for blandingsforhold 1:100 og Tyndall-rørene, og n=5 for blandingsforhold 1:1 og 9:4)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Antall partikler/ml	Antall partikler ≥25 µm/ml	Antall partikler ≥10 µm/ml	Antall partikler ≥5 µm/ml
1:1	Umiddelbart	222 ± 159	0,77 ± 1,22	2,48 ± 3,42	3,75 ± 4,07
	4 timer	219 ± 96	0,12 ± 0,12	0,43 ± 0,32	1,07 ± 0,44
	4 timer Tyndall-rør*	26 ± 11	0,07 ± 0,12	0,53 ± 0,42	1,07 ± 0,70
1:100	Umiddelbart	69 ± 42	0,13 ± 0,07	0,89 ± 0,60	1,67 ± 1,13
	4 timer	110 ± 53	0,18 ± 0,25	0,44 ± 0,60	0,69 ± 0,73
9:4	Umiddelbart	399 ± 130	0,09 ± 0,11	1,13 ± 0,92	3,77 ± 1,98
	4 timer	161 ± 78	0,04 ± 0,09	0,36 ± 0,55	0,92 ± 1,04
	4 timer i Tyndall-rør*	36 ± 3	0,13 ± 0,12	0,67 ± 0,50	1,20 ± 0,87

* glass i motsetning til de andre som er i plastmateriale

Det var kun observert små forandringer i turbiditet i alle prøvene med furosemid og Numeta G16E-vannfase (Figur 40). Sammenlignet med stabil TPN er turbiditeten noe lavere for disse prøvene.



Figur 40: Turbiditet i prøver med furosemid og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

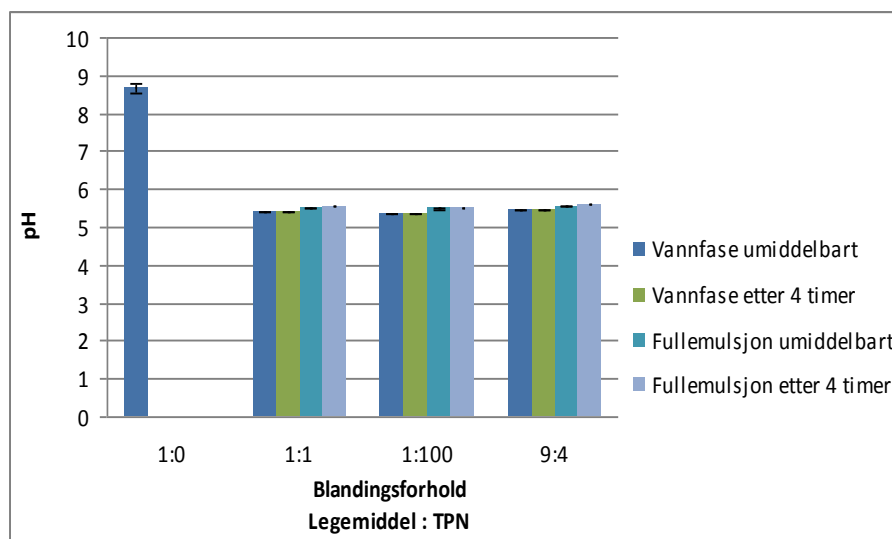
Det ble ikke observert noe forandring i Tyndall-effekt i blandingsforhold 1:1 og 1:100 (Tabell 38), men for blandingsforhold 9:4 ble det observert partikler/krystaller i både fire og tjuen timers prøvene over halogenlys. Dette ble observert i tre av fem Tyndall-rør. Det er vanskelig å si om dette er utfelling/inkompatibilitet mellom legemidlet og TPN-blandingen eller om noen av innholdstoffene reagerer med emballasjen. Dette med tanke på at det ikke ble observert noe økning i det totale partikkelinnholdet i sentrifugerørene.

Tabell 38: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med furosemid og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Veldig svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:100	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak, middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
9:4	Halogenlys	Klar, blank løsning	Krystaller/partikler	Krystaller/partikler
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

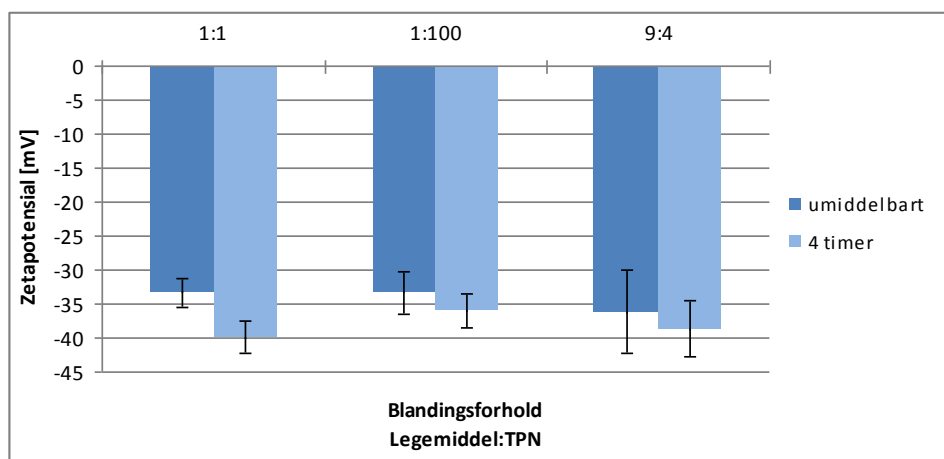
Furosemid fortynnet med natriumklorid til en konsentrasjon på 2 mg/ml hadde pH = 8,7 (Figur 41). pH i alle blandingsforhold lå nær pH i TPN-blandingen (kapittel 5.2.2

Karakterisering av Numeta G16E). Det ble ikke observert vesentlige forandringer i pH mellom de ulike prøvene og blandingsforholdene.



Figur 41: pH-måling av prøver med furosemid og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Det ble observert samme trend i alle blandingsforholdene når det gjaldt i zetapotensial (Figur 42). Det ble registrert en liten reduksjon i zetapotensialet for alle blandingsforholdene, men alle verdiene ligger innenfor de gitte kravene for en stabil emulsjon.



Figur 42: Måling av zetapotensialet for prøver med furosemid og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Alle prøvene med furosemid og Numeta G16E ble også analysert under mikroskop. Det ble ikke observert noen endringer i disse prøvene (bilder ikke vist). Dråpene var små, fine og homogene, og det ble heller ikke observert noen forandringer mellom de umiddelbare og fire timers prøvene.

For å oppsummere: Det ble observert partikler i ett av blandingsforholdene mellom furosemid og Numeta G16E, nemlig 9:4. I dette blandingsforhold ble det observert krystaller i tre av fem Tyndall-rør fire timer etter sammenblanding av prøvene. Det er vanskelig å si om dette var utfelling eller ikke, med tanke på at det totale partikkelinnholdet reduserte mellom umiddelbar og fire timers prøvene. Det er knyttet usikkerhet til om emballasjen kan påvirke en utfelling, ettersom det totale partikkeltallet målt i Tyndall-rørene var vesentlig lavere enn de som ble målt i sentrifugerørene av plast som brukes standardmessig til disse målingene. Tidligere kompatibilitetsdata har vist at furosemid er kompatibel med TPN (Trissel et al., 1999; Veltri et Lee, 1996), bortsett fra i en studie hvor furosemid blandet med PN-blanding (uten fett tilstede) ga små mengder utfellinger (Veltri et Lee, 1996). Staven fant ingen tegn til inkompatibilitet i lignende studier med Olimel N5E (Staven, 2011). Baxter har også med sine tester funnet at furosemid er kompatibel med Numeta G16E. En mulig effekt av emballasje bør likevel undersøkes nærmere før man konkluderer med hensyn til parallellinfusjon.

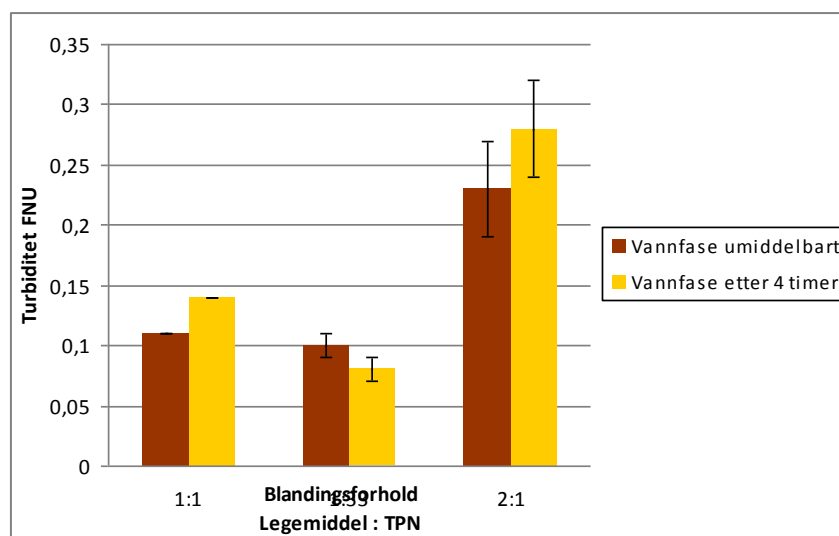
5.2.3.7 Analyse av blanding med klindamycin

Det totale partikkelinnholdet i de ulike blandingsforholdene ved de ulike tidspunktene etter utblanding er ganske like (Tabell 39). I tillegg overholder alle prøvene Ph. Eur. -kravet (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Tabell 39: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med klindamycin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Total antall partikler/ml	Antall partikler ≥25 µm/ml	Antall partikler ≥10 µm/ml	Antall partikler ≥5 µm/ml
1:1	Umiddelbart	239 ± 67	0,16 ± 0,17	1,04 ± 0,62	1,93 ± 0,35
	4 timer	125 ± 41	0,02 ± 0,04	0,33 ± 0,13	0,84 ± 0,44
1:33	Umiddelbart	135 ± 43	0,00 ± 0,00	0,11 ± 0,10	0,71 ± 0,47
	4 timer	115 ± 68	0,04 ± 0,04	0,13 ± 0,12	0,60 ± 0,24
2:1	Umiddelbart	185 ± 41	0,20 ± 0,00	0,78 ± 0,40	1,69 ± 0,62
	4 timer	174 ± 40	0,31 ± 0,54	1,07 ± 0,98	1,82 ± 1,14

I blandingsforholdet 2:1 har turbiditeten økt kraftig sammenlignet med Numeta G16E-vannfase (kapittel 5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E) (Figur 43). Årsaken til dette kan være begynnende utfelling, men partikkeltallet er ikke vesentlig høyere enn for de andre blandingsforholdene. Så resultatene fra det totale partikkelinnholdet og turbiditeten samsvarer ikke. Turbiditeten i blandingsforholdet 1:1 og 1:33 ligger rundt 0,1 FNU, og det er små endringer mellom umiddelbare og fire timer prøvene.



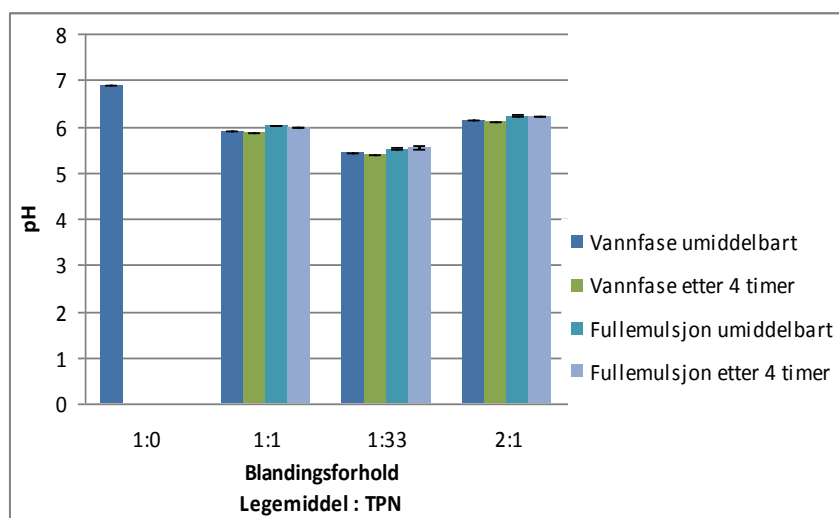
Figur 43: Turbiditet i prøver med klindamycin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Det ble observert en ganske sterk rød stripe ved gjennomlysning med laserpenn i kontrollglasset med rent legemiddel (Tabell 40). Men over halogenlys ble det ikke observert noen partikler eller utfelling. Det ble heller ikke observert noe uventet i de umiddelbare prøvene. Blandingsforholdet 2:1 skilte seg litt ut fra de andre. I fire timers prøvene ble det observert noe blakking i alle parallellene for dette blandingsforholdet, og dette kan indikere på at det har skjedd en utfelling i løpet av tiden etter utblanding. Sammen med den høye turbiditetsmålingen for dette blandingsforholdet, både umiddelbart og etter 4 timer, så kan det være snakk om en uforlikelighet når det er mye legemiddel i forhold til TPN.

Tabell 40: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med klindamycin og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

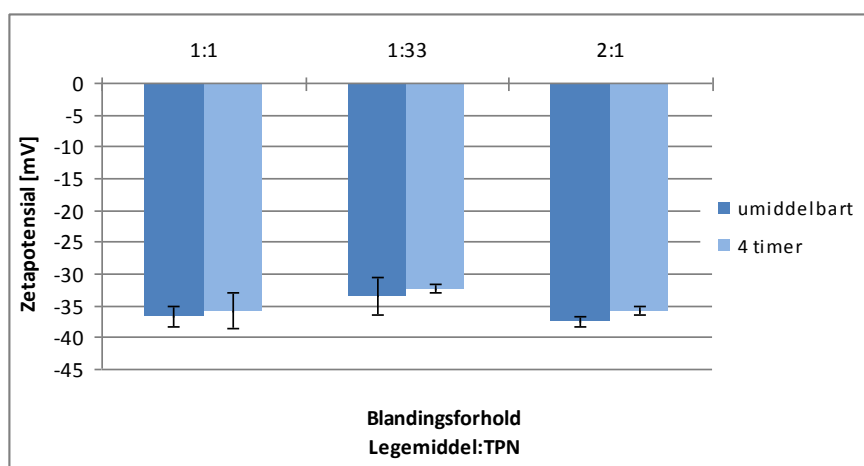
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ganske sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:33	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
2:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Tegn til blakking	Ingen forandring
	Laserpenn	Sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Klindamycin fortynnet med glukose til en konsentrasjon på 10 mg/ml hadde en pH = 6,7 (Figur 44). Blandingene med mer legemiddel enn TPN fikk en pH som ligger høyere enn ren TPN. Høyest var den for blandingsforholdet 2:1. Det er ingen forskjell mellom de ulike prøvene innenfor hvert av blandingsforholdene.



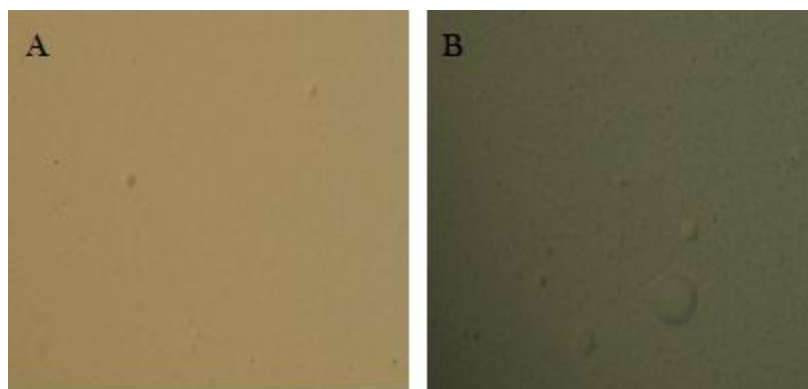
Figur 44: pH-måling av prøver med klindamycin og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Zetapotensialet ligger rundt -30-35 mV for prøver med metronidazol og Numeta G16E (Figur 45). Det er ingen forskjell mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. Alle prøvene hadde et zetapotensial som lå under -30 mV, og dermed innenfor kravet for stabil emulsjon.



Figur 45: Måling av zetapotensialet for prøver med klindamycin og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

I tillegg ble alle blandingsforholdene sett på under mikroskop, og det ble ikke observert noen spesielle forandringer for blandingsforhold 1:1 og 1:33. Derimot blandingsforhold 2:1 så det ut til at det skjedde en liten forandring. Forandringene er avbildet og presentert i Figur 46. Dråpene umiddelbart etter utblanding var små, fine og homogene. Men det ble observert noen større dråper ved fire timers prøvene i to av parallellene. Dette kan indikere på at det kan være et kompatibilitetsproblem ved dette blandingsforholdet.



Figur 46: Mikroskopibilder av prøver med klindamycin og Numeta G16E på ulike tidspunkt etter utblanding (blandingsforhold 2:1) (forstørrelse 100x). A) umiddelbart, B) 4 timer etter sammenblanding

For å oppsummere: Mikroskopibildet av blandingsforhold 2:1 skilte seg litt ut fra de to andre blandingsforholdene. Det ble observert at dråpene i emulsjonen hadde forandret størrelse (se Figur 46). I tillegg ble det registrert at turbiditeten økte. 0,15-0,20 FNU i dette blandingsforholdet sammenliknet med ren TPN, og det ble observert en form for blakking ved den visuelle inspeksjonen ved hjelp av Tyndall-metoden. Alle disse resultatene indikerer på at dette blandingsforholdet var inkompatibelt med Numeta G16E. De to andre blandingsforholdene viser ingen tegn til inkompatibilitet med TPN-blandingen. Aasarød observerte også noen fnugg i 4 timers prøvene med Olimel N5E, men konkluderte med at dette sannsynligvis var forurensing (Aasarød, 2011). I litteraturen har studier for voksne vist at klindamycin er kompatibel med TPN (Trissel et al., 1999; Watson, 1985), noe som motsier funnene gjort i dette prosjektet. Klindamycin i blandingsforhold med mer legemiddel enn TPN bør studeres nærmere.

5.2.3.8 Analyse av blanding med metronidazol

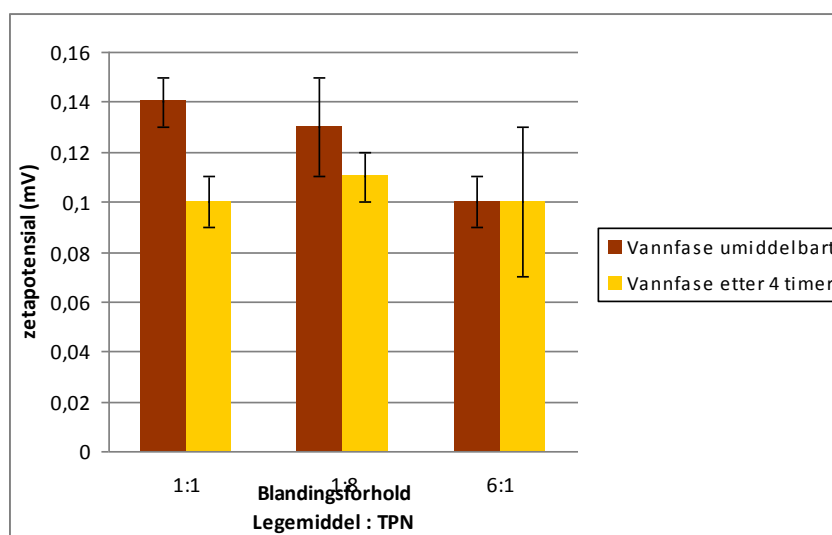
Alle prøvene og blandingsforholdene for metronidazol og Numeta G16E-vannfase overholder kravene for antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ og $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ (Tabell 41). Partikkelinnholdet totalt for de ulike prøvene ligger rundt 100-200 partikler/ml med unntak av de umiddelbare prøvene for blandingsforholdet 1:1. Dette kan være feilkilder som luftbobler som har vært med i prøvetakingen, og gir misvisende resultater.

Tabell 41: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med metronidazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Blandingsforhold	Tid etter utblanding av	Totalt antall partikler/ml	Antall partikler $\geq 25 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler $\geq 10 \mu\text{m/ml}$	Antall partikler
Legemiddel :					

TPN	prøvene				$\geq 5 \mu\text{m/ml}$
1:1	Umiddelbart	453 ± 181	$0,07 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,08$	$2,33 \pm 1,01$
	4 timer	196 ± 49	$0,02 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,10$	$1,07 \pm 0,35$
1:8	Umiddelbart	108 ± 17	$0,18 \pm 0,14$	$0,60 \pm 0,55$	$1,13 \pm 0,61$
	4 timer	102 ± 26	$0,00 \pm 0,00$	$0,07 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,14$
6:1	Umiddelbart	166 ± 116	$0,31 \pm 0,30$	$1,71 \pm 1,13$	$3,02 \pm 2,02$
	4 timer	107 ± 44	$0,00 \pm 0,00$	$0,27 \pm 0,29$	$0,47 \pm 0,48$

Figur 47 viser turbiditeten til de ulike prøvene med metronidazol og Numeta G16E-vannfase i de tre ulike blandingsforholdene. En ser samme trend i to av blandingsforholdene, 1:1 og 1:8, som for ren Numeta G16E-vannfase, hvor turbiditeten er høyere i de umiddelbare prøvene sammenlignet med fire timers prøvene. Sammenlignet med turbiditeten til ren Numeta G16E-vannfase er det ingen merkbare forskjeller i FNU i fire timers prøvene. Turbiditeten til blandingsforhold 6:1 viser ingen forskjell mellom de nylig utblandete prøvene og fire timer senere. Dette kan skyldes at dette blandingsforholdet består av høyere andel legemiddel enn TPN-blandingen.



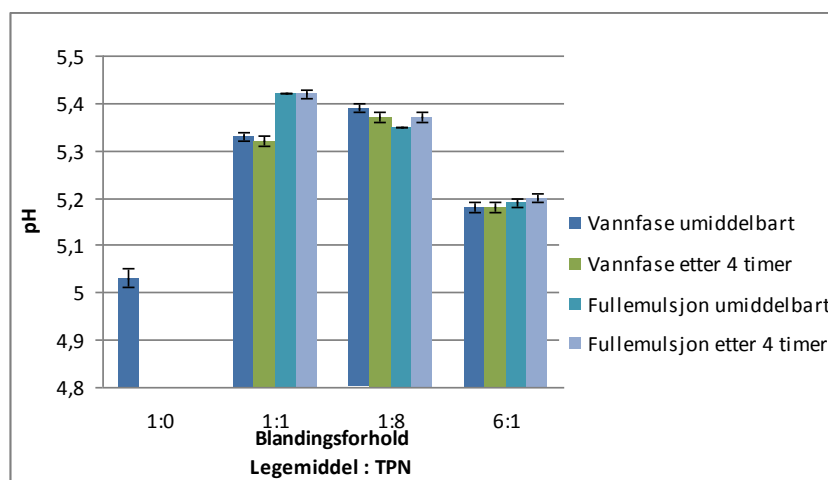
Figur 47: Turbiditet i prøver med metronidazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt \pm standardavvik (n=3)

Tabell 42 viser et sammendrag av observasjoner som ble gjort ved den visuelle inspeksjonen ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med metronidazol og Numeta G16E. Ferdig fortynnet metronidazol viste en nesten usynlig rød stripe ved gjennomlysning med laserpenn. I tillegg ble det observert at løsningen fikk et svakt gulskjær over halogenlys. Ellers ble det ikke observert noen form for partikler i denne kontroll-løsningen. Det ble ikke observert noen uventete resultater for prøver med metronidazol og Numeta G16E, sammenlignet med kontrollene (ren legemiddel og ren TPN-blanding). Det ble heller ikke observert noen form for forandring etter henholdsvis fire og tjuefire timer i de ulike prøvene.

Tabell 42: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med metronidazol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

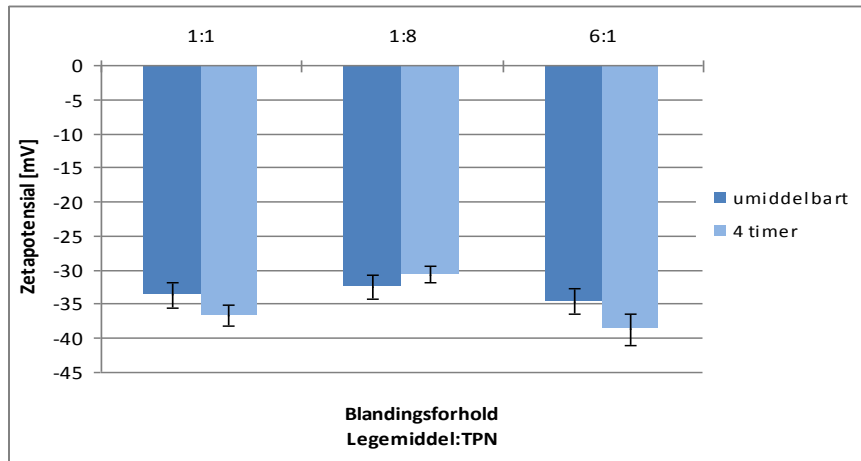
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank (gulskjær?) løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Nesten usynlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:8	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Kjempe svak/usynlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
6:1	Halogenlys	Klar, blank (gulskjær?) løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Ingen synlig rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

pH-verdiene som ble registrert for de ulike prøvene med metronidazol og Numeta G16E er presentert i Figur 48. Ferdig fortynnet metronidazol med en konsentrasjon på 5 mg/ml hadde en pH = 5. Prøvene med både metronidazol og TPN-blanding hadde noe høyere pH enn rent legemiddel, men lavere enn ren Numeta G16E (uten legemiddel), som hadde en pH = 5,4. Prøvene med mest legemiddel (6:1) hadde den laveste pH-verdien. Videre ble det ikke observert noen nevneverdige forandringer mellom de ulike prøvene.



Figur 48: pH-måling av prøver med metronidazol og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Zetapotensialet til alle prøver med metronidazol og Numeta G16E lå under -30 mV, og er presentert i Figur 49. Sammenlignet med verdier fra den stabile TPN-emulsjonen, så er det ingen store forandringer i zetapotensialet.



Figur 49: Måling av zetapotensialet for prøver med metronidazol og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Alle prøvene med metronidazol og Numeta G16E ble analysert under mikroskop, og det ble ikke observert noe spesielle forandringer ved noen av prøvene/blandingsforholdene (bilder ikke vist).

For å oppsummere: Det ble ikke gjort noen funn som tyder på at metronidazol var inkompatibelt med denne TPN-blandingen. Litt forhøyede turbiditetsverdier ble funnet for to av blandingsforholdene, men disse resultatene ble ikke støttet av de andre funnene som partikkeltelling og den visuelle inspeksjonen. Tidligere kompatibilitetsdata har heller ikke påvist noe inkompatibilitet mellom metronidazol og andre TPN-blandinger og PN-blandinger (Baxter, 2012; Trissel et al., 1999; Veltri et Lee, 1996).

5.2.3.9 Analyse av blanding med ondansetron

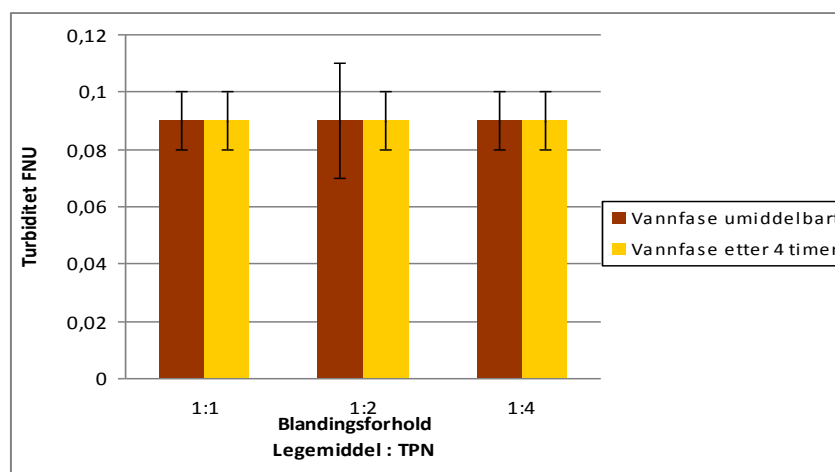
Det er ingen store forandringer i det totale partikkelinnholdet for blandingsforholdet 1:1 og 1:2 (Tabell 43). I blandingsforhold 1:4 har antall partikler i prøvene økt til nesten det doble, men sammenlignet med antall partikler i Numeta G16E-vannfase (partikler rundt 200 partikler/ml), så er ikke dette å betrakte som en stor forandring i partikkelinnholdet. Alle prøvene ligger godt innenfor de gitte Ph. Eur. -kravene (Eur. Pharmacopoeia, 2014b).

Tabell 43: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med ondansetron og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Total antall partikler/ml	Antall partikler ≥25 µm/ml	Antall partikler ≥10 µm/ml	Antall partikler ≥5 µm/ml
1:1	Umiddelbart	188 ± 823	0,02 ± 0,04	0,36 ± 0,14	1,11 ± 0,65

	4 timer	123 ± 46	0,04 ± 0,04	0,13 ± 0,18	2,00 ± 2,63
1:2	Umiddelbart	113 ± 40	1,00 ± 1,56	2,82 ± 4,21	3,76 ± 4,80
	4 timer	76 ± 34	0,07 ± 0,12	0,33 ± 0,42	0,49 ± 0,52
1:4	Umiddelbart	82 ± 23	0,07 ± 0,07	0,31 ± 0,31	0,93 ± 0,48
	4 timer	168 ± 64	0,11 ± 0,19	0,60 ± 0,75	1,02 ± 0,91

Det ble ikke registrert noen forandring i turbiditeten for de ulike blandingsforholdene med ondansetron og Numeta G16E-vannfase (Figur 50).



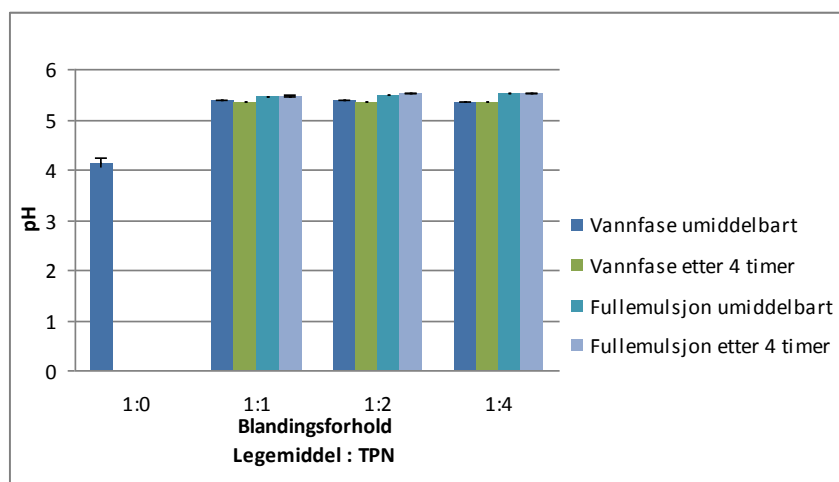
Figur 50: Turbiditet i prøver med ondansetron og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Heller ikke ved gjennomlysning med hjelp av Tyndall-metoden ble det observert noe uventet for prøver med ondansetron og Numeta G16E (Tabell 44). Det ble ikke observert noen forandring med økende tid i prøver som ble undersøkt etter fire timer og tjuefire timer.

Tabell 44: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med ondansetron og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

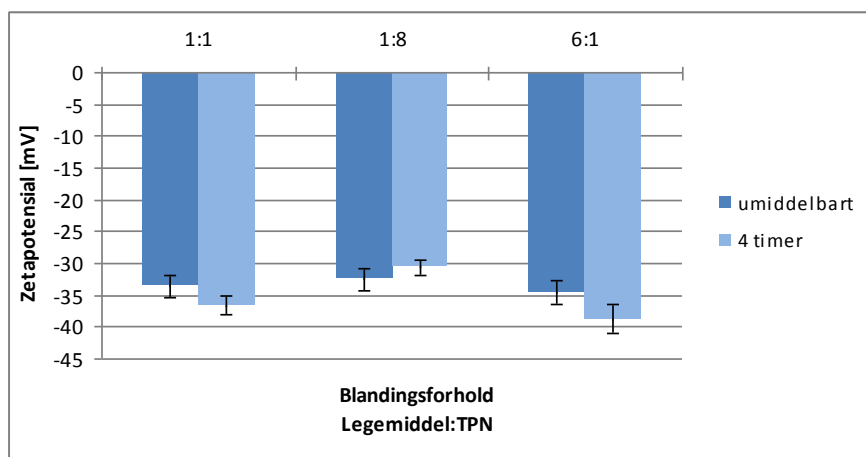
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Veldig svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:2	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:4	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Middels sterk rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Fortynnet ondansetron med glukose til en konsentrasjon til 0,2 mg/ml hadde pH = 4,1 (Figur 51). Alle blandinger hadde en pH som lå nær pH for den rene TPN-blandingen. Videre ble det ikke observert noe forandring i pH for de ulike blandingsforholdene etter 4 timer.



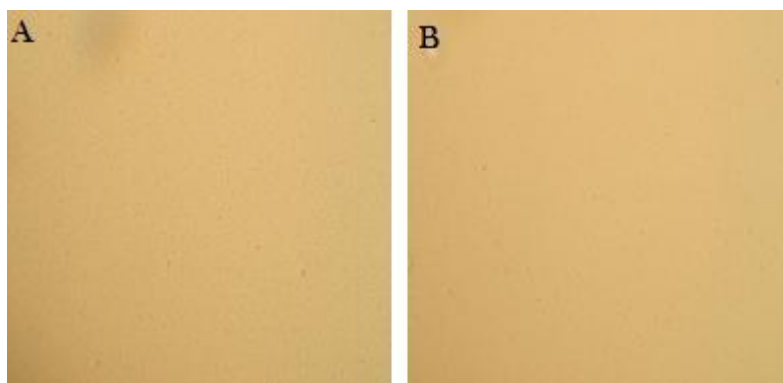
Figur 51: pH-måling av prøver med ondansetron og Numeta G16E i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Det er ingen vesentlige forandringer i zetapotensialet for de ulike blandingsforholdene med ondansetron og NumetaG16E sammenlignet med zetapotensialet for stabil TPN-emulsjon (kapittel 5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E) (Tabell 43). Alle blandingsforholdene ligger innenfor zetapotensialet de gitte kravene for en stabil TPN-blanding..



Figur 52: Måling av zetapotensialet for prøver med ondansetron og Numeta G16E (fullemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

I motsetning til prøver med ondansetron og Kabiven, ble det ikke observert noen tegn til dråpevekst eller destabilisering av prøver med ondansetron og Numeta G16E (Figur 53). Dette gjaldt alle blandingsforhold og prøver etter fire timer.



Figur 53: Mikroskopibilder av prøver fra blandinger av ondansetron og Numeta G16E i blandingsforhold 1:1 (forstørrelse 100x). A) umiddelbart etter sammenblanding, B) 4 timer etter sammenblanding

For å oppsummere: Det ble ikke funnet noen resultater som tydet på at ondansetron var inkompatibel med Numeta G16E. Dette var litt uventet, ettersom den andre TPN-blandingen testet i denne studien (Kabiven) viste tydelige tegn på destabilisering av emulsjonen. Dette kan skyldes at de to blandningene har forskjellig sammensetning og at beregningene og blandingsforhold er tilpasset barn i ulike aldersgrupper. Dermed er det forskjellige doser og blandingsforhold som er relevante. Dette understreker betydningen av å ha dokumenterte kompatibilitetsdata for spesifikke aldersgrupper. Ekstrapolering fra en TPN-blanding til en annen, eller fra voksen til barn, bør ikke forekomme. I litteraturen er det som tidligere nevnt, én artikkel (Trissel et al., 1999) som beskriver at ondansetron forårsaket ”oiling out” av fullemulsjonen når legemidlet ble blandet med 3-i-1 TPN-blanding, mens andre studier ikke har vist det samme (Husson et al., 2003).

5.2.3.10 Analyse av blanding med paracetamol

Det totale partikkelinnholdet i blandingsforhold 1:1 og 1:4 viser samme trend, hvor partikkelinnholdet synker noe fra de umiddelbare prøvene til fire timers prøvene (Tabell 45). Derimot blandingsforhold 2:1 viser to ulike trender avhengig av to ulike produsenter for paracetamol (umiddelbart/4 timer I = Fresenius Kabi, umiddelbart/4 timer II = B. Braun). Det var kun det ene blandingsforholdet som ble testet med paracetamol fra to produsenter. Prøvene utført med paracetamol fra Fresenius Kabi viser veldig høye verdier for de umiddelbare prøvene som ikke overholder de gitte Ph. Eur. -kravene (Eur. Pharmacopoeia, 2014c). Disse verdiene synker kraftig fire timer etter sammenblanding av prøvene. derimot prøver utført med paracetamol fra B. Braun viser en annen trend, hvor det totale partikkelinnholdet øker mellom de umiddelbare og fire timers prøvene. De store forskjellene mellom de to ulike produsentene av paracetamol kan fremkomme på grunn av forskjellig pH

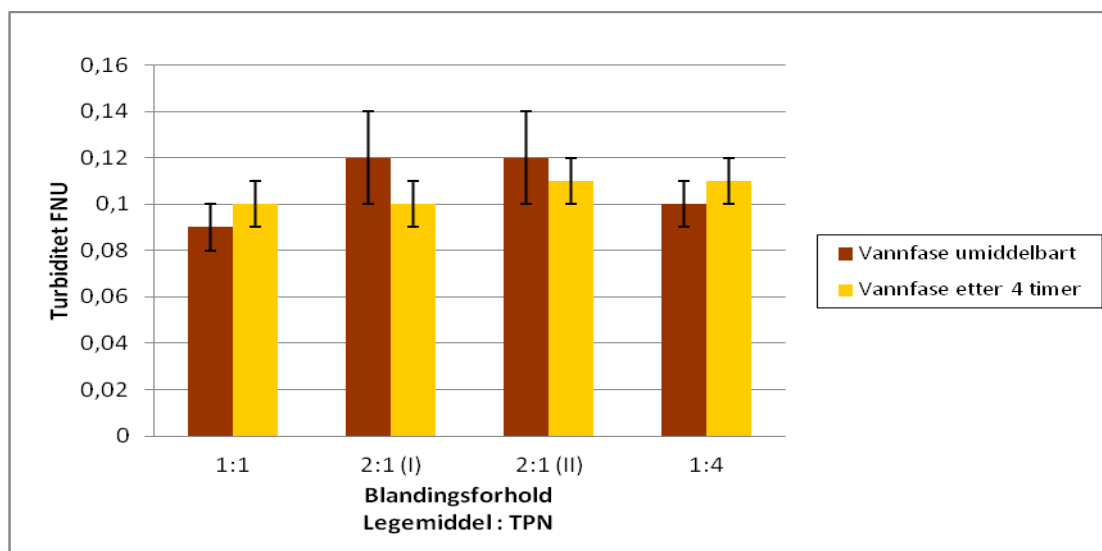
til de to preparatene. I preparatomtalene er det oppgitt at pH-verdien til begge preparatene er: paracetamol Fresenius Kabi pH = 5,0-7,0 mens paracetamol B. Braun pH = 4,5-5,5.

Tabell 45: Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) i prøver med paracetamol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold Legemiddel : TPN	Tid etter utblanding av prøvene	Total antall partikler/ml	Antall partikler ≥25 µm/ml	Antall partikler ≥10 µm/ml	Antall partikler ≥5 µm/ml
1:1	Umiddelbart I	361 ± 205	0,09 ± 0,15	0,31 ± 0,04	1,40 ± 0,35
	4 timer I	82 ± 40,0	0,02 ± 0,04	0,07 ± 0,12	0,49 ± 0,21
2:1	Umiddelbart I	9690 ± 1270	2,11 ± 1,41	166 ± 124	396 ± 198
	4 timer I	169 ± 95	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,24	0,84 ± 0,51
	Umiddelbart II	97 ± 31	0,33 ± 0,12	3,76 ± 1,78	6,47 ± 3,81
	4 timer II	2683 ± 119	0,16 ± 0,08	7,96 ± 0,54	30 ± 1,30
1:4	Umiddelbart I	131 ± 62,83	0,04 ± 0,08	0,33 ± 0,27	0,98 ± 0,38
	4 timer I	75 ± 20,57	0,04 ± 0,08	0,11 ± 0,10	0,38 ± 0,23

I) paracetamol fra Fresenius Kabi, II) paracetamol fra B. Braun (Appendiks B)

Det ble ikke observert store forandringer i turbiditet mellom de tre ulike blandingsforholdene for paracetamol og Numeta G16E-vannfase (Figur 54). Det ble heller ikke observert store endringer mellom umiddelbare og fire timers prøvene. På grunn av det høye partikkelinnholdet var det forventet at blandingsforhold 2:1 (I) skulle være mye mer turbid enn blandingsforhold 2:1 (II). Sammenlignet med stabil Numeta G16E (FNU = 0,14) var disse blandingsforholdene noe mindre turbide, og dette kan være fordi paracetamol i seg selv ikke er så turbid.



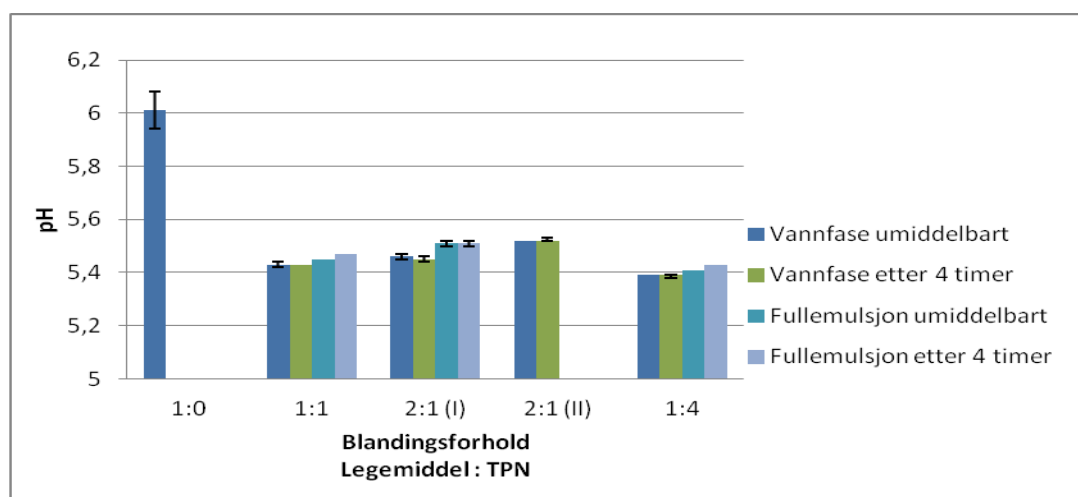
Figur 54: Turbiditet i prøver med paracetamol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3). (I) = Numeta G16E og paracetamol Fresenius Kabi og (II) = Numeta G16E og paracetamol B. Braun

Det ble ikke observert utfelling eller partikler i noen av blandingsforholdene for prøver med paracetamol og Numeta G16E (Tabell 46). Det ble kun observert noen støvkorn i blandingsforhold 2:1 over halogenlys, og dette samsvarer ikke med resultatene fra partikkeltellingen men stemmer overens med resultatene fra turbiditeten. Videre ble det ikke observert noen forandringer fire og tjue timer etter sammenblanding av prøvene.

Tabell 46: Visuell inspeksjon ved hjelp av Tyndall-metoden for prøver med paracetamol og Numeta G16E (vannfase) i tre ulike blandingsforhold

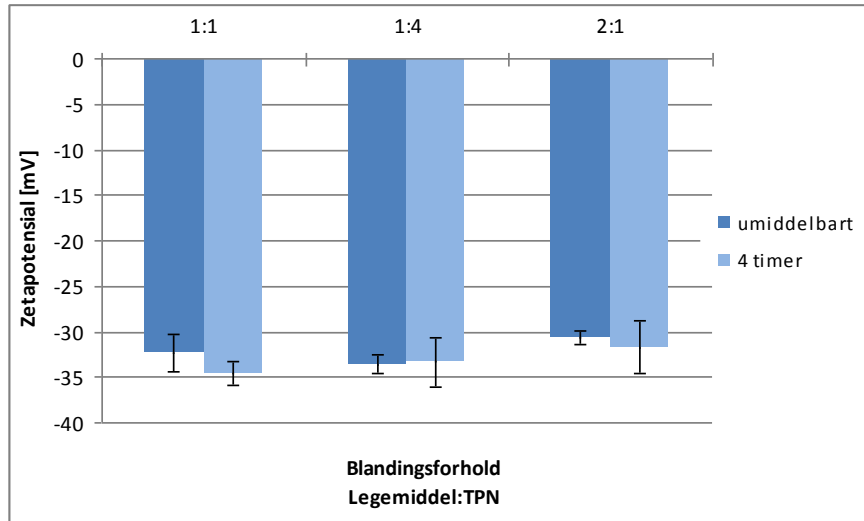
Blandingsforhold Legemiddel : TPN		Observasjoner		
		Umiddelbart etter utblanding	4 timer etter utblanding	24 timer etter utblanding
Fortynnet legemiddel	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Veldig svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:1	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
1:4	Halogenlys	Klar, blank løsning	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring
2:1	Halogenlys	Klar, blank løsning → noen støvkorn?	Ingen forandring	Ingen forandring
	Laserpenn	Veldig svak rød stripe	Ingen forandring	Ingen forandring

Ferdig fortynnet paracetamol hadde pH = 6,01 (Paracetamol Fresenius Kabi) (Figur 55). Det skjedde ingen pH forandring i de ulike blandingsforholdene. Det ble registrert en liten forskjell mellom blandeforhold 2:1 serie I (Fresenius Kabi) og 2:1 serie II (B. Braun). Sammenlignet med Numeta G16E (kapittel 5.2.2 Karakterisering av Numeta G16E) ligger pH-verdien til alle blandingsforholdene i samme område.



Figur 55: pH-måling av prøver med paracetamol og Numeta i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Zetapotensialet til prøver med paracetamol og Numeta G16E viste ingen store forandringer mellom de ulike blandingsforholdene (Figur 56). Det ble heller ikke registrert forandringer i zetapotensialet mellom de umiddelbare og fire timer prøvene.



Figur 56: Måling av zetapotensialet for prøver med paracetamol og Numeta (fettemulsjon) i tre ulike blandingsforhold, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Prøver med paracetamol og Numeta G16E ble mikroskopert. Det ble observert små, fine og homogene dråper. Mikroskopbildene viste ikke tegn til destabilisering av emulsjonen (bilder ikke vist).

For å oppsummere: Verken prøvene med fullemulsjonen eller vannfasen viste ikke tegn til destabilisering eller utfelling, bortsett fra de tvetydige resultatene som ble funnet ved partikkeltellingen for blandingsforhold 2:1. Disse resultatene samsvarte ikke de andre resultatene fra turbiditet og Tyndall-metoden. Derfor kunne det ha vært nyttig å se litt enda nærmere på dette blandingsforholdet. Paracetamol har i følge produsenten (Baxter) vist seg å være kompatibel med Numeta G16E i tester med doser og konsentrasjoner relevant for voksne (Baxter, 2012).

5.2.4 Oppsummering av funn for blandinger til nyfødte og små barn

De ti legemidlene ampicillin, ceftazidim, deksametason, fenytoin, flukonazol, furosemid, klindamycin, metronidazol, ondansetron og paracetamol ble testet i blandinger med Numeta G16E i blandingsforhold som dekker sannsynlige blandingsforhold i slangen dersom legemidlet gis i parallellinfusjon med Numeta G16E til barn mellom 1 og 20 kg. Ampicillin

viste tegn til å være inkompatibel med Numeta G16E. Blandingsforholdet 2:1 viste høye partikkelverdier, og økning av turbiditet mellom umiddelbare og fire timers prøvene. I tillegg viste blandingsforhold 1:1 sprikende resultater, og disse bør gjentas for å kunne konkludere noe med sikkerhet. Fenytoin viste å være inkompatibel med fortynningsmediet, og derfor kan en ikke basere seg på resultatene fra denne studien. Men sannsynligvis er fenytoin inkompatibel med Numeta G16E, på grunn av pH til Numeta G16E er for langt unna den alkaliske pH hvor fenytoin er i løsning. Furosemid formet krystaller i et av blandingsforholdene, og det er usikkerheter om emballasjen har en påvirkning på denne utfellingen. Dette må undersøkes videre for å komme til en konklusjon om inkompatibilitet. Klindamycin viste seg å være inkompatibel med Numeta G16E. Mikroskopbildene viste forandret dråpestørrelse av emulsjonen i blandingsforhold 2:1. Det ble også registrert en økning i turbiditet på 0,15-0,20 FNU, og synlig blakking ved gjennomlysning med halogenlys (Tyndall-metoden). Paracetamol viste sprikende resultater for blandingsforhold 2:1. For å konkludere med at paracetamol er inkompatibel med Numeta G16E, må det derfor gjøres flere tester. Derimot de resterende legemidlene (ceftazidim, flukonazol, deksametason, metronidazol og ondansetron) viste ingen tegn til inkompatibilitet i settet av tester, og kan sies å være kompatibel med Numeta G16E

6 Konklusjon

Denne studien har undersøkt kompatibilitet mellom et utvalg parenterale legemidler og to TPN-blandinger i doser og konsentrasjoner tilpasset barn. En TPN-blanding for barn fra 2 år og oppover (10-50 kg), Kabiven, ble undersøkt i kombinasjon med tre legemidler (ampicillin, ondansetron og paracetamol) som tidligere har vært testet i kombinasjon med Olimel N5E til denne gruppen. Hovedfokuset var derimot på en TPN-blanding for nyfødte og barn opptil 2 år (1-20 kg) kalt Numeta G16E. Denne ble testet i kombinasjon med de 10 legemidlene ampicillin, ceftazidim, deksametason, fenytoin, flukonazol, furosemid, klindamycin, metronidazol, ondansetron og paracetamol.

To av de tre legemidlene som ble testet med Kabiven viste seg å være inkompatible: ampicillin og ondansetron. Det ble registrert en økning i pH ($\text{pH} = 7,5-8,5$) for prøver med ampicillin og Kabiven, som kan være årsaken til en utfelling av tungtløselig kalsiumfosfat. Tilsvarende studier med Olimel N5E og ampicillin viste ingen tegn til uforlikelighet. Ondansetron viste seg å destabilisere Kabiven-emulsjonen i løpet av fire timer etter utblanding av prøvene. Heller ikke for dette legemidlet var det gjort tilsvarende funn med Olimel N5E. Paracetamol viste seg derimot å være kompatibel med Kabiven, som den også var med Olimel N5E. Det ble konkludert med at sammensetning og produksjon av TPN-blandingen må ha betydning for om blandingen er kompatibel med de forskjellige legemidlene. Dette understreker at ekstrapolering av kompatibilitetsdata fra en TPN-blanding til en annen ikke må forekomme.

Numeta G16E ble testet med ti legemidler, hvorav to var klart inkompatible med Numeta G16E: ampicillin og fenytoin. Det ble observert blakking i prøvene med ampicillin og Numeta G16E, noe som samsvarte med økte turbiditetsmålinger i prøvene. Fenytoin var ikke kompatibel med pH i rekonstitueringsmediet (0,9 % natriumklorid), og felte ut umiddelbart. Fenytoin fungerer som en positiv kontroll og viser hva som skjer når noe feller umiddelbart. Fenytoin er inkompatibel med Numeta G16E på grunn av den store forskjellen i pH mellom TPN-blandingen og legemidlet.

Av de ti legemidlene som ble testet med Numeta G16E, var det tre legemidler som det må testes videre for å kunne konkludere noe med sikkerhet. Furosemid utviklet krystaller i Tyndall-rørene i et av blandingsforholdene, men dette ga ikke utslag på det totale

partikkelinnholdet. Et av blandingsforholdene med klindamycin viste tegn til blakking fire timer etter utblanding, og dette ga utslag på turbiditeten som også økte. Videre ble det registrert tvetydige resultater for et av blandingsforholdene med paracetamol og Numeta G16E. Dette var ikke forventet med tanke på at ingen kompatibilitetsstudier tidligere har påvist noe lignende. Disse tre legemidlene bør altså undersøkes videre.

De legemidlene som ikke viste tegn til inkompatibilitet med Numeta G16E var: ceftazidim, deksametason, flukonazol, metronidazol og ondansetron. Basert på det faktum at det i denne studien er det brukt et helt sett med tester for å se etter ulike indikatorer for inkompatibilitet, og ingen viser tegn som peker i den retningen, så er det rimelig å konkludere med at disse legemidlene kan gis som parallellinfusjon sammen med TPN-blandingen Numeta G16E til barn i vektklassen 1-20 kg. Likeledes kan paracetamol gis i parallellinfusjon med Kabiven til barn i vektklassen 10-50 kg.

7 Fremtidsperspektiver

Ettersom det ble konkludert med at noen blandinger mellom Numeta G16E og legemidler bør studeres videre, er dette et opplagt sted å begynne. Dette gjelder i første omgang: paracetamol (2:1) og furosemid (9:4) og klindamycin (2:1). Her er det også relevant å legge til flere blandingsforhold for å forsøke å identifisere årsaken til en eventuell inkompatibilitet.

Ettersom denne typen data etterspørres i klinisk praksis, ville det være interessant å utvide datasettet med å teste flere legemidler på samme TPN-blanding, Numeta G16E, men også å undersøke andre TPN-blandinger som er beregnet for barn; både produkter fra forskjellig produsenter og indisert til forskjellig aldersgrupper.

8 Referanser

- Aasarød, K. (2011). *Metodeutvikling og innledende kompatibilitetsstudie mellom antiinfektiva og Olimel N5E gjennom Y-sett infusjon til barn fra 10 - 50 kg*. Universitetet I Tromsø.
- Baxter. (2012). Drug Stability Assesment for Numeta - part 1. (M. Backman, Ed.). Belgia: Baxter.
- Blandetabeller, B. (2014). Den Norske legeforeningen. Retrieved from <http://www.legeforeningen.no>
- BNF for Children. (2014). *BNF for Children, Paediatric Formulary Commitee*. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press & RCPCH Publications Ltd. Retrieved from <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/current/>
- Collins, J. L., & Lutz, R. J. (1991). In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart & Lung : The Journal of Critical Care*, 20, 271–277.
- Couch, P. Johnson, C.E. Jacobson, P. (1992). Stability of fluconazole and amino acids in parenteral nutrient solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49(6), 4.
- 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. doi:10.1097/01.mco.0000165009.24202.64
- 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. doi:10.1016/S0378-5173(01)00626-3
- Driscoll, D. F. P., Nehne, J. P., Peterss, H., Klutsch, K. P., Bistrrian, B. R. M. P., & Niemann, W. P. (2006). Physical Assessments of Lipid Injectable Emulsions Via Microscopy: A Comparison to Methods Proposed in United States Pharmacopeia Chapter 729. *Int J Pharm Compd*, 10(4), 309–315. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974264>
- Driscoll, D. F., Thoma, A., Franke, R., Klütsch, K., Nehne, J., & Bistrrian, B. R. (2009). Lipid globule size in total nutrient admixtures prepared in three-chamber plastic bags. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 66, 649–656. doi:10.2146/ajhp080164
- Dunham, Bruce Khazanie, Prabhaker G. Meade, Glen Craft, Teresa Nichols, Kim Marcuard, S. (1991). The solubility og calcium and Phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 15(6), 608–611. doi:10.1177/0148607191015006608

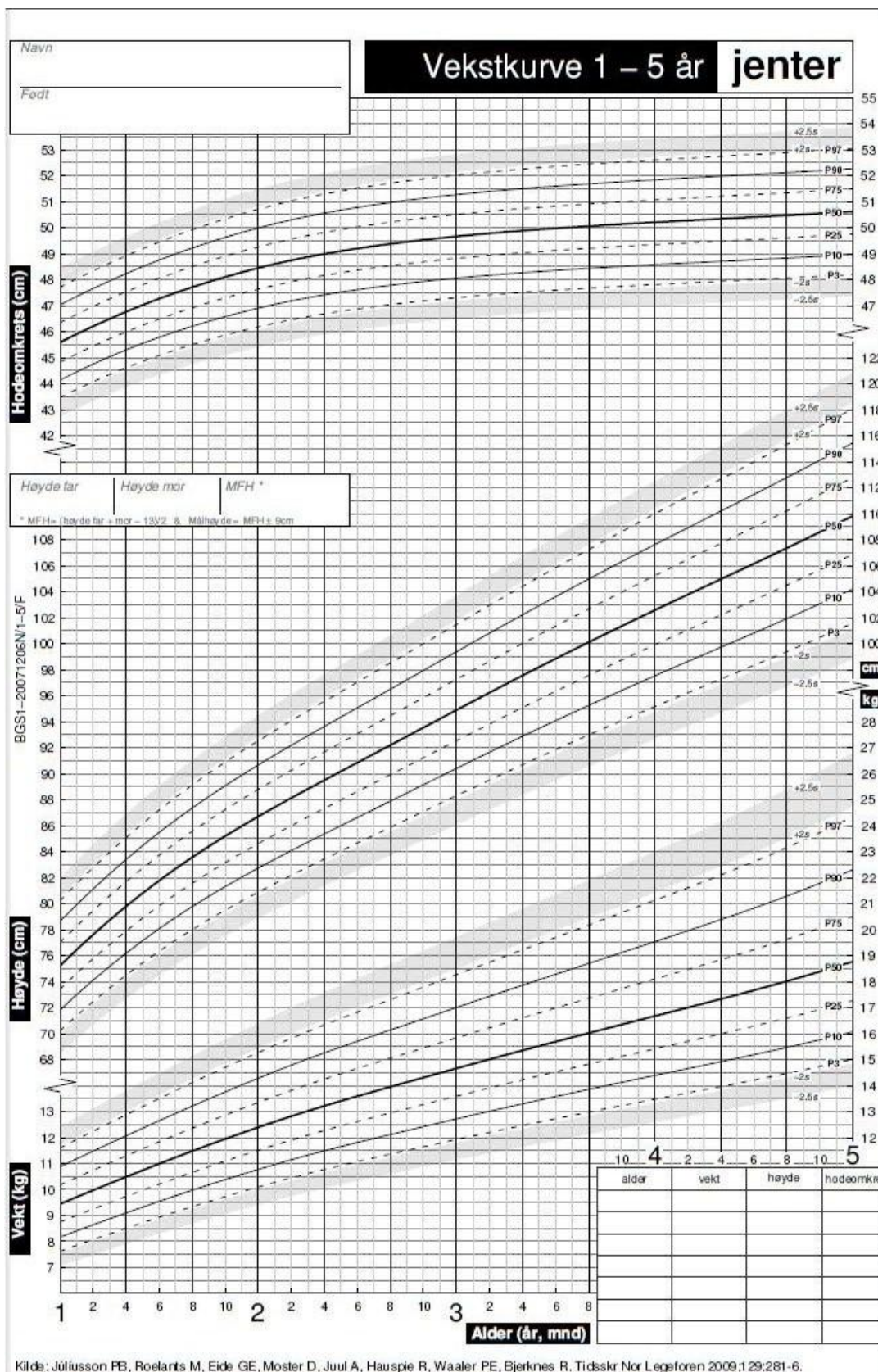
- Eggert, L. D., Rusho, W. J., MaKay, M. W., & Chan, G. M. (1982). Calcium and phosphorus compatibility in parenteral nutrition solutions for neonates. *Am J Health Syst Pharmof Health-System Pharmacy*, 39(January), 5.
- Eur.Pharmacopoeia. (2014a). 2.2.1. Clarity And Degree Of Opalescence Of Liquids. Retrieved May 07, 2014, from http://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCsQFjAA&url=http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/02_methods_of_analysis/2.2.__physical_and_physicochemical_methods/2.2.1.%20Clarity%20and%20degree%20of%20opalescence%20of%20liquids.pdf&ei=nKFqU4D1Ioqp0QWRwYDoAg&usg=AFQjCNGkQ2uSfwIXTP960IU0qW4aoQVbJQ&bvm=bv.66330100,d.d2k
- Eur.Pharmacopoeia. (2014b). 2.9.19 Particulate contamination: sub-visible particles. Retrieved May 07, 2014, from https://www.google.no/url?q=http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/02_methods_of_analysis/2.9.__pharmaceutical_technical_procedures/2.9.19.%20Particulate%20contamination%20sub-visible%20particles.pdf&sa=U&ei=YoBqU-vNF9Sa0AWnr4DoDg&ved=0CCAQFjAA&usg=AFQjCNFyG5-DjK3avcvGHeKUsHgT0I1gCA
- Eur.Pharmacopoeia. (2014c). 2.9.20. Particulate Contamination: Visible Particles. Retrieved May 07, 2014, from https://www.google.no/url?q=http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/02_methods_of_analysis/2.9.__pharmaceutical_technical_procedures/2.9.20.%20Particulate%20contamination%20visible%20particles.pdf&sa=U&ei=eXxqU-uaOMLG0QX-2YHIBQ&ved=0CCIQFjAA&usg=AFQjCNGsda2PZQiJttMSCjZQja9nr94qg
- Hill, S. E., Goo, E. D. H., Wippo, P. E., Perkinson, J. C., & Heldman, L. S. (1996). Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 20(1). Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/230228259?accountid=17260>
- Husson, E., Crauste-Manciet, S., Hadj-Salah, E., Segquier, J.-C., & Brossard, D. (2003). Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixtures during simulated Y-site infusion. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, 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. doi:10.1097/00003246-199010000-00022
- Koletzko, Berthold Hunt, Joanne Krohn, Kathrin Shamir, Raanan Goulet, O. (2005). ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. *Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41.
- Martindale. (2014). Martindale; The Complete Drug Reference. London, UK: The Pharmaceutical Press. Retrieved from <https://www.medicinescomplete.com/about/index.htm>

- Newton, D. W., & Driscoll, D. F. (2008). Calcium and phosphate compatibility: Revisited again. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(1), 73–80. doi:Doi 10.2146/Ajhp070138
- SPC Cefotaxim Fresenius Kabi. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/08-5667.pdf
- SPC Dalacin Pfizer. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06111.pdf
- SPC Fluconazol B. Braun. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/07-5146.pdf
- SPC Furix Takeda Nycomed. (2014). Norge: Statens Legemiddelverk. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06816.pdf
- SPC Kabiven Fresenius Kabi. (2014). *Statens Legemiddelverket*. Retrieved May 06, 2014, from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1999-01181.pdf
- SPC Metronidazol Baxter Viaflo. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/03-1638.pdf
- SPC Numeta G16E Baxter. (2014). *Statens Legemiddelverket*. Statens Legemiddelverket. Retrieved May 06, 2014, from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/09-7178.pdf
- SPC Ondansetron Fresenius Kabi. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/06-3900.pdf
- SPC Paracetamol Fresenius Kabi. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/09-6966.pdf
- SPC Pentrexyl Bristol Meyer-Squibb. (2014). Norge: Statens Legemiddelverket. Retrieved from http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/12-9275.pdf
- SPC Phenydan Desitin Arzneimittel GmbH. (2012). *Summary of product characteristics (SPC)*.
- Spigset, O., Aass, H., Bjørner, T., Kummen, A. M., Melien, Ø., Ormaasen, V., ... Wang, S. (2014). T23.1.3 Parenteral ernæring. *Norsk Legemiddelhandboka*. Retrieved May 06, 2014, from <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/saker/++tpn/25255>
- Staven, V. (2011). *Kompatibilitet mellom legemidler og TPN gitt som parallellinfusjon til pediatriske pasienter*. Universitetet i Tromsø.
- Staven, V., Waaseth, M., Wang, S., Grønlie, I., & Tho, I. (n.d.). Utilization of the Tyndall effect for enhanced visual detection of particles in compatibility testing of intravenous fluids: Validity and reliability. *Am J Health-Syst Pharm*.

- Trissel, L. A. (2014). *Handbook on injectable drugs* (p. XVII, 1719 s.). Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved from <http://www.medicinescomplete.com/mc/hid/current/search.htm>
- Trissel, L. A., & Bready, B. B. (1992). Turbidimetric assessment of the compatibility of taxol with selected other drugs during simulated Y-site injection. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49, 1716–1719.
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J. F., Baker, M. B., Walter, W. V., & Mirtallo, J. M. (1997). Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm*, 54(11), 1295–1300. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179351>
- 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 23(2), 67–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081995>
- U.S.Pharmacopeia. (2013). <729> *Globule size distribution in lipid injectable emulsions* (36th ed., p. 3). Retrieved from http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c729.html
- Veltri, M., & Lee, C. K. (1996). Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs. *Am J Health Syst Pharm*, 53(21), 2611–2613. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8913390>
- Watson, D. (1985). Piggyback Compatibility of Antibiotics with Pediatric Parenteral Nutrition Solutions. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 9(2), 5. doi:10.1177/0148607185009002220

Appendiks A

Oversikt over en vekstkurve fra vekststudien



Appendiks B

Oversikt over dosering, fortynningsmediet, holdbarhet og administrasjon av de ulike legemidlene

Tabell A-47: Oversikt over legemidler brukt, og anbefalt dosering, fortynningsmediet, holdbarhet og administrering.

Virkestoff	Blandbarhet	Dosering	Administrering	Oppbevaring/kommentar
Furosemid; 10 mg/ml	NaCl 0,9 % (BNF, King Guide)	Kontinuerlig inf.: 1 mnd-18 år: 0,1-2 mg/kg/time Intravenøs inf: 1 mnd.-12 år: 2-5 mg/kg opptil 4 ganger daglig (maks 1 g daglig).	Fortynn med NaCl 0,9 % til kons. på 1-2 mg/ml. Doser inntil 2 mg/kg: injeksjon over 1-3 min (maks. 0,5 mg/kg/min). Doser over 2 mg/kg: infusjon over 20-30 min (NBF).	Holdbarhet: 24 timer i RT. (NBF) Fortynnet løsning; 12 timer i RT og 24 timer i KJ (NBF)
Fenytoin	NaCl 0,9 % eller glukose 5 % (SPC)	Nyfødte-12år: startdose 20 mg/kg, videre 2,5-5 mg/kg to ganger daglig (BNF)	Maks anbefalt konsentrasjon: 10 mg/ml med NaCl. Hastighet: 1 mg/kg/min (maks: 50 mg/min) (BNF)	
Deksametason; 4 mg/ml	NaCl 0,9 % eller glukose 5 % (NBF)	Inflammasjon/allergi: Langsom infusjon: 1 mnd.-12 år: 0,1-0,4mg/kg/dag på 1-2 doser. (Max. 20 mg daglig)	Anbefalt konsentrasjon 0,5 mg/ml (NBF). Gis over 15-20 min	Fortynnet løsning; 12 timer i RT og 24 timer i KJ (NBF)
Paracetamol; 10 mg/ml	NaCl 0,9 % eller glukose 5 % (NBF)	Nyfødte: 10mg/kg hver 4-6 time (maks 30 mg/kg/dag) (BNF) ≤ 10 kg: 7,5 mg/kg (maks 30 mg/kg daglig) >10 kg-33 kg; 15 mg/kg (maks 60 mg/kg, ikke over 2 g) (SLV)	Anbefalt konsentrasjon ved fortynning; 10 mg/ml (BNF). Bør gis over 15 minutter	Anbrutt hetteglass; 12 timer i RT Fortynnet løsning; 1 time i RT, inkl. inf. tid
Ondansetron; 2 mg/ml	NaCl 0,9 % eller glukose 5 % (SPC, BNF,NBF)	Kvalme/oppkast (cyt/radiot.): Intravenøs infusjon over 15 min: 6 mnd.-18 år: 5 mg/m ² så oral, eller 0,15 mg/kg hver 4. time (inntil. 3 doser) så oral. (Maks 8 mg singel dose, 32 mg totalt.) (BNF)	Kan gis ufortynnet eller fortynnet videre. Anbefalt konsentrasjon ved fortynning; 0,5 mg/ml (NBF).	Fortynnet løsning; 12 timer i RT og 24 timer i KJ (NBF)
Ampicillin	NaCl 0,9 % (NBF)	Nyfødte under 7 dager: 30-50 mg/kg hver 12.time Nyfødte 7-21 dager: 30-50 mg/kg hver 8.time Nyfødte 21-28 dager: 30-50 mg/kg hver 6.time 1 mnd – 18 år: 25-50 mg/kg hver 6.time (maks 500 mg) (BNF)	Anbefalt konsentrasjon ved fortynning: 50 mg/ml (NBF)	Fortynnet løsning; 8 timer i RT
Ceftazidim; 500 mg, 1 g og 2 g	NaCl 0,9 % eller glukose 5 % (NBF)	Nyfødte under 7 dager: 25 mg/kg hver 24.time Nyfødte 7-21 dager: 25 mg/kg hver 12.time Nyfødte 21-28 dager: 25 mg/lg hver 8.time 1mnd-18år: 25-50 mg/kg hver 8.time (maks 6-9g daglig) (BNF)	Anbefalt maks konsentrasjon ved infusjon: 40 mg/ml. Gis over 20-40 minutter (NBF)	Fortynnet løsning; 12 timer i RT og 24 timer i KJ (NBF)
Flukonazol; 2 mg/ml	-	Nyfødt under 2 uker: 3-12 mg/kg første dag, videre 3 mg/kg hver 72 time	Over minst 10-30 minutter, men ikke raskere enn 5 ml/min. Doser	Anbrutt løsning; 12 timer i RT og 24 timer i KJ (NBF)

		2-4 uker: 3-12 mg/kg første dag, videre 3 mg/kg hver 48 time 1mnd-12år: 3-12 mg/kg første dag, videre 3 mg/kg/dag (maks 400mg) (BNF)	over 6 mg/kg/døgn gis over 2 timer (NBF)	
Klindamycin: 150 mg/ml	NaCl 0,9 % eller glukose 5 % (BNF)	1mnd-12år: 3,75-6,25 mg/kg x 4, kan økes til 10 mg/kg x 4 (BNF)	Fortynning: maks 18 mg/ml (NBF, BNF). Gis over 10-60 minutter, med maks infusjonshastighet på 20 mg/kg/time ⁵	Fortynnet løsning; 12 timer i RT og 24 timer i KJ (NBF)
Metronidazol: 5 mg/ml	-	Anaerob infeksjon: Nyfødte-2mnd: 7,5 mg/kg hver 12.time 2mnd-18år: 7,5 mg/kg (maks 500 mg) hver 8.time Forebyggende før operasjon: Nyfødt: 20-30 mg/kg 30 min før operasjonen 1mnd-12år: 30 mg/kg (maks 500 mg) 30 min før operasjon (BNF)	Gis ufortynnet (NBF). Gis over 20-60 minutter (NBF).	Anbrutt pose: 12 timer i RT (lysbeskyttet) (NBF)

Appendiks C

Oversikt over innholdet i de ulike produktene brukt under analysene

Tabell A-48: Oversikt over innhold i Kabiven (Fresenius Kabi) 2053 ml etter utblanding.

Innholdsstoffer	Mengde
Renset soyaolje	80 g
Glukose (vannfri)	200 g
Alanin	9,6 g
Arginin	6,8 g
Aspatinsyre	2,0 g
Glutaminsyre	3,4 g
Glysin	4,7 g
Histidin	4,1 g
Isoleusin	3,4 g
Leucin	4,7 g
Lysin	5,4 g
Metionin	3,4 g
Fenylalanin	4,7 g
Prolin	4,1 g
Serin	2,7 g
Treonin	3,4 g
Tryptofan	1,1 g
Tyrosin	0,14 g
Valin	4,4 g
Kalsiumklorid	0,44 g
Natriumglyserofosfat (vannfri)	3,0 g
Magnesiumsulfat	0,96 g
Kaliumklorid	3,6 g
Natriumacettat	2,9 g
Hjelpestoffer	
Rensede fosfolipider fra egg	
Natriumhydroksid	
Glyserol	
Eddiksyre, konsentrert	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	5,6

Kilde; SPC Kabiven®, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1999-01181.pdf

Tabell A-49: Oversikt over innhold i Numeta® G16E (Baxter) 500 ml etter utblanding.

Innholdsstoffer	Mengde	Mengde
	Aktivert tokammer pose 376 ml	Aktivert trekammer pose 500 ml
Alanin	1,03 g	1,03 g
Arginin	1,08 g	1,08 g
Aspartinsyre	0,77 g	0,77 g
Cystein	0,24 g	0,24 g
Glutaminsyre	1,29 g	1,29 g
Glysin	0,51 g	0,51 g
Histidin	0,49 g	0,49 g
Isoleucin	0,86 g	0,86 g
Leucin	1,29 g	1,29 g
Lysin	1,42 g	1,42 g
Metionin	0,31 g	0,31 g
Ornitin	0,32 g	0,32 g
Fenylalanin	0,54 g	0,54 g
Prolin	0,39 g	0,39 g
Serin	0,51 g	0,51 g
Taurin	0,08 g	0,08 g
Treonin	0,48 g	0,48 g
Tryptofan	0,26 g	0,26 g
Tyrosin	0,10 g	0,10 g
Valin	0,98 g	0,98 g
Natriumklorid	0,30 g	0,30 g
Kaliumacetat	1,12 g	1,12 g
Kalsiumkloridhudrat	0,46 g	0,46 g
Magnesiumacetattetrahydrat	0,33 g	0,33 g
Natriumglyserofosfat, hydrert	0,98 g	0,98 g
Glukose, vannfri	77,50 g	77,50 g
Renset olivenolje (ca. 80 %) + soyaolje (ca. 20 %)	-	15,5 g
Hjelpestoffer		
L-eplesyre	√	√
Saltsyre	√	√
Renset eggfosfatid	-	√
Glyserol	-	√
Natriumoleat	-	√
Natriumhydroksid	-	√
Vann til injeksjonsvæsker	√	√
pH	5,5	5,5

Kilde: SPC Numeta® G16E, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/09-7178.pdf

Tabell A-50: Oversikt over innhold i Soluvit® (Fresenius Kabi)

Innholdsstoffer	Mengde
Tiaminmononitrat	3,1 mg
Riboflavinatriumfosfat	4,9 mg
Nikotinamid	4, mg
Pyridoksinhydroklorid	4,9 mg
Natriumpantotenat	16,5 mg
Natriumascorbat	113 mg
Biotin	60 µm
Folsyre	0,40 mg
Cyanokobalamin	5,0 µm
Hjelpesoffer	
Glysin	300 mg
Natriumedetat	0,5 mg
Metylparahydroksybenzoat	0,5 mg
pH i 10 ml vann	5,8

Kilde: SPC Soluvit®, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06298.pdf

Tabell A-51: Oversikt over innhold i Tracel® (Fresenius Kabi)

Innholdsstoffer	Mengde
Kromklorid (6H ₂ O)	5,33 µg
Kobberklorid (2H ₂ O)	0,34 mg
Jernklorid (6H ₂ O)	0,54 mg
Manganklorid (4H ₂ O)	99,0 µg
Kaliumjodid	16,6 µg
Natriumfluorid	0,21 mg
Natriummolybdat (2H ₂ O)	4,85 µg
Natriumselenittanhydrat	6,9 µg
Sinkklorid	1,36 mg
Hjelpestoffer	
Xylitol	300 mg
Saltsyre 1M	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	2,5

Kilde: SPC Tracel®, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07238.pdf

Tabell A-52: Oversikt over innhold i Peditrace® (Fresenius Kabi)

Innholdsstoffer	Mengde
Sinkklorid	521 µg
Kobberklorid (2H ₂ O)	53,7 µg
Manganklorid (4H ₂ O)	3,60 µg
Natriumselenittanhydrat	4,38 µg
Natriumfluorid	126 µg
Kaliumjodid	1,31 µg
Hjelpestoffer	
Saltsyre	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	2,0

Kilde: SPC Peditrace®, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06330.pdf

Tabell A-53: Oversikt over innhold i Vitalipid® Adult (Fresenius Kabi)

Innholdsstoffer	Mengde
Retinolpalimitat	194,1 µg
- tilsvarende retinol	99 µg
Fytomenandion	15 µg
Ergokalciferol	0,5 µg
d1- α - tokoferol	0,91 µg
Hjelpestoffer	
Renset soyabønneolje	100 mg
Renset eggfosfolipid	12 mg
Glyserol, vannfri	22 mg
Natriumhydroksid 1M	
Vanntil injeksjonsvæsker	
pH	8

Kilde: SPC Vitalipid® Adult, [http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06294.pdf](http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06294.pdf)

Tabell A-54: Oversikt over innhold i Vitalipid® Infant (Fresenius Kabi)

Innholdsstoffer	Mengde
Retinolpalimitat	135,3 µg
- tilsvarende retinol	69 µg
Fytomenandion	20 µg
Ergokalciferol	1,0 µg
d1- α - tokoferol	0,64 mg
Hjelpestoffer	
Renset soyabønneolje	100 mg
Renset eggfosfolipid	12 mg
Glyserol, vannfri	22 mg
Natriumhydroksid 1M	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	8

Kilde: SPC Vitalipid® Infant, [http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06293.pdf](http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06293.pdf)

Tabell A-55: Oversikt over innhold i Ampicillin® (Bristol-Meyers Squibb)

Innholdsstoffer	Mengde
Ampicillin	2000 mg = 2 g
Hjelpestoffer	
Ingen	
pH i 15 ml sterilt vann	9,0

Kilde: SPC Ampicillin®, [http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/12-9275.pdf](http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/12-9275.pdf)

Tabell A-56: Oversikt over innhold i Dexagalen®, 2 ml.

Innholdsstoffer	Mengde
Deksametason	4 mg/ml
pH	-

Tabell A-57: Oversikt over innhold Ceftazidim® Fresenius Kabi, 1 g og 2 g. (NB: Ved rekonstituering frigis karbondioksid)

Innholdsstoffer	Mengde 1 g	Mengde 2 g
Ceftazidim penthydrat tilsvarende Ceftacidim i ferdig preparat	1 g	2 g
Hjelpestoffer		
Natrium karbonat tilsvarende Natrium i ferdig preparat	2,3 mmol ≈ 52 mg	4,6 mmol ≈ 104 mg
pH	-	-

Kilde: SPC Ceftazidim® Fresenius Kabi, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/08-5668.pdf

Tabell A-58: Oversikt over innhold i Phenydan® (Desitin Arzneimittel GmbH), 5ml

Innholdsstoffer	Mengde
Fenytoin	271,8mg/5ml ≈ 54,36 mg/ml
Hjelpestoffer	
Natrium edentate Vann til injeksjonsvæske	123,9 gm
pH	-

Kilde: Engelsk SPC Phenydan® Desitin Arzneimittel GmbH

Tabell A-59: Oversikt over innhold Flukonazol® B. Braun, 100 ml.

Innholdsstoffer	Mengde
Flukonazol	2 mg/ml ≈ 200 mg
Hjelpestoffer	
Natrium Klorid Vann til injeksjonsæsker	0,15 mmol/ml
pH	4,0 - 8,0

Kilde: SPC Flukonazol® B. Braun, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/07-5146.pdf

Tabell A-60: Oversikt over innhold Furix® Takeda Nycomed, 25 ml.

Innholdsstoffer	Mengde
Furosemid	10 mg/ml ≈ 250 mg
Hjelpestoffer	
Natrii hydroxid. Natrii chlorid. Vann til injeksjonsvæsker	1,2 mg/ml 5 mg/ml
pH	-

Kilde: SPC Furix® Takeda Nycomed, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06816.pdf

Tabell A-61: Oversikt over innhold Dalacin® Pfizer, 2 ml og 4 ml.

Innholdsstoffer	Mengde 2 ml	Mengde 4 ml
Klindamycin	150 mg/ml ≈ 300 mg	150 mg/ml ≈ 600 mg
Hjelpestoffer		
Benzylalkohol		
Dinatriumedetat		
Natriumhydroksid		
Vann til injeksjonsvæsker		
pH	-	-

Kilde: SPC Dalacin® Pfizer, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-06111.pdf

Tabell A-62: Oversikt over innhold i Metronidazol® Braun 100 ml.

Innholdsstoffer	Mengde
Metronidazol	5,0 mg/ml ≈ 500,0 mg
Hjelpestoffer	
Natrium	135 mmol/l
Klorid	127 mmol/l
Dihydrogenfosfat (H ₂ PO ₄ ⁻)	4,2 mmol/l
Sitronsyre monohydrat	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	-

Kilde: SPC Metronidazol® Braun, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/1999-00143.pdf

Tabell A-63: Oversikt over innhold i Ondansetron® Fresenius Kabi.

Innholdsstoffer	Mengde 2 ml ampulle	Mengde 4 ml ampulle
Ondansetron	4 mg	8 mg
Hjelpestoffer		
Natrium	6,68 mg	13,36 mg
- som natriumklorid og natriumsitratdihydrat		
Sitronsyremonohydrat		
Vann til injeksjonsvæsker		
pH	-	-

Kilde: SPC Ondansetron® Fresenius Kabi, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/06-3900.pdf

Tabell A-64: Oversikt over innhold i Paracetamol® Fresenius Kabi 100 ml.

Innholdsstoffer	Mengde
Paracetamol	1000 mg
Hjelpestoffer	
Cystein	
Mannitol (E421)	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	5,0 – 7,0

Kilde: SPC Paracetamol® Fresenius Kabi, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/09-6966.pdf

Tabell A-65: Oversikt over innhold i Paracetamol® B.Braun 100 ml.

Innholdsstoffer	Mengde
Paracetamol	1000 mg
Hjelpestoffer	
Mannitol	
Hydroksetylstivelse	
Natriumacetattrihydrat	
Natriumsitratdihydrat	
Iseddik	
Vann til injeksjonsvæsker	
pH	4,5-5,5

Kilde: SPC Paracetamol® B.Braun, [http://slv.no/ layouts/Preparatomtaler/Spc/11-8174.pdf](http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/11-8174.pdf)

Appendiks D

Oversikt over fyllvolum i de ulike infusjonsposene brukt til å fortynne legemidlene.

Infusjonsposer fra Baxter

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

Kilde; infusjonsposer – fyllvolum, www.baxter.com

Infusjonsposer fra Fresenius Kabi

Pakningstørrelse	Fyllevolum*	Tilsetningskapasitet
50 ml	ca 55 ml	100 ml
100 ml	ca 110 ml	50 ml
250 ml	ca 265 ml	100 ml
500 ml	ca 520 ml	150 ml
1000 ml	ca 1025 ml	170 ml

Kilde; infusjonsposer – fyllvolum, <http://www.fresenius-kabi.no/Produkter/Vatsketerapi/Infusjonsvasker/FreeFlex/#fyllvolum>

Appendiks E

Eksempel på arbeidsseddel

Blandingsforhold 1:1		Dato for utblanding:
Trinn	Prosedyre	Batch/Lot LM:
I	Trekk ut 265 - 160 = 105 ml fra 250 ml infusjonspose med fortynningsmiddel, og kast det	Produsent LM:
II	Trekk ut ca. 20 ml fra infusjonsposen og tilsett i hver av ampullene, og løs opp LM	Batch TPN:
III	Trekk opp innholdet fra 4x2000 mg ampuller med LM ved hjelp av en 20 ml sprøyte.	Produsent TPN:
IV	Tilsett legemidlet inn i infusjonsposen med fortynningsmiddel	Batch/Lot NaCl:
V	Bland ved å vende posen 10 ganger	Produsent NaCl:
VI	Ta visuell kontroll av løsningene som skal blandes.	
VII	Trekk ut 5/20 ml LM og overfør til 3 Tyndall-rør/ 6 sentrifugerør. Husk å filtrer m/ 0,22 mikrometer	
VIII	Overfør så 5/20 ml TPN til de samme rørene. Husk å filtrer m/ 0,22 mikrometer. Sett på parafilm/lokk og vend 10 X.	

*Mengder markert i rødt tilpasses det aktuelle produktet

Appendiks F

SOP for å måle den gjennomsnittlige dråpestørrelsen (MDD)

Size determination of liposomes by PCS

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 μm
 - 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/Save Menu*
 - *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

Appendiks G

Beregninger for å identifisere volum Kabiven som dekker næringsbehovet for barn 10-50 kg

Tabell A-66: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 20 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 20		ml TPN/ kg/dag	35	ml TPN/ kg/dag	40	ml TPN/ kg/dag	45	ml TPN/ kg/dag	50	ml TPN/ kg/dag	55	ml TPN/ kg/dag	60	ml TPN/ kg/dag	65	ml TPN/ kg/dag	70	ml TPN/ kg/dag	75	ml TPN/ kg/dag	80	ml TPN/ kg/dag	85	ml TPN/ kg/dag	90
	Behov/kg /dag*	Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag	
Glukose (g)	<12	3,41		3,90		4,38		4,87		5,36		5,85		6,33		6,82		7,31		7,79		8,28		8,77	
Fett (g)	2-3	1,36		1,56		1,75		1,95		2,14		2,34		2,53		2,73		2,92		3,12		3,31		3,51	
Aminosyrer (g)	1-2	1,16		1,32		1,49		1,66		1,82		1,99		2,15		2,32		2,48		2,65		2,82		2,98	
Kalorier (kcal)	75-90	32,39		37,02		41,65		46,27		50,90		55,53		60,16		64,78		69,41		74,04		78,67		83,29	
Kalsium (mmol)	0,2	0,07		0,08		0,09		0,10		0,11		0,12		0,13		0,14		0,15		0,16		0,17		0,18	
Kalium (mmol)	1-3	0,82		0,94		1,05		1,17		1,29		1,40		1,52		1,64		1,75		1,87		1,99		2,10	
Natrium (mmol)	1-3	1,09		1,25		1,40		1,56		1,71		1,87		2,03		2,18		2,34		2,49		2,65		2,81	
Magnesium (mmol)	0,1	0,14		0,16		0,18		0,19		0,21		0,23		0,25		0,27		0,29		0,31		0,33		0,35	
Fosfat (mmol)	0,2	0,34		0,39		0,44		0,49		0,54		0,58		0,63		0,68		0,73		0,78		0,83		0,88	
VÆSKE	60-80																								

Tabell A-67: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 30 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 30		ml TPN/ kg/dag	35	ml TPN/ kg/dag	40	ml TPN/ kg/dag	45	ml TPN/ kg/dag	50	ml TPN/ kg/dag	55	ml TPN/ kg/dag	60	ml TPN/ kg/dag	65	ml TPN/ kg/dag	70	ml TPN/ kg/dag	75	ml TPN/ kg/dag	80	ml TPN/ kg/dag	85	ml TPN/ kg/dag	90
	Behov/kg /dag*	Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag	
Glukose (g)	<10	3,41		3,90		4,38		4,87		5,36		5,85		6,33		6,82		7,31		7,79		8,28		8,77	
Fett (g)	2-3	1,36		1,56		1,75		1,95		2,14		2,34		2,53		2,73		2,92		3,12		3,31		3,51	
Aminosyrer (g)	1-2	1,16		1,32		1,49		1,66		1,82		1,99		2,15		2,32		2,48		2,65		2,82		2,98	
Kalorier (kcal)	60-75	32,39		37,02		41,65		46,27		50,90		55,53		60,16		64,78		69,41		74,04		78,67		83,29	
Kalsium (mmol)	0,2	0,07		0,08		0,09		0,10		0,11		0,12		0,13		0,14		0,15		0,16		0,17		0,18	
Kalium (mmol)	1-3	0,82		0,94		1,05		1,17		1,29		1,40		1,52		1,64		1,75		1,87		1,99		2,10	
Natrium (mmol)	1-3	1,09		1,25		1,40		1,56		1,71		1,87		2,03		2,18		2,34		2,49		2,65		2,81	
Magnesium (mmol)	0,1	0,14		0,16		0,18		0,19		0,21		0,23		0,25		0,27		0,29		0,31		0,33		0,35	
Fosfat (mmol)	0,2	0,34		0,39		0,44		0,49		0,54		0,58		0,63		0,68		0,73		0,78		0,83		0,88	
VÆSKE	60-80																								

Tabell A-68: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 40 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 40		ml TPN/ kg/dag	25	ml TPN/ kg/dag	30	ml TPN/ kg/dag	35	ml TPN/ kg/dag	40	ml TPN/ kg/dag	45	ml TPN/ kg/dag	50	ml TPN/ kg/dag	55	ml TPN/ kg/dag	60	ml TPN/ kg/dag	65	ml TPN/ kg/dag	70	ml TPN/ kg/dag	75	ml TPN/ kg/dag	80
	Behov/kg /dag*	Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag	
Glukose (g)	<10	2,44		2,92		3,41		3,90		4,38		4,87		5,36		5,85		6,33		6,82		7,31		7,79	
Fett (g)	2-3	0,97		1,17		1,36		1,56		1,75		1,95		2,14		2,34		2,53		2,73		2,92		3,12	
Aminosyrer (g)	1-2	0,83		0,99		1,16		1,32		1,49		1,66		1,82		1,99		2,15		2,32		2,48		2,65	
Kalorier (kcal)	30-60	23,14		27,76		32,39		37,02		41,65		46,27		50,90		55,53		60,16		64,78		69,41		74,04	
Kalsium (mmol)	0,2	0,05		0,06		0,07		0,08		0,09		0,10		0,11		0,12		0,13		0,14		0,15		0,16	
Kalium (mmol)	1-3	0,58		0,70		0,82		0,94		1,05		1,17		1,29		1,40		1,52		1,64		1,75		1,87	
Natrium (mmol)	1-3	0,78		0,94		1,09		1,25		1,40		1,56		1,71		1,87		2,03		2,18		2,34		2,49	
Magnesium (mmol)	0,1	0,10		0,12		0,14		0,16		0,18		0,19		0,21		0,23		0,25		0,27		0,29		0,31	
Fosfat (mmol)	0,2	0,24		0,29		0,34		0,39		0,44		0,49		0,54		0,58		0,63		0,68		0,73		0,78	
VÆSKE	60-80																								

Tabell A-69: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Kabiven for barn på 50 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 50		ml TPN/ kg/dag	20	ml TPN/ kg/dag	25	ml TPN/ kg/dag	30	ml TPN/ kg/dag	35	ml TPN/ kg/dag	40	ml TPN/ kg/dag	45	ml TPN/ kg/dag	50	ml TPN/ kg/dag	55	ml TPN/ kg/dag	60	ml TPN/ kg/dag	65	ml TPN/ kg/dag	70	ml TPN/ kg/dag	75
	Behov/kg /dag*	Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag	
Glukose (g)	<10	1,95		2,44		2,92		3,41		3,90		4,38		4,87		5,36		5,85		6,33		6,82		7,31	
Fett (g)	2-3	0,78		0,97		1,17		1,36		1,56		1,75		1,95		2,14		2,34		2,53		2,73		2,92	
Aminosyrer (g)	1-2	0,66		0,83		0,99		1,16		1,32		1,49		1,66		1,82		1,99		2,15		2,32		2,48	
Kalorier (kcal)	30-60	18,51		23,14		27,76		32,39		37,02		41,65		46,27		50,90		55,53		60,16		64,78		69,41	
Kalsium (mmol)	0,2	0,04		0,05		0,06		0,07		0,08		0,09		0,10		0,11		0,12		0,13		0,14		0,15	
Kalium (mmol)	1-3	0,47		0,58		0,70		0,82		0,94		1,05		1,17		1,29		1,40		1,52		1,64		1,75	
Natrium (mmol)	1-3	0,62		0,78		0,94		1,09		1,25		1,40		1,56		1,71		1,87		2,03		2,18		2,34	
Magnesium (mmol)	0,1	0,08		0,10		0,12		0,14		0,16		0,18		0,19		0,21		0,23		0,25		0,27		0,29	
Fosfat (mmol)	0,2	0,19		0,24		0,29		0,34		0,39		0,44		0,49		0,54		0,58		0,63		0,68		0,73	
VÆSKE	50-70																								

Appendiks H

Beregning av blandingsforhold for legemidler med Kabiven for barn 10-50 kg

Tabell A-70: Utrekning av blandingsforhold for Ampicillin og Kabiven.

Ampicillin

* Infusjonstid (minutter): 20 og 30

* Konsentrasjon (mg/ml): 50

Vektklasse (kg)	10		20		30		40		50	
Dosering (mg/kg)	25	50	25	50	25	50	25	50	25	50
Antall mg som gis totalt	250	500	500	1000	750	1500	1000	2000	1250	2500
Antall ml legemiddel som gis totalt	5,0	10,0	10,0	20,0	15,0	30,0	20,0	40,0	25,0	50,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 20 min infusjonstid	15,0	30,0	30,0	60,0	45,0	90,0	60,0	120,0	75,0	150,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 30 min infusjonstid	10,0	20,0	20,0	40,0	30,0	60,0	40,0	80,0	50,0	100,0

Utrekning av blandingsforhold:										
Vekt (kg)	ml TPN/time ved 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hastighet LM/inf.hastighet TPN				ml TPN/time ved 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hastighet LM/inf.hastighethastighet TPN			
		Inf.tid 20 min		Inf.tid 30 min			Inf.tid 20 min		Inf.tid 30 min	
		25 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg		25 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
10,0	31,3	0,48	0,96	0,32	0,64	93,8	0,16	0,32	0,11	0,21
20,0	54,2	0,55	1,11	0,37	0,74	162,5	0,18	0,37	0,12	0,25
30,0	81,3	0,55	1,11	0,37	0,74	243,8	0,18	0,37	0,12	0,25
40,0	66,7	0,90	1,80	0,60	1,20	200,0	0,30	0,60	0,20	0,40
50,0	83,3	0,90	1,80	0,60	1,20	250,0	0,30	0,60	0,20	0,40

Endelig utvalg:

2+1 1+1 1+10

Tabell A-71: Utregning av blandingsforhold for Ondansetron og Kabiven.

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 ved 24 timers infusjon	Blandingsforhold: infusjonshastighet legemiddel/ infusjonshastighet TPN	ml TPN/time ved 8 timers infusjon	Blandingsforhold: infusjonshastighet legemiddel/ infusjonshastighet TPN
10,0	31,3	1,0	93,8	0,3
20,0	54,2	1,1	162,5	0,4
30,0	81,3	1,1	243,8	0,4
40,0	66,7	1,8	250,0	0,5
50,0	83,3	1,8	200,0	0,8

Endelig utvalg:

2+1 1+1 1+3

Appendiks I

Beregninger for å identifisere volum Numeta G16E som dekker næringsbehovet for barn 1-20 kg

Tabell A-73: Beregnet innhold av næringsbehov per volum Numeta G16E for spedbarn på 1 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.)

Vekt (kg): 1		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag		ml TPN/kg /dag	
		30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140								
	Behov/kg/dag*	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag	Næringsstoff/kg /dag								
Glukose (g)	16-18	4,650	6,200	7,750	9,300	10,850	12,400	13,950	15,500	17,050	18,600	20,150	21,700								
Fett (g)	3-4	0,930	1,240	1,550	1,860	2,170	2,480	2,790	3,100	3,410	3,720	4,030	4,340								
Aminosyrer (g)	1-3	0,780	1,040	1,300	1,560	1,820	2,080	2,340	2,600	2,860	3,120	3,380	3,640								
Kalorier (kcal)	90-100	30,900	41,200	51,500	61,800	72,100	82,400	92,700	103,000	113,300	123,600	133,900	144,200								
Kalsium (mmol)	0,8	0,186	0,248	0,310	0,372	0,434	0,496	0,558	0,620	0,682	0,744	0,806	0,868								
Kalium (mmol)	1-3	0,684	0,912	1,140	1,368	1,596	1,824	2,052	2,280	2,508	2,736	2,964	3,192								
Natrium (mmol)	2-3	0,720	0,960	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360								
Magnesium (mmol)	0,2	0,096	0,128	0,160	0,192	0,224	0,256	0,288	0,320	0,352	0,384	0,416	0,448								
Fosfat (mmol)	0,5	0,264	0,352	0,440	0,528	0,616	0,704	0,792	0,880	0,968	1,056	1,144	1,232								
VÆSKE (ml)	140-180																				

Tabell A-74: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 5 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 5	Behov/ kg/dag*	ml	30	ml	40	ml	50	ml	60	ml	70	ml	80	ml	90	ml	100	ml	110	ml	120	ml	130	ml	140
		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag	
Glukose (g)	16-18	4,65	6,20	7,75	9,30	10,85	12,40	13,95	15,50	17,05	18,60	20,15	21,70												
Fett (g)	3-4	0,93	1,24	1,55	1,86	2,17	2,48	2,79	3,10	3,41	3,72	4,03	4,34												
Aminosyrer (g)	1-3	0,78	1,04	1,30	1,56	1,82	2,08	2,34	2,60	2,86	3,12	3,38	3,64												
Kalorier (kcal)	90-100	30,90	41,20	51,50	61,80	72,10	82,40	92,70	103,00	113,30	123,60	133,90	144,20												
Kalsium (mmol)	0,5	0,19	0,25	0,31	0,37	0,43	0,50	0,56	0,62	0,68	0,74	0,81	0,87												
Kalium (mmol)	1-3	0,68	0,91	1,14	1,37	1,60	1,82	2,05	2,28	2,51	2,74	2,96	3,19												
Natrium (mmol)	2-3	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40	2,64	2,88	3,12	3,36												
Magnesium (mmol)	0,2	0,10	0,13	0,16	0,19	0,22	0,26	0,29	0,32	0,35	0,38	0,42	0,45												
Fosfat (mmol)	0,5	0,26	0,35	0,44	0,53	0,62	0,70	0,79	0,88	0,97	1,06	1,14	1,23												
Væske (ml)	140-160																								

Tabell A-75: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 10 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 10	Behov/kg /dag*	ml	30	ml	40	ml	50	ml	60	ml	70	ml	80	ml	90	ml	100	ml	110	ml	120	ml	130	ml	140
		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag	
Glukose (g)	10-14	4,65		6,20		7,75		9,30		10,85		12,40		13,95		15,50		17,05		18,60		20,15		21,70	
Fett (g)	2-3	0,93		1,24		1,55		1,86		2,17		2,48		2,79		3,10		3,41		3,72		4,03		4,34	
Aminosyrer (g)	1-2,5	0,78		1,04		1,30		1,56		1,82		2,08		2,34		2,60		2,86		3,12		3,38		3,64	
Kalorier (kcal)	75-90	30,90		41,20		51,50		61,80		72,10		82,40		92,70		103,00		113,30		123,60		133,90		144,20	
Kalsium (mmol)	0,2	0,19		0,25		0,31		0,37		0,43		0,50		0,56		0,62		0,68		0,74		0,81		0,87	
Kalium (mmol)	1-3	0,68		0,91		1,14		1,37		1,60		1,82		2,05		2,28		2,51		2,74		2,96		3,19	
Natrium (mmol)	1-3	0,72		0,96		1,20		1,44		1,68		1,92		2,16		2,40		2,64		2,88		3,12		3,36	
Magnesium (mmol)	0,1	0,10		0,13		0,16		0,19		0,22		0,26		0,29		0,32		0,35		0,38		0,42		0,45	
Fosfat (mmol)	0,2	0,26		0,35		0,44		0,53		0,62		0,70		0,79		0,88		0,97		1,06		1,14		1,23	
Væske (ml)	120-150																								

Tabell A-76: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 15 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 15		ml	30	ml	40	ml	50	ml	60	ml	70	ml	80	ml	90	ml	100	ml	110	ml	120	ml	130	ml	140
		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag	
	Behov/kg/dag*	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	Nærings stoff/kg /dag	
Glukose (g)	10-14	4,65	6,20	7,75	9,30	10,85	12,40	13,95	15,50	17,05	18,60	20,15	21,70												
Fett (g)	2-3	0,93	1,24	1,55	1,86	2,17	2,48	2,79	3,10	3,41	3,72	4,03	4,34												
Aminosyrer (g)	1-2,5	0,78	1,04	1,30	1,56	1,82	2,08	2,34	2,60	2,86	3,12	3,38	3,64												
Kalorier (kcal)	75-90	30,90	41,20	51,50	61,80	72,10	82,40	92,70	103,00	113,30	123,60	133,90	144,20												
Kalsium (mmol)	0,2	0,19	0,25	0,31	0,37	0,43	0,50	0,56	0,62	0,68	0,74	0,81	0,87												
Kalium (mmol)	1-3	0,68	0,91	1,14	1,37	1,60	1,82	2,05	2,28	2,51	2,74	2,96	3,19												
Natrium (mmol)	1-3	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40	2,64	2,88	3,12	3,36												
Magnesium (mmol)	0,1	0,10	0,13	0,16	0,19	0,22	0,26	0,29	0,32	0,35	0,38	0,42	0,45												
Fosfat (mmol)	0,2	0,26	0,35	0,44	0,53	0,62	0,70	0,79	0,88	0,97	1,06	1,14	1,23												
Væske (ml)	80-120																								

Tabell A-77: Beregnet innhold av næringsstoffer per volum Numeta G16E for barn på 20 kg. Volumet som best oppfyller næringsbehovet/kg/dag (ESPEN/ESPGHAN) er markert i blått. Lilla indikerer at behovet for det aktuelle næringsstoffet er oppfylt.

Vekt (kg): 20		ml	30	ml	40	ml	50	ml	60	ml	70	ml	80	ml	90	ml	100	ml	110	ml	120	ml	130	ml	140
		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag		TPN/ kg /dag	
	Behov/kg/dag*	Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag		Nærings stoff/kg /dag	
Glukose (g)	10-14	4,65		6,20		7,75		9,30		10,85		12,40		13,95		15,50		17,05		18,60		20,15		21,70	
Fett (g)	2-3	0,93		1,24		1,55		1,86		2,17		2,48		2,79		3,10		3,41		3,72		4,03		4,34	
Aminosyrer (g)	1-2,5	0,78		1,04		1,30		1,56		1,82		2,08		2,34		2,60		2,86		3,12		3,38		3,64	
Kalorier (kcal)	75-90	30,90		41,20		51,50		61,80		72,10		82,40		92,70		103,00		113,30		123,60		133,90		144,20	
Kalsium (mmol)	0,2	0,19		0,25		0,31		0,37		0,43		0,50		0,56		0,62		0,68		0,74		0,81		0,87	
Kalium (mmol)	1-3	0,68		0,91		1,14		1,37		1,60		1,82		2,05		2,28		2,51		2,74		2,96		3,19	
Natrium (mmol)	1-3	0,72		0,96		1,20		1,44		1,68		1,92		2,16		2,40		2,64		2,88		3,12		3,36	
Magnesium (mmol)	0,1	0,10		0,13		0,16		0,19		0,22		0,26		0,29		0,32		0,35		0,38		0,42		0,45	
Fosfat (mmol)	0,2	0,26		0,35		0,44		0,53		0,62		0,70		0,79		0,88		0,97		1,06		1,14		1,23	
Væske (ml)	80-120																								

Appendiks J

Beregning av blandingsforhold for legemidler med Numeta G16E for barn 1-20 kg

Tabell A-78: Utregning av blandingsforhold for ampicillin og Numeta G16E

Ampicillin

* Infusjonstid (minutter): 20 og 30

* Konsentrasjon (mg/ml): 50

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	25	100	25	100	25	100	25	100	25	100
Antall mg som gis totalt	25	100	125	500	250	1000	375	1500	500	2000
Antall ml legemiddel som gis totalt	0,5	2,0	2,5	10,0	5,0	20,0	7,5	30,0	10,0	40,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 20 minutters infusjon	1,5	6,0	7,5	30,0	15,0	60,0	22,5	90,0	30,0	120,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 30 minutter infusjon	1,0	4,0	5,0	20,0	10,0	40,0	15,0	60,0	20,0	80,0

Utregning avblandingsforhold:

Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Infusjonstid 20 min		Infusjonstid 30 min			Infusjonstid 20 min		Infusjonstid 30 min	
		25 mg/kg	100 mg/kg	25 mg/kg	100 mg/kg		25 mg/kg	100 mg/kg	25 mg/kg	100 mg/kg
1	3,80	0,39	1,58	0,26	1,05	11,30	0,13	0,53	0,09	0,35
5	18,80	0,40	1,60	0,27	1,06	56,30	0,13	0,53	0,09	0,36
10	33,30	0,45	1,80	0,30	1,20	100,00	0,15	0,60	0,10	0,40
15	50,00	0,45	1,80	0,30	1,20	150,00	0,15	0,60	0,10	0,40
20	66,70	0,45	1,80	0,30	1,20	200,00	0,15	0,60	0,10	0,40

Endelig utvalg:

1+1 1+10 2+1

Tabell A-79: Utregning av blandingsforhold for ceftazidime og Numeta G16E

Ceftazidime

* Infusjonstid (minutter): 20 og 40

* Konsentrasjon (mg/ml): 40

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	25	50	25	50	25	50	25	50	25	50
Antall mg som gis totalt	25	50	125	250	250	500	375	750	500	1000
Antall ml legemiddel som gis totalt	0,6	1,3	3,1	6,3	6,3	12,5	9,4	18,8	12,5	25,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 20 minutters infusjon	1,9	3,8	9,4	18,8	18,8	37,5	28,1	56,3	37,5	75,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 40 minutter infusjon	0,9	1,9	4,7	9,4	9,4	18,8	14,1	28,1	18,8	37,5

Utregning avblandingsforhold:										
Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Inf.tid 20 min		Inf.tid 40 min			Inf.tid 20 min		Inf.tid 40 min	
		25	50	25	50		25	50	25	50
1	3,80	0,49	0,99	0,25	0,49	11,30	0,17	0,33	0,08	0,17
5	18,80	0,50	1,00	0,25	0,50	56,30	0,17	0,33	0,08	0,17
10	33,30	0,56	1,13	0,28	0,56	100,00	0,19	0,38	0,09	0,19
15	50,00	0,56	1,13	0,28	0,56	150,00	0,19	0,38	0,09	0,19
20	66,70	0,56	1,12	0,28	0,56	200,00	0,19	0,38	0,09	0,19

Endelig utvalg:

1+1 1+10 1+2

Tabell A-80: Utregning av blandingsforhold for deksametason og Numeta G16E

Deksametason

* Infusjonstid (minutter): 15 og 60 min * Konsentrasjon (mg/ml): 0,5

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4
Antall mg som gis totalt	0,1	0,4	0,5	2	1	4	1,5	6	2	8
Antall ml legemiddel som gis totalt	0,2	0,8	1,0	4,0	2,0	8,0	3,0	12,0	4,0	16,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 15 minutters infusjon	0,8	3,2	4,0	16,0	8,0	32,0	12,0	48,0	16,0	64,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 60 minutter infusjon	0,2	0,8	1,0	4,0	2,0	8,0	3,0	12,0	4,0	16,0

Utregning av blandingsforhold:										
Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Inf.tid 15 min		Inf.tid 60 min			Inf.tid 15 min		Inf.tid 60 min	
		0,1 mg/kg	0,4 mg/kg	0,1 mg/kg	0,4 mg/kg		0,1 mg/kg	0,4 mg/kg	0,1 mg/kg	0,4 mg/kg
1	3,80	0,21	0,84	0,05	0,21	11,30	0,07	0,28	0,02	0,07
5	18,80	0,21	0,85	0,05	0,21	56,30	0,07	0,28	0,02	0,07
10	33,30	0,24	0,96	0,06	0,24	100,00	0,08	0,32	0,02	0,08
15	50,00	0,24	0,96	0,06	0,24	150,00	0,08	0,32	0,02	0,08
20	66,70	0,24	0,96	0,06	0,24	200,00	0,08	0,32	0,02	0,08

Endelig utvalg:

1+1 1+50 1+2

Tabell A-81: Utregning av blandingsforhold for fenytoin og Numeta G16E

Fenytoin

* Infusjonstid (minutter): 15 og 20

* Konsentrasjon (mg/ml): 2

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	2,5	20	2,5	20	2,5	20	2,5	20	2,5	20
Antall mg som gis totalt	2,5	20	12,5	100	25	200	37,5	300	50	400
Antall ml legemiddel som gis totalt	1,3	10,0	6,3	50,0	12,5	100,0	18,8	150,0	25,0	200,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 15 minutters infusjon	5,0	40,0	25,0	200,0	50,0	400,0	75,0	600,0	100,0	800,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 20 minutter infusjon	3,8	30,0	18,8	150,0	37,5	300,0	56,3	450,0	75,0	600,0

Utregning avblandingsforhold:

Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Inf.tid 15 min		Inf.tid 20 min			Inf.tid 15 min		Inf.tid 20 min	
		2,5 mg/kg	20 mg/kg	2,5 mg/kg	20 mg/kg		2,5 mg/kg	20 mg/kg	2,5 mg/kg	20 mg/kg
1	3,80	1,32	10,53	0,99	7,89	11,30	0,44	3,54	0,33	2,65
5	18,80	1,33	10,64	1,00	7,98	56,30	0,44	3,55	0,33	2,66
10	33,30	1,50	12,01	1,13	9,01	100,00	0,50	4,00	0,38	3,00
15	50,00	1,50	12,00	1,13	9,00	150,00	0,50	4,00	0,38	3,00
20	66,70	1,50	11,99	1,12	9,00	200,00	0,50	4,00	0,38	3,00

Endelig utvalg:

1+1 12+1 1+3

Tabell A-82: Utregning av blandingsforhold for flukonazol og Numeta G16E

Flukonazol

* Infusjonstid (minutter): 10 og 120

* Konsentrasjon (mg/ml): 2

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	3	12	3	12	3	12	3	12	3	12
Antall mg som gis totalt	3	12	15	60	30	120	45	180	60	240
Antall ml legemiddel som gis totalt	1,5	6,0	7,5	30,0	15,0	60,0	22,5	90,0	30,0	120,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 10 minutters infusjon	9,0	36,0	45,0	180,0	90,0	360,0	135,0	540,0	180,0	720,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 120 minutter infusjon	0,8	3,0	3,8	15,0	7,5	30,0	11,3	45,0	15,0	60,0

Utregning avblandingsforhold:

Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Inf.tid 10 min		Inf.tid 120 min			Inf.tid 10 min		Inf.tid 120 min	
		3 mg/kg	12 mg/kg	3 mg/kg	12 mg/kg		3 mg/kg	12 mg/kg	3 mg/kg	12 mg/kg
1	3,80	2,37	9,47	0,20	0,79	11,30	0,80	3,19	0,07	0,27
5	18,80	2,39	9,57	0,20	0,80	56,30	0,80	3,20	0,07	0,27
10	33,30	2,70	10,81	0,23	0,90	100,00	0,90	3,60	0,08	0,30
15	50,00	2,70	10,80	0,23	0,90	150,00	0,90	3,60	0,08	0,30
20	66,70	2,70	10,79	0,22	0,90	200,00	0,90	3,60	0,08	0,30

Endelig utvalg:

1+1 11+1 1+10

Tabell A-83: Utregning av blandingsforhold for furosemid og Numeta G16E

Furosemid

* Infusjonstid (minutter): 20, 30 og 60

* Konsentrasjon (mg/ml): 2

Kontinuerlig										
Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg/time)	0,1	2	0,1	2	0,1	2	0,1	2	0,1	2
Antall mg som gis totalt	0,1	2	0,5	10	1	20	1,5	30	2	40
Antall ml legemiddel som gis totalt (ml/time)	0,1	1,0	0,3	5,0	0,5	10,0	0,8	15,0	1,0	20,0
Intermitterende										
Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	2	5	2	5	2	5	2	5	2	5
Antall mg som gis totalt	2	5	10	25	20	50	30	75	40	100
Antall ml legemiddel som gis totalt	1,0	2,5	5,0	12,5	10,0	25,0	15,0	37,5	20,0	50,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 20 minutter infusjon	3,0	7,5	15,0	37,5	30,0	75,0	45,0	112,5	60,0	150,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 30 minutter infusjon	2,0	5,0	10,0	25,0	20,0	50,0	30,0	75,0	40,0	100,0

Utregning avblandingsforhold:

Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN						ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN					
		Kontinuerlig		Inf.tid 20 min		Inf.tid 30 min			Kontinuerlig		Inf.tid 20 min		Inf.tid 30 min	
		0,1 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg		0,1 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg
1	3,80	0,01	0,26	0,79	1,97	0,53	1,32	11,30	0,00	0,09	0,27	0,66	0,18	0,44
5	18,80	0,01	0,27	0,80	1,99	0,53	1,33	56,30	0,00	0,09	0,27	0,67	0,18	0,44
10	33,30	0,02	0,30	0,90	2,25	0,60	1,50	100,00	0,01	0,10	0,30	0,75	0,20	0,50
15	50,00	0,02	0,30	0,90	2,25	0,60	1,50	150,00	0,01	0,10	0,30	0,75	0,20	0,50
20	66,70	0,01	0,30	0,90	2,25	0,60	1,50	200,00	0,01	0,10	0,30	0,75	0,20	0,50

Endelig utvalg: 1+1 1+100 9+4

Tabell A-84: Utregning av blandingsforhold for klindamycin og Numeta G16E

Klindamycin

* Infusjonstid (minutter): 10 og 60 * Konsentrasjon (mg/ml): 10

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	3,75	10	3,75	10	3,75	10	3,75	10	3,75	10
Antall mg som gis totalt	3,75	10	18,75	50	37,5	100	56,25	150	75	200
Antall ml legemiddel som gis totalt	0,4	1,0	1,9	5,0	3,8	10,0	5,6	15,0	7,5	20,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 10 minutters infusjon	2,3	6,0	11,3	30,0	22,5	60,0	33,8	90,0	45,0	120,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 60 minutter infusjon	0,4	1,0	1,9	5,0	3,8	10,0	5,6	15,0	7,5	20,0

Utregning avblandingsforhold:

Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Inf.tid 10 min		Inf.tid 60 min			Inf.tid 10 min		Inf.tid 60 min	
		3,75 mg/kg	10 mg/kg	3,75 mg/kg	10 mg/kg		3,75 mg/kg	10 mg/kg	3,75 mg/kg	10 mg/kg
1	3,80	0,59	1,58	0,10	0,26	11,30	0,20	0,53	0,03	0,09
5	18,80	0,60	1,60	0,10	0,27	56,30	0,20	0,53	0,03	0,09
10	33,30	0,68	1,80	0,11	0,30	100,00	0,23	0,60	0,04	0,10
15	50,00	0,68	1,80	0,11	0,30	150,00	0,23	0,60	0,04	0,10
20	66,70	0,67	1,80	0,11	0,30	200,00	0,23	0,60	0,04	0,10

Endelig utvalg: 1+1 1+33 2+1

Tabell A-85: Utregning av blandingsforhold for metronidazole og Numeta G16E

Metronidazol

* Infusjonstid (minutter): 20 og 60 * Konsentrasjon (mg/ml): 5

Vektklasse (kg)	1		5		10		15		20	
Dosering (mg/kg)	7,5	30	7,5	30	7,5	30	7,5	30	7,5	30
Antall mg som gis totalt	7,5	30	37,5	150	75	300	112,5	450	150	600
Antall ml legemiddel som gis totalt	1,5	6,0	7,5	30,0	15,0	60,0	22,5	90,0	30,0	120,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 20 minutters infusjon	4,5	18,0	22,5	90,0	45,0	180,0	67,5	270,0	90,0	360,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 60 minutter infusjon	1,5	6,0	7,5	30,0	15,0	60,0	22,5	90,0	30,0	120,0

Utregning avblandingsforhold:										
Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN				ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN			
		Inf.tid 20 min		Inf.tid 60 min			Inf.tid 20 min		Inf.tid 60 min	
		7,5 mg/kg	30 mg/kg	7,5 mg/kg	30 mg/kg		7,5 mg/kg	30 mg/kg	7,5 mg/kg	30 mg/kg
1	3,80	1,18	4,74	0,39	1,58	11,30	0,40	1,59	0,13	0,53
5	18,80	1,20	4,79	0,40	1,60	56,30	0,40	1,60	0,13	0,53
10	33,30	1,35	5,41	0,45	1,80	100,00	0,45	1,80	0,15	0,60
15	50,00	1,35	5,40	0,45	1,80	150,00	0,45	1,80	0,15	0,60
20	66,70	1,35	5,40	0,45	1,80	200,00	0,45	1,80	0,15	0,60

Endelig utvalg: 1+1 1+8 6+1

Tabell A-86: Utregning av blandingsforhold for ondansetron og Numeta G16E

Ondansetron

* Infusjonstid (minutter): 15 * Konsentrasjon (mg/ml): 0,2

Vektklasse (kg)	1	5	10	15	20
Dosering (mg/kg)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Antall mg som gis totalt	0,15	0,75	1,5	2,25	3
Antall ml legemiddel som gis totalt	0,8	3,8	7,5	11,3	15,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 15 minutters infusjon	3,0	15,0	30,0	45,0	60,0

Utregning av blandingsforhold:				
Vekt:	ml TPN/time med 24 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN	ml TPN/time med 8 timers infusjon	Blandingsforhold: inf.hast. LM / inf.hast. TPN
		Inf.tid 15 min		Inf.tid 15 min
		0,15 mg/kg		0,15 mg/kg
1	3,80	0,79	11,30	0,27
5	18,80	0,80	56,30	0,27
10	33,30	0,90	100,00	0,30
15	50,00	0,90	150,00	0,30
20	66,70	0,90	200,00	0,30

Endelig utvalg:	1+1 1+4 1+2
------------------------	-------------

Tabell A-87: Utregning av blandingsforhold for Paracetamol og Numeta G16E

Paracetamol

* Infusjonstid (minutter): 15 * Konsentrasjon (mg/ml): 10

Vektklasse (kg)	1	5	10	15	20
Dosering (mg/kg)	7,5	7,5	10	7,5	15
Antall mg som gis totalt	7,5	37,5	50	75	300
Antall ml legemiddel som gis totalt	0,8	3,8	5,0	7,5	30,0
Infusjonshastighet i ml/time ved 15 minutters infusjon	3,0	15,0	20,0	30,0	120,0

Utregning av blandingsforhold:								
Vekt (kg):	ml TPN/time med 24-timers infusjon	Blandingsforhold: infusjonshastighet LM/ infusjonshastighet TPN			ml TPN/time med 8-timers infusjon	Blandingsforhold: infusjonshastighet LM/ infusjonshastighet TPN		
		7,5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg		7,5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
1	3,80	0,79	-	-	11,30	0,27	-	-
5	18,80	0,80	1,06	-	56,30	0,27	0,36	-
10	33,30	0,90	1,20	-	100,00	0,30	0,40	-
15	50,00	-	-	1,80	150,00	-	-	0,60
20	66,70	-	-	1,80	200,00	-	-	0,60

Endelig utvalg:	1+1 1+4 2+1
------------------------	-------------