



Mastergradsoppgave i farmasi

**Metodeutvikling og innledende kompatibilitetsstudie  
mellom antiinfektiva og Olimel N5E gjennom Y-sett  
infusjon til barn fra 10 - 50 kg**

av

Kristin Aasarød

2011

**Veiledere:**

**Professor Ingrunn Tho**

**Professor Natasa Skalko-Basnet**

*Drug Transport and Delivery forskningsgruppe*

*Institutt for farmasi*

*Det helsevitenskapelige fakultet*

*Universitetet i Tromsø*



## Forord

Oppgaven har blitt utført ved Drug Transport and Delivery research group, Institutt for Farmasi, ved Universitetet i Tromsø i tidsrommet oktober 2010 – juni 2011.

Jeg vil starte med å takke Martin, Magnus, mamma, pappa og øvrig familie og venner for støtten dere alltid gir meg.

En stor takk til veileder Ingunn Tho for et godt samarbeid, gode diskusjoner og oppmuntrende ord. Takk til bi-veileder Natasa Skalko-Basnet for godt humør og gode bidrag.

Takk til «Nasjonalt tverrfaglig kompetansenettverk for legemidler til barn» som initierte prosjektet og bidro med midler for gjennomføringen.

Takk til Ingrid Grønlie ved Haukeland Universitetssykehus og Richard Fjellaksel og resten av produksjonsgjengen ved sykehusapoteket i Tromsø for all hjelp og opplæring jeg har fått.

Takk til Hege Børringbo og Fresenius Kabi (Halden og Uppsala) for god hjelp under utviklingen av testoppsettet og utdeling av informasjon. Takk til Baxter for produktdata.

Tusen takk til Merete Skar og Wenche S. Schei for hjelp med utstyr, arbeidsteknikk, og opplæring på lab.

En takk til resten av avdelingen for godt miljø og en god opplevelse og takk til resten av kull 06.

Sist men ikke minst, stor takk til Vigdis Staven for godt samarbeid gjennom hele semesteret.

Kristin Aasarød

# Innholdsfortegnelse

1 Sammenheng	3
2 Introduksjon	4
2.1 Barn og ernæring	4
2.1.1 Barn og næringsbehov	4
2.1.2 ESPGHAN/ESPEN-retningslinjer	4
2.2 Total parenteral ernæring (TPN)	6
2.2.1 Hva er TPN ?	6
2.2.2 Indikasjon	7
2.2.3 Innhold	7
2.2.4 Administrering	8
2.3 Parallellinfusjon	9
2.3.1 Hvorfor?	9
2.3.2 Hvordan?	9
2.3.3 Dagens situasjon	10
2.3.4 Problemstilling	11
2.4 Potensielle problemer	11
2.4.1 Uforlikelighet	11
2.4.2 Utfellinger	12
2.4.3 Destabilisering	12
2.4.4 Andre	13
2.5 Hvilke krav setter farmakopeene og hva sier litteraturen	13
2.5.1 Krav for emulsjoner til injeksjon	13
2.5.2 Krav for antall partikler i væsker til infusjon	14
2.6 Legemidlene	15
2.6.1 Aciklovir	15
2.6.2 Ampicillin	15
2.6.3 Cefotaxim	16
2.6.4 Clindamycin	16
2.6.5 Fluconazol	17
2.6.6 Metronidazol	17
3 Hensikten med prosjektet	18
4 Materialer og metoder	19
4.1 Materialer	19
4.2 Metoder	22
4.2.1 Avgrensning av prosjektet	22
4.2.2 Metodeutvikling og validering av metodene bak karakterisering av fullemulsjonen	23
4.2.2.1 Mikroskopi	23
4.2.2.2 Partikkel-/dråpe-telling ved hjelp av lysblokkade (AccuSizer)	24
4.2.2.3 Gjennomsnittlig dråpestørrelse (PCS)	24
4.2.2.4 Zetapotensial	25
4.2.2.5 pH-måling	25
4.2.3 Metodeutvikling og validering av metodene bak karakterisering av vannfasen	26
4.2.3.1 Partikkel-telling ved hjelp av lysblokkade (AccuSizer)	26
4.2.3.2 Gjennomsnittlig partikkelstørrelse (PCS)	26
4.2.3.3 pH-måling	27
4.2.3.4 Tubiditet	27
4.2.3.5 Tyndall	27
4.2.4 Aseptisk arbeid	27
4.2.5 Eksperimentelt oppsett	29

4.2.5.1	Tillaging av TPN-blanding.....	29
4.2.5.2	Vaskeprosedyre .....	30
4.2.5.3	Opparbeidelse av rett legemiddelkonsentrasjon.....	31
4.2.5.4	Blandingsforhold .....	32
4.2.5.5	Tilblanding av prøver.....	33
4.2.5.6	Mikroskopi av fullemulsjonen .....	34
4.2.5.7	Zetapotensial av fullemulsjonen .....	34
4.2.5.8	pH av fullemulsjonen.....	34
4.2.5.9	Lysblokkade (AccuSizer) av fullemulsjonen.....	35
4.2.5.10	Gjennomsnittlig dråpestørrelse (PCS) av fullemulsjonen .....	35
4.2.5.11	Sentrifugering av fullemulsjonen .....	35
4.2.5.12	Pipettering av fettfasen.....	36
4.2.5.13	Redispergering av partikler .....	37
4.2.5.14	Tyndall-metoden .....	37
4.2.5.15	Spektrofotometer.....	38
5	Resultat og diskusjon.....	39
5.1	Metodeutvikling og validering av metodene.....	39
5.1.1	Partikkel telling ved hjelp av lysblokkade.....	39
5.1.2	Gjennomsnittlig dråpediameter (MDD).....	42
5.1.3	Zetapotensial.....	44
5.1.4	Mikroskopi.....	45
5.1.5	pH.....	47
5.1.6	Tyndall.....	48
5.1.7	Turbiditet.....	50
5.2	Nullprøve Olimel N5E.....	52
5.2.1	Fullemulsjon .....	52
5.2.2	Vannfase.....	54
5.3	Utrekninger .....	54
5.3.1	Næringsbehov Olimel N5E.....	54
5.3.2	Infusjonshastighet Olimel N5E.....	57
5.3.3	Blandingsforhold Olimel N5E og legemiddel .....	58
5.3.3.1	Aciklovir.....	60
5.3.3.2	Ampicillin.....	61
5.3.3.3	Clindamycin.....	63
5.3.3.4	Ceftazidim.....	66
5.3.3.5	Fluconazol.....	67
5.3.3.6	Metronidazol.....	68
5.3.4	Utblanding .....	69
5.4	Resultat kompatibilitetstester .....	70
5.4.1	Aciklovir.....	71
5.4.2	Ampicillin.....	74
5.4.3	Clindamycin.....	76
5.4.4	Ceftazidim.....	78
5.4.5	Fluconazol.....	81
5.4.6	Metronidazol .....	83
6	Oppsummering av resultater .....	86
7	Konklusjon.....	87
8	Fremtidsperspektiv.....	88
9	Referanser.....	89
10	Vedlegg.....	93

# 1 Sammendrag

Total parenteral ernæring (TPN) gis forebyggende eller korrigerende mot feilernæring til pasienter hvor oral eller enteral ernæring vanskelig lar seg gjøre. TPN inneholder glukose, fett og aminosyrer i tillegg til viktige vitaminer, sporelementer og elektrolytter. TPN er en steril olje-i-vann (o/v) emulsjon, stabilisert ved hjelp av en lecitin-emulgator. Scenario hvor legemiddel og TPN må administreres samtidig, kan oppstå. Gjennom et Y-sett muliggjøres administrering av to komponenter parallelt, men per i dag praktiseres det i stor grad å stanse pågående TPN under medisinerings. Dette fordi det foreligger en risiko for inkompatibilitet når komponentene møtes i Y-settet. Konsekvensene kan være alvorlige, dersom partikulær utfelling eller destabilisert emulsjon infunderes hos et barn. Tidligere kompatibilitetsstudier har i stor grad tatt for seg legemidler og parenterale næringer tilpasset den voksne befolkningen, og informasjon om kompatibilitet mellom legemidler og TPN tilpasset barn er etterlyst fra klinisk praksis.

Metoder for å detektere partikulær utfelling og/eller destabilisering av emulsjonen ble etablert og validert før selve kompatibilitetsstudien kunne starte. Seks antiinfektiva (aciklovir, ampicillin, ceftazidim, clindamycin, fluconazol og metronidazol) ble, gjennom samarbeid med Haukeland Universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge, valgt til kompatibilitetstesting med TPN-blandingen Olimel N5E. Retningslinjer utarbeidet av ESPGHAN/ESPEN ble brukt for å beregne mengde Olimel N5E nødvendig for å dekke næringsbehov for barn i fem utvalgte vektclasser: 10 kg, 20 kg, 30 kg, 40 kg og 50 kg. Deretter ble det beregnet hvor mye legemiddel som møter TPN i Y-settet basert på kontinuerlig infusjon (24 timer) og syklisk infusjon (12 timer). Tre blandingsforhold mellom legemiddel og TPN ble testet: Forholdet 1+1 ble alltid inkludert, i tillegg ble to ytterpunkt valgt. Tre paralleller av de ulike blandingsforholdene ble undersøkt umiddelbart etter sammenblanding og etter 4 timer. To tenkelige kompatibilitetsproblemer kan oppstå i Y-settet, utfelling eller destabilisering av emulsjonen. Endringer i emulsjonen ble undersøkt ved følgende metoder; mikroskopi, zetapotensialet, pH og partikulær utfelling ble undersøkt gjennom turbiditetsmålinger og Tyndall-metoden.

Blandingen ble ansett som inkompatibel dersom det ble observert store endringer i pH og et zetapotensial utenfor grensen for det som anses som stabilt, eller ved tydelige endringer i mikroskopieresultatene. Turbiditetsmålingene og Tyndall-metoden ble vurdert som ugunstig hver for seg og en samlet vurdering av observasjonene var nødvendig for å vurdere kompatibiliteten. Av de

seks antiinfektiva som ble testet, ga aciklovir som forventet kraftig utfelling, mens noe usikkerhet er knyttet til resultatene for fluconazol og derfor anbefales videre eksperimenter for dette legemidlet. Ampicillin, ceftazidim, clindamycin og metronidazol viste ingen tegn til inkompatibilitet med Olimel N5E i doser relevante til barn mellom 10 og 50 kg.

## **2 Introduksjon**

### ***2.1 Barn og ernæring***

#### **2.1.1 Barn og næringsbehov**

Barn har ikke de samme energireservene som voksne og vil i større grad være utsatt for komplikasjoner, knyttet til elektrolytt-, væske- og hormon-balansen, ved nedsatt næringstilførsel (Spigset et al., 2010). Næring er avgjørende med tanke på utvikling, både når det gjelder vekst og intellekt (Koletzko et al., 2005). En skal alltid i første omgang tilstrebe oral eller enteral (via tarmen) ernæring. Barn med redusert inntak eller opptak av næring enteralt, er kandidater for parenteral (utenom tarmen) næring (PN). Konsekvensene av redusert matinntak kombinert med sykdom kan i tillegg gi økt sykkelighet (Kolsrud and Tronstad, 2009). Det foreligger en risiko for både over- og under-ernæring, derfor skal energibehovet vurderes individuelt og i tillegg til basalbehov skal barnets alder, aktivitetsnivå, fysikk og selve sykdomsbilde tas i betraktning, da alle disse faktorene påvirker energibehovet. Barnets kjønn viser seg avgjørende først under og etter puberteten (Koletzko et al., 2005). Daglig energiforbruk kan måles med et kalorimeter eller beregnes ved hjelp av Schofield-formlene (Koletzko et al., 2005). I tillegg skal en individuell vurdering gjennomføres. Eventuelle mangeltilstander skal korrigeres for før oppstart.

Summert sett kan en tenke seg at utilstrekkelig næring vil ha større konsekvenser for barn enn for voksne. Derfor kan en tenke seg at terskelen for oppstart av PN er lavere hos barn enn hos voksne.

#### **2.1.2 ESPGHAN/ESPEN-retningslinjer**

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) og European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) har utarbeidet retningslinjer for parenteral ernæring til barn (Koletzko et al., 2005). Retningslinjene viser anbefalt daglig inntak per kilo kroppsvekt til barn (tabell 1).

Tabell 1: Anbefalinger fra ESPGHAN/ESPEN-guidelines. Anbefalt daglig inntak per kilo kroppsvekt til barn i ulike vektklasser.

Vekt	< 10 kg	10 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg
Glukose (g/kg/dag)	18	12 – 14	< 12	< 10	< 10	< 10
Aminosyrer (g/kg/dag)	1,5 – 2,5	1,0 – 2,5	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0
Fett (g/kg/dag)	3 – 4	2 – 3	2 – 3	2 – 3	2 – 3	2 – 3
Energi (kcal/kg/dag)	100 – 150	75 – 90	75 – 90	60 – 75	60 – 75	30 – 60
Natrium (mmol/kg/dag)	2 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3
Kalium (mmol/kg/dag)	1 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3	1 – 3
Kalsium (mmol/kg/dag)	0,5 – 0,8	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Magnesium (mmol/kg/dag)	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfat (mmol/kg/dag)	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Væske (ml/kg/dag)	120-150	80 – 120	60 – 80	60 – 80	60 – 80	50 - 70

Tabell 2 er inkludert for å kunne se barns utvikling med tanke på vekt, alder og høyde.

Tabell 2: Sammenhengen mellom alder, vekt og høyde hos både jenter og gutter. Data er basert på Vekststudien i Bergen (Júlíusson and Bjercknes, 2010)

Vekt (kg)	År (ca)	Høyde (cm)
10 kg	1	75
20 kg	5 – 6	113
30 kg	8 – 9	135
40 kg	11 – 12	150
50 kg	13 – 14	163
60 kg	15 - 19	Stor variasjon

Glukose er kroppens hovedenergikilde og kan nyttiggjøres i alle kroppens celler. Glukose er med andre ord kroppens drivstoff og skal alltid være en komponent i TPN-behandlingen. I tillegg til at glukose bidrar med kalorier, brukes glukose også som væskeerstatning, noe som innebærer at pasienten unngår væskemangel og opprettholder kroppens balanse blant annet med tanke på elektrolytter og hormoner (Bolder et al., 2009).

Proteiner er kroppens byggesteiner, de er bygd opp av kjeder med aminosyrer og de sikrer barnets vekst. Aminosyrer kan deles i essensielle og ikke-essensielle aminosyrer. De essensielle må tilsettes gjennom kosten, mens de ikke-essensielle kan syntetiseres fra forskjellige forløpere i kroppen. I



tillegg finnes en gruppe som kalles semi-essensielle, syntesen av disse avhenger av ulike situasjoner.

Fett bidrar med kalorier i tillegg til at behovet for essensielle fettsyrene (linolsyre og  $\alpha$ -linolsyre (ALA)) dekkes. De essensielle fettsyrene er delaktig i mange biokjemiske synteser (Fallon et al., 2010). En ekstra bonus med tilsetning av fett til næringen, er at mengden glukose kan reduseres, og på denne måten reduseres også risikoen for hyperglykemi. 1 g karbohydrat gir 4 kcal, 1 g fett gir 10 kcal og 1 g aminosyrer gir 4 kcal (Finkel et al., 2010).

Menneskekroppen består av store mengder vann, høyest andel vann har vi som nyfødt, og når mennesket når voksen alder består kroppen av ca 50 % vann (Koletzko et al., 2005). Gjennom vannet fraktes næring og metabolitter. Kalium ( $K^+$ ), natrium ( $Na^+$ ) og klor ( $Cl^-$ ) er elektrolytter som bidrar i regulering av væskebalansen i kroppen.

Sporelementer (som krom (Cr), kobber (Cu), jodd (I), mangan (Mn), molybden (Mo), selen (Se) og sink (Zn)) er essensielle for metabolske prosesser, enzymatisk aktivitet og immunologiske reaksjoner. Tilsetning av sporelementer er spesielt viktig ved langvarig PN-behandling for å unngå mangeltilstander (Koletzko et al., 2005). Mineralene (kalsium ( $Ca^{2+}$ ), fosfat ( $PO_4^{3-}$ ) og magnesium ( $Mg^{2+}$ )) har en viktig rolle i blant annet beinmetabolisme. Kalsium er hovedmineralet i skjelettet, hvor også fosfat spiller en viktig rolle i mineraliseringen. I tillegg er fosfat og magnesium viktige intracellulære komponenter.

Vitamin K, A, E og D utgjør de fettløselige vitaminene og har blant annet innvirkning på immunsystemet, beinmetabolismen og koagulasjonssystemet. De vannløselige vitaminene (askorbinsyre (C), tiamin (B1), riboflavin (B2), pyridoksin (B6), kobalamin (B12), nikotinsyre (B3), pantotensyre (B5), biotin (B7), folsyre (B9)) er blant annet antioksidanter og viktige i synteser og metabolismeveier. De vannløselige vitaminene lagres ikke i tilstrekkelige mengder (unntak vitamin B12) og må derfor tilføres med jevne mellomrom (Koletzko et al., 2005).

## ***2.2 Total parenteral ernæring (TPN)***

### **2.2.1 Hva er TPN ?**

Total parenteral ernæring (TPN) er et svært komplekst system med hovedformål å forsikre tilstrekkelig næring i form av karbohydrater (glukose), fett (lipider), proteiner (aminosyrer), vitaminer, elektrolytter og sporelementer til pasienter som ikke får tilstrekkelig næring via tarmen.

Parenteral ernæring som eneste form for ernæring, kalles total parenteral ernæring eller «total parenteral nutrition» på engelsk. I dag er 88 % av all parenteral næring som gis, gitt som tre-kammerposer bestående av tre hovedkomponenter; glukose, fett og aminosyrer (Hege Børringbo, Fresenius Kabi, Tromsø, 5/10-2010).

Før administrering klargjøres tre-kammerposen ved at forseglingen som separerer de tre komponentene brytes og komponentene blandes.

TPN-blandingen er en steril olje-i-vann (o/v) emulsjon (USP monographs, 2010). En emulsjon er et system som består av to flytende faser som ikke lar seg blande. Glukose- og aminosyre-komponenten utgjør vannfasen (den kontinuerlige fasen) og fettkomponenten utgjør oljefasen (den dispergerte fasen). Oljefasen vil være finfordelt som dråper i vannfasen. Dette systemet vil være ustabil og risikoen for at fasene separerer seg er tilstede. Systemet er stabilisert ved hjelp en emulgator. En lecitin-emulgator med overflateaktive egg-fosfolipider foretrekkes som emulgator i disse emulsjonene (Driscoll, 2006a). Emulgatoren omslutter fettdråpene, reduserer overflatespenningen mellom fett og vann, og emulsjonen stabiliseres gjennom en frastøtning mellom dråpenes negativt ladde overflate. Slik forhindres sammensmelting av dråper. En rekke stabilitetsproblem er assosiert med emulsjoner. Mer detaljert om disse problemene omtales senere.

### **2.2.2 Indikasjon**

TPN gis forebyggende eller korrigerende mot feilernæring til pasienter hvor oral eller enteral næring vanskelig lar seg gjøre eller er umulig. TPN skal altså ikke gis, dersom næring kan gis på annet vis.

### **2.2.3 Innhold**

Tre-kammerposene holder glukose, proteiner og fett, separert i hvert sitt kammer som beskrevet over. I tillegg inneholder posene elektrolytter (natrium, kalium, kalsium, magnesium, fosfat og klor) for opprettholdelse av væske- og elektrolytt-balansen. En standard tre-kammerpose er ikke egnet til langvarig behandling, da bør individuelle poser lages.

Kalorier deles ofte i proteinkalorier og ikke-proteinkalorier (glukose og fett). Hvor energi fra glukose bør utgjøre 60 – 75 % og energi fra fett bør utgjøre 25 – 40 % av ikke-protein kaloriene (Koletzko et al., 2005).

Glukose gis som D-glukose (dextrose) og kan lett monitoreres, enten i blod eller i urin (Bolder et al., 2009). Fettfasen kan bestå av kun langkjedede triglyserider, «long chain triglycerides» (LCT) eller

en blanding av LCT og middelskjededede triglyserider «medium chain triglycerides» (MCT). LCT (eks. soyaolje) gir pasienten de essensielle fettsyrene. MCT (eks. olivenolje) inneholder ikke de essensielle fettsyrene, men tilsettes fordi de gir lettere tilgang til energi gjennom raskere opptak og metabolisme enn LCT. På bakgrunn av dette, og det faktum at en blanding av disse to triglyseridene gir økt stabilitet, er en blanding av LCT og MCT fordelaktig (Driscoll et al., 2006a, Finkel et al., 2010,). Fettkomponenten i Olimel N5E er bygd opp av rensset olivenolje (80 %) og rensset soyaolje (20 %). Aminosyre-komponenten inneholder alle de essensielle aminosyrene (fenylalanin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, metionin, treonin, tryptofan og valin) og i tillegg noen av de semi-essensielle og ikke-essensielle (arginin, glutamin, glycin, prolin, tyrosin, alanin og serin) (SPCi, 2010). Aminosyreløsningen har en høy bufferkapasitet. Bufferkapasiteten er løsnings evne til å motstå forandringer i pH når det tilsettes sure eller basiske komponenter. Forskjellige TPN-blandinger vil ha forskjellig sammensetning av aminosyrer i forskjellige mengder, da vil også bufferkapasiteten variere. Derfor er det ikke anbefalt å ekstrapolere data fra en pose til en annen.

De fleste TPN-blandingene trenger ytterligere tilsetninger for å dekke behov. Blant annet er det vanlig å tilsette vannløselige vitaminer, fettløselige vitaminer og sporelementer. Mengde tilsetning avhenger av barnets alder.

#### **2.2.4 Administrering**

Parenteral ernæring er intravenøs næring. Omfanget og varigheten av behandlingen avgjør hvorvidt det er fordelaktig å benytte en perifer eller sentral intravenøs tilgang. Hos barn er sentralt venekateter (CVK) førstevalg uansett lengde på behandlingen fordi barn har tynnere og spinklere vener, noe som er ugunstig for perifer administrering (Bentsen and Tjora, 2009).

I løpet av den første tiden bør infusjonstiden strekke seg over hele døgnet (24 timer), men det tilstrebes en syklisk infusjon på sikt, spesielt ved langvarig behandling, og da fortrinnsvis med pause på dagtid. Pasienter som er metabolsk stabile, kan klare pauser på opp til 16 timer (Bentsen and Tjora, 2009).

Det som begrenser infusjonshastigheten er kroppens evne til å behandle det som infunderes. Norsk barnelegeforening (Bentsen and Tjora, 2009) og Norsk legemiddelhåndbok (Spigset et al., 2010) angir at infusjonstiden til fett ikke bør overstige 0,25 g/kg/t og infusjonstiden til glukose ikke bør overstige 0,8 g/kg/t. Finkel (Finkel et al., 2010) og ESPGHAN/ESPENs retningslinjer (Koletzko et al., 2005) angir at maks infusjonshastighet for fett bør være 0,08 – 0,13 g/kg/t for barn over spedbarnsperioden. Når infusjonshastigheten av fett blir raskere enn hastigheten for klareringen av

fett fra plasma, vil konsentrasjonen av triglycider i plasma øke, og risikoen for bivirkninger assosiert med hyperlipidemi øke (Koletzko et al., 2005). Konsekvensene av for høy infusjonshastighet av glukose kan være hyperglykemi, og en økt risiko for hypoglykemi når behandlingen avsluttes. ESPGHAN/ESPEN – guidelines (Koletzko et al., 2005) angir 1,2 g/kg/time som maks infusjonshastighet for glukose ved syklisk administrering.

Komplikasjoner ved administrering av TPN er blant annet assosiert med bruken av CVK, underskudd eller overskudd av næringsstoffer og interaksjoner med legemidler (Koletzko et al., 2005).

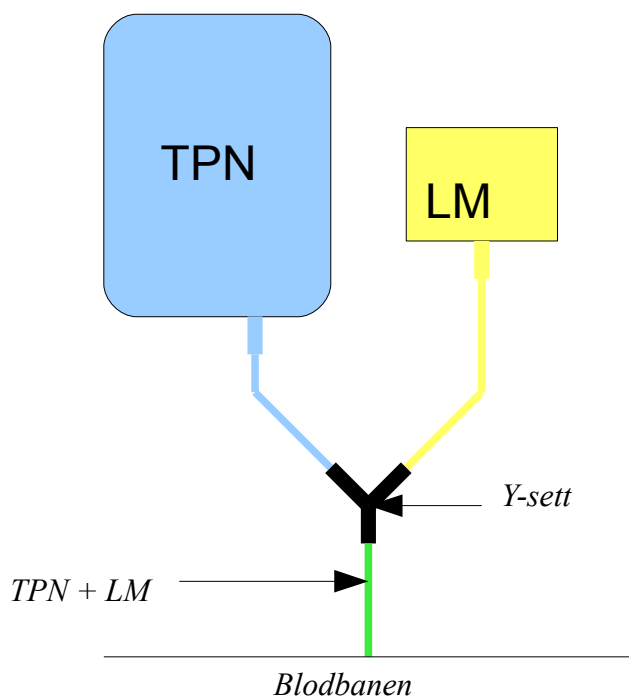
## ***2.3 Parallellinfusjon***

### **2.3.1 Hvorfor?**

Ettersom TPN er assosiert med sykdomstilstander og sykdom er assosiert med legemidler kan en tenke seg scenario hvor begge komponentene (legemiddel og TPN) må administreres samtidig i samme system, altså parallell-administrering. Komponentene vil på et tidspunkt være i kontakt med hverandre før de når blodbanen. Når alternative tilnæringsmetoder, som støt eller perifer tilgang til blodbanen, ikke er mulig, kan dette by på kompatibilitetsproblemer.

### **2.3.2 Hvordan?**

Gjennom å benytte et Y-sett forenkles administreringen av flere komponenter. Y-settet sørger for at fasene er separert i det lengste, men det vil foreligge en risiko for uforlikelighet når komponentene er i kontakt (illustrasjon 1).



*Illustrasjon 1: TPN (blå) møter legemiddel (gul) i et Y-sett og blandes (grønt) før det går inn i blodbanen*

Kontakttiden mellom TPN og legemiddel (LM) avhenger blant annet av lengde på slangen (illustrert med grønt i illustrasjon 1). En lang slange gir økt kontakttid som kan gi økt risiko for kompatibilitetsproblemer, på samme måte som en lav hastighet på infusjonen også forlenger kontakttiden. Kontakttiden strekker seg ikke utover tiden i slangen, når komponentene når blodbanen, vil det ikke skje en uforlikelighet på grunn av en kraftig fortykning (Driscoll, 2006b). Kontakttiden mellom legemiddel og TPN ligger ofte rundt 15 min og strekker seg vanligvis ikke over 60 min (Trissel et al., 1999).

### **2.3.3 Dagens situasjon**

Norsk legemiddelhåndbok (Spigset et al., 2010) fraråder å gi legemiddel i samme løp som parenteral næring og oppgir at de fleste legemidler kan gis intramuskulært eller som en intravenøs bolusinjeksjon. Før og etter injeksjonen skal det skylles det med isoton skyllevæske. Per i dag praktiseres det i stor grad å stanse pågående TPN under medisinerings for deretter å starte opp TPN igjen etter medisinerings og skyling (dialogmøte med barnelege Knut-Helge Kaspersen og sykepleier Vibeke Lauritzen fra barneavdelingen på UNN, Tromsø, 27/10-2010). I tillegg til økt påkjenning for pasienten, vil dette også gi økt arbeidsmengde for helsepersonellet.

Legemidler har ulik infusjonstid og hos de som gis på < 15 min vil ikke et avbrekk i TPN-infusjon

være avgjørende. Konsekvensene merkes først dersom legemidlene skal inn på  $> 15$  min, flere ganger daglig, og ikke minst dersom de gis som kontinuerlig infusjon. For å kompensere for stans av TPN, må infusjonshastigheten på TPN-infusjonen økes for at pasientens døgnbehov skal møtes. Begrensning på infusjonshastighet av fett og glukose setter en stopper for ukritisk opphold av TPN-infusjon (jfr seksjon 2.2.4).

### **2.3.4 Problemstilling**

Som tidligere nevnt er TPN i seg selv et svært komplekst system og er derfor svært utsatt for kompatibilitetsproblemer. Parallelladministrering frarådes, men det forekommer i klinikken. Det eksisterer relativt lite informasjon om kompatibilitet av TPN og legemidler gitt som parallellinfusjon ved hjelp av et Y-sett til barn, men både produsent og sykehusapotek får ofte spørsmål på området.

Det som finnes av studier på området, har alle begrensninger. De tar i stor grad utgangspunkt i verst tenkelig tilfelle («worst-case-scenario») hvor høyeste konsentrasjon av TPN og legemiddel møtes 1+1 (Veltri and Lee, 1996, Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). I tillegg er studiene i stor grad gjort med bakgrunn i dosering, næringsbehov og administrering til voksne pasienter. En kan tenke seg at ekstrapolering av data mellom voksne og barn ikke bør forekomme. Risikoen for komplikasjoner ved parallellinfusjon varierer med kontakttiden, som igjen varierer infusjonshastighet, som varierer fra barn til voksen. I tillegg vil konsentrasjonen av legemiddel som møter TPN, avvike fra barn til voksen. Ulike generika kan avvike fra hverandre i en grad som kan vise seg utslagsgivende, og her bør også ekstrapolering frarådes.

## **2.4 Potensielle problemer**

### **2.4.1 Uforlikelighet**

Uforlikelighet eller inkompatibilitet defineres i denne oppgaven som partikulær utfelling eller destabilisering av emulsjonen. Uforlikeligheter kan oppstå umiddelbart etter at komponentene kommer i kontakt eller de kan komme gradvis. Ytre faktorer som lysforhold og temperatur, i tillegg til faktorer som bufferkapasitet, konsentrasjon, tilsetninger, sammensetning, blandingsrekkefølge og pH vil kunne påvirke stabiliteten i systemet med tanke på utfellinger og destabilisering.

Bakdelen med tre-kammerposene er at fettfasen vil gjøre det vanskelig å oppdage utfellinger visuelt. Emulsjonen kan filtreres gjennom et filter (1,2  $\mu\text{m}$ ) for å fjerne de største partiklene. Barnelegeforeningen anbefaler filtrering av alle injeksjons- og infusjons-væsker, så lenge det ikke

står i preparatomtalen at de ikke kan filtreres (Grønlie et al., 2005). Et eksempel på et legemiddel hvor en bør ta forhåndsregler når det kommer til filtrering, er liposomal formulering av amfotericin B, hvor en må forsikre seg at porestørrelsen på filteret lar liposomene gå over.

### **2.4.2 Utfellinger**

De minste kapillærene i menneskekroppen har en innvendig diameter på rundt 4  $\mu\text{m}$  (Driscoll, 2006b, Joy et al., 2010), mens arteriolene kan ha en diameter rundt 20  $\mu\text{m}$  (Driscoll et al., 2001). Partikkelens størrelse bestemmer hvilket organ de potensielt fester seg i. Hill et al. (Hill et al., 1995) rapporterte et dødsfall som følge av injisering av kalsiumfosfat-partikler, pasienten døde av lungeemboli. Året før publiserte US Food and Drug Administration (FDA) en «Safety Alert» rapport (FDA, 1994), hvor de kom med anbefalinger for å redusere risikoen for komplikasjoner rundt kalsiumfosfat-utfellinger.

Den utfellingen som har gitt mest hodebry tradisjonelt sett er nettopp den tungtløselige kalsiumfosfat-utfellingen ( $\text{CaHPO}_4$ ). Både kalsium og fosfat er normalt tilstede i TPN-blandingen, men enkelte pasienter trenger ytterligere tilskudd. Faktorer som vil påvirke løseligheten til kalsium og fosfat er blant annet hvilken form (uorganisk, organisk) og i hvilken mengde de foreligger i, temperatur- eller pH-endring, konsentrasjonen av aminosyrer og blandingsrekkefølgen (Niemiec and Vanderveen, 1984). TPN-blandinger som inneholder lavere konsentrasjoner av aminosyrer vil være mer utsatt for kalsiumfosfat-utfellinger på grunn av lavere bufferkapasitet (Niemiec and Vanderveen, 1984, Joy et al., 2010). Ved å bruke organisk fosfat (glycerofosfat) i stedet for uorganisk fosfat skal problemene relatert til  $\text{CaHPO}_4$ -utfellinger være løst.

### **2.4.3 Destabilisering**

Det er ikke bare partikler som kan gi emboli. Emulsjoner til parenteral bruk bør ha en gjennomsnittlig dråpestørrelse rundt 200-400 nm (Müller and Heinemann, 1992). I tråd med økt dråpevekst øker også faren for at dråpene blokkerer kapillær. En kan tenke seg at risikoen for en blokkering er større for partikler enn for dråper, på grunn av dråpenes fleksibilitet. En endring i størrelsefordelingen av dråpene eller en økning i gjennomsnittlig dråpediameter (MDD) er tegn på en ustabil emulsjon. Dråpevekst kommer av at flere små dråper smelter sammen gjennom en prosess kalt koalescering. Denne prosessen vil i første omgang kunne ses som en økning i antall store dråper, såkalt «large diameter tail» ( $\text{PFAT}_5$ ), mens en endring i MDD vil først kunne ses lengre ut i destabiliseringsprosessen (Driscoll, 2006a).

#### 2.4.4 Andre

I tillegg til risikoen for utfelling og destabilisering av emulsjonen vil muligheten også være der for at det skjer andre endringer med blandingen som heller ikke fanges opp med det blotte øyet. Dette kan være endringer som går på biologisk og farmakologisk aktivitet, som for eksempel redusert terapeutisk virkning fordi legemiddelet brytes ned, kompleksbindes eller adsorberes til komponenter av TPN-blanding. Adsorpsjon av legemiddel til overflater av plast eller glass er også et moment som kan resultere i for lav dose. Mikrobiologisk forurensning av injeksjons- eller infusjons-væska kan gi livstruende situasjoner, denne faktoren er avhengig av kvalitetskrav når det gjelder arbeidslokaler, arbeidsutstyr og arbeidsteknikk. Aseptisk arbeidsteknikk og aseptiske betingelser vil redusere risikoen for både mikrobiologisk og partikulær kontaminering. Selv om alle disse faktorene er viktige, er hovedfokus i denne omgang, partikkelkontaminering i form av utfellinger og destabilisering av emulsjonen.

### 2.5 *Hvilke krav setter farmakopeene og hva sier litteraturen*

#### 2.5.1 Krav for emulsjoner til injeksjon

USP (The United States Pharmacopeia) har en egen monografi om dråpestørrelse i lipidemulsjoner til injeksjon. I kapittel <729> «Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions» opereres det med en grense på at gjennomsnittlig dråpediameter (MDD) skal være  $\leq 500$  nm (0,5  $\mu\text{m}$ ). Andelen dråper  $> 5$   $\mu\text{m}$  (PFAT<sub>5</sub> - «large diameter tail») skal være  $\leq 0,05$  % (USP, 2010). For at en emulsjon kan defineres som stabil, skal fettdråpene ha lik karakter og være jevnt fordelt i den kontinuerlige vannfasen. Det oppgis at under hele holdbarhetsperioden bør pH i emulsjonen være mellom 6 – 9 (USP monographs, 2010). USP-kravene til en intravenøs emulsjon er oppsummert i tabell 3. Den europeiske farmakope (Ph.Eur) har ikke tilsvarende krav til emulsjoner til injeksjon.

Zetapotensialet til emulsjonen bør optimalt sett ligge mellom -30 og -50 mV (Driscoll et al., 2001, Driscoll et al., 2006a). Emulgatoren gir fettdråpene i emulsjonen en negativ ladd overflate som sørger for at dråpene frastøter hverandre. Dersom zetapotensialet er mer negativt enn -30 mV blir emulsjonen ansett som stabil, dersom verdien blir mer positiv enn -30 mV vil frastøtningen reduseres og flokkulering kunne oppstå. Tilsetninger av for eksempel kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) vil kunne påvirke den negative ladningen på fettdråpene og potensielt redusere frastøtningen mellom dråpene. Zetapotensialet påvirkes i stor grad av pH, en endring i pH vil gi en endring i potensialet (Driscoll



et al., 2001). I tillegg til metodene nevnt i tabell 3, er også visuelle tester, som mikroskopering brukt for å vurdere stabiliteten av emulsjoner.

Tabell 3: Krav for emulsjoner til injeksjon og metoder for detektering av parametere

Karakterisering	Grenser	Metoder
pH	pH mellom 6 og 9 *	pH-meter
PFAT <sub>5</sub> - «large diameter tail» (dråper > 5 µm)	≤ 0,05 %*	AccuSizer
Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD)	≤ 500 nm*	PCS
Zeta-potensial	- 30 til – 50 mV	Zetasizer

\*krav etter USP (USP monographs og USP, 2010)

Som nevnt tidligere er det en rekke stabilitetsproblemer assosiert med emulsjoner, hvor emulgatorens effekt har mye å si. Fasene kan skille seg slik at emulsjonen sprekker eller en faseparasjon kan oppstå. Flokkulering er et annet stabilitetsproblem, hvor dråper samler seg i større grupper gjennom tiltreknings- og frastøtnings-krefter. Dersom dråpene vokser sammen kalles dette for koalescens. I motsetning til flokkulering som kan redispergeres, er ikke det samme mulig ved koalescens. Kremdannelse er når fasene skiller seg på grunn av tetthetsforskjeller, hvor den fasen med høyest tetthet legger seg i bunnen. Emulsjoner som har «kremet» seg kan også redispergeres. Når emulsjonen sprekker eller fasene skiller seg, er dette sikre tegn på alvorlig instabilitet og fenomenene er synlig for det blotte øyet. Infusjon av en emulsjon hvor dråpene har flokkulert, koalescirt eller hvor emulsjonen har skilt seg, kan være dårlig nytt for pasienten. Dråperstørrelsen bør følges over tid for å få et inntrykk av stabiliteten til en emulsjon (Aulton, 2007).

### 2.5.2 Krav for antall partikler i væsker til infusjon

Parenterale formuleringer skal i følge den europeiske farmakope (Ph.Eur-b, 2011) overholde følgende krav for antall partikler i løsningen; for løsninger som totalt utgjør et volum > 100 ml, skal gjennomsnittlig antall partikler over 10 µm ikke overstige 25 partikler per milliliter og antall partikler > 25 µm skal ikke overstige 3 partikler per milliliter (Ph.Eur-c, 2011). Det blotte øyet kan se partikler ned til 50 µm (Veggeland and Brandl, 2010). Som godkjente metoder for detektering av partikler foreslår farmakopeen lys-blokkade eller mikroskopisk partikkeltelling, hvor lys-blokkade metoden foretrekkes for injeksjoner og infusjoner. Hos løsninger som er blakket, slik som

emulsjoner, er derimot lys-blokkade metoden ugunstig.

Litteraturen benytter seg av flere metoder for å detektere partikler. Tyndall-metoden er en av metodene som går igjen. Den baserer seg på gjennomlysning av prøven ved hjelp av en fokusert lysstråle. Tyndall-metoden gjør det mulig å se partikler ned i 5 µm størrelse gjennom en tyndall-effekt (Veggeland and Brandl, 2010). Tyndall-effekten baserer seg på at lys reflekteres når lysstrålen treffer partikler suspendert i væske. En løsning uten partikler vil dermed ikke ha noen Tyndall-effekt. Baksiden med metoden, er at en løsning kan vise Tyndall-effekt uten at det er partikler tilstede, for eksempel dersom løsningen har turbide egenskaper.

I tillegg har enkelte forsøk tatt for seg turbiditetsmålinger, hvor forskjell i turbiditet har vært en indikator på en uforlikelighet (Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). Hvorvidt turbiditetsmålinger er en god metode er omdiskutert. Dasta et al. benytter absorpsjon ved 650 nm som et mål på turbiditet, men konkluderer med at metoden ikke er egnet til å si noe om kompatibiliteten (Dasta et al., 1988). Det er allikevel en metode som er blitt mye brukt.

## **2.6 Legemidlene**

Under følger en kort introduksjon til de 6 utvalgte antiinfektia som vil bli behandlet videre i denne oppgaven.

### **2.6.1 Aciklovir**

Aciklovir tilhører de antivirale midlene og brukes blant annet mot herpes simplex infeksjoner hos barn (SPCa, 2011). Aciklovir kommer som konsentrat til infusjon med en konsentrasjon på 25 mg/ml. Det er tidligere utført flere kompatibilitetstester med aciklovir og det har vært stor overensstemmelse mellom resultatene. Studiene viser utfelling av aciklovir når legemiddelet blandes med TPN-blandinger. *Trissel et al.* (Trissel et al., 1997) rapporterte blant annet om nålformede utfellinger som kom umiddelbart etter blanding med parenteral næring og som ble mer tydelig etter 1 time. Aciklovir er i hovedsak inkludert som en positiv kontroll på utfelling.

### **2.6.2 Ampicillin**

Ampicillin tilhører de bredspektrede penicillinene og brukes mot ampicillinfølsomme mikroorganismer. Ampicillin finnes som pulver til injeksjons-/infusjons-væske. Hvorvidt ampicillin skal rekonstitueres med glukose 5 % eller NaCl 0,9 % er omdiskutert. I *Handbook on Injectable Drugs* (Trissel, 2010) oppgis det at ved pH > 7 vil ampicillin løst i glukose være halvparten så stabil som ampicillin løst i NaCl. *BNF for Children* oppgir glukose 5 % som egnet fortynningsvæske

(BNF for Children, 2010). Legemidlets stabilitet er pH- og konsentrasjonsavhengig. Legemidlets pH ved 10 mg/ml ligger mellom 8-10 avhengig av fortynningsmedium (pH 9,2 i NaCl 0,9%) (Trissel, 2010). Tidligere utførte studier har vist sprikende resultat angående kompatibiliteten til ampicillin. Trissel et al. (Trissel et al., 1999) inkluderte ampicillin i en studie og legemiddelet ble sett på som kompatibelt med TPN. Også i 1997 gjorde Trissel et al. (Trissel et al., 1997) et forsøk med en PN-blanding og ampicillin, hvor de også konkluderte med at PN og ampicillin var kompatible. Tidligere har det vært gjort studier hvor inkompatibilitet har påvist; I 1996 ble det gjort et forsøk på PN-blanding og ampicillin hvor ampicillin ble sett på som inkompatibel med blandingen (Veltri and Lee, 1996), også Stranz og Barfoot så utfelling ved blanding av ampicillin og TPN (Stranz and Barfoot, 1988). Dersom denne utfellingen var av kalsiumfosfat, slik *Watson* fant i 1985 (Watson, 1985) kan disse problemene trolig ha løst seg ved at man har erstattet uorganisk fosfat med organisk fosfat i nyere blandinger. TPN-produsentene har egne stabilitetsdata og Baxter rapporterer bl.a. at ampicillin er kompatibel med Olimel (personlig kontakt med Baxters representant, Tromsø, 29/9-2010).

### **2.6.3 Ceftazidim**

Ceftazidim er et cefalosporin som brukes mot ceftazidimfølsomme patogener. Ceftazidim kommer som pulver til injeksjons-/infusjons-væske. Fargen på ferdig oppløsning varierer fra svak gul til brungul og avhenger av legemidlets konsentrasjon, fortynningsvæske og hvordan det lagres. En fargeendring betyr ikke nødvendigvis tap av kvalitet (Trissel, 2010, SPCb, 2011). Ceftazidim må ikke blandes med løsninger med en pH > 7,5. Tidligere studier har funnet ceftazidim kompatibel med parenteral næring (Veltri and Lee, 1996, Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). Ceftazidim er vurdert kompatibel med Olimel av Baxter (personlig kontakt med Baxters representant, Tromsø, 29/9-2010).

### **2.6.4 Clindamycin**

Clindamycin er et karbohydratantibiotika som brukes mot alvorlige infeksjoner forårsaket av Gram-positive bakterier hvor annen behandling er uhensiktsmessig. Legemidlet kommer som konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske. Studier har ikke rapportert inkompatibiliteter mellom parenteral næring og clindamycin ( Stranz and Barfoot, 1988, Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). I tillegg har Baxter vurdert clindamycin kompatibel med Olimel (personlig kontakt med Baxters representant, Tromsø, 29/9-2010).

### **2.6.5 Fluconazol**

Fluconazol er et antimykotika til behandling av blant annet infeksjoner forårsaket av *Candida* og *Cryptococcus*. Fluconazol kommer som ferdig infusjonsvæske. Ingen inkompatibiliteter er rapportert mellom fluconazol og parenteral næring ( Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999).

### **2.6.6 Metronidazol**

Metronidazol er et antibiotika i nitromidazol-gruppen som blant annet brukes mot anaerobe infeksjoner. Legemiddelet kommer som ferdig infusjonsvæske. Metronidazol og parenteral næring har ikke vist utfellinger i tidligere studier (Veltri and Lee, 1996, Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). Metronidazol er også vurdert kompatibel med Olimel i følge Baxters egne stabilitetsdata (personlig kontakt med Baxters representant, Tromsø, 29/9-2010).

### 3 Hensikten med prosjektet

Det overordnede målet for prosjektet er å evaluere kompatibiliteten mellom legemidler og TPN-blandinger til barn. Følgende delmål ble definert:

- Etablering og validering av metoder for deteksjon av destabilisering av emulsjonen
- Etablering og validering av metoder for deteksjon av partikulær utfelling (vannfasen)
- Identifikasjon av næringsbehov for barn i vektclassene 10 kg, 20 kg, 30 kg, 40 kg, 50 kg basert på relevante standard TPN-blandinger tilpasset barn
- Valg av testmateriale, dvs avgrensning av prosjekt (TPN-blanding og legemidler) og beregning av aktuelle blandingsforhold for utvalgte legemidler og TPN-blanding som vil møtes i en Y-sett infusjon
- Karakterisering av en prøve av den utvalgte TPN-blanding (Olimel N5E) som nylaget og under stress (økt temperatur over lengre tid) med hensyn til
  - Gjennomsnittlig dråpestørrelse
  - Andel store dråper ( $> 5\mu\text{m}$ )
  - pH
  - zetapotensial
  - mikroskopisk undersøkelse
- Gjennomføring av kompatibilitetstester for 6 antiinfektiva (aciclovir, ampicillin, ceftazidim, clindamycin, fluconazol, metronidazol) i relevante doser og fortyninger for de utvalgte vektclassene med én TPN-blanding (Olimel N5E) i relevante mengder tilpasset vektclassen ved hjelp av følgende metoder
  - Tester på fullemulsjon: pH, zetapotensial, mikroskopi
  - Tester på vannfasen: turbiditet (reduert transmisjon), Tyndall-metoden

## 4 Materialer og metoder

### 4.1 Materialer

Under følger flere tabeller med oversikt og informasjon om de studerte legemidler, fortynningsvæskene, sammensetningen til Olimel N5E og Oliclinomel N6-900E og utstyr brukt i flere av prøveopparbeidelsene (forbruksutstyr).

Tabell 4: Oversikt over studerte legemidlene, produsent og informasjon om løselighet og pH

Handelsnavn	Produsent	pH <sup>1</sup>	Løselighet i vann <sup>2</sup>	Batch/Lot.nr (holdbarhetsdato)
Aciklovir	Hospira	11	«slightly» (1-10 mg/ml)	20 ml: X101213AB (07-2012) 20 ml: X171213AA (10-2012)
Pentrexyl (ampicillin)	Bristol-Myers Squibb AB	8 – 10	«freely» (100 – 1000 mg/ml)	4 x 2 g: 1A00661 (07-2014) 3 x 500 mg: 0059774 (07-2013)
Ceftazidim	Fresenius Kabi	5 – 8	«slightly» (1-10 mg/ml)	4 x 2g: 18D1444 (07-2011)
Clindamycin	Stragen	5,5 – 7	«freely» (100 – 1000 mg/ml)	4 x 4 ml: CW1125 (7-2012)
Fluconazol	B.Braun	4 – 8	«slightly» (1-10 mg/ml)	2 x 100 ml: 0163B21 (03-2012) 1 x 50 ml: 9521B07 (11-2011)
Metronidazol	B.Braun	4,5 – 7	«slightly» (1-10 mg/ml)	3 x 100 ml: 0032A231 (12-2012)
Ondansetron*	Actavis	3 – 4	«sparingly» (10-33 mg/ml)	18DI32602, 18D350301

\* brukt under validering av metoder, <sup>1</sup>(Trissel, 2010), <sup>2</sup> Ph.Eur-a, 2010)

Tabell 5: Legemidlene ble fortynnet i glukose 5 % eller NaCl 0,9 %

	<b>Produsent</b>	<b>pH</b>	<b>Batch/lot nr (holdbarhet)</b>
Glukose 5 %	Baxter (Viaflo)	4,2 <sup>1</sup>	100 ml: 8 x 10G04G60 (06-2012) LOKL3G61 (10-2012)
Natriumklorid 0,9 %	Baxter (Viaflo)	5,5 <sup>2</sup>	50 ml: 4 x LOJO8G63 (12-2011) 100 ml: 2 x LOFL8G6L (05-2012)

<sup>1</sup> (SPCe, 2011), <sup>2</sup> (SPCg, 2011)

Tabell 6: Sammensetningen og produktdata for TPN-blandingene. Olimel N5E finnes foreløpig kun som 2000 ml. Fullstendig liste over innholdsstoffene i Olimel N5E er lagt ved i appendix

	<b>OLIMEL N5E (1000 ml)<sup>1</sup></b>	<b>Oliclinomel N6-900E (1000 ml)<sup>2</sup></b>
<b>Total energi (kcal)</b>	993,33	1015
<b>Aminosyrer (g)</b>	32,93	34
<b>Fett (g)</b>	40	40
<b>Glukose (g)</b>	115	120
<b>Elektrolytter (mmol)</b>		
<b>Natrium</b>	35	32
<b>Kalium</b>	30	24
<b>Magnesium</b>	4	2,2
<b>Kalsium</b>	3,53	2
<b>Fosfat</b>	15	10
<b>PH</b>	6,4	6
<b>Batch nr (holdbarhet)</b>	4 x 10J11N40 (09-2012)	10H28N23 (07-2012)

<sup>1</sup> (SPCi, 2010), <sup>2</sup> (SPCh, 2010)

Tabell 7: Sporelementer og vitaminer tilsatt til Olimel N5E

Handelsnavn	Leverandør	Legemiddel-form	Tilskudd av	pH	Batch nr (holdbarhet)
<b>Tracel</b>	Fresenius Kabi	Konsentrat til infusjonsvæske	Sporelementer	pH 2,2 <sup>1</sup>	12/4: 2 x 12DLR14 (11-2012) 20/4: 2 x 12DMR05 (12-2012) 26/4: 2 x 12DMR05 (12-2012)
<b>Soluvit</b>	Fresenius Kabi	Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	Vannløselige vitaminer	pH i 10 ml vann: 5,8 <sup>2</sup>	12/4: 2 x 10DL8422 (01-2013) 20/4: 2 x 10DM9281 (03/2013) 26/4: 2 x 10DM9281 (03/2013)
<b>Vitalipid Adult</b>	Fresenius Kabi	Konsentrat til infusjonsvæske	Fettløselige vitaminer	pH ca 8 <sup>3</sup>	12/4: 2 x 10DI5905 (08-2012) 20/4: 2 x 10DM9323 (11/2012) 26/4: 2 x 10DM9323 (11/2012)

<sup>1</sup> (SPCI, 2011), <sup>2</sup> (SPCK, 2011), <sup>3</sup> (SPCm, 2011)

Tabell 8: Utstyrliste, forbruksutstyr

Utstyr	Navn, produsent, land
Sprøyter	BD Plastipak™, Becton Dickinson, USA: 2, 5, 10 ml Omnifix® luer/lock, B.Braun, Tyskland: 5, 10, 20 ml
Kanyler	BD Microlance™, Becton Dickinson, USA, rosa: 18G x 1 ½ BD Microlance™, Becton Dickinson, USA, oransje: 25G x 5/8 BD Microlance™, Becton Dickinson, USA, grønn: 21G x 1 ½
Filter	Bulk Acrodisc Syringe filter w/0,2 µm Supor® Membrane, PALL Corporation, USA
Parafilm	Laboratory film, American National Can™, USA
Glasspipette	Glass pasteur pipettes 230 mm, VWR, USA
Plastpipette	Pasteur pipette 7 ml, VWR, USA
Filterkanyle	BD™ Blunt Fill Needle-Filter 18Gx1 1/2 (5 µm), Becton Dickinson, USA
Alkotip	Alkotip® Alcohol Swabs, Servoprax® GmbH, Tyskland
Sentrifugerør	SuperClear®, VWR, USA



## 4.2 Metoder

### 4.2.1 Avgrensning av prosjektet

Listen over legemidlene er utarbeidet gjennom samarbeid med representanter fra barneavdelingen på Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og barneklubben på Haukeland Universitetssykehus. I tillegg til et tett samarbeid med Ingrid Grønlie (spesialist i sykehusfarmasi) i kompetansenettverket for legemidler til barn. Legemidlene ble inkludert på bakgrunn av brukshyppighet og infusjonstid, hvor kriteriet for å inkludere legemiddelet var infusjonstid > 15 min. Når det kommer til valget av vektclasser, falt valget på fem klasser, 10, 20, 30, 40 og 50 kg. Vekt ble valgt til fordel for aldersgrupper, på bakgrunn av at dosering gjøres etter vekt og fordi barn kan variere mye i vekt i en aldersgruppe. 50 kg ble valgt som høyeste vekt og tilsvarer et barn på opptil 15 år, før puberteten nås og behov endres. En siste avgrensning ble gjort med tanke på testintervall. Tidligere studier har utført tester umiddelbart, etter en time og en siste prøve etter 4 timer (Trissel et al., 1999). På grunn av tidsbegrensningen ble prøvene i dette prosjektet undersøkt umiddelbart og etter 4 timer.

*Tabell 9: Legemidlene hvor kompatibiliteten ble testet i denne studien og infusjonstiden basert på SPC, BNF for Children (BNFC)<sup>7</sup> og Barnelegeforeningens blandetabell (NBF)<sup>8</sup>.*

Handelsnavn	Virkestoff	Infusjonstid (min)
Aciclovir Hospira <sup>1</sup>	Aciklovirnatrium	60 min
Pentrexyl <sup>2</sup>	Ampicillinnatrium	20 – 30 min
Ceftazidim Fresenius Kabi <sup>3</sup>	Ceftazidim	20 – 30 min
Clindamycin Stragen <sup>4</sup>	Klindamycinfosfat	10 – 60 min
Fluconazol B. Braun <sup>5</sup>	Flukonazol	10 – 60 min
Metronidazol Braun <sup>6</sup>	Metronidazol	20 – 60 min

<sup>1</sup>(SPCa, 2011), <sup>2</sup>(SPCj, 2011), <sup>3</sup>(SPCb, 2011), <sup>4</sup>(SPCc, 2011), <sup>5</sup>(SPCd, 2011), <sup>6</sup>(SPCf, 2011), <sup>7</sup>BNFC (BNF for Children, 2010), <sup>8</sup>NBF (Grønlie et al., 2005)

Det ble sendt ut en mail til farmasøytene tilknyttet kompetansenettverket for legemidler til barn med spørsmål om hvilke TPN-blandinger som ble brukt til barn på sykehus. Flere TPN-blandinger ble nevnt, men grunnet tidsbegrensninger i dette prosjektet, ble én blanding valgt i første omgang og ønsket fra det lokale sykehuset (UNN) og Haukeland (gjennom samarbeidet) ble vektlagt. Olimel N5E ble valgt som TPN-blanding. Denne erstatter Oliclinomel N6-900E som ble brukt til barn hos flest sykehus. Beregninger for flere TPN-blandinger ble gjort og finnes vedlagt i appendix.

## 4.2.2 Metodeutvikling og validering av metodene bak karakterisering av fullemulsjonen

Valg av metoder har i stor grad basert seg på samarbeid med produsenter (Fresenius Kabi, Halden) og tidligere publisert litteratur på området (Trissel et al., 1999, Husson et al., 2003, Driscoll, 2006a, Driscoll, 2006b). Metodene er kun nevnt i korte trekk i denne delen og kommer forklart i sin helhet under delen «eksperimentelt oppsett».

### 4.2.2.1 Mikroskopi

En emulsjon ble oppbevart i varmeskap (Memmert varmeskap, Memmert, Tyskland) ved  $\sim 45^{\circ}\text{C}$  for en akselerert stabilitetstest og undersøkt under mikroskop (Axioskop, Zeiss, Tyskland) ved 1000x forstørrelse på ulike tidspunkt for å få en kinetisk oversikt over destabiliseringsprosessen. Det ble tatt mikroskopiprøver med korte intervall i starten av forsøket, deretter ble prøven mikroskopert daglig.



*Illustrasjon 2: Zeiss Axioskop (light microscope). Kamera er ikke påmontert på bildet*

#### 4.2.2.2 Partikkel-/dråpe-telling ved hjelp av lysblokkade (AccuSizer)

Det ble gjennomført to tester av fullemulsjonen i partikkelteller (AccuSizer™ 780/SIS, PSS-NICOMP, USA), en emulsjon med tilsatte latex-partikler (800 nm) og en uten tilsatte partikler. I første omgang for å se om partikler kan detekteres gjennom lysblokkade. Deretter ble aciklovir (som kjent gir utfelling) blandet med Olimel N5E som en kontroll på metoden. Til slutt ble en varmebehandlet emulsjon (~45°C) testet for endringer i området >5 µm, dvs i «large-diameter-tail». For alle testene utført på partikkeltelleren ble parameteren «large volume» valgt, nedre grense ble satt til 0,5 µm og innstillingen «sel.summation range» ble valgt (anbefales når prøven inneholder små partikler < 1,5 µm (jfr intern SOP)).

Videre velges følgende parametere for selve prøvetakingen:

*Number of pulls: 3*

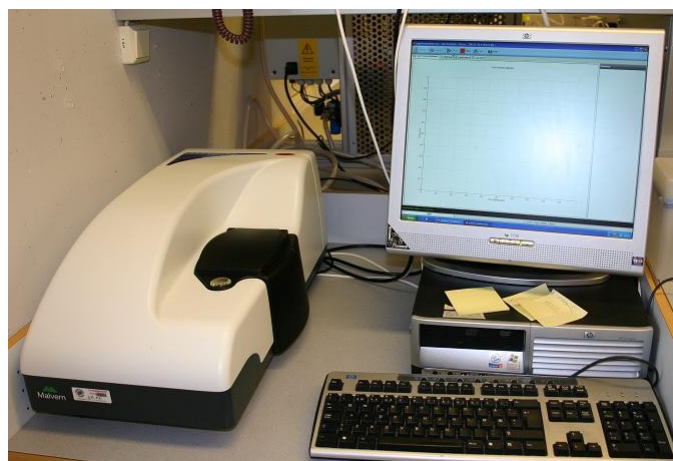
*Volume of pulls: 5 ml*

*Tare volume: 1 ml*

*Prime volume: 2 ml*



Illustrasjon 3: AccuSizer SIS 780



Illustrasjon 4: Malvern Zetasizer

#### 4.2.2.3 Gjennomsnittlig dråpestørrelse (PCS)

En test av fullemulsjon uten partikler og en test hvor det var tilsatt latex-partikler på 800 nm (Nanosphere™ Size Standards, Brookhaven, USA) til emulsjonen ble testet på PCS (Submicron Particle Sizer Model 370, PSS-NICOMP, USA). En emulsjon oppbevart i varmeskap ved ~45°C ble

også testet for å studere endringer i gjennomsnittlig dråpediameter (MDD). Milli-Q-vann som ble filtrert en gang gjennom 0,22 µm filter ble benyttet som fortynningsmedium. Brytningsindeksen for vann ble innstilt på 1,333 og viskositeten ble regulert etter temperaturen i rommet, vanligvis mellom 23 °C (viskositet: 0,9325 cP) – 25 °C (viskositet: 0,8904 cP).

#### 4.2.2.4 Zetapotensial

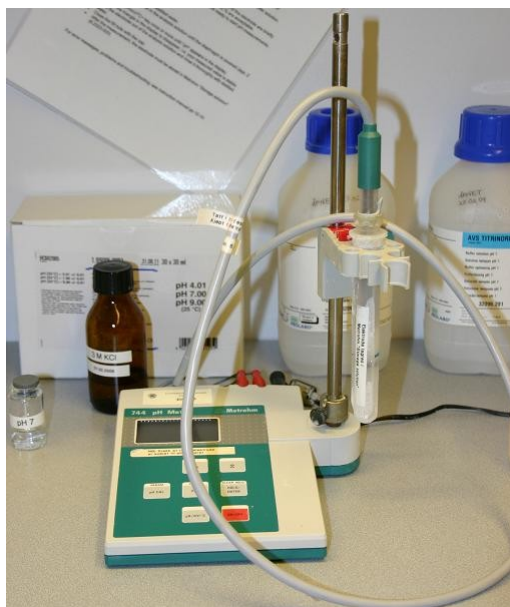
Nylaget emulsjon ble testet i Zetasizer (Zetasizer Nano-Z, Malvern Instruments, Storbritannia). I tillegg ble zetapotensialet i en varmebehandlet (~35°C) emulsjon målt som kontroll. Prøvene ble fortynnet med deionisert vann etter en artikkel av *Husson et al* (Husson et al., 2003). Følgende SOP (presentert i tabell 10) ble laget for målinger av zetapotensialet i Olimel N5E.

Tabell 10: SOP: parametere brukt for måling av zetapotensialet til TPN-emulsjonen

Materiale	Fortynnings- medie	Generelle innstillinger	Temperatur	Celle	Målinger
Emulsjon - RI: 1,500 - Absorpsjon: 0,00	Vann - temp: 25 °C - viskositet: 0,8872 cP - RI: 1,330 - Dielektrisk konstant: 78,5	Modell: Smoluchowski F(Ka) 1,5	25 °C Ekvibilerings- tid (sek): 120	DTS1060C – Clear disposable cell	Minimum runs: 15 maksimum runs: 100  antall målinger: 3

#### 4.2.2.5 pH-måling

Det ble målt pH i emulsjonen ved hjelp av et pH- meter (Modell 744, Metrohm AG, Tyskland).



*Illustrasjon 5: Metrohm pH-meter (modell 744)*

### **4.2.3 Metodeutvikling og validering av metodene bak karakterisering av vannfasen**

Under følger metodene for vannfasen forklart i korte trekk, utfyllende informasjon om utførelsen kommer under delen «eksperimentelt oppsett». Flere av metodene er basert på tilgjengelig litteratur på området (Dasta et al., 1988, Trissel et al., 1999, Veggeland and Brandl, 2010).

#### ***4.2.3.1 Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade (AccuSizer)***

Vannfasen ble også testet med og uten tilsats av partikler; latex-partiklene brukt her hadde en størrelse på 800 nm. Aciklovir blandet med Olimel N5E ble brukt som kontroll på om partikler kan detekteres i ved hjelp av denne metoden. De samme innstillingene som for fullemulsjonen ble brukt for vannfasen.

#### ***4.2.3.2 Gjennomsnittelig partikkelstørrelse (PCS)***

Det ble utført to tester, hvor den ene ble tilsatt latex-partikler på 50 nm (Polymer Nanosphere™ Size Standards, Brookhaven, USA) og den andre ikke. Også her gjelder de generelle innstillingene nevnt for fullemulsjonen med tanke på temperatur, viskositet og brytningsindeks for vann.

#### **4.2.3.3 pH-måling**

Det ble målt pH i vannfasen.

#### **4.2.3.4 Turbiditet**

Turbiditet ble målt som endring i transmisjon ved hjelp av et UV-VIS fotometer (Agilent 8453 UV-visible Spectroscopy System, Agilent Technologies, Tyskland) ved 550 nm. To forskjellige testoppsett ble prøvd. I første omgang ble oppsettet basert på testoppsettet til *Trissel et al* (Trissel et al., 1999). Fire ulike prøver ble laget, ren Olimel N5E, Olimel N5E tilsatt 5 µm latex-partikler, Olimel N5E tilsatt 10 µm latex-partikler (Polymer Microsphere™ Size Standards, Brookhaven, USA) og Olimel N5E blandet med aciklovir. En milliliter av disse prøvene ble fortynnet med 7 ml Milli-Q-vann. Endringer i transmisjon ble notert. Som testoppsett del to ble forskjeller mellom Olimel N5E blandet med vann, Olimel N5E blandet med ondansetron og Olimel N5E blandet med aciklovir, alle i blandingsforholdet 1+1, notert.

#### **4.2.3.5 Tyndall**

På samme måte som for turbiditetsmålinger ble prøver av ren Olimel N5E, Olimel N5E tilsatt 5 µm latex-partikler, Olimel N5E tilsatt 10 µm latex-partikler og Olimel N5E blandet med aciklovir fortynnet med filtrert vann og gjennomlyst ved hjelp av en tyndall-lampe. I tillegg ble Olimel N5E blandet med vann, Olimel N5E blandet med ondansetron og Olimel N5E blandet med aciklovir i forholdet 1+1 gjennomlyst med tyndall-lampe uten videre fortykning med vann. Prøven hvor det i utgangspunktet var vann, ble tilsatt latex-partikler på 10 µm etter at den var inspisert for å kontrollere om det var mulig å se partiklene med denne testen.

### **4.2.4 Aseptisk arbeid**

Alle trinn som kan utføres under aseptiske forhold, som tillaginger, fortynninger og blandinger, ble utført under aseptiske forhold.

Arbeidet ble gjennomført i to forskjellige LAF-benker, begge med vertikal luftstrøm (illustrasjon 7 og 8). Benken hvor tillaging av legemidler og selve prøven ble blandet, var en sikkerhetsbenk i klasse II (Laminar Flow-reinraum bench, Biosafe-hch-4, SKAN AG, Tyskland) (jfr. Illustrasjon 7). Denne benken var i et laboratorium lukket for ordinær bruk og hvor forholdene ble lagt til rette slik at det fungerte som et «renrom», uten at det betyr at det oppfylte kravene for å være et renrom ihht gjeldende retningslinjer (illustrasjon 6). Slik som illustrasjon 9 viser ble det blant annet brukt

armbeskyttere (Armbeskytter, PP/PE, VWR, Norge) og lavpartikulære hansker (Bioclean Ultimate™, Nitritex, Storbritannia). Laboratoriefrakk og skyggelue («snood-cap», GranberG, Norge) var også en del av påkledningen under arbeidet i benken. LAF-benken hvor vannfasen ble bearbeidet var en Biocap (Biocap, Erlab, Tyskland), jfr illustrasjon 8. Her ble det brukt laboratoriefrakk, armbeskyttere og lavpartikulære hansker under prøveopparbeidelsen.

Før oppstart av arbeid i LAF-benk ble benken alltid vasket med spritservietter (Sterile Technisat® pre-wetted wipers, ITW Texwipe, USA). Benken skal stå i 30 min før arbeid kan startes for å sikre tilstrekkelig luftkvalitet. Utstyr som skal inn i benken ble vasket inn med spritservietter.

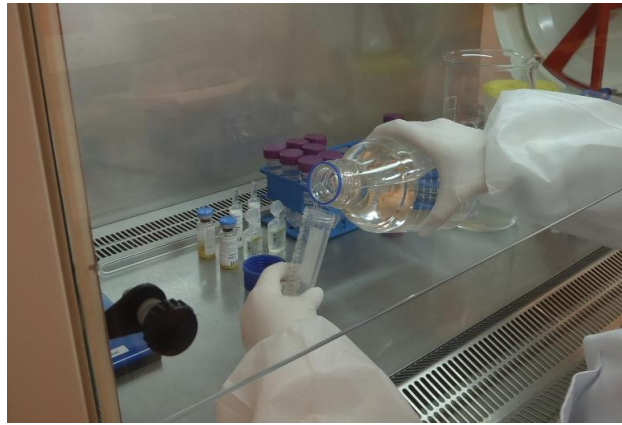


*Illustrasjon 6: Laboratoriet som vi brukte som «renrom», med illustrasjon av ren og uren side*

*Illustrasjon 7: LAF-benken hvor legemidler ble tilberedt og prøvene ble laget*



*Illustrasjon 8: LAF-benken hvor tilbereding av prøvene av vannfasen ble gjort*



*Illustrasjon 9: Aseptisk arbeid i LAF-benk med vertikal luftstrøm*

## **4.2.5 Eksperimentelt oppsett**

### ***4.2.5.1 Tillaging av TPN-blanding***

3-kammer TPN-pose (Olimel N5E) ble tilberedt etter prosedyren beskrevet i SPC (SPCi, 2010).

1. Oksygenindikatoren ble sjekket for rett farge for å forsikre at produktet ikke var skadet
2. Ytteremballasjen ble fjernet
3. Forseglinger mellom kamrene ble kontrollert
4. Forseglingene ble brutt ved å rulle posen fra toppen (hvor opphenget er) og mot bunnen (hvor infusjonsportene er)
5. Posen ble vendt for å sikre homogen blanding

Tilsetningene ble gjort etter følgende prosedyre under aseptiske betingelser:

1. Infusjonsporten på TPN-posen ble desinfisert med en spritserviett (alkotip)
2. Halsen på Tracel (sporelementer) ble desinfisert (alkotip) og toppen ble knekt av
3. 10 ml Tracel ble trukket ut med kanyle (rosa) og sprøyte (10 ml), og tilsatt til Olimel N5E
4. Posen ble vendt for å sikre homogen blanding
5. Halsen på Vitalipid Adult ble desinfisert og knekt av.



6. 10 ml Vitalipid ble trukket opp med kanyle (18G) og sprøyte (10 ml).
7. Infusjonsporten på Soluvit ble desinfisert og 10 ml Vitalipid Adult (fra punkt 6) ble tilsatt Soluvit-pulveret
8. Alt pulver ble løst
9. Soluvit-Vitalipid Adult-blandingen ble tilsatt til Olimel N5E
10. Posen ble vendt for å sikre homogen blanding
11. Prosedyren ble gjentatt ved flere tilsetninger
12. Adapteret (PhaSeal®; Infusion Adapter C100, Carmel Pharma, Sverige og Injector™ N35 Luer Lock, Carmel Pharma, Sverige) ble påmontert

Det ble totalt tilsatt to hetteglass Soluvit, to ampuller Tracel og to ampuller Vitalipid Adult til Olimel N5E (2000 ml). Dette ansees som maks tilsetning til Olimel N5E etter Baxters egne stabilitetsdata (møte med Baxter, Tromsø, 29/9-2010) og representerer et verst tenkelig tilfelle. Etter bryting av forseglingene og tilsetning av vitaminer og sporelementer er holdbarheten til Olimel N5E 7 dager i kjøleskap etterfulgt av 2 døgn i romtemperatur (SPCi, 2010).

#### ***4.2.5.2 Vaskeprosedyre***

For å sikre minst mulig tilførsel av partikler til prøvene ble følgende prosedyrer brukt:

Milli-Q-maskinen (Milli-Q synthesis, Millipore, Frankrike) gir vann som er tilnærmet partikkelfritt. Vannet fra Milli-Q-maskinen filtreres blant annet gjennom et 0,22µm filter (Millipak 40 (0,22 µm), Millipore, Frankrike).

Vask av glassflasker (Duran Laboratory Bottle, Duran-group, Tyskland), trinn 1 og 2 gjøres en gang i uken, mens trinn 3 og 4 gjøres hver dag:

1. Duran-flasken ble fylt med Milli-Q-vann
2. Flaskene ble sonikert i et ultralydbad (Ultrasonic cleaner model 5510E-MT eller Ultrasonic cleaner model 1510E-MT, Branson, USA) i 15 min
3. Flaskene ble skylt tre ganger med Milli-Q-vann før den ble fylt med nytt Milli-Q-vann
4. Antall partikler i vannet ble målt ved hjelp av partikkelteller (AccuSizer). Antall partikler ble målt for å se at vannet møter kravet til antall partikler per milliliter.

##### *1. Instillinger AccuSizer («large volume»)*

1. *Number of pulls*: 5
2. *Volume of pulls (ml)*: 5
3. *Tare volume (ml)*: 1
4. *Prime volume (ml)*: 2

Vask av 50 ml sentrifugerør:

1. Sentrifugerør ble fylt helt opp med Milli-Q-vann
2. Sentrifugerør ble sonikert i ultralydbad i 15 minutter
3. Deretter ble røret skylt med nytt Milli-Q-vann
4. 3 rør ble fylt med Milli-Q-vann og partikkelantall (stikkprøve) ble målt med partikkelteller (AccuSizer). Sentrifugerørene bør holde < 100 #/ml.

1. *Instillinger AccuSizer («large volume»)*

1. *Number of pulls*: 5
  2. *Volume of pulls (ml)*: 5
  3. *Tare volume (ml)*: 1
  4. *Prime volume (ml)*: 2
5. Mellom hver prøve ble maskinen skylt med Milli-Q-vann (vannet som brukes for skylling bør holde < 50 #/ml)

#### **4.2.5.3 Opparbeidelse av rett legemiddelkonsentrasjon**

Legemidlene ble utblandet etter produsentens anvisning (SPC), data ble ytterligere underbygget av informasjon fra Blandetabellen, BNFC og *Handbook on Injectable Drugs*. Legemiddelet ble blandet ut i Viaflo-poser (Baxter) med egnet fortynningsvæske etter tabell 11. I tilfeller hvor legemiddel kommer i glassampuller og preparatomtalene tillater bruk av det, brukes filterkanyle for å hindre opptrekk av glasspartikler som kan ha kontaminert legemiddelet under åpning av ampullen.

Tabell 11: Informasjon rundt utblanding av legemidlene, fortynningsvæske, konsentrasjon, dosering og infusjonstid

Legemiddel (styrke/mengde)	Fortynningsvæske	Blandes til (mg/ml)	Dosering (mg/kg)	Infusjonstid (min)
Aciklovir (25 mg/ml)	Glukose 5 %	5 mg/ml	250 mg/m <sup>2</sup> – 5 mg/kg	60 min
Ampicillin (500 mg, 2 g)	NaCl 0,9 %	50 mg/ml	25 – 50 mg/kg	20 - 30 min
Ceftazidim (2 g)	Glukose 5 %	40 mg/ml	25 – 50 mg/kg	30 min
Clindamycin (150 mg/ml)	Glukose 5 %	10 mg/ml	3,75 – 10 mg/kg	10 – 60 min
Fluconazol (2 mg/ml)	*	*	3 – 12 mg/kg	60 min
Metronidazol (5 mg/ml)	*	*	7,5 mg/kg	20 - 60 min

\*ferdig infusjonsvæske

Regneeksempel for utblanding av Aciklovir 25 mg/ml til aciklovir 5 mg/ml. Tabell 11 viser at egnet fortynningsvæske er glukose 5 %. Aciclovir Hospira 25 mg/ml, 20 ml ble brukt. Hvor mye fortynningsvæske (glukose 5 %) må til for å få en konsentrasjon på 5 mg/ml?

$$c_1 v_1 = c_2 v_2$$

Hvor c er konsentrasjonen og v er volum.

$$25 \text{ mg/ml} * 20 \text{ ml} = 5 \text{ mg/ml} * X$$

$$X = 100 \text{ ml}$$

$$100 \text{ ml} - 20 \text{ ml} = 80 \text{ ml}$$

Det ble tilsatt 80 ml glukose 5 % til Aciclovir 25 mg/ml for å få 100 ml aciklovir 5 mg/ml.

#### 4.2.5.4 Blandingsforhold

Mengde TPN (ml/kg/dag) nødvendig for å dekke næringsbehovet til barn i fem vektclasser mellom 10 – 50 kg ble kartlagt. To infusjonstider for Olimel N5E ble valgt, én for å representere kontinuerlig infusjon (24 timer) og én for syklisk infusjon (12 timer). Deretter ble mengde legemiddel (ml/t) på bakgrunn av dosering og infusjonstid (fra tabell 12) beregnet for å finne hvor mye legemiddel (ml/t) som møter hvor mye TPN (ml/t) i Y-settet. Ratio mellom legemiddel (ml/t) og TPN (ml/t) ble deretter beregnet (se eksempel i tabell 13). Blandingsforholdet 1+1 ble alltid inkludert, i tillegg ble to ytterpunkt valgt, det blandingsforholdet hvor legemiddel utgjør minst volum og det hvor legemiddelet utgjør størst volum.

Tabell 12: Her angis konsentrasjonen legemiddelet skal ha når det når TPN, infusjonstid og dosering

## Aciclovir

<b>Styrke</b>	5	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	60	min	
<b>Dosering</b>	3 mnd – 12 år:	250	mg/m <sup>2</sup>
	> 12 år:	5	mg/kg

Tabell 13: Aciclovir (ml/t) og Olimel N5E (ml/t) ved to forskjellige infusjonstider (12 timer og 24 timer) og tilhørende blandingsforhold vises her. Rutene uthevet utgjør laveste og høyeste ratio og blandingsforholdene valgt for Aciclovir og Olimel N5E

OLIMEL N5	Aciclovir (ml/t)	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2
10 kg	22	31,25	0,7	62,5	0,35
20 kg	39,5	50	0,79	100	0,4
30 kg	53,5	75	0,71	150	0,36
40 kg	65	75	0,87	150	0,43
50 kg	50	93,75	0,53	187,5	0,27

### 4.2.5.5 Tilblanding av prøver

For å simulere Y-sett infusjon ble legemiddel og TPN blandet i sentrifugerør. Legemiddel ble overført til sentrifugerør først, deretter ble TPN tilsatt. Det ble laget tre paralleller for hvert blandingsforhold. For karakterisering av fullemulsjonen var det tilstrekkelig med totalt (legemiddel og TPN) ~10 ml, mens karakteriseringen av vannfasen totalt krevde ~20 ml. 20 ml til vannfasen var nødvendig for å kunne trekke av så mye væske under av-pipetteringen at resultatet så og si ble fritt fra forstyrrelser fra fett og emulgator. Prøvene ble vendt 10 ganger for å sikre homogen blanding. Til test på vannfasen ble det i tillegg til de tre parallellene tatt ut en «blank» prøve, hvor legemiddel ble erstattet med filtrert (0,22 µm) Milli-Q-vann. Denne fungerte som en negativ kontroll.



*Illustrasjon 10: Prøver (Fluconazol + TPN) ferdig laget. Disse er klare for sentrifugering.*

#### **4.2.5.6 Mikroskopi av fullemulsjonen**

Emulsjonen ble studert under mikroskop. Objektglass (Objektträger, Menzel-gläser, Tyskland) og dekkglass (Deckgläser, Menzel-gläser, Tyskland) ble vasket med desinfeksjonssprit (Antibac, Kemetyl, Sverige) og pusset med linsepapir (Linsenpapier, Assistent®, Tyskland). En dråpe av prøven ble overført til et objektglass som dekkes med dekkglass og påføres en oljedråpe (Immersionsöl 518N, Zeiss, Tyskland). Prøven ble mikroskopert med 1000x forstørrelse. Bilder ble tatt med et påmontert kamera (Canon EOS 300D Digital, Canon, Japan), jfr. illustrasjon 2.

#### **4.2.5.7 Zetapotensial av fullemulsjonen**

Emulsjonens zetapotensial ble målt på Zetasizer. Kapillær cellen (Folded capillary cell, Malvern®, Storbritannia) ble fuktet med etanol (96 %) og skylt med deionisert vann to ganger. 1  $\mu$ l (Finnpipette 0,5 – 10  $\mu$ l, Labsystems, Finland) av prøven ble fortynnet med 1000  $\mu$ l (Finnpipette 100-1000  $\mu$ l, Thermo Fisher Scientific, USA) deionisert vann i et eppendorf-rør (Plastibrand Micro Tubes 1,5 ml, Brand, Tyskland) slik som *Husson et al.* beskrev i 2003 (Husson et al., 2003). Prøvene ble blandet i 5 sek på Wortex (MS2 Minishaker IKA®, Chiron AS, Norge). Deretter ble prøven overført fra eppendorfrøret til cellen, klar for måling. Cellen ble skylt en gang med etanol (96 %) og to ganger med deionisert vann mellom hver måling.

#### **4.2.5.8 pH av fullemulsjonen**

3 – 4 ml av prøven ble overført til et dramsglass for pH-måling. pH-meteret ble kalibrert daglig etter intern SOP.

#### **4.2.5.9 Lysblokkade (AccuSizer) av fullemulsjonen**

Et rent sentrifugerør ble veid på analysevekt (LP 6205, Sartorius, Tyskland). En dråpe av prøven ble overført til sentrifugerøret og veid. Røret ble fylt til 40 ml med Milli-Q-vann og veid. Prøven ble vendt 10 ganger. Deretter ble 30 ml av blandingen helt ut (gjenværende volum: ~10ml). Sentrifugerøret ble veid før det ble fylt til 40 ml med Milli-Q-vann. Sentrifugerøret ble vendt og veid. Prøven ble fortynnet 1+3 en gang til for så å bli fortynnet 1+1. Prøven ble målt i partikkelteller. Mellom hver måling ble maskinen skylt med vann med lavt partikkelinnhold (< 50 #/ml). Prøven fortynnes 1+1 til partikkelantallet er halvert og partikkelstørrelsefordelingen er lik mellom to påfølgende målinger når plottene legges på hverandre.

*Innstillinger:*

*Number of pulls:* 3

*Volume of pulls (ml):* 5

*Tare volume (ml):* 1

*Prime volume (ml):* 2

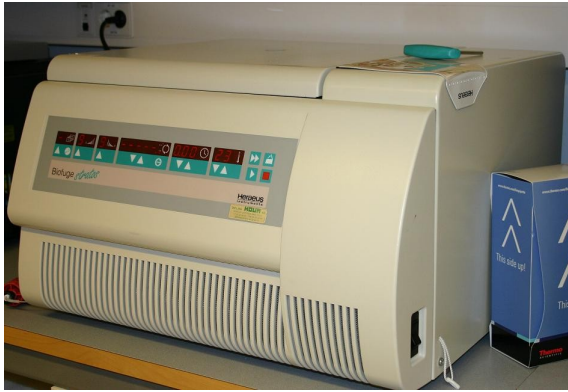
Andelen store dråper, PFAT<sub>5</sub>, ble beregnet som antall partikler > 5 µm dividert på totalt antall partikler mellom 0,5 µm-50 µm. Dette avviker fra den vanlige definisjonen av PFAT<sub>5</sub> som egentlig skal beregnes fra formelen presentert i appendix.

#### **4.2.5.10 Gjennomsnittlig dråpestørrelse (PCS) av fullemulsjonen**

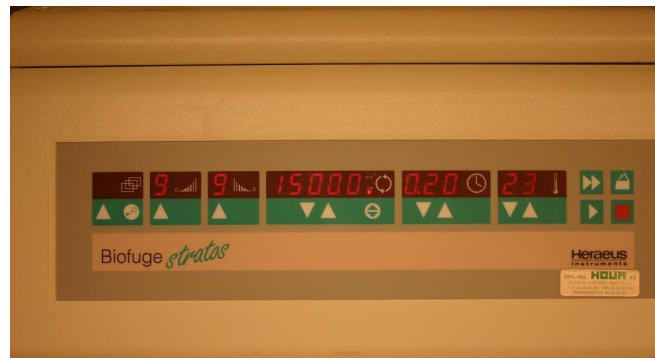
PCS-rør (Disposable culture tubes, Kimble Chase, USA) ble lagt i begerglass med Milli-Q-vann, rørene ble fylt med vann. Begerglasset ble dekt med parafilm og sonikert i 10 min. Rørene ble deretter skylt tre ganger med Milli-Q-vann som ble filtrert ytterligere en gang gjennom et 0,2 µm filter. En dråpe av prøven ble overført til PCS-røret som deretter ble fylt 2/3 fullt med filtrert Milli-Q-vann. Prøven ble blandet ved å trekke prøven ut og inn av en sprøyte. Utsiden av røret ble tørket med linsepapir og intensiteten ble målt. Prøven ble fortynnet til intensiteten var mellom 250 – 350 kHz. Run-time ble satt til 10 minutter (krav > 1000K), og det ble tatt 3 paralleller.

#### **4.2.5.11 Sentrifugering av fullemulsjonen**

For karakterisering av vannfasen må fettfasen fjernes. Prøven ble sentrifugert (Biofuge stratos, Heraeus Instruments, Tyskland) ved 15 000 x g i 20 minutt ved 23 °C (illustrasjon 11 og 12) i en «fixed angle rotor» (8 x 50 ml Fixed angle rotor, Heraeus Instruments, Tyskland). Etter sentrifugering vil fettfasen ligge som et lokk over vannfasen (illustrasjon 14).



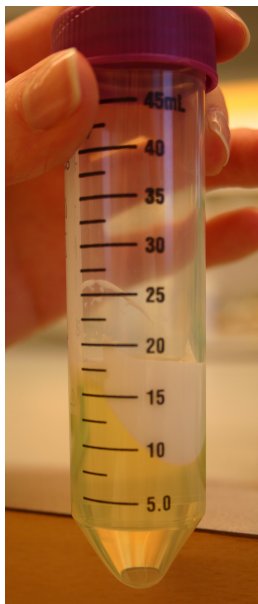
*Illustrasjon 11: Biofuge stratos (Heraeus Instruments)*



*Illustrasjon 12: Sentrifugens innstillinger*

#### **4.2.5.12 Pipettering av fettfasen**

I andre trinn i fjerning av fettfasen ble en pipette koblet til et vakuum og brukt for å fjerne fett. Fettet ble sugd opp uten å forstyrre vannfasen og eventuelle utfellinger nevneverdig. Det skal stå igjen ~5 ml vannfase etter pipettering (illustrasjon 13). Pipetteringen foregår i LAF-benk (illustrasjon 8).



*Illustrasjon 14: Prøven rett etter sentrifugering, fettfasen har lagt seg over vannfasen og i tillegg langs veggen et stykke nedover*



*Illustrasjon 15: Vakuumpumpen som kobles til en pipette (står utenfor LAF-benken)*



*Illustrasjon 13: Etter at fettfasen og en god del av vannfasen er pipettert av, ca 5 ml klar vannfase gjenstår*

#### **4.2.5.13      *Redispergering av partikler***

Sentrifugeringen vil medføre sedimentering av eventuelle partikler. Redispergering av partiklene ble gjort ved å trekke prøven inn og ut av en sprøyte med kanyle minimum fem ganger uten at vannfasen kommer i kontakt med fettrestene langs veggene i sentrifugerøret. De gjenværende ~5 ml ble trukket opp i en sprøyte.

#### **4.2.5.14      *Tyndall-metoden***

Tyndall-rør har flat bunn med diameter 16 mm, høyde 40 mm og er av glass. Rørene ble lagt i et begerglass, fylt og dekt med Milli-Q-vann. Parafilm ble lagt over og begerglasset ble sonikert i 15 min. Rett før bruk ble rørene skylt tre ganger med Milli-Q-vann før ~3 ml av vannfasen ble overført til røret. Røret ble dekt med parafilm.

Tyndall-lampen ble brukt til å gjennomlyse prøven. Illustrasjon 16 viser hvordan lyset vil sentreres gjennom et hull i en aluminiumplate, lysstrålen skal treffe bunnen på Tyndall-røret og prøven ble inspisert i en 90° vinkel i et mørkt rom mot en mørk bakgrunn. Tyndall-lampen består av en 75 - watts halogenpære i en vanlig skrivebordslampe (Veggeland and Brandl, 2010).



*Illustrasjon 16: Tyndall-rør gjennomlyst med Tyndall-lampen*

#### **4.2.5.15      *Spektrofotometer***

Turbiditeten til vannfasen måles i et spektrofotometer som transmisjon ved 550 nm og sammenliknes med transmisjonen for en negativ kontroll. En kvartskyvette skylles tre ganger med deionisert vann og deretter tre ganger med Milli-Q-vann filtrert gjennom ytterligere et filter



(0,22  $\mu\text{m}$ ), vaskeprosessen gjentas mellom hver prøve. 2 ml prøve overføres til kyvetten og transmisjon måles.

## 5 Resultat og diskusjon

### 5.1 Metodeutvikling og validering av metodene

#### 5.1.1 Partikkeltelling ved hjelp av lysblokkade

I tabell 14 presenteres resultatene fra metodeutvikling og validering av metoden. Oliclinomel N6-900E (TPN) ble testet både med og uten partikler, prøvene ble sentrifugert for å se om partiklene kan detekteres i vannfasen til Oliclinomel N6-900E. I tillegg ble aciklovir blandet med Olimel N5E for å se hvorvidt disse utfellingene kan detekteres. Som en siste valideringstest ble en varmebehandlet emulsjon undersøkt med hensyn til dråpevekst og antall store dråper.

Tabell 14: Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) og antall dråper (partikler)/ml i TPN-prøver alene, blandet med legemiddel eller tilsatt partikler. MDD er angitt som «intensity weighted» og PFAT er angitt som «volume weighted»

Prøve	partikler per mL		MDD (nm)		
	gj.snitt (#/ml)	stdav	gj.snitt (nm)	stdav	PI (gj.snitt ± stdav)
Oliclinomel uten partikler	$7,3 \times 10^7$ *	**	270,2	1,3	
Oliclinomel med partikler <sup>1</sup>	$2,4 \times 10^8$ *	**	264,9	0,1	
Vannfase uten partikler	$1,4 \times 10^5$ *	**	157,3	0,7	
Vannfase med partikler <sup>2</sup>	$1,3 \times 10^7$ *	**	150,7	0,5	
Olimel + aciklovir [1+1]	$8,3 \times 10^7$	$3,7 \times 10^7$			
Olimel + aciklovir (vannfase)	$1,2 \times 10^6$	$7,5 \times 10^5$			
Nullprøve Olimel N5E (>0,79 µm)	$3,7 \times 10^8$	$2,1 \times 10^8$			
Nullprøve Olimel N5E (>5 µm)	$8,7 \times 10^6$	$4,9 \times 10^6$	274,6	1,6	0,076 ± 0,019
Akselerert stabilitetstest <sup>3</sup>	$1,0 \times 10^7$ *	**	315,9	4,4	0,122 ± 0,029

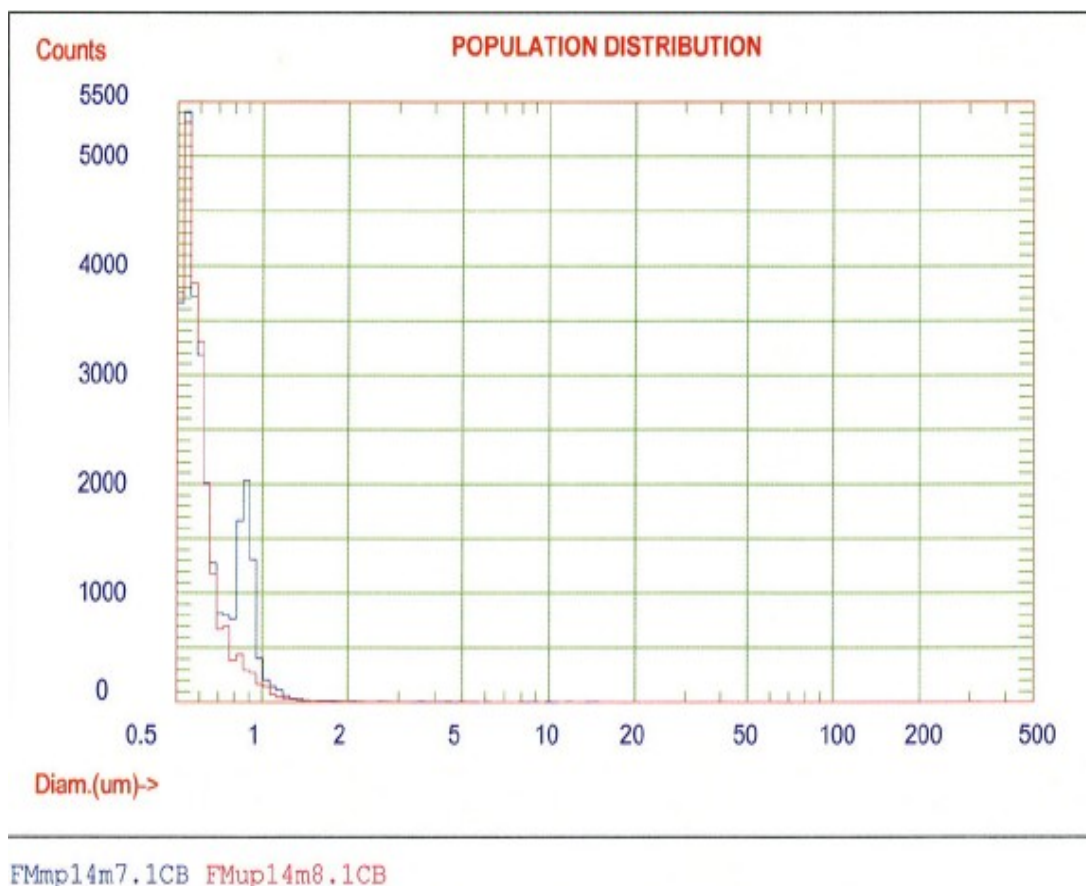
\* fortykning ble gjort på øyemål, prøvene ikke veid, \*\* det ble kun tatt én parallell, <sup>1</sup> 800 nm latex-partikler, <sup>2</sup> MDD-prøvene ble tilsatt 50 nm latex-partikler, partikler/ml-prøvene ble tilsatt 800 nm latex-partikler. <sup>3</sup> i varmeskap i 3 døgn ved 45°C.

I denne delen av forsøket var hensikten å finne ut om partikler kan detekteres ved hjelp av AccuSizer. Partiklene tilsatt har en diameter på 800 nm (0,8 µm) og bør være mulig å detektere ved hjelp av AccuSizer, hvor intervallet for detektering av partikler er fra 0,5 µm – 500 µm. Resultatene fra denne delen av forsøket er unøyaktige, ettersom fortykningene ble gjort uten at prøven ble veid i hvert trinn (unntak Olimel N5E + aciklovir og nullprøve Olimel N5E). Antall dråper tilsatt av prøve og hvilken fortykning som er gjort og hvor mange ganger prøven ble fortyknet er notert, slik at det

er mulig å anslå et omtrentlig antall partikler per milliliter (#/ml).

For å se forskjeller i prøvene med og uten partikler (både fullemulsjon og vannfase) og for å få et sammenlikningsgrunnlag er det regnet på antall partikler over 0,79 µm for å inkludere de partiklene på 800 nm som ble tilsatt og samtidig eliminere støy fra de partiklene som er mindre.

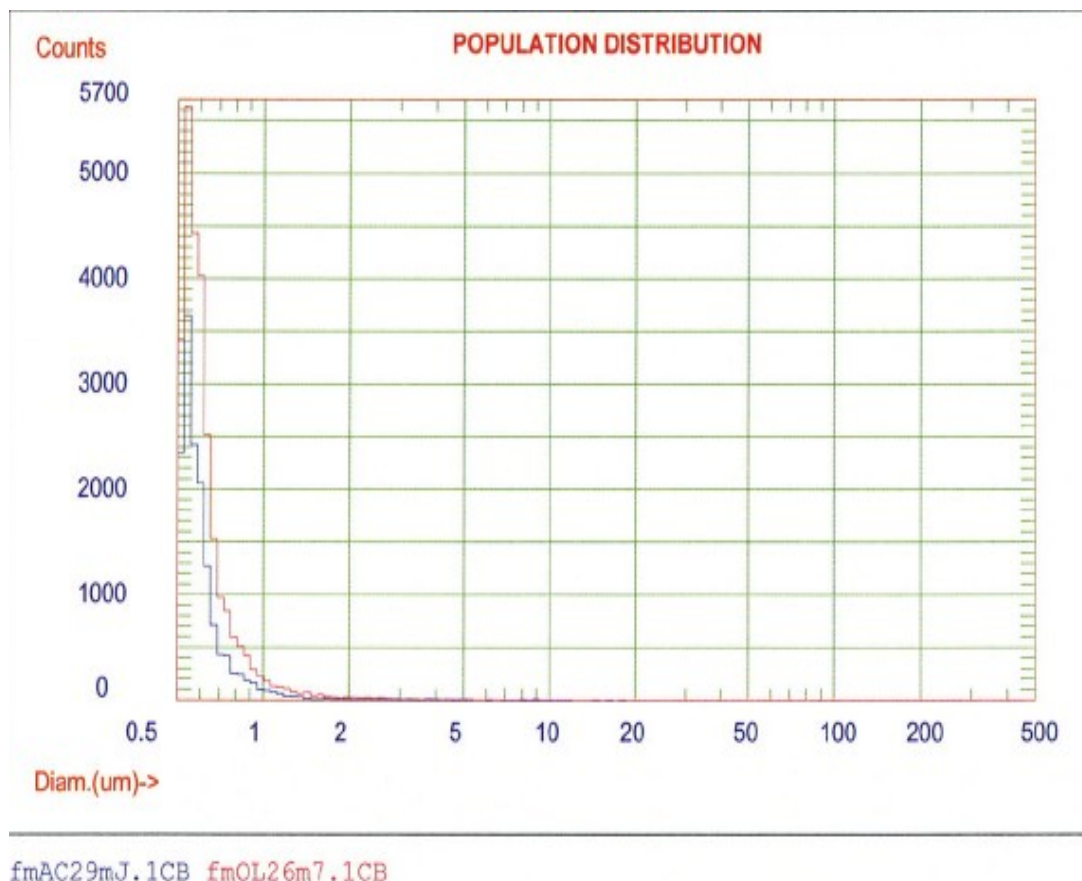
Ved å sammenlikne resultatene mellom Oliclinomel N6-900E med og uten partikler er det en differanse på  $1,6 \times 10^8$ . En stor differanse ses også når man sammenlikner vannfasen med og uten partikler, differansen er da på  $1,3 \times 10^7$ . Det er verdt og nevne at det kun ble tatt én parallell og at tilfeldigheter ikke kan utelukkes, men ut i fra resultatene og det faktum at man kan se en topp rundt 800 nm i størrelsesdistributionsplottet (figur 1) for prøvene, tyder det på at partikler i dette størrelsesområdet kan detekteres med AccuSizer.



*Illustrasjon 17: To forskjellige målinger av fullemulsjonen er lagt over hverandre for å vise hvordan partiklene på 800 nm var tilstede i den ene prøven (FMmp14m7 - blå), men ikke den andre (FMup14m8 - rød).*

Etter at metoden for å detektere latex-partikler viste seg å gi utslag som forventet, ble Olimel N5E

blandet med aciklovir og sammenliknet med Olimel N5E nullprøven, differanse er på  $2,9 \times 10^8$  dråper, fordel nullprøven. Flere studier (Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999, Husson et al., 2003) har vist at aciklovir gir utfelling og resultatene fra dette prosjektet samsvarer med tidligere observasjoner. Derfor forventes det at det detekteres flere partikler i prøven som er blandet med aciklovir enn i nullprøven. I tillegg forventes det å se partikler forskjøvet mot høyre i størrelsesdistribusjonsplottet (illustrasjon 18) da partiklene i sentrifugerøret er synlig for det blotte øyet før fortytning, noe som ikke er tilfellet.



Illustrasjon 18: Størrelsesdistribusjonsplottet for Olimel N5E (nullprøve) (rød) og Olimel N5E blandet med aciklovir (1+1) (blå)

AccuSizer-prøvene må fortynnes med Milli-Q-vann slik at antall partikler per milliliter er under 9000, først etter en halvering ( $\pm 10\%$ ) av partikkelantall og en lik størrelsesdistribusjons-profil kan en være sikker på at partiklene telles én og én. Aciklovir-utfellingene løser seg trolig som følge av den sterke fortytningen. To sentrifugerør med 5 ml vannfase med tydelig aciklovir-utfelling ble derfor tilsatt  $\sim 45$  ml vann og partiklene forsvant i begge parallellene. Det spekuleres i hvilke alternative fortyttingsmiddel som kan brukes for å unngå at utfellingene løser seg.

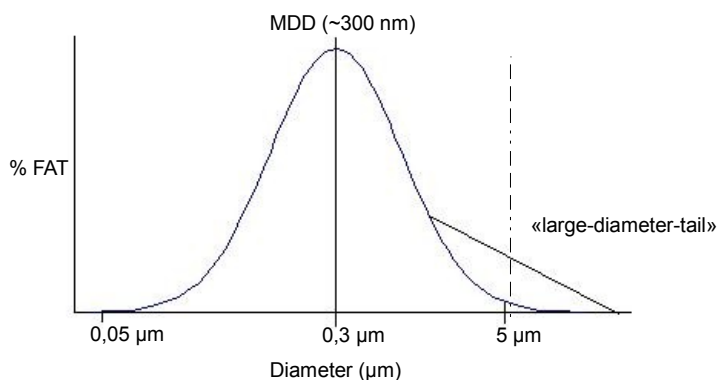
Den akselererte stabilitetstesten er utført for å se etter forandringer i antallet store dråper, såkalt «large-diameter-tail» (PFAT<sub>5</sub>). På bakgrunn av dette er beregningene gjort for partikler > 5 µm, slik kravene i farmakopeen (USP) vil ha det. Den emulsjonen som har vært oppbevart i varmeskap har 1,4x10<sup>6</sup> flere partikler > 5 µm enn nullprøven, noe som kan tyde på at metoden kan brukes til å se en økning i antall dråper > 5 µm.

Ut i fra de beskrevne funn kan det se ut til at AccuSizer er egnet for å se endringer i «large-diameter-tail», men den er mindre sensitiv for detektering av partikulær utfelling på grunn av behov for sterk fortynning av prøvene. Latex-partiklene kan ses i størrelsesdistribusjonsplottet fordi de er uløselig i vann. Det samme gjelder fettdråpene i emulsjonen, som heller ikke vil forsvinne når de fortynnes med vann, slik som aciklovir-utfellingene gjør. Det er verdt å merke seg at det er delte meninger i litteraturen mht hvorvidt Accusizer er egnet for å bestemme PFAT<sub>5</sub> i TPN-blandinger. Driscoll et al. anbefaler metoden (Driscoll, 2006 a og b), men det skal sies at de jobber fortrinnsvis med rene lipidemulsjoner for injeksjon (for eksempel intralipid 30%). Andre mener at reproduserbarheten av resultatene er for dårlig for TPN-blandinger (fettinnhold ca 4%) og at det er en fare for å mistolke data ved bruk av Accusizer (personlig kontakt Fresenius Kabi).

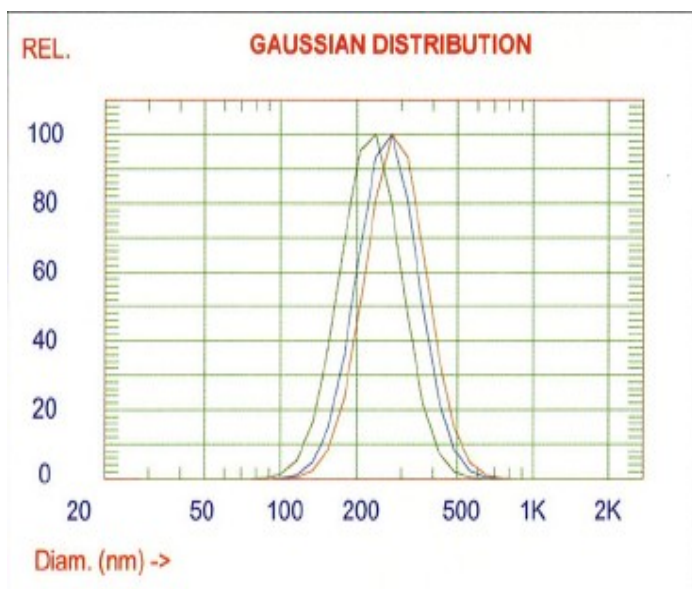
### **5.1.2 Gjennomsnittlig dråpediameter (MDD)**

PCS ble også forsøkt som metode for å detektere partikulære utfellinger. Målinger med PCS er mest sensitiv i de lavere områdene fra 0,5 - 500 nm) til tross for at distribusjons-figuren tilsynelatende kan gi resultater opp til 2000 nm. I tilfellet der Oliclinomel N6-900E var tilsatt latex-partikler på 800 nm, kan ikke disse gjenfinnes som en topp rundt 800 nm på resultatene (tabell 14), og PCS ble utelukket som metode for detektering av utfellinger. Dersom det er tilfellet at partiklene ikke kan ses når de er rundt 800 nm eller over, er PCS trolig en lite egnet metode for detektering av partikler. I de lavere områdene av grafen (~200 – 500 nm) vil fettdråpene befinne seg og potensielt skjule andre partikler i det størrelsesområdet.

Metoden kan derimot brukes for monitorering av dråpevekst (endring i MDD). I første omgang vil resultatene av en emulsjon med redusert stabilitet vise seg som endringer i «large-diameter-tail», endringer i MDD vil først ses et stykke ut i destabiliseringsprosessen (Driscoll, 2006a). AccuSizer er mer sensitiv for tidlige endringer i «large-diameter-tail».



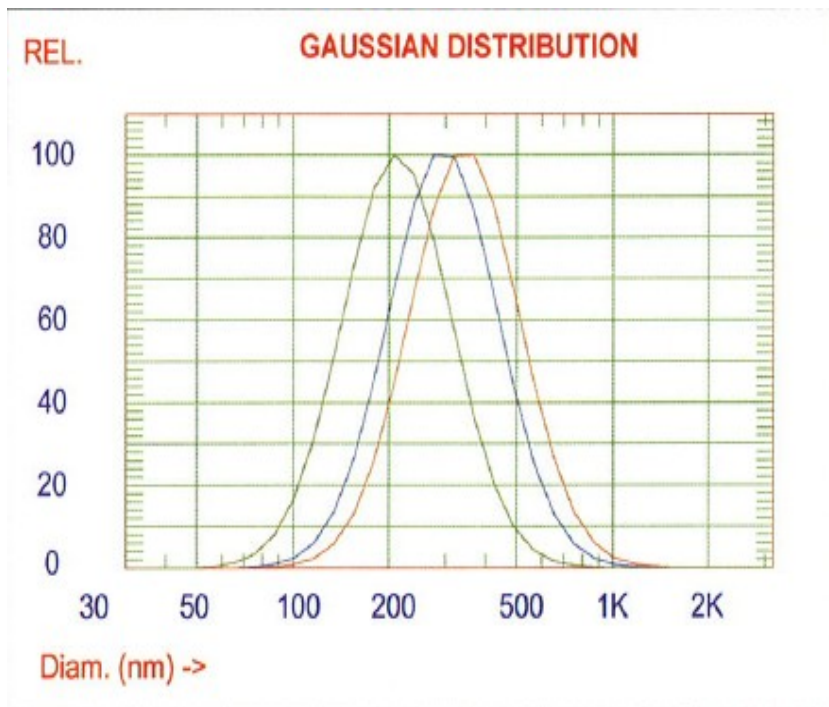
*Illustrasjon 19: Dråpepopulasjonen følger vanligvis en normalfordeling. Dråpene > 5 µm utgjør "large-diameter-tail" og anses som ustabil dersom antallet > 5 µm utgjør > 0,05 % (USP).*



*Illustrasjon 20: Bilde av en parallell av PCS målingene gjort på Olimel N5E (nullprøve). Polydispersitetsindex (PI) for nullprøven er  $0,076 \pm 0,019$*

Som nevnt innledningsvis er MDD i en emulsjon til injeksjon vanligvis mellom 200 – 400 nm og skal være < 500 nm (tabell 3). Olimel N5E (nullprøve) har MDD på  $274,6 \pm 1,6$  nm, mens den akselererte testen viser en MDD på  $315,90 \pm 4,4$  nm (tabell 14). Omtrent på samme tid som en endring i MDD vil detekteres av PCS vil man også kunne se med det blotte øyet at emulsjonen er ustabil (Driscoll, 2006a). Dråpevekst starter med at én og én dråpe går sammen, og for at hele

emulsjonen skal få en endring i MDD må denne prosessen ha foregått en stund. I tilfellet med den akselererte stabilitetstesten var emulsjonen tydelig ustabil for det blotte øyet, selv om MDD kun viser en moderat økning. Størrelsesdistribusjonsplottet viser en bredere distribusjon av dråpene, med en polydispersitetsindex (PI) på 0,122 (illustrasjon 21) sammenliknet med figuren til en stabil emulsjon (illustrasjon 20), hvor polydispersitetsindexen er  $0,076 \pm 0,019$ . En lavere PI-verdi bekrefter en smalere størrelsefordeling.



Illustrasjon 21: PCS-målingene gjort på en emulsjon som har blitt oppbevart i varmeskap ved 45°C i 3 døgn (akselerert stabilitetstest). PI for denne parallellen er  $0,122 \pm 0,029$

Det vil være mulig å se en endring i «large-diameter-tail» på distribusjons-figuren til PCS-målingene (illustrasjon 19), men resultatene vil ikke kunne kobles opp mot kravene satt i farmakopeen med tanke på PFAT<sub>5</sub> fordi en ikke kan si noe om antallet partikler som er over kravet.

### 5.1.3 Zetapotensial

TPN-prøvene ble fortennet med deionisert vann etter testoppsett av *Husson et al* (Husson et al., 2003). En emulsjon er stabil når zetapotensialet ligger mellom -30 og -50 mV.

Tabell 15: Akselerert stabilitetstest av emulsjon, zetapotensialet målt på frisk emulsjon, emulsjon oppbevart i varmeskap i 24 timer og emulsjon oppbevart i varmeskap i 4 døgn ved 35°C (n=3).

Akselerert stabilitetstest	Frisk prøve		24 timer i varmeskap		4 døgn i varmeskap	
	Gj.snitt	Stdav	Gj.snitt	Stdav	Gj.snitt	Stdav
Zetapotensialet (mV)	-42,6	2,12	-34,73	1,23	-17,57	1,11

Den friske prøven viser at zetapotensialet ligger på  $-42,6 \pm 2,12$  mV, noe som tyder på at emulsjonen er stabil. Etter 24 timer i varmeskap har zetapotensialet sunket til  $-34,73 \pm 1,23$  mV, men emulsjonen anses fremdeles som stabil. Etter 4 døgn i varmeskap er emulsjonen tydelig ustabil, og zetapotensialet er kraftig redusert, noe som senker frastøtningsevnen til dråpene og flokkulering etterfulgt av koalescens kan oppstå.

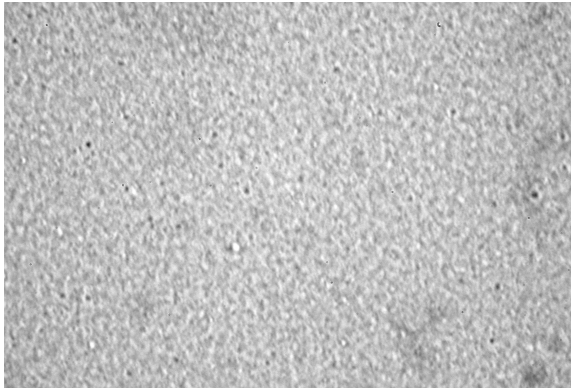
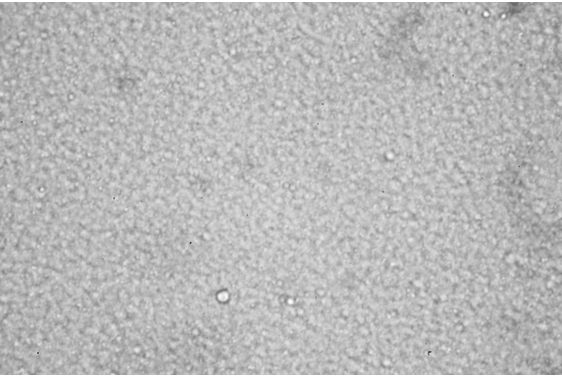
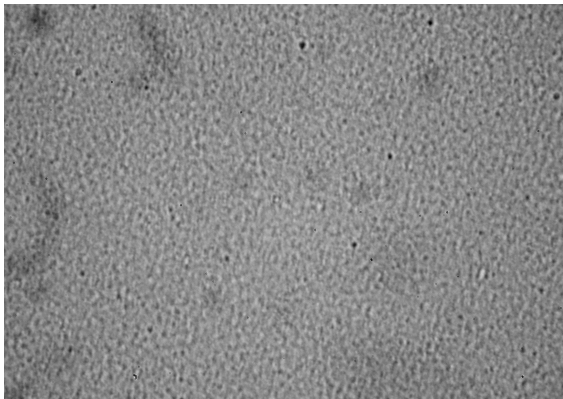
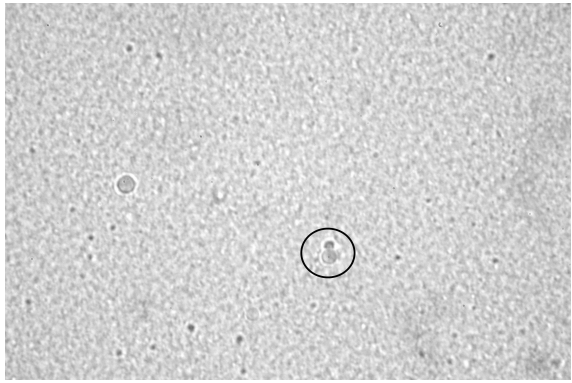
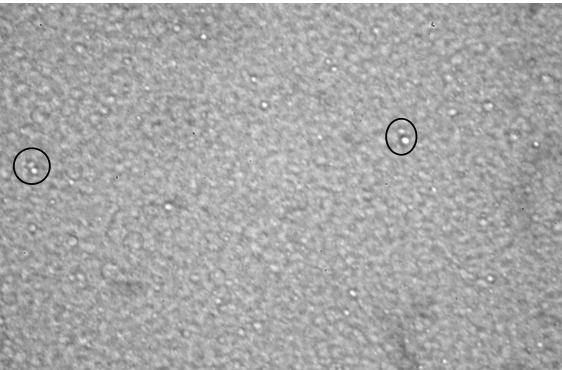
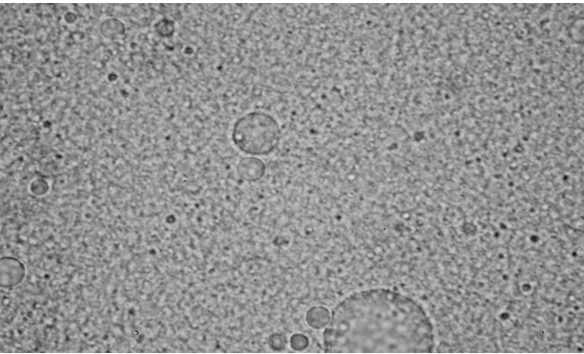
Alternativt til deionisert vann, kunne glukose 5 % vært brukt som fortynningsmiddel, da TPN-blandingene allerede inneholder glukose og den ikke vil påvirke zetapotensialet slik noe «ukjent» potensielt kan gjøre.

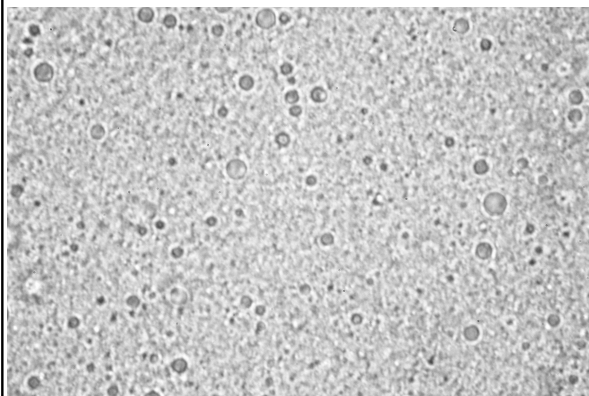
#### 5.1.4 Mikroskopi

For å få et bilde på stabiliteten til TPN og hvilke visuelle endringer som kan forventes, ble en emulsjon fulgt over tid. Emulsjonen ble oppbevart i varmeskap ved 45 °C mellom hver mikroskopering for å fremskynde destabiliseringsprosessen.

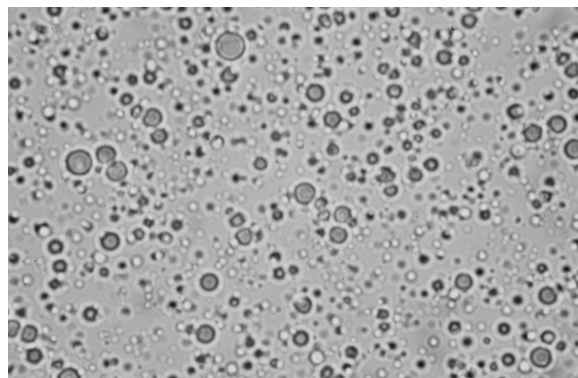


Tabell 16: Mikroskopibilder ved 1000x forstørrelse tatt under en akselerert stabilitetstest av en emulsjon ved 45°C

 <p>A: Umiddelbar (nylaget pose)</p>	 <p>B: Etter 1 time i varmeskap</p>
 <p>C: Etter 3 timer i varmeskap</p>	 <p>D: Etter 5 timer i varmeskap</p>
 <p>E: Etter 1 døgn i varmeskap</p>	 <p>F: Etter 2 døgn i varmeskap. De to største boblene er trolig luftbobler.</p>



*G: Etter 3 døgn i varmeskap*



*H: Etter 4 døgn i varmeskap*

Etter 5 timer i varmeskap begynte dråper å gå sammen og lage større dråper (illustrert med svart ring på mikroskopibilde D og E, tabell 16). Fra dette tidspunktet og videre i destabiliseringsforsøket ser man tydelig at flere og flere dråper går sammen og at det dannes større dråper. Det utelukkes ikke at dette fenomenet ikke har skjedd i prøvene før 5-timers-prøven. Prøveuttaket er lite (1 dråpe) og hvorvidt dette er representativt kan diskuteres. Etter 3 døgn i varmeskap er emulsjonen tydelig ustabil, med vannfasen i bunnen av prøverøret og et krem-liknende lokk over (fase-separasjon).

Mikroskopering er best egnet som en tilleggs metode innenfor tilgjengelig forstørrelse (1000x), da små forandringer kan forbli uoppdaget. Dråpestørrelsen i emulsjonen er som nevnt tidligere mellom 200-400 nm, og små endringer i dette størrelsesområdet vil være vanskelig å se ved 1000x forstørrelse. I tillegg kan det være vanskelig å skille luftbobler fra fettdråper. Det ble forsøkt å farge fettdråpene ved hjelp av en fettløselig farge for å lettere kunne skille fasene under mikroskop, men fargen løste seg dårlig og krevde kraftig risting av emulsjonen for å sette farge. Ristingen og det faktum at det tilsettes noe ukjent til et komplekst system vil i seg selv kunne påvirke prøven. Derfor ble det valgt å ikke farge emulsjonen.

### **5.1.5 pH**

pH ble målt i en prøve fra en TPN-blanding, fullemulsjonen, og sammenliknet med pH målt i vannfasen etter sentrifugering og med verdien produsenten oppgir i godkjent preparatomtale.

Tabell 17: pH i TPN (Oliclinomel N6-900E) angitt hos produsent, målt i en prøve av fullemulsjon og i vannfasen etter sentrifugering (n=1)

Prøve	pH
pH Oliclinomel N6-900E <sup>1</sup>	6
pH fullemulsjon	5,91
pH vannfase	5,95

<sup>1</sup> (SPCh, 2010)

Ut i fra resultatene ble det vurdert at det ikke er nødvendig å måle pH i både fullemulsjon og vannfase, slik som blant annet Fresenius Kabi hadde gjort i sitt interne testoppsett for kompatibilitetsstudier. Det er aminosyrene som står for bufferkapasiteten i en TPN-blanding og disse egenskapene endres trolig lite ved at fettfasen fjernes. Fresenius Kabi har målt i både fullemulsjon og vannfase fordi vannfasen i deres testoppsett bestod av en blanding hvor fett var erstattet av vann. Konklusjonen er basert på enkeltmålinger og flere paralleller burde vært tatt.

### 5.1.6 Tyndall

Tyndall-metoden er inspirert etter metoden *Trissel et al* (Trissel et al., 1999) benyttet seg av. *Trissel* brukte HPLC-gradert vann til fortykning av sine prøver. Som validering ble det i samme studie brukt latex-partikler på 5 µm og 10 µm, samt kalsiumfosfat utfellinger. Tyndall-metoden skal gjøre det mulig å se partikler ned i 5 µm med blotte øye gjennom Tyndall-effekten (Veggeland and Brandl, 2010). Tyndall-effekten oppstår blant annet når sterkt lys treffer partikler dispergert i vann, refleksjonen partikkelen gir fra seg når lysstrålen treffer kalles Tyndall-effekten. Tyndall-effekten vil utebli dersom løsningen er uten partikler. For å få et testoppsett som liknet testoppsettet til Trissel ble det valgt å blande Olimel N5E med henholdsvis 5 µm og 10 µm latex-partikler, samt med aciklovir. Resultatene er presentert i tabell 18.

Tabell 18: Observasjoner gjort av Ren Olimel N5E, Olimel N5E tilsatt 5 µm latex-partikler, Olimel N5E tilsatt 10 µm latex-partikler og Olimel N5E tilsatt aciklovir. 1 ml vannfase fortynnes med 7 ml Milli-Q-vann.

Prøve	Observasjon
Ren TPN	Ser ingen partikler
TPN + 5 µm latex-partikler	Ser ingen partikler
TPN + 10 µm latex-partikler	Ser partikler
TPN + Aciklovir	Ser litt partikler

Som tabell 18 beskriver ble det ikke observert partikler i prøven tilsatt 5 µm latex-partikler, dette er trolig på grunn av vannfasens turbide utseende til tross for fortynningen med vann. Testen burde vært blindet, fordi risikoen for å se falske partikler fordi man vet de er der, er tilstedeværende.

Prøven av TPN med aciklovir ble inkludert fordi denne blandingen gir kraftig utfelling umiddelbart etter blanding. Det er derfor overraskende at det er lite partikler tilstede. I sentrifugerøret, før prøven fortynnes med Milli-Q-vann ser man tydelig mange store utfellinger. Til tross for at det benyttes mye mindre vann i fortynningen av Tyndall-prøvene enn til AccuSizer-prøvene, ser det ut til at utfellingene løser seg opp. Kalsiumfosfat-utfellinger på sin side, er dårlig løselig i vann, og det er kanskje årsaken til at Trissel kunne se disse ved hjelp tilsvarende metode.

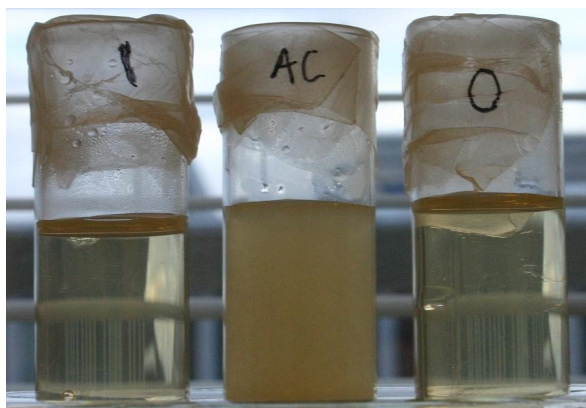
Ut i fra disse resultatene ble det besluttet at denne metoden ikke er god nok, og det ble derfor gjort en test hvor prøver ikke fortynnes med vann, i håp om å eliminere risikoen for at utfellinger løser seg. Resultatet blir da en mer blakket prøve (illustrasjon 22), noe som vil redusere muligheten for å se eventuelle utfellinger. Resultatene er presentert i tabell 19.

Tabell 19: Observasjoner for prøver av Olimel N5E blandet med vann, Olimel N5E blandet med ondansetron og Olimel N5E blandet med aciklovir, alle i blandingsforholdet 1+1.

Prøve	Observasjon
TPN + H <sub>2</sub> O (1+1)	Ser ingen partikler
TPN + ondansetron (1+1)	Ser ingen partikler
TPN + aciklovir (1+1)	Ser en massiv utfelling
TPN + H <sub>2</sub> O + 10 µm latex-partikler	Ser en hvit sky av partikler

Selv om prøven blir mindre turbid ved å tilsette vann kan man se partikler ned i 10 µm og metoden hvor fortynningen utelates inkluderes som metode. Dersom eventuelle utfellinger ikke er like

tydelig som ved aciklovir blandet med Olimel N5E og det tilsettes vann vil risikoen for at partiklene forblir uoppdaget være stor. Tyndall-metoden som eneste metode er derfor ikke gunstig når utgangspunktet er en fettemulsjon.



*Illustrasjon 22: Ufortynnede Tyndall-prøver; fra venstre TPN+H<sub>2</sub>O, TPN + aciklovir og TPN+ondansetron.*

### 5.1.7 Turbiditet

De samme prøvene som ble undersøkt med Tyndall-metoden ble også undersøkt for forskjeller i transmisjon ved hjelp av et spektrofotometer ved bølgelengde 550 nm. Prøvene i tabell 20 ble fortynnet med vann, mens resultatene presentert i tabell 21 er testet ufortynnet.

*Tabell 20: Transmisjon av ren Olimel N5E, Olimel N5E blandet med aciklovir, Olimel N5E tilsatt 10 µm latex-partikler og Olimel N5E tilsatt 5 µm latex-partikler. 1 ml prøve fortynnet med 7 ml Milli-Q-vann (n=1)*

Prøve	Transmisjon (T %)
Ren TPN	128,88
TPN + aciklovir	77,31
TPN + 10 µm latex-partikler	92,54
TPN + 5 µm latex-partikler	105,04

Tabell 21: Transmisjon av Olimel N5E blandet med vann (n=4), Olimel N5E blandet med ondansetron (n=2) og Olimel N5E blandet med aciklovir (n =6). Prøvene ble ikke videre fortynnet med vann

Prøve	Transmisjon (T %)
	gj.snitt ± std
TPN + H <sub>2</sub> O (1+1)	59,56 ± 8,65
TPN + ondansetron (1+1)	68,71 ± 2,16
TPN + aciklovir (1+1)	0,067 ± 0,03

Forskjeller i transmittans mellom prøvene ble sammenliknet. Det forventes at den prøven med mest partikler slipper gjennom minst lys og dermed får lavest verdi, mens de prøvene som ikke er forurenset av partikler vil slippe gjennom mye lys og dermed få en høyere verdi.

I prøvene som var fortynnet med vann ser man tydelig en verdi som samsvarer med det man forventer. Aciklovir (hvor utfelling forventes) slipper gjennom minst lys, mens prøven av ren Olimel N5E slipper gjennom mest. Denne metoden ser tilsynelatende ut til å gi de resultatene en forventer, men med tanke på at det observeres at aciklovir-utfellingene forsvinner når prøven fortynnes vil ikke resultatene nødvendigvis gi det faktiske bildet.

I de ufortynnede prøvene har aciklovir-prøven en mye lavere verdi enn de andre prøvene og en mye lavere verdi enn for prøvene fortynnet med vann. En lavere verdi forventes for de ufortynnede prøvene fordi de vil slippe gjennom mindre lys i utgangspunktet enn de fortynnede prøvene. Når en sammenlikner de to andre resultatene kan man se at prøven med vann er mer turbid enn ondansetron. Det ble i utgangspunktet forventet at disse to ville ha omtrent lik transmittans. Noe som støttes av illustrasjon 22. Årsaken til at prøven med ondansetron slipper gjennom mer lys i turbiditetstesten, kan være at prøven med vann er forurenset med små mengder fett, på grunn av ujevn av-pipettering av fettfasen etter sentrifugering. Det er vanskelig å pipettere bort fettfasen uten å virvle opp små mengder i grenseflaten mot vannfasen, noe som vil være en stor feilkilde i turbiditetsmålingene.

En studie tok for seg turbiditetsmålinger som metode for å detektere inkompatibilitet (Dasta et al., 1988). Prøvenes absorbans ble målt ved 650 nm mot en blank prøve, og endringer i absorbans på > 0,010 ble vurdert som utfelling. 650 nm ble valgt fordi denne bølgelengden kunne detektere

turbiditetsendringer og ikke lot seg påvirke av forskjeller i farge. Prøvene ble i tillegg vurdert visuelt. Prøvene ble delt inn i «none», «slight», «moderate» og «gross» etter mengde utfelling. Bare prøvene som visuelt ble vurdert med «moderate» eller «gross» utfelling fikk en konsekvent absorpsjonsendring på  $> 0,010$ . Hos målingene med «slight» utfelling var ikke endringene konsekvente  $>0,010$ . Turbiditetsmålinger ble ansett som mindre nyttig enn visuelle tester mot mørk og lys bakgrunn (Dasta et al., 1988). Det bør presiseres at studien tok for seg intravenøse legemidler, og ikke TPN og risikoen for forskjeller i mengde fett i systemet ikke var tilstede. Avpipetteringsstrinnet i seg selv vil trolig kunne gi forskjeller  $>0,010$ . Selv om turbiditetsmetoden i denne avhandlingen benytter transmisjonsmålinger og ikke absorpsjonsmålinger, er metoden beheftet med usikkerhet og bør kombineres med andre metoder. I den videre studien ble derfor turbidimetriske målinger alltid sammenholdt med Tyndall-metoden.

## **5.2 Nullprøve Olimel N5E**

### **5.2.1 Fullemulsjon**

For å få et bilde av egenskapene til TPN-blandingen gjennom hele holdbarhetsperioden ble en prøve fra en nylaget pose og en prøve fra en pose mot slutten av holdbarhetsperioden (holdbarhet ble satt til 7 dager som beskrevet i kapittel 4.2.5.1) testet mot kravene satt i farmakopeen. Prøvene er ikke tatt av samme pose, noe som vil svekke sammenlikningsgrunnlaget noe, men posene er av samme batch hvor egenskapene forventes å være relativt like. Posen ble oppbevart lysbeskyttet og i kjøleskap om natten, men var i romtemperatur store deler av dagen. Raske temperaturforandring eller oppbevaring av posen i lange perioder i romtemperatur vil påvirke holdbarheten. Posen skal holde romtemperatur ved blanding med legemiddel, slik at det i størst mulig grad samsvarer med hva som praktiseres i klinikken. Dette resulterte i at posen ble oppbevart lange perioder i romtemperatur. Resultatene er presentert i tabell 22.

Tabell 22: Olimel N5E; gjennomsnittlig dråpediameter (MDD) (nm), PFAT<sub>5</sub> (partikler/ml > 5 µm), zetapotensialet (mV) og pH i nylaget pose og i en pose på slutten av holdbarhetstiden. Prøvene er ikke av samme pose. MDD er angitt som «intensity weighted», PFAT<sub>5</sub> er angitt som «volum-weighted»

Nullprøve	MDD (nm)			PFAT <sub>5</sub>				zeta (mV)		pH	
	gj.snitt (nm)	std	PI (gj.snitt ± std)	gj.snitt (#/ml > 5 µm)	gj.snitt (#/ml > 0,5 µm)	PFAT (%)	std	gj.snitt (mV)	std	gj.snitt	std
Olimel N5E (nylaget)	274,60	1,56	0,076 ± 0,019	8,7x10 <sup>6</sup>	4,6x10 <sup>9</sup>	0,19	0,14	-35,758	3,34	6,197	0,0058
Olimel N5E (6–7 dager)	273,31	1,60	0,052 ± 0,031	1,7x10 <sup>6</sup>	1,1x10 <sup>9</sup>	0,16	0,39	-40,067	2,43	6,13	*

\*kun én parallell

Totalt antall dråper per milliliter i en emulsjon er vanskelig å anslå eller beregne. Driscoll publiserte et review i 2006 (Driscoll, 2006b) hvor han skriver at konsentrasjonen av dråper i kommersielle emulsjoner til intravenøs bruk skal være 10<sup>12</sup>-10<sup>13</sup> per milliliter, det presiseres ikke hvilken konsentrasjon fett utgjør av emulsjonen, hvorvidt det er 20 % (Intralipid) eller 4 % (Olimel N5E), dette vil være avgjørende for hvor mange dråper det er per milliliter. Senere samme år publiserer han en artikkel som omhandler stabilitetsproblemer til emulsjoner, hvor han bruker 10<sup>12</sup> som estimert antall dråper/ml for en emulsjon med dråper på omtrent 300 nm (Driscoll, 2006a).

Som nevnt tidligere sier farmakopeen at mindre enn 0,05 % av dråpene i emulsjonen kan være > 5 µm. Det er vist at når PFAT<sub>5</sub> blir > 0,4 % er ustabilitet, i form av fase-separasjon, synlig for det blotte øyet (Driscoll, 2006b). I følge farmakopeen skal nedre grense for detektering av partikler settes til 1,8 µm og øvre grense til 50 µm når en skal bestemme «large-diameter-tail». Total antall dråper i emulsjonen kan man regne seg frem til (formel vedlagt i appendix). Fordi det er delte menginger om accusizer metoden er egnet for bestemmelse av PFAT<sub>5</sub> (Driscoll 2006a og b, Fresenius Kabi) velger vi å se bort fra disse resultatene som absoluttverdier. PFAT<sub>5</sub> er, i denne studien, beregnet som antall dråper >5 µm av alle dråper mellom 0,5 µm og 50 µm. Det gir ikke mening å sammenlikne denne verdien med USP-kravet ettersom PFAT<sub>5</sub> ikke er beregnet på samme måte. Men en vil uansett kunne gjøre en grov sammenlikning mellom PFAT<sub>5</sub>-verdiene som er fremkommet etter utregning med samme metode innad i studien.

MDD for nylaget Olimel N5E er 274,60 ± 1,6 nm (krav < 500 nm (USP)), zetapotensialet ligger på -35,8 ± 3,3 mV (grense -30 – -50 mV) og pH er 6,2 (krav pH 6 - 9(USP)) er innenfor grenser og krav satt til TPN-emulsjoner.

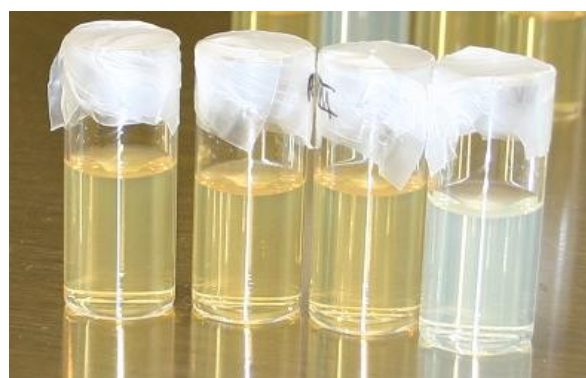


## 5.2.2 Vannfase

For hvert blandingsforhold av vannfasen ble det laget en prøve hvor legemiddel ble erstattet med Milli-Q-vann som ble filtrert (0,22  $\mu\text{m}$ ) en ekstra gang før det ble overført til sentrifugerør. Dette for å ha et sammenlikningsgrunnlag med en prøve hvor det ikke foreligger risiko for utfelling, slik at utfellinger og forskjeller enklere kan detekteres i de andre prøvene. Denne prøven ble betraktet som en negativ kontroll. Illustrasjonene under illustrerer hvordan forskjeller kan detekteres. Illustrasjon 23 viser to forskjellige blandingsforhold hvor prøvene ser like ut, mens illustrasjon 24 viser forskjeller som er synlig for det blotte øyet.



*Illustrasjon 23: Tyndall-prøver hvor alle ser like ut (de to prøvene til venstre er av samme parallell (BIV=vann), og de to til høyre er av samme parallell (BIV=vann))*



*Illustrasjon 24: Tyndall-røret til høyre er Olimel N5E blandet med vann, mens de tre andre er Olimel N5E blandet med ceftazidim.*

## 5.3 Utrekninger

### 5.3.1 Næringsbehov Olimel N5E

For å finne hvilke volum Olimel N5E som på best mulig måte vil dekke næringsbehovet for barn i de ulike utvalgte vektklasser ble det gjort en rekke beregninger, presentert i tabell 23. I tabellens første kolonne angis hvilken vektklasse som er omtalt, i kolonnen «ESPEN» kommer anbefalingene fra ESPGHAN/ESPEN-guidelines for den aktuelle vektklassen (oppgitt som mengde per kilo kroppsvekt hver dag). Kolonnen «1500 ml» er inkludert fordi produsenten oppgir næringsinnhold per 1500 ml. Neste kolonne, markert med lilla, viser innholdet regnet om til pr 1000 ml. I kolonnene som følger er det beregnet hvor mye av de ulike komponentene som er i 30 – 100 ml. De tallene som er markert med lys gul er hvor posens innhold møter behovene fra ESPGHAN/ESPEN. Den kolonnen uthevet med mørk ramme er det volumet som anses for å passe den vektklassen best

med tanke på næringsbehov. For barn på 10 kg vil det være 75 ml/kg/dag Olimel N5E som best møter behovene. For barn på 20 og 30 kg blir det tilsvarende volumet 60 ml/kg/dag mens det blir 45 ml/kg/dag for barn i vektclassene 40 og 50 kg.

I flere tilfeller vil ikke det fullstendige behovet møtes, det er da tatt en vurdering på hvilke av komponentene som er viktigst for barnet å få dekt i første omgang. Fett, aminosyrer, glukose og total kalorier er viktigere enn elektrolyttene. I tillegg til at komponentene som listes opp i tabell 23 skal tas hensyn til, skal en også ta hensyn til væskebehov.

Tabell 23: Næringsbehov koblet mot Olimel N5E for å møte barns behov.

10 kg																		
volum (ml)	ESPEN	1500	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
Total energi (kcal)	75 – 90	1490	993,33	99,33	94,37	89,4	84,43	79,47	74,5	69,53	64,57	59,6	54,63	49,67	44,7	39,73	34,77	29,8
aminsyrer (g)	1.0 – 2.5	49,4	32,93	3,29	3,13	2,96	2,8	2,63	2,47	2,31	2,14	1,98	1,81	1,65	1,48	1,32	1,15	0,99
Fett (g)	2 – 3	60	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
Glukose (g)	12 – 14	172,5	115	11,5	10,93	10,35	9,78	9,2	8,63	8,05	7,48	6,9	6,33	5,75	5,18	4,6	4,03	3,45
elektrolytter (mmol)																		
Natrium	1 – 3	52,5	35	3,5	3,33	3,15	2,98	2,8	2,63	2,45	2,28	2,1	1,93	1,75	1,58	1,4	1,23	1,05
Kalium	1 – 3	45	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	6	4	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,3	0,28	0,26	0,24	0,22	0,2	0,18	0,16	0,14	0,12
Kalsium	0.2	5,3	3,53	0,35	0,34	0,32	0,3	0,28	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,12	0,11
fosfat	0.2	22,5	15	1,5	1,43	1,35	1,28	1,2	1,13	1,05	0,98	0,9	0,83	0,75	0,68	0,6	0,53	0,45

20 kg																		
volum (ml)	ESPEN	1500	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
Total energi (kcal)	75 – 90	1490	993,33	99,33	94,37	89,4	84,43	79,47	74,5	69,53	64,57	59,6	54,63	49,67	44,7	39,73	34,77	29,8
aminsyrer (g)	1.0 – 2.0	49,4	32,93	3,29	3,13	2,96	2,8	2,63	2,47	2,31	2,14	1,98	1,81	1,65	1,48	1,32	1,15	0,99
Fett (g)	2 – 3	60	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
Glukose (g)	< 12	172,5	115	11,5	10,93	10,35	9,78	9,2	8,63	8,05	7,48	6,9	6,33	5,75	5,18	4,6	4,03	3,45
elektrolytter (mmol)																		
Natrium	1 – 3	52,5	35	3,5	3,33	3,15	2,98	2,8	2,63	2,45	2,28	2,1	1,93	1,75	1,58	1,4	1,23	1,05
Kalium	1 – 3	45	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	6	4	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,3	0,28	0,26	0,24	0,22	0,2	0,18	0,16	0,14	0,12
Kalsium	0.2	5,3	3,53	0,35	0,34	0,32	0,3	0,28	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,12	0,11
fosfat	0.2	22,5	15	1,5	1,43	1,35	1,28	1,2	1,13	1,05	0,98	0,9	0,83	0,75	0,68	0,6	0,53	0,45

30 kg																		
volum (ml)	ESPEN	1500	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
Total energi (kcal)	60 – 75	1490	993,33	99,33	94,37	89,4	84,43	79,47	74,5	69,53	64,57	59,6	54,63	49,67	44,7	39,73	34,77	29,8
aminsyrer (g)	1.0 – 2.0	49,4	32,93	3,29	3,13	2,96	2,8	2,63	2,47	2,31	2,14	1,98	1,81	1,65	1,48	1,32	1,15	0,99
Fett (g)	2 – 3	60	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
Glukose (g)	< 10	172,5	115	11,5	10,93	10,35	9,78	9,2	8,63	8,05	7,48	6,9	6,33	5,75	5,18	4,6	4,03	3,45
elektrolytter (mmol)																		
Natrium	1 – 3	52,5	35	3,5	3,33	3,15	2,98	2,8	2,63	2,45	2,28	2,1	1,93	1,75	1,58	1,4	1,23	1,05
Kalium	1 – 3	45	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	6	4	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,3	0,28	0,26	0,24	0,22	0,2	0,18	0,16	0,14	0,12
Kalsium	0.2	5,3	3,53	0,35	0,34	0,32	0,3	0,28	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,12	0,11
fosfat	0.2	22,5	15	1,5	1,43	1,35	1,28	1,2	1,13	1,05	0,98	0,9	0,83	0,75	0,68	0,6	0,53	0,45

40 kg																		
volum (ml)	ESPEN	1500	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
Total energi (kcal)	60 – 75	1490	993,33	99,33	94,37	89,4	84,43	79,47	74,5	69,53	64,57	59,6	54,63	49,67	44,7	39,73	34,77	29,8
aminsyrer (g)	1.0 – 2.0	49,4	32,93	3,29	3,13	2,96	2,8	2,63	2,47	2,31	2,14	1,98	1,81	1,65	1,48	1,32	1,15	0,99
Fett (g)	2 – 3	60	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
Glukose (g)	< 10	172,5	115	11,5	10,93	10,35	9,78	9,2	8,63	8,05	7,48	6,9	6,33	5,75	5,18	4,6	4,03	3,45
elektrolytter (mmol)																		
Natrium	1 – 3	52,5	35	3,5	3,33	3,15	2,98	2,8	2,63	2,45	2,28	2,1	1,93	1,75	1,58	1,4	1,23	1,05
Kalium	1 – 3	45	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	6	4	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,3	0,28	0,26	0,24	0,22	0,2	0,18	0,16	0,14	0,12
Kalsium	0.2	5,3	3,53	0,35	0,34	0,32	0,3	0,28	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,12	0,11
fosfat	0.2	22,5	15	1,5	1,43	1,35	1,28	1,2	1,13	1,05	0,98	0,9	0,83	0,75	0,68	0,6	0,53	0,45

50 kg																		
volum (ml)	ESPEN	1500	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
Total energi (kcal)	30 – 60	1490	993,33	99,33	94,37	89,4	84,43	79,47	74,5	69,53	64,57	59,6	54,63	49,67	44,7	39,73	34,77	29,8
aminsyrer (g)	1.0 – 2.0	49,4	32,93	3,29	3,13	2,96	2,8	2,63	2,47	2,31	2,14	1,98	1,81	1,65	1,48	1,32	1,15	0,99
Fett (g)	2 – 3	60	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
Glukose (g)	< 10	172,5	115	11,5	10,93	10,35	9,78	9,2	8,63	8,05	7,48	6,9	6,33	5,75	5,18	4,6	4,03	3,45
elektrolytter (mmol)																		
Natrium	1 – 3	52,5	35	3,5	3,33	3,15	2,98	2,8	2,63	2,45	2,28	2,1	1,93	1,75	1,58	1,4	1,23	1,05
Kalium	1 – 3	45	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	6	4	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,3	0,28	0,26	0,24	0,22	0,2	0,18	0,16	0,14	0,12
Kalsium	0.2	5,3	3,53	0,35	0,34	0,32	0,3	0,28	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,12	0,11
fosfat	0.2	22,5	15	1,5	1,43	1,35	1,28	1,2	1,13	1,05	0,98	0,9	0,83	0,75	0,68	0,6	0,53	0,45

### 5.3.2 Infusjonshastighet Olimel N5E

Som nevnt innledningsvis er glukose og fett begrensende komponenter når det kommer til infusjonshastigheten. I tabell 24 er infusjonshastigheten regnet ut. Kolonnen som angir næringsbehovet (ml/kg/dag) for de ulike vektclassene er hentet fra tabell 23 deretter er total volum for en dag beregnet (ml/dag). Maks infusjonshastighet er styrt av maks anbefalt hastighet for de ulike næringsstoffene (g/kg/time), hvor fett representerer den største begrensningen. I følge retningslinjer (Bentsen and Tjora, 2009, Spigset et al., 2010, Finkel et al., 2010) er maks infusjonshastighet 0,25 g/kg/time for fett og for glukose 0,8 g/kg/time. Infusjonshastighet for aminosyrer er ikke oppgitt som en begrensende komponent og er derfor ikke diskutert videre. Neste kolonne viser hvor mye fett (eller glukose) som er i det volumet som gis per kilo hver dag i den vektclassen (etter tabell 23). For eksempel er det 1,8 gram fett i 45 ml Olimel N5E (tabell 23). «Min.infusjonstid (t)» er tiden fett eller glukose maks kan gis på, altså må komponentene minimum gis over perioder lengre enn det i denne kolonnen. Kolonnen «maks.hastighet (ml/t)» viser hvor mye TPN (ml) som kan infunderes i løpet av en time etter retningslinjene og tidligere beregninger. Deretter er det beregnet for kontinuerlig infusjon (24 timer) og infusjon over 12 timer, for å få scenario som likner klinikken. Tabell 24 viser at det er samsvar mellom infusjonstidene som fremkommer basert på maks infusjonshastighet for fett og glukose. Resultatene for infusjon over 12 timer og over 24 timer blir videre brukt for å finne blandingsforhold mellom legemiddel og TPN.

Tabell 24: Beregninger av infusjonstid for glukose (øverste del) og fett (nederste del), maks hastighet etter retningslinjer og hastighet når infusjonen gis kontinuerlig over 24 timer og som syklisk infusjon på 12 timer

kg	ml/kg/dag	ml/dag	Maks.hastighet (g/kg/t)	glukose (g)	Min inf.tid (t)	maks.hastighet (ml/t)	Inf.tid 24t (ml/t)	Inf.tid 12 t (ml/t)
10	75	750	0,8	8,63	10,79	69,52	31,25	62,5
20	60	1200	0,8	6,9	8,63	139,13	50	100
30	60	1800	0,8	6,9	8,63	208,7	75	150
40	45	1800	0,8	5,18	6,48	277,99	75	150
50	45	2250	0,8	5,18	6,48	347,49	93,75	187,5

kg	ml/kg/dag	ml/dag	maks.hastighet (g/kg/time)	fett (g)	min inf.tid (t)	maks.hastighet (ml/t)	Inf.tid 24t (ml/t)	Inf.tid 12 t (ml/t)
10	75	750	0,25	3	12	62,5	31,25	62,5
20	60	1200	0,25	2,4	9,6	125	50	100
30	60	1800	0,25	2,4	9,6	187,5	75	150
40	45	1800	0,25	1,8	7,2	250	75	150
50	45	2250	0,25	1,8	7,2	312,5	93,75	187,5

### **5.3.3 Blandingsforhold Olimel N5E og legemiddel**

Tabell 25 gir en oppsummering av utblanding av de aktuelle legemidlene, konsentrasjoner, infusjonstider, dosering og fortynningsmedier. Tabellen er utarbeidet i samarbeid med Ingrid Grønlie. I tillegg er informasjonen presentert i tabellen basert på informasjon fra BNF for Children (BNFC) (BNF for Children, 2010), Norsk Barnelegeforening (NBF) (Grønlie et al., 2005), *Handbook on Injectable Drugs* (Trissel, 2010) og preparatens godkjente preparatomtale (SPC). Legemidlene fortynnes med glukose 5 %, med mindre glukose 5 % påvirker legemiddelet, i disse tilfellene velges natriumklorid 0,9 % istedet. Konsentrasjonen oppgitt i tabellen er den konsentrasjonen som skal møte TPN i Y-settet.

Tabell 25: Følgende tabell er utgangspunktet for videre arbeid, med tanke på fortynning og beregning av blandingsforhold.

Virkestoff (formulering)	Konsentrasjon testet (mg/ml)	Infusjonstid	Dosering	Fortynnings- væske
Aciclovir (konsentrat, 25 mg/ml, 20 ml)	5 mg/ml	60 min	3 mnd – 12 år: 250 – 500 mg/m <sup>2</sup> 12 – 18 år: 5 – 10 mg/kg	Glukose 5 %
Ampicillin (pulver, 500 mg, 2 g)	50 mg/ml	20 - 30 min	1 mnd – 18 år: 25 – 50 mg/kg	NaCl 0,9 %
Ceftazidim (pulver, 2 g)	40 mg/ml	20 – 30 min	25 – 50 mg/kg	Glukose 5 %
Clindamycin (konsentrat, 150 mg/ml, 4 ml)	10 mg/ml	10 – 60 min (inf.hastighet bør ikke overstige 30 mg/min)	1 mnd – 12 år: 3,75 – 10 mg/kg 12 – 18 år: 150 – 675 mg (maks 1200 mg)	Glukose 5 %
Fluconazol (ferdig infusjonsvæske, 2 mg/ml)	2 mg/ml	10 - 60 min (maks inf.hastighet: 5 – 10 ml/min). Doser ≥ 6mg/kg/døgn: 120 min	1 mnd – 12 år: 3 – 12 mg/kg/dag 12 – 18 år: 50 – 100 mg	Ikke oppgitt (ikke nødvendig; ferdig infusjonsvæske)
Metronidazol (ferdig infusjonsvæske, 5 mg/ml)	5 mg/ml	20 – 60 min (maks 5 ml/min: 100 ml ~ 20 min, 300 ml ~ 60 min)	7,5 mg/kg	Ikke oppgitt (ikke nødvendig; ferdig infusjonsvæske)

I påfølgende tabeller vises de fremkomne blandingsforhold til de ulike legemidlene og beregningene som ligger bak. Forholdstallet (ratio) mellom legemiddel og TPN avrundes etter vanlige avrundingsregler for verdier over 1, verdier under 1 avrundes ikke. Ved en ratio som trolig

vil utgjøre et ytterpunkt brukes i tillegg skjønn, for eksempel er forholdstallet mellom clindamycin og TPN (tabell 28) 3,2. Dette er den høyeste ratioen og vil være et ytterpunkt. Dersom en følger vanlige avrundingsregler blir blandingsforholdet 3+1. Dette forholdet vil ikke inneholde ratioen 3,2, derfor velges forholdet 4+1 for å inkludere verdien 3,2. Det forholdet hvor legemiddel utgjør minst volum og det forholdet hvor legemiddel utgjør størst volum er vist med uthevet ramme. I tillegg testes alltid forholdet 1+1, slik andre studier har gjort tidligere (Veltri and Lee, 1996, Trissel et al., 1999).

### **5.3.3.1 Aciklovir**

Regneeksempel; i henhold til tabell 26 skal aciklovir møte TPN i konsentrasjonen 5 mg/ml. Infusjonstiden er 60 minutt og et barn på 50 kg skal ha 5 mg/kg. Total dose blir da  $50 \text{ kg} * 5 \text{ mg/kg} = 250 \text{ mg}$ . Konsentrasjonen på infusjonsvæska er 5 mg/ml, altså er;  $250 \text{ mg} / 5 \text{ mg/ml} = 50 \text{ ml}$  (aciklovir 5 mg/ml) nødvendig for at barnet skal få riktig dose. Dette skal gis på 60 min og benevningen skal være ml/t,  $(50 \text{ ml} * 60) / 60 \text{ min} = 50 \text{ ml/t}$ . Dersom infusjonstiden hadde vært 20 min ville regnestykket sett slik ut:  $(50 \text{ ml} * 60) / 20 \text{ min} = 150 \text{ ml/t}$ .

På en time skal det administreres 50 ml aciklovir. I tillegg skal 93,75 ml (fra tabell 24) TPN infunderes per time (ved kontinuerlig infusjon) eller 187,5 ml/t (fra tabell 24) ved infusjon over 12 timer. Forholdstallet blir da for 12 timers infusjon (legemiddel + Olimel N5E):  $50 / 187,5 = 0,27$  (blandingsforhold: 0,3 + 1 eller tre deler legemiddel og 10 deler TPN) og for kontinuerlig infusjon  $50 / 93,75 = 0,53$  (blandingsforhold: 0,5 + 1 eller 1 + 2).

Som det fremgår av tabell 26 skal blandingsforholdene 1+1, 3+10 og 9+10 testes for aciklovir og Olimel N5E. Ved å teste disse blandingsforholdene vil yttergrensene for mengde legemiddel som møter TPN i Y-infusjonen dekket og man kan dermed si noe om blandbarheten innenfor disse yttergrensene.

Tabell 26: Beregninger av blandingsforhold mellom TPN og aciklovir

<b>Styrke</b>	5	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	60	min	
<b>Dosering</b>	3 mnd – 12 år:	250	mg/m2
	> 12 år:	5	mg/kg

Dosering	kilo	høyde (cm)	Kroppsoverflate (m2)	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
	10 kg	75	0,44	110	22	22
	20 kg	112	0,79	197,5	39,5	39,5
	30 kg	135	1,07	267,5	53,5	53,5
	40 kg	150	1,3	325	65	65
	50 kg	-	-	250	50	50

OLIMEL N5	Aciclovir (ml/t)	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1
10 kg	22	31,25	0,7
20 kg	39,5	50	0,79
30 kg	53,5	75	0,71
40 kg	65	75	0,87
50 kg	50	93,75	0,53

OLIMEL N5	Aciclovir (ml/t)	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2
10 kg	22	62,5	0,35
20 kg	39,5	100	0,4
30 kg	53,5	150	0,36
40 kg	65	150	0,43
50 kg	50	187,5	0,27

### 5.3.3.2 Ampicillin

Ampicillin doseres forskjellig både med hensyn til mg/kg og infusjonstid. Det er derfor behov for å gjøre beregninger for både 25 mg/kg og 50 mg/kg for infusjonstidene 20 min og 30 minutter. Dette er gjort i tabell 27. Som det fremgår i samme tabell er yttergrensene av blandingsforholdene 1+ 5 og 2+1. Disse testes i tillegg til 1+1.



Tabell 27: Utrekninger av blandingsforhold for TPN og ampicillin

<b>Styrke</b>	50	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	30	min	
	20	min	
<b>Dosering</b>	1 mnd – 18 år:	25	mg/kg
	1 mnd – 18 år:	50	mg/kg

Dosering	25 mg/kg			
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	inf.hast 30 min (ml/t)	inf.hast 20 min (ml/t)
10	250	5	10	15
20	500	10	20	30
30	750	15	30	45
40	1000	20	40	60
50	1250	25	50	75

Dosering	50 mg/kg			
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	inf.hast 30 min (ml/t)	inf.hast 20 min (ml/t)
10	500	10	20	30
20	1000	20	40	60
30	1500	30	60	90
40	2000	40	80	120
50	2500	50	100	150

**Dosering: 25 mg/kg**

Infusjonstid: 30 min

OLIMEL N5	ml/t	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	10	31,25	0,32	3+10
20 kg	20	50	0,4	2+5
30 kg	30	75	0,4	2+5
40 kg	40	75	0,53	1+2
50 kg	50	93,75	0,53	1+2

OLIMEL N5	ml/t	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	20	62,5	0,16	1+5
20 kg	40	100	0,2	1+5
30 kg	60	150	0,2	1+5
40 kg	80	150	0,27	3+10
50 kg	100	187,5	0,27	3+10

Infusjonstid: 20 min

OLIMEL N5	ml/t	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	15	31,25	0,48	1+2
20 kg	30	50	0,6	3+5
30 kg	45	75	0,6	3+5
40 kg	60	75	0,8	4+5
50 kg	75	93,75	0,8	4+5

OLIMEL N5	ml/t	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	30	62,5	0,24	1+5
20 kg	60	100	0,3	3+10
30 kg	90	150	0,3	3+10
40 kg	120	150	0,4	2+5
50 kg	150	187,5	0,4	2+5

**Dosering: 50 mg/kg**

**Infusjonstid: 30 min**

<b>OLIMEL N5</b>				
	<b>ml/t</b>	<b>OlimeI 24t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 1</b>	
10 kg	20	31,25	0,64	3+5
20 kg	40	50	0,8	4+5
30 kg	60	75	0,8	4+5
40 kg	80	75	1,07	1+1
50 kg	100	93,75	1,07	1+1

<b>OLIMEL N5</b>				
	<b>ml/t</b>	<b>OlimeI 12t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 2</b>	
10 kg	20	62,5	0,32	3+10
20 kg	40	100	0,4	2+5
30 kg	60	150	0,4	2+5
40 kg	80	150	0,53	1+2
50 kg	100	187,5	0,53	1+2

**Infusjonstid: 20 min**

<b>OLIMEL N5</b>				
	<b>ml/t</b>	<b>OlimeI 24t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 1</b>	
10 kg	30	31,25	0,96	1+1
20 kg	60	50	1,2	1+1
30 kg	90	75	1,2	1+1
40 kg	120	75	1,6	2+1
50 kg	150	93,75	1,6	2+1

<b>OLIMEL N5</b>				
	<b>ml/t</b>	<b>OlimeI 12t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 2</b>	
10 kg	30	62,5	0,48	1+2
20 kg	60	100	0,6	3+5
30 kg	90	150	0,6	3+5
40 kg	120	150	0,8	4+5
50 kg	150	187,5	0,8	4+5

### 5.3.3.3 Clindamycin

Doseringen av clindamycin avhenger av infeksjonens alvorlighetsgrad og varierer fra 3,75 – 10 mg/kg for barn fra 1 mnd – 12 år. Barn > 12 år skal ha 150 – 675 mg 4 ganger daglig. I utregningene som følger i tabell 28 er maks dose 500 mg. Når det kommer til valg av infusjonstid avhenger dette av hvor mye væske som skal infunderes, hvor maks infusjonshastighet er 20 mg/kg/time. Blandingsforholdene som utgjør ytterpunktene i tilfellet med clindamycin er 1+10 og 4+1 (legemiddel + TPN), i tillegg til 1+1.

Tabell 28: Beregninger for blandingsforhold mellom TPN og clindamycin

<b>Styrke</b>	10	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	10	min	
	60	min	
<b>Dosering</b>	1 mnd – 12 år:	3,75	mg/kg
	1 mnd – 12 år:	10	mg/kg

Dosering (10 min)		3,75 mg/kg	
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
10	37,5	3,75	22,5
20	75	7,5	45
30	112,5	11,25	67,5
40	150	15	90
50	187,5	18,75	112,5

Dosering (10 min)		10 mg/kg	
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
10	100	10	60
20	200	20	120
30	300	30	180
40	400	40	240
50	500	50	300

Dosering (60 min)		3,75 mg/kg	
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
10	37,5	3,75	3,75
20	75	7,5	7,5
30	112,5	11,25	11,25
40	150	15	15
50	187,5	18,75	18,75

Dosering (60 min)		10 mg/kg	
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
10	100	10	10
20	200	20	20
30	300	30	30
40	400	40	40
50	500	50	50

<b>OLIMEL N5</b>	<b>inf.tid: 10 min</b>			
	<b>Clindamycin (10 mg/kg)</b>	<b>Olime1 24t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 1</b>	
10 kg	60	31,25	1,92	2+1
20 kg	120	50	2,4	2+1
30 kg	180	75	2,4	2+1
40 kg	240	75	3,2	4+1
50 kg	300	93,75	3,2	4+1

<b>OLIMEL N5</b>	<b>inf.tid: 10 min</b>			
	<b>Clindamycin (10 mg/kg)</b>	<b>Olime1 12t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 2</b>	
10 kg	60	62,5	0,96	1+1
20 kg	120	100	1,2	1+1
30 kg	180	150	1,2	1+1
40 kg	240	150	1,6	2+1
50 kg	300	187,5	1,6	2+1

<b>OLIMEL N5</b>	<b>inf.tid: 10 min</b>			
	<b>Clindamycin (10 mg/kg)</b>	<b>Olime1 24t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 1</b>	
10 kg	10	31,25	0,32	3+10
20 kg	20	50	0,4	2+5
30 kg	30	75	0,4	2+5
40 kg	40	75	0,53	1+2
50 kg	50	93,75	0,53	1+2

<b>OLIMEL N5</b>	<b>inf.tid: 10 min</b>			
	<b>Clindamycin (10 mg/kg)</b>	<b>Olime1 12t (ml/t)</b>	<b>Blandingsforhold 2</b>	
10 kg	10	62,5	0,16	1+5
20 kg	20	100	0,2	1+5
30 kg	30	150	0,2	1+5
40 kg	40	150	0,27	3+10
50 kg	50	187,5	0,27	3+10

OLIMEL N5	Inf.tid: 10 min			
	Clindamycin (3,75 mg/kg)	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	22,5	31,25	0,72	7+10
20 kg	45	50	0,9	1+1
30 kg	67,5	75	0,9	1+1
40 kg	90	75	1,2	1+1
50 kg	112,5	93,75	1,2	1+1

OLIMEL N5	Inf.tid: 10 min			
	Clindamycin (3,75 mg/kg)	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	22,5	62,5	0,36	2+5
20 kg	45	100	0,45	1+2
30 kg	67,5	150	0,45	1+2
40 kg	90	150	0,6	3+5
50 kg	112,5	187,5	0,6	3+5

OLIMEL N5	Inf.tid: 60 min			
	Clindamycin (3,75 mg/kg)	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	3,75	31,25	0,12	1+10
20 kg	7,5	50	0,15	1+5
30 kg	11,25	75	0,15	1+5
40 kg	15	75	0,2	1+5
50 kg	18,75	93,75	0,2	1+5

OLIMEL N5	Inf.tid: 60 min			
	Clindamycin (3,75 mg/kg)	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	3,75	62,5	0,06	1+10
20 kg	7,5	100	0,08	1+10
30 kg	11,25	150	0,08	1+10
40 kg	15	150	0,1	1+10
50 kg	18,75	187,5	0,1	1+10

### 5.3.3.4 Cefazidim

Ceftazidim infunderes over 30 min og doseres for barn mellom 1 mnd og 18 år enten som 25 mg/kg eller 50 mg/kg, avhengig av infeksjonens alvorlighet. Blandingsforholdene valgt til eksperimentelt arbeid er (legemiddel + TPN) 1+1, 1+5 og 2+1 og utregningene presenteres i tabell 29.

Tabell 29: Utregning av blandingsforhold mellom TPN og ceftazidim

<b>Styrke</b>	40	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	30	min	
<b>Dosering</b>	1 mnd – 18 år:	25	mg/kg
	1 mnd – 18 år:	50	mg/kg

Dosering	25 mg/kg		
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
10	250	6,25	12,5
20	500	12,5	25
30	750	18,75	37,5
40	1000	25	50
50	1250	31,25	62,5

Dosering	50 mg/kg		
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t
10	500	12,5	25
20	1000	25	50
30	1500	37,5	75
40	2000	50	100
50	2500	62,5	125

OLIMEL N5	Ceftazidim (25 mg/kg)			
	ml/t	Olime1 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	12,5	31,25	0,4	2+5
20 kg	25	50	0,5	1+2
30 kg	37,5	75	0,5	1+2
40 kg	50	75	0,67	7+10
50 kg	62,5	93,75	0,67	7+10

OLIMEL N5	Ceftazidim (25 mg/kg)			
	ml/t	Olime1 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	12,5	62,5	0,2	1+5
20 kg	25	100	0,25	3+10
30 kg	37,5	150	0,25	3+10
40 kg	50	150	0,33	3+10
50 kg	62,5	187,5	0,33	3+10

OLIMEL N5	Ceftazidim (50 mg/kg)			
	ml/t	Olime1 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	25	31,25	0,8	4+5
20 kg	50	50	1	1+1
30 kg	75	75	1	1+1
40 kg	100	75	1,33	2+1
50 kg	125	93,75	1,33	2+1

OLIMEL N5	Ceftazidim (50 mg/kg)			
	ml/t	Olime1 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	25	62,5	0,4	2+5
20 kg	50	100	0,5	1+2
30 kg	75	150	0,5	1+2
40 kg	100	150	0,67	7+10
50 kg	125	187,5	0,67	7+10

### 5.3.3.5 Fluconazol

Fluconazol gis over 60 minutt og doseringen for barn mellom 1 måned og 18 år varierer fra 3 – 12 mg/kg. Blandingsforholdene inkludert ut i fra beregningene er 1+1, 1+5 og 4+1. Hvor forholdet 4+1 er hvor det er mest legemiddel tilstede. Beregningene vises i tabell 30.

Tabell 30: Beregning av blandingsforhold for TPN og fluconazol

<b>Styrke</b>	2	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	60	min	
<b>Dosering</b>	1 mnd – 18 år:	3	mg/kg
	1 mnd – 18 år:	12	mg/kg

Dosering		6 mg/kg		
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t	
10	30	15	15	
20	60	30	30	
30	90	45	45	
40	120	60	60	
50	150	75	75	

Dosering		12 mg/kg		
kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	ml/t	
10	120	60	60	
20	240	120	120	
30	360	180	180	
40	480	240	240	
50	600	300	300	

OLIMEL N5	Fluconazol (6 mg/kg)			
	ml/t	Olimesl 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	15	31,25	0,48	1+2
20 kg	30	50	0,6	3+5
30 kg	45	75	0,6	3+5
40 kg	60	75	0,8	4+5
50 kg	75	93,75	0,8	4+5

OLIMEL N5	Fluconazol (6 mg/kg)			
	ml/t	Olimesl 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	15	62,5	0,24	1+5
20 kg	30	100	0,3	3+10
30 kg	45	150	0,3	3+10
40 kg	60	150	0,4	2+5
50 kg	75	187,5	0,4	2+5

OLIMEL N5	Fluconazol (12 mg/kg)			
	ml/t	Olimesl 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	60	31,25	1,92	2+1
20 kg	120	50	2,4	2+1
30 kg	180	75	2,4	2+1
40 kg	240	75	3,2	4+1
50 kg	300	93,75	3,2	4+1

OLIMEL N5	Fluconazol (12 mg/kg)			
	ml/t	Olimesl 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	60	62,5	0,96	1+1
20 kg	120	100	1,2	1+1
30 kg	180	150	1,2	1+1
40 kg	240	150	1,6	2+1
50 kg	300	187,5	1,6	2+1

### 5.3.3.6 Metronidazol

Metronidazol skal infunderes over 20 minutter og doseringen er 7,5 mg/kg for barn fra 1 mnd til 18 år. Ut i fra opplysningene i tabell 31 er blandingsforholdene 1+1, 3+1 og 1+5 (legemiddel + TPN).

Tabell 31: Utrekning av blandingsforhold mellom TPN og metronidazol

<b>Styrke</b>	5	mg/ml	
<b>Infusjonstid</b>	20	min	
	60	min	
<b>Dosering</b>	1 mnd – 18 år:	7,5	mg/kg

Dosering	kilo	total dose (mg)	inf.væske (ml)	infusjonstid (ml/t)	
				20 min	60 min
	10	75	15	45	15
	20	150	30	90	30
	30	225	45	135	45
	40	300	60	180	60
	50	375	75	225	75

OLIMEL N5	Metronidazol (20 min)			
	ml/t	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	45	31,25	1,44	2+1
20 kg	90	50	1,8	2+1
30 kg	135	75	1,8	2+1
40 kg	180	75	2,4	3+1
50 kg	225	93,75	2,4	3+1

OLIMEL N5	Metronidazol (20 min)			
	ml/t	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	45	62,5	0,72	7+10
20 kg	90	100	0,9	1+1
30 kg	135	150	0,9	1+1
40 kg	180	150	1,2	1+1
50 kg	225	187,5	1,2	1+1

OLIMEL N5	Metronidazol (60 min)			
	ml/t	Olimel 24t (ml/t)	Blandingsforhold 1	
10 kg	15	31,25	0,48	1+2
20 kg	30	50	0,6	3+5
30 kg	45	75	0,6	3+5
40 kg	60	75	0,8	4+5
50 kg	75	93,75	0,8	4+5

OLIMEL N5	Metronidazol (60 min)			
	ml/t	Olimel 12t (ml/t)	Blandingsforhold 2	
10 kg	15	62,5	0,24	1+5
20 kg	30	100	0,3	3+10
30 kg	45	150	0,3	3+10
40 kg	60	150	0,4	2+5
50 kg	75	187,5	0,4	2+5

### 5.3.4 Utblanding

For å få riktig blanding til de ulike forholdene ble tabell 32 brukt. I alle tilfellene ble legemiddelet overført til sentrifugerøret først. Tidligere studier har påpekt at blandingsrekkefølge kan være avgjørende for utfelling, men ingen variasjon i resultatene har blitt rapportert som resultat av ulike blandingsrekkefølge (Veltri and Lee, 1996, Trissel et al., 1999).

Mengde tillaget prøver vil variere avhengig av om det er en prøve til test på fullemulsjon eller test på vannfase. Det er alltid behov for et større prøvevolum når vannfasen skal studeres, fordi det må være igjen et ”betydelig volum” etter at fettfasen er pipetert bort. Vannfasen hos aciklovir i blandingsforhold 1+1 bør eksempelvis bestå av 10 ml aciklovir og 10 ml Olimel N5E, mens til testene på fullemulsjonen trengs maks 5 ml av hver av komponentene. For å jobbe mest mulig økonomisk ble det derfor laget en mindre mengde prøve til testene på fettemulsjonen.

Tabell 32 leses på følgende måte: I kolonnen med total (ml) er det beregnet hvor mye legemiddel som trengs for å dekke alle parallellene for henholdsvis vannfasen og fettfasen. Det lages 6 prøver for 3 paralleller av et blandingsforhold til vannfasen, mens det holder med 3 prøver for



fullemulsjonen. Fullemulsjonprøven kan brukes både umiddelbart og etter 4 timer, mens prøven på vannfasen «ødelegges» etter sentrifugering. Kolonnen med sum (ml) viser hvor mye legemiddel som går med for å utføre test på vannfase og fullemulsjon for et blandingsforhold. For bestilling av legemiddel til testing sammenliknes disse verdiene med preparatets styrke og volum.

*Tabell 32: Tabell brukt som hjelp til utblanding av prøvene (og som hjelpemiddel i bestilling av legemidler). Alle forhold er angitt som legemiddel + TPN*

Forhold (LM + TPN)	VANNFASE		FULLEMULSJON		Sum (ml)
	Volum	totalt (ml)	Volum	totalt (ml)	
1+10	[2 ml + 20 ml]	12	[1 ml + 10 ml]	3	<b>15</b>
1+5	[3 ml + 15 ml]	18	[2 ml + 10 ml]	6	<b>24</b>
3+10	[6 ml + 20 ml]	36	[3 ml + 10 ml]	9	<b>45</b>
2+5	[6 ml + 15 ml]	36	[4 ml + 10 ml]	12	<b>48</b>
1+2	[6 ml + 12 ml]	36	[3 ml + 6 ml]	9	<b>45</b>
3+5	[6 ml + 10 ml]	36	[3 ml + 5 ml]	9	<b>45</b>
7+10	[7 ml + 10 ml]	42	[7 ml + 10 ml]	21	<b>63</b>
4+5	[8 ml + 10 ml]	48	[4 ml + 5 ml]	12	<b>60</b>
1+1	[10 ml + 10 ml]	60	[5 ml + 5 ml]	15	<b>75</b>
2+1	[12 ml + 6 ml]	72	[6 ml + 3 ml]	18	<b>90</b>
3+1	[12 ml + 4 ml]	72	[6 ml + 2 ml]	18	<b>90</b>
4+1	[16 ml + 4 ml]	96	[8 ml + 2 ml]	24	<b>120</b>
5+1	[15 ml + 3 ml]	90	[10 ml + 2 ml]	30	<b>120</b>

#### **5.4 Resultat kompatibilitetstester**

Det bør presiseres at tidspunktet for prøveopparbeidelse og prøvetaking startet umiddelbart og etter 4 timer og at prøvene derfor ikke nødvendigvis er målt umiddelbart eller etter 4 timer. Det ble laget tre paralleller for hvert blandingsforhold, med unntak av ampicillin (2+1, umiddelbar) hvor det kun er tatt to paralleller. Aciklovir er kun testet i forholdet 1+1 som en positiv kontroll på utfelling. Dersom det blir observert sikre tegn på inkompatibilitet (slik som ved aciklovir) anses det som unødvendig å teste flere blandingsforhold. Endringer i biologisk og farmakologisk aktivitet blir ikke vurdert.

Alle legemidlene ble oppbevart i henhold til anbefalte kriterier. Holdbarheten til ferdig utblandet legemiddel tok utgangspunkt i preparatomtalene, her anbefales det stort sett at legemidler til infusjon brukes umiddelbart etter rekonstituering og innen 24 timer. Disse data er trolig beregnet for legemidler som ikke har blitt tilberedt (dvs. blandet ut) under aseptiske forhold og med tanke på mikrobiologisk kontaminasjon og risikoen som følger infusjon av en kontaminert løsning. Derfor ble boken *Extended Stability for Parenteral Drugs* (Bing, 2009) brukt som tilleggslitteratur for å

redusere forbruk og arbeidsmengde.

Alle ferdiglaget prøver ble oppbevart i romtemperatur og under normale lysforhold fra tillaging frem til testing. Både Olimel N5E og legemiddel holdt romtemperatur ved sammenblanding i sentrifugerør.

De fleste studiene som tidligere er gjort på området er utdatert, i tillegg til at blandingsforholdet som testes stort sett er 1+1 i konsentrasjoner som er tilegnet bruk på voksne pasienter, både når det gjelder mengde TPN og dose legemiddel. Økt kunnskap på området har trolig eliminert tidligere problemer som for eksempel kalsiumfosfat-utfellinger. Nye sammensetninger og økt oppmerksomhet rundt kompatibilitet og pasientsikkerhet øker også behovet for fornyelse av data. Ikke minst behovet for utprøving av konsentrasjoner tilegnet barn.

### 5.4.1 Aciklovir

Som tabell 25 viser blandes aciklovir ut med glukose 5 % til 5 mg/ml. Valg av fortynningsvæske er det ulike meninger om, hvor Trissel og NBF angir både glukose 5 % og natriumklorid 0,9 % som egnet fortynningsvæske, mens BNFC og SPC kun oppgir 0,9 % NaCl. Det ble valgt å fortynne aciklovir med glukose 5 %, slik det også har blitt gjort tidligere (Forman et al., 1987, Trissel et al., 1999) fordi glukose anses som mindre problematisk for barn enn natriumklorid.

Tabell 33: Zetapotensialet, pH og turbiditetsmålinger for aciklovir og Olimel N5E i forholdet 1+1

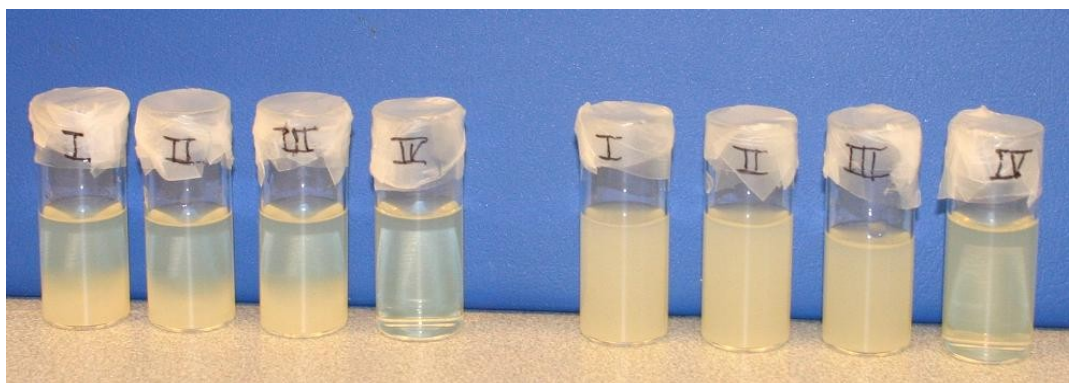
	zeta (mV)				pH			
	umiddelbar		4 timer		umiddelbar		4 timer	
	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
1+1	-43,89	2,25	-40,73	1,21	7,82	0,015	7,55	0,023

	Transmisjon(% T)							
	umiddelbar				4 timer			
	gj.snitt	stdav	referanse	ratio	gj.snitt	stdav	referanse	ratio
1+1	0,63	0,38	63,34	0,010	0,17	0,01	43,52	0,004

Det ble observert tydelig utfelling i de blandede prøvene allerede etter sentrifugering. Denne utfellingen kan ikke ses før sentrifugering, dette sørger TPN-blandingens hvite utseende for ved å skjule de hvite utfellingene. Etter sentrifugering er prøvene hvor aciklovir var tilstede tydelig mer turbide enn prøven tilsatt vann. Utfellingene har sedimentert mot bunnen av sentrifugerøret på

grunn av sentrifugalkreftene og viser seg som en hvit ujevn sky i vannfasen. Under videre prøveopparbeidels redisperseres partiklene slik at blandingen blir mest mulig homogen. Ved henstand vil utfellingene sedimentere og lage et tydelig skille igjen (illustrasjon 25). Prøvene som blir stående i 4 timer viser et tydeligere bunnfall.

I tilfellet med aciklovir kan man utelukke parallellinfusjon med TPN uten hjelp av andre metoder som Tyndall-lampen. Til tross for at utfellingene var mer en godt nok synlig for det blotte øyet, ble prøvene både gjennomlyst og transmittans ble målt. Turbiditetsmålingene viste noe variasjon seg i mellom som antas å komme av ulik grad av sedimentasjon. De målingene som treffer utfellingene vil slippe gjennom mindre lys enn de som ikke treffer en utfelling, selv om prøven ble blandet vil dette observeres.

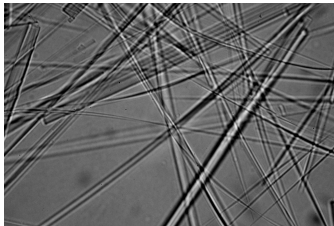
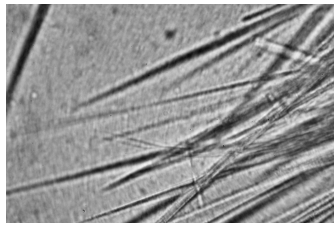


*Illustrasjon 25: Bildet er av vannfasen med aciklovir-utfelling. Prøvene til venstre har stått urørt i omtrent 4 timer og en kan tydelig se at utfellingene har sedimentert, mens prøvene til høyre er nylaget og utfellingene er jevnere dispergert.*

Mikroskopieresultatene viste også utfelling i form av avlange nål-formede krystaller. Dersom en ser bort i fra utfellingene, ser emulsjonen tilsynelatende stabil ut. pH målt umiddelbart etter blanding er noe forhøyet med verdien  $\sim 7,82$  sammenliknet med TPN emulsjonens nullprøve ( $\sim 6,20$ ). Aciklovir er i utgangspunktet svært basisk med en pH på 11 ved konsentrasjonen 50 mg/ml. Når aciklovir blandes med Olimel N5E i forholdet 1+1 øker altså pH i blandingen med 1,62 enheter. Ved en slik endring i pH øker risikoen for utfellinger, blant annet er det tidligere kjent at uorganisk kalsiumfosfat kunne felle ut når pH økte (Driscoll, 2003). Løseligheten til aciklovir avhenger dessuten av pH, og substansen er mest løselig ved alkalisk pH (Husson et al., 2003). Ved et fall i pH ned til nøytralt nivå, som sett etter blanding med Olimel N5E, vil aciklovir felle ut. I tilfellene hvor aciklovir løser seg igjen når det tilsettes vann, er dette relatert til den store mengden vann som

tilsettes. Pga sterk fortykning kommer man innenfor løselighetsgrensen for aciklovir ved den nye pH-verdien.

Tabell 34: Tyndall- og mikroskopiresultat for aciklovir

		Tyndall			Mikroskop	
		Umiddelbar	4 timer	Blank <sup>1</sup>	Umiddelbar	4 timer
<b>Aciklovir</b>	<b>1+1</b>	Utfelling	Utfelling	Nei	Emulsjonen ser tilsynelatende stabil ut, men mange avlange krystalliknende utfellinger er tilstede.  <i>Illustrasjon 26: Aciklovir-utfelling</i>	En mer tydelig utfelling ses etter 4 timer. Helt klart utfelling.  <i>Illustrasjon 27: Aciklovir-utfelling</i>

<sup>1</sup> legemiddel erstattet med vann

I tillegg er pH også kjent som en av de faktorene som påvirker zetapotensialet og dermed emulsjonens stabilitet. I tilfellet med aciklovir tilsettes det mer base til systemet og fettdråpene, som i utgangspunktet er negativt ladd, vil trolig tilegne seg mer negativ ladning, som vil gi utslag på zetapotensialet. Målingene gjort umiddelbart etter blanding viser et zetapotensial på  $-43,89 \pm 2,25$  noe som er en reduksjon i zetapotensialet fra de verdiene målt på nullprøven (tabell 22). Til tross for et mer negativt zetapotensial er verdien innenfor det som anses som stabilt for en emulsjon til intravenøs bruk.

*Trissel et al* blandet aciklovir 7 mg/ml med flere TPN poser og observerte hvit utfelling umiddelbart etter blanding i samtlige poser (Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). Ikke bare Trissel har rapportert om utfelling mellom aciklovir og parenteral næring. *Husson et al* og *Veltri og Lee* har også sett utfellinger i andre aciklovir-konsentrasjoner med andre TPN-blandinger (Veltri and Lee, 1996, Husson et al., 2003).

## 5.4.2 Ampicillin

Ampicillin anbefales å blandes ut med natriumklorid 0,9 %, da det er vist at ampicillin degraderes raskere i glukose 5 % (Trissel, 2010). Prosentvis degradering av 1 % ampicillin natrium (Pentrexyl) i NaCl 0,9 % ved 27 °C etter 4 timer er 1,8, mot 21,3 ved samme kriterier når ampicillin er blandet med glukose 5 % (Trissel, 2010). Hvorvidt denne degraderingen forekommer når ampicillin blandes med Olimel N5E, som består av store deler glukose, er ikke beskrevet i litteratur eller testet.

Tabell 35: Zetapotensialet, pH og turbiditetsmålinger for ampicillin og Olimel N5E ved blandingsforholdene 1+1, 1+5 og 2+1

	zeta (mV)				pH			
	umiddelbar		4 timer		umiddelbar		4 timer	
	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
1+1	-50,86	0,83	-53,33	2,37	7,95	0,010	7,83	0,010
1+5	-45,33	2,05	-42,26	1,09	7,18	0,006	6,95	0,012
2+1	-53,27	1,67	-55,46	1,36	8,10	0,012	8,05	0,015

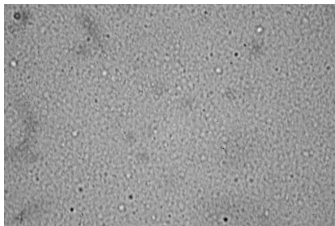
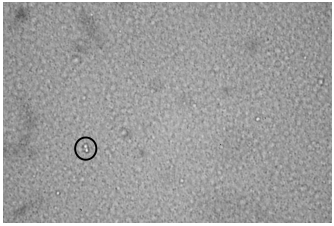
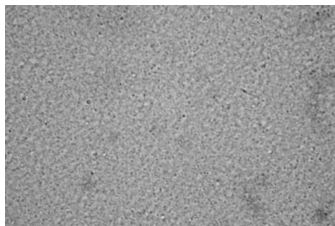
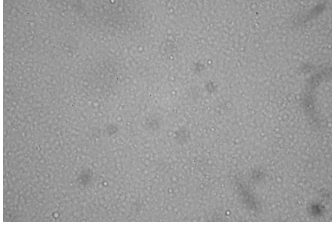
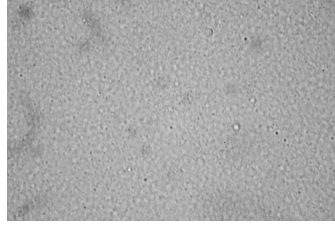
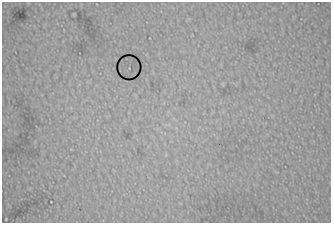
	Transmisjon (% T)							
	umiddelbar				4 timer			
	gj.snitt	stdav	referanse	ratio	gj.snitt	stdav	referanse	ratio
1+1	45,69	10,96	57,84	0,790	50,56	3,95	53,26	0,949
1+5	70,27	2,27	72,16	0,974	62,74	4,01	69,08	0,908
2+1	54,57	5,81	66,34	0,823	46,00	3,13	67,74	0,679

Ingen av prøvene ble etter gjennomlysning med Tyndall-lampen mistenkt for å være uforlikelig. I to av prøvene ble det observert enkeltpartikler eller fiber, andre prøver var tydelig blakket. Dette gir også utfall på turbiditetsmålingene gjennom store standardavvik, i tillegg til at det var synlig for det blotte øyet. Siden dette er et fenomen som kan ses i flere paralleller, men ikke alle, er det trolig at dette har oppstått under prøveopparbeidelsen og er sannsynligvis ikke tegn på uforlikeligheter. Når prøvene vendes dagen etter tilberedelse ses en hvit sky som virvles opp, trolig er dette fett som har sedimentert over natta da denne observasjonen ikke kunne ses i prøven med vann.

Ampicillin har en pH mellom 8 og 10. Etter blanding med Olimel N5E fikk blandingen en pH fra 6,95 – 8,10 avhengig av blandingsforhold, hvor det blandingsforholdet hvor ampicillin utgjør mest (2+1) har høyest pH. Til sammenlikning er pH i TPN-emulsjonen ca 6,1 (tabell 22). I sammenheng med økt pH ses også et fall i zetapotensial (mer negativt), også her har blandingsforholdet 2+1 den mest negative verdien. Alle resultatene ligger ved lavere verdier (mer negative) sammenliknet med nullprøven.

Mikroskopiprøvene indikerer at emulsjonen ser stabil ut, dette kan en også anta ut i fra målingene gjort på zetapotensial og pH.

Tabell 39: Tyndall- og mikroskopiresultat for ampicillin i blandingsforhold 1+1, 1+5 og 2+1

		Tyndall			Mikroskop	
		Umiddelbar	4 t	Blank <sup>1</sup>	Umiddelbar	4 timer
Ampicillin	1+1	Nei	Nei	Nei	OK  <i>Illustrasjon 28: Olimel + ampicillin</i>	Usikker – antydning til agglomulering av dråper, illustrert med svart sirkel  <i>Illustrasjon 29: Olimel + ampicillin</i>
	1+5	Nei	Nei	Nei	OK  <i>Illustrasjon 30: Olimel + ampicillin</i>	OK  <i>Illustrasjon 31: Olimel + ampicillin</i>
	2+1	Ja*	Nei	Nei	OK  <i>Illustrasjon 32: Olimel + ampicillin</i>	OK, men også her ses tendens til agglomulater  <i>Illustrasjon 33: Olimel + ampicillin</i>

<sup>1</sup>legemiddel erstattet med vann, \* ser én partikkel/fiber

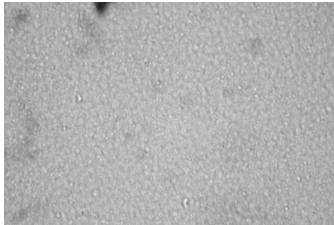
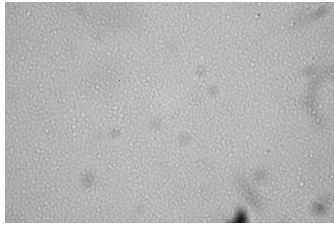
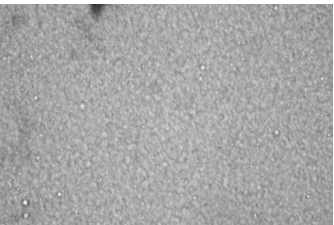

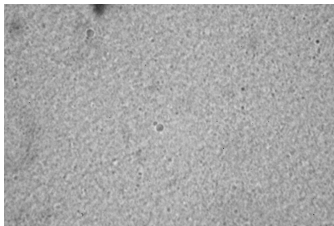
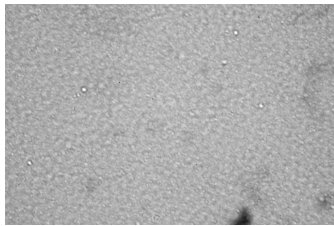
Det er tidligere utført en rekke studier med blanding av ampicillin og parenteral næring. Resultatene har vært varierende: I 1996 utførte *Veltri et al* en studie hvor de blandet ampicillin (100 mg/ml) og PN (næring uten fett) i forholdet 1+1. Ved hjelp av Tyndall-metoden ble det observert hvit utfelling og kombinasjonen ble sett på som inkompatibel (Veltri and Lee, 1996). *Trissel et al* (Trissel et al., 1999) derimot, fant ingen utfelling når de testet ampicillin (20 mg/ml) og TPN. De har også testet ampicillin og PN i forholdet 1+1 ved hjelp av samme metode (Trissel et al., 1997). Stranz og Barfoot (Stranz and Barfoot, 1988) skrev i 1988 en review-artikkel hvor det blant annet ble nevnt at ampicillin og PN ga hvit utfelling i flere av de refererte studiene. En av studiene (Watson, 1985) analyserte i tillegg denne utfellingen og fant at det var kalsiumfosfat-utfelling som følge av pH-økning (fra 6,5 til 8,5).

Dersom utfellingen beskrevet i litteraturen er av kalsiumfosfat, slik Stranz og Barfoot konkluderte, har økt bevissthet på området trolig redusert risikoen for denne typen utfelling, blant annet ved å erstatte uorganisk fosfat med organisk fosfat som nevnt tidligere. I tillegg har mye skjedd med sammensetningene av TPN-posene. Blant annet med tanke på bufferkapasiteten slik at TPN-blandingene kan motstå tilsetninger bedre.

### **5.4.3 Clindamycin**

Av de visuelle testene viste verken mikroskopiet eller Tyndall-metoden noe som tyder på destabilisering av emulsjon eller utfellinger. I noen av Tyndall-parallellene ble det observert enkeltpartikler, men også her er de trolig tilført under opparbeidelse av prøvene. Turbiditetsmålingene varierer ikke mye fra referanseverdien, men standardavviket mellom parallellene varierer noe.

Tabell 40: Tyndall- og mikroskopiresultat for clindamycin i blandingsforholdene 1+1, 4+1 og 1+10

		Tyndall			Mikroskop	
		Umiddelbar	4 t	Blank <sup>1</sup>	Umiddelbar	4 timer
Clindamycin	1+1	Nei	Ja*	Nei	OK  <i>Illustrasjon 34: Olimel + Clindamycin</i>	OK  <i>Illustrasjon 35: Olimel + Clindamycin</i>
	4+1	Nei	Ja*	Nei	OK  <i>Illustrasjon 36: Olimel + Clindamycin</i>	OK  <i>Illustrasjon 37: Olimel + Clindamycin</i>
	1+10	Nei	Nei	Nei	OK  <i>Illustrasjon 38: Olimel + Clindamycin</i>	OK  <i>Illustrasjon 39: Olimel + Clindamycin</i>

<sup>1</sup>legemiddel erstattet med vann, \* én partikkel/fiber observert

Når det kommer til andre observasjoner varierte pH fra 6,20 til 6,79, også her var størst avvik fra nullprøven (pH 6,1) i det blandingsforholdet som inneholdt mest legemiddel. Det var ikke forventet at pH ville øke betraktelig i dette tilfellet da clindamycin har en pH på 5,5 – 7, som er i samme område som TPN-blandingen.

Når det kommer til zetapotensialet, ligger den ene umiddelbarprøven på grensen ( $-30,78 \pm 3,16$ ) av det som anses som stabilt. Ved å studere rådata som ligger bak, er det én parallell (på tre målinger)



av 3, som bidrar til at gjennomsnittet trekkes ned. Prøvene etter 4 timer viser tilsynelatende en mer stabil emulsjon igjen ( $-32,66 \pm 1,09$ ), noe som kan tyde på at emulsjonen ikke var ustabil til tross for verdien i grenseområdet.

Tabell 41: Zetapotensialet, pH og turbiditetsmålinger for clindamycin og Olimel N5E ved blandingsforholdene 1+1, 4+1 og 1+10

	zeta (mV)				pH			
	umiddelbar		4 timer		umiddelbar		4 timer	
	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
1+1	-37,92	0,88	-39,54	0,63	6,51	0,017	6,49	0,012
4+1	-43,50	0,48	-44,88	1,75	6,79	0,015	6,78	0,021
1+10	-30,78	3,16	-32,66	1,09	6,22	0,006	6,20	0,006

	Transmisjon (% T)							
	umiddelbar				4 timer			
	gj.snitt	stdav	referanse	ratio	gj.snitt	stdav	referanse	ratio
1+1	59,56	5,02	64,29	0,926	62,91	3,54	66,36	0,948
4+1	56,98	3,72	62,05	0,918	58,83	1,56	64,79	0,908
1+10	66,94	2,48	69,38	0,965	69,44	0,36	70,04	0,991

Når det gjelder tidligere studier på kompatibilitet mellom clindamycin og TPN har Trissel blandet clindamycin (10 mg/ml) og TPN i forholdet 1+1 uten å registrere uforlikeligheter (Trissel et al., 1999) og clindamycin (10 mg/ml) og PN i forholdet 1+1 (Trissel et al., 1997) uten å se utfellinger. Uforlikeligheter ble heller ikke funnet av Watson (Watson, 1985), eller registrert i reviewet av Niemiec og Vanderveen (Niemiec and Vanderveen, 1984).

#### 5.4.4 Ceftazidim

Ceftazidim fortynnes med 5 % glukose, og har i utgangspunktet en pH mellom 5 og 8. Mikroskopering av prøven gir varierende informasjon, de fleste prøvene ser stabile ut, men det observeres antydning til dråpevekst. Det kan spekuleres i om det er TPN-blandingen som er ustabil i seg selv, eller om det har skjedd noe etter blanding med ceftazidim. På tiden hvor mikroskopiprøvene ble tatt har posen vært i bruk i mellom tre og fem dager. Prøven som inneholder mest ceftazidim (2+1) har høyest pH og tilsvarende lavere (mer negativ) zetapotensial.

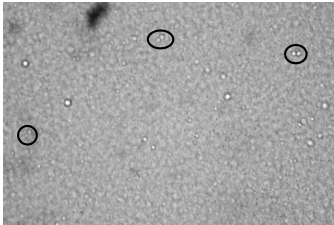
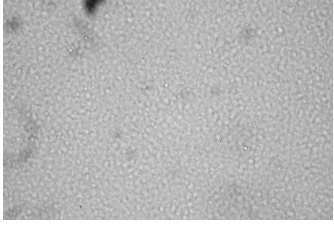

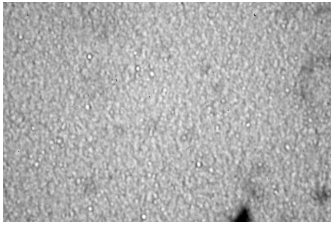
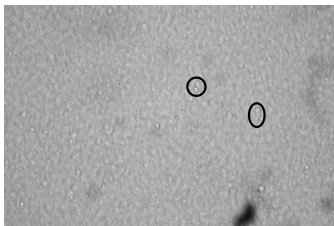
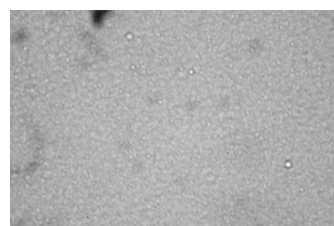
Tabell 42: Zetapotensialet, pH og turbiditetsmålinger for ceftazidim og Olimel N5E ved blandingsforholdene 1+1, 1+5 og 2+1

	zeta (mV)				pH			
	umiddelbar		4 timer		umiddelbar		4 timer	
	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
1+1	-40,20	1,98	-41,40	1,55	6,66	0,006	6,81	0,021
1+5	-34,31	2,88	-34,69	0,93	6,28	0,010	6,30	0,006
2+1	-42,24	1,74	-44,33	1,70	6,92	0,012	7,11	0,026

	Transmisjon (% T)							
	umiddelbar				4 timer			
	gj.snitt	stdav	referanse	ratio	gj.snitt	stdav	referanse	ratio
1+1	71,17	0,58	62,21	1,144	70,66	1,31	67,87	1,041
1+5	74,88	1,11	67,7	1,106	73,97	0,34	73,38	1,008
2+1	75,84	0,86	68,42	1,108	74,89	1,67	60,5	1,238

Det observeres ingen visuelle endringer i form av utfelling ved gjennomlysning av prøven. Den eneste visuelle forskjellen er en fargeendring sammenliknet med den negative kontrollen (TPN-prøven blandet med vann). Ceftazidim er gul til brungul i utgangspunktet, og prøvene som inneholder ceftazidim istedet for vann har derfor et gulere utseende. Denne gulfargen blir mer fremtredende jo lengre prøven blir stående. I tillegg viste Tyndall-prøvene lagret en dag seg å være gulere enn legemiddelet i seg selv. Trolig er det lagringsbetingelsene (blant annet lys og tilgang til oksygen) og fortynningsmedie som bidrar til fargeendring over tid. Prøvene blir mer gul desto lengre de blir oppbevart, oppbevaringsbetingelsene etter at prøvene var ferdig inspisert var ved romtemperatur og under normale lysforhold. Endringen i farge påvirker ikke legemiddelets kvalitet så fremt alle forhåndsregler er tatt (SPCb, 2011). Holdbarheten til rekonstituert legemiddel, dersom man ser bort i fra risikoen for mikrobiologisk kontaminasjon, er satt til 24 timer ved temperaturer fra 2 – 8 °C, med mindre opparbeidelsen har skjedd under kontrollerte aseptiske betingelser (SPCb, 2011). Når det kommer til turbiditetsmålingene har alle prøvene høyere transmittans enn referanseprøven, dette kan skyldes fargeforskjellen og resultatene gir liten grunn til å tro at det er utfelling i prøvene.

Tabell 43: Tyndall- og mikroskopiresultat for ceftazidim i blandingsforhold 1+1, 1+5 og 2+1

		Tyndall			Mikroskop	
		Umiddelbar	4 t	Blank <sup>1</sup>	Umiddelbar	4 timer
<b>Ceftazidim</b>	<b>1+1</b>	Ja*	Nei	Nei	Usikker, agglomulater ses i området med svart ring  <i>Illustrasjon 40: Olimel + Ceftazidim</i>	OK  <i>Illustrasjon 41: Olimel + Ceftazidim</i>
	<b>1+5</b>	Nei	Nei	Nei	Merkelig utseende, variasjon mellom parallellene. Bilde representerer en av parallellene som ser mistenksom ut  <i>Illustrasjon 42: Olimel + Ceftazidim</i>	OK  <i>Illustrasjon 43: Olimel + Ceftazidim</i>
	<b>2+1</b>	Nei	Nei	Nei	OK under tvil  <i>Illustrasjon 44: Olimel + Ceftazidim</i>	OK  <i>Illustrasjon 45: Olimel + Ceftazidim</i>

<sup>1</sup>legemiddel erstattet med vann, \*én partikkel/fiber observert

Resultatene av ceftazidim støttes av flere andre studier som heller ikke har observert uforlikeligheter mellom ceftazidim (40 mg/ml) og TPN (Trissel et al., 1999) eller ceftazidim (40 og 60 mg/ml) og PN (Veltri and Lee, 1996, Trissel et al., 1997).

### 5.4.5 Fluconazol

Fluconazol kommer som ferdig infusjonsvæske og trenger ingen fortykning før bruk. Væsken holder en pH mellom 4 og 8. Det er liten forskjell i målt pH mellom de tre blandingsforholdene. pH ligger mellom 6,11 – 6,22, hvor den prøven som inneholder minst fluconazol har lavest pH, mens de to andre blandingsforholdene har omtrent samme pH. Resultatene fra zetapotensialmålingene viser en tilsynelatende stabil emulsjon, mens resultatene fra mikroskopiprøvene er tvetydig. Det kan være tegn til sammenvekst av dråper i enkelte av disse prøvene.

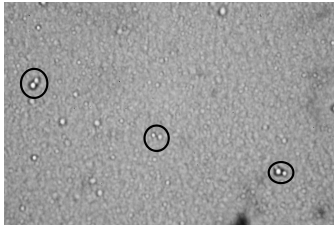
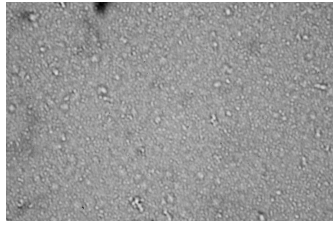
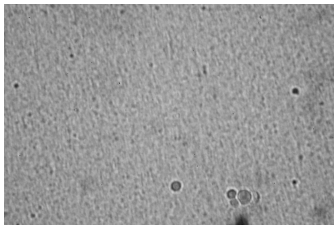
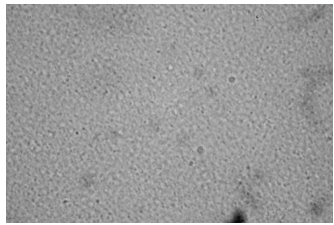
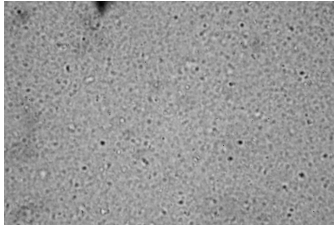
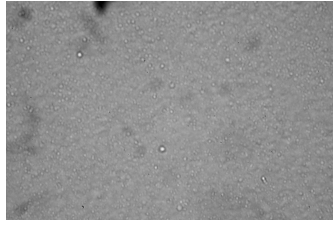
Tabell 44: Zetapotensialet, pH og turbiditetsmålinger for fluconazol og Olimel N5E i blandingsforholdene 1+1, 1+5 og 4+1

	zeta (mV)				pH			
	umiddelbar		4 timer		umiddelbar		4 timer	
	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
1+1	-33,44	0,85	-35,60	0,84	6,22	0,006	6,20	0,006
1+5	-34,59	1,37	-33,64	2,11	6,12	0,000	6,11	0,010
4+1	-35,29	2,19	-37,27	3,93	6,22	0,017	6,21	0,017

	Transmisjon (% T)							
	umiddelbar				4 timer			
	gj.snitt	stdav	referanse	ratio	gj.snitt	stdav	referanse	ratio
1+1	62,44	1,03	60,66	1,029	66,28	2,66	67,72	0,979
1+5	66,23	4,39	63,87	1,037	71,74	2,94	68,98	1,040
4+1	63,35	2,61	61	1,039	64,39	1,49	59,85	1,076

I 3 av de 18 prøvene ble det observert én partikkel ved gjennomlysning med Tyndall-lampen. Tyndall-prøvene ble stående urørt i tre dager og i ett av rørene hvor det i utgangspunktet var sett én partikkel ved gjennomlysning var det tydelig utfelling. Hvorvidt denne prøven skal vurderes som inkompatibel eller ikke er vanskelig å si. Muligheten er tilstede for at utfelling kan ha oppstått før dag tre, da prøvene ikke ble inspisert i løpet av disse dagene. I tillegg til denne observasjonen, ses også en hvit sky i noen av de andre prøvene, men dette gjelder også referanseprøven. Det er derfor grunn til å tro at akkurat dette er fett som har sedimentert i løpet av disse dagene og som virvles opp ved vending. Når det kommer til turbiditetsprøvene viser resultatene lite avvik mellom prøvene og referansen, noe som kan tolkes dit hen at det ikke har skjedd noen utfelling. I tillegg er referanseverdien i flere tilfeller lavere (mer turbid) enn verdien til selve prøven.

Tabell 45: Tyndall- og mikroskopprøver for fluconazol i blandingsforhold 1+1, 1+5 og 4+1

		Tyndall			Mikroskop	
		Umiddelbar	4 t	Blank <sup>1</sup>	Umiddelbar	4 timer
<b>Fluconazol</b>	<b>1+1</b>	Nei	Nei	Nei	Tendens til dråpevekst  <i>Illustrasjon 46: Olimel + Fluconazol</i>	Dråpevekst  <i>Illustrasjon 47: Olimel + Fluconazol</i>
	<b>1+5</b>	Ja*	Nei	Nei	Under tvil  <i>Illustrasjon 48: Olimel + Fluconazol</i>	OK  <i>Illustrasjon 49: Olimel + Fluconazol</i>
	<b>4+1</b>	Ja*	Ja*	Nei	Agglomerasjon  <i>Illustrasjon 50: Olimel + Fluconazol</i>	OK  <i>Illustrasjon 51: Olimel + Fluconazol</i>

<sup>1</sup>legemiddel erstattet med vann, \*én partikkel/fiber observert

Tidligere studier har ikke rapportert om utfelling mellom fluconazol og PN eller TPN (Couch et al., 1992, Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999). Det er derfor ekstra grunn til å betvile funnene som kan tolkes som utfelling. Flere eksperimenter bør uansett gjennomføres før man eventuelt kan ekskludere kompatibilitetsproblemer mellom fluconazol og TPN.

## 5.4.6 Metronidazol

Metronidazol kommer også som ferdig infusjonsvæske i konsentrasjonen 5 mg/ml og er klar til bruk. Det er vanskelig å trekke en entydig konklusjon om emulsjonens stabilitet ut i fra mikroskopiprøvene, det ble observert mye forskjellig. Alt fra en emulsjon som tilsynelatende så stabil ut, til store partikler som flyter forbi objektivet, i tillegg til at flere dråper ser ut til å gå sammen. Zetapotensialet viser en lavere verdi (mer negativ) og en lavere pH hos det blandingsforholdet hvor det er tilsatt mest metronidazol. Metronidazol har en pH mellom 4,5 – 7, og er det legemiddel som i blandingen med TPN gir de laveste pH verdiene i dette testoppsettet. Den blandingen som inneholder mest metronidazol viser også den laveste pH-verdien (pH ~ 5,8).

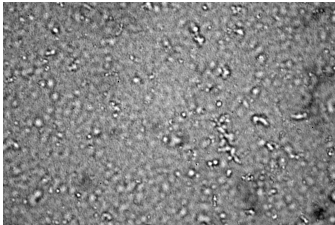
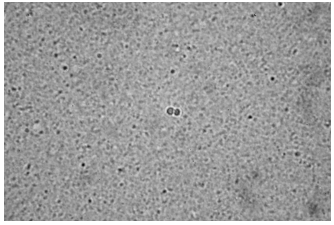
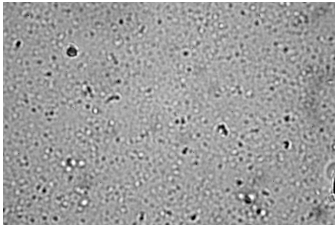
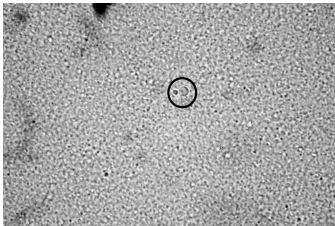
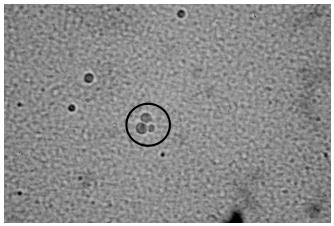
Tabell 46: Zetapotensialet, pH og turbiditetsmålinger for metronidazol og Olimel N5E i blandingsforholdene 1+1, 3+1 og 1+5

	zeta (mV)				pH			
	umiddelbar		4 timer		umiddelbar		4 timer	
	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt (mV)	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
1+1	-36,60	0,75	-39,16	1,31	6,01	0,006	6,00	0,006
3+1	-40,56	2,52	-43,48	3,54	5,80	0,012	5,82	0,010
1+5	-32,28	1,48	-31,61	0,39	6,15	0,006	6,15	0,006

	Transmisjon (% T)							
	umiddelbar				4 timer			
	gj.snitt	stdav	referanse	ratio	gj.snitt	stdav	referanse	ratio
1+1	64,40	0,91	63,71	1,011	67,98	1,32	68,78	0,988
3+1	63,61	1,95	65,18	0,976	62,67	2,29	53,66	1,168
1+5	69,08	6,20	71,33	0,968	72,40	0,91	72,72	0,996

Ingenting i Tyndall-prøvene minner om utfelling, men i noen av prøvene observeres fiber. Disse er trolig tilført og ikke et resultat av inkompatibilitet. Det ses også en svart partikkel i vannprøven, noe som bekrefter mistanken om at til tross for at prosedyrene utføres under aseptiske forhold, kan det forekomme at en tilfører partikler ved prøveopparbeidelse og begrunner også årsaken til at det anbefales at alle injeksjon- og infusjons-væsker inspiseres for partikulær kontaminasjon før bruk. Turbiditetsmålingene underbygger observasjonene gjort ved Tyndall-prøven, da det også her observeres liten variasjon mellom prøvene og referanseverdien.

Tabell 47: Tyndall- og mikroskopprøver for metronidazol i blandingsforhold 1+1, 3+1 og 1+5

		Tyndall			Mikroskop	
		Umiddelbar	4 t	Blank <sup>1</sup>	Umiddelbar	4 timer
Metronidazol	1+1	Ja*	Ja*	Nei	Agglomerasjon  <i>Illustrasjon 52: Olimel + Metronidazol</i>	Agglomerasjon  <i>Illustrasjon 53: Olimel + Metronidazol</i>
	3+1	Ja*	Nei	Nei	Agglomerasjon  <i>Illustrasjon 54: Olimel + Metronidazol</i>	Agglomerasjon Ingen bilder**
	1+5	Nei	Nei	Nei	Tegn til dråpevekst  <i>Illustrasjon 55: Olimel + Metronidazol</i>	Dråpevekst  <i>Illustrasjon 56: Olimel + Metronidazol</i>

<sup>1</sup> legemiddel erstattet med vann, \* én partikkel/fiber observert, \*\* kameraproblemer

Studiene utført av Trissel (Trissel et al., 1997, Trissel et al., 1999) har ikke vist inkompatibilitet mellom metronidazol og parenteral næring. Heller ikke Veltri og Lee (Veltri and Lee, 1996) sin studie viste inkompatibilitet.

På bakgrunn av noe usikkerhet rundt hva som ble observert i mikroskopprøvene, ble det besluttet og gjøre to tilleggstester på metronidazol og Olimel N5E i blandingsforholdet 1+1. Resultatene er

presentert i tabell 48 og 49. Resultatene viser nesten ingen endring i MDD mellom prøven tatt umiddelbart etter sammenblanding og prøven tatt etter 4 timer, dersom en sammenlikner disse resultatene mot MDD tatt for en nylaget emulsjon (274, 60 ± 1,56 nm) kan en se at MDD faktisk har blitt lavere. Dersom antall partikler > 5 µm sammenliknes for prøvene tatt umiddelbart og prøvene etter 4 timer kan det se ut til at emulsjonen får flere dråper i «large-diameter-tail» over tid. PFAT<sub>5</sub> ble beregnet på to måter, hvor ingen trolig gir det korrekte bildet slik farmakopeen har oppgitt det. Første beregning baserer seg på hvor stor prosentvis andel av partiklene som er > 5 µm av totalt antall partikler detektert ved lys-blokkeringsmetoden, som er > 0,5 µm og er trolig underestimert. Den andre beregningen for PFAT<sub>5</sub> er beregnet ut i fra Driscolls verdi for totalt antall partikler per milliliter i en intravenøs emulsjon, som lyder på 10<sup>12</sup> (10<sup>12</sup>-10<sup>13</sup>) dråper/ml, hvor resultatet trolig er overestimert (Driscoll, 2006a, Driscoll, 2006b). Ved å sammenlikne resultatene for PFAT<sub>5</sub> for metronidazol blandet med Olimel N5E (tabell 59) hvor PFAT<sub>5</sub> er 0,16 – 0,21 % og Olimel N5E nullprøven (tabell 22) hvor PFAT<sub>5</sub> er 0,16 – 0,19 % kan man anta at emulsjonen er stabil. Det er diskutert hvor god denne metoden er (jfr mailkorrespondanse Fresenius Kabi og David Driscoll, 31/5-2011). Resultatene på MDD antyder også at det ikke har skjedd noe med emulsjonens stabilitet, polydispersitetsindexen støtter disse funnene med en lav verdi som tilsvarer en smal størrelsesfordeling av dråpene (nullprøven Olimel N5E har PI-verdien 0,076 ± 0,019), dette til tross for sprikende mikroskopieresultater.

Tabell 48: Gjennomsnittlig dråpestørrelse for blandingen metronidazol og Olimel N5E (1+1)

MDD (nm)					
umiddelbar			4 timer		
gj.snitt (nm)	stdav	PI (gj.snitt ± std)	gj.snitt (nm)	stdav	PI (gj.snitt ± std)
270,86	1,74	0,065 ± 0,01	271,32	1,17	0,059 ± 0,02

Tabell 49: Antall partikler > 5 µm, antall partikler > 0,5 µm og PFAT<sub>5</sub> for blandingen

	# > 5 µm		# > 0,5 µm		PFAT <sub>5</sub> (%)	
	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav	gj.snitt	stdav
umiddelbar	1,04 x 10 <sup>6</sup>	5,41 x 10 <sup>5</sup>	6,21 x 10 <sup>8</sup>	1,94 x 10 <sup>8</sup>	0,16	0,04
4 timer	2,49 x 10 <sup>6</sup>	1,03 x 10 <sup>6</sup>	1,15 x 10 <sup>9</sup>	3,82 x 10 <sup>8</sup>	0,21	0,04



## 6 Oppsummering av resultater

Tilgjengelig informasjon er utdatert og nye formuleringer kommer til markedet, dette og det faktum at ekstrapolering mellom forskjellige TPN-blandinger ikke må forekomme styrker nytten av en slik studie. Tabell 50 viser en sammenfatning av resultatene for de ulike legemidlene i dette prosjektet. På bakgrunn av eksperimentene i denne studien må både aciklovir som gir en massiv utfelling og fluconazol som ga sprikende resultat frarådes å gi som parallellinfusjon med Olimel N5E. Fluconazol må studeres nærmere for å kunne avgjøre kompatibiliteten med større sikkerhet, derfor frarådes det på det nåværende tidspunkt å gi denne som parallellinfusjon med Olimel N5E. Pentrexyl 50 mg/ml, Ceftazidim Fresenius Kabi 40 mg/ml, Clindamycin Stragen 10 mg/ml og Metronidazol Braun 5 mg/ml kan i følge resultatene i denne studien gis som parallellinfusjon med Olimel N5E.

*Tabell 50: Legemiddel i angitt konsentrasjon kan eller kan ikke gis parallelt med Olimel N5E.*

<b>Handelsnavn</b>	<b>Konsentrasjon (mg/ml)</b>	<b>Blandbar med Olimel N5E</b>
Aciklovir Hospira	5 mg/ml	<b>Nei</b>
Pentrexyl	50 mg/ml	<b>Ja</b>
Ceftazidim Fresenius Kabi	40 mg/ml	<b>Ja</b>
Clindamycin Stragen	10 mg/ml	<b>Ja</b>
Fluconazol B. Braun	2 mg/ml	<b>Nei</b>
Metronidazol Braun	5 mg/ml	<b>Ja</b>

## 7 Konklusjon

Med utgangspunkt i ESPGHAN/ESPEN-retningslinjer ble næringsbehovet identifisert for seks TPN-blandinger; Olimel N5E (Baxter), Standard barnepose 10-15 kg (Fresenius Kabi), Standard barnepose 15 – 40 kg (Fresenius Kabi), Smofkabiven (Fresenius Kabi), NuTRIflex peri (B.Braun) og NuTRIflex plus (B.Braun). Av disse TPN-blandinger ble kun Olimel N5E undersøkt for kompatibilitet med utvalgte legemidler i dette prosjektet.

Gjennom litteratursøk og diskusjoner med TPN-produsent (Fresenius Kabi, Halden og Uppsala) ble ulike metoder etablert og validert for videre kompatibilitetstester. Metodene ble delt inn i metoder for observasjoner av endringer i emulsjonen (destabilisering), disse testene ble utført på fullemulsjonen (Olimel N5E i sin helhet), og detektering av partikler ble gjort i vannfasen (hvor fettkomponenten er fjernet fra systemet). Fullemulsjonen ble undersøkt ved pH-målinger, zetapotensial og under mikroskop. Vannfasen ble undersøkt ved Tyndall-metoden og for endringer i transmittans ved 550 nm sammenliknet med en negativ kontroll.

En liste over aktuelle legemidler for kompatibilitetstesting ble utarbeidet gjennom samarbeid med barneklubben på Haukeland Universitetssykehus og barneavdelingen på Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN). Etter bearbeidelse ble listen bestående av 20 legemidler, hvor seks av disse (Aciclovir Hospira, Pentrexyl, Ceftazidim Fresenius Kabi, Clindamycin Stragen, Fluconazol B. Braun og Metronidazol Braun) ble undersøkt for kompatibilitet med Olimel N5E i dette prosjektet.

Basert på resultatene fra kompatibilitetstestene ble fire legemidler vurdert kompatible med Olimel N5E til bruk hos barn 10 - 50 kg. Dette er Pentrexyl 50 mg/ml, Ceftazidim Fresenius Kabi 40 mg/ml, Clindamycin Stragen 10 mg/ml og Metronidazol Braun 5 mg/ml. Aciclovir Hospira (5 mg/ml) ga kraftig utfelling ved sammenblanding med Olimel N5E og skal ikke gis som parallellinfusjon med Olimel N5E. Fluconazol viste sprikende resultat og flere undersøkelser på dette legemiddelet anses som nødvendig før en konklusjon kan trekkes.

## 8 Fremtidsperspektiv

Ettersom prosjektet er startet på forespørsel viser det at behovet og ønsket om informasjonen er der. Resultatene vil bidra til å forenkle sykehusopphold for pasienter og lette arbeidsoppgavene til de ansatte.

Metodene som i hovedsak er brukt i dette prosjektet er ikke fullgode. Videre undersøkelse av legemidlene med tanke på dråpetelling (PFAT<sub>5</sub>) og gjennomsnittlig dråpediameter (MDD) bør gjøres for alle legemidlene som er tatt for seg i prosjektet. Prosjektet kan også føres videre ved å ta for seg flere legemidler og flere TPN-blandinger (eksempelvis de nye barneposene til Fresenius Kabi eller TPN-blandinger til perifer bruk). I tillegg kan flere vektclasser undersøkes, som barn < 10 kg, nyfødte eller barn > 50 kg.

## 9 Referanser

- Aulton, M. E.[ed], Attwood, D., *Disperse systems i Aulton's Pharmaceutics The design and manufacture of medicines (third edition)*, 2007, Churchill Livingstone
- Bentsen, B. S. and Tjora, E., *5.10 Parenteral ernæring etter første levemåned (2009)*, [online] [besøkt 08.09.2010]. Tilgjengelig fra: <http://www.legeforeningen.no/id/110218.0>
- Bing, C. M. (ed), *Extended Stability for Parenteral Drugs*: American Society of Health-System Pharmacists, 2009
- BNF for Children*, Paediatric Formulary Committee, 2010. BMJ Publishing Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications. London. [Online] [besøkt: 27.10.2010] Tilgjengelig fra: <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/current/>
- Bolder, U., Ebener, C., Hauner, H., Jauch, K.W., Kreyman, G., Ockenga, J. and Traeger, K., Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German association for Nutritional Medicine. *Carbohydrates – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 5*, German Medical Science, 2009, **7**: Doc23
- Couch, P., Jacobson, P. and Johnson, C. E., *Stability of fluconazole and amino acids in parenteral nutrient solutions*, American Journal of Hospital Pharmacy, 1992, **49**: p. 1459-1462
- Dasta, J. F., Hale, K. N., Stauffer, G. L. and Tschampel, M. M., *Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short-term compatibility of intravenous critical-care drugs*, American Journal of Hospital Pharmacy, 1988, **45**: p. 2361-2366
- Driscoll, D. F., *Lipid Injectable Emulsions: 2006*, Nutrition in Clinical Practice, 2006a, **21**: p. 381-386
- Driscoll, D. F., *Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues*, Pharmaceutical Research, 2006b, **23**: p. 1959-1969
- Driscoll, D. F., *Compounding TPN admixtures: then and now*, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2003, **27**: p. 433-438
- Driscoll, D. F., Etzler, F., Barber, T. A., Nehne, J., Niemann, W. and Bistran, B. R., *Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction*, International Journal of Pharmaceutics, 2001, **219**: p. 21-37
- Driscoll, D. F., Parikh, M., Silvestri, A. P., Klütsch, K., Bistran, B. R. and Nehne, J., *Establishing a stability window for medium- and long-chain-triglyceride lipid-based total nutrient admixtures using USP standards*, American Journal of Health-System Pharmacy, 2006a, **63**: p. 2135-2143
- Driscoll, D. F., Nehne, J., Peterss, H., Klütsch, K., Bistran, B. R. and Niemann, W., *Physical Assessments of Lipid Injectable Emulsions Via Microscopy: A Comparison of Methods Proposed in United States Pharmacopeia Chapter <729>*, International Journal of Pharmaceutical Compounding, 2006b, **10**: p. 309-315
- Fallon, E. M., Le. H. D, and Puder, M., *Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of  $\omega$ -3 fish oil*, Current Opinion in Organ Transplantation, 2010, **15**: p. 334-340
- FDA; Food and Drug Administration, *Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition*, American Journal of Hospital Pharmacy, 1994, **51**: p. 1427-1428
- Finkel, Y., Bentsen, B., Domellöf, M., Fläring, U., Hansen, K. T., Kok, K., Moltu, S., Mølgaard, C. and Petrini, P., *Pediatrisk parenteral nutrition Nordisk handbok*, Wikströms Uppsala, Fresenius Kabi, 2010
- Forman, J. K., Lachs, J. R. and Souney, P. F., *Visual compatibility of acyclovir sodium with commonly used intravenous drugs during simulated Y-site injection*, American Journal of Hospital Pharmacy, 1987, **44**: p. 1408-1409
- Grønlie, I., Köpp, U. M. S., Skadberg, B. T., Skjerdal, Å., Wesenberg, F. and Rian, T. S., *NBFs Veileder for legemiddelhåndtering, Versjon juni 2005*, [online], [besøkt: 20.05.2010],

- Tilgjengelig fra: <http://www.legeforeningen.no/id/75018.0>
- Hill, S. E., Heldman, L. S., Goo, E. D. H., Whippo, P. E. and Perkinson, J. C., *Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution*, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1996, **20**: p. 81-87
- Husson, E., Crauste-Manciet, S., Hadj-Salah, E., Séguier, J. and Brossard, D., *Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments. (ii): médicaments perfusés en Y*, Nutrition clinique et métabolisme, 2003, **17**: p. 72-79
- Joy, J., Silvestri, A. P., Franke, R., Bistrain, B. R., Nehne, J., Newton, D. W. and Driscoll, D. F., *Calcium and Phosphate Compatibility in Low-Osmolarity Parenteral Nutrition Admixtures Intended for Peripheral Vein Administration*, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2010, **34**: p. 46-54
- Júlíusson, P. B. and Bjercknes, R., *Vekststudien i Bergen Vekst og vektutvikling hos norske barn*, [online] [besøkt: 20.05.2010]. Tilgjengelig fra: <http://www.vekststudien.no/last-ned-vekstkurvene>
- Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K. and Shamir, R., *Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2005, **41**: p. 1-87
- Kolsrud, E. and Tronstad, R. R., *5.9 Spesielle ernærings tiltak for syke barn* (2010), [online] [besøkt 05.10.2010]. Tilgjengelig fra: <http://www.legeforeningen.no/id/110217.0>
- Müller, R. H. and Heinemann S., *Fat emulsions for parenteral nutrition. I: Evaluation of microscopic and laser light scattering methods for the determination of the physical stability*, Clinical Nutrition, 1992, **11**: p. 223-236
- Niemiec, Jr., P. W. and Vanderveen, T. W., *Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions*, American Journal of Hospital Pharmacy, 1984, **41**: p. 893-911
- SPCa: *Aciclovir Hospira*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 16.02.2011].  
Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=6189a8c5-581e-43ea-88ac-319c953c93fa](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=6189a8c5-581e-43ea-88ac-319c953c93fa)
- SPCb: *Ceftazidim Fresenius Kabi*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 15.02.2011].  
Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=c1dafbef-4d58-41da-a37c-5d9b72fbaa1e](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=c1dafbef-4d58-41da-a37c-5d9b72fbaa1e)
- SPCc: *Clindamycin Stragen*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 16.02.2011].  
Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=fb9b2183-6d1e-4da6-b26b-621afa8e57f1](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=fb9b2183-6d1e-4da6-b26b-621afa8e57f1)
- SPCd: *Fluconazol B. Braun*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 15.02.2011].  
Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=1ebba145-93cb-4622-8f06-34abfbab237a](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=1ebba145-93cb-4622-8f06-34abfbab237a)
- SPCe: *Glucos Baxter Viaflo 50 mg/ml*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 20.05.2011]  
Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=5c93e81d-42a6-480a-b842-8e80e29196ab](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=5c93e81d-42a6-480a-b842-8e80e29196ab)
- SPCf: *Metronidazol Braun*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 15.02.2011].  
Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=a8d70b96-f349-4fcb-856f-9bf4cd35dc79](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=a8d70b96-f349-4fcb-856f-9bf4cd35dc79)

- SPCg: *Natriumklorid Baxter Viaflo 9 mg/ml*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 20.05.2011]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=7d032d0c-7370-4e6d-a757-9f9add397623](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=7d032d0c-7370-4e6d-a757-9f9add397623)
- SPCh: *Oliclinomel N6-900E*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 12.11.2010]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=ccfdff1e-58b5-4dd9-814e-86737d9ea47d](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=ccfdff1e-58b5-4dd9-814e-86737d9ea47d)
- SPCi: *Olimel N5E*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 25.05.2010]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=c5505721-7b56-44c6-b06a-044bc55d1853](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=c5505721-7b56-44c6-b06a-044bc55d1853)
- SPCj: *Pentrexyl*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 15.02.2011]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=96b07eb2-d4cf-40e7-86aa-2422c42ef3f8](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=96b07eb2-d4cf-40e7-86aa-2422c42ef3f8)
- SPCk: *Soluvit*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 05.05.2011]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=c00b4236-994b-4d85-b832-be9f4c77a144](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=c00b4236-994b-4d85-b832-be9f4c77a144)
- SPCl: *Tracel*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 05.05.2011]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=c4039671-1628-4ba9-9e43-7a09e6d0efb2](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=c4039671-1628-4ba9-9e43-7a09e6d0efb2)
- SPCm: *Vitalipid Adult*, Statens Legemiddelverk, [online] [besøkt: 05.05.2011]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_80333.aspx?SearchID=103fa865-1fd0-4e6e-b0a7-a741cb250d5b](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=103fa865-1fd0-4e6e-b0a7-a741cb250d5b)
- Spigset, O., Aass, H., Kummen, A. M., Loennechen, T., Melien, Ø., Ormaasen, V., Reymert, J., Viktil, K. K. and Wyller, T. B., *T23.1.4.2 Parenteral ernæring av barn*, Norsk Legemiddelhandbok, 2010 [Online] [besøkt: 10.09.2010]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelhandboka.no/>
- Stranz, M. H. and Barfoot, K. S., *Total Parenteral Nutrition Compatibility of Antibiotic Admixtures*, Journal of Intravenous Nursing, 1988, **11**: p. 43-48
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J.F., Baker, M. B., Walter, W.V., and Mirtallo, J. M., *Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures*, 1999, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, **23**: p.67-74
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J.F., Baker, M. B., Walter, W.V., and Mirtallo, J. M., *Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration*, American Journal of Health-System Pharmacy, 1997, **54**: p. 1295-1300
- Trissel, L.A., *Handbook on Injectable Drugs 16<sup>th</sup> ed.* American Society of Health-System Pharmacists, 2010
- Ph.Eur-a, *The European Pharmacopeia, 7<sup>th</sup> ed., Monographs*, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Strasbourg, France, [online], [besøkt: 20.10.2010]
- Ph.Eur-b, *The European Pharmacopeia, 7<sup>th</sup> ed., Parenteral preparations*, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Strasbourg, France, [online], [besøkt: 20.10.2010] Tilgjengelig fra: [http://online6.edqm.eu/ep701/NetisUtils/sfw\\_document.aspx?TitleID=285497&docID=2L38uDjGvDrmmDJ8mHIveT6q0&toolbar=no](http://online6.edqm.eu/ep701/NetisUtils/sfw_document.aspx?TitleID=285497&docID=2L38uDjGvDrmmDJ8mHIveT6q0&toolbar=no)
- Ph.Eur-c, *The European Pharmacopeia, 7<sup>th</sup> ed., 2.9.19. Particulate contamination: Sub-visible particles*, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Strasbourg, France, [online], [besøkt: 20.10.2010] Tilgjengelig fra: [http://online6.edqm.eu/ep701/NetisUtils/sfw\\_document.aspx?TitleID=282895&docID=0L38uCWvDLmoC3anEKKkQ7Hj&toolbar=no](http://online6.edqm.eu/ep701/NetisUtils/sfw_document.aspx?TitleID=282895&docID=0L38uCWvDLmoC3anEKKkQ7Hj&toolbar=no)
- USP, *General Chapters: <729> Globule Size Distribution in lipid injectable emulsions*, United States Pharmacopeial Convention, 2010, [online] [besøkt: 25.10.2010] Tilgjengelig fra:

<http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=34&nf=29&s=0&officialOn=May%201,%202011>

*USP Monographs: Lipid Injectable Emulsions*, United States Pharmacopeial Convention, 2010, [online] [besøkt: 25.10.2010] Tilgjengelig fra:

<http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=34&nf=29&s=0&officialOn=May%201,%202011>

Veggeland, T. and Brandl, M., *Evaluation of a Simple Method for Visual Detection of Microprecipitates in Blends of Parenteral Drug Solutions Using a Focused (Tyndall) Light Beam*, *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 2010, **14**: p. 78-81

Veltri, M. and Lee, C. K. K., *Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs*, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1996, **53**: p. 2611-2613

Watson, D., *Piggyback Compatibility of Antibiotics with Pediatric Parenteral Nutrition Solutions*, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1985, **9**: p. 220-224

## 10 Vedlegg

Følgende tabeller for næringsbehov er ikke bearbejdet i like stor grad som Olimel N5E. I enkelte av tabellene mangler kolonnen med retningslinjene.

Tabell I: Peditrace 10 - 15 kg (Fresenius Kabi)

10 kg	guidelines	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
volum (ml)																	
Total energi (kcal)	75 – 90	950	95	90,25	85,5	80,75	76	71,25	66,5	61,8	57	52,25	47,5	42,8	38	33,25	28,5
aminosyrer (g)	1.0 – 2.5	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Fett (g)	2 – 3	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Glukose (g)	12 – 14	133	13,3	12,64	11,97	11,31	10,64	9,98	9,31	8,65	7,98	7,32	6,65	5,99	5,32	4,66	3,99
elektrolytter (mmol)																	
Natrium	1 – 3	36	3,6	3,42	3,24	3,06	2,88	2,7	2,52	2,34	2,16	1,98	1,8	1,62	1,44	1,26	1,08
Kalium	1 – 3	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	2,3	0,23	0,22	0,21	0,2	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,1	0,09	0,08	0,07
Kalsium	0.2	4,7	0,47	0,45	0,42	0,4	0,38	0,35	0,33	0,31	0,28	0,26	0,24	0,21	0,19	0,16	0,14
fosfat	0.2	7,7	0,77	0,73	0,69	0,65	0,62	0,58	0,54	0,5	0,46	0,42	0,39	0,35	0,31	0,27	0,23

20 kg		1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
volum (ml)																	
Total energi (kcal)	75 – 90	950	95	90,25	85,5	80,75	76	71,25	66,5	61,8	57	52,25	47,5	42,8	38	33,25	28,5
aminosyrer (g)	1.0 – 2.0	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Fett (g)	2 – 3	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Glukose (g)	< 12	133	13,3	12,64	11,97	11,31	10,64	9,98	9,31	8,65	7,98	7,32	6,65	5,99	5,32	4,66	3,99
elektrolytter (mmol)																	
Natrium	1 – 3	36	3,6	3,42	3,24	3,06	2,88	2,7	2,52	2,34	2,16	1,98	1,8	1,62	1,44	1,26	1,08
Kalium	1 – 3	30	3	2,85	2,7	2,55	2,4	2,25	2,1	1,95	1,8	1,65	1,5	1,35	1,2	1,05	0,9
Magnesium	0.1	2,3	0,23	0,22	0,21	0,2	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,1	0,09	0,08	0,07
Kalsium	0.2	4,7	0,47	0,45	0,42	0,4	0,38	0,35	0,33	0,31	0,28	0,26	0,24	0,21	0,19	0,16	0,14
fosfat	0.2	7,7	0,77	0,73	0,69	0,65	0,62	0,58	0,54	0,5	0,46	0,42	0,39	0,35	0,31	0,27	0,23



Tabell II: Peditrace 15 - 40 kg (Fresenius Kabi)

20 kg																		
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	
	Total energi (kcal)	75 – 90	1070	107	101,7	96,3	90,95	85,6	80,25	74,9	69,55	64,2	58,85	53,5	48,15	42,8	37,45	32,1
	aminosyrer (g)	1.0 – 2.0	34	3,4	3,23	3,06	2,89	2,72	2,55	2,38	2,21	2,04	1,87	1,7	1,53	1,36	1,19	1,02
	Fett (g)	2 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Glukose (g)	< 12	150	15	14,25	13,5	12,75	12	11,25	10,5	9,75	9	8,25	7,5	6,75	6	5,25	4,5
	elektrolytter (mmol)																	
	Natrium	1 – 3	50	5	4,75	4,5	4,25	4	3,75	3,5	3,25	3	2,75	2,5	2,25	2	1,75	1,5
	Kalium	1 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Magnesium	0.1	3,3	0,33	0,31	0,3	0,28	0,26	0,25	0,23	0,21	0,2	0,18	0,17	0,15	0,13	0,12	0,1
	Kalsium	0.2	4,2	0,42	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,17	0,15	0,13
	fosfat	0.2	10	1	0,95	0,9	0,85	0,8	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3

30 kg																		
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	
	Total energi (kcal)	60 – 75	1070	107	101,7	96,3	90,95	85,6	80,25	74,9	69,55	64,2	58,85	53,5	48,15	42,8	37,45	32,1
	aminosyrer (g)	1.0 – 2.0	34	3,4	3,23	3,06	2,89	2,72	2,55	2,38	2,21	2,04	1,87	1,7	1,53	1,36	1,19	1,02
	Fett (g)	2 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Glukose (g)	< 10	150	15	14,25	13,5	12,75	12	11,25	10,5	9,75	9	8,25	7,5	6,75	6	5,25	4,5
	elektrolytter (mmol)																	
	Natrium	1 – 3	50	5	4,75	4,5	4,25	4	3,75	3,5	3,25	3	2,75	2,5	2,25	2	1,75	1,5
	Kalium	1 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Magnesium	0.1	3,3	0,33	0,31	0,3	0,28	0,26	0,25	0,23	0,21	0,2	0,18	0,17	0,15	0,13	0,12	0,1
	Kalsium	0.2	4,2	0,42	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,17	0,15	0,13
	fosfat	0.2	10	1	0,95	0,9	0,85	0,8	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3

40 kg																		
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	
	Total energi (kcal)	60 – 75	1070	107	101,7	96,3	90,95	85,6	80,25	74,9	69,55	64,2	58,85	53,5	48,15	42,8	37,45	32,1
	aminosyrer (g)	1.0 – 2.0	34	3,4	3,23	3,06	2,89	2,72	2,55	2,38	2,21	2,04	1,87	1,7	1,53	1,36	1,19	1,02
	Fett (g)	2 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Glukose (g)	< 10	150	15	14,25	13,5	12,75	12	11,25	10,5	9,75	9	8,25	7,5	6,75	6	5,25	4,5
	elektrolytter (mmol)																	
	Natrium	1 – 3	50	5	4,75	4,5	4,25	4	3,75	3,5	3,25	3	2,75	2,5	2,25	2	1,75	1,5
	Kalium	1 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Magnesium	0.1	3,3	0,33	0,31	0,3	0,28	0,26	0,25	0,23	0,21	0,2	0,18	0,17	0,15	0,13	0,12	0,1
	Kalsium	0.2	4,2	0,42	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,17	0,15	0,13
	fosfat	0.2	10	1	0,95	0,9	0,85	0,8	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3

50 kg																		
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	
	Total energi (kcal)	30 – 60	1070	107	101,7	96,3	90,95	85,6	80,25	74,9	69,55	64,2	58,85	53,5	48,15	42,8	37,45	32,1
	aminosyrer (g)	1.0 – 2.0	34	3,4	3,23	3,06	2,89	2,72	2,55	2,38	2,21	2,04	1,87	1,7	1,53	1,36	1,19	1,02
	Fett (g)	2 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Glukose (g)	< 10	150	15	14,25	13,5	12,75	12	11,25	10,5	9,75	9	8,25	7,5	6,75	6	5,25	4,5
	elektrolytter (mmol)																	
	Natrium	1 – 3	50	5	4,75	4,5	4,25	4	3,75	3,5	3,25	3	2,75	2,5	2,25	2	1,75	1,5
	Kalium	1 – 3	33	3,3	3,14	2,97	2,81	2,64	2,48	2,31	2,15	1,98	1,82	1,65	1,49	1,32	1,16	0,99
	Magnesium	0.1	3,3	0,33	0,31	0,3	0,28	0,26	0,25	0,23	0,21	0,2	0,18	0,17	0,15	0,13	0,12	0,1
	Kalsium	0.2	4,2	0,42	0,4	0,38	0,36	0,34	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,17	0,15	0,13
	fosfat	0.2	10	1	0,95	0,9	0,85	0,8	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3

Tabell III: Smofkabiven (Fresenius Kabi)

10 kg																			
volum (ml)	986	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
Total energi (kcal)	1100	1115,62	111,56	105,98	100,41	94,83	89,25	83,67	78,09	72,52	66,94	61,36	55,78	50,2	44,62	39,05	33,47		
Nitrogen (g)	8	8,11	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65	0,61	0,57	0,53	0,49	0,45	0,41	0,37	0,32	0,28	0,24		
aminosyrer (g)	50	50,71	5,07	4,82	4,56	4,31	4,06	3,8	3,55	3,3	3,04	2,79	2,54	2,28	2,03	1,77	1,52		
Fett (g)	38	38,54	3,85	3,66	3,47	3,28	3,08	2,89	2,7	2,51	2,31	2,12	1,93	1,73	1,54	1,35	1,16		
Glukose (g)	125	126,77	12,68	12,04	11,41	10,78	10,14	9,51	8,87	8,24	7,61	6,97	6,34	5,7	5,07	4,44	3,8		
elektrolytter (mmol)																			
Natrium	40	40,57	4,06	3,85	3,65	3,45	3,25	3,04	2,84	2,64	2,43	2,23	2,03	1,83	1,62	1,42	1,22		
Kalium	30	30,43	3,04	2,89	2,74	2,59	2,43	2,28	2,13	1,98	1,83	1,67	1,52	1,37	1,22	1,06	0,91		
Magnesium	5	5,07	0,51	0,48	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,33	0,3	0,28	0,25	0,23	0,2	0,18	0,15		
Kalsium	2,5	2,54	0,25	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,11	0,1	0,09	0,08		
fosfat	12	12,17	1,22	1,16	1,1	1,03	0,97	0,91	0,85	0,79	0,73	0,67	0,61	0,55	0,49	0,43	0,37		

20 kg																			
volum (ml)	986	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
Total energi (kcal)	1100	1115,62	111,56	105,98	100,41	94,83	89,25	83,67	78,09	72,52	66,94	61,36	55,78	50,2	44,62	39,05	33,47		
Nitrogen (g)	8	8,11	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65	0,61	0,57	0,53	0,49	0,45	0,41	0,37	0,32	0,28	0,24		
aminosyrer (g)	50	50,71	5,07	4,82	4,56	4,31	4,06	3,8	3,55	3,3	3,04	2,79	2,54	2,28	2,03	1,77	1,52		
Fett (g)	38	38,54	3,85	3,66	3,47	3,28	3,08	2,89	2,7	2,51	2,31	2,12	1,93	1,73	1,54	1,35	1,16		
Glukose (g)	125	126,77	12,68	12,04	11,41	10,78	10,14	9,51	8,87	8,24	7,61	6,97	6,34	5,7	5,07	4,44	3,8		
elektrolytter (mmol)																			
Natrium	40	40,57	4,06	3,85	3,65	3,45	3,25	3,04	2,84	2,64	2,43	2,23	2,03	1,83	1,62	1,42	1,22		
Kalium	30	30,43	3,04	2,89	2,74	2,59	2,43	2,28	2,13	1,98	1,83	1,67	1,52	1,37	1,22	1,06	0,91		
Magnesium	5	5,07	0,51	0,48	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,33	0,3	0,28	0,25	0,23	0,2	0,18	0,15		
Kalsium	2,5	2,54	0,25	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,11	0,1	0,09	0,08		
fosfat	12	12,17	1,22	1,16	1,1	1,03	0,97	0,91	0,85	0,79	0,73	0,67	0,61	0,55	0,49	0,43	0,37		

30 kg																			
volum (ml)	986	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
Total energi (kcal)	1100	1115,62	111,56	105,98	100,41	94,83	89,25	83,67	78,09	72,52	66,94	61,36	55,78	50,2	44,62	39,05	33,47		
Nitrogen (g)	8	8,11	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65	0,61	0,57	0,53	0,49	0,45	0,41	0,37	0,32	0,28	0,24		
aminosyrer (g)	50	50,71	5,07	4,82	4,56	4,31	4,06	3,8	3,55	3,3	3,04	2,79	2,54	2,28	2,03	1,77	1,52		
Fett (g)	38	38,54	3,85	3,66	3,47	3,28	3,08	2,89	2,7	2,51	2,31	2,12	1,93	1,73	1,54	1,35	1,16		
Glukose (g)	125	126,77	12,68	12,04	11,41	10,78	10,14	9,51	8,87	8,24	7,61	6,97	6,34	5,7	5,07	4,44	3,8		
elektrolytter (mmol)																			
Natrium	40	40,57	4,06	3,85	3,65	3,45	3,25	3,04	2,84	2,64	2,43	2,23	2,03	1,83	1,62	1,42	1,22		
Kalium	30	30,43	3,04	2,89	2,74	2,59	2,43	2,28	2,13	1,98	1,83	1,67	1,52	1,37	1,22	1,06	0,91		
Magnesium	5	5,07	0,51	0,48	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,33	0,3	0,28	0,25	0,23	0,2	0,18	0,15		
Kalsium	2,5	2,54	0,25	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,11	0,1	0,09	0,08		
fosfat	12	12,17	1,22	1,16	1,1	1,03	0,97	0,91	0,85	0,79	0,73	0,67	0,61	0,55	0,49	0,43	0,37		

40 kg																			
volum (ml)	986	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
Total energi (kcal)	1100	1115,62	111,56	105,98	100,41	94,83	89,25	83,67	78,09	72,52	66,94	61,36	55,78	50,2	44,62	39,05	33,47		
Nitrogen (g)	8	8,11	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65	0,61	0,57	0,53	0,49	0,45	0,41	0,37	0,32	0,28	0,24		
aminosyrer (g)	50	50,71	5,07	4,82	4,56	4,31	4,06	3,8	3,55	3,3	3,04	2,79	2,54	2,28	2,03	1,77	1,52		
Fett (g)	38	38,54	3,85	3,66	3,47	3,28	3,08	2,89	2,7	2,51	2,31	2,12	1,93	1,73	1,54	1,35	1,16		
Glukose (g)	125	126,77	12,68	12,04	11,41	10,78	10,14	9,51	8,87	8,24	7,61	6,97	6,34	5,7	5,07	4,44	3,8		
elektrolytter (mmol)																			
Natrium	40	40,57	4,06	3,85	3,65	3,45	3,25	3,04	2,84	2,64	2,43	2,23	2,03	1,83	1,62	1,42	1,22		
Kalium	30	30,43	3,04	2,89	2,74	2,59	2,43	2,28	2,13	1,98	1,83	1,67	1,52	1,37	1,22	1,06	0,91		
Magnesium	5	5,07	0,51	0,48	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,33	0,3	0,28	0,25	0,23	0,2	0,18	0,15		
Kalsium	2,5	2,54	0,25	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,11	0,1	0,09	0,08		
fosfat	12	12,17	1,22	1,16	1,1	1,03	0,97	0,91	0,85	0,79	0,73	0,67	0,61	0,55	0,49	0,43	0,37		

50 kg																			
volum (ml)	986	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
Total energi (kcal)	1100	1115,62	111,56	105,98	100,41	94,83	89,25	83,67	78,09	72,52	66,94	61,36	55,78	50,2	44,62	39,05	33,47		
Nitrogen (g)	8	8,11	0,81	0,77	0,73	0,69	0,65	0,61	0,57	0,53	0,49	0,45	0,41	0,37	0,32	0,28	0,24		
aminosyrer (g)	50	50,71	5,07	4,82	4,56	4,31	4,06	3,8	3,55	3,3	3,04	2,79	2,54	2,28	2,03	1,77	1,52		
Fett (g)	38	38,54	3,85	3,66	3,47	3,28	3,08	2,89	2,7	2,51	2,31	2,12	1,93	1,73	1,54	1,35	1,16		
Glukose (g)	125	126,77	12,68	12,04	11,41	10,78	10,14	9,51	8,87	8,24	7,61	6,97	6,34	5,7	5,07	4,44	3,8		
elektrolytter (mmol)																			
Natrium	40	40,57	4,06	3,85	3,65	3,45	3,25	3,04	2,84	2,64	2,43	2,23	2,03	1,83	1,62	1,42	1,22		
Kalium	30	30,43	3,04	2,89	2,74	2,59	2,43	2,28	2,13	1,98	1,83	1,67	1,52	1,37	1,22	1,06	0,91		
Magnesium	5	5,07	0,51	0,48	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,33	0,3	0,28	0,25	0,23	0,2	0,18	0,15		
Kalsium	2,5	2,54	0,25	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13	0,11	0,1	0,09	0,08		
fosfat	12	12,17	1,22	1,16	1,1	1,03	0,97	0,91	0,85	0,79	0,73	0,67	0,61	0,55	0,49	0,43	0,37		

Tabell IV: NuTRIflex lipid peri, B. Braun

10 kg																			
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
	Total energi (kcal)	764	76,4	72,58	68,76	64,94	61,12	57,3	53,48	49,66	45,84	42,02	38,2	34,38	30,56	26,74	22,92		
	Nitrogen (g)	4,6	0,46	0,44	0,41	0,39	0,37	0,35	0,32	0,3	0,28	0,25	0,23	0,21	0,18	0,16	0,14		
	aminsyrer (g)	32	3,2	3,04	2,88	2,72	2,56	2,4	2,24	2,08	1,92	1,76	1,6	1,44	1,28	1,12	0,96		
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Glukose (g)	64	6,4	6,08	5,76	5,44	5,12	4,8	4,48	4,16	3,84	3,52	3,2	2,88	2,56	2,24	1,92		
	elektrolytter (mmol)																		
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Kalium	24	2,4	2,28	2,16	2,04	1,92	1,8	1,68	1,56	1,44	1,32	1,2	1,08	0,96	0,84	0,72		
	Magnesium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	Kalsium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	fosfat	6	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,33	0,3	0,27	0,24	0,21	0,18		

20 kg																			
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
	Total energi (kcal)	764	76,4	72,58	68,76	64,94	61,12	57,3	53,48	49,66	45,84	42,02	38,2	34,38	30,56	26,74	22,92		
	Nitrogen (g)	4,6	0,46	0,44	0,41	0,39	0,37	0,35	0,32	0,3	0,28	0,25	0,23	0,21	0,18	0,16	0,14		
	aminsyrer (g)	32	3,2	3,04	2,88	2,72	2,56	2,4	2,24	2,08	1,92	1,76	1,6	1,44	1,28	1,12	0,96		
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Glukose (g)	64	6,4	6,08	5,76	5,44	5,12	4,8	4,48	4,16	3,84	3,52	3,2	2,88	2,56	2,24	1,92		
	elektrolytter (mmol)																		
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Kalium	24	2,4	2,28	2,16	2,04	1,92	1,8	1,68	1,56	1,44	1,32	1,2	1,08	0,96	0,84	0,72		
	Magnesium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	Kalsium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	fosfat	6	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,33	0,3	0,27	0,24	0,21	0,18		

30 kg																			
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
	Total energi (kcal)	764	76,4	72,58	68,76	64,94	61,12	57,3	53,48	49,66	45,84	42,02	38,2	34,38	30,56	26,74	22,92		
	Nitrogen (g)	4,6	0,46	0,44	0,41	0,39	0,37	0,35	0,32	0,3	0,28	0,25	0,23	0,21	0,18	0,16	0,14		
	aminsyrer (g)	32	3,2	3,04	2,88	2,72	2,56	2,4	2,24	2,08	1,92	1,76	1,6	1,44	1,28	1,12	0,96		
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Glukose (g)	64	6,4	6,08	5,76	5,44	5,12	4,8	4,48	4,16	3,84	3,52	3,2	2,88	2,56	2,24	1,92		
	elektrolytter (mmol)																		
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Kalium	24	2,4	2,28	2,16	2,04	1,92	1,8	1,68	1,56	1,44	1,32	1,2	1,08	0,96	0,84	0,72		
	Magnesium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	Kalsium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	fosfat	6	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,33	0,3	0,27	0,24	0,21	0,18		

40 kg																			
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
	Total energi (kcal)	764	76,4	72,58	68,76	64,94	61,12	57,3	53,48	49,66	45,84	42,02	38,2	34,38	30,56	26,74	22,92		
	Nitrogen (g)	4,6	0,46	0,44	0,41	0,39	0,37	0,35	0,32	0,3	0,28	0,25	0,23	0,21	0,18	0,16	0,14		
	aminsyrer (g)	32	3,2	3,04	2,88	2,72	2,56	2,4	2,24	2,08	1,92	1,76	1,6	1,44	1,28	1,12	0,96		
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Glukose (g)	64	6,4	6,08	5,76	5,44	5,12	4,8	4,48	4,16	3,84	3,52	3,2	2,88	2,56	2,24	1,92		
	elektrolytter (mmol)																		
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Kalium	24	2,4	2,28	2,16	2,04	1,92	1,8	1,68	1,56	1,44	1,32	1,2	1,08	0,96	0,84	0,72		
	Magnesium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	Kalsium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	fosfat	6	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,33	0,3	0,27	0,24	0,21	0,18		

50 kg																			
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30		
	Total energi (kcal)	764	76,4	72,58	68,76	64,94	61,12	57,3	53,48	49,66	45,84	42,02	38,2	34,38	30,56	26,74	22,92		
	Nitrogen (g)	4,6	0,46	0,44	0,41	0,39	0,37	0,35	0,32	0,3	0,28	0,25	0,23	0,21	0,18	0,16	0,14		
	aminsyrer (g)	32	3,2	3,04	2,88	2,72	2,56	2,4	2,24	2,08	1,92	1,76	1,6	1,44	1,28	1,12	0,96		
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Glukose (g)	64	6,4	6,08	5,76	5,44	5,12	4,8	4,48	4,16	3,84	3,52	3,2	2,88	2,56	2,24	1,92		
	elektrolytter (mmol)																		
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2		
	Kalium	24	2,4	2,28	2,16	2,04	1,92	1,8	1,68	1,56	1,44	1,32	1,2	1,08	0,96	0,84	0,72		
	Magnesium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	Kalsium	2,4	0,24	0,23	0,22	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07		
	fosfat	6	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,33	0,3	0,27	0,24	0,21	0,18		

Tabell V: NuTRIflex lipid plus, B.Braun

10 kg																	
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
	Total energi (kcal)	1012	101,2	96,14	91,08	86,02	80,96	75,9	70,84	65,78	60,72	55,66	50,6	45,54	40,48	35,42	30,36
	Nitrogen (g)	5,4	0,54	0,51	0,49	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,32	0,3	0,27	0,24	0,22	0,19	0,16
	aminsyrer (g)	38,4	3,84	3,65	3,46	3,26	3,07	2,88	2,69	2,5	2,3	2,11	1,92	1,73	1,54	1,34	1,15
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Glukose (g)	120	12	11,4	10,8	10,2	9,6	9	8,4	7,8	7,2	6,6	6	5,4	4,8	4,2	3,6
	elektrolytter (mmol)																
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Kalium	28	2,8	2,66	2,52	2,38	2,24	2,1	1,96	1,82	1,68	1,54	1,4	1,26	1,12	0,98	0,84
	Magnesium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	Kalsium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	fosfat	12	1,2	1,14	1,08	1,02	0,96	0,9	0,84	0,78	0,72	0,66	0,6	0,54	0,48	0,42	0,36

20 kg																	
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
	Total energi (kcal)	1012	101,2	96,14	91,08	86,02	80,96	75,9	70,84	65,78	60,72	55,66	50,6	45,54	40,48	35,42	30,36
	Nitrogen (g)	5,4	0,54	0,51	0,49	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,32	0,3	0,27	0,24	0,22	0,19	0,16
	aminsyrer (g)	38,4	3,84	3,65	3,46	3,26	3,07	2,88	2,69	2,5	2,3	2,11	1,92	1,73	1,54	1,34	1,15
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Glukose (g)	120	12	11,4	10,8	10,2	9,6	9	8,4	7,8	7,2	6,6	6	5,4	4,8	4,2	3,6
	elektrolytter (mmol)																
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Kalium	28	2,8	2,66	2,52	2,38	2,24	2,1	1,96	1,82	1,68	1,54	1,4	1,26	1,12	0,98	0,84
	Magnesium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	Kalsium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	fosfat	12	1,2	1,14	1,08	1,02	0,96	0,9	0,84	0,78	0,72	0,66	0,6	0,54	0,48	0,42	0,36

30 kg																	
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
	Total energi (kcal)	1012	101,2	96,14	91,08	86,02	80,96	75,9	70,84	65,78	60,72	55,66	50,6	45,54	40,48	35,42	30,36
	Nitrogen (g)	5,4	0,54	0,51	0,49	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,32	0,3	0,27	0,24	0,22	0,19	0,16
	aminsyrer (g)	38,4	3,84	3,65	3,46	3,26	3,07	2,88	2,69	2,5	2,3	2,11	1,92	1,73	1,54	1,34	1,15
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Glukose (g)	120	12	11,4	10,8	10,2	9,6	9	8,4	7,8	7,2	6,6	6	5,4	4,8	4,2	3,6
	elektrolytter (mmol)																
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Kalium	28	2,8	2,66	2,52	2,38	2,24	2,1	1,96	1,82	1,68	1,54	1,4	1,26	1,12	0,98	0,84
	Magnesium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	Kalsium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	fosfat	12	1,2	1,14	1,08	1,02	0,96	0,9	0,84	0,78	0,72	0,66	0,6	0,54	0,48	0,42	0,36

40 kg																	
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
	Total energi (kcal)	1012	101,2	96,14	91,08	86,02	80,96	75,9	70,84	65,78	60,72	55,66	50,6	45,54	40,48	35,42	30,36
	Nitrogen (g)	5,4	0,54	0,51	0,49	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,32	0,3	0,27	0,24	0,22	0,19	0,16
	aminsyrer (g)	38,4	3,84	3,65	3,46	3,26	3,07	2,88	2,69	2,5	2,3	2,11	1,92	1,73	1,54	1,34	1,15
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Glukose (g)	120	12	11,4	10,8	10,2	9,6	9	8,4	7,8	7,2	6,6	6	5,4	4,8	4,2	3,6
	elektrolytter (mmol)																
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Kalium	28	2,8	2,66	2,52	2,38	2,24	2,1	1,96	1,82	1,68	1,54	1,4	1,26	1,12	0,98	0,84
	Magnesium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	Kalsium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	fosfat	12	1,2	1,14	1,08	1,02	0,96	0,9	0,84	0,78	0,72	0,66	0,6	0,54	0,48	0,42	0,36

50 kg																	
	volum (ml)	1000	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
	Total energi (kcal)	1012	101,2	96,14	91,08	86,02	80,96	75,9	70,84	65,78	60,72	55,66	50,6	45,54	40,48	35,42	30,36
	Nitrogen (g)	5,4	0,54	0,51	0,49	0,46	0,43	0,41	0,38	0,35	0,32	0,3	0,27	0,24	0,22	0,19	0,16
	aminsyrer (g)	38,4	3,84	3,65	3,46	3,26	3,07	2,88	2,69	2,5	2,3	2,11	1,92	1,73	1,54	1,34	1,15
	Fett (g)	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Glukose (g)	120	12	11,4	10,8	10,2	9,6	9	8,4	7,8	7,2	6,6	6	5,4	4,8	4,2	3,6
	elektrolytter (mmol)																
	Natrium	40	4	3,8	3,6	3,4	3,2	3	2,8	2,6	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2
	Kalium	28	2,8	2,66	2,52	2,38	2,24	2,1	1,96	1,82	1,68	1,54	1,4	1,26	1,12	0,98	0,84
	Magnesium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	Kalsium	3,2	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,1
	fosfat	12	1,2	1,14	1,08	1,02	0,96	0,9	0,84	0,78	0,72	0,66	0,6	0,54	0,48	0,42	0,36

Tabell VI: Tabellen viser de legemidlene som ikke ble testet på grunn av tidsbegrensninger

Virkestoff (handelsnavn)	Konsentrasjon <sup>1</sup>	Infusjonstid	Dosering	Fortynnings- væske
Benzylpenicillin	50 mg/ml	15 - 30 min (ved doser $\geq$ 50 mg/kg er det behov for lengre infusjonstid)	1 mnd – 18 år: 25 – 50 mg/kg (maks 2400 mg)	Glukose 5 %
Meropenem	20 mg/ml	15 – 30 min	1 mnd – 12 år: 10 – 40 mg/kg 12 – 18 år: 500 – 2000 mg	Glukose 5 %
AmBisome	2 mg/ml	30 – 60 min	1 – 5 mg/kg	Glukose 5 %
Vancomycin	5 mg/ml	60 min	15 mg/kg	

I tillegg ble det beregnet for blandingsforhold mellom disse fire legemidlene og Olimel N5E. Disse tabellene er ikke lagt ved.

Under følger arbeidssedler utarbeidet for legemidlene. Disse ble fulgt under tillaging av legemiddelet i LAF-benken. Dette er bare noen eksempler, da det ble laget mer enn det som blir resultatet av disse tabellene.

Tabell VII: Det ble utarbeidet arbeidssedler for legemidlene, her aciklovir

## ACICLOVIR

Dato (kl):

Innholdsstoffer/utstyr			produktinformasjon				
ant.		mengde/str	produsent	batch nr	holdbarhet	sign.	merk nad
1	Aciclovir 25 mg/ml	20 ml	Hospira UK Limited				Konsentrat til infusjonsvæske (hetteglass)
1	Glukose 5 %	100 ml	Baxter Viaflo				infusjonspose
1	sprøyte	10 ml					
1	sprøyte	2 ml					
2	kanyle						
3	alkotip	stk					desinfeksjonsserviett
	<i>alltid i benken..</i>						
1	Waste-glass						
1	pinsett						
1	saks						
1	tusj						
1	spritserviett						

Kommentar: Tilberedelse og klargjøring av legemiddel utføres i sikkerhetsbenk etter aseptisk arbeidsteknikk.

Informasjon/beregninger	Prosedyre	Sign.*
Aciclovir 25 mg/ml skal fortynnes til 5 mg/ml ved hjelp av glukose 5 %. Det er tatt utgangspunkt i informasjon fra SPC, BNF for children og Blandetabellen til Barnelegeforeningen.  $25 \text{ mg/ml} \cdot 20 \text{ ml} = 500 \text{ mg}$ $\text{mg/ml} \cdot X = 500 \text{ mg}$ $100 \text{ ml (totalt)}$  $20 \text{ ml}$  $25 \text{ mg/ml} + 80 \text{ ml glukose } 5 \% = 100$ $\text{ml Aciclovir } 5 \text{ mg/ml}$	1. Tilsetningsporten på infusjonsposen desinfiseres	
	2. Trekk ut 20 ml glukose fra infusjonsposen	
	3. Trekk ut 11 ml glukose 5 % fra infusjonsposen (overfylt volum)	
	4. Glukose fra trinn 2 og 3 kastes	
	5. Plastovertrekket på hetteglasset desinfiseres.	
	6. 20 ml Aciclovir trekkes opp av hetteglasset	
	7. Tilsetningsporten på infusjonsposen desinfiseres	
	8. Aciclovir (20 ml) overføres til inf.posen	
	9. Posen vendes for å sikre en homogen blanding	
	10.	

### Tilleggsinformasjon:

Holdbarhet ferdig injeksjons-/infusjons-væske:

Oppbevaringskriterier:

\*signering av prosedyren gjøres av praktiske årsaker etter at arbeidet er ferdig

Tabell VIII: Arbeidsseddel for ampicillin

## Ampicillin

Dato (kl):

Innholdsstoffer/utstyr		produktinformasjon					
ant.	mengde/str	produsent	batch nr	holdbarhet	sign.	merknad	
2	Ampicillin	2000 mg	Bristol-Myers Squibb			Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	
1	Ampicillin	500 mg	Bristol-Myers Squibb			Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	
1	Natriumklorid 0,9 %	100 ml	Baxter Viaflo			infusjonspose	
2	sprøyte	10 ml					
2	kanyle	rosa				21G	
6	alkotip	stk				desinfeksjonsserviett	
	<i>alltid i benken..</i>						
1	Waste-glass						
1	pinsett						
1	saks						
1	tusj						
1	spritserviett						

Kommentar: Tilberedelse og klargjøring av legemiddel utføres i sikkerhetsbenk etter aseptisk arbeidsteknikk.

Informasjon/beregninger		Prosedyre		Sign.*
Ampicillin skal ha en konsentrasjon på 50 mg/ml når den møter TPN, denne konsentrasjonen oppnås ved å løse og fortynde prøven i natriumklorid 0,9 %. Det er tatt utgangspunkt i informasjon fra SPC, BNF for children og Blandetabellen til Barnelegeforeningen.		1.	Tilsetningsporten på infusjonsposen desinfiseres.	
		2.	Trekk ut 11 ml NaCl fra inf.posen. (Resterende volum NaCl ~100 ml)	
		3.	Trekk ut ytterligere 10 ml NaCl fra posen (resterende volum = 90 ml). Forkastes	
		4.	Trekk ut 9,7 ml NaCl fra posen. Tilsett 4,7 ml til Ampicillin 500 mg, se til at pulveret løser seg (kons ~100 mg/ml). Tilsett deretter ytterligere 5 ml til blandingen (kons ~50 mg/ml).	
Beregninger for utblanding av Ampicillin 2000 mg: $2000 \text{ mg} / X = 50 \text{ mg/ml}$ $X = 40 \text{ ml}$ $2000 \text{ mg} / 40 \text{ ml} = 50 \text{ mg/ml}$ $50 \text{ mg/ml} \times 2 \text{ ml} = 100 \text{ mg}$ (pga pulveret utgjør et volum)		5.	Trekk ut 19 ml NaCl fra posen. Løs pulveret i Ampicillin 2 g i dette (kons ~100 mg/ml). Gjenta dette trinnet 2x (2 hgt)	
Beregninger for utblanding av Ampicillin 500 mg: $500 \text{ mg} / X = 50 \text{ mg/ml}$ $X = 10 \text{ ml}$ $500 \text{ mg} / 10 \text{ ml} = 50 \text{ mg/ml}$ $50 \text{ mg/ml} \times 4,7 \text{ ml} = 235 \text{ mg}$ (pga pulveret som utgjør et volum)		6.	Tilsetningsporten på infusjonsposen desinfiseres	
		7.	Alt av ampicillinløsningen overføres til inf.posen. Konsentrasjon = 50 mg/ml.	
		8.	Posen vendes for å sikre en homogen blanding	
		7.		
		8.		
		9.		
		10.		

### Tilleggsinformasjon:

Holdbarhet ferdig injeksjons-/infusjons-væske:

Oppbevaringskriterier:

\*signering av prosedyren gjøres av praktiske årsaker etter at arbeidet er ferdig

Tabell XI: Arbeidsseddel for ceftazidim

## Ceftazidim

Dato (kl):

Innholdsstoffer/utstyr		produktinformasjon					
ant.	mengde/str	produsent	batch nr	holdbarhet	sign.	merk nad	
2	Ceftazidim	2 g				Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	
1	Glukose 5 %	100 ml	Baxter Viaflo			infusjonspose	
2	kanyler	0,8 mm					
1	sprøyte	20 ml					
2	sprøyter	10 ml					
4	alkotip	stk				desinfeksjonsserviett	
	<i>alltid i benken..</i>						
1	Waste-glass						
1	pinsett						
1	saks						
1	tusj						
1	spritserviett						

Kommentar: Tilberedelse og klargjøring av legemiddel utføres i sikkerhetsbenk etter aseptisk arbeidsteknikk.

Informasjon/beregninger	Prosedyre	Sign.*
Ceftazidim skal ha en konsentrasjon på 40 mg/ml når den møter TPN, denne konsentrasjonen oppnås ved å løse og fortynne prøven i glukose 5 %. Det er tatt utgangspunkt i informasjon fra SPC, BNF for children og Blandetabellen til Barnelegeforeningen.	1.	Tilsetningsporten på infusjonsposene desinfiseres.
	2.	Trekk ut 11 ml glukose fra inf.posen (Resterende volum ~100 ml)
	3.	Trekk ut 10 ml glukose fra posen.
Beregninger for utblanding av Ceftazidim 40 mg/ml : $2000 \text{ mg} / x = 40 \text{ mg/ml}$ $2000 \text{ mg} / 40 \text{ mg/ml} = 50 \text{ ml}$ Tilsetningen bør gjøres i to (2) trinn.	4.	Tilsett glukose fra punkt 3. til hetteglasset. Se til at alt pulveret løses. NB. Utlign trykk (CO2).
	5.	Gjenta punkt 3 og 4 på hetteglass to.
	6.	Tilsett alt av ceftazidim fra de to hetteglassene til infusjonsposen (kons ~40 mg/ml)
	7.	Vend infusjonsposen for å sikre homogen blanding

### Tilleggsinformasjon:

Holdbarhet ferdig injeksjons-/infusjons-væske: 3 dager

Oppbevaringskriterier: kjøleskap

\*signering av prosedyren gjøres av praktiske årsaker etter at arbeidet er ferdig



Tabell X: Arbeidsseddel for clindamycin

## Clindamycin

Dato (kl):

Innholdsstoffer/utstyr		produktinformasjon					
ant.	mengde/str	produsent	batch nr	holdbarhet	sign.	merk nad	
1	Clindamycin 150 mg/ml	4 ml				Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske	
1	Glukose 5 %	100 ml	Baxter Viaflo			infusjonspose	
1	filterkanyler						
1	kanyler	0,8 mm					
1	sprøyte	20 ml					
2	sprøyter	5 ml					
2	alkotip	stk				desinfeksjonsserviett	
	<i>alltid i benken..</i>						
1	Waste-glass						
1	pinsett						
1	saks						
1	tusj						
1	spritserviett						

Kommentar: Tilberedelse og klargjøring av legemiddel utføres i sikkerhetsbenk etter aseptisk arbeidsteknikk.

Informasjon/beregninger	Prosedyre	Sign.*
Clindamycin skal ha en konsentrasjon på 10 mg/ml når den møter TPN, denne konsentrasjonen oppnås ved å løse og fortynne prøven i glukose 5 %. Det er tatt utgangspunkt i informasjon fra SPC, BNF for children og Blandetabellen til Barnelegeforeningen.	1. Tilsetningsporten på infusjonsposen desinfiseres.	
	2. Trekk ut 11 ml glukose fra inf.posen (Resterende volum ~100 ml)	
	3. Trekk ut ytterligere 40 ml glukose fra posen (resterende volum = 60 ml). Forkastes	
Beregninger for utblanding av Clindamycin 10 mg/ml : 150 mg/ml x 4 ml = 600 mg 10 mg/ml * X = 600 mg X = 60 ml (Clindamycin 10 mg/ml) - 4 ml = 56 ml (glukose 5 %)	4. Trekk ut 4 ml glukose fra posen (resterende volum i hver pose ~ 56 ml)	
	5. Trekk opp 4 ml Clindamycin ved hjelp av en filterkanyle fra ampullen.	
	6. Kanylen skiftes ut med en vanlig kanyle og 4 ml clindamycin overføres fra sprøyten og til infusjonsposen (60 ml ~10 mg/ml)	
	7. Vend infusjonsposen for å sikre homogen blanding	

### Tilleggsinformasjon:

Holdbarhet ferdig injeksjons-/infusjons-væske:

Oppbevaringskriterier:

PFAT for Olimel N5E kan regnes ut etter følgende formel (formel tilsendt av NICOMP):

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

Vol<sub>Range</sub> er volumet av dråpen i et området (ml), ρ<sub>oil</sub> er tettheten til olje (g/ml), DF representerer fortynnings faktoren, Vol<sub>Sample</sub> er volumet på prøven (ml) og Conc<sub>Fat</sub> er konsentrasjonen av fett (%).

