



Zasady przygotowywania mieszanin do żywienia pozajelitowego

mgr Justyna Zamarska
specjalista farmacji szpitalnej

Szpital Uniwersytecki Kraków

Dlaczego apteka ?

- Ustawa Prawo Farmaceutyczne
- Farmakopea Polska VIII
- Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP)
- Zarządzenie Prezesa NFZ

*Ustawa Prawo farmaceutyczne
z dnia 6 września 2001
Dz.U. Nr 126, poz.1381*

**roz.7 APTEKI,
art. 86, pkt. 3**

**„W odniesieniu do aptek szpitalnych usługą farmaceutyczną jest również:
1). sporządzanie leków do żywienia pozajelitowego;”**

art.90

Przy wykonywaniu w aptece czynności fachowych mogą być zatrudnieni wyłącznie farmaceuci i technicy farmaceutyczni w granicach ich uprawnień zawodowych.

Farmakopea Polska VIII

- **Mieszanina do żywienia pozajelitowego musi odpowiadać wszystkim wymaganiom stawianym płynom infuzyjnym. Musi być :**
 - ✓ **jałowa**
 - ✓ **apirogenna**
 - ✓ **pozbawiona zanieczyszczeń nierozpuszczalnych**
- **Płyny do infuzji należy sporządzać stosując odpowiednie materiały i metody zapewniające jałowość preparatu i chroniące go przed zanieczyszczeniem.**

Dobra Praktyka Wytwarzania

Rozporządzenie Ministra Zdrowia

z dnia 17 sierpnia 2009 r.

(Dz.U. Z 2009 r. Nr 135, poz.1114)

część I

Wytwarzanie Sterylnych Produktów Leczniczych

“ Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega **specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pirogenami. Wiele zależy od umiejętności, wyszkolenia i podejścia pracowników zaangażowanych w wytwarzanie produktów sterylnych. Wytwarzanie musi przebiegać zgodnie z ustalonymi i zwalidowanymi procedurami i procesami technologicznymi.”**

Dobra Praktyka Wytwarzania

Wymagania

- **odpowiednie pomieszczenia**
- **odpowiednie urządzenia i instalacje**
- **właściwe materiały, pojemniki i etykiety**
- **zatwierdzone procedury i instrukcje**
- **właściwe warunki magazynowania i transportu**
- **odpowiednio wykwalifikowany personel**

Pomieszczenia

Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne.

Pomieszczenia czyste powinny być utrzymane w odpowiednich standardach czystości.

Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.

Rozkład pomieszczeń powinien być zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku logicznym, odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganym klasom czystości.

Klasy czystości powietrza

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza

Klasa A: obowiązuje w wydzielonej strefie, w której są wykonywane czynności największego ryzyka, np: w strefie napełniania, w strefie zamykania korkami, w strefie, gdzie są wykonywane aseptyczne połączenia, oraz miejscach, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. **Zwykle takie warunki pracy zapewnia się przez laminarny przepływ powietrza.** Systemy laminarnego przepływu powietrza powinny zapewnić w otwartych pomieszczeniach czystych jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie od 0,36 do 0,54 m/s (wartość zalecana). **Utrzymanie tych parametrów powinno być zwalidowane i możliwe do udowodnienia w każdym czasie.**

Klasa B: Przy produkcji aseptycznej i napełnianiu obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A.

Klasa C i D: obowiązuje w pomieszczeniach czystych, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu.

Klasa	Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)			
	próbka powietrza cfu/m ³	płytki używane w metodzie sedimentacyjnej (średnica 90 mm) cfu/4godz. (b)	płytki odciskowe (średnica 55 mm) cfu/płytkę	odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Klasyfikację cząstek zawartych w powietrzu dla powyższych klas czystości przedstawia tabela:

Klasa	W spoczynku (b)		W działaniu (b)	
	maksymalna dopuszczalna liczba cząstek / m ³ o wymiarze równym lub większym niż (a):			
	0,5 μm (d)	5 μm	0,5 μm (d)	5 μm
A	3.500	1 (e)	3.500	1 (e)
B (c)	3.500	1 (e)	350.000	2.000
C (c)	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D (c)	3.500.000	20.000	nieokreślona (f)	nieokreślona (f)

Pracownia Żywienia Pozajelitowego

- pomieszczenie do przechowywania półproduktów i materiałów jednorazowych
- pomieszczenie czyste „boks” – łoża z laminarnym nawiewem jałowego powietrza
- dwie niezależne służby personalne
- dwie służby materiałowe
- pomieszczenie do przechowywania gotowych preparatów
- pomieszczenie biurowe

Kontrola warunków pracy

- **Czystość mikrobiologiczna powietrza : loża, boks.**
- **Czystość mikrobiologiczna powierzchni: rekawiczki, blaty, ściany.**
- **Kontrola aseptycznego procesu sporządzania mieszaniny: test „mediafill”, badanie mieszaniny testowej.**
- **Obecność cząstek nierozpuszczalnych: działanie filtrów Hepa.**
- **Monitoring parametrów w pomieszczeniu czystym: temperatura, ciśnienie, wilgotność, wymiana powietrza.**

Kontrola preparatów

- Serie, daty ważności (wstrzymania)
- Obecność zanieczyszczeń nierozpuszczalnych, klarowność, barwa
- Szczelność opakowań
- Dokładny skład (charakterystyka produktu)

Personel

Osoby pracujące w pomieszczeniach czystych muszą posiadać odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie praktyczne w zakresie technologii produkcji jałowych postaci leków.

Powinny odbywać regularne szkolenia doształcające dotyczące aseptyki pracy, zasad sporządzania mieszanin All-in-One, procedur postępowania i prowadzenia dokumentacji.

Pisemne procedury

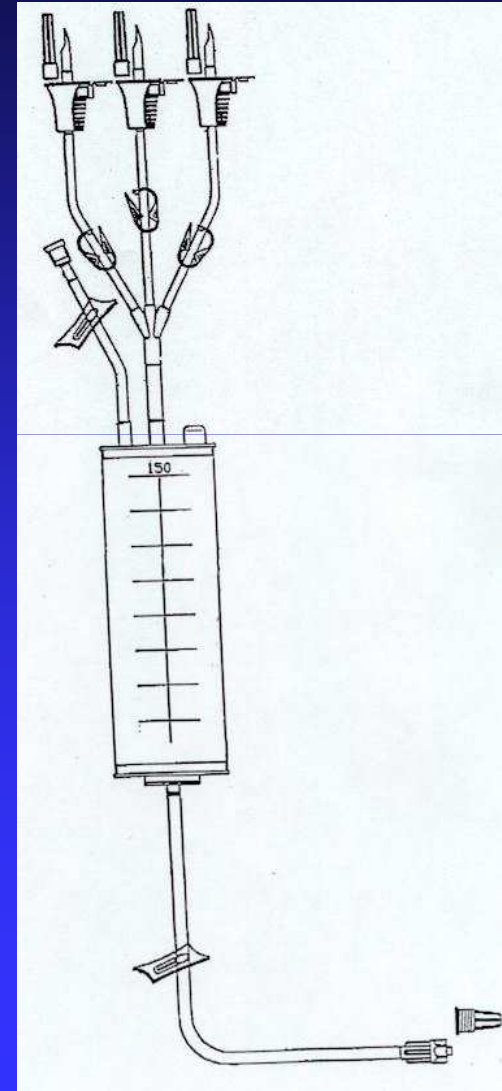
- **przygotowanie pomieszczeń personelu do pracy w warunkach aseptycznych**
- **przebieg procesu produkcyjnego**
- **kontrola przestrzeni pracy**
- **kontrola procesu produkcyjnego**
- **kontrola gotowych preparatów**
- **mycie i sprząatanie**

Metody sporządzania mieszanin

- Grawitacyjna

Metody sporządzania mieszanin

- Grawitacyjna
- Biuretowa



Metody sporządzania mieszanin

- **Grawitacyjna**
- **Biuretowa**

- **Volumetryczno-grawimetryczna -
pompa sterowana komputerowo**

Metody sporządzania mieszanin

- **Grawitacyjna**
- **Biuretowa**
- **Volumetryczno-grawimetryczna**
 - pompa sterowana komputerowo
- **Uzupełnianie worków RTU**

Przykład standardowej diety sporządzanej w Pracowni Żywienia Pozajelitowego.

DIETA 01

Waga pacjenta (kg): 40

Azot 6,0 g; Całkowita zawartość kalorii 1055 kcal, kalorie niebiałkowe 905 kcal. (glukoza:tłuszcze 66:34);

Osmolarność 1221 mOsm/l

Roztwór	Objętość (ml)	AA (g)	N (g)	G (g)	Tl (g)	Kalorie kcal	Elektrolity (mmol)					
							Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	H ₂ PO ₄ ⁻	Cl ⁻
<i>Aminoplasmal 10% E</i>	375,00	37,5	6				16,13	9,376	0,98	-	3,376	21,4
<i>Glukoza 40%</i>	375,00			150		600						
<i>Aqua pro inj.</i>	q.s.											
<i>15% Kalium chloratum</i>	25,31							50,62				50,62
<i>10% Natrium chloratum</i>	18,02						30,63					30,63
<i>20% Magnesium sulf.</i>	3,78								3,02			
<i>10% Calcium chloratum</i>	8,89									4,0		8,00
<i>Glycophos</i>	16,62						33,24				16,624	
Objętość	1090						80	60	4	4	20	110,65
<i>Lipofundin MCT/LCT 20%</i>	160				32	305						
RAZEM	1250					905						

Bezpieczna mieszanka odżywcza

Jałowa

Stabilna

Warunki produkcji

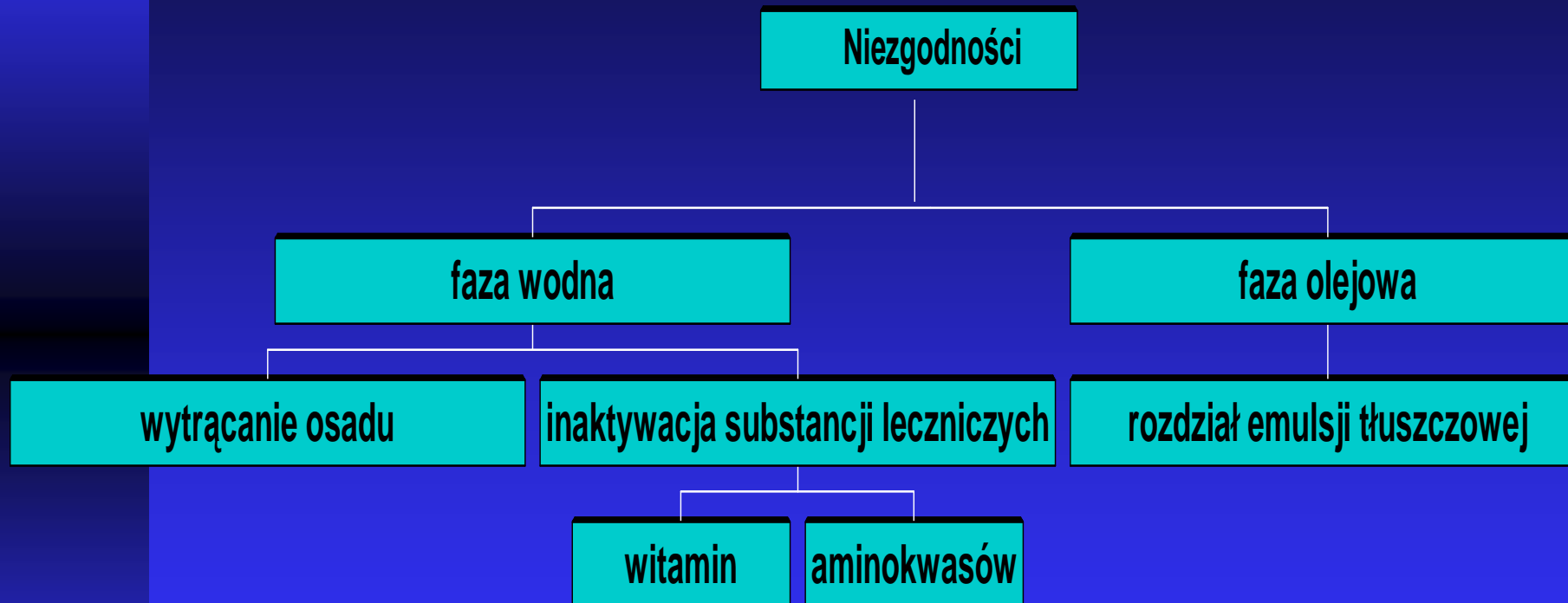
Technika sporządzania

Wyszkolenie personelu

Preparaty

Niezgodności w mieszaninach odżywczych

są to niepożądane oddziaływania zachodzące
pomiędzy poszczególnymi składnikami
mieszaniny w czasie jej
przygotowywania
przechowywania
podawania
prowadzące do utraty stabilności.



Wytrącanie osadu CaHPO_4

- Stężenie elektrolitów
- pH
- Skład mieszaniny (AA, Glu)
- Kolejność dodawania składników
- Temperatura
- Czas
- Rodzaj preparatu
- Dodatek leków lub równoczesny wlew

Stężenie elektrolitów

Iloczyn stężeń jonów

$$\text{Ca}^{+2} \times \text{PO}^{4-} = 72 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$$

dopuszczalna wartość graniczna

Odczyn mieszaniny

Optymalne

pH 5,22 - 6,18

decydujący wpływ ma preparat
aminokwasowy

Skład mieszaniny

Obecność innych jonów



efekt solny i spadek pH po dodaniu MgSO_4

Aminokwasy



tworzenie kompleksów z jonami Ca^{2+}

Roztwory glukozy



obniżenie pH

Warunki przechowywania

Temperatura



temperatura



rozpuszczalność

Czas

w zależności od stężenia osad pojawia się w różnym czasie

Rodzaj preparatów

glukonolaktobionian wapnia (Calcium-Pliva)

zamiast

chlorku wapnia (Calcium chloratum-Polfa)

bezwodny glicerolofosforan sodu (Glycophos)

zamiast

wodorofosforanu sodu i potasu (Addiphos)

Preparaty wapnia

Calcium chloratum 10 %

Calcii chloridum



18 mg Ca^{+2} / ml

0,45 mmol / ml

Calcium Pliva 10 %

Calcii glubionas

9 mg Ca^{+2} / ml

0,23 mmol / ml

Preparaty fosforanowe

Addiphos



1 ml zawiera

- Fosforany 2 mmol
- Sód 1,5 mmol
- Potas 1,5 mmol

pH = 6,2 – 6,5

Glicophos

bezwodny glicerolofosforan sodu

1 ml zawiera

- Fosforany 1 mmol
- Sód 2 mmol

pH = 7,4

Kolejność dodawania składników

- preparaty fosforanowe na początku
- preparaty wapnia na końcu
- fosforany dodawać do glukozy a preparat wapniowy do aminokwasów (bez fosforanów)

Mieszać ! Przeplukiwać !

Ryzyko wytrącenia CaHPO_4



- ↑ stężenie wapnia i fosforanów
- nieorganiczne sole
- ↑ pH
- ↑ stężenie lipidów
- ↑ temperatury
- ↑ osmolarność
- ↑ szybkość wlewu



- ↓ stężenie wapnia i fosforanów
- organiczne sole
- ↑ stężenie aminokwasów
- ↑ stężenie glukozy
- właściwa kolejność mieszania
- mieszanie
- warunki przechowywania

Zalecenia

- ✓ **unikać stężeń granicznych jonów**
- ✓ **stosować organiczne połączenia jonów**
- ✓ **przestrzegać kolejności dodawania składników**
- ✓ **przestrzegać prawidłowych warunków przechowywania**

Inaktywacja witamin

- **pH**
- **tlen**
- **światło**
- **promieniowanie UV**
- **temperatura**
- **pierwiastki śladowe**
- **siarczyny**

Inaktywacja witamin

- **Fotoliza** → **A, B₂**
- **Utlenianie** → **C**
- **Redukcja** → **B₁**
- **Adsorbpcja** → **A**



ASCORBIC ACID

O_2



DEHYDRO-ASCORBIC ACID



2,3-DIKETO-GULONIC ACID



THREONIC ACID + OXALIC ACID

Zalecenia

- ✓ **witaminy rozpuszczalne w tłuszczach i wodzie dodawać do emulsji tłuszczowej**
- ✓ **po dodaniu witamin do mieszaniny worek należy podłączyć choremu w jak najkrótszym czasie**
- ✓ **gotową mieszaninę należy chronić przed światłem**

Inaktywacja aminokwasów

Reakcja Maillarda

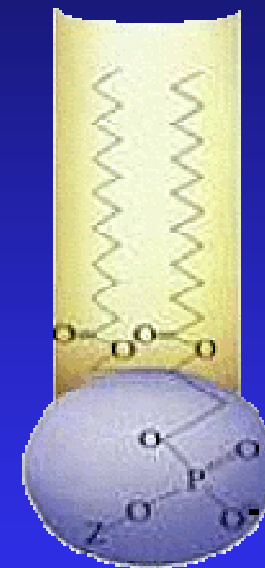
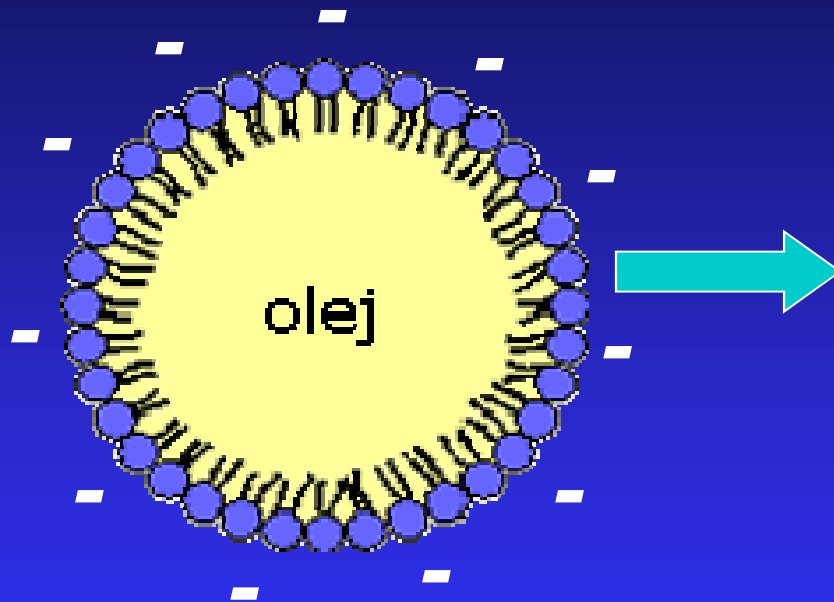
zasadowe aminokwasy (lizyna, histydyna, cysteina) z glukozą

zależy od:

- stężenia substratów
- pH mieszaniny
- warunków przechowywania (czas, temp.)

Emulsje tłuszczowe

- **typ o/w**
- **oleje frakcjonowane : sojowy lub słonecznikowy, olej z oliwek**
- **emulgatorem są fosfolipidy : żółtka jaja lub soi**
- **pH ok.8**
- **potencjał powierzchniowy zeta ok. 35 mV**
- **wielkość średnicy cząstek fazy olejowej poniżej 1,0 μm , nie może przekroczyć 3,0 μm**



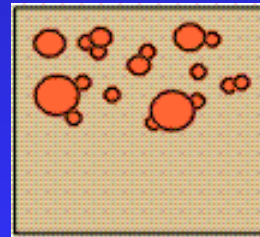
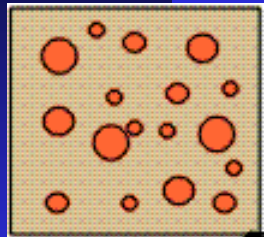
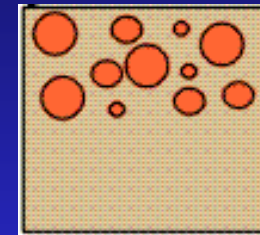
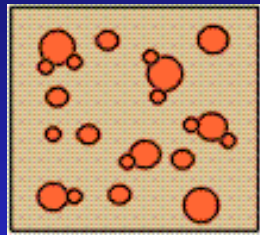
*część
lipofilna*

*część
hydrofilna*

Mechanizm rozkładu emulsji

agregacja

koalescencja



emulsja o/w

śmietankowanie

rozdział faz

Czynniki zmniejszające stabilność emulsji tłuszczowej

- Elektrolity głównie kationy dwu- i trójwartościowe
- Niskie pH < 5
- Niewłaściwa kolejność dodawania składników
- Dodatek leków
- Temperatura
- Rozcieńczenie poniżej 10%

CAN

krytyczne stężenie elektrolitów

Jest to stężenie elektrolitów, które może wywołać agregację cząstek emulsji tłuszczowej

$$\mathbf{CAN = a + 64b + 729c < 600}$$

a – kationy jednowartościowe [mmol/l]

b – kationy dwuwartościowe [mmol/l]

c – kationy trójwartościowe [mmol/l]

Wpływ na pH

- roztwory aminokwasów
- roztwory glukozy o wysokim stężeniu
- pierwiastki śladowe
- „wiek” emulsji tłuszczowej

Ochronny wpływ aminokwasów na emulsję tłuszczową

- właściwości buforujące
- bariera mechaniczna - adsorbcja na granicy faz
- kompleksy z jonami metali
- jonowa interakcja z ujemnie naładowanymi cząstkami emulsji

Zależny od składu i pH preparatu

Peroksydacja lipidów

Wpływ niekorzystny

- Pierwiastki śladowe
- Temperatura
- Światło

Wpływ ochronny

- Tokoferol
- Worki wielowarstwowe
- Technika sporządzania – odpowietrzenie
- Kolejność dodawania składników – TE tuż przed wlewem

Zalecenia

- ✓ unikać granicznych stężeń elektrolitów
- ✓ emulsję tłuszczową przetaczać na końcu
- ✓ przestrzegać prawidłowych warunków przechowywania mieszaniny

Pierwiastki śladowe

- **stabilność w mieszaninie**
- **zgodność z pozostałymi składnikami**
- **wytrącanie osadu** \implies **Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}**
- **redukcja** \implies **$\text{Se}^{2+} \rightarrow \text{Se} \downarrow$**

Zalecenia

- ✓ **dodawać do roztworu aminokwasów**
- ✓ **dodawać bezpośrednio przed podłączeniem mieszaniny pacjentowi**

Dodatek leków

- **utrzymanie stałego stężenia terapeutycznego we krwi**
- **zmniejszenie dawki**
- **mniejsze obciążenie płynami**
- **obniżenie kosztów leczenia**
- **bez dodatkowego dostępu żylnego**

Dodatek leków

- **insulina**
- **cymetydyna**
- **ranitydyna**
- **aminofilina**

**mogą być podawane bezpośrednio
do worka z mieszaniną odżywcza**

Uwaga !

- **Leki w postaci liofilizatów (trwałość)**
- **Sole Ca i Mg**
- **Leki o niskim i wysokim pH**
- **Leki o dużej lipofilności, liposomy**
- **Leki o niskim indeksie terapeutycznym**
- **Leki o krótkim $t_{0,5}$**
- **Interakcje substancji pomocniczych ze składnikami mieszaniny**
- **Interakcje leków z opakowaniem**

Dodatek leków

Podanie leku w mieszaninie musi być poprzedzone badaniami :

- **stabilności fizykochemicznej**
- **biodostępności**
- **wpływu na strukturę emulsji tłuszczowej**

Kolejność dodawania składników

Aminokwasy

Glukoza

Elektrolity

Emulsja tłuszczowa

przed wlewem pierwiastki śladowe, witaminy

Zasady sporządzania mieszanin

- Ca → aminokwasy bez fosforanów ewentualnie glukoza
- Mg → aminokwasy lub glukoza
- TE → aminokwasy
- PO₄ → glukoza lub aminokwasy zaw. fosforany
- Na, K → dowolny płyn
- witaminy → emulsja tłuszczowa
- ranitydyna → glukoza
- insulina → gotowy worek

Kontrola stabilności i jakości



- Waga
- Szczelność worka
- Obserwacja wizualna: osad, zabarwienie, śmietankowanie
- Pomiar pH
- Oznaczenie osmolarności
- Pomiar wielkości cząstek emulsji tłuszczowej
- Oznaczenie stężenia substancji leczniczej

Warunki przechowywania

- temp. pokojowa – max. 24 h (wlew)
- temp. obniżona 2-8°C – decyduje badanie stabilności, rejestrator temperatury
- niska temp., niskie pH, pierwiastki śladowe, wysoka osmolarność zapobiegają namnażaniu się drobnoustrojów

*Mieszaniny nie wolno podać
choremu
jeśli*



- temp. przechowywania spadła poniżej 0°C
- przed podłączeniem choremu była pozostawiona w temp. pokojowej dłużej niż 6 godz.
- wlew trwa dłużej niż 24 godz.
- nastąpiła zmiana koloru mieszanki
- pojawiło się zmętnienie lub osad

- ✓ **Warunki produkcji**
- ✓ **Technika sporządzania**
- ✓ **Warunki przechowywania**
- ✓ **Rodzaj i stężenie poszczególnych składników**



Literatura

- „Podstawy terapii dożylnej i żywienia pozajelitowego” - α -medica press.
- M.Ciszewska-Jędrasik, M.Pertkiewicz „Mieszanki do żywienia pozajelitowego”.
- „Podstawy żywienia klinicznego” - praca zbiorowa ESPEN.
- Farmaceutyczne standardy sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego – praca zbiorowa PTF