

Stabilitätsuntersuchung defekturemässig hergestellter parenteraler Nährlösungen für die Neonatologie

N. Aregger, V. Huber, C. Zaugg; Spitalpharmazie, Kantonsspital Aarau



Einleitung und Ziel

Für die parenterale Ernährung (PN) auf der Neonatologie stellt die Spitalpharmazie des KSA unter aseptischen Bedingungen mittels Compounder eine hoch- und niederkalorische Lösung her (*Lipide & Vitamine separat*). Der Unterschied besteht im Gehalt an Glucose und somit der Applikation (*zentral / peripher*).

Da die bis anhin als Lohnherstellung bezogene Glucose-Elektrolyt Mischung nicht mehr erhältlich war, musste die Zusammensetzung neu definiert und die Stabilität untersucht werden. Die Arbeit präsentiert die Resultate über 6 Monate.

PN 003 NEO Hochkalorisch	PN 004 NEO Niederkalorisch	PN 005 NEO Lipid
zentral	peripher / zentral	separat (via y-Stück)
2-Kammer Infusionsbeutel (Lichtschutz (LS) - Ethyl-Vinyl-Acetat (EVA))		
Kammer 1 (V/V) 36.4% Elektrolyt Lösung 34.4% Glucose Lösung 4.4% Aqua 30% Glucose 40% 0.8% Spurenelemente (Peditrace®)		
Kammer 2 (V/V) 28.4% Aminosäuren (Aminoven®)		

Fettulsion (SmofLipid®) mit Vitaminen (Soluvit® & Vitlipid® N)

Perfusorspritze (LS PP)

im Kühlschrank aufbewahren

Methodik und Resultate

physikalisch- chemische Eigenschaften

Keine Ergebnisse Out of Specification, Expectation oder Trend. RSD ≤ 1% (relative Standardabweichung)

Prüfpunkt & Methode	PN NEO	Soll (Limite)	Wertebereich Monat 0-6
pH-Wert	Hoch	5.5 (5.2-5.8)	✓ 5.5-5.6
Ph. Eur. 2.2.3. Potentiometrie	Nied	5.6 (5.3-5.9)	✓ 5.5-5.6
Osmolalität [mOsm/kg]	Hoch	1190 (1160-1220)	✓ 1182-1200
Ph. Eur. 2.2.35. Osmometrie	Nied	870 (840-900)	✓ 869-876
Brechungsindex (nD ₂₀)	Hoch	1.357 (1.354-1.360)	✓ 1.357
Ph. Eur. 2.2.6. Refraktometrie	Nied	1.351 (1.348-1.354)	✓ 1.351
Dichte [g/ml]	Hoch	1.056 (1.053-1.059)	✓ 1.056-1.057
Ph. Eur. 2.2.5. Densimetrie	Nied	1.041 (1.039-1.043)	✓ 1.041-1.042

Reinheit

5-HMF: Keine Ergebnisse Out of Specification, Expectation oder Trend

Prüfpunkt & Methode	PN NEO	Limite	Mittelwert zu Zeitpunkt Monat				
			0	1	2	3	6
5-HMF (λ = 284 nm)	Hoch	A ≤ 0.92 (= 0.25+0.67)	✓ 0.75	✓ 0.72	✓ 0.79	✓ 0.73	✓ 0.72
Ph. Eur. 2.2.25. UV/Vis-Spektroskopie	Nied	A ≤ 1.20 (= 0.25+0.95)	✓ 1.07	✓ 0.94	✓ 1.10	✓ 0.97	✓ 1.05

Prinzip: 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF) als Hauptzersetzungsprodukt von Glucose ist in der USP zur Prüfung von Glucose Infusionen beschrieben. Durch Verdünnung auf 0.4% und Messung der UV-Absorption bei 284 nm beträgt der Grenzwert ≤ 0.25.

Limite: Aminosäuren absorbieren u.a. auch in diesem Bereich (Tryptophan, Tyrosin, Histidin λ_{max}=280-288nm), daher wird die Limite als Summe der ermittelten Grundabsorption der PN (ohne Glucose) und dem Grenzwert festgelegt.

Partikel: Überschreitung (≥25 µm) bei 5 von 6 hochkalorischen Proben zu Beginn. Keine Abweichungen nach 6 Monaten. Die Risikoanalyse zeigte kein weiteres Verbesserungspotential bzgl. Prozesse, Ausgangsprodukte und/oder Verbrauchsmaterial

Prüfpunkt & Methode	PN NEO	Limite [Partikel/ml]	Mittelwert {Min./Max.}	
			Monat 0	Monat 6
Partikelkontamination • nicht sichtbare Partikel ^ø Ph. Eur. 2.9.19. Lichtblockade; Methode 1A (≥ 100 ml)	Hoch	≥ 10 µm: max. 25 ≥ 25 µm: max. 3	✓ ≥10 µm: 13 {6/22} ✓ ≥25 µm: 6 {1/14}	✓ ≥10 µm: 3 {1/10} ✓ ≥25 µm: 0 {1/2}
• sichtbare Partikel Ph. Eur. 2.9.20. Sichtkontrolle mit polarisiertem Licht	Nied	≥ 50 µm: keine	✓ ≥10 µm: 3 {1/8} ✓ ≥25 µm: 1 {0/2} ✓ ≥50 µm: keine	✓ ≥10 µm: 3 {0/9} ✓ ≥25 µm: 1 {0/2} ✓ ≥50 µm: keine

^ø n=18 (3 Messungen à 6 Proben (10% der Testcharge))

Mikrobiologische Qualität

Ergebnisse entsprechen

Prüfpunkt & Methode	PN NEO	Limite	Werte Monat 0 & 6
Pyrogenität Ph. Eur. 2.6.14. Endotoxine; Methode D, kinetisch mit chromogenem Peptid (LAL-Test)	Hoch	< 0.5 EU/ml*	✓ < 0.5 EU/ml
	Nied	*(gem. Ph. Eur 5.1.10. = K (5 EU) / M (10 ml))	✓ < 0.5 EU/ml
Sterilität ^ø Alternative Methode gem. Ph. Eur. 2.6.1.; Blut-Kultursystem "Bact/Alert"	Hoch	steril	✓ entspricht
	Nied	kein Wachstum im aeroben & anaeroben Nährmedium	✓ entspricht

Prinzip: Fluoreszenz-Messung in Nährmedien
Bei Abbau der Substrate wird CO₂ erzeugt, die dadurch hervorgerufene, proportionale Intensivierung der Fluoreszenz wird via chemischem Sensor detektiert und dient dem Nachweis von bakteriellem Wachstum.

Diskussion und Schlussfolgerung

Der Herstellprozess mit Compounder stellt eine Einzelabfüllung dar, was den Stichproben-Charakter bei der Prüfung auf "nicht sichtbare Partikel" schwer interpretierbar macht und die konformen Resultate von Monat 6 untermauern.

Da die Verabreichung standardmässig via 1.2 µm-Inlinefilter erfolgt, erreicht eine potenzielle Überschreitung der Partikelkontamination den Patienten nicht und die Abweichung von Monat 0 wird nicht als risikorelevant betrachtet.

Die Abweichungen beim Elektrolytgehalt muss vor dem Hintergrund einer nicht validierten Methode und Probenaufbereitung mit Verdünnung, bzgl. der klinischen Relevanz noch mit der Neonatologie besprochen werden. Auch unterliegt die Compounder-Herstellung gewissen Fluktuationen (± 2% M/M), was u.a. zu berücksichtigen ist.

Gehalt

Glucose: Keine Ergebnisse Out of Specification, Expectation oder Trend

Prüfpunkt & Methode	PN NEO	Soll (Limite)	Vgl. IST-Sollwert [%] zu Zeitpunkt Monat				
			0	1	2	3	6
Glucose [mg/ml]	Hoch	120 (108-132)	✓ 102	✓ 102	✓ 102	✓ 102	✓ 102
Ph. Eur. 2.2.7. Polarimetrie	Nied	80 (72-88)	✓ 102	✓ 101	✓ 101	✓ 102	✓ 102

Unter Voraussetzung der Spezifität wurde die Methode für den Arbeitsbereich (±50%) auf Richtigkeit, Wiederhol- und Laborpräzision validiert. Zugabe verdünnter Ammoniaklösung R1 zur Einstellung des Gleichgewichts zwischen α- und β-Glucose.

Ionen: Bei Monat 2 deutliche Abweichungen zu Sollwerten bei Ca, PO₄ ohne klare Tendenz (Linearität der 3 Punkte Kalibrierung < 0.99!)

Prüfpunkt & Methode	PN NEO	Soll (Limite ±10%)	*Werte Streuung
Ionen [µmol/ml] mittels Massenspektrometrie (Ph. Eur. 2.2.58. ICP-MS)	Hoch	Na ⁺	22.9
		Mg ²⁺	1.9
		Ca ²⁺	15.2
(Messung im Institut für Labormedizin, Proben 1:10 verdünnt unvalidierte Methode)	Nied	Cl ⁻	24.7
		PO ₄ ³⁻	15.2
		Anionen	

Skalierung logarithmisch*

Vgl. IST-Sollwert [%] im Verlauf (Monat 0-6)

Ausreisser