

# Stabilitätsuntersuchung defekturmässig hergestellter parenteraler Nährösungen 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))		Perfusorspritze (LS PP)
<b>Kammer 1 (V/V)</b> 36.4% Elektrolyt Lösung 34.4% Glucose Lösung 4.4% Aqua 30% Glucose 40% 0.8% Spurenelemente (Peditrace®)		Fettulsion (Smoflipid®) mit Vitaminen (Solvit® & Vitalipid® N)
	<b>Kammer 2 (V/V)</b> 28.4% Aminosäuren (Aminoven®)	im Kühlschrank + 8 °C 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 Ph. Eur. 2.2.3. Potentiometrie	Hoch	5.5 (5.2-5.8)	✓ 5.5-5.6
	Nied	5.6 (5.3-5.9)	✓ 5.5-5.6
Osmolalität [mOsm/kg] Ph. Eur. 2.2.35. Osmometrie	Hoch	1190 (1160-1220)	✓ 1182-1200
	Nied	870 (840-900)	✓ 869-876
Brechungsindex (nD <sub>20</sub> ) Ph. Eur. 2.2.6. Refraktometrie	Hoch	1.357 (1.354-1.360)	✓ 1.357
	Nied	1.351 (1.348-1.354)	✓ 1.351
Dichte [g/ml] Ph. Eur. 2.2.5. Densimetrie	Hoch	1.056 (1.053-1.059)	✓ 1.056-1.057
	Nied	1.041 (1.039-1.043)	✓ 1.041-1.042

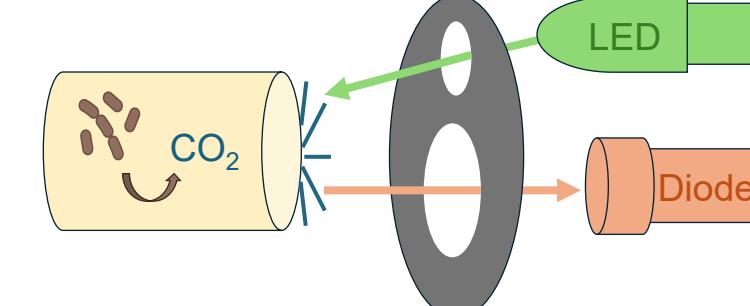
## Mikrobiologische Qualität

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 § 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 CO<sub>2</sub> 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.

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

**Prinzip:** 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF) als Hauptzersetzungprodukt 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<sub>max</sub>=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 Monat 0	Mittelwert Monat 6
Partikelkontamination	Hoch	≥ 10 µm: max. 25	✓ ≥ 10 µm: 13 {6/22}	✓ ≥ 10 µm: 3 {1/10}
		≥ 25 µm: max. 3	▲ ≥ 25 µm: 6 {1/14}	✓ ≥ 25 µm: 0 {1/2}
Partikelkontamination	Nied	≥ 50 µm: keine	✓ ≥ 50 µm: keine	✓ ≥ 50 µm: keine
		✓ ≥ 10 µm: 3 {1/8}	✓ ≥ 10 µm: 3 {0/9}	
Partikelkontamination	Nied	✓ ≥ 25 µm: 1 {0/2}	✓ ≥ 25 µm: 1 {0/2}	✓ ≥ 50 µm: keine
		✓ ≥ 50 µm: keine	✓ ≥ 50 µm: keine	✓ ≥ 50 µm: keine

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

**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
		0	1	2	3	6			
Glucose [mg/ml] Ph. Eur. 2.2.7. Polarimetrie	Hoch	120 (108-132)	✓ 102	✓ 102	✓ 102	✓ 102	✓ 102		
	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, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> ohne klare Tendenz (Linearität der 3 Punkte Kalibrierung < 0.99!).

