

MISCELE PER NUTRIZIONE PARENTERALE MONOCOMPARTO E A DOPPIO COMPARTO PER ADULTI E PEDIATRICI: VALUTAZIONE STABILITA' CHIMICO-FISICA ALLA TEMPERATURA AMBIENTE E DI 2-8°C.

Zorzetto Giorgia², Daniela Barzan¹, Giovanni Marzaro², Sara Pigozzo¹ e Annamaria Valenti¹.

¹ Servizio di Farmacia Ospedaliera, AULSS 3 Serenissima, Via Don Giacobbe Sartor, 4 – 30035, Mirano, Venezia (Italia); ² Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova, Via Marzolo 5 – 35131, Padova (Italia).

1 INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Le miscele nutrizionali personalizzate sono preparati galenici magistrali. Sono costituite da un numero rilevante di componenti, per cui è facile il verificarsi di fenomeni di incompatibilità reversibili e irreversibili⁽¹⁾. Tuttavia, presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera (S.F.O.) di Mirano, il rischio di instabilità poteva essere analizzato esclusivamente mediante metodiche visive che non assicurano delle valutazioni affidabili visto che la torbidità dell'emulsione dovuta alla presenza di lipidi potrebbe mascherare eventuali incompatibilità. La validità delle sacche nutrizionali impiegate nei presidi ospedalieri di Mirano-Dolo era stata definita esclusivamente sulla base dei dati di letteratura ottenuti dall'analisi di formulazioni diverse. Fondamentale è stata quindi la possibilità di verificare la stabilità delle miscele personalizzate mediante metodi strumentali più affidabili e sicuri delle sole osservazioni visive presso il laboratorio di ricerca del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova. Lo scopo principale è stato quello di confermare il periodo di validità delle sacche personalizzate attualmente in uso presso il S.F.O ed eventualmente di estenderlo.



2 MATERIALI E METODI

Le **formulazioni esaminate** sono state allestite secondo diverse variabili:

- ❖ monocomparto o a doppio comparto
- ❖ amminoacidi completi o solo quelli essenziali
- ❖ con/senza vitamine ed oligoelementi
- ❖ elettroliti (calcio, fosforo) alla concentrazione «base», aumentata del +10-20%.

Validati i **metodi strumentali** mediante sacche «prova» conservate in condizioni estreme di luce e temperatura, ogni formulazione è stata esaminata con:

- ❖ pH-metro
- ❖ Spettrometro NMR Bruker 400-AMX
- ❖ Dynamic Light Scattering (DLS) Zetasizer Nano
- ❖ Spettrometro UV-Vis Thermofisher Evolution 201
- ❖ Lipid Peroxidation (MDA) Assay Kit⁽²⁾
- ❖ High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Varian ProStar 335-Diode array

Le sacche sono state conservate a **diverse condizioni** che rispecchiano la pratica clinica:

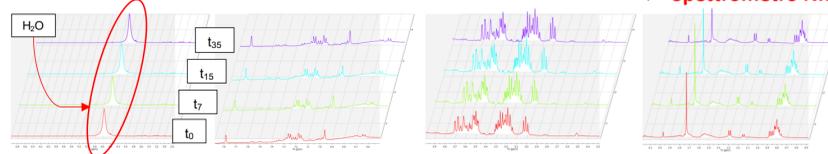
- ❖ temperatura +2°- 8°C
- ❖ al riparo dalla luce
- ❖ temperatura + 25°C
- ❖ esposizione alla luce

3 RISULTATI E DISCUSSIONI

Sacche a doppio comparto

- ❖ temperatura +2°- 8°C
- ❖ al riparo dalla luce
- ❖ Osservazioni visive
- ❖ pH-metro
- ❖ Spettrometro NMR

Componente acquosa



Componente lipidica

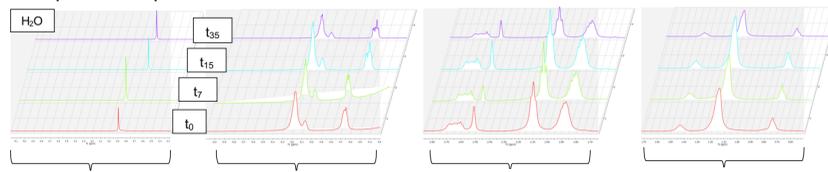


Fig.3: Spettri H-NMR relativi rispettivamente alla componente acquosa e lipidica di una sacca pediatrica durante 35 giorni di analisi: assenza di variazioni qualitative significative e il pH rimane all'interno del range di stabilità (5-6).

Sacche monocomparto prive di vitamine ed oligoelementi

Campione non filtrato e/o senza agitazione | Campione filtrato e/o dopo agitazione

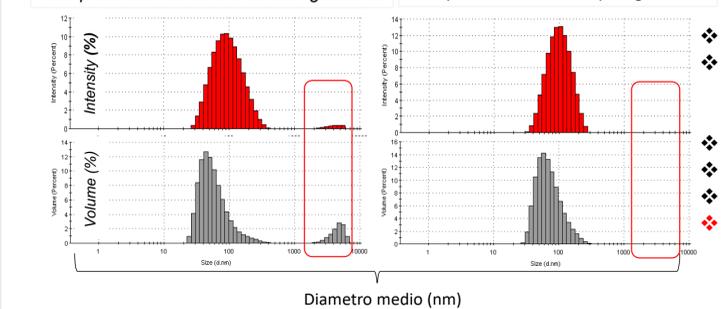


Fig.4: Distribuzione nanoparticellare relativa ad una sacca destinata a pazienti adulti priva di vitamine ed oligoelementi prima e dopo filtrazione e/o agitazione. Durante i periodi di validità, le emulsioni parenterali si sono dimostrate essere stabili (diametro medio 120 nm)⁽³⁾ ma disomogenee: generalmente la presenza di componenti particellari lipidiche con diametro superiore ai 1000 nm si è riscontrata essere reversibile in quanto scompare per blanda agitazione/disgregazione dopo il passaggio attraverso un filtro con diametro 0.22 µm.

- ❖ temperatura +2-8°C
- ❖ al riparo dalla luce
- ❖ Osservazioni visive
- ❖ pH-metro
- ❖ Spettrometro NMR
- ❖ DLS

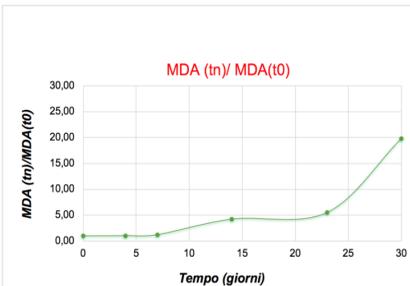


Fig.5: Incremento tendenzialmente esponenziale della concentrazione della malondialdeide (MDA) sia in termini assoluti che in relazione al tempo zero, ma sempre inferiore al livello di tossicità⁽⁴⁾, durante i 30 giorni di analisi alla temperatura di +2-8°C e al riparo dalla luce. Si tratta del principale biomarcatore della perossidazione lipidica⁽⁵⁾ ed è stato determinato mediante l'utilizzo del Lipid Peroxidation Assay Kit, in associazione allo spettrometro UV-Vis e HPLC per minimizzare le interferenze.

Sacche monocomparto con vitamine ed oligoelementi

- ❖ temperatura +2°- 8°C
- ❖ al riparo dalla luce
- ❖ temperatura + 25°C
- ❖ esposizione alla luce

- ❖ Osservazioni visive
- ❖ pH-metro
- ❖ Spettrometro NMR
- ❖ DLS
- ❖ Spettrometro UV-Vis
- ❖ Lipid Peroxidation (MDA) Assay kit
- ❖ HPLC

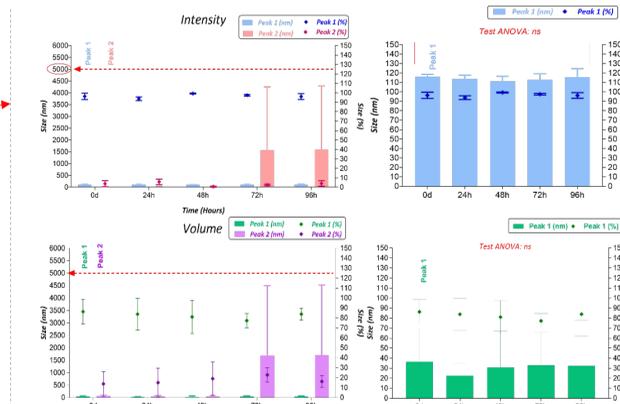


Fig.6: Andamento dimensionale delle particelle lipidiche di una sacca comprensiva di vitamine ed oligoelementi destinata a pazienti adulti nell'arco di 96 ore determinato mediante Dynamic Light Scattering (DLS).

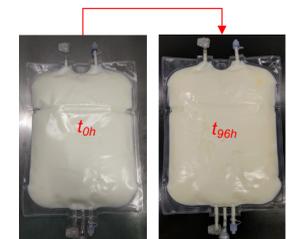


Fig.7: Sacca monocomparto all-in-one per pazienti adulti subito dopo l'allestimento (t0) e dopo 96 ore a temperatura ambiente ed esposta alla luce (t96 ore, +25°C).

4 CONCLUSIONI

Le analisi svolte hanno permesso di **verificare i giorni di validità** della stabilità delle miscele attualmente in uso. Soprattutto, lo studio ha permesso di **estendere tale validità**:

Validità + 2-8°C, al riparo dalla luce per:

- ❖ 25 giorni senza lipidi
- ❖ 72 ore con lipidi
- ❖ 24 ore con vitamine

Validità a +25°C, esposta alla luce per:

- ❖ 24 ore con vitamine

Validità + 2-8°C, al riparo dalla luce per:

- ❖ 35 giorni senza lipidi
- ❖ 9 giorni con lipidi
- ❖ 7 giorni con vitamine

Validità a +25°C, esposta alla luce per:

- ❖ 48 ore con vitamine

In futuro:

- ❖ migliore gestione della NP presso il *centro compounding* e le UU.OO., fatta salva la necessità di effettuare verifiche della sterilità per i tempi stabiliti;
- ❖ migliore gestione delle risorse;
- ❖ maggiore aderenza ai fabbisogni nutrizionali dei pazienti⁽⁶⁾;
- ❖ aggiornamento dei corsi di formazione e della procedura aziendale, enfatizzando la necessità di agitare prima e durante la somministrazione della miscela parenterale e di utilizzare filtri soprattutto nelle sacche destinate alla neonatologia.

Bibliografia:

1. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002, SINPE, 2002;
2. Sigmaaldrich.com;
3. Klang MG. PFATS and the Evolution of Lipid Admixture Stability. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(1 Suppl):67S-71S;
4. go.drugbank.com;
5. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15(4):316-28.
6. Noè Donatella CR, Lanzi Paola, Albrecht Maria. Clinical risk reduction strategies: comparison between standardized parenteral nutrition solutions and patient-targeted preparations in the management of electrolyte balance in hospitalized patients. Nutritional Therapy & Metabolism. 2014.