

# Forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring som parallellinfusjon til barn

- Kartlegging på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling på Rikshospitalet og test av fysikalsk forlikelighet for utvalgte kombinasjoner

Camilla Tomine Østerberg



Masteroppgave i Farmasi  
Farmasøytisk institutt  
Det matematiske-naturvitenskapelige fakultet  
45 Studiepoeng

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2018



# Forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring som parallellinfusjon til barn

- Kartlegging på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling på Rikshospitalet og test av fysikalsk forlikelighet for utvalgte kombinasjoner

Camilla Tomine Østerberg



Veiledere:

Internveileder: Ingunn Tho,  
Professor, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Internveileder: Helene Jonassen,  
Førstelektor, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

Eksternveileder: Katerina Nezvalova-Henriksen,  
Klinisk Farmasøyt, Cand.Pharm, PhD  
Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet

© Camilla Tomine Østerberg

2018

Forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring som parallelinfusjon til barn.

Camilla Tomine Østerberg

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

Barn på intensivavdelinger får mange intravenøse legemidler og total parenteral ernæring (TPN) parallellinfundert. Parallellinfusjoner kan føre til uforlikelighetsreaksjoner som utfelling av partikler eller destabilisering av lipidemulsjon. Dette kan gi fatale konsekvenser, blant annet i form av emboli. Legemidler som gis til barn er som regel ikke klinisk testet i denne pasientpopulasjonen. Forlikelighetsdata for aktuelle kombinasjoner av legemidler og total parenteral ernæring er også i stor grad manglende.

Målet med denne studien var å kartlegge hvilke legemidler og TPN som blir gitt som parallellinfusjon til barn på intensiv avdeling og deretter utføre forlikelighetsstudier mellom aktuelle produkter registrert under kartleggingen. Kartlegging foregikk på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling ved *Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet* ved å notere alle infusjonsparametere «bed-side» og ved å intervjuer sykepleiere. Tre ulike legemidler (paracetamol, vankomycin og fentanyl) og en total parenteral ernæring (*Numeta GI3E*) ble identifisert som de mest klinisk relevante kombinasjoner og ble testet. Aktuelle næringsbehov for barn fra 0,5 kg til 10 kg, samt relevante konsentrasjoner, doseringer og infusjonstider for legemidlene ble identifisert. Basert på denne informasjonen ble relevante blandingsforhold for legemiddel og TPN i slangen under parallellinfusjon beregnet. Legemiddel og TPN ble blandet i forskjellig blandingsforhold i reagensrør. Forlikelighetstester som ble utført på blandingen legemiddel+TPN (fullemulsjon) var bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse med DLS, måling av zetapotensial, dråpetelling ved lysblokkade inkludert beregning av prosentandel dråper større enn 5  $\mu\text{m}$  (PFAT5) og måling av pH. Tester utført på blandingen legemiddel+TPNaq (vannfase) var partikkeltelling ved lysblokkade, måling av turbiditet og pH, samt visuell inspeksjon av løsningen med en Tyndall-lyskilde.

Ingen av legemidlene så ut til å forårsake en utfelling eller destabilisere emulsjonen ved sammenblanding med *Numeta GI3E*. Dette er betryggende. Fordi ikke alle resultatene var entydige, bør det gjøres flere tester før man kan trekke en endelig konklusjon.

# Forord

Denne oppgaven ble utført ved Seksjon for Farmasi (Galenisk avdeling), Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo som en del av ComPICU-studien (Compatibility of intravenous drug infusions in the Paediatric Intensive Care Unit), som er et samarbeid mellom Sykehusapotekene Oslo og Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.

Først og fremst vil jeg takke mine veiledere, Ingunn Tho, Katerina Nezvalova-Henriksen og Helene Jonassen for at dere ga meg muligheten til å være med i et veldig spennende prosjekt. Tusen takk for fantastisk veiledning, hjelp og gode råd når jeg enn måtte trenge det.

Jeg vil også gi en stor takk til Niklas Nilsson for god hjelp på lab – og ikke minst for gode diskusjoner!

Jeg vil også takke Vigdis Staven for god opplæring og hjelp under hele prosessen.

Jeg vil rette en stor takk til Barneintensiv og Nyfødintensiv avdeling på Rikshospitalet som tok så godt imot oss og viste oss deres spennende kliniske hverdag. Det var utrolig lærerikt og spennende!

Takk til Ivar Grove og Tove Larsen for god, lærerik og uunngåelig hjelp på lab.

En spesiell takk vil jeg gi Anette Lima Hansen, for et godt, trivelig og morsomt samarbeid! Tusen takk for at du bidro i høyeste grad til en gøy og spennende master-hverdag, selv når dagene var litt tunge (og motivasjon var en mangelvare).

Takk til kull 2018 for en fantastisk studietid i Oslo!

Jeg vil også takke mine kjære familie i Kristiansand, kollektiv-familie i Oslo og min kjæreste Eivind for all støtte og trygget som dere har gitt meg.

Camilla

# Innholdsfortegnelse

---

Sammendrag .....	V
Forord .....	VI
Forkortelser .....	XI
1 Introduksjon .....	1
1.1 Bakgrunn .....	1
1.2 Klassifisering av barn .....	2
1.3 Parenteral ernæring .....	2
1.3.1 Bruk av parenteral ernæring på intensiv avdeling .....	2
1.3.2 Parenteral ernæring til barn .....	3
1.3.3 Intravenøs administrasjon .....	4
1.3.4 Parallellinfusjon av legemidler og parenteral ernæring .....	7
1.4 Krav for parenterale væsker og emulsjoner .....	9
1.4.1 Partikkelinnhold i parenterale væsker .....	9
1.4.2 Gjennomsnittlig dråpestørrelse i parenterale lipidemulsjoner .....	9
1.5 Stabilitetsutfordringer for total parenteral ernæring .....	10
1.5.1 Stabilitet av total parenteral ernæring .....	10
1.5.2 Utfelling av kalsiumfosfat .....	13
1.6 Forlikelighet mellom legemiddel og total parenteral ernæring .....	14
1.7 Metoder for test av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon .....	15
1.7.1 Forsøksoppsett .....	15
1.7.2 Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse ved DLS .....	16
1.7.3 Dråpetelling ved lysblokkade .....	17
1.7.4 Bestemmelse av zetapotensiale til dråpene .....	18
1.7.5 Mikroskopi .....	18
1.7.6 Måling av pH .....	19
1.7.7 Partikkeltelling ved lysblokkade .....	19

1.7.8	Turbiditetsmåling .....	19
1.7.9	Visuell inspeksjon (Tyndall-metoden) .....	20
2	Målet med oppgaven .....	21
3	Metode: Kartleggingsstudie .....	22
3.1	Planlegging og utarbeidelse av skjema.....	22
3.2	Datainnsamling på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling .....	23
3.3	Intervju med sykepleiere .....	23
4	Metode: Eksperimentell studie.....	25
4.1	Materialer.....	25
4.1.1	Legemidler, total parenteral ernæring, tilsetninger og fortynningsvæsker .....	25
4.1.2	Utstyr til prøveopparbeidelse .....	30
4.1.3	Utstyr og instrumenter brukt under analyse av prøver.....	33
4.2	Beregning av blandingsforhold .....	34
4.3	Forberedelser og vask av utstyr .....	36
4.3.1	Vask av utstyr.....	36
4.4	Utblending av legemiddel.....	39
4.5	Utblending av total parenteral ernæring .....	40
4.5.1	Fullverdig total parenteral ernæring .....	41
4.5.2	Vannfase TPN (TPNaq) .....	42
4.6	Blanding av prøver .....	42
4.6.1	Blanding av prøver med fullverdig total parenteral ernæring og legemiddel ....	43
4.6.2	Blanding av prøver med vannfase total parenteral ernæring (TPNaq) og legemiddel .....	44
4.7	Analyse av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon.....	45
4.7.1	Måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks ved hjelp av DLS (Zetasizer).....	45
4.7.2	Måling av zetapotensial (Zetasizer) .....	46
4.7.3	Dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) .....	47



4.7.4	pH-måling med pH-meter .....	48
4.7.5	Partikkeltelling i vannfase (TPNaq) ved lysblokkade (Accusizer) .....	49
4.7.6	Turbiditetsmåling med Turbidimeter .....	49
4.7.7	Visuell kontroll (Tyndall-metoden) .....	50
5	Resultater: Kartleggingsstudie .....	52
5.1	Datainnsamling gjort på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling.....	52
5.2	Intervju med sykepleiere .....	56
5.3	Utvalg til eksperimentell del.....	59
6	Resultater: Eksperimentell studie.....	64
6.1	Beregning av blandingsforhold .....	64
6.1.1	Beregnet næringsbehov for barn fra 0,5-10 kg.....	64
6.1.2	Beregnete blandingsforhold mellom legemiddel og total parenteral ernæring .	65
6.2	Analyse av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon.....	66
6.2.1	Kontrolltest av sterile sentrifugerør før hver lab-dag.....	66
6.2.2	Gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks bestemt ved hjelp av DLS i Zetasizer.....	67
6.2.3	Zetapotensial til emulsjonsdråpene bestemt ved hjelp av Zetasizer .....	68
6.2.4	Dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) og estimering av prosentandel dråper større enn 5 µm (PFAT5) .....	69
6.2.5	pH-måling med pH-meter .....	71
6.2.6	Partikkeltelling ved lysblokkade (Accusizer).....	74
6.2.7	Turbiditetsmåling med Turbidimeter .....	77
6.2.8	Visuell inspeksjon (Tyndall-metoden).....	79
7	Diskusjon.....	82
7.1	Datainnsamling på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling, Rikshospitalet .....	82
7.2	Intervju med sykepleiere på Barneintensiv avdeling om forlikelighet.....	84
7.3	Styrker og svakheter ved studiedesign og metoder – kartlegging og intervju.....	84
7.4	Forlikelighet mellom legemiddel og total parenteral ernæring .....	86

7.4.1	Paracetamol og Numeta G13E .....	86
7.4.2	Vankomycin og Numeta G13E .....	88
1.1.1	Fentanyl og Numeta G13E.....	90
7.4.3	Styrker og svakheter ved studiedesign og metoder -Eksperimentelle studier....	92
8	Konklusjon .....	95
	Litteraturliste .....	96
	Appendiks I .....	100
	Appendiks II.....	101
	Appendiks III.....	102
	Appendiks IV .....	104
	Appendiks V.....	105
	Appendiks VI .....	107
	Appendiks VII.....	108
	Appendiks VIII.....	113
	Appendiks IX .....	115
	Appendiks X.....	116
	Appendiks XI .....	117
	Appendiks XII.....	119
	Appendiks XIII.....	120
	Appendiks XIV .....	122
	Appendiks XV.....	124

# Forkortelser

AiO	«All in one»
BF	Blandingsforhold
DLS	Dynamisk lysspredning
FNU	«Formazin Nephelometry Units»
FTU	«Formazin Turbidity Units»
LIS-avtale	Legemiddelinnkjøpsavtale
LM	legemiddel
LO	Lysblokkade
MDD	«Intensity-weighted mean droplet diameter»
MQ	Milli-Q vann, vann filtrert 0,22 µm
NTU	«Nephelometric turbidity units»
OUS	Oslo Universitetssykehus
PDI	Polydispersitetsindeks
PFAT5	Andel lipid-dråper i en emulsjon over 5 µm
Ph.Eur	Europeiske Farmakopé
PICC	Perifert innlagt sentralt venekateter, også referert til som «long line».
PN	Parenteral ernæring
PVK	Perifert venekateter
PVO	Pasientvernombudet
SPC	Supplerende beskyttelsessertifikat (Preparatomtale)
SVK	Sentralt venekateter
TPN	Total parenteral ernæring (PN som inneholder lipidfase)
TPNaq	Total parenteral ernæring hvor lipid-kammeret er byttet ut med Milli-Q vann
USP	Amerikanske Farmakopé



# 1 Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn

Bakgrunnen for dette prosjektet er manglende informasjon om forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring (TPN) gitt som parallelinfusjon til barn på intensiv avdeling. Forlikelighet er spesielt utfordrende på intensiv avdeling ettersom pasientene er *kritisk syke* og har behov for mange legemidler (Kanji et al., 2010). Nyfødte barn kan få opptil 10-15 ulike intravenøse legemidler daglig som ofte ikke er utviklet eller testet for bruk til barn, og hvor de fleste av legemidlene mangler forlikelighetsdata. «Off-label» bruk hos pediatriske pasienter, øker risikoen for uheldige legemiddelreaksjoner i en pasientgruppe som allerede er sårbar (Kalikstad et al., 2010). Utfelling på grunn av uforlikelighet mellom legemidler og TPN gitt ved parallelinfusjon kan blokkere blodstrømmen i barnas tynne kapillærer, noe som kan resultere i for eksempel lungeemboli (Fox et al., 2013), og det er blitt rapportert om fatale utfall (Hill et al., 1996). Forlikelighet mellom legemidler og/eller TPN som gis som parallelinfusjon er derfor veldig viktig for kritisk syke barn. Ettersom det ikke finnes mye tilgjengelig informasjon om forlikelighet i doser og infusjonshastigheter tilpasset barn, er behovet for eksperimentelle forlikelighetsstudier stort.

Denne masteroppgaven er en del av et større prosjekt, CompPICU-studien (Compatibility of intravenous drug infusions in the Paediatric Intensive Care Unit) som er et samarbeid mellom Sykehusapotekene Oslo og Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. Prosjektet inkluderer per dags dato også masterstudent Anette Lima Hansen og PhD-stipendiat Niklas Nilsson.

## 1.2 Klassifisering av barn

Barn kan klassifiseres med utgangspunkt i barnets alder eller vekt. Ved inndeling etter alder, klassifiseres barna i forhold til deres biologiske utvikling. Dette er fordi barn har ulike behov ettersom hvilken vekstfase de er i; endringer etter fødsel, vekstspurt i tidlig alder, gradvis vekst, pubertet og utviklingen mot et modent voksent menneske. Klassifiseringen deles inn i fem ulike klasser: premature spedbarn, nyfødte spedbarn (0-27 dager), spedbarn og små barn (1-23 måneder), barn (2-11 år) og ungdom (12-16 eller 18 år) (European Medicines Agency, 2006). Barn på samme alder kan av ulike årsaker ha veldig varierende vekt. Mange legemidler doseres ut i fra barnets vekt, og det vil derfor være hensiktsmessig å klassifisere barn ut i fra dette. For spedbarn og små barn kan man for eksempel dele dem inn i vektclassene 1, 5, 10, 15 og 20 kg, mens inndelingen for eldre barn kan være for eksempel 10, 20, 30, 40 og 50 kg (Staven et al., 2017). Premature barn med lav fødselsvekt deles inn i to vektclasser, veldig lav fødselsvekt (<1500 g) og ekstremt lav fødselsvekt (<1000 g) (Adamkin and Radmacher, 2014).

## 1.3 Parenteral ernæring

Parenteral ernæring (PN) defineres som ernæring som gis utenfor fordøyelseskanalen, og gis intravenøst direkte inn i blodbanen (ASPEN, 2012). PN kan inneholde livsviktige aminosyrer, karbohydrater, fett, elektrolytter, mineraler, vitaminer og sporstoffer. Pasienter kan få PN for en kort periode, men det er også mulig å overleve på PN for lengre tidsperioder (ASPEN, 2012). Total parenteral ernæring (TPN) er når PN står for totalt inntak av næring- og energitilførsel (Yigael Finkel, 2010). I tillegg brukes ofte betegnelsen PN for fettfrie næringsprodukter, mens begrepet TPN brukes når en lipidemulsjon tilsettes PN. TPN går også under betegnelsen «all in one» (AiO) ernæring.

### 1.3.1 Bruk av parenteral ernæring på intensiv avdeling

Parenteral ernæring er spesielt viktig for pasienter på intensiv avdeling som ofte er sedert, intubert og ute av stand til å spise selv. Kritisk syke pasienter har ofte en økt proteinkatabolisme og en negativ nitrogenbalanse (Thibault and Pichard, 2013), og har som følge nedbryting av muskelmasse (inkludert hjertemuskel). For å unngå dette vil det være viktig for pasienten med tilførsel av ernæring. Typisk får mange av pasientene på intensiv avdelinger mange legemidler i tillegg til parenteral ernæring, noe som kan resultere i mangel på intravenøse innganger. Dette kan være en utfordring ettersom parental ernæring er en kompleks blanding

med mange fysikalsk -kjemisk reaktive komponenter, som for eksempel elektrolytter, som administrert sammen med legemidler vil kunne føre til uønskede endringer som utfelling av partikler eller destabilisering av emulsjon (PN) (Bouchoud et al., 2013).

### **1.3.2 Parenteral ernæring til barn**

I utgangspunktet ønsker man at barn skal få enteral ernæring fremfor parenteral ernæring dersom situasjonen tillater det, selv om det kan være snakk om minimale mengder som 1-5 ml/t (Yigael Finkel, 2010). Ved å få litt ernæring i tarmsystemet vil matnedbrytning, gallesekresjon og blodsirkulasjonen i tarmen bli stimulert. Dette er med på å senke risiko for andre komplikasjoner som bakteriell translokasjon, sepsis og kolestas.

Flere premature barn overlever ved tidligere stadier nå enn de gjorde før, på grunn av medisinsk fremgang i feltet. Disse barna krever mye medisiner den første tiden, både i form av legemidler men også parenteral ernæring. Premature barn har ikke et fullt utviklet fordøyelsessystem og vil være helt avhengig av intravenøs tilførsel av ernæring for å etterligne tilførselen via placenta, som skjer så å si kontinuerlig, og dermed unngå underernæring (Fox et al., 2013). Disse barna vil også ha et ekstra behov for ernæring ettersom de er i en vekst- og utviklingsfase. I tillegg er det ekstra viktig å passe på nyfødte barn i forhold til ernæring ettersom de har lave energireserver i kroppen. Et prematurt barn på rundt 1000 g vil ha et fett-nivå tilsvarende 1% av kroppsvekten, protein tilsvarende 8% av kroppsvekten og en kalorireserve på ca. 110 kcal (Yigael Finkel, 2010).

I nyere tid har det blitt et større fokus rundt sikkerhet ved parenteral ernæring for premature barn, spesielt med lav fødselsvekt, noe som har ført til mer individualisering av innhold og formulering av TPN (Adamkin and Radmacher, 2014). Det har vært spesielt fokus på aminosyrer, som før ble ansett som noe premature barn tolererte dårlig. Aminosyrer er en viktig komponent for vekst og utvikling av nervesystemet, og bør derfor bli gitt til de minste barna innen de første timene etter fødsel. I tillegg er det også viktig for premature barn i vekst å få i seg nok kalorier og fett. I en oversiktsartikkel av Adamkin og Radmacher viser de at premature barn (<1000 g) som fikk i seg nok protein og energi helt fra fødsel var assosiert med bedre mental og psykomotorisk utvikling (Adamkin and Radmacher, 2014). Det er anbefalt tidlig brukt av PN hos premature barn med lav fødselsvekt, fordi det er en viktig kilde for energi og essensielle fettsyrer. Tabell 1 viser en oversikt over anbefalte næringsbehov for barn i ulike vektclasser basert på Nordiske og Europeiske ernæringsretningslinjer (Koletzko et al., 2005,

Yigael Finkel, 2010). Det er interessant å legge merke til at f.eks. aminosyrebehovet er større hos de laveste vektclassene (0,5-1,5 kg) per kg per døgn sammenliknet med de litt større barna fra 3 kg og oppover.

**Tabell 1:** *Anbefalinger av daglig inntak av ernæring fra Pediatrisk parenteral ernæring, Nordisk Håndbok (Yigael Finkel, 2010) og ESPEN/ESPGHAN-retningslinjer (Koletzko et al., 2005). Daglig inntak er oppgitt som dose per kilo kroppsvekt per døgn for ulike vektclasser*

Vekt	0,5 kg	1 kg	1,5 kg	3 kg	5 kg	8 kg	10 kg
Glukose (g/kg/døgn)	10-15	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	12-14
Fett (g/kg/døgn)	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4	2-3
Aminosyrer (g/kg/døgn)	3,2-3,8	1,5-4,0	1,5-4	1,5-3	1,5-3	1-2,5	1-2,5
Kalorier (kcal/kg/døgn)	90-100	110-120	110-120	90-100	90-100	90-100	75-90
Kalsium (mmol/kg/døgn)	1,5-2	1-4	1-4	0,8	0,8	0,5	0,2
Kalium (mmol/kg/døgn)	2-3	1-2	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Natrium (mmol/kg/døgn)	3-7	2-3	3-5	2-5	2-3	2-3	1-3
Magnesium (mmol/kg/døgn)	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
Fosfor (mmol/kg/døgn)	1,5-1,9	0,75-3	0,75-3	0,5	0,5	0,5	0,2
Væske (ml/kg/døgn)	120-160	140-180	140-160	140-170	120-150	120-150	120-150

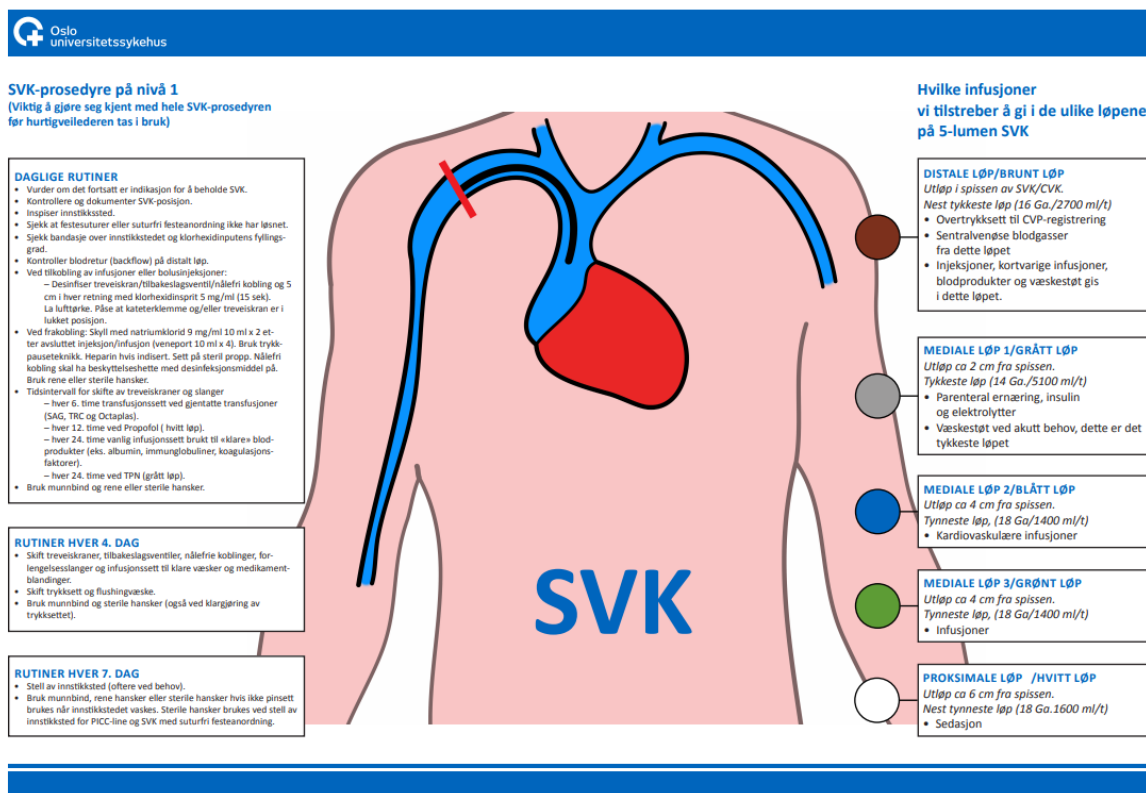
### 1.3.3 Intravenøs administrasjon

Intravenøs injeksjon og infusjon er administrering av preparater direkte inn i blodbanen, og brukes av ulike årsaker, for eksempel ved behov for høy biotilgjengelighet og/eller en rask innsettende effekt. Det finnes ulike intravenøse venekateter som brukes til intravenøs administrasjon, delt inn i to hovedkategorier ut i fra størrelsen på venen den settes inn i; perifert venekateter (PVK) og sentralt venekateter (SVK).

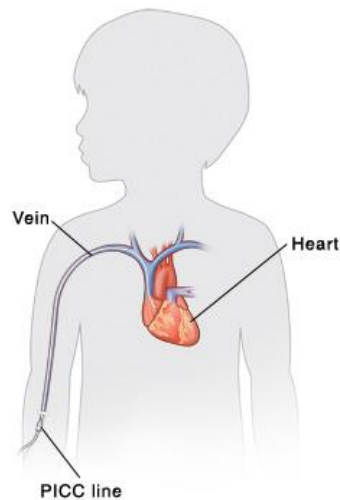
PVK settes i en perifer vene og brukes ved behov for intravenøse medikamenter, væsketerapi, parenteral ernæring, eller ved transfusjon av blod og blodprodukter. PVK finnes i ulike typer, delt inn etter diameteren på kanylen (vist ved ulike farger på PVKene), og brukes ved ulik mengde og type preparat som skal administreres (Thue et al., 2015). For å unngå komplikasjoner bør man bruke minst mulig kanyle i størst mulig vene, men trenger pasienten moderate til høye væskemengder bør det brukes en større kanyle. PVK kommer ikke med flere lumen, men det er mulig å sette på treveiskraner slik at det er mulig med parallellinfusjon. Ved behov for intravenøs behandling i mer enn 6 dager eller behandling med vevsirriterende og hyperosmole væsker eller store volum, er det anbefalt å bruke SVK.



SVK settes i en stor sentral vene nær inngangen til hjertes høyre forkammer, og brukes hovedsakelig til å måle sentralt venetrykk og til administrasjon av legemidler eller ernæringsløsninger som er sterkt vevsirriterende (Dorph et al., 2016). For voksne og store barn legges SVK i de store dyptliggende venene under kragebenet eller i halsen, mens det for mindre barn kan legges via en perifer vene på arm, i hals, nakke eller lår/legg til en stor sentral vene ved inngangen til hjertes høyre forkammer (perifert innlagt sentralt venekateter; PICC). Figur 1 viser hvor SVK normalt legges inn for store barn og voksne, og hvilke legemiddelgrupper som er anbefalt å gå i de ulike løpene, delt inn med fargekoder. Figur 2 viser PICC, også kalt «long line», satt inn via en perifer vene i armen hos et barn.



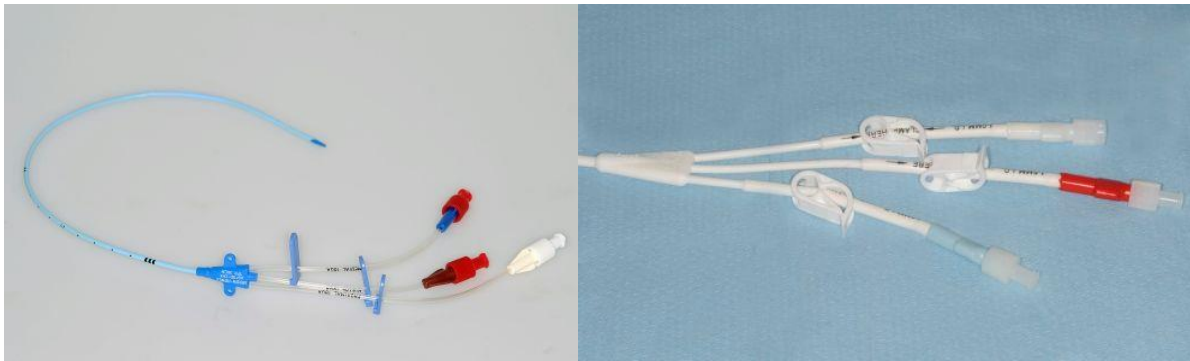
**Figur 1:** Illustrasjon over SVK lagt inn i en stor sentral vene rett under kragebeinet, hos voksne eller store barn. Fargeindikatoren til høyre viser hvilket løp, i et fem-løps sentralt venekateter, ulike legemiddelgrupper er anbefalt å administreres (Dorph et al., 2016)



**Figur 2:** Perifert innlagt sentralt venekateter (PICC), eller «long line», satt inn via en perifer vene i arm, til en stor sentral vene rett ved inngangen til hjertes høyre forkammer. Bildet er hentet fra <https://www.pinnaclehealth.org/wellness-library/blog-and-staywell/health-resources/article/22804>

Det finnes flere ulike typer sentrale venekateter, som alle kan ha et eller flere løp (separate innganger), også referert til som lumen. Ulike typer sentralt venekateter:

- Ikke-tunnelert SVK for korttidsbruk (<30 dager) hvor en tynn slange føres direkte i en stor sentral vene (Figur 3)
- Tunnelert SVK for langtidsbruk (>30 dager) hvor slangen føres inn under huden og går inn i en stor vene ca. 10-20 cm fra stikkstedet (Figur 3).
- Subkutane venekateter
- Perifert innlagt sentralt venekateter (PICC) for kort- eller langtidsbruk (Figur 2).

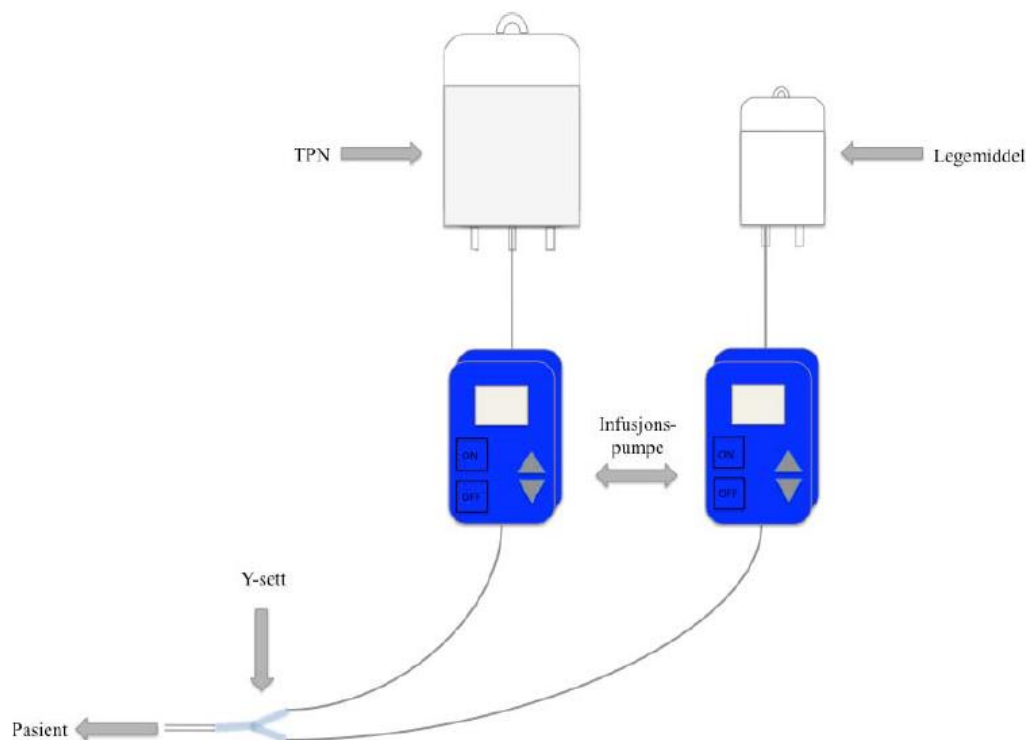


**Figur 3:** Sentralt venekateter med tre fargekodede løp (lumen) etter anbefalt administrasjon av ulike legemiddelgrupper. Bildet til venstre viser et ikke-tunnelert kateter, og bildet til høyre viser et tunnelert kateter (Dorph et al., 2016)

### 1.3.4 Parallellinfusjon av legemidler og parenteral ernæring

Pasienter på intensiv avdeling er som tidligere nevnt kritisk syke og har behov for mange legemidler, ofte kombinert med behov for parenteral ernæring administrert intravenøst. Dette resulterer i at de vil ha behov for mer enn en intravenøs inngang, men pasienter på intensiv avdeling vil ofte ha behov for flere legemidler enn de har separate innganger. Derfor vil man ende opp i en situasjon hvor mer enn ett legemiddel blir gitt i samme lumen av et kateter (intravenøs inngang). Dette kalles en parallellinfusjon. Å gi en parallellinfusjon kommer ikke uten risiko, ettersom det å blande to legemidler og/eller PN kan gi en uforlikelighetsreaksjon (Hanifah et al., 2014). Også behandling av syke spedbarn krever ofte parallellinfusjon av legemidler og/eller PN. Spedbarn på intensivavdeling vil kunne få opptil 15-20 intravenøse legemidler hver dag (Kalikstad et al., 2010). Ettersom uforlikelighet mellom preparatene som gis som parallellinfusjon kan resultere i for eksempel utfelling av partikler, vil dette være kritisk for små barn med tynne kapillærer og det kan føre til livstruende situasjoner pga. emboli. Dette ble det satt spesielt fokus på etter at det i 1994 ble observert dødsfall hos spedbarn forårsaket av lungeemboli etter infusjon av totalt parenteral ernæring som inneholdt kalsiumfosfatutfellinger (Hill et al., 1996). Dødsfall som følge av lungeemboli er også registrert hos barn etter infusjon av utfelte partikler som følge av uforlikelighet mellom ceftriaxone og kalsium (Bradley et al., 2009). Andre alvorlige konsekvenser av infusjon av partikler kan være uforklarlige brystmerter, pustevansker, kardiopulmonal stopp, dannelse av granuloma i lunger, lungebetennelse og karirritasjonsreaksjoner ved injeksjonsstedet (Doessegger et al., 2012).

For å gjennomføre en parallellinfusjon kan man for eksempel bruke Y-sett administrering. Ved denne metoden vil ikke preparatene som gis som parallellinfusjon møtes før de når Y-settet, illustrert i figur x. Etter at komponentene har møttes i Y-settet vil kontakttiden normalt ligge mellom 15-30 minutter, avhengig av infusjonshastigheten, før blandingen når blodstrømmen til pasienten(Trissel et al., 1999). Ved sakte administrasjon hos små barn vil det også kunne gå opptil flere timer.



**Figur 4:** Skisse av parallellinfusjon i Y-sett mellom TPN og legemiddel (Staven, 2011)

## 1.4 Krav for parenterale væsker og emulsjoner

### 1.4.1 Partikkelinnhold i parenterale væsker

For parenterale væsker har den *Europeiske Farmakopé* (Ph. Eur. 8) satt en maksimal grense for innhold av både visuelle og sub-visuelle partikler. Monografien for sub-visuelle partikler er beskrevet i kapittel 2.9.19 «Particulate Contamination: Sub-visible Particles» (Ph.Eur 2.9.19). *Ph.Eur.* skiller mellom parenterale væsker over og under 100 ml. For parenterale væsker over 100 ml («large volume parenterals») er grenseverdien, maksimalt antall partikler, satt til 25 partikler/ml lik eller større enn 10  $\mu\text{m}$  og 3 partikler/ml lik eller større enn 25  $\mu\text{m}$ . Grensen for maksimalt antall partikler for parenterale væsker under 100 ml («small volume parenterals») er satt til 6000 partikler/enhet lik eller større enn 10  $\mu\text{m}$  og 600 partikler/enhet lik eller større enn 25  $\mu\text{m}$ . Parenterale væsker på 100 ml har samme krav som for de under 100 ml. For undersøkelse av sub-visuelt partikkelinnhold anbefaler Farmakopèen to ulike metoder; partikkeltelling ved lysblokkade og mikroskopi. For parenterale væsker til injeksjon eller infusjon er partikkeltelling ved lysblokkade den prefererte metoden, men man kan bruke mikroskopi i tillegg, eller i stedet for, om resultatet med lysblokkade ikke er konkluderende eller prøven ikke egner seg.

### 1.4.2 Gjennomsnittlig dråpestørrelse i parenterale lipidemulsjoner

Den *Amerikanske Farmakopè* (USP, 32) har et eget kapittel om parenterale lipidemulsjoner og krav til dråpestørrelsen til lipiddråpene i parenterale infusjoner (USP <729>). Målt gjennomsnittlig størrelse på lipid-dråpene i en emulsjon, referert som «intensity-weighted mean droplet diameter» (MDD), er viktig i forhold til emulsjonsstabilitet. Store dråper infundert til blodbanen kan føre til blokkade av små kapillærer hos barn. Dette er noe man prøver og unngå og det vil derfor være viktig å ha kontroll på både gjennomsnittlig dråpestørrelse og bredden på distribusjonen av dråpestørrelse rundt gjennomsnittet, med særlig fokus på de store dråpene («large-diameter tail»). Utgangspunktet er at lipiddråpene helst bør være i samme størrelsesorden som endogene lipidpartikler «chylomicroner», og man bør ha kjennskap til hvor stor andel av lipiddråpene er større enn 5  $\mu\text{m}$ . I USP <729> beskrives to metoder til å bestemme disse parameterne, dynamisk lysspredning (DLS/PCS) og måling av dråpestørrelse ved lysblokkade. MDD for lipid-emulsjoner må være mindre enn 500 nm (0,5  $\mu\text{m}$ ) og andelen lipid-

dråper over 5 µm (PFAT5) må være mindre enn 0,05% (USP <729>). Den *Europeiske Farmakopé* har ikke en tilsvarende monografi.







## 1.5 Stabilitetsutfordringer for total parenteral ernæring

Total parenteral ernæring er et komplekst system som inneholder mange ulike komponenter som bidrar til at TPN potensielt har mange stabilitetsutfordringer (Driscoll, 2006).

### 1.5.1 Stabilitet av total parenteral ernæring

Lipid-emulsjonen som ofte blir brukt i TPN er en soyaolje-basert olje-i-vann emulsjon. For å holde lipid-dråpene i emulsjonen stabil, brukes egg-fosfolipider som emulgator. Egg-fosfolipidene er langkjedede fettsyrer med en hydrofob del og en hydrofil del. Den upolare halen av fettsyren legger seg inn mot lipid-dråpene, mens den polare fosfatgruppen peker ut mot vannfasen. På grunn av det negativt-ladete laget som nå ligger beskyttende rundt lipid-dråpene i emulsjonen, vil dråpene gjensidig frastøte hverandre, og derfor ikke så lett kunne vokse sammen til større dråper, og emulsjonen vil holde seg stabil. På grunn av den negative ladningen til fosfolipidene vil slike emulsjoner ha et zetapotensiale mellom -30-50 mV. Dersom det tilsettes komponenter til systemet som er med å bidra til en senkning i pH-verdi, vil egg-fosfolipidenes ladning kunne reduseres, og til og med nøytraliseres, slik at dråpene lettere kan gå sammen og eller koalesere, danne større dråper, slik at emulsjonen ikke lengre vil være stabil (Driscoll, 2006). Endres overflatespenningen vil også zetapotensialet endres, og dersom det endres slik at det nærmer seg 0 mV, vil ikke fosfolipidene beskytte lipid-dråpene, noe som øker risikoen for at emulsjonen sprekker. TPN blandinger inneholder elektrolytter og dermed også flere positivt-ladde ioner, og vil ofte ha et lavere zetapotensial enn rene parenterale lipid-emulsjoner (Staven et al., 2016). TPN-produsenter har grundig testet hvor mye elektrolytter en bestemt TPN-blanding kan tilføres uten å destabilisere emulsjonen, men dersom man parallellinfunderer TPN med legemidler som kan påvirke overflateladningen av lipid-dråpene kan det føre til koalesens og fremvekst av større dråper. Dette er et tegn på destabilisering av lipidemulsjonen, og er irreversibelt prosess, som med tiden vil føre til at emulsjonen sprekker og fasene skiller seg. Det kan også oppstå en reversibel aggregering, eller flokkulering, av dråpene i emulsjonen (også kalt «creaming»). Dette vil ikke destabilisere emulsjonen ettersom de lett vil kunne ristes opp igjen.

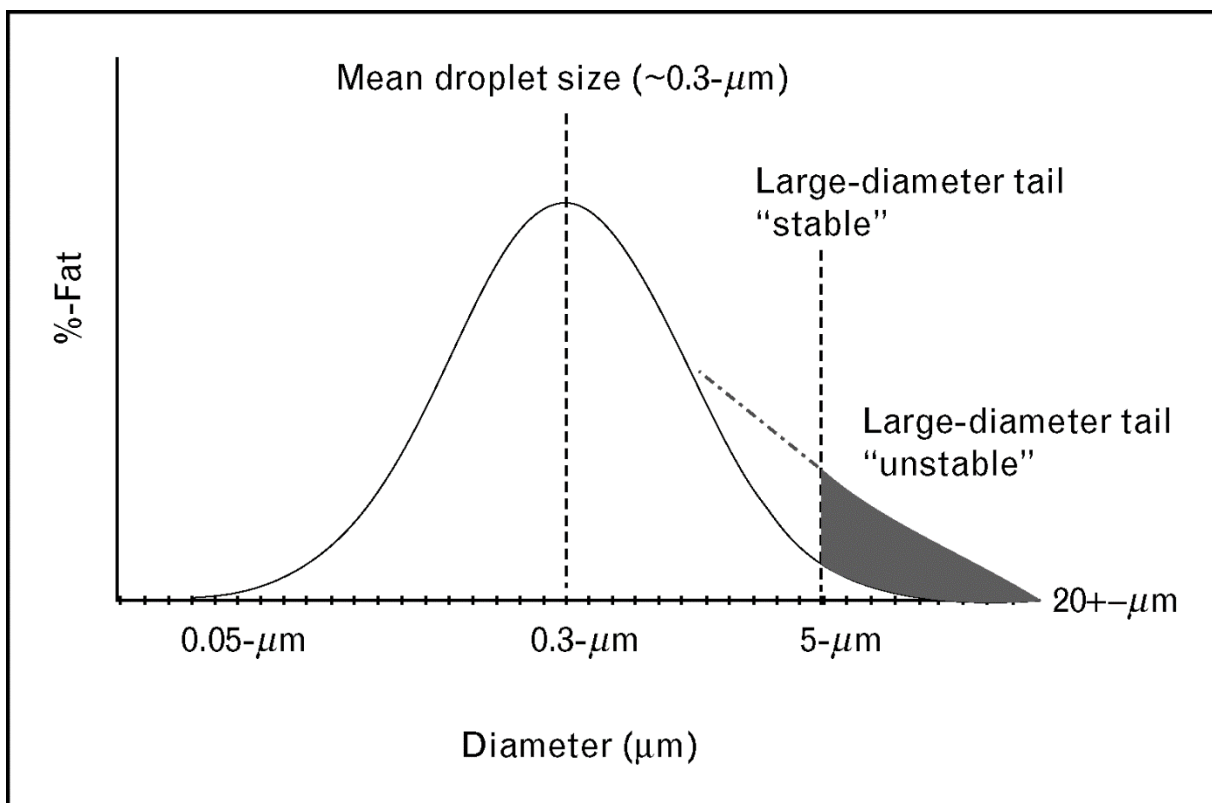
Lipid-emulsjoner kan inneholde dråper i størrelser fra 10 nm eller mindre, og opp til 20  $\mu\text{m}$  eller større, hvor den gjennomsnittlige dråpestørrelsen ligger mellom 200-500 nm (Driscoll, 2005). Gjennomsnittlig dråpestørrelse for lipid-emulsjoner bør ikke overstige 500 nm (USP <729>). Store lipid-dråper i emulsjonen kan skade pasienten ved å blokkere de minste kapillærene og forårsake for eksempel lungeemboli. Figur 5 viser en oversikt over indre diameter av ulike typer blodårer (hos voksne), der kapillærene er de smaleste. Den indre diameteren for blodårer hos barn vil være mye mindre.

TABLE 20.1 Summary of Blood Vessel Anatomy		Relative Tissue Makeup			
Vessel Type/Illustration*	Average Lumen Diameter (D) and Wall Thickness (T)	Endothelium	Elastic Tissues	Smooth Muscles	Fibrous (Collagenous) Tissues
 Elastic artery	D: 1.5 cm T: 1.0 mm	Low	High	High	Low
 Muscular artery	D: 6.0 mm T: 1.0 mm	Low	Low	High	High
 Arteriole	D: 37.0 $\mu\text{m}$ T: 6.0 $\mu\text{m}$	Low	Low	High	High
 Capillary	D: 9.0 $\mu\text{m}$ T: 0.5 $\mu\text{m}$	High	None	None	None
 Venule	D: 20.0 $\mu\text{m}$ T: 1.0 $\mu\text{m}$	High	None	Low	High
 Vein	D: 5.0 mm T: 0.5 mm	Low	Low	High	High

\*Size relationships are not proportional. Smaller vessels are drawn relatively larger so detail can be seen. See column 2 for actual dimensions.

**Figur 5:** Oversikt over indre diameter for ulike typer blodårer hos voksne, hvor kapillærene er de smaleste. Hentet fra <https://antranik.org/wp-content/uploads/2011/12/blood-vessel-anatomy-between-arteries-capillaries-and-veins.jpg>

En lipidemulsjon vil altså ha dråper med forskjellig dråpestørrelse. Figur 6 illustrerer hvordan den gjennomsnittlige dråpestørrelsen kan være rundt 300 nm, mens det vil være andelen av store dråper som vil avgjøre om det er en stabil lipid-emulsjon eller en ustabil lipid-emulsjon. Som vist i figur 6, ønskes ikke en «large-diameter tail» i emulsjonen, ettersom de indikerer en ustabil emulsjon. Det er også de store dråpene som kan gi alvorlige konsekvenser for pasienter. Beregning av PFAT5, *prosentandel dråper større enn 5 µm*, er en metode for å se hvor stor andel av lipid-dråpene som befinner seg innenfor dette området (Driscoll, 2005). Driscoll og kollegaer har satt anbefalt maksimal mengde lipid-dråper over 5 µm i komplekse emulsjoner, som parenteral ernæring, til 0,4% etter en studie utført på TPN-blandinger (Driscoll, 2006). Her viste 85% av blandingene med andel PFAT5 over 0,4% tydelig faseseparasjon.



**Figur 6:** Normalfordelingskurve for dråpestørrelse i lipid-emulsjoner basert på normal dråpepopulasjon i lipid-emulsjoner for infusjon. Området markert i grå viser vekst i dråpestørrelse i en ustabil emulsjon, hvor det da er en høyere andel store lipid-dråper >5 µm, også referert til som «large-diameter tail» (Driscoll, 2005, 2006)



## 1.5.2 Utfelling av kalsiumfosfat

Utfelling av kalsiumfosfater i parenteral ernæring er et gjentagende tema i litteraturen, spesielt etter en rapport som viste to dødsfall som resultat av lungeemboli pga. utfelling av kalsiumfosfat i TPN-blandingen (Hill et al., 1996). Det er mange faktorer som kan føre til utfelling av kalsiumfosfat i TPN, som for eksempel pH (Parikh et al., 2005). En av pKa-verdiene til fosforsyre er 7,2. Det vil si at ved pH lavere enn 7,2 vil det dannes mer av den foretrukne formen for fosfat, monoabasisk fosfat ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ), mens ved høyere pH-verdi vil det dannes mer dibasisk fosfat ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ). Sammen med kalsium vil de to formene for fosfat danne salter med ulik løselighet. Monobasisk fosfat ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) vil sammen med kalsium danne et bedre løselige salt kalsium-dihydrogenfosfat ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ), mens dibasisk fosfat ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) vil danne det tungtløselige saltet kalsium-monohydrogenfosfat ( $\text{CaHPO}_4$ ). Kalsium-dihydrogenfosfat er faktisk 60 ganger mer løselig enn kalsium-monohydrogenfosfat (Newton and Driscoll, 2008). Faren for utfelling av kalsiumfosfat er spesielt høy i TPN-blandingene for nyfødte hvor preparatene har en betydelig høyere konsentrasjon av både kalsium og fosfat (Hill et al., 1996), lavere nivåer av aminosyrer og fordi preparatene gis ved høyere romtemperatur ettersom barna ofte ligger i kuvøse. Aminosyrene gir TPN bufferegenskaper, og med lavere innhold av aminosyrer vil nyfødt-blandingene ha lavere bufferkapasitet overfor alkaliske legemidler enn TPN-blandinger til større barn og voksne. Mengden aminosyrer i TPN vil også kunne påvirke risikoen for utfelling av kalsiumfosfat ved at aminosyrer vil kunne danne løselige komplekser eller salt med både kalsium- og fosfationer (Parikh et al., 2005). Negativt ladde aminosyrer vil kunne binde til seg positivt ladde kalsium ioner og positivt ladde aminosyrer vil kunne binde seg til negativt ladde fosfationer. På denne måten vil ikke kalsium og fosfat kunne gå sammen og danne tungtløselige salter, og risikoen for utfelling minsker. I nyere tid har man dessuten gått over til å bruke organiske kalsium- og fosfat-salter (for eksempel glyserofosfat) i TPN blandinger, noe som gjør at de er mindre sårbare for utfelling av tungtløselig kalsiumfosfat (Raupp et al., 1991).

## 1.6 Forlikelighet mellom legemiddel og total parenteral ernæring

Fysikalsk forlikelighet mellom legemiddel og total parenteral ernæring er mangel på utfelling av partikler og dråpevekst som fører til en destabilisering av lipid-emulsjonen (Staven et al., 2016).

Forlikelighet mellom legemidler og /eller TPN er en stor utfordring på intensivavdelinger hvor mange av pasientene er kritisk syke og har behov for mange legemidler. Kanji et al. har foretatt en systematisk undersøkelse av forlikelighet for legemidler gitt som parallellinfusjon i samme lumen ved 13 intensivavdelinger i Canada (Kanji et al., 2010). Her så de at for pasienter som fikk minst to kontinuerlige infusjoner av legemidler, var 18,7% av kombinasjonene uheldige, i den forstand at det enten *ikke* fantes forlikelighetsdata eller at kombinasjonene var *uforlikelige*. I tillegg så de at for de 41 vanligste legemidlene brukt på intensivavdeling, fantes ikke tilgjengelig forlikelighetsdata for nesten halvparten. Dette er svært alvorlig i forhold til pasientsikkerhet for en sårbar gruppe pasienter, hvor en god og sikker behandling er viktig.

Uforlikelighet kan resultere i en skala av uønskede hendelser fra tetting av intravenøse tilganger som da hindrer tilførsel av legemidler til kroppen til livstruende emboli forårsaket av utfellinger eller store fettdråper. Den overnevnte studien og andre, viser at parallellinfusjon av legemidler som er uforlikelige faktisk forekommer av ulike årsaker, hvor i bestefall forlikeliksdata for legemidlene er ukjent. Studien er med på å understreke hvor viktig og nødvendig det er med eksperimentelle forlikelighetsstudier.

Spesielt viktig er forlikelighet mellom legemidler og/eller TPN til premature og små barn på intensivavdelinger, fordi disse barna har få intravenøse innganger og den ene er til enhver tid okkupert av TPN. En studie gjort av Kalikstad et al, viser, som tidligere nevnt, til at mange av disse pasientene kan få opptil 10-15 legemidler intravenøst daglig (Kalikstad et al., 2010). Legemidlene som brukes er ofte ikke testet for spedbarn av etiske grunner - denne trenden har nå sakte men sikkert begynt å snu, men de fleste legemidlene er ikke testet på den pediatriske populasjonen og brukes derfor «off-label». Dette øker risikoen for uheldige legemiddelreaksjoner hos de minste og sårbare pasientene, i tillegg til at forlikelighetsdata mangler og dermed øker også risiko for uforlikeligheter (Kalikstad et al., 2010, Fox et al., 2013). På grunn av at mange premature barn ikke får tilstrekkelig næring på en annen måte, vil parenteral ernæring være livsviktig for å overleve. Dette er også små pasienter hvor antall

intravenøse innganger er få, og det ofte blir ansett som nødvendig å gi legemidler og PN i samme lumen. Forlikelighetsdata mellom legemidler og PN vil være helt essensielt i disse situasjonene, og derfor er forlikelighetsstudier for legemidler brukt på intensivavdelinger for barn og nyfødte en nødvendighet. Det har også vist seg nyttig å kartlegge hvilke legemidler og/eller PN som ofte brukes i kombinasjon, slik at man får prioritert forlikelighetsdata for de aller mest nødvendige legemidlene som brukes i klinisk praksis (Bouchoud et al., 2013, Fox et al., 2013).

## **1.7 Metoder for test av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon**

### **1.7.1 Forsøksoppsett**

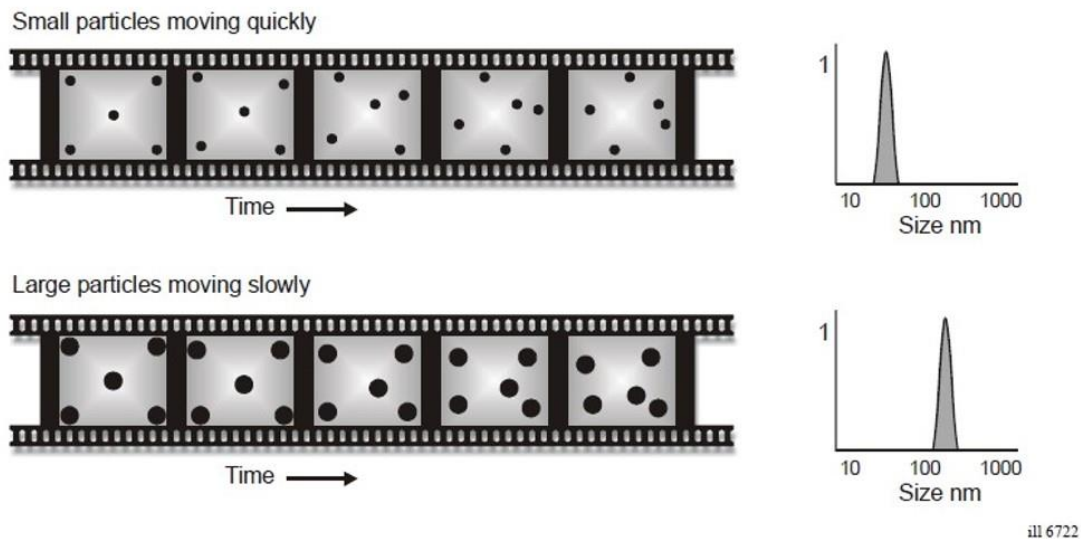
Trissel et al. introduserer et forsøksoppsett for test av forlikelighet ved parallellinfusjon av legemiddel og 3-i-1 parenterale ernæringsblandinger i Y-sett (Trissel et al., 1999), som senere er mye brukt i forlikelighetsstudier i litteraturen. For å kunne simulere blandingen av legemiddel og parenteral ernæring som oppstår ved en slik infusjon, ble preparatene blandet med blandingsforholdet 1+1 i sentrifugerør. Alle legemidlene ble testet i maksimal konsentrasjon for voksne, og ernæringsblandingen ble tilsatt maksimale tilsetninger (elektrolytter, vitaminer etc.), for å simulere et «worst case scenario» ved blanding (Trissel et al., 1999). Staven et al. introduserte forlikelighetstesting med flere blandingsforhold basert på et forsøk på å estimere relevante blandingsforhold mellom legemiddel og TPN i slangen, hvor de mest ekstreme ytterpunktene av blandingsforhold ble valgt i tillegg til 1+1 (Staven et al., 2017). På denne måten ble det forsøkt å treffe et bredere spekter av blandingsforholdene som oppstår ved parallellinfusjon av legemiddel og TPN i Y-sett.

For å kunne se etter visuelle partikler i blandingene av legemiddel og ernæringsblanding, sentrifugerte Trissel et al. prøvene (15.000 g, 20 minutter, romtemperatur) etter sammenblanding, for å så pipettere bort lipid-fasen som ble liggende på toppen av blandingen (Trissel et al., 1999). Dette resulterte i en turbid vannfase, hvor mesteparten av vannfasen ble fjernet, og det resterende volumet (ca. 1 ml) ble videre fortynnet. Staven et al. testet ut metoden beskrevet av Trissel (Trissel et al., 1999) og antok at turbiditeten til den sentrifugerte løsningen mest sannsynlig var forårsaket av resterende liposomer av fosfolipider og andre rester fra lipid-emulsjonen i TPN (Staven, 2015). For å kunne gjennomføre andre tester enn visuell inspeksjon

på blandingene (som turbiditet og testing for sub-visuelle partikler), samt sikre at ingen partikler ble fjernet under sentrifugerings- og fjerning av fettfasen eller fortynnet bort i videre prøveopparbeidelse, ble lipid-emulsjonen i TPN-blandingene erstattet av Milli-Q vann (MQ) i tester for potensiell utfelling. Dette er også et prinsipp Fresenius Kabi benytter i interne forlikelighetstester for sine produkter (Personlig kommunikasjon Fresenius kabi, 2018).

### 1.7.2 Bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse ved DLS

Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) bestemmes for å undersøke om en uforlikelighet medfører destabilisering av emulsjonen. Gjennomsnittlig dråpestørrelse kan bestemmes ved dynamisk lysspredning (DLS). DLS bruker små «partiklers» Brownske bevegelser for å bestemme størrelsen. Brownske bevegelser av partikler er definert som tilfeldige bevegelser i en væske på grunn av den fysiske interaksjonen med molekylene rundt dem. Farten som partiklene beveger seg med er relatert til partikkelstørrelse. Små partikler har en høyere fart enn store partikler i en vandig løsning. Hvis man tenker seg at man tar flere «bilder» av løsningen rett etter hverandre, vil man kunne se hvor mye partiklene har beveget seg siden det forrige «bildet», og ut i fra dette kan man bestemme størrelsen på partikkelen (Figur 7) (Malvern Instruments Ltd, 2013).



**Figur 7:** Forskjell på hvordan store og små partikler beveger seg over tid (Brownske bevegelser), og hvordan man da kan bestemme størrelsen på partiklene ut i fra denne forskjellen (Malvern Instruments Ltd, 2013)

I DLS bestråles partiklene i løsningen med en laserstråle og en detektor registrerer hvordan partiklene bryter lyset, og relaterer dette til partikkelens størrelse. Nærmere forklart vil lys fra laseren i instrumentet spres i alle retninger når det treffer partikler. Har man en detektor ved prøven vil lyset treffe denne på ulike steder. Detektoren vil få et mønster av lyse og mørke områder alt etter hvordan lysestrålende forplanter seg etter spredningen fra partiklene. De lyse områdene i detektoren vil være hvor lysstrålene treffer i samme fase og interfererer konstruktivt sammen og danner en lys flekk, mens de mørke flekkene er hvor lyset treffer i ulike fase i bølgen og ødelegger for hverandre. Alle de ulike flekkene vil til sammen danne et mønster i detektoren. Dette mønsteret vil på grunn av Brownske bevegelser bevege seg i takt med størrelsen på partiklene, hvor liten partikkel beveger seg raskere enn en stor partikkel. Ved å både se på mønsteret og hvordan dette beveger seg vil detektoren kunne beregne gjennomsnittlig størrelse på partiklene i løsningen (Malvern Instruments Ltd, 2013).

I tillegg til gjennomsnittlig dråpestørrelse kan polydispersitetsindeks (PDI), som er et mål for polydispersitet av dråpene, estimeres fra DLS-resultatene. Ettersom det vil ta tid før en destabilisering av emulsjonen vil gi en økning i gjennomsnittlig dråpestørrelse som er utenfor USP kravet, så brukes metoden i forlikelighetstesting for å se etter endringer både i gjennomsnittlig dråpestørrelse og PDI sammenliknet med TPN som ikke er blandet med et legemiddel.

### **1.7.3 Dråpetelling ved lysblokkade**

For å vurdere om det er en framvekst av store emulsjonsdråper i «large diameter tail» som et resultat av uforlikelighet, må man ha en metode som bestemmer antall dråper med en gitt størrelse. Dette kan man gjøre med lysblokkade (LO).

For å bestemme antall og størrelsesfordeling på dråpene i en emulsjon brukes LO i «extinction» modus, (USP <729>). Prinsippet for LO er at man måler blokkeringen av lys når partikler passerer en deteksjonssone hvor de blir bestrålt med en laserstråle. Sensoren registrerer dermed en kortvarig blokkering (ved store dråper) eller en liten spredning av lyset (små dråper), og relaterer omfanget av lysblokkaden til størrelsen av dråpene. For at sensoren skal kunne måle den korrekte størrelsen på hver enkelt dråpe og telle antallet av dem, må konsentrasjonen av lipid-dråpene i emulsjonen være under instrumentets «coincidence limit», dvs. slik at en og en dråpe vil passere deteksjonssonen av gangen (USP <729>). For høye konsentrasjoner kan gjøre at flere partikler eller aggregater vil bli registrert som en større (Staven et al., 2016).

Resultatene fra lysblokkade gir antall dråper med en gitt størrelse som gir grunnlag for å beregne PFAT5. Driscoll et al. foreslo en grense på 0,4% for TPN (Driscoll, 2005, 2006), men dette er på selve TPN produktet. I forlikelighetstesting er dette en interessant grense, men det må alltid relateres til kontroll av ublandet TPN. Det er omdiskutert i fagmiljøet om PFAT5 er en egnet metode for å studere komplekse blandinger som TPN fordi funn av store «dråper» ikke nødvendigvis trenger være ensbetydende med koalescerte dråper, men også kan være flokkulat som er en reversibel tilstand. Det at *Ph.Eur.* ikke har en monografi med tilsvarende anbefalinger som *USP* er et resultat av dette.

#### **1.7.4 Bestemmelse av zetapotensiale til dråpene**

Zetapotensiale er nyttig for å vurdere stabiliteten av emulsjonen. Zetapotensialet bestemmes via doppler mikro-elektroforese, og måler overflatespenningen til dråper i lipid-emulsjon. Ved denne metoden eksponeres en prøveløsning for en elektrisk spenning som forårsaker bevegelse i av de ladde lipid-dråpene mot motsatt pol. Negativt ladde lipid-dråper vil dermed bevege seg mot den positivt ladde polen i instrumentet. Samtidig som dråpene beveger seg vil prøven bli belyst med en laserstråle. Ettersom dråpene er i bevegelse vil dette gjøre at lysspredningens frekvens vil endres («Doppler shift») ut i fra hvilken retning og fart dråpene i emulsjonen har, og som brukes til å beregne zetapotensialet til dråpene (Staven et al., 2016).

Et zetapotensial rundt 0 mV indikerer dårlig stabilitet, men i forbindelse med forlikelighetstesting har det ikke lyktes å finne kilder som definerer en bestemt endring av zetapotensial som tegn på uforlikelige blandinger.

#### **1.7.5 Mikroskopi**

Undersøkelse ved mikroskopi kan bli brukt for å se etter store dråper i lipidemulsjoner eller partikler som er felt ut i løsninger. Metoden er ikke preferert som analysemetode alene, men kan være med å bekrefte resultatene fra andre metoder.

Hovedgrunnen for at metoden skal brukes i tillegg til andre analysemetoder er at den ikke gir et godt statistisk og representativt bilde for hele prøven, ettersom antall dråper eller partikler observert gjelder kun for det lille prøveuttaket (for den ene dråpen) som har blitt studert under mikroskop (Driscoll, 2006). Staven et al. erfarte at mikroskopi var en tid- og arbeidskrevende

prosess, som krevde mye trening og erfaring for å sikre seg gode og kvalitetssikker data (Staven et al., 2016).

### **1.7.6 Måling av pH**

Måling av pH er en viktig parameter for vurdering av risiko for eventuell utfelling av partikler eller destabilisering av emulsjon. En større pH endring kan være en viktig indikator for at en uforlikelighet kan skje. pH- måles med et pH-meter.

### **1.7.7 Partikkeltelling ved lysblokkade**

For å se etter potensielle utfellinger som en konsekvens av uforlikelighet er partikkeltelling en nyttig metode.

Partikkeltelling ved lysblokkade fungerer på samme måte som beskrevet i kapittel 1.7.3, men i stedet for dråper er det faste partikler som bestemmes. Antall og størrelsen på partiklene måles, for å se om en blanding fører til dannelse av flere partikler og/eller større partikler enn det man finner for de to løsningene hver for seg. Det er vanlig å sammenlikne resultatet av blandingen med anbefalt krav til sub-visuelle partikler for store volum (>100 ml) satt av *Ph.Eur* for parenterale væsker.

Staven et al. forestår en økning i totalt antall partikler >0,5 µm på 1500-2000 som en indikasjon på at en utfelling er på gang som resultat av uforlikelighet (Staven et al., 2016).

### **1.7.8 Turbiditetsmåling**

Dersom en blanding av to legemidler fører til dannelsen av veldig små eller veldig mange partikler kan turbiditetsmålinger være nyttig.

Turbiditetsmåling måler turbiditet eller blakketten av en løsning, oppgitt som «nephelometric turbidity units» (NTU). Turbidimeteret måler lysspredningen av lyset formet ut ifra tilstedeværelse og størrelse på partikler i løsningen. Ved å kalkulere hvor mye av lyset som ble absorbert eller spredt av partiklene i løsningen og sammenlikne med standarder av formazin, bestemmer turbidimeteret turbiditeten til løsningen. Stor spredning og absorbering av lyset gir en høy NTU-verdi, og dermed en turbid løsning (Ph.Eur. 2.2.1).

NTU er som sagt basert på standarder av formazin. «Formazin Turbidity Units» (FTU) eller «Formazin Nephelometry Units» (FNU) brukes også som måleenheter for turbiditet og er ekvivalente til NTU ved lave verdier (opptil 40 NTU).

Staven et al. foreslår en turbiditetsendring for en blanding på mer enn 0,5 FNU sammenliknet med løsningsene hver for seg, som en indikasjon på uforlikelighet (Staven et al., 2016).

### **1.7.9 Visuell inspeksjon (Tyndall-metoden)**

Visuell inspeksjon gjennomføres for å se etter visuelle partikler i løsningen som testes.

Trissel et al. baserer i hvert fall i de tidlige studiene mye av forlikelighetsanbefalingene på visuelle tester og sammenlikning med kontroller. Farmakopéen anbefaler at visuell inspeksjon gjennomføres for å se etter såkalte visuelle partikler (Ph.Eur 2.2.1) i parenterale løsninger. Ved å bruke en sterk lyskilde opp mot en sort og/eller hvit bakgrunn, vil man kunne se eventuelle partikler synlige med det blotte øye. Det er vanlig å anslå at det menneskelige øyet ser partikler ned til ca. 40 µm uten ekstra hjelp i normalt lys (Staven et al., 2015). Ved å benytte en såkalt Tyndall-lyskilde som er et fokusert lys (for eksempel en lommelaser), er det mulig å se mindre partikler. Dette skyldes en Tyndall-effekt, altså dersom man gjennomlyser en tilsynelatende «klar» løsning med en laserstråle hvor det er innhold av partikler, vil disse spre lyset og gjøre strålen synlig tvers gjennom løsningen. Løsninger som ikke inneholder partikler vil ikke ha en synlig stråle når de gjennomlyses med laser.

Tilstedeværelse av synlige partikler eller en Tyndall-effekt i en blanding kan være en indikasjon på en utfelling dersom man ikke finner det samme i ublandede kontroller.



## 2 Målet med oppgaven

Hensikten med oppgaven var å undersøke forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring gitt som parallellinfusjon hos barn. Det skulle gjennomføres en kartlegging av hvilke legemidler og parenterale ernæringsprodukter som ble gitt parallelt for barn på Barneintensiv og Nyfødintensiv avdeling, på *Oslo Universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet*. Videre skulle det gjennomføres en forlikelighetsstudie hvor informasjonen kartlagt skulle brukes til å velge ut flere legemidler som skulle bli testet for potensiell utfelling og emulsjonsstabilitet ved blanding med en ofte brukt TPN ved hjelp av etablerte og validerte metoder. Forlikelighetsstudien skulle fokusere på fysikalsk forlikelighet og inkludere metoder som kunne detektere visuelle og sub-visuelle partikler som resultat av en potensiell utfelling i blandingen av legemiddel og TPN, samt endring av dråpestørrelse til større dråper («large diameter tail») som et resultat av en ustabil emulsjon. De valgte metodene var måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks ved DLS, måling av zetapotensial, dråpetelling ved lysblokkade, pH-måling, partikkel-telling ved lysblokkade, turbiditetsmåling og visuell inspeksjon av løsningen. Målet var å fremskaffe forlikelighetsdata for parallellinfusjon mellom utvalgte legemidler og total parenteral ernæring for barn under 10 kg.

# 3 Metode: Kartleggingsstudie

## 3.1 Planlegging og utarbeidelse av skjema

Datainnsamlingen på Barneintensiv og Nyfødttintensiv på *Rikshospitalet* hadde som mål å kartlegge hvilke legemiddel- og parenteral ernæringskombinasjoner som oftest ble gitt som parallellinfusjon i samme løp (lumen). Dette var vesentlig for å kunne prioritere de kombinasjonene som var mest aktuelle for sykepleier å få avklaring i. Datainnsamlingen skjedde i samarbeid med masterstudent i farmasi Anette Lima Hansen. Samarbeidet ble inngått på grunn av begges behov for liknende type informasjon og for å spare pasientene og sykepleierne for mange avbrytelser og forstyrrelser. Dette ble ansett for å være det beste alternativet med tanke på pasientsikkerhet.

Datainnsamlingen skjedde «bed-side» fordi det ikke var mulig å få tilgang til legemiddelkurver og pasientjournal fra pasientvernombudet (PVO). Det godkjente alternativet ble å være med rundt på avdelingene for å se hvilke legemidler som blir gitt i samme lumen samt detaljer rundt selve terapien inkludert dosering, doseringshastighet, infusjonshastighet, infusjonstid, fortynningsmiddel og konsentrasjon.

Før datainnsamlingen på Barneintensiv og Nyfødttintensiv avdeling ble det laget et datainnsamlingsskjema. Dette skjemaet skulle brukes til å få en oversikt over hvilken informasjon som var vesentlig å kartlegge og for å kunne kategorisere dataene som ble funnet hos hver enkelt pasient. Skjemaet hadde med de viktigste parameterne til infusjon av legemidler, samt annen informasjon som ble ansett som nødvendig for videre eksperimentell studie. Parameterne som ble notert for hver pasient var legemiddel, dosering, konsentrasjon, fortynningsvæske, infusjonshastighet, doseringshastighet, om doseringsform var kontinuerlig infusjon eller støt-injeksjon, varighet på infusjonen, hvilken lumen legemidlet ble gitt i og om det ble gitt via sentralt venekateter (SVK) eller perifert venekateter (PVK) og om det ble brukt filter på de kontinuerlige infusjonene. Det ble også registrert om noen legemidler, ernæring eller andre infusjonsvæsker ble gitt i samme lumen. Det ble i tillegg lagt til en kommentarboks i skjemaet hvor det kunne påføres annen nødvendig informasjon eller kommentarer vi fikk muntlig fra sykepleierne. De første dagene med datainnsamling ble brukt som pilot for å optimalisere skjemaet. Det ble etterhvert påført noen ekstra parametere som det viste seg

trengtes for optimal datainnsamling for videre lab-forsøk; doseringshastighet og infusjonstid. Skjemaet brukt til datainnsamling er å finne i appendiks I.

## **3.2 Datainnsamling på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling**

Før innsamlingen fikk vi informasjon om antall pasienter, romfordeling (antall rom i bruk og antall pasienter per rom), forventet inntak av nye pasienter, pågående operasjoner (pasienter som ikke var tilstede på rommet) og antall pasienter som lå til overvåking på avdelingen. Dette ga et grunnlag for å kunne planlegge datainnsamlingen den aktuelle dagen.

Datainnsamlingen foregikk «bed-side» hvor det ble observert hvilke legemidler og/ eller parenteral ernæring som ble gitt som parallellinfusjon i samme lumen. I tillegg ble det også notert ned, konsentrasjon, legemiddeldose, infusjonshastighet og eventuell fortynningsvæske, ved samtale med sykepleier. Etter å ha vært inne hos noen pasienter, ble det erfart at den beste og mest effektive metoden var å først foreta en kort uformell samtale med sykepleieren, hvor det ble informert om pasientens intravenøse innganger, hvilke legemidler og/eller parenteral ernæring som ble gitt som parallellinfusjon og hvilke som gikk alene. Deretter ble det sjekket hvilken annen informasjon som var nødvendig, slik at sykepleier kunne supplere med det som eventuelt manglet (ikke pasientsensitivt), fra legemiddelkurven. Dette kunne for eksempel være brukt type av fortynningsvæske eller legemiddelkonsentrasjon.

Alle observasjoner ble skrevet ned i en notatbok. Det ble også notert ned pasientens aktuelle vekt og doseringsvekt. Notatene ble skrevet inn i datainnsamlings skjemaene (elektronisk) umiddelbart etter kartleggingen gjort på avdelingene. Samme prosedyre ble utført på begge avdelingene.

## **3.3 Intervju med sykepleiere**

I tillegg til de uformelle samtalene med sykepleiere «bed-side», ble det gjennomført et semistrukturert intervju med noen sykepleiere fra Barneintensiv avdelingen. Formålet med intervjuet var å få en innsikt i sykepleiernes tankemåte og erfaring i forhold til det å gi to eller flere legemidler og/ eller infusjonsvæsker/parenteral ernæring i samme lumen. Det var på forhånd laget syv spørsmål angående bruk av to eller flere legemidler/ infusjonsvæsker/ parenteral ernæring i samme lumen (appendiks II). Spørsmålene som ble stilt var både lukkede

spørsmål og åpne spørsmål. Ingen av sykepleierne som skulle intervjues fikk spørsmålene på forhånd og deltagelsen var frivillig. Før selve intervjuet startet fikk deltagerne både skriftlig og muntlig informasjon om studien før de signerte et samtykkeskjema (Appendiks III).

Sykepleier ankom intervjuet etter hvert som de fikk tid. Intervjuet ble gjort i samarbeid med masterstudent Anette Lima Hansen. Det var ikke lett for sykepleierne å ta seg tid til intervju i arbeidstiden, ettersom pasienten skal ha to sykepleiere tilstede 24 timer i døgnet. Det ville derfor ikke være forsvarlig om begge skulle intervju sykepleierne hver for seg. Intervjuet foregikk inne på et tomt pasientrom slik at den intervjuede til enhver tid kunne komme seg tilbake til pasienten. Siden det var to masterstudenter tilstede, intervjuet den ene masterstudenten sykepleieren mens den andre noterte ned svarene. Det ble byttet på hvem som intervjuet og hvem som noterte. Hvert intervju varte i ca. 15 minutter.

# 4 Metode: Eksperimentell studie

## 4.1 Materialer

### 4.1.1 Legemidler, total parenteral ernæring, tilsetninger og fortynningsvæsker

Tabellen under viser hvilke legemidler, total parenteral ernæring (TPN), tilsetninger til TPN-  
posen og fortynningsvæsker som ble brukt i prosjektet (Tabell 2). Det er også notert ned  
produsent og LOT/batchnummer.

**Tabell 2:** Oversiktstabell over produktene brukt i forsøkene

Navn	Produsent	Konsentrasjon	Batchnummer
Total parenteral ernæring (TPN)			
Numeta G13E	Baxter		17E15N44 16K22N40
Tilsetninger til TPN			
Peditrace (sporelementer)	Fresenius Kabi	-	12LBL19 12LFL99
Vitalipid (vitaminer–fettløselig)	Fresenius Kabi	-	10LA5346 10LH3632
Soluvit (vitaminer-vannløselig)	Fresenius Kabi	-	10LF1840 10LK6141
Legemidler			
Paracetamol	B.Braun	10 mg/ml	17233450
Vankomycin	MIP	1000 mg	2725616
Fentanyl	Hameln	50 µg/ml	07400817A
Fortynningsvæsker			
Sterilt vann	B.Braun	-	16274016
Glukose 5%	B.Braun	50 mg/ml	17287407

-: Ikke relevant

For å få en fullstendig oversikt over hva som blir blandet sammen i forsøkene, og hva som kan  
gi eventuelle utfellingsreaksjoner eller forårsake en destabilisering av emulsjon, er det viktig å  
vite hva formuleringene inneholder av og hjelpestoffer. Informasjonen presentert i Tabell 3, 4,  
5 og 6 er hentet ut fra preparatenes tilhørende SPC, og viser en oversikt over virkestoff og  
hjelpestoffer til legemidlene, total parenteral ernæring (TPN), tilsetninger til TPN og

fortynningsvæsker brukt i denne studien (Hameln Pharma, 2015, B. Braun, 2016, Baxter, 2016b, Fresenius Kabi, 2016b, a, 2017, MIP Pharma, 2018)

**Tabell 3:** *Oversikt over virkestoff og hjelpestoffer i legemidlene brukt i denne studien, hentet fra legemidlenes SPC (Hameln Pharma, 2015, B. Braun, 2016, MIP Pharma, 2018)*

Legemiddel	Virkestoff	Hjelpestoff
Paracetamol	Paracetamol	Mannitol, Natriumsitratdihydrat, Iseddik (til pH-justering), Vann til injeksjonsvæsker
Vankomycin	Vankomycinhydroklorid	Ingen
Fentanyl	Fentanylsitrat	Natriumklorid, Vann for injeksjon, Saltsyre eller natriumhydroksid for pH-justering

**Tabell 4:** *Oversikt over virkestoffer og hjelpestoffer i fortynningsvæskene brukt i denne studien, hentet fra produktenes SPC (B. Braun Melsungen AG, 2013, 2018)*

Fortynningsvæske	Virkestoff	Hjelpestoff
Sterilt vann	Sterilt vann	Ingen
Glukose 50 mg/ml	Glukosemonohydrat	Vann til injeksjonsvæsker

**Tabell 5:** Oversikt over virkestoffer og hjelpestoffer i tilsetninger til total parenteral ernæring brukt i studien, hentet fra produktenes SPC, (Fresenius Kabi, 2016a, b, 2017)

<b>Peditrace</b> (Fresenius Kabi, 2016a)				
<b>1 ml inneholder</b>		<b>1 ml tilsvarer spormetallene</b>		
Sinkklorid	521 µg	Zn <sup>2+</sup>	250 µg	3,82 µmol
Kobberklorid (2H <sub>2</sub> O)	53,7 µg	Cu <sup>2+</sup>	20 µg	0,315 µmol
Manganklorid (4H <sub>2</sub> O)	3,60 µg	Mn <sup>2+</sup>	1 µg	18,2 nmol
Natriumselenitt anhydrat	4,38 µg	Se <sup>4+</sup>	2 µg	25,3 nmol
Natriumfluorid	126 µg	F <sup>-</sup>	57 µg	3,0 µmol
Kaliumjodid	1,31 µg	I <sup>-</sup>	1 µgSt	7,88 nmol
<b>Elektrolytter</b>				
Na <sup>+</sup>	70 µg			3,05 µmol
K <sup>+</sup>	0,31 µg			7,88 nmol
<b>Hjelpestoffer</b>				
Saltsyre, Sterilt vann til injeksjon				
<b>Vitalipid Infant</b> (Fresenius Kabi, 2017)				
<b>Virkestoffer</b>	<b>1 ml inneholder</b>	<b>10 ml inneholder</b>		
All-rac- $\alpha$ -tokoferol (Vitamin E)	640 µg (0,7 IE)	6400 µg (7 IE)		
Retinolpalmitat tilsvarende retinol (Vitamin A)	69 µg (230 IE)	690 µg (2300 IE)		
Fytomenadion (Vitamin K <sub>1</sub> )	20 µg	200 µg		
Ergokalsiferol (Vitamin D <sub>2</sub> )	1 µg (40 IE)	10 µg (400 IE)		
<b>Hjelpestoffer</b>				
Raffinert soyabønneolje, Rensede eggfosfolipider, Glyserol, Natriumhydroksid (for pH-justering), Vann til injeksjon				

<b>Soluvit (Fresenius Kabi, 2016b)</b>		
<b>Aktivt virkestoff</b>	<b>Mengde i et hetteglass</b>	<b>1 ml rekonstituert Soluvit inneholder:</b>
Tiaminmononitrat, tilsvarer vitamin B1 2,5 mg	3,1 mg	0,31 mg
Riboflavinatriumfosfat, tilsvarer vitamin B2 3,6 mg	4,9 mg	0,49 mg
Nikotinamid	40 mg	4,0 mg
Pyridoksinhydroklorid, tilsvarer vitamin B6 4,0 mg	4,9 mg	0,49 mg
Natriumpantotenat, tilsvarer pantotensyre 15,0 mg	16,5 mg	1,65 mg
Natriumaskorbat, tilsvarer vitamin C 100 mg	113 mg	11,3 mg
Biotin	60 µg	6,0 µg
Folsyre	0,40 mg	40 µg
Cyanokobalamin	5,0 µg	0,5 µg
<b>Hjelpstoffer</b>		
Glysin 300 mg, Natriumedetat 0,5 mg, Metylparahydroksybenzoat 0,5 mg		



**Tabell 6:** Oversikt over fullstendig innhold av virkestoffer og hjelpestoffer i Numeta G13E, total parenteral ernæring (TPN) som brukes i denne studien, hentet fra produktets SPC, (Baxter, 2016b)

<b>Numeta G13E (Baxter, 2016b)</b>	
<b>Virkestoffer</b>	<b>Aktivert trekammerpose (300 ml)</b>
<b>Aminosyrekompartiment</b>	
Alanin	0,75 g
Arginin	0,78 g
Aspartinsyre	0,56 g
Cystein	0,18 g
Glutaminsyre	0,93 g
Glycin	0,37 g
Histidin	0,35 g
Isoleucin	0,62 g
Leucin	0,93 g
Lysinmonohydrat (ekvivalent med lysin)	1,15 g (1,03 g)
Metionin	0,22 g
Ornitinhydroklorid (ekvivalent med ornitin)	0,30 g (0,23 g)
Fenylalanin	0,39 g
Prolin	0,28 g
Serin	0,37 g
Taurin	0,06 g
Treonin	0,35 g
Tryptofan	0,19 g
Tyrosin	0,07 g
Valin	0,71 g
Kaliumacetat	0,61 g
Kalsiumkloriddihydrat	0,55 g
Magnesiumacetatetetrahydrat	0,10 g
Natriumglyserofosfat, hydrert	0,98 g
<b>Glukosekompartiment</b>	
Glukosemonohydrat (ekvivalent med glukose, vannfri)	44,00 g (40,00 g)
<b>Lipidkompartiment</b>	
Renset olivenolje (ca. 80 %) + rensed soyaolje (ca. 20 %)	7,5 g

## 4.1.2 Utstyr til prøveoppbeidelse

Tabellen under gir en oversikt over utstyret som er blitt brukt i prøveoppbeidelsene i forsøkene (Tabell 7).

**Tabell 7:** Oversikt over utstyret brukt under prøveoppbeidelsen til forsøkene

Utstyr	Spesifikasjon	LOT/batchnr.	REF/varenr.	Produsent	Land
Kanyle	Microlance 21G nr. 2 0,8 x 40 mm	150117 170905	304432	BD	Spania
Kanyle	Microlance 18 G x 1 1/2 1,2 x 40 mm	170813 121009 170607	304622	BD	Spania
Kanyle med filter	Blunt Fill Needle (5 µm) 18 G x 1 1/2 1,2 x 40 mm	1327529 6270974	305211	BD	USA
Sprøyte 50 ml	Omnifix, Luer Lock Solo	13E0982014 17M0182005 13E09082024	4617509F	B.Braun	Tyskland
Sprøyte 50 ml (60ml)	SOFT-JECT, Luer Lock	2017E11	8300006682	Henke-Sass Wolf	Tyskland
Sprøyte 20 ml	Omnifix, Luer Lock Solo	15D07C8	4617207V	B.Braun	Tyskland
Sprøyte 20 ml	SOFT-JECT, Luer lock	17F26C8	5200-X00V0	Henke-Sass Wolf	Tyskland
Sprøyte 10 ml	Terumo Syringe, sterile	151123B 160630B	-	Terumo Europe	Belgia
Sprøyte 10 ml					
Sprøyte 3 ml	Omnifix, Luer Lock	4F10048	4617022V	B.Braun	Tyskland
Sprøyte, 2 ml	Plastipak, Luer	1311002	300185	BD	Spania
Sprøytefilter	Steril Syringe Filter, 0,2 µm PES	12929972 12631791 12636102	514-0073	VWR	USA
Sprit- servietter, store	TX3214, Sterile TechniSat Texwipe	171804	-	ITW Company	USA

Utstyr	Spesifikasjon	LOT/batchnr.	REF/varenr.	Produsent	Land
Sprit-servietter, små	CutiSoft wipes	411154	72383-01	BSN Medical	Tyskland
Sprit-servietter, små	Alkotip, 70 % Isopropyl-alkohol	20161306 20151002	-	Mediware	-
Kuvetter	Polystyrene 10 x 10 x 45 mm	1315/5232016	67.754	Sarstedt	Tyskland
Hansker	Non Sterile Cleanroom Nitrile Gloves, level 2	1706N2099	112-4539	VWR	Malaysia
Hansker	Mapa, AdvariTeck, NiProtect	CC529	3G01905B	Mapa, AdvariTeck	-
Sentrifugerør	Polypropylen, Sterile 50 ml		430291	Corning	Mexico
Glassrør med flat bunn (Tyndall-rør)	Klare, med flat bunn, 100 x 24 x 1,0 mm	-	-	Scherf Präzisiom Europa	Tyskland
Glassflasker	Durant Pure, 1000 ml +/- 5%	-	-	SCHOTT	Tyskland
Begerglass 1000 ml	-	-	-	VWR	USA
Begerglass 500 ml	-	-	-	-	-
Begerglass 50 ml	-	-	-	-	-
Parafilm	Laboratory film «M» 4 ln x 123 FT	-	-	Bermis	Canada
Tusj	Lumocolor permanent marker, Black	-	352WP4	Staeatler	Tyskland
Saks	Metallsaks	-	-	-	-
Stativ	Plaststativ med 9 plasser og 24 plasser	-	-	-	-
Pinsett	-	-	-	-	-
Spruteflaske	Kartell	-	CC. 500	Halia	-
Autoklaveringsposer	10 x 200 AF/Wiew Pack	8229	-	-	-

Utstyr	Spesifikasjon	LOT/batchnr.	REF/varenr.	Produsent	Land
Linsepapir	Spesial-linsepapir for rengjøring. 90 x 72 mm	-	-	Assistent	Tyskland
Pipettespiss	Finntipp 250 Universal	R93700	-	Labsystems	Finland
Pipettespiss	Finntipp 1000	532600	9401110	Thermo Scientific	USA
Pipette	Finnpipette 20-200 µl	EH 22300	-	Thermo Scientific	USA
Pipette	Finnpipette 200-1000 µl	CH08819	-	Thermo	USA
Magnet	-	-	-	-	-
Veieskip	10 x 10 cm	-	-	-	-
Finpapir	Kimtech Sicence Delicate Tase Wipes, 20,5 x 20 cm	F2220325917	7558	Kimberly-Clark	USA
Standard Zetapotensial	Zeta Potensial Trasfer Standard DTS 1235 -42 mV	151405	-	Malvern	Tyskland

### 4.1.3 Utstyr og instrumenter brukt under analyse av prøver

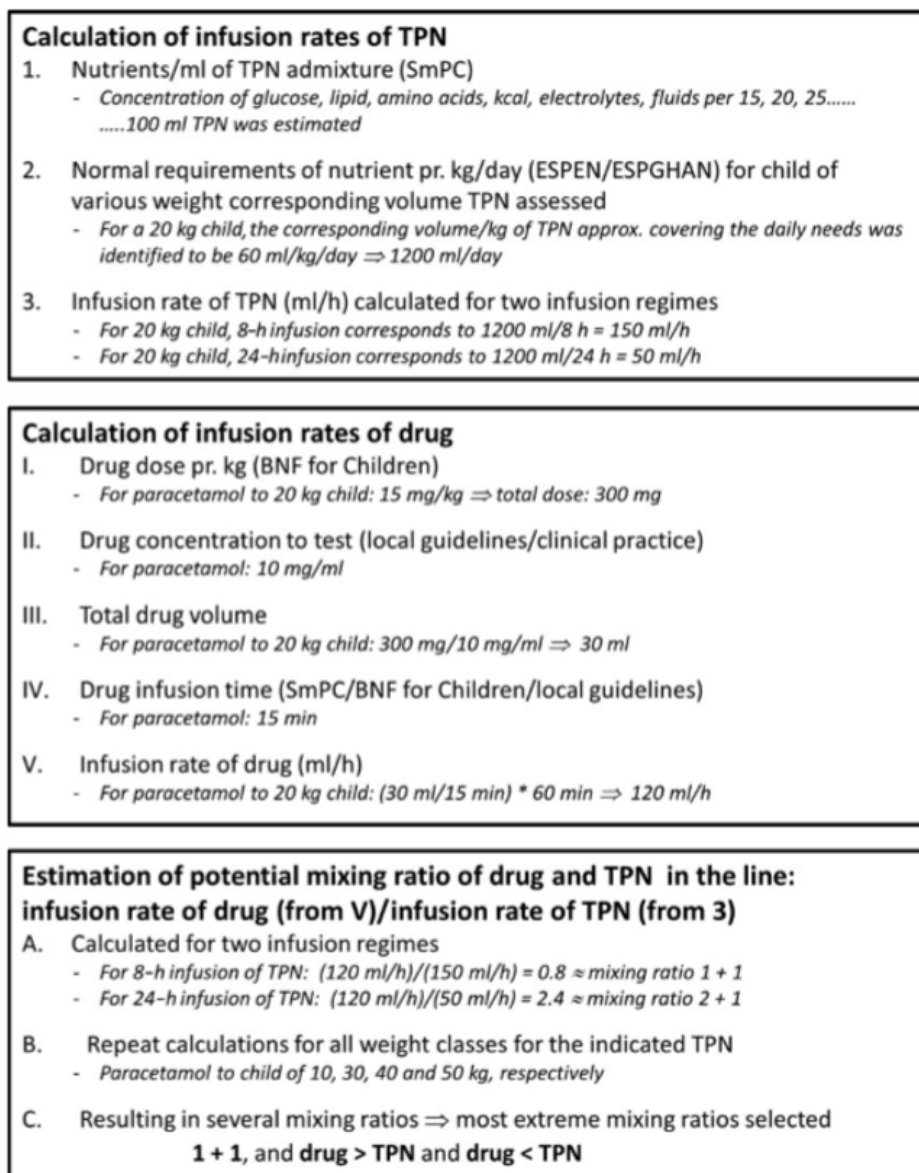
Tabell 8 viser en oversikt over hvilket utstyr som har blitt brukt under analysen av prøvene, både for test av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon.

**Tabell 8:** Utstyr brukt til test av potensielt utfall og stabilitetstesting av emulsjon

Utstyr	Navn	Spesifikasjon/B.nr	Produsent	Land
Accusizer	Syringe Injection Sampler, Optical Partical Sizer	LE 400 - OSSE	PSS NICOMP particle sizing systems	USA
Milli-Q tank	60 Liter PE Tank	MA4J26172	Millipore	USA
Milli-Q filter	Millipore, Q-POD, 0,22 µm - Millipak	F7AA47431	Millipore	USA
Turbidimeter	Orion Aquafast	-	Thermo Scientific	USA
Turbidimeter	2100 QIS Portable Turbidimeter	2100Q1S01	Hach	Tyskland
pH-meter	Seven Compact	pH/Ion meter S220	Mettler Toledo	-
Zetasizer	Zetasizer nano series	Nano – ZS	Malvern Instruments	UK
Lyskilde, tyndall	SCHOTT KL 1600 LED	-	SCHOTT	Tyskland
Laserpenn	-	630-650 nm, 21 CFR	RoHS	Kina
LAF-benk	Nuaire Biological Safty Cabinets	Class 2	Nuaire	USA
Varmeskap	Termaks	-	Termarks	Norge
Autoklav	Sturdy Industrial CO LTP	-	Sturdy Industrial CO LTP	Taiwan
Magnetrører	IKA RCT Basic	-	-	-

## 4.2 Beregning av blandingsforhold

For å kunne simulere relevante blandingsforhold mellom legemiddel og TPN når de blandes i Y-sett, ble det beregnet mange blandingsforhold basert på næringsbehov, legemiddeldose, konsentrasjon (eller fortykning), vekt og infusjonshastighet til TPN og legemiddel (Staven et al., 2017) – skissert i figur 8. For å dekke pasientgruppen barn på Nyfødttintensiv ble det valgt vektclasser som beskriver barn fra premature (0,5 kg) opp til 10 kg. Følgende vektclasser ble brukt videre i beregningene: 0,5 kg, 1 kg, 1,5 kg, 3 kg, 5 kg, 8 kg og 10 kg.



**Figur 8:** Trinnvis forklaring på beregning av blandingsforhold her eksemplifisert med paracetamol og TPN til et barn på 20 kg (Figuren er hentet fra Staven et al., 2017)

For å bestemme mengde TPN som skulle til for å dekke næringsbehovet til barn i de valgte vektclassene ble *ESPEN/ESPGHAN's* retningslinjer for pediatrik parenteral ernæring (Koletzko et al., 2005) og *Pediatrik Parenteral Ernæring, Nordisk håndbok* brukt (Yigael Finkel, 2010). Ernæringsbehovene som ble notert var glukose, fett, aminosyrer, kalorier, kalsium, kalium, natrium, magnesium, fosfor og væske. Ut i fra nivået av de ulike komponentene i *Numeta G13E*, ble det bestemt via et regneark ml/kg/t TPN som passet best innenfor ernæringsbehovet i hver vektklasse (0,5 kg, 1kg, 1,5kg, 3kg, 5kg, 8kg og 10kg). Fett, aminosyrer, glukose og kalorier var prioriterte behov når volumet ble valgt (Appendiks IV). Deretter ble det valgt to infusjonsregimer for TPN, gitt over 8 timer og kontinuerlig over 24 timer. Disse regimene ble brukt for å regne ut infusjonshastigheten av TPN (ml/t) (Figur 8, punkt 1-3).

Infusjonshastigheten til legemidlene ble beregnet ut i fra anbefalt dosering, konsentrasjon (fortynning) og infusjonstid fra *Nasjonale Blandekort for Barn* (Nasjonalt Kompetansenettverk for Legemidler Barn, 2015), *Nyfødtintensiv sine egne blandekort for legemidler* (Appendiks V) og *BNF for Children* (BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016). De ulike doseringene og infusjonstidene ble satt opp mot hverandre for å finne ytterpunktene i infusjonshastighetene. Alle beregninger ble gjort for de utvalgte vektclassene (Figur 8, I-V).

Til slutt ble blandingsforholdene mellom legemiddel og TPN beregnet ved å dele infusjonshastighetene til legemidlet på infusjonshastighetene til TPN for hver av de ulike vektclassene (Appendiks VI). Dette gav en lang rekke med blandingsforhold, og ut i fra alle blandingsforholdene for hvert legemiddel + TPN ble det valgt ut ytterpunktet med «mest legemiddel + minst TPN» og et for ytterpunktet med «mest TPN + minst legemiddel» (Figur 8, punkt A-C). I tillegg ble blandingsforholdet «1+1» (legemiddel + TPN) inkludert. På denne måten spennes forsøksrommet maksimalt ut med henhold til hvilke blandingsforhold av legemiddel og TPN som møtes i slangen. I tilfellene hvor det ikke ble blandingsforhold med høyere innhold av legemiddel enn TPN, ble det valgt to blandingsforhold med lavere innhold av legemiddel (f.eks. 1+5 og 1+2).

## 4.3 Forberedelser og vask av utstyr

For å kunne sannsynliggjøre at partikler som detekteres i blandinger av TPN og legemidler faktisk stammer fra en uforlikelighetsreaksjon mellom de to, er det nødvendig å ha kontroll over partikkelinnhold i utstyr som brukes. I tillegg må det jobbes på an slik måte at man ikke tilfører unødig partikler fra omgivelsene eller fra påkledning. Alle fortynninger og blandinger utføres i en vertikal LAF-benk og ved hjelp av aseptisk arbeidsteknikk (Figur 9). For en optimal aseptisk arbeidsteknikk er det viktig med en god vaske- og påkledningsprosedyre. Dette gjøres i henhold til intern SOP (sterilrom, Farmasøytisk institutt). LAF-benken vaskes med spritkluter før og etter bruk. Alt utstyr sprites inn med 75% etanol før det settes klart i LAF-benken.



**Figur 9:** Utstyr og arbeidssone klargjort for prøveopparbeidelse i LAF-benk med vertikal luftstrøm

### 4.3.1 Vask av utstyr

For å sikre at utstyret som brukes i prøveopparbeidelsen og tester er innenfor kravene med hensyn til bakgrunnspartikler, følges en oppsatt vaskeprosedyre. Denne prosedyren følges for hvert forsøk. Samme SOP for vask av utstyr som den brukt i Vigdis Staven sin doktorgrad ble benyttet for å gjøre det mulig sammenlikne resultatene fra begge studier (Appendiks VII).



## Durantflasker til Milli-Q vann

Durantflasker fylt med MilliQ-vann (MQ), det vil si vann som er filtrert 0,22  $\mu\text{m}$ , ble brukt til skylling av utstyr, fortynninger, vasking av for eksempel sensor til Accusizer, og det var viktig at disse forble rene og med lavt partikkelinnhold (opptil 50 partikler/ml målt med Accusizer). Dersom nivået av partikler målt i MQ i flaskene var utenfor kravet for partikkelinnhold, ble vaskeprosedyren for flaskene gjentatt en gang til. For å sikre at kvaliteten var tilstrekkelig ble følgende prosedyrer gjennomført:

Hver *uke* ble flaskene vasket, sonikert (det vil si behandling i ultralydbad), og varmebehandlet. Sonikeringen foregikk ved at man først skyllet og ristet flaskene med litt MQ tre ganger før flaskene ble fylt opp med MQ. De fylte flaskene ble sonikert i 15 minutter. Etter sonikeringen ble flaskene på nytt skylt og ristet tre ganger med MQ. Deretter ble det satt på aluminiumsfolie, som også er skylt med MQ, over flaskeåpningen. Flaskene ble deretter varmebehandlet i varmeskap på 180 °C i 40 minutter, og var klare for bruk. Korkene til flaskene ble autoklavert en gang i uken. Dette ble gjort ved 121 °C i 30 minutter.

Durantflaskene ble vasket *hver dag* det skulle gjøres et forsøk. Flaskene ble skylt og ristet tre ganger med litt MQ. Deretter blir flasken fylt opp med MQ og var klar for bruk. Dersom MQ-vannet i flaskene var utenfor partikkelkravet (50 partikler/ml), ble vaskeprosessen gjentatt. Dersom MQ i flaskene var innenfor kravet, var de klare til bruk på lab. Etter endt lab-dag ble flaskene tømt for vann og satt på benken med korken løst på for å hindre kontaminasjon fra omgivelsene.

## Sentrifugerør

Sterile sentrifugerør med lavt partikkelinnhold ble brukt til alle forsøkene. Før hver lab-dag ble MQ fylt i et sentrifugerør og det ble målt antall partikler ved hjelp av Accusizer for å se at sentrifugerøret ikke ga fra seg for mye partikler. Grenseverdien satt for sentrifugerør var 100 partikler/ml (Staven et al., 2016). Rørene fylles med MQ rett fra beholder, vannet er nyfiltrert via et 0,22  $\mu\text{m}$  filter, og det er det totale partikkelinnholdet i vannet man måler og sentrifugerøret man måler.

### **Glassrør med flat bunn (Tyndall-rør)**

Glassrør med flat bunn brukes til gjennomlysning, og omtales også som Tyndall-rør. Hver gang det ble vasket glassrør, ble det vasket nok til tre serier av forsøk, altså tre blandingsforhold. Dette tilsvarte 18 rør. Først ble to store begerglass (1000 ml) vasket tre ganger med MQ. Deretter ble alle Tyndall-rørene som skulle vaskes tatt frem og vasket med Zalo og varmt vann, før de ble satt i de skylte begerglassene. Begerglassene med vaskede Tyndall-rør ble så fylt opp med MQ før det ble satt på parafilm over åpningen, og begerglassene settes til sonikering i 15 minutter. Etter endt sonikering ble begerglasset med Tyndall-rørene tømt for vann. Hvert Tyndall-rør ble deretter skylt tre ganger med MQ før det ble satt på en ca. 4x4 cm stor bit vasket aluminiumsfolie. Tyndall-rørene ble til slutt satt til varmebehandling i varmeskap ved 180 °C i 40 minutter.

### **Parafilm til glassrør**

Et stort begerglass (1000 ml) ble vasket og skylt tre ganger med MQ, før det deretter ble fylt opp med MQ og satt på parafilm over åpningen. Begerglasset ble så sonikert i 15 minutter. Etter endt sonikering ble begerglasset på nytt vasket og skylt med MQ. I det vaskede begerglasset ble det lagt små parafilmbiter på ca. 4x4 cm. Deretter ble begerglasset med parafilm-bitene i fylt opp ca. halvfullt. Til slutt ble det lagt parafilm over åpningen til begerglasset.

### **Spruteflaske**

For hver lab-dag ble spruteflasken skylt og ristet med MQ tre ganger før de ble fylt opp med MQ. Etter endt lab-dag ble flaskene tømt og satt til tørk på benken.

### **Begerglass til fortynning av prøver med total parenteral ernæring**

Dråpetelling ved lysblokkade krever en fortynnet prøve, ettersom instrumentet skal analysere en og en dråpe. Fortynningen ble gjort i små begerglass (50 ml), som ble skylt med MQ tre ganger før bruk. Ettersom det for partikkeltelling ved lysblokkade ikke detekteres dråper under 1,80 µm, ble det ikke ansett som nødvendig å vaske begerglasset enda grundigere.

## 4.4 Utblanding av legemiddel

Før man kunne begynne å blande legemiddel sammen med TPN, måtte noen av legemidlene fortynnes eller rekonstitueres. Før blandingsforholdene som legemidlene skulle testes i ble beregnet, ble det valgt en konsentrasjon for legemidlene ut i fra datainnsamlingen gjort på *Rikshospitalet, BNF for Children* (BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016), nasjonale blandekort for barn (Barnelegeforeningen)(Nasjonalt Kompetansenettverk for Legemidler Barn, 2015), Nyfødtintensiv avdeling på *Rikshospitalet* sine egne blandekort og SPC (Hameln Pharma, 2015, B. Braun, 2016, MIP Pharma, 2018). Blandekortene og SPC ble også brukt som retningslinjer for hvordan fortynningen og rekonstitueringen skulle gjennomføres. I de tilfeller hvor man kunne velge mellom ulike fortynningsmedier (Glukose 50 mg/ml eller Natriumklorid 9 mg/ml), ble det valgt glukose 50mg/ml, ettersom mange av barna uansett fikk glukose intravenøst og Staven et al. brukte dette i sine forsøk (Staven et al., 2016). Tabell 9 viser en oversikt over hvordan de ulike legemidlene i studien er blitt blandet ut.

**Tabell 9:** Oversikt over tilberedning av de ulike legemidlene brukt i denne studien

Legemiddel	Konsentrasjon før fortynning/rekonstituering	Konsentrasjon etter fortynning/rekonstituering	Tilberedning av legemiddel
Paracetamol	10 mg/ml	10 mg/ml	Kommer som ferdig fortynnet oppløsning.
Vankomycin	-	5 mg/ml	Pulver til konsentrat til infusjon (1g løses opp i sterilt vann (20 ml), til en konsentrasjon på 50 mg/ml. Konsentratet (20 ml) fortynnes videre i glukose 50 mg/ml (225 ml). Stam-løsningen på 5 mg/ml brukes videre i utblanding av prøver. Mellom hvert ledd i utblanding til stamløsning brukes filterkanyle, BD Blunt Fill Needle (5 µm).
Fentanyl	50 µg/ml	10 µg/ml	Fentanyl 50 µl/ml fortynnes til 10 µl/ml ved å løse

-: Pulver til konsentrat

## 4.5 Utblanding av total parenteral ernæring

For å kunne teste TPN slik det brukes i klinikken ble det tilsatt vitaminer og sporstoffer i form av *Vitalipid* (fettløselige vitaminer), *Soluvit* (vannløselige vitaminer) og *Peditrace* (sporstoffer) til TPN-blandingen. Maksimal mengde tilsetninger av sporstoffer og vitaminer ble regnet ut i fra retningslinjene fra produsent (Baxter, 2016a) for å få et «worst-case senario» i TPN-blandingen (Tabell 10).

**Tabell 10:** Maksimal tilsetning av vitaminer og sporstoffer til Numeta G13E, (Baxter, 2016a)

Preparatnavn	Beskrivelse av tilsetningsstoff	Maksimal tilsetning
Peditrace	Sporstoffer	15 ml
Soluvit	Vannløselige vitaminer	3 hetteglass
Vitalipid	Fettløselige vitaminer	30 ml

Hvert blandingsforhold ble testet for både stabilitet av emulsjonen og potensiell partikkelutfelling. Analysemetodene for test av emulsjon-stabilitet og utfelling av partikler krever to ulike TPN-blandinger. For stabilitetstesting av emulsjon ble en 3-i-1 TPN-blanding testet. For å kunne teste TPN-blandingen for potensiell utfelling, var det nødvendig med en klar løsning, slik som beskrevet av Staven (Staven, 2015), og lipid-kammeret ble derfor erstattet med MQ. Denne TPN-blandingen er videre referert til som TPNaq.

### 4.5.1 Fullverdig total parenteral ernæring

Ved utblanding av total parenteral ernæring (TPN), ble alle de tre kamrene blandet sammen. Utblandingen ble gjort i henhold til produksjonsskjema (appendiks VIII). Deretter ble sporstoffer (15 ml *Peditrace*) og vitaminer (3 hetteglass *Soluvit* og 30 ml *Vitalipid*) tilsatt emulsjonen i henhold til retningslinjene for mengden maksimale tilsetninger av sporstoffer og vitaminer (Baxter, 2016a). *Peditrace* ble filtrert 0,22 µm, ettersom dette var en vandig løsning. *Soluvit* var pulver til infusjonsvæske og ble løst opp med *Vitalipid*, før blandingen ble tilsatt TPN-posen. Når alt av sporstoffer og vitaminer var tilsatt TPN-posen ble den blandet godt og lagt i kjøleskap frem til den skulle brukes. Ferdig utblandet TPN var holdbar i 7 dager i kjøleskap (2-5 grader C) og 48 timer i romtemperatur (Baxter, 2016b). Utblandingsdato ble notert på TPN-posen for å lett kunne holde kontroll på holdbarheten. Nummeret på tilhørende produksjonsskjema ble også notert ned. Figur 10 viser TPN-posen og tilsetningsproduktene brukt i denne studien.



**Figur 10:** TPN-posen og tilsetningsstoffene brukt i denne studien, fra venstre Numeta G13E (TPN), Peditrace (Sporstoffer), Vitalipid (fettløselige vitaminer) og Soluvit (vannløselige vitaminer). Bilder hentet fra:

[http://www.baxter.nl/beroepsbeoefenaar/product/hospital/klinische\\_voeding/numeta.html](http://www.baxter.nl/beroepsbeoefenaar/product/hospital/klinische_voeding/numeta.html)

<http://www.fresenius-kabi.com.co/index.php?funcion=productos&pr=20&cp=5>

<https://www.fresenius-kabi.com/fr/produits/vitamines>

<http://www.fresenius-kabi.com.co/index.php?funcion=productos&cp=5&pr=100>

## 4.5.2 Vannfase TPN (TPNaq)

Ved utblanding av TPNaq ble bare glukose- og aminosyrekammeret blandet, uten å bryte forseglingen mot lipidkammeret. Utblandingen ble gjort i henhold til tilhørende produksjonsskjema (Appendiks IX). Som erstatning av lipidemulsjonen ble 60 ml MQ filtrert 0,22  $\mu\text{m}$  til TPN-blandingen. I denne løsningen ble det bare tilsatt sporelementer (*Peditrace*) og ikke vitaminer (*Soluvit* og *Vitalipid*). Dette var fordi *Soluvit* (vannløselige vitaminer) gir en gul farge til løsningen og vil kunne interagere med noen av metodene for analyse av potensiell utfelling, mens *Vitalipid* (fettløselige vitaminer) ikke ville løst seg i den vandige TPNaq-løsningen. I henhold til retningslinjene for maksimale tilsetninger for *Numeta G13E*, ble 15 ml *Peditrace* filtrert 0,22  $\mu\text{m}$  og tilsatt blandingen. TPNaq med tilsetninger ble blandet godt før den ble lagt i kjøleskap frem til bruk. Etter utblanding var blandingen holdbar i 7 dager i kjøleskap (2-5 grader C) og 48 timer i romtemperatur (Baxter, 2016b). Tilberedningsdato ble notert for å lett holde kontroll på holdbarheten. Nummeret på tilhørende produksjonsskjema ble også notert ned.

## 4.6 Blanding av prøver

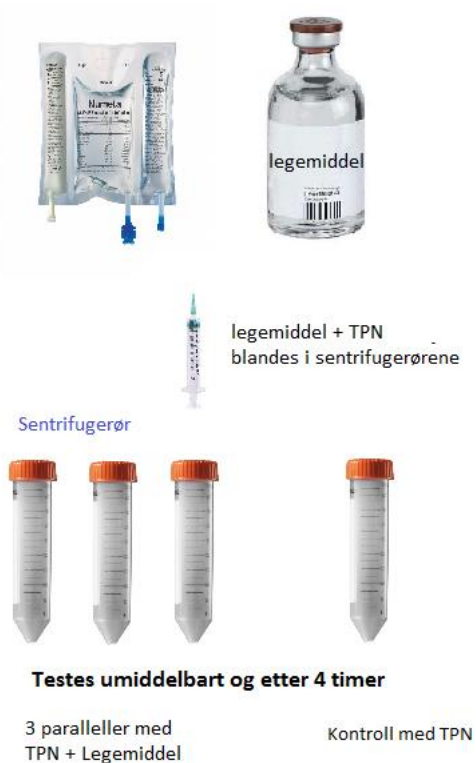
Prøvene med blanding av TPN og legemiddel ble laget i sterile sentrifugerør og Tyndall-rør. En stikkprøve av sentrifugerørene ble som tidligere nevnt fylt med MQ og testet hver lab-dag for å kjenne bakgrunnsnivå av partikler.

Prøvene til analyse av både potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon ble blandet ut ifra de beregnede tre blandingsforholdene mellom hvert legemiddel og total parenteral ernæring. Legemiddel ble alltid tilsatt først ved blanding, deretter TPN eller TPNaq. Alle vandige løsninger ble filtrert med 0,22  $\mu\text{m}$  sprøytefilter direkte over i rørene. Sprøytefilterne ble fuktet med ca. 2 ml løsning og filtratet kastet ved første filtrering. Hvert filter ble brukt til ca. 60-100 ml løsning. Filterkanyler, BD Blunt Fill Needle (5  $\mu\text{m}$ ), ble brukt til å trekke opp alle vandige løsninger fra glassampulle, for å filtrere vekk eventuelt glass-støv i løsningen. Etter tilsetning av legemiddel og TPN til sentrifugerør, ble lokket satt på og sentrifugerørene vendt ca. 10 ganger.

#### 4.6.1 Blanding av prøver med fullverdig total parenteral ernæring og legemiddel

For blanding av prøver med TPN, hvor lipid-emulsjonen var inkludert, ble det blandet tre paralleller med legemiddel + TPN og en kontroll med ublandet TPN (totalt 4 prøver) (Figur 11). Dette ble gjort for tre blandingsforhold for hver legemiddel+TPN kombinasjon som skulle testes. Hver prøveopparbeidelse fikk sitt eget produksjonsskjema (Appendiks X).

##### Prøveopparbeidelse TPN + Legemiddel



**Figur 11:** Prøveopparbeidelse for blanding av prøver med legemiddel + TPN

Ettersom blandingene ble kraftig fortynnet før dråpetelling ved lydblokade (Accusizer), gjennomsnittlig dråpestørrelse ved DLS og måling av zetapotensiale, var det ikke behov for et stort volum av ufortynnet løsning. Det ble først laget blandinger på totalt 20 ml for hver parallell, men det viste seg å ikke være behov for mer enn 10 ml. Det ble brukt samme ufortynnete løsning (fra samme sentrifugerør) for umiddelbar test og test etter 4 timer.

## 4.6.2 Blanding av prøver med vannfase total parenteral ernæring (TPNaq) og legemiddel

For blanding av prøver med TPNaq og legemiddel ble det blandet seks paralleller for hvert blandingsforhold; tre paralleller for umiddelbar test og tre paralleller for test etter 4 timer (Figur 12). Dette skyldes at Accusizer-metoden er destruktiv og forbruker hele prøven ved analyse. Derfor måtte det blandes ekstra rør (tre paralleller) for test etter 4 timer. Det ble også blandet seks kontroller; tre kontroller for umiddelbar test og tre kontroller for test etter 4 timer. Kontrollene som ble laget var MQ, ublandet legemiddel og ublandet TPNaq.

For å kunne gjennomføre en visuell inspeksjon av blandingen ble det i tillegg laget seks prøver i Tyndall-rør; tre paralleller med legemiddel+TPNaq og tre kontroller, henholdsvis MQ, ublandet legemiddel og ublandet TPNaq.



**Figur 12:** Prøveopparbeidelse for prøver med blanding av TPNaq og legemiddel

Det ble totalt laget 18 prøver for hvert blandingsforhold med legemiddel + TPNaq, hvor hver prøve i sentrifugerør utgjorde ca. 40 ml og prøvene i Tyndall-rørene ca. 10 ml. Ettersom det for hver blandingsforhold ble laget mange prøver, ble det behov for god logistikk for å gjennomføre



alle testene innenfor satte tidsfrister. Først ble prøvene som skulle testes etter 4 timer blandet, deretter prøvene i Tyndall-rørene (ettersom disse også skulle analyseres etter 4 timer) og til slutt prøvene for umiddelbar-test. Etter blanding av siste parallell for de ulike prøvene (4 timers prøve, Tyndall-rør og umiddelbar prøve) ble tidspunktet for blanding notert. Hver prøveopparbeidelse fikk sitt eget produksjonsskjema (Appendiks XI).

## **4.7 Analyse av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon**

For analyse av potensiell utfelling ble det utført fire tester; partikkeltelling ved lysblokkade, turbiditetsmåling, pH-måling og visuell inspeksjon (Tyndall-metoden).

For stabilitetstesting av emulsjon ble det utført fire tester; dråpetelling ved lysblokkade, pH-måling, måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse (Z-average) og polydispersitetsindeks (PDI) og måling av zetapotensial.

Alle resultater ble notert ned i eget resultatsskjema spesifikt for blandingsforholdet som testes, og om det var utført stabilitetstesting av emulsjon (Appendiks XII) eller analyse av potensiell utfelling (Appendiks XIII).

### **4.7.1 Måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks ved hjelp av DLS (Zetasizer)**

Denne analysemetoden var ganske tidkrevende, og det ble derfor veldig vanskelig å holde seg innenfor kravet på 1 time for umiddelbar prøve. Det ble derfor diskutert om denne testen skulle gjennomføres for både umiddelbar testing og etter 4 timer, og hvor mange paralleller som skulle bli testet.

Prøvene ble fortynnet før analysen. Det ble hovedsakelig brukt to fortynningsforhold, alt ettersom hvor stor andel av prøven som var lipid-emulsjon (TPN). Kontrollen, ublandet TPN, ble fortynnet 1:1000 ved 40 µl kontroll til 40 ml MQ. For prøvene hvor blandingsforholdet var 1+1, eller med en større andel legemiddel enn TPN, ble fortynningen 1:500 hvor 80 µl prøve ble tilsatt til 40 ml MQ. Alle prøvene ble fortynnet i sterile sentrifugerør. Rørene ble vendt et par ganger rett etter blanding.

Det ble pipettert ut 1 ml fortynnet prøve i en kyvette for engangsbruk. Her var det viktig at det ikke var luftbobler i kyvetten som kunne forstyrre resultatet. Eventuelle luftbobler ble fjernet før kyvetten ble satt inn i instrumentet klar for analyse. Parameterne brukt for måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse er presentert i Tabell 11.

**Tabell 11:** *Parameterne brukt for måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse ved hjelp av DLS i Zetasizer nano series (Nano – ZS), Malvern Instruments UK*

Temperatur	Ventetid («Equilibration time»)	Cell	Målingsvinkel	Antall målinger pr. prøve
25 °C	300 sekunder	Engangs-kyvette	173°	3

Resultatene ble vurdert som gjennomsnittlig dråpestørrelse (Z-average) og polydispersitetsindex (PDI). I tillegg ble det undersøkt om dråpefordelingen var monomodal og normalfordelt. Alle resultatene for blandingene ble sammenliknet med kontrollen som var ublandet fullverdig TPN.

#### 4.7.2 Måling av zetapotensial (Zetasizer)

Etter analyse av gjennomsnittlig dråpestørrelse, ble samme prøve (kyvette med 1 ml prøveløsning) brukt til måling av zetapotensial. Det ble benyttet en «dipp-cell»-type elektrode for måling av zetapotensial som ble plassert ned i kyvetten (Figur 13). Parameterne for måling av zetapotensial er presentert i Tabell 12.



**Figur 13:** «dipp-cell»-type elektrode, brukt for å måle zetapotensial ved hjelp av Zetasizer nano series (Nano – ZS), Malvern Instruments UK. Bildet er hentet fra

<https://www.malvernstore.com/en-no/categories/accessories/sample-presentation/ZEN1002>

**Tabell 12:** Parameter brukt for måling av zetapotensial ved hjelp av Zetasizer nano series (Nano – ZS), Malvern Instruments UK

Temperatur	Ventetid («Equilibration time»)	Cell	Antall målinger pr. prøve
25 °C	120 sekunder	«Dip-cell» i engangskyvette	5

Før analysen av prøvene ble gjennomført, ble instrumentet kalibrert med en standard for zetapotensial som skulle vise  $-42 \text{ mV} \pm 4,2$

Resultatet for zetapotensialet av blandingene ble sammenliknet med zetapotensialet av kontrollen som var ublandet fullverdig TPN.

### 4.7.3 Dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer)

For å kunne utføre dråpetelling ved lysblokkade på en lipid-emulsjon, var det helt nødvendig å fortynne prøven. Ved for høy konsentrasjon av lipid-dråper, vil sensoren registrere mange små dråper som en stor dråpe. Prøvene med blanding av TPN og legemiddel ble tilsatt et begerglass med 40 ml Milli-Q vann (MQ), hvor volum prøve tilsatt MQ lå mellom 50-200  $\mu\text{l}$ . Volum prøve som ble tilsatt MQ, ble notert ned for beregning av PFAT5. Etter at fortynningen av prøven, ble begerglasset med blandingen satt til røring med magnetrører i minimum 60 sekunder. Før bruk, og mellom hver parallell, ble magneten skylt med MQ. Totalt forbrukte instrumentet ca. 20 ml prøve for hver parallell som ble testet. Instrumentet var programmert til å gjøre 3 tester hver på 5 ml. I tillegg ble det kjørt et lite volum gjennom sensoren før selve testen startet.

Sensoren i instrumentet var satt til «Extinction sensor» og telte bare dråper større enn 1,8  $\mu\text{m}$ . Totalt antall dråper som ble telt for hver blanding ble notert ned umiddelbart etter test. Resultatene i denne avhandlingen presenteres som PFAT2, PFAT5 og PFAT10 (USP <729>). For å kunne bregne disse parameterne hentes summen av alle dråper større enn henholdsvis 2  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$  og 10  $\mu\text{m}$  ut fra Accusizer. Figur 14 viser formelen bruk til å regne ut PFAT2, PFAT5 og PFAT10. Prøvevolumet var 15 ml, totalt fettinnhold var 0,03 g/ml og tetthet 0,92 g/ml ble brukt.

*Frame 2: Step by step calculation of PFATX*

$$\text{PFATX} = \frac{[\text{TSV (cm}^3\text{)} \times \text{Density (g/ml)} \times \text{Dilution factor}]}{[\text{Sample volume (cm}^3\text{)} \times \text{Final fat composition g/ml}]}$$

- **TSV (total spherical volume)** = number of particles counted x ESV (equivalent spherical volume; see below).  
TSVs were calculated for different size bins from 1, 2, 3...to 50 µm. Then, if e.g. PFAT5 was calculated, the sum of total spherical volume from 5 to 50 µm constituted the TSV.

$$\text{ESV (equivalent spherical volume)} = \frac{\pi \times D^3}{6}$$

- **Density** = density of oil; 0.92 g/ml was used as an approximation
- **Dilution factor:** takes into consideration the dilution of TPN by drug and by water before measurement on light obscuration instrument: E.g. if drug and TPN are mixed in ratio 1+1

$$\frac{\text{Final volume of sample} + \text{water}}{\text{Sample volume}} \times 2$$

Sample volume in the equation above is the sampled volume of drug+TPN sample.

- **Sample volume** = the diluted sample infused into the light obscuration instrument, which was 15 ml.
- **Final fat composition** = the amount of lipid in grams per ml in the TPN bag in question (including lipid from lipid soluble vitamins added).

**Figur 14:** Formel brukt til å regne ut PFAT2, PFAT5 og PFAT10 (Staven, 2015)

#### 4.7.4 pH-måling med pH-meter

Før pH-måling av prøvene ble pH-meteret kalibrert med standarder (buffere) i henhold til intern SOP (Lab 167, Farmasøytisk institutt). Bufferne ble valgt ut ifra forventet pH-verdi for prøvene som skulle måles (tabell 13).

**Tabell 13:** Oversikt over hvilke buffere som ble brukt til kalibrering av pH-meter for legemidlene som skal testes

Legemiddel	Buffere brukt til kalibrering
Paracetamol	4,00 + 7,00
Vankomycin	2,00 + 4,00 + 7,00
Fentanyl	4,00 + 7,00

For hvert blandingsforhold med TPNaq + legemiddel ble pH-verdi målt for både umiddelbar prøve (tre paralleller av blandingsforholdet og tre kontroller; MQ, ublandet legemiddel og ublandet TPNaq) og prøve etter 4 timer (tre paralleller av blandingsforholdet og tre kontroller; MQ, ublandet legemiddel og ublandet TPNaq).

Resultater ble angitt som gjennomsnittsverdi og standardavvik. pH-måling av prøvene med fullverdig TPN + legemiddel ble utført på samme måte som for prøvene med vannfase TPNaq + legemiddel. pH-målingen ble utført på ufortynnet prøve. Resultater ble angitt som gjennomsnittsverdi og standardavvik.

#### **4.7.5 Partikkel telling ved lysblokkade (Accusizer)**

Før analyse ble Accusizer stilt inn til «Sel. Summation rage», som gjorde at instrumentet telte alle partikler større enn 0,5 µm. For hver blanding testet med Accusizer ble det kjørt tre «pulls» eller tester, på 5 ml hver. I tillegg ble det kjørt et lite volum gjennom sensoren før testen startet. Totalt ble det brukt ca. 20 ml prøve for hver parallell som ble testet. Etter hver test ble det notert ned totalt antall partikler målt i prøven.

Alle prøvene med legemiddel + TPNaq ble vendt forsiktig noen ganger før måling. Ettersom prøvene ikke skulle gjennom en videre prøveopparbeidelse (fortynnes), ble målingen utført direkte fra sentrifugerørene. Før og etter prosedyren, og mellom alle prøvene som ble testet, ble sensoren og slangen som trakk opp prøven skylt med MQ. Etter endt lab-dag ble de også skylt med 20% etanol.

Resultatene i denne avhandlingen presenteres som totalantall partikler/ml for hele prøven, partikler/ml over eller lik 0,5 µm, 5 µm, 10 µm og 25 µm. De to høyeste partikkelstørrelsene ble valgt fordi de forekommer i *Ph.Eur.* krav til sub-visuelle partikler. 5 µm ble lagt til fordi det kan være relevant med tanke på de tynneste kapillærene hos barn.

#### **4.7.6 Turbiditetsmåling med Turbidimeter**

Turbidimeteret ble kalibrert hver 3. måned med formazin-standarder på 0 FNU, 1 FNU, 10 FNU og 100 FNU. I tillegg ble 10 FNU standarden målt for hver lab-dag som en ett-punkts kalibreringssjekk.

Før, etter målingene og mellom hver prøve, ble prøveglasset, som fulgte med turbidimeteret, skylt tre ganger med MQ. Utsiden av glasset ble tørket med en lavpartikulær serviett, for å fjerne eventuelt støv eller søl fra skyllingen med MQ. Før måling i de tilhørende prøveglassene ble det også sjekket nøye for luftbobler i prøven. Resultatet av turbiditetsmålingen ble notert ned i resultatskjemaet.

Turbiditetsmåling ble bare utført på prøvene blandet med TPNaq. Resultater ble angitt som gjennomsnittsverdi og standardavvik.

#### 4.7.7 Visuell kontroll (Tyndall-metoden)

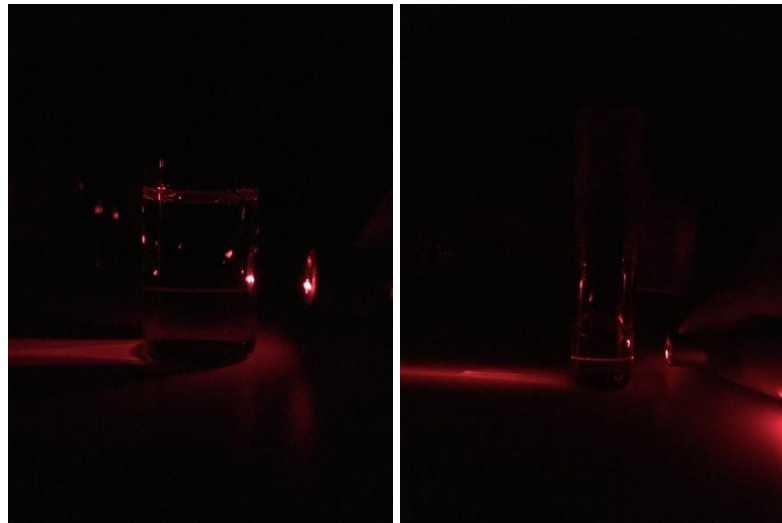
I denne metoden brukes prøvene blandet i glass-rør med flat bunn (Tyndall-rør), tre paralleller med blanding av legemiddel + TPNaq, og tre kontroller; MQ, ublandet legemiddel og ublandet TPNaq. Før den visuelle kontrollen ble utført, ble utsiden av Tyndall-rørene pusset med et linsepapir. Visuell inspeksjon ble utført på to ulike metoder, gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle og gjennomlysning med laserstråle.

Gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle ble utført ved å plassere lyskilden under Tyndall-røret (Figur 15). Det ble brukt en svart bakgrunn for å lettere kunne detektere partikler. Deretter ble prøven undersøkt ved å inspisere prøven ved en 90 graders vinkel i forhold til lyskilden. For å studere prøven nøye, var det viktig å stå nærme slik at eventuelle partikler ble oppdaget (ca. 10 cm fra prøven). Glasset med prøven ble deretter forsiktig svirret på, for å se etter partikler i bevegelse, og lettere kunne skille disse fra luftbobler. Ved den visuelle inspeksjonen ble det sett etter, partikler, turbiditet, fargeforandring og lignende. Derfor var det viktig å sammenlikne prøvene med kontroller av ublandet legemiddel, MQ og ublandet TPNaq (Figur 13). Det ble notert om det var synlige partikler tilstede i prøven eller ikke.



**Figur 15:** Tyndall-metode med fokusert fiberlysstråle på prøver (kontroll av vankomycin og vankomycin + TPNaq)

Deretter ble glassrørene undersøkt på nytt ved å lyse med en laserpenn gjennom prøven (Figur 16). For denne analysemetoden var det viktig at rommet var helt mørkt, slik at det var mulig å detektere om prøven viste Tyndall-effekt eller ikke (Figur 16). Prøvene ble sammenliknet mot kontroller med MQ, ublandet legemiddel og ublandet TPNaq. Ved partikler i prøven vil dette vises med en sammenhengende stråle gjennom løsningen. Intensiteten på strålen vil vise til innholdet av partikler, hvor en tydeligere stråle vil tyde på flere partikler (Figur 16).



**Figur 16:** Tyndall-effekt i prøver som gjennomlyses med laserpenn. Prøven til venstre viser en blanding av vankomycin og Numeta G13E (TPNaq), hvor man kan skimte en svak stråle. Bildet til høyre viser gjennomlysning av kontroll med MQ, hvor prøven er tydelig kontaminert og viser en tydelig stråle

Både analysemetoden med fokusert fiberlysstråle og laserpenn ble gjort umiddelbart (innen 1 time etter blanding), etter 4 timer og ble også gjentatt etter 24 timer.

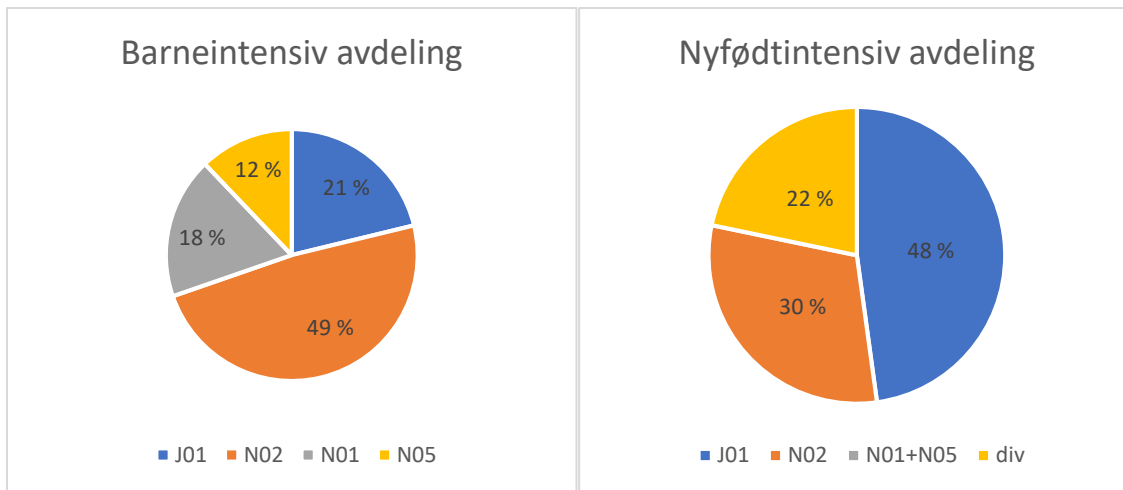
# 5 Resultater: Kartleggingsstudie

## 5.1 Datainnsamling gjort på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling

Data samlet inn ved Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling er oppsummert i Appendiks XIV. Kartleggingsperioden strakk seg fra mai til august 2017, avbrutt av eksamens perioder og sommerferie. Antallet kartlagte pasienter var 22 på Barneintensiv og 11 på Nyfødtintensiv avdeling.

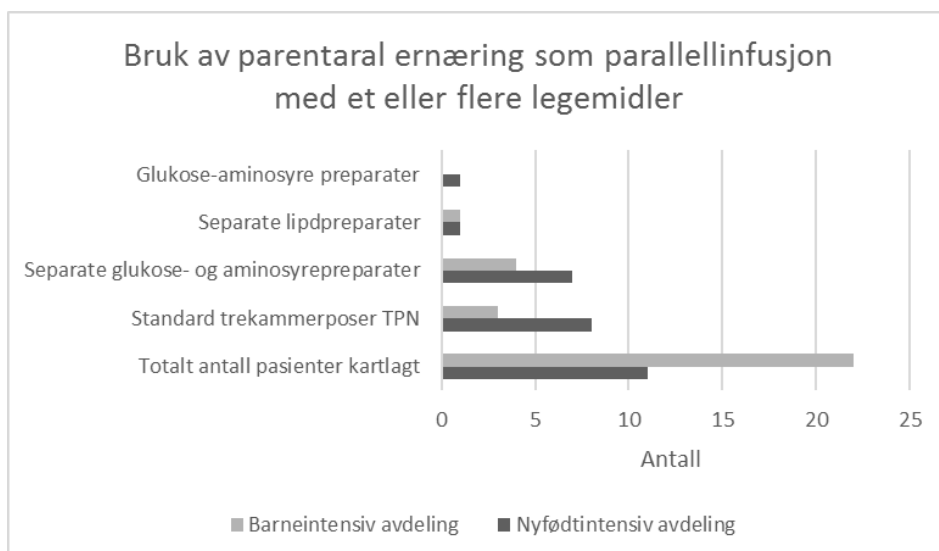
Kort oppsummert ble det i løpet av studieperioden kartlagt 18 ulike legemidler, der smertestillende (fentanyl, morfin, klonidin og paracetamol), sederende/anestesi (propofol, midazolam, ketamin og deksmedetomidin) og antimikrobielle (cefotaxim, metronidazol, vankomycin, meropenem og diflucan) legemidler var dominerende grupper. I tillegg fikk de aller fleste barna, særlig på Nyfødtintensiv avdeling, også parenteral ernæring. Disse varierte fra standardblandinger i trekammerposer som *Numeta G13E* og *G16E* til separate glukose-, aminosyre- (*Vaminolac*, *Primene*) og lipid-preparater (*SMOF-lipid*, *Omegaven*) eller glukose-aminosyre-preparater (*Termin fettfri*). I tillegg ble det registrert bruk av en del væsker (Glukose, NaCl, *Ringer acetat* og *Rehydrex med glukose*) samt en rekke elektrolytter. Som fortynningsmedium for legemidlene ble det ofte anført MV, som betyr «medisinvæske», og dette kunne være enten 9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose. Det var ofte vanskelig å vite nøykatig hvilken fortynningsvæske den enkelte pasienten fikk. I tilfeller hvor det var registrert hvilken fortynningsvæske som var benyttet, var dette i hovedsak 9 mg/ml NaCl.





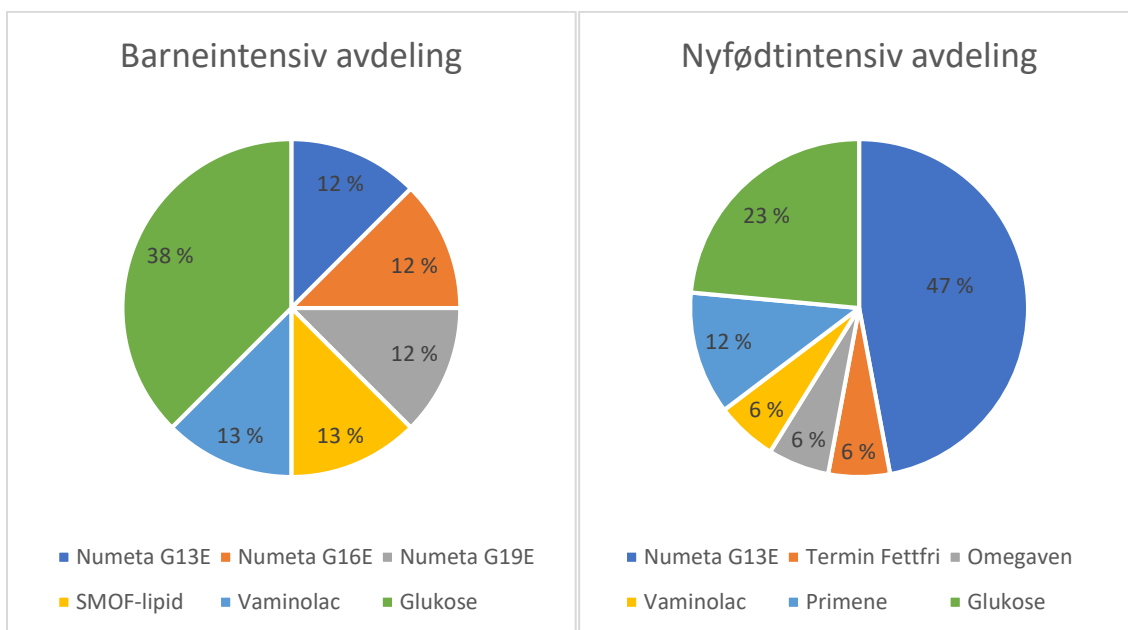
**Figur 17:** Kartlagte legemidler fordelt på ATC-grupper på Barne- og Nyfødtintensiv avdeling på Rikshospitalet. Prosentvis fordeling beregnet basert totalt antall legemidler kartlagt på de respektive avdelingene

Det viste seg å være en forskjell i hvilke legemidler som ble hyppig bruket på de to intensivavdelingene i studieperioden (Figur 17). Begge avdelingene viste hyppig bruk av analgetika (N02) og antibakterielle midler (J01), hvor Nyfødtintensiv brukte en høyere prosentandel antimikrobielle midler, mens Barneintensiv brukte en høyere prosentandel analgetika. Resten av legemidlene kartlagt på avdelingene var ulike, hvor Barneintensiv avdeling brukte en høy andel sederende/anestesi legemidler (N01+N05).



**Figur 18:** Oppsummert bruk av kartlagte parenteral ernæring som parallellinfusjon med et eller flere legemidler i samme lumen kartlagt på Barne- og Nyfødtintensiv avdeling på Rikshospitalet, sammenliknet med totalt antall pasienter kartlagt på avdelingene. Totalt antall kartlagte pasienter på avdelingene var henholdsvis 22 og 11

Ut i fra totalt antall pasienter kartlagt på de to avdelingene var det tydelig at det var flere, om ikke alle pasienten, på Nyfødtintensiv avdeling som fikk en parallellinfusjon med legemiddel og parenteral ernæring i samme lumen (Figur 18). Oversikt over data innsamlet på Nyfødtintensiv avdeling er oppsummert i Appendiks XV . Det var også en tendens til at størst andel fikk standard trekammerposer som for eksempel *Numeta G13* på Nyfødtintensiv, men andelen som fikk separate glukose- og aminosyrepreparater var nesten like stor. Enkelte fikk både 3-kammerpose og andre ernæringspreparater i tillegg. På Barneintensiv avdeling vises det til at flest fikk separate glukose eller aminosyreprodukter som parallellinfusjon sammen med legemiddel. Figur 19 viser en mer detaljert fordeling av hvilke produkter som ble brukt på de ulike avdelingene og som ble parallellinfundert med ett eller flere legemidler. Det er også verdt å bemerke at noen av pasientene fikk flere av ernæringsproduktene samtidig, som for eksempel *Primene* og *Termin fettfri*.

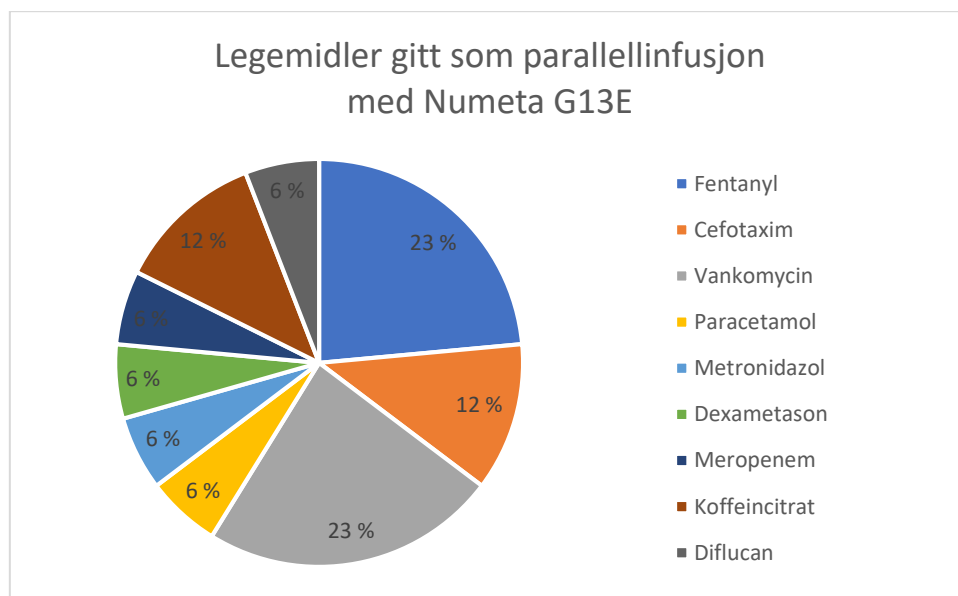


**Figur 19:** Prosentvis fordeling på ulike typer parenterale ernærings-produkter som ble gitt som parallellinfusjon med et eller flere legemidler i samme lumen på Barneintensiv avdeling (antall registreringer 8 av totalt 22 pasienter) og Nyfødtintensiv avdeling (antall registreringer 17 av totalt 11 pasienter) på Rikshospitalet. Prosentvis fordeling ble beregnet basert på antall kartlagte parallellinfusjoner på de respektive avdelingene

Det var tydelig at det hovedsakelig ble brukt standard trekammer-poser på Nyfødtintensiv, mens det på Barneintensiv bare var tre av åtte registreringer som var en trekammerpose i

parallellinfusjon med legemiddel (Figur 19). På Nyfødtintensiv avdeling var det tydelig et produkt som ble brukt, *Numeta G13E*. Dette ble gitt 47% av gangene. Som tidligere nevnt, så det ut til at det aller fleste pasientene fikk en eller flere former for parenteral ernæring.

Ettersom hensikten med denne studien var å studere forlikelighet mellom total parenteral ernæring og legemidler, gitt som parallellinfusjon til barn, er det interessant å se hvilke legemidler som ble gitt sammen med *Numeta G13E*. Figur 20 viser en oversikt over legemidler gitt sammen med denne TPN-blandingen som oftest ble gitt på Nyfødtintensiv avdeling (i tillegg til en pasient på Barneintensiv avdeling). Fokuset for denne oppgaven ligger på barn under 10 kg, og registrerte parallellinfusjoner for barn over 10 kg er derfor ikke tatt med. Det er tydelig tre legemidler som skiller seg ut, fentanyl, vankomycin og cefotaxim.



**Figur 20:** Kartlagte parallellinfusjoner mellom legemidler og *Numeta G13E*, TPN-blandingen som oftest ble registrert på intensiv avdeling til barn under 10 kg. Prosentvis fordeling ble beregnet basert på kartlagte parallellinfusjoner for *Numeta G13E* og legemidler brukt på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling, Rikshospitalet

Typisk for Nyfødtintensiv avdeling var at administrasjonen skjedde via såkalt «long line» også kalt PICC. Dette er et sentralt venekateter som legges via en liten perifer vene til en sentral vene nær hjertet. For de aller minste barna ble det foretrukket å sette den via leggen. PICC er ansett å være mindre irriterende og ødeleggende for vener, og man unngår det kirurgiske inngrepet som må gjøres for sentrale venekateter som legges direkte i den sentrale venen. Premature barn er helt avhengig av å få ernæring intravenøst ettersom fordøyelsessystemet ikke er ferdig

utviklet, og «long line» er derfor helt nødvendig for å gi TPN kontinuerlig (Helthcare, 2014). På grunn av at barna på Nyfødttintensiv avdeling er så små, har de færreste flere intravenøse innganger enn «long line», vil det derfor være helt nødvendig og unngåelig å gi parallellinfusjon med parenteral ernæring (PN) og legemidler (selv om det finnes og brukes «long line» med flere lumen).


## 5.2 Intervju med sykepleiere

Fem sykepleierne fant tid til å la seg intervju, og samtlige svarte på alle syv spørsmålene. På noen av spørsmålene var sykepleierne nokså samstemte, mens det på andre spørsmål viste seg å være en større variasjon i forhold til hva sykepleierne tenkte.

På spørsmål om hva de største utfordringene ved å måtte gi to eller flere legemidler som parallellinfusjon i samme lumen var, svarte alle sykepleierne ganske enstemmig. Den største utfordringen var å vite om legemidlene og/eller TPN kunne gå sammen, om de egentlig var forlikelige eller ikke. De fortalte at det var ofte snakk om akutte situasjoner, og at da det som regel bare ble gitt sammen uansett. Enten på grunn av mangel på intravenøse innganger eller fordi det ikke var tid til å slå det opp forlikelighetsdata om legemidlet eller forhøre seg med andre.

De var også ganske tydelig på at det var vanskelig å finne informasjon om kompatibilitet av legemidler og TPN, også for preparatene som ofte ble forordnet. De fleste av sykepleierne syntes blandedkortene til *Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn* (Nasjonalt Kompetansenettverk for Legemidler Barn, 2015) var hjelpsomme (Figur 21). Det ble også uttrykt at det ikke alltid var lett å følge informasjonen fra blandedkort eller andre kilder i praksis. Pasientene har ikke nok intravenøse innganger, og det resulterer i at det noen ganger blir gitt legemidler og/eller TPN i samme lumen, selv om de ikke skal gå sammen.

*«Noen ganger er det best å ikke spørre, for da skal ting gå alene» - Sykepleier, Barneintensiv avdeling Rikshospitalet.*

N01A H01	<b>FENTANYL</b> Leptanal, Fentanyl (Actavis, Hameln)				
Styrke	Stamløsning	Videre fortynning	Administrasjon	Holdbarhet	Merknader
50 mikrogram/ml inj.væske, ampulle		Kan gis ufortynnet eller fortynnes videre <sup>1,2</sup>  <u>Fortynningsvæske</u> <sup>2,3,40</sup> : NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml  <u>Anbefalt minimums-konsentrasjon</u> <sup>2,71</sup> : <b>2 mikrogram/ml</b>	<u>IV injeksjon</u> <sup>2,5,71</sup> : Over 1-5 minutter*  Doser større enn 5 mikrogram/kg bør gis over minst 5 minutter*  <u>Kontinuerlig IV infusjon</u> : Etter legens ordinasjon	<u>Ampuller</u> <sup>15</sup> : Engangsbruk  <u>Fortynnet løsning</u> <sup>2,3,15</sup> : 12 timer i RT 24 timer i KJ  <u>Kontinuerlig infusjon</u> <sup>2,3,15</sup> : 24 timer i RT	<b>Antidot<sup>2</sup>:</b> <b>Nalokson</b> (Naloxon, Nexodal)  Kan gi apné, respirasjonsdepresjon, hypo- og hypertensjon, arytmier, muskelrigiditet, kvalme og oppkast <sup>2,4,5</sup> .  Respirasjon og sirkulasjon må monitoreres <sup>4,5</sup> .  <b>NB!</b> Utstyr for intubering og assistert ventilering må være tilgjengelig <sup>2</sup> .
Konsentrasjon: 50 mikrogram/ml					
<b>Tilleggsopplysninger:</b> Bør kun brukes under overvåkning av anestesilege eller andre som er kjent med legemidlet <sup>2</sup> . *Nyfødte og spedbarn er spesielt utsatt for stivhet i thorax og laryngospasmer, samt respirasjonsdepresjon. Rask injeksjon og høye doser øker risikoen <sup>1,2,71</sup> . <b>Y-settforlikelige væsker</b> <sup>2,3</sup> : NaCl 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml og blandinger av disse, evt. tilsatt inntil 30 mmol KCl/liter.					
Blandekort til barn		Kilder: Se egen referanseliste.		Sist revidert: 01.12.2016	

**Figur 21:** Eksempel på blandekort til fentanyl for barn hentet fra [www.legemidlertilbar.no](http://www.legemidlertilbar.no), Nasjonalt kompetansenettverk for barn

I tillegg til blandekortene fortalte de at de hadde forlikelighetstabeller (Figur 22), men det var enighet om at disse var vanskelig å bruke, særlig siden det eksisterer flere forskjellige tabeller, hvor ikke alltid informasjonen samstemte. Det ble fremhevet at tabellene også mange ganger ikke inneholdt tilstrekkelig informasjon, og da var det ikke tid til å finne andre kilder. Dette mente de ofte resulterte i at flere legemidler og/eller TPN ble gitt som parallellinfusjon i samme lumen uten at sykepleierne hadde informasjon om forlikelighet for preparatene som ble gitt.

«Uforlikelighet er det som det er vanskeligst å finne informasjon om» - Sykepleier, Barneintensiv avdeling Rikshospitalet.

FORLIKELIGHET I Y-SETT

Vedlegg til: **Forlikelighet av infusjoner** Oslo universitetssykehus

Slik bruker du tabellen:

- X = legemidlene er forlikelige
- Green cell: Forutsetter at begge legemidlene er blandet i glukose 50 mg/ml
- Orange cell: Legemiddelet er ikke forlikelig med andre legemidler

Tabellen er basert på følgende kriterier:

- Ikke utførelse eller visuelle endringer i løpet av minst 1 time
- Legemidlene skal være forlikelige i alle konsentrasjoner
- Det skal ikke være mer enn 2 pH enheter i forskjell på legemidlene. I enkelte tilfeller hvor pH avviker mer enn 2 pH enheter er det gjort en vurdering basert på forlikelighets- og stabilitetsdata
- Forlikelighet er bare sjekket for kombinasjoner av to preparater i NaCl 9 mg/ml og/eller glukose 50 mg/ml
- Ved spørsmål om forlikelighet i alle andre infusjonsvæsker, inkludert ernæring, må produsentenes egne data sjekkes eller farmasøyt kontaktes

OBS!

1. Ta stilling til om legemidlene kan gis perifer, eller om de må gis sentralt
2. Hvordan er legemidlenes farmakologiske forlikelighet?
3. Husk jevnlig visuell kontroll av slanger/løp.
4. Unntak fra tabellen må ordineres spesielt av lege og dokumenteres.
5. Blodprodukter skal **aldri** blandes med legemidler!
6. Husk å sjekke hvorvidt infusjonsvæskene er forlikelige med begge legemidlene

Kilder: [www.heisebilcoletet.no](http://www.heisebilcoletet.no), LevComp, KingGuide, 2011 [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com), Handbook of injectable drugs, 2011 [www.seemid.no/medisinet](http://www.seemid.no/medisinet), SPC, 2011 Felleskatalogen, 2011 Produktinformasjon fra diverse legemiddelfirmaer, 2011  
 Forlikelighetstabellen er utarbeidet av Olav Stokland, overlege intensiv 2 etg. Oslo Universitetssykehus, Ullevål (1. utgave), Hilde M. Sporsen, Jorunn Berge Foss, Katrine Bøvre og Silje Engdal (Bines, kliniske farmasøyt, farmasøytiske tjenester, Sykehusapoteket Oslo).

**Figur 22:** Forlikelighetstabell hentet fra eHåndboken til Oslo Universitetssykehus (Oslo Universitetssykehus)

På spørsmål om hvordan det var å bruke filter koblet til intravenøse innganger, var sykepleierne uenige. To av fem sykepleiere mente filter ikke var nødvendig, mens de andre tre var enige i at bruk av filter var nødvendig og til god hjelp for dem, selv om ikke alle nødvendigvis hadde en fullgod forståelse av ulike filtertyper og deres funksjonsområde.

*«Det er fint med filter, særlig på fett i forhold til utfelling. Da vil filteret fange det opp, noe som føles tryggere»* - Sykepleier, Barneintensiv avdeling Rikshospitalet.

Legemidlene sykepleierne var mest opptatt av å få mer informasjon om, var legemidler som de ofte måtte gi alene i et eget løp, det vil si egen intravenøs inngang. Dette var legemidler som Ringer acetat, furosemid og heparin. De var også veldig interessert i forlikelighetsinformasjon om kombinasjoner som ofte ble gitt som parallellinfusjon i samme lumen på avdelingen; propofol, midazolam, fentanyl, morfin og noen ganger TPN.

## 5.3 Utvalg til eksperimentell del

Ettersom hensikten med denne studien var å undersøke forlikeligheten av legemidler som ble gitt som parallellinfusjon sammen med TPN, ble det valgt å fokusere på data kartlagt på Nyfødttintensiv avdeling. Siden kartleggingsstudien ble gjort i samarbeid med en annen masterstudent, ble det nødvendig å gjøre en avgrensning i forhold til hvilke data som skulle legges til grunn for hvert av masterprosjektene. I denne studien ble det valgt å se nærmere på legemidler som ble gitt sammen med TPN, som parallellinfusjon i samme lumen, til barn som veide mindre enn 10 kg. Det ble derfor fokusert på data kartlagt på Nyfødttintensiv avdeling. Pasienter på Nyfødttintensiv avdeling er avhengig av tilførsel av ernæring blant annet i form av TPN på en kontinuerlig basis (hos premature nyfødte er dette et spørsmål om liv og død) og ettersom det som regel ble gitt ved hjelp av «long line» var parallellinfusjon med legemidler nærmest uunngåelig. På Barneintensiv avdeling, der barna gjerne er litt større og ikke alltid avhengig av uavbrutt næringstilførsel for å kunne overleve, kan TPN stoppes til tider når legemidler gis, i hvert fall hvis legemiddel kan gis som bolus.

Ettersom *Numeta G13E* ble hyppig kartlagt til denne pasientgruppen (Figur 19), og preparatet er indisert til premature nyfødte spedbarn, ble denne trekammersposen valgt som TPN-preparat. Tabell 14 viser et utsnitt av kartlagt data for *Numeta G13E*. Som det fremgår i tabell 14 gis *Numeta G13E* i kombinasjon med en rekke legemidler, særlig for premature barn med svært lav kroppsvekt. I de tilfellene hvor infusjonstid var kartlagt, var 24 timer den mest brukte infusjonstid for *Numeta G13E*, uavhengig av volum. Noen legemidler ble registrert i kombinasjon med *Numeta G13E*, hvor fentanyl ble gitt som parallellinfusjon fire ganger, vankomycin fire ganger og cefotaxim to ganger. Det var kun pasienten med den høyeste kroppsvekten (3,6 kg) som fikk 300 ml TPN, noe som tilsvarer en hel pose med *Numeta G13E*.

**Tabell 14:** Eksempel på kartlagt informasjon om Numeta G13E gitt som parallellinfusjon i samme lumen med legemidler på Barne- og Nyfødttintensiv avdeling ved Rikshospitalet

TPN	Totalt volum	Tilsetning til Numeta G13E	Hastighet	Infusjonstid	Doseringsvekt	Gitt som parallellinfusjon i kombinasjon med
Numeta G13E	40 ml	Ingen	1,6 ml/t	24 t	1600 g	Vankomycin, Cefotaxim
	60 ml	Ingen	2,75 ml/t	22 t *	1684 g	Vankomycin, Cefotaxim
	71 ml	33 ml sterilt vann	3 ml/t	24 t *	634 g	Primene, Koffeincitrat, NaCl, Diflucan
	99 ml	26 ml sterilt vann	4,1 ml/t	24 t *	665 g	Koffeincitrat, Vaminolac, Dexametason
	-	Ingen	5,1 ml/t	-	1584 g	Fentanyl, Meropenem, Vankomycin, Metronidazol
	115 ml	0,3 mmol MgSO <sub>4</sub>	-	-	1150 g	Fentanyl, Paracetamol, Vankomycin
	-	-	-	-	900 g	Insulin
	-	-	-	-	1109 g	Fentanyl
	300 ml	0,5 hetteglass Soluvit 10 ml Vitalipid Infant 8 ml Glukonat 2,4 ml Glychopos	-	-	3,6 kg	Fentanyl

\*: Verdier beregnet ut ifra andre oppgitte verdier i tabellen

-: Informasjon mangler

Da det tidsmessig ikke var gjennomførbart å teste blandbarheten for alle de kartlagte legemidlene med *Numeta G13E*, ble tre prioriterte legemidler valgt ut for testing i forhold til potensiell utfelling og emulsjonsstabilitet sammen med TPN. To smertestillende (paracetamol og fentanyl) og et antimikrobielt (vankomycin) legemiddel ble valgt. Det ble valgt å teste legemidler fra samme produsent som ble brukt på Barne- og Nyfødttintensiv avdeling på *Rikshospitalet*. Hvilke generisk produkt som brukes til enhver tid avgjøres av en legemiddelkomité som hvert år har forhandlingsmøter med produsentene. Valget tas i henhold til sikkerhet, pålitelighet og pris av legemidlene. Avtalene går ut på at *Oslo Universitetssykehus* kjøper deres produkter over en lengre periode (revurderes hver år) og kalles LIS-avtale (legemiddelinnkjøpsavtale). Tabell 15, 16 og 17 viser et utsnitt av dataen kartlagt for de tre utvalgte legemidlene. Hele kartleggingstabellen finnes i Appendix XIV



**Tabell 15:** Paracetamol gitt som parallellinfusjon i samme lumen med andre legemidler og/eller TPN på Nyfødt- og Barneintensiv avdeling. g.d =ganger daglig, MV=medisinvæske

LM	Dose	Konsentrasjon	Hastighet	Varighet	Doseringsvekt	Fortynning	Gitt som parallellinfusjon med
Paracetamol	13 mg	10 mg/ml*	5,2 ml/t**	3 g.d. 15 min*	1715 g	Gis ufortynnet*	Termin fettfri, Primene, Omegaven, Fentanyl, Nimbex, MgSO <sub>4</sub> , Glukose m/ Heparin, Glukose 12%, Glukose 10%
	15 mg	10 mg/ml*	6 ml/t**	2 g.d. 15 min*	1150 g	Gis ufortynnet*	Fentanyl, Numeta G13E Vankomycin
	100 mg	10 mg/ml	40 ml/t	15 min	6,8 kg	10 ml MV	Vaminolac, SMOF-lipid

\*: Informasjon hentet ut fra Nyfødtintensiv avdelingens egne blandekort med antagelse om at informasjonen som ikke ble oppgitt ved sengekanten ble gitt ut i fra deres egne standarder.

\*\* : Verdier beregnet ut ifra andre oppgitte verdier i tabellen.

Paracetamol ble registrert gitt sammen med ulike typer PN i tre tilfeller, hvor av to av pasientene hadde lav kroppsvekt (1000-2000 g) mens den tredje pasienten var vesentlig større (6,8 kg) (Tabell 15). Dosering er i overensstemmelse med anbefalt dosering for pasienter under 10 kg på 7,5 mg/kg (B. Braun, 2016). Paracetamol er en ferdig oppløsning med en konsentrasjon på 10 mg/ml, og preparatet kan brukes ufortynnet. Kun ved et av tilfellene ble det registrert infusjonshastighet ved kartleggingen gjort «bed-side», hvor dosen på 100 mg ble gitt med 40 ml/t som gir en infusjon på 10 ml over 15 min. Ut ifra beregnet infusjonstid for de to andre pasientene, og under antagelse om at informasjonen som ikke var tilgjengelig ved «bed-side» følger avdelingens interne standarder (blandekort Nyfødtintensiv avdeling), vil dosen som ble gitt tilsvare en infusjon av 1,3 ml og 1,5 ml over 15 min.

Som det fremgår i tabell 16 ble vankomycin registrert sammen med *Numeta G13E* i fire av fem tilfeller til spedbarn med veldig lav vekt (780-1684 g). I fire av tilfellene fikk også pasienten en annen antibiotika, og i tre av tilfellene ble det også gitt smertestillende medikamenter (fentanyl og paracetamol). Vankomycin kommer som pulver til konsentrat og skal først rekonstitueres i sterilt vann før det fortynnes videre. Det er verdt å merke seg at det ikke er spesifisert hvilken

fortynningsvæske som ble brukt i videre fortynning, men ut i fra deres egne standarder og blandekort kan det brukes både 9 mg/ml NaCl og 50 mg/ml glukose.

**Tabell 16:** Vankomycin gitt som parallellinfusjon i samme lumen med andre legemidler og/eller TPN på Nyfødt- og Barneintensiv avdeling

LM	Dose	Konsentrasjon	Hastighet	Varighet	Dosering s-vekt	Fortynning	Gitt som parallell-infusjon med
Vankomycin	7 mg	5 mg/ml*	1,4 ml/t**	Hver 18. time 60 min*	1150 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Fentanyl, Paracetamol, Numeta G13E
	7,5 mg	5 mg/ml*	1,5 ml/t**	2 g.d. 60 min*	780 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Fentanyl, Meropenem, Metronidazol Numeta G13E
	14 mg	5 mg/ml*	2,8 ml/t**	2 g.d. 60 min*	1076 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Glukose, Fentanyl, Cefotaxim
	18 mg	5 mg/ml*	3,6 ml/t**	2 g.d. 60 min*	1600 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Cefotaxim, Numeta G13E
	18 mg	5 mg/ml*	3,6 ml/t**	2 g.d. 60 min*	1584 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Cefotaxim, Numeta G13E

\*: Informasjon hentet ut fra Nyfødtintensiv avdelingens egne blandekort med antagelse om at informasjonen som ikke ble oppgitt ved sengekanten ble gitt ut i fra deres egne standarder.

\*\*.: Verdier beregnet ut ifra andre oppgitte verdier i tabellen.

Fentanyl ble gitt til tolv pasienter, hvor halvparten var pasienter med lav kroppsvekt (780-1150 g), mens andre halvpart var betydelig større pasienter (3,4-6,8 kg) (Tabell 17). Det er å bemerke at det for pasientene med lav kroppsvekt ikke var registrert dosering eller infusjonstid, med unntak av en pasient, mens det for pasientene med høyere kroppsvekt var disse parameterne kartlagt. For de litt større barna var doseringen høy som en enkeltdose, men ble gitt som infusjon over et stort tidsintervall (30-143 timer). For pasientene med lav kroppsvekt ble *Numeta G13E* gitt sammen med fentanyl til fire av seks pasienter. For disse pasientene er ble det ikke registrert dosering, med unntak av en pasient som fikk 6,5 µg som er i overensstemmelse med anbefalt dosering på 1-5 µg/kg (BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016). Det er også verdt å bemerke seg at i tilfellene hvor fortynningsvæske ble registrert, var det 9 mg/ml NaCl som er brukt for de store barna, og 50 mg/ml glukose som er brukt for barna med lav kroppsvekt.

**Tabell 17:** Fentanyl gitt som parallellinfusjon i samme lumen med andre legemidler og/eller TPN på Nyfødt- og Barneintensiv avdeling. MV=medisinvæske, g.d=ganger daglig

LM	Dose	Konsentrasjon	Hastighet	Varighet	Doseringsvekt	Fortynning	Gitt som parallellinfusjon med
Fentanyl	6,5 µg	10 µg/ml*	-	1 g.d.	1715 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Termin fettfri, Primene, Omegaven, Paracetamol, Nimbex, MgSO <sub>4</sub> , Glukose m/ Heparin, Glukose 12%, Glukose 10%
	-	10 µg/ml*	0,07 ml/t	-	780 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Vankomycin, Meropenem, Metronidazol, Numeta G13E
	-	10 µg/ml	0,13 ml/t	-	1076 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Glukose, Cefotaxim, Vankomycin
	-	10 µg/ml	0,05 ml/t	-	1109 g	9 mg/ml NaCl eller 50 mg/ml glukose*	Numeta G13E
	-	10 µg/ml	0,25 ml/t	-	1150 g	50 mg/ml glukose	Paracetamol, Vankomycin Numeta G13E
	500 µg	10 µg/ml	0,35 ml/t	142,86 t	3,6 kg	50 ml 9 mg/ml NaCl	Numeta G13E
	1250µg	25 µg/ml	0,42 ml/t	121,3 t	3,435 kg	50 ml 9 mg/ml NaCl	Klonidin
	1250µg	25 µg/ml	0,54 ml/t	91,91 t	6,8 kg	50 ml 9 mg/ml NaCl	Klonidin
	1250µg	25,53 µg/ml	0,54 ml/t	90-92 t	6,8 kg	9 mg/ml NaCl	Klonidin Numeta G16E

\*: Informasjon hentet ut fra Nyfødtintensiv avdelingens egne blandekort med antagelse om at informasjonen som ikke ble oppgitt ved sengekanten ble gitt ut i fra deres egne standarder.

-: Informasjon ikke tilgjengelig

# 6 Resultater: Eksperimentell studie

## 6.1 Beregning av blandingsforhold

### 6.1.1 Beregnet næringsbehov for barn fra 0,5-10 kg

De beregnede volumene av *Numeta G13E* som best passet næringsbehovet for de utvalgte vektclassene (0,5 kg, 1 kg, 1,5 kg, 3 kg, 5 kg, 8 kg og 10 kg) er oppsummert i tabell 18. Et eksempel på utregning av volum *Numeta G13E* i forhold til vektclassen 1,5 kg finnes i Appendiks IV (volum som oppfyller næringsbehovene for denne klassen er markert i grønt).

Tabell 18 viser at totalvolumet (ml/døgn) TPN som barna trenger for å fylle næringsbehovet øker med økende kroppsvekt, men ser man på volum pr kg pr døgn (ml/kg/døgn) så øker det fra 0,5 -1 kg og avtar fra 2 -10 kg.

**Tabell 18:** Beregnet mengde *Numeta G13E* som skal til for å dekke næringsbehovet for premature spebarn og nyfødte opptil 10 kg

Vektclasser (kg)	Numeta G13E	
	ml/kg/dag	ml/døgn
0,5	105	53
0,7	105	74
0,8	105	84
1	120	120
2	120	240
3	100	300
5	100	500
8	85	680
10	80	800

## 6.1.2 Beregnede blandingsforhold mellom legemiddel og total parenteral ernæring

Tabell 19 viser infusjonshastigheten beregnet for TPN for to regimer, nemlig 8 og 24 timers infusjon av TPN. *Numeta G13E* gitt ved kontinuerlig infusjon på 24 timer er det som er anbefalt for nyfødte premature spedbarn (Baxter, 2016b). En infusjonstid på 8 timer vil mest sannsynlig være for rask for premature barn, men ble tatt med for å simulere et «worst case senario» (Staven et al., 2017). Beregningen av infusjonshastighet av TPN er et utgangspunkt for den videre beregningen av blandingsforholdene mellom legemiddel og TPN.

**Tabell 19:** Beregning av infusjonshastighet, både for 8 og 24 timers infusjon av *Numeta G13E*, for de ulike vektclassene brukt i denne studien

Numeta G13E			
Vektclasser (kg)	ml/dag	Infusjonshastighet ml/t (8 t)	Infusjonshastighet ml/t (24 t)
0,5	53	7	2
0,7	74	9	3
0,8	84	11	4
1	120	15	5
2	240	30	10
3	300	38	13
5	500	63	21
8	680	85	28
10	800	100	33

Infusjonshastighetene for TPN dannet sammen med beregnede infusjonshastigheter for legemiddel (basert på dose pr kg og konsentrasjon av legemiddel som beskrevet i kapittel 4.2) grunnlaget for beregning av mulig blandingsforhold i slangen ved parallellinfusjon. Utfra en rekke med mulige blandingsforhold, ble de mest ekstreme valgt ut (legemiddel>TPN og legemiddel <TPN) i tillegg til blandingsforholdet 1+1. Tabell 20 viser en oversikt over utvalgte blandingsforhold blant alle beregnede blandingsforhold i slangen for hvert av de tre legemidlene og TPN ved en parallellinfusjon i «long line». Et eksempel på beregning av blandingsforhold er vist i Appendiks VI. For vankomycin og fentanyl kom det ikke fram blandingsforhold der legemiddel>TPN. Ettersom doser og konsentrasjoner som brukes til barn i mange vektclasser er lagt til grunn for beregningene, må dette bety at det er en usannsynlig situasjon at disse legemidlene vil forekomme i høyere blandingsforhold i forhold *til Numeta G13E* enn 1+1. For disse legemidlene ble det i stedet valgt et ekstra blandingsforhold mellom 1+1 og det mest ekstreme blandingsforholdet.

**Tabell 20:** Oversikt over utvalgte blandingsforhold fra de beregnede blandingsforhold mellom legemiddel og Numeta G13E ved parallellinfusjon i «long line», for de tre ulike legemidlene undersøkt i denne studien

<b>Legemiddel</b>	<b>Beregnet blandingsforhold Legemiddel + Numeta G13E</b>
Paracetamol	1+1, 1+10, 2+3
Vankomycin	1+1, 1+2, 1+5
Fentanyl	1+1, 1+10, 1+20

## **6.2 Analyse av potensiell utfelling og stabilitetstesting av emulsjon**

### **6.2.1 Kontrolltest av sterile sentrifugerør før hver lab-dag**

For å få en kjennskap til bakgrunnsnivået av partikler i de sterile sentrifugerørene ble partikkelinnhold bestemt i ett rør hver lab-dag. Tabell 21 viser en oversikt over samtlige målinger hvor alle oppfyller kravet om færre enn 100 partikler/ml. Totalt ble 27 rør sjekket over en periode på litt over 3 måneder, og rørene stammer fra flere poser fra samme batch. Kun 3 rør hadde partikkeltall over 10 partikler/ml, og 17 rør hadde mindre enn 5 partikler/ml. Dette verifiserer at det er liten grunn til å tro at de sterile sentrifugerørene og/eller MQ bidrar vesentlig til det målte partikkelinnholdet i prøvene.

**Tabell 21:** Kontrollmåling av partikler i sterile sentrifugerør fylt med MQ (bestemt ved lysblokkade (Accusizer)) før hver lab-dag. Krav: <100 partikler/ml

Dato	Totalt antall partikler	# partikler/ml	Innenfor krav: Ja/Nei
21.11.17	105	7,0	Ja
21.11.17	247	16,5	Ja
21.11.17	105	7,0	Ja
21.11.17	162	10,8	Ja
21.11.17	71	4,7	Ja
21.11.17	118	7,9	Ja
22.11.17	52	3,5	Ja
22.11.17	46	3,1	Ja
09.01.18	415	27,7	Ja
10.01.18	58	3,9	Ja
11.01.18	35	3,2	Ja
19.01.18	79	5,3	Ja
22.01.18	21	1,4	Ja
24.01.18	29	1,9	Ja
25.01.18	27	1,8	Ja
30.01.18	50	3,3	Ja
01.02.18	53	3,5	Ja
07.02.18	21	1,4	Ja
08.02.18	27	1,8	Ja
09.02.18	71	4,7	Ja
12.02.18	38	2,5	Ja
14.02.18	26	1,7	Ja
19.02.18	72	4,8	Ja
20.02.18	122	8,1	Ja
26.02.18	77	5,1	Ja
28.02.18	33	2,2	Ja
01.03.18	45	3,0	Ja

## 6.2.2 Gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks bestemt ved hjelp av DLS i Zetasizer

Analysemetoden for bestemmelse av gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks er beskrevet i kapittel 4.7.1. Målingene ble gjort på fortynnet prøve. Tabell 22 viser resultatene for blandinger av *Numeta G13E* med paracetamol, vankomycin og fentanyl. Resultatene er her presentert som måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse (Z-average) og polydispersitetsindeks (PDI), ettersom hver parallell (en prøve med legemiddel+TPN og en prøve med ublandet TPN) ble testet tre ganger i Zetasizer (n=3). Emulsjonsdråpestørrelsen lå på rundt 240 nm for ren TPN (kontroll). Ingen av blandingsene med legemiddel viste nevneverdige endringer i Z-average sammenliknet med kontrollen, bortsett fra fentanyl i blandingsforholdet 1 del legemiddel og 20 deler TPN som lå rundt 20 nm lavere enn de øvrige resultatene (Tabell 22). PDI lå i området 0,10-0,15 for alle blandingsene, noe som indikerer en smal monodispers dråpefordeling. Ingen

nevneverdige endringer mellom ublandet *Numeta G13E* og blandinger med de utvalgte legemidlene, heller ikke for blandingsforholdet med fentanyl som viste avvik i forhold til dråpestørrelse.

**Tabell 22:** Gjennomsnittlig dråpestørrelse (*Z-average*) og polydispersitetsindeks (*PDI*) målt med Zetasizer på prøver av blandinger av de utvalgte legemidlene og *Numeta G13E* og tilhørende kontroll, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ), *d.nm*=diameter i nanometer, *BF*=blandingsforhold

Legemiddel	BF LM + TPN	Legemiddel + TPN		Kontroll TPN	
		Z-average (d.nm)	PDI	Z-average (d.nm)	PDI
Paracetamol	1+1	236 $\pm$ 1,19	0,15 $\pm$ 0,02	239 $\pm$ 2,81	0,11 $\pm$ 0,00
	1+10	240 $\pm$ 3,15	0,12 $\pm$ 0,01	241 $\pm$ 1,30	0,11 $\pm$ 0,01
	3+2	239 $\pm$ 1,22	0,12 $\pm$ 0,01	239 $\pm$ 1,13	0,13 $\pm$ 0,00
Vankomycin	1+1	241 $\pm$ 2,32	0,12 $\pm$ 0,04	239 $\pm$ 0,74	0,12 $\pm$ 0,02
	1+2	238 $\pm$ 3,82	0,13 $\pm$ 0,02	240 $\pm$ 2,15	0,12 $\pm$ 0,01
	1+5	240 $\pm$ 0,40	0,12 $\pm$ 0,01	239 $\pm$ 1,85	0,12 $\pm$ 0,02
Fentanyl	1+1	241 $\pm$ 1,66	0,10 $\pm$ 0,00	240 $\pm$ 0,12	0,12 $\pm$ 0,01
	1+10	240 $\pm$ 0,25	0,10 $\pm$ 0,01	238 $\pm$ 2,31	0,13 $\pm$ 0,03
	1+20	221 $\pm$ 1,06	0,12 $\pm$ 0,03	240 $\pm$ 1,05	0,12 $\pm$ 0,02

### 6.2.3 Zetapotensial til emulsjonsdråpene bestemt ved hjelp av Zetasizer

Metoden brukt for måling av zetapotensial ved hjelp av Zetasizer er beskrevet i kapittel 4.7.2. Målingene er gjort på fortynnet prøve. Tabell 23 viser resultatene for måling av zetapotensiale på blandinger av *Numeta G13E* og legemidlene brukt i denne studien. Resultatene ble presentert som gjennomsnittlig zetapotensial for de ulike prøvene, ettersom det ble kjørt 5 tester for hver parallell ( $n=5$ ). Kontrollene viser at zetapotensialet til emulsjonsdråpene i *Numeta G13E* lå rundt -30 mV. Blanding med de utvalgte legemidlene ble ikke funnet å endre zetapotensialet nevneverdig i noen av de undersøkte blandingsforholdene.



**Tabell 23:** Zetapotensial for prøver av blandinger av de utvalgte legemidlene og Numeta G13E (fullemulsjon) og tilhørende kontroll med ublandet TPN, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik, ( $n=5$ ),  $mV$ =millivolt

Legemiddel	Blandingsforhold LM + TPN	Legemiddel + TPN	Kontroll TPN
		Zetapotensiale (mV)	Zetapotensiale (mV)
Paracetamol	1+1	-30,9 $\pm$ 0,4	-29,5 $\pm$ 0,6
	1+10	-28,7 $\pm$ 0,6	-29,2 $\pm$ 0,6
	3+2	-30,9 $\pm$ 0,6	-28,1 $\pm$ 0,6
Vankomycin	1+1	-31,4 $\pm$ 1,0	-29,7 $\pm$ 0,9
	1+2	-31,1 $\pm$ 0,3	-31,0 $\pm$ 0,4
	1+5	-30,4 $\pm$ 0,3	-32,3 $\pm$ 0,8
Fentanyl	1+1	-31,7 $\pm$ 0,3	-32,2 $\pm$ 0,7
	1+10	-29,7 $\pm$ 0,6	-32,9 $\pm$ 0,7
	1+20	-31,3 $\pm$ 0,6	-31,4 $\pm$ 0,3

#### 6.2.4 Dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) og estimering av prosentandel dråper større enn 5 $\mu$ m (PFAT5)

Analysemetoden for dråpetelling i fullverdig TPN ved lysblokkade og påfølgende beregning av prosentvis andel (av lipid-dråpene «volum-weighted fat globule») som er større enn 2, 5 og 10  $\mu$ m er beskrevet i kapittel 4.7.3.

Tabell 24, 25 og 26 viser resultatene for beregnede prosentandeler for PFAT2, -5 og -10 basert på dråpetellingen gjort ved lysblokkade (Accusizer). Verdier over den anbefalte grenseverdien for rene lipidemulsjoner (0,05% for PFAT5) er markert i grått, mens verdier over anbefalt grenseverdi for komplekse blandinger med lipid-emulsjon (0,4% for PFAT5) er markert med fet skrift (Tabell 24, 25 og 26). Alle blandinger i de undersøkte blandingsforholdene viste ikke uventet en høyere andel PFAT5 enn *USP*-grenseverdien satt for rene lipid-emulsjoner. Noen av blandingsforholdene med paracetamol og *Numeta G13E* viste også høyere verdier enn øvre anbefalte prosentandel PFAT5 for komplekse blandinger (Tabell 24). Prøvene med blandingsforholdet 3+2 viste forhøyede verdier både for umiddelbar test og etter 4 timer. Prøven 1+10 testet etter 4 timer viste også en høyere PFAT5 prosentandel enn anbefalt, men med en relativt stor variasjon (laveste og høyeste verdi, 0,30-1,02 %). Også resultatene av prøven 3+2 etter 4 timer viste stor variasjon (laveste og høyeste verdi, 0,16-0,98%). Overordnet for prøvene med blanding av paracetamol og *Numeta G13E* viste resultatene en stigende og mer variert andel dråper over 5  $\mu$ m 4 timer etter blanding sammenliknet med umiddelbarprøven. Kontroll av ublandet *Numeta G13E* viste samme tendens, men var likevel innenfor kravet.

**Tabell 24:** Beregnede verdier for prosentandel PFAT2, -5 og -10 ved dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) for prøver med blandinger av paracetamol + Numeta G13E, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ). Prøver med prosentandel PFAT5 utenfor anbefalte grenser ihht. USP <729> på 0,05% er markert i grått og verdier utenfor anbefalte grenser for lipid-emulsjon i komplekse blanding på 0,4% er uthevet med fet skrift

Blandingsforhold Paracetamol+Numeta G13E	Tid etter blanding av prøve	%PFAT2	%PFAT5	%PFAT10
1+1	Umiddelbart	0,30 $\pm$ 0,08	0,24 $\pm$ 0,08	0,16 $\pm$ 0,06
	Etter 4 timer	0,42 $\pm$ 0,00	0,34 $\pm$ 0,00	0,21 $\pm$ 0,01
1+10	Umiddelbart	0,30 $\pm$ 0,20	0,24 $\pm$ 0,21	0,19 $\pm$ 0,20
	Etter 4 timer	0,77 $\pm$ 0,36	<b>0,66 <math>\pm</math> 0,36</b>	0,47 $\pm$ 0,29
3+2	Umiddelbart	0,47 $\pm$ 0,18	<b>0,41 <math>\pm</math> 0,18</b>	0,35 $\pm$ 0,18
	Etter 4 timer	0,65 $\pm$ 0,42	<b>0,57 <math>\pm</math> 0,41</b>	0,41 $\pm$ 0,32
Kontroll TPN	Umiddelbart	0,28 $\pm$ 0,16	0,22 $\pm$ 0,16	0,15 $\pm$ 0,13
	Etter 4 timer	0,41 $\pm$ 0,12	0,34 $\pm$ 0,11	0,26 $\pm$ 0,10

Prøver med blandinger av vankomycin og Numeta G13E viste også en økende tendens i prosentandel PFAT5 etter 4 timer sammenliknet med umiddelbarprøve (Tabell 25), bortsett fra prøve 1+1 hvor det ble sett en betydelig reduksjon etter 4 timer. Alle blandningene er over anbefalte grenseverdi for rene lipid-emulsjoner satt av USP, men de aller fleste blandningene viste seg å være innenfor kravet til satt for lipid-emulsjoner i komplekse blanding. Umiddelbarprøve for 1+1 og 4 timers prøve for 1+2 viste seg å ligge utenfor kravet på 0,4%. Begge prøvene viste også stor variasjon i resultater mellom 0,10-0,81%.

**Tabell 25:** Beregnede verdier for prosentandel PFAT2, -5 og -10 ved dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) for prøver med blandinger av vankomycin + Numeta G13E, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ). Prøver med prosentandel PFAT5 utenfor anbefalte grenser ihht. USP <729> på 0,05% er markert i grått og verdier utenfor anbefalte grenser for lipid-emulsjon i komplekse blanding på 0,4% er uthevet med fet skrift

Blandingsforhold Vankomycin+Numeta G13E	Tid etter blanding av prøve	%PFAT2	%PFAT5	%PFAT10
1+1	Umiddelbart	0,55 $\pm$ 0,22	<b>0,49 <math>\pm</math> 0,22</b>	0,42 $\pm$ 0,22
	Etter 4 timer	0,37 $\pm$ 0,10	0,29 $\pm$ 0,10	0,19 $\pm$ 0,10
1+2	Umiddelbart	0,22 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02
	Etter 4 timer	0,53 $\pm$ 0,33	<b>0,46 <math>\pm</math> 0,35</b>	0,37 $\pm$ 0,33
1+5	Umiddelbart	0,22 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,03
	Etter 4 timer	0,31 $\pm$ 0,05	0,25 $\pm$ 0,05	0,19 $\pm$ 0,04
Kontroll TPN	Umiddelbart	0,32 $\pm$ 0,09	0,26 $\pm$ 0,08	0,21 $\pm$ 0,08
	Etter 4 timer	0,34 $\pm$ 0,09	0,29 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,07

For prøver med blandinger av fentanyl og *Numeta G13E* viste resultatene en synkende tendens i andel %PFAT5 etter 4 timer sammenliknet med umiddelbarprøve, altså motsatt i forhold til både paracetamol og vankomycin (Tabell 24 og 25). Alle blandinger lå godt innenfor kravet for lipid-emulsjon i komplekse blanding

**Tabell 26:** Beregnede verdier for prosentandel PFAT2, -5 og -10 ved dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) for prøver med blandinger av fentanyl + *Numeta G13E*, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3). Prøver med prosentandel PFAT5 utenfor anbefalte grenser ihht. USP <729> på 0,05% er markert i grått og verdier utenfor anbefalte grenser for lipid-emulsjon i komplekse blanding på 0,4% er uthevet med fet skrift

Blandingsforhold Fentanyl+Numeta G13E	Tid etter blanding av prøve	%PFAT2	%PFAT5	%PFAT10
1+1	Umiddelbart	0,19 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,13 ± 0,04
	Etter 4 timer	0,29 ± 0,11	0,09 ± 0,04	0,10 ± 0,09
1+10	Umiddelbart	0,19 ± 0,04	0,13 ± 0,04	0,08 ± 0,03
	Etter 4 timer	0,18 ± 0,04	0,12 ± 0,04	0,07 ± 0,04
1+20	Umiddelbart	0,30 ± 0,11	0,23 ± 0,06	0,21 ± 0,10
	Etter 4 timer	0,21 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,10 ± 0,03
Kontroll TPN	Umiddelbart	0,17 ± 0,05	0,13 ± 0,04	0,09 ± 0,03
	Etter 4 timer	0,28 ± 0,08	0,20 ± 0,04	0,12 ± 0,03

## 6.2.5 pH-måling med pH-meter

Metoden for måling av pH er beskrevet i kapittel 4.7.4. Resultatene for pH-målingen er presentert ved gjennomsnittlig pH-verdi (n=3) og standardavvik. Tabell 27, 28 og 29 viser en oversikt over pH-måling gjort på prøver med legemiddel+TPN/TPNaq for blandinger av *Numeta G13E* med henholdsvis paracetamol, vankomycin og fentanyl, og tilhørende kontroller.

En generell observasjon som gjelder resultatene for alle blandinger med henholdsvis paracetamol, vankomycin og fentanyl, var en tendens hvor prøvene blandet med TPNaq viser lavere pH-verdier enn ved blanding med fullverdig TPN (med lipidemulsjon). Den samme tendensen vises for kontrollene med TPN og TPNaq. pH-målingene gjort på blandinger av paracetamol og TPNaq viser en minimal endring sammenliknet med kontrollen på TPNaq. Denne endringen er så liten at det mest sannsynlig ikke vil spille noen rolle i forhold til stabilitet av blandingen (Tabell 27). pH-målingen gjort på prøver med kontroll av paracetamol viser en litt lavere pH-verdi enn blandingen med *Numeta G13E*, noe som refererer til at *Numeta G13E* har en god bufferkapasitet. Denne bufferkapasiteten vises enda bedre ved målingene gjort på

prøver med vankomycin og fentanyl, hvor kontrollene med ublandet legemiddel har en vesentlig mye lavere pH-verdi enn *Numeta G13E* (tabell 28 og 29).

**Tabell 27:** pH-målinger av prøver med blandinger av paracetamol og *Numeta G13E*, både som fullemulsjon (TPN) og med vannfase (TPNaq), og tilhørende kontroller, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ), BF= blandingsforhold

LM	TPN-versjon	BF LM+TPN	Tid etter blanding	pH i prøve	pH i kontroller		
					TPN	LM	MQ
Paracetamol	TPNaq	1+1	Umiddelbart	5,45 $\pm$ 0,02	5,40	5,21	6,71
			Etter 4 timer	5,47 $\pm$ 0,01	5,43	5,24	6,64
		1+10	Umiddelbart	5,45 $\pm$ 0,01	5,39	5,28	6,27
			Etter 4 timer	5,42 $\pm$ 0,01	5,36	5,24	6,73
		3+2	Umiddelbart	5,46 $\pm$ 0,04	5,37	5,24	5,94
			Etter 4 timer	5,45 $\pm$ 0,01	5,39	5,20	5,66
Paracetamol	TPN	1+1	Umiddelbart	5,56 $\pm$ 0,04	5,54	-	-
			Etter 4 timer	5,54 $\pm$ 0,02	5,51	-	-
		1+10	Umiddelbart	5,49 $\pm$ 0,03	5,44	-	-
			Etter 4 timer	5,50 $\pm$ 0,03	5,47	-	-
		3+2	Umiddelbart	5,50 $\pm$ 0,05	5,47	-	-
			Etter 4 timer	5,47 $\pm$ 0,04	5,49	-	-

For prøvene med blanding av vankomycin og *Numeta G13E* ble det ingen nevneverdig forskjell i målt pH mellom blandingene og tilhørende TPN-kontroller (Tabell 28), til tross for at ublandet legemiddel viste en pH som var mer enn to pH-enheter lavere enn TPN. Det var en liten forskjell mellom resultatet i forhold til om prøvene er blandet med TPN eller TPNaq. Det ble det ikke sett en endring i pH som effekt av tid.

**Tabell 28:** pH-målinger av prøver med blandinger av vankomycin og Numeta G13E, både som fullemulsjon (TPN) og med vannfase (TPNaq), og tilhørende kontroller, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ), BF= blandingsforhold

LM	TPN-versjon	BF LM+TPN	Tid etter blanding	pH i prøve	pH i kontroller		
					TPN	LM	MQ
Vankomycin	TPNaq	1+1	Umiddelbart	5,41 $\pm$ 0,02	5,37	3,19	6,25
			Etter 4 timer	5,41 $\pm$ 0,01	5,37	3,25	7,05
		1+2	Umiddelbart	5,39 $\pm$ 0,01	5,36	3,18	6,05
			Etter 4 timer	5,39 $\pm$ 0,02	5,35	3,13	5,93
		1+5	Umiddelbart	5,45 $\pm$ 0,01	5,38	3,22	5,78
			Etter 4 timer	5,45 $\pm$ 0,01	5,41	*	6,32
Vankomycin	TPN	1+1	Umiddelbart	5,50 $\pm$ 0,02	5,46	-	-
			Etter 4 timer	5,49 $\pm$ 0,02	5,48	-	-
		1+2	Umiddelbart	5,48 $\pm$ 0,01	5,48	-	-
			Etter 4 timer	5,47 $\pm$ 0,02	5,44	-	-
		1+5	Umiddelbart	5,52 $\pm$ 0,01	5,52	-	-
			Etter 4 timer	5,50 $\pm$ 0,01	5,57	-	-

\* På grunn av et uhell hvor noe av TPNaq-kontrollen ble sølt oppi legemiddel-kontrollen, ble det ikke utført en pH-måling av legemiddel-kontroll etter 4 timer.

Det ble ikke observert en nevneverdig forskjell mellom pH-verdien målt for prøvene med blanding av fentanyl og Numeta G13E og tilhørende TPN-kontroller, til tross for at ublandet fentanyl hadde en lavere pH enn TPN (Tabell 29).

**Tabell 29:** pH-målinger av prøver med blandinger av fentanyl og Numeta G13E, både som fullemulsjon (TPN) og med vannfase (TPNaq), og tilhørende kontroller, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ), BF= blandingsforhold

LM	TPN-versjon	BF LM+TPN	Tid etter blanding	pH i prøve	pH i kontroller		
					TPN	LM	MQ
Fentanyl	TPNaq	1+1	Umiddelbart	5,52 $\pm$ 0,01	5,46	4,82	6,29
			Etter 4 timer	5,50 $\pm$ 0,01	5,38	-	5,67
		1+10	Umiddelbart	5,39 $\pm$ 0,02	5,38	4,70	5,98
			Etter 4 timer	5,41 $\pm$ 0,01	-	-	-
		1+20	Umiddelbart	5,47 $\pm$ 0,02	5,43	4,90	6,09
			Etter 4 timer	5,44 $\pm$ 0,01	5,41	-	-
Fentanyl	TPN	1+1	Umiddelbart	5,58 $\pm$ 0,03	5,55	-	-
			Etter 4 timer	5,59 $\pm$ 0,05	5,55	-	-
		1+10	Umiddelbart	5,58 $\pm$ 0,10	5,53	-	-
			Etter 4 timer	5,54 $\pm$ 0,03	5,56	-	-
		1+20	Umiddelbart	5,53 $\pm$ 0,01	5,49	-	-
			Etter 4 timer	5,47 $\pm$ 0,02	5,48	-	-

## 6.2.6 Partikkeltelling ved lysblokkade (Accusizer)

For å bestemme antall partikler og størrelsen av eventuelle partikler som et resultat av utfelling ble partikkeltelling ved lysblokkade utført som beskrevet i kapittel 4.7.5, analysen ble gjennomført på uforynnnet prøve. Tabell 30, 31 og 32 viser resultatene fra prøver med legemiddel+TPNaq for *Numeta G13E* med henholdsvis paracetamol, vankomycin og fentanyl. Resultatene presenteres som antall partikler/ml over eller lik 0,5  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 10  $\mu\text{m}$  og 25  $\mu\text{m}$ . *Ph.Eur.* setter en grense for antall sub-visuelle partikler i parenterale væsker, der partiklene har en størrelse over 10  $\mu\text{m}$  og 25  $\mu\text{m}$  (*Ph.Eur* 2.9.19). Partikler over 5  $\mu\text{m}$  er også av interesse ettersom de kan bli fanget i de minste kapillærene i for eksempel lungene, noe som kan gi emboli og kan være veldig kritisk (USP, <729>).

For parenterale væsker over 100 ml («large volume parenterals») er maksimalt antall partikler, satt til 25 partikler/ml større eller lik enn 10  $\mu\text{m}$  og 3 partikler/ml større eller lik 25  $\mu\text{m}$  (*Ph.Eur* 2.9.19). Ingen av blandningene i noen av de undersøkte blandingsforholdene hadde partikkelinnhold som var i nærheten av disse grensene – alle var godt innenfor. Det høyeste totalantallet partikler ble funnet i prøvene av paracetamol og *Numeta G13E* (Tabell 30). Her viste 1+1 prøven mellom 50-100 partikler/ml, relativ stor variasjon og en stigende tendens mot

flere partikler 4 timer etter blanding sammenliknet med umiddelbarprøven. Men ser man på fraksjoneringen, er nesten alle partiklene mindre enn 5 µm. Sammenlikner vi tallene med bakgrunnstesten for sentrifugerørene fylt med MQ (Tabell 21), er det klart at prøvene med legemiddel+TPNaq inneholder mer partikler enn det som forventes å komme fra sentrifugerør og vann.

**Tabell 30:** Partikler bestemt ved partikkeltelling ved lysblokkade (Accusizer) i prøver med blanding av paracetamol og Numeta G13E (TPNaq) og tilhørende kontroller, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3), BF=blandingsforhold

<b>BF: Paracetamol+Numeta G13E (TPNaq)</b>	<b>Tid etter blanding av prøve</b>	<b>Antall partikler ≥ 0,5 µm/ml</b>	<b>Antall partikler ≥ 5 µm/ml</b>	<b>Antall partikler ≥ 10 µm/ml</b>	<b>Antall partikler ≥ 25 µm/ml</b>
1+1	Umiddelbart	51,9 ± 25,6	1,2 ± 0,7	0,5 ± 0,2	0,1 ± 0,1
	Etter 4 timer	78,1 ± 31,1	2,7 ± 1,9	1,1 ± 1,0	0,0 ± 0,0
1+10	Umiddelbart	18,1 ± 7,2	0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0
	Etter 4 timer	10,9 ± 1,6	0,8 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,1
3+2	Umiddelbart	22,3 ± 3,9	0,9 ± 0,3	0,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0
	Etter 4 timer	9,0 ± 1,6	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1
Kontroll Numeta G13E	Umiddelbart	4,1 ± 1,5	0,8 ± 1,1	0,6 ± 1,0	0,5 ± 0,9
	Etter 4 timer	21,4 ± 14,6	1,2 ± 1,4	0,2 ± 0,2	0,0 ± 0,1
Kontroll paracetamol	Umiddelbart	8,6 ± 2,1	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0
	Etter 4 timer	12,4 ± 8,4	0,2 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Kontroll MQ	Umiddelbart	6,9 ± 4,7	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	Etter 4 timer	30,6 ± 25,4	0,8 ± 0,6	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,0

Prøver av vankomycin og Numeta G13E viste en synkende tendens i det totale partikkeltallet etter 4 timer sammenliknet med umiddelbarprøvene (Tabell 31). Det kan bemerkes at selv om prøvene er godt innenfor *Ph.Eur.* grensene, er det en tendens til antall partikler/ml mellom 5 og 10 µm er høyere for blandinger med vancmoycin og Numeta G13E enn de med paracetamol, men det gjelder også for kontrollene. Samme tendensen sees for prøver av Numeta G13E blandet med fentanyl (Tabell 32), men også her er det lave totalantall partikler ved alle blandingsforhold og prøvetider. Kontrollen av ublandet fentanyl var tydelig kontaminert og viste ekstreme partikkeltall med stor variasjon.

**Tabell 31:** Partikler bestemt ved partikkeltelling ved lysblokkade (Accusizer) i prøver med blanding av vankomycin og Numeta G13E (TPNaq) og tilhørende kontroller, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3), BF=blandingsforhold

BF: Vankomycin+Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøve	Antall partikler ≥ 0,5 µm/ml	Antall partikler ≥ 5 µm/ml	Antall partikler ≥ 10 µm/ml	Antall partikler ≥ 25 µm/ml
1+1	Umiddelbart	35,8 ± 37,1	2,31 ± 0,10	0,91 ± 0,43	0,09 ± 0,04
	Etter 4 timer	11,5 ± 4,85	0,76 ± 0,30	0,22 ± 0,15	0,02 ± 0,04
1+2	Umiddelbart	11,7 ± 2,29	1,38 ± 0,20	0,49 ± 0,22	0,18 ± 0,14
	Etter 4 timer	11,7 ± 1,17	2,17 ± 0,25	0,89 ± 0,30	0,09 ± 0,10
1+5	Umiddelbart	17,8 ± 10,9	1,29 ± 0,44	0,56 ± 0,21	0,11 ± 0,08
	Etter 4 timer	19,6 ± 9,61	4,98 ± 3,94	1,55 ± 1,20	0,18 ± 0,14
Kontroll Numeta G13E	Umiddelbart	26,7 ± 12,5	1,9 ± 1,1	0,6 ± 0,2	0,1 ± 0,0
	Etter 4 timer	48,2 ± 48,8	4,0 ± 2,8	1,0 ± 0,7	0,1 ± 0,2
Kontroll vankomycin	Umiddelbart	14,9 ± 8,5	3,2 ± 2,4	1,1 ± 0,7	0,1 ± 0,1
	Etter 4 timer	8,0 ± 2,9	1,1 ± 0,6	0,3 ± 0,4	0,1 ± 0,1
Kontroll MQ	Umiddelbart	9,5 ± 8,1	0,5 ± 0,7	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0
	Etter 4 timer	14,2 ± 11,2	1,2 ± 0,8	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1

**Tabell 32:** Partikler bestemt ved partikkeltelling ved lysblokkade (Accusizer) i prøver med blanding av fentanyl og Numeta G13E (TPNaq) og tilhørende kontroller, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3), BF=blandingsforhold

BF: Fentanyl+Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøve	Antall partikler ≥ 0,5 µm/ml	Antall partikler ≥ 5 µm/ml	Antall partikler ≥ 10 µm/ml	Antall partikler ≥ 25 µm/ml
1+1	Umiddelbart	23,3 ± 2,5	2,3 ± 1,1	0,9 ± 0,5	0,1 ± 0,1
	Etter 4 timer	16,4 ± 3,7	2,44 ± 0,8	0,7 ± 0,5	0,2 ± 0,1
1+10	Umiddelbart	19,6 ± 13,6	2,4 ± 0,7	0,8 ± 0,2	0,0 ± 0,1
	Etter 4 timer	20,6 ± 5,3	3,5 ± 1,8	0,9 ± 0,6	0,2 ± 0,1
1+20	Umiddelbart	13,3 ± 2,5	1,6 ± 0,8	0,8 ± 0,3	0,1 ± 0,1
	Etter 4 timer	17,6 ± 7,3	1,9 ± 0,8	0,6 ± 0,4	0,1 ± 0,1
Kontroll Numeta G13E	Umiddelbart	5,7 ± 2,0	1,0 ± 0,5	0,4 ± 0,3	0,1 ± 0,1
	Etter 4 timer	-	-	-	-
Kontroll fentanyl	Umiddelbart	1202,3 ± 2077,1	113,6 ± 196,4	34,1 ± 58,9	0,2 ± 0,4
	Etter 4 timer	-	-	-	-
Kontroll MQ	Umiddelbart	3,2 ± 0,6	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1
	Etter 4 timer	-	-	-	-

-: Test ikke gjennomført



## 6.2.7 Turbiditetsmåling med Turbidimeter

En annen metode for å detektere potensiell utfelling er ved å se etter turbiditetsendringer. Metoden for turbiditetsmåling med Turbidimeter er beskrevet i kapittel 4.7.6. Tabell 33, 34 og 35 viser resultatene av turbiditetsmåling med Turbidimeter gjort på prøver med legemiddel+TPNaq og tilhørende kontroller. Målingen ble gjort på ufortynnet prøve. Resultatene presenteres som gjennomsnittlig måling av turbiditet (FNU) fra 3 paralleller.

Alle prøvene var innenfor intervallet man kaller «low turbidity», som er målinger <1 FNU (Staven et al., 2016). Målinger på TPN-legemiddel-prøver som viser en økning større eller lik 0,5 NTU i forhold til tilhørende kontroller viser en betydelig endring ifølge litteraturen og kan tolkes som uforlikelighet (Staven et al., 2016). For paracetamol viste ingen av prøvene blandet med *Numeta G13E* en betydelig økning i FNU i forhold til tilhørende kontroller (Tabell 33). Alle blandingene viser turbiditet på samme nivå eller lavere enn kontrollene.

**Tabell 33:** Turbiditetsmåling med Turbidimeter av prøver med blandinger av paracetamol og *Numeta G13E* (vannfase og tilhørende kontroller, gjennomsnitt ± standardavvik (n=3))

Blandingsforhold Paracetamol + Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøver	Turbiditet (FNU)			
		Prøve	Kontroll MQ	Kontroll paracetamol	Kontroll Numeta G13E (TPNaq)
1+1	Umiddelbart	0,01 ± 0,01	0,02	0,01	0,00
	Etter 4 timer	0,01 ± 0,01	0,04	0,01	0,02
1+10	Umiddelbart	0,08 ± 0,05	0,12	0,06	0,06
	Etter 4 timer	0,01 ± 0,02	0,04	0,01	0,05
3+2	Umiddelbart	0,01 ± 0,01	0,04	0,02	0,00
	Etter 4 timer	0,05 ± 0,03	0,06	0,01	0,04

Ingen av turbiditetsmålingene gjort for prøver med vankomycin med *Numeta G13E* viste en betydelig økning i FNU mellom prøve og kontroller (Tabell 34). Dermed er alle blandingsforholdene innenfor forlikelighetskravet i forhold til turbiditet. Alle prøvene, inkludert kontrollene, var også under verdien for «low turbidity».

**Tabell 34:** Turbiditetsmåling med Turbidimeter av prøver med blandinger av vankomycin og Numeta13E (vannfase) og tilhørende kontroller, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ )

Blandingsforhold Vankomycin+Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøver	Turbiditet (FNU)			
		Prøve	Kontroll MQ	Kontroll vankomycin	Kontroll Numeta G13E (TPNaq)
1+1	Umiddelbart	0,00 $\pm$ 0,01	0,03	0,02	0,00
	Etter 4 timer	0,03 $\pm$ 0,03	0,08	0,05	0,02
1+2	Umiddelbart	0,01 $\pm$ 0,02	0,08	0,02	0,00
	Etter 4 timer	0,02 $\pm$ 0,01	0,03	0,03	0,00
1+5	Umiddelbart	0,01 $\pm$ 0,02	0,13	0,02	0,00
	Etter 4 timer	0,01 $\pm$ 0,01	0,04	0,09	0,07

Ved måling av turbiditet for prøvene med fentanyl blandet med *Numeta G13E* ble det heller ikke sett nevneverdig forskjell mellom prøvene og tilhørende kontroller (Tabell 35). Ettersom det ikke ble laget kontroller for å teste etter 4 timer, kan man ikke si noe om forskjellen mellom prøve og kontroll på dette tidspunktet. Men resultatene for alle prøver gjort på de tre blandingsforholdene etter 4 timer viser ingen markant endring i FNU i forhold til umiddelbarprøven, derfor er det liten grunn til å tro at kontrollene ville vist noe annet. I forhold til vankomycin og paracetamol er FNU-verdiene målt for prøvene med blanding av fentanyl og *Numeta G13E*, og tilhørende kontroller, nesten 10 ganger så høye. På grunn av vanskeligheter med å få kalibrert turbidimeteret som ble brukt til å måle turbiditet på prøvene med paracetamol og vankomycin, ble det brukt et annet turbidimeter ved måling av turbiditet for blandinger med fentanyl og *Numeta G13E*, samt kontrollene (metoden for de to turbidimetrene er den samme).

**Tabell 35:** Turbiditetsmåling med Turbidimeter av prøver med blandinger av fentanyl og Numeta13E (vannfase) og tilhørende kontroller, gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ )

Blandingsforhold Fentanyl + Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøver	Turbiditet (FNU)			
		Prøve	Kontroll MQ	Kontroll fentanyl	Kontroll Numeta G13E (TPNaq)
1+1	Umiddelbart	0,12 $\pm$ 0,00	0,11	0,12	0,11
	Etter 4 timer	0,14 $\pm$ 0,01	0,09	-	0,11
1+10	Umiddelbart	0,19 $\pm$ 0,02	0,14	0,13	0,13
	Etter 4 timer	0,17 $\pm$ 0,04	-	-	-
1+20	Umiddelbart	0,17 $\pm$ 0,03	0,20	0,24	0,13
	Etter 4 timer	0,14 $\pm$ 0,01	-	-	-

- : Det ble ikke laget kontroller for måling etter 4 timer på grunn av restriksjoner for bruk av fentanyl (A-preparat). Det ble for blandingsforholdene 1+10 og 1+20 ikke laget kontroller for TPNaq på grunn av begrensinger i volum tilgjengelig (*Numeta G13E* 300 ml).

## 6.2.8 Visuell inspeksjon (Tyndall-metoden)

Metode for visuell kontroll er beskrevet i kapittel 4.7.7. Prøvene ble sjekket umiddelbart (innen 1 timer), etter 4 timer og etter 24 timer. Testene ble utført på ufortynnet løsning. Resultatene ble presentert som observasjoner av prøve sammenliknet med kontroller av TPNaq, legemiddel og MQ. Tabell 36, 37 og 38 viser resultatene av visuell kontroll ved Tyndall-metoden for prøver med legemiddel + TPNaq (vannfase) for *Numeta G13E* og henholdsvis paracetamol, vankomycin og fentanyl. I blandinger som inneholder paracetamol var det eneste å bemerke noen støvliknende partikler observert ved fiberlyskilden. Ingen av prøvene viste noen Tyndall-effekt ved gjennomlysning med laser (Tabell 36).

**Tabell 36:** Resultatene fra visuell inspeksjon med fokusert fiberlysstråle og med laser (Tyndall-effekt) av prøver med blandinger av paracetamol og *Numeta G13E* (TPNaq), (n=3)

Blandingsforhold Paracetamol+Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøver	Observasjoner	
		Gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle	Gjennomlysning med laser (Tyndall-effekt)
1+1	Umiddelbart	Ingen synlige partikler	Ingen synlig effekt
	Etter 4 timer	En parallell har få små støvliknende partikler	Ingen synlig effekt
	Etter 24 timer	Ingen synlige partikler	Ingen synlig effekt
1+10	Umiddelbart	En parallell har få små støvliknende partikler	Ingen synlig effekt
	Etter 4 timer	Ingen synlige partikler	Ingen synlig effekt
	Etter 24 timer	-	-
3+2	Umiddelbart	En parallell har få små støvliknende partikler	Ingen synlig effekt
	Etter 4 timer	Ingen synlige partikler	Ingen synlig effekt
	Etter 24 timer	Ingen synlige partikler	Ingen synlig effekt

- : Prøven ble ikke analysert

I blandinger med *Numeta G13E* og vankomycin ble det observert både små partikler og en svak Tyndall-effekt ved gjennomlysning med laser (Tabell 37). For vankomycin ble det også observert partikler og Tyndall-effekt i rent legemiddel. I denne forsøksserien ble det også observert en Tyndall-effekt i kontrollen av TPNaq, noe som ikke ble observert i serien med paracetamol og bare sporadisk i serien gjennomført med fentanyl (Tabell 38).

**Tabell 37:** Resultatene fra visuell inspeksjon med fokusert fiberlysstråle og med laser (Tyndall-effekt) av prøver med blandinger av vankomycin og Numeta G13E (TPNaq), (n=3)

Blandingsforhold Vankomycin+Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøver	Observasjoner	
		Gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle	Gjennomlysning med laser (Tyndall-effekt)
1+1	Umiddelbart	Noen få partikler i alle parallellene. Noen i kontrollen med vankomycin	Svak stråle i parallellene med prøve, og en veldig svak stråle i kontroll med vankomycin og TPNaq
	Etter 4 timer	Små støvlignende partikler i 2/3 paralleller. Ser også noen i kontrollen med vankomycin	Svak stråle i alle parallellene, litt tydeligere enn i umiddelbar prøve. Også en svak stråle i kontrollen for vankomycin og TPNaq.
	Etter 24 timer	Få partikler i 2/3 paralleller med prøve. Kontroll med vankomycin har litt partikler.	Svak stråle i alle parallellene, inkludert kontroll av vankomycin og TPNaq.
1+2	Umiddelbart	Noen få små partikler i alle parallellene, partikler i kontroll av vankomycin og TPNaq	Veldig svak stråle (nesten ikke synlig) i alle parallellene med prøve og kontroll med vankomycin og TPNaq.
	Etter 4 timer	Samme som for umiddelbar prøve	Samme som for umiddelbar prøve
	Etter 24 timer	Veldig få små partikler i alle parallellene og kontroll av vankomycin	En veldig svak stråle i alle parallellene, vanskelig å se. Gjelder også kontroll med vankomycin og TPNaq.
1+5	Umiddelbart	En parallell har små støvlignende partikler, ser like partikler i kontroll med MQ	Ingen synlig effekt
	Etter 4 timer	En parallell har små støvlignende partikler, ser like partikler i kontroll med MQ	Svak stråle i en av parallellene (samme med litt partikler i)
	Etter 24 timer	En parallell har små støvlignende partikler. Kontrollen med MQ er tydelig kontaminert; mange partikler.	Svak stråle i en av parallellene (samme med litt partikler i). MQ-kontrollen ser tydelig kontaminert ut med en tydelig ståle.

For prøven med *Numeta G13E* og fentanyl ble det observert små støvliknende partikler og en svak Tyndall-effekt i to av blandingsforholdene (Tabell 38). For blandingene med observerte partikler og Tyndall-effekt vises en tendens til synkende mengde partikler ved observasjon etter 4 og 24 timer.

**Tabell 38:** Resultatene fra visuell inspeksjon med fokusert fiberlysstråle og med laser (Tyndall-effekt) av prøver med blandinger av fentanyl og *Numeta G13E* (TPNaq), (n=3)

Blandingsforhold Fentanyl+Numeta G13E (TPNaq)	Tid etter blanding av prøver	Observasjoner	
		Gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle	Gjennomlysning med laser (Tyndall-effekt)
1+1	Umiddelbart	Noen små støvliknende partikler i alle parallellene og kontroll med fentanyl.	Svak stråle i parallellene med litt partikler.
	Etter 4 timer	Fremdeles litt partikler, men mindre enn ved umiddelbar test.	En svak stråle i en av parallellene med prøve.
	Etter 24 timer	Likt som etter 4 timer	Likt som etter 4 timer
1+10	Umiddelbart	Ingen synlige partikler	Ingen effekt
	Etter 4 timer	Ingen synlige partikler	Ingen effekt
	Etter 24 timer	Ingen synlige partikler	Svak stråle hos alle parallellene og i kontrollen med TPNaq
1+20	Umiddelbart	Noen få partikler i en av parallellene	Svak stråle i samme parallell hvor det var noen få partikler
	Etter 4 timer	Noen få partikler i en av parallellene	Svak stråle i to av parallellene
	Etter 24 timer	Ingen synlige partikler. Mulig noen få i kontrollen med TPNaq	Svak stråle i kontrollen med TPNaq.

# 7 Diskusjon

## 7.1 Datainnsamling på Barneintensiv og Nyfødttintensiv avdeling, Rikshospitalet

Datainnsamlingen gjort på *Rikshospitalet* viser tydelig at mange legemidler og/eller PN blir gitt som parallellinfusjon i samme lumen. Dette bekrefter i praksis det en norsk studie gjort av Kalikstad et al. diskuterte på mer teoretisk grunnlag der de løftet frem forlikelighetsproblematikk i forhold til parallellinfusjon av legemidler og/eller parenteral ernæring hos premature barn (Kalikstad et al., 2010). De tok opp problematikken rundt premature pasienter med kompliserte tilstander som ofte har behov for mange ulike medikamenter samtidig, mens det er få studier gjort på legemidler til premature barn, særlig i forhold til forlikelighet. Nyfødte barn på intensivavdelinger kan få opptil 10-15 legemidler per dag. De så på både forlikelighet i forhold til legemiddel-legemiddel og legemiddel-parenteral ernæring, og valgte ut 13 legemidler som ofte brukes på intensivavdelinger for barn. Disse legemidlene var hovedsakelig innenfor ATC-gruppen C01 (hjerteterapi) noen få innenfor N01 (anestetika) og N05 (psykoleptika) hvor man bl.a. finner hypnotika og sederende legemidler (Kalikstad et al., 2010). Sammenliknet med legemidlene kartlagt på Barne- og Nyfødttintensiv avdeling på *Rikshospitalet* i dette prosjektet var det enkelte likhetstrekk i hvilke ATC-grupper som dominerer, hvor N01+N05 slått sammen utgjorde 18%, mens og N02 (analgetika) ble funnet var den virkelig dominerende gruppen, i tillegg til en stor andel J01 (antimikrobielle midler) på Nyfødttintensiv. Det er verdt å nevne at *Rikshospitalet* har en egen Thorax-avdeling, hvor hjertesyke barn som skal eller har blitt hjerteoperert blir lagt inn. Disse barna var derfor ikke med i kartleggingen i dette prosjektet. I tillegg var det et lite infeksjonsutbrudd på Nyfødttintensiv avdeling i det tidsrommet kartleggingen foregikk, noe som kan ha ført til at det kanskje ble brukt flere antimikrobielle midler i det aktuelle tidsrommet enn vanlig. I tillegg var barna hvor legemiddelbruken er kartlagt, ikke referert til som premature barn, men nyfødte, noe som også vil kunne påvirke hvilke legemidler som blir brukt. Får å få et mer korrekt bilde av hvilke legemidler som ble brukt på Nyfødttintensiv burde kartleggingen foregått over en litt lengre tidsperiode og med flere pasienter. Mange av pasienten som er innlagt på Nyfødttintensiv, er der over en lengre periode, og man får dermed ikke den jevnlige utskiftningen av pasienter som man får på mange andre avdelinger. Antall pasienter som er med i kartleggingen vil være

lavere, samme pasient vil kunne registreres flere ganger, og det vil bli vanskeligere å trekke ut tydelige tendenser for legemiddelbruk ved kartlegging over en såpass kort tidsperiode.

Det er ingen grunn til å tro at resultatet for kartleggingen av legemidler i denne studien avviker betydelig fra det man tenker er normale legemiddel-grupper brukt på intensiv avdeling, hvor har analgetika, sederende midler og antimikrobielle midler er viktige. For å på best mulig måte representere kartleggingen av legemidler til barn under 10 kg, ble det derfor valgt to legemidler fra ATC-gruppe N02 (analgetika) og et legemiddel fra J01 (antimikrobielle midler) til videre forlikelighetstester.

For barna på Nyfødtintensiv ble det observert at de aller fleste fikk intravenøs infusjon via «long line», eller PICC som det også kalles. Som nevnt tidligere er dette vanligere for spedbarn hvor man har behov for kontinuerlige infusjon over en lengre periode, spesielt hvis det skal bli gitt produkter som av ulike årsaker bør gir via en sentral vene. Det er også foretrukket fremfor lokalt sentralt venekateter (SVK), fordi det blir sett på som et mindre komplisert inngrep. Alle premature barn krever kontinuerlig infusjon av PN i tillegg til oppstart av små mengder enteral ernæring, og i frykt for underernæring kan man ikke stoppe infusjonen om et legemiddel skal gis i tillegg. Derfor er det spesielt viktig med forlikelighet mellom PN og legemidler for denne gruppen, og en god grunn til å gjøre en forlikelighetsstudie for legemidler og PN ofte brukt på Nyfødtintensiv avdeling. For disse barna prøver man også å unngå perifere venekateter, og man blir derfor tvunget til å gi legemiddel og PN som parallellinfusjon sammen i «long line», som for barn kommer med en lumen.

Kartleggingen av PN brukt på Nyfødtintensiv avdeling, viste en tendens hvor nesten alle barna fikk en form for ernæring i kombinasjon med legemiddel, hvor flesteparten fikk *Numeta G13E* som er en trekammerpose med både aminosyrer, glukose og lipider, indisert for nyfødte. *Numeta G13E* ble derfor valgt ut som TPN-poseden brukt i denne studien. Dette er også en TPN-blanding som det så langt kjent ikke er blitt gjort forlikelighetsstudier på tidligere, og det vil også av den grunn være et godt valgt for videre studier.

## **7.2 Intervju med sykepleiere på Barneintensiv avdeling om forlikelighet**

Intervjuene gjort med sykepleierne på Barneintensiv avdeling ga et inntrykk av hvor komplisert medisineringsen av barn på intensiv avdeling er, og samtidig hvor viktig det er med god og lett tilgjengelig informasjon om forlikelighet. Det var tydelig at sykepleierne som deltok syntes forlikelighet var et vanskelig tema, og spesielt ved akutte situasjoner hvor en beslutning om hva som skulle gis i samme lumen måtte bli tatt raskt. Spesielt på avdelinger med barn er det vanskelig å finne informasjon om forlikelighet, ettersom det som finnes av informasjon ofte er tilpasset voksne. Dette er ikke alltid representativt for barn ettersom fordi dosering, infusjonstid og konsentrasjon vil kunne være anderledes. Intervjuene med sykepleiere gjort på Barneintensiv avdeling er med på å gi en forståelse av hvordan sykepleierne tenker i forhold til forlikelighet, deres daglige utfordringer og hva slags informasjon som faktisk er nyttig i klinikken. Informasjonen vi fikk ut av intervjuene var også med på å styrke hensikten til studien i denne avhandlingen, som var å fokusere på forlikelighet mellom legemiddel+TPN.

Bouchoud et.al. intervjuet også sykepleiere på ulike avdelinger for å kartlegge hvilke legemidler som oftest ble gitt som parallellinfusjon med PN og hvilke av disse legemidlene som var mest utfordrende å gi sammen (Bouchoud et al., 2013). Ved å intervju personalet som faktisk står med de aktuelle forlikelighetsutfordringene daglig, vil man få et mer reelt innblikk i hva som trengs av forlikelighetsinformasjon, hvilke legemidler og PN som brukes oftest og hvilke preparater som gir størst utfordring i forhold til forlikelighet. I motsetning til Bouchoud et al. var ikke hensikten med vårt intervju hovedsakelig å kartlegge hvilke legemidler som skulle testes, men å få et bedre innblikk i hvordan sykepleierne forholdt seg til tilgjengelig informasjon, og videre om deres ønsker og behov.

## **7.3 Styrker og svakheter ved studiedesign og metoder – kartlegging og intervju**

Styrken ved å kartlegge hva som faktisk blir gitt som parallellinfusjoner til barn på intensivavdelinger «bed-side», sammenliknet med å hente ut data fra en database, er muligheten det ga til å få praktisk innsikt og dermed et klinisk perspektiv på forlikelighetsproblematikken. Det ble lettere å forstå hvor utfordringene lå, og dermed få en dypere forståelse av hvorfor parallellinfusjon mellom legemiddel og TPN er et viktig men vanskelig tema. Ved å fysisk være



tilstede i klinikken, åpnet det også for uformelle samtaler og diskusjoner helsepersonellet på avdelingene, samtidig som man fikk se og høre hvordan de tenkte når de jobbet. I tillegg ble administrasjonsutstyret brukt under parallellinfusjon presentert og forklart, noe som ga et godt grunnlag for å planlegge videre eksperimentelle forsøk. Å få lov å besøke pasientene ga også sterke inntrykk, og var med å gi et realistisk bilde på pasientsituasjonen på intensiv avdelinger for barn og nyfødte. På en annen side vil man ikke nødvendigvis få all den informasjonen man trenger ved innsamling «bed-side». Det er ikke alle parameterne som var synlig på sprøytepumpene, og sykepleierne går skift og var derfor ikke alltid klar over hvilken fortynningsvæske som var blitt brukt til de ulike pågående infusjonene av legemidlene. Dessuten kommer man inn i en «aktiv pasientsituasjon», hvor det noen ganger kan være så hektisk og kaotisk at det ikke er mulighet for å kartlegge informasjonen til pasienten.

Styrken ved å intervjuet sykepleierne en og en, var at sykepleieren ikke hadde sett spørsmålene på forhånd. På denne måten fikk vi fanget opp det første de tenkte på, og ikke et svar som var tilpasset det de trodde var forventet eller påvirket av hva de andre sykepleierne svarte. Det ble imidlertid bare tid og mulighet til å intervju fem sykepleiere, noe som i utgangspunktet var færre enn ønsket. For å sikre at svarene og formeningene som kom fram under intervjuet var representative for avdelingen, burde antallet vært høyere. Men det viste seg tross alt at sykepleierne ga en ganske ensartet tilbakemelding. Dermed var det nyttig, og kanskje også mulig å oppsummere noen hovedinntrykk i forhold til hvordan sykepleierne forholder seg til forlikelighet. Det er ikke mulig å konkludere med at alle sykepleiere på Barneintensiv avdeling ville svart det samme, men det kan være med å danne en forståelse for problemstillingen fra deres ståsted i den kliniske arbeidshverdagen.

Totalt sett styrket både datainnsamlingen og intervjuene med sykepleiere oppfattelsen om at forlikelighet mellom legemidler og TPN er en viktig problemstilling hos syke barn, og dannet et godt grunnlag for å undersøke fysikalsk forlikelighet videre på laben for prioriterte legemidler og TPN produkt.

## 7.4 Forlikelighet mellom legemiddel og total parenteral ernæring

### 7.4.1 Paracetamol og Numeta G13E

Ingen av testene gjort på paracetamol + TPNaq indikerte en utfelling av partikler i prøvene, og alle resultatene var innenfor kravene satt til forlikelighet. For partikkeltelling ved lysblokkade var det spesielt prøvene med blandingsforholdet 1+1 som skilte seg marginalt ut med et litt høyere antall partikler sammenliknet med de andre blandingsforholdene. Men de fleste av partiklene var under 5 µm, kun 1-4 partikler/ml var  $\geq 5$  µm, og ingen over 10 µm. Sammenliknet med *Ph.Eur.* for «large volume parenterals» ville denne blandingen passert, og det er derfor vanskelig å sette strengere krav til blandinger enn det som er tillatt for spesialpreparater. Prøvene med blandingsforholdet 1+1 hadde dessuten et relativt høyt standardavvik, så det kan tenkes at det har vært en parallell som var kontaminert og dermed påvirket resultatet i stor grad. Etersom metoden for partikkeltelling ved lysblokkade er sensitiv for små luftbobler, kan det også være disse instrumentet har målt.

Staven et al. har sett på samme generiske alternativ av paracetamol (B. Braun, 2016) som ble brukt i denne studien i kombinasjon med *Numeta G16E*, og observerte små partikler ved den visuelle inspeksjonen av prøven (Staven et al., 2016, Staven et al., 2017). Her ble det også sett en litt høyere FNU-verdi ved måling av turbiditet. De testet også paracetamol fra Fresenius kabi som har et litt annen formulering, og denne viste ikke forhøyede verdier for turbiditet eller partikler ved visuell kontroll av prøven. Dette ble diskutert, hvor de kom fram til at forskjellen mellom de to generiske produktene antagelig var forårsaket av en forskjell i formuleringen, hvor ingrediensene teoretisk kunne ha en annen forlikelighet med TPNaq. Forskjellen i turbiditet kunne skyldes B.Brauns innhold av hydroksetylstivelse som danner en kolloidal suspensjon. Denne forskjellen ble også demonstrert ved visuell inspeksjon av blandingene (Staven et al., 2016, Staven et al., 2017). Det ble ikke sett forhøyede verdier i blandingene med paracetamol (B.Braun) og *Numeta G13E* i denne studien, men når man i dag sjekker SPC til paracetamol fra B.Braun inneholder ikke formuleringen lenger hydroksetylstivelse. Det ser derfor ut til at det har vært en endring i sammensetning fra tidspunktet da Staven et al. gjorde sine studier, og dagens formulering. De støvliknende partiklene som ble observert i enkelte prøver i den visuelle inspeksjonen av blandingen, er derfor trolig kontaminasjon.

I ifølge *Handbook of Injectable Drugs* har det ikke vært gjort noen forlikelighetsstudier mellom paracetamol og *Numeta G13E* (American Society of Health-System Pharmacists). Det er ingen av resultatene ifra denne studien som som tilsier at paracetamol og *Numeta G13E* gir utfelling ved sammenblanding.

Forlikelighetstestene med fokus på lipidemuljsonen viste kun forhøyede verdier for PFAT5. Både pH-måling og måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse, PDI og zetapotensiale ga resultater som heller mot at paracetamol og *Numeta G13E* er forlikele.

Hvilke PFAT5-verdier som indikerer en destabilisering av emulsjonen er omdiskutert. Ingen av blandingsforholdene med paracetamol og *Numeta G13E* viste PFAT5-verdier som var innenfor anbefalt krav for rene lipidemulsjoner satt av USP (USP, <729>) på 0,05%, noe som heller ikke var forventet ettersom TPN *ikke* er en ren lipidemulsjon, men inneholder mange komponenter, inkludert elektrolytter, som gjør blandingen kompleks. *Numeta G13E* var dessuten tilsatt maksimale mengder sporstoffer og vitaminer, noe som også kan bidra til at PFAT5 <0,05%. Flere studier (Driscoll, 2005, Bouchoud et al., 2013, Staven et al., 2017) har foreslått 0,4% som grenseverdi for PFAT5 i komplekse lipidemulsjoner, og det vil være mer korrekt å bruke denne grensen for denne studien, ettersom *Numeta G13E* er nettopp en kompleks lipidemulsjon. For prøver med blandingsforholdet 3+2 var både umiddelbarprøvene og prøvene etter 4 timer utenfor 0,4%, i likhet med 4 timers-prøvene til blandingsforholdet 1+10. Det ble observert at også kontrollene med ublandet TPN viser en litt forhøyet PFAT5-verdi (om standardavviket regnes med, hvor den da vil være på 0,45%). Det kan være grunn til å tro at TPN-blanding i seg selv inneholder endel større dråper som er med på å dra opp PFAT5, og at det ikke er blandingen med paracetamol som bidrar til litt høye verdier. Staven et.al testet også paracetamol blandet med tre ulike TPN-blandinger, henholdsvis *Olimel N5E*, *Kabiven* og *SmofKabiven* (Staven et al., 2016). De fant at kun *SmofKabiven* blandet med paracetamol testet etter 4 timer gikk utenfor det anbefalt krav for forlikelighet på 0,4% ( $0,44 \pm 0,22$ ).

I en emulsjon med elektrolytter vil det kunne oppstå flokkulering av dråpene, altså en aggregering som er reversibel og lett kan ristes opp igjen. Et flokkulat vil kunne gi opphav til en høyere PFAT5-måling selv om dette er ufarlig. Hensikten med bestemmelsen av de store dråpene er å se etter dråper som har koalesert og blitt til større dråper, altså en irreversibel endring. Det er nettopp denne usikkerheten rundt om det er et reversibelt eller irreversibelt fenomen som måles, som gjør at PFAT5 er omdiskutert for komplekse blandinger som TPN. Samtidig skal man huske at PFAT5 var ment som en indikator på emulsjonsstabilitet, og det er

ikke nødvendigvis en direkte kliniske sammenheng mellom en strengt spesifisert grense for andel dråper  $> 5 \mu\text{m}$  og risiko for emboli. Lipiddråper er fleksible i motsetning til faste partikler og det er grunn til å anta at de tolereres bedre enn faste partikler i samme størrelsesområde.

Bouchoud og kollegaer har gjort en studie med paracetamol og en annen parenteral ernæring (Bouchoud et al., 2013). Akkurat som i denne avhandlingen ble det sett etter endring i pH, gjennomsnittlig dråpestørrelse og PFAT5, og det ble det konkludert at paracetamol og den parenterale ernæringen var forlikelige. Ettersom den parenterale ernæringen som ble testet i studien ikke var TPN og heller ikke beregnet til små barn, vil det være vanskelig å trekke en direkte parallell til studien i denne avhandlingen.

Ved å sammenstille resultatene fra test for potensiell utfelling og destabilisering av emulsjon, viser ingen av testene tydelig uforlikelighet mellom paracetamol og *Numeta G13E*. Ettersom infusjon av store partikler (over  $5 \mu\text{m}$ ) kan få svært alvorlige, til og med livsfarlige konsekvenser, og særlig hos små barn med tynne kapillærer som allerede er kritisk syke, vil innholdet av partikler og dråper større enn dette være viktig å ta hensyn til. For paracetamol var ingen av blandingene over anbefalte grenseverdi for antall store partikler. Selv om noen av blandingene med paracetamol og *Numeta G13E* (fullemulsjon), viste litt forhøyede nivåer av PFAT5, var også kontrollene litt forhøyet og det er derfor tenkelig at det ikke var tilsetningen av paracetamol som ga dette resultatet. Heller ikke noen av de andre analysene viste tegn til destabilisering. I tillegg støtter funn fra tidligere studier gjort på paracetamol og andre TPN-blandinger disse funnene, både for test av potensiell utfelling og destabilisering av emulsjon. Det er derfor grunn til å tro at paracetamol og *Numeta G13E* er forlikelige ved de betingelser brukt i denne studien. For å konkludere med forlikelighet mellom paracetamol og *Numeta G13E*, vil det likevel anbefales å gjøre flere eksperimentelle forlikelighetsstudier, spesielt for partikkel og dråpetelling ved lysblokkade hvor resultatene ikke var helt entydig, men også flere metoder ettersom forlikelighet ikke kan konkluderes ut i fra en test.

#### **7.4.2 Vankomycin og Numeta G13E**

Oppsummert viste resultatene fra testene for potensiell utfelling at det ikke er skjedd en utfelling i blandingen, og alle resultatene var innenfor anbefalte krav satt av *Ph.Eur*, *USP* eller av andre forlikelighetsstudier. For visuell inspeksjon viste prøvene med vankomycin og *Numeta G13E* partikler i de fleste parallellene for alle tre blandingsforhold, men også i kontrollene med ublandet vankomycin. Vankomycin kommer som pulver til konsentrat, og må rekonstitueres og

fortynnes før blanding med *Numeta G13E*. Det kan derfor være at ikke alt av pulveret var blitt fullstendig løst før blanding, og at det er dette vi ser i parallellene og kontrollene, spesielt ettersom det ser ut til at noen av de visuelle partiklene løses opp etter 4 og 24 timer. En annen mulighet er luftbobler; for blandingsforholdet 1+1 viste umiddelbarprøven høyere totalt antall partikler enn 4 timers prøven. Dette tyder på at det er luftbobler tilstede i umiddelbarprøven som har forsvunnet ut ved henstand i 4 timer.

I følge *Handbook of Injectable drugs* er det gjort flere forlikelighetsstudier hvor man har sett på PN og vankomycin, både i 2-i-1 blandinger og 3-i-1 blandinger, for parallellinfusjon ved y-sett i blandingsforhold 1:1. Alle studiene viste forlikelighet for blandinger av vankomycin og utvalgte PN, men ingen av disse studiene var tilpasset barn. Ettersom det ikke er testet under samme forhold, eller med *Numeta G13E* er det ikke mulig å trekke en direkte sammenlikning til disse studiene. Men det faktum at uforlikelighet ikke er påvist for andre PN-produkter, motsier i hvert fall ikke resultatene funnet i denne masteroppgaven.

Ettersom ulike studier viser til forlikelighet mellom vankomycin og TPN, og resultatene for blanding med TPNaq ikke tilsier at det er skjedd en utfelling, så er det mye som taler for at parallellinfusjon av vankomycin og *Numeta G13E* ikke gir utfelling.

Også for analysene gjort på prøvene med fullverdig TPN (*Numeta G13E*) og vankomycin viser de fleste resultatene til at det ikke er skjedd en destabilisering av emulsjonen. Det ble funnet to prøveserier av blandingene med vankomycin og *Numeta G13E* som ga PFAT5-verdier utenfor kravet satt til 0,4%; umiddelbar prøve 1+1 og test etter 4 timer for 1+2. Begge prøvene viste også et høyt standardavvik, og det er derfor mulig å tenke seg at det har vært en av parallellene som har vist høye verdier og dermed gir opphav til den store variasjonen i resultatene. Selv om kontrollen av ublandet *Numeta G13E* lå innenfor kravet, var verdiene høyere eller på samme nivå som de andre blandingene innenfor kravet. Dette kan tyde på at det ikke nødvendigvis er tilsetningen av vankomycin som ga den høye andelen PFAT5 for de to prøvene, ettersom ublandet TPN og viste litt høye verdier. Det ble ikke sett nevneverdige endringer for gjennomsnittlig dråpestørrelse, PDI eller zetapotensiale. Det var heller ikke store pH-endringer mellom blandingen med vankomycin og *Numeta G13E* i forhold til tilhørende kontroller. Dette er et godt eksempel på den gode bufferkapasiteten til *Numeta G13E*, ettersom vankomycin har en pH-verdi på rundt 3,1 og *Numeta G13E* 5,4.

Den tidligere nevnte studien til Bouchoud et al. inkluderte også vankomycin. Denne studien konkluderte med forlikelighet mellom den parenterale ernæringen (*NuTRIflex Lipid-special*, B.Braun) og vankomycin (Bouchoud et al., 2013). Vankomycin ble testet i en høyere konsentrasjon, 10 mg/ml, og i 9 mg/ml natriumkloid, i motsetning til 50 mg/ml glukose som ble brukt i denne studien. Ettersom denne studien ikke brukte samme parenterale ernæring og testet vankomycin i en annen konsentrasjon og fortynningsvæske, vil man ikke kunne trekke en direkte parallell til studien gjort i denne avhandlingen. Men den gir heller ikke grunn til å tro at vankomycin og *Numeta G13E* ikke er forlikele.

Ettersom det ikke er blitt sett resultater for vankomycin blandet med *Numeta G13E* som tilsier at komponentene er uforlikele, vil det være sannsynlig å tenke at vankomycin og *Numeta G13E* er forlikele under de forholdene som er blitt testet i denne studien. Dette styrkes også av tidligere studier som viser til forlikelighet mellom vankomycin og andre PN-preparater. Men ettersom ikke alle resultatene var entydige i forlikelighet, vil det tenkes at flere eksperimentelle forlikelighetsstudier med *Numeta G13E* og vankomycin vil være nødvendig før man kan konkludere med forlikelighet.

### **1.1.1 Fentanyl og Numeta G13E**

Ingen av analysemetodene utført på blandinger med fentanyl og *Numeta G13E* (TPNaq) viste nevneverdig resultater i forhold til uforlikelighet mellom de to komponentene. For partikkeltelling ved lysblokkade viste den ene kontrollen med fentanyl en veldig høy verdi, langt over anbefalte grenser satt av *Ph.Eur.* Ved å se på standardavviket er det tydelig at det er en av parallellene som har hatt et høyt antall partikler, hvor det kan være sannsynlig at dette enten er luftbobler eller forurensing. Men ettersom den høye verdien ble målt på kontroll, og prøvene med blanding av fentanyl og *Numeta G13E* er godt innenfor kravet, vil det ikke være nødvendig å ta hensyn til kontrollen. Det er ingen nevneverdige forskjeller i målt pH for blandingene med fentanyl og *Numeta G13E* og tilhørende kontroller av TPN/TPNaq

For turbiditetsmåling ble det ikke observert nevneverdige forskjeller mellom prøver og kontroller, men generelt for alle målingene gjort med fentanyl viste disse nesten 10 ganger høyere FNU-verdier enn målinger gjort på paracetamol og vankomycin og deres respektive blandinger, men dette må tillegges at det ble benyttet et annet turbidimeter. Så lenge samme tendens sees mellom prøver og kontroller er som tidligere, er det ingen grunn til å tro at bytte av instrument har betydning for fortolkningen av resultatene.

Ved visuell inspeksjon ble det sett noen partikler og en svak Tyndall-effekt for to av blandingsforholdene (1+1 og 1+20). Men ettersom det ser ut til at partiklene gradvis løser seg opp ved inspeksjon etter 4 og 24 timer, kan det tyde på en liten lokal reaksjon mellom komponentene som løser seg etter kort tid. Det er lite som tyder på at det er økning av partikler over tid, og til tross for de små avvikene er det grunn til å tro at det ikke har skjedd en utfelling ved sammenblanding av fentanyl og *Numeta G13E*.

*Handbook of Injectable Drugs* viste til flere studier gjort mellom fentanyl og 3-i-1 og 2-i-1 blandinger med PN. Fentanyl ble testet for forlikelighet ved Y-sett i konsentrasjonene 50 µg/ml, 12,5 µg/ml og 10 µg/ml fortynnet med 50 mg/ml glukose eller sterilt vann til injeksjon, i blandingsforholdet 1+1 (American Society of Health-System Pharmacists). Selv om ingen av disse studiene var beregnet til barn, så bekrefter de trendene i funnene i den aktuelle studien.

Ved stabilitetstesting av fentanyl og *Numeta G13E* med fokus på emulsjonen, viste heller ikke noen av disse testene tegn til destabilisering. Alle PFAT5-resultatene lå innenfor grenseverdien for komplekse lipid-emulsjoner på 0,4%. Andel PFAT5 for blandinger med fentanyl og *Numeta G13E* synker ved måling etter 4 timer, en tendens som også ble sett ved visuell kontroll av blandingen. Dette er med å indikere at det ikke er en uforlikelighetsreaksjon, ettersom destabilisering av emulsjonen ville bli sett som en økt andel PFAT5. Testene gjort for gjennomsnittlig dråpestørrelse og zetapotensial viste ikke nevneverdige endringer som tilsier en destabilisering av emulsjonen ved sammenblanding med fentanyl.

Ingen av testene gjort for potensiell utfelling eller stabilitetstesting av emulsjon indikerte uforlikelighet mellom fentanyl og *Numeta G13E*. Det ble heller ikke funnet noen tidligere studier på fentanyl og PN som indikerte uforlikelighetsreaksjon mellom komponentene. Dermed kan det tenkes at ut i fra resultatene fra denne studien, med støtte fra tidligere studier, vil fentanyl og *Numeta G13E* være forlikelege, under forholdene og blandingsforholdene brukt i denne studien. Men ettersom det for noen av analysemetodene ikke viste entydig resultat, vil det anbefales å gjøre studien på blanding av fentanyl og *Numeta G13E* på nytt.

### 7.4.3 Styrker og svakheter ved studiedesign og metoder - Eksperimentelle studier

For den eksperimentelle delen av studien ble *Numeta G13E* og de valgte legemidlene testet for forlikelighet med en *statisk blandemetode i reagensrør* for å simulere det som skjer i slangen når de to væskene møtes. For å på best mulig måte simulere hvordan parallellinfusjon foregikk i klinikken, ble det beregnet blandingsforhold som skulle vise alle relevante forhold mellom legemiddel og TPN som kan oppstå i slangen hvor komponentene møtes. Ved å velge de mest ekstreme blandingsforholdene som fremkommer ved beregninger kan man spenne ut forsøksrommet så mye som mulig, og ved å inkludere 1+1 så sikrer man at man undersøker scenarioet der væskene møtes er i høyest mulig konsentrasjon. Beregning av blandingsforhold var en utfordring ettersom barna på avdelingene hvor datainnsamlingen foregikk, varierte i vekt, næringsbehov og doseringsregime, og det var vanskelig å få fram blandingsforhold som dekket alle de ulike behandlingsregimene. Ettersom statiske studier basert på informasjonen samlet for hver enkelt pasient, ville gi begrenset mulighet for ekstrapolering av resultater til en større barnepopulasjon ble denne veien ikke valgt, i stedet ble blandingsforhold estimert som beskrevet hos Staven et al. (Staven et al., 2017). Men for å få studien til å gjelde så mange av registreringene som mulig ble ytterpunktene i forhold til mengde legemiddel (høyere andel legemiddel enn TPN i blandingsforholdet) og TPN (høyere andel TPN enn legemiddel i blandingsforholdet) tatt med. Den store fordelen er at det gjør det mulig å fange opp flere reelle situasjoner ved parallellinfusjon enn ved å bare teste ut blandingen legemiddel+TPN, 1+1.

Ved å blande prøvene i sterile sentrifugerør vil man ikke kunne se om bevegelsen av komponentene som skjer ved parallellinfusjon i slangene til infusjonssettet, vil ha en betydning for potensiell utfelling eller destabilisering i blandingen med legemiddel og TPN. Metoden vil ikke kunne simulere nøyaktig hva som skjer ved administrasjon via Y-sett, men det vil kunne gi en indikasjon om preparatene er forlikele eller ikke. Optimalt burde blandingen skje slik som pasientene får preparatene administrert i klinikken, og det som kommer ut av slangen deretter testet for forlikelighet.

Metodene brukt i studien er valgt ut i fra anbefalte metoder for test av potensiell utfelling og stabilitetstesting for emulsjon fra litteraturen (Staven et al., 2016, Staven et al., 2017). Det ble anbefalt av Staven et.al og bytte ut lipid-kammeret i 3-i-1 TPN med MQ for analysemetodene ved test av potensiell utfelling ettersom rester av lipidene i TPN-blanding vil gjøre det vanskelig analysere prøven for partikler dersom man velger å fjerne lipidfasen etter



sentrifugering. I tillegg ble det heller ikke tilsatt vitaminer i blandingen, ettersom de fettløselige vitaminene ville gi samme effekt som lipid-kammeret i TPN-blanding. De vandige vitaminene gir en gul farge til løsningen som også kan interferere med noen av analysemetodene. Ulempen med denne strategien er at man ikke ville kunne detektere om noen av disse komponentene vil bidra til utfelling av partikler. Noen legemidler vil også kunne være bedre løst i lipidholdige løsninger, og vil dermed lettere felle ut ved blanding med TPNaq, og noe som kan gi falsk positiv prøve (Staven et al., 2016).

### **Metoder for analyse av potensiell utfelling**

For analyse av potensiell utfelling ble partikkeltelling ved lysblokkade en viktig analysemetode. Dette er den eneste metoden med anbefalte grenseverdier fra *Ph.Eur*, og som er med på å gi et klart bilde på hvor mange og hvor store partikler som eventuelt finnes i løsningen, og ikke bare tilstedeværelsen av dem. Dette er spesielt viktig ettersom størrelse av partikler er en spesielt viktig faktor for legemidler og TPN som skal gis ved intravenøs administrasjon. En ulempe er at analysemetoden krever et stort volum prøve, og at den er veldig sensitiv for luftbobler. Dermed kan det noen ganger være vanskelig å vite om store partikler er luftbobler eller utfelling av partikler i løsningen. Da kan det være nyttig å sammenlikne umiddelbarprøven med 4 timers prøven. I en utfelling, som ikke er lokal og vil løse seg igjen i det samme volumet, vil man se en økning i antall partikler med økende tid – både totalantall og antallet store partikler. Dersom det er snakk om luftbobler, vil gjerne antallet partikler synke med tiden etterhvert som luften stiger opp og ut av løsningen. I tillegg vil sammenholdelsen av resultatene med resultater fra de andre analysemetodene bidra til å enten styrke eller svekke påstanden om det har skjedd en utfelling i prøven. En betydelig endring i pH vil, i tillegg til telte partikler ved lysblokkade, for eksempel være en god grunn til å mistenke at det har skjedd en utfelling, spesielt hvis pH endres slik at løseligheten av virkestoffet avtar eller det er fare for utfelling av kalsiumfosfat fra TPN. I tillegg vil dette mest sannsynlig slå ut på måling av turbiditet, og om partiklene er store, vil de også bli sett ved visuell inspeksjon. Små partikler gir gjerne opphav til Tyndall-effekt når løsningen gjennomlyses med laser. De ulike metodene har styrker og svakheter, og fanger opp ulike aspekter ved en utfelling og derfor vil resultater fra alle metodene sett i sammenheng være viktig for å konkludere rundt hvorvidt det er skjedd en utfelling ved blanding av legemiddel og TPN eller ikke.

## Metoder for stabilitetstesting av emulsjon

For stabilitetstesting av emulsjon har studier vist at det er dråpetelling ved lysblokkade som er den beste og viktigste metoden for stabilitetstesting av rene lipidemulsjoner (Driscoll et al., 2001). En studie gjort av Klang et al. har vist at det ikke er tilstrekkelig å teste emulsjon ved visuell kontroll, zetapotensial eller gjennomsnittlig dråpestørrelse, men at det er estimering av prosentandel store fettdråper, test av PFAT5 (basert på dråpetelling ved lysblokkade), som faktisk gir best svar på om emulsjoner er stabile (Klang, 2015). I en kompleks TPN-blanding med elektrolytter vil det antagelig være en god del creaming eller flokkulering av lipid-draper. Diskusjonen rundt hvorvidt man skal bruke PFAT5 til å vurdere komplekse TPN blandinger, handler om at det er vanskelig å vite om det er størrelsesøkning som skyldes koalescence eller «creaming»/flokkulering. Heller ikke zetapotensial er en tilstrekkelig analysemetode for å konkludere om emulsjonen er stabil eller ikke, ettersom det ikke er vist en direkte sammenheng mellom endring i zetapotensiale og dråpestørrelse i en emulsjon (Klang, 2015). Dessuten måles zetapotensial i sterkt fortynnede systemer, og det er derfor ikke et helt korrekt zetapotensiale som måles når prøven er fortynnet med MQ (Staven et al., 2016). Heller ikke gjennomsnittlig partikkelstørrelse er en optimal analysemetode alene, ettersom andelen av de store dråpene er så liten at en liten endring her får liten betydning for gjennomsnittet. Derfor blir resultatene for dråpetelling ved lysblokkade og beregning av PFAT5, den viktigste metoden for stabilitetstesting av emulsjon. Denne metoden kan også by på utfordringer, ettersom blandningene må fortynnes før de kan analyseres. Det er ikke alltid lett å få nøyaktig volum ved fortynning, spesielt ved pipettering av små volum fra prøven, som kan gi store forskjeller ved utregning av PFAT5. En metode alene er ikke egnet for å bedømme forlikelighet, men summen av alle analysemetodene kan være med på å underbygge en påstand om forlikelighet eller uforlikelighet ved en eventuell endring i forhold til tilhørende kontroll.

## 8 Konklusjon

Legemidler og parenterale ernæringsprodukter gitt som parallellinfusjon ble utført på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling ble kartlagt på *OUS Rikshospitalet*. Kartleggingen viste at mange av barna, spesielt barna på Nyfødtintensiv avdeling, fikk parenterale ernæringsprodukter og legemidler gitt som parallellinfusjon. *Numeta G13E* var det ernæringsproduktet som hyppigst ble gitt som parallellinfusjon sammen med legemidler, og ble valgt til videre forlikelighetsforsøk. Legemidlene som oftest ble sett i kombinasjon med *Numeta G13E*, eller var mest klinisk relevant, var paracetamol, vankomycin og fentanyl. Disse tre legemidlene ble derfor valgt ut til forlikelighetstester sammen med *Numeta G13E*.

Tester av fysikalsk forlikelighet med fokus på potensiell utfelling av partikler og fremvekst av store emuljionsdråper som resultat av blanding ble gjennomført. De aller fleste analysemetodene utført på blandingene av *Numeta G13E* og legemidlene valgt for denne studien, viste ikke tegn til uforlikelighet. Også andre studier utført på de respektive legemidlene og andre PN-produkter beregnet for voksne pasienter har konkludert med forlikelighet, noe som kan støtte opp funnene gjort med blanding med *Numeta G13E*. Men ettersom det for alle de tre legemidlene var enkelte resultater som unnvek fra anbefalte forlikelighetskrav, vil det anbefales å gjøre videre studier på blandinger av *Numeta G13E* og legemidlene paracetamol, vankomycin og fentanyl. Det ville også vært av interesse å teste ut flere legemidler i blanding med *Numeta G13E*.

# Litteraturliste

- Adamkin, D. H. and P. G. Radmacher (2014). "Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition." J Neonatal Perinatal Med **7**(3): 157-164.
- American Society of Health-System Pharmacists. Handbook of Injectable Drugs. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists. Accessed 20.04.2018, from <https://www.medicinescomplete.com/mc/>.
- ASPEN (2012). "Parenteral Nutrition Fact Sheet."
- B. Braun, Melsungen AG.(2016),"SPC Paracetamol".  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8174.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8174.pdf), Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed November 2017
- B. Braun Melsungen AG.(2013),"SPC Sterilt vann".  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07534.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07534.pdf), Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Januar 2018
- B. Braun Melsungen AG.(2018),"SPC Glucos 5%".  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07663.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07663.pdf), Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Januar 2018
- Baxter, AS.(2016a),"Mulige tilsetninger til Numeta".
- Baxter, AS.(2016b),"SPC Numeta G13E".  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10661.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10661.pdf), Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Oktober 2017
- BMJ Group and Pharmaceutical Press (2016). BNF for Children. London, BMJ Group and Pharmaceutical Press.
- Bouchoud, Lucie, Caroline Fonzo-Christe, Martin Klingmüller, et al. (2013). "Compatibility of Intravenous Medications With Parenteral Nutrition." Journal of Parenteral and Enteral Nutrition **37**(3): 416-424.
- Bradley, John S., Ronald T. Wassel, Lucia Lee, et al. (2009). "Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate: Assessing the Risk for Cardiopulmonary Adverse Events." Pediatrics **123**(4): e609-e613.
- Doessegger, Lucette, Hanns-Christian Mahler, Piotr Szczesny, et al. (2012). "The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs." Journal of Pharmaceutical Sciences **101**(8): 2635-2644.
- Dorph, Elizabeth, Anne Salomonsen, Wenche Olin, et al. (2016, Last Update). "Sentralt venekateter (SVK) – stell, bruk og håndtering, komplikasjoner med tiltak, voksne." <http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/sentralt-venekateter-svk-stell-og-bruk-av-tunnelert-og-ikke-tunnelert-kateter-hos-voksne#definitions>. Accessed 09.05.2018,

- Driscoll, D. F., F. Etzler, T. A. Barber, et al. (2001). "Physicochemical assessment of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction." Int J Pharm **219**.
- Driscoll, David F. (2005). "Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards." Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care **8**(3): 297-303.
- Driscoll, David F. (2006). "Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues." Pharmaceutical Research **23**(9): 1959.
- European Medicines Agency, EMA. (2006, Last Update. "REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION." [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf). Accessed Juni 2017,
- Fox, Laura M., Alyson G. Wilder and Jaime A. Foushee (2013). "Physical compatibility of various drugs with neonatal total parenteral nutrient solution during simulated Y-site administration." American Journal of Health-System Pharmacy **70**(6): 520-524.
- Fresenius Kabi, Norge AS.(2016a), "SPC Peditrace". <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06330.pdf>, Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Oktober 2017
- Fresenius Kabi, Norge AS.(2016b), "SPC Soluvit". <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06298.pdf>, Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Oktober 2017
- Fresenius Kabi, Norge AS.(2017), "SPC Vitalipid Infant". <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06293.pdf>, Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Oktober 2017
- Hameln Pharma, Plus GmbH.(2015), "SPC Fentanyl". <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-02395.pdf>, Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Januar 2018
- Hanifah, Suci, Partric Ball, Ross A. Kennedy, et al. (2014). "Mapping of Incompatibility Assay: Bringing Method to Problem in Critical Care." International Journal of Pharmacy an Pharmaceutical Sciences **6**(4).
- Helthcare, Intermountain (2014). "Fact Sheet for Patients and Families."
- Hill, Steven E., Leslie S. Heldman, Elwin D.H. Goo, et al. (1996). "Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution." Journal of Parenteral and Enteral Nutrition **20**(1): 81-87.

- Kalikstad, Betty, Åse Skjerdal and Thor Willy Ruud Hansen (2010). "Compatibility of drug infusions in the NICU." Archives of Disease in Childhood **95**(9): 745-748.
- Kanji, Salmaan PharmD, Jason BSc Pharm Lam, Christel BSc Pharm Johanson, et al. (2010). "Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units." Critical Care Medicine **38**(9): 1890-1898.
- Klang, Mark G. (2015). "PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability." Journal of Parenteral and Enteral Nutrition **39**(1S): 67S-71S.
- Koletzko, B., C. Agostoni, V. Carnielli P. Ball, et al. (2005). "ESPEN/ESPGHAN Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition." Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition **41**(2): 1-84.
- Malvern Instruments Ltd (2013). Zetasizer Nano User Manual. Worcestershire, Storbritannia, Malvern Instruments Ltd.
- MIP Pharma, GmbH.(2018),"SPC Vankomycin".  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/04-2720.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/04-2720.pdf), Statens Legemiddelverk, from <https://www.legemiddelsok.no/>, Accessed Oktober 2017
- Nasjonalt Kompetansenettverk for Legemidler Barn. (2015, Last Update. "Nasjonale Blandekort for Parenterale Legemidler til Barn."  
<https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/blandekort/Documents/Andre/Forord-kort.pdf>. Accessed 04.10.17,
- Newton, D. W. and D. F. Driscoll (2008). "Calcium and phosphate compatibility: revisited again." Am J Health Syst Pharm **65**(1): 73-80.
- R. P. Christensen, Ed. eHåndbok for Oslo Universitetssykehus. <http://ehandboken.ous-hf.no/>. Accessed 12.05.18,<http://ehandboken.ous-hf.no/api/File/GetFile?entityId=103213>
- Parikh, Mansi J., Greg Dumas, Anthony Silvestri, et al. (2005). "Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts." American Journal of Health-System Pharmacy **62**(11): 1177-1183.
- Pharmacopoeia, European (2013a). 2.2.1 Clarity an Degree of Opalescence of Liquids. 67075 Strasbourg Cedex, France, Council of Europe.
- Pharmacopoeia, European (2013b). 2.9.19 Particulate Contamination: Sub-visible Particles. 67075 Strasbourg Cedex, France, Council of Europe.
- Raupp, P., R.V. Kries, H.-G. Pfahl, et al. (1991). "Glycero- vs Glucose-Phosphate in Parenteral Nutrition of Premature Infants: A Comparative in Vitro Evaluation of Calcium/Phosphorus Compatibility." Journal of Parenteral and Enteral Nutrition **15**(4): 469-473.

- Staven, V., M. Waaseth, S. Wang, et al. (2015). "Utilization of the tyndall effect for enhanced visual detection of particles in compatibility testing of intravenous fluids: validity and reliability." PDA J Pharm Sci Technol **69**(2): 270-283.
- Staven, Vigdis (2011). Kompatibilitet mellom legemidler og TPN gitt som parallellinfusjon til pедиатriske pasienter: Metodeutvikling og innledende tester med fem ulike legemidler of èn total parenteral ernæringspose. Master i farmasi, Universitetet i Tromsø.
- Staven, Vigdis (2015). Y-site Compatibility Testing of Intravenous Drugs and Total Parenteral Nutrition. PhD, UiT the Arctic University of Norway.
- Staven, Vigdis, Herra Iqbal, Siri Wang, et al. (2017). "Physical compatibility of total parenteral nutrition and drugs in Y-site administration to children from neonates to adolescents." Journal of Pharmacy and Pharmacology **69**(4): 448-462.
- Staven, Vigdis, Siri Wang, Ingrid Grønlie, et al. (2016). "Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs." Nutrition Journal **15**: 18.
- Thibault, R. and C. Pichard (2013). "Nutrition in Intensive Care Medicine: Beyond Physiology." World Rev Nutr Diet **105**: 59–68.
- Thue, Ruth Gudrun Seland, Stine Thorvaldsen Smith, Ingeborg Rønning Eikeland, et al. (2015, Last Update. "Perifert venekateter (PVK) – innleggelse, stell og bruk hos voksne." 1, from <http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/perifert-venekateter>. Accessed 09.05.18,
- Trissel, Lawrence A., Doward L. Gilbert, Juan F. Martinez, et al. (1999). "Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures." Journal of Parenteral and Enteral Nutrition **23**(2): 67-74.
- USP, United States Pharmacopeia (Last Update. "<729> Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions." <http://www.uspbpep.com/>. Accessed Mars 2018,
- Yigael Finkel, Beint Bentsen, Magnus Domellöf, Urban Fläring, Kari Torp Hansen, Karin Kok, Sissel Moltu, Christian Mølgaard, Pia Petrini, Fresenius Kabi AB (2010). Pediatrik parenteral nutrition, Nordisk Håndbok, Fresenius Kabi.

# Appendiks I

Skjema for kartlegging av informasjon på Barneintensiv og Nyfødttintensiv avdeling.

	Pasient	Nyfød int.	Barne int.
Navn			
Doseringsvekt			
Aktuellvekt			

Legemiddel	Dose	Konsentrasjon	Fort.middel	Hastighet	D.hastighet	Kontinuerlig	Støt	Varighet	SVK/ lumen	PVK/ kran	Produsent

	SVK H	SVK V	PVK HF	PVK VF	PVK HA	PVK VA	Y-seet	Treveiskran
Lumen 1								
Lumen 2								
Lumen 3								

Skylldemiddel								

Kommentar



# Appendiks II

INTERVJU: Sykepleiere Barneintensiv Rikshospitalet

1. Hva synes du er de største utfordringene ved å måtte gi to eller flere legemidler samtidig i samme lumen?
2. Er det noen spesifikke legemidler som forordnes ofte og som du ikke finner informasjon om når det gjelder måten de kan administreres på? Hvis ja, hvilke?
3. Er det noen infusjonskombinasjoner (legemidler som går i samme løp) som du synes vi skulle teste ut på lab?
4. Kan du gi noen eksempler på situasjoner der du måtte gi to eller flere legemidler eller infusjonsvæsker samtidig i samme løp uten at du var fornøyd med den informasjonen du hadde om de?
5. Hvordan synes du det er å bruke filter? Funker det? Føles det tryggere?
6. Bruker dere forlikelighetstabell? I såfall, hvordan synes du den fungerer?
7. Er det noe annet du vil legge til?

# Appendiks III

## Forespørsel om deltakelse i studieprosjektet

### **Kompatibilitet av legemidler brukt på barneintensiv avdeling – undersøkt ved bruk av statistisk blandemetode.**

Dette er forespørsel til deg om å delta i et prosjekt for å undersøke hvordan du oppfatter administrasjon av legemidler og parenteral ernæring når de må gis i samme løp. For å finne ut noe om dette ønskes en samtale med sykepleiere knyttet til Barneintensiv i Akuttklinikken i tidsrommet september 2017 - april 2018. Jeg som ønsker å ha en samtale med deg, er student ved UiO. Prosjektet inngår som en del av mastereksamen i farmasi. Resultatene av undersøkelsen vil derfor inngå i en masteroppgave i farmasi og som en del av pilot-studie for en doktorgrad med samme emne.

### **Hva innebærer studien?**

For å få bedre forståelse av dette temaet, ønsker jeg en samtale med deg som er direkte involvert og arbeider ved Barneintensiv i Akuttklinikken i det gjeldende tidsrommet. Samtalen vil dreie seg om hvordan du oppfatter administrasjon av legemidler og parenteral ernæring når de må gis i samme løp, og hva som du erfarer som viktige drivkrefter og motkrefter i situasjonen. Samtalen gjennomføres på et tidspunkt som passer informantene etter avtale. Vi vil bruke ca.20 minutter. Samtalen vil ikke bli tatt opp.

### **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i innledningen av denne informasjonen. Den som intervjuer deg har selvsagt taushetsplikt. Alt som skrives vil være anonymisert, altså uten navn, fødselsnummer eller andre opplysninger som kan gjøre at du kan gjenkjennes. Veilederen vil få tilgang til det skriftlige materialet.

### **Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver**

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

### **Frivillig deltakelse**

Det er selvsagt frivillig å delta i studien. Du kan også når som helst og uten å oppgi grunn trekke samtykket til å delta i studien. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen. Hvis du nå sier ja til å delta, kan du senere når som helst trekke ditt samtykke. Dersom du ønsker å trekke deg, kan du ta kontakt med veileder Katerina Nezvalova-Henriksen på telefon: 94980413.

**Samtykke til deltakelse i studien : Kompatibilitet av legemidler brukt på Barneintensiv avdeling – undersøkt ved bruk av dynamisk blandemetode.**

Jeg har fått informasjon om studiens hensikt, og hva den innebærer for meg.

Jeg er villig til å delta i studien

---

Dato

Signatur

Jeg bekrefter å ha gitt muntlig og skriftlig informasjon om studien

---

Dato

Signatur

Tittel

# Appendiks IV

Eksempel på beregning av volum *Numeta G13E*, nødvendig for ulike vektklasser. Grønn markering indikerer volum som oppfyller næringsbehovet, blå markering indikerer valgt volum.

Numeta G13 vekst		Innhold i 300 ml *																							
Glukose (g)		40																							
Fett (g)		7,5																							
Aminosyrer (g)		9,4																							
Kalorier (kcal)		273																							
Kalsium (mmol)		3,8																							
Kalium (mmol)		6,2																							
Natrium (mmol)		6,6																							
Magnesium (mmol)		0,47																							
Fosfor (mmol)		3,8																							
* Aktivert trekammerpose																									
		Innhold i posen per/ml																							
Glukose (g)		0,133																							
Fett (g)		0,025																							
Aminosyrer (g)		0,031																							
Kalorier (kcal)		0,910																							
Kalsium (mmol)		0,013																							
Kalium (mmol)		0,021																							
Natrium (mmol)		0,022																							
Magnesium (mmol)		0,002																							
Fosfor (mmol)		0,013																							
Vekt (kg): 1,500 kg		ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml
		TPN/	90	TPN/	95	TPN/	100	TPN/	105	TPN/	110	TPN/	115	TPN/	120	TPN/	125	TPN/	130	TPN/	135	TPN/	140	TPN/	150
		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:		kg/dag:	
	Behov/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag	Næringsstoff/kg/dag
	(Kilde:ESPEN/ESPGHAN)																								
Glukose (g)	16 - 18	11,970	12,635	13,300	13,965	14,630	15,295	15,960	16,625	17,290	17,955	18,620	19,285	19,950											
Fett (g)	3 - 4	2,250	2,375	2,500	2,625	2,750	2,875	3,000	3,125	3,250	3,375	3,500	3,625	3,750											
Aminosyrer (g)	1,5 - 4	2,790	2,945	3,100	3,255	3,410	3,565	3,720	3,875	4,030	4,185	4,340	4,495	4,650											
Kalorier (kcal)	110 - 120	81,900	86,450	91,000	95,550	100,100	104,650	109,200	113,750	118,300	122,850	127,400	131,950	136,500											
Kalsium (mmol)	1 - 4	1,170	1,235	1,300	1,365	1,430	1,495	1,560	1,625	1,690	1,755	1,820	1,885	1,950											
Kalium (mmol)	1 - 3	1,860	1,963	2,067	2,170	2,273	2,377	2,480	2,583	2,687	2,790	2,893	2,997	3,100											
Natrium (mmol)	3 - 5	1,980	2,090	2,200	2,310	2,420	2,530	2,640	2,750	2,860	2,970	3,080	3,190	3,300											
Magnesium (mmol)	0,2	0,141	0,149	0,157	0,165	0,172	0,180	0,188	0,196	0,204	0,212	0,219	0,227	0,235											
Fosfor (mmol)	0,75 - 3	1,140	1,203	1,267	1,330	1,393	1,457	1,520	1,583	1,647	1,710	1,773	1,837	1,900											
VÆSKE	140 - 160																								

# Appendiks V

Utdrag fra Nyfødtintensiv avdeling sine egne blandekort.



## Medikamenttabell for intravenøse injeksjoner og infusjoner

Vedlegg til:  
Medikament tabell nyfødtintensiv

Dokumentet bygger på en tabell hentet fra Norsk Barnelegeforenings prosjekt "Legemidler – hvordan sikre forsvarlig håndtering i barneavdelinger". OUS sin versjon av tabellen er utarbeidet av en arbeidsgruppe sammensatt av lege og sykepleiere ved Nyfødtseksjonen og farmasøyter fra apoteket.

### Revisjonsgruppe 2016:

Elin Hjorth-Johansen Fagutviklingssykepleier Nyfødt intensiv Rikshospitalet  
Astri Maria Lang, overlege Nyfødt intensiv OUS Rikshospitalet  
Arild Rønnestad, Seksjonleder, overlege Nyfødtintensiv OUS Rikshospitalet

### Kilder:

1. Neofax nettversjon,
2. BNF for children 2010-2011,
3. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook (PNDH) 2012,
4. Nasjonal blandekort for barn
5. Konsentrasjonsmåling (monitorering) av legemidler til barn (Nivå 1 prosedyre OUS)

### Forkortelser:

RT = Romtemperatur	t = timer	inf.væsker = infusjonsvæsker
KJ = Kjøleskap	min = minutter	NaCl 9 mg/ml = Natriumklorid 9 mg/ml

### Blandbarhet med infusjonsvæsker og holdbarhet:

Vanlige infusjonsvæsker: NaCl 9 mg/ml og Glukose 50 og 100 mg/ml og andre kombinasjoner av glukose og natriumklorid. De fleste medikamenter kan fortynnes i glukose 100 mg/ml – se tabell. Dette gjøres for å oppnå ernæringsmessige fordeler

Holdbarhet i infusjonsvæske kan ikke være lengre enn holdbarhet av injeksjonsvæske/stamløsning. I slike tilfeller tas ny injeksjonsvæske/stamløsning. Blandbarhet med andre legemidler eller PN må undersøkes i hvert enkelt tilfelle. Oppbevaring i kjøleskap reduserer risiko for vekst av mikroorganismer og bør foretrekkes der det er oppgitt.

**Lysbeskyttelse:** Infusjonsvæsker skal generelt ikke henge i sollys. Når det er angitt lysbeskyttelse, gjelder det beskyttelse mot lampelys.

**Administrasjon/kommentar:** Det er oppgitt infusjonstider og praktisk informasjon til hjelp ved utblanding for de medikamentene hvor det er spesielle forholdsregler. Lokalirriterende egenskaper er angitt. Blandbarhet med andre legemidler er angitt for noen få legemidler. For de resterende må dette undersøkes i hvert enkelt tilfelle. Filter med 0,2 µm benyttes til de fleste medikamentinfusjoner. Derfor nevnes filterspesifikasjoner kun der det **ikke** kan anvendes slike inline-filter.

**Intravenøs injeksjon:** Dosen settes direkte i veneflon som etterskylles med 0,5-3 ml NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml (se blandbarhet). Alternativt settes dosen i treveiskran/gummipropp på infusjonssett i pågående infusjon (se blandbarhet). Treveiskranen etterskylles med 0,5 ml (+ evt. volum av filter) NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml for å få hele medikamentmengden inn i infusjonsslangen. Hvis medikamentet ikke er blandbar med hovedinfusjonen, stoppes hovedinfusjonen og det skylles med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml før og etter medikamentinjeksjonen. Volum = 2 ganger volum fra injeksjonssted til vene. Injeksjoner kan gis uten inline-filter dersom strå/spike/kanyle med 5 µm opptreksfilter er brukt ved tilberedning.

**Korttidsinfusjon:** Volum av infusjonsvæske avpasses etter pasientens alder og hydreringsstatus. Hvis medikamentet ikke er blandbar med hovedinfusjonen, stoppes hovedinfusjonen og det skylles med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml før og etter korttidsinfusjonen. Medikamenter for korttidsinfusjon kan blandes for så lang tid som den er holdbar i romtemperatur og kan kobles til treveiskran i pågående infusjon. Infusjon gis da med funksjonen "volum over tid" og stoppes etter endt infusjon (se sertifiseringsmanual for infusjonspumper). Kobles korttidsinfusjonen av må den blandes på nytt.

<b>Fentanyl</b> Virkestoff: <b>Fentanyl</b> standardløsning	Inj. væske <b>50 mikrogr./ml</b> Holdbarhet etter anbrudd: engangsbruk	Ved fortyning, se egen perm mrk. OUS Standardløsning <b>Holdbarhet:</b> 24 t RT /24 t KJ	Prematur standard: <b>10 mikrogram/ml</b> Neo standard: <b>20 mikrogr/ml</b> Store barn standard: <b>50 mikrogr/ml</b>
<b>Fentanyl</b> Virkestoff: <b>Fentanyl</b> Kilde: 1 + 4	Inj væske <b>50 mikrogr./ml</b> Holdbarhet etter anbrudd: Engangsbruk	2 ml Fentanyl 50mikrogr/ml blandes i 8 ml NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml  Utblandet styrke: <b>10 mikrogr/ml</b>  Ikke kast overskytende for evt ekstra infusjon under resusciteringen	Gi ønsket mengde i Støt over minst 3- 5 min. Bivirkninger:Respirasjonsdepresjon. Rask infusjon kan føre til laryngospasme og "stiff chest".  Ved behov for væskerestriksjon: Max konsentrasjon 25mikrogr/ml
<b>Perfalgan</b> Virkestoff: <b>Paracetamol</b> Kilde: 2 + 4	Inj.væske <b>10 mg/ml</b> Holdbarhet etter anbrudd: 12 t RT	Gis ufortynnet  Holdbarhet : 24 t RT	Gis over 15 minutter  Inspiser visuelt før administrasjon for eventuelle partikler og misfarging. Oppløsningen er klar og svakt gulfarget.
<b>Vancomycin,</b> Virkestoff: <b>Vankomycin</b> Kilde 1, 4 +5	500 mg inf.subst. løses i 10 ml sterilt vann  <b>Utblandet styrke:</b> <b>50 mg/ml</b> Holdbarhet etter utblanding: 12 t RT/24 t KJ	Kan tilsettes vanlige ***inf.væsker  1 ml Vancomycin Vankomycin 50 mg/ml blandes med 9 ml inf. væske  <b>Utblandet styrke: 5 mg/ml</b>  <b>Holdbarhet: 24 t RT/KJ</b>	I.v. infusjon over min. 60 min.  OBS! For rask infusjon kan gi anafylaktisk liknende reaksjoner. 0-Speil rett før 4 dose. Max speil vanligvis ikke nødvendig. Evt 60 min etter avsluttet dose. Lokalirriterende OBS! Tromboflebitrisiko

# Appendiks VI

Beregning av blandingsforhold for vankomycin og *Numeta G13E*.

Infusjonstid (minutter):	60									
Konsentrasjon (mg/ml):	5									
Vektklasse kg	0,5	0,7	0,8	1	2	3	5	8	10	
Dosering (mg/kg)	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
Antall mg som gis totalt	7,5	10,5	12	15	30	45	75	120	150	
Antall ml legemiddel som gis totalt	1,5	2,1	2,4	3	6	9	15	24	30	
Infusjonshastighet (ml/time)	1,5	2,1	2,4	3	6	9	15	24	30	
<b>Utrekning av blandingsforhold</b>										
Vekt (kg)	ml/TPN/time ved infusjon over 8 t	Blandingsforhold: ml Numeta G13/ml fentanyl	ml/TPN/time ved infusjon over 24 t	Blandingsforhold: ml Numeta G13/ml fentanyl						
0,5	7	0,2	2	0,8						
0,7	9	0,2	3	0,7						
0,8	11	0,2	4	0,6						
1	15	0,2	5	0,6						
2	30	0,2	10	0,6						
3	38	0,2	13	0,7						
5	63	0,2	21	0,7						
8	85	0,3	28	0,9						
10	100	0,3	33	0,9						
<b>Aktuelle blandingsforhold innen hver vektklasse (kg)</b>										
Vektklasse (kg)	Blandingsforhold: Legemiddel + Numeta G13									
0,5	1+5, 1+1									
0,7	1+5, 1+1									
0,8	1+5, 1+2									
1	1+5, 1+2									
2	1+5, 1+2									
3	1+5, 1+1									
5	1+5, 1+1									
8	1+3, 1+1									
10	1+3, 1+1									
Endelig utvalg:	1+1, 1+5, 1+2									

# Appendiks VII

## SOP TESTING AV VANNFSEN (Utfelling og turbiditet)

Av: Vigdis Staven

Revidert: 10.10.2017

### FORBEREDELSE

#### Lag partikkelfritt vann:

- Hent rene 1000 ml Duranflasker
- Tørrsteriliser flaskene én gang i uken (180 °C i 40 min i varmeskap). Korkene må autoklaveres, tåler ikke mer enn 140 °C.
- Fyll det antallet Duranflasker du trenger helt opp med Milli-Q-vann og soniker de i ca. 15 min (én gang i uka, og ved behov)
- Tøm av vannet
- Skyll deretter flaskene 3 ganger med Milli-Q-vann.
- Fyll opp med Milli-Q-vann.
- Tøm ut vannet etter endt arbeidsdag
- De dagene man ikke sonikerer flasken skylles flasken 3 ganger med Milli-Q-vann før de fylles opp.

#### Sentrifugerør:

- Finn frem nok sterile sentrifugerør til prøvene
- Noen sentrifugerør har et veldig lavt innhold av partikler og trenger ikke å vaskes. Dersom ny type rør tas i bruk ta noen stikkprøver av rørene ved å fylle noen rør (f.eks. 3 tilfeldig utvalgte) med Milli-Q-vann og mål antall partikler over 0.5 µm. Det skal ikke være mer enn 100 partikler/ml (bakgrunnsstøy).
- Dersom rørene ikke holder kravet gjør følgende:
  - Fyll rørene helt opp med Milli-Q-vann og soniker i 15 min.
  - Tøm av vannet
  - Skyll 3 ganger med Milli-Q-vann.
  - Fyll rørene halvfull med Milli-Q-vann og mål bakgrunnsstøy på Accusizer → rørene må overholde krav om *under* 100 partikler/ml og dette må måles før rørene brukes videre.
  - Tøm av vannet

#### Tyndallrør:

- Finn frem det antall Tyndallrør du trenger til prøvene
- Rengjør Tyndallrør med zalo og en myk flaskebørste. Skyll de godt.
- Fyll et rent begerglass med rengjorte Tyndallrør.
- Fyll rørene og glasset med MQ-vann slik at vannet dekker toppen av tyndallrørene.
- Dekk til med parafilm og soniker i ca. 15 min.
- Tøm ut sonikeringsvannet
- Klipp opp et passelig antall flak med aluminiumsfolie til hvert av rørene
- Ta på hansker



- Skyll rørene en og en i MQ-krana, på inn-og utside og sett på (med en gang!) et flak med aluminiumsfolie som også skylles i MQ-krana.
- Steriliser rørene ved 180 °C i 40 min i varmeskap.

#### Parafilm:

- Klipp opp noen større ruter av parafilm til å dekke begerglasset.
- Fyll et 1000 ml rent og sterilt begerglass med MQ-vann, dekk til med parafilm og sonikér dette i ca. 15 min.
- Tøm av vannet.
- Skyll begerglasset med Milli-Q-vann ca. 3 ganger.
- Klipp opp ønsket mengde parafilmruter til Tyndallrørene du skal bruke og legg dem på et flak med aluminiumsfolie. Klipp også opp en rute til å dekke glasset.
- Ta på hansker
- Fjern papiret bak parafilmrutene. Legg de oppklippede parafilmene i begerglasset.
- Fyll begerglasset med MQ-vann slik at alle filmene dekkes og dekk til glasset med Milli-Q-vasket parafilm.

#### Spruteflaske:

- Skyll en ren spruteflaske med Milli-Q-vann ca. 3 ganger
- Fyll flasken med MQ-vann.
- Etter endt arbeidsdag tøm ut vannet og heng til tork

#### LYSBLOKADE (ACCUSIZER)

##### Utblanding i LAF-benk:

- Bland ut TPN-posen/fortynn legemiddel til ønsket konsentrasjon.
- Bland legemiddel og TPN i klargjorte sentrifugerør i riktig blandingsforhold slik at det blir til sammen ca. 40 ml prøve.
- Umiddelbarprøver og 4-timers prøver må blandes ut i hver sine rør, så man trenger til sammen 6 rør til hvert blandingsforhold. Lurt å blande 4-timersprøven først → mindre ventetid.
- Både TPN og legemiddel filtreres gjennom 0,22 mikrometer filter før blanding. (Husk å skylle gjennom filteret først med ca. 2 ml av væsken du skal filtrere!)
- Tilsett alltid legemiddel til røret først, deretter TPN.
- Bland godt (vend 10 ganger, ikke rist!), prøv å unngå å tilføre luftbobler.
- Merk rørene med innhold, parallell og UM (=umiddelbar) eller 4 (4 timer) samt klokkeslett for utblanding.

##### Analyse:

- Bland prøvene godt rett før måling ved å vende forsiktig. Sørg for at det er lite luftbobler. Luftbobler kan fjernes ved å banke på utsiden med en saks/penn etc. eller la prøven stå og degasse seg noen minutter.
- Still inn Sel. Summation range: calibration → load sum sensor → finn accusizermappa og velg 1112912s.sns → åpne → trykk OK
- Skyll gjennom slangen før, mellom og etter prøver med Milli-Q-vann ved å bruke "syringe flush" = dobbelpil. Skyll til displayet viser under 50 partikler/ml. La slangen være ned i

flaska til hele skyllesyklusen er ferdig for å unngå å få masse luft i slangen. Skift ut skyllevannet dersom partikkeltallet ligger over grensen. Dvs. skyll Duranflasken med Milli-Q-vann noen ganger og fyll den opp igjen.

- Still inn "experimental parameters": control menu → Experimental parameters:
  - Hak av for large volume
  - Number of pulls: 3
  - Volume of pull: 5 ml
  - Tare volume: 1 ml
  - Prime volume: 2 ml
  - Hak av for include first pull
  - Trykk OK
- Lag filnavn: control menu → operator control menu: velg filnavn maks 8 bokstaver. Velg så print out captation.
- HUSK Å LAGRE FILNAVN I DIN MAPPE OG NOTÉR FILNAVN I LABBOK.
- Trykk på "G" for å start måling
- **Merk: dersom partikkeltallet kommer over 9000 partikler/ml kommer meldingen: "stop taking data". Velg "no" og la instrumentet fortsette analysen.**
- Etter måling trykk på N/U
- Lag pdf-versjon av fila. Husk å bruk samlefila for de tre "pulls" dvs. fil med filendelse .1CB. Hak av for alle alternativer på "select printout". Trykk fil → Print.....P→hak av alle alternativer→trykk OK→trykk OK→trykk Save. Lagre pdf-filen på skrivebordet i din mappe.
- Mellom prøver trykk på "syringe push" ↑ for å tømme sprøyta og skylle deretter med Milli-Q-vann som beskrevet over.
- Når du er ferdig med analysene for dagen: skyll gjennom slangen med Milli-Q-vann etterfulgt av 20% etanol i filtrert vann. Tøm oppsamlingsbeholder og skyll ut av den. Sett den så på plass igjen.
- Skru av maskina.
- HUSK! Spar på resten av innholdet i sentrifugerørene, dette skal brukes til turbidimetri og pH-målinger.
- Instrumentet bør kalibreres med Ezy-cal standarder innimellom.
- Behandling av data: Regn ut total mengde partikler per ml over eller lik 0.5 mikrometer, 5 mikrometer, 10 mikrometer og 25 mikrometer i excell.
- For å åpne en fil fra Accusizerprogrammet. Trykk "read". Husk å velge samlefila av alle "pulls", dvs. den med endelse "CB.s780", IKKE "CB.asc".

#### Turbidimetri (FNU):

- Bruk resten av blandingen som er igjen i sentrifugerørene etter lysblokkade-analysen. La det være igjen litt til pH-måling.
- Ha på vinylhansker e.l når prøveglasset håndteres for å unngå fingermerker på glasset. Ta minst mulig på nedre del av glasset.
- Prøveglasset og kork skylles godt med varmt vann
- Prøveglasset og kork skylles så med Milli-Q-vann.
- Ca. 15 ml av det som er igjen fra Accusizermålinger fylles over i prøveglasset. La det være igjen litt til pH-måling.
- Tørk av utsiden av glasset med en lavpartikulær serviett
- Vend sentrifugerøret med prøve for å få en homogen blanding av evt. partikler
- Observer glasset i lyset og tørk av evt. vann/rusk på utsiden av glasset. Blås av evt. rusk på utsiden etter tørkingen.

- Dersom det er synlige skraper i glasset kan noen dråper silikonolje dryppes på utsiden og glasset pusses så med medfølgende pussefille, se bruksanvisning til instrumentet. Tørk av overskuddet, kun en tynn film skal ligge utenpå glasset.
- Vend prøven forsiktig før den settes inn i turbidimeteret. Sett glasset ned i målekammeret slik at pilen på glasset peker mot pilen på instrumentet.
- Ha instrumentet innstilt på "signal average". Viser som en X med strek over.
- Trykk på måleknappen "read". Instrumentet gir fra seg et pip når den har målt ferdig. Noter ned resultatet.
- Rens deretter glasset slik som beskrevet over.
- Etter endt måling fylles prøveglassene til randen med Milli-Q-vann (sett på korka) og lagres slik mellom bruk av instrumentet.

Instrumentet kalibreres hver uke med 10 FNU standarden (verifisering: →"verify cal" → read) og ca. hver 3. måned med resten av standardene. Standardene må ristes kraftig og skal så stå i ro i 3-5 min før de måles.

#### **TYNDALL:**

##### **Utblanding:**

- Bland legemiddel og TPN i riktig blandingsforhold i 3 klargjorte Tyndall-rør slik at det blir til sammen ca. 10 ml prøve. Tilfør først legemidlet, så TPN. Både TPN og legemiddel filtreres gjennom 0,22 mikrometer filter før blanding! Husk å skylle gjennom filteret med løsningen som skal filtreres.
- Bland også ut nullprøve av legemidlene og/eller TPN vannfasen (fylles i hvert sitt Tyndallrør) slik at du har referanser å sammenligne med under gjennomlysning. Bør også ha med et rør med Milli-Q-vann som referanse og test på hvor "partikkelfritt" man har jobbet.
- Skyll enden av en steril pinsett med Milli-Q-vann fra spruteflaska over i et tomt begerglass
- Fisk ut en parafilmrute fra vannet med pinsetten.
- Skyll parafilmen med Milli-Q-vann fra spruteflaska over i det tomme begerglasset
- Fest parafilmen på tyndallrøret. Unngå å holde fingrene over åpningen til røret slik at det ikke kommer partikler ned. Unngå også å ta med fingre på den delen av parafilmen som ligger over prøven.
- Merk røret med innhold, parallellnr. og klokkeslett for utblanding. IKKE skriv på glasset, men på parafilmen.
- Når rørene tas ut av LAF-benken kan man gjerne sette på en ekstra parafilm på rørene for å unngå søl under gjennomlysning.
- Prøvene gjennomlyses umiddelbart og etter 4 timer. Ta også en siste titt på prøvene etter 24 timer.

##### **Gjennomlysning (se etter utfellinger):**

- Puss utsiden av Tyndallrøret med et linsepapir.
- Gjennomlys røret ved hjelp av en fokusert lysstråle (Tyndall-lyskilden) som plasseres mot bunnen av røret. Undersøk røret ved å se med 90 graders vinkel i forhold til lysstrålen

med en svart papplade som bakgrunn. Man må være ganske nær, ca. 10 cm mellom øyet og glass.

- Svirr litt forsiktig på røret før det deretter vendes forsiktig uten at luftbobler tilføres. Se etter partikler, turbiditet, fargeforandring etc. Notér det du ser.
- Sammenlign med negative kontroller (referanseprøver).
- Undersøk så prøvene på nytt ved å lyse med en laserpenn gjennom bunnen av prøven. Dette må gjøre i et helt mørkt rom.
- *La gjerne en person nr. 2 ta et blikk på prøvene som en dobbelkontroll. Spesielt dersom det er tvil.*
- La prøvene stå til neste dag og gjør en ny gjennomlysning.
- Notér det du observerer!

### **pH-MÅLING:**

På det resterende volumet i sentrifugerørene måles pH (trenger mellom 3-5 ml til dette for å dekke proben). Husk å kalibrer pH-meteret med buffere hver dag. Sjekk at pH-meteret er i god stand. Fyll opp med KCl etc. Rens proben godt mellom målinger!

### **GENERELLE TING:**

- Husk å skylle gjennom sprøytefilter med det som skal filtreres
- Bland alltid ved å vende forsiktig ca. 10 ganger etter å ha blandet en prøve eller fortynnet et legemiddel
- Et sprøytefilter tåler ca. 100 ml før det må byttes ut (kilde: tekniker ved produksjon - sykehusapoteket)
- Mål nullprøver (referanseprøver) med alle metoder: 3 paralleller av rent legemiddel (og ren TPN) for å ha et sammenligningsgrunnlag (umiddelbart og etter 4 timer). For Tyndall tas det alltid med en referanseprøve til å sammenligne med under gjennomlysingen. Se over.
- Bruk stativ til sentrifugerør og Tyndallrør
- Ved arbeid med TPN kan det være lurt å koble til en adapter som man kan trekke ut prøver fra, slik at man ikke må stikke i membranen hele tiden.
- For hver blanding som skal lages bør det lages en arbeidsseddel som viser hvordan prøven skal fortynnes og blandes. Husk å notere batchnummer, utløpsdato og produsent på legemidler, TPN og infusjonsposer som brukes.
- Bruk filterkanyle ved opptrekk fra ampuller for å unngå store glasspartikler.

# Appendiks VIII

Eksempel på produksjonsskjema for tillaging av *Numeta G13E* (fullverdig TPN).

## Utblanding av TPN

Dato:
Prøveopparbeidelses-nr:

## Tillaging av TPN

I) Ta visuell kontroll av løsningen. II) Rull TPN- posen slik at alle kammerene blandes. III)  Vend posen 10 X.
--

## Prøveopparbeidelse:

### Peditrace

Trinn	Prosedyre
I	Ta en visuell kontroll av løsningen
II	Trekk opp 15 ml Peditrace og overfør til TPN
III	Vend om 10 X
IV	Tilsatt dato/kl: _____ Sign: _____

### Soluvit og Vitalipid

Trinn	Prosedyre
I	Tilsett 10 ml Vitalipid til hetteglasset med pulver til infusjon.
II	Bland godt til alt pulveret er oppløst. Ta en visuell kontroll av løsningen
III	Trekk opp 10 ml og tilsett til TPN-posen.
IV	Vend om 10 X
V	Gjenta trinn I-IV tre ganger. (30 ml Vitalipid og 3 hetteglass Soluvit)
VI	Tilsatt dato/kl: _____ Sign: _____

<b>TPN</b>	
Bach/LOT	
Produsent	
Volum	
Holbarhet (dager)	
Oppbevaring	
Utløpsdato	
Oxydetekt	

<b>Peditrace</b>	
Bach/LOT	
Produsent	
Volum	
Holdbarhet	
Oppbevaring	
Utløpsdato	

<b>Vitalipid</b>	
Bach/LOT	
Produsent	
Volum	
Holdbarhet	
Oppbevaring	
Utløpsdato	

<b>Soluvit</b>	
Bach/LOT	
Produsent	
Volum	
Holdbarhet	
Oppbevaring	
Utløpsdato	

# Appendiks IX

Eksempel på produksjonsskjema for tillaging av *Numeta G13E* (vannfase, TPNaq).

## Utblending av TPNaq

Dato:
Prøveopparbeidelses-nr:

## Tillaging av TPNaq

<p>I) Ta visuell kontroll av løsningen. II) Rull TPN- posen slik aminosyrekammeret og glukosekammeret blandes III) Tilsett 60 ml Milli-Q vann IV) Vend posen 10 X.</p>
--

## Prøveopparbeidelse:

### Peditrace

Trinn	Prosedyre
I	Ta en visuell kontroll av løsningen
II	Trekk opp 15 ml Peditrace og overfør til TPNaq
III	Vend om 10 X
IV	Tilsatt dato/kl: _____ Sign: _____

<b>TPN</b>	
Bach/LOT	
Produsent	
Volum	
Holbarhet (dager)	
Oppbevaring	
Utløpsdato	
Oxydetekt	

<b>Peditrace</b>	
Bach/LOT	
Produsent	
Volum	
Holdbarhet	
Oppbevaring	
Utløpsdato	

# Appendiks X

Eksempel på produksjonsskjema for blanding av *Numeta G13E* (fullverdig TPN) og paracetamol 1+1.

## Paracetamol til AC/Zetasizer/pH

Konsentrasjon P (mg/ml):

Volum P (ml):

Dato:

Prøveopparbeidelses-nr:

### Utblanding av legemiddel:

Legemidlet er ferdig fortynnet.

## Prøveopparbeidelse:

### Blandingsforhold 1+1

Trinn	Prosedyre
I	Ta visuell kontroll av løsningen
II	Trekk ut 10 ml paracetamol og overfør til 3 sentrifugerør
III	Overfør så 10 ml TPN til de samme rørene. Sett på lokk og vendt 10 X
IV	Prøver blandet kl: _____ Sign: _____

<b>Legemiddel</b>	
Bach/LOT	
Konsentrasjon	
Mengde	
Oppbevaring	
Produsent	
Holdbarhet	
REF/Varenummer	

<b>TPN</b>	
Blandingsdato	
Tilhørende pr.opparb.	
Oppbevaring	



# Appendiks XI

Eksempel på produksjonsskjema for *Numeta G13E* (TPNaq - vannfase) og fentanyl, 1+1.

## Fentanyl til Tyndall/Turbiditet/AC/pH

Konsentrasjon F (mg/ml):

Volum F (ml):

\* 1: 4 t (S)

\* 2: Tyndall

\* 3: Umiddelbar prøve (S)

### Utblanding av legemiddel:

I) Trekk opp 10 ml Fentanyl til et sentrifugerør II) Trekk opp 40 ml glukose 50 mg/ml og tilsett i samme sentrifugerør III) Vendt om x10 IV) Gjenta x 3 (totalt 4 sentrifugerør)

Dato:

Prøveopparbeidelses-nr:

### Prøveopparbeidelse:

#### Blandingsforhold 1+1

Trinn	Prosedyre								
I	Ta visuell kontroll av løsningen								
II	Trekk ut 5/20 ml Fentanyl og overfør til 3 Tyndallrør/ 6 sentrifugerør								
III	Overfør så 5/20 ml TPN til de samme rørene. Sett på parafilm/lokk og vendt 10 X								
IV	<table border="1"> <tr> <td><b>Prøver blandet kl:</b></td> <td>Sign: _____</td> </tr> <tr> <td>4 t prøve S: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tyndall: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Um prøve S: _____</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Prøver blandet kl:</b>	Sign: _____	4 t prøve S: _____		Tyndall: _____		Um prøve S: _____	
<b>Prøver blandet kl:</b>	Sign: _____								
4 t prøve S: _____									
Tyndall: _____									
Um prøve S: _____									

Legemiddel	
Bach/LOT	
Konsentrasjon	
Mengde	
Oppbevaring	
Produsent	
Holbarhet	
Varenummer	

TPN	
Blandingsdato	
Tilhørende pr.opparbeidelse	
Oppbevaring	

<b>Fortynningsvæske 1</b>	
Bach/LOT	
Konsentrasjon	
Mengde	
Oppbevaring	
Produsent	
Holbarhet	
Varenummer	

# Appendiks XII

Resultatskjema for blandinger av legemiddel og TPN

## Resultater

Dato:
Skjemanr:

	Navn	Arbeidsseddel
Legemiddel		
TPN		

Blandingsforhold:
-------------------

### Accusizer

#### Umiddelbar prøve

	# 1	# 2	# 3	TPN
Uttak av volum ( $\mu$ l)				
#/15 ml				
#/ ml				

#### Etter 4 timer

	# 1	# 2	# 3	TPN
Uttak av volum ( $\mu$ l)				
#/15 ml				
#/ ml				

### Zetasizer

#### Umiddelbar prøve

	# 1	TPN
Gj.s dråpestørrelse (d.nm)		
pdl		
Zetapotensiale (mV)		

Standard Zetapotensiale	-42 mV	-37,8 til -46,2	
-------------------------	--------	-----------------	--

### pH-måling

#### Umiddelbar prøve

# 1	# 2	# 3	TPN

#### Etter 4 timer

# 1	# 2	# 3	TPN

Kalibrering	
-------------	--

# Appendiks XIII

Resultatskjema for blandinger med legemiddel og TPNaq (vannfase)

## Resultater

Dato:		Navn	Arbeidsseddel
Skjemanr:		Legemiddel	
		TPN	

Blandingsforhold:

## Accusizer

### Umiddelbar prøve (partikler/ml)

	# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN
#/15 ml						
#/ ml						

### Etter 4 timer (partikler/ml)

	# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN
#/15 ml						
#/ ml						

## Turmidimeter

### Umiddelbar prøve

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

### Etter 4 timer

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

## pH-måling

### Umiddelbar prøve

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

### Etter 4 timer

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

## Tyndall

### Umiddelbar prøve

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

### Etter 4 timer

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

### Etter 24 timer

# 1	# 2	# 3	MQ	Legemiddel	TPN

# Appendiks XIV

Data kartlagt på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling, Rikshospitalet.

Legemiddel	Dosering	Konsentrasjon	Hastighet	D.hastighet	Varighet	D.vekt	Fortynning	Kombinasjoner
Klonidin (Catapresan)	150 µg	0,01 mg/ml	0,34 ml/t	0,5 µg/kg/t	44,12t	6,8 kg	15 ml NaCl	Fentanyl
	150µg	8,17 µg/ml	0,34 ml/t	0,5 µg/kg/t	54 t	6,8 kg	-	Fentanyl + Numeta G16E
	150µg	10,004 µg/ml	0,3435 mg/t	1 µg/kg/t	43,65 t	3,435 kg	NaCl	Fentanyl
Fentanyl	6,5 µg				1 gang daglig	1715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Glukose 12,5% + Nimbox + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 10 %++ + Glukose, Heparin
			0,07 ml/t			780 g		Numeta G13 + Meronem + Vancomycin + Metronidazol
		10 µg/ml	0,13 ml/t	1,3 µg/kg/t		1076 g		Glukose + Cefotaxim + Vankomycin
		10 µg/ml			0,5 µg/kg/t	1109 g		Numeta G13
		10 µg/ml	0,25 ml/t	2,5 µg/kg/t		1150 g	Glukose 5%	Paracetamol + Numeta G13 + Vankomycin
	500 µg	10 µg/ml	0,35 ml/t	1 µg/kg/t	142,86 t	3,6 kg	50 ml NaCl	Numeta G13E
	1000 µg	50 µg/ml	0,66 ml/t	1 µg/kg/t	30,3 t	33 kg	20 ml mv	Propofol
	1000 µg	50 µg/ml	0,4 ml/t	1 µg/kg/t	50 t	26 kg	20 ml mv	Midazolam + Propofol + Glukose + Ringeracetat
	1250 µg	25 µg/ml	0,4211 ml/t	3 µg/kg/t	121,3 t	3,435 kg	50 ml NaCl	Klonidin
	1250 µg	25 µg/ml	0,544 ml/t	2 µg/kg/t	91,91t	6,8 kg	50 ml NaCl	Klonidin
1250 µg	25,53 µg/ml	0,544 ml/t	2 µg/kg/t	90-92 t	6,8 kg	NaCl	Klonidin + Numeta G16E	
	50 µg/ml	1,4 ml/t	1 µg/kg/t		70 kg		Propofol + Glukose	
Midazolam	20 mg	1 mg/ml	0,6 ml/t	0,3 mg/kg/t	33,33 t	26 kg	MV 20 ml	Fentanyl + Propofol + Glukose + Ringeracetat
	20mg	1mg/ml	1,4 ml/t	0,04 mg/kg/t	14,29 t	35 kg	MV 20 ml	Dexdor
Propofol	5 mg	10 mg/ml				5,88 kg	5 ml mv	Glukose + Morfin
	500 mg	10 mg/ml	5,2 ml/t	2 mg/kg/t	9,62 t	26 kg	MV 50 ml	Fentanyl + Midazolam + Glukose + Ringeracetat
	500 mg	10 mg/ml	6,6 ml/t	2 mg/kg/t	7,58 t	33 kg	MV 50 ml	Fentanyl
	1000 mg	20 mg/ml	3,5 ml/t	2 mg/kg/t	14,29 t	35 kg	MV 50 ml	Midazolam
	1000 mg	20 mg/ml	7 ml/t	2 mg/kg/t	7,14 t	70 kg	50 ml mv	Fentanyl + Glukose
Deksmedetonidin (Dexdo)	0,2 mg	0,004 mg/ml	1,5038 ml/t	1 µg/kg/t	33,25 t	6,235 kg	50 ml NaCl	Morfin
	0,5mg	0,01mg/ml	5,25 ml/t	1,5 µg/kg/t	9,52 t	35 kg	50ml NaCl	Midazolam
Paracetamol	13 mg				3 ganger daglig	1715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbox + MgSO4 + Glukose, Heparin + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
	15 mg				2 ganger daglig	1150 g		Fentanyl + Numeta G13 + Vankomycin
	100mg	10mg/ml	40 ml/t	58,8235 mg/kg/t	15 min	6,8 kg	10 ml MV	Vaminolac + SMOFlipid
Morfin	5,88 mg	0,1176 mg/ml	0,5 ml/t	10 µg/kg/t	100 t	5,88 kg	50 ml NaCl	Propofol + Glukose
	6,0150 mg	0,1203 mg/ml	2,5 ml/t	50 µg/kg/t	20 t	6,235 kg		Dexdor
	27,1 mg	0,542 mg/ml	1 ml/t	20 µg/kg/t	50 t	27,1 kg	50 ml NaCl	Metronidazol + Heparin
Metronidazol	11 mg				hver 48 t	780 g		Fentanyl + Meronem + Vankomycin + Numeta G13
	540 mg	5 mg/ml	2,7 ml/min	13,5 mg/min	40 min	27,1 kg	108 ml mv	Morfin + Heparin
Cefolaxim	50 mg				2 ganger daglig	1076 g		Glukose + Fentanyl + Vancomycin
	80 mg				2 ganger daglig	1,6 kg		Vankomycin + Numeta 13G
	80 mg					1684 g		Vankomycin + Numeta 13G
Vankomycin	7 mg				hver 18 t	1150 g		Fentanyl + Paracetamol + Numeta G13
	7,5 mg				2 ganger daglig	780 g		Fentanyl + Meronem + Numeta G13 + Metronidazol
	14 mg				2 ganger daglig	1076 g		Glukose + Fentanyl + Cefolaxim
	18 mg				2 ganger daglig	1,6 kg		Cefolaxim + Numeta G13
	18 mg				2 ganger daglig	1684 g		Cefolaxim + Numeta G13
Meronem	14,5 mg				3 ganger daglig	780 g		Fentanyl + Numeta G13 + Vankomycin + Metronidazol
Insulin (Humalog)			0,28 ml/t	0,035 E/kg/t		900 g	Glukose 5%	Numeta G13
Ketamin	200 mg	10 mg/ml	0,35 ml/t	0,2 mg/kg/t	57,14 t	17,5 kg	20 ml mv	Rehydrex
Dexametason	50 µg				2 ganger daglig	665 g		Kaffeincitrat + Vaminolac + Numeta G13
Koffeincitrat	5 mg				1 gang daglig	665 g		Numeta G13 + Vaminolac + Dexametason
	6 mg				1 gang daglig	634 g		Numeta G13 + NaCl + Primene + Diflucan
Diflucan	1,8 mg				Hver 3. dag	634 g		Numeta G13 + Koffeincitrat + Primene + NaCl
Nimbox	250 µg				1 gang daglig	1715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Glukose, Heparin + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %

MgSO4	0,26 mmol/ml	Fort. Til 0,1 mmol i NaCl		2 g.d. 30 min	1715 g	NaCl	Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Glukose, Heparin + Nimbex + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
Natriumklorid	0,2 ml			4 ganger daglig	634 g		Numeta G13 + Koffeincitrat + Primene + Diflucan
Rehydrex m/glukose	500 ml	25 mg/ml (gluk: 45,4545 ml/t)		11 t	17,5 kg		Ketamin
Heparin	5 IE				27,1 kg		Morfin + Metronidazol
Glukose		50 g/ml	0,87 ml/t		1076 g		Fentanyl + Vankomycin + Cefolaxim
		100 mg/ml	0,4 ml/t		1715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracet + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
* Heparin		2,5 E/ml					
	29 ml	100 mg/ml	1 ml/t		1715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracet + Glukose, Heparin + Glukose 12,5%
* NaCl	4 mmol						
* KCl	1 mmol						
	179 ml	125 mg/ml	7,45 ml/t		1715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracet + Glukose 10 %++ + Glukose, Heparin
	500 ml	100 mg/ml	10 ml/t	50 t	26 kg		Fentanyl + Midazolam + Propofol + Ringer acetat
	500 ml	100 mg/ml	20 ml/t	25 t			
* NaCl	35 mmol	0,07 mmol/ml					
* KCl	5 mmol	0,01 mmol/ml					
		100 mg/ml	40 ml/t		70 kg		Fentanyl + Propofol <sup>1</sup>
Ringer acetat			15 ml/t				Fentanyl + Midazolam + propofol + Glukose
Numeta G16E			20 ml/t		6,8 kg		Klonidin + Fentanyl
Numeta G13	40 ml		1,5 ml/t		1,6 kg		Vankomycin + Cefolaxim
	60 ml		2,75 ml/t		1684 g		Vankomycin + Cefolaxim
	Tot. Volum = 71 ml		3 ml/t		634 g		Primene + Koffeincitrat + NaCl + Diflucan
* Sterilt vann	33 ml						
	Tot. Volum = 99 ml		4,1 ml/t		665 g		Koffeincitrat + Vaminolac + Dexametason
* Sterilt vann	26 ml						
			5,1 ml/t		780 g		Fentanyl + Meronem + Vankomycin + Metronidazol
	115 ml				1150 g		
* MgSO4	0,3 mmol						Fentanyl + Paracetamol + Vankomycin
	300 ml				3,6 kg		Fentanyl
* Soluvit	0,5 hetteglass	0,0013 h/ml					
* Vitalipid Infant	10 ml	0,0323 ml/ml					
* Glukonat	8 ml						
* Glycophos	2,4 ml						
					900 g		Insulin
					1109 g		Fentanyl
Numeta G19			42,5 ml/t		70 kg		Fentanyl + Propofol <sup>2</sup>
SMOFlipid	25 ml		1,7 ml/t	20 t	6,8 kg		Paracetamol + Vaminolac
* Soluvit	0,6 hetteglass	0,0171 hetteglass/ml					
* Vitalipid infant	10 ml	0,2857ml/ml					
Termin fettfri			12,5 ml/t		1715 g		Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose, Heparin + Glukose 10 %
Omegaven	60 ml		2,5 ml/t		1715 g		Primene + Termin fettfri + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose, Heparin + Glukose 10 %
Vaminolac	10 ml		0,42 ml/t		665 g		Koffeincitrat + Numeta G13 + Dexametason
	210 ml		10 ml/t	24,22 t	6,8 kg		Paracetamol + SMOFlipid
* CaCl2	3 mmol/3 ml MV	0,0124 mmol/ml					
* KCl	10 mmol/10 ml MV	0,0413 mmol/ml					
* MgSO4	1,2 mmol/1,2 ml MV	0,005 mmol/ml					
* Peditrase	6 ml	0,0248ml/ml					
* NaCl	12 mmol/12 ml MV	0,0495 mmol/ml					
Primene	6,7 ml		10 % 0,28 ml/t		634 g		Numeta G13 + Koffeincitrat + NaCl + Diflucan
	61 ml		2,54 ml/t		1715 g		Termin fettfri + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose, Heparin + Glukose 10 %

# Appendiks XV

Data kartlagt på Nyfødttintensiv avdeling, Rikshospitalet.

Legemiddel	Dosering	Konsentrasjon	Hastighet	Doseringshastf	Varighet	Dos.vekt	Fortynning	Kombinasjoner
Fentanyl	6,5 µg				1 gang daglig	1,715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Glukose 12,5% + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 10 % + Glukose, Heparin
			0,07 ml/t			780 g		Numeta G13 + Meronem + Vankomycin + Metronidazol
		10 µg/ml	0,13 ml/t	1,3 µg/kg/t		1076 g		Glukose + Cefotaxim + Vankomycin
		10 µg/ml			0,5 µg/kg/t	1109 g		Numeta G13
Paracetamol	13 mg				3 ganger daglig	1,715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Glukose, Heparin + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
	15 mg				2 ganger daglig	1,150 kg		Fentanyl + Numeta G13 + Vankomycin
Metronidazol	11 mg				hver 48 t	780 g		Fentanyl + Meronem + Vankomycin + Numeta G13
Cefolaxim	50 mg				2 ganger daglig	1076 g		Glukose + Fentanyl + Vankomycin
	80 mg				2 ganger daglig	1,6 kg		Vankomycin + Numeta 13G
	80 mg					1,684 kg		Vankomycin + Numeta 13G
Vankomycin	7 mg				hver 18 t	1,150 kg		Fentanyl + Paracetamol + Numeta G13
	7,5 mg				2 ganger daglig	780 g		Fentanyl + Meronem + Numeta G13 + Metronidazol
	14 mg				2 ganger daglig	1076 g		Glukose + Fentanyl + Cefolaxim
	18 mg				2 ganger daglig	1,6 kg		Cefolaxim + Numeta G13
	18 mg				2 ganger daglig	1,684 kg		Cefolaxim + Numeta G13
Meronem	14,5 mg				3 ganger daglig	780 g		Fentanyl + Numeta G13 + Vankomycin + Metronidazol
Insulin (Humalog)			0,28 ml/t	0,035 E/kg/t		900 g	Glukose 5%	Numeta G13
Dexametason	50 µg				2 ganger daglig	665 g		Koffeincitrat + Vaminolac + Numeta G13
Koffeincitrat	5 mg				1 gang daglig	665 g		Numeta G13 + Vaminolac + Dexametason
	6 mg				1 gang daglig	634 g		Numeta G13 + NaCl + Primene + Diflucan
Diflucan	1,8 mg				Hver 3. dag	634 g		Numeta G13 + Koffeincitrat + Primene + NaCl
Nimbex	250 µg				1 gang daglig	1,715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Glukose, Heparin + MgSO4 + Paracet + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
MgSO4	0,26 mmol/ml	Fort. Til 0,1 mmol i NaCl			2 g.d. 30 min	1,715 g	NaCl	Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Glukose, Heparin + Nimbex + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
Natriumklorid	0,2 ml				4 ganger daglig	634 g		Numeta G13 + Koffeincitrat + Primene + Diflucan
Glukose		50 g/ml	0,87 ml/t			1076 g		Fentanyl + Vankomycin + Cefolaxim
		100 mg/ml	0,4 ml/t			1,715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose 10 %
* Heparin		2,5 E/ml						
	29 ml	100 mg/ml	1 ml/t			1,715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose, Heparin + Glukose 12,5%
* NaCl	4 mmol							
* KCl	1 mmol							
	179 ml	125 mg/ml	7,45 ml/t			1,715 g		Termin fettfri + Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 10 % + Glukose, Heparin
Numeta G13	40 ml		1,5 ml/t			1,6 kg		Vankomycin + Cefolaxim
	60 ml		2,75 ml/t			1,684 kg		Vankomycin + Cefolaxim
	Tot. Volum = 71 ml		3 ml/t			634 g		Primene + Koffeincitrat + NaCl + Diflucan
* Sterilt vann	33 ml							
	Tot. Volum = 99 ml		4,1 ml/t			665 g		Koffeincitrat + Vaminolac + Dexametason
* Sterilt vann	26 ml							
			5,1 ml/t			780 g		Fentanyl + Meronem + Vankomycin + Metronidazol
* MgSO4	115 ml					1,150 kg		
	0,3 mmol							Fentanyl + Paracet + Vankomycin
						900 g		Insulin
						1,109 kg		Fentanyl
Termin fettfri			12,5 ml/t			1,715 g		Primene + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose, Heparin + Glukose 10 %
Omegaven	60 ml		2,5 ml/t			1,715 g		Primene + Termin fettfri + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose, Heparin + Glukose 10 %
Vaminolac	10 ml		0,42 ml/t			665 g		Koffeincitrat + Numeta G13 + Dexametason
Primene	6,7 ml	10 %	0,28 ml/t			634 g		Numeta G13 + Koffeincitrat + NaCl + Diflucan
	61 ml		2,54 ml/t			1,715 g		Termin fettfri + Omegaven + Fentanyl + Nimbex + MgSO4 + Paracetamol + Glukose 12,5 % + Glukose, Heparin + Glukose 10 %



