

Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Generale

Aspetti farmaceutici della Nutrizione Artificiale

A. Aspetti farmaceutici della Nutrizione Parenterale

Premessa

Le miscele nutrizionali per uso parenterale possono essere:

- Allestite solo in un Servizio di Farmacia, come preparati galenici magistrali, in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato assistito ("personalizzate")
- Reperate e fornite da un Servizio di Farmacia come preparazioni galeniche officinali (allestite presso un'officina industriale), su specifica formulazione medica, secondo normativa vigente
- Reperate e fornite da un Servizio di Farmacia come specialità medicinali.

1) Preparazioni di miscele nutrizionali magistrali allestite in farmacia

In alcune condizioni, nelle quali non è possibile affidarsi a miscele precostituite industriali, quali le patologie d'organo, le nutrizioni destinate ai neonati o ai pazienti particolarmente compromessi, che richiedono uno stretto monitoraggio ed una frequente variazione della miscela, diventa essenziale poter preparare delle miscele personalizzate in Farmacia.

Le regole di ordine farmaceutico che vanno seguite, se si vuole garantire un prodotto di miscelazione sicuro in nutrizione parenterale (NP), sono (1):

- Il comportamento e la qualificazione del personale
- Il controllo dell'ambiente operativo
- La verifica dei prodotti impiegati
- Le pratiche di miscelazione
- La confezione e l'etichetta
- La stabilità e la conservazione
- Il controllo di qualità
- La documentazione.

Il personale

La preparazione di una miscela per NP è di diretta responsabilità di un farmacista esperto (1-3). I tecnici preparatori (farmacisti, tecnici di laboratorio, preparatori di farmacia, infermieri professionali, ecc.)

devono essere accreditati da corsi certificati. Il personale coinvolto nelle procedure farmaceutiche della NP, deve essere selezionato e soggetto a formazione specifica e a revisione periodica delle conoscenze e delle attività, secondo le politiche previste dal sistema qualità. Per le altre avvertenze che riguardano il personale, si rimanda alle raccomandazioni generali e specifiche contenute nella normativa e nelle linee guida delle società scientifiche che si occupano di preparati obbligatoriamente sterili (Linee Guida della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera - SIFO).

L'ambiente di preparazione

Le miscele per NP sono preparati obbligatoriamente sterili e pertanto devono soddisfare i requisiti di sterilità. Poiché la sterilità è un processo garantito anche dalle condizioni strutturali ed ambientali le preparazioni devono essere eseguite in locali appositi e classificati in funzione del rischio microbiologico e particellare. Le caratteristiche di tali ambienti sono descritti in modo dettagliato nelle norme di buona preparazione delle Farmacopee e nelle linee guida della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) e di altre analoghe società scientifiche estere.

I componenti delle miscele

La NP personalizzata richiede la miscelazione estemporanea di soluzioni o emulsioni i cui diversi componenti (aminoacidi, carboidrati, vitamine, sali minerali, oligoelementi, farmaci) si trovano normalmente disponibili sul mercato farmaceutico. In questa sezione sono fornite alcune indicazioni utili alla scelta del miglior preparato in relazione alle variabili farmaceutiche/nutrizionali.

Aminoacidi

Nel mercato italiano sono disponibili miscele di aminoacidi (AA) in soluzione pronta e come liofilizzati da ripristinare con solvente (15). Le soluzioni complete e bilanciate di AA, da impiegare in NP, contengono tutti gli AA essenziali e non in rapporti variabili. Gli AA non essenziali possono non essere tutti presenti, ed in genere

uno di essi costituisce la fonte di azoto prevalente (es.: glicina, prolina, alanina). Fra i non essenziali rivestono particolare importanza quelli che possono divenire essenziali in condizioni patologiche e/o nel neonato prematuro (istidina, cisteina, tirosina, taurina) (16). Per particolari esigenze terapeutiche di volta in volta attentamente valutate, sono disponibili miscele contenenti solo aminoacidi essenziali (AAE) o aminoacidi a catena ramificata (BCAA) o, infine, arricchiti in BCAA e a basso contenuto di aminoacidi aromatici (AAA). Le soluzioni che contengono solo BCAA possono, specie nel periodo invernale, presentare cristalli di leucina, un AA poco solubile alle basse temperature; in questo caso basta immergerli in un bagno termostato a 50° per qualche minuto per ottenere la solubilizzazione del precipitato. Gli AA liofilizzati, specie se a largo volume, devono essere ripristinati con il solvente indicato nella scheda tecnica e non è possibile, salvo specifiche verifiche di compatibilità, utilizzare altri prodotti, ciò anche se è necessario contenere il volume complessivo della miscela. In tali casi è preferibile utilizzare le soluzioni già precostituite di AA bilanciati a più elevata concentrazione esistente in commercio.

Nella valutazione delle caratteristiche chimico-fisiche delle miscele di AA vanno pertanto presi in considerazione (17):

- Tipo di salificazione del singolo AA (es.: la lisina può essere presente come acetato o cloridrato)
- Il pH (deve essere possibilmente compreso fra 6 e 7)
- La presenza di elettroliti (es.: i fosfati possono precipitare in presenza di ioni calcio)
- L'osmolarità
- La presenza di additivi (es.: gli antiossidanti possono alterare le vitamine o essere causa di reazioni avverse nel paziente).

I criteri di scelta delle miscele commerciali devono inoltre tener conto dei seguenti parametri (16):

- Rapporto E/T (AA essenziali/g di azoto totali)
- % di AA essenziali sul totale degli AA
- Rapporto fra ciascun AA essenziale ed il totale degli AA essenziali
- Rapporto fra i BCAA (isoleucina, leucina, valina);
- % di BCAA sul totale degli AA
- La concentrazione finale del contenuto aminoacidico.

A scopo esemplificativo vengono di seguito indicati quelli che sono ritenuti i parametri di riferimento per soluzioni di impiego "basale" (16, 17):

- E/T circa 3
- BCAA % PP = 25-30
- Isoleucina / leucina / valina = 1 / 1.4 / 1 (circa)
- AA/N totale = 6-7

I valori nutrizionali degli AA per nutrizione parenterale possono essere raggruppati in:

- AA essenziali in tutte le circostanze: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina
- Essenziali per il prematuro: cisteina/cistina, glicina, taurina e tirosina
- Essenziali per il neonato e in caso di uremia: istidina
- Permettono un utilizzo ottimale di altri AA: arginina, alanina, acido glutammico e prolina
- Sorgenti aspecifiche di azoto: acido aspartico e serina.

Lo scopo di questa valutazione è quello di evitare l'eventuale scelta di miscele squilibrate che, tra l'altro, possono incidere negativamente sullo stato fisiopatologico dell'assistito. A scopo nutrizionale le miscele che contengono solo alcuni AA (es.: BCAA) vanno impiegate come integratori di AA ad uso generale o secondo obiettivi farmacoterapeutici indicati dall'evidenza scientifica.

Glucidi

Le soluzioni di glucosio soddisfano le caratteristiche di apporto glucidico in NP e non sono necessari altri zuccheri o alcoli: il sorbitolo, che può far parte di componenti di miscele commerciali precostituite con AA e lipidi, non ha giustificazione clinica ma solo di tecnica farmaceutica (non causa reazione di Maillard con gli AA) (18). Il glucosio infuso per via endovenosa fornisce circa 3.7 Kcal/g (19). Nella scelta di soluzioni commerciali di glucosio occorre verificare la rispondenza ai requisiti previsti dalla Farmacopea Europea (20).

La seguente Tabella riporta le principali caratteristiche delle soluzioni di glucosio presenti in commercio (1).

Concentrazione	5%	10%	20%	33%	50%	70%
Osmolarità (mOsm/L)	278	556	1110	1835	2780	3892
Calorie (Kcal/L)	185	370	740	1221	1850	2590

Ai fini della stabilità delle miscele con altri componenti nutrizionali occorre ricordare che le soluzioni di glucosio sterili hanno un pH acido (3.5- 6.5).

Lipidi

In NP i lipidi sono somministrati sotto forma di emulsioni di olii vegetali in acqua (21), che sono resi compatibili con l'osmolarità del plasma per mezzo di glicerolo. Sia i lipidi che il glicerolo contribuiscono all'apporto calorico che, per le diverse miscele ed in rapporto alle concentrazioni, è il seguente:

- lipidi al 10% = circa 1100 Kcal/L
- lipidi al 20% = circa 2000 Kcal/L
- lipidi al 30% = 3000 Kcal/L

Gli olii vegetali sono solitamente costituiti da trigliceridi di acidi grassi a lunga catena e diverso grado di instaurazione. Alcuni preparati commerciali contengono il 50% di trigliceridi di acidi grassi a catena media (MCT). Tutti i prodotti presenti in commercio contengono tocoferoli (dai 50 ai 200 mg/L di Vit. E) e ciò contribuisce ad evitare l'irrancidimento degli acidi grassi. Gli emulsionanti usati sono miscele naturali di fosfolipidi (derivati da tuorlo d'uovo) che stabilizzano la fase dispersa in un'emulsione O/A. Nei preparati commerciali le goccioline oleose hanno un diametro medio di 0.2-0.4 micron, e sono pertanto analoghe ai chilomicroni plasmatici. Quando miscelati con altri componenti della miscela nutrizionale, la stabilità della formulazione lipidica originaria può venire alterata. La presenza di elettroliti ed altri composti e la riduzione del pH possono dar luogo a fenomeni di aggregazione particellare e coalescenza ("creaming" e "oiling out"), che diventano pericolose se superano il diametro dei capillari polmonari (> 6 micron) (22-24).

Elettroliti

In NP possono essere impiegati tutti i sali minerali inorganici ed organici iniettabili di sodio, di potassio, di magnesio, di calcio e di fosfati, presenti in commercio e specificamente indicati per ripristinare l'equilibrio idrosalino ed acido-base, salvo quelli contenenti bicarbonato. Questi ultimi, infatti, sono sempre sconsigliabili, specie quando sono presenti sali di calcio e fosfati. Poiché il pH delle miscele nutritive varia da neutro ad acido, l'aggiunta di bicarbonati darebbe luogo al rilascio di CO₂ dalla soluzione e precipitazione di carbonato e/o fosfato di calcio (25). Altri elettroliti, quando miscelati insieme in particolari condizioni, possono risultare poco solubili e precipitare nella soluzione (es.: calcio e solfato; calcio e citrati; calcio e folati). La formazione di un precipitato di calcio fosfato bibasico, che a volte non è rilevabile ad occhio nudo specie in presenza di emulsioni lattescenti (lipidi), è un evento estremamente pericoloso e può causare la morte del paziente per formazione di microemboli polmonari (26). Occorre ricordare che questa interazione chimico-fisica accade più facilmente se, nella miscela finale:

- Il pH è maggiore di 6.5
- La variazione brusca di temperatura
- Non si segue il corretto ordine di introduzione dei diversi componenti nel contenitore finale (vedi oltre).

Una regola pratica (mutuata dalle curve di precipitazione) per il calcolo delle concentrazioni oltre le quali può esserci il rischio di formazione di un precipitato, è la seguente (27):

$$[Ca^{++} \text{ mEq/L}][HPO_4^{=} \text{ mEq/L}] < 100 \text{ a } pH < 6.5$$

La concentrazione del calcio (espressa in mEq/L) moltiplicata per quella del fosfato (espressa in mEq/L di fosfato bibasico) non deve superare il valore di 100, ad un pH inferiore a 6.5. In presenza di valori più elevati ed in assenza di specifici controlli di qualità è opportuno sostituire i fosfati inorganici con fosforo proveniente da sali organici presenti in commercio (es.: fruttosio 1.6 di fosfato) che danno luogo a sali di calcio molto più solubili (25).

Ai fini del calcolo finale, devono essere tenuti in considerazione anche gli apporti di elettroliti provenienti dalle diverse soluzioni nutrizionali impiegate, per il controllo dell'equilibrio metabolico dell'assistito. In particolare l'apporto dei cloruri deve essere il più possibile corrispondente a quello del sodio.

Nei trattamenti nutrizionali di lunga durata si raccomanda l'impiego di soluzioni elettrolitiche per le quali la Farmacopea prevede il saggio limite per il contenuto in alluminio.

Oligoelementi

Sono reperibili in commercio diversi prodotti contenenti singoli elementi o miscele più o meno complete rispetto ai fabbisogni richiesti, sia nell'adulto che nel neonato. La loro compatibilità nelle miscele nutrizionali è pressoché completa quando non sono presenti le vitamine (25-28). Quando è prevista la somministrazione di queste ultime con oligoelementi si consiglia di valutare attentamente l'opportunità di introdurre le vitamine per altra via.

Vitamine

Le vitamine sono delle sostanze sensibili all'esposizione alla luce diurna (raggi UV), al calore e all'ossigeno. Quando introdotte in una miscela nutrizionale possono inoltre alterarsi (25, 29, 30) per le condizioni di pH, per le interazioni specifiche (es.: presenza di oligoelementi, bisolfito, altre vitamine) o per la natura del contenitore, che può adsorbire sulla sua superficie le vitamine liposolubili. Nessun preparato commerciale si presta da solo a soddisfare il fabbisogno di tutte le vitamine e per tutte le fasce di età, anche quelle registrate per l'uso specifico nella NP, che rispettano, per singola vitamina, gli apporti consigliati dalla AMA.

L'apporto di vitamina E può essere garantito dalle emulsioni lipidiche che ne sono particolarmente ricche (21). In alcune emulsioni lipidiche sono anche presenti significative quantità di vitamina K (31).

Farmaci

L'aggiunta dei farmaci in una miscela nutrizionale deve essere abitualmente evitata (23-25). Solo quando sussistono motivate ragioni farmacocinetiche e di evi-

denza clinica può essere presa in considerazione tale pratica, che deve essere convalidata da un farmacista. Benché la letteratura internazionale fornisca numerosi studi sulla stabilità di farmaci nelle miscele per NP (18), queste indicazioni non sono direttamente trasferibili alle miscele realizzate con prodotti diversi da quelli sperimentati (1). Un particolare cenno va fatto per l'insulina per la sua capacità di aderire alle pareti di vetro e di materiale plastico dei flaconi, delle sacche e degli apparati tubulari. Quando sia ritenuta necessaria un'aggiunta di insulina in una sacca per NP si deve tener conto che la sua dismissione in corso di infusione può variare in dipendenza del pH, della specifica composizione della miscela e della presenza di elettroliti; pertanto si rende necessario un attento monitoraggio della glicemia e la personalizzazione degli apporti. Nessuno dei metodi proposti per migliorare la biodisponibilità (aggiunta di poligelina, albumina ecc.) ha infatti dato risultati positivi (24, 25).

Materiali usati per la preparazione

La natura dei contenitori e dei sistemi di infusione rappresenta uno degli aspetti fondamentali per il successo nell'allestimento e nella somministrazione di miscele nutrizionali per via parenterale. Sono classificati come dispositivi medici e pertanto devono rispondere ai requisiti previsti dalla normativa vigente, con particolare riguardo all'indicazione d'uso e alla classe di rischio. Le caratteristiche dei materiali possono condizionare la compatibilità e la stabilità delle miscele nutrizionali.

La loro scelta deve garantire una corretta conservazione della qualità dei componenti per tutto il periodo con il quale viene a contatto con la miscela ed in particolare vanno valutate:

- La non interazione con i prodotti nutrizionali
- E la non permeabilità all'ossigeno dei contenitori.

Calcolo delle formulazioni

Una volta definito il fabbisogno del paziente in NP, la scelta della formulazione va eseguita tenendo conto della composizione dei singoli preparati disponibili, commerciali o magistrali. È opportuno avvalersi di una scheda cartacea o elettronica di sviluppo, o di un software dedicato che, partendo dalla esigenza formulata dal clinico, trasformi tale composizione teorica in volumi da prelevare per ciascun preparato (1, 2, 37, 38). Il calcolo degli apporti deve essere rilevato dalle composizioni della singola preparazione di partenza espressa nella scheda tecnica. Il contenuto globale di elettroliti deve comprendere anche i sali contenuti nelle soluzioni

aminoacidiche e lipidiche. Ai fini della valutazione degli apporti di elettroliti totali non vanno dimenticati quelli derivanti da eventuali terapie concomitanti.

L'osmolarità teorica finale deve essere calcolata per le miscele destinate alla NP per vena periferica (NPP). È consigliato che le miscele per NPP abbiano un'osmolarità inferiore alle 800-850 mOsm/L (39); per calcolarla basta eseguire una media pesata (1):

$$\text{Osm Totale} = \frac{(\text{Osm A} \times \text{Vol A}) + (\text{Osm B} \times \text{Vol B}) + \dots + (\text{Osm n} \times \text{Vol n})}{\text{Vol A} + \text{Vol B} + \dots + \text{Vol n}}$$

Osm = osmolarità espressa in mOsm
Vol = volume espresso in millilitri

I valori di osmolarità delle singole miscele o soluzioni sono generalmente riportati in etichetta o possono essere ricavati da tabelle di manuali (1, 2).

Le tecniche di allestimento

Le procedure di seguito descritte costituiscono un'ipotesi di lavoro e devono essere adattate alle singole realtà operative. È importante ricordare che per qualsiasi metodo va eseguita una convalida da parte di un farmacista esperto.

Per preparare le sacche per NP ci si può avvalere di tre tecniche (1, 2):

- Manuale per gravità ("a caduta")
- Manuale assistita da aspirazione ("a vuoto")
- Automatizzata (uso di macchine riempitrici).

Il materiale da impiegare (verificato quali-quantitativamente dalla scheda di preparazione già citata) deve essere trasferito negli ambienti di lavoro previa decontaminazione e sistemato in modo da non creare vortici d'aria nell'area strettamente riservata alle operazioni di riempimento. Particolare attenzione deve essere riservata alla manipolazione dei "punti critici" dei sistemi di riempimento (raccordi con le sacche o punti di estrazione dai flaconi di partenza).

Per la miscelazione i flaconi si dispongono quindi in fila nella sequenza (1):

- 1) Glucosio.
- 2) Acqua per preparazioni iniettabili e/o eventuali soluzioni saline.
- 3) Aminoacidi.
- 4) Lipidi (eventuali).

La stessa sequenza deve poi essere mantenuta nel trasferimento dei volumi dai flaconi alla sacca nutrizionale. Le aggiunte di piccoli volumi ai flaconi vanno eseguite con siringhe di adatta precisione. Per evitare incompatibilità, l'aggiunta di ogni singolo componente è eseguita con una siringa dedicata e deve essere ri-

spettato il seguente schema (1, 2):

a) Nel primo flacone, contenente il glucosio, devono essere aggiunti i sali di calcio.

b) Nell'ultimo flacone di AA (prima dei lipidi), devono essere introdotti i sali contenenti anioni fosfato e/o solfato.

c) In tutti gli altri possono essere aggiunti i restanti sali, salvo che in quelli contenenti i lipidi e nei flaconi non utilizzati per intero.

d) Alle emulsioni lipidiche non deve essere aggiunto nulla, ad eccezione di alcuni preparati di vitamine liposolubili espressamente studiati a tale scopo.

e) Gli oligoelementi vanno aggiunti a flaconi di acqua p. p. i. o, se non previsti, a quelli di glucosio.

f) Le vitamine e l'insulina (se prevista), se non somministrabili a parte, andranno addizionate alla miscela completa, poco prima dell'utilizzo, attraverso il punto di inserimento del contenitore finale.

Si raccomanda di preferire i flaconcini con tappo perforabile alle fiale in vetro. Se questo non fosse possibile, occorre aggiungere il contenuto delle fiale con appositi aghi filtro, per bloccare eventuali frammenti di vetro. All'aggiunta di ogni singolo additivo, per favorirne il mescolamento, si consiglia di effettuare una lieve agitazione del flacone prima di veicolare il contenuto nella sacca finale.

Il trasferimento nella sacca nutrizionale

Una volta completate le aggiunte ai flaconi, nelle tecniche di riempimento manuale, il loro contenuto, per mezzo delle linee connesse al contenitore finale (singole o multiple), è veicolato in quest'ultimo:

- Sfruttando la forza di gravità
- Mediante apposita apparecchiatura a tenuta d'aria nella quale è inserita la sacca (1, 2, 11, 42). Con quest'ultimo metodo la soluzione viene rapidamente trasferita per "suzione" dai flaconi ad opera del vuoto esercitato nel contenitore (culla a vuoto).

Dopo ogni trasferimento, quando è possibile, la sacca deve essere agitata cautamente per favorire la miscelazione del contenuto finale.

Terminato il trasferimento, la sacca deve essere sigillata, previa espulsione dell'aria residua e liberata dalla linea di riempimento. Una leggera agitazione rende uniforme il contenuto finale trasferito nel contenitore.

Tecniche particolari di allestimento

Nell'allestimento di miscele per neonati i volumi sono molto piccoli e di conseguenza sono ridotte anche le quantità dei singoli prodotti (sia macro che

micronutrienti).

Per garantire la necessaria precisione ogni aggiunta va eseguita con siringhe di piccolo volume direttamente in sacca. I macrocomponenti possono essere prelevati dai flaconi attraverso sistemi con raccordi a più vie, muniti possibilmente di valvole di non ritorno. In commercio esistono dispositivi già predisposti per questo scopo. Tenuto conto del rischio di precipitazioni di calcio fosfato, per le esigenze di apporti elevati di calcio e di fosfati, è opportuno sostituire il fosfato inorganico con quello organico.

Tecnica di allestimento automatizzata

L'uso di strumentazioni automatizzate per il riempimento della sacca richiede la conoscenza di tecniche specifiche. Viste le differenze attuali fra le macchine offerte dal commercio, si rinvia alle indicazioni che ciascuna casa produttrice fornisce per la manipolazione dei componenti nutrizionali e la programmazione dei sistemi informatici connessi. Non occorre però dimenticare i principi fondamentali che regolano la compatibilità fra i vari componenti e che ogni metodo deve essere sempre sottoposto ad opportuna convalida (26) (43). I sistemi automatizzati devono essere ricompresi fra quelli per i quali è prevista una verifica periodica secondo sistema di qualità. La decisione di impiegare simili strumenti deve comunque essere la conseguenza di una rigorosa analisi dei costi.

L'etichetta e il confezionamento

Le raccomandazioni riguardo all'etichetta ed alla confezione non differiscono da quelle generali per i prodotti endovenosi a largo volume di tipo magistrale.

L'etichetta applicata alla sacca deve contenere il nome dell'assistito, il suo numero identificativo per evitare errori di somministrazione, il numero identificativo di riferimento del lotto di produzione magistrale (nel registro di preparazione dovrà essere indicato il n° del lotto di ogni componente utilizzato per eseguire la miscelazione, la composizione analitica, le avvertenze d'uso, la data di preparazione e di utilizzo) (vedi linee guida SIFO sulle preparazioni magistrali per uso endovenoso e le norme di buona preparazione contenute nella Farmacopea Italiana XI^a ed.) (48).

Per ridurre il rischio di errori interpretativi, si suggerisce di fornire la composizione analitica con il seguente schema:

Glucosio	_____ (g/sacca)	_____ (g/L)
Aminoacidi	_____ (g/sacca)	_____ (g/L)
Lipidi	_____ (g/ sacca)	_____ (g/L)
Sodio	_____ (mMol /sacca)	_____ (mMol/L)
Potassio	_____ (mMol/sacca)	_____ (mMol/L)
Calcio	_____ mMol/sacca)	_____ (mMol/L)
Magnesio	_____ (mMol/sacca)	_____ (mMol/L)
Cloruro	_____ (mMol/sacca)	_____ (mMol/L)
Fosfato	_____ (mMol /sacca)	_____ (mMol/L)
Altri anioni organici	_____ (mMol/sacca)	_____ (mMol/L)

La composizione delle vitamine, degli oligoelementi e di eventuali farmaci aggiunti (con le limitazioni previste nei singoli paragrafi), dovrà essere richiamata rimandando a quanto indicato nella scheda tecnica ministeriale delle corrispondenti specialità medicinali.

Il confezionamento dovrà essere idoneo a ridurre il rischio di alterazioni della miscela nutrizionale ad opera della luce (in particolare quando contiene vitamine) e di contaminazione esterna della sacca. Sarà buona norma racchiudere quest'ultima in un coprisacca opaco, che consenta comunque l'ispezione visiva del contenuto e dell'etichetta.

Valutazione della stabilità e controlli di qualità

Poiché la stabilità di una miscela per NP è inversamente proporzionale al tempo e alle modalità di conservazione e dipende dal livello operativo, dalla tecnica impiegata e dalla composizione della singola miscela (44, 45), fornire dei criteri analitici per il controllo di qualità esula dagli scopi di queste linee guida. Si ricorda, infatti, che l'allestimento di questo tipo di miscele rientra tra i prodotti galenici magistrali e pertanto utilizzabili subito dopo l'allestimento (entro poche ore). Eventuali impieghi nei giorni immediatamente successivi (48-96 ore) devono essere supportati da idonea validazione, resa disponibile per eventuali controlli.

Tuttavia, se vengono seguite le indicazioni suggerite per un impiego estemporaneo delle miscele, è possibile affidarsi ad alcuni semplici controlli di qualità ed in particolare:

1) *Prova di tenuta*: la sacca finale va schiacciata su una superficie scura per verificare eventuali perdite di liquido.

2) *Peso*: se il peso complessivo della sacca è diverso da quanto calcolato teoricamente dal farmacista occorre eseguire una revisione dei volumi dei prodotti utilizzati. È buona regola conservare i contenitori vuoti o parzialmente utilizzati fino al termine dei controlli.

3) *Presenza di precipitati visibili ad occhio nudo*: si sospende la sacca contro fondo scuro in luce diffusa ("sperlatura"). Se le sacche contengono lipidi, tale ope-

razione, se resa possibile dall'apparecchiatura utilizzata per il riempimento, va eseguita immediatamente prima della loro aggiunta.

4) *Aggregazione visibile di particelle lipidiche*: tale condizione si verifica nelle sacche "all-in-one" che presentano evidenti fenomeni di cremificazione ("creaming"). Osservando la sacca contro fondo scuro in luce diffusa a qualche minuto dalla preparazione, l'eventuale strato biancastro più denso in superficie non deve essere superiore ai 5 mm di spessore, e, in ogni caso, dopo blanda agitazione, non deve riformarsi immediatamente (46). A maggior ragione non devono essere presenti globuli o striature giallastre che indicano un "oiling out".

Dispositivi di sicurezza

Un cenno particolare merita l'uso di filtri lungo il dispositivo di deflusso per la somministrazione della miscela al paziente. Filtri con porosità da 1.2-2 micron a valle della sacca, utilizzabili anche con miscele lipidiche, possono offrire un certo grado di protezione dall'infusione di particelle di maggior diametro presenti nel liquido di infusione (26). Questo dispositivo non garantisce però che, nel passaggio del fluido da temperatura ambiente alla temperatura corporea, non si formino precipitati di fosfato di calcio all'interno del catetere venoso centrale (47). I corpi cellulari dei miceti possono essere trattenuti nel filtro, ma non i virus e i batteri. Pertanto i filtri associati ad emulsioni con lipidi non possono essere utilizzati per garantire il paziente dalle sepsi esogene. Nelle miscele senza lipidi i filtri antibatterici (da 0.2 micron di porosità) possono offrire maggiori garanzie di controllo delle sepsi, a patto che vengano impiegati secondo le indicazioni del costruttore.

Il farmacista preparatore indicherà di volta in volta la necessità d'inserire lungo la via di deflusso il tipo di filtro, secondo un criterio che si baserà sulla tipologia della preparazione e sul grado di rischio reale negli adulti. Nelle miscele destinate alla neonatologia è fortemente raccomandato l'uso del filtro perché i bassi volumi, l'elevato apporto richiesto di fosfati e di calcio, il calibro delle vie venose ed arteriose, dei capillari e le scarse difese immunitarie espongono il neonato a maggiori rischi in presenza di eventuali precipitati o di creaming.

Documentazione

La documentazione relativa alla miscelazione dei nutrienti per la realizzazione del prodotto nutrizionale è simile a quella richiesta per le preparazioni in farmacia. Si rimanda pertanto alle Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia della Farmacopea Ufficiale

Italiana XI ed. (48) e alle linee guida SIFO sulle preparazioni per uso endovenoso.

2) Preparazione di miscele nutrizionali reperite e fornite da un servizio di farmacia come preparazioni magistrali o industriali, su specifica formulazione medica, secondo normativa vigente

Non tutti i Servizi di Farmacia Ospedaliera sono attrezzati per eseguire preparazioni per uso endovenoso, tra le quali sono incluse le miscele per nutrizione artificiale parenterale. In questi casi non è assolutamente possibile che le operazioni di miscelazione dei nutrienti siano delegate alle unità operative di degenza e cura ed eseguite da personale professionalmente non autorizzato.

In questi casi, quando per la tipologia delle preparazioni e degli assistiti destinatari delle miscele nutrizionali, non è possibile ricorrere alle specialità medicinali appositamente autorizzate, il Servizio di Farmacia che riceve la richiesta di preparazione, redatta come specifica ricetta medica completa di tutte le indicazioni previste dalla normativa vigente, può rivolgersi a fornitori esterni.

È necessario, cioè, attivare convenzioni con altri Servizi di Farmacia di ospedali pubblici o privati accreditati (galenici magistrali o officinali in scala ridotta) oppure, se vi sono le condizioni, ricorrere a miscele preparate industrialmente come da ricetta del medico e destinate all'impiego esclusivo presso l'Azienda Ospedaliera che ne ha fatto richiesta.

La responsabilità di scegliere il fornitore, di controllarlo, di accettare e utilizzare il suo lavoro ricade esclusivamente sul farmacista responsabile del Servizio di

Farmacia che ha eseguito l'ordine (vedi cap. 12 delle Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia della Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed. in vigore dal 01.01.2003) (48).

3) Preparazioni di miscele nutrizionali reperite e fornite da un servizio di farmacia come specialità medicinale

Recentemente sono state autorizzate, come specialità medicinali, numerose miscele nutrizionali contenenti in rapporto più o meno accettabile i principali nutrienti. Queste miscele sono essenzialmente di due tipi:

1) Contendenti i principali nutrienti ad esclusione dei lipidi (miscele binarie).

2) Contendenti i principali nutrienti compresi i lipidi (miscele ternarie o "all in one").

Le miscele possono anche essere distinte, in base alla loro osmolarità, per via di somministrazione (periferica o centrale).

Per la loro valutazione e per la conseguente scelta si rimanda alla lettura delle singole schede tecniche.

In aggiunta a quanto indicato nel paragrafo precedente, ricorrere a queste miscele precostituite (ve ne sono di diversa composizione e sono tali da consentire un adeguato supporto nutrizionale standard) rende assolutamente inutili le preparazioni eseguite nei luoghi di degenza. Rappresentano, infine, un'accettabile occasione per l'individuazione di una miscela standard da utilizzare quando l'assistito non presenta particolari problemi o necessità nutrizionali specifiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Lattarulo M. Linee guida SIFO: Aspetti farmaceutici della nutrizione parenterale. Area di formazione ed aggiornamento in nutrizione artificiale della SIFO Bari, 1993.
2. Recommendations pratiques pour la préparation de mélanges de nutrition parenterale. Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers, 1988.
3. Taylor S, Goodinson-McLaren S. Nutritional support: a team approach. Wolfe Publishing Limited, London, 1992.
4. ASHP Council on Professional Affairs. Draft guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Hosp Pharm 1992; 49: 407-17.
5. Centers for Disease Control. Guideline for handwashing and hospital environment control. Am J Infect Control 1986; 4: 110-29.
6. Centers for Disease Control. Guideline for prevention of intravascular infections. Am J Infect Control 1983; 11: 183-93.
7. Frieben WR. Control of the aseptic processing environment. Amer J Hosp Pharm 1983; 40: 1928-35.
8. Federal Standards n. 209D. Clean room and work station requirement, controlled environment. Washington, DC General Services Administration 1988.
9. Australian Standard. Clean rooms and clean workstations. Published by Standards Association of Australia, 1989.
10. Vermeij P. Sudden breakdown of a Hepa filter. Am J Hosp Pharm 1986; 43: 59.
11. Salis C. Metodiche di preparazione, stabilità e sterilità delle soluzioni nutrizionali. In: Bozzetti F, Guarnieri G eds. Manuale di nutrizione artificiale. Milano: Masson, 1992; 771-9.
12. Montanari L. Norme di buona fabbricazione e controllo di qualità delle soluzioni iniettabili di grande volume.

- Pro Pharmacopoea 1992; 3/4: 101-6.
13. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato ed IX, 1985, vol. I, p. 848 e I supplemento 1988 pp 1.
 14. Raitano A. Strutturazione di una camera bianca per NPT. *Bollettino SIFO*, 1992; 38: 221-6.
 15. Schede tecniche dei preparati commerciali.
 16. Rassin DK. Amino acid requirements and profiles in total parenteral nutrition. In: Lebenthal E ed. *Total parenteral nutrition: indications, utilizations, complications, and pathophysiological consideration*. New York, Raven Press, 1986; 5-15.
 17. Palozzo AC, Fraccaro A, Paccagnella S. Analisi comparativa di miscele di aminoacidi ad elevata concentrazione in commercio in Italia. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1994; 8: 71-8.
 18. Trissel A. *Handbook on injectable drugs*, 6th edition. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
 19. Di Lisa F, Menabò R, Barbato R, Siliprandi R. *Biochimica e metabolismo dei nutrienti*. In: Bozzetti F, Guarnieri G, eds. *Manuale di nutrizione artificiale*. Milano: Masson, 1992; 15-34.
 20. Monografia 11. Glucosio soluzioni perfusionali. In: Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della farmacopea ufficiale. *Formulario Nazionale*. Roma: Poligrafico e Zecca dello Stato, 1988.
 21. Schede tecniche dei preparati commerciali.
 22. Davis SS. The stability of fat emulsions for intravenous administration. In: Johnston IDA ed. *Advances in clinical nutrition*. Lancaster: MTP Press Limited, 1983; 213-39.
 23. Manning RJ, Washington C. Chemical stability of total parenteral nutrition admixtures. *Int J Pharm* 1992; 81: 1-20.
 24. Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition admixtures. *Int J Pharm* 1990; 66: 1-21.
 25. Lattarulo M. Compatibilità e stabilità degli elettroliti, degli oligoelementi, delle vitamine e dei farmaci nelle miscele per nutrizione parenterale. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1992; 6: 13-8.
 26. FDA safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. April 18, 1994. Department of Health & Human Services, USA.
 27. Henry RS, Jurgens RW, Sturgeon RJ, et al. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution. *J Clin Hosp Pharm* 1980; 37: 673-4.
 28. Allwood MC. The compatibility of four trace elements in total parenteral nutrition infusions. *Int J Pharm* 1983; 16: 57-63.
 29. Smith JL, Canham JE, Wells PA. Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamin stability in TPN admixtures. *JPEN* 1988; 12: 394-402.
 30. Allwood MC. Stability of vitamins in total parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 2138.
 31. Lennon C, Davidson KW, Sadowski JA, Mason JB. The vitamin K content of intravenous lipid emulsion. *JPEN* 1993; 17: 142-4.
 32. Lattarulo M. Nutrizione artificiale – Presidi e attrezzature. In: Raitano A: *Nutrizione parenterale totale – Schemi operativi del medico e del farmacista in ospedale*. Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica Milano 1991; 211-20.
 33. Mazur HI, Stennett DJ, Egging PK. Extraction of diethylhexyphthalate from total nutrient solution containing polyvinyl chloride bags. *JPEN* 1988; 13: 59-62.
 34. Lambert P. Packaging of intravenous solution. *Pharm Technol Int* 1991; 5: 20-5.
 35. Jeppson R. Impact of plastic material on admixture integrity. *Nutrition* 1989; 5 (Suppl): 18-9.
 36. Di Salvo L. *Nutrizione parenterale. Dai fondamenti farmaceutici alle applicazioni*. Padova: San Marco Editore, 1991; 101-4.
 37. Ball P. Computer assistance in pharmacy compounding. *Nutrition* 1989; 5: 16-8.
 38. Cristallo M, Di Francesco A, Braga M. Impiego del computer in NA. In: Bozzetti F, Guarnieri G eds. *Manuale di nutrizione artificiale*. Milano: Masson, 1992; 327-32.
 39. Zanello M. NP periferica. In: Bozzetti F, Guarnieri G eds. *Manuale di nutrizione artificiale*. Milano: Masson, 1992; 241-9.
 40. Lattarulo M. La standardizzazione della formula nutrizionale. *Atti del XVII Congresso SIFO* 1989; 191-7.
 41. Odone MG. NA in pediatria. In Bozzetti F, Guarnieri G eds. *Manuale di nutrizione artificiale*. Milano: Masson, 1992; 643-86.
 42. Hardy G, Khan A. All-in-one TPN mixtures: sequence of mixing. *Proceeding 6th European ESPEN Congress* Milano, 1984.
 43. Driscoll D, Bacon M, Provost PS, Bristrian BR. Automated compounders for parenteral nutrition admixtures. *JPEN* 1994; 18: 385-6.
 44. Lattarulo M, Picerno G, Dell'Area M, et al. Miscele per nutrizione parenterale. Valutazione routinaria della stabilità. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1993; 7: 75-9.
 45. Gavioli B, Pasi E, Maioli MG. Valutazione della stabilità chimico-fisica di miscele nutritive "All-in-one" per nutrizione parenterale totale. In: Raitano A ed. *Nutrizione parenterale totale. Schemi operativi del medico e del farmacista in Ospedale*. OEMF Milano 1991; 293-312.
 46. Allwood MC. Compatibility and stability of TPN mixtures in big bags. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9: 181-98.
 47. Palozzo A. Quesiti e casi clinici. Rischio embolico da microprecipitati. *RINPE* 1995; 13: 63-6.
 48. *Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed*. Poligrafico dello Stato 2002.