

## Original

# Estudio de estabilidad de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas neonatológicas con lípidos

F. Tuan, M. Montalto, M.<sup>a</sup> B. Pell, M. Bianchi, S. Pendica y M.<sup>a</sup> L. Traverso

Laboratorio de Terapia Intravenosa LATIVSA. Rosario. Argentina.

### Resumen

La estabilidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas (MNPE) es un aspecto fundamental de estas formulaciones, con impacto en la seguridad del paciente y la calidad de la atención. En emulsiones lipídicas, un criterio para determinar su estabilidad física es en base al incremento del número de glóbulos lipídicos de diámetro mayor a 500 nm, generados por coalescencia de glóbulos de pequeño tamaño en el tiempo.

**Objetivos:** Determinar tamaño medio de los glóbulos lipídicos que componen la fase interna en emulsiones de MNPE, a los fines de evaluar su estabilidad y poder establecer el tiempo de vida útil de las mismas. Evaluar perfil de distribución de tamaños de dichos glóbulos en la mezcla y compararlo con el de la emulsión lipídica base.

**Método:** Análisis del tamaño de glóbulo lipídico mediante técnica de dispersión dinámica de la luz en una fórmula neonatológica de uso frecuente, almacenada en diferentes períodos de tiempos y temperaturas.

**Resultados:** En ninguna de las muestras analizadas el diámetro medio de los glóbulos lipídicos de la MNPE supera el límite recomendado en bibliografía de referencia. El tamaño medio de los glóbulos lipídicos y su distribución en la emulsión base no manifiesta cambios significativos al formular la MNPE.

**Discusión:** Los datos obtenidos permiten considerar que la MNPE evaluada poseería una estabilidad mayor al período de vida útil asignado hasta el momento por el Laboratorio productor. Profundizar investigación con otras formulaciones de MNPE para optimizar estimaciones de límites de vida útil de este tipo de emulsiones.

(Nutr Hosp. 2011;26:522-527)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4689

Palabras clave: Nutrición parenteral. Emulsiones lipídicas. Estabilidad. Mezclado. Triglicéridos de cadena media.

### STABILITY STUDY OF PAEDIATRIC EXTEMPORANEOUS PARENTERAL NUTRITION WITH LIPIDS

### Abstract

Stability of extemporaneous parenteral nutrition is a critical aspect of these formulations, with impact in patient safety and quality of service. In lipid emulsions physical stability can be assessed by the increase in the number of lipid globules of size superior than 500 nm, generated by coalescence of small globules during time.

**Objectives:** to determine medium size of the lipid globules that compose the internal phase of TNA, in order to evaluate its stability and establish beyond-use date of the parenteral nutrition. To evaluate distribution profile of the lipid globules in the parenteral nutrition and compare it with this of the lipid emulsion used as raw material.

**Method:** globule size assessment by dynamic light scattering in a paediatric extemporaneous parenteral nutrition formula of frequent use, stored in different periods of time and temperatures.

**Results:** medium globule size of the parenteral nutrition analyzed samples did not exceed the limit recommended by literature. Medium size and distribution of the lipid globules in the original lipid emulsion did not have significative changes after the compounding of the parenteral nutrition.

**Discussion:** obtained data allow to consider that the extemporaneous parenteral nutrition evaluated would have a beyond-use date superior than the one now in use. This research must be deepened by the study of other formulas of parenteral nutrition in order to optimize the setting of beyond-use date.

(Nutr Hosp. 2011;26:522-527)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4689

Key words: Parenteral nutrition. Lipid emulsions. Stability. Compounding. Medium-chain triglycerides.

**Correspondencia:** Federico Tuan.  
Laboratorio de Terapia Intravenosa LATIVSA.  
Rosario. Argentina.  
E-mail: federicotuan@hotmail.com

Recibido: 10-XII-2009.  
1.<sup>a</sup> Revisión: 17-II-2010.  
Aceptado: 21-VI-2010.

## Abreviaturas

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

csp: "cantidad suficiente para".

DDL: Dispersión dinámica de la luz.

$D_{DDL}$ : Tamaño medio de glóbulo lipídico.

DTG: Distribución de tamaños de los glóbulos lipídicos.

ECF: Espectroscopia de correlación fotónica.

EVA: Etilén-vinil-acetato.

LCT: Triglicéridos de cadena larga.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

MNPE: Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas.

%P/V: Relación de porcentaje peso en volumen.

USP 31: United States Pharmacopeia, Edición 31.

## Introducción

El agregado de emulsiones lipídicas a las mezclas de nutrición parenteral brinda un sistema de combustión mixto (hidratos de carbono más lípidos) que evita el exceso de cualquiera de estas dos fuentes de energía y sus complicaciones concomitantes. Su administración continua y conjunta posee múltiples beneficios, ya descritos en diferentes publicaciones, entre ellos: es "más fisiológica", brinda mayor tolerancia, mejora el equilibrio de nitrógeno, disminuye el estado hiperinsulinémico y sus consecuencias negativas, simplifica el tratamiento de soporte nutricional, y disminuye la posibilidad de contaminación por manipulación<sup>1,2</sup>.

Las mezclas de nutrición parenteral extemporáneas (MNPE) son aquellas contenidas en un envase único, compuestas por hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos y/o fármacos, destinadas a un paciente individualizado, y con un reducido período de vida útil<sup>3</sup>.

Estas mezclas son complejas por contener más de cincuenta entidades químicas diferentes, con alto potencial de interacción entre sí y su entorno, tanto durante su elaboración y conservación hasta su posterior administración al paciente. Por lo tanto, la compatibilidad y estabilidad de las mezclas es una responsabilidad que debe asumirse como un aspecto más del cuidado del paciente<sup>4</sup>.

La estabilidad de las mezclas se encuentra afectada por diferentes factores: pH de la solución, concentración de aminoácidos, tipo y concentración de lípidos, concentración de cationes divalentes, orden de mezclado, agregado de oligoelementos traza, presencia de oxígeno, exposición a la luz y temperaturas extremas<sup>5,6,7,8</sup>. El proceso de mezclado ejerce una gran influencia en la seguridad de la mezcla final, durante el mismo se inician procesos de degradación e interacciones químicas que son clínicamente importantes (oxidación, precipitación, coalescencia, entre otros)<sup>9</sup>. En el caso particular de mezclas para

neonatología, el elevado aporte de calcio y de fósforo que requieren estos pacientes, necesario para la osteogénesis, suma posibilidades de alterar la estabilidad, por lo cual debe ser restringido hasta valores considerados seguros desde el punto de vista de la compatibilidad<sup>6,10</sup>.

A lo anterior se suma el hecho de que las emulsiones lipídicas usadas como aporte de ácidos grasos son termodinámicamente inestables, esto se manifiesta como un incremento del número de glóbulos lipídicos de gran diámetro, generados por coalescencia de la población inicial de glóbulos de tamaño inferior a 500 nm, cuando el surfactante falla en mantener una carga de superficie efectiva asociada al potencial zeta<sup>11</sup>. Esto es crucial para la seguridad de la mezcla y del paciente, ya que puede conducir a una obturación de los capilares pulmonares con los glóbulos de gran diámetro. Por lo cual, un criterio propuesto para determinar su estabilidad física es en base al incremento del número de glóbulos lipídicos de diámetro superior a 500 nm en el transcurso del tiempo<sup>12</sup>. Diferentes estudios han demostrado que la utilización como materia prima de mezcla de lípidos MCT-LCT (triglicéridos de cadena media-triglicéridos de cadena larga) otorgan mayor estabilidad, considerándose que los MCT logran una ubicación interfacial más favorable en la superficie del glóbulo<sup>13,14</sup>.

Todo el circuito de utilización de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas, desde su prescripción hasta el monitoreo de su administración, debe asegurar sus principales requisitos: estabilidad, compatibilidad y esterilidad, en busca de lograr la efectividad de la nutrición y contribuir a la seguridad del paciente.

Por todo lo anterior, la asignación del tiempo de vida útil de la mezcla se debe basar en la mejor información disponible que asegure que esas reacciones no progresen hasta un punto en que la infusión produzca efectos adversos clínicamente evidentes<sup>9</sup>.

Nuestro estudio busca obtener datos de estabilidad de las mezclas de nutrición parenteral elaboradas, a través de la medición del tamaño medio de los glóbulos lipídicos, a los fines de optimizar la estimación de su tiempo de vida útil.

## Objetivos

Determinar el tamaño medio de los glóbulos lipídicos que componen la fase interna en emulsiones de MNPE, a los fines de evaluar su estabilidad y poder, mediante estudios sucesivos, establecer el tiempo de vida útil de las mismas. A su vez, complementando el objetivo anterior, se propone también evaluar el perfil de distribución de tamaños de dichos glóbulos en la mezcla y compararlo con el correspondiente a la emulsión lipídica base utilizada como materia prima, para evidenciar si existen alteraciones del mismo como consecuencia del proceso de elaboración.

## Métodos

Para comenzar con los estudios de estabilidad se escogió una formulación para nutrición parenteral de tipo neonatológica. Los motivos por los cuales fue elegido este tipo de fórmula son: su mayor frecuencia de prescripción respecto a las fórmulas nutricionales de pediatría y adultos por parte de los servicios de salud atendidos por nuestro laboratorio, y el desafío farmacotécnico en la elaboración de fórmulas que requieren elevadas concentraciones de calcio y fósforo pudiendo generar mayor inestabilidad fisicoquímica de la emulsión. Como consecuencia de esto último, se han desarrollado numerosas investigaciones con el fin de determinar la estabilidad de estas mezclas, que se han considerado para el desarrollo de este estudio<sup>12,15</sup>.

La MNPE seleccionada es del tipo 3 en 1, compuesta por los macronutrientes dextrosa, aminoácidos y lípidos; los micronutrientes calcio, fósforo, sodio, potasio y magnesio; los oligoelementos zinc, manganeso, molibdeno, cromo, cobre y selenio y las vitaminas en forma de complejo multivitamínico que posee una mezcla de las variantes hidrosolubles y liposolubles. Las cantidades o dosis utilizadas de cada uno de los componentes se consideran dentro de las recomendadas para este grupo etáreo por asociaciones de referencia<sup>1,2,7</sup> y que en este caso corresponden a un paciente de 2,00 kilogramos, con un aporte hídrico de 120 ml/kg y un diagnóstico de bajo peso para la edad, sin patologías asociadas. La composición detallada, indicando cantidad y tipo de cada componente, se presenta en la tabla I.

La fase interna oleosa de esta MNPE representa un 2,08% P/V del total de la misma, siendo aportada por la emulsión base de lípidos Lipofundin MCT/LCT 20%E de Laboratorio BBraun Melsungen AG (Alemania).

Tabla I	
Fórmula cuali-cuantitativa de la MNPE estudiada	
Componente	Cantidad
Dextrosa	34,00 g
Aminoácidos	5,00 g
Lípidos MCT / LCT	5,00 g
Calcio (gluconato de calcio)	4,00 mEq
Fósforo (Fosfato de sodio)	3,07 mEq
Sodio (cloruro de sodio)	4,00 mEq
Potasio (cloruro de potasio)	4,00 mEq
Zinc (sulfato de zinc)	0,60 mg
Magnesio (sulfato de magnesio)	1,00 mEq
Manganeso (sulfato de manganeso)	2,00 µg
Cromo (cloruro de cromo)	0,40 µg
Cobre (sulfato de cobre)	0,04 µg
Selenio (ácido selenioso)	4,00 µg
Molibdeno (molibdato de amonio)	0,50 µg
Multivitamínico pediátrico	4,00 ml
Agua para inyección	csp. 240 ml

Para la elaboración de la fórmula bajo estudio se utilizó el N° de lote 8065A181, con fecha de vencimiento 01/2010, contenida en envase primario de material vidrio. La composición de la emulsión base, por cada 100 ml, es: aceite de soja 10,00 g, triglicéridos de cadena media 10,00 g, alfa-tocoferol 0,02 g, lecitina de huevo 1,20 g, excipientes y agua inyectable.

La MNPE fue elaborada el día 09/03/09 según Procedimientos Operativos Estándar propios del Laboratorio, establecidos en el Sistema de Gestión de Calidad interno. Estos Procedimientos Operativos consideran los lineamientos presentes en las Disposiciones 2592/03 y 2819/04 de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, dependiente del Ministerio de Salud de la República Argentina) y en recomendaciones de asociaciones de referencia<sup>6-8,16</sup>.

Se utilizaron para el análisis 5 (cinco) fracciones equivalentes de la mezcla propuesta, de 240 ml cada una, denominadas N1 a N5. La fase acuosa de las mismas fue elaborada como una única mezcla, tanto en su método de preparación como respecto a las especialidades medicinales utilizadas como materias primas (mismos lotes), para evitar diferencias surgidas por mezclado independiente de las mismas. Esta mezcla fue luego fraccionada y trasvasada, mediante filtración esterilizante a través de filtro con tamaño de poro de 0,22 micras, a cinco bolsas vacías estériles de etileno-vinil-acetato (EVA) con posterior agregado individual de los lípidos utilizando una bomba volumétrica. A continuación fueron almacenadas en heladera a temperatura entre 2 y 8 °C durante el período en estudio (representación de las condiciones normales de almacenamiento y transporte de las mezclas), y colocadas posteriormente a temperatura ambiente (establecida en 25 °C) durante 24 horas (representación de las condiciones y tiempo de infusión de la mezcla al paciente). Las muestras para las determinaciones fueron extraídas de cada bolsa EVA con jeringas y agujas esterilizadas, de uso único, a través de un septo para tal fin presente en la bolsa, en el momento previo a la medición.

La determinación del tamaño medio de glóbulos lipídicos ( $D_{DDL}$ ) presentes en la MNPE bajo estudio se llevó a cabo mediante la técnica de dispersión dinámica de la luz (DDL) o espectroscopia de correlación fotónica (ECF), basada en el análisis de las fluctuaciones temporales rápidas en la intensidad de la luz dispersada que se produce debido a la difusión de las gotitas o glóbulos de lípido en la emulsión (USP31 <729> Método I), realizando la medición de dicha intensidad a un ángulo de 90° y el manejo de datos con el método de cumulantes cuadrático<sup>12</sup>.

Se realizaron mediciones diarias de cada fracción (N1 a N5), a diferentes tiempos: luego de ser almacenadas en tiempos de incremento progresivo en heladera y luego de estar las 24 h posteriores a temperatura ambiente. Cada muestra de diferente temperatura y/o tiempo de almacenamiento fue medida por triplicado, e

**Tabla II**  
Diámetro medio de los glóbulos lipídicos de las muestras analizadas ( $D_{DDL}$ )

Tiempo/Condiciones	EB 27/02/09	3 h 09/03/09	24 h 10/03/09	48 h 11/03/09	72 h 12/03/09	96 h 13/03/09	120 h 14/03/09	504 h (21 días)
Temperatura entre 2 y 8 °C (H)		N1H 307	N2H 322	N3H 321	N4H 317	N5H 318		
Temperatura ambiente (TA)	327		N1TA 324	N2TA 316	N3TA 321	N4TA 318	N5TA 317	N4TA 319 (*)
Referencias:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valores promedio en nanómetros.</li> <li>- Desviación estándar: 3 nm</li> <li>- (*): 18 días a temperatura ambiente (30/03/09)</li> <li>- Mediciones efectuadas a 90°</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>- pH: 5,20</li> <li>- Osmolaridad teórica: 1082,00 mOsm/l</li> <li>- EB: emulsión base</li> </ul>			

identificada con la letra H (heladera) o TA (temperatura ambiente), de la siguiente manera:

- Fracción N1: muestra N1H (3 h a temperatura entre 2 y 8 °C) y muestra N1TA (almacenamiento igual a N1H más 24 h a temperatura ambiente).
- Fracción N2: muestra N2H (24 h a temperatura entre 2 y 8 °C) y muestra N2TA (igual a N2H más 24 h a temperatura ambiente).
- Fracción N3: muestra N3H (48 h a temperatura entre 2 y 8 °C) y muestra N3TA (igual a N3H más 24 h a temperatura ambiente),
- Fracción N4: muestra N4H (72 h a temperatura entre 2 y 8 °C) y muestra N4TA (igual a N4H más 24 h a temperatura ambiente),
- Fracción N5: muestra N5H (96 h a temperatura entre 2 y 8 °C) y muestra N5TA (igual a N5H más 24 h a temperatura ambiente).
- Emulsión base de lípidos (Lipofundín MCT/LCT), almacenada a temperatura ambiente.

A su vez, se realizaron mediciones posteriores de la fracción N4 hasta completar los 21 días de almacenamiento luego de elaborada la mezcla.

Los valores de  $D_{DDL}$  observados, según USP 31, en su capítulo <729>, deben ser menores o igual a 500 nm para que la emulsión sea considerada estable y segura<sup>12</sup>.

Para la determinación de la distribución de tamaños de los glóbulos lipídicos (DTG) por dispersión de luz elástica basada en la teoría de Mie se realizaron mediciones a los ángulos 130°; 110°; 90°; 80°; 70°; 60°; 50°; 40° y 30° sobre la emulsión base (EB) y sobre la fracción N4 de MNPE, luego de ser almacenada 96 hs entre 2 y 8 °C (N4H) y posteriormente 24 h a temperatura ambiente (N4TA). El propósito de estas determinaciones fue evaluar el perfil de distribución de tamaños de dichos glóbulos en la mezcla y compararlo con el correspondiente a la emulsión lipídica base utilizada como materia prima, para evidenciar si existen alteraciones del mismo como consecuencia del proceso de elaboración. En ambos casos,  $D_{DDL}$  y DTG, el equipo utilizado consistió en un fotómetro de dispersión de luz Brookhaven Instruments (BI) Inc., con correlador digi-

tal modelo BI-2000 AT, y fuente láser de He-Ne (632.8 nm) verticalmente polarizado, perteneciente al INTEC (Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química, CONICET y Universidad Nacional del Litoral-Santa Fe-Argentina). La concentración se varió de acuerdo a la muestra y al ángulo de detección, con factores de dilución de 0,00145-0,01844, con agua deionizada y destilada. Temperatura de medición: 30 °C, controlada mediante un baño termostático externo.

La velocidad de conteo fue elegida en el valor sugerido por el fabricante del equipo para evitar la dispersión de luz múltiple. A cada ángulo de detección, se ajustó la concentración de la muestra para obtener una velocidad de conteo de 200 kcuentas/segundo.

## Resultados

Los valores de  $D_{DDL}$  observados en todas las muestras obtenidas de las cinco fracciones fueron inferiores a 500 nm, es decir dentro de los límites recomendados en el Capítulo 729 "Distribución del tamaño de glóbulos en emulsiones inyectables de lípidos" USP 31<sup>12</sup>. La tabla II muestra los valores promedio de las tres mediciones efectuadas a cada muestra. Cabe destacar que no se observaron modificaciones en los valores  $D_{DDL}$  en muestras de una misma fracción a diferentes condiciones de temperatura, así como tampoco en los diferentes tiempos de almacenamiento.

En el caso específico de la fracción N4, la muestra de la misma, correspondiente a almacenamiento a temperatura ambiente (N4TA), fue mantenida en tales condiciones hasta 21 días después de su fecha de elaboración. Se efectuaron mediciones sucesivas, a diferentes tiempos, las cuales mostraron que el diámetro medio de los glóbulos lipídicos de la emulsión no manifestó variaciones significativas en el período de tiempo analizado (fig. 1). Se realizaron también mediciones a 30° y 130° de la misma MNPE a lo largo del tiempo, observándose que los diámetros medios tampoco mostraron cambios significativos.

En la figura 2 se presentan las DTGs obtenidas a partir de las mediciones de  $D_{DDL}$  y sus variaciones con el

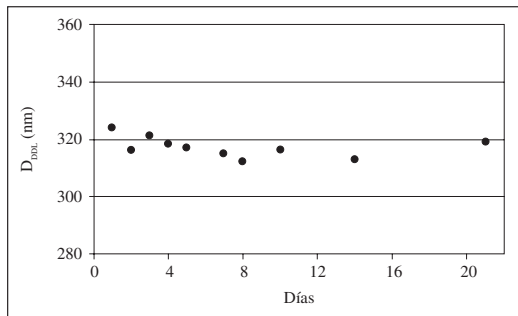


Fig. 1.—Evolución del  $D_{50}$  de la emulsión de nutrición parenteral extemporánea, a partir de mediciones efectuadas a  $90^\circ$ , expuesta a temperatura ambiente (N4).

ángulo de medición, para la emulsión base, la muestra N4H y la N4TA. El eje de ordenadas de las DTGs representa la fracción en número de glóbulos con tamaño  $D$ , habiéndose utilizado un incremento de tamaños  $\Delta D = 10$  nm. Las tres muestras analizadas presentaron distribuciones anchas con 2 modos principales centrados alrededor de los 300 y 540 nm, respectivamente. Los valores promedio resultaron muy similares en los tres casos analizados, lo cual indica que dichas fracciones podrían presentar DTGs similares. El método empleado predice también una muy pequeña fracción de gotas de alrededor de 740 nm para las dos fracciones A4 (conservada en heladera y después de 24 hrs. a temperatura ambiente).

## Discusión

En función de los valores observados puede concluirse que en ninguna de las muestras analizadas el diámetro medio de los glóbulos lipídicos de la MNPE superó los límites recomendados en la bibliografía de referencia. Dichos límites fueron establecidos debido a que de ser superados, se produce inestabilidad de la mezcla con posible ruptura de emulsión y el consecuente riesgo para la seguridad del paciente<sup>12</sup>.

En el caso de la emulsión base, es decir la materia prima utilizada como fuente de ácidos grasos (Lipofundin MCT/LCT), el tamaño medio del glóbulo lipídico y la distribución de los mismos no manifiesta cambios significativos al formular la MNPE, ya que se observa el mismo patrón de distribución tanto en dicha emulsión como para las dos fracciones A4 (conservada en heladera y después de 24 hrs. a temperatura ambiente).

Cabe señalar que, según ya ha sido expuesto en publicaciones previas<sup>11,13</sup>, la utilización de mezcla de lípidos MCT/LCT contribuye a la estabilidad fisicoquímica de las MNPE, por lo cual la información obtenida está en concordancia con lo esperado al utilizar mezclas de lípidos MCT/LCT para mejorar la calidad de la nutrición, tanto desde el punto de vista farmacotécnico como clínico, y optimizar así el servicio que se presta.

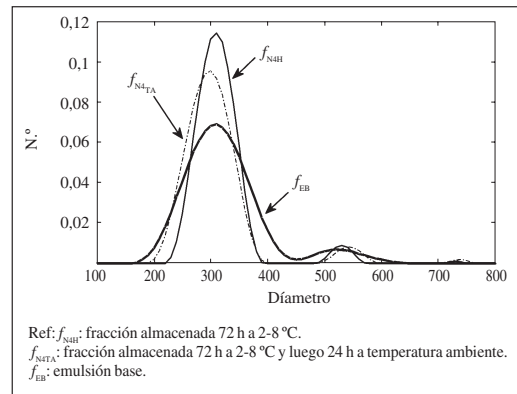


Fig. 2.—Distribuciones de tamaños de glóbulos lipídicos obtenidos para la emulsión base y para la muestra N4 (fracción en número de glóbulos vs diámetro del glóbulo en nm).

La estabilidad de las MNPE depende de numerosos factores, este estudio se enfocó en la estabilidad vinculada al tamaño medio de glóbulos lipídicos debido a su elevado impacto en la seguridad del paciente, por lo cual podría complementarse con estudios posteriores que evalúen la funcionalidad de otros componentes de la mezcla a lo largo del tiempo.

La información obtenida contribuye en la selección de materias primas a utilizar, en la prescripción, elaboración, almacenamiento, distribución y administración de estas especialidades medicinales. Fortaleciendo la estandarización de los procesos involucrados, para prevenir errores, mejorar la seguridad del paciente, la adecuación clínica y el uso eficiente de los recursos, todos ellos objetivos de la calidad en salud<sup>7,17</sup>.

Una limitación de este trabajo es la no disponibilidad en la región de instrumental analítico que permita medir rangos de tamaño de glóbulos lipídicos más amplios, mayores a 2 micras, para poder así establecer los límites de la fase dispersa de los glóbulos de lípidos de diámetro mayor a 5 micras<sup>12,15</sup>. En dicho caso se requerirían traslados superiores a las 5 horas, provocando retardo en el inicio de mediciones (tiempo 0).

Los datos observados sugieren que desde el punto de vista de estabilidad de emulsión lipídica, esta formulación neonatológica de nutrición parenteral extemporánea que contiene lípidos MCT/LCT poseería una estabilidad mayor al período de vida útil asignado hasta el momento por el Laboratorio productor (72 horas). Dicho período fue establecido en base a opiniones de expertos y experiencia previa del equipo de trabajo, siempre priorizando la seguridad del paciente. Aunque los resultados del estudio sustentan la posibilidad de ampliar el período de vida útil hasta 96 h de almacenamiento en heladera más 24 h posteriores a temperatura ambiente, sin presentarse modificaciones en el tamaño de los glóbulos lipídicos, se plantea extender dicho período, fijándolo en hasta 72 horas en heladera (2 a 8 °C) y posteriormente 24 horas a temperatura ambiente.

Estos valores permiten conjugar el tiempo relacionado con la estabilidad de las mezclas, con los tiempos requeridos para una logística de distribución que asegure la provisión continua y eficiente de las MNPE a las instituciones de salud que las utilizan.

Se propone profundizar esta investigación con otras formulaciones de MNPE de uso frecuente y teóricamente más inestables en función de su composición (menor contenido de aminoácidos, mayor aporte de calcio y fósforo), para optimizar la estimación del período de vida útil de este tipo de emulsiones.

Es importante destacar que las MNPE son especialidades farmacéuticas de elaboración magistral, para las cuales se deben conciliar los requerimientos nutricionales diarios de cada paciente, las restricciones en aportes de determinados componentes debido a patologías específicas, entre otros, con las materias primas disponibles y las herramientas farmacotécnicas que permitan asegurar estabilidad, compatibilidad, esterilidad y efectividad de estas nutriciones parenterales.

#### Colaboradores

Especialista en Informática: Jorge Jessé.

#### Agradecimientos

A los investigadores del "Grupo de Polímeros de INTEC", perteneciente a CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva) y Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe, Argentina), especialmente a los Dres. Luis Gugliotta y Verónica González.

#### Referencias

1. Rombeau JL, Rolandelli R. Nutrición Clínica (Nutrición Parenteral). 3ª Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores. México., 2002.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

- (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Ped Gastroent and Nutr* 2005; 41: S1-S4.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ministerio de Salud. Argentina. Disposición 2592/03. Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. Junio 2003.
  4. Albert A, Jiménez Torres V. Formulación de unidades nutrientes parenterales. En: Mezclas IV y nutrición artificial. 4ª Edición. Editorial Nau Llibres. Valencia. 1999: 469-501.
  5. Schoder A M. Total parenteral nutrition problems in compatibility and stability. *EJHP Practice* 2008; 14: 65-7.
  6. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner P, Pérez-Portabella Maristany C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007; 22: 710-19.
  7. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Dack G y cols. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28: S39-S70.
  8. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P y col. Grupo Nutrición de Farmacia SENPE-SEFH. Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008. Consultado: 12/06/09. Acceso on line: [http://www.senpe.com/grupos/senpe\\_publicaciones\\_farmacia/ConsensoPreparacion2008.pdf](http://www.senpe.com/grupos/senpe_publicaciones_farmacia/ConsensoPreparacion2008.pdf)
  9. Driscoll D. Compounding TPN admixtures: then and now. *JPEN* 2003; 27: 433-438.
  10. Marks K, Crill C. Calcium and Phosphorous in Pediatric Parenteral Nutrition. *J Pharm Practice* 2004; 17: 432-446.
  11. Driscoll D, Parikh M, Silvestre A, Klütach K, Bistrrian B, Nehne J. Establishing a Stability Window for Medium- and Long-chain-triglyceride Lipid-based Total Nutrient Admixtures Using USP Standards. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 2135-2143.
  12. United States Pharmacopeia. USP31. Chapter <729> Globule size distribution in lipid injectable emulsions.
  13. Driscoll D, Nehne J, Peterss H, Franke R, Bistrrian B, Niemann W. The influence of médium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations. *Int J of Pharmaceutics* 2002; 240: 1-10.
  14. Driscoll D, Nehne J, Peterss H, Klütasch K, Bistrrian B, Niemann W. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr* 2003; 22: 489-495.
  15. Driscoll D, Etzler F, Barber T, Nehne J, Niemann W, Bistrrian B. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *Int J of Pharmaceutics* 2001; 219: 21-37.
  16. American Society of Health-System Pharmacists Report. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Health-Sys Pharm* 2000; 57: 1150-1169.
  17. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Statement on Parenteral Nutrition Standardization. *JPEN* 2007; 31: 441-8.