

**Aleksandra Gostyńska**

**Badania kompatybilności  
wybranych chemioterapeutyków  
z mieszaninami do żywienia pozajelitowego**

Rozprawa doktorska

Poznań 2019



Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

*Praca przedstawiona  
Radzie Wydziału Farmaceutycznego  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
celem uzyskania  
stopnia doktora nauk farmaceutycznych przez*

***mgr farm. Aleksandrę Gostyńską***

***Promotor: Prof. dr hab. n. farm. Anna Jelińska***

***Promotor pomocniczy: dr n. farm. Katarzyna Dettlaff***

Badania były wykonywane w ramach grantu SONATA nr 2015/17/D/NZ7/00792 finansowanego przez  
Narodowe Centrum Nauki

## ***Składam serdeczne podziękowania***

### ***P r o m o t o r o w i***

***Pani prof. zw. dr hab. n. farm. Annie Jelińskiej***

*za umożliwienie wykonania pracy doktorskiej,  
kierownictwo naukowe, poświęcony czas  
oraz wszelką pomoc*

***Pani dr n. farm. Katarzynie Dettlaff***

*za pomoc w prowadzeniu badań,  
owocne dyskusje,  
oraz cenne uwagi podczas pisania pracy*

***Pani dr hab. n. farm. Magdalenie Ogrodowczyk,***

***Pani dr n. farm. Marii Popielarz-Brzezińskiej***

*za przekazaną wiedzę i doświadczenie  
oraz pomoc podczas realizacji badań*

***Panu dr. n. farm. Maciejowi Stawnemu***

*za inspirację i mobilizację,  
niezwykle zaangażowanie i cenne wskazówki,  
a przede wszystkim za naszą córeczkę Zosię*

# Spis treści

<b>1. Wstęp</b> .....	1
<b>2. Część teoretyczna</b> .....	6
2.1. Rekomendacje dotyczące stosowania żywienia klinicznego .....	6
2.2. Żywienie dojelitowe vs. żywienie pozajelitowe .....	7
2.3. Żywienie immunomodulujące .....	11
2.4. Emulsje tłuszczowe stosowane w żywieniu klinicznym.....	13
2.5. Żywienie kliniczne w wybranych jednostkach chorobowych .....	15
2.6. Kompatybilność i interakcje leków z żywieniem pozajelitowym .....	21
2.7. Zastosowanie aminoglikozydów i fluorochinolonów w intensywnej terapii.....	26
<b>3. Cel pracy</b> .....	33
<b>4. Część doświadczalna</b> .....	34
4.1. Materiał badawczy .....	34
4.2. Odczynniki .....	39
4.3. Aparatura i sprzęt laboratoryjny .....	40
4.4. Metodyka badań.....	40
4.4.1. Przygotowanie mieszanin do żywienia pozajelitowego .....	40
4.4.2. Przygotowanie próbek do badań.....	41
4.4.3. Metody analityczne stosowane w badaniach kompatybilności.....	42
4.4.3.1. Pomiar pH .....	43
4.4.3.2. Pomiar wielkości cząstek emulsji tłuszczowych.....	43
4.4.3.3. Pomiar potencjału zeta .....	43
4.4.3.4. Pomiar osmolalności .....	44
4.4.4. Metody analityczne stosowane w badaniach trwałości CF i LF w mieszaninach do żywienia pozajelitowego .....	44
4.4.4.1. Ocena wpływu CF i LF na stabilność mieszanin żywieniowych .....	44
4.4.4.2. Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) .....	44
4.4.5. Ocena statystyczna wyników.....	48
<b>5. Wyniki</b> .....	49
5.1. Ocena kompatybilności badanych leków z mieszaninami RTU.....	49
5.2. Ocena kompatybilności badanych fluorochinolonów z mieszaninami <i>all-in-one</i> ....	70
5.3. Ocena stabilności badanych fluorochinolonów w mieszaninach <i>all-in-one</i> .....	87
<b>6. Omówienie i dyskusja wyników</b> .....	105
<b>7. Wnioski</b> .....	132
<b>8. Streszczenie</b> .....	133
<b>9. Spis tabel i rycin</b> .....	135
<b>10. Piśmiennictwo</b> .....	137
<b>11. Dorobek naukowy</b> .....	146



# 1. Wstęp

Żywnienie polega na dostarczeniu wszystkich substancji odżywczych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Człowiek potrzebuje składników budulcowych (białek, mikroelementów), energetycznych (węglowodanów, tłuszczów) i regulujących (witamin, błonnika), które umożliwiają odpowiedni przebieg wszystkich procesów życiowych. Potrzeby żywieniowe uzależnione są od wieku, płci, aktywności fizycznej, rodzaju wykonywanej pracy i stanu zdrowia. Celem prawidłowego odżywiania dziecka jest spożywanie takiej ilości i rodzaju składników odżywczych, które pozwolą na prawidłowy rozwój i wzrost organizmu, z kolei celem odżywiania zdrowego człowieka dorosłego powinno być spożywanie takiej ilości określonych pokarmów, które zapewnią równowagę metaboliczną [1]. Normy żywieniowe określają referencyjną ilość energii i składników odżywczych uznanych za optymalne do zaspokojenia potrzeb żywieniowych zdrowych osób w danej populacji. Na ich podstawie opracowuje się diety dla pacjentów w różnych stanach chorobowych [2]. Dieta lecznicza wymaga modyfikacji odpowiedniej do danej jednostki chorobowej, wieku i aktywności fizycznej chorego.

Osoby przebywające w szpitalu pozostają pod opieką zespołu żywieniowego, którego zadaniem jest ocena stanu odżywienia, zapobieganie niedożywieniu i w razie potrzeby, objęcie pacjenta odpowiednią interwencją żywieniową [3]. Prawidłowe żywienie chorego może wpłynąć na polepszenie rokowania lub samo w sobie stanowić terapię, jak na przykład w przypadku diet eliminacyjnych stosowanych w różnych schorzeniach metabolicznych, alergiach pokarmowych oraz chorobie zapalnej jelit [4, 5]. W przypadku pacjentów niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem stosuje się oprócz standardowej diety doustnej wsparcie żywieniowe (*Oral Nutrition Support*, ONS) w postaci doustnych suplementów pokarmowych. Jeżeli takie wsparcie jest niewystarczające, należy wdrożyć odpowiednie żywienie kliniczne.

Objawy niedożywienia często występują u pacjentów przyjmowanych do szpitala i pogłębiają się w trakcie hospitalizacji. Szacuje się, że problem ten może dotyczyć nawet 50% chorych [6]. Włączenie żywienia klinicznego polega na podaży specjalnych preparatów przez sztuczny dostęp do przewodu pokarmowego (żywienie dojelitowe, *Enteral Nutrition*, EN) lub infuzji dożylniej mieszanki do żywienia pozajelitowego (żywienie pozajelitowe, *Parenteral Nutrition*, PN). EN konieczne jest u pacjentów, u których doustna podaż diety jest niewskazana, niemożliwa lub niewystarczająca. PN z kolei należy wdrażać w przypadku przeciwwskazań do EN lub niewystarczającej absorpcji składników pokarmowych ze światła jelita [7, 8].

Podstawową metodą żywienia klinicznego pacjentów z prawidłowo funkcjonującym układem pokarmowym jest EN [8]. Ten rodzaj interwencji żywieniowej stosuje się u pacjentów z zaburzeniami przełykania, skrajnie obniżonym apetytem lub poddanych zabiegom chirurgicznym, które uniemożliwiają przyjmowanie posiłków. Krótkotrwałe EN prowadzi się przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub nosowo-jelitowy. Przy długotrwałym EN konieczne jest wytworzenie przetoki odżywczej (gastrostomii lub jejunostomii). Żywienie przez zgłębnik lub przetokę odżywczą stosuje się zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych, a jego celem jest zapobieganie dalszej utracie masy ciała, eliminacja znaczących niedoborów żywieniowych, nawodnienie, pobudzanie wzrostu dzieci z niską masą urodzeniową oraz zahamowanie pogarszania się jakości życia. 84,6% Pacjentów objętych leczeniem żywieniowym ma upośledzoną funkcję połykania (dysfagię), w tym 49,1% cierpi na zaburzeniami neurologiczne, a 26,5% boryka się z nowotworami głowy i szyi [9]. Upośledzenie odruchu połykania może być spowodowane różnymi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne, porażenie mózgowie, demencja, udar mózgu lub długotrwałym utrzymywaniem pacjenta w śpiączce farmakologicznej [10]. EN stosowane jest również u pacjentów niedożywionych w wyniku wyniszczenia spowodowanego leczeniem (chemio- i radioterapią), mukowiscydozą, AIDS czy chorobą Crohna.

Warunkami wprowadzenia EN są:

- **prawidłowo funkcjonujący przewód pokarmowy.** Podaż EN możliwa jest jedynie u pacjentów z drożnym przewodem pokarmowym i minimalną aktywnością motoryczną, umożliwiającą perystaltykę.
- **dobra tolerancja żywienia dojelitowego.** Preparaty do EN charakteryzują się znaczną gęstością składników pokarmowych i wynikającą z tego wysoką osmolarnością, co może doprowadzić do zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, objawiających się biegunką, nudnościami lub zaparciem. Dobór odpowiedniej diety oraz sposobu jej podaży może zminimalizować ryzyko wystąpienia nietolerancji.
- **dostateczne wchłanianie składników pokarmowych ze światła jelita.** Wprowadzenie EN u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania w wyniku stanu zapalnego błony śluzowej jelita lub zaniku kosmków jelitowych po zastosowanej radioterapii może nie przynieść oczekiwanych skutków [11].

Istnieją dwie metody podaży diet enteralnych: dożołądkowo lub dojelitowo. Pacjenci z dużym ryzykiem aspiracji treści pokarmowej do płuc, z nasilonym refluksem, gastroparezą, po ciężkich urazach, z ryzykiem przedłużonej niedrożności porażennej, a także pacjenci z ciężkim ostrym zapaleniem trzustki często wymagają podania żywienia bezpośrednio do jelita

czego. Skuteczność takiej podaży bywa jednak niezadowalająca z powodu wstecznego przemieszczania się drenu do żołądka lub jego zaginania/zatykania [12].

Pomimo że preferowaną drogą żywienia pacjentów z prawidłowo funkcjonującym przewodem pokarmowym jest EN, istnieją takie stany kliniczne, w których konieczne jest wdrożenie PN. Mieszanina do żywienia pozajelitowego stanowi emulsję typu olej w wodzie zawierającą wszystkie niezbędne składniki odżywcze, tj. aminokwasy, glukozę, tłuszcze, elektrolity, wodę, witaminy i pierwiastki śladowe. Dożylna podaż takiego leku wymaga zapewnienia odpowiedniego dostępu naczyniowego. W przypadku krótkotrwałego (< 7 dni) PN mieszanina może być podawana do żył obwodowych przez kaniulę dożylną. Parametrem limitującym możliwość podania obwodowego mieszaniny do żywienia pozajelitowego jest jej osmolarność. Do obwodowych naczyń żylnych można podawać leki, których osmolarność nie przekracza 1000 mOsm/l. W przypadku podaży preparatów o wyższej osmolarności lub stosowania PN przez dłuższy czas (> 7 dni), konieczne jest wykorzystanie dostępu do centralnych naczyń żylnych (cewnik centralny, port naczyniowy). Taka procedura wiąże się z podwyższonym ryzykiem infekcji oraz powikłaniami związanymi z uzyskaniem i utrzymaniem dostępu do żyły centralnej i z tego względu uważana jest za ryzykowną. Powikłania mechaniczne PN wiążą się z uszkodzeniem drenu cewnika lub jego zatkanie, np. przez agregaty tłuszczowo-elektrolitowo-białkowe, leki i skrzepy krwi. Samo umiejscowienie cewnika w żyłę główną może doprowadzić do zakrzepicy lub zatorowości płucnej i w konsekwencji do śmierci pacjent. Do powikłań septycznych należą: kolonizacja cewnika, zakażenie miejsca wyprowadzenia cewnika oraz zakażenie krwi związane z cewnikiem [13]. Drobnoustrojami, które najczęściej wywołują zakażenia odcewnikowe są: *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Zakażenia uważane są za jedno z najniebezpieczniejszych powikłań późnych, a śmiertelność związaną z tym powikłaniem szacuje się nawet na 25% [13]. Z tego powodu duży nacisk kładzie się na profilaktykę polegającą na dezynfekcji i zabezpieczeniu miejsca wkłucia środkami antyseptycznymi, uniemożliwiający tworzenie się biofilmu.

Prawidłowo zaplanowana i przeprowadzona interwencja żywieniowa może zminimalizować liczbę powikłań, skrócić czas pobytu pacjenta w szpitalu oraz obniżyć koszty leczenia [11]. Coraz większą wagę przywiązuje się do wsparcia żywieniowego w okresie okołoperacyjnym. Protokół kompleksowej opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia (*Enhanced Recovery After Surgery*, ERAS) powstał w 2001 r. i zmienił sposób opieki nad pacjentem chirurgicznym. Protokół ERAS opisuje postępowanie dotyczące farmakoterapii, w tym znieczulenia i analgezji pooperacyjnej, płynoterapii, żywienia przed- i pooperacyjnego oraz mobilizacji [14-16]. Jednym z założeń filozofii ERAS jest poprawa stanu odżywienia pacjenta



przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, podanie odpowiednich preparatów odżywczych w dniu zabiegu oraz o ile to konieczne, włączenie odpowiedniej interwencji żywieniowej po zakończonym zabiegu. Pierwsza konsultacja lekarsko-dietetyczna powinna mieć miejsce co najmniej 14 dni przed planowanym zabiegiem. Protokół ERAS początkowo miał zastosowanie jedynie w operacjach okrężnicy [17]. Wytyczne te przyczyniły się do promowania szybszego powrotu do zdrowia pacjentów, m.in. po gastrektomii [18], resekcji trzustki [19], a także w chirurgii miednicy [20].

U około 30 – 50% ogółu chorych chirurgicznych, stwierdza się różnego stopnia niedożywienie, które może ulec pogłębieniu w wyniku nasilonego katabolizmu pooperacyjnego. W przypadku osób o znacznym stopniu niedożywienia, które poddano rozległym operacjom na przewodzie pokarmowym, istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność pomiędzy stanem odżywienia w okresie przedoperacyjnym a śmiertelnością pooperacyjną. Niedobory białka mogą doprowadzić do wielu groźnych następstw takich jak: upośledzenie gojenia ran i zespołań w obrębie przewodu pokarmowego, osłabienie odporności humoralnej i komórkowej, a także niewydolność wielonarządowa. Nie zaobserwowano natomiast istotnych korzyści klinicznych podczas leczenia żywieniowego chorych z umiarkowanym lub niewielkim niedożywieniem, u których włączono dietę doustną pokrywającą co najmniej 60% potrzeb białkowo-energetycznych w ciągu 7 dni po operacji. W celu zoptymalizowania procesu leczenia łagodnie niedożywionego pacjenta należy wdrożyć krótkoterminowe (7 – 10 dni) odżywianie wspomagające, polegające, np. na podaniu wysokoenergetycznych preparatów doustnych. Natomiast u ciężko niedożywionych pacjentów konieczne jest wprowadzenie dłuższego okresu przygotowania i połączenie go z ćwiczeniami fizycznymi [14 – 16]. Tradycyjne przygotowanie pacjenta do operacji polegało na podaniu ostatniego posiłku wieczorem przed planowanym zabiegiem, a następnie utrzymywanie przewodu pokarmowego w spoczynku do momentu postępowania operacyjnego. Uważano, że całonocny post przed zabiegiem operacyjnym jest nieszkodliwy i przydatny ze względu na przeświadczenie o istnieniu długiego okresu niedrożności porażennej przewodu pokarmowego po zastosowanym znieczuleniu. W ostatnim czasie wiele narodowych towarzystw anestezyjologicznych zmieniło wytyczne dotyczące przedoperacyjnego przygotowania pacjenta i obecnie w przypadku procedur planowych, zaleca się przyjmowanie klarownych płynów nawet do 2 – 3 godzin przed znieczuleniem [21, 22]. Taka podaż okazał się bezpieczna dla pacjentów, a przy tym prowadziła do zmniejszenia dyskomfortu pragnienia, niepokoju i pozwalała uniknąć odwodnienia. Wykazano, że podanie tuż przed zabiegiem operacyjnym izoosmotycznego napoju bogatego w węglowodany minimalizuje ryzyko pooperacyjnej insulinooporności [21, 22], nie wpływa na szybkość

opróżniania żołądka [22], nie zwiększa ryzyka aspiracji [23] i poprawia samopoczucie po zabiegu [24].

Żywnienie kliniczne, zarówno EN jak i PN, na stałe wpisało się do schematów leczenia szpitalnego. Dziś nikt już nie kwestionuje konieczności utrzymywania odpowiedniego stanu odżywienia pacjenta i związku pomiędzy niedożywieniem a ryzykiem niepowodzenia terapii. Interwencja żywieniowa, szczególnie PN, w sposób istotny wpływa na poprawę leczenia i minimalizację kosztów hospitalizacji. Z drugiej strony PN jest нефизjologiczną metodą odżywiania i wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji oraz powikłań metabolicznych. Dodatkowo podaż mieszaniny żywieniowej często współlistnieje z infuzją innych leków parenteralnych, co implikuje przerywanie podaży żywienia i/lub łączenie dwóch preparatów (mieszaniny do żywienia pozajelitowego i innego leku parenteralnego) w jedną infuzję, co rodzi ryzyko powstawania interakcji. Z tego względu uzasadnione wydaje się prowadzenie badań potwierdzających możliwość dodawania leków do mieszanin żywieniowych lub ich łącznego podawania przez łącznik Y.

## 2. Część teoretyczna

### 2.1. Rekomendacje dotyczące stosowania żywienia klinicznego

W zależności od sytuacji klinicznej wytyczne Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) określają różny zalecany czas rozpoczęcia interwencji żywieniowej. W przypadku pacjentów krytycznie chorych i z wieloma chorobami współistniejącymi, interwencję żywieniową należy rozpocząć w czasie 24 – 48 h, jeżeli przewiduje się brak możliwości włączenia odżywiania doustnego, pokrywającego 100% zapotrzebowania w ciągu 3 dni [11, 25, 26]. Jeśli są do tego wskazania, PN u pacjentów krytycznie chorych należy wdrożyć w ciągu 3 – 7 dni [25], a u pacjentów chirurgicznych w czasie 7 dni [27]. W przypadku pacjentów onkologicznych PN należy rozpocząć, gdy doustna lub dojelitowa podaż nie zapewnia 60% zapotrzebowania energetycznego w czasie 10 dni [28]. Podobnie, w przypadku pacjentów geriatrycznych PN należy wdrożyć, jeśli przewiduje się, że żywienie doustne lub EN będzie niemożliwe przez 3 dni lub dostarczy mniej niż 50% zapotrzebowania na składniki odżywcze przez okres dłuższy niż 7 dni [29]. Należy zauważyć, że zarówno chemio- jak i radioterapia nie są przeciwwskazaniami do prowadzenia EN i PN. Również wiek pacjenta nie dyskwalifikuje go z wdrożenia interwencji żywieniowej, choć rekomenduje się by u pacjentów geriatrycznych EN i PN stosować jedynie w sytuacji, gdy istnieje realna szansa na poprawę stanu zdrowia i/lub jakości życia pacjenta [29].

W przypadku innych jednostek chorobowych, wskazania do rozpoczęcia interwencji żywieniowej uzależnione są od stanu zdrowia i stanu odżywienia przed wystąpieniem choroby. W łagodnym zapaleniu trzustki spontaniczne wyzdrowienie ze wznowieniem doustnego przyjmowania pokarmów występuje zwykle w ciągu 3 – 7 dni, dlatego EN i PN są wskazane jedynie u pacjentów niedożywionych lub u których przewiduje się dłuższy czas niezdolności do przyjmowania posiłków doustnie. W przypadku pacjentów z zapaleniem trzustki i wskazaniem do rozpoczęcia PN, należy podawać odpowiednie leki w celu wyrównania hemodynamicznego, co zwykle odbywa się w czasie 24 – 48 h [30].

Wskazania i przeciwwskazania do PN w przypadku ostrej niewydolności nerek są porównywalne do wskazań u innych pacjentów w stanie krytycznym. W innych chorobach nerek EN należy wdrożyć u pacjentów wykazujących wysoką utratę białka i przyjmujących mniej niż 20 kcal/kg m.c./dobę [31]. Niewydolność wątroby związana z chorobą alkoholową

jest wskazaniem do natychmiastowego wdrożenia PN, jeśli EN lub doustne żywienie nie są wystarczające. W przypadku niewydolności wątroby o innej przyczynie PN należy rozpocząć, gdy żywienie doustne lub EN nie będą mogły być stosowane dłużej niż 3 dni [32]. Pacjenci z zespołem krótkiego jelita często wymagają żywienia przez pierwsze 7 – 10 dni po operacji. W zależności od umiejscowienia zespolenia i długości pozostawionego odcinka jelita, żywienie doustne może być wznowione lub konieczne jest kontynuowanie PN [33]. Niezależnie od przyczyn rozpoczęcia PN, pacjenci, którzy nie muszą kontynuować hospitalizacji, a wskazane jest u nich odżywianie drogą dożylną mogą zostać objęci programem PN w warunkach domowych (*Home Parenteral Nutrition*, HPN). Jedynym przeciwwskazaniem do zastosowania tego rodzaju procedury jest oczekiwany krótki okres przeżycia pacjenta [34]. Oprócz wskazań i zaleconego czasu wdrożenia interwencji żywieniowej wytyczne ESPEN określają również zapotrzebowanie na poszczególne składniki odżywcze i ogólne zapotrzebowanie energetyczne (Tabela 1). Rekomendowaną metodą obliczania wydatku energetycznego jest kalorymetria pośrednia, a w przypadku braku dostępu do tej metody, stosuje się równania predykcyjne zależne od masy ciała [25, 26]. W wytycznych dotyczących pacjentów intensywnej terapii Singer i wsp. [25] podkreślają, że jeżeli wydatek energetyczny oszacowany jest za pomocą równania matematycznego, należy wdrożyć żywienie hipokaloryczne (< 70% obliczonego wydatku energetycznego) i zwiększać podaż w czasie pierwszych 7 dni.

## **2.2. Żywienie dojelitowe vs. żywienie pozajelitowe**

Wyniki metaanaliz porównujących wpływ rodzaju interwencji żywieniowej na bezpieczeństwo i rokowanie pacjentów różnią się w zależności od wybranej grupy badawczej [35 – 43]. Metaanaliza 27 badań randomizowanych porównująca stosowanie PN ze standardowymi procedurami polegającymi głównie na podaży diety doustnej i infuzji dożylnej glukozy nie wykazała wpływu PN na wskaźnik śmiertelności pacjentów chirurgicznych, a wręcz przeciwnie w przypadku pacjentów niedożywionych, podaż mieszaniny do żywienia pozajelitowego związana była z obniżeniem wskaźnika komplikacji [35]. Braunschweig i wsp. [36] porównali bezpieczeństwo stosowania PN, EN i standardowych procedur u 1828 pacjentów i wykazali, iż EN wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań septycznych w porównaniu z PN. Jednak, co interesujące, podobnie jak w badaniu Heyland'a i wsp. [35], w grupie pacjentów niedożywionych otrzymujących PN śmiertelność i ryzyko infekcji były mniejsze niż w grupie, u której zastosowano standardowe procedury [36].

**Tabela 1.** Rekomendacje ESPEN w różnych stanach klinicznych [35 – 44]

Rekomendacje ESPEN	Wskazania / rozpoczęcie żywienia	Dobowe zapotrzebowanie energetyczne	Dobowe zapotrzebowanie na aminokwasy	Dobowe zapotrzebowanie na glukozę	Dobowe zapotrzebowanie na tłuszcze
<b>Intensywna terapia Singer i wsp., 2019 [25]</b>	<p>Żywienie kliniczne powinno być rozważone dla każdego pacjenta pozostającego w OIT dłużej niż 48 h.</p> <p>EN należy wdrożyć w ciągu 48 h, jeśli podaż doustna jest niemożliwa.</p> <p>PN należy wdrożyć w ciągu 3 – 7 dni w przypadku przeciwwskazań do EN.</p>	20 – 25 kcal/kg m.c.	1,3 g/kg m.c.	Max. 5,0 mg/kg m.c./min	Max. 1,5 g/kg m.c.
<b>Chirurgia Braga i wsp., 2009 [27]</b>	PN należy wdrożyć u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować i wchłaniać pokarmów podawanych doustnie lub dojelitowo przez co najmniej 7 dni.	25 kcal/kg idealnej m.c.; w warunkach ciężkiego stresu 30 kcal/kg idealnej m.c.	1,5 g/kg idealnej m.c. lub około 20% EE	Stosunek energii: aminokwasy:glukoza:tłuszcze 20:30:50 lub glukoza:tłuszcze 50:50, 60:40 lub 70:30	
<b>Zespół krótkiego jelita Van Gossum i wsp., 2009 [33]</b>	Żywienie kliniczne konieczne przez pierwsze 7 – 10 dni po operacji.	0,85 – 1,5 x REE 25 – 33 kcal/kg m.c.	1,0 – 1,5 g/kg m.c.	Brak rekomendacji	Max. 1,0 g/kg m.c.
<b>Onkologia Bozzetti i wsp., 2009 [28]</b>	<p>Najczęściej wymagane krótkotrwałe PN.</p> <p>PN należy wdrożyć, gdy doustna lub dojelitowa podaż nie zapewnia min. 60% zapotrzebowania energetycznego w czasie 10 dni.</p>	20 – 25 kcal/kg m.c. dla pacjentów hospitalizowanych; 25 – 30 kcal/kg m.c. dla pacjentów ambulatoryjnych	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	U pacjentów z insulinoopornością Stosunek energii: glukoza:tłuszcze 50:50
<b>Geriatrya Volkert i wsp., 2018 [29]</b>	<p>Jeśli EN jest wskazane należy je wdrożyć jak najszybciej.</p> <p>PN należy wdrożyć, jeżeli przewiduje się, że żywienie doustne i EN będzie niemożliwe powyżej 3 dni lub &lt; 50% podaży powyżej 7 dni.</p>	30 kcal/kg m.c.	Min. 1,0 g/kg m.c.	Brak rekomendacji	

<b>Wielochorobowość Gomes i wsp., 2017 [26]</b>	EN lub PN należy wdrożyć w ciągu 48 h.	EE 27 kcal/kg aktualnej m.c. (> 65 lat)  REE 18 – 20 kcal/kg m.c.  REE 30 kcal/kg m.c. w ciężkim niedożywieniu	Min. 1,0 g/kg m.c.	Brak rekomendacji	
<b>HPN Staun i wsp., 2009 [34]</b>	HPN jest wskazane u pacjentów, którzy mogą pozostać w domu, a nie są w stanie odżywiać się doustnie lub dojelitowo i istnieje ryzyko śmierci z powodu niedożywienia.  HPN nie jest zalecany dla pacjentów z oczekiwanym krótkim okresem przeżycia.	20 – 35 kcal/kg m.c	0,8 – 1,0 g/kg m.c.	Max.7,0 mg/kg m.c./min  100 – 150 kcal energii pozabiałkowej/g N	1,0 g/kg m.c. w HPN > 6 miesięcy  Stosunek energii: Glukoza:tłuszcze 60:40
<b>Choroby wątroby Plauth i wsp., 2009 [32]</b>	PN należy wdrożyć, jeśli podaż doustna lub EN jest niemożliwa dłużej niż 3 dni.  U pacjentów z chorobą alkoholową PN należy wdrożyć bez opóźnienia, jeśli EN lub doustne żywienie nie są wystarczające.	1,3 x REE	1,2 – 1,5 g/kg m.c.  0,8 – 1,2 g/kg m.c. w ostrej niewydolności wątroby	2,0 – 3,0 g/kg m.c.  50-60% energii pozabiałkowej u pacjentów z chorobą alkoholową	0,8 – 1,2 g/kg m.c.
<b>Ostre zapalenie trzustki Gianotti i wsp., 2009 [30]</b>	EN i PN są wskazane u pacjentów niedożywionych lub gdy okres głodu jest przewidziany dłużej niż 5–7 dni. Jeśli EN jest wskazane należy je wdrożyć jak najszybciej.  PN należy wdrożyć jedynie, gdy EN jest niemożliwe.	Energia pozabiałkowa: 25 – 30 kcal/kg m.c.	Brak rekomendacji  Aminokwasy podawane pozajelitowo nie wpływają na funkcję i wydzielanie trzustki.	Brak rekomendacji  Węglowodany podawane pozajelitowo nie wpływają na funkcję i wydzielanie trzustki.	0,8 – 1,5 g/kg m.c.
<b>Choroby nerek Cano i wsp., 2009 [31]</b>	W ostrej niewydolności nerek PN jest wskazane, jeśli żywienie doustne lub EN jest niemożliwe.  EN należy wdrożyć u pacjentów wykazujących wysoką utratę białka i przyjmujących mniej niż 20 kcal/kg m.c./dobę.	30 – 40 kcal/kg m.c.  30 – 35 kcal/kg m.c. u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek	1,1 – 1,5 g/kg m.c.	Brak rekomendacji	

m.c. - masa ciała; EE - *Energy Expenditure*, wydatek energetyczny; REE - *Resting Energy Expenditure*, spoczynkowy wydatek energetyczny

Badanie przeprowadzone na 2388 krytycznie chorych pacjentach w 33 ośrodkach ujawniło brak różnic w zakresie śmiertelności, wskaźnika komplikacji (infekcji) oraz długości hospitalizacji pomiędzy pacjentami żywionymi dojelitowo i pozajelitowo [37].

Pacjenci krytycznie chorzy często wymagają dodatkowych interwencji medycznych, takich jak korzystanie z respiratora, prowadzenie dializy czy podaż silnie działających leków. Badanie NUTRIREA-2 objęło 2410 pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji i podaży leków wazopresyjnych. Wyniki nie wykazały przewagi EN nad PN. Udowodniono natomiast, że u pacjentów we wstrząsie wczesne izokaloryczne EN nie zmniejszyło śmiertelności, ani ryzyka wtórnych zakażeń, ale wiązało się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z wczesnym izokalorycznym PN [38].

Inną grupą pacjentów, u których często rozważa się włączenie PN są pacjenci onkologiczni. Metaanaliza 18 badań randomizowanych, obejmujących 2540 pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego poddanych poważnym zabiegom chirurgicznym, wykazała skrócenie okresu hospitalizacji i szybszy wzrost stężenia albumin u pacjentów otrzymujących EN w porównaniu z PN [39]. W metaanalizie obejmującej 29 badań randomizowanych dotyczących interwencji żywieniowej u 2552 pacjentów chirurgicznych poddanych operacjom na przewodzie pokarmowym potwierdzono korzystny wpływ EN w kontekście obniżenia wskaźnika komplikacji (infekcji), poprawy trwałości zespolenia oraz skrócenia okresu hospitalizacji [40]. Podobnie, w przypadku pacjentów z ciężkim zapaleniem trzustki wykazano pozytywny wpływ EN w porównaniu z PN. Metaanaliza 5 badań klinicznych obejmujących 348 pacjentów wykazała, że EN może pomóc w zmniejszeniu ogólnej śmiertelności i wskaźnika niewydolności wielonarządowej i powinno być zalecane jako preferowane wsparcie żywieniowe dla pacjentów w tym stanie [41].

Żywnienie kliniczne stosuje się również we wczesnej fazie pooperacyjnej u pacjentów z resekcją przełyku. W metaanalizie 10 badań porównujących efekty kliniczne podaży EN i PN u pacjentów po ezofagektomi z powodu raka przełyku wykazano, że wczesne wsparcie pooperacyjne EN może zmniejszyć liczbę ciężkich powikłań, takich jak powikłania płucne i utrata szczelności zespolenia, w porównaniu z PN [42]. W metaanalizie dotyczącej pacjentów po cystektomii stwierdzono, że EN ma znaczący wpływ na zmniejszenie powikłań infekcyjnych i kosztów leczenia w porównaniu z PN. Jednak, co ciekawe, nie miało ono istotnego wpływu na śmiertelność, pooperacyjną niedrożność porażenną jelit oraz długość pobytu w szpitalu [43].

### 2.3. Żywnienie immunomodulujące

Tradycyjne podejście do kwestii żywienia klinicznego polegało na podaży składników odżywczych w celu utrzymania beztłuszczowej masy ciała oraz łagodzenia skutków procesów katabolicznych, tj. minimalizacji ujemnego bilansu energetycznego i azotowego oraz utrzymania prawidłowej funkcji narządów i układów. Współczesna koncepcja terapii żywieniowej podnosi kwestię nie tylko utrzymania beztłuszczowej masy ciała i stanu odżywienia pacjenta, ale również wpływu żywienia na modulowanie odpowiedzi immunologicznej, łagodzenie reakcji metabolicznej na stres, ograniczenia oksydacyjnego uszkodzenia komórek oraz wpływu na proces gojenia się ran. Zastosowanie składników mogących mieć właściwości modulujące układ odpornościowy, takich jak glutamina, arginina, nukleotydy, kwasy tłuszczowe omega-3, kwas gamma-linolenowy, L-karnityna i tauryna, może zasadniczo wpłynąć na proces zdrowienia pacjenta [44]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż brak jest dużych wielośrodkowych randomizowanych badań potwierdzających pozytywny wpływ tych substancji w poszczególnych jednostkach chorobowych. Jednocześnie nie potwierdzono również ich negatywnego działania, dlatego są coraz częściej stosowane u pacjentów.

Podawanie preparatów wzbogaconych w wybrane aminokwasy może być uzasadnione, np. u pacjentów z ciężkim urazem, u których obserwuje się obniżone stężenia glutaminy, argininy, cytruliny i tauryny we krwi [45 – 47]. Suplementacja żywienia pozajelitowego tymi aminokwasami w dawkach wyższych niż standardowe może przynieść poprawę wyników leczenia. Dotychczas w praktyce klinicznej stosuje się suplementacje PN glutaminą. Glutamina, warunkowo niezbędny aminokwas, jest prekursorem syntezy nukleotydów i substratem glukoneogenezy wątrobowej. Stanowi ważne źródło energii dla komórek szybko dzielących się i odnawiających, dlatego pozytywnie wpływa na nabłonek przewodu pokarmowego i limfocyty. Niedobór glutaminy może mieć miejsce w warunkach stresu katabolicznego, kiedy w wyniku jej zwiększonego metabolizmu i pomimo intensywnego uwalniania z mięśni szkieletowych, obserwuje się znaczne spadki jej stężenia we krwi. Szczególnie narażone narządy na niedobór glutaminy to: wątroba, przewód pokarmowy i nerki. Stosowanie glutaminy u pacjentów onkologicznych może pozytywnie wpłynąć na funkcjonowanie układu odpornościowego, jednak w niektórych przypadkach, takich jak nowotwór piersi, należy jej unikać. W badaniach *in vitro* wykazano bowiem negatywne działanie glutaminy w przypadku niektórych linii raka piersi [48]. Niedobór glutaminy przyczynia się do dysfunkcji układu immunologicznego i zwiększonej śmiertelności [45, 49]. Metaanalizy randomizowanych badań sugerują, że suplementacja glutaminy i przeciwutleniaczy u pacjentów w stanie krytycznym

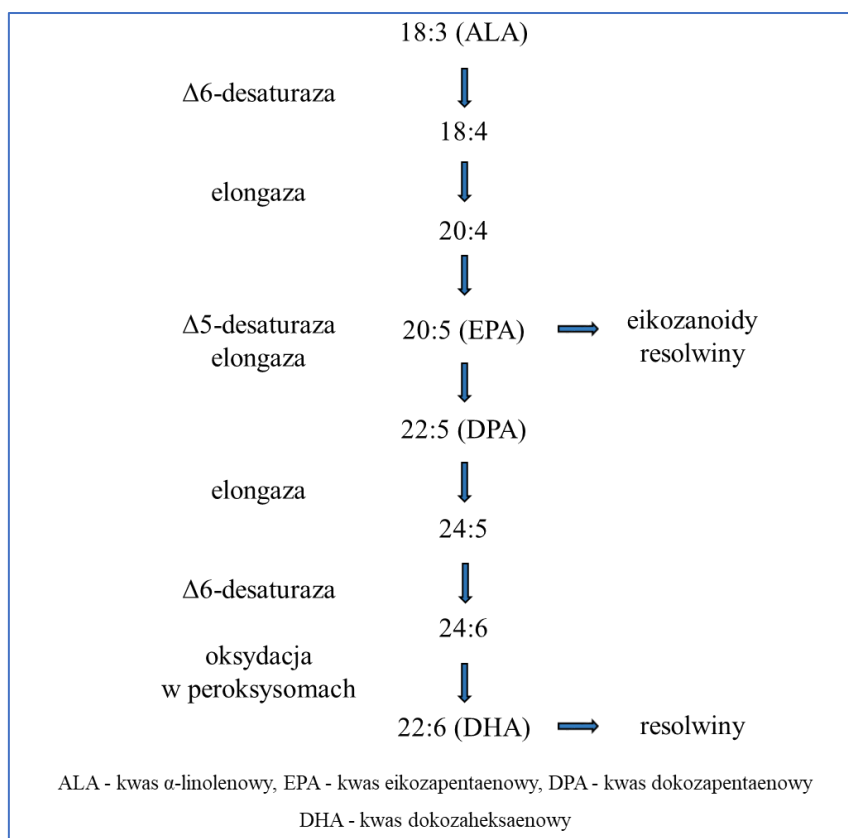


może wiązać się z przedłużeniem czasu przeżycia [50, 51]. Równocześnie jednak badanie kliniczne przeprowadzone na grupie 1223 krytycznie chorych wykazało, iż podawanie glutaminy w porównaniu z placebo nie wiązało się z żadnymi korzyściami klinicznymi, a wręcz przeciwnie, mogło być związane ze zwiększoną śmiertelnością [52].

Pacjenci z rozległymi ranami pooperacyjnymi lub ranami powstałymi w wyniku urazu mogą wymagać podawania diet dojelitowych wzbogaconych w argininę. Jest to warunkowo niezbędny aminokwas, który odgrywa istotną rolę w przemianach azotu, a tym samym w syntezie białek. Arginina uczestniczy w syntezie tlenu azotu i poliamin, dodatkowo stymuluje wydzielanie hormonu wzrostu, glukagonu, insuliny, prolaktyny i somatostatyny. Jej brak w diecie upośledza syntezę białek oraz przedłuża proces gojenia ran [47].

Diety immunomodulujące mogą być także wzbogacone w nukleotydy. Związki te uczestniczą w prawie wszystkich procesach biochemicznych, stanowią źródło energii w komórce, regulują przemianę materii oraz pośredniczą w wielu szlakach metabolicznych. Stany zwiększonego zapotrzebowania na nukleotydy to ciężki zabieg operacyjny, uraz oraz zespół septyczny. W tych sytuacjach występuje znacząco zwiększony katabolizm nukleotydów, który przewyższa ich syntezę *de novo* i resyntezę. Tkanki szybko proliferujące, takie jak nabłonek jelit, komórki układu odpornościowego i krwiotwórczego są szczególnie narażone na niedobory nukleotydów. Uważa się, że suplementacja nukleotydami przyspiesza regenerację kosmków jelitowych i poprawia funkcje układu immunologicznego [11].

Stosowanie emulsji lipidowych, zawierających odpowiednie wielonienasycone kwasy tłuszczowe, może prowadzić do zwiększenia przeżywalności i skrócenia czasu hospitalizacji [11, 53, 54]. Źródłem kwasów eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), zarówno w PN jak i EN, jest olej rybny bogaty w kwasy tłuszczowe omega-3. EPA i DHA ulegają przemianom do przeciwzapalnych prostaglandyn, leukotrienów, resolwin, protektyn i marezyn, które kompensują prozapalne mediatory powstające z kwasu arachidonowego (Ryc. 1) [12]. Poza tym, pozytywne modulowanie procesu zapalnego polega również na wbudowywaniu EPA i DHA w błony komórkowe, co powoduje zmniejszenie stężenia kwasu arachidonowego w błonach fosfolipidowych i w konsekwencji zmniejszenie wytwarzania prozapalnych eikozanoidów [54]. Prekursorem kwasów omega-3 jest kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA), jednak nie bierze on udziału w modyfikowaniu reakcji zapalnych. Wynika to z bardzo małego powinowactwo tego kwasu do  $\Delta 6$ -desaturazy, enzymu dokonującego konwersji ALA do biologicznie czynnych kwasów tłuszczowych (EPA i DHA). Wydajność przemiany ALA do EPA wynosi bowiem  $< 0,3\%$ , a ALA do DHA  $< 0,01\%$  [12, 53].



**Ryc. 1.** Metabolizm kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 [55]

## 2.4. Emulsje tłuszczowe stosowane w żywieniu klinicznym

Emulsje tłuszczowe stosowane w PN można podzielić na trzy grupy: emulsje pierwszej generacji na bazie oleju sojowego, emulsje drugiej generacji, zawierające oprócz oleju sojowego olej kokosowy i/lub oliwę z oliwek oraz emulsje trzeciej generacji (immunomodulujące) zawierające dodatkowo olej rybny. Emulsje na bazie oleju sojowego zawierają głównie triglicerydy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*Long Chain Triglycerides*, LCT), z których większość stanowią wielonienasycone kwasy tłuszczowe (*Polyunsaturated Fatty Acids*, PUFA). 50% Kwasów tłuszczowych obecnych w tym oleju to kwas linolowy, a 7% to kwas ALA [56]. Zastosowanie emulsji lipidowej na bazie tego oleju zapewnia odpowiednią podaż niezbędnych kwasów tłuszczowych, jednak wysoki stosunek kwasów omega-6 do kwasów omega-3 może wpływać niekorzystnie na odpowiedź immunologiczną. Na podstawie wieloletnich obserwacji klinicznych stwierdzono, że nadmierna podaż LCT zwiększa syntezę eikozanoidów i może mieć efekt prozapalny i immunosupresyjny. Wynika to z metabolizmu kwasów omega-6, które w organizmie ulegają przemianom do kwasu arachidonowego, a ten z kolei do reaktywnych prostaglandyn,

leukotrienów i prostacyklin, które nasilają procesy zapalne, upośledzają odpowiedź immunologiczną oraz powodują zaburzenie struktur błon komórkowych [56]. Szczególnie ważne jest ograniczenie podaży LCT u pacjentów krytycznie chorych, z sepsą oraz poważnymi obrażeniami ze względu na możliwość zwiększenia syntezy leukotrienów i prostaglandyn nasilających układową odpowiedź zapalną. Ponadto wysokie stężenie fitosteroli (300 mg/100 g oleju) [57] w oleju sojowym może prowadzić do cholestazy i chorób wątroby związanych z żywieniem pozajelitowym [58].

Ze względu na niebezpieczne konsekwencje stosowania emulsji lipidowych opartych wyłącznie na LCT, opracowano emulsje zawierające inne rodzaje kwasów tłuszczowych. Obecnie dostępne są kolejne generacje emulsji lipidowych, które oprócz LCT, pochodzącego z oleju sojowego, zawierają triglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*Medium Chain Triglycerides*, MCT) pochodzące z oleju kokosowego, oliwę z oliwek i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 pochodzące z oleju rybnego.

Olej kokosowy nie może być stosowany w żywieniu pozajelitowym jako jedyne źródło lipidów, ponieważ zawiera zbyt mało niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Z tego względu opracowano emulsję tłuszczową zawierającą olej kokosowy i olej sojowy w równych ilościach (MCT/LCT 50:50), a obserwacje kliniczne potwierdziły korzyści terapeutyczne takiego połączenia [59]. MCT są bardziej odporne na peroksydację, nie gromadzą się w wątrobie, nie muszą być transportowane w organizmie w postaci chylomikronów [60]. Transport MCT do mitochondriów nie jest zależny od karnityny, co sprawia, że MCT są szybkim źródłem energii. MCT ulegają znacznie szybszej hydrolizie, całkowitemu utlenianiu oraz eliminacji w porównaniu z LCT. Są preferowanym substratem energetycznym, zwłaszcza w przypadku zaburzeń rozkładu i/lub wykorzystania LCT, np. w przypadku niedoboru lipazy lipoproteinowej, karnityny lub upośledzenia systemu transportu zależnego od karnityny. Podanie pacjentowi krytycznie choremu lub z zaburzeniami utleniania LCT jedynie tego rodzaju lipidów może doprowadzić do ich reestryfikacji i zmagazynowania w tkance tłuszczowej. Z kolei podanie emulsji zawierającej zarówno MCT jak i LCT ma pozytywny wpływ na funkcje wątroby, sprzyja zachowaniu integralności jelit oraz powoduje zmniejszenie produkcji czynnika martwicy nowotworów [59, 60].

Innym źródłem lipidów jest oliwa z oliwek. Głównym kwasem tłuszczowym występującym w tym oleju jest kwas oleinowy (18:1) [61], który może wpływać na funkcje immunologiczne, takie jak agregacja neutrofilii i ich zdolność do fagocytozy, migracja leukocytów, proliferacja komórek T i wytwarzanie reaktywnych form tlenu [62]. Oliwa z oliwek jest dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej stosowanie nie zwiększa ryzyka zaburzeń lipidowych i uszkodzeń

komórek wątrobowych [62, 63]. U pacjentów otrzymujących tego typu emulsję tłuszczową poziom kwasów tłuszczowych we krwi jest normalizowany, zmniejsza się peroksydacja lipidów, wzrasta poziom witaminy E i zmniejsza się proces zapalny z powodu wysokiej zawartości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i niskiej zawartości PUFA [64].

## **2.5. Żywnienie kliniczne w wybranych jednostkach chorobowych**

### **Żywnienie kliniczne w onkologii**

Stan odżywienia pacjentów z chorobą nowotworową jest ważnym czynnikiem wpływającym na cały proces leczenia. Niedożywienie i wyniszczenie związane z postępującym procesem nowotworowym występują u 85% chorych i są bezpośrednią przyczyną zgonu w terminalnym okresie leczenia u 20% pacjentów [48]. Według wytycznych ESPEN, pacjenci onkologiczni powinni być regularnie badani pod kątem ryzyka wystąpienia lub obecności niedożywienia. U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem opieki paliatywnej, należy dostarczać taką ilość energii i substancji odżywczych, która odpowiada faktycznemu zapotrzebowaniu danego pacjenta. W przypadku nudności, wymiotów, braku łaknienia lub innych powikłań, uniemożliwiających przyjmowanie diety doustnej, należy wdrożyć odpowiednią interwencję żywieniową stopniowo, rozpoczynając od ONS przez EN, a jeśli to konieczne kończąc na PN. Rozpoczynając żywienie kliniczne należy mieć na uwadze korzyści i ryzyko związane z podjętą interwencją żywieniową, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [65]. PN, standardowe EN oraz EN wzbogacone w składniki immunomodulujące są szeroko stosowane u pacjentów z nowotworami żołądka i jelit poddawanych zabiegom chirurgicznym. Nadal brak jest konsensusu, co do wyboru jednego, optymalnego postępowania u pacjentów w okresie pooperacyjnym. Metaanaliza 30 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 3854 pacjentów wykazała, że wczesne stosowanie EN u pacjentów z nowotworem przewodu pokarmowego po operacji może znacznie zmniejszyć powikłania pooperacyjne i skrócić czas pobytu w szpitalu. Według Yan i wsp. [66] EN powinno być stosowane z wyboru, podczas gdy stosowanie PN powinno być ograniczone jedynie do pacjentów z ciężką nietolerancją EN. Korzyści z wczesnego stosowania EN zostały również wykazane w badaniu Nikniaz i wsp. [67] u pacjentów z nowotworami żołądka. Wyniki potwierdziły pozytywny wpływ tego rodzaju interwencji żywieniowej na stan odżywienia, odpowiedź immunologiczną, a także skrócenie czasu hospitalizacji [67].

Stosowanie diet immunomodulujących u pacjentów onkologicznych jest kontrowersyjne. Najczęściej stosowanymi substancjami modulującymi układ immunologiczny są kwasy

tłuszczowe omega-3. Dodawane są one zarówno do EN, jak i PN. W metaanalizie Xie i Chang [68] oceniali wpływ żywienia immunomodulującego (PN i EN) na liczbę powikłań pooperacyjnych u pacjentów z rakiem jelita grubego. Badacze wykazali, że krótkotrwałe podawanie diet wzbogaconych w kwasy omega-3 było związane ze zmniejszeniem liczby infekcji pooperacyjnych, obniżeniem liczby cytokin zapalnych i skróceniem pobytu w szpitalu [68]. W przypadku pacjentów po resekcji żołądka lub jelita obserwowano pozytywny wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 w EN i PN na odpowiedź immunologiczną i wyniki leczenia [69, 70].

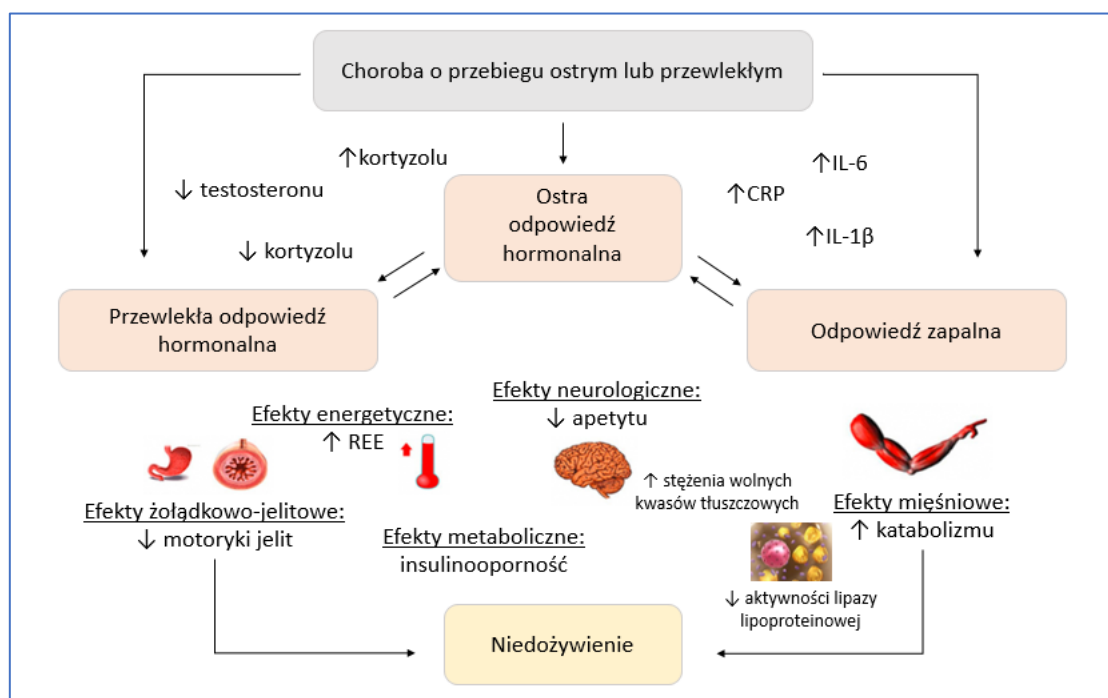
### **Żywienie kliniczne w zespole krótkiego jelita**

Zespół krótkiego jelita (*Short Bowel Syndrome*, SBS) to stan, w którym z powodu uszkodzenia funkcji jelita cienkiego lub jego znacznej resekcji doszło do upośledzenia wchłaniania makroskładników odżywczych i/lub wody i elektrolitów poniżej minimum niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania organizmu. SBS należy do chorób rzadkich i dotyka od 0,005‰ do 0,01‰ pacjentów [71]. Głównymi przyczynami SBS są zawał krezki, wtórne niedokrwienie tętnic lub żył trzewnych (około 45% przypadków), przewlekła enteropatia, np. popromienna (25% przypadków), komplikacje chirurgiczne (10% przypadków) oraz choroba Crohna (5 – 10% przypadków). Pozostałe 10 – 15% to inne rzadkie sytuacje kliniczne [72]. Ryzyko wystąpienia niewydolności jelit uzależnione jest od budowy anatomicznej i długości pozostawionego odcinka jelit.

SBS wiąże się z wystąpieniem wyniszczających biegunek, w wyniku których wydzielanie i utrata płynów w odpowiedzi na pokarm przewyższa ilości przyjmowane. Jeśli biegunka przekracza 1000 ml/dobę, wymagana jest dodatkowa podaż cynku. Dodatkowo w związku ze znaczącym zmniejszeniem powierzchni wchłaniania, wynikającym z resekcji jelita, dochodzi do niedożywienia i znacznych nieprawidłowości w gospodarce wodno-elektrolitowej. W wyniku niedoboru sodu i magnezu dochodzi do niebezpiecznych zaburzeń stężenia potasu. Hipokalcemia może być spowodowana niedoborem magnezu i/lub witaminy D [73, 74]. Upośledzone wchłanianie lipidów prowadzi do zahamowania absorpcji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Ponadto po resekcji jelita krętego konieczne jest uzupełnianie witaminy B<sub>12</sub> (domięśniowo 1000 g przez 3 miesiące) [74]. Aby zapobiec niedoborom pokarmowym w okresie pooperacyjnym stosuje się PN, które stopniowo w czasie okresu adaptacyjnego zamienia się na EN. Taka podaż umożliwia poprawę współczynnika absorpcji średnio o 25% w porównaniu z kalorycznym odpowiednikiem żywienia doustnego u pacjentów z ileostomią lub zespoleniem jelita grubego [72 – 74].

## Żywnienie kliniczne w intensywnej terapii

U krytycznie chorych bardzo często dochodzi do zaniku mięśni oraz zaburzeń w gospodarce aminokwasów, glukozy i lipidów. Uważa się, że czynniki stresowe towarzyszące pacjentom krytycznie chorym powodują katabolizm białek mięśniowych, które dają możliwość przedłużonej glukoneogenezy i syntezy białek ostrej fazy w stanie niewystarczającej podaży aminokwasów [75]. Mechanizm powstawania niedożywienia u krytycznie chorych przedstawiono na rycinie 2 (wg [76]). Znaczne wykorzystanie aminokwasów przez tkankę niemięśniową może prowadzić do hipoaminoacidemii [77], co w konsekwencji, przy przedłużającym się okresie stresu, prowadzi do atrofii i degeneracji mięśni oraz znacznej utraty beztłuszczowej masy ciała [78]. Sugeruje się również, iż zwiększone zapotrzebowanie na białko związane jest z nasiloną syntezą cysteiny, aminokwasu ograniczającego szybkość syntezy glutationu. Mechanizm ten w sposób pośredni prowadzi do zahamowania stresu oksydacyjnego oraz zapobiega niedoborowi glutaminy w mięśniach i osoczu [45, 79, 80]. Zbyt mała podaż białka powoduje obniżony poziom białek osocza (albuminy, prealbuminy, transferyny, białek transportowych), zmniejszenie masy mięśniowej, zaburzoną funkcję narządów wewnętrznych i obniżoną odpowiedź immunologiczną. Ponadto zauważa się, że niektóre aminokwasy endogenne ze względu na zmieniony metabolizm u krytycznie chorych mogą stać się aminokwasami warunkowo egzogennymi [79].



**Ryc. 2.** Mechanizm powstawania niedożywienia u krytycznie chorych [76]  
(CRP - C-Reactive Protein, białko C-reaktywne, IL - interleukina,  
REE - Resting Energy Expenditure, spoczynkowy wydatek energetyczny)

Z tego względu podejmując interwencję żywieniową u pacjentów krytycznie chorych należy zwrócić uwagę nie tylko na ilość dostarczonych aminokwasów, ale również na ich skład i proporcje. Wytyczne ESPEN dotyczące podaży aminokwasów pacjentom krytycznie chorym sugerują dawkę 1,3 g/kg idealnej m.c./dobę [25]. Taka dawka uzasadniona jest wzmożonym katabolizmem i zwiększonym zapotrzebowaniem na białko. Kreymann i wsp. [81] w metaanalizie dotyczącej badań równowagi azotowej u 1107 pacjentów, zauważyli, że proteoliza (mierzona za pomocą stężenia azotu w moczu) jest znacznie zwiększona u pacjentów krytycznie chorych i wykładniczo związana z ciężkością stanu klinicznego pacjenta. Wolfe i wsp. [82] oraz Shaw i wsp. [83] wykazali, że u pacjentów z ciężkimi urazami, otrzymującymi odpowiednią liczbę kalorii, niezależnie od typu żywienia (EN lub PN), około jedna trzecia dostarczanych aminokwasów wykorzystywana jest do syntezy białek (anabolizm), a dwie trzecie ulegają katabolizmowi. Należy jednak zauważyć, że zbyt wysoka podaż białka może również prowadzić do niebezpiecznych powikłań w wyniku nasilonej urogenезy. W badaniu Nefro-Protective wykazano, że podawanie wysokich dawek aminokwasów (1,75 g/kg m.c./dobę) korelowało ze zwiększonym zapotrzebowaniem na terapię nerkozastępczą [84]. Zwiększona urogenезa, nieproporcjonalna do zmian stężenia kreatyniny w osoczu, prawdopodobnie wskazuje na katabolizm aminokwasów dostarczanych wraz z PN. U krytycznie chorych obserwuje się również podwyższone stężenie glukagonu, hormonu katabolicznego odpowiedzialnego między innymi za katabolizm aminokwasów. Podwyższony poziom glukagonu w osoczu odpowiedzialny jest z kolei za rozpad aminokwasów w wątrobie. Zjawisko to nasilone jest dodatkowo przez infuzję aminokwasów i nie chroni przed degradacją białek mięśniowych [85]. Dodatkowo podaż większej ilości białka prowadzi do termogenezy, czyli istotnego wzrostu temperatury ciała, często błędnie interpretowanej jako oznaka infekcji i leczonej antybiotykami. Podaż składników odżywczych znacznie przekraczająca zapotrzebowanie nasila wydatek energetyczny. Efekt termiczny żywienia (*Thermic Effect of Nutrition*, TEN) jest szczególnie niekorzystny u ciężko chorych z ograniczoną wydolnością oddechową lub krążenia. TEN zależy od podawanego substratu energetycznego i jest najwyższy w przypadku białka i aminokwasów (20 – 25% dostarczanej energii z białek i aminokwasów zamieniane jest na energię cieplną). Pozostałe składniki odżywcze charakteryzuje TEN o znacznie niższych wartościach (6 – 8% dla węglowodanów i 2 – 3% dla emulsji tłuszczowych) [85, 86].

Ferrie i wsp. [86] przebadali 120 osobową grupę krytycznie chorych pacjentów wymagających PN, porównując efekty po podaniu wysokiej (docelowo 1,2 g/kg m.c./dobę) i niskiej dawki aminokwasów (docelowo 0,8 g/kg m.c./dobę). Pierwszorzędownym punktem końcowym

w badaniu była siła uchwytu dłoni pacjentów, która nie różniła się istotnie statystycznie w obu grupach. Uścisk ręki pacjentów otrzymujących wyższe dawki aminokwasów był silniejszy w 7 dniu badania. Jednakże, zarówno krótkoterminowa, jak i długotrwała (6-miesięczna) śmiertelność w tej grupie chorych była liczbowo wyższa, choć nieistotna statystycznie. Wyniki te wskazują, iż podaż niższych dawek aminokwasów niż zalecane może nie mieć negatywnego wpływu na rokowanie pacjentów krytycznie chorych. Należy jednak zauważyć, iż pacjenci objęci badaniem oprócz różnej podaży aminokwasów otrzymywali różne dawki glukozy (wyższe u pacjentów otrzymujących mniej aminokwasów), co mogło wpłynąć na efekty końcowe badania [86]. Pomimo wielu doniesień popierających aktualne zalecenia towarzystw naukowych dotyczących podaży aminokwasów u pacjentów krytycznie chorych, nadal prowadzona jest dyskusja kwestionująca korzyści ze wczesnej suplementacji aminokwasami, która według niektórych autorów, może prowadzić do hamowania autofagii i procesu katabolicznego przez dostarczane aminokwasy [87]. Hamowanie autofagii obserwowano zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u krytycznie chorych pacjentów [88, 89]. Co więcej od dawna zakładano, że makroskładniki, a w szczególności aminokwasy, hamują, uważaną za pożądaną, hiperkataboliczną reakcję organizmu na ciężki uraz i stres. Rozpad białek mięśni, obserwowany u krytycznie chorych, uważany jest za proces adaptacyjny, mający na celu powstanie substratów niezbędnych do glukoneogenezy i dostarczenie glukozy do najważniejszych narządów i układów z punktu widzenia przeżycia organizmu [79]. Uważa się, że podawanie egzogennych aminokwasów hamuje proces uwalniania endogennych aminokwasów i stymuluje syntezę białek mięśniowych, a po przekroczeniu zdolności anabolicznej organizmu zostają one przekształcone w wątrobie do mocznika zwiększając urogenezę, co może doprowadzić zarówno do uszkodzenia wątroby, jak i nerek [90, 91].

Nadal prowadzony jest spór dotyczący czasu rozpoczęcia żywienia pozajelitowego u krytycznie chorych. W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu EPaNIC, obejmującym 4640 dorosłych krytycznie chorych pacjentów, porównano wczesne rozpoczęcie żywienia pozajelitowego (zgodne z europejskimi wytycznymi ESPEN [11]) z późną interwencją żywieniową (zgodną z wytycznymi amerykańskich i kanadyjskich towarzystw [92, 93]). U pacjentów otrzymujących późne żywienie pozajelitowe rzadziej dochodziło do infekcji, cholestazy, a także konieczności korzystania z terapii nerkozastępczej i wentylacji mechanicznej. Należy zwrócić jednak uwagę, iż niezależnie od zastosowanego schematu żywienia wskaźnik zgonów na oddziale intensywnej terapii oraz wskaźnik przeżycia po 90 dniach były w obu grupach zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie [94]. Dlatego też optymalny czas rozpoczęcia interwencji żywieniowej, dawka i skład mieszaniny



aminokwasów dla pacjentów w stanie krytycznym pozostają stale niejasne. Od samego początku stosowania PN, w latach 60-tych, zastanawiano się jak ograniczyć katabolizm u ciężko chorych pacjentów w OIT. Powstała wówczas koncepcja hiperalimentacji. Termin ten sugerował, że pacjenci niedożywieni lub ze zwiększonym katabolizmem powinni otrzymywać celowo więcej aminokwasów niż wynosi ich normalne zapotrzebowanie na składniki odżywcze [95]. Odpowiednio dobrane (bogate w białko i energię) żywienie pozajelitowe, zgodnie z koncepcją hiperalimentacji, miało zapobiegać katabolizmowi u ciężko chorych pacjentów. Jednakże jak wykazały późniejsze badania, podaż zbyt dużej ilości białka może przynieść więcej szkody niż korzyści.

Różnice we wnioskach w przytoczonych pracach są prawdopodobnie wynikiem niejednorodności grup badawczych. Pacjenci oddziału intensywnej terapii stanowią bardzo różnorodną grupę z powodu przyczyn hospitalizacji. Można wyróżnić, np. pacjentów krytycznie chorych w stanie septycznym, pacjentów krytycznie chorych z powikłaniami pooperacyjnymi, czy pacjentów krytycznie chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, których zapotrzebowanie na składniki odżywcze i oczekiwane efekty leczenia żywieniowego będą różne.

Badania dotyczące PN umożliwiły lepsze zrozumienie biochemicznych i metabolicznych aspektów związanych z podażą substratów odżywczych. Rekomendowaną metodą obliczania zapotrzebowania na energię jest kalorymetria pośrednia. Metoda ta dając prawdziwy obraz wydatku energetycznego pacjenta umożliwia przygotowanie zindywidualizowanej diety. Jednak ze względu na znaczny koszt i czasochłonność tego typu pomiarów nie są one stosowane rutynowo. W codziennej praktyce do oszacowania zapotrzebowania energetycznego i zapotrzebowania na poszczególne składniki odżywcze stosuje się różnorodne wzory matematyczne. Podstawą obliczeń zapotrzebowania energetycznego stał się wzór Harrisa-Benedicta opracowany na początku XX wieku [96]. Współcześnie uważa się, że tylko 50% zdrowej populacji ma podstawowy wydatek energetyczny zbliżony +/-10% do wartości otrzymanej ze wzoru Harrisa-Benedicta, a u pacjentów krytycznie chorych ta rozbieżność jest bardzo często dużo większa. Dlatego też odchodzi się od obliczania podstawowej przemiany materii, a plan żywieniowy opiera się na obliczeniach zapotrzebowania na poszczególne składniki odżywcze. Wytyczne ESPEN [25] dotyczące zapotrzebowania pacjentów krytycznie chorych na białko wskazują, iż ilość dostarczanego białka powinna wynosić 1,3 g/kg idealnej m.c./dobę (Tabela 1). Warto zauważyć różnicę między idealną a aktualną masą ciała, jaka leży u podstaw obliczeń zapotrzebowania na białko. U pacjentów krytycznie chorych różnica

ta może być znaczna z uwagi na retencję płynów, dodatni bilans płynowy i nadmierną ilość tkanki tłuszczowej.

## **2.6. Kompatybilność i interakcje leków z PN**

Pacjenci żywieni pozajelitowo często wymagają równoczesnego stosowania leków dożylnych, których podaż może być utrudniona ze względu na długotrwały (12 – 24 h) wlew mieszaniny żywieniowej. Dotyczy to szczególnie pacjentów z ograniczoną liczbąostępów naczyniowych, gdyż sytuacja taka wymaga przerywania infuzji i przepłukania dostępu żylnego przed podaniem kolejnego leku [97, 98]. Taka procedura rodzi ryzyko wahań poziomu glukozy we krwi, co jest szczególnie niebezpieczne u pacjentów krytycznie chorych i poddawanych intensywnej insulinoterapii. Przerywanie infuzji jest też nieodpowiednie ze względów mikrobiologicznych i możliwości kontaminacji mieszaniny żywieniowej. Dodatkowo przy długotrwałej podaży wielu leków może dojść do sytuacji, gdy pacjent, ze względu na czasochłonność wszystkich procedur, nie otrzyma wystraczającej ilości mieszaniny żywieniowej, aby zaspokoić jego potrzeby energetyczne. Z tego względu w niektórych sytuacjach klinicznych konieczne jest podawanie PN równocześnie z innym lekiem dożylnym przez tak zwany łącznik Y. Procedura ta nie jest jednak rekomendowana ze względu na niewystarczającą liczbę badań potwierdzających zgodność leków z PN. Wykazano, że w przypadku braku danych potwierdzających kompatybilność dwóch jednocześnie podawanych leków drogą dożylną istnieje duże ryzyko podania ich w sposób niewłaściwy [99]. Innym rozwiązaniem problemu ograniczonej liczby dostępów naczyniowych może być dodanie leku bezpośrednio do mieszaniny żywieniowej.

W jednej z pierwszych prac dotyczących podaży leków z PN przez łącznik Y określono stosunek objętościowy obu preparatów w czasie infuzji. Otrzymana wówczas proporcja lek-mieszanina żywieniowa wynosiła 1:1 (v/v) i została powielana w kolejnych pracach dotyczących badań kompatybilności leków z mieszaninami żywieniowymi [100]. Podczas podaży dwóch równoczesnych infuzji, np. 12 – 24 godzinnego wlewu PN i 15 – 60 minutowego wlewu innego leku dożylnego proporcja ta może być jednak zupełnie inna. W takim przypadku stosunek objętościowy leku do mieszaniny żywieniowej należy obliczyć biorąc pod uwagę szybkość wlewu obu preparatów [101] lub otrzymać odpowiednie połączenie lek-mieszanina żywieniowa, symulując podaż obu preparatów za pomocą pompy infuzyjnej [102].

Mieszanina żywieniowa jest najbardziej złożonym lekiem stosowanym we współczesnej medycynie i farmacji. W jednym opakowaniu zmieszanych jest nawet do 50 różnych substancji,

co samo w sobie rodzi ryzyko interakcji fizykochemicznych [103, 104]. Podawanie PN równocześnie z innym lekiem infuzyjnym lub dodanie leku do opakowania z mieszaniną żywnościową jest obarczone dużym ryzykiem niezgodności fizycznej lub chemicznej. W przypadku podaży przez łącznik Y niezgodności chemiczne uważane są za mniej istotne ze względu na krótki czas kontaktu obu preparatów (1 – 2 min) [99]. Jednak w sytuacji dodawania leków do mieszaniny żywnościowej potencjalna niezgodność może istotnie wpłynąć na wyniki leczenia. W takim przypadku konieczne jest potwierdzenie stabilności chemicznej dodawanej substancji. Spadek zawartości leku o więcej niż 10% w czasie przygotowywania, przechowywania i podawania dyskwalifikuje możliwość jego dodania do mieszaniny żywnościowej [105]. Niezależnie od modelu podaży żywienia pozajelitowego i leków infuzyjnych (podaż równoległa przez łącznik Y lub dodanie leku do mieszaniny żywnościowej) może dojść do niezgodności fizycznych objawiających się wytrąceniem osadu, rozwarstwieniem emulsji tłuszczowej lub zmianą koloru mieszaniny [103, 104]. Powstawanie cząstek emulsji tłuszczowej o średnicy większej niż 500 nm lub wytrącenie osadu może spowodować embolizację małych naczyń krwionośnych, prowadząc do potencjalnie śmiertelnych skutków, takich jak zatorowość płucna, czy uszkodzenia naczyń wątroby i siatkówki oka [106 – 110]. Czynnikiem wpływającymi na ryzyko powstawania niezgodności fizycznych są różnice w pH między preparatami, stężenia dodawanego leku i składników mieszaniny, temperatura oraz dostęp światła w czasie przechowywania i podaży. Mieszanina do żywienia pozajelitowego jest emulsją typu olej w wodzie o pH 5,5 – 7,5, którą stabilizują fosfolipidy jaja kurzego [111]. Obniżenie pH poniżej 5,5 może doprowadzić do destabilizacji emulsji w wyniku zmiany ładunku na powierzchni miceli i w konsekwencji do rozwarstwienia się układu. Wysokie stężenie elektrolitów szczególnie kationów dwu- i trójwartościowych może również wpływać na ładunek powierzchniowy cząstek tłuszczu [112]. Z kolei wytrącanie osadu może być spowodowane następującymi reakcjami:

- przejściem substancji w nierozpuszczalną formę w wyniku zmian pH,
- wytrąceniem soli lub powstawaniem związku kompleksowego z substancjami zawartymi w mieszaninie, np. wytrącenie wodorofosforanu ceftriaksonu,
- desolvatacją lub desolubilizacją niezjonizowanych leków hydrofobowych [113].

Podawanie leku niezgodnego z mieszaniną żywnościową stanowi bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów. Z tego względu ważne jest przeprowadzanie odpowiednich badań, pozwalających potwierdzić kompatybilność leku z mieszaniną do żywienia pozajelitowego. W tym celu stosuje się różne metody analityczne, które muszą być odpowiednie dla badanego leku i rodzaju badanej mieszaniny żywnościowej. W praktyce klinicznej stosowane są zarówno

mieszaniny 2-*in-1* (niezawierające emulsji tłuszczowej), które pod względem właściwości fizycznych stanowią roztwór rzeczywisty oraz mieszaniny 3-*in-1* (*all-in-one*), które stanowią emulsje typu olej w wodzie i powstają w wyniku połączenia fazy wodnej (roztworu aminokwasów, glukozy, wody, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych) z fazą olejową (emulsją tłuszczową). Wytrącenie osadu w mieszaninach 2-*in-1* można badać za pomocą obserwacji efektu Tyndalla i pomiaru turbidymetrycznego. Pozostałe metody takie jak ocena wizualna z użyciem białego i czarnego tła, pomiar kolorymetryczny, obskuracja światła, dynamiczne rozpraszanie światła (*Dynamic Light Scattering*, DLS), mikroskopia optyczna, czy pomiary pH mogą być zastosowane zarówno dla mieszanin 2-*in-1* jak i 3-*in-1*. Do określenia stabilności emulsji tłuszczowej w mieszaninach 3-*in-1* mogą posłużyć metody określające następujące parametry: potencjał zeta, dynamiczne napięcie powierzchniowe, liczba nadtlenkowa, pH oraz wielkość cząstek [114]. Określenie tych parametrów może pomóc przy ocenie stabilności mieszanki żywieniowej i pozwolić na oszacowanie ryzyka jej rozkładu w czasie przechowywania. Trudnością w ocenie tych parametrów jest brak określonych wartości granicznych, dla których mieszaninę uważa się za niestabilną. Mieszanka do żywienia pozajelitowego, jako lek infuzyjny podawany do żyły centralnej lub obwodowej, najczęściej ma pH w granicach od 5,5 do 7,5. Jedynym parametrem, dla którego określono wymagania farmakopealne jest wielkość cząstek [115]. Średnia wielkość cząstek mierzona za pomocą DLS lub dyfrakcji laserowej nie może być większa niż 500 nm. Dodatkowo procent objętościowy cząstek większych niż 500 nm mierzony metodą obskuracji światła nie może przekraczać wartości 0,05%. Wartości te zostały określone dla preparatów emulsji tłuszczowych o stężeniach 10 – 30% (w/v), jednak ze względu na brak specyficznych wymagań dla mieszanin żywieniowych zostały zaadaptowane również do badań stabilności tych leków [115, 116].

Badania kompatybilności i stabilności leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego stosowanymi u pacjentów dorosłych były szeroko prowadzone pod koniec XX wieku. Na podstawie uzyskanych wówczas wyników powstały listy leków zgodnych z mieszaninami do żywienia pozajelitowego oraz takich, których nie należy do nich dodawać [112, 117 – 119]. Raporty te mają jednak pewne ograniczenia, ponieważ dotyczą kilku wybranych składów mieszanin 2-*in-1* lub mieszanin 3-*in-1*, które zawierały emulsje tłuszczowe pierwszej generacji (LCT pochodzące z oleju sojowego). Przenoszenie tych wyników na preparaty zawierające inne emulsje tłuszczowe lub różniące się składem, np. stężeniem elektrolitów, nie jest prawidłowe i należy go unikać.

W latach 2009 – 2019 powstało kilka prac podejmujących temat stabilności i zgodności leków z mieszaninami stosowanymi we współczesnej praktyce klinicznej [101, 119 – 127]. Badania

te dotyczyły zarówno leków i mieszanin stosowanych w neonatologii, pediatrii, jak i u pacjentów dorosłych.

Mediavilla i wsp. [120] badali możliwość podawania amiodaronu we wlewie prowadzonym równoległe do 24-godzinnej podaży żywienia pozajelitowego u dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej terapii. W tym celu przygotowano dwa rodzaje mieszanin żywieniowych. Pierwszy typ zawierał emulsję tłuszczową, w której stosunek MCT do LCT wynosił 50:50 (Lipofundin MCT/LCT), drugi natomiast mieszaninę żywieniową opartą na bazie emulsji tłuszczowej o składzie: LCT, MCT, oliwa z oliwek i olej rybny (Smoflipid). Obie badane mieszaniny żywieniowe połączono w odpowiednich proporcjach z roztworami amiodaronu o stężeniach 900 mg/250 ml i 1200 mg/250 ml. Do oceny kompatybilności wykorzystano ocenę wizualną, metodę DLS do pomiaru wielkości cząstek oraz metodę HPLC w celu oznaczenia zawartości badanego leku. Otrzymane wyniki pozwoliły stwierdzić, że amiodaron jest fizykochemicznie zgodny z badanymi mieszaninami [120]. Z kolei Bouchoud i wsp. [119] zbadali kompatybilność 25 leków podawanych dożylnie z mieszaniną Nutriflex Lipid Special w stosunku 1:1 (v/v). Wyniki wykazały, że albumina i tropisetron były niezgodne z emulsją tłuszczową, esomeprazol i pantoprazol ulegały degradacji (zmiana zabarwienia), a 5-fluorouracyl wytrącał się przy wysokich stężeniach [119].

Podaż dwóch infuzji przez łącznik Y konieczna jest również na oddziałach pediatrycznych i neonatologicznych. Noworodki i niemowlęta żywione pozajelitowo często wymagają równoczesnej podaży leków. Garcia i wsp. [121] zbadali i potwierdzili możliwość podania ibuprofenu łącznie z trzema rodzajami mieszanin do żywienia pozajelitowego. W badaniu tym wykorzystano następujące metody badawcze: ocena wizualna i mikroskopia optyczna, pomiar pH, pomiar potencjału zeta, określenie wielkości cząstek metodą DLS oraz oznaczenie zawartości leku metodą HPLC [121]. Dzieci są szczególnie narażone na zagrożenia płynące z podaży cząstek o wielkości przekraczającej 500 nm. Problem podaży leków przez łącznik Y z dwoma dostępnymi komercyjnie mieszaninami żywieniowymi przeznaczonymi do stosowania u dzieci został podjęty przez Staven i wsp. [101]. Celem tego badania było potwierdzenie możliwości łącznego podawania dziesięciu leków (ampicyliny, ceftazydymu, klindamycyny, deksametazonu, flukonazolu, fosfentyoiny, furosemidu, metronidazolu, ondansetronu i paracetamolu) z mieszaninami do żywienia pozajelitowego. Badacze wykazali brak kompatybilności ampicyliny, fosfentyoiny i furosemidu w stężeniach stosowanych w pediatrii z preparatami Olimel N5E i Numeta G16E [101].

Kompatybilność wybranych leków (amiodaron, cytrynian kofeiny, klindamycyna, enalapryl, epinefryna, flukonazol, sól sodowa fosfentyoiny, hydrokortyzon, metoklopramid, midazolam,

pentobarbital, fenobarbital, ryfampina) w dawkach pediatrycznych z mieszaninami do żywienia pozajelitowego została zbadana przez Fox i wsp. [122]. Wykazano brak kompatybilności amiodaronu, pentobarbitalu, fenobarbitalu i ryfampiny z badaną mieszaniną do żywienia pozajelitowego, przeznaczoną dla noworodków i niezawierającą emulsji tłuszczowej.

W niektórych sytuacjach, szczególnie na oddziałach intensywnej terapii, dochodzi do konieczności podaży więcej niż jednego leku łącznie z mieszaninami do żywienia pozajelitowego. Aby umożliwić takie podawanie leków stosuje się specjalistyczne wyroby medyczne, np. kraniki, rampy oraz zestawy do przetoczeń z możliwością podłączenia więcej niż jednego preparatu. Greenhil i wsp. [123] zbadali możliwość równoczesnej podaży aż pięciu preparatów: mieszaniny do żywienia pozajelitowego (2-*in-1*) oraz czterech leków w stężeniach najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej (Epinefryna 100 µg/ml, Milrinone 1000 µg/ml, Vasopressin 1 jednostek/ml, Calcium gluconate 100 mg/ml). Wykorzystując pomiar pH, turbidymetrię oraz ocenę wizualną, potwierdzono zgodność wszystkich badanych preparatów w czasie łącznej podaży [123].

Problem ograniczonej liczby dostępów żylnych zarówno w pediatrii, jak i u pacjentów dorosłych można również rozwiązać przez dodawanie leków do mieszanin do żywienia pozajelitowego, a udowodnienie ich stabilności przez okres dłuższy niż 24 h, umożliwia ich przechowywanie po przygotowaniu, co w wielu sytuacjach może przynieść korzystny efekt finansowy oraz umożliwić zabezpieczenia pacjentów w preparaty przygotowane przez wykwalifikowany personel w dni wolne od pracy. Aeberhard i wsp. [124] określili stabilność lewetiracetamu w mieszaninach do żywienia pozajelitowego w dwóch preparatach: Nutriflex Lipid Special i Nutriflex Omega Special. Badacze określili zmiany pH oraz zawartość substancji czynnej za pomocą metody HPLC. Brak rozkładu emulsji tłuszczowej oraz powstawania osadu potwierdzono metodą obserwacji wizualnej oraz metodą mikroskopową. Autorzy nie zaobserwowali znaczących zmian we właściwościach fizycznych mieszanin żywieniowych oraz w zawartości lewetiracetamu w czasie siedmiodniowego przechowywania, potwierdzając tym samym kompatybilność tego leku z badanymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego [124]. Mieszaniny oparte na tych samych emulsjach tłuszczowych badali Stawny i wsp. [125]. W pracy dotyczącej możliwości dodawania ampicyliny w dawce 10 g do mieszanin żywieniowych wykorzystali jednak preparaty zindywidualizowane, przygotowywane w aptece szpitalnej. Badany antybiotyk dodano do dwóch mieszanin różniących się rodzajem emulsji tłuszczowej (Lipofundin MCT/LCT 20% lub Lipidem). Oznaczano stężenia ampicyliny w czasie oraz określono pH, potencjał zeta i średnią wielkość cząstek emulsji tłuszczowej. Wyniki wykazały, że możliwe jest dodawanie ampicyliny

do badanych mieszanin żywieniowych pod warunkiem ich wykorzystania *ex tempore* i ochrony przed światłem [125]. Podobną metodykę zastosowano przy badaniu kompatybilności i stabilności linezolidu z sześcioma mieszaninami do żywienia pozajelitowego o różnym składzie. Wyniki potwierdziły stabilność linezolidu we wszystkich badanych składach mieszanin żywieniowych przez 7 dni, niezależnie od warunków przechowywania [126]. Autorzy dodatkowo wykazali, iż dodany do mieszanin żywieniowych antybiotyk może być przechowywany w warunkach chłodniczych, a następnie podany pacjentowi we wlewie trwającym do 24 h.

Innym ważnym wyzwaniem dotyczącym leczenia żywieniowego jest prowadzenie bezpiecznej i skutecznej terapii w warunkach domowych. W przewlekłej chorobie nerek konieczne jest podawanie pacjentom dietetyków pętlowych (furosemid, torasemid). W przypadku pacjentów żywionych pozajelitowo potwierdzenie możliwości podaży tych leków przez łącznik Y w czasie infuzji mieszaniny żywieniowej daje możliwość wypisania pacjenta ze szpitala i kontynuowania terapii w warunkach domowych. Kompatybilność furosemidu i torasemidu z mieszaninami do żywienia pozajelitowego dedykowanymi dla pacjentów z niewydolnością nerek została potwierdzona przez zespół profesora Kłęka [127]. Autorzy nie zaobserwowali żadnych zmian właściwości fizycznych badanych mieszanin żywieniowych (pH, potencjał zeta, wielkość cząstek) po dodaniu leków.

## **2.7. Zastosowanie aminoglikozydów i fluorochinolonów w intensywnej terapii**

Leczenie zakażeń bakteryjnych stanowi wyzwanie współczesnej medycyny. Wynika to między innymi z rosnącej oporności drobnoustrojów na dostępne chemioterapeutyki oraz z braku nowych leków zarejestrowanych w celu leczenia zakażeń. Szczególnie trudne jest postępowanie przeciwbakteryjne u pacjentów krytycznie chorych, którzy wykazują niewydolność wielkonarządową oraz hemodynamiczną, są w stanie ostrego katabolizmu i u których większość procesów fizjologicznych i metabolicznych odbiega od znanych norm. Sytuacja taka powoduje zmiany w farmakokinetyce podawanych leków, co dodatkowo utrudnia prowadzenie skutecznej terapii. Najważniejsze czynniki wpływające na farmakokinetykę antybiotyków podawanych pacjentom krytycznie chorym to: podaż leków wpływających na parametry hemodynamiczne (np. dobutamina, noradrenalina, dopamina, furosemid, mannitol), wentylacja mechaniczna i terapia nerkozastępcza. Zmiany objętości dystrybucji ( $V_d$ ) i klirensu leku spowodowane są wynaczynieniem płynu (posocznica, uraz), hipoalbuminemią,

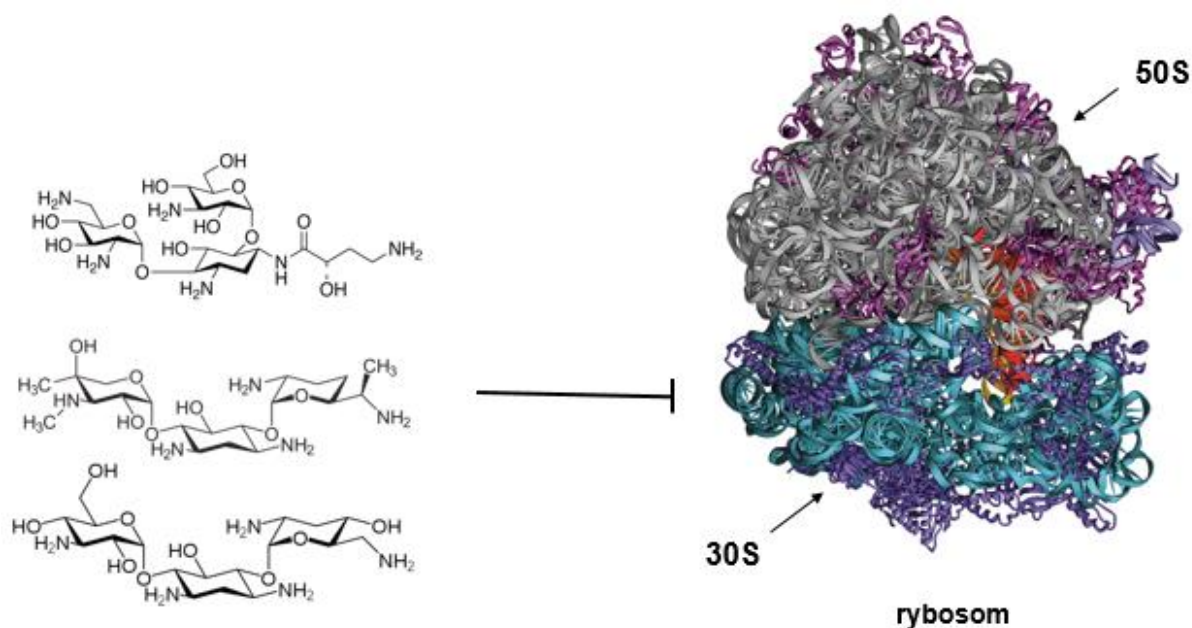
zwiększoną pojemnością minutową serca, intensywną płynoterapią, znaczną utratą płynów (drenaż pooperacyjny) lub gromadzeniem płynów (np. wysięk opłucnowy, wodobrzusze) [128]. Objętość dystrybucji u pacjentów z sepsą jest znacznie zwiększona dla leków hydrofilowych, co wiąże się z koniecznością zwiększenia dawek w celu uzyskania optymalnego stężenia leku w miejscu zakażenia. Z kolei antybiotyki lipofilowe charakteryzują się dużą  $V_d$  ze względu na znaczną dyfuzję przez bariery anatomiczne i tkanki [129]. W zależności od sytuacji klinicznej klirens nerkowy może się zwiększyć [130] lub zmniejszyć w przypadku ostrego uszkodzenia nerek [131]. U krytycznie chorych pacjentów obserwuje się również obniżenie stężenia albumin we krwi, powodujące zwiększenie frakcji wolnej leków, co ma szczególne znaczenie dla substancji silnie wiążących się z białkami [132]. Dodatkowo zastosowane interwencje medyczne takie jak, np. terapia nerkozastępcza czy ciągle pozaustrojowe natlenianie krwi, mogą dodatkowo wpłynąć na farmakokinetykę zastosowanych leków [133].

Ponad połowa pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii zmagają się z infekcjami bakteryjnymi [134]. Wskaźnik śmiertelności pacjentów zakażonych jest dwukrotnie większy niż pacjentów niezakażonych, a leczenie przeciwbakteryjne stanowi nawet 40% kosztów hospitalizacji pacjentów krytycznie chorych [134]. Pacjenci przebywający na oddziałach intensywnej terapii są narażeni na liczne patogeny, wśród których znaczną część stanowią patogeny wywołujące zakażenia oportunistyczne, które rozwijają się jedynie u pacjentów z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Największe wyzwania terapeutyczne dotyczą zapalenia płuc (często związanego z wentylacją mechaniczną), zakażeń dróg moczowych (związanych z cewnikiem urologicznym), zakażenia krwi, zakażenia skóry i ran, zapalenia zatok i zakażenia przewodu pokarmowego (spowodowane głównie przez *Clostridium difficile*) [135]. Odpowiedni dobór leczenia empirycznego oraz dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów krytycznie chorych stanowi kluczowy element powodzenia terapii, mogący wpłynąć na obniżenie śmiertelności w tej grupie pacjentów [136, 137]. Relacje zachodzące pomiędzy farmakokinetyką leku, czyli zmianami w jego stężeniu, a efektem bakteriobójczym czy bakteriostatycznym tłumaczy zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD). Uzyskanie optymalnej relacji PK/PD umożliwi osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego.

**Aminoglikozydy** są antybiotykami bakteriobójczymi o szerokim spektrum działania, które często stosowane są na oddziałach intensywnej terapii w leczeniu ciężkich zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. Ich mechanizm działania polega na nieodwracalnym wiązaniu leku z podjednostką 30S rybosomów bakterii (Ryc. 3). Wiązanie to zaburza odczyt kodu



genetycznego, zatrzymując translację i w konsekwencji następuje zahamowanie syntezy białek, doprowadzając do śmierci komórki. Aminoglikozydy to polarne cząsteczki o słabym wchłanianiu z przewodu pokarmowego, dlatego muszą być podawane dożylnie. Najczęściej stosowane w terapii są: gentamycyna, tobramycyna i amikacyna. Charakteryzują się one zbliżonym zakresem działania przeciwbakteryjnego, słabym wiązaniem z białkami osocza oraz zależnym od stężenia profilem działania przeciwbakteryjnego [138, 139].



**Ryc. 3.** Punkt uchwytu działania aminoglikozydów

Aminoglikozydy wykazują również podobne właściwości farmakokinetyczne ze szczytowym stężeniem w surowicy po 30 do 60 minutach od zakończenia infuzji dożylnej oraz biologicznym okresem półtrwania od 1,5 h do 3,5 h u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ich  $V_d$  wynosi od 0,2 l/kg m.c do 0,3 l/kg m.c., co oznacza, że stężenia terapeutyczne utrzymują się we krwi, kościach, płynie maziowym i płynie otrzewnowym. Aminoglikozydy charakteryzują się słabą dystrybucją do płuc i ośrodkowego układu nerwowego. Wydalane są w postaci niezmienionej głównie poprzez filtrację kłębuszkową. Niewielka ilość leku jest ponownie wchłaniana w kanalikach proksymalnych, co przyczynia się do nefrotoksyczności tych leków [138, 139]. Aminoglikozydy wykazują działanie poantybiotykowe, co oznacza, że hamują wzrost mikroorganizmów nawet, gdy stężenie leku spada poniżej minimalnego stężenia hamującego (MIC). Należy jednak podkreślić, że zbyt długi okres utrzymywania stężeń subterapeutycznych może doprowadzić do ponownego wzrostu bakterii z wytworzeniem oporności i w konsekwencji doprowadzić do niepowodzeń klinicznych. Dodatkowo leki

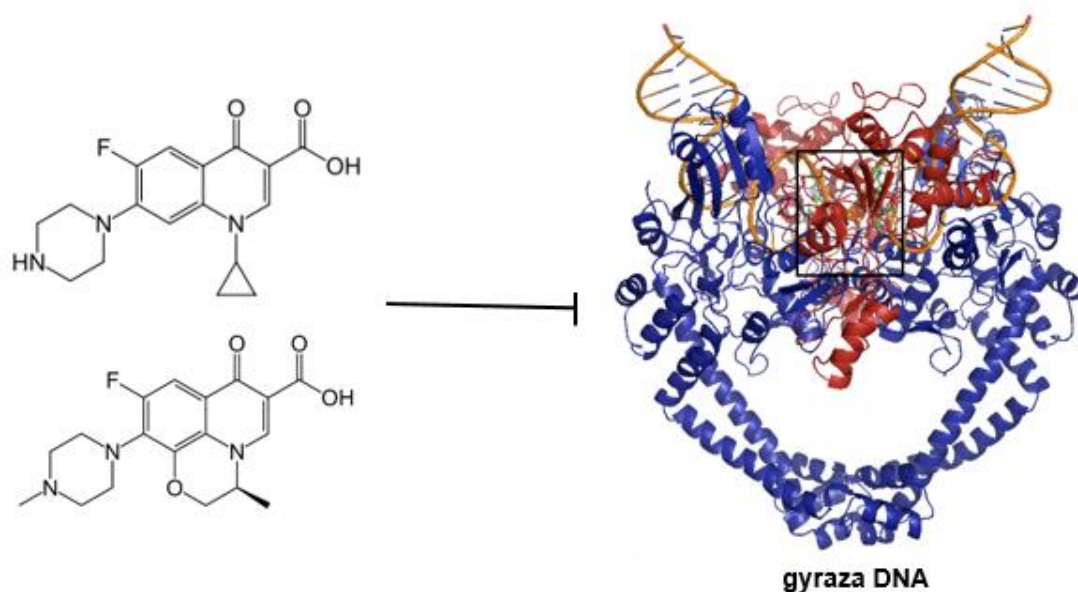
te wykazują synergistyczne działanie z antybiotykami zakłócającymi syntezę ściany komórkowej bakterii [139]. Wytyczne *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) dotyczące leczenia sepsy i wstrząsu septycznego sugerują, iż aminoglikozydy powinny być stosowane jako uzupełnienie antybiotyków  $\beta$ -laktamowych o rozszerzonym spektrum działania w leczeniu pacjentów z ciężkimi zakażeniami dróg oddechowych i wstrząsem septycznym [140]. Objętość dystrybucji aminoglikozydów u pacjentów krytycznie chorych wzrasta ze względu na zaburzenia przepuszczalności naczyń włosowatych oraz znaczną retencję wody. U pacjentów z sepsą początkowa  $V_d$  gentamycyny wynosi około 0,43 l/kg m.c. w porównaniu do 0,29 l/kg m.c. w siódmym dniu leczenia [141]. Klirens kreatyniny jest najbardziej przydatnym predyktorem działania aminoglikozydów [142]. U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek obserwowane są zwiększone stężenia aminoglikozydów, a u pacjentów ze zwiększonym klirensiem nerkowym zmniejszone. Aminoglikozydy charakteryzuje przewidywalna farmakokinetyka, jednak potencjalne ryzyko nefrotoksyczności wyklucza je z zastosowania w antybiotykoterapii empirycznej. Z tego też względu konieczne jest prowadzenie terapii monitorowanej. W celu zmaksymalizowania skuteczności i zminimalizowania nefrotoksyczności aminoglikozydów, wytyczne SSC, sugerują dawkowanie interwałowe z wydłużonym czasem dawkowania, np. dla gentamycyny 5 – 7 mg/kg m.c./dobę w dawce jednorazowej [140]. Według europejskich zaleceń w celu minimalizacji działań niepożądanych antybiotykoterapia nie powinna trwać dłużej niż 5 dni, a dawka powinna wynosić 3 – 8 mg/kg m.c./dobę dla gentamycyny lub tobramycyny oraz 15 – 30 mg/kg m.c./dobę dla amikacyny [143]. Metaanaliza osiemnastu badań obejmująca 2317 pacjentów wykazała, iż dawkowanie aminoglikozydów raz na dobę minimalizuje ryzyko nefrotoksyczności i ototoksyczności w porównaniu z podaniem wielokrotnym [144]. Dodatkowo, w zależności od sytuacji klinicznej, dawkowanie powinno być tak modyfikowane, aby docelowe stężenie  $C_{max}$  i  $C_{min}$  wynosiło odpowiednio 30 – 40 mg/l i < 0,5 mg/l dla gentamycyny i tobramycyny oraz 60 – 80 mg/l i < 2,5 mg/l dla amikacyny [143]. Szczególnie narażeni na stężenia suboptymalne są pacjenci krytycznie chorzy. W kilku badaniach wykazano suboptymalne  $C_{max}$  dla pacjentów w stanie krytycznym we wczesnej fazie terapii, u których dawkowano aminoglikozydy zgodnie z wytycznymi [145]. Roger i wsp. [146] badali stężenie aminoglikozydów (amikacyny i gentamycyny) u pacjentów krytycznie chorych po zastosowaniu dawki inicjującej. Wyniki wykazały, że docelowe stężenie maksymalne dla amikacyny i gentamycyny wynoszące odpowiednio  $C_{max} > 60$  mg/l i  $C_{max} > 30$  mg/l zostały osiągnięte u 24% pacjentów otrzymujących amikacynę i 4% pacjentów otrzymujących gentamycynę [146]. De Montmollin i wsp. [145] w badaniu, obejmującym 146 pacjentów

oddziała intensywnej terapii, próbowali wyznaczyć czynnik predysponujący do osiągnięcia przez pacjentów zbyt niskich stężeń maksymalnych podczas podaży rekomendowanych dawek amikacyny. Po podaniu 25 mg/kg m.c./dobę amikacyny 33% spośród badanych pacjentów wykazywało  $C_{\max} < 60$  mg/l. Wyniki wykazały, iż w przypadku pacjentów z dodatnim bilansem dobowym płynów oraz niskim BMI należy zwiększyć dawkę amikacyny w celu osiągnięcia odpowiednich stężeń terapeutycznych [145]. Podaż wyższych dawek amikacyny niż rekomendowane została zbadana przez Gálvez i wsp. [147]. Określano wpływ dawki leku na występowanie nefrotoksyczności u 99 pacjentów z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym. Probandów randomizowano do trzech grup różniących się schematem dawkowania: 25 mg/kg m.c./dobę; 30 mg/kg m.c./dobę i 15 mg/kg m.c./dobę. W badaniu określono parametry farmakokinetyczne i kontrolowano funkcje nerek wykazując, iż dawka dobowo amikacyny wynosząca 30 mg/kg m.c./dobę powoduje znacznie wyższe  $C_{\max}$  w porównaniu z innymi grupami bez związku z wyższą nefrotoksycznością [145]. Z kolei Najmeddin i wsp. [148] analizowali możliwość zastosowania nowego schematu dawkowania amikacyny u pacjentów we wczesnym stadium sepsy wskazując, iż nowe badania eksperymentalne podnoszą problem znacznego ryzyka rozwoju oporności bakterii związanego z długim czasem stężeń subterapeutycznych występujących przy dawkowaniu raz na dobę. Autorzy sugerują, iż dawkowanie amikacyny 12,5 mg/kg m.c. co 12 godzin może być równie skuteczne i stać się alternatywą dla rekomendowanego dawkowania raz na dobę. Jednocześnie wykazali, iż taki schemat dawkowania minimalizuje ryzyko rozwoju oporności bakteryjnej u pacjentów septycznych zakażonych wieloopornymi szczepami bakterii Gram-ujemnych [148].

**Fluorochinolony** to chemioterapeutyki o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, które są często stosowane w leczeniu umiarkowanych i ciężkich zakażeń u pacjentów krytycznie chorych [149]. Ze względu na ich szerokie spektrum działania, były one często stosowane w przeszłości w celu empirycznego leczenia zakażeń dróg oddechowych i moczowych. Ich nadużywanie doprowadziło jednak do zwiększenia oporności bakterii Gram-ujemnych, a w szczególności: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* oraz *Acinetobacter spp.* [149]. Najczęściej stosowanymi fluorochinolonami są cyprofloksacyna, fluorochinolon II generacji, charakteryzujący się znaczną aktywnością przeciwko bakteriom Gram-ujemnym i patogenom atypowym oraz lewofloksacyna, fluorochinolon III generacji, działający nieco słabiej na bakterie Gram-ujemne niż cyprofloksacyna, ale silniej na bakterie Gram dodatnie [150].

Mechanizm działania bakteriobójczego fluorochinolonów polega na hamowaniu aktywności topoisomerazy typu II (gyrazy DNA) oraz topoisomerazy typu IV, co uniemożliwia replikację,

transkrypcję, naprawę i rekombinację DNA bakterii (Ryc. 4). Oba chemioterapeutyki można stosować zarówno doustnie, jak i pozajelitowo. W przypadku cyprofloksacyny biodostępność wynosi 70%, a wiązanie z białkami osocza od 20% do 40%. W osoczu przeważa frakcja niezdysoncjowana, a  $V_d$  wynosi 2 – 3 l/kg m.c., co oznacza, iż lek ten charakteryzuje duża zdolność penetracji do tkanek, takich jak: kości, płuca, mięśnie, oraz płynów ustrojowych (mocz, żółć, płynu mózgowo-rdzeniowego), gdzie osiągnięte stężenia przekraczają stężenie w osoczu. Okres półtrwania cyprofloksacyny wynosi od 3,5 h do 4,5 h. Lek ten jest częściowo metabolizowany do oksycyprofloksacyny, deetylenocyprofloksacyny, sulfocyprofloksacyny i formylocyprofloksacyny, które również wykazują działanie przeciwbakteryjne [151, 152].



**Ryc. 4.** Punkt uchwytu działania fluorochinolonów

Lewofloksacyna z kolei charakteryzuje się biodostępnością na poziomie 99%. Podobnie jak cyprofloksacyna, wiąże się z białkami osocza na poziomie 30 – 40%, a jej okres półtrwania jest dłuższy i wynosi od 6 h do 8 h. Związek ten jest metabolizowana w około 5% do demetylolewofloksacyny i *N*-tlenku lewofloksacyny i wydalany w ponad 85% przez nerki [153, 154].

Skuteczność fluorochinolonów w zakażeniach bakteryjnych zależy do uzyskania odpowiednich wartości parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD), takich jak pole pod krzywą czasu hamowania  $AUIC = AUC_{0-24}/MIC$  i  $C_{max}/MIC$ . Zalecane wartości wyżej wymienionych wskaźników dla całkowitego leku to:  $AUIC \geq 125$  lub  $C_{max}/MIC > 10$  [155]. Chemioterapeutyki z tej grupy charakteryzują się zależnym od czasu i stężenia działaniem przeciwbakteryjnym [156]. Fluorochinolony stosuje się w połączeniu z antybiotykiem

$\beta$ -laktamowym w leczeniu pacjentów w stanie krytycznym, którzy mogą być narażeni na odporne zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi. Ta praktyka może zapewnić szersze spektrum aktywności i dodać możliwe efekty synergistyczne [150]. Znane zmiany PK/PD u krytycznie chorych pacjentów budziły obawy o zmienioną farmakokinetykę fluorochinolonów, potencjalnie prowadząc do niedostatecznego dawkowania w tej populacji. Conil i wsp. [157] wyznaczyli parametry farmakokinetyczne cyprofloksacyny u pacjentów krytycznie chorych, wykazując, iż docelowe stężenia cyprofloksacyny w osoczu oraz rekomendowane parametry farmakokinetyczne rzadko były osiągnięte przy standardowym schemacie dawkowania. Fluorochinolony są związkami lipofilowymi, dlatego też krytyczna choroba ma niewielki wpływ na  $V_d$  tej grupy leków. Może ona jednak w istotny sposób wpływać na eliminację przez nerki [151]. Szalek i wsp. [155] oceniali parametry farmakokinetyczne cyprofloksacyny po podaniu 400 mg leku pacjentom krytycznie chorym w jednorazowej dawce inicjującej. Wyniki wykazały, iż docelowe  $AUIC > 125$  i  $C_{max}/MIC > 10$  zostały osiągnięte jedynie u 25% pacjentów. W związku z tym autorzy sugerują, iż u niektórych pacjentów, szczególnie tych z infekcjami dróg moczowych, należy rozważyć zastosowanie dawki inicjującej 600 mg, co gwarantuje wyższe wartości  $C_{max}/MIC$ . Z drugiej strony w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli  $AUIC > 250$  dawka inicjująca powinna zostać zmniejszona [156]. Wpływ choroby krytycznej na parametry farmakokinetyczne lewofloksacyny były badane przez Roberts i wsp. [158]. Celem tego badania było porównanie farmakokinetyki populacyjnej lewofloksacyny u pacjentów w stanie krytycznym otrzymujących dożylnie 500 mg lub 750 mg lewofloksacyny na dobę z wynikami otrzymanymi u pacjentów nie będących w stanie krytycznym. Wykazano, iż żaden z parametrów farmakokinetycznych nie był znacząco zmieniony u pacjentów krytycznie chorych w porównaniu z grupą odniesienia. Symulacje dawkowania metodą Monte Carlo wykazały, że sukces terapeutycznych zależy od funkcji nerek, rodzaju patogenu i MIC. Krytyczna choroba wydaje się nie mieć wpływu na farmakokinetykę lewofloksacyny. Jedynie u pacjentów z podwyższonym klirensem kreatyniny obserwuje się zwiększone wydalanie lewofloksacyny i w konsekwencji obniżenie skuteczności działania [158].

### 3. Cel pracy

Celem niniejszej pracy było określenie kompatybilności pięciu chemioterapeutyków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego. Do badań wybrano dwa leki z grupy fluorochinolonów (cyprofloksacyna i lewofloksacyna) oraz trzy antybiotyki aminoglikozydowe (gentamycyna, amikacyna i tobramycyna).

Kompatybilność wszystkich badanych leków określono z pięcioma komercyjnie produkowanymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego (Kabiven, Nutriflex Lipid Special, Nutriflex Omega Special, Olimel N9E, SmofKabiven). Dodatkowo dla badanych fluorochinolonów przeprowadzono uzupełniające badania ich kompatybilności z osiemnastoma mieszaninami żywieniowymi typu *all-in-one* oraz oceniono ich trwałość w dziewięciu mieszaninach żywieniowych przez siedem dni przechowywania. Zarówno komercyjne mieszaniny żywieniowe, jak i mieszaniny typu *all-in-one* były przygotowywane w warunkach aseptycznych z odpowiednich półproduktów i różniły się między sobą składem jakościowo-ilościowym aminokwasów i emulsji tłuszczowej oraz zawartością glukozy i elektrolitów.

Badania kompatybilności badanych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego realizowano poprzez ocenę właściwości fizykochemicznych badanych mieszanin żywieniowych oraz ich połączeń z badanymi chemioterapeutykami. W tym celu wykorzystano:

- pomiary pH
- badania wielkości cząstek emulsji tłuszczowej
- badania potencjału zeta układu olej-woda
- badania osmolalności

W ocenie stabilności cyprofloksacyny i lewofloksacyny wykorzystano dodatkowo opracowaną i zwalidowaną metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w celu śledzenia zmian zawartości badanych fluorochinolonów w czasie.

Zebrane wyniki poddano analizie wariancji (ANOVA) w celu określenia czy zawartość leku, skład mieszaniny żywieniowej lub czas przechowywania miały wpływ na badane parametry fizykochemiczne (pH, wielkość cząstek emulsji tłuszczowej, potencjał zeta, osmolalność).

Ocena kompatybilności wybranych fluorochinolonów i aminoglikozydów oraz stabilności cyprofloksacyny i lewofloksacyny z mieszaninami do żywienia pozajelitowego ma na celu nie tylko określenie charakteru wzajemnych interakcji lek-mieszanina żywieniowa, ale także może stanowić poparcie dla łącznego podawania tych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego lub ich dodawania bezpośrednio do mieszanin żywieniowych.

## 4. Część doświadczalna

### 4.1. Materiał badawczy

Materiał do badań stanowiły dwa chemioterapeutyki z grupy fluorochinolonów (cyprofloksacyna i lewofloksacyna), trzy antybiotyki aminoglikozydowe (gentamycyna, amikacyna i tobramycyna) oraz mieszaniny do żywienia pozajelitowego.

#### **Badane chemioterapeutyki**

##### **Cyprofloksacyna (CF)**

*Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml*

Producent: Fresenius Kabi, Niemcy

Seria: 15LC501P2

##### **Lewofloksacyna (LF)**

*Levoxa 5 mg/ml a 100ml*

Producent: Actavis Group PTC, Islandia

Seria: 21628A

##### **Gentamycyna (GM)**

*Gentamycin B. Braun 3 mg/ml a 80 ml*

Producent: B. Braun Melsungen AG, Niemcy

Seria: 17356410

##### **Amikacyna (AM)**

*Amikacin B. Braun 10 mg/ml a 100 ml*

Producent: B. Braun Melsungen AG, Niemcy

Seria: 15217412

##### **Tobramycyna (TM)**

*Tobramycin B. Braun 3 mg/ml a 80 ml*

Producent: B. Braun Melsungen AG, Niemcy

Seria: 15216402

#### **Wzorce wykorzystane w badaniach HPLC**

##### **Cyprofloksacyna (> 98%)**

Producent: Sigma-Aldrich

s: BCBH5708V

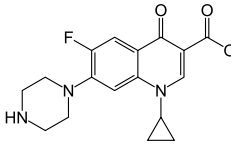
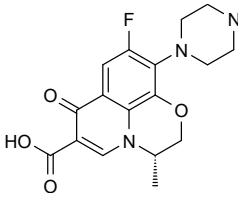
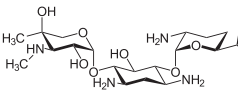
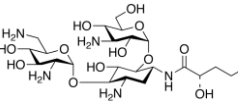
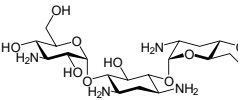
##### **Lewofloksacyna (> 98%)**

Producent: Sigma-Aldrich

s:SLBG3234V

Podstawowe właściwości fizykochemiczne badanych leków przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Charakterystyka badanych leków [159, 160]

Związek badany	Wzór sumaryczny	Wzór strukturalny	Masa cząsteczkowa [Da]	$\lambda_{\text{max}}$ [nm]
CF	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$		331,4	277
LF	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$		361,37	300
GM	$C_{21}H_{43}N_5O_7$		477,6	247
AM	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$		585,6	-
TM	$C_{18}H_{37}N_5O_9$		467,5	-

### Badane mieszaniny żywieniowe

Kompatybilność badanych fluorochinolonów oraz aminoglikozydów przeprowadzono z pięcioma produkowanymi komercyjnie mieszaninami do żywienia pozajelitowego, tzw. mieszaninami ready-to-use (RTU). Badanymi mieszaninami RTU były:

- Kabiven 1540 ml, Fresenius Kabi AB (oznaczany dalej symbolem RTU 1)
- Nutriflex Lipid special 1875 ml, B. Braun Melsungen AG (oznaczony dalej symbolem RTU 2)
- Nutriflex Omega special 1875 ml, B. Braun Melsungen AG (oznaczony dalej symbolem RTU 3)
- Olimel N9E 1500 ml, Baxter Polska Sp. z o.o. (oznaczony dalej symbolem RTU 4)
- SmofKabiven 1447 ml, Fresenius Kabi AB (oznaczony dalej symbolem RTU 5)



Do wszystkich mieszanin RTU dodawane były preparaty witaminowe (Cernevit, Baxter Polska lub Soluvit N/Vitalipid N Adult, Freseniu Kabi AB) oraz preparat pierwiastków śladowych (Tracutil, B. Braun Melsungen AG lub Addamel N, Fresenius Kabi AB) w ilości po jednej fiołce lub ampułce. Poszczególne mieszaniny RTU różniły się między sobą składem jakościowo-ilościowym, co zostało szczegółowo przedstawione w tabeli 3.

**Tabela 3.** Skład jakościowo-ilościowy i parametry charakteryzujące mieszaniny żywieniowe RTU wykorzystywane w badaniach kompatybilności GM, AM, TM, CF i LF

Składnik mieszaniny/ parametr	Jednostka	RTU 1	RTU 2	RTU 3	RTU 4	RTU 5
Aminokwasy		51	105	105	85	75
Węglowodany	g	150	270	270	165	187
Emulsja tłuszczowa		60	75	75	60	56
Sód		48	101	101	53	60
Potas		36	71	71	45	45
Magnez	mmol	6	8	8	6	8
Wapń		3	8	8	5	4
Fosforany		58	90	90	23	19
Energia całkowita	kcal	1400	2215	2215	1600	1600
Osmolarność teoretyczna	mOsm/l	1060	1545	1545	1310	1500
CAN	mmol/l	429	638	638	535	591
$Ca^{2+} \times P0_4^{3-}$	mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	73	205	205	51	35
Objętość całkowita	ml	1540	1875	1875	1500	1477

CAN – krytyczne stężenie elektrolitów (CAN = stężenie kationów jednowartościowych + 64 × stężenie kationów dwuwartościowych + 729 × stężenie kationów trójwartościowych [mmol/l]);  
 $Ca^{2+} \times P0_4^{3-}$  – iloczyn stężeń jonów wapniowych i fosforanowych [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]

**Dodatkowe badania kompatybilności CF i LF** zostały przeprowadzone z osiemnastoma mieszaninami żywieniowymi typu *all-in-one* (oznaczone dalej symbolami **od M1 do M18**), które były przygotowywane w warunkach aseptycznych z odpowiednich półproduktów. Zastosowane w badaniach składy mieszanin żywieniowych odzwierciedlają najczęściej stosowane mieszaniny żywieniowe u pacjentów dorosłych w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Szczegółowa charakterystyka mieszanin żywieniowych M1 – M18 została przedstawiona w tabeli 4, a dane o zastosowanych półproduktach wykorzystanych do ich przygotowania przedstawiono poniżej:

- roztwór aminokwasów: Aminoplasmal B. Braun 10% E 1000 ml, B. Braun Melsungen AG
- roztwór glukozy: Glukoza B. Braun 40% 500 ml, B. Braun Melsungen AG
- emulsje tłuszczowe: Lipofundin MCT/LCT 20% 500 ml, B. Braun Melsungen AG; Smoflipid 20% 500 ml, Fresenius Kabi AB
- elektrolity: 10% NaCl 100 ml, B. Braun Melsungen AG; 15% KCl 20 ml, WZF Polfa S.A.; 20% Inj. Magnesi sulfurici 10 ml, Polpharma SA; Glycophos 20 ml, Fresenius Kabi AB; 10% Calcium gluconate 10 ml, Added Pharma
- woda: Woda do wstrzykiwań 500 ml, B. Braun Melsungen AG

**Badania trwałości CF i LF** przeprowadzono w dziewięciu modelowych mieszaninach do żywienia pozajelitowego typu *all-in-one*. Mieszaniny te różniły się składem jakościowo-ilościowym, który był tak dobrany, aby umożliwić zaobserwowanie zależności pomiędzy poszczególnymi komponentami a spadkiem zawartości badanych leków. Poniżej scharakteryzowano zastosowane mieszaniny żywieniowe, a w tabeli 5 przedstawiono ich składy jakościowo-ilościowe.

- **Mieszaniny P** – mieszaniny podstawowe; skład jakościowo-ilościowy mieszanin został opracowany na podstawie rekomendacji ESPEN dla dorosłego pacjenta o masie około 60 kg, żywionego długotrwale w warunkach domowych [34]. Kolejne mieszaniny różniły się rodzajem zastosowanej emulsji tłuszczowej:
  - **Mieszanina P1** – zawierała Lipofundin MCT/LCT 20% (B. Braun Melsungen AG), emulsję tłuszczową, w której stosunek MCT:LCT wynosił 50:50;
  - **Mieszanina P2** – zawierała Lipidem 20% (B. Braun Melsungen AG), emulsję tłuszczową MCT/LCT wzbogaconą w olej rybny;
  - **Mieszanina P3** – zawierała Intralipid 20% (Fresenius Kabi AB), emulsję tłuszczową opartą na oleju sojowym i zawierającą jedynie LCT;
  - **Mieszanina P4** – zawierała ClinOleic 20% (Baxter Polska Sp. z o.o.), emulsję tłuszczową, której składnikami były MCT, LCT oraz oliwa z oliwek;
  - **Mieszanina P5** – zawierała Smoflipid 20% (Fresenius Kabi AB), emulsję tłuszczową zawierającą MCT, LCT, oliwę z oliwek oraz olej rybny;
- **Mieszanina NE** – mieszanina niskoelektrolitowa, skład jakościowo-ilościowy makroskładników był taki sam jak mieszaniny P1, jedynie zawartość elektrolitów była obniżona;
- **Mieszanina WE** – mieszanina wyskoelektrolitowa, skład jakościowo-ilościowy makroskładników był taki sam jak mieszaniny P1, jedynie zawartość elektrolitów była zwiększona;
- **Mieszanina NT** – mieszanina niskotłuszczowa, jej skład był modyfikacją mieszaniny P1 o niższej zawartości glukozy i emulsji tłuszczowej;
- **Mieszanina NTH** – mieszanina niskotłuszczowa HEPA, jej skład ilościowy był taki sam jak mieszaniny NT, jedynie źródłem aminokwasów był Aminoplasmal Hepa 10% (B. Braun Melsungen AG).

**Tabela 4.** Skład jakościowo-ilościowy i parametry charakteryzujące mieszanki żywieniowe *all-in-one* wykorzystywane w badaniach kompatybilności CF i LF

Składnik mieszanki/ parametr	Jednostka	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	
Aminokwasy	g	27	27	63	63	27	27	63	63	27	27	63	63	27	27	63	63	27	27	
Węglowodany		180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
Emulsja tłuszczowa		9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	9 <sup>b</sup>	45 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>	45 <sup>b</sup>	45 <sup>b</sup>	45 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>
Woda		893	713	549	369	928	748	583	403	966	789	611	434	894	714	549	369	748	928	
Sód	mmol	117	117	117	117	117	117	117	117	72	66	82	77	117	117	117	117	117	117	
Potas		99	99	99	99	99	99	99	99	7	7	16	16	99	99	99	99	99	99	
Magnez		7	7	7	7	2	2	2	2	7	7	7	7	7	7	7	7	2	2	
Wapń		7	7	7	7	1	1	1	1	7	7	7	7	7	7	7	7	1	1	
Fosforany		56	56	89	89	56	56	56	56	89	89	56	56	56	56	89	89	56	56	
Energia całkowita	kcal	909	1233	1053	1377	909	1233	2021	1697	2567	2248	2072	1753	900	1233	1233	1377	1233	909	
Osmolarność teoretyczna	mOsm/l	919	959	1093	1134	919	959	1094	1134	757	791	956	989	918	956	1093	1131	956	918	
CAN	mmol/l	618	618	618	618	227	227	227	227	542	538	552	549	618	618	618	618	227	227	
Ca <sup>2+</sup> × P <sub>04</sub> <sup>3-</sup>	mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	121	121	192	192	17	17	17	17	192	192	121	121	121	121	192	192	17	17	
Objętość całkowita	ml	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	1800	

a - Lipofundin MCT/LCT 20%; b - Smoflipid 20%;

CAN – krytyczne stężenie elektrolitów (CAN = stężenie kationów jednowartościowych + 64 × stężenie kationów dwuwartościowych + 729 × stężenie kationów trójwartościowych [mmol/l]);

Ca<sup>2+</sup> × P<sub>04</sub><sup>3-</sup> – iloczyn stężeń jonów wapniowych i fosforanowych [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]

**Tabela 5.** Skład jakościowo-ilościowy i parametry charakteryzujące mieszaniny żywieniowe *all-in-one* wykorzystywane w badaniach trwałości CF i LF

Składnik mieszaniny/ parametr	Jednostka	P1/ P1a/ P1b	P2	P3	P4	P5	NE	WE	NT	NTH
Aminokwasy		60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>b</sup>
Węglowodany	g	220	220	220	220	220	220	220	200	200
Emulsja tłuszczowa		60 <sup>c</sup>	60 <sup>d</sup>	60 <sup>e</sup>	60 <sup>f</sup>	60 <sup>g</sup>	60 <sup>c</sup>	60 <sup>c</sup>	30 <sup>c</sup>	30 <sup>c</sup>
Woda		905	905	905	905	905	936	838	1105	1105
Sód		172	172	172	172	172	128	226	172	172
Potas		95	95	95	95	95	85	135	95	95
Magnez	mmol	6	6	6	6	6	5	11	6	6
Wapń		5	5	5	5	5	5	7	5	5
Fosforany		80	80	80	80	80	75	90	80	80
Energia całkowita	kcal	1660	1660	1660	1660	1660	1660	1660	1310	1310
Osmolarność teoretyczna	mOsm/l	957	957	957	957	957	911	1032	890	855
CAN	mmol/l	388	388	388	388	388	341	605	388	319
Ca <sup>2+</sup> × P <sub>04</sub> <sup>3-</sup>	mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	64	64	64	64	64	60	101	64	16
Objętość całkowita	ml	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500

a - Aminoplasmal B. Braun 10% E, b - Aminoplasmal Hepa 10%, c - Lipofundin MCT/LCT 20%,

d - Lipidem 20%, e - Intralipid 20%, f - ClinOleic 20%, g - Smoflipid 20%

CAN – krytyczne stężenie elektrolitów (CAN = stężenie kationów jednowartościowych + 64 × stężenie kationów dwuwartościowych + 729 × stężenie kationów trójwartościowych [mmol/l]);

Ca<sup>2+</sup> × P<sub>04</sub><sup>3-</sup> – iloczyn stężeń jonów wapniowych i fosforanowych [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]

## 4.2. Odczynniki

Do badań zastosowano następujące odczynniki chemiczne:

- Woda demineralizowana
- Dipotasu wodorofosforan cz. d. a., POCH S.A
- Kwas ortofosforowy stężony 85% cz. d. a., POCH S.A
- Chloroform cz. d. a., POCH S.A
- Acetonitryl do HPLC, MERCK KGaA

### 4.3. Aparatura i sprzęt laboratoryjny

W badaniach zastosowano następującą aparaturę i sprzęt pomiarowy:

- Mieszalnik automatyczny Pinnacle<sup>®</sup> firmy B. Braun Melsungen AG
- Wysokosprawny chromatograf cieczowy HPLC Merck Hitachi<sup>®</sup>:
  - Autosampler L-7200
  - Pompa L-7100
  - Interfejs D-7000
  - Detektor L-7455
  - Oprogramowanie HS-7000
- ZetaSizer Nano ZS, Malvern Instruments Ltd.
- SevenCompact<sup>™</sup> pH-metr S210, Mettler Toledo
- Osmometr 800CL, TridentMed
- Waga analityczna XA105 Dual Range<sup>®</sup>, Mettler Toledo
- Wyrząsarka laboratoryjna 3005<sup>®</sup>, GFL
- Wirówka laboratoryjna MPW-54, MPWMED INSTRUMENTS<sup>®</sup>
- Płuczka ultradźwiękowa BRANSON 3510, Branson Ultrasonics
- Szkło laboratoryjne (kolby miarowe, zlewki, fiolki do autosamplera)
- Pipety automatyczne o zmiennej objętości
- Probówki wirówkowe o pojemności 10 ml
- Strzykawki jednorazowego użytku o pojemności 2 ml, 5 ml, 10 ml i 50 ml
- KDM KD-Fine Blunt igły do pobierania leków
- Naczynka do osmo-kriometru o pojemności 1,5 ml

### 4.4. Metodyka badań

#### 4.4.1. Przygotowanie mieszanin do żywienia pozajelitowego

##### Mieszaniny RTU

Mieszaniny RTU 1 – RTU 5 aktywowano zgodnie z zaleceniami producentów, łącząc poszczególne komory zawierające roztwory aminokwasów i glukozy oraz komorę z emulsją tłuszczową. Następnie do mieszanin RTU 1 i RTU 5 dodano po 10 ml preparatu Soluvit N i Vitalipid N Adult (preparat Soluvit rozpuszczono uprzednio w preparacie Vitalipid N Adult) oraz po 10 ml preparatu Addamel N. Do mieszanin RTU 2 – RTU 4 dodano natomiast po 5 ml preparatu Cernevit (zawartość fiolki rozpuszczono uprzednio w 5 ml wody do wstrzykiwań) oraz po 10 ml preparatu Tracutil. Tak przygotowane mieszaniny RTU łączono następnie z badanymi lekami w celu przeprowadzenia badań kompatybilności.

##### Mieszaniny *all-in-one*

Mieszaniny *all-in-one* (M1 – M18, P1 – P5, NE, WE, NT i NTH) przygotowywano w aptece szpitalnej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w Pracowni Żywienia Parenteralnego. W tym celu wykorzystano automatyczny mieszalnik Pinnacle<sup>®</sup> firmy B. Braun Melsungen AG, a proces przygotowywania mieszanin żywieniowych odbywał się w warunkach aseptycznych zgodnie ze *Standardami przygotowywania mieszanin żywieniowych* Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego [161]. Przygotowane mieszaniny *all-in-one* łączono następnie z badanymi lekami w celu przeprowadzenia badań kompatybilności i stabilności.

#### **4.4.2. Przygotowanie próbek do badań**

##### **Badania kompatybilności**

W oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (dla mieszanin RTU i badanych leków) oraz stosowaną praktykę kliniczną (dla mieszanin *all-in-one*) określono czas i szybkość infuzji mieszanin żywieniowych i badanych chemioterapeutyków, co pozwoliło obliczyć stosunek objętościowy (v/v) pomiędzy mieszaniną żywieniową a lekiem, jaki występuje w drenie do przetaczania w czasie równoczesnej podaży przez łącznik Y. Obliczone proporcje objętościowe pomiędzy mieszaniną żywieniową a badanymi chemioterapeutykami (oznaczane dalej jako lek:TPN) wynosiły 1:2, 1:1 oraz 2:1. Powyższe obliczenia pozwoliły na przygotowanie próbek do badań kompatybilności: mieszaniny żywieniowe mieszano z badanymi lekami w określonych proporcjach, otrzymując po 9 ml połączeń lek-TPN w plastikowych probówkach o pojemności 10 ml. Stężenia badanych leków w przygotowanych próbkach były następujące:

- w przypadku CF: 0,67 mg/ml; 1,00 mg/ml i 1,33 mg/ml, odpowiednio dla stosunków objętościowych lek:TPN 1:2; 1:1 i 2:1
- w przypadku LF: 1,67 mg/ml; 2,50 mg/ml i 3,33 mg/ml, odpowiednio dla stosunków objętościowych lek:TPN 1:2; 1:1 i 2:1
- w przypadku GM: 1,00 mg/ml; 1,50 mg/ml i 2,00 mg/ml, odpowiednio dla stosunków objętościowych lek:TPN 1:2; 1:1 i 2:1
- w przypadku AM: 3,33 mg/ml; 5,00 mg/ml i 6,67 mg/ml, odpowiednio dla stosunków objętościowych lek:TPN 1:2; 1:1 i 2:1
- w przypadku TM: 1,00 mg/ml; 1,50 mg/ml i 2,00 mg/ml, odpowiednio dla stosunków objętościowych lek:TPN 1:2; 1:1 i 2:1

Przygotowane próbki poddawano ocenie wizualnej, pomiarom pH, określano wielkość cząstek emulsji tłuszczowych, potencjał zeta na granicy faz olej-woda oraz osmolalność.

### **Badania trwałości CF i LF**

Materiał do badań stanowiły mieszaniny *all-in-one* (P1 – P5, NE, WE, NT i NTH) bez i z dodatkiem CF i LF. Mieszaniny z lekami uzyskano poprzez dodanie badanych fluorochinolonów do mieszanin żywieniowych w ilości odpowiadającej dobowej dawce dla pacjentów dorosłych: 800 mg CF (400 ml preparatu Ciprofloxacyn Kabi) i 500 mg LF (100 ml preparatu Levoxa). Jednocześnie objętość wody umniejszono, aby uzyskać próbki o całkowitej objętości 2500 ml. Stężenia leków w przygotowanych w ten sposób mieszaninach żywieniowych wynosiły 0,32 mg/ml i 0,20 mg/ml, odpowiednio dla CF i LF.

Tak otrzymany materiał badawczy przechowywany był w temperaturze  $5 \pm 1^\circ\text{C}$  bez dostępu światła przez siedem kolejnych dni, a następnie przez 24 godziny w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  z dostępem światła (narażenie na światło laboratoryjne przez 12 godzin na dobę).

Dodatkowo dla mieszaniny P1 określono wpływ warunków przechowywania (temperatury i dostępu światła) na trwałość CF i LF. W tym celu mieszaniny P1a i P1b bez i z dodatkiem badanych leków przechowywano również w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  z dostępem światła przez 8 dni (P1b) oraz w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  bez dostępu światła przez 7 dni i przez kolejne 24 godziny z dostępem światła (P1a).

Ekspozycja badanych mieszanin żywieniowych na światło w czasie ostatnich 24 godzin przechowywania miała na celu symulowanie warunków klinicznych – podaż mieszaniny żywieniowej odbywa się bowiem w czasie 16 – 24 godzin w temperaturze pokojowej z narażeniem na światło.

### **4.4.3. Metody analityczne stosowane w badaniach kompatybilności**

Badania kompatybilności badanych chemioterapeutyków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego przeprowadzono natychmiast po przygotowaniu próbek ( $t = 0$  h) oraz po czterech godzinach ( $t = 4$  h), wykonując pomiary pH oraz określając wielkość cząstek emulsji tłuszczowych, potencjał zeta na granicy faz olej-woda oraz osmolalność. Wykonywano również te same pomiary, w tych samych odstępach czasowych, dla mieszanin żywieniowych bez dodatku leku (próbki odniesienia).

Dodatkowo każdą mieszaninę z i bez dodatku leku poddawano ocenie wizualnej z wykorzystaniem białego i czarnego tła w celu oceny zmiany zabarwienia, rozwarstwienia składników emulsji tłuszczowej lub wytrącenia nierozpuszczalnego osadu.

#### 4.4.3.1. Pomiar pH

Pobierano 3 ml mieszaniny do żywienia pozajelitowego (próbka odniesienia) oraz 3 ml połączeń mieszaniny żywieniowej z badanym lekiem, przenoszono do szklanych fiolek i dokonywano pomiaru pH. Każdy pomiar powtarzano trzykrotnie.

#### 4.4.3.2. Pomiar wielkości cząstek emulsji tłuszczowych

Pomiary wielkości cząstek emulsji tłuszczowych badanych mieszanin żywieniowych (próbki odniesienia) i połączeń mieszaniny żywieniowej z badanym lekiem wykonywano za pomocą aparatu ZetaSizer Nano ZS, Malvern Instruments Ltd. Zasada działania aparatu oparta jest na metodzie DLS. Na badaną próbkę pada promień lasera, którego światło ulega rozproszeniu na cząstkach poruszających się ruchami Browna i jest zbierane przez detektor. W wyniku odpowiednich przekształceń i algorytmów matematycznych zarejestrowane przez detektor zmiany intensywności światła rozproszonego przekształcone zostają w wykres rozkładu wielkości cząstek, czyli udziału procentowego cząstek w zależności od ich wielkości [162]. Parametrami będącymi wynikiem analizy są:

- $Z_{sr}$  - średnia wielkość cząstek - średnica [nm]
- $d_{F1}$  - wielkość cząstek występujących w największym natężeniu w pierwszej frakcji - średnica [nm]
- $d_{F2}$  - wielkość cząstek występujących w największym natężeniu w drugiej frakcji - średnica [nm]

Każdą mieszaninę żywieniową oraz połączenie mieszaniny żywieniowej z badanym lekiem rozcieńczano wodą do wstrzykiwań w stosunku 1:9 (v/v), mieszano, przenoszono do kuwety, którą umieszczano w aparacie ZetaSizer Nano ZS i dokonywano pomiaru wielkości cząstek emulsji tłuszczowej.

#### 4.4.3.3. Pomiar potencjału zeta

Do wyznaczenia potencjału zeta ( $\zeta$ ) zastosowano aparat ZetaSizer Nano ZS, Malvern Instruments Ltd., w którym wykorzystuje się kombinację elektroforezy i laserowego pomiaru ruchliwości cząstek w oparciu o zjawisko Dopplera (*Laser Doppler Electrophoresis*, LDE). Naładowane cząstki emulsji tłuszczowej poddawane są działaniu pola elektrycznego, pod wpływem którego poruszają się w kierunku elektrody o przeciwnym ładunku z charakterystyczną prędkością, zwaną ruchliwością elektroforetyczną, która zależy od ładunku cząstek, medium i siły pola elektrycznego. Za pomocą odpowiednich równań ruchliwość elektroforetyczna zostaje przekształcona na wartość potencjału elektrokinetycznego (potencjału zeta) [162].



Potencjał zeta to potencjał elektryczny występujący przy powierzchni cząstek rozproszonych, określane na granicy poślizgu (ścianania), która jest powierzchnią oddzielającą dwie warstwy: sztywną (adsorpcyjną), zawierającą jony unieruchomione, silnie przyciągane przez powierzchnię, od warstwy rozmytej (dyfuzyjnej), w której jony mają swobodę ruchu.

Potencjał zeta jest parametrem stosowanym do oceny stabilności układów koloidalnych, a jego wartość przyjęto jako miernik trwałości układów dyspersyjnych, natomiast zmiany potencjału zeta wykorzystywane są do określania stopnia destabilizacji badanego układu [163].

Każdą mieszaninę żywieniową oraz połączenie mieszaniny żywieniowej z badanym lekiem rozcieńczano wodą do wstrzykiwań w stosunku 1:9 (v/v), mieszano, przenoszono do kuwety, którą umieszczano w aparacie ZetaSizer Nano ZS i dokonywano pomiaru potencjału zeta.

#### **4.4.3.4. Pomiar osmolalności**

Do pomiaru osmolalności (Osm) wykorzystano osmometr 800CL TridentMed, w którym próbka jest schładzana termoelektrycznie, a wydzielające się ciepło krystalizacji powoduje wzrost temperatury mieszaniny do wartości maksymalnej, mierzonej za pomocą termistora i przeliczanej na osmolalność.

Do próbki typu Eppendorf pobierano 100 µl mieszaniny żywieniowej lub połączenia leku z mieszaniną żywieniową, próbkę mocowano w głowicy pomiarowej i umieszczano w komorze chłodzącej.

#### **4.4.4. Metody analityczne stosowane w badaniach trwałości CF i LF w mieszaninach do żywienia pozajelitowego**

##### **4.4.4.1. Ocena wpływu CF i LF na stabilność mieszanin żywieniowych**

Wpływ CF i LF na stabilność mieszanin żywieniowych określano poprzez pomiar pH, wielkości cząstek emulsji tłuszczowych oraz potencjału zeta na granicy faz olej-woda zgodnie z metodyką opisaną w punktach 4.4.3.1 – 4.4.3.3. Pomiary wykonywano codziennie przez osiem kolejnych dni.

##### **4.4.4.2. Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC)**

Ocenę trwałości CF i LF w mieszaninach żywieniowych przeprowadzono za pomocą metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Opracowaną metodę poddano walidacji, a następnie zwalidowaną metodę wykorzystano do śledzenia zmian zawartości badanych leków w czasie. Z każdej mieszaniny żywieniowej z dodatkiem CF lub LF pobierano próbkę

o objętości 3 ml, dodawano 1 ml chloroformu, wytrząsano 10 minut na wytrząsarce, a następnie odwirowywano 30 minut z szybkością 5600 rpm. Z odwirowanych próbek pobierano nadsącz, który przesączano przez sączonek membranowy o średnicy porów 0,2 µm bezpośrednio do fiolek do autosamplera i poddawano analizie HPLC. Każdą próbkę przygotowano trzykrotnie.

Analizę chromatograficzną metodą HPLC przeprowadzono na chromatografie ciekowym Merck Hitachi® D7000 z detektorem fotodiodowym UV-VIS Merck Hitachi® L-7455. Warunki rozdziału badanych fluorochinolonów były następujące:

- **prekolumna:** Lichrospher® 100 RP-18, 4 mm (5 µm)
- **kolumna:** Lichrospher® 100 RP-18 endcapped, 250 mm (5 µm)
- **faza ruchoma:** mieszanina buforu fosforanowego o pH = 3 i acetonitrylu

Czas [min]	Bufor fosforanowy [% v/v]	Acetonitryl [% v/v]
0 – 15	98 → 60	2 → 40

- **skład buforu fosforanowego:** 0,03 mol/l diwodorofosforan potasu doprowadzony do pH 3 za pomocą 85% kwasu ortofosforowego
- **szybkość przepływu fazy ruchomej:** 1 ml/min
- **temperatura kolumny:** 25°C
- **dlugość fali detektora UV:** 290 nm
- **objętość nastrzyku:** 10 µl
- **czas trwania analizy:** 15 minut

Walidacja metody HPLC oznaczania CF i LF w mieszaninach żywieniowych obejmowała określenie następujących parametrów:

- **selektywności**

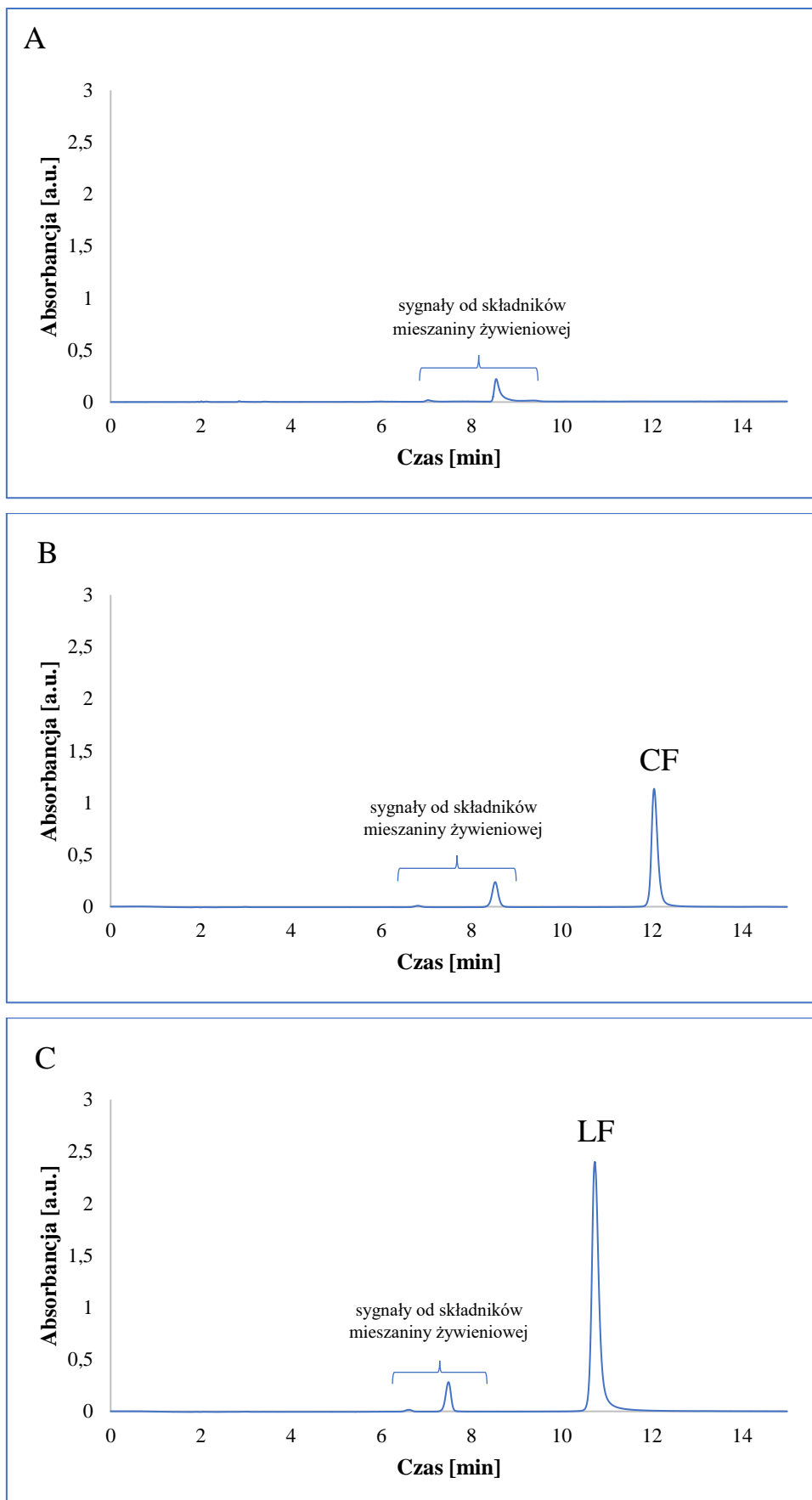
W przedziale czasu 0 – 15 minut na chromatogramach obserwowano piki badanych leków oraz składników mieszaniny żywieniowej (Ryc. 5).

- **precyzji**

Określając precyzję metody dokonywano oznaczeń badanych fluorochinolonów w mieszaninach żywieniowych, w których stężenia badanych leków wynosiły:

- w przypadku CF: 0,16 mg/ml (50% stężenia nominalnego); 0,32 mg/ml (100% stężenia nominalnego); 0,64 mg/ml (150% stężenia nominalnego)
- w przypadku LF: 0,10 mg/ml (50% stężenia nominalnego); 0,20 mg/ml (100% stężenia nominalnego); 0,30 mg/ml (150% stężenia nominalnego)

Wyniki oznaczeń przedstawiono w tabeli 6.



Ryc. 5. Chromatogramy HPLC dla mieszaniny P1 bez badanych leków (A), z CF (B) oraz z LF (C)

- **powtarzalności**

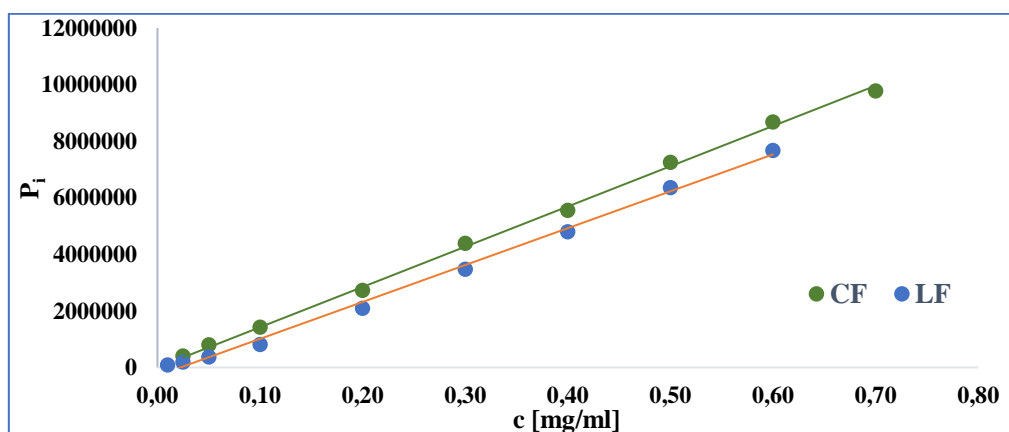
Określając powtarzalność metody dokonywano oznaczeń badanych fluorochinolonów w mieszaninach żywnościowych. Stężenie badanych leków wynosiło 100% stężenia nominalnego. Wyniki oznaczeń przedstawiono w tabeli 6.

- **liniowości**

Wyznaczono zależność  $P_i = f(c)$  dla badanych fluorochinolonów w mieszaninie żywnościowej. Przygotowano po 10 roztworów o wzrastających stężeniach: od 0,025 mg/ml do 0,7 mg/ml dla CF oraz od 0,01 mg/ml do 0,6 mg/ml dla LF. Następnie przeprowadzono analizę regresji metodą najmniejszych kwadratów i wykonano wykres zależności  $P_i = f(c)$  (Tabeli 6, Ryc. 6), gdzie:

$P_i$  – pole powierzchni pików badanych leków

$c$  – stężenie badanych leków w mg/ml



Ryc. 6. Wykres zależności  $P_i = f(c)$  dla CF i LF

- **granicy detekcji i granicy oznaczalności**

Do obliczenia granicy detekcji zastosowano równanie:

$$DL = \frac{3,3 \times S_y}{a}$$

natomiast do obliczenia granicy oznaczalności wykorzystano następujące równanie:

$$QL = \frac{10 \times S_y}{a}$$

gdzie:

$S_y$  – odchylenie standardowe punktu od prostej,

$a$  – nachylenie prostej.

Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 6.

- **zakresu i czułości metody**

Zakres metody to przedział między najniższą, a najwyższą zawartością oznaczanej substancji, w którym metoda analityczna ma odpowiednią liniowość i precyzję. Czułość metody

analitycznej jest to stosunek zmiany wartości sygnału analitycznego do odpowiadającej jej zmiany stężenia oznaczanej substancji. Obliczone parametry zestawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.** Parametry walidacji metody HPLC oznaczania CF i LF

Parametr walidacji		CF	LF
<b>Precyzja</b> (n = 9)	$W_z$ [%]	3,31	3,45
<b>Liniowość</b> (n = 30)	Współczynnik korelacji	0,9994	0,9981
<b>Powtarzalność</b> (n = 9)	Test F-Snedecora	F = 0,64	F = 0,74
	F < F <sub>kryt</sub>	(F <sub>kryt</sub> = 3,44)	(F <sub>kryt</sub> = 3,44)
	Test t-Studenta	t = 0,43	t = 0,41
	t < t <sub>kryt</sub>	(t <sub>kryt</sub> = 2,31)	(t <sub>kryt</sub> = 2,31)
<b>Granica detekcji</b>		0,032	0,014
<b>Granica oznaczalności</b>	[mg/ml]	0,099	0,042
<b>Zakres metody</b>		0,025 – 0,7	0,01 – 0,6
<b>Czułość metody</b>	Nachylenie krzywej $a \pm \Delta a \times 10^{-7}$	1,40 ± 0,09	1,30 ± 0,14

n – liczba wykonanych pomiarów;  $W_z$  – współczynnik zmienności; F – wynik testu F-Snedecora; F<sub>kryt</sub> – wartość krytyczna testu F-Snedecora dla  $\alpha = 0,05$  i liczby stopni swobody n-1; t – wynik testu t-Studenta; t<sub>kryt</sub> – wartość krytyczna testu t-Studenta dla  $\alpha = 0,05$  i liczby stopni swobody n-1; a – współczynnik kierunkowy krzywej wzorcowej.

#### 4.4.5. Ocena statystyczna wyników

Wszystkie pomiary wykonywano trzykrotnie, a wyniki wyrażono jako wartości średnie z odchyleniem standardowym (średnia ± odchylenie standardowe). Uzyskane wyniki poddano ocenie statystycznej z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA 12 (StatSoft, Inc. 2014). Analizę wariancji (ANOVA) w układzie z powtarzanimi pomiarami wykorzystano do określenia efektów głównych. Analizowano wpływ dodatku leku, składu mieszaniny oraz czasu przechowywania na pH, osmolalność, potencjał zeta oraz średnią wielkość cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin RTU bez i z dodatkiem badanych leków, mieszanin M1 – M18 bez i z dodatkiem badanych leków w stosunku 1:1 (v/v) oraz dla mieszanin *all-in-one* użytych w badaniach stabilności.

Dodatkowo dla wszystkich mieszanin przeprowadzono analizę ANOVA w układzie z powtarzanimi pomiarami do określenia wpływu czasu przechowywania na badane parametry fizyczne. W przypadku wykazania istotności statycznej efektu głównego przeprowadzono następnie test post-hoc Tukey'a w celu określenia poziomu istotności różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi dla próbek z i bez dodatku leku oraz w czasie przechowywania i bezpośrednio po przygotowaniu (t = 0 h). Poziom istotności a priori wynosił  $p < 0,05$ .

## 5. Wyniki

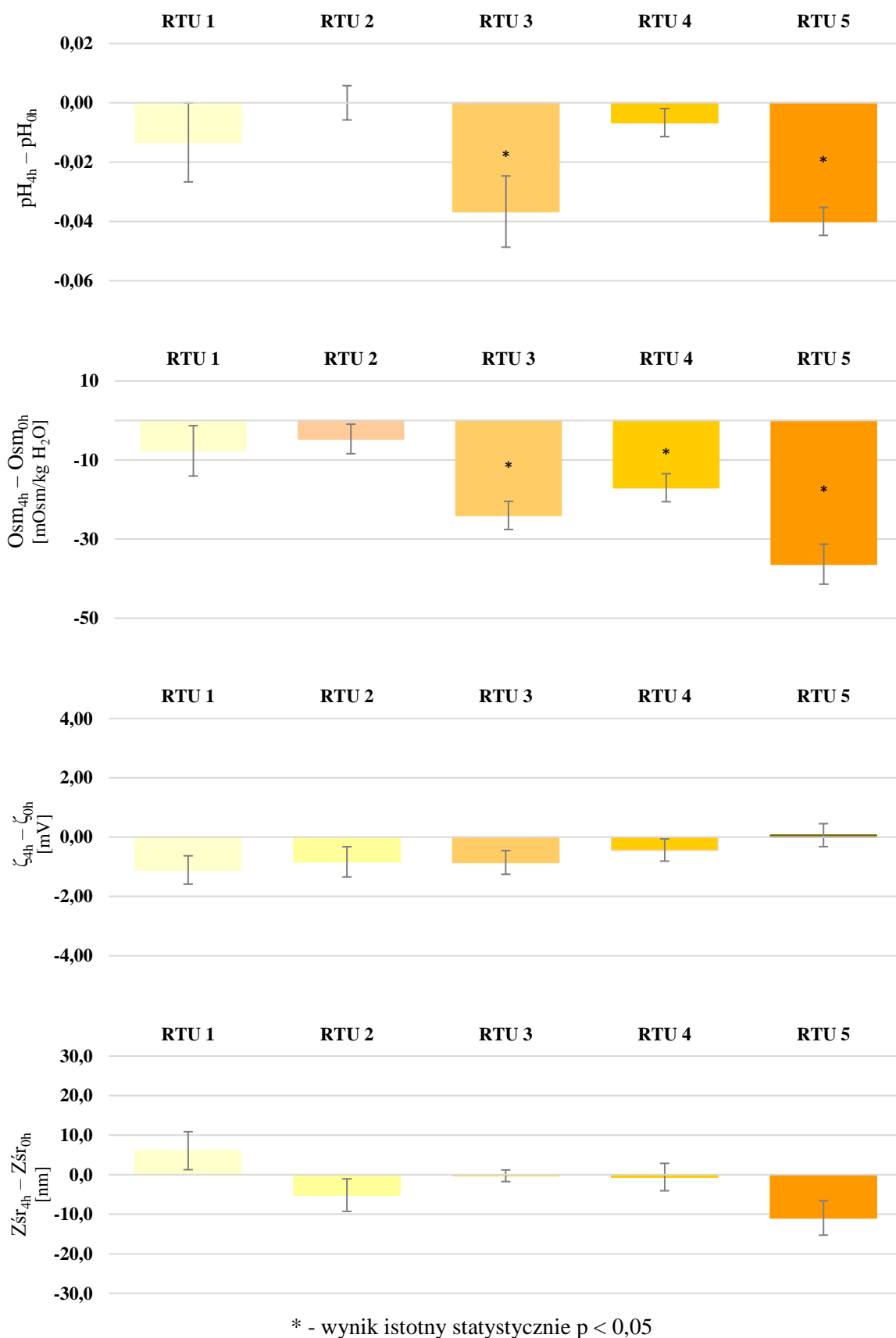
### 5.1. Ocena kompatybilności badanych leków z mieszaninami RTU

Badania kompatybilności GM, AM, TM, CF i LF z mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu RTU przeprowadzono zgodnie z metodyką zawartą w punktach 4.4.1 – 4.4.3. Otrzymane wyniki, uzyskane z trzech niezależnych prób, przedstawiono w tabelach 7 – 18, a różnicę w wartościach wyników uzyskanych w czasie  $t = 4$  h i  $t = 0$  h na rycinach 7 – 15.

Ocena wizualna wykazała brak oznak destabilizacji emulsji tłuszczowej oraz nie obserwowano wytrącenia nierozpuszczalnego osadu dla wszystkich mieszanin RTU bez i z dodatkiem badanych leków.

**Tabela 7.** Wyniki pomiarów pH, potencjału zeta, osmolalności oraz wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin RTU

Badany parametr	Mieszanina RTU	Czas przechowywania [h]		
		0	4	
pH	RTU 1	5,50±0,01	5,49±0,02	
	RTU 2	5,47±0,00	5,47±0,01	
	RTU 3	5,62±0,02	5,58±0,01	
	RTU 4	6,25±0,01	6,25±0,01	
	RTU 5	5,46±0,01	5,42±0,01	
Osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	RTU 1	1167±10	1159±4	
	RTU 2	1909±5	1904±4	
	RTU 3	1861±6	1837±1	
	RTU 4	1577±4	1560±4	
	RTU 5	1731±8	1695±3	
Potencjał zeta [mV]	RTU 1	-8,68±0,47	-9,78±0,68	
	RTU 2	-15,83±0,12	-16,67±0,87	
	RTU 3	-7,94±0,48	-8,79±0,50	
	RTU 4	-10,60±0,10	-11,03±0,64	
	RTU 5	-8,20±0,21	-8,14±0,64	
Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	Z <sub>sr</sub>		282,0±8,2	288,1±1,3
	dF <sub>1</sub>	RTU 1	325,2±4,8	339,4±4,5
	dF <sub>2</sub>		-	-
	Z <sub>sr</sub>		226,1±6,5	220,9±2,8
	dF <sub>1</sub>	RTU 2	241,2±10,2	243,9±2,6
	dF <sub>2</sub>		-	-
	Z <sub>sr</sub>		228,8±1,4	228,5±2,1
	dF <sub>1</sub>	RTU 3	250,8±3,3	249,2±5,7
	dF <sub>2</sub>		-	-
	Z <sub>sr</sub>		262,1±4,6	261,5±3,8
	dF <sub>1</sub>	RTU 4	288,2±9,9	289,7±9,5
	dF <sub>2</sub>		-	-
	Z <sub>sr</sub>		246,3±2,1	235,4±7,2
	dF <sub>1</sub>	RTU 5	275,8±5,8	262,7±3,1
	dF <sub>2</sub>		-	-

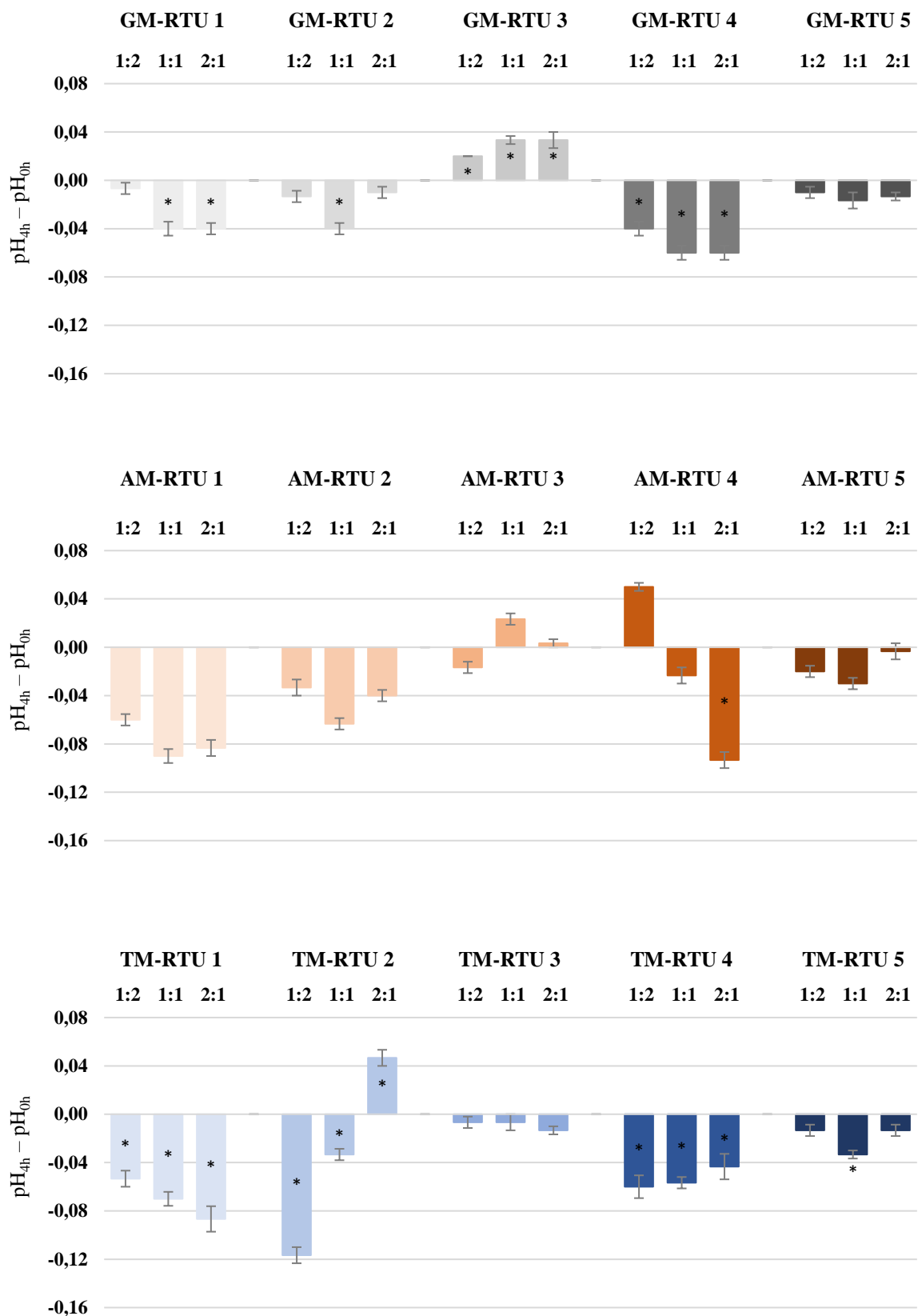


**Ryc. 7.** Różnica w wartościach pH, osmolalności, potencjału zeta oraz średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin RTU w  $t = 4 \text{ h}$  i  $t = 0 \text{ h}$

**Tabela 8.** Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin RTU z GM, AM i TM

Badany lek	Mieszanina RTU	Lek:TPN	pH	
			0 h	4 h
GM	RTU 1	1:2	5,46±0,01	5,46±0,01
		1:1	5,45±0,01	5,41±0,00
		2:1	5,42±0,01	5,38±0,01
	RTU 2	1:2	5,44±0,01	5,42±0,01
		1:1	5,42±0,01	5,38±0,01
		2:1	5,38±0,01	5,37±0,01
	RTU 3	1:2	5,55±0,00	5,57±0,00
		1:1	5,51±0,01	5,54±0,00
		2:1	5,45±0,01	5,48±0,01
	RTU 4	1:2	6,22±0,00	6,18±0,01
		1:1	6,16±0,01	6,10±0,00
		2:1	6,06±0,00	6,00±0,01
	RTU 5	1:2	5,43±0,01	5,42±0,01
		1:1	5,41±0,01	5,39±0,01
		2:1	5,40±0,00	5,39±0,01
AM	RTU 1	1:2	5,49±0,01	5,43±0,01
		1:1	5,47±0,01	5,38±0,00
		2:1	5,45±0,01	5,37±0,01
	RTU 2	1:2	5,44±0,01	5,41±0,01
		1:1	5,43±0,01	5,36±0,01
		2:1	5,41±0,01	5,37±0,01
	RTU 3	1:2	5,56±0,01	5,55±0,01
		1:1	5,48±0,01	5,51±0,01
		2:1	5,52±0,00	5,52±0,01
	RTU 4	1:2	6,24±0,00	6,29±0,01
		1:1	6,19±0,01	6,17±0,01
		2:1	6,15±0,01	6,06±0,01
	RTU 5	1:2	5,43±0,01	5,41±0,01
		1:1	5,41±0,01	5,38±0,01
		2:1	5,39±0,01	5,39±0,01
TM	RTU 1	1:2	5,46±0,01	5,41±0,01
		1:1	5,42±0,01	5,35±0,00
		2:1	5,37±0,01	5,28±0,02
	RTU 2	1:2	5,43±0,01	5,31±0,01
		1:1	5,39±0,01	5,35±0,01
		2:1	5,34±0,01	5,39±0,01
	RTU 3	1:2	5,50±0,01	5,50±0,01
		1:1	5,47±0,01	5,46±0,00
		2:1	5,41±0,00	5,40±0,01
	RTU 4	1:2	6,20±0,01	6,14±0,02
		1:1	6,11±0,01	6,06±0,01
		2:1	6,00±0,01	5,96±0,02
	RTU 5	1:2	5,42±0,01	5,40±0,01
		1:1	5,39±0,01	5,36±0,00
		2:1	5,35±0,01	5,33±0,01



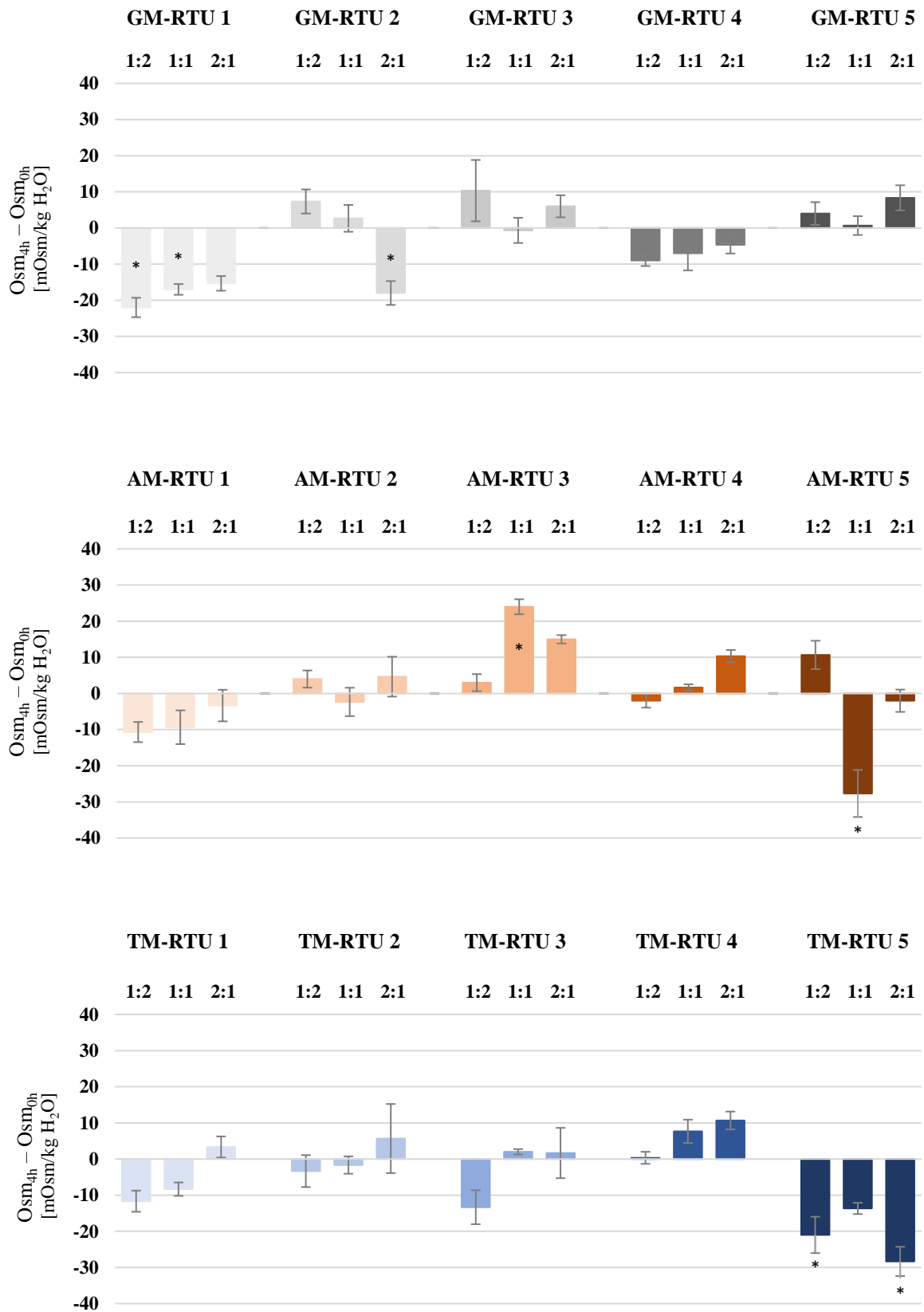


\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

Ryc. 8. Różnica w wartościach pH ( $pH_{4h} - pH_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU

**Tabela 9.** Wyniki pomiarów osmolalności dla połączeń mieszanin RTU z GM, AM i TM

Badany lek	Mieszanina RTU	Lek:TPN	Osmolalność [mOsm/ kg H <sub>2</sub> O]	
			0 h	4 h
GM	RTU 1	1:2	854±4	832±2
		1:1	703±1	686±3
		2:1	563±4	548±0
	RTU 2	1:2	1261±5	1268±3
		1:1	993±2	996±6
		2:1	759±5	741±3
	RTU 3	1:2	1255±5	1265±14
		1:1	1012±6	1011±2
		2:1	749±5	755±1
	RTU 4	1:2	1075±2	1066±2
		1:1	874±8	867±2
		2:1	647±3	642±3
	RTU 5	1:2	1171±3	1175±5
		1:1	914±4	915±2
		2:1	715±4	723±5
AM	RTU 1	1:2	856±2	845±5
		1:1	706±3	697±8
		2:1	577±5	574±6
	RTU 2	1:2	1281±4	1285±2
		1:1	1015±6	1013±3
		2:1	771±6	776±8
	RTU 3	1:2	1271±4	1274±1
		1:1	990±3	1014±1
		2:1	761±2	776±1
	RTU 4	1:2	1089±3	1087±2
		1:1	872±1	874±1
		2:1	675±3	686±2
	RTU 5	1:2	1234±5	1245±5
		1:1	952±6	925±10
		2:1	725±4	723±4
TM	RTU 1	1:2	861±4	850±3
		1:1	712±3	704±1
		2:1	579±3	583±4
	RTU 2	1:2	1282±7	1278±4
		1:1	1006±1	1004±4
		2:1	775±15	781±8
	RTU 3	1:2	1289±8	1276±1
		1:1	1014±1	1016±1
		2:1	778±9	780±9
	RTU 4	1:2	1089±2	1089±2
		1:1	867±6	875±1
		2:1	689±4	700±2
	RTU 5	1:2	1191±8	1170±4
		1:1	953±3	939±1
		2:1	732±5	704±5

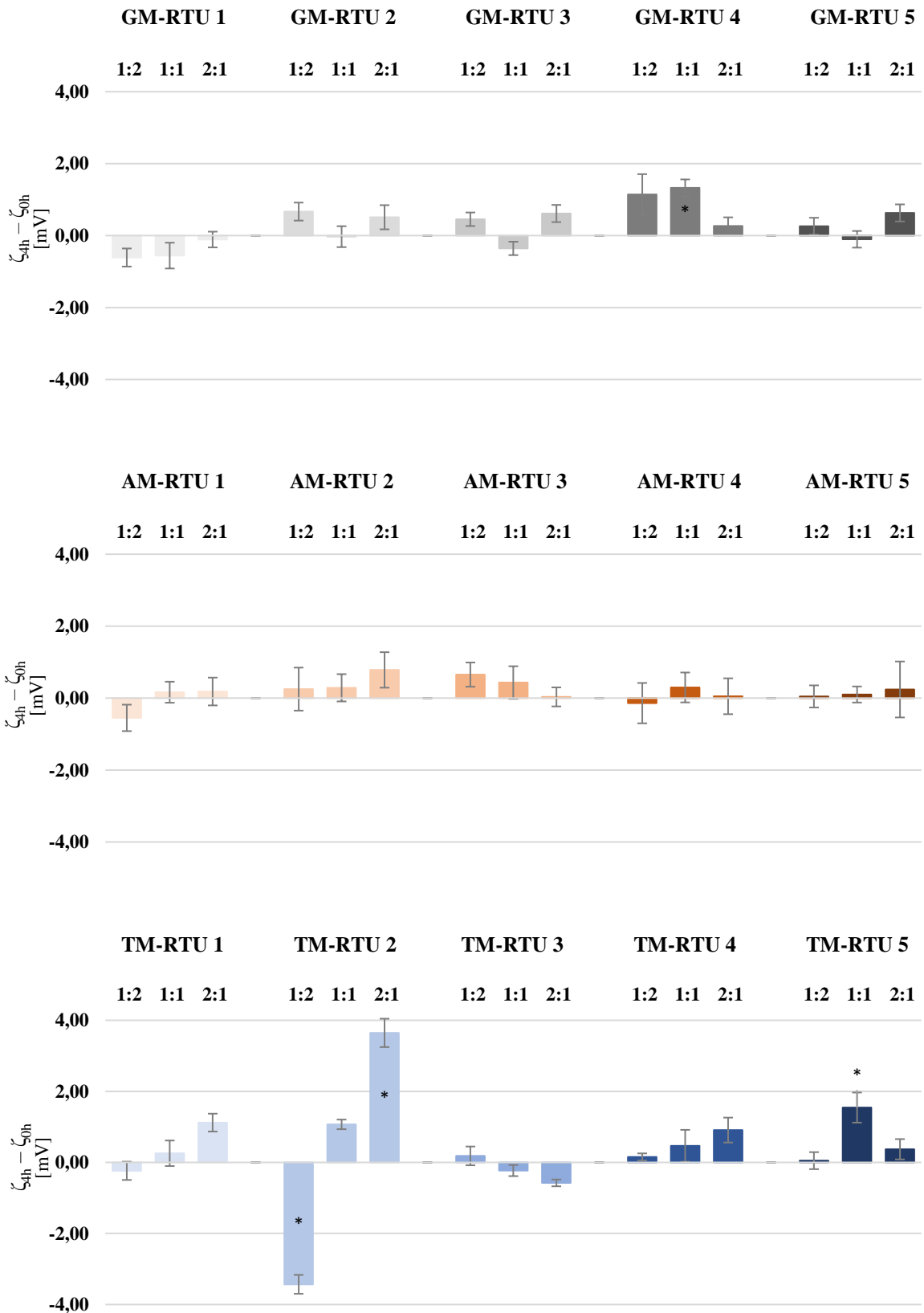


\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 9.** Różnica w wartościach osmolalności ( $Osm_{4h} - Osm_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU

**Tabela 10.** Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin RTU z GM, AM i TM

Badany lek	Mieszanina RTU	Lek:TPN	Potencjał zeta [mV]	
			0 h	4 h
GM	RTU 1	1:2	-6,21±0,30	-6,82±0,32
		1:1	-6,09±0,38	-6,65±0,49
		2:1	-5,45±0,35	-5,56±0,15
	RTU 2	1:2	-6,84±0,30	-6,18±0,31
		1:1	-6,44±0,46	-6,47±0,21
		2:1	-5,55±0,52	-5,04±0,26
	RTU 3	1:2	-6,55±0,20	-6,09±0,26
		1:1	-5,17±0,28	-5,52±0,17
		2:1	-5,31±0,32	-4,69±0,26
	RTU 4	1:2	-9,53±0,93	-8,39±0,31
		1:1	-8,19±0,31	-6,86±0,27
		2:1	-7,18±0,27	-6,91±0,31
	RTU 5	1:2	-6,08±0,10	-5,82±0,40
		1:1	-5,10±0,40	-5,20±0,03
		2:1	-5,46±0,35	-4,83±0,21
AM	RTU 1	1:2	-7,03±0,15	-7,58±0,62
		1:1	-7,29±0,29	-7,12±0,41
		2:1	-6,71±0,45	-6,52±0,49
	RTU 2	1:2	-10,04±0,68	-9,79±0,78
		1:1	-9,19±0,21	-8,90±0,62
		2:1	-9,61±0,79	-8,83±0,32
	RTU 3	1:2	-7,01±0,55	-6,35±0,20
		1:1	-8,98±0,62	-8,54±0,48
		2:1	-7,49±0,40	-7,46±0,23
	RTU 4	1:2	-8,36±0,57	-8,50±0,78
		1:1	-8,30±0,49	-8,01±0,53
		2:1	-8,55±0,36	-8,50±0,78
	RTU 5	1:2	-6,47±0,34	-6,42±0,41
		1:1	-6,15±0,27	-6,05±0,28
		2:1	-6,80±0,84	-6,56±1,05
TM	RTU 1	1:2	-5,02±0,38	-5,25±0,24
		1:1	-4,20±0,29	-3,94±0,55
		2:1	-2,74±0,39	-1,62±0,20
	RTU 2	1:2	-0,83±0,42	-4,27±0,20
		1:1	-4,72±0,17	-3,65±0,16
		2:1	-3,87±0,15	-0,22±0,67
	RTU 3	1:2	-4,37±0,43	-4,18±0,16
		1:1	-3,52±0,24	-3,75±0,13
		2:1	-2,33±0,08	-2,91±0,15
	RTU 4	1:2	-3,94±0,10	-3,79±0,14
		1:1	-6,62±0,57	-6,16±0,53
		2:1	-4,90±0,42	-3,99±0,44
	RTU 5	1:2	-4,43±0,33	-4,38±0,25
		1:1	-6,09±0,73	-4,54±0,11
		2:1	-3,60±0,49	-3,23±0,05



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 10.** Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\zeta_{4h} - \zeta_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU

**Tabela 11.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z GM

Mieszanina RTU	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
RTU 1	1:2	Z <sub>sr</sub>	292,1±6,0	285,9±1,4
		dF <sub>1</sub>	324,5±11,5	335,2±4,5
		dF <sub>2</sub>	5126±2817	5034±18
	1:1	Z <sub>sr</sub>	292,3±5,9	293,0±5,8
		dF <sub>1</sub>	331,1±9,8	339,8±16,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>sr</sub>	316,3±3,7	292,0±7,0
		dF <sub>1</sub>	388,9±21,5	343,6±30,3
		dF <sub>2</sub>	5022±2435	4914±2785
RTU 2	1:2	Z <sub>sr</sub>	224,3±5,5	218,8±1,7
		dF <sub>1</sub>	246,3±15,0	241,0±3,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>sr</sub>	230,3±9,5	238,1±7,9
		dF <sub>1</sub>	244,6±12,6	243,4±1,4
		dF <sub>2</sub>	5138±103	5029±100
	2:1	Z <sub>sr</sub>	273,6±4,1	310,9±11,4
		dF <sub>1</sub>	231,7±14,1	213,2±8,3
		dF <sub>2</sub>	5225±11	3765±15
RTU 3	1:2	Z <sub>sr</sub>	226,7±5,8	225,7±4,9
		dF <sub>1</sub>	245,4±6,7	246,3±12,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>sr</sub>	222,1±0,6	224,3±5,7
		dF <sub>1</sub>	241,3±3,8	243,0±4,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>sr</sub>	222,7±4,2	218,4±3,0
		dF <sub>1</sub>	240,4±4,3	235,6±4,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 4	1:2	Z <sub>sr</sub>	266,3±8,7	261,0±1,2
		dF <sub>1</sub>	291,9±15,2	295,8±3,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>sr</sub>	256,7±7,2	259,2±5,3
		dF <sub>1</sub>	285,0±6,6	288,3±17,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>sr</sub>	264,7±7,3	254,8±3,6
		dF <sub>1</sub>	307,9±10,3	291,6±10,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 5	1:2	Z <sub>sr</sub>	245,7±6,6	239,9±2,7
		dF <sub>1</sub>	276,8±9,7	270,1±12,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>sr</sub>	244,3±2,9	235,9±4,1
		dF <sub>1</sub>	273,5±5,7	262,9±8,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>sr</sub>	247,4±6,1	234,5±2,2
		dF <sub>1</sub>	252,4±2,4	270,0±2,8
		dF <sub>2</sub>	-	-

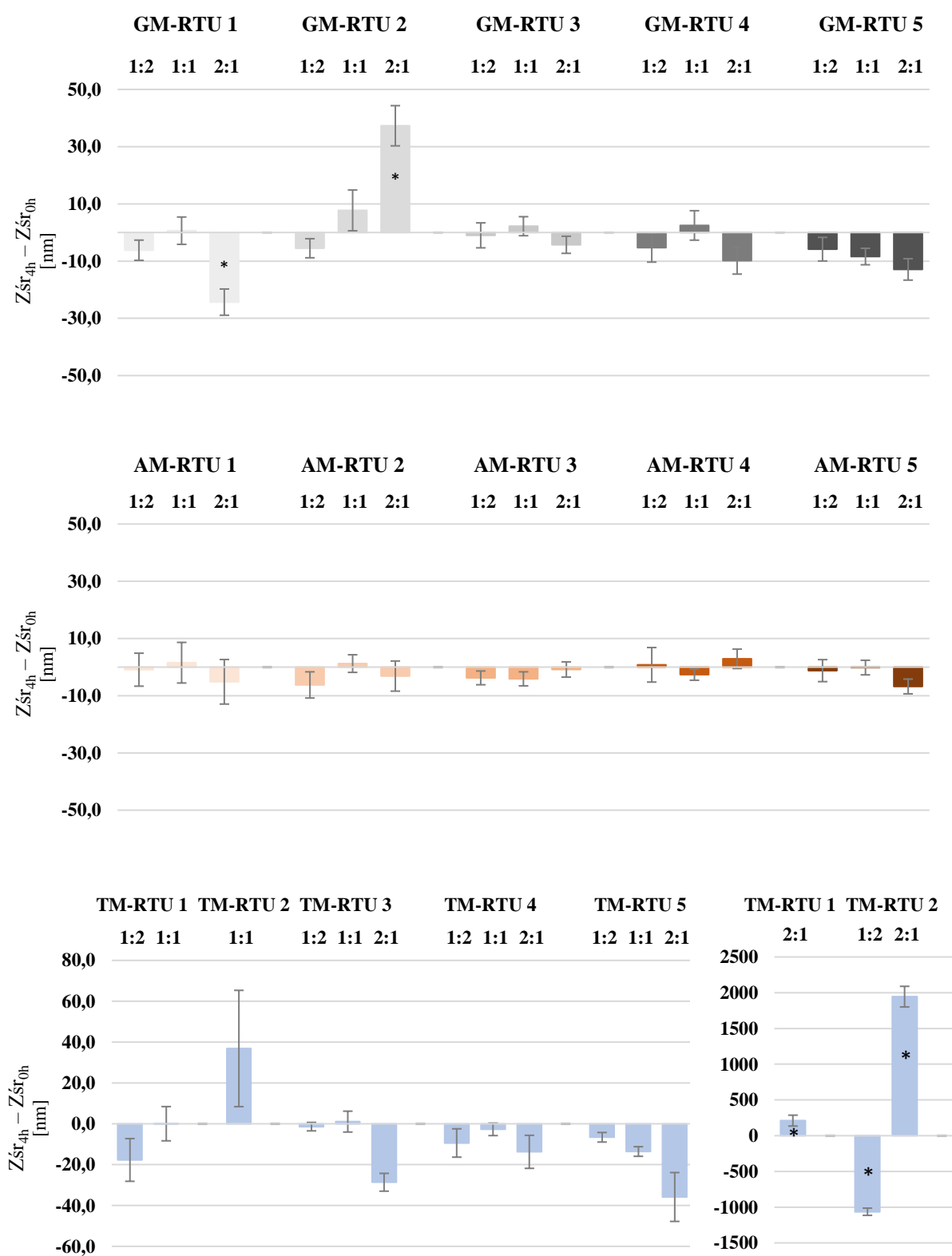
**Tabela 12.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z AM

Mieszanina RTU	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
RTU 1	1:2	Z <sub>śr</sub>	279,9±5,6	279,0±8,3
		dF <sub>1</sub>	326,6±8,0	329,2±16,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	279,7±9,2	281,3±8,1
		dF <sub>1</sub>	324,8±11,8	323,6±2,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	283,0±6,0	277,8±12,1
		dF <sub>1</sub>	339,3±21,7	334,3±17,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 2	1:2	Z <sub>śr</sub>	223,9±7,3	217,7±3,1
		dF <sub>1</sub>	240,6±8,9	234,7±1,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	215,6±3,1	216,8±4,3
		dF <sub>1</sub>	233,9±3,4	230,8±1,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	216,8±8,7	213,6±2,8
		dF <sub>1</sub>	234,0±8,9	229,0±6,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 3	1:2	Z <sub>śr</sub>	227,2±4,1	223,5±0,6
		dF <sub>1</sub>	247,4±6,8	243,7±4,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	226,3±3,7	222,2±2,2
		dF <sub>1</sub>	244,5±6,9	241,8±6,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	223,7±3,2	222,9±3,3
		dF <sub>1</sub>	244,7±7,5	242,9±1,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 4	1:2	Z <sub>śr</sub>	260,0±7,5	260,8±7,3
		dF <sub>1</sub>	286,4±13,7	293,2±5,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	255,6±3,3	252,9±0,8
		dF <sub>1</sub>	295,6±2,6	284,0±2,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	255,6±3,0	258,5±5,1
		dF <sub>1</sub>	278,6±15,0	290,9±2,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 5	1:2	Z <sub>śr</sub>	244,4±4,4	243,1±5,0
		dF <sub>1</sub>	269,8±5,9	274,7±17,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	241,2±3,6	241,0±2,6
		dF <sub>1</sub>	271,4±16,7	273,9±2,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	241,5±4,4	234,8±0,9
		dF <sub>1</sub>	271,0±7,9	265,0±7,7
		dF <sub>2</sub>	-	-

**Tabela 13.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z TM

Mieszanina RTU	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
RTU 1	1:2	Z <sub>śr</sub>	317,9±12,2	300,2±13,4
		dF <sub>1</sub>	360,0±15,5	365,8±9,5
		dF <sub>2</sub>	4851±137	4793±271
	1:1	Z <sub>śr</sub>	384,2±12,0	384,2±8,2
		dF <sub>1</sub>	244,8±16,1	223,0±30,8
		dF <sub>2</sub>	3056±339	2848±838
	2:1	Z <sub>śr</sub>	731,9±81,9	943,1±103,8
		dF <sub>1</sub>	207±27,7	1170±1796
		dF <sub>2</sub>	3875±358	3124±1659
RTU 2	1:2	Z <sub>śr</sub>	1419±85	355,5±19,2
		dF <sub>1</sub>	113±13,1	190,4±5,9
		dF <sub>2</sub>	2535±769	3715±342
	1:1	Z <sub>śr</sub>	479,8±30,8	516,6±38,6
		dF <sub>1</sub>	172,9±12,2	179,0±13,1
		dF <sub>2</sub>	3436±599	3744,7±245,4
	2:1	Z <sub>śr</sub>	403,7±16,2	2349±249
		dF <sub>1</sub>	200,1±17,0	114,7±9,9
		dF <sub>2</sub>	3948±335	3886±168
RTU 3	1:2	Z <sub>śr</sub>	226,5±3,1	225,1±1,9
		dF <sub>1</sub>	247,0±9,8	244,8±5,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	228,6±3,7	229,6±8,1
		dF <sub>1</sub>	254,1±4,2	253,3±15,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	282,3±7,5	253,7±0,7
		dF <sub>1</sub>	248,5±20,4	235,4±4,6
		dF <sub>2</sub>	5222±19	5240±68
RTU 4	1:2	Z <sub>śr</sub>	265,3±9,3	255,9±7,6
		dF <sub>1</sub>	295,5±16,3	285,9±7,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	259,4±2,3	256,7±4,8
		dF <sub>1</sub>	291,2±5,7	282,4±7,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	300,5±12,5	286,8±6,3
		dF <sub>1</sub>	296,2±23,0	294,3±9,8
		dF <sub>2</sub>	4383±703	4668±280
RTU 5	1:2	Z <sub>śr</sub>	248,5±3,0	241,9±2,8
		dF <sub>1</sub>	282,5±8,5	275,5±4,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	263,1±3,8	249,5±1,4
		dF <sub>1</sub>	272,6±15,6	283,3±19,7
		dF <sub>2</sub>	5036±100	5187±22
	2:1	Z <sub>śr</sub>	366,6±18,9	330,7±8,4
		dF <sub>1</sub>	223,9±18,1	210,5±7,5
		dF <sub>2</sub>	3365±611	2540±1238



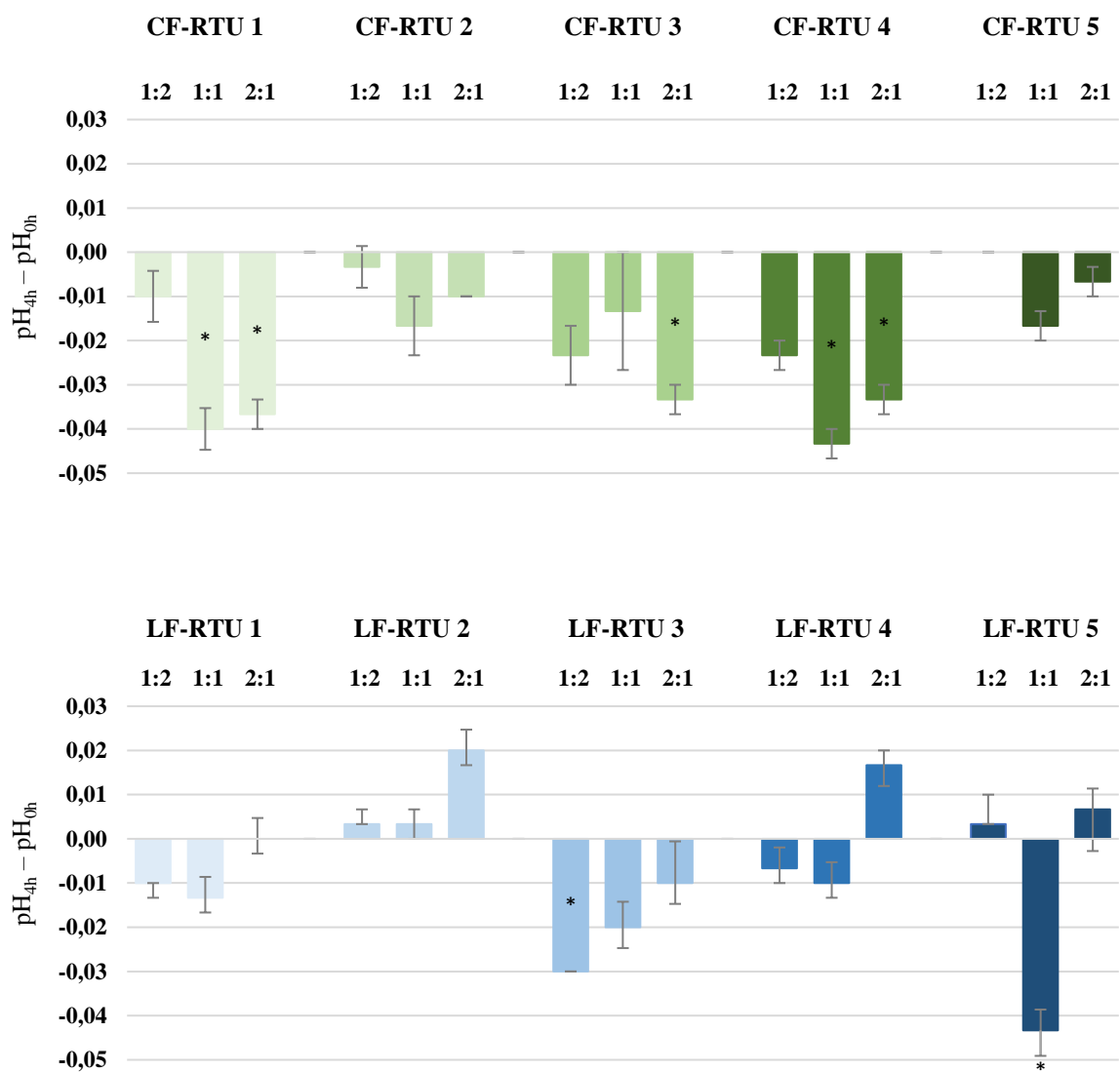


\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 11.** Różnica w wartościach średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Zsr_{4h} - Zsr_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU

**Tabela 14.** Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin RTU z CF i LF

Badany lek	Mieszanina RTU	Lek:TPN	pH	
			0 h	4 h
CF	RTU 1	1:2	5,47±0,01	5,46±0,00
		1:1	5,45±0,01	5,41±0,01
		2:1	5,42±0,01	5,38±0,00
	RTU 2	1:2	5,44±0,01	5,43±0,01
		1:1	5,42±0,00	5,40±0,01
		2:1	5,38±0,00	5,37±0,00
	RTU 3	1:2	5,57±0,01	5,55±0,00
		1:1	5,51±0,00	5,50±0,02
		2:1	5,53±0,01	5,50±0,00
	RTU 4	1:2	6,22±0,00	6,20±0,01
		1:1	6,15±0,00	6,11±0,01
		2:1	6,05±0,01	6,02±0,00
	RTU 5	1:2	5,43±0,00	5,43±0,00
		1:1	5,42±0,00	5,40±0,01
		2:1	5,40±0,00	5,39±0,01
LF	RTU 1	1:2	5,39±0,00	5,38±0,00
		1:1	5,30±0,01	5,28±0,01
		2:1	5,25±0,01	5,25±0,01
	RTU 2	1:2	5,38±0,01	5,38±0,00
		1:1	5,31±0,01	5,31±0,00
		2:1	5,25±0,01	5,27±0,01
	RTU 3	1:2	5,51±0,00	5,48±0,00
		1:1	5,44±0,00	5,42±0,01
		2:1	5,38±0,01	5,37±0,02
	RTU 4	1:2	6,06±0,01	6,06±0,01
		1:1	5,93±0,01	5,92±0,01
		2:1	5,83±0,01	5,85±0,00
	RTU 5	1:2	5,36±0,01	5,36±0,01
		1:1	5,31±0,01	5,26±0,01
		2:1	5,26±0,01	5,26±0,01

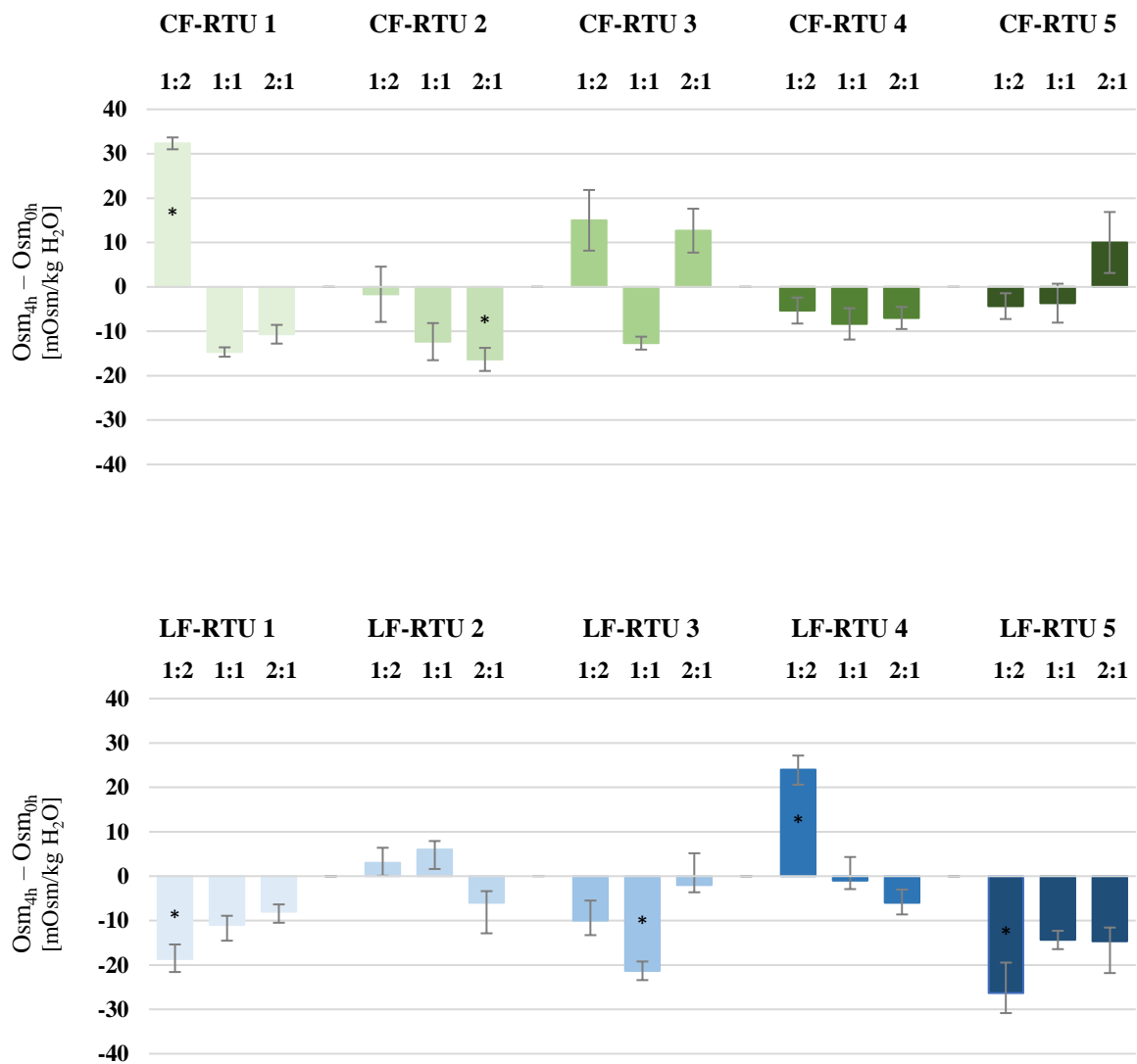


\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 12.** Różnica w wartościach pH ( $pH_{4h} - pH_{0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU

**Tabela 15.** Wyniki pomiarów osmolalności dla połączeń mieszanin RTU z CF i LF

Badany lek	Mieszanina RTU	Lek:TPN	Osmolalność [mOsm/ kg H <sub>2</sub> O]	
			0 h	4 h
CF	RTU 1	1:2	824±2	856±1
		1:1	690±1	675±2
		2:1	543±4	532±1
	RTU 2	1:2	1257±9	1255±6
		1:1	993±6	981±3
		2:1	737±0	721±5
	RTU 3	1:2	1247±12	1262±1
		1:1	978±2	965±1
		2:1	738±9	751±1
	RTU 4	1:2	1069±5	1063±2
		1:1	853±1	845±6
		2:1	646±1	639±4
	RTU 5	1:2	1161±4	1157±4
		1:1	922±6	919±5
		2:1	687±10	697±7
LF	RTU 1	1:2	864±5	845±3
		1:1	685±3	674±2
		2:1	604±2	596±2
	RTU 2	1:2	1317±6	1320±2
		1:1	977±3	983±2
		2:1	832±4	826±2
	RTU 3	1:2	1249±7	1239±3
		1:1	974±3	953±3
		2:1	844±3	842±12
	RTU 4	1:2	1096±3	1120±5
		1:1	854±2	853±9
		2:1	734±3	728±5
	RTU 5	1:2	1225±12	1199±2
		1:1	924±3	910±2
		2:1	779±5	765±3

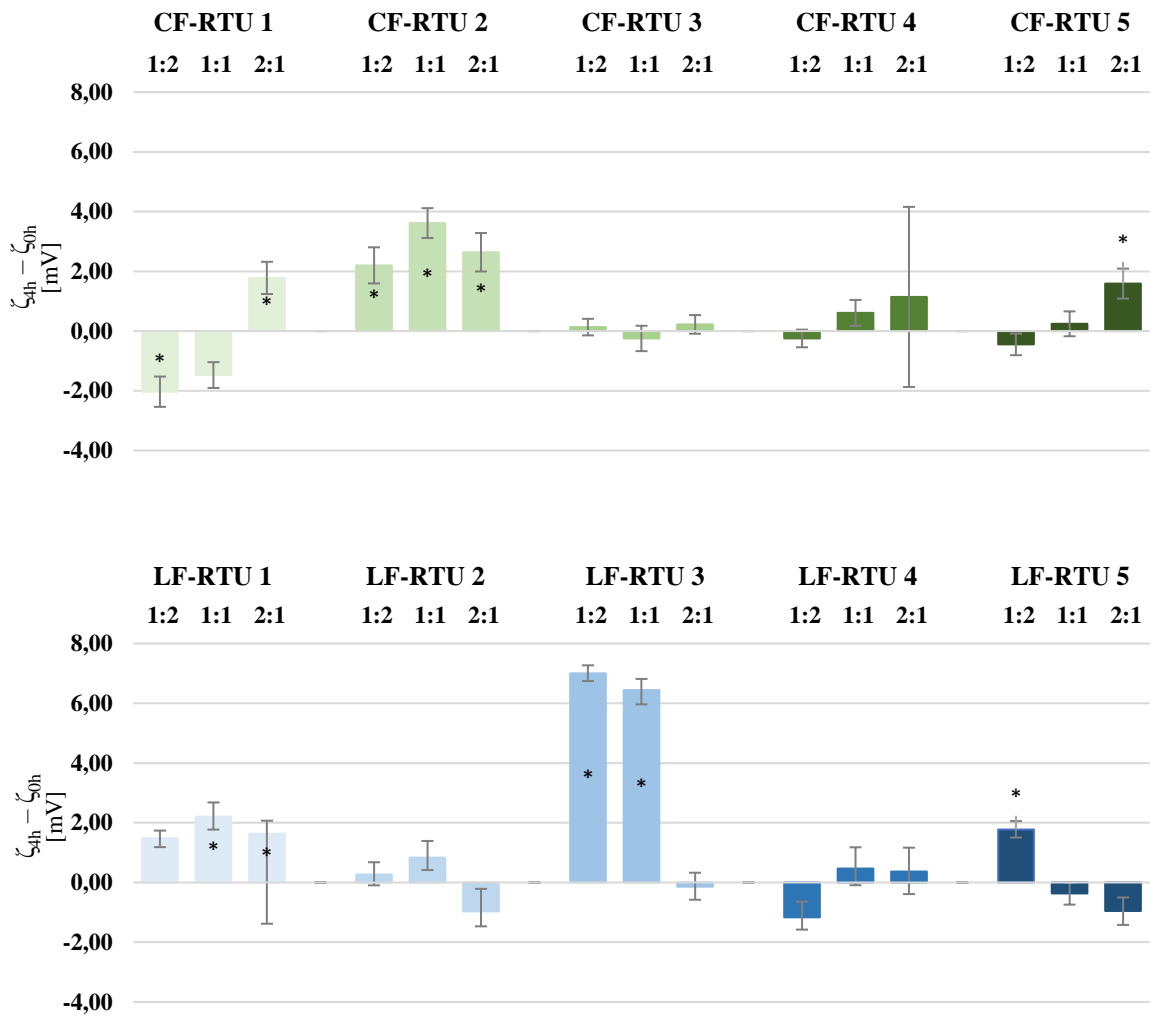


\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

Ryc. 13. Różnica w wartościach osmolalności ( $Osm_{4h} - Osm_{0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU

**Tabela 16.** Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin RTU z CF i LF

Badany lek	Mieszanina RTU	Lek:TPN	Potencjał zeta [mV]	
			0 h	4 h
CF	RTU 1	1:2	-7,09±0,83	-9,12±0,29
		1:1	-4,90±0,38	-6,37±0,65
		2:1	-7,23±0,61	-5,45±0,71
	RTU 2	1:2	-14,73±1,03	-12,53±0,21
		1:1	-13,63±0,86	-10,02±0,08
		2:1	-12,73±0,70	-10,09±0,86
	RTU 3	1:2	-5,88±0,40	-5,75±0,27
		1:1	-5,09±0,65	-5,34±0,34
		2:1	-4,70±0,50	-4,48±0,21
	RTU 4	1:2	-9,64±0,50	-9,89±0,10
		1:1	-9,91±0,44	-9,30±0,61
		2:1	-13,91±3,81	-12,76±3,57
	RTU 5	1:2	-4,72±0,51	-5,17±0,36
		1:1	-4,43±0,53	-4,19±0,49
		2:1	-5,29±0,68	-3,70±0,54
LF	RTU 1	1:2	-9,35±0,40	-7,87±0,21
		1:1	-10,14±0,49	-7,94±0,66
		2:1	-8,36±0,43	-6,73±0,62
	RTU 2	1:2	-15,43±0,25	-15,17±0,67
		1:1	-17,10±0,70	-16,27±0,67
		2:1	-14,37±0,60	-15,33±1,16
	RTU 3	1:2	-7,08±0,44	-0,08±0,16
		1:1	-6,77±0,40	-0,33±0,51
		2:1	-6,56±0,51	-6,70±0,63
	RTU 4	1:2	-10,93±0,21	-12,10±0,89
		1:1	-12,27±1,10	-11,80±0,56
		2:1	-11,43±1,33	-11,07±0,38
	RTU 5	1:2	-7,73±0,16	-5,96±0,46
		1:1	-6,32±0,24	-6,69±0,58
		2:1	-4,88±0,69	-5,84±0,37



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

Ryc. 14. Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\zeta_{4h} - \zeta_{0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU

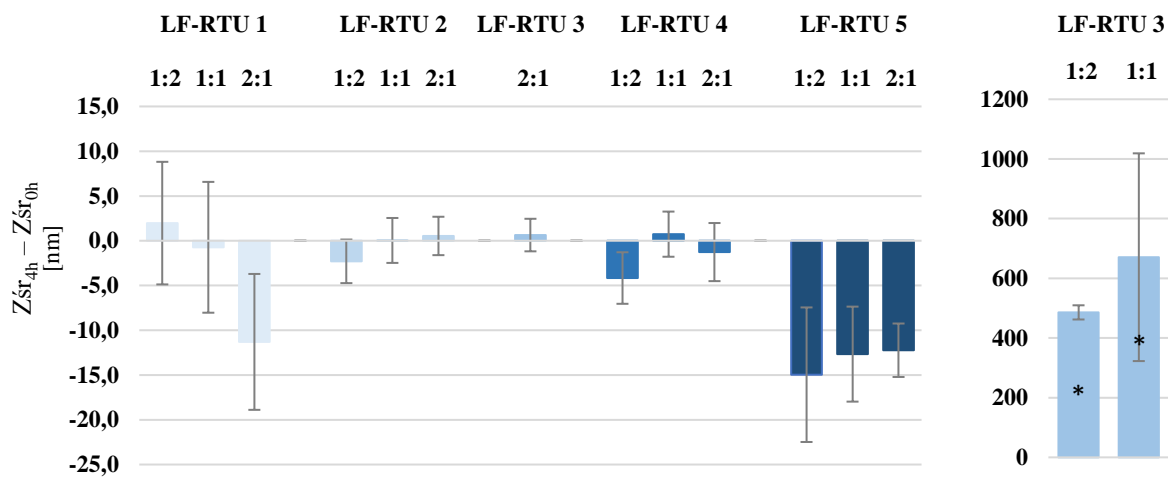
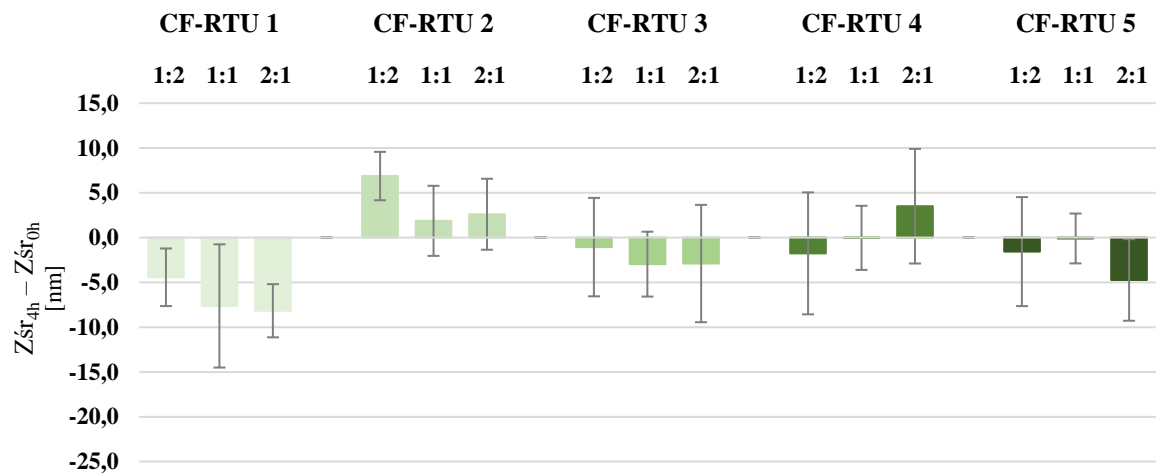
**Tabela 17.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z CF

Mieszanina RTU	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
RTU 1	1:2	Z <sub>śr</sub>	293,3±5,3	288,9±1,7
		dF <sub>1</sub>	293,3±5,3	330,5±3,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	290,2±1,9	282,5±11,8
		dF <sub>1</sub>	290,2±1,9	324,3±20,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	294,6±4,4	286,4±2,6
		dF <sub>1</sub>	294,6±4,4	326,6±14,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 2	1:2	Z <sub>śr</sub>	212,8±2,5	219,6±4,0
		dF <sub>1</sub>	227,4±3,6	238,5±6,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	215,3±4,5	217,2±5,1
		dF <sub>1</sub>	235,7±3,5	233,9±1,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	216,6±6,0	219,2±3,3
		dF <sub>1</sub>	234,9±2,9	232,8±4,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 3	1:2	Z <sub>śr</sub>	230,1±6,2	229,0±7,2
		dF <sub>1</sub>	250,0±3,5	250,7±9,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	226,7±4,9	223,8±3,9
		dF <sub>1</sub>	247,2±6,8	241,9±5,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	225,3±11,0	222,4±2,8
		dF <sub>1</sub>	243,1±8,2	241,0±4,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 4	1:2	Z <sub>śr</sub>	261,5±9,4	259,7±7,1
		dF <sub>1</sub>	286,9±10,4	290,9±12,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	258,3±4,5	258,3±4,3
		dF <sub>1</sub>	286,1±5,4	287,2±6,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	257,0±9,2	260,5±6,2
		dF <sub>1</sub>	288,5±20,4	285,5±13,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 5	1:2	Z <sub>śr</sub>	244,1±10,0	242,6±3,4
		dF <sub>1</sub>	270,0±9,0	280,5±4,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	239,9±4,2	239,8±2,4
		dF <sub>1</sub>	269,1±18,8	273,7±8,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	237,8±3,4	233,1±7,1
		dF <sub>1</sub>	274,3±0,8	261,5±13,2
		dF <sub>2</sub>	-	-



**Tabela 18.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z LF

Mieszanina RTU	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
RTU 1	1:2	Z <sub>śr</sub>	276,7±9,1	278,6±7,6
		dF <sub>1</sub>	321,6±9,4	318,5±19,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	280,3±8,9	279,6±9,0
		dF <sub>1</sub>	325,3±14,5	317,9±28,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	278,2±11,0	266,9±7,3
		dF <sub>1</sub>	321,0±21,9	310,9±6,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 2	1:2	Z <sub>śr</sub>	218,9±2,5	216,6±3,4
		dF <sub>1</sub>	234,7±4,3	232,0±7,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,1±2,6	214,1±3,5
		dF <sub>1</sub>	228,5±2,8	230,0±1,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	211,7±3,0	212,2±2,3
		dF <sub>1</sub>	228,3±2,4	231,8±1,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 3	1:2	Z <sub>śr</sub>	226,7±3,2	712,5±41,1
		dF <sub>1</sub>	246,2±1,1	237,6±3,0
		dF <sub>2</sub>	-	4116±107
	1:1	Z <sub>śr</sub>	222,6±4,3	893,3±602,8
		dF <sub>1</sub>	242,5±12	245,1±4,6
		dF <sub>2</sub>	-	4676±594
	2:1	Z <sub>śr</sub>	220,7±1,5	221,3±2,8
		dF <sub>1</sub>	240,8±4,6	239,5±2,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 4	1:2	Z <sub>śr</sub>	260,0±4,5	255,9±2,2
		dF <sub>1</sub>	285,0±1,7	286,6±2,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	256,2±3,8	256,9±2,1
		dF <sub>1</sub>	282,1±3,3	286,9±9,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	254,2±0,7	253,0±5,6
		dF <sub>1</sub>	287,2±3,1	281,0±7,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
RTU 5	1:2	Z <sub>śr</sub>	242,1±4,7	227,1±12,2
		dF <sub>1</sub>	271,5±3,9	253,6±17,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	238,5±3,9	225,9±8,3
		dF <sub>1</sub>	273,6±6,9	258,7±10,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	234,5±0,3	222,2±5,2
		dF <sub>1</sub>	258,6±4,9	255,3±5,8
		dF <sub>2</sub>	-	-



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 15.** Różnica w wartościach średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{sr4h} - Z_{sr0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU

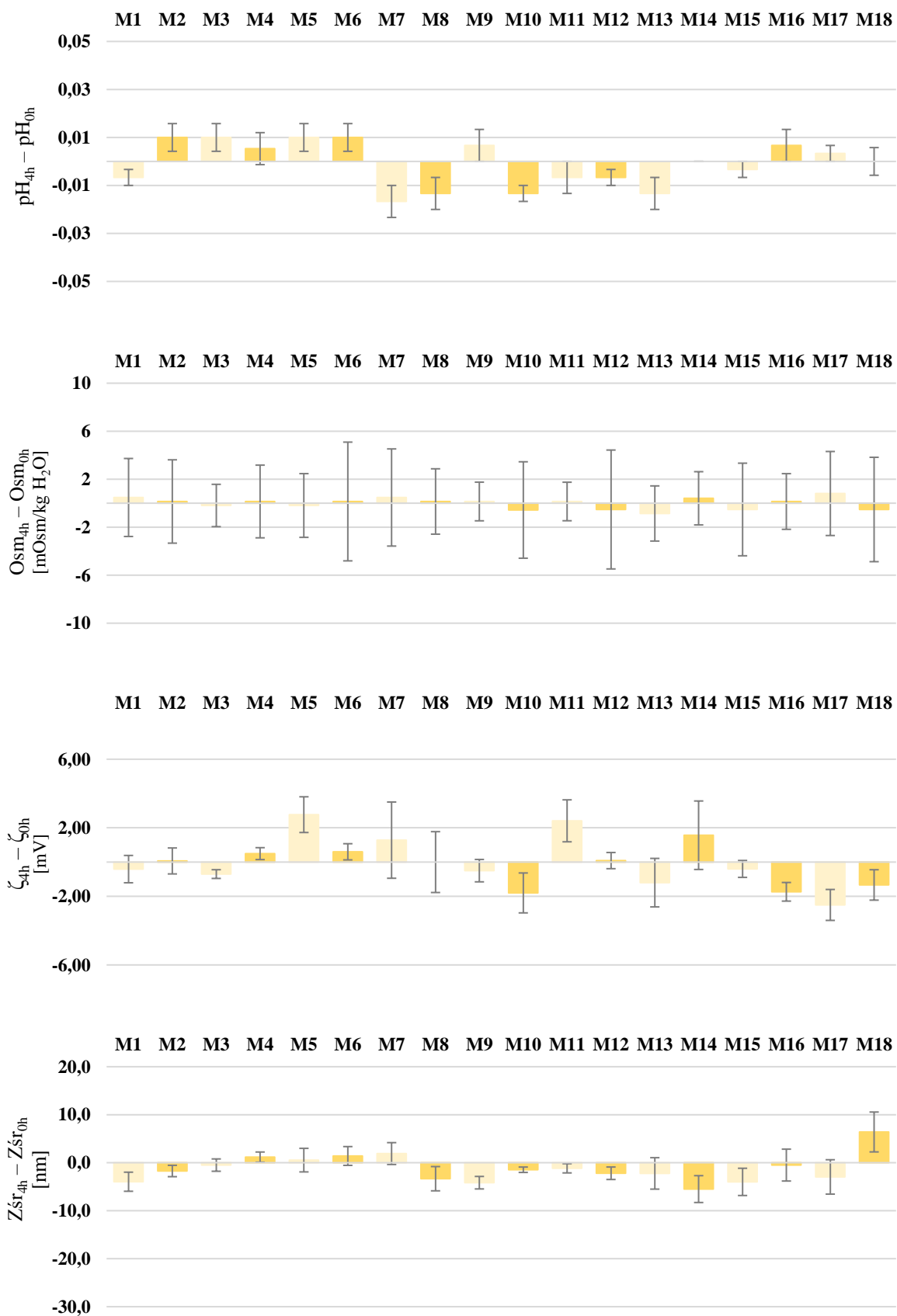
## **5.2. Ocena kompatybilności badanych fluorochinolonów z mieszaninami *all-in-one***

Badania kompatybilności CF i LF z mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu *all-in-one* przeprowadzono zgodnie z metodyką zawartą w punktach 4.4.1 – 4.4.3. Otrzymane wyniki, uzyskane z trzech niezależnych prób, przedstawiono w tabelach 19 – 29, a różnicę w wartościach wyników uzyskanych w czasie  $t = 4 \text{ h}$  i  $t = 0 \text{ h}$  na rycinach 16 – 20.

Ocena wizualna wykazała brak oznak destabilizacji emulsji tłuszczowej dla wszystkich mieszanin M1-M18 bez i z dodatkiem badanych leków. Obserwowano natomiast pojawienie się nierozpuszczalnego osadu po dodaniu CF do mieszanin M5 – M8, M17 oraz M18.

**Tabela 19.** Wyniki pomiarów pH, potencjału zeta, osmolalności oraz wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin M1 – M18

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Badany parametr									
	pH		Osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]		Potencjał zeta [mV]		Z <sub>sr</sub> [nm]		dF <sub>1</sub> [nm]	
	0 h	4 h	0 h	4 h	0 h	4 h	0 h	4 h	0 h	4 h
<b>M1</b>	6,61±0,01	6,60±0,00	996±5	997±3	-11,12±1,09	-11,53±0,85	219,7±1,9	215,7±2,9	238,8±2,3	237,6±2,9
<b>M2</b>	6,60±0,00	6,61±0,01	1076±4	1076±5	-11,40±1,00	-11,33±0,85	220,0±1,4	218,3±1,5	241,6±0,4	236,2±4,1
<b>M3</b>	6,36±0,00	6,37±0,01	1217±3	1217±2	-9,19±0,43	-9,89±0,09	219,2±1,1	218,7±1,9	235,7±3,2	232,7±2,5
<b>M4</b>	6,34±0,01	6,34±0,01	1281±3	1281±5	-8,38±0,15	-7,88±0,58	220,6±1,6	221,7±0,9	239,1±2,8	235,8±2,5
<b>M5</b>	6,68±0,00	6,69±0,01	992±3	992±4	-17,50±1,05	-14,73±1,46	216,5±2,4	217,0±3,5	233,5±1,5	236,3±6,5
<b>M6</b>	6,64±0,00	6,65±0,01	1057±6	1057±7	-16,37±0,75	-15,77±0,32	219,4±2,6	220,8±2,1	238,3±4,8	236,3±3,9
<b>M7</b>	6,42±0,01	6,40±0,01	1172±4	1172±5	-11,58±2,92	-10,30±2,51	222,0±1,5	223,9±3,7	244,7±4,0	242,6±3,1
<b>M8</b>	6,39±0,01	6,38±0,01	1278±3	1278±4	-13,87±2,46	-13,87±1,85	224,7±3,6	221,3±2,5	240,9±2,1	238,2±2,4
<b>M9</b>	6,72±0,01	6,73±0,01	848±1	848±3	-13,00±0,10	-13,50±1,13	221,0±1,0	216,8±2,0	243,0±4,8	236,6±2,5
<b>M10</b>	6,71±0,01	6,70±0,00	900±5	899±5	-12,87±1,90	-14,67±0,67	223,4±0,4	221,9±0,9	240,0±4,8	240,5±2,7
<b>M11</b>	6,43±0,01	6,42±0,01	1042±1	1042±3	-9,83±0,99	-7,42±1,88	220,4±1,4	219,3±0,9	239,2±3,9	243,2±2,6
<b>M12</b>	6,41±0,01	6,40±0,00	1136±7	1135±5	-10,00±0,78	-9,91±0,25	221,8±2,1	219,6±0,8	240,8±1,2	238,2±2,5
<b>M13</b>	6,62±0,01	6,61±0,01	994±3	993±3	-17,97±0,81	-19,17±2,31	336,7±3,6	334,5±4,4	397,3±12,7	386,0±1,8
<b>M14</b>	6,63±0,00	6,63±0,00	1053±3	1053±2	-18,37±3,26	-16,80±1,15	335,0±1,9	329,5±4,4	386,8±2,5	380,1±4,3
<b>M15</b>	6,39±0,01	6,39±0,00	1197±2	1196±6	-12,70±0,60	-13,10±0,61	338,8±3,4	334,8±3,6	391,1±6,7	397,0±11,5
<b>M16</b>	6,37±0,01	6,38±0,01	1271±3	1271±2	-11,27±0,31	-13,00±0,89	330,9±4,9	330,4±3,1	378,2±21,8	372,8±7,5
<b>M17</b>	6,69±0,01	6,69±0,00	1047±3	1048±5	-15,83±1,10	-18,33±1,12	329,0±2,8	326,1±5,5	371,9±14,7	371,4±18,8
<b>M18</b>	6,69±0,00	6,69±0,01	979±4	978±6	-22,47±0,81	-23,80±1,31	328,6±3,2	335,0±6,4	370,4±29,4	400,9±24,0



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

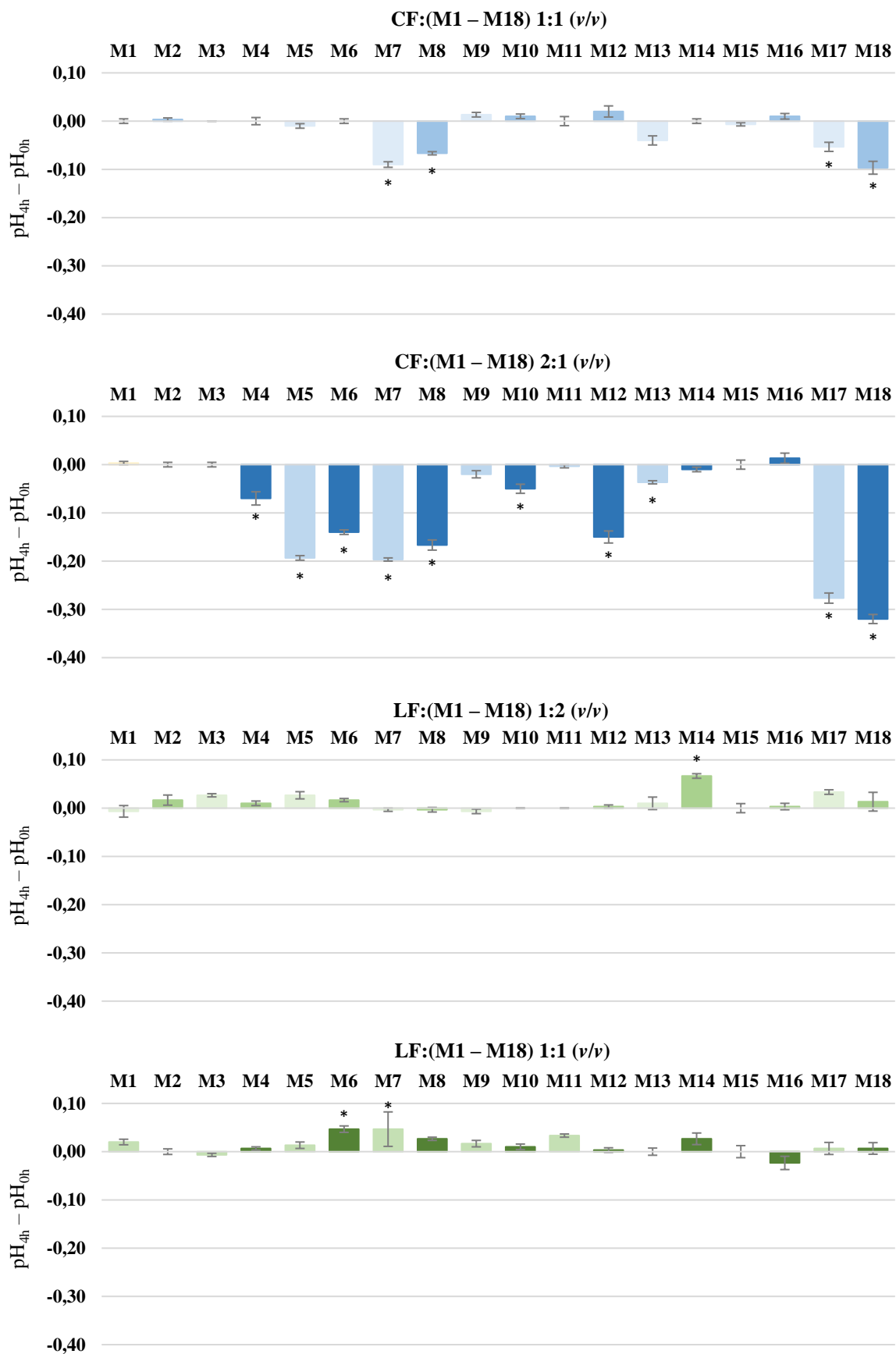
**Ryc. 16.** Różnica w wartościach pH, osmolalności, potencjału zeta oraz średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin M1 – M18 w  $t = 4 \text{ h}$  i  $t = 0 \text{ h}$

**Tabela 20.** Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin M1 – M18 z CF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	pH	
		0 h	4 h
M1	1:1	6,24±0,01	6,24±0,01
	2:1	6,04±0,01	6,04±0,00
M2	1:1	6,22±0,01	6,22±0,00
	2:1	6,03±0,01	6,03±0,01
M3	1:1	6,14±0,00	6,14±0,00
	2:1	6,00±0,01	6,00±0,01
M4	1:1	6,09±0,01	6,09±0,01
	2:1	6,00±0,01	5,93±0,02
M5	1:1	6,32±0,01	6,31±0,01
	2:1	6,15±0,01	5,95±0,01
M6	1:1	6,29±0,01	6,29±0,01
	2:1	6,12±0,01	5,98±0,01
M7	1:1	6,21±0,01	6,12±0,00
	2:1	6,08±0,00	5,88±0,01
M8	1:1	6,17±0,01	6,10±0,00
	2:1	6,04±0,02	5,87±0,01
M9	1:1	6,26±0,01	6,28±0,01
	2:1	6,06±0,01	6,04±0,01
M10	1:1	6,23±0,01	6,24±0,01
	2:1	6,05±0,01	6,00±0,02
M11	1:1	6,06±0,01	6,06±0,01
	2:1	5,90±0,00	5,90±0,01
M12	1:1	6,13±0,01	6,15±0,02
	2:1	6,03±0,01	5,88±0,02
M13	1:1	6,29±0,01	6,25±0,02
	2:1	6,08±0,01	6,04±0,00
M14	1:1	6,26±0,01	6,26±0,01
	2:1	6,06±0,01	6,05±0,01
M15	1:1	6,13±0,01	6,12±0,00
	2:1	5,99±0,01	5,99±0,01
M16	1:1	6,13±0,01	6,14±0,00
	2:1	5,99±0,01	6,00±0,02
M17	1:1	6,33±0,02	6,27±0,01
	2:1	6,17±0,02	5,89±0,01
M18	1:1	6,32±0,02	6,22±0,02
	2:1	6,14±0,01	5,82±0,02

**Tabela 21.** Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin M1 – M18 z LF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	pH	
		0 h	4 h
M1	1:2	6,14±0,00	6,13±0,02
	1:1	5,92±0,01	5,94±0,00
M2	1:2	6,12±0,02	6,14±0,01
	1:1	5,92±0,01	5,92±0,00
M3	1:2	6,04±0,01	6,07±0,00
	1:1	5,90±0,01	5,89±0,00
M4	1:2	6,03±0,01	6,04±0,01
	1:1	5,86±0,00	5,87±0,01
M5	1:2	6,24±0,01	6,26±0,01
	1:1	6,04±0,00	6,05±0,01
M6	1:2	6,20±0,00	6,22±0,01
	1:1	6,00±0,01	6,05±0,01
M7	1:2	6,15±0,00	6,15±0,01
	1:1	5,96±0,06	6,01±0,01
M8	1:2	6,12±0,01	6,11±0,01
	1:1	5,97±0,00	6,00±0,01
M9	1:2	6,19±0,01	6,19±0,01
	1:1	5,94±0,01	5,96±0,01
M10	1:2	6,15±0,00	6,15±0,00
	1:1	5,94±0,00	5,95±0,01
M11	1:2	6,02±0,00	6,02±0,00
	1:1	5,77±0,00	5,80±0,01
M12	1:2	6,08±0,01	6,08±0,00
	1:1	5,92±0,01	5,93±0,01
M13	1:2	6,16±0,01	6,17±0,02
	1:1	5,93±0,01	5,93±0,01
M14	1:2	6,14±0,01	6,20±0,01
	1:1	5,93±0,02	5,96±0,01
M15	1:2	6,07±0,01	6,07±0,02
	1:1	5,88±0,01	5,88±0,02
M16	1:2	6,07±0,01	6,07±0,01
	1:1	5,90±0,02	5,87±0,01
M17	1:2	6,23±0,01	6,27±0,01
	1:1	6,06±0,01	6,06±0,02
M18	1:2	6,25±0,03	6,26±0,01
	1:1	6,04±0,01	6,05±0,02



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 17.** Różnica w wartościach pH ( $pH_{4h} - pH_{0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18

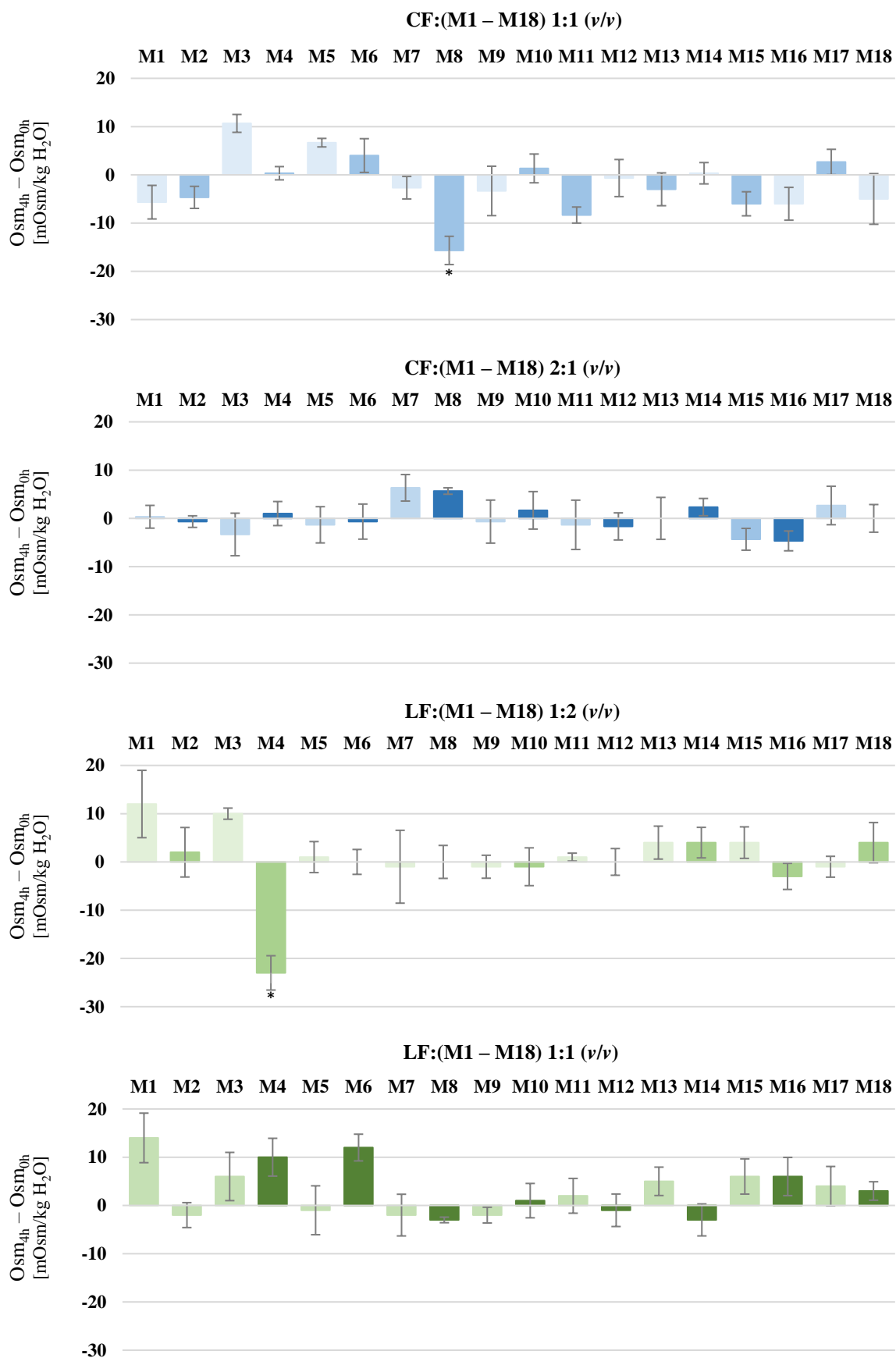


**Tabela 22.** Wyniki pomiarów osmolalności dla połączeń mieszanin M1 – M18 z CF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	
		0 h	4 h
M1	1:1	607±3	601±5
	2:1	494±3	495±3
M2	1:1	633±3	629±3
	2:1	511±2	510±1
M3	1:1	701±2	712±3
	2:1	548±7	545±3
M4	1:1	724±2	725±1
	2:1	554±4	555±3
M5	1:1	601±1	608±1
	2:1	493±6	492±3
M6	1:1	634±4	638±5
	2:1	511±6	511±3
M7	1:1	689±4	686±1
	2:1	540±2	547±5
M8	1:1	730±5	715±2
	2:1	558±1	564±1
M9	1:1	535±5	531±8
	2:1	441±6	441±5
M10	1:1	553±1	555±5
	2:1	453±5	455±5
M11	1:1	634±0	626±3
	2:1	503±7	502±6
M12	1:1	654±4	653±5
	2:1	521±4	520±3
M13	1:1	613±4	610±5
	2:1	497±7	497±2
M14	1:1	628±1	629±4
	2:1	503±1	506±3
M15	1:1	681±3	675±3
	2:1	537±3	533±3
M16	1:1	723±6	717±2
	2:1	563±4	559±1
M17	1:1	624±1	626±5
	2:1	501±6	503±3
M18	1:1	602±5	597±8
	2:1	484±1	484±5

**Tabela 23.** Wyniki pomiarów osmolalności dla połączeń mieszanin M1 – M18 z LF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	
		0 h	4 h
M1	1:2	739±11	751±5
	1:1	617±3	631±8
M2	1:2	794±4	796±8
	1:1	652±2	650±4
M3	1:2	866±2	876±1
	1:1	709±5	715±7
M4	1:2	933±5	910±4
	1:1	741±5	751±5
M5	1:2	733±4	734±3
	1:1	624±8	623±4
M6	1:2	775±3	775±4
	1:1	639±2	651±4
M7	1:2	848±5	847±12
	1:1	699±7	697±3
M8	1:2	889±2	889±6
	1:1	729±0	726±1
M9	1:2	637±4	636±2
	1:1	546±2	544±2
M10	1:2	667±6	666±3
	1:1	664±3	565±6
M11	1:2	770±1	771±1
	1:1	639±5	641±3
M12	1:2	811±2	811±4
	1:1	669±6	668±2
M13	1:2	738±5	742±3
	1:1	625±4	630±3
M14	1:2	771±2	775±5
	1:1	643±5	640±3
M15	1:2	837±4	841±4
	1:1	689±1	695±6
M16	1:2	905±2	902±4
	1:1	734±5	740±4
M17	1:2	767±4	766±1
	1:1	639±4	643±6
M18	1:2	728±7	732±2
	1:1	611±3	614±2



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

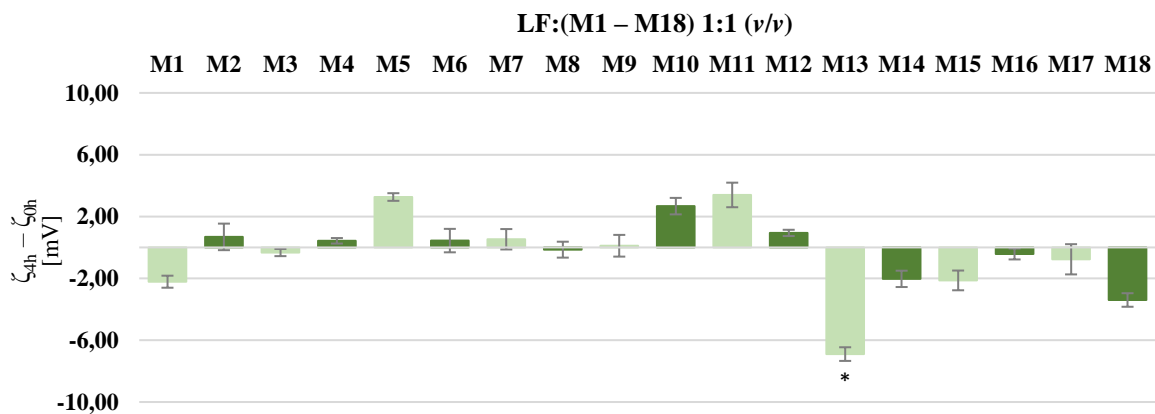
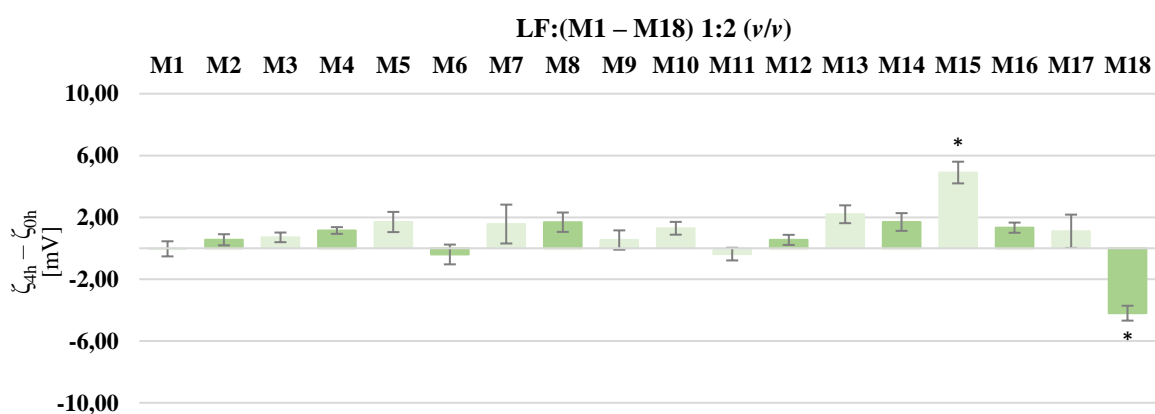
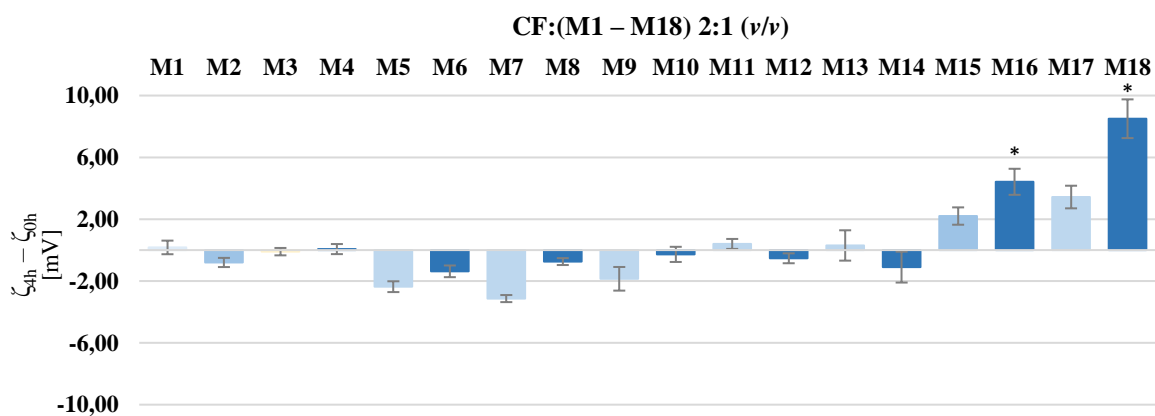
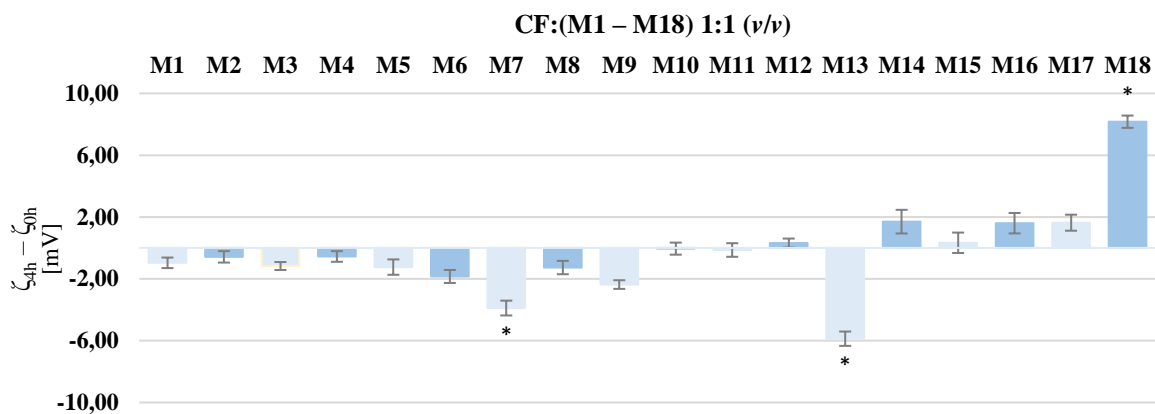
**Ryc. 18.** Różnica w wartościach osmolalności ( $Osm_{4h} - Osm_{0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18

**Tabela 24.** Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin M1 – M18 z CF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Potencjał zeta [mV]	
		0 h	4 h
M1	1:1	-7,26±0,47	-8,22±0,35
	2:1	-5,72±0,73	-5,54±0,23
M2	1:1	-6,49±0,20	-7,07±0,61
	2:1	-3,63±0,51	-4,43±0,09
M3	1:1	-5,87±0,16	-7,04±0,42
	2:1	-3,31±0,27	-3,41±0,31
M4	1:1	-4,86±0,31	-5,41±0,51
	2:1	-2,50±0,15	-2,44±0,54
M5	1:1	-9,02±0,80	-10,26±0,33
	2:1	-4,91±0,60	-7,27±0,09
M6	1:1	-8,46±0,48	-10,31±0,55
	2:1	-4,72±0,63	-6,10±0,19
M7	1:1	-8,91±0,62	-12,80±0,56
	2:1	-7,63±0,23	-10,77±0,32
M8	1:1	-7,93±0,62	-9,20±0,41
	2:1	-5,26±0,31	-6,01±0,23
M9	1:1	-10,00±0,36	-12,37±0,32
	2:1	-6,66±0,96	-8,52±0,91
M10	1:1	-8,72±0,23	-8,77±0,63
	2:1	-5,41±0,67	-5,68±0,52
M11	1:1	-7,33±0,26	-7,46±0,72
	2:1	-6,22±0,43	-5,82±0,35
M12	1:1	-7,13±0,47	-6,81±0,19
	2:1	-4,79±0,54	-5,32±0,14
M13	1:1	-9,93±0,70	-15,80±0,40
	2:1	-14,43±0,49	-14,13±1,63
M14	1:1	-12,97±0,55	-11,27±1,21
	2:1	-10,47±1,14	-11,57±1,31
M15	1:1	-11,47±0,85	-11,13±0,76
	2:1	-11,30±0,30	-9,10±0,930
M16	1:1	-10,45±0,70	-8,85±0,91
	2:1	-11,17±0,75	-6,75±1,25
M17	1:1	-16,27±0,71	-14,63±0,55
	2:1	-15,27±1,02	-11,83±0,75
M18	1:1	-26,30±0,56	-18,13±0,40
	2:1	-21,03±2,06	-12,53±0,70

**Tabela 25.** Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin M1 – M18 z LF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Potencjał zeta [mV]	
		0 h	4 h
M1	1:2	-8,33±0,75	-8,37±0,39
	1:1	-5,71±0,27	-7,93±0,62
M2	1:2	-9,45±0,25	-8,90±0,57
	1:1	-9,51±0,60	-8,83±1,36
M3	1:2	-8,69±0,28	-7,99±0,46
	1:1	-5,27±0,37	-5,60±0,14
M4	1:2	-8,18±0,15	-7,03±0,34
	1:1	-7,14±0,23	-6,71±0,21
M5	1:2	-12,50±0,95	-10,80±0,61
	1:1	-10,63±0,12	-7,37±0,41
M6	1:2	-11,37±0,76	-11,77±0,80
	1:1	-9,71±0,80	-9,26±1,04
M7	1:2	-13,33±2,15	-11,77±0,32
	1:1	-9,40±1,11	-8,87±0,26
M8	1:2	-9,49±0,82	-7,80±0,72
	1:1	-5,87±0,85	-6,01±0,27
M9	1:2	-11,57±0,71	-11,03±0,81
	1:1	-9,50±1,14	-9,39±0,44
M10	1:2	-9,17±0,35	-7,88±0,63
	1:1	-8,44±0,88	-5,77±0,27
M11	1:2	-7,03±0,61	-7,41±0,37
	1:1	-9,58±1,33	-6,18±0,36
M12	1:2	-7,97±0,32	-7,43±0,47
	1:1	-5,79±0,31	-4,85±0,17
M13	1:2	-19,30±0,52	-17,10±0,85
	1:1	-11,77±0,76	-18,67±0,06
M14	1:2	-14,47±0,40	-12,77±0,91
	1:1	-10,83±0,64	-12,87±0,65
M15	1:2	-19,87±0,61	-14,97±1,05
	1:1	-15,80±0,10	-17,93±1,10
M16	1:2	-12,27±0,40	-10,93±0,40
	1:1	-9,56±0,49	-9,99±0,36
M17	1:2	-18,73±1,61	-17,63±0,95
	1:1	-14,47±1,36	-15,23±1,01
M18	1:2	-20,63±0,50	-24,83±0,67
	1:1	-17,87±0,57	-21,27±0,50



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 19.** Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\zeta_{4h} - \zeta_{0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18

**Tabela 26.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M1 – M9 z CF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
M1	1:1	Z <sub>śr</sub>	212,9±2,8	212,7±2,7
		dF <sub>1</sub>	232,2±4,7	233,9±1,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	218,7±2,3	210,0±3,3
		dF <sub>1</sub>	243,8±4,8	229,5±1,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
M2	1:1	Z <sub>śr</sub>	216,4±2,7	214,0±1,4
		dF <sub>1</sub>	233,5±4,3	233,0±6,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	213,4±0,8	212,4±2,7
		dF <sub>1</sub>	232,7±6,8	228,3±5,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
M3	1:1	Z <sub>śr</sub>	215,0±2,5	212,8±1,7
		dF <sub>1</sub>	234,9±3,4	230,0±2,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	214,3±2,5	212,4±1,7
		dF <sub>1</sub>	230,4±3,4	233,9±7,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
M4	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,5±3,7	214,4±2,0
		dF <sub>1</sub>	235,4±5,1	234,1±9,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	215,3±0,6	212,5±2,2
		dF <sub>1</sub>	237,1±6,2	234,8±5,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
M5	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,3±0,9	211,0±0,6
		dF <sub>1</sub>	235,5±1,9	229,9±4,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	215,6±2,8	209,7±1,6
		dF <sub>1</sub>	232,9±1,7	225,7±4,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
M6	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,6±2,3	213,2±3,0
		dF <sub>1</sub>	234,8±3,0	228,6±4,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	215,2±2,3	210,2±0,8
		dF <sub>1</sub>	228,3±4,1	229,4±3,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
M7	1:1	Z <sub>śr</sub>	216,3±2,2	214,4±2,4
		dF <sub>1</sub>	238,3±4,1	232,6±2,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	214,5±2,1	212,4±2,4
		dF <sub>1</sub>	230,5±2,8	233,2±1,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
M8	1:1	Z <sub>śr</sub>	218,6±3,1	216,1±4,3
		dF <sub>1</sub>	238,0±3,0	235,5±3,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	216,6±4,1	214,2±4,0
		dF <sub>1</sub>	232,1±8,2	234,8±9,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
M9	1:1	Z <sub>śr</sub>	215,8±2,9	211,7±3,6
		dF <sub>1</sub>	233,9±6,4	231,2±4,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	214,5±3,7	214,9±2,7
		dF <sub>1</sub>	231,3±6,1	234,4±4,8
		dF <sub>2</sub>	-	-

**Tabela 27.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M10 – M18 z CF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
<b>M10</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	217,7±4,6	214,2±3,1
		dF <sub>1</sub>	234,9±2,8	234,4±7,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	215,0±4,4	214,7±4,3
		dF <sub>1</sub>	232,6±4,4	235,6±4,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M11</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	220,6±4,0	216,1±1,6
		dF <sub>1</sub>	237,2±3,2	232,8±4,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	212,5±2,2	211,9±1,9
		dF <sub>1</sub>	229,4±1,4	231,5±1,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M12</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	218,4±4,7	213,1±3,1
		dF <sub>1</sub>	237,0±2,0	230,2±2,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	214,5±3,7	214,7±3,3
		dF <sub>1</sub>	233,4±4,0	230,4±5,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M13</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	323,8±2,7	323,6±3,6
		dF <sub>1</sub>	379,4±14,5	368,9±13,0
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	325,7±7,0	330,0±8,3
		dF <sub>1</sub>	388,3±12,0	390,9±16,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M14</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	326,5±6,4	326,7±5,2
		dF <sub>1</sub>	371,3±9,8	378,6±1,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	322,4±7,0	317,9±1,7
		dF <sub>1</sub>	371,0±14,7	364,9±22,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M15</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	323,9±2,2	319,9±5,2
		dF <sub>1</sub>	364,4±2,8	360,3±4,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	325,5±5,0	320,5±5,3
		dF <sub>1</sub>	380,7±4,4	366,1±15,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M16</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	323,4±5,4	324,3±1,1
		dF <sub>1</sub>	366,7±10,3	365,7±7,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	321,8±4,8	324,7±3,5
		dF <sub>1</sub>	370,2±28	384,6±0,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M17</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	329,0±10,6	325,2±4,5
		dF <sub>1</sub>	372,9±29,9	373,6±20,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	328,4±1,7	328,5±4,3
		dF <sub>1</sub>	368,1±27,7	376,1±11,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M18</b>	1:1	Z <sub>śr</sub>	326,4±4,1	332,7±7,2
		dF <sub>1</sub>	371,1±17,9	380,5±21,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	2:1	Z <sub>śr</sub>	325,8±6,0	329,5±8,3
		dF <sub>1</sub>	384,3±7,4	379,6±2,8
		dF <sub>2</sub>	-	-

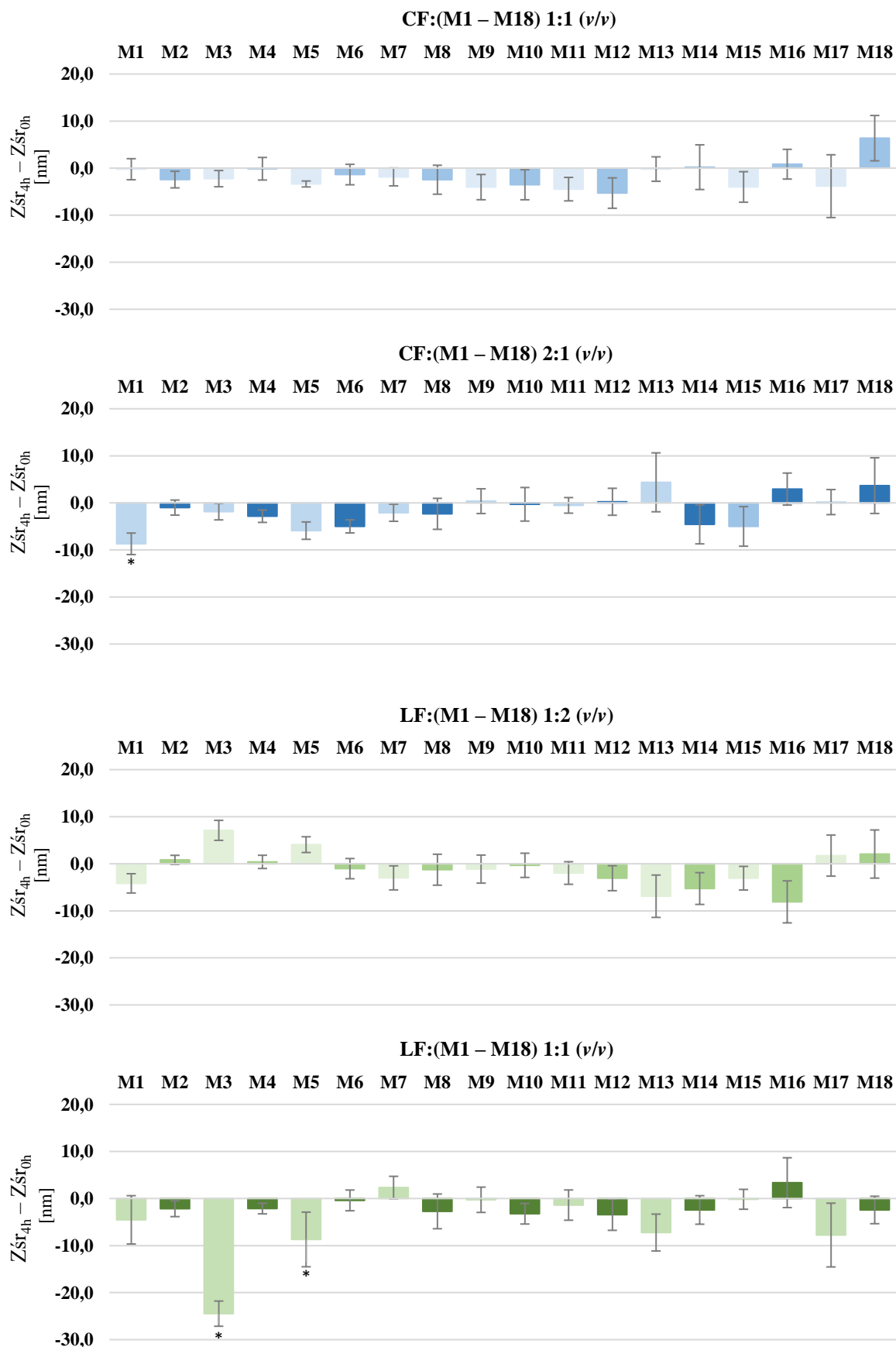


**Tabela 28.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M1 – M9 z LF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
M1	1:2	Z <sub>śr</sub>	226,8±1,9	222,7±3,0
		dF <sub>1</sub>	248,7±6,9	245,1±7,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	229,0±6,4	224,5±6,2
		dF <sub>1</sub>	243,9±8,1	248,4±7,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
M2	1:2	Z <sub>śr</sub>	214,8±0,8	215,7±1,5
		dF <sub>1</sub>	230,9±2,8	234,3±4,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	218,8±2,8	216,6±0,9
		dF <sub>1</sub>	233,4±2,1	236,0±2,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
M3	1:2	Z <sub>śr</sub>	217,5±1,7	224,6±3,3
		dF <sub>1</sub>	240,9±5,5	242,5±8,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	243,0±3,1	218,5±3,4
		dF <sub>1</sub>	264,6±8,6	247,0±10,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
M4	1:2	Z <sub>śr</sub>	217,4±2,0	217,8±1,3
		dF <sub>1</sub>	235,1±2,1	237,9±2,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	216,0±1,6	213,9±1,1
		dF <sub>1</sub>	238,6±2,4	231,4±5,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
M5	1:2	Z <sub>śr</sub>	212,2±1,7	216,3±2,4
		dF <sub>1</sub>	229,1±3,7	239,5±7,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	222,7±10,0	214,0±0,8
		dF <sub>1</sub>	240,5±12,6	234,5±4,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
M6	1:2	Z <sub>śr</sub>	216,7±2,4	215,7±2,8
		dF <sub>1</sub>	231,9±2,9	235,3±1,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,1±2,7	213,7±2,7
		dF <sub>1</sub>	231,7±0,8	232,7±5,3
		dF <sub>2</sub>	-	-
M7	1:2	Z <sub>śr</sub>	218,1±3,8	215,1±2,3
		dF <sub>1</sub>	236,7±0,5	233,5±6,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,5±2,0	216,8±3,6
		dF <sub>1</sub>	233,2±2,3	236,0±4,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
M8	1:2	Z <sub>śr</sub>	219,9±3,7	218,7±4,3
		dF <sub>1</sub>	237,4±2,6	236,8±4,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	218,4±4,2	215,6±4,8
		dF <sub>1</sub>	234,2±6,4	235,0±4,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
M9	1:2	Z <sub>śr</sub>	216,0±4,3	214,9±2,9
		dF <sub>1</sub>	232,4±4,8	233,6±3,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	214,8±3,2	214,5±3,4
		dF <sub>1</sub>	231,3±2,9	229,9±4,0
		dF <sub>2</sub>	-	-

**Tabela 29.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M10 – M18 z LF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Lek:TPN	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]	
			0 h	4 h
<b>M10</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	218,5±3,1	218,2±3,2
		dF <sub>1</sub>	238,5±9,4	235,4±2,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	219,2±2,8	216,0±2,5
		dF <sub>1</sub>	235,4±5,1	233,1±5,2
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M11</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	217,1±2,8	215,1±3,1
		dF <sub>1</sub>	236,2±2,5	236,2±1,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	216,4±4,9	215,0±2,7
		dF <sub>1</sub>	231,9±8,9	232,8±3,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M12</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	218,3±1,4	215,2±4,4
		dF <sub>1</sub>	233,8±3,2	236,4±5,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	218,0±3,4	214,6±4,7
		dF <sub>1</sub>	234,3±5,1	231,9±11
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M13</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	328,0±6,3	321,1±4,7
		dF <sub>1</sub>	371,3±18,0	369,3±15,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	326,3±6,2	319,1±2,8
		dF <sub>1</sub>	389,3±3,6	360,5±6,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M14</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	329,4±5,5	324,1±2,0
		dF <sub>1</sub>	391,3±6,7	369,3±8,4
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	326,9±4,6	324,5±2,6
		dF <sub>1</sub>	377,3±0,9	383,8±9,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M15</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	326,0±2,9	322,9±3,2
		dF <sub>1</sub>	379,1±14,6	362,8±6,8
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	323,6±1,5	323,4±3,4
		dF <sub>1</sub>	368,2±12,9	376,5±6,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M16</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	328,8±5,8	320,7±5,1
		dF <sub>1</sub>	367,6±4,5	361,1±6,7
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	323,3±6,1	326,7±6,8
		dF <sub>1</sub>	356,0±11,0	375,5±10,9
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M17</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	325,7±5,0	327,4±5,7
		dF <sub>1</sub>	375,9±18,9	382,8±5,1
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	329,7±9,8	321,9±6,5
		dF <sub>1</sub>	381,0±17,3	359,0±17,6
		dF <sub>2</sub>	-	-
<b>M18</b>	1:2	Z <sub>śr</sub>	326,6±6,7	328,6±5,8
		dF <sub>1</sub>	376,2±19,4	379±13,5
		dF <sub>2</sub>	-	-
	1:1	Z <sub>śr</sub>	328,3±4,3	325,9±2,6
		dF <sub>1</sub>	377,0±8,8	376,0±21,4
		dF <sub>2</sub>	-	-



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 20.** Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowych ( $Z_{sr_{4h}} - Z_{sr_{0h}}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami *all-in-one* M1 – M18

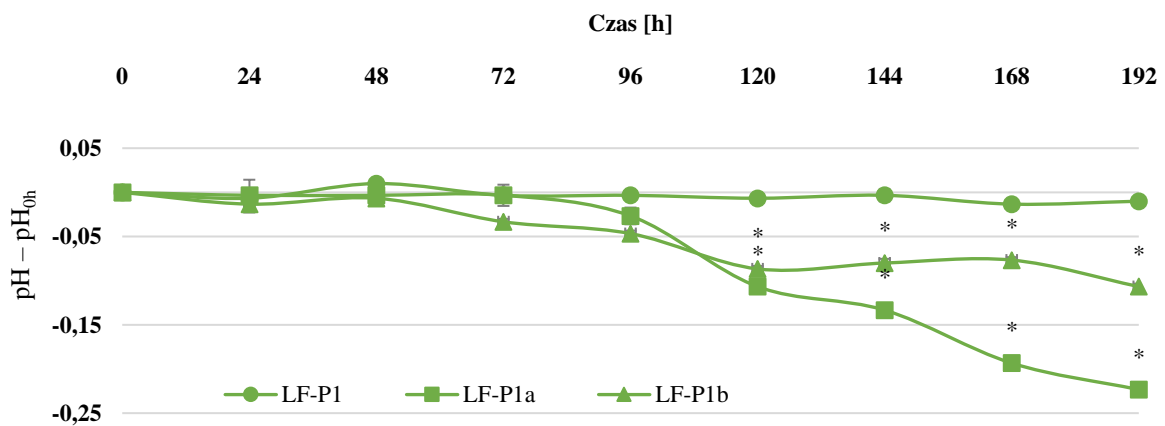
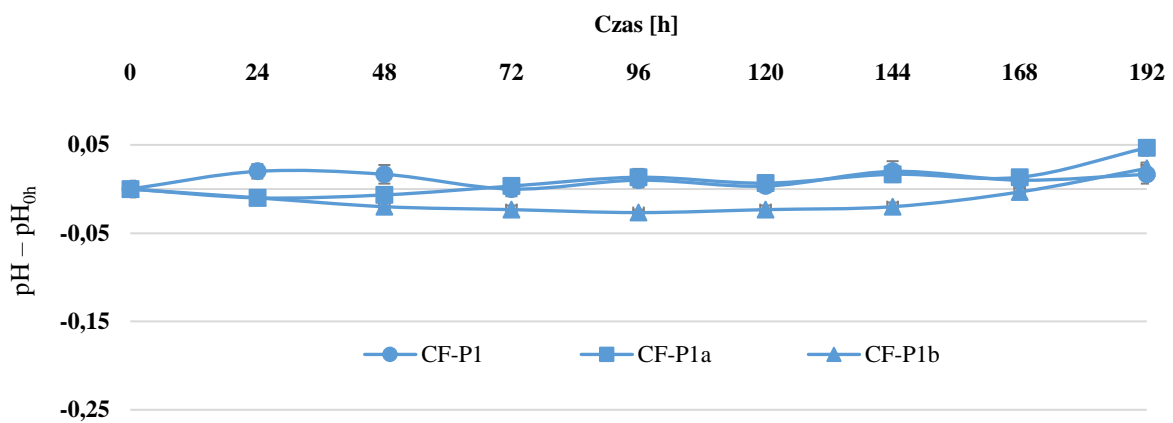
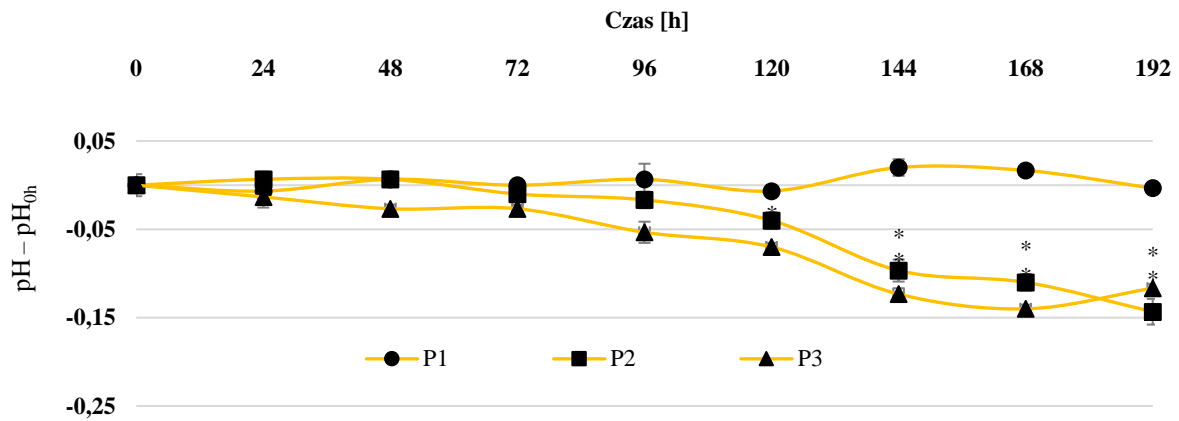
### **5.3. Ocena stabilności badanych fluorochinolonów z mieszaninami *all-in-one***

Badania stabilności CF i LF z mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu *all-in-one* przeprowadzono zgodnie z metodyką zawartą w punkcie 4.4.4. Otrzymane wyniki, uzyskane z trzech niezależnych prób, przedstawiono w tabelach 30 – 36, różnicę w wartościach wyników uzyskanych w czasie przechowywania i  $t = 0$  h na rycinach 21 – 29, a zależności spadku zawartości CF i LF w czasie na rycinie 30.

Ocena wizualna wykazała brak oznak destabilizacji emulsji tłuszczowej oraz nie obserwowano wytrącenia nierozpuszczalnego osadu dla wszystkich mieszanin *all-in-one* bez i z dodatkiem badanych leków.

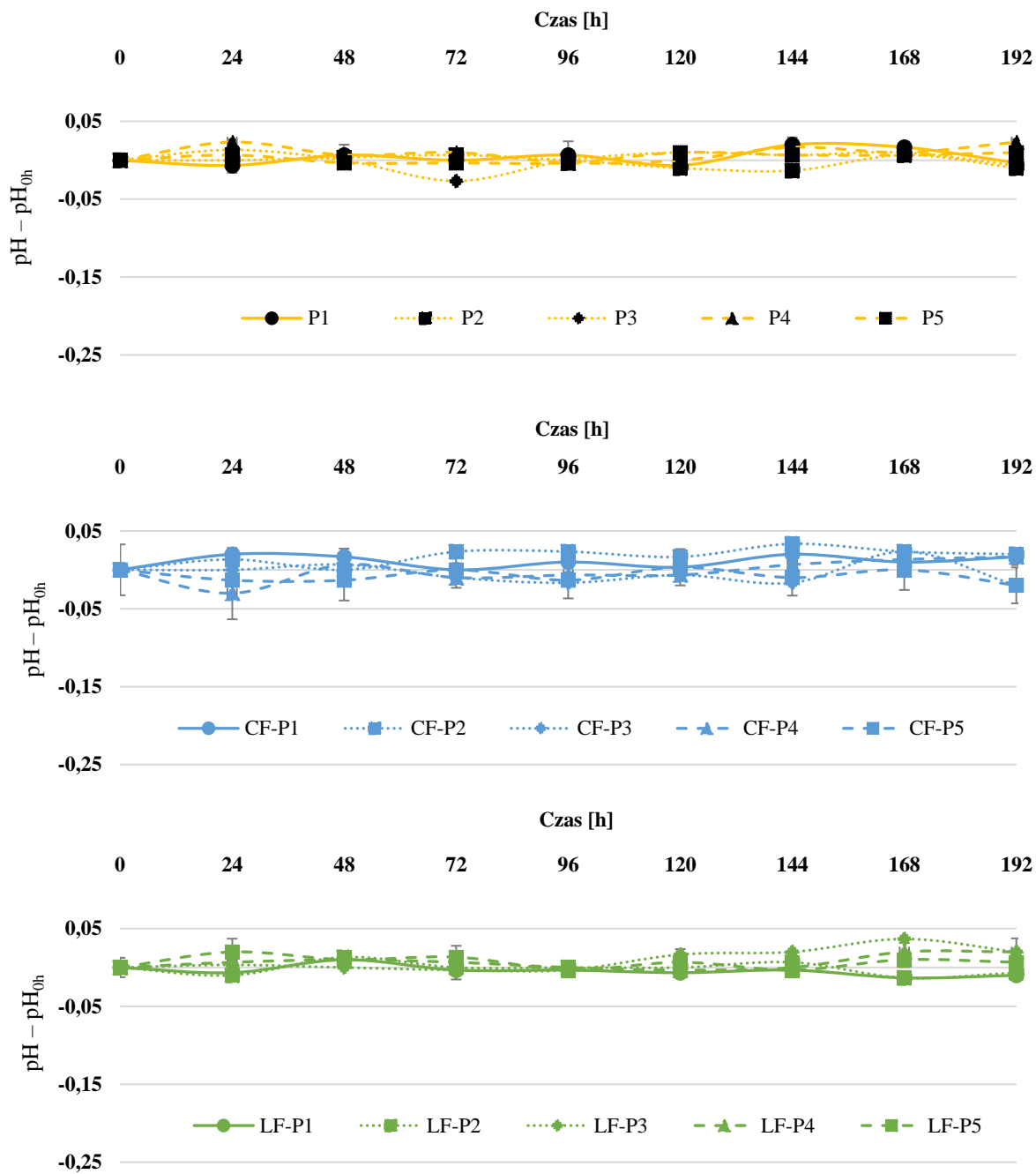
**Tabela 30.** Wyniki pomiarów pH dla mieszanin bez i z dodatkiem badanych leków

Dodany lek	Mieszanina <i>all-in-one</i>	pH								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
-	<b>P1</b>	6,29±0,01	6,29±0,02	6,30±0,00	6,29±0,01	6,30±0,03	6,29±0,01	6,31±0,02	6,31±0,00	6,29±0,00
	<b>P1a</b>	6,29±0,02	6,30±0,00	6,30±0,00	6,28±0,02	6,28±0,01	6,25±0,01	6,20±0,02	6,18±0,01	6,15±0,02
	<b>P1b</b>	6,30±0,01	6,29±0,02	6,28±0,01	6,28±0,01	6,25±0,02	6,23±0,01	6,18±0,01	6,16±0,01	6,19±0,01
	<b>P2</b>	6,34±0,01	6,34±0,00	6,34±0,02	6,35±0,01	6,34±0,00	6,33±0,01	6,33±0,01	6,35±0,01	6,33±0,00
	<b>P3</b>	6,29±0,00	6,30±0,01	6,29±0,00	6,26±0,01	6,29±0,00	6,30±0,00	6,30±0,02	6,30±0,00	6,28±0,01
	<b>P4</b>	6,29±0,00	6,31±0,01	6,30±0,02	6,30±0,00	6,29±0,02	6,29±0,00	6,31±0,01	6,30±0,00	6,31±0,01
	<b>P5</b>	6,27±0,01	6,28±0,00	6,27±0,00	6,27±0,00	6,27±0,00	6,28±0,01	6,28±0,02	6,28±0,00	6,28±0,01
	<b>NE</b>	6,30±0,01	6,29±0,00	6,30±0,01	6,30±0,00	6,30±0,02	6,30±0,00	6,30±0,00	6,29±0,01	6,29±0,00
	<b>WE</b>	6,41±0,02	6,40±0,01	6,42±0,01	6,42±0,00	6,42±0,02	6,40±0,01	6,42±0,01	6,41±0,02	6,40±0,00
	<b>NT</b>	6,36±0,01	6,36±0,00	6,35±0,01	6,36±0,00	6,36±0,03	6,36±0,01	6,35±0,01	6,35±0,01	6,35±0,02
	<b>NTH</b>	6,38±0,01	6,38±0,01	6,39±0,02	6,35±0,03	6,37±0,03	6,38±0,01	6,39±0,00	6,40±0,01	6,40±0,02
CF	<b>P1</b>	6,09±0,01	6,11±0,01	6,11±0,02	6,09±0,01	6,10±0,01	6,09±0,01	6,11±0,02	6,10±0,01	6,11±0,02
	<b>P1a</b>	6,09±0,01	6,08±0,01	6,09±0,01	6,10±0,01	6,11±0,01	6,10±0,01	6,11±0,01	6,11±0,01	6,14±0,01
	<b>P1b</b>	6,11±0,01	6,10±0,01	6,09±0,01	6,08±0,01	6,08±0,00	6,08±0,01	6,09±0,01	6,10±0,01	6,13±0,01
	<b>P2</b>	6,08±0,01	6,09±0,01	6,08±0,01	6,10±0,01	6,10±0,01	6,09±0,02	6,11±0,01	6,10±0,01	6,10±0,01
	<b>P3</b>	6,21±0,01	6,21±0,02	6,21±0,02	6,20±0,01	6,19±0,02	6,20±0,01	6,19±0,00	6,23±0,00	6,19±0,02
	<b>P4</b>	6,20±0,01	6,17±0,06	6,20±0,03	6,19±0,01	6,19±0,00	6,19±0,00	6,20±0,01	6,21±0,02	6,21±0,01
	<b>P5</b>	6,22±0,04	6,21±0,01	6,21±0,02	6,22±0,00	6,21±0,01	6,22±0,01	6,21±0,00	6,22±0,02	6,20±0,00
	<b>NE</b>	6,21±0,01	6,21±0,01	6,21±0,00	6,21±0,02	6,20±0,00	6,20±0,00	6,20±0,01	6,20±0,01	6,19±0,00
	<b>WE</b>	6,33±0,02	6,34±0,01	6,33±0,00	6,33±0,03	6,33±0,00	6,33±0,04	6,33±0,02	6,32±0,00	6,31±0,01
	<b>NT</b>	6,28±0,01	6,28±0,00	6,29±0,00	6,28±0,02	6,27±0,01	6,28±0,00	6,28±0,02	6,28±0,01	6,26±0,00
	<b>NTH</b>	6,30±0,02	6,28±0,02	6,28±0,00	6,27±0,00	6,28±0,00	6,29±0,01	6,28±0,01	6,29±0,02	6,29±0,00
LF	<b>P1</b>	6,29±0,01	6,29±0,02	6,30±0,01	6,29±0,02	6,29±0,00	6,29±0,01	6,29±0,01	6,28±0,00	6,28±0,01
	<b>P1a</b>	6,28±0,01	6,28±0,03	6,28±0,02	6,28±0,00	6,26±0,02	6,18±0,01	6,15±0,01	6,09±0,00	6,06±0,00
	<b>P1b</b>	6,27±0,01	6,25±0,02	6,26±0,00	6,23±0,00	6,22±0,00	6,18±0,00	6,19±0,01	6,19±0,00	6,16±0,00
	<b>P2</b>	6,28±0,00	6,27±0,01	6,29±0,01	6,28±0,02	6,28±0,00	6,28±0,00	6,29±0,02	6,27±0,01	6,27±0,03
	<b>P3</b>	6,24±0,01	6,25±0,01	6,24±0,01	6,24±0,00	6,24±0,02	6,26±0,02	6,26±0,01	6,28±0,01	6,26±0,01
	<b>P4</b>	6,24±0,00	6,25±0,01	6,25±0,00	6,25±0,03	6,24±0,00	6,24±0,01	6,24±0,01	6,26±0,02	6,26±0,03
	<b>P5</b>	6,24±0,02	6,26±0,03	6,25±0,01	6,25±0,02	6,23±0,01	6,24±0,03	6,23±0,01	6,25±0,01	6,24±0,03
	<b>NE</b>	6,24±0,00	6,26±0,01	6,25±0,00	6,24±0,01	6,24±0,02	6,23±0,00	6,23±0,02	6,24±0,01	6,24±0,01
	<b>WE</b>	6,39±0,01	6,40±0,01	6,41±0,01	6,40±0,01	6,40±0,01	6,39±0,02	6,40±0,01	6,38±0,01	6,40±0,00
	<b>NT</b>	6,32±0,01	6,31±0,00	6,33±0,01	6,32±0,00	6,32±0,00	6,31±0,01	6,31±0,03	6,31±0,00	6,31±0,02
	<b>NTH</b>	6,32±0,02	6,32±0,00	6,30±0,01	6,29±0,02	6,29±0,02	6,30±0,00	6,30±0,00	6,31±0,01	6,31±0,04



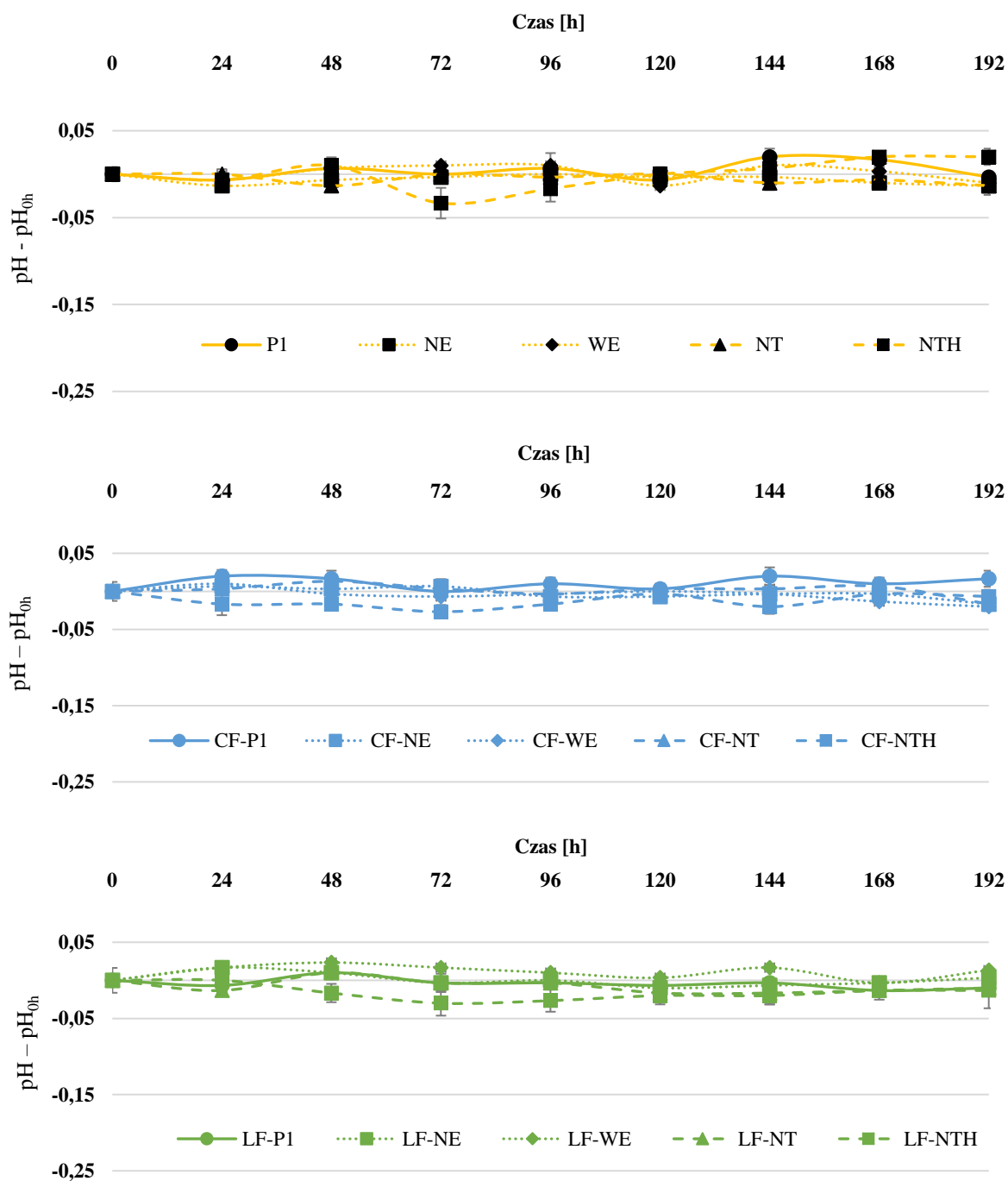
\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

Ryc. 21. Różnica w wartościach pH ( $pH - pH_{0h}$ ) dla mieszanin P1, P1a i P1b oraz ich połączeń z CF i LF



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 22.** Różnica w wartościach pH ( $pH - pH_{0h}$ ) dla mieszanin P1 – P5 oraz ich połączeń z CF i LF



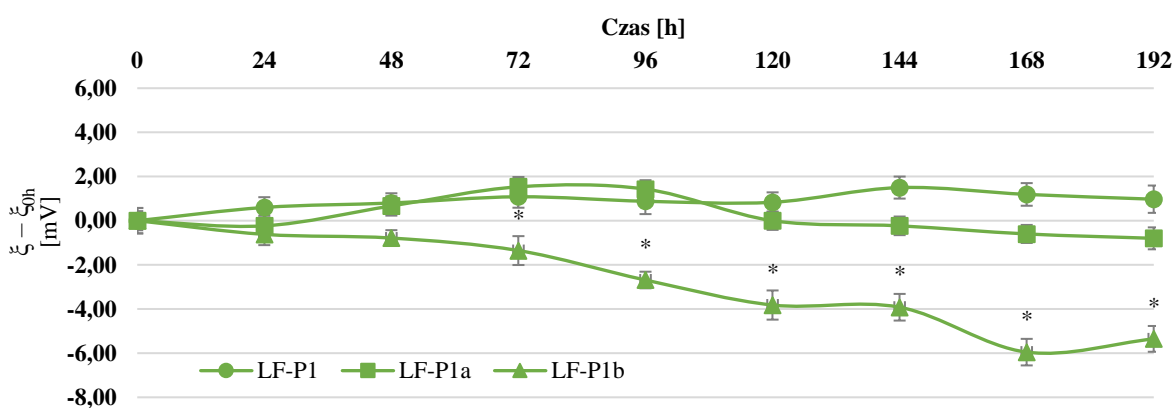
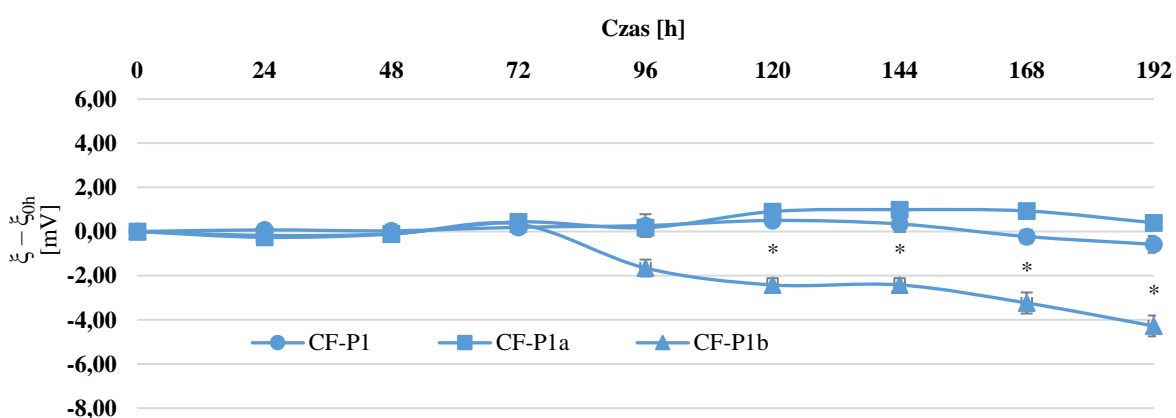
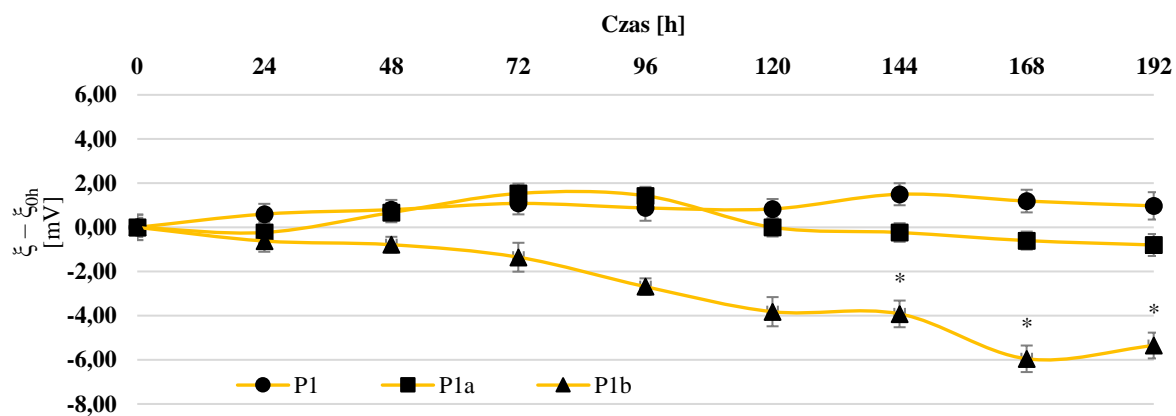
\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 23.** Różnica w wartościach pH dla mieszanin P1, NE, WE, NT i NTH oraz ich połączeń z CF i LF



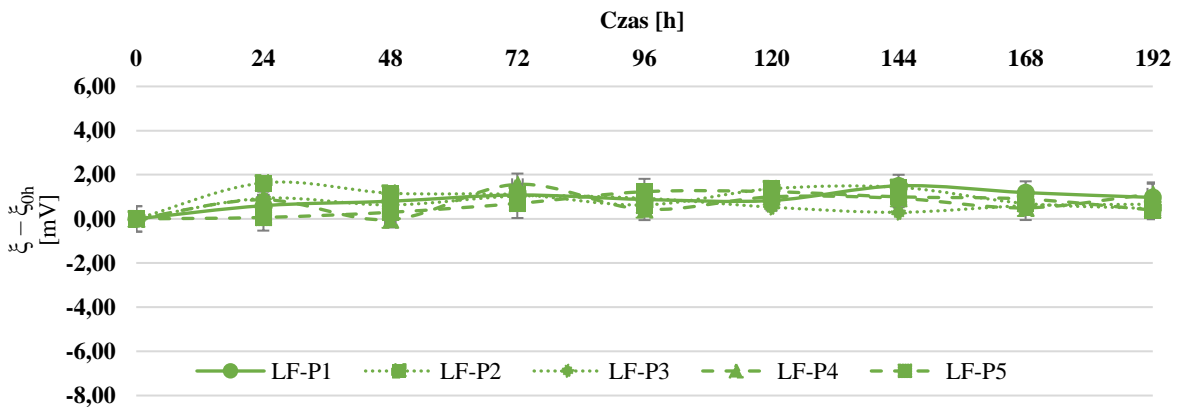
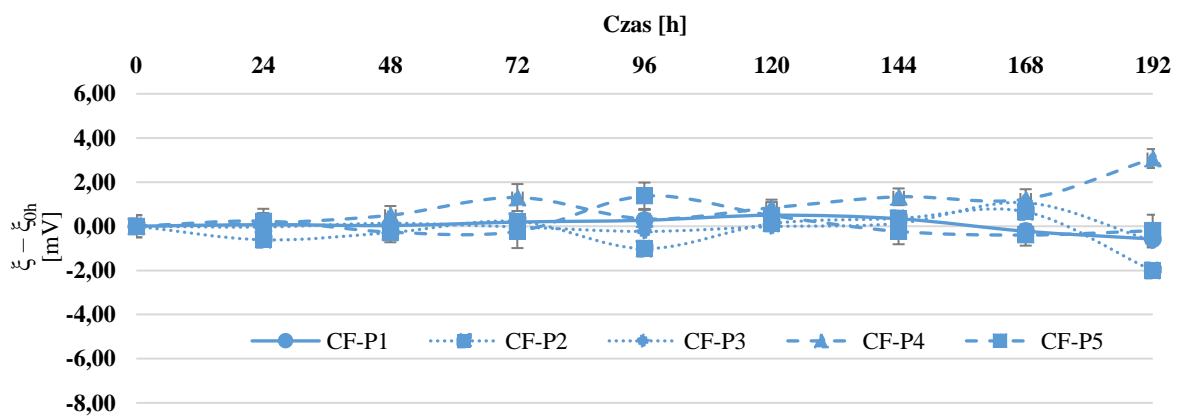
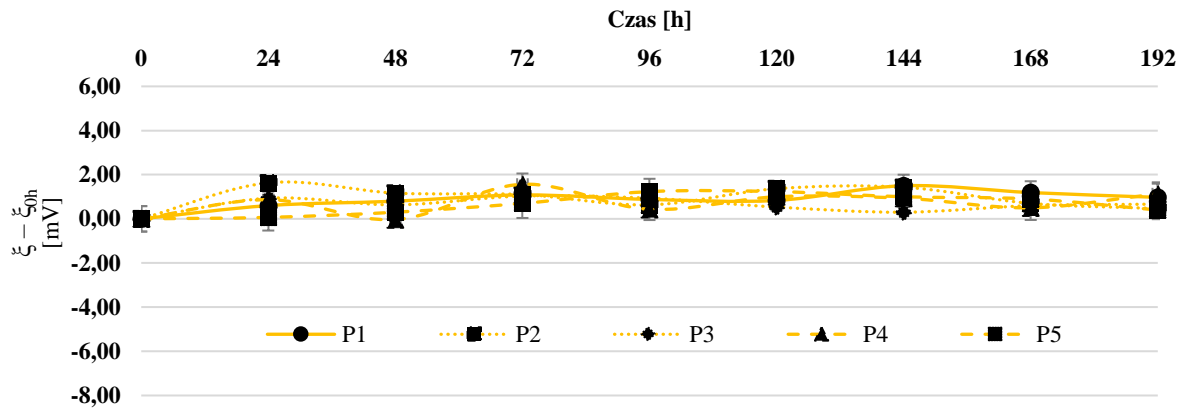
**Tabela 31.** Wyniki pomiarów potencjału zeta dla mieszanin bez i z dodatkiem badanych leków

Dodany lek	Mieszanina <i>all-in-one</i>	Potencjał zeta [mV]								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
-	<b>P1</b>	-12,00±0,61	-12,17±0,31	-12,00±0,26	-10,43±0,21	-11,17±0,32	-10,83±0,35	-11,30±0,50	-10,63±0,45	-11,57±0,31
	<b>P1a</b>	-12,80±0,61	-11,07±0,61	-11,27±0,40	-11,27±0,32	-11,93±0,42	-11,07±0,81	-11,20±0,17	-11,47±0,42	-14,80±0,72
	<b>P1b</b>	-12,07±0,81	-11,93±0,35	-11,43±0,25	-10,70±0,61	-11,50±0,60	-12,73±0,59	-16,63±0,74	-16,80±0,52	-21,80±0,95
	<b>P2</b>	-20,53±0,51	-20,07±0,95	-19,40±0,72	-19,33±0,57	-19,40±0,36	-19,07±0,15	-19,57±0,47	-19,87±0,81	-19,67±0,91
	<b>P3</b>	-13,77±1,02	-14,87±0,38	-13,10±0,50	-13,03±0,35	-13,63±0,81	-13,97±0,47	-13,17±0,12	-12,67±0,47	-14,23±0,72
	<b>P4</b>	-14,60±0,62	-15,40±0,30	-14,80±0,56	-14,10±0,17	-14,80±0,87	-14,70±0,46	-14,80±0,92	-14,50±0,10	-14,30±0,56
	<b>P5</b>	-18,00±0,92	-18,87±0,50	-18,30±0,85	-18,57±0,91	-17,27±0,21	-17,53±0,49	-18,77±0,57	-17,70±0,44	-17,30±0,46
	<b>NE</b>	-12,37±0,55	-11,93±0,71	-12,03±0,72	-11,63±0,68	-11,70±0,40	-12,20±0,26	-12,87±0,45	-13,40±0,75	-11,53±0,32
	<b>WE</b>	-10,70±0,46	-10,13±0,06	-10,07±0,25	-10,09±0,37	-10,20±0,36	-9,97±0,59	-9,83±0,55	-10,16±0,21	-10,16±0,39
	<b>NT</b>	-11,77±0,31	-11,50±0,46	-12,00±0,79	-12,03±0,57	-12,00±0,79	-12,20±0,36	-12,17±0,25	-12,33±0,45	-11,67±0,12
	<b>NTH</b>	-12,70±1,06	-13,40±0,50	-13,00±0,85	-12,20±0,62	-11,83±1,00	-12,27±1,01	-14,07±0,61	-12,30±0,70	-12,20±0,17
	CF	<b>P1</b>	-7,25±0,39	-7,18±0,16	-7,22±0,28	-7,06±0,29	-6,98±0,80	-6,75±0,18	-6,91±0,47	-7,48±0,34
<b>P1a</b>		-7,53±0,21	-7,71±0,37	-7,63±0,28	-7,10±0,26	-7,36±0,09	-6,63±0,13	-6,54±0,23	-6,60±0,40	-7,14±0,34
<b>P1b</b>		-7,09±0,32	-7,35±0,35	-7,21±0,36	-6,75±0,23	-8,74±0,58	-9,51±0,43	-9,51±0,43	-10,33±0,76	-11,37±0,76
<b>P2</b>		-16,09±0,05	-16,70±0,36	-16,37±0,14	-15,87±0,55	-17,10±0,10	-15,97±0,81	-15,73±0,31	-15,43±0,15	-18,10±0,95
<b>P3</b>		-12,47±0,78	-12,50±0,10	-12,33±0,67	-12,50±0,36	-12,70±0,56	-12,48±0,51	-12,33±0,40	-11,40±1,05	-13,13±0,70
<b>P4</b>		-13,80±0,62	-13,67±0,51	-13,30±0,36	-12,50±0,85	-13,47±0,35	-12,96±0,13	-12,47±0,21	-12,57±0,45	-10,73±0,40
<b>P5</b>		-16,83±0,60	-16,60±0,75	-17,10±0,52	-17,07±1,16	-15,47±0,87	-16,35±0,86	-17,07±0,81	-17,23±0,57	-17,03±1,10
<b>NE</b>		-11,57±0,55	-10,90±0,70	-9,62±0,42	-9,32±0,45	-9,43±0,21	-9,63±0,48	-9,46±0,14	-9,39±0,38	-9,33±0,25
<b>WE</b>		-10,17±0,25	-9,52±0,26	-9,57±0,62	-9,79±0,26	-11,44±3,44	-9,38±0,57	-9,26±0,42	-9,20±0,39	-9,66±0,47
<b>NT</b>		-10,25±0,35	-10,28±0,64	-9,29±0,79	-9,26±0,23	-9,62±0,36	-9,68±0,29	-9,68±0,29	-9,74±0,31	-9,26±0,39
<b>NTH</b>		-11,77±0,68	-11,97±1,64	-11,57±0,38	-10,93±0,38	-10,68±0,73	-11,02±0,53	-11,57±0,47	-11,63±0,55	-11,03±0,67
LF		<b>P1</b>	-11,27±0,71	-10,67±0,38	-10,47±0,29	-10,18±0,49	-10,39±0,72	-10,43±0,32	-9,77±0,49	-10,08±0,54
	<b>P1a</b>	-10,90±0,70	-11,13±0,38	-10,23±0,29	-9,37±0,33	-9,47±0,04	-10,90±0,17	-11,13±0,21	-11,50±0,10	-11,70±0,50
	<b>P1b</b>	-10,38±0,53	-11,00±0,66	-11,17±0,32	-11,73±1,00	-13,07±0,38	-14,20±1,01	-14,30±0,90	-16,33±0,90	-15,73±0,86
	<b>P2</b>	-20,07±0,71	-18,43±0,51	-18,90±0,36	-18,97±0,80	-19,43±0,45	-18,70±0,87	-18,63±0,51	-19,37±0,80	-19,60±0,75
	<b>P3</b>	-14,00±0,96	-13,07±0,25	-13,37±0,72	-12,97±0,76	-13,07±0,78	-13,47±0,35	-13,70±0,46	-13,40±0,26	-13,33±0,38
	<b>P4</b>	-15,50±0,26	-14,63±0,58	-15,53±0,55	-13,93±0,80	-15,07±0,80	-14,50±0,46	-14,57±0,47	-15,00±0,92	-14,37±0,86
	<b>P5</b>	-18,73±0,70	-18,67±0,76	-18,43±0,55	-18,03±0,90	-17,50±0,72	-17,50±0,30	-17,73±0,40	-17,83±0,45	-18,33±0,15
	<b>NE</b>	-11,13±0,57	-10,97±0,47	-10,87±0,55	-11,10±0,44	-11,23±0,68	-11,60±0,17	-11,73±0,32	-11,93±0,40	-12,37±0,72
	<b>WE</b>	-10,97±0,23	-10,34±0,71	-11,10±1,05	-10,46±0,67	-10,00±0,46	-10,34±1,20	-10,18±0,39	-10,40±0,40	-10,50±0,17
	<b>NT</b>	-11,47±0,51	-10,77±0,25	-11,57±0,55	-10,50±0,70	-10,43±0,66	-11,77±0,29	-11,93±0,55	-10,36±0,46	-11,17±0,65
	<b>NTH</b>	-12,30±1,37	-12,63±2,00	-11,90±0,52	-11,67±0,60	-12,20±0,60	-12,17±0,31	-11,13±0,57	-11,30±0,66	-11,33±0,57



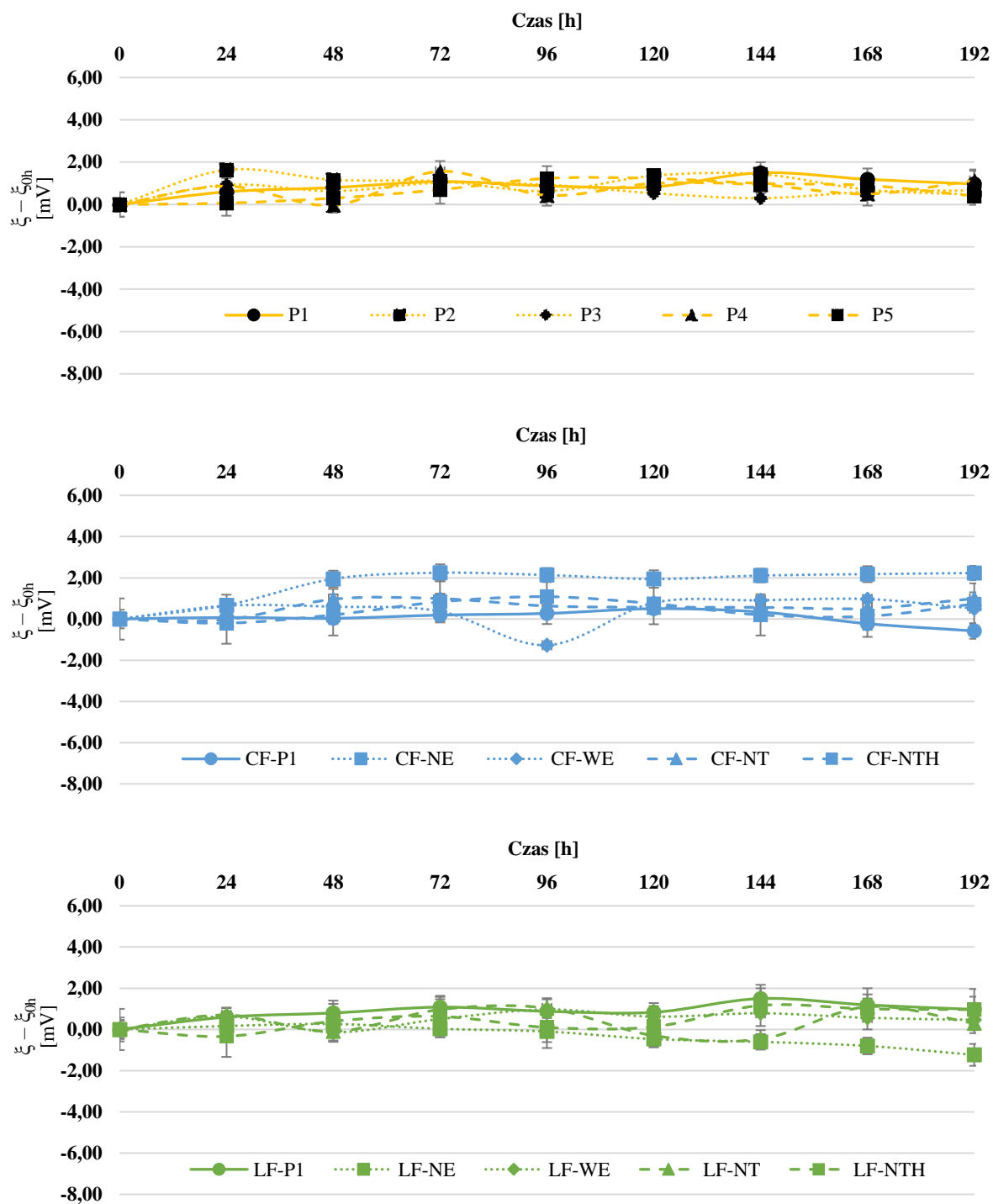
\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 24.** Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\xi - \xi_{0h}$ ) dla mieszanin P1, P1a i P1b oraz ich połączeń z CF i LF



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

Ryc. 25. Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\xi - \xi_{0h}$ ) dla mieszanin P1 – P5 oraz ich połączeń z CF i LF



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 26.** Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\xi - \xi_{0h}$ ) dla mieszanin P1, NE, WE, NT i NTH oraz ich połączeń z CF i LF

**Tabela 32.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla mieszanin bez dodatku badanych leków

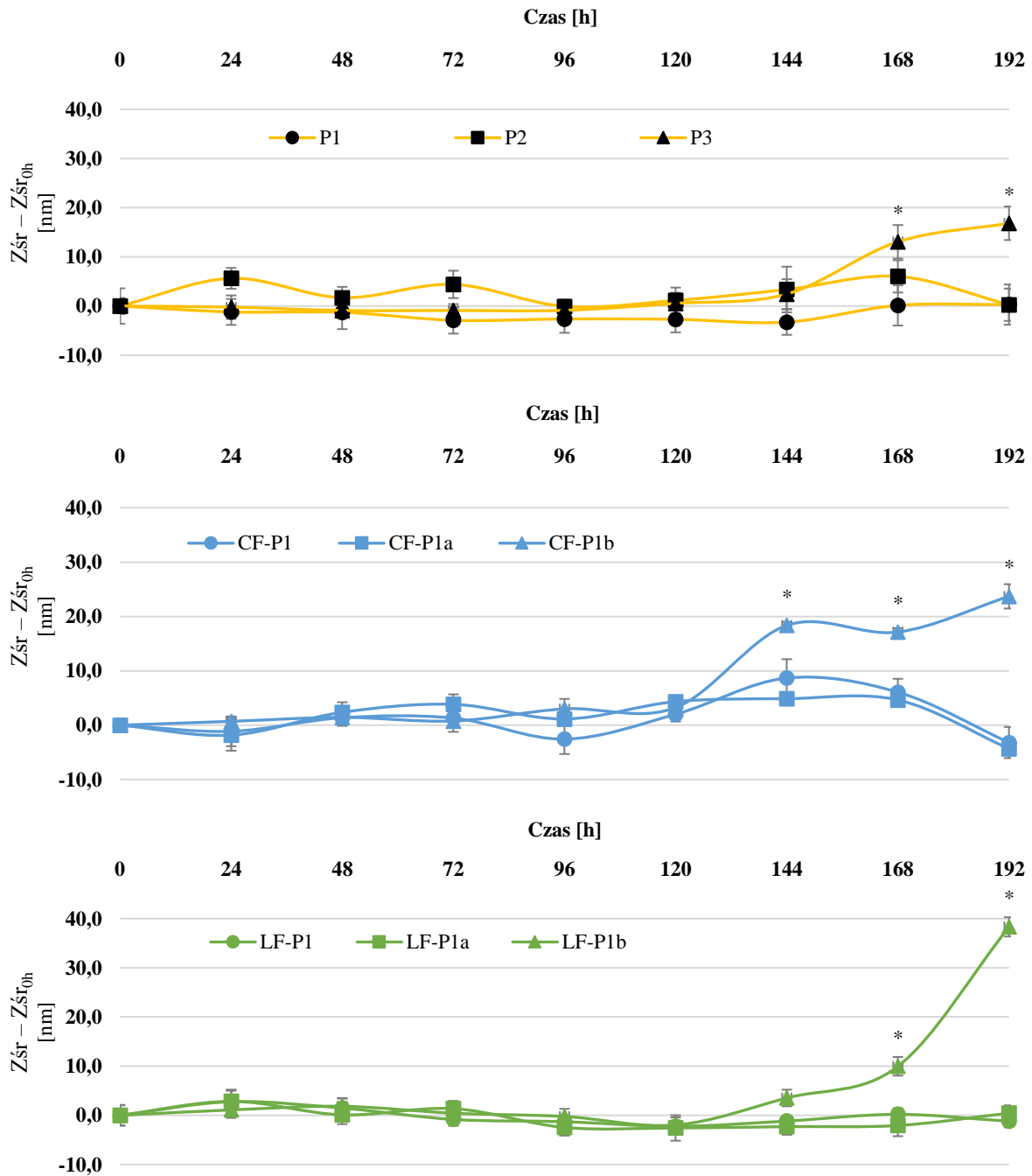
Mieszanina <i>all-in-one</i>	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
P1	Z <sub>sr</sub>	221,5±4,4	220,3±1,2	220,2±4,0	218,6±1,6	218,8±2,1	218,8±1,3	218,2±0,8	221,6±5,5	221,8±4,3
	dF <sub>1</sub>	237,4±7,3	235,6±4,1	238,8±3,7	236,5±2,9	232,7±3,8	235,3±1,2	237,2±2,0	238,3±6,0	237,4±4,3
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P1a	Z <sub>sr</sub>	217,0±1,2	222,6±3,5	218,7±3,6	221,4±4,7	216,9±2,0	218,1±4,4	220,3±7,9	223,0±8,7	217,2±0,8
	dF <sub>1</sub>	233,4±1,8	235,1±2,5	235,6±1,9	236,3±2,9	234,3±3,6	233,7±1,7	240,7±7,9	255,7±9,1	254,1±10,7
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P1b	Z <sub>sr</sub>	218,8±2,0	218,6±3,6	217,9±1,7	217,9±1,0	217,9±2,3	219,3±3,2	221,2±4,8	231,9±5,4	235,6±5,3
	dF <sub>1</sub>	233,4±3,8	241,8±6,5	236,4±4,5	240,9±7,9	232,5±1,7	233,8±2,5	235,9±5,4	239,5±6,8	232,1±2,7
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P2	Z <sub>sr</sub>	226,1±0,9	224,6±3,0	222,3±0,8	220,9±0,4	221,6±0,8	221,1±0,6	222,3±0,8	221,0±1,4	220,7±1,9
	dF <sub>1</sub>	242,6±2,7	245,1±1,4	243,3±1,0	243,5±1,0	242,5±3,3	242,3±2,8	247,7±1,4	246,3±4,1	243,1±1,6
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P3	Z <sub>sr</sub>	269,6±4,8	268,7±6,7	271,9±3,0	268,6±2,8	267,1±0,6	267,4±2,1	267,3±3,6	272,2±3,3	269,4±1,5
	dF <sub>1</sub>	299,3±9,3	300,1±7,1	299,5±6,7	292,5±2,5	297,6±3,5	301,7±3,1	297,1±8,8	303,2±6,7	296,4±5,8
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P4	Z <sub>sr</sub>	256,0±3,3	254,2±4,4	255,8±5,5	253,6±2,1	252,2±1,0	252,0±2,5	252,2±2,9	254,6±2,5	254,0±1,5
	dF <sub>1</sub>	284,1±6,8	278,1±2,7	288,2±2,8	277,0±2,5	279±3,6	279,8±1,5	275,3±5,6	277,6±3,1	283,8±7,4
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P5	Z <sub>sr</sub>	318,3±7,1	320,5±5,8	319,7±5,2	318,4±4,4	321,7±1,2	320,4±3,5	319,4±6,3	316,4±0,9	316,7±2,5
	dF <sub>1</sub>	354,6±11,3	367,5±16,2	359,2±0,9	359,2±6,8	359,2±4,6	364,8±3,9	365,9±14,5	357,7±5,7	353,1±7,6
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NE	Z <sub>sr</sub>	217,8±0,3	217,1±1,1	217,7±1,2	215,7±1,7	213,6±1,8	215,1±2,0	214,2±1,7	214,1±2,4	213,8±0,5
	dF <sub>1</sub>	236,3±1,7	234,2±3,6	238,1±2,3	234,1±3,7	234,0±1,7	234,4±0,6	232,6±1,7	232,0±2,1	233,0±8,2
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WE	Z <sub>sr</sub>	217,0±0,6	217,4±3,9	218,1±1,3	214,2±0,6	214,8±1,5	214,7±0,5	214,9±1,0	215,9±0,5	213,7±2,9
	dF <sub>1</sub>	245,1±1,8	239,4±6,3	238,6±6,7	229,4±0,9	229,6±3,6	232,0±6,6	231,1±1,0	233,2±7,3	228,7±2,6
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NT	Z <sub>sr</sub>	210,8±0,6	207,7±5,6	208,5±5,7	212,7±1,8	210,7±0,6	210,8±1,3	210,1±0,1	211,7±2,8	209,3±2,3
	dF <sub>1</sub>	217,4±1,7	221,7±3,3	222,5±6,3	230,9±3,7	234,6±0,5	231,9±2,1	228,7±1,3	228,8±3,1	222,6±2,2
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NTH	Z <sub>sr</sub>	219,7±3,9	219,2±5,4	215,5±3,6	215,8±0,8	214,4±2,4	214,6±1,4	215,3±3,3	219,6±4,8	216,2±4,5
	dF <sub>1</sub>	234,2±4,4	240,8±7,9	232,7±6,8	237,6±2,4	232,0±5,5	235,0±1,6	234,4±0,7	233,6±3,6	229,9±6,6
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela 33.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla mieszanin z dodatkiem CF

Mieszanina <i>all-in-one</i>	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
P1	Z <sub>sr</sub>	215,5±1,0	214,3±4,7	216,8±2,4	216,8±2,0	212,9±4,7	217,5±2,1	224,1±5,9	221,5±4,2	212,3±4,9
	dF <sub>1</sub>	230,0±6,2	230,7±6,2	235,4±1,0	238,4±2,3	228,7±5,2	236,2±9,9	238,0±5,9	239,3±5,1	229,1±10,0
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P1a	Z <sub>sr</sub>	214,4±1,1	212,5±4,9	216,7±3,0	218,2±3,0	215,5±1,8	218,7±0,6	219,2±1,3	219,0±0,6	210,0±1,4
	dF <sub>1</sub>	226,2±3,4	228,2±6,2	232,0±2,7	237,8±3,0	233,4±6,9	234,3±5,6	245,3±9,1	244,4±8,6	223,5±4,8
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P1b	Z <sub>sr</sub>	214,3±0,9	215,0±0,7	215,7±1,6	215,0±3,4	217,3±3,1	217,5±1,4	232,6±0,6	231,4±0,9	238,0±3,8
	dF <sub>1</sub>	223,4±3,1	223,1±3,0	231,7±2,1	232,2±3,6	233,5±5,0	241,5±5,1	263,7±8,9	256,5±5,8	258,2±15,3
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P2	Z <sub>sr</sub>	214,1±1,6	213,9±2,6	214,7±1,8	215,2±1,6	211,2±0,5	212,4±3,0	219,1±4,2	220,6±4,5	211,7±4,1
	dF <sub>1</sub>	231,5±1,6	235,3±6,0	234,1±3,5	234,0±2,2	228,6±6,2	229,6±3,7	242,6±9,7	237,8±3,0	229,7±11,3
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P3	Z <sub>sr</sub>	268,1±1,0	269,3±3,6	269,9±3,3	271,8±3,5	266,3±1,4	266,9±1,6	269,9±4,3	268,7±6,0	271,4±2,0
	dF <sub>1</sub>	298,5±6,4	293,1±5,6	295,7±10,0	301,2±5,1	295,9±5,9	302,6±2,5	299,1±3,0	298,4±5,2	306,1±3,7
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P4	Z <sub>sr</sub>	256,1±2,9	255,3±1,4	253,6±4,6	257,0±1,2	254,0±4,3	255,9±4,4	254,7±4,1	257,2±1,1	255,1±3,5
	dF <sub>1</sub>	281,6±2,7	281,9±3,8	279,1±6,6	287,6±2,2	281,3±11,1	286,1±1,9	279,9±8,0	280,4±4,0	277,9±9,8
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P5	Z <sub>sr</sub>	317,2±0,4	322,0±4,7	318,3±3,4	316,8±3,7	317,4±4,9	319,6±0,7	321,4±9,3	320,9±4,7	319,7±4,4
	dF <sub>1</sub>	362,1±12,2	366,3±6,6	354,1±12,8	354,9±5,2	355,1±11,0	362,5±1,6	356,0±9,3	352,9±13,7	358,2±9,5
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NE	Z <sub>sr</sub>	215,4±2,4	220,9±3,4	218,1±2,2	219,8±1,7	217,3±2,0	218,1±1,7	217,5±2,2	217,7±2,4	221,2±1,4
	dF <sub>1</sub>	234,7±4,9	234,1±6,3	232,8±1,6	239,5±6,3	235,9±3,1	235,0±2,8	235,9±0,6	232,7±5,9	243,6±1,2
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WE	Z <sub>sr</sub>	205,0±0,7	211,0±3,6	213,3±2,6	204,3±2,6	208,3±1,8	210,4±0,6	207,2±2,3	207,2±2,3	208,5±3,9
	dF <sub>1</sub>	220,1±3,5	225,4±4,6	230,6±0,5	218,0±2,4	223,8±4,3	226,8±4,9	227,5±3,3	222,2±5,4	225,5±8,8
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NT	Z <sub>sr</sub>	216,3±2,6	218,7±2,7	217,9±1,5	215,0±2,0	216,4±1,6	215,6±2,2	212,2±0,8	213,2±0,6	214,0±0,9
	dF <sub>1</sub>	237,0±2,9	238,4±3,3	234,9±1,9	234,9±1,9	231,5±6,1	232,8±1,5	229,9±4,1	231,6±3,1	232,2±3,8
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NTH	Z <sub>sr</sub>	219,7±1,9	221,9±8,4	216,6±1,4	218,3±2,1	216,6±2,1	217,3±4,0	217,5±4,5	217,3±3,1	215,6±1,2
	dF <sub>1</sub>	237,6±1,5	242,3±14,9	231,6±1,0	237,0±3,2	233,4±1,3	233,4±1,9	237,3±3,7	235,3±4,5	235,1±1,4
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela 34.** Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla mieszanin z dodatkiem LF

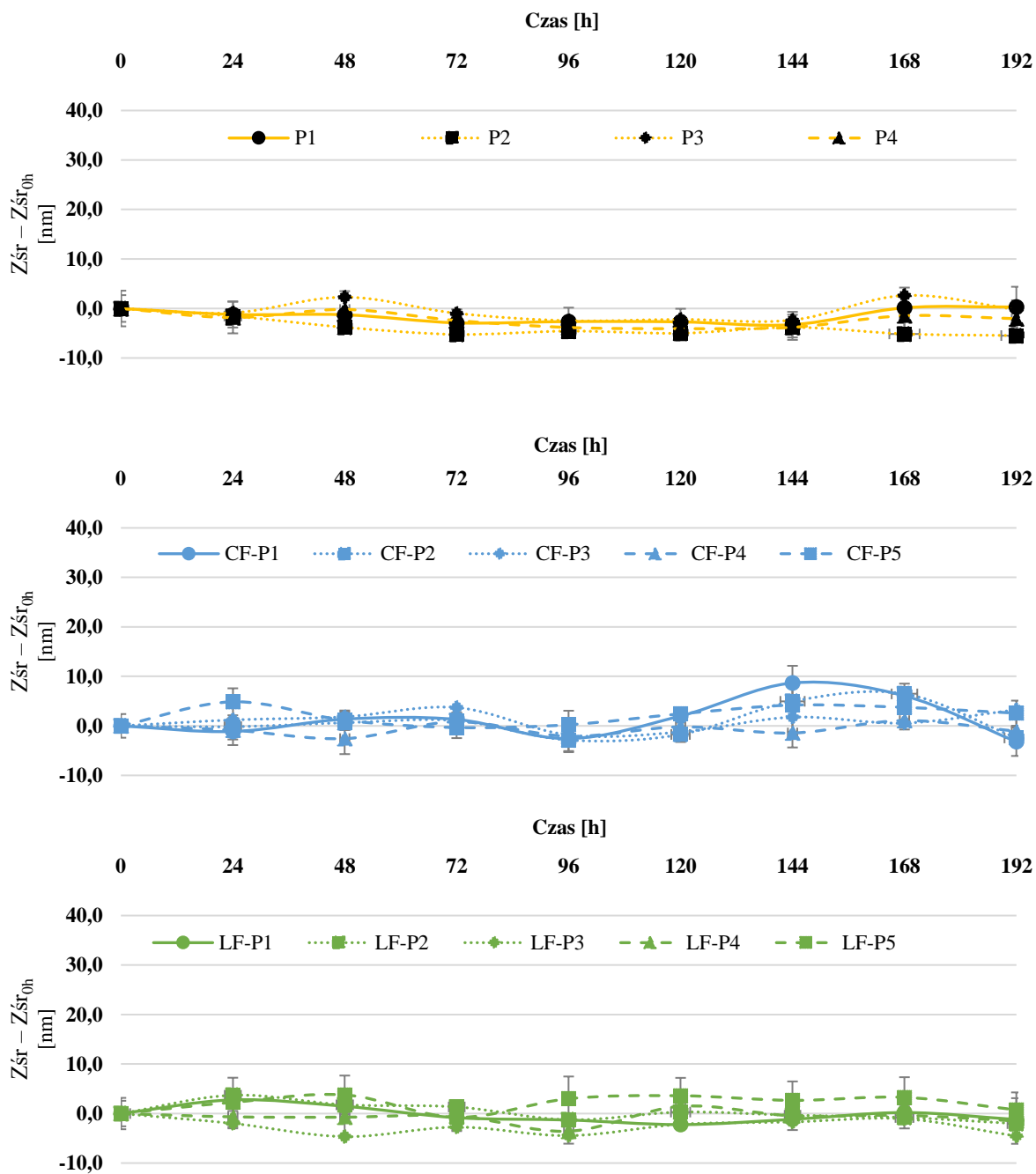
Mieszanina <i>all-in-one</i>	Mierzony parametr	Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych [nm]								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
P1	Z <sub>sr</sub>	218,3±1,1	221,0±3,7	219,7±3,4	217,4±2,0	217,0±0,2	216,0±0,4	217,1±0,5	218,5±1,9	217,1±1,9
	dF <sub>1</sub>	233,9±2,9	240,4±5,3	238,0±6,2	235,0±3,1	232,1±1,7	234,9±2,2	267,1±58,5	233,9±2,4	231,5±1,4
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P1a	Z <sub>sr</sub>	217,9±2,6	220,7±3,2	218,0±2,0	219,2±0,8	215,4±1,2	215,3±3,7	215,6±1,2	215,8±2,7	218,3±1,0
	dF <sub>1</sub>	230,5±3,9	232,4±3,2	231,4±1,4	232,2±3,7	228,3±1,2	227,6±1,9	233,6±5,9	252,4±5,5	283,3±6,7
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P1b	Z <sub>sr</sub>	215,1±2,5	216,2±1,3	217,0±1,0	215,6±2,0	214,9±1,0	213,2±1,0	218,7±1,5	225,1±2,1	253,5±2,3
	dF <sub>1</sub>	232,1±5,0	237,2±3,2	238,7±6,3	236,9±2,0	233,7±2,0	234,5±9,0	231,5±0,6	233,1±5,2	233,8±2,1
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P2	Z <sub>sr</sub>	220,9±2,4	224,6±1,7	222,7±1,9	222,2±1,6	219,6±0,5	221,2±2,6	220,6±1,6	220,1±2,3	218,9±2,2
	dF <sub>1</sub>	242,0±3,5	244,0±1,3	241,1±3,6	245,7±3,6	237,9±4,3	238,2±2,1	241,1±1,2	241,5±5,1	241,5±1,3
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P3	Z <sub>sr</sub>	271,8±3,3	269,8±2,0	267,1±2,6	269,0±2,4	267,3±2,5	269,6±0,8	270,1±3,6	270,7±6,4	267,2±4,3
	dF <sub>1</sub>	298,5±7,9	297,3±8,1	293,1±5,8	295,0±6,2	293,7±4,5	301,3±2,7	298,1±4,2	299,9±10,7	299,1±4,9
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P4	Z <sub>sr</sub>	255,2±3,2	254,6±2,5	254,5±5,3	254,7±3,6	251,7±3,0	256,7±1,4	254,8±3,8	254,9±3,3	253,7±7,3
	dF <sub>1</sub>	288,9±8,5	283,6±8,1	282,8±6,1	281,3±7,6	276,9±3,8	279,2±3,4	278,7±10,7	277,9±2,0	283,3±10,4
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P5	Z <sub>sr</sub>	318,2±3,9	320,5±7,7	322,0±5,5	317,5±2,8	321,2±6,7	321,8±4,9	320,9±5,4	321,5±5,9	319,0±4,8
	dF <sub>1</sub>	365,4±5,7	354,4±7,7	362,9±11,6	361,9±4,0	361,1±9,8	367,8±7,8	355,2±6,9	363,9±10,7	354,8±8,5
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NE	Z <sub>sr</sub>	216,6±3,0	217,7±2,3	216,9±2,1	217,3±0,2	214,7±0,7	213,4±0,1	215,4±1,1	215,5±0,6	215,0±0,9
	dF <sub>1</sub>	234,0±3,4	235,9±3,3	235,5±4,0	236,9±0,9	232,2±1,4	233,0±2,9	232,3±1,2	232,7±2,3	228,3±1,2
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WE	Z <sub>sr</sub>	216,9±1,6	219,8±1,6	215,5±3,2	216,4±0,9	215,0±4,0	214,7±3,7	213,0±2,3	215,0±1,2	213,2±1,9
	dF <sub>1</sub>	232,1±2,7	238,7±3,1	233,2±4,5	232,9±1,0	225,0±4,5	228,4±2,1	231,5±3,5	233,3±3,1	230,7±2,7
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NT	Z <sub>sr</sub>	214,8±1,9	216,8±2,7	215,6±1,9	213,6±1,6	212,9±1,4	211,5±2,1	212,0±3,3	215,0±0,2	211,0±0,8
	dF <sub>1</sub>	230,9±2,1	232,4±4,4	228,8±3,1	227,2±3,2	231,3±3,4	226,7±3,0	229,7±1,2	232,8±2,7	227,0±0,9
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NTH	Z <sub>sr</sub>	216,8±2,4	219,8±0,3	218,0±0,8	216,1±1,5	217,8±2,0	217,1±2,7	218,6±2,8	217,0±4,6	218,2±3,7
	dF <sub>1</sub>	231,9±4,6	233,9±2,3	231,2±2,4	229,9±1,8	230,2±1,0	235,9±2,0	231,9±5,0	232,9±3,0	236,7±4,7
	dF <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-



\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

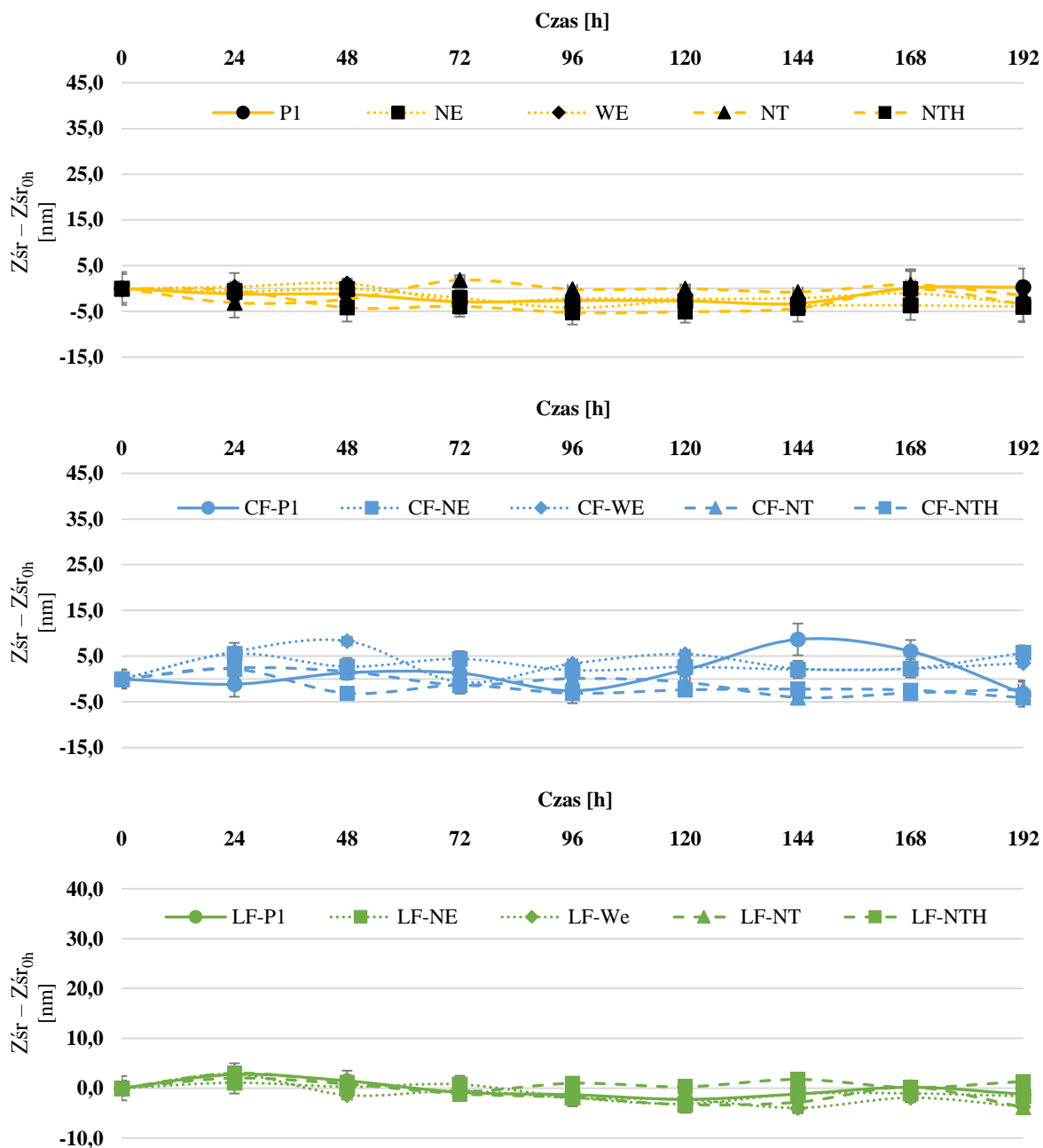
**Ryc. 27.** Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{\text{śr}} - Z_{\text{śr}0h}$ ) dla mieszanin P1, P1a i P1b oraz ich połączeń z CF i LF





\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

**Ryc. 28.** Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{\text{śr}} - Z_{\text{śr}_{0h}}$ ) dla mieszanin P1 – P5 oraz ich połączeń z CF i LF

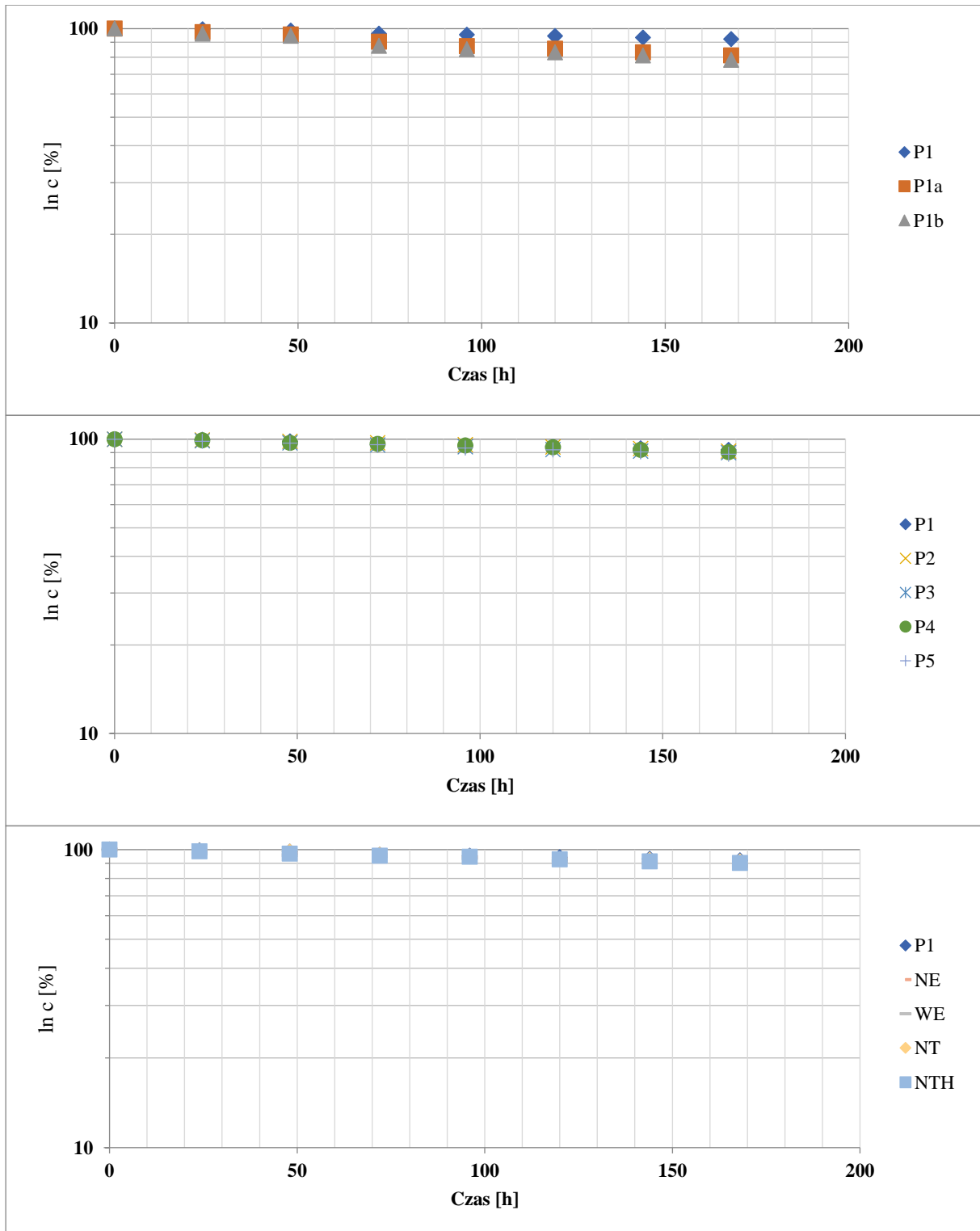


\* - wynik istotny statystycznie  $p < 0,05$

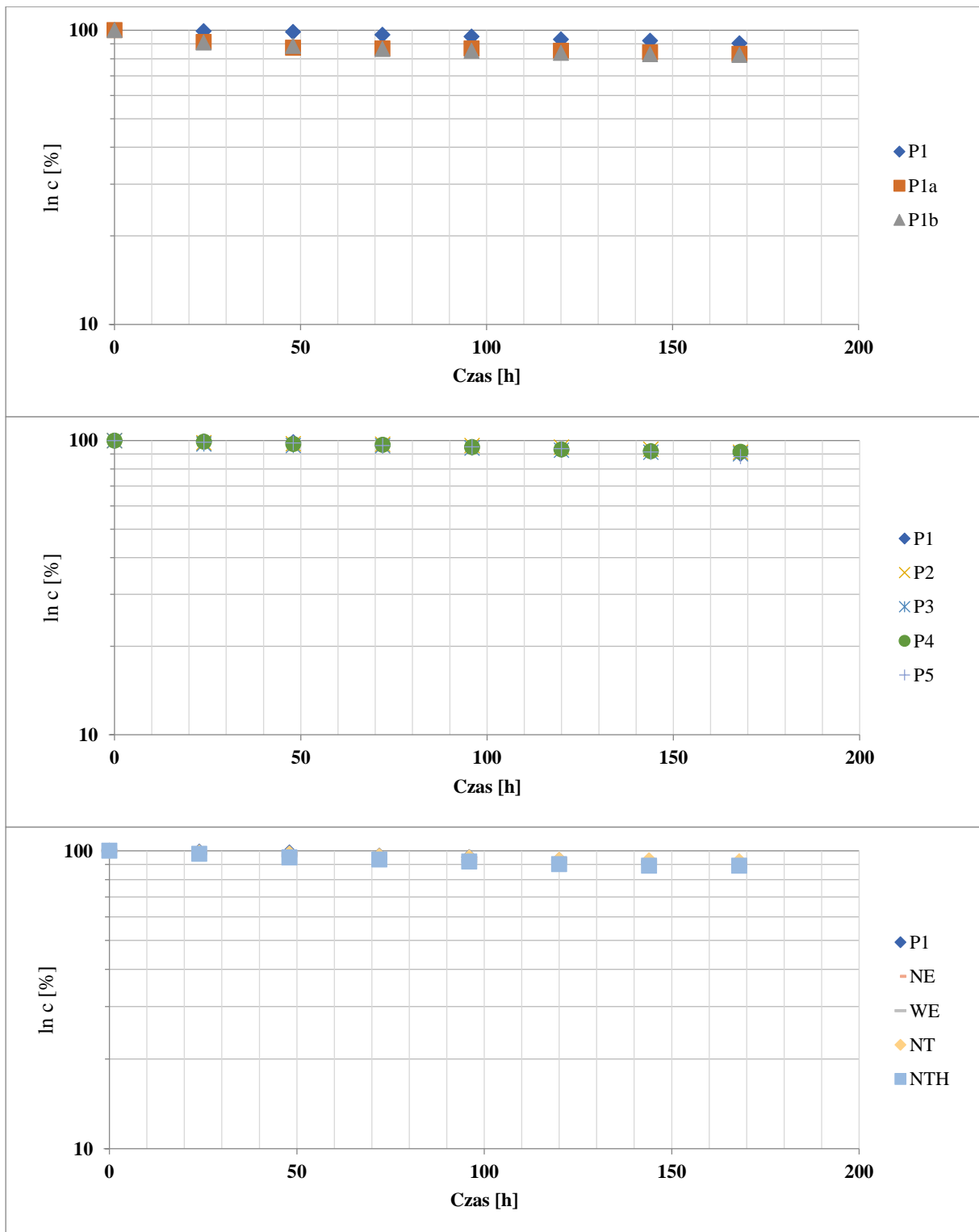
**Ryc. 29.** Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{\text{śr}} - Z_{\text{śr}0h}$ ) dla mieszanin P1, NE, WE, NT i NTH oraz ich połączeń z CF i LF

**Tabela 35.** Zawartość badanych leków oznaczonych metodą HPLC w mieszaninach *all-in-one*

Dodany lek	Mieszanina <i>all-in-one</i>	Zawartość [%]								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
CF	P1	100±0	99,57±0,33	98,42±0,79	96,12±0,44	95,34±1,65	94,32±0,98	93,21±0,76	92,09±0,45	82,12±1,18
	P1a	100±0	97,22±0,28	95,63±0,58	90,23±1,21	87,32±2,32	85,43±1,34	83,18±1,88	81,16±1,16	78,23±0,77
	P1b	100±0	96,12±0,67	94,56±0,12	87,44±1,44	85,16±1,86	83,09±0,89	81,11±2,09	78,32±1,72	76,32±2,34
	P2	100±0	99,42±0,79	98,38±1,11	97,18±0,78	95,78±1,33	94,12±2,01	92,98±2,45	91,11±1,44	83,41±1,99
	P3	100±0	98,89±1,08	97,13±0,45	95,67±0,42	94,23±0,56	92,21±0,97	91,12±1,88	90,08±1,04	81,11±1,73
	P4	100±0	99,21±0,55	97,25±0,74	96,34±0,30	95,17±0,89	93,89±1,67	92,01±0,76	90,38±0,44	82,34±2,40
	P5	100±0	98,34±1,12	97,04±0,22	95,89±1,21	93,44±1,55	92,11±1,91	90,56±0,81	89,00±0,89	83,45±2,11
	NE	100±0	99,01±1,23	97,47±0,78	96,11±0,82	94,32±1,12	92,88±2,18	91,11±1,27	88,11±1,23	82,45±1,82
	WE	100±0	97,22±1,55	95,77±0,74	95,10±0,91	93,45±2,34	91,59±0,45	90,11±1,92	88,98±1,18	81,22±0,82
	NT	100±0	99,12±0,72	98,43±0,59	96,21±1,08	94,78±0,44	93,01±2,34	92,43±2,08	91,23±2,35	83,01±1,19
	NTH	100±0	98,77±0,34	96,99±0,81	95,45±1,23	94,67±1,84	92,81±1,11	91,23±1,86	90,22±0,88	82,84±2,19
LF	P1	100±0	99,36±0,88	98,77±1,45	96,46±2,11	95,18±1,19	93,12±0,82	92,22±1,63	90,23±3,42	84,33±2,15
	P1a	100±0	91,12±1,12	87,27±1,76	86,67±0,97	86,70±2,54	85,22±1,63	84,12±0,33	83,11±1,72	80,08±1,77
	P1b	100±0	90,79±0,45	88,43±1,53	86,32±1,56	85,23±1,86	83,79±1,18	83,01±1,52	82,40±1,98	81,15±1,52
	P2	100±0	98,33±0,91	97,56±0,54	97,11±1,81	96,18±1,33	95,10±0,76	93,45±1,08	91,23±1,88	85,33±2,43
	P3	100±0	97,45±1,11	96,22±1,81	96,01±2,02	94,33±0,85	92,88±2,31	91,23±2,45	90,15±2,34	84,18±1,08
	P4	100±0	99,22±2,12	97,34±0,91	96,89±2,19	95,13±1,63	93,33±2,33	92,01±3,21	91,76±2,63	85,32±0,47
	P5	100±0	98,76±0,99	98,11±1,23	96,32±1,34	95,21±2,34	93,88±1,98	91,42±2,62	88,20±2,06	83,12±1,34
	NE	100±0	99,15±1,29	97,77±2,21	96,21±0,88	94,56±2,77	93,89±0,82	92,17±2,12	91,12±0,87	84,55±1,85
	WE	100±0	98,17±3,33	96,43±1,92	94,42±1,27	92,34±1,33	91,88±1,73	91,01±3,18	88,41±1,37	82,99±1,99
	NT	100±0	98,79±2,88	98,01±2,13	96,23±1,86	95,04±2,76	93,42±1,55	92,89±1,76	92,19±2,34	87,34±2,10
	NTH	100±0	97,67±1,79	95,01±1,54	93,56±1,66	92,11±1,28	90,19±1,32	89,22±0,77	89,18±1,88	86,53±0,99



Ryc. 30. Półlogarytmiczne zależności  $\ln c = f(t)$  dla CF



Ryc. 31. Półlogarymiczne zależności  $\ln c = f(t)$  dla LF

## 6. Omówienie i dyskusja wyników

Przeprowadzone badania miały na celu określenie możliwości równoczesnego podawania pięciu chemioterapeutyków: dwóch fluorochinolonów (cyprofloksacyny i lewofloksacyny) oraz trzech aminoglikozydów (amikacyny, gentamycyny, tobramycyny) z mieszaninami do żywienia pozajelitowego przez łącznik Y, jak również określenie możliwości dodawania badanych fluorochinolonów do mieszanin żywieniowych, ich przechowywania i podawania łącznie z jednego opakowania.

Badania podzielono na trzy etapy:

- **Pierwszy etap badań** polegał na określaniu kompatybilności fizycznej badanych leków (Tabela 2) z pięcioma komercyjnie produkowanymi mieszaninami żywieniowymi typu RTU (mieszaniny żywieniowe oznaczane symbolami od RTU 1 do RTU 5), których skład jakościowo-ilościowy przedstawiono w tabeli 3. Mieszaniny RTU aktywowano, uzupełniano witaminami i pierwiastkami śladowymi zgodnie z metodyką zawartą w punkcie 4.4.1, a następnie łączono z badanymi lekami w odpowiednich proporcjach, zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 4.4.2. Badania kompatybilności, polegały na ocenie wizualnej, pomiarze pH, osmolalności oraz określaniu potencjału zeta i wielkości cząstek emulsji tłuszczowych zgodnie z metodyką przedstawioną w punktach 4.4.3.1 – 4.4.3.4. Otrzymane wyniki określanych parametrów fizycznych dla mieszanin żywieniowych bez i z dodatkiem badanych leków zestawiono w tabelach 7 – 18, a różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi w  $t = 4$  h i  $t = 0$  h na rycinach 7 – 15.
- **Drugi etap badań** miał na celu określenie kompatybilności CF i LF z osiemnastoma mieszaninami typu *all-in-one* (mieszaniny żywieniowe oznaczane symbolami od M1 do M18) przygotowywanymi w aptece szpitalnej zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 4.4.1. Skład jakościowo-ilościowy oraz podstawowe parametry charakteryzujące badane mieszaniny przedstawiono w tabeli 4. Próbkę do badań przygotowano zgodnie z metodyką zawartą w punkcie 4.4.2, a następnie poddawano badaniom wykorzystując metody analityczne opisane w punktach 4.4.3.1 – 4.4.3.4. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabelach 19 – 29, a różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi w  $t = 4$  h i  $t = 0$  h na rycinach 16 – 20.
- **Trzeci etap badań** dotyczył oceny możliwości dodawania badanych fluorochinolonów do mieszanin typu *all-in-one* (mieszaniny żywieniowe oznaczane symbolami: P1 – P5, NE, WE, NT i NTH), których skład jakościowo-ilościowy przedstawiono w tabeli 5.

Do badanych mieszanin dodawano CF lub LF, a następnie przechowywano i pobierano próbki do badań zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 4.4.2. W dwudziestoczterogodzinnych interwałach dokonywano oceny kompatybilności fizycznej i chemicznej, określając pH, potencjał zeta, wielkość cząstek emulsji tłuszczowej zgodnie z metodyką opisaną w punktach 4.4.3.1 – 4.4.3.3 oraz oznaczano zawartość badanych leków w każdym dniu zgodnie z metodyką zawartą w punkcie 4.4.4.2. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabelach 30 – 35, różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi w czasie i wartościami uzyskanymi bezpośrednio po przygotowaniu mieszanin ( $t = 0$  h) na rycinach 21 – 29, a zależności spadku zawartości CF i LF w czasie na rycinach 30 i 31.

### **Kompatybilność badanych leków z mieszaninami żywieniowymi RTU**

W celu określenia możliwości łącznej podaży badanych leków z mieszaninami RTU, przeprowadzono charakterystykę jakościowo-ilościową parametrów fizycznych badanych mieszanin żywieniowych bez dodatku aminoglikozydów i fluorochinolonów oraz dla połączeń mieszanina RTU-lek, porównując otrzymane wyniki ze sobą, jak również z normami farmakopealnymi i dostępnym piśmiennictwem. W tej części badań nie dokonywano oceny kompatybilności chemicznej, gdyż jak podaje literatura, ze względu na krótki czas kontaktu leku z mieszaniną żywieniową w drenie w czasie infuzji, stabilność chemiczną uznaje się za mniej istotną [99].

Wybrane do badań mieszaniny żywieniowe RTU są wskazane do leczenia żywieniowego pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 2 lat, u których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane. Mieszaniny RTU 1 – RTU 5 różniły się objętością, kalorycznością oraz składem jakościowo-ilościowym. W tabeli 36 zestawiono przeliczoną na 1000 ml zawartość poszczególnych składników oraz przedstawiono dodatkowe parametry charakteryzujące badane mieszaniny RTU.

Stężenie aminokwasów w badanych preparatach RTU wahało się od 33 g/l do 57 g/l. Największą zawartością aminokwasów w 1000 ml preparatu charakteryzowały się mieszaniny RTU 2 i RTU 4, a najniższą mieszanina RTU 1. Pomimo że badane mieszaniny RTU różniły się między sobą rodzajem i zawartością poszczególnych aminokwasów, wszystkie zawierały dziewięć aminokwasów niezbędnych, których brak w diecie doustnej, EN lub PN nie może być w żaden sposób kompensowany w organizmie człowieka. Co istotne, mieszaniny RTU 1 – RTU 4 nie zawierały tauryny, biogenego aminokwasu w niewielkich ilościach syntezowanego w wątrobie, mózgu, jelitach i mięśniach szkieletowych z cysteiny i metioniny. Chociaż tauryna jest aminokwasem endogennym, to sugeruje się, iż w niektórych sytuacjach klinicznych jej

wewnątrzkomórkowe wytwarzanie może nie zaspokajać w pełni potrzeb organizmu człowieka i w przypadku pacjentów z dysfunkcją wątroby czy długotrwale żywionych pozajelitowo, dodawanie jej do mieszaniny żywieniowej może być celowe [1]. Ponadto preparaty RTU 2 i 4 nie zawierały tyrozyny, która może być syntezowana w organizmie z fenyloalaniny, a mieszanina RTU 5 kwasu asparginowego i glutaminowego, których zapotrzebowanie w organizmie człowieka jest w całości zaspokajane przez biosyntezę. Badane mieszaniny RTU zawierały od 97 g/l do 144 g/l glukozy i od 38 g/l do 40 g/l emulsji tłuszczowej. Stosunek energii pochodzącej z tłuszczów do energii pochodzącej z glukozy we wszystkich mieszaninach RTU wynosił w przybliżeniu około 40:60 (47:53, 38:62, 55:45, 38:62, 40:60, odpowiednio dla RTU 1, RTU 2, RTU 3, RTU 4, RTU 5), co jest wartością zgodną z rekomendacjami ESPEN [27, 34].

**Tabela 36.** Porównanie składów jakościowo-ilościowych i parametrów charakteryzujących badane mieszaniny RTU

Składniki mieszaniny/parametry		Jednostka	RTU 1	RTU 2	RTU 3	RTU 4	RTU 5
Aminokwasy	Alanina	g	4,7	6,8	6,8	8,2	7,1
	Arginina		3,3	3,8	3,8	5,6	6,1
	Fenyloalanina		2,3	4,9	4,9	4,0	2,6
	Glicyna		2,3	2,3	2,3	4,0	5,6
	Histydyna		2,0	1,8	1,8	3,4	1,5
	Izoleucyna		1,6	3,3	3,3	2,8	2,5
	Kwas asparginowy		1,0	2,1	2,1	1,7	-
	Kwas glutaminowy		1,6	4,9	4,9	2,8	-
	Leucyna		2,3	4,4	4,4	4,0	3,8
	Lizyna		2,7	3,2	3,2	4,5	3,4
	Metionina		1,6	2,7	2,7	2,9	2,2
	Prolina		2,0	4,8	4,8	3,4	5,7
	Seryna		1,3	4,2	4,2	2,3	3,3
	Tauryna		-	-	-	-	0,5
	Treonina		1,6	2,5	2,5	2,8	2,2
	Tryptofan		0,6	0,8	0,8	1,0	1,0
	Tyrozyna		0,1	-	-	0,2	0,2
Walina	2,1	3,6	3,6	3,6	3,1		
Aminokwasy łącznie			33	56	56	57	51
Węglowodany	Glukoza		97	144	144	110	127
	LCT		39,0	20,0	20,0	8,0	11,4
Emulsja tłuszczowa	MCT		-	16,0	20,0	-	11,4
	Oliwa z oliwek		-	-	-	32,0	9,5
	Kwasy omega-3		-	-	4,0	-	5,7
	Tłuszcze łącznie		39	40	40	40	38
Elektrolity	Sód	mmol	31,2	53,6	53,6	35,0	40,6
	Potas		23,4	37,6	37,6	30,0	30,5
	Wapń		1,9	4,2	4,2	3,5	2,6
	Fosforany		37,7	48,0	48,0	15,0	12,9
	Magnez		3,9	4,2	4,2	4,0	5,1
Parametry dodatkowe	Liczba gramów azotu	g	5,3	8,0	8,0	9,0	8,1
	Energia całkowita	kcal	909	1180	1180	1070	1100
	Energia pozabiałkowa		779	956	956	840	900
	Współczynnik Q	kcal/g N	148	120	120	93	111
	Objętość całkowita	ml	1000	1000	1000	1000	1000



Gęstość kaloryczna badanych mieszanin RTU, wyrażona jako liczba kilokalorii w jednym litrze mieszaniny, wahała się od 909 kcal/l do 1180 kcal/l. Wytyczne ESPEN dotyczące prowadzenia żywienia pozajelitowego w warunkach domowych wskazują, aby ilość energii pozabiałkowej przypadająca na 1 g azotu mieściła się w zakresie od 100 kcal do 150 kcal [34]. Taka podaż tłuszczów i węglowodanów stanowi wystarczające źródło energii, pozwalające na wykorzystanie białka w przemianach anabolicznych. W przypadku mieszaniny żywieniowej RTU 4 wartość ta była niższa i wynosiła 93 kcal/g azotu. Dla pozostałych mieszanin RTU stosunek energii pozabiałkowej do liczby gramów azotu mieścił się w zalecanym przedziale (100 – 150 kcal/g N) i charakteryzował się wartościami 148, 120, 120 i 111 kcal/g N, odpowiednio dla RTU 1, RTU 2, RTU 3 i RTU 5.

Istotnym elementem mieszaniny żywieniowej, zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i stabilności fizykochemicznej, jest skład i rodzaj emulsji tłuszczowej. Wybrane do badań mieszaniny RTU charakteryzowały się odmiennym składem emulsji tłuszczowych. Mieszanina RTU 1 zawierała jedynie LCT, mieszanina RTU 2 zawierała zarówno LCT jak i MCT w stosunku 50:50, mieszanina RTU 4 oprócz LCT zawierała 48 g/l oliwy z oliwek. Mieszaniny RTU 3 i 5 wzbogacone były w składniki immunomodulujące, kwasy omega-3, przy czym mieszanina RTU 3 zawierała oprócz nich LCT i MCT, a RTU 5 LCT, MCT i oliwę z oliwek. Zarówno skład jakościowy badanych mieszanin RTU, jak i stężenia poszczególnych składników (w tym również elektrolitów) mogą istotnie wpływać na stabilność układu olej-woda oraz determinować niektóre parametry fizyczne, tj. pH, osmolalność, potencjał zeta czy wielkość cząstek emulsji tłuszczowej.

Mieszaniny RTU mają długi czas przydatności do użycia, ze względu na rozdzielenie poszczególnych składników mieszaniny w czasie przechowywania do osobnych komór (komora z roztworem aminokwasów, komora z roztworem glukozy oraz komora z emulsją tłuszczową). Bezpośrednio przed podaniem mieszaniny RTU pacjentowi aktywuje się dany preparat, czyli łączy komory z poszczególnymi składnikami, miesza się i w razie konieczności suplementuje witaminami, pierwiastkami i/lub innymi dodatkami. Po połączeniu komór mieszaniny RTU zachowują stabilność fizykochemiczną przez krótki czas, który w zależności od preparatu wynosi: 36 h w temperaturze 25°C (RTU 5), 4 dni w temperaturze 2 – 8°C i kolejne 48 h w temperaturze 25°C (RTU 3), 6 dni w temperaturze 2 – 8°C i kolejne 24 h w temperaturze 25°C (RTU 1) lub 7 dni w temperaturze 2 – 8°C i kolejne 48 h w temperaturze 25°C (RTU 2, RTU 4).

Do mieszanin RTU 1 – RTU 5 dodawano badane leki w celu zbadania ich kompatybilności fizycznej. Stosunek objętościowy ( $v/v$ ) mieszaniny i dodawanego leku obliczono biorąc

pod uwagę szybkość infuzji obu preparatów. Zarówno w przypadku mieszanin żywieniowych, jak i badanych chemioterapeutyków, charakterystyki produktów leczniczych podają minimalną, maksymalną lub rekomendowaną szybkość infuzji. Biorąc to pod uwagę obliczono wszystkie możliwe stosunki objętościowe pomiędzy łączonymi preparatami i wybrano skrajne stosunki objętościowe lek:RTU, które wynosiły 1:2 i 2:1 oraz dodatkowo stosunek objętościowy 1:1.

Parametry fizyczne charakteryzujące mieszaniny RTU w czasie  $t = 0$  h (bezpośrednio po aktywacji) i po 4 h przechowywania w temperaturze  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  z dostępem światła, czyli w warunkach symulujących podaż infuzji pacjentowi, przedstawiono w tabeli 7.

Wszystkie mieszaniny żywieniowe z wyjątkiem mieszaniny RTU 4 wykazywały pH w zakresie od 5,46 do 5,62, natomiast pH mieszaniny RTU 4 wynosiło 6,25. Po czterech godzinach przechowywania istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicę w wartościach pH obserwowano dla RTU 3 i RTU 5. Dla obu tych mieszanin żywieniowych pH zmniejszyło się o 0,04. Również dla mieszanin RTU 3 i RTU 5 oraz dodatkowo dla mieszaniny RTU 4 obserwowano statystycznie istotny spadek osmolalności w czasie  $t = 4$  h w porównaniu z  $t = 0$  h. Dla pozostałych badanych mieszanin obserwowano mniejsze wartości osmolalności po czterech godzinach przechowywania, jednak przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic. Wszystkie badane mieszaniny wykazywały osmolalność  $> 1000$  mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , a więc ich podaż możliwa jest jedynie przez żyły centralne.

Potencjał zeta był największy dla mieszanin żywieniowych zawierających w swoim składzie olej rybny (RTU 3 i RTU 5), natomiast najmniejszy dla mieszaniny, która zawierała największą ilość MCT (RTU 2). We wszystkich przypadkach po 4 godzinach od aktywacji mieszanin żywieniowych obserwowano spadek potencjału zeta z wyjątkiem mieszaniny RTU 5. Obserwowane różnice dla potencjału zeta bezpośrednio po aktywacji a  $t = 4$  h nie były istotne statystycznie. Również brak różnic statystycznych stwierdzono dla zmian średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej po czterech godzinach od aktywacji mieszanin RTU. Najmniejsze wartości  $Z_{\text{sr}}$  obserwowano dla mieszanin zawierających MCT (RTU 2 i RTU 3), a największe dla mieszaniny opartej tylko na LCT (RTU 1). Wszystkie badane mieszaniny żywieniowe spełniały normę farmakopealną, ponieważ średnia wielkość cząstek mieściła się w zakresie od  $226,1 \pm 6,5$  nm do  $282,0 \pm 8,2$  nm, a więc znacznie poniżej wartości granicznej (500 nm) [115].

Analiza ANOVA efektów głównych wykazała istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) wpływ leku, składu jakościowo-ilościowego mieszaniny oraz czasu przechowywania na pH, osmolalność, potencjał zeta i średnią wielkość cząstek emulsji tłuszczowych.

Dodanie do mieszanin żywniowych RTU 1 – RTU 5 badanych antybiotyków aminoglikozydowych powodowało:

- **w przypadku GM:** statystycznie istotny ( $p < 0,05$ ) spadek pH od 0,02 do 0,19 dla wszystkich mieszanin RTU oraz wszystkich stosunków objętościowych lek-RTU. Natomiast brak istotnych różnic w pH po czterech godzinach przechowywania obserwowano dla RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v), RTU 2 w stosunku 1:2 (v/v) i 2:1 (v/v) oraz dla RTU 5 dla wszystkich badanych stosunków objętościowych. Dodanie GM do mieszanin RTU powodowało istotny spadek osmolalności. Najmniejszą różnicę w osmolalności (spadek o 313 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) obserwowano dla połączenia GM-RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v), a największą różnicę (spadek o 1150 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) dla połączenia GM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v). Czterogodzinne przechowywanie przygotowanych próbek spowodowało zmniejszenie osmolalności od 1,17% do 2,72% (istotność statystyczną dla  $p < 0,05$  stwierdzono tylko dla połączeń: GM-RTU 1 w stosunkach 1:2 (v/v) i 1:1 (v/v) oraz GM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v)).

Istotne zmiany potencjału zeta po dodaniu GM do badanych mieszanin RTU obserwowano dla wszystkich mieszanin i stosunków objętościowych GM-RTU z wyjątkiem połączenia GM-RTU 4 w stosunku objętościowym 1:2. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian potencjału zeta po czterech godzinach od przygotowania połączeń GM-RTU z wyjątkiem połączenia GM-RTU 4 w stosunku 1:1 (v/v). W tym przypadku różnica potencjału zeta pomiędzy  $t = 4$  h i  $t = 0$  h wynosiła -16,2%. Dla pozostałych połączeń GM-RTU różnice te mieściły się w zakresie od -12,0% do +9,8%. Dodanie GM do badanych mieszanin RTU powodowało istotną statystycznie zmianę średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowych tylko w dwóch przypadkach: GM-RTU 1 w stosunku 2:1 (v/v) (zmniejszenie o 12,2%) oraz GM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v) (zmniejszenie o 21,0%). Wielkość cząstek emulsji tłuszczowych po czterogodzinnym przechowywaniu połączeń GM-RTU było istotne tylko dla GM-RTU 1 i GM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v) (zmiana o -7,7% i +13,6%, odpowiednio dla GM-RTU 1 i GM-RTU 2). Pomimo że obserwowane wartości  $Z_{sr}$  dla połączeń GM-RTU mieściły się w przedziale od  $218,4 \pm 3,0$  nm do  $316,3 \pm 3,7$  nm, czyli poniżej wartości granicznej 500 nm, to w przypadku połączeń GM-RTU 1 w stosunkach 1:2 (v/v) i 2:1 (v/v) oraz GM-RTU 2 w stosunkach 1:1 (v/v) i 2:1 (v/v), obserwowano obecność drugiej frakcji cząstek emulsji tłuszczowej, których wielkość mieściła się w przedziale od  $3765 \pm 15$  nm do  $5225 \pm 11$  nm. Obecność cząstek większych niż 500 nm w badanych próbkach, pomimo zachowania średniej wielkości cząstek poniżej

500 nm, dyskwalifikuje możliwość łącznego podawania GM z RTU 1 i RTU 2, ze względu na możliwość okluzji naczyń włosowatych i doprowadzenia do zatorowości żyłnej.

- **w przypadku AM:** brak istotnych statystycznie zmian pH we wszystkich połączeniach AM-RTU w czasie  $t = 0$  h w porównaniu do mieszanin RTU bez badanego leku. Po czterech godzinach przechowywania istotną zmianę pH w porównaniu z RTU bez dodatku leku zaobserwowano jedynie dla połączenia AM-RTU 4 w stosunku 2:1 (v/v), natomiast porównując zmiany pH dla tych samych próbek w czasie  $t = 4$  h i  $t = 0$  h stwierdzono, że występujące różnice nie były istotne statystycznie. Po dodaniu AM do badanych mieszanin RTU wartości pH mieściły się w przedziale od 5,39 (dla AM-RTU 5 w stosunku 2:1 (v/v)) do 6,24 (dla AM-RTU 4 w stosunku 1:2 (v/v)). Pomiary osmolalności połączeń AM-RTU wykazały podobne zmiany jak w przypadku połączeń GM-RTU. Po dodaniu AM do badanych mieszanin RTU obserwowano zmniejszenie osmolalności, przy czym najmniejsza różnica (-311 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) dotyczyła połączenia AM-RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v), a największa (-1138 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) występowała dla połączenia AM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v). We wszystkich przypadkach występowała statystycznie istotna różnica pomiędzy osmolalnością mieszanin RTU bez badanych leków i połączeń AM-RTU, zarówno w czasie  $t = 0$  h, jak i  $t = 4$  h. Porównując natomiast zmiany osmolalności połączeń AM-RTU w momencie przygotowania próbek i po czterech godzinach stwierdzono istotne statystycznie zmiany tylko w przypadku połączeń AM-RTU 3 i AM-RTU 5 w stosunku 1:1 (v/v).

Dodanie AM do badanych mieszanin RTU powodowało zwiększenie wartości potencjału zeta we wszystkich przypadkach w porównaniu z mieszaninami RTU bez dodatku AM. Największą zmianę (-6,64 mV) obserwowano dla połączenia AM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v), a najmniejszą (-0,98 mV) dla połączenia AM-RTU 3 w stosunku 1:1 (v/v). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, istotne zmiany w wartościach potencjału zeta dla połączeń AM-RTU vs. RTU w czasie  $t = 0$  h dla: AM-RTU 2 i AM-RTU 5 we wszystkich stosunkach objętościowych, dla AM-RTU 1 w stosunku 2:1 (v/v), a dla AM-RTU 5 w stosunku 1:1 (v/v). Potencjał zeta połączeń AM-RTU po czterech godzinach przechowywania mieścił się w przedziale od  $-9,79 \pm 0,78$  mV do  $-6,05 \pm 0,28$  mV. Największy spadek potencjału zeta (o 7,8%) po czterech godzinach przechowywania w porównaniu do  $t = 0$  h dotyczył połączenia AM-RTU 1 w stosunku

1:2 (v/v), a największy wzrost (o 8,1%) dotyczył połączenia AM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v).

Po dodaniu AM do badanych mieszanin RTU wielkość cząstek emulsji tłuszczowych mieściła się w przedziale od  $215,6 \pm 3,1$  nm do  $283,0 \pm 6,0$  nm, a czterogodzinne przechowywanie połączeń AM-RTU spowodowało zmiany wielkości cząstek od -2,80% do 1,14%. Wszystkie obserwowane wartości wielkości cząstek połączeń AM-RTU w czasie  $t = 4$  h nie wykazywały istotnych statystycznie zmian w porównaniu do wartości wielkości cząstek uzyskanych w czasie  $t = 0$  h. Dla wszystkich połączeń AM-RTU nie obserwowano obecności drugiej frakcji cząstek emulsji tłuszczowych.

- **w przypadku TM:** istotne statystycznie zmiany w wartościach pH dla połączeń TM-RTU po czterech godzinach przechowywania w porównaniu z wynikami uzyskanymi w momencie przygotowania próbek ( $t = 0$  h) dla wszystkich połączeń TM-RTU z wyjątkiem TM-RTU 5 w stosunkach 1:2 (v/v) i 2:1 (v/v) oraz TM-RTU 3 we wszystkich badanych stosunkach objętościowych. pH połączeń TM-RTU mieściło się w zakresie od 5,34 do 6,20 w czasie  $t = 0$  h oraz w zakresie od 5,28 do 6,14 w czasie  $t = 4$  h. Osmolalność połączeń TM-RTU mieściła się w zakresie od  $579 \pm 3$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O do  $1289 \pm 8$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O i zmniejszyła się po czterech godzinach przechowywania do zakresu od  $583 \pm 4$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O do  $1278 \pm 4$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Jednocześnie należy podkreślić, że podobnie jak w przypadku połączeń GM-RTU i AM-RTU, osmolalność połączeń TM-RTU była niższa niż odpowiednich mieszanin RTU. Najmniejszy spadek osmolalności (o 306 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) odnotowano dla połączenia TM-RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v), a największy (o 1134 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) dla połączenia TM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v). Jednocześnie wszystkie wartości osmolalności uzyskane dla połączeń TM-RTU różniły się istotnie statystycznie od osmolalności mieszanin RTU bez TM, a istotne statystycznie różnice po czasie  $t = 4$  h zaobserwowano tylko dla połączeń TM-RTU 5 w stosunkach 1:2 (v/v) i 2:1 (v/v).

Potencjał zeta dla połączeń TM-RTU mieścił się w zakresie od  $-6,62 \pm 0,57$  mV do  $-0,83 \pm 0,42$  mV i był istotnie niższy w porównaniu do mieszanin RTU dla wszystkich połączeń TM-RTU. Obserwowane różnice w potencjale zeta pomiędzy TM-RTU a RTU wynosiły od -15,0 mV do -2,1 mV, a różnice pomiędzy potencjałem zeta dla połączeń TM-RTU w momencie przygotowania próbek i po czterech godzinach wynosiły od -94% do +411%. Istotne różnice w potencjale zeta w czasie  $t = 4$  h

obserwowano dla TM-RTU 2 w stosunkach 1:2 (v/v) i 2:1 (v/v) oraz dla TM-RTU 5 w stosunku 1:1 (v/v).

Średnia wielkość cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń TM-RTU wynosiła od  $226,5 \pm 3,1$  nm do  $1419,3 \pm 85,6$  nm, a różnica pomiędzy średnią wielkością cząstek dla TM-RTU i RTU mieściła się w zakresie od -2% do 536%. Istotne różnice w  $Z_{sr}$  pomiędzy TM-RTU i RTU w momencie przygotowania próbek zaobserwowano dla połączeń TM-RTU 1 w stosunku 2:1 (v/v) oraz dla połączeń TM-RTU 2 we wszystkich badanych stosunkach objętościowych. Po czterogodzinnym przechowywaniu próbek TM-RTU istotna zmiana średniej wielkości cząstek dotyczyła połączeń TM-RTU 1 w stosunku 2:1 (v/v), TM-RTU 2 w stosunku 1:2 (v/v) oraz TM-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v).

Dla wszystkich badanych połączeń TM-RTU obserwowano obecność drugiej frakcji cząstek emulsji tłuszczowej zarówno w czasie  $t = 0$  h, jak i  $t = 4$  h. W przypadku TM-RTU 1 i TM-RTU 2 druga frakcja cząstek emulsji tłuszczowych występowała dla wszystkich badanych stosunków objętościowych. Dla pozostałych połączeń TM-RTU druga frakcja była obecna dla stosunków objętościowych 2:1, a w przypadku TM-RTU 5 dodatkowo również w stosunku 1:1 (v/v).

Obecność drugiej frakcji cząstek emulsji tłuszczowej po dodaniu TM do badanych RTU jednoznacznie dyskwalifikuje możliwość łącznego podawania tego antybiotyku z mieszaninami żywieniowymi.

W odróżnieniu od wyników uzyskanych w toku przeprowadzonych badań, Bullock i wsp. [164] wykazali brak zgodności AM z mieszaninami do żywienia pozajelitowego, stwierdzając jednocześnie kompatybilność GM i TM. Użyte do badań neonatologiczne mieszaniny żywieniowe różniły się stężeniem glukozy, aminokwasów oraz emulsji tłuszczowej i przechowywane były w temperaturze pokojowej przez 12 godzin przed dodaniem leku. Badane leki łączono z mieszaninami w stosunku 1:1 (v/v) i pozostawiano następnie przez sześć godzin w temperaturze pokojowej. W przypadku GM i TM nie obserwowano znaczącego wpływu dodatku leku na wielkość cząstek emulsji tłuszczowej. Z kolei w przypadku AM odnotowano złamanie emulsji tłuszczowej we wszystkich badanych mieszaninach po 1 h przechowywania [164]. Odmienność wyników literaturowych oraz wyników uzyskanych w toku prowadzonych badań, z dużym prawdopodobieństwem związana była z odmiennością składu zastosowanych roztworów aminokwasowych i w konsekwencji różnicami w pH badanych mieszanin. Bullock i wsp. [164] zastosowali mieszaniny, których pH po dodaniu AM wynosiło poniżej 5. Jednocześnie ilościowa zawartość aminokwasów była

niska, co zmniejszało znacznie zdolności buforujące układu mieszanina-lek, a zgodnie z danymi literaturowymi jednym z najważniejszych czynników, który wpływa na stabilność emulsji tłuszczowej jest pH. Wykazano, iż emulsja tłuszczowa traci stabilność, gdy pH mieszaniny żywieniowej spada poniżej 5,5 [112].

Veltri i Lee [165] również badali kompatybilność aminoglikozydów z mieszaninami żywieniowymi. Badacze ci zastosowali mieszaniny typu 2-*in-1* (niezawierające emulsji tłuszczowej), które przeznaczone były dla noworodków i różniły się między sobą zastosowanym roztworem aminokwasowym. Badane leki łączono z mieszaninami żywieniowymi w stosunku 1:1 (v/v) i poddawano ocenie wizualnej. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że badane aminoglikozydy (GM, AM i TM) były zgodne z badanymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego [165].

Analizując uzyskane wyniki oraz dane literaturowe można stwierdzić, że kompatybilność GM, AM i TM uzależniona jest od składu mieszaniny żywieniowej oraz wzajemnych proporcji pomiędzy danym antybiotykiem aminoglikozydowym a mieszaniną żywieniową. Przeprowadzone badania kompatybilności wykazały, że dodanie aminoglikozydów do mieszanin typu RTU nie prowadziło do wytrącenia nierozpuszczalnego osadu żadnego ze składników mieszanin, nie wpływało na zmianę zabarwienia lub wizualne oznaki destabilizacji emulsji tłuszczowej. Badania instrumentalne wskazały jednak, że dodanie TM do mieszanin RTU istotnie wpływało na stabilność układu olej-woda, powodując, w przypadku mieszanin RTU 1 i RTU 2 wzrost potencjału zeta w kierunku wartości zbliżonych do zera i/lub tworzenie się aglomeratów emulsji tłuszczowych o średniej wielkości przekraczającej dopuszczalną wartość farmakopealną ( $Z_{sr} > 500$  nm) [115]. Z tego względu łączne podawanie TM z mieszaninami żywieniowymi przez łącznik Y nie powinno być stosowane w praktyce klinicznej.

Dodanie GM do mieszanin żywieniowych również prowadziło do zmian parametrów fizycznych i destabilizacji układu olej-woda. W przypadku mieszanin RTU 1 i RTU 2 obserwowano pojawienie się drugiej frakcji cząstek emulsji tłuszczowej o średnicy znacznie przekraczającej wartość 500 nm. Jednocześnie ta druga frakcja cząstek występowała w tak małej ilości, że nie powodowała zwiększenia  $Z_{sr}$  powyżej 500 nm. Niezależnie od tego, że limit farmakopealny nie został przekroczony, obecność cząstek drugiej frakcji  $> 500$  nm, powoduje, że łączna podaż GM z mieszaninami RTU nie powinna być rekomendowana.

Dodanie natomiast AM do mieszanin RTU również prowadziło do zmian parametrów fizycznych mieszaniny i wpływało na stabilność emulsji tłuszczowej, jednakże uzyskane wartości w żadnym przypadku nie przekraczały limitów farmakopealnych ( $Z_{sr} > 500$  nm) [115].

Z tego względu, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, można zastosować łączną podaż AM z badanymi mieszaninami RTU pod warunkiem zachowania tych samych proporcji objętościowych lek-mieszanina RTU i stężeń AM w drenie infuzyjnym.

**Dodanie do mieszanin RTU 1 – RTU 5 badanych fluorochinolonów (CF i LF)** również powodowało zmiany pH, osmolalności, potencjału zeta oraz wielkości cząstek emulsji tłuszczowej.

pH połączeń CF-RTU mieściło się w zakresie od 5,38 do 6,22 i wykazywało istotne statystycznie różnice w porównaniu do pH mieszanin RTU bez badanego leku. Po czterech godzinach przechowywania istotne zmiany pH dotyczyły połączeń CF-RTU 1 w stosunkach 1:1 (v/v) i 2:1 (v/v), CF-RTU 3 w stosunku 2:1 (v/v) oraz CF-RTU 4 w stosunkach 1:1 (v/v) i 2:1 (v/v). Osmolalność połączeń CF-RTU znacząco zmalała w porównaniu z mieszaninami RTU bez dodatku CF. Różnice w osmolalności obserwowano również po czterogodzinnym przechowywaniu. Najmniejszy spadek (o 2 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) obserwowano dla CF-RTU 2 w stosunku 1:2 (v/v), a największy (o 32 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) dla CF-RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v). Potencjał zeta połączeń CF-RTU mieścił się w zakresie od  $-14,73 \pm 1,03$  mV do  $-4,43 \pm 0,53$  mV i wykazywał istotne statystycznie różnice w porównaniu do potencjału zeta mieszanin RTU bez dodanego leku w przypadku połączeń CF-RTU 1 stosunku 1:1 (v/v), CF-RTU 2 w stosunku 1:1 (v/v), CF-RTU 3 w stosunku 2:1 (v/v). Czterogodzinne przechowywanie połączeń CF-RTU powodowało znaczące zmiany potencjału zeta dla CF-RTU 1 w stosunkach 1:2 (v/v) i 2:1 (v/v), CF-RTU 5 w stosunku 2:1 (v/v) oraz CF-RTU 2 dla wszystkich stosunków objętościowych. Średnia wielkość cząstek połączeń CF-RTU mieściła się w zakresie od  $212,8 \pm 2,5$  nm do  $294,6 \pm 4,4$  nm i była o około  $\pm 3\%$  różna od średniej wielkości cząstek mieszanin RTU bez CF. Nie obserwowano istotnie statystycznych różnic w  $Z_{sr}$  połączeń CF-RTU w porównaniu z  $Z_{sr}$  RTU bez badanego leku oraz nie stwierdzono znaczących różnic po czterech godzinach przechowywania w porównaniu z czasem  $t = 0$  h. Nie obserwowano również drugiej frakcji cząstek emulsji tłuszczowych, a więc badane połączenia CF-RTU spełniają farmakopealną normę dotyczącą wielkości cząstek dożylnych emulsji tłuszczowych.

W przypadku połączeń LF z badanymi mieszaninami typu RTU obserwowano spadek pH do wartości mieszczących się w zakresie od 5,25 do 6,06. Istotne statystycznie różnice między pH po czasie  $t = 4$  h, a pH zmierzonymi bezpośrednio po przygotowaniu próbek ( $t = 0$  h) obserwowano w przypadku połączeń LF-RTU 3 w stosunku 1:2 (v/v) oraz LF-RTU 5 w stosunku 1:1 (v/v). Osmolalność połączeń LF-RTU znacząco zmalała w porównaniu z mieszaninami RTU bez dodatku LF. Analogicznie do wyników uzyskanych dla CF



najmniejszy spadek (o 344 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) obserwowano dla LF-RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v), a największy (o 1172 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) dla LF-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v). Natomiast istotne statystycznie zmiany osmolalności po czterech godzinach przechowywania w porównaniu z osmolalnością zmierzoną bezpośrednio po dodaniu leku (t = 0 h) obserwowano dla LF-RTU 1 w stosunku 1:2 (v/v), LF-RTU 3 w stosunku 1:1 (v/v), LF-RTU 4 w stosunku 1:2 (v/v) i LF-RTU 5 w stosunku 1:2 (v/v). Potencjał zeta mieszanin zawierających LF był wyższy w porównaniu z mieszaninami nie zawierającymi tego chemioterapeutyku z wyjątkiem mieszanin RTU 1 w stosunkach 1:2 (v/v) i 1:1 (v/v), RTU 2 w stosunku 1:1 (v/v) oraz LF-RTU 4 we wszystkich badanych stosunkach objętościowych. Najniższą wartość potencjału zeta (-17,10 ± 0,70 mV) uzyskano dla połączenia LF-RTU 2 w stosunku 1:1 (v/v), a najwyższą (-4,88 ± 0,69 mV) odnotowano dla LF-RTU 5 w stosunku 2:1 (v/v). Czterogodzinne przechowywanie powodowało istotne statystycznie zmiany wartości potencjału zeta w porównaniu z wartościami uzyskanymi bezpośrednio po przygotowaniu próbek (t = 0 h) w przypadku LF-RTU 1 w stosunkach 1:1 (v/v) i 2:1 (v/v), LF-RTU 3 w stosunkach 1:2 (v/v) i 1:1 (v/v) oraz LF-RTU 5 w stosunku 1:2 (v/v). Średnia wielkość cząstek emulsji tłuszczowej mieszanin RTU z LF mieściła się w zakresie od 211,7 ± 3,0 nm do 280,3 ± 8,9 nm. We wszystkich mieszaninach po dodaniu LF obserwowano spadek średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej, który był największy w przypadku połączenia LF-RTU 2 w stosunku 2:1 (v/v) i wynosił 14,4 nm. Najmniejszym obniżeniem wielkości cząstek po dodaniu LF (o 1,7 nm) charakteryzowała się mieszanina RTU 1 w stosunku 1:1 (v/v). Czterogodzinne przechowywanie spowodowało niewielkie zmiany wielkości cząstek bez trendu w kierunku wartości mniejszych lub większych. Jedynie dla mieszanin LF-RTU 3 w stosunkach 1:2 (v/v) i 1:1 (v/v) obserwowano istotny wzrost średniej wielkości cząstek do wartości wynoszących odpowiednio 712,5 ± 41,1 nm i 893,3 ± 602,8 nm, czyli do wartości przekraczających farmakopealną normę dla emulsji tłuszczowych podawanych dożylnie.

### **Kompatybilność badanych fluorochinolonów (CF i LF) z mieszaninami żywieniowymi typu *all-in-one* (M1 – M18)**

W przypadku fluorochinolonów przeprowadzono uzupełniające badania kompatybilności z osiemnastoma mieszaninami przygotowanymi w warunkach aseptycznych w Szpitalu Klinicznym im. H. Świącickiego UM w Poznaniu. Wszystkie mieszaniny przygotowano w objętości 1800 ml, z zawartością glukozy równą 450 ml. Mieszaniny przygotowano z tego samego preparatu aminokwasowego (Aminoplasamal 10% E), który wchodził w skład mieszanin RTU 2 i RTU 4. Dodatkowo mieszaniny M1 – M12 zawierały Lipofundin MCT/LCT 20%, emulsję tłuszczową, która wchodziła w skład mieszanin żywieniowych RTU 2 i RTU 4.

Z kolei mieszaniny M13 – M18 miały skład analogiczny z mieszaninami M1 – M6, ale różniły się zastosowaną emulsją tłuszczową. Mieszaniny M13 – M18 zawierały bowiem Smoflipid 20% - emulsję, która występowała również w mieszaninie RTU 5. Dodatkowo mieszaniny te różniły się zawartością i stosunkiem molowym elektrolitów. Mieszaniny od M1 – M8 oraz M13 – M18 charakteryzowały się wysoką zawartością jonów jednododatnich w porównaniu z niską zawartością tych kationów w mieszaninach M9 – M12. Z kolei mieszaniny M1 – M4 oraz M9 – M16 zawierały większą ilość kationów dwuwartościowych (magnezu i wapnia). Dodatkowo w przypadku mieszanin o większej zawartości tych kationów ich stosunek molowy wynosił 1:1, a w mieszaninach o mniejszej zawartości jonów magnezu i jonów wapnia 2:1. Warto zauważyć, iż mieszaniny M1 – M18 zawierały fosforany organiczne, których źródłem był glicerofosforan sodu. Z kolei w przypadku badanych mieszanin RTU źródłem fosforanów był nieorganiczny dwuwodny diwodorofosforan sodu (RTU 2, RTU 4) lub organiczny uwodniony glicerofosforan sodu (RTU1, RTU 3 oraz RTU 5). Fosforany nieorganiczne są jednym z głównych czynników destabilizujących mieszaniny do żywienia pozajelitowego, gdyż w połączeniu z wapniem tworzą trudno rozpuszczalny wodorofosforan wapnia, którego iloczyn rozpuszczalności wynosi  $72 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ . Ryzyko wytrącenia osadu wodorofosforanu wapnia uzależnione jest od wielu czynników, m.in. od stężenia jonów wapniowych i wodorofosforanowych, temperatury, stężenia aminokwasów oraz od pH.

W badanych mieszaninach typu *all-in-one* M1 – M18 zastosowano organiczną sól wapnia (glukonian wapnia) i organiczne źródło fosforanów (glicerofosforan sodu). Glukonian wapnia dysocjuje w niewielkim stopniu, natomiast glicerofosforan sodu jest związkiem, w którym grupa fosforanowa jest związana kowalencyjnie, dlatego pomimo przekroczenia iloczynu rozpuszczalności wodorofosforanu wapnia ( $> 72 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ) w przypadku mieszanin M1 – M4 i M9 – M16, wytrącenie osadu tej soli jest praktycznie niemożliwe.

Innym czynnikiem wpływającym na stabilność układu o/w jest współczynnik CAN, czyli krytyczne stężenie elektrolitów, którego przekroczenie wiąże się z ryzykiem utraty stabilności emulsji tłuszczowej i w konsekwencji może doprowadzić do rozdzielenia fazy wodnej od olejowej [103, 166]. W przypadku mieszanin M1 – M4 oraz M13 – M16 wartość graniczna współczynnika CAN ( $\text{CAN} > 600 \text{ mmol/l}$ ) została przekroczona o około 18 mmol/l, a dla pozostałych mieszanin była poniżej wartości granicznej.

Analiza ANOVA efektów głównych dla połączeń lek-(M1 – M18) w stosunku 1:1 (v/v) wykazała istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) wpływ leku oraz rodzaju mieszaniny na pH, osmolalność, potencjał zeta i wielkość cząstek emulsji tłuszczowych, a także istotny ( $p < 0,05$ ) wpływ czasu przechowywania na wszystkie parametry z wyjątkiem osmolalności.

Wyniki pomiarów pH uzyskane dla badanych mieszanin żywieniowych M1 – M18 bez dodatku CF i LF przedstawiono w tabeli 19, a dla mieszanin z dodatkiem CF i LF w tabeli 20 i 21. pH mieszanin bez dodatku leków mieściło się w zakresie od 6,34 do 6,72, natomiast dodatek CF i LF powodował istotny spadek pH dla wszystkich mieszanin. pH połączeń CF-(M1 – M18) mieściło się w zakresie od 5,90 do 6,33. Natomiast dodanie LF do mieszanin żywieniowych M1-M18 powodował spadek pH do zakresu od 5,77 do 6,25. Po czterech godzinach przechowywania istotne zmiany pH zaobserwowano dla połączeń CF-M7, CF-M8, CF-M17, CF-M18 w stosunku 1:1 (v/v) oraz CF-(M4 – M8), CF-M10, CF-M12, CF-M13, CF-M17 i CF-M18 w stosunku 2:1 (v/v), jak również dla połączeń LF-M14 w stosunku 1:2 (v/v) oraz LF-M6 i LF-M7 w stosunku 1:1 (v/v).

Osmolalność badanych mieszanin M1 – M18 bez dodatku CF i LF wahała się w przedziale od  $848 \pm 1$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O do  $1281 \pm 3$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O i ulegała znaczącemu zmniejszeniu ( $p < 0,05$ ) po dodaniu badanych leków. W przypadku połączeń CF-(M1 – M18) osmolalność mieściła się w zakresie od  $441 \pm 1$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O do  $730 \pm 5$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O, a w przypadku LF-(M1 – M18) od  $546 \pm 2$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O do  $933 \pm 5$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Tylko w dwóch przypadkach, CF-M8 w stosunku 1:1 (v/v) oraz LF-M4 w stosunku 1:2 (v/v), obserwowano istotną statystycznie zmianę osmolalności w czasie  $t = 4$  h w porównaniu z osmolalnością wyznaczoną bezpośrednio po przygotowaniu próbek ( $t = 0$  h).

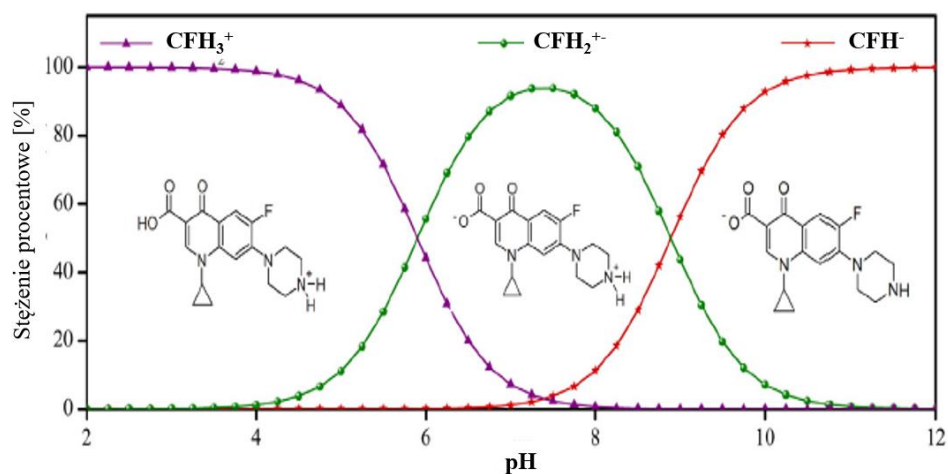
Potencjał zeta mieszanin M1 – M18 bez dodatku badanych leków wynosił od  $-22,47 \pm 0,81$  mV do  $-8,38 \pm 0,15$  mV. Najniższe wartości obserwowano dla mieszaniny M18, a najwyższe dla M4. Istotne statystycznie zmiany potencjału zeta po czterech godzinach przechowywania w porównaniu z potencjałem zeta określonym w czasie  $t = 0$  h wykazano dla połączeń CF-M7, CF-M13, CF-M18 w stosunku 1:1 (v/v) i CF-M16 i CF-M18 w stosunku 2:1 (v/v) oraz LF-M15, LF-M18 w stosunku 1:2 (v/v) i LF-M13 w stosunku 1:1 (v/v). Najwyższe wartości potencjału zeta dla połączeń badanych mieszanin z CF dotyczyły mieszaniny M4 (2:1), a z LF mieszaniny M3 w stosunku 1:1 (v/v). Natomiast najniższe wartości potencjału zeta obserwowano w przypadku CF dla połączenia CF-M18 w stosunku 1:1 (v/v), a w przypadku LF dla połączenia LF-M18 w stosunku 1:2 (v/v).

Średnia wielkość cząstek badanych mieszanin M1 – M18 mieściła się w zakresie od  $216,5 \pm 2,4$  nm do  $338,8 \pm 3,4$  nm, a dodatek CF i LF powodował nieznaczne przesunięcie tego zakresu w kierunku niższych wartości (od  $212,5 \pm 2,2$  nm do  $329,7 \pm 9,8$  nm). Istotne statystycznie zmiany  $Z_{sr}$  połączeń badanych leków z mieszaninami M1 – M18 w porównaniu z  $Z_{sr}$  mieszanin żywieniowych bez dodatku badanych leków obserwowano dla połączeń: LF-M3 w stosunku 1:1 (v/v), LF-M13 w stosunku 1:1 (v/v) oraz LF-M15 w stosunku 1:1 (v/v).

Dodanie CF do badanych mieszanin powodowało spadek średniej wielkości cząstek we wszystkich badanych mieszaninach z wyjątkiem połączenia CF-M1 i CF-M17 w stosunku 1:1 (v/v), dla których obserwowano brak zmian lub niewielki wzrost  $Z_{sr}$ . Dla połączeń LF z badanymi mieszaninami wzrost średniej wielkości cząstek obserwowano dla LF-M1 w stosunku 1:2 (v/v) oraz LF-M1, LF-M3, LF-M5 i LF-M17 w stosunku 1:1 (v/v). Istotną statystycznie zmianę średniej wielkości cząstek pomiędzy wartością otrzymaną po czterech godzinach przechowywania a wartością otrzymaną bezpośrednio po przygotowaniu ( $t = 0$  h) wykazano dla połączeń CF-M1 w stosunku 2:1 (v/v) oraz LF-M3 i LF-M5 w stosunku 1:1 (v/v). Wszystkie badane mieszaniny oceniano wizualnie (na białym i czarnym tle) bezpośrednio po przygotowaniu, po dodaniu leku oraz cztery godziny później. Mieszaniny bez dodatku leków były białymi homogennymi emulsjami typu olej w wodzie i nie wykazywały żadnych oznak odwracalnej (sedymentacja, śmietankowanie) i nieodwracalnej (koalescencji, flokulacji) degradacji emulsji tłuszczowej w czasie czterogodzinnego przechowywania. Dodanie leków do badanych mieszanin również nie powodował zmiany zabarwienia ani wizualnej degradacji emulsji tłuszczowej bezpośrednio po dodaniu leku. Jednak po czterech godzinach przechowywania w przypadku mieszanin zawierających CF obserwowano wytrącenie się białego kłaczkowatego, sedymentującego osadu w połączeniach: CF-(M5 – M8) oraz CF-(M17 – M18) w stosunku 1:1 (v/v) i w przypadku wszystkich połączeń CF-(M1 – M18) w stosunku 2:1 (v/v).

Wytrącenie osadu, w przypadku połączeń leku z mieszaniną żywieniową w stosunku 2:1 (v/v), z dużym prawdopodobieństwem związane było z wysokim stężeniem CF w próbce (1,33 mg/ml) oraz równowagą kwasowo-zasadową badanego układu (pH połączeń lek-TPN wynosiło około 6), która wpływa na zmniejszoną rozpuszczalność CF. Zgodnie z równaniem Hendersona-Hasselbalcha, gdy pH roztworu jest większe niż  $pK_a$  grupy funkcyjnej, która może ulegać protonowaniu, dominować będzie postać deprotonowana. Tak więc, wraz ze wzrostem pH, zasadowe grupy funkcyjne stają się niezjonizowane (a zatem mniej rozpuszczalne w wodzie), podczas gdy kwasowe grupy funkcyjne stają się zjonizowane (a zatem bardziej rozpuszczalne w wodzie) [167]. CF posiada zarówno grupę karboksylową ( $pK_a \approx 6,1$ ) jak i grupę zasadową piperazyny ( $pK_a \approx 8,7$ ), co powoduje, że lek ten charakteryzuje się rozpuszczalnością zależną od pH. CF w zależności od pH roztworu może przyjmować różne postacie jonowe: formę kationową w kwasowym pH, formę obojnaczą w pH obejmującym  $pK_a$  oraz formę anionową w zasadowym pH (Ryc. 32) [168]. Przy pH 7,4 większość cząsteczek CF ma postać jonu obojnaczego o globalnym obojętnym ładunku i niskiej rozpuszczalności. Przy pH = 5 około 90% CF przekształca się w postać kationową, mającą wyższą

rozpuszczalność niż postać amfoteryczna, a w skrajnie wysokim pH przyjmują dobrze rozpuszczalną postać anionową [169].



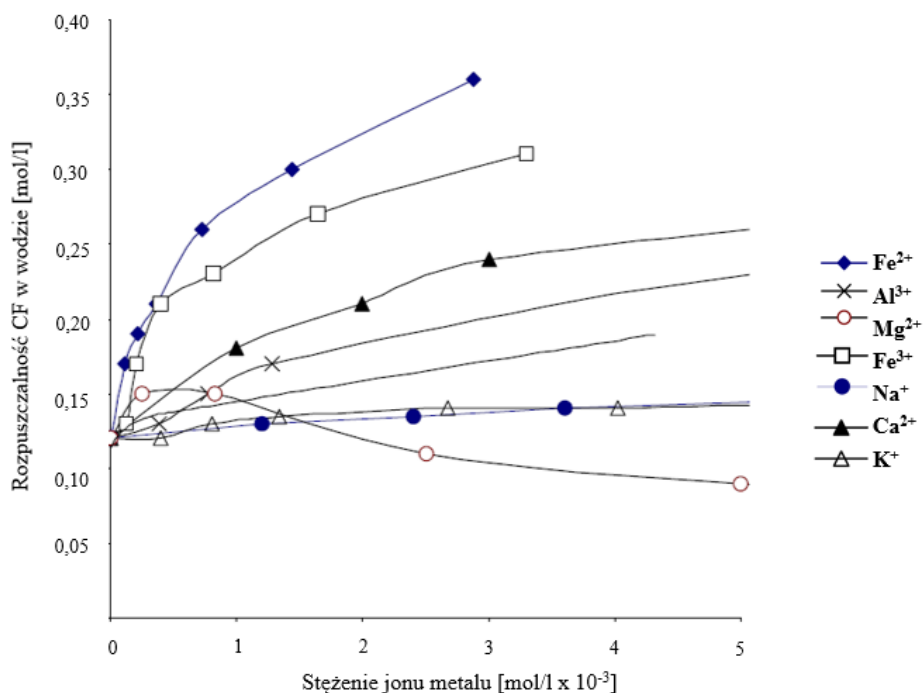
Ryc. 32. Zależność form jonowych CF od pH [168]

Zależność pomiędzy wartością pH a rozpuszczalnością leku nie zawsze jest łatwa do wyjaśnienia, szczególnie w tak złożonym medium jakim jest mieszanina do żywienia pozajelitowego.

W przypadku połączeń CF-TPN w stosunku objętościowym 1:1 (stężenie CF = 1 mg/ml), wytrącenie osadu spowodowane było prawdopodobnie dodatkowo wpływem kationów. W mieszaninie żywieniowej występują zarówno jony jednowartościowe sodu i potasu oraz dwuwartościowe wapnia i magnezu. W obecności kationów metali (z wyjątkiem jonów magnezu) CF w środowisku kwasowym tworzy dobrze rozpuszczalne kompleksy, natomiast w obecności siarczanu magnezu rozpuszczalność CF nieznacznie wzrasta wraz ze wzrostem ilości siarczanu magnezu, a następnie stopniowo zmniejsza się (Ryc. 33). Przy większych stężeniach siarczanu magnezu następuje wytrącenie osadu [170]. Turel i wsp. [171] wykazali, że CF tworzy addukty z siarczanem magnezu, w którym magnez nie jest związany z cząsteczką leku, ale jest koordynowany przez sześć cząsteczek wody tworząc kation  $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$ . Badacze zauważyli, że jest to jedyny przykład metalicznego związku jonowego z cząsteczkami wody koordynowanymi metalem.

W przypadku połączeń CF-(M1 – M18) wytrącenie osadu w badanych mieszaninach do żywienia pozajelitowego obserwowano w przypadku mieszanin o niższych stężeniach jonów magnezu i wapnia, w których stosunek molowy jonów magnezu do jonów wapnia wynosił 2:1. Obserwowane wytrącenie osadu może wiązać się z powstawaniem adduktu magnezu z cząsteczkami wody, co powoduje zmniejszenie rozpuszczalności CF i wytrącenie w postaci jonu obojnaczego. Z kolei w przypadku połączeń CF-TPN, dla których nie

obserwowano wytrącenia osadu, stosunek molowy jonów magnezu do jonów wapnia (ta sama zależność występowała dla mieszanin RTU 2 – RTU 4) wynosił 1:1, co prawdopodobnie wiązało się z większym powinowactwem jonów wapnia do cząsteczki CF i powstawaniem dobrze rozpuszczalnych kompleksów jonowych, które są bardziej hydrofilowe niż CF. W przypadku mieszanin RTU 1 i RTU 5, pomimo stosunku molowego jonów magnezu do jonów wapnia wynoszącego około 2:1, nie obserwowano wytrącenia osadu.

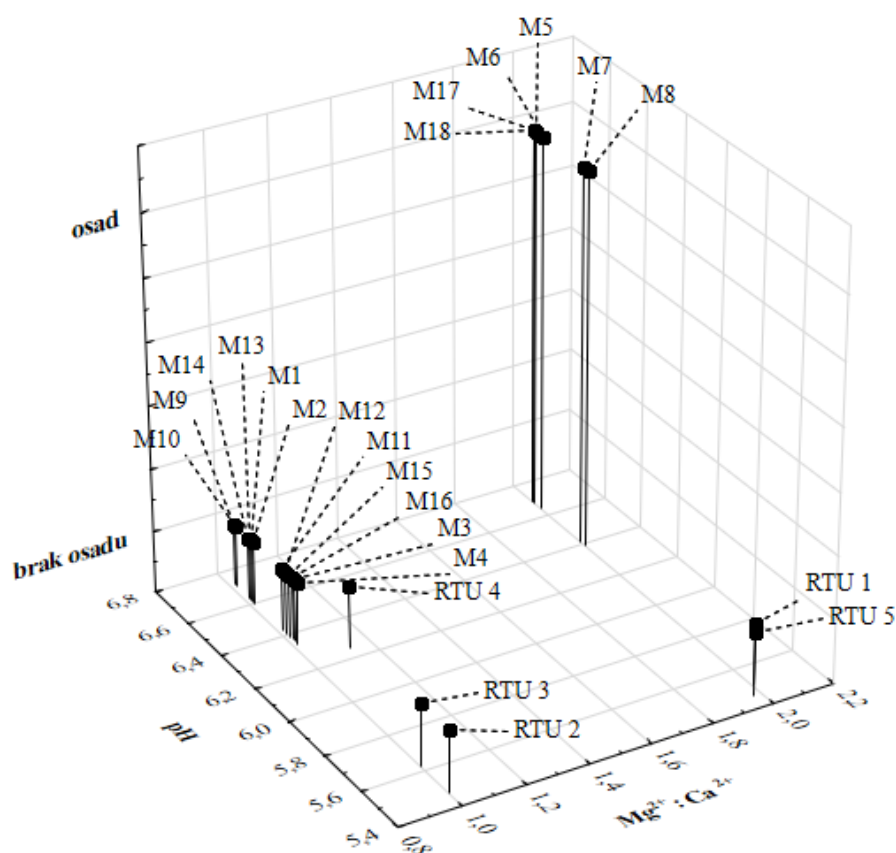


**Ryc. 33.** Zależność między stężeniami jonów metali a rozpuszczalnością CF [170]

Najprawdopodobniej było to związane z różnicami pH mieszanin RTU i M1 – M18. pH mieszanin RTU 1 i RTU 5 wynosiło odpowiednio 5,50 i 5,46, w odróżnieniu od mieszanin M1 – M18, dla których pH wynosiło  $> 6$ . Zależności pomiędzy pH badanych mieszanin żywieniowych, stosunkiem molowym jonów magnezu i jonów wapnia oraz obserwacjami dotyczącymi osadu przedstawiono na rycinie 34. W  $\text{pH} < 6$  CF występuje w postaci dobrze rozpuszczalnego kationu (Ryc. 32). Przejście jonowe z postaci uwodornionej do jonu obojnaczego i związany z nim spadek rozpuszczalności CF obserwuje się w  $\text{pH} \geq 6$ . Dlatego też w przypadku mieszanin RTU 1 i RTU 5 nie obserwowano wytrącenia osadu.

W przypadku połączeń LF z mieszaninami do żywienia pozajelitowego w żadnej z mieszanin nie obserwowano wytrącenia osadu. LF posiada grupę karboksylową ( $\text{pK}_a \approx 5,5$ ), grupę piperazyńlową ( $\text{pK}_a \approx 8,0$ ) oraz w odróżnieniu od CF dodatkową grupę mogącą przyjmować

proton o  $pK_a \approx 6,8 \pm 0,337$  (atom  $N_1$  w pierścieniu piperazyny). LF, podobnie jak CF, wykazuje rozpuszczalność zależną od pH. W temperaturze  $20^\circ\text{C}$  w zakresie pH 2 – 5 jej rozpuszczalność jest zasadniczo stała i wynosi około 200 mg/ml. Powyżej pH 5,5 rozpuszczalność LF wzrasta do wartości maksymalnej, którą osiąga przy pH 6,5 (około 300 mg/ml). Powyżej pH 6,5 rozpuszczalność zmniejsza się i osiąga swoją minimalną wartość (około 30 mg/ml) przy pH 7,5 [172]. Ze względu na bardzo dobrą rozpuszczalność LF w stężeniach osiągniętych w badanych mieszaninach żywieniowych (1,67 – 3,33 mg/ml), lek ten pozostawał w formie rozpuszczonej.



**Ryc. 34.** Zależność pomiędzy pH, stosunkiem molowym  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Ca}^{2+}$  mieszanin M1 – M18 oraz RTU 1 – RTU 5 i obecnością osadu w ich połączeniach z CF w stosunku 1:1 (v/v)

Warto też zauważyć, iż średnia wielkość cząstek emulsji tłuszczowej nie korelowała z wytrąceniem osadu. Wynika to z faktu sedymentacji wytrąconego osadu na dno kuwety pomiarowej, co nie powodowało zaburzenia odczytu tego parametru. Zastosowany w badaniach ZetaSizer Nano ZS jest urządzeniem służącym do pomiaru rozkładu wielkości cząstek stabilnych emulsji i zawiesin w zakresie wielkości od 0,3 nm do 10  $\mu\text{m}$ . W metodzie tej dyspersja nanocząstek jest oświetlana promieniem lasera. Światło lasera ulega rozproszeniu

i jest wychwytywane przez detektor. Mierzona jest szybkość poruszania się cząstek, na skutek ruchów Browna, a następnie przeliczana na rozkład wielkości cząstek przy użyciu równania Stokesa-Einsteina. Z tego też względu w przypadku wytrącenia nierozpuszczalnych osadów konieczna jest ocena wizualna i/lub mikroskopowa badanego układu, gdyż sam pomiar rozkładu wielkości cząstek może powodować fałszywie pozytywne wyniki.

W przeciwieństwie do wyników uzyskanych w toku przeprowadzonych badań Omotani i wsp. [173] wykazali brak zgodności LF, CF oraz GM w czasie symulowanej podaży z samą emulsją tłuszczową i glukozą. Badacze mieszaali 5% roztwór glukozy z 20% emulsją tłuszczową Intralipos (odpowiednik emulsji Intralipid, zawierający 100% oleju sojowego) z badanymi lekami w stosunku objętościowym 33:10:40, a następnie zliczali liczbę dużych nierozpuszczalnych cząstek, wykorzystując metodę obskuracji światła. Pomiar wykonywano bezpośrednio po przygotowaniu próbek do badań oraz po 1, 3, 6, 12 i 24 h. Uzyskane wyniki wykazały, iż w przypadku GM, LF i CF już w momencie przygotowania próbek pojawiły się cząstki o średnicy w zakresie od 25  $\mu\text{m}$  do 50  $\mu\text{m}$ , co najprawdopodobniej wynika z odmienności składu zastosowanych mieszanin żywieniowych w porównaniu z mieszaninami użytymi w niniejszych badaniach. Różnice składu dotyczyły zarówno większego stężenia emulsji tłuszczowej, braku roztworu aminokwasów oraz elektrolitów, które, jak wykazano powyżej w przypadku CF mogą wpływać na jej rozpuszczalność.

Analizując uzyskane wyniki oraz dane literaturowe można stwierdzić, że kompatybilność CF i LF uzależniona jest od składu mieszaniny żywieniowej oraz od wzajemnych proporcji pomiędzy danym chemioterapeutyką a mieszaniną żywieniową. Przeprowadzone badania kompatybilności wykazały, że dodanie LF do mieszanin typu RTU nie prowadziło do wytrącenia nierozpuszczalnego osadu, nie wpływało na zmianę zabarwienia lub wizualne oznaki destabilizacji emulsji tłuszczowej. Z kolei dodanie CF nie powodowało zmian zabarwienia ani oznak destabilizacji emulsji tłuszczowej, jednak w przypadku niektórych mieszanin prowadziło do wytrącenia nierozpuszczalnego osadu. Co interesujące, wytrącenie osadu lub jego brak nie korelował z badanymi parametrami fizycznymi, które w żadnym z badanych połączeń nie przekroczyło wartości dopuszczalnych przez farmakopeę ( $Z_{\text{sr}} > 500$  nm) [115]. Biorąc pod uwagę jedynie mierzone parametry fizyczne można by doprowadzić do niebezpiecznej sytuacji klinicznej związanej z podaniem pacjentowi leku o nieodpowiedniej jakości. Taka sytuacja może prowadzić do zagrożenia zdrowia i życia pacjenta, a także wiązać się z konsekwencjami ekonomicznymi leczenia powikłań dla płatnika świadczeń zdrowotnych. Określenie zasad łącznej podaży leków i mieszanin żywieniowych przez łącznik Y stanowi ważny aspekt praktyki klinicznej, zwłaszcza w świetle doniesień Taxis i Barber [174], którzy



wykazali, że około połowa wszystkich preparatów dożylnych i infuzji podawanych na oddziałach jest nieprawidłowa. Podanie niekompatybilnych preparatów powoduje około 20% wszystkich błędów medycznych i stanowią prawie 89% błędów w podawaniu leków [175, 176].

Brak zmian mierzonych parametrów fizycznych przy jednoznacznych wizualnych oznakach niekompatybilności połączeń lek-mieszanina żywieniowa, skłania do stwierdzenia, że niezbędne są jasne i klarowne wytyczne i normy (np. farmakopealne) w zakresie przeprowadzania nie tylko badań kompatybilności tego typu połączeń, ale również wymagań dotyczących samych mieszanin żywieniowych.

Analizując składy mieszanin żywieniowych M1 – M18, dla połączeń z CF, dla których obserwowano wytrącanie osadu, stwierdzono, iż przyczyną niezgodności farmaceutycznej była zawartość (a dokładniej stosunek molowy) jonów magnezu i wapnia oraz pH mieszaniny żywieniowej. Ze względu na niejednoznaczne wyniki kompatybilności CF z badanymi mieszaninami należy unikać łącznego podawania tego leku z mieszaninami do żywienia pozajelitowego przez łącznik Y lub podawać łącznie jedynie z mieszaninami, których kompatybilność została potwierdzona, a stosunek molowy jonów magnezu do jonów wapnia wynosi 1:1.

W przypadku LF jedynie dla mieszaniny zawierającej emulsję tłuszczową opartą na MCT i LCT wzbogaconą w kwasy tłuszczowe omega-3 (RTU 3) stwierdzono jej istotny wpływ na stabilność układu olej-woda, prowadzący do wzrost potencjału zeta w kierunku wartości zbliżonych do zera oraz do tworzenia się aglomeratów emulsji tłuszczowych o średniej wielkości przekraczającej dopuszczalną wartość farmakopealną ( $Z_{sr} > 500$  nm) [115]. Z tego względu nie powinno się stosować w praktyce klinicznej łącznego podawania LF z mieszaninami żywieniowym zawierającymi ten rodzaj emulsji tłuszczowej. Równocześnie łączenie LF z mieszaninami (zarówno RTU jak i *all-in-one*) zawierającymi inne rodzaje emulsji tłuszczowych również prowadziło do zmian parametrów fizycznych mieszaniny i wpływało na stabilność emulsji tłuszczowej, jednak uzyskane wartości w żadnym przypadku nie przekroczyły limitów farmakopealnych ( $Z_{sr} > 500$  nm) [115]. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że w uzasadnionych sytuacjach klinicznych można łącznie podawać LF z badanymi mieszaninami, z wykluczeniem mieszanin opartych na emulsji tłuszczowej MCT/LCT i oleju rybnym, pod warunkiem zachowania tych samych proporcji objętościowych lek:mieszanina RTU i stężenia LF w drenie infuzyjnym.

### **Stabilność CF i LF z mieszaninami żywieniowymi typu *all-in-one***

Ostatnim etapem badań było określenie możliwości dodawania fluorochinolonów do mieszanin do żywienia pozajelitowego w celu ich przechowywania i podawania pacjentowi w jednej infuzji. W tym etapie badań określono kompatybilność fizyczną CF i LF z mieszaninami typu *all-in-one* P1-P5, WE, NE, NT oraz NTH, wykonując pomiary pH (Tabela 30, Ryc. 21 – 23) potencjału zeta (Tabela 31, Ryc. 24 – 26) i wielkości cząstek emulsji tłuszczowych (Tabele 32 – 34, Ryc. 27 – 29) oraz dodatkowo określając kompatybilność chemiczną poprzez oznaczanie zawartości badanych leków metodą HPLC w czasie przechowywania (Tabela 35, Ryc. 30 – 31). Tego etapu badań nie wykonywano dla antybiotyków aminoglikozydowych (GM, AM i TM) ze względu na brak klinicznego uzasadnienia ciągłej podaży tych antybiotyków w długim wlewie (podaż mieszaniny żywieniowej trwa od 12 h do 24 h). Aminoglikozydy ze względu na znaczną toksyczność i zależne od stężenia działanie przeciwbakteryjne podawane są raz dziennie w krótkotrwałej infuzji. Podanie ich łącznie z mieszaniną do żywienia pozajelitowego mogłoby nie przynieść pożądanego efektu terapeutycznego, a wręcz przeciwnie przyczynić się do zwiększenia oporności bakterii i/lub oto- i nefrotoksyczności podawanych w ten sposób leków. W przypadku fluorochinolonów, których działanie przeciwbakteryjne uzależnione jest od czasu i stężenia leku we krwi powyżej MIC, długotrwała infuzja wydaje się być uzasadniona i może przynieść korzyści kliniczne.

W celu określenia możliwości dodawania CF i LF do mieszanin typu *all-in-one*, a następnie ich przechowywania i podawania pacjentom w długotrwałej infuzji, przeprowadzono charakterystykę parametrów fizycznych badanych mieszanin żywieniowych bez i z dodatkiem fluorochinolonów w czasie przechowywania w warunkach chłodniczych w temperaturze  $5 \pm 1^\circ\text{C}$  przez 168 h i następnie przez dodatkowe 24 h w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , co symulowało podaż mieszaniny w warunkach klinicznych. Dodatkowo ze względu na długi czas kontaktu leku z mieszaniną żywieniową określano stabilność chemiczną badanych leków wyznaczając takie parametry kinetyczne jak: rząd reakcji rozkładu, stałą szybkości reakcji rozkładu ( $k$ ) oraz czas połowicznego rozkładu ( $t_{0,5}$ ). Pomiary wykonywano w 24 godzinnych interwałach, a otrzymane wyniki porównano ze sobą, jak również z normami farmakopealnymi i dostępnym piśmiennictwem. Do każdej mieszaniny dodawano standardową dobową dawkę leków, tj. 800 mg CF oraz 500 mg LF, uzyskując stężenia, odpowiednio 0,32 mg/ml i 0,20 mg/ml dla CF i LF. Wybrane do badań mieszaniny żywieniowe typu *all-in-one*, z wyjątkiem mieszaniny NTH, zawierały Aminoplasamal 10% E, ten sam preparat aminokwasowy, który został użyty do przygotowania mieszanin M1 – M18, natomiast mieszanina NTH zawierała Aminoplasamal Hepa 10%, który w porównaniu z Aminoplasamal B. Braun 10% E

charakteryzował się zwiększoną zawartością aminokwasów rozgałęzionych (leucyny, izoleucyny i waliny). Porównanie zawartości poszczególnych aminokwasów w obu zastosowanych preparatach przedstawiono w tabeli 37.

**Tabela 37.** Porównanie składów jakościowo-ilościowych preparatów aminokwasowych zastosowanych w badaniach

Charakterystyka mieszanki	Jednostka	Aminoplasmal 10% E	Aminoplasmal Hepa 10%	
Aminokwasy	g	Alanina	10,5	8,3
		Arginina	11,5	8,8
		Cysteina	-	0,6
		Fenylalanina	4,7	1,6
		Glicyna	12,0	6,3
		Histydyna	3,0	4,7
		Izoleucyna	5,0	8,8
		Kwas asparaginowy	5,6	2,5
		Kwas glutaminowy	7,2	5,7
		Leucyna	8,9	13,6
		Lizyna	6,9	7,5
		Metionina	4,4	1,2
		Prolina	5,5	7,1
		Seryna	2,3	3,7
		Treonina	4,2	4,6
		Tryptofan	1,6	1,5
		Tyrozyna	0,4	0,7
		Walina	6,2	10,6
Aminokwasy łącznie		100	100	
Elektrolity	mmol	Sód	50,0	-
		Potas	25,0	-
		Wapń	-	-
		Fosforany	10	-
		Magnez	2,5	-
Objętość całkowita		ml	1000	1000

Do przygotowania badanych mieszanin wykorzystano pięć rodzajów emulsji tłuszczowych. Mieszanki P1 oraz NE, WE, NT, NTH przygotowano w oparciu o emulsję Lipofundin MCT/LCT 20%, będącą również składnikiem mieszanin *all-in-one* M1 – M12 oraz mieszaniny RTU 2. Mieszanki P2, P3, P4 i P5 zawierały odpowiednio Lipidem 20% (składnik mieszaniny RTU 3), Intralipid 20% (składnik mieszaniny RTU 1), ClinOleic 20% (składnik mieszaniny RTU 4) i Smoflipid 20% (składnik mieszaniny RTU 5). Dodatkowo w oparciu o skład jakościowo-ilościowy mieszaniny P1 przygotowano mieszaniny o obniżonej (mieszanina NE) i zwiększonej (mieszanina WE) zawartości elektrolitów oraz o obniżonej kaloryczności (mieszanina NT). Ze względu na obserwowane wytrącanie osadu w przypadku mieszanin M1 – M18, w których stosunek molowy jonów magnezu do jonów wapnia wynosił 2:1 do badań stabilności wybrano mieszaniny, w których stosunek molowy tych jonów wynosił około 1:1. Skład jakościowo-ilościowy oraz parametry charakteryzujące badane mieszaniny przedstawiono w tabeli 5. W celu zbadania wpływu temperatury i dostępu światła na stabilność

badanych leków oraz samej mieszaniny wykonano dodatkowo ocenę stabilności mieszaniny P1 z i bez dodatku CF i LF w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  bez dostępu światła (P1a) oraz w temperaturze  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  z narażeniem na światło (P1b).

Wybrane do badań mieszaniny *all-in-one* bez dodatku badanych fluorochinolonów bezpośrednio po przygotowaniu ( $t = 0$  h) charakteryzowały się pH w zakresie od 6,27 do 6,41. Po 168 h przechowywania różnica między  $\text{pH}_{t=168\text{h}}$  a  $\text{pH}_{t=0\text{h}}$  nie była większa niż  $\pm 0,02$  w przypadku mieszanin przechowywanych w warunkach chłodniczych (w temperaturze  $5 \pm 1^\circ\text{C}$  bez dostępu światła). Dodatkowe 24-godzinne przechowywanie w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  z dostępem światła, symulujące czas infuzji dożylną, nie spowodowało istotnej statystycznie zmiany pH. W przypadku mieszanin przechowywanych w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  różnica między  $\text{pH}_{t=168\text{h}}$  a  $\text{pH}_{t=0\text{h}}$  po 192 h wynosiła -0,14 i -0,12, odpowiednio dla mieszanin P1a i P1b. Analiza statystyczna wykazała wpływ czasu oraz warunków przechowywania na pH mieszanin P1a i P1b, a przeprowadzona analiza post-hoc pozwoliła stwierdzić, że istotne statystycznie różnice w wartościach pH w porównaniu z  $\text{pH}_{t=0\text{h}}$  dla mieszaniny P1a występowały po czasie  $t = 144$  h oraz dla mieszaniny P1b po czasie  $t = 96$  h, wskazując na wpływ zarówno światła, jak i temperatury na degradację składników mieszaniny żywieniowej.

Analizę wariancji wykonywano osobno dla mieszanin P1 – P5, NE, WE, NT i NTH, osobno dla mieszanin P1, P1a i P1b, osobno dla mieszanin P1 – P5 oraz osobno dla mieszanin NT i NTH, badając, odpowiednio wpływ leku, czasu przechowywania i rodzaju mieszaniny, wpływ leku, czasu i warunków przechowywania, wpływ leku, czasu przechowywania i rodzaju emulsji tłuszczowej oraz wpływ leku, czasu przechowywania i rodzaju preparatu aminokwasowego na badane parametry fizyczne (pH, potencjał zeta i średnią wielkość cząstek emulsji tłuszczowej). Analiza efektów głównych wykazała brak istotnie statystycznego ( $p > 0,05$ ) wpływu rodzaju dodawanego leku na średnią wielkość cząstek emulsji tłuszczowej we wszystkich badanych grupach z wyjątkiem mieszanin zawierających różne preparaty aminokwasowe. Dla pozostałych analizowanych efektów głównych wykazano istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ).

Dodanie CF i LF do badanych mieszanin powodowało spadek pH (lub w przypadku LF-P1 brak zmian pH). pH połączeń lek-TPN mieściło się w zakresach od 6,08 do 6,33 i od 6,24 do 6,39 odpowiednio dla mieszanin z dodatkiem CF i LF. Różnice pomiędzy pH w danym dniu pomiarowym a pH zmierzonym bezpośrednio po przygotowaniu próbek nie były istotne statystycznie w całym okresie przechowywania niezależnie od warunków i składu mieszanin.

Z kolei w przypadku mieszanin zawierających LF obserwowano analogicznie do mieszanin bez dodatku leku znaczące zmiany pH w przypadku mieszanin przechowywanych temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  z i bez dostępu światła od 5 dnia ( $t = 120$  h) po przygotowaniu oraz brak znaczących zmian w przypadku mieszanin przechowywanych w warunkach chłodniczych (w temperaturze  $5 \pm 1^\circ\text{C}$ ) bez dostępu światła.

Wyniki pomiaru potencjału zeta (Tabela 31) bezpośrednio po przygotowaniu mieszanin żywieniowych różniły się w zależności od składu mieszaniny. Obserwowano znaczący wpływ zastosowanej emulsji tłuszczowej oraz stężenia elektrolitów oraz rodzaju preparatu aminokwasowego na potencjał zeta. Najniższe wartości potencjału zeta:  $-20,53 \pm 0,51$  mV i  $-18,00 \pm 0,92$  mV, wykazano dla mieszanin zawierających emulsję tłuszczową wzbogaconą w kwasy omega-3, odpowiednio dla P2 i P5. Z kolei najwyższą wartość potencjału zeta ( $-10,70 \pm 0,46$  mV) miała mieszanina o wysokiej zawartości elektrolitów (WE). Pozostałe mieszaniny charakteryzowały się potencjałami zeta mieszczącymi się w zakresie od  $-11,77 \pm 0,31$  mV do  $-14,60 \pm 0,62$  mV. Dodanie badanych leków do mieszanin żywieniowych powodowało wzrost potencjału zeta z wyjątkiem połączeń LF-P3, LF-P4, LF, P5 oraz LF-WE, dla których obserwowano niewielki spadek. Zarówno dla mieszanin z dodatkiem leków, jak i bez, obserwowano wpływ czasu oraz warunków przechowywania na wartości potencjału zeta. Co interesujące, w odróżnieniu od przebiegu zmian obserwowanego dla pH, w przypadku potencjału zeta istotne statystycznie różnice między potencjałem zeta obserwowanym w danym dniu pomiarowym a  $\zeta_{t=0h}$  stwierdzono jedynie dla mieszanin przechowywanych w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  z dostępem światła. Obserwacje te wskazywały na destabilizujący wpływ światła i podwyższonej temperatury na układ olej-woda, przy jednoczesnym braku takiego wpływu samej temperatury otoczenia.

Wyniki pomiarów średniej wielkości cząstek przedstawiono w tabelach 32 – 34. Średnia wielkość cząstek emulsji tłuszczowej mierzona metodą DLS dla mieszanin bez dodatku leku bezpośrednio po przygotowaniu próbek mieściła się w zakresie od  $210,8 \pm 0,6$  nm do  $221,5 \pm 4,4$  nm dla mieszanin zawierających Lipofundin MCT/LCT oraz od  $226,1 \pm 0,9$  nm do  $318,3 \pm 7,1$  nm dla pozostałych mieszanin. Dodatek fluorochinolonów do wszystkich badanych mieszanin powodował nieistotne statystycznie zmiany średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej z wyjątkiem połączenia CF-P2 i CF-WE, dla których obserwowano istotny statystycznie spadek do wartości  $214,1 \pm 1,6$  nm i  $205,0 \pm 0,7$  nm odpowiednio dla CF-P2 i CF-WE.

Najwyższą średnią wielkość cząstek wykazywały mieszaniny zawierające Smoflipid 20%, a najniższą mieszaniny o obniżonej zawartości emulsji tłuszczowej (NT) w przypadku mieszanin bez dodatku leku i z dodatkiem LF oraz o wysokiej zawartości elektrolitów (WE) w przypadku mieszanin z dodatkiem CF. Porównanie  $Z_{sr}$  w kolejnych dniach pomiarowych z wartościami otrzymanymi w czasie  $t = 0$  h wykazało istotne statystycznie różnice dla mieszanin z i bez dodatku leku przechowywanych w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  z dostępem światła po czasie  $t = 144$  h w przypadku połączenia CF-P1b i od czasu  $t = 168$  h w przypadku P1b i LF-P1b. W przypadku mieszanin przechowywanych w warunkach chłodniczych największe różnice w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej obserwowano dla połączeń mieszanin żywieniowych z CF. Niezależnie od obserwowanych zmian wszystkie otrzymane wartości średniej wielkości cząstek mieściły się w normie farmakopealnej (500 nm) [115].

Na podstawie wyników uzyskanych metodą HPLC stwierdzono, że rozkład CF i LF przebiegał zgodnie z równaniem reakcji rozkładu pseudopierwszego rzędu. Stałe szybkości rozkładu CF i LF w mieszaninach *all-in-one* przechowywanych w warunkach chłodniczych (w temperaturze  $5 \pm 1^\circ\text{C}$ ) mieściły się w przedziale od  $7,99 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$  do  $8,96 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ , natomiast w temperaturze  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  wynosiły  $1,29 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$  i  $1,43 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$ , odpowiednio dla próbek przechowywanych bez i z dostępem światła słonecznego. Czas połowicznego rozkładu badanych leków był najmniejszy dla mieszanin P1a i P1b, wynosząc odpowiednio 22,39 dni i 20,26 dni. Dla pozostałych mieszanin  $t_{0,5}$  mieściło się w przedziale od 32,44 dni do 36,73 dni. Ubytek CF poniżej 10% obserwowano najwcześniej dla mieszanin P1a i P1b (od czasu  $t = 72$  h), kolejno dla P3, NE, WE (od czasu  $t = 168$  h), natomiast dla pozostałych mieszanin dopiero po zmianie warunków przechowywania z temperatury obniżonej ( $5 \pm 1^\circ\text{C}$ ) do temperatury pokojowej ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ). W związku z tym można rekomendować, w uzasadnionych klinicznie sytuacjach, dodawanie CF w stężeniu 0,256 mg/ml do mieszanin żywieniowych o przebadanych składach jakościowo-ilościowych i przechowywanie takich połączeń przed podaniem pacjentowi w warunkach obniżonej temperatury przez maksymalnie 4 dni. W przypadku LF 10% ubytek obserwowano już po czasie  $t = 48$  h dla mieszanin P1a i P1b, po czasie  $t = 168$  h dla mieszanin P5, WE i NTH, a dla pozostałych dopiero po zmianie warunków przechowywania z temperatury obniżonej ( $5 \pm 1^\circ\text{C}$ ) do temperatury pokojowej ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Rekomendowanie dodawania LF do mieszanin żywieniowych, podobnie jak w przypadku CF, możliwe jest przy zachowaniu zarówno składów jakościowo-ilościowych mieszanin żywieniowych oraz stężenia leku (0,2 mg/ml). W tabeli 38 zestawiono parametry kinetyczne charakteryzujące rozkład CF i LF w mieszaninach żywieniowych.

**Tabela 38.** Zestawienie parametrów kinetycznych reakcji rozkładu CF i LF w mieszaninach *all-in-one*

Badany lek	Mieszanina <i>all-in-one</i>	Parametr kinetyczny						
		$(a \pm \Delta a) \times 10^4$ [h <sup>-1</sup> ]	$b \pm \Delta b$	ln c <sub>0</sub>	$k \times 10^4$ [h <sup>-1</sup> ]	r	t <sub>0,5</sub> [dzień]	t <sub>0,1</sub> [dzień]
CF	P1	-(7,99±3,87)	4,62±0,04	4,62	7,99	-0,8790	36,17	5,50
	P1a	-(12,9±1,19)	4,61±0,01	4,61	12,90	-0,9947	22,39	3,40
	P1b	-(14,26±1,86)	4,59±0,02	4,59	14,26	-0,9896	20,26	3,08
	P2	-(7,86±3,11)	4,62±0,03	4,62	7,86	-0,9146	36,73	5,58
	P3	-(8,90±3,29)	4,62±0,04	4,62	8,90	-0,9242	32,44	4,93
	P4	-(8,29±3,21)	4,62±0,04	4,62	8,29	-0,9177	34,85	5,30
	P5	-(8,34±1,88)	4,61±0,02	4,61	8,34	-0,9697	34,61	5,26
	NE	-(8,96±2,46)	4,62±0,03	4,62	8,96	-0,9560	32,22	4,90
	WE	-(8,73±2,84)	4,61±0,03	4,61	8,73	-0,9397	33,08	5,03
	NT	-(8,01±3,02)	4,62±0,03	4,62	8,01	-0,9215	36,06	5,48
	NTH	-(8,16±2,64)	4,62±0,03	4,62	8,16	-0,9403	35,39	5,38
LF	P1	-(7,94±2,27)	4,62±0,03	4,62	7,94	-0,9526	36,37	5,53
	P1a	-(8,72±3,68)	4,55±0,04	4,55	8,72	-0,9044	33,14	5,04
	P1b	-(8,91±3,66)	4,55±0,04	4,55	8,91	-0,9086	32,42	4,93
	P2	-(6,71±2,63)	4,62±0,03	4,62	6,71	-0,9157	43,03	6,54
	P3	-(7,38±2,17)	4,61±0,02	4,61	7,38	-0,9499	39,16	5,95
	P4	-(7,08±2,13)	4,62±0,02	4,62	7,08	-0,9476	40,79	6,20
	P5	-(8,65±2,59)	4,62±0,03	4,62	8,65	-0,9484	33,39	5,08
	NE	-(7,41±2,32)	4,62±0,03	4,62	7,41	-0,9438	38,98	5,93
	WE	-(8,35±2,00)	4,61±0,02	4,61	8,35	-0,9659	34,57	5,26
	NT	-(6,15±1,47)	4,61±0,02	4,61	6,15	-0,9659	46,95	7,14
	NTH	-(7,04±1,07)	4,59±0,01	4,59	7,04	-0,9859	41,02	6,24

Podsumowując przeprowadzone badania, można stwierdzić, że badane leki wpływały na właściwości fizykochemiczne mieszanin żywieniowych, a obserwowane zmiany po dodaniu leków uzależnione były od: składu mieszaniny żywieniowej, budowy chemicznej dodawanego leku i jego właściwości fizykochemicznych, charakteru kwasowo-zasadowego, stężenia oraz warunków przechowywania badanych próbek. Zbiorcze podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli 39.

**Tabela 39.** Zestawienie wyników przeprowadzonych badań

	GM	AM	TM	CF	LF
<b>Materiał badawczy</b>	RTU 1 – RTU 5	RTU 1 – RTU 5	RTU 1 – RTU 5	RTU 1 – RTU 5 M1 – M18 P1-P5, NE, WE, NT, NTH	RTU 1 – RTU 5 M1 – M18 P1-P5, NE, WE, NT, NTH
<b>Metody badawcze</b>	ocena wizualna pH osmolalność potencjał zeta wielkość cząstek	ocena wizualna pH osmolalność potencjał zeta wielkość cząstek	ocena wizualna pH osmolalność potencjał zeta wielkość cząstek	ocena wizualna pH osmolalność potencjał zeta wielkość cząstek HPLC	ocena wizualna pH osmolalność potencjał zeta wielkość cząstek HPLC
<b>P o d s u b m a o d w a ń n i e</b>	Brak zmian wizualnych. Dopuszczalne zmiany pH i potencjału zeta. Przekroczenie maksymalnej średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej.	Brak zmian wizualnych. Dopuszczalne zmiany pH, potencjału zeta i średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej.	Brak zmian wizualnych. Dopuszczalne zmiany pH i potencjału zeta. Przekroczenie maksymalnej średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej.	Wytrącenie osadu. Dopuszczalne zmiany pH, potencjału zeta i średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej. Rozkład CF zależny od warunków przechowywania i składu mieszaniny.	Brak zmian wizualnych Dopuszczalne zmiany pH, potencjału zeta. Przekroczenie maksymalnej średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej. Rozkład LF zależny od warunków przechowywania i składu mieszaniny.
	<b>Brak</b> kompatybilności z RTU 1 i RTU 2	<b>Kompatybilność</b> z RTU 1 – RTU 5	<b>Brak</b> kompatybilności z RTU 1 – RTU 5	<b>Kompatybilność uzależniona od stężenia leku oraz obecności i stężenia jonów metali dwuwartościowych w mieszaninie żywieniowej</b>	<b>Kompatybilność</b> zależna od składu mieszaniny żywieniowej



## 7. Wnioski

1. Oddziaływania lek-mieszanina żywieniowa uzależnione są od składu jakościowo-ilościowego mieszaniny żywieniowej, budowy chemicznej, właściwości fizykochemicznych oraz charakteru kwasowo-zasadowego leku, jego stężenia oraz warunków przechowywania otrzymanego połączenia lek-mieszanina żywieniowa.
2. Właściwości fizyczne (pH, potencjał zeta, wielkość cząstek emulsji tłuszczowej, osmolalność) użytych w badaniach mieszanin żywieniowych zależne są od rodzaju i ilości zastosowanej emulsji tłuszczowej, preparatu aminokwasów oraz zawartości elektrolitów.
3. Badane antybiotyki aminoglikozydowe wykazują odmienne oddziaływanie na mieszaniny żywieniowe: amikacyna wykazuje zgodność z mieszaninami RTU 1 – RTU 5, natomiast gentamycyna i tobramycyna powodują powstawanie aglomeratów cząstek emulsji tłuszczowych powyżej 500 nm.
4. Cyprofloksacyna i lewofloksacyna charakteryzują się odmiennymi właściwościami kwasowo-zasadowymi, co ma kluczowe znaczenie dla ich kompatybilności z mieszaninami żywieniowymi.
5. Zgodność cyprofloksacyny z mieszaninami żywieniowymi zależy od stężenia leku, jak również od zawartości oraz wzajemnych proporcji między jonami magnezu i wapnia oraz od pH mieszaniny żywieniowej.
6. Lewofloksacyna wykazuje zgodność z użytymi mieszaninami żywieniowymi z wyjątkiem mieszaniny RTU zawierającej emulsję tłuszczową na bazie długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych wzbogaconych w olej rybny.
7. Cyprofloksacyna i lewofloksacyna ulegają rozkładowi w mieszaninach żywieniowych zgodnie z kinetyką rozkładu reakcji pseudopierwszego rzędu. Największy wpływ na rozkład badanych leków ma temperatura i światło, natomiast skład jakościowo-ilościowy mieszaniny żywieniowej w mniejszym stopniu wpływa na szybkość rozkładu CF i LF.

## 8. Streszczenie

Celem badań było określenie kompatybilności pięciu chemioterapeutyków: cyprofloksacyny (CF), lewofloksacyny (LF), gentamycyny (GM), amikacyny (AM) i tobramycyny (TM) z mieszaninami do żywienia pozajelitowego: komercyjnie produkowanymi mieszaninami typu RTU oraz przygotowywanymi w aptece szpitalnej mieszaninami typu *all-in-one*. Dodatkowo dla CF i LF oceniono ich trwałość w dziewięciu modelowych mieszaninach żywieniowych *all-in-one* przez osiem dni przechowywania, określając wpływ składu mieszaniny oraz warunków przechowywania (temperatura i dostęp światła laboratoryjnego) na trwałość CF i LF.

Kompatybilność fizyczną badanych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego określano poprzez pomiar pH, wielkości cząstek emulsji tłuszczowej, potencjału zeta oraz osmolalności, natomiast kompatybilność chemiczną w badaniach trwałości CF i LF, dokonywano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), określając zawartość tych leków w 24-godzinnych interwałach przez osiem kolejnych dni.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że oddziaływania lek-mieszanina żywieniowa uzależnione są od składu jakościowo-ilościowego mieszaniny żywieniowej, budowy chemicznej, właściwości fizykochemicznych oraz charakteru kwasowo-zasadowego dodawanego leku, jego stężenia oraz warunków przechowywania otrzymanego połączenia lek-mieszanina żywieniowa. Właściwości fizyczne (pH, potencjał zeta, wielkość cząstek emulsji tłuszczowej, osmolalność) użytych w badaniach mieszanin żywieniowych zależne są od rodzaju zastosowanej emulsji tłuszczowej, składu i zawartości roztworu aminokwasów oraz ilości i rodzaju elektrolitów.

Badane antybiotyki aminoglikozydowe wykazywały odmienne oddziaływanie na mieszaniny żywieniowe: AM była zgodna ze wszystkimi badanymi mieszaninami RTU, natomiast GM i TM powodowały powstawanie aglomeratów cząstek emulsji tłuszczowych powyżej 500 nm z dwoma (GM) lub wszystkimi (TM) mieszaninami żywieniowymi. CF i LF charakteryzowały się odmiennymi właściwościami kwasowo-zasadowymi, co miało kluczowe znaczenie dla ich kompatybilności z mieszaninami żywieniowymi. Zgodność CF z mieszaninami żywieniowymi zależy od stężenia leku, jak również od zawartości oraz wzajemnych proporcji między jonami magnezu i wapnia oraz od pH mieszaniny żywieniowej. LF wykazywała zgodność z użytymi mieszaninami żywieniowymi z wyjątkiem mieszaniny RTU zawierającej emulsję tłuszczową na bazie długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych wzbogaconych w olej rybny. CF i LF ulegały rozkładowi w mieszaninach żywieniowych zgodnie z kinetyką reakcji rozkładu pseudopierwszego rzędu. Największy wpływ na rozkład badanych leków ma temperatura i światło, natomiast skład jakościowo-ilościowy mieszaniny żywieniowej w mniejszym stopniu wpływa na szybkość rozkładu CF i LF.

Podsumowując przeprowadzone badania można stwierdzić, że łączenie leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego powinno być zawsze poparte danymi na temat kompatybilności, z uwzględnieniem składu jakościowo-ilościowego mieszaniny, stężenia leku, szybkości i czasu podaży obu leków. Wykorzystanie łącznika Y, z jednej strony może rozwiązać problem podaży wielu infuzji u pacjentów z ograniczoną liczbą dostępow dożylnych, z drugiej jednak strony podanie leków niezgodnych ze sobą może spowodować poważne konsekwencje zdrowotne dla pacjenta i ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej.

## **Compatibility studies of selected chemotherapeutics with parenteral nutrition admixtures**

### **Abstract**

The aim of the study was to determine the compatibility of five chemotherapeutics: ciprofloxacin (CF), levofloxacin (LF), gentamicin (GM), amikacin (AM) and tobramycin (TM) with total parenteral nutrition (TPN) admixtures: commercially produced RTU admixtures and all-in-one admixtures prepared in a hospital pharmacy. In addition, the stability assessment of CF and LF in nine all-in-one TPN admixtures was performed in order to determine the effect of the TPN admixture's composition and storage conditions (temperature and light access) on the stability of CF and LF.

Physical compatibility of the tested drugs with TPN admixtures was determined by measuring pH, mean droplet diameter of lipid emulsion, zeta potential and osmolality, while chemical compatibility, during CF and LF stability studies, was performed by high-performance liquid chromatography (HPLC), in order to determine the content of these drugs.

On the basis of the obtained results, it can be concluded that the compatibility of the drug-TPN admixture depends on the qualitative-quantitative composition of the TPN admixture, chemical structure, physicochemical properties and the acid-base character of the added drug, its concentration as well as storage conditions of drug-TPN admixtures. Physical properties (pH, zeta potential, mean droplet diameter of lipid emulsion, osmolality) determined during the study depend on the type of lipid emulsion used, the composition and content of the amino acid solution, and the amount and type of electrolytes.

The tested aminoglycoside antibiotics showed different effects on TPN admixtures: AM was compatible with all tested RTU admixtures, while GM and TM caused agglomeration of lipid emulsion particles above 500 nm with two (GM) or all (TM) RTU admixtures. CF and LF were characterized by different acid-base properties, which was crucial for their compatibility with TPN admixtures. The compatibility of CF with TPN admixtures depends on the concentration of the drug as well as on the content and mutual proportions between magnesium and calcium ions, and the pH of the TPN admixture. LF was compatible with the studied TPN admixtures with the exception of the RTU admixture containing the lipid emulsion based on long- and medium-chain fatty acids enriched with fish oil. CF and LF were degraded in TPN admixtures according to the pseudo-first order decomposition reactions. The biggest impact on the decomposition process had the temperature and light, while the composition of the TPN admixture did not significantly affect the rate of decomposition of the studied drugs.

Summing up the conducted investigations it can be concluded that combining drugs with TPN admixtures should always be supported by data on compatibility, taking into account the qualitative-quantitative composition of the mixture, drug concentration, and infusion rate of both drugs. Administration of the drugs using Y-site on the one hand, can solve the problem of the supply of many infusions in patients with limited number of intravenous access, on the other hand, the administration of incompatible medicines can cause serious health consequences for the patient and economic consequences for the health care system.

## 9. Spis tabel i rycin

### Spis tabel

<b>Tabela 1.</b>	Rekomendacje ESPEN w różnych stanach klinicznych [35-44] .....	8
<b>Tabela 2.</b>	Charakterystyka badanych leków [159, 160] .....	35
<b>Tabela 3.</b>	Skład jakościowo-ilościowy i parametry charakteryzujące mieszaniny żywieniowe RTU wykorzystywane w badaniach kompatybilności GM, AM, TM, CF i LF .....	36
<b>Tabela 4.</b>	Skład jakościowo-ilościowy i parametry charakteryzujące mieszaniny żywieniowe <i>all-in-one</i> wykorzystywane w badaniach kompatybilności CF i LF .....	38
<b>Tabela 5.</b>	Skład jakościowo-ilościowy i parametry charakteryzujące mieszaniny żywieniowe <i>all-in-one</i> wykorzystywane w badaniach trwałości CF i LF .....	39
<b>Tabela 6.</b>	Parametry walidacji metody HPLC oznaczania CF i LF .....	48
<b>Tabela 7.</b>	Wyniki pomiarów pH, potencjału zeta, osmolalności oraz wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin RTU .....	49
<b>Tabela 8.</b>	Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin RTU z GM, AM i TM .....	51
<b>Tabela 9.</b>	Wyniki pomiarów osmolalności dla połączeń mieszanin RTU z GM, AM i TM .....	53
<b>Tabela 10.</b>	Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin RTU z GM, AM i TM .....	55
<b>Tabela 11.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z GM .....	57
<b>Tabela 12.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z AM .....	58
<b>Tabela 13.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z TM .....	59
<b>Tabela 14.</b>	Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin RTU z CF i LF .....	61
<b>Tabela 15.</b>	Wyniki pomiarów osmolalności dla połączeń mieszanin RTU z CF i LF .....	63
<b>Tabela 16.</b>	Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin RTU z CF i LF .....	65
<b>Tabela 17.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z CF .....	67
<b>Tabela 18.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin RTU z LF .....	68
<b>Tabela 19.</b>	Wyniki pomiarów pH, potencjału zeta, osmolalności oraz wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin M1-M18 .....	71
<b>Tabela 20.</b>	Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin M1 – M18 z CF .....	73
<b>Tabela 21.</b>	Wyniki pomiarów pH dla połączeń mieszanin M1 – M18 z LF .....	74
<b>Tabela 22.</b>	Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin M1 – M18 z CF .....	76
<b>Tabela 23.</b>	Wyniki pomiarów potencjału zeta dla połączeń mieszanin M1 – M18 z LF .....	77
<b>Tabela 24.</b>	Wyniki pomiarów potencjału osmolalności dla połączeń mieszanin M1 – M18 z CF .....	79
<b>Tabela 25.</b>	Wyniki pomiarów potencjału osmolalności dla połączeń mieszanin M1 – M18 z LF .....	80
<b>Tabela 26.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M1 – M9 z CF .....	82
<b>Tabela 27.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M10 – M18 z CF .....	83
<b>Tabela 28.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M1 – M9 z LF .....	84
<b>Tabela 29.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla połączeń mieszanin M10 – M18 z LF .....	85
<b>Tabela 30.</b>	Wyniki pomiarów pH dla mieszanin bez i z dodatkiem badanych leków .....	88
<b>Tabela 31.</b>	Wyniki pomiarów potencjału zeta dla mieszanin bez i z dodatkiem badanych leków .....	92
<b>Tabela 32.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla mieszanin bez dodatku badanych leków .....	96
<b>Tabela 33.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla mieszanin z dodatkiem CF .....	97
<b>Tabela 34.</b>	Wyniki pomiarów wielkości cząstek emulsji tłuszczowych dla mieszanin z dodatkiem LF .....	98
<b>Tabela 35.</b>	Zawartość badanych leków oznaczonych metodą HPLC w mieszaninach <i>all-in-one</i> .....	102
<b>Tabela 36.</b>	Porównanie składów jakościowo-ilościowych i parametrów charakteryzujących badane mieszaniny RTU .....	107
<b>Tabela 37.</b>	Porównanie składów jakościowo-ilościowych preparatów aminokwasowych zastosowanych w badaniach .....	126
<b>Tabela 38.</b>	Zestawienie parametrów kinetycznych reakcji rozkładu CF i LF w mieszaninach <i>all-in-one</i> .....	130
<b>Tabela 39.</b>	Zestawienie wyników przeprowadzonych badań .....	131

## Spis rycin

<b>Rycina 1.</b>	Metabolizm kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 [55].....	13
<b>Rycina 2.</b>	Mechanizm powstawania niedożywienia u krytycznie chorych [76] .....	17
<b>Rycina 3.</b>	Punkt uchwytu działania aminoglikozydów.....	28
<b>Rycina 4.</b>	Punkt uchwytu działania fluorochinolonów .....	31
<b>Rycina 5.</b>	Chromatogramy HPLC dla mieszaniny P1 bez badanych leków (A), z CF (B) oraz z LF (C).....	46
<b>Rycina 6.</b>	Wykres w zależności $P_i = f(c)$ CF i LF.....	47
<b>Rycina 7.</b>	Różnica w wartościach pH, osmolalności, potencjału zeta oraz średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin RTU w $t = 4$ h i $t = 0$ h .....	50
<b>Rycina 8.</b>	Różnica w wartościach pH ( $pH_{4h} - pH_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU .....	52
<b>Rycina 9.</b>	Różnica w wartościach osmolalności ( $Osm_{4h} - Osm_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU .....	54
<b>Rycina 10.</b>	Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\zeta_{4h} - \zeta_{0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU .....	56
<b>Rycina 11.</b>	Różnica w wartościach średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{sr4h} - Z_{sr0h}$ ) dla połączeń GM-RTU, AM-RTU i TM-RTU .....	60
<b>Rycina 12.</b>	Różnica w wartościach pH ( $pH_{4h} - pH_{0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU.....	62
<b>Rycina 13.</b>	Różnica w wartościach osmolalności ( $Osm_{4h} - Osm_{0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU .....	64
<b>Rycina 14.</b>	Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\zeta_{4h} - \zeta_{0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU.....	66
<b>Rycina 15.</b>	Różnica w wartościach średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{sr4h} - Z_{sr0h}$ ) dla połączeń CF-RTU i LF-RTU .....	69
<b>Rycina 16.</b>	Różnica w wartościach pH, osmolalności, potencjału zeta oraz średniej wielkości cząstek emulsji tłuszczowej dla mieszanin M1 – M18 w $t = 4$ h i $t = 0$ h .....	72
<b>Rycina 17.</b>	Różnica w wartościach pH ( $pH_{4h} - pH_{0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18.....	75
<b>Rycina 18.</b>	Różnica w wartościach osmolalności ( $Osm_{4h} - Osm_{0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18 .....	78
<b>Rycina 19.</b>	Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\zeta_{4h} - \zeta_{0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18 .....	81
<b>Rycina 20.</b>	Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowych ( $Z_{sr4h} - Z_{sr0h}$ ) dla połączeń CF i LF z mieszaninami M1 – M18 .....	86
<b>Rycina 21.</b>	Różnica w wartościach pH ( $pH - pH_{0h}$ ) dla mieszanin P1, P1a i P1b oraz ich połączeń z CF i LF .....	89
<b>Rycina 22.</b>	Różnica w wartościach pH ( $pH - pH_{0h}$ ) dla mieszanin P1 – P5 oraz ich połączeń z CF i LF .....	90
<b>Rycina 23.</b>	Różnica w wartościach pH ( $pH - pH_{0h}$ ) dla mieszanin P1, NE, WE, NT i NTH oraz ich połączeń z CF i LF .....	91
<b>Rycina 24.</b>	Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\xi - \xi_{0h}$ ) dla mieszanin P1, P1a i P1b oraz ich połączeń z CF i LF .....	93
<b>Rycina 25.</b>	Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\xi - \xi_{0h}$ ) dla mieszanin P1 – P5 oraz ich połączeń z CF i LF .....	94
<b>Rycina 26.</b>	Różnica w wartościach potencjału zeta ( $\xi - \xi_{0h}$ ) dla mieszanin P1, NE, WE, NT i NTH oraz ich połączeń z CF i LF .....	95
<b>Rycina 27.</b>	Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{sr} - Z_{sr0h}$ ) dla mieszanin P1, P1a i P1b oraz ich połączeń z CF i LF .....	99
<b>Rycina 28.</b>	Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{sr} - Z_{sr0h}$ ) dla mieszanin P1 – P5 oraz ich połączeń z CF i LF .....	100
<b>Rycina 29.</b>	Różnica w wartościach wielkości cząstek emulsji tłuszczowej ( $Z_{sr} - Z_{sr0h}$ ) dla mieszanin P1, NE, WE, NT i NTH oraz ich połączeń z CF i LF.....	101
<b>Rycina 30.</b>	Półlogarytmiczne zależności $\ln c = f(t)$ dla CF .....	103
<b>Rycina 31.</b>	Półlogarytmiczne zależności $\ln c = f(t)$ dla LF.....	104
<b>Rycina 32.</b>	Zależność form jonowych CF od pH [169] .....	120
<b>Rycina 33.</b>	Zależność między stężeniami jonów metali a rozpuszczalnością CF [171] .....	121
<b>Rycina 34.</b>	Zależność pomiędzy pH, stosunkiem molowym $Mg^{2+}$ i $Ca^{2+}$ mieszanin M1 – M18 oraz RTU 1 – RTU 5 i obecnością osadu w ich połączeniach z CF w stosunku 1:1 (v/v).....	122

## 10. Piśmiennictwo

1. Birch L., Savage J.S., Ventura A. *Influences on the development of children's eating behaviours: from infancy to adolescence*. Can J Diet Pract Res. 2007; 68: 1 – 56.
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA), *Scientific opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values*. EFSA J. 2010; 8: 1458.
3. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. i wsp. *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002*. Clin Nutr. 2003; 22: 415 – 421.
4. Sasaki A., Sugimoto M., Tokaji N. i wsp. *Efficacy of an elimination diet in a patient with eosinophilic gastroenteritis: a pediatric case with multiple food allergies*. J Med Invest. 2019; 66: 201 – 204.
5. Patton T., Chugh A., Padhye L. i wsp. *Pediatric celiac disease and eosinophilic esophagitis: outcome of dietary therapy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 (artykuł w druku: DOI: 10.1097/MPG.0000000000002343).
6. Konturek P.C., Herrmann H.J., Schink K. i wsp. *Malnutrition in hospitals: it was, is now, and must not remain a problem!* Med Sci Monit. 2015; 21: 2969 – 2975.
7. Ukleja A., Gilbert K., Mogensen K.M. i wsp. *Task force on standards for nutrition support: adult hospitalized patients, the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Standards for nutrition support: adult hospitalized patients*. Nutr Clin Pract. 2018; 33: 906 – 920
8. Weimann A., Braga M., Carli F. i wsp. *ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery*. Clin Nutr. 2017; 36: 623 – 650.
9. Acosta Escribano J., Herrero Meseguer I., Conejero García-Quijada R. *Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: neurocritical patient*. Nutr Hosp. 2011; 26: 72 – 75.
10. Dionyssiotis Y., Papachristos A., Petropoulou K. i wsp. *Nutritional alterations associated with neurological and neurosurgical diseases*. Open Neurol J. 2016; 26: 32 – 41.
11. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. i wsp. *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit*. Clin Nutr. 2019; 38: 48 – 79.
12. DeLegge M.H., Patrick P., Gibbs R. *Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy with a tapered tip, nonweighted jejunal feeding tube: improved placement success*. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 1130 – 1134.
13. Kornbau C., Lee K.C., Hughes G.D. i wsp. *Central line complications*. Int J Crit Illn Inj Sci. 2015; 5: 170 – 178.
14. Gillis C., Carli F. *Promoting perioperative metabolic and nutritional care*. Anesthesiology. 2015; 123: 1455 – 1472.
15. Fearon K.C., Ljungqvist O., Von Meyenfeldt M. i wsp. *Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection*. Clin Nutr. 2005; 24: 466 – 477.
16. Ljungqvist O. *ERAS-enhanced recovery after surgery: moving evidencebased perioperative care to practice*. JPEN-Parenter Enter. 2014; 38: 559 – 566.
17. Bakker N., Cakir H., Doodeman H.J. i wsp. *Eight years of experience with Enhanced Recovery After Surgery in patients with colon cancer: impact of measures to improve adherence*. Surgery 2015; 157: 1130 – 1136.

18. Mortensen K., Nilsson M., Slim K. i wsp. *Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society recommendations*. Br J Surg. 2014; 101: 1209 – 1229.
19. Braga M., Pecorelli N., Ariotti R. i wsp. *Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy*. World J Surg. 2014; 38: 2960 – 2966.
20. Patel H.R., Cerantola Y., Valerio M. i wsp. *Enhanced recovery after surgery: are we ready, and can we afford not to implement these pathways for patients undergoing radical cystectomy?* Eur Urol. 2014; 65: 263 – 266.
21. Soop M., Nygren J., Thorell A. i wsp. *Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery*. Clin Nutr. 2004; 23: 733 – 741.
22. Vermeulen M.A., Richir M.C., Garretsen M.K. i wsp. *Gastric emptying, glucose metabolism and gut hormones: evaluation of a common preoperative carbohydrate beverage*. Nutrition 2011; 27: 897 – 903.
23. Yuill K.A., Richardson R.A., Davidson H.I. i wsp. *The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively - a randomized clinical trial*. Clin Nutr. 2005; 24: 32 – 37.
24. Bopp C., Hofer S., Klein A. i wsp. *A liberal preoperative fasting regimen improves patient comfort and satisfaction with anesthesia care in day-stay minor surgery*. Minerva Anesthesiol. 2011; 77: 680 – 686.
25. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. i wsp. *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit*. Clin Nutr. 2019; 38: 48 – 79.
26. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L. i wsp. *ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients*. Clin Nutr. 2018; 37: 336 – 353.
27. Braga M., Ljungqvist O., Soeters P. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery*. Clin Nutr. 2009; 28: 378 – 386.
28. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology*. Clin Nutr. 2009; 28: 445 – 454.
29. Volkert D., Beck A.M., Cederholm T. i wsp. *ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics*. Clin Nutr. 2019; 38: 10 – 47.
30. Gianotti L., Meier R., Lobo D.N. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas*. Clin Nutr. 2009; 28: 428 – 435.
31. Cano N.J., Aparicio M., Brunori G. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure*. Clin Nutr. 2009; 28: 401 – 414.
32. Plauth M., Cabré E., Campillo B. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology*. Clin Nutr. 2009; 28: 436 – 444.
33. Van Gossum A., Cabre E., Hébuterne X. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology*. Clin Nutr. 2009; 28: 415 – 427.
34. Staun M., Pironi L., Bozzetti F. i wsp. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients*. Clin Nutr. 2009; 28: 467 – 479.
35. Heyland D.K., Montalvo M., MacDonald S. i wsp. *Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis*. Can J Surg. 2001; 44: 102 – 111.
36. Braunschweig C.L., Levy P., Sheean P.M. i wsp. *Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr. 2001; 74: 534 – 542.
37. Harvey S.E., Parrott F., Harrison D.A. i wsp. *A multicentre, randomized controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES)*. Health Technol Assess. 2016; 20: 1 – 144.

38. Reignier J., Boissrame-Helms J., Brisard L. i wsp. *Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2)*. Lancet 2018; 391: 133 – 143.
39. Zhao X.F., Wu N., Zhao G.Q. i wsp. *Enteral nutrition versus parenteral nutrition after major abdominal surgery in patients with gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Investig Med. 2016; 64: 1061 – 1074.
40. Mazaki T., Ebisawa K. *Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature*. J Gastrointest Surg. 2008; 12: 739 – 755.
41. Yao H., He C., Deng L. i wsp. *Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis*. Eur J Clin Nutr. 2018; 72: 66 – 68.
42. Peng J., Cai J., Niu Z.X. i wsp. *Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis*. Dis Esophagus. 2016; 29: 333 – 341.
43. Zeng S., Xue Y., Zhao J. i wsp. *Total parenteral nutrition versus early enteral nutrition after cystectomy: a meta-analysis of postoperative outcomes*. Int Urol Nephrol. 2019; 51: 1 – 7.
44. Casaer M.P., Van den Berghe G. *Nutrition in the acute phase of critical illness*. N Engl J Med. 2014; 370: 1227 – 1236.
45. Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Treskes M. i wsp. *Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions*. Intensive Care Med. 2001; 27: 84 – 90.
46. Vermeulen M.A., van Stijn M.F., Visser M. i wsp. *Taurine concentrations decrease in critically ill patients with shock given enteral nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016; 40: 264 – 272.
47. Wijnands K.A., Castermans T.M., Hommen M.P. i wsp. *Arginine and citrulline and the immune response in sepsis*. Nutrients 2015; 7: 1426 – 1463.
48. Kłęk S., Jankowski M., Kruszewski W.J. i wsp. *Clinical nutrition in oncology: Polish recommendations*. Oncol Clin Pract. 2015; 11: 172 – 188.
49. Oehler R., Pusch E., Dungal P. i wsp. *Glutamine depletion impairs cellular stress response in human leucocytes*. Br J Nutr. 2002; 87: 17 – 21.
50. Oldani M., Sandini M., Nespoli L. i wsp. *Glutamine supplementation in intensive care patients: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Medicine 2015; 94: 1319.
51. Mottaghi A., Yeganeh M.Z., Golzarand M. i wsp. *Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Asia Pac J Clin Nutr. 2016; 25: 504 – 512.
52. Heyland D.K., Elke G., Cook D. i wsp. *Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial*. JPEN Parenter Enter. 2015; 39: 401 – 409.
53. Palmer A.J., Ho C.K., Ajibola O. i wsp. *The role of  $\omega$ -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: A systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med. 2013; 41: 307 – 316.
54. Wischmeyer P.E. *Alternative lipid emulsions as a new standard of care for total parenteral nutrition: Finally available in the United States?* Crit Care Med. 2015; 43: 230 – 231.
55. Hussein M., Roby M. *Synthesis and characterization of phenolic lipids, w: phenolic compounds - natural sources, importance and applications*, pod red. Soto-Hernández M., IntechOpen 2017.
56. Adolph M., Heller A.R., Koch T. i wsp. *Lipid emulsions - guidelines on parenteral nutrition*, Chapter 6. Ger Med Sci 2009. doi:10.3205/000081.
57. Fell G.L., Nandivada P., Gura K.M. i wsp. *Intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition*. Adv Nutr. 2015; 6: 600 – 610.



58. Patkova A., Joskova V., Havel E. i wsp. *Energy, protein, carbohydrate, and lipid intakes and their effects on morbidity and mortality in critically ill adult patients: a systematic review.* Adv Nutr. 2017; 8: 624 – 634.
59. Anez-Bustillos L., Dao D.T., Baker M.A. i wsp. *Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences.* Nutr Clin Pract. 2016; 31: 596 – 609.
60. Eyres L., Eyres M.F., Chisholm A. i wsp. *Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans.* Nutr Rev. 2016; 74: 267 – 280.
61. de Souza P.A.L., Marcadenti A., Portal V.L. *Effects of olive oil phenolic compounds on inflammation in the prevention and treatment of coronary artery disease.* Nutrients 2017; 9: 1087.
62. Cai W., Calder P.C., Cury-Boaventura M.F. i wsp. *Biological and clinical aspects of an olive oil-based lipid emulsion—a review.* Nutrients 2018; 10: 776.
63. Araujo F., Fenton T.R., Lukmanji S. i wsp. *Olive oil and soybean oil based intravenous lipid emulsions, liver biochemistry and clinical outcomes.* Nutrients 2018; 10: 658.
64. Calder P.C., Adolph M., Deutz N.E. i wsp. *Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN expert group.* Clin Nutr. 2018; 37: 1 – 18.
65. Arends J., Bchmann P., Baracos V. i wsp. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.* Clin Nutr. 2017; 36: 11 – 48.
66. Yan X., Zhou F.X., Lan T. i wsp. *Optimal postoperative nutrition support for patients with gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis.* Clin Nutr. 2017; 36: 710 – 721.
67. Nikniaz Z., Somi M.H., Nagashi S. i wsp. *Impact of early enteral nutrition on nutritional and immunological outcomes of gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a systematic review and meta-analysis.* Nutr Cancer 2017; 69: 693 – 701.
68. Xie H., Chang Y.N. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative complications in colorectal cancer: a meta-analysis.* Onco Targets Ther. 2016; 9: 7435 – 7443.
69. Bai H., Li Z., Meng Y. i wsp. *Effects of parenteral  $\omega$ -3 fatty acid supplementation in postoperative gastrointestinal cancer on immune function and length of hospital stay: a systematic review and meta-analysis.* Asia Pac J Clin Nutr. 2018; 27: 121 – 128.
70. Xu J., Sun X., Xin Q. i wsp. *Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis.* Int J Colorectal Dis. 2018; 33: 273 – 283.
71. Carbonnel F., Cosnes J., Chevret S. i wsp. *The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection.* JPEN Parenter Ent. 1996; 20: 275 – 280.
72. Amiot A., Messing B., Corcos O. i wsp. *Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome.* Clin Nutr. 2013; 32: 368 – 374.
73. Nightingale J.M. *The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity.* Proc Nutr Soc. 2003; 62: 703 – 710.
74. Billiauws L., Maggiori L., Joly F. i wsp. *Medical and surgical management of short bowel syndrome.* J Visc Surg. 2018; 155: 283 – 291.
75. Stroud M. *Protein and the critically ill; do we know what to give?* Proc Nutr Soc. 2007; 66: 378 – 383.
76. Schuetz P. *“Eat your lunch!” – controversies in the nutrition of the acutely, non-critically ill medical inpatient.* Swiss Med Wkly. 2015; 145: 14132.
77. Druml W., Heinzl G., Kleinberger G. *Amino acid kinetics in patients with sepsis.* Am J Clin Nutr. 2001; 73: 908 – 913.
78. Preiser J.C., Ichai C., Orban J.C. i wsp. *Metabolic response to the stress of critical illness.* Br J Anaesth. 2014; 113: 945 – 954.

79. Preiser J.C., van Zanten A.R., Berger M.M. i wsp. *Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies*. Crit Care 2015; 19: 35
80. Rodas P.C., Rooyackers O., Hebert C. i wsp. *Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome*. Clin Sci. 2012; 122: 591 – 597.
81. Kreymann G., DeLegge M.H., Luft G. i wsp. *The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups-a systematic review*. Clin Nutr. 2012; 31: 168 – 175.
82. Wolfe R.R., Goodenough R.D., Burke J.F. i wsp. *Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake*. Ann Surg. 1983; 197: 163 – 171.
83. Shaw J.H., Wildbore M., Wolfe R.R. *Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition*. Ann Surg. 1987; 205: 288 – 294.
84. Doig G.S., Simpson F., Bellomo R. i wsp. *Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial*. Intensive Care Med. 2015; 41: 1197 – 1208.
85. Thiessen S.E., Derde S., Derese I. i wsp. *Role of glucagon in catabolism and muscle wasting of critical illness and modulation by nutrition*. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 196: 1131 – 1143.
86. Ferrie S., Allman-Farinelli M., Daley M. i wsp. *Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition*. JPEN Parenter Enter. 2016; 40: 795 – 805.
87. Gunst J., Vanhorebeek I., Thiessen S.E. i wsp. *Amino acid supplements in critically ill patients*. Pharmacol Res. 2018; 130: 127 – 131.
88. Deretic V., Saitoh T., Akira S. *Autophagy in infection, inflammation and immunity*. Nat Rev Immunol. 2013; 13: 722 – 737.
89. Derde S., Vanhorebeek I., Guiza F. i wsp. *Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits*. Endocrinology 2012; 153: 2267 – 2276.
90. Rennie M.J., Bohe J., Wolfe R.R. *Latency, duration and dose response relationships of amino acid effects on human muscle protein synthesis*. J Nutr. 2002; 132: 3225 – 3227.
91. Gunst J., Vanhorebeek I., Casaer M.P. i wsp. *Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury*. J Am Soc Nephrol. 2013; 24: 995 – 1005.
92. Heyland D.K., Dhaliwal R., Drover J.W. i wsp. *Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003; 27: 355 – 373.
93. Martindale R.G., McClave S.A., Vanek V.W. i wsp. *Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: executive summary*. Crit Care Med. 2009; 37: 1757 – 1761.
94. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G. i wsp. *Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults*. N Engl J Med. 2011; 365: 506 – 517.
95. Copeland E.M. 3rd. *Jonathan E. Rhoads lecture. Intravenous hyperalimentation and cancer. A historical perspective*. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1986; 10: 337 – 342.
96. Harris J.A., Benedict F.G. *Biometric study of human basal metabolism*. Proc Natl Acad Sci. 1918; 4: 370 – 373.
97. Kalikstad B., Skjerdal A., Hansen T.W. *Compatibility of drug infusions in the NICU*. Arch Dis Child. 2010; 95: 745 – 748.
98. Mühlebach S. *Basics in clinical nutrition: Drugs and nutritional admixtures*. E-SPEN Eur e-J Clin Nutr Metab. 2009; 4: 134 – 136.

99. Kanji S., Lam J., Johanson C. i wsp. *Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units*. Crit. Care Med. 2010; 38: 1890 – 1898.
100. Allen L.V. Jr, Levinson R.S., Phisutsinthop D. *Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets*. Am J Hosp Pharm. 1977; 34: 939 – 943.
101. Staven V., Iqbal H., Wang S. i wsp. *Physical compatibility of total parenteral nutrition and drugs in Y-site administration to children from neonates to adolescents*. J Pharm Pharmacol. 2017; 69: 448 – 462.
102. Watson D. *Piggyback compatibility of antibiotics with pediatric parenteral nutrition solutions*. JPEN J Parenter Enter. 1985; 9: 220 – 224.
103. Stawny M., Olijarczyk R., Jaroszkiewicz E. i wsp. *Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition*. Sci World J. 2013; 2013: 415310.
104. Slattery E., Rumore M.M., Douglas J.S. i wsp. *3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: a review*. Nutr Clin Pract. 2014; 29: 631 – 635.
105. Newton D.W. *Drug incompatibility chemistry*. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 348 – 357.
106. Hill S.E., Heldman L.S., Goo E.D. i wsp. *Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution*. JPEN Parenter Enter. 1996; 20: 81 – 87.
107. Bradley J.S., Wassel R.T., Lee L. i wsp. *Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events*. Pediatrics 2009; 123: 609 – 613.
108. Driscoll D.F., Ling P.R., Bistran B.R. *Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats*. Clin Nutr. 2006; 25: 842 – 850.
109. Driscoll D.F., Nehne J., Peterss H. i wsp. *Physical assessments of lipid injectable emulsions via microscopy: a comparison to methods proposed in united states pharmacopeia chapter 729*. Int J Pharm Compd. 2006; 10: 309 – 315.
110. Driscoll D.F., Ling P.R., Silvestri A.P. i wsp. *Fine vs. coarse complete all-in-one admixture infusions over 96 hours in rats: fat globule size and hepatic function*. Clin Nutr. 2008; 27: 889 – 894.
111. Washington C. *The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures*. Int J Pharm. 1990; 66: 1 – 21.
112. Driscoll D.F., Bhargava H.N., Li L. i wsp. *Physicochemical stability of total nutrient admixtures*. Am J Heal Pharm. 1995; 52: 623 – 634.
113. Newton D.W. *Y-site compatibility of intravenous drugs with parenteral nutrition*. JPEN Parenter Enter. 2013; 37: 297 – 299.
114. Staven V., Wang S., Grønlie I. i wsp. *Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs*. Nutr J. 2016; 15: 29.
115. United States Pharmacopeia (2015). *General chapters: <729 > globule size distribution in lipid injectable emulsions*. In USP 38–NF 33.
116. United States Pharmacopeia (2015). *USP monographs: lipid injectable emulsion*. In USP 38–NF 33.
117. Trissel L.A., Gilbert D.L., Martinez J.F. i wsp. *Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration*. Am J Hosp Pharm 1997; 54: 1295 – 1300.
118. Trissel L.A., Gilbert D.L., Martinez J.F. i wsp. *Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures*. JPEN Parenter Enter. 1999; 23: 67 – 74.

119. Bouchoud L., Fonzo-Christe C., Klingmüller M. i wsp. *Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition. In vitro evaluation.* JPEN Parenter Enter. 2013; 37: 416 – 424.
120. Mediavilla M.M., Molina A., Navarro L. i wsp. *Physicochemical compatibility of amiodarone with parenteral nutrition.* JPEN Parenter Enter. 2019; 43: 298 – 304.
121. Garcia J., Garg A., Song Y. i wsp. *Compatibility of intravenous ibuprofen with lipids and parenteral nutrition, for use as a continuous infusion.* PLoS One 2018; 13: 0190577.
122. Fox L.M., Wilder A.G., Foushee J.A. *Physical compatibility of various drugs with neonatal total parenteral nutrient solution during simulated Y-site administration.* Am J Health Syst Pharm. 2013; 70: 520 – 524.
123. Greenhill K., Hornsby E., Gorman G. *Investigations of physical compatibilities of commonly used intravenous medications with and without parenteral nutrition in pediatric cardiovascular intensive care unit patients.* Pharmaceuticals 2019; 12: 67.
124. Aeberhard C., Steuer C., Saxer C. i wsp. *Physicochemical stability and compatibility testing of levetiracetam in all-in-one parenteral nutrition admixtures in daily practice.* Eur J Pharm Sci. 2017; 96: 449 – 455.
125. Stawny M., Gostyńska A., Dettlaff K. i wsp. *Effect of lipid emulsion on stability of ampicillin in total parenteral nutrition.* Nutrients 2019; 11: 559.
126. Tomczak S., Stawny M., Dettlaff K. i wsp. *Physicochemical compatibility and stability of linezolid with parenteral nutrition.* Molecules 2019; 24: 1242.
127. Wątróbska-Świetlikowska D., Piętka M., Kłek S. *Evaluation of Y-site compatibility of home total parenteral nutrition and intravenous loop diuretics.* Medicine 2019; 98: 15747.
128. Scaglione F., Paraboni L. *Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens.* Int J Antimicrob Agents. 2008; 32: 294 – 301.
129. Pea F., Viale P., Furlanut M. *Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability.* Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 1009 – 1034.
130. Hobbs A.L., Shea K.M., Roberts K.M. i wsp. *Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics.* Pharmacotherapy 2015; 35: 1063 – 1075.
131. Elyer R.F., Mueller B.A., Medscape. *Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury.* Nat Rev Nephrol. 2011; 7: 226 – 235.
132. Uildemolins M., Roberts J.A., Rello J. i wsp. *The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients.* Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 99 – 110.
133. Sherwin J., Heath T., Watt K. *Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature.* Clin Ther. 2016; 38: 1976 – 1994.
134. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. i wsp. *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.* JAMA 2009; 302: 2323 – 2329.
135. Martin S.J., Yost R.J. *Infectious diseases in the critically ill patients.* J Pharm Pract. 2011; 24: 35 – 43.
136. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Micek S.T. i wsp. *Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience.* Chest. 2008; 134: 963 – 968.
137. Kutti E.L., Patel A.A., Coleman C.I. *Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis.* J Crit Care 2008; 23: 91 – 100.

138. Radigan E.A., Gilchrist N.A., Miller M.A. *Management of aminoglycosides in the intensive care unit*. J Int Care Med. 2010; 25: 327 – 342.
139. Rea R.S., Capitano B. *Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill*. Semin Resp Crit Care M. 2007; 28: 596 – 603.
140. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. i wsp. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. Intensive Care Med. 2017; 43: 304 – 377.
141. Trigriner C., Izquierdo I., Fernandez R. i wsp. *Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients*. Intensive Care Med. 1990; 16: 303 – 306.
142. Tholl D.A., Shikuma L.R., Miller T.Q. i wsp. *Physiologic response of stress and aminoglycoside clearance in critically ill patients*. Crit Care Med. 1993; 21: 248 – 251.
143. Agence francaise de securite sanitaire des produits de s. *Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring*. Med Mal Infect. 2012; 42: 301 – 308.
144. Ferriols-Lisart R., Alos-Alminana M. *Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis*. Am J Health Syst Pharm. 1996; 53: 1141 – 50.
145. de Montmollin E., Bouadma L., Gault N. i wsp. *Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen*. Intensive Care Med. 2014; 40: 998 – 1005.
146. Roger C., Nucci B., Molinari N. i wsp. *Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations*. Int J Antimicrob Agents. 2015; 46: 21 – 27.
147. Gálvez R., Luengo C., Cornejo R. i wsp. *Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity*. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38: 146 – 151.
148. Najmeddin F., Ahmadi A., Mahmoudi L. i wsp. *Administration of higher doses of amikacin in early stages of sepsis in critically ill patients*. Acta Med Iran. 2014; 52: 703 – 709.
149. van Zanten A.R., Polderman K.H., van Geijlswijk I.M. i wsp. *Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study*. J Crit Care. 2008; 23: 422 – 430.
150. Paiva J.A., Pereira J.M. *Fluoroquinolones: another line in the long list of their collateral damage record*. Crit Care Med. 2015; 43: 708 – 710.
151. Wiseman L.R., Balfour J.A. *Ciprofloxacin. A review of its pharmacological profile and therapeutic use in the elderly*. Drugs Aging. 1994; 4: 145 – 173.
152. Davis R., Markham A., Balfour J.A. *Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability*. Drugs 1996; 51: 1019 – 1074.
153. Rodvold K.A., Neuhauser M. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones*. Pharmacotherapy 2001; 21: 233 – 252.
154. Hurst M., Lamb H.M., Scott L.J. i wsp. *Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections*. Drugs 2002; 62: 2127 – 2167.
155. Szalek E., Tomczak H., Kamińska A. i wsp. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin in critically ill patients after the first intravenous administration of 400 mg*. Adv Med Sci. 2012; 57: 217 – 223.
156. Varghese J.M., Roberts J.A., Lipman J. *Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock*. Crit Care Clin. 2011; 27: 19 – 34.
157. Conil J.M., Georges B., de Lussy A. i wsp. *Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches*. Int J Antimicrob Agents. 2008; 32: 505 – 510.

158. Roberts J.A., Cotta M.O., Cojutti P. i wsp. *Does critical illness change levofloxacin pharmacokinetics?* Antimicrob Agents Chemother. 2015; 60: 1459 – 1463.
159. Farmakopea Polska XI, URPL, Warszawa 2017.
160. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material* Wydanie piąte, Pharmaceutical Press, Londyn, Chicago 2011.
161. *Farmaceutyczne standardy sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*, Wydanie drugie, Scientifica, Kraków, 2017.
162. ISO 13099-1. *Colloidal systems methods for zeta potential determination part 1: electroacoustic and electrokinetic phenomena*. Geneva, Switzerland: International Organization of Standards; 2012.
163. ISO 13099-2 I. *Colloidal systems methods for zeta potential determination part 2: optical methods*. Geneva, Switzerland: International Organization of Standards. Geneva, Switzerland: International Organization of Standards; 2012.
164. Bullock L., Clark J.H., Fitzgerald J.F. i wsp. *The stability of amikacin, gentamicin, and tobramycin in total nutrient admixtures*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1989; 13: 505 – 509.
165. Veltri M., Lee C.K. *Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs*. Am J Health Syst Pharm. 1996; 53: 2611 – 2613.
166. Bouwman-Boer Y., Fenton-May V. i wsp. *Practical pharmaceuticals: an international guideline for the preparation, care and use of medicinal products*, Springer, 2015
167. Newton D.W. *Drug incompatibility chemistry*. Am J Health- Syst Pharm. 2009; 66: 348–357.
168. Völgyi G., Ruiz R., Box K. i wsp. *Potentiometric and spectrophotometric pKa determination of water-insoluble compounds: validation study in a new cosolvent system*. Anal Chim Acta. 2007; 583: 418 – 428.
169. Stojković A., Tajber L., Paluch K.J. i wsp. *Biopharmaceutical characterisation of ciprofloxacin-metallic ion interactions: comparative study into the effect of aluminium, calcium, zinc and iron on drug solubility and dissolution*. Acta Pharm. 2014; 64: 77 – 88.
170. Eboka C.J., Okeri H.A. *Aqueous solubility of ciprofloxacin in the presence of metal cations*. Trop J Pharm Res 2005; 4: 349 – 354.
171. Turel I., Leban I., Zupancic M. i wsp. *An adduct of magnesium sulfate with a member of the quinolone family (Ciprofloxacin)*. Acta Crystallogr., 1996; 52: 2443 – 2445.
172. Koeppe M.O., Cristofolletti R., Fernandes E.F. i wsp. *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: levofloxacin*. J Pharm Sci. 2011; 100: 1628 – 1636.
173. Omotani S., Aoe M., Esaki S. i wsp. *Compatibility of intravenous fat emulsion with antibiotics for secondary piggyback infusion*. Ann Nutr Metab. 2018; 73: 227 – 233.
174. Taxis K., Barber N. *Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors*. BMJ 2003; 326: 684 – 687.
175. Taxis K., Barber N. *Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital*. Eur J Clin Pharmacol 2004; 59: 815 – 817.
176. Taxis K., Barber N. *Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study*. Qual Saf Health Care 2003; 12: 343 – 348.

# 11. Dorobek naukowy

## **Publikacje:**

M. Stawny, **A. Gostyńska**, A. Górecka, D. Mańkowska, I. Kołodziej, H. Jankowiak-Gracz, M. Ogrodowczyk  
Stability studies of two compounded solutions potentially used in tumor lysis syndrome  
J Oncol Pharm Pract., 2019; artykuł w druku (DOI: 10.1177/1078155219840421)  
(IF: 1.826)

M. Stawny, **A. Gostyńska**, K. Dettlaff, A. Jelińska, E. Główka, M. Ogrodowczyk  
Effect of lipid emulsion on stability of ampicillin in total parenteral nutrition.  
Nutrients, 2019;11, art. 559  
(IF: 4.171; punktacja Min. Nauki: 35.000)

**A. Gostyńska**, K. Dettlaff, K. Szczepanek  
Żywnienie kliniczne w intensywnej terapii.  
Pielęg Anest Intens Opiece, 2017; 3, 7-13

M. Stawny, **A. Gostyńska**, R. Olijarczyk  
Zastosowanie metody DSC w badaniach radiostabilności leków.  
W: Kierunki rozwoju chemii leków. Księga Jubileuszowa Profesor Marianny Zajac. Wydaw. Nauk.  
Uniw. Med. im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, 2017  
(Punktacja Min. Nauki: 5.000)

**A. Gostyńska**, M. Stawny, A. Górecka  
Farmakoterapia pacjentów z dostępnymi żywieniowymi do przewodu pokarmowego.  
Post Żyw Klin., 2015;11, 25-37  
(Punktacja Min. Nauki: 5.000)

M. Parent, A. Boudier, I. Fries, **A. Gostyńska**, M. Rychter, J. Lulek, P. Leroy, C. Gaucher  
Nitric oxide-eluting scaffolds and their interaction with smooth muscle cells in vitro.  
J Biomed Mater Res A, 2015; 103, 3303-3311  
(IF: 3.263; punktacja Min. Nauki: 5.000)

**Łącznie IF: 9.260; Punktacja Min. Nauki: 50.000**

## **Komunikaty zjazdowe:**

K. Dettlaff, M. Popielarz-Brzezińska, **A. Gostyńska**  
Physicochemical stability and compatibility testing of metronidazole in parenteral nutrition mixtures.  
12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS). Ankara, Turkey, 26-29 June 2018.

M. Stawny, **A. Gostyńska**, K. Dettlaff, A. Jelińska  
The influence of TPN mixtures composition on ampicillin stability.  
12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS). Ankara, Turkey, 26-29 June 2018.

M. Kościelniak, M. Stawny, **A. Gostyńska**, A. Jelińska

Badania stabilności mieszanin do żywienia pozajelitowego - wpływ ampicyliny.

II Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Współczesna analityka farmaceutyczna i biomedyczna w ochronie zdrowia". Poznań, 19-20 X 2017 r.

M. Stawny, **A. Gostyńska**, R. Olijarczyk, S. Tomczak, K. Dettlaff, A. Jelińska

The compatibility studies of ceftazidime with total parenteral nutrition mixtures.

9th Polish - German Symposium on Pharmaceutical Sciences "Towards novel concepts in pharmaceutical sciences". Kraków, 26-27.05.2017.

A. Kordyla, **A. Gostyńska**, R. Olijarczyk, M. Stawny, K. Dettlaff

Badania kompatybilności cyprofloksacyny z mieszaninami do żywienia pozajelitowego.

XXIV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Gdańsk, 09-10.12.2016.

K. Lisowska, S. Tomczak, **A. Gostyńska**, M. Stawny

Czy meropenem można dodawać do mieszanin do żywienia pozajelitowego?

XXIV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Gdańsk, 09-10.12.2016.

I. Stawska, R. Olijarczyk, **A. Gostyńska**, S. Tomczak, M. Stawny, A. Jelińska

Kompatybilność niektórych leków przeciwbólowych z mieszaninami do żywienia pozajelitowego.

XXIV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Gdańsk, 09-10.12.2016.

A. Dadej, M. Popielarz-Brzezińska, S. Polański, **A. Gostyńska**, A. Jelińska

Ocena jakości i trwałości mieszaniny paracetamolu i tramadolu w mieszaninach do żywienia pozajelitowego.

W: XXIV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Gdańsk, 09-10.12.2016.

M. Popielarz-Brzezińska, A. Dumska, **A. Gostyńska**, A. Jelińska

Trwałość piperacyliny w połączeniu z tazobaktamem w mieszaninie do żywienia pozajelitowego.

XXIV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Gdańsk, 09-10.12.2016.

K. Dettlaff, P. Siwiński, **A. Gostyńska**

Wstępna ocena kompatybilności flukonazolu z mieszaninami do żywienia pozajelitowego.

W: II Kongres Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja 21. Farmaceuci w ochronie zdrowia". Wrocław, 23-24 września 2016.

A. Jankowiak, M. Stawny, R. Olijarczyk, **A. Gostyńska**

Development of the SPE method for analysis of selected vitamins for parenteral nutrition mixtures.

W: 8th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Science "Retrospects, insights and prospects". Kiel, Germany, 29th - 30th May 2015.



A. Kordyla, K. Wełnic, M. Stawny, **A. Gostyńska**

Opracowanie i optymalizacja metody ekstrakcji niektórych antybiotyków z mieszanin do żywienia pozajelitowego.

Materiały Konferencji "Współczesna analityka farmaceutyczna i biomedyczna w ochronie zdrowia". Poznań, 17-18 IX 2015 r.

K. Lisowska, K. Wełnic, M. Stawny, **A. Gostyńska**

Opracowanie metody oznaczania niektórych antybiotyków w mieszaninach do żywienia pozajelitowego.

W: Materiały Konferencji "Współczesna analityka farmaceutyczna i biomedyczna w ochronie zdrowia". Poznań, 17-18 IX 2015 r.

M. Stawny, **A. Gostyńska**, A. Jelińska

Analiza mieszanin do żywienia pozajelitowego - problem czy wyzwanie?

Konferencja Naukowa "Nowoczesne techniki badawcze stosowane w analizie farmaceutycznej i biomedycznej". Bydgoszcz, 10-12 IX 2014 r.

**A. Gostyńska**, M. Parent, A. Boudier, E. Główka, J. Lulek, P. Maincent

Preparation and physico-chemical characterization of in situ porous implants loaded with a donor of nitric oxide.

7th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences "Interdisciplinary research for pharmacy". Gdańsk, May 24-25, 2013.

#### **Udział w projektach naukowych:**

Wykonawca w grantie SONATA nr 2015/17/D/NZ7/00792 finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy doktorskiej pt.:

### **„Badania kompatybilności wybranych chemioterapeutyków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego”**

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną, nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem tytułu doktora nauk farmaceutycznych.

.....  
Data i podpis

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że jestem autorem rozprawy doktorskiej pt.

### **„Badania kompatybilności wybranych chemioterapeutyków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego”**

Informuję, że udzielam/~~nie udzielam~~<sup>1</sup> nieodpłatnie Uniwersytetowi Medycznemu w Poznaniu (UMP) licencji niewyłącznej do korzystania z ww. pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych na następujących polach eksploatacji<sup>2</sup>

- przechowywanie i archiwizowanie pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania, udostępniania i obrotu w formie elektronicznej
- udostępnienie pracy w Czytelnii Naukowej Biblioteki Głównej UMP

Jednocześnie informuję, że<sup>3</sup>

- wyrażam zgodę na nieodpłatne opublikowanie całości manuskryptu mojej pracy doktorskiej w Wielkopolskiej Bibliotece Cyfrowej (WBC)
- nie wyrażam zgody na opublikowanie manuskryptu mojej pracy doktorskiej w Wielkopolskiej Bibliotece Cyfrowej, ponieważ zobowiązuję się
  - w terminie nie dłuższym niż 6 miesięcy od daty podpisania niniejszego oświadczenia do przygotowania publikacji opartej na wynikach pracy doktorskiej i wysłania do wydawnictwa,
  - opublikowania ww. wyników w okresie kolejnych 18 miesięcy,
  - afiliowania ww. pracy na rzecz Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- nie wyrażam zgody na opublikowanie manuskryptu mojej pracy doktorskiej z uwagi na zawarty w niej niejawnny charakter informacji

Przyjąłem do wiadomości fakt obowiązku niezwłocznego poinformowania Dziekanatu Wydziału Farmaceutycznego UMP o wysłaniu manuskryptu do wydawnictwa oraz przyjęciu publikacji do druku<sup>4</sup>. W przypadku niepoinformowania Dziekanatu w terminie o ww. faktach zezwalam Uniwersytetowi Medycznemu w Poznaniu na opublikowanie całości mojej pracy doktorskiej w WBC<sup>5</sup>.

.....  
Data i podpis

<sup>1</sup> niepotrzebne skreślić

<sup>2</sup> właściwe pola zaznaczyć

<sup>3</sup> należy wybrać jedną z trzech podanych niżej możliwości

<sup>4</sup> dotyczy wyłącznie sytuacji, w której autor rozprawy doktorskiej prosi o odroczenie publikacji manuskryptu w WBC z uwagi na zamiar opublikowania zawartych w niej wyników w czasopiśmie/czasopismach naukowych

<sup>5</sup> Art. 14, ust. 1, Ustawa o prawie autorskim i prawach pokrewnych z dnia 4 lutego 1994 r. (Dz.U. 1994 Nr 24 poz. 83)