



## Ispitivanje stabilnosti smeše za totalnu parenteralnu ishranu koja se priprema u bolničkoj apoteci

### Stability investigation of total parenteral nutrition admixture prepared in a hospital pharmacy

Dušica Mirković, Mirjana Antunović, Vesna Putić, Dragana Aleksić

Vojnomedicinska akademija, Institut za farmaciju, Beograd

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** U slučajevima kada bolesnici ne mogu peroralno, niti enteralno da se hrane, parenteralna ishrana je metoda lečenja koja omogućava uspešniji i brži oporavak, što značajno skraćuje hospitalizaciju, smanjuje cenu lečenja i stepen mortaliteta. Smeše za totalnu parenteralnu ishranu (TPI) složeni su sistemi koji sadrže rastvore amino kiselina, ugljenih hidrata, emulziju masti, makroelektrolite ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ), oligoelemente, hidro- i liposolubilne vitamine, heparin, insulin i vodu. S obzirom na pomenutu kompleksnost, posebnu pažnju treba obratiti na fizičko-hemijsku i mikrobiološku stabilnost mešavina zbog interakcija između komponenti, koje je ponekad vrlo teško analizirati. Cilj rada bio je da se ispita stabilnost smeše za TPI pripremljene u bolničkoj apoteci. **Metode.** Smeša za TPI izrađena je u laminarnoj komori, primenom tehnike aseptičnog rada, na osnovu definisanog redosleda dodavanja pojedinih komponenti i prema utvrđenim pravilima dodavanja aditiva u osnovne rastvore. Rastvori su prebačeni u sterilne višeslojne kese od etilen-vinil-acetata. Nakon izrade i laganog homogenizovanja, praćena je fizičko-hemijska i mikrobiološka stabilnost smeše u različitim vremenskim periodima. Procena fizičke stabilnosti smeše za TPI vršena je na osnovu vizuelnog pregleda, određivanjem pH vrednosti i određivanjem veličine kapi. Ispitivanje sterilnosti i prisustva pirogena izvršeno je po propisu Ph. Jug.V. **Rezultati.** Primenjenim fizičkim i mikrobiološkim postupcima pokazano je da se pripremljena smeša za TPI u toku 60 časova nije promenila u vizuelnom smislu, nije došlo do promene pH vrednosti, kao ni do promene veličine kapi emulzije. Kapi su bile manje od  $5\ \mu\text{m}$ , što je u skladu sa zahtevima većine farmakopeja. **Zaključak.** Praćenje stabilnosti smeše za TPI, pripremljene u bolničkoj apoteci, ukazuje da je ovaj preparat stabilan najmanje 60 časova posle pripreme.

#### Ključne reči:

ishrana, parenteralna, totalna; lečenje; lekovi, stabilnost; apoteka, bolnička.

#### Abstract

**Background/Aim.** In the cases when nutrition of patients can not be orally nor enterally performed, parenteral nutrition is a method of the therapy that provides more successful and rapid recovery. In that way, hospitalization can be significantly shorter, healing costs reduced and mortality minimized. Total parenteral nutrition (TPN) admixtures are the most complex systems which contain amino acids, carbohydrates, lipid emulsion, macroelectrolytes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ), oligoelements, hydro- and liposoluble vitamins, heparin, insulin and water. Concerning the mentioned complexity, special attention should be paid to physico-chemical and microbiological stability of a mixture, because of interactions among components, that can be very hard to analyze. The aim of this study was to investigate the problem of stability of TPN admixtures prepared in a hospital pharmacy. **Methods.** Admixture TPN was aseptically prepared in laminar air – flow environment on the basis of the specified order in supplementing components and additives to basic solutions. Solutions were kept in sterile multicompartiment ethylene-vinyl-acetate bags. After preparation and slow homogenization, TPN admixtures were submitted to physico-chemical and microbiological stability analyses in various period of time. The assessment of physical stability of TPN admixture was done on the basis of visual inspection, determination of pH value and measuring of particle size. The investigation of sterility and pyrogenic test were performed according to Ph. Yug. V regulations. **Results.** Physico-chemical and microbiological analyses were applied and no significant changes in visual sense, pH value and droplet size stability of the TPN admixture were observed during the period of 60 hours. The lipid droplets were smaller in size than  $5\ \mu\text{m}$ , that is the most common pharmacopoeia requirement. **Conclusion.** The results of our study confirmed that a TPN admixture prepared in a hospital pharmacy can be stored without stability loss for at least 60 hours.

#### Key words:

parenteral nutrition, total; therapeutics; drug stability; pharmacy service, hospital.

## Uvod

Ishrana je jedan od osnovnih preduslova za održavanje funkcija živih organizama. Zbog toga, jasno je da se posebna pažnja mora obratiti na podatak da je oko 20–30% od ukupno hospitalizovanih bolesnika neuhranjeno, bilo da su takvi primljeni u bolnicu ili su to postali u toku lečenja. Nutritivne potrebe mogu se obezbediti *per os* ishranom ukoliko je to moguće, enteralnom ishranom i parenteralnom ishranom. Ishrana bolesnih kvalitativno se ne razlikuje od ishrane zdravih; način hranjenja jedini je faktor koji ih razdvaja.

U poslednjih četrdesetak godina, totalna parenteralna ishrana (TPI), kao specifičan oblik intravenske ishrane, doživela je značajan napredak sa tehničkog, terapijskog i farmaceutskog aspekta.

Parenteralna ishrana se koristi u stanjima u kojima je onemogućena ishrana peroralnim putem, kada je organizam primoran da troši sopstveno tkivo u cilju nadoknade hranljivih supstrata.

Spektar bolesti i kliničkih stanja koje bezuslovno zahtevaju ishranu parenteralnim putem veoma je širok. Primarna indikacija za primenu TPI je kod bolesnika koji ne mogu da jedu, ne bi trebalo da jedu, ne žele da jedu ili ne mogu da jedu dovoljno. Uopšteno rečeno, TPI indikovana je kod oboljenja digestivnog trakta (inflamacijskih oboljenja creva, resekcija tankog creva, malapsorpcijskog sindroma, npr. *Morbus Crohn*, visokodrenažne fistule tankog creva, akutnog pankreatitisa, neadekvatnog nutritivnog unosa (povećane energetske potrebe, kao što su opekotine trećeg stepena, teške traume, politraume, sepsa), bolesnika koji su preživeli nekoliko tetanusa, hipoproteinemija, tumora i lezija centralnog nervnog sistema (moždana apopleksija, neurohirurški zahvati, koma), psiholoških faktora (psihogeno povraćanje, anoreksija nervoza, teška depresija), kod bolesnika sa lošim nutritivnim statusom koje je potrebno podvrgnuti hirurškom tretmanu, kod preoperativne pripreme kahektičnih bolesnika i u postoperativnom periodu radi zadovoljavanja povišenih energetskih potreba. Veoma važna oblast primene takvog načina ishrane je pedijatrija (ishrana prevremeno rođene dece i novorođenčadi sa teškim kongenitalnim anomalijama digestivnog trakta koje je moguće korigovati hirurškim putem, kao i odojčadi sa poremećenom resorpcijom iz digestivnog trakta<sup>1</sup>.

U novije vreme, pod konceptom TPI podrazumeva se obezbeđivanje svih hranljivih sastojaka neophodnih za normalno funkcionisanje tkiva i organa u jedinstvenoj mešavini, prema dnevnim individualnim potrebama bolesnika.

Mešavine za TPI složeni su sistemi emulzijskog tipa koji u jednoj dozi (*All in One*, *Big bag*, sve u jednom) sadrže rastvore amino-kiselina (esencijalne, semiesencijalne i neesencijalne), rastvore ugljenih hidrata (glukozu i fruktozu), emulziju masti, elektrolite ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ), oligoelemente, vitamine (hidro- i liposolubilne), heparin, insulin i vodu<sup>2,3</sup>.

S obzirom na činjenicu da su kvalitet i stabilnost nekog lekovitog proizvoda osnovni preduslovi za njegovu efikasnost, jasno je da se posebna pažnja mora obratiti na stabilnost mešavine za TPI koja sadrži preko 50 komponenti<sup>4</sup>.

U većim zdravstvenim ustanovama formiraju se posebne organizacijske jedinice i u njima timovi koje čine lekari kliničari različitih specijalnosti, odgovorni za procenu stanja uhranjenosti bolesnika i propisivanje režima intravenske ishrane, farmaceuti – specijalisti farmaceutske tehnologije koji izrađuju mešavine za TPI, dijetetičari koji učestvuju u proceni nutritivnog statusa bolesnika i propisivanju hrane i posebno obučene medicinske sestre<sup>5</sup>. Zjednički cilj je uspešniji i brži oporavak bolesnika, skraćanje hospitalizacije, a time i cene lečenja i, naravno, smanjenje stepena mortaliteta.

Cilj rada bio je da se u uslovima bolničke apoteke izrade smeše za TPI i ispituju neki od najvažnijih parametara koji definišu njihovu stabilnost.

## Metode

Smeša za TPI izrađena je na osnovu sastava prikazanog u tabeli 1. Kao izvor azota, odnosno amino kiselina, korišćen je Vamin® 14, preparat firme Fresenius Kabi. Od iste firme potiče i emulzija masti komercijalnog naziva Intralipid® 20%, kao i preparat fosfata (Addiphos®). Rastvori ugljenih hidrata (*Glucosi infundibile* 200 mg/ml i 500 mg/ml), kao i elektrolita (*Natrii chloridi concentrata ad infundibile* 100 mg/ml, *Kalii chloridi concentrata ad injection* 74,5 mg/ml, *Magnesii sulphas injection* 250 mg/ml i *Calcii chloridi injection* 100 mg/ml) proizvedeni su u bolničkoj apoteci Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

**Tabela 1**

**Sastav i energetska vrednost ispitivane smeše**

| Elementi smeše                   |        |
|----------------------------------|--------|
| Azot (g/l)                       | 5,83   |
| Amino kiseline (g/l)             | 35,42  |
| Glukoza (g/l)                    | 104,18 |
| Masti (g/l)                      | 41,67  |
| Natrijum (mmol/l)                | 33,34  |
| Kalijum (mmol/l)                 | 25,00  |
| Kalcijum (mmol/l)                | 1,67   |
| Magnezijum (mmol/l)              | 1,67   |
| Hloridi (mmol/l)                 | 49,17  |
| Fosfati (mmol/l)                 | 8,33   |
| Ukupna zapremina smeše (ml)      | 2399,6 |
| Energetska vrednost smeše (kcal) | 2350   |

Ispitivana smeša za TPI (tabela 1) izrađena je u laminarnoj komori po propisima tehnike aseptičnog rada, prema utvrđenim pravilima dodavanja aditiva (kako količine, tako i redosleda) u osnovne komponente. Najpre je izrađena osnovna smeša koja se sastoji od ugljenih hidrata i amino kiselina. Rastvori elektrolita ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ ) dodati su u rastvore amino kiselina, a fosfati u ugljene hidrate. Aditivi su dodavani u osnovne rastvore preko bakteriološkog filtra promera 0,22  $\mu\text{m}$ , a zatim je, korišćenjem vakuum aparata, sadržaj prebacivan u sterilne i apirogene kese od etilen-vinil-acetata<sup>2</sup>. Nakon zatapanja kese i lagane homogenizacije, kao završnog postupka, preparat je signiran. Stabilnost pripremljene smeše praćena je neposredno nakon izrade (nulto vreme), nakon 12 sati (period u kome se bolesniku infundira pripremljena smeša) i nakon 60 sati (48 sati čuvanja na 2–8 °C i 12 sati čuvanja na sobnoj temperaturi). Intervali is-

pitivanja odabrani su zbog neophodnosti primene ovih infuzionih sistema u toku perioda vikenda i praznika.

U ovom radu, akcenat je stavljen na određivanje uslova pod kojima se održava stabilnost smeše za TPI. Posebno su razmotreni aspekti fizičke i mikrobiološke stabilnosti smeše za TPI. Ispitivanje je obuhvatilo vizuelni pregled, merenje pH vrednosti, određivanje veličine kapi intaktne emulzije masti (Intralipid® 20%, Fresenius Kabi) i izrađene smeše u definisanom vremenu, kao i test sterilnosti i pirogenosti.

Vizuelna procena obavljena je na osnovu kriterijuma formiranja krema, agregata, flokulata ili odvajanja faza emulzije.

Određivanje pH vrednosti izrađene smeše vršeno je potenciometrijski, pomoću pH-metra (PHM61 „Radiometer“ – Kopenhagen)<sup>5-7</sup>.

Vizuelna procena je obavljena na osnovu kriterijuma formiranja krema, agregata, flokulata ili odvajanja faza emulzije<sup>8</sup>.

Merenje veličine kapi emulzije vršeno je mikroskopskom metodom pri uvećanju od 400 puta i razblaženju uzorka vodom za injekcije u odnosu 1:3. Obrada dobijenih rezultata obavljena je korišćenjem sistema za imidž analizu (*Image Analysis*). Kapi masti u parenteralnim emulzijama najčešće nisu pravilnog sfernog oblika i gotovo uvek razlikuju se međusobno po veličini, tako da je u svakom uzorku prisutna izvesna polidisperznost. Zbog toga se pri merenju ne može koristiti pojam veličina kapi, već širi pojam – raspodela veličina kapi.

Biološki testovi – ispitivanje sterilnosti i prisustva pirogenih supstancija izvršeno je po propisima Ph. Yug. V.

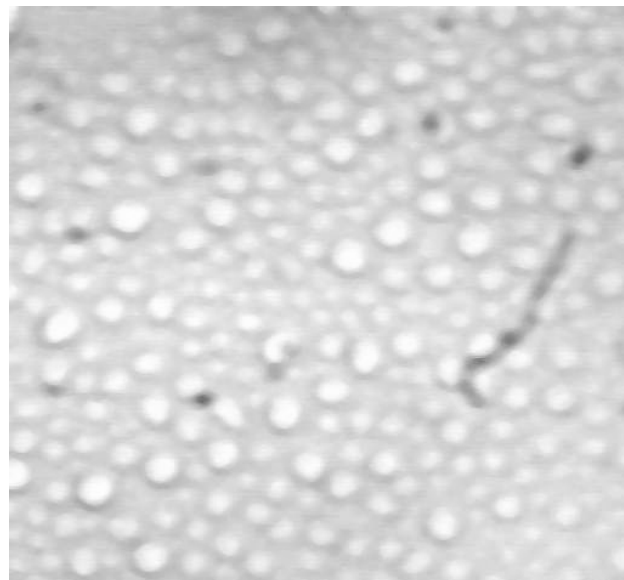
## Rezultati

Vizuelnim pregledom ispitivane smeše u definisanim vremenskim intervalima nije uočena promena homogenosti emulzije.

Merenjem pH vrednosti dobijeni su sledeći rezultati: u trenutku izrade pH vrednost bila je 5,75, posle 12 sati – 5,72, a nakon 60 sati takode 5,72 (tabela 2).

U tabeli 3 prikazana je vrednost merenja veličine kapi intaktne emulzije masti (Intralipid® 20%). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je maksimalna veličina kapi u intaktnoj emulziji masti 2 µm i da su najviše zastupljene kapi veličine od 0,5 µm do 1 µm (62,50%).

Pregledom tabele 3 i slike 1 koje prikazuju raspodelu veličina kapi smeše neposredno nakon izrade (nulto vreme, 0) uočava se da su procentno najviše zastupljene kapi veličine od 0,5 µm do 1 µm (64,42%).



Sl. 1 – Mikroskopski prikaz kapi ispitivane smeše za totalnu parenteralnu ishranu u trenutku izrade (nulto vreme)

**Tabela 2**  
pH vrednosti\* ispitivane smeše, kao i svih komponenti  
u različitim vremenskim intervalima

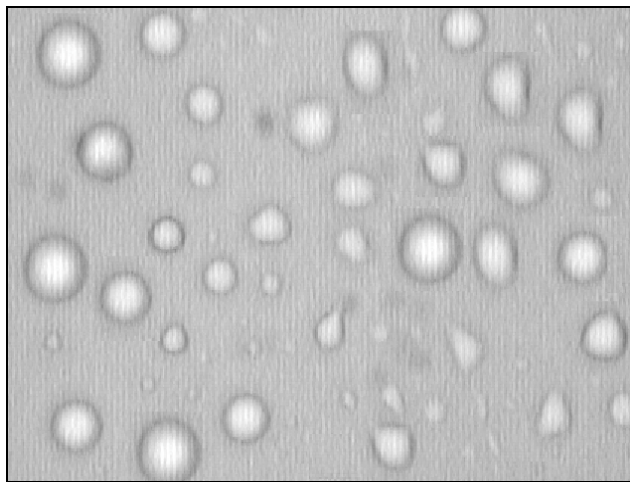
| Pripremljeni rastvor / korišćeni rastvor     | Vremenski interval (h) |        |         |
|----------------------------------------------|------------------------|--------|---------|
|                                              | 0                      | 0 + 12 | 48 + 12 |
| Smeša za totalnu parenteralnu ishranu        | 5,75                   | 5,72   | 5,72    |
| Vamin® 14 (Fresenius Kabi)                   | 5,60                   |        |         |
| Glucosi infundibile 200 g/l                  | 4,30                   |        |         |
| Glucosi conc. ad infundibile 500 g/l         | 3,85                   |        |         |
| Intralipid® 20% (Fresenius Kabi)             | 8,0                    |        |         |
| Natrii chloridi conc. ad infundibile 100 g/l | 6,50                   |        |         |
| Kalii chloridi conc. ad infundibile 74,5 g/l | 6,10                   |        |         |
| Calcii chloridi inj. 100 g/l                 | 5,75                   |        |         |
| Magnesiumi sulphatis inj. 250 g/l            | 6,40                   |        |         |

\* izraženo kao aritmetička sredina tri merenja

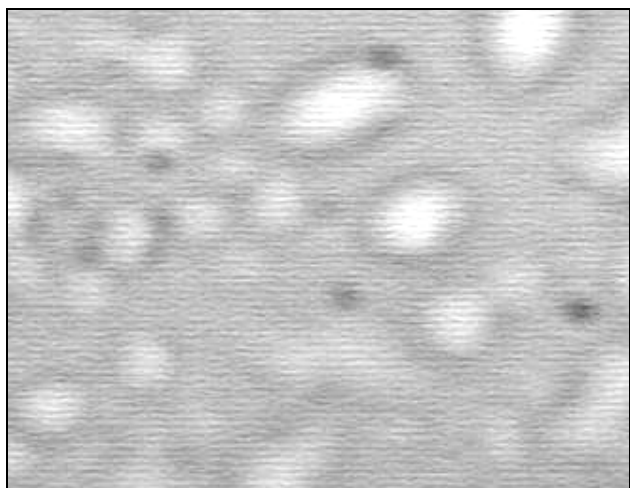
**Tabela 3**  
Procentna zastupljenost veličina kapi masti

| Veličina kapi masti (µm) | Intaktna emulzija (Intralipid® 20%) | Ispitivana smeša       |             |             |
|--------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------|-------------|
|                          |                                     | vremenski interval (h) |             |             |
|                          |                                     | 0                      | 0 + 12      | 48 + 12     |
| 0–0,5                    | 31,25                               | 22,12                  | 14,29       | –           |
| 0,5–1                    | 62,50                               | 64,42                  | 28,57       | 32,00       |
| 1–2                      | 6,25                                | 11,54                  | 42,86       | 48,00       |
| 2–5                      | –                                   | 1,92                   | 14,29       | 20,00       |
| $\bar{x} \pm SD$         | 0,59 ± 0,19                         | 0,76 ± 0,36            | 1,20 ± 0,72 | 1,49 ± 0,76 |

Iz slike 2 i tabele 3 (nulto vreme + 12 časova čuvanja na sobnoj temperaturi) i slike 3, kao i tabele 3 (48 časova čuvanja na 2–8 °C, + 12 časova čuvanja na sobnoj temperaturi) može se uočiti veća procentna zastupljenost agregata veličine od 1 µm do 2 µm (42,86% i 48,00%). Međutim, to su još uvek vrednosti koje se nalaze ispod graničnih 5 µm (Ph. Yug. IV), kao i ispod 10 i 25 µm (USP XXIII).



**Sl. 2 – Mikroskopski prikaz kapi ispitivane smeše za totalnu parenteralnu ishranu u vremenu 0 + 12 časova**



**Sl. 3 – Mikroskopski prikaz kapi ispitivane smeše za totalnu parenteralnu ishranu u vremenu 48 + 12 časova**

Ispitivana smeša pod svim uslovima čuvanja ostala je sterilna i apirogena.

### Diskusija

Uporedo sa razvojem saznanja o potrebama organizma za hranljivim materijama, kao i uticaju različitih oboljenja na nutritivni status bolesnika, mešavine za parenteralnu ishranu postajale su sve složenije. Kako su zahtevi podrazumevali da u njihovom sastavu budu prisutne sve hranljive komponente, tako je bilo sve teže postići i održati njihovu fizičko-hemijsku stabilnost i mikrobiološku ispravnost u toku deklarisanog roka upotrebe<sup>8,9</sup>.

Zbog svakodnevne primene intravenske ishrane, a posebno TPI i značaja koji imaju u medicini, zadaci postavljeni ciljem rada dali su rezultate koji su veoma korisni za praktičnu primenu.

Tabela 2 prikazuje pH vrednosti ispitivane smeše za TPI, kao i komponente koje ulaze u njen sastav. Može se uočiti da je smeša imala pH vrednost približnu onoj koju poseduje rastvor amino kiselina i da je ostala nepromenjena u ispitivanom vremenskom periodu. Rastvori glukoze su kisele pH vrednosti i, ukoliko bi se mešali sa emulzijom masti bez rastvora amino kiselina, brzo bi se alkalni pH emulzije masti sveo na kiselu pH i tako destabilizovao mešavinu. Poznato je da je elektrokinetički potencijal, zeta potencijal, faktor stabilnosti emulzija masti. U rasponu pH od 5,0 do 10,0 zeta potencijal iznosi 39 mV. Svaka promena pH vrednosti izvan ovog opsega dovodi do smanjenja zeta potencijala, tj. do smanjenja elektrostatičkih odbojnih sila između kapi masti, što uzrokuje njihovu agregaciju i, na kraju, dolazi do odvajanja faza<sup>10</sup>. Amino kiseline deluju zaštitno tako što se ubacuju u međuprostor ulje/voda i pojačavaju mehaničku barijeru koju čini sam emulgator, a takođe se svojim puferskim kapacitetom opiru svakoj promeni pH<sup>2</sup>.

Kao što je već napomenuto, stabilnost smeše za TPI praćena je vizuelnim pregledom i mikroskopskim merenjem promene veličine kapi emulzije. Prosečna veličina kapi u intaktnoj emulziji bila je 0,2–0,4 µm. Dodavanje elektrolita, kao i promena pH vrednosti emulzije, utiču na promenu veličine kapi emulzije<sup>11</sup>. Prema Ph. Yug. IV, gornja granica veličine masnih kapi u mešama za TPI je 5 µm. Teoretski, opasnost za parenteralno davanje predstavljaju čestice veće od 7 µm (prosečna veličina eritrocita) koje mogu dovesti do embolije.

Mada se u većini studija pokazuje da su emulzije, kao farmaceutski oblik, stabilne kada se nađu u smeši, postoje ograničenja koja se odnose na dodavanje elektrolita, a posebno viševalentnih katjona. U toku prošle decenije prezentovani su brojni radovi iz oblasti ispitivanja stabilnosti preparata za TPI, ali većina autora predlaže da se stabilnost svake izrađene smeše obavezno verifikuje i da dobijeni rezultati ne mogu biti opšteprihvaćeni<sup>4, 5, 8, 9, 11–13</sup>.

Distribucija veličina kapi i pouzdanost (stabilnost) intravenskih emulzija zavise od većeg broja promenljivih, od kojih su najvažnije količina elektrolita koji se dodaju i vreme koje protekne od trenutka izrade do trenutka primene smeše<sup>13</sup>.

Na osnovu rezultata merenja veličine kapi, jasno se vidi da u toku ispitivanog perioda dolazi do povećanja veličine kapi, odnosno da zastupljenost kapi većih dimenzija raste dužinom vremenskog intervala ispitivanja. Ova pojava može se objasniti prisustvom dodatnih elektrolita ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Mg}^{2+}$ ) koji neutrališu negativno naelektrisanje emulzionih kapi. U momentu njihovog minimalnog naelektrisanja, tj. kada je zeta potencijal 10–0 mV, odbojne sile između kapi slabe i one se udružuju u agregate, a to vodi ka destabilizaciji smeše. To je posebno potencirano prisustvom dvovalentnih katjona koji grade most između dve kapi masti. Reakcija se produžava i usložnjava spajanje kapi tokom vremena koje je proteklo od trenutka izrade smeše. Međutim, i u ovom slučaju, amino kiseline svojom sposobnošću da kompleksiraju

dvovalentne katjone smanjuju njihovu aktivnost i stabilizuju smešu<sup>14</sup>.

Prema našim iskustvima, TPI predstavlja efikasnu pomoćnu metodu u lečenju bolesnika, ali samo onda kada je indicovana i za bolesnika bezbedna i kada je izrađena kao fizičko-hemijski i mikrobiološki stabilna smeša.

### Zaključak

Dobijeni rezultati pokazuju da se smeša za TPI koja se priprema u bolničkoj apoteci i čuva prema definisanim pravilima može koristiti u toku 60 sati od promene. Ovaj period zadovoljava većinu potreba koje se sreću u praksi.

### L I T E R A T U R A

1. *Silberman H.* Parenteral and enteral nutrition. 2nd ed. San Mateo California: Appleton and Lange; 1989.
2. *Sobotka L, Allison S, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P.* Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Prague: House Galén; 2004.
3. *Driscoll DF.* Total nutrient admixtures: theory and practice. *Nutr Clin Pract* 1995; 10(3): 114–9.
4. *Sforzini A, Bersani G, Stancari A, Grossi G, Bonoli A, Ceschel GC.* Analysis of all-in-one parenteral nutrition admixtures by liquid chromatography and laser diffraction: study of stability. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24(5–6): 1099–109.
5. *Lee MD, Yoon JE, Kim SI, Kim IC.* Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition* 2003; 19(10): 886–90.
6. *Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Peterss H, Nebne J, Niemann W,* et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 151–7.
7. *Allwood MC, Kearney MC.* Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998; 14(9): 697–706.
8. *Austin P, Stroud M.* Prescribing adult intravenous nutrition. London: Pharmaceutical Press; 2007.
9. *Driscoll DF, Nebne J, Peterss H, Klütsch K, Bistran BR, Niemann W.* Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr* 2003; 22(5): 489–95.
10. *Washington C.* The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *Int J Pharm* 1990; 66: 1–21.
11. *Deitel M, Smith LC, Friedman KL, Lea PJ, Grant DJ, Giang HK,* et al. Physical stability of a total nutrient admixture for total parenteral nutrition. *Can J Surg* 1989; 32(4): 240–3.
12. *Driscoll DF, Nebne J, Peterss H, Franke R, Bistran BR, Niemann W.* The influence of medium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations. *Int J Pharm* 2002; 240(1–2): 1–10.
13. *Driscoll DF.* Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res* 2006; 23(9): 1959–69.
14. *Allwood MC.* Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition: from now to the future. *Nutrition* 2000; 16(7–8): 615–8.

Rad je primljen 15. I 2008.