

LAPSILLE EX TEMPORE -VALMISTETTAVIEN VARFARIINI- JA
SPIRONOLAKTONIKAPSELEIDEN ANNOSVAIHTELU JA SÄILYVYYSSEURANTA

Outi Siirola

Helsingin yliopisto

Farmasian tiedekunta

Teollisuusfarmasian osasto

Lokakuu 2013



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta Teollisuusfarmasian osasto		Laitos/Institution – Department Teollisuusfarmasian osasto	
Tekijä/Författare – Author Outi Siirola			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Lapsille ex tempore -valmistettävien varfariini- ja spironolaktonikapseleiden annosvaihtelu ja säilyvyysseuranta			
Oppiaine / Läroämne – Subject Teollisuusfarmasia			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu -työ		Aika/Datum – Month and year Lokakuu 2013	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 99
Tiivistelmä/Referat – Abstract			
<p>Eri-ikäisille ja -painoisille lapsille ei ole aina saatavilla sopivia kaupallisia lääkevalmisteita. Sairaala-apteekkeissa joudutaan valmistamaan näille nuorille potilaille sopivia annoksia ja lääkemuotoja ex tempore -valmistuksena. Suomessa lasten lääkintään on käytetty perinteisesti annosjauheita. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että osa lääkeaineesta tarttuu kiinni annosjauhekuoreen, eikä potilas saa kaikkea hänelle tarkoitettusta annoksesta. Annosjauheita paremmaksi lääkemuodoksi on ehdotettu kovia kapseleita, joihin pienemmän pinta-alan takia tarttuu vähemmän lääkeainetta.</p> <p>Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia täyttävätkö sairaala-apteekissa valmistetut Feton-kapselointilaitteella valmistetut varfariini- ja spironolaktonikapselit Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset. Tutkimuksessa verrattiin myös analyysivaakaan liitettävällä Quantos-kapselointilaitteella valmistettujen kapseleiden, annosjauheiden ja puhtaasta lääkeaineesta valmistettujen kapseleiden keskimääräistä lääkeainepitoisuutta ja annosvaihtelua Feton-laitteella kapseloitujen kapseleiden vastaaviin arvoihin. Lisäksi tutkittiin kapseleiden kolmen kuukauden säilyvyys.</p> <p>Sairaala-apteekissa valmistetaan samasta lääkeaineesta useita eri vahvuuksia lääkärin määräyksen mukaan. Tilatut vahvuudet voivat olla hyvin lähellä toisiaan, mutta tietoa kuinka hyvin pieniä pitoisuuseroja pystytään sairaala-apteekissa valmistamaan, ei ole ollut saatavilla. Kummastakin lääkeaineesta valmistettiin kaksi toisiaan lähellä olevaa pitoisuutta ja tutkittiin eroavatko ne tilastollisesti merkittävästi toisistaan.</p> <p>Valmisteiden lääkeainepitoisuudet tutkittiin korkean erotuskyvyn kromatografialla (HPLC). Näytteiden vesiaktiivisuuden muuttumisen tutkimiseen käytettiin Aqualab-vesiaktiivisuusmittaria.</p> <p>Kaikki kapseliet täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset. Kapseleiden lääkeainepitoisuuden havaittiin kuitenkin olevan tavoitepitoisuutta huomattavasti pienempi. Annosjauheiden ja kapseleiden lääkeainepitoisuuksissa ei näillä lääkeaineilla havaittu olevan juurikaan eroa, joten annosjauheiden korvaaminen kapseleilla on mahdollista. Varfariini- ja spironolaktonikapselit säilyivät huoneenlämmössä kolmen kuukauden ajan. Varfariinikapseleiden valmistaminen 0,1 mg ja spironolaktonikapseleiden valmistaminen 0,5 mg pitoisuuserolla oli mahdollista.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Lastenlääkintä, extempore-valmistus, kapselit, annosvaihtelu, varfariini, spironolaktoni, säilyvyysseuranta			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian tiedekunnan kanslia, Farmasian teknologian osaston käsikirjasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaajat: Niina Laihanen, Tiina Eränen, Anne Juppo			



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of pharmacy/ Industrial Pharmacy		Laitos/Institution– Department Division of Industrial Pharmacy	
Tekijä/Författare – Author Outi Siirola			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Uniformity of content and stability of extemporaneously compounded warfarin and spironolactone capsules for pediatric patients			
Oppiaine /Läroämne – Subject Industrial Pharmacy			
Työn laji/Arbetets art – Level Master's thesis		Aika/Datum – Month and year October 2013	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 99
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>There aren't always available suitable authorized drug products for different age and different weight pediatric patients. Hospital pharmacies have to prepare suitable doses and dosage form for these very young patients extemporaneously. In Finland oral powders are usually used in pediatric medication. In previous studies it has been found that part of drug dose sticks to paper of oral powder and the patient doesn't get the entire intended dose. It is suggested that hard capsules may be better dosage form than oral powders, because capsules have smaller area than oral powders, where the powder can stick.</p> <p>The aim of this study was to examine, whether warfarin- and spironolactone capsules prepared by hospital pharmacy meet European Pharmacopeia standards of uniformity of content. Capsules were compounded from commercial tablets and capsulated by Feton-capsulating device. In this study capsules manufactured with automatic capsule filling device attached to analytical balance, oral powders and capsules prepared from pure drug substance were also compared to capsules compounded from tablets. The three month stability of compounded capsules was also examined.</p> <p>In hospital pharmacy many different strengths are compounded from same drug substance, ordered by physician. Ordered strengths can be nearly identical, but whether the small differences in concentration can possibly be prepared in hospital pharmacy is unknown. From both drug substances two strengths with small difference in concentration were prepared and it was studied if statistically significant difference exists.</p> <p>The drug concentrations of preparations were measured by high performance chromatography (HPLC). Aqualab-water activity meter was used to study water activity of samples during the stability testing.</p> <p>Content uniformities of all capsule batches complied with test specified in the European Pharmacopeia. The drug concentrations of capsules were significantly lower than target concentrations. With these drug substances no difference, between the drug concentration of oral powder and capsules, was found. According to this study oral powders can be replaced by capsules. Warfarin and spironolactone capsules remain at least three months, when stored in room temperature. Warfarin capsules can be prepared accuracy of 0, 1 mg and spironolactone capsules accuracy of 0, 5 mg.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Paediatric medication, extemporaneous compounding, capsules, uniformity of content, warfarin, spironolactone, stability testing			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Office of faculty of pharmacy, Library of division of pharmaceutical technology			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Instructors: Niina Laihanen, Tiina Eränen, Anne Juppo			

SISÄLLYSLUETTELO:

1.	JOHDANTO	1
2.	LASTENLÄÄKETUTKIMUS	2
3.	LÄÄKEANNOKSEN MÄÄRITTÄMINEN LAPSILLA	5
3.1.	Lasten fysiologiset erot aikuisiin verrattuna	5
2.1.1.	Imeytymisvaiheen muutokset	5
2.1.2.	Jakautumisvaiheen muutokset	6
2.1.3.	Metaboliavaiheen muutokset	6
2.1.4.	Eritymisvaiheen muutokset	7
3.2.	Annoksen määrittäminen	7
4.	LASTENLÄÄKINNÄN KÄYTÖSSÄ OLEVAT MAHDOLLISUUDET	8
4.1.	Myyntiluvalliset valmisteet	9
4.2.	Myyntiluvan ulkopuolinen eli off label -käyttö	9
4.3.	Myyntiluvattomat valmisteet	10
4.3.1.	Ex tempore -valmisteet	11
4.3.2.	Apteekkien omavalmisteet	12
4.3.3.	Erityislupavalmisteet	12
4.3.4.	Erikoisvalmisteet	12
5.	LASTENLÄÄKINNÄN TÄMÄNHETKINEN TILANNE	13
5.1.	Euroopan unionin lastenlääkeasetus	14
5.2.	Lastenlääkeasetuksen vaikutukset	15
6.	LASTENLÄÄKINNÄSSÄ KÄYTETYT LÄÄKEMUODOT	16

6.1.	Nestemäiset lääke­muodot.....	17
6.2.	Annos­jauheet.....	19
6.3.	Kovat kapselit.....	20
6.4.	Tabletit	21
6.5.	Minitabletit.....	22
6.6.	Purutabletit	23
6.7.	Dispergoituvat tabletit.....	23
6.8.	Suussa hajoavat tabletit	24
6.9.	Suussa hajoavat kalvot	24
6.10.	Yhteen­veto lapsille kehitetyistä lääke­muodoista.....	24
7.	LAPSILLE SOVELTUVAT APUAINEET	25
7.1.	Yleistä apuaineista	25
7.2.	Lapsilla toksiset apuaineet apuaineryhmittäin	26
8.	APTEEKEISSA VALMISTETTAVIEN LÄÄKKEIDEN LAADUNVARMISTUS	
	28	
8.1.	Jakelutarkkuus.....	28
8.2.	Annos­vaihtelu	29
8.3.	Säilyvyys­seuranta.....	30
9.	KAUPALLISESTI SAATAVILLA OLEVAT VALMISTEET	31
9.1.	Spironolaktoni	31
9.2.	Varfariini	32
10.	TUTKITTAVIEN LÄÄKEAINEIDEN JA APUAINEIDEN OMINAISUUDET	
	34	
10.1.	Varfariinatrium	34
10.2.	Spironolaktoni	35
10.3.	Laktoosi	36

10.4.	Gelatiini	36
11.	KORKEAN EROTUSKYVYN NESTEKROMATOGRFIA	37
12.	TUTKIMUKSEN TARKOITUS	38
13.	MATERIAALIT JA MENETELMÄT	39
13.1.	Materiaalit.....	39
13.2.	Kapseleiden valmistaminen.....	40
13.2.1.	Kapseleiden valmistaminen tableteista hiertämällä	40
13.2.2.	Kapseleiden valmistaminen puhtaasta lääkeainejauheesta	41
13.2.3.	Kapseleiden valmistaminen automaattisella Quantos-kapselointilaitteella	42
13.2.4.	Annosjauheiden valmistaminen	44
13.3.	Jakelutarkkuus	45
13.4.	Annosvaihtelu.....	45
13.5.	Säilyvyysseuranta	45
13.6.	Analyysimenetelmät	46
13.6.1.	HPLC-laitteiston kuvaus	46
13.6.2.	Spironolaktonin pitoisuuden määrittäminen	46
13.6.3.	Varfariininatriumin pitoisuuden määrittäminen.....	48
13.6.4.	Näytteiden esikäsittely	49
13.6.5.	Annostelu nenämahaletkun kautta	51
13.6.6.	Vesiaktiivisuuden mittaaminen	52
14.	TULOKSET JA POHDINTA	53
14.1.	Analyysimenetelmän toimivuus	53
14.1.1.	Spironolaktoni	53
14.1.2.	Varfariininatrium.....	54

14.2.	Lähtöaineena käytettyjen tablettien lääkeainepitoisuus	54
14.2.1.	Spirix 25 mg -tabletit	54
14.2.2.	Marevan Forte 5 mg -tabletit.....	55
14.3.	Jakelutarkkuus	55
14.3.1.	Feton kapselointilaitteella kapseloitujen kapseleiden jakelutarkkuus... 55	
14.3.2.	Eri valmistusmenetelmien jakelutarkkuuksien vertailu	57
14.4.	Annosvaihtelu.....	58
14.5.	Pienten pitoisuuserojen valmistaminen	65
14.6.	Annosjauheiden ja kapseleiden vertailu	67
14.7.	Puhtaasta lääkeaineesta ja tableteista valmistettujen kapseleiden vertailu... 70	
14.8.	Automaattisella Quantos-kapselointilaitteella valmistetut kapselit.....	74
14.9.	Yhteenveto eri menetelmillä valmistetuista kapseleista ja annosjauheista ..	76
14.10.	Kapseleiden annostelu nenämahaletkun kautta	77
14.11.	Säilyvyysseuranta	79
14.10.1.	Lääkeaineiden säilyvyys	79
14.10.2.	Kapseleiden vesiaktiivisuus	81
15.	VIRHELÄHTEET	82
15.1.	Kapseleiden valmistuksen virhelähteet	82
15.2.	Analyysimenetelmän virhelähteet	83
15.3.	Näytteiden edustavuus.....	85
16.	JOHTOPÄÄTÖKSET	86
17.	KIRJALLISUUSLUETTELO:	88
18.	KUVALÄHTEET:.....	94

1. JOHDANTO

Lapsilla on oikeus tehokkaaseen, turvalliseen ja tieteellisesti tutkittuun lääkehoitoon samalla tavalla kuin aikuisilla. Suurta osaa lapsilla käytettävistä lääkkeistä ei ole kuitenkaan tutkittu lapsilla, johtuen kokeiden kalleudesta, eettisistä ongelmista, sekä pienestä potilasjoukosta (Pandolfini ja Bonati 2005). Lasten hoidossa joudutaankin usein käyttämään aikuisilla tutkittuja lääkkeitä pelkän käytännön kokemuksen perusteella, valmisteyhteenvedon ohjeiden vastaisesti ns. myyntiluvan ulkopuolisena off label -käyttönä. Suomessa Kuopion yliopistollisessa sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa 76 % vastasyntyneiden tehohoito-osastolla hoidetuista lapsista, joille oli määrätty lääkkeitä, käytti ainakin yhtä lääkettä myyntiluvan ulkopuolisesti (Lindell-Osuagwu ym. 2009).

Koska suurinta osaa lapsilla käytetyistä lääkkeistä ei ole rekisteröity lasten käyttöön, puuttuvat niistä myös lapsille soveltuvat annosmuodot (Standing ja Tuleu 2005). Lasten tarvitsema lääkeainemäärä on huomattavasti aikuisten tarvitsemaa pienempi ja vaihtelee lapsen painon tai kehon pinta-alan mukaan (Bartelink ym. 2006). Lapset tarvitsevat sellaisia lääkemuoja, joiden annosta on mahdollista muuttaa helposti tarvittaessa. Lisäksi lääkkeiden pitäisi olla miellyttäviä käyttää. Lasten lääkinnässä on huomioitava myös se, että kiinteiden annosmuotojen kuten tavallisten tablettien ja kapselien annostelu onnistuu usein vasta noin kuusivuotiaista lapsista alkaen (EMEA 2006). Erilaisten mini-, puru-, suussa sulavien ja poretablettien annostelu voi onnistua jo pienemmiltäkin lapsilta (Spomer ym. 2012).

Koska lasten tarvitsemia annosmuotoja ei ole riittävästi kaupallisesti saatavilla joudutaan sairaala-apteekeissa ja apteekeissa valmistamaan kaupallisista valmisteista lapsille sopivia lääkemuoja, kuten oraaliliuoksia, annosjauheita ja kapseleita jokaiselle potilaalle erikseen niin kutsuttuna ex tempore -valmistuksena (Brion ym. 2003). Ex tempore -valmisteisiin liittyy kaupallisia valmisteita suurempi riski lääkitysvirheisiin ja niiden tehosta ja säilyvyydestä ei aina ole riittäviä tietoja (Nahata ja Allen 2008). Riskeistä huolimatta ex tempore -valmistus on välttämätöntä lasten lääkinnän turvaamiseksi.

Lasten lääkkeiden parempaan tutkimukseen ja saatavuuteen on kiinnitetty viime vuosina erityistä huomiota maailmanlaajuisesti (Breitkreutz 2008). Euroopan Unionin lastenlääkeasetus vaatii lääkeyrityksiä tutkimaan uudet lääkeaineet myös lapsilla, mikäli lääkeaine katsotaan lapsille tarpeelliseksi (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006 lastenlääkkeistä). Lisäksi asetus tarjoaa palkkiota yrityksille, jotka tutkivat vanhojen lääkkeiden soveltuvuutta lapsille ja kehittävät niistä lapsille soveltuvia lääkemuotoja.

Kirjallisessa osassa pohditaan lastenlääketutkimuksen ja lastenlääkekehityksen erityispiirteitä, lastenlääkinnän nykytilannetta ja viimeaikaista kehitystä.

Tutkimustyön tarkoituksena oli tutkia Helsingin ja Uudenmaan sairaala-apteekissa (HUS-Apteekki) Feton-kapselointilaitteella lastenlääkintään valmistettavien varfariini- ja spironolaktonikapseleiden annosvaihtelua ja säilyvyyttä. HUS-Apteekissa on aikaisemmin valmistettu lapsille pääasiassa annosjauheita, mutta tutkimuksissa on havaittu annosjauhekuoreen jäävän huomattava määrä lääkeainetta, joten vaihtoehdoisen annosmuodon tutkiminen nähtiin tarpeelliseksi (Helin ym. 1998, Hepojoki 2007).

I KIRJALLISUUSKATSAUS

2. LASTENLÄÄKETUTKIMUS

Lastenlääkkeitä ei ole menneinä vuosikymmeninä tutkittu lapsilla, koska lasten altistamista lääketutkimuksille on pidetty epäeettisenä. Viimeaikoina lastenlääkkeiden vähäiseen tutkimukseen on kuitenkin havahduttu ja nykyään pidetään epäeettisenä käyttää lapsilla lääkkeitä, joita ei ole tutkittu asianmukaisesti lasten hoidossa (Yeung 2007).

Lasten lääkkeet täytyy kansainvälisesti harmonisoitujen ohjeiden mukaan tutkia viidellä erillisellä ikäryhmällä eli keskosilla, vastasyntyneillä, imeväisillä, leikki-ikäisillä ja murrosikäisillä (CPMP/ICH/2711/99). Usein tiettyä sairautta sairastavia lapsia on

vähän, jolloin tutkimustiedon kerääminen vaatii paljon aikaa ja rahaa (Lääketietokeskus 2006). Tällöin tutkimuksia tehdään monikeskustutkimuksina ympäri maailmaa.

Lastenlääketutkimuksen eettiset vaatimukset

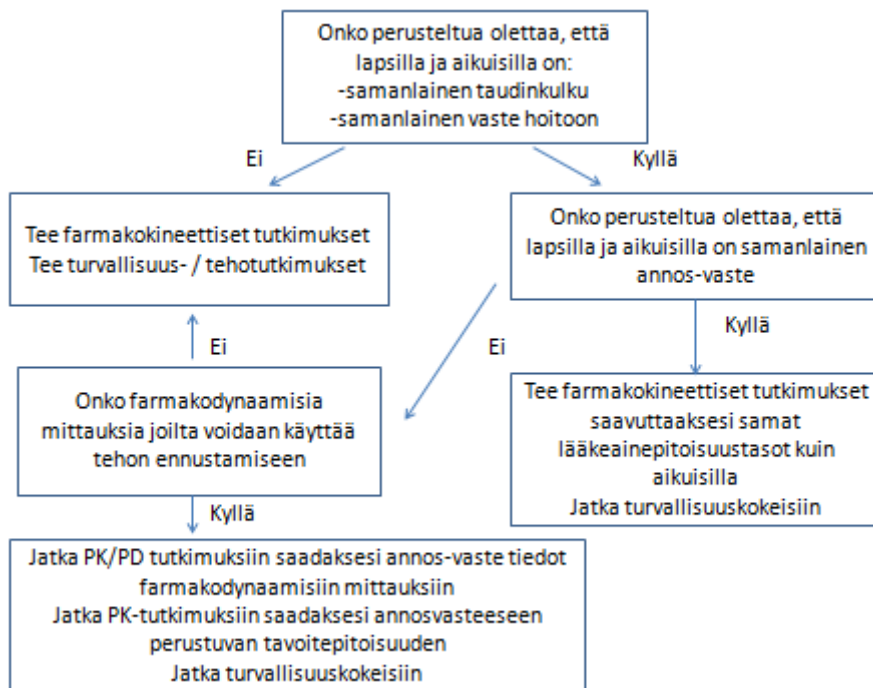
Lääketutkimuksen eettiset periaatteet perustuvat vuoden 1964 Helsingin julistukseen ja sen perusteella kehitettyihin hyviin kliinisen tutkimuksen toimintatapoihin (GCP) (Yeung 2007). Lapset eivät voi päättää osallistumisestaan lääketutkimukseen itse rajallisen ymmärryskykynsä takia, eivätkä kaikki pysty vielä ilmaisemaan omaa tahtoaan, jolloin vanhempien ja tutkijoiden tehtävänä on päättää onko tutkimuksen riski/hyöty suhde hyväksyttävä (Hoppu 2010). Yleisesti hyväksyttynä eettisenä periaatteena on suojella alaikäisiä. Eroina aikuisilla tehtäviin lääketutkimuksiin ovat: Lasten lääketutkimuksessa hyväksyttävä riski ei ole riittävä, vaan tutkimuksesta täytyy olla jotain lääketieteellistä hyötyä koehenkilölle, jolloin lastenlääketutkimusta voidaan tehdä vain kyseistä sairautta sairastavilla potilailta, ei terveillä vapaaehtoisilla. Tutkimukseen on saatava vanhempien tai laillisten huoltajien tietoinen suostumus, jonka tulee perustua alaikäiseen oletettuun tahtoon. Myös lapselle on annettava tutkimuksesta sellaista tietoa, jota hän pystyy ymmärtämään. Tutkimuksen riskeistä ja hyödyistä on kerrottava asianmukaisesti tutkimukseen osallistuville. Koehenkilöllä tai hänen vanhemmillaan on oikeus keskeyttää tutkimus niin halutessaan. Uutta lääkettä pitäisi verrata parhaaseen tämän hetken hoitoon eli potilasta ei saa jättää hoitamatta tutkimuksen aikana (Hoppu 2010). Tämä ei estä lumelääkkeen käyttöä niissä tapauksissa, joissa hoitoa ei vielä ole. Lumelääkettä voidaan käyttää myös tilanteissa, joissa se ei aiheuta koehenkilölle lisäriskiä tai peruuttamatonta haittaa.

Turhien kokeiden välttäminen

Koska lapsia ei saa altistaa turhaan lääketutkimuksille, kokeita, jotka on mahdollista tehdä aikuisilla, ei tule tehdä lapsilla (Yeung 2007). Lääkkeiden turvallisuuskokeet tehdään yleensä terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla, koska kokeiden riski on minimaalista suurempi, eikä tutkimuksesta ole odotettavissa lääketieteellistä hyötyä koehenkilölle (Lääketietokeskus 2006). Lääketutkimuksen toisessa vaiheessa tutkitaan mikä on tutkittavan lääkkeen tehokas ja turvallinen annos kullakin hoidettavalla ikäryhmällä, joten nämä tutkimukset on tehtävä myös lapsilla. Kolmannen vaiheen kokeissa tutkittavaa lääkettä verrataan parhaaseen saman taudin hoidossa käytettävään

lääkkeeseen tai lumelääkkeeseen, jos tautiin ei ole olemassa lääkettä. Jos kolmannen vaiheen tutkimukset on tehty jo aikuisilla, vaihetta ei tarvitse välttämättä toistaa lapsilla, ellei kyseessä ole pelkästään lasten sairauden hoitoon käytettävä lääke.

Kun sairaus etenee ja vastaa hoitoon lapsilla ja aikuisilla samalla tavalla ja lääkkeen farmakokinetiikka/farmakodynamiikka suhde on molemmilla samanlainen, suositellaan lapsilla tehtäväksi pelkästään farmakokineettiset- ja turvallisuustutkimukset annoksen määrittämiseksi (Kuva 1) (Yeung 2007). Näin voidaan vähentää lapsilla tehtäviä kokeita. Jos aikuisten farmakodynamiikkatutkimuksia ei voida suoraan ekstrapoloida aikuisista lapsiin, täytyy lapsilla tehdä myös farmakodynamiikkatutkimukset.



Kuva 1: Lastenlääketutkimuksen päätöspuu (mukailten Yeung 2007). Turhien kokeiden välttämiseksi lapsilla ei tehdä tutkimuksia, jotka on mahdollista tehdä aikuisilla. PK= farmakokinetiikka, PD= farmakodynamiikka

Turvallisuustutkimukset

Haittavaikutusten raportoinnissa käytetään ikään soveltuvia normaaleja laboratoriotutkimuksia ja kliinisiä tutkimuksia (Yeung 2007). Lasten kehittyvä elimistö

voi reagoida lääkkeisiin eri tavalla kuin aikuisten elimistö, joten myös poikkeuksellisiin haittavaikutuksiin on varauduttava. Lääkkeet voivat vaikuttaa myös pitkäaikaiseen kasvuun ja kehitykseen, joten pitkäaikainen seuranta on tarpeen näiden vaikutusten huomaamiseksi.

3. LÄÄKEANNOKSEN MÄÄRITTÄMINEN LAPSILLA

Lasten lääkeannosta ei voida arvioida pelkästään lapsen kokoon verraten, sillä lapset eivät ole pieniä aikuisia (Bartelink ym. 2006). Lapsen elimistön kehityksestä ja lääkeaineen ominaisuuksista riippuen annostelu voi vaihdella verrattuna aikuisten annosteluun. Lapsen elimistön kehitys vaikuttaa lääkeaineen imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja erittymiseen. Näistä syistä johtuen lääkkeiden vaikutukset ja vaikutusten kesto muuttuvat iän myötä. Jos annostelussa ei huomioida lapsen kehitystä annokset voivat olla liian suuria ja johtaa haittavaikutuksiin tai liian pieniä jolloin lääke ei vaikuta toivotulla tavalla. Lapsen elimistön kehittyessä lääkkeiden annokset muuttuvat, joten olisi tärkeää, että lastenlääkinnässä käytettävien lääkemuotojen annoksia pystyttäisiin helposti säätämään lapsen kasvaessa.

3.1. Lasten fysiologiset erot aikuisiin verrattuna

2.1.1. Imeytymisvaiheen muutokset

Vauvojen fysiologia eroaa monella tavoin aikuisten fysiologiasta (Bartelink ym. 2006). Erot voivat joko lisätä tai vähentää lääkeaineiden imeytymistä. Vauvojen vatsan pH on korkeampi kuin aikuisilla, jolloin vauvoilla heikkoja happoja olevat lääkeaineet imeytyvät aikuisia heikommin. Neutraalit ja emäksiset lääkeaineet imeytyvät puolestaan paremmin. Suolen seinämä on vauvoilla aikuisten suolen seinämää läpäisevämpi ja ensikierron metabolia hitaampaa kuin aikuisilla, joten lääkeaineet saattavat imeytyä

vauvoilla aikuisia paremmin. Toisaalta vatsan tyhjeneminen on hitaampaa ja suoliston läpikulkuaika lyhyempi, mitkä puolestaan heikentävät imeytymistä. Lääkeaineita, joilla on voimakas ensikierron metabolia, tulisi antaa vauvoille varoen, yliannostusten välttämiseksi.

Vauvojen ja erityisesti keskosten iho on aikuisten ihoa huomattavasti läpäisevämpää, jolloin iholle annostellut lääkkeet saattavat imeytyä myös systeemisesti (Bartelink ym. 2006). Tämä on otettava huomioon paikallishoitoon tarkoitettujen lääkkeiden annostelussa. Ominaisuutta voidaan myös hyödyntää antamalla systeemisesti vaikuttavia lääkeaineita transdermaalisesti.

2.1.2. Jakautumisvaiheen muutokset

Lasten elimistön vesipitoisuus (80–90 % ruumiinpainosta) on aikuisten vesipitoisuuteen (55–60%) verrattuna suuri (Bartelink 2006). Lapsilla on erityisen paljon solunulkoista nestettä (45 %), kun aikuisilla vastaava määrä on 20 %. Tämä johtaa aikuisia suurempaan lääkeaineen jakautumistilavuuteen. Solunulkoisen nesteen määrä korreloi hyvin kehonpinta-alaan ja pienen jakaantumistilavuuden omaavien lääkkeiden annoksen määrittämisessä voidaan käyttää kehonpinta-alaan perustuvaa menetelmää. Lääkeaineet, joiden jakaantumistilavuus on suuri (jotkut hydrofiiliset ja kaikki hydrofobiset yhdisteet) voidaan annostella lapsen painoon perustuen, sillä lääkeaineet sitoutuvat kudoksiin samalla tavalla kuin aikuisilla. Vastasyntyneillä on verenkierrössään vähemmän lääkeaineita sitovia proteiineja, jolloin vapaan lääkeaineen määrä verenkierrössä on aikuisia suurempi.

2.1.3. Metaboliavaiheen muutokset

Maksan vierasaineita metaboloivat entsyymit kypsyvät vasta syntymän jälkeen ensimmäisen elinvuoden aikana (Bartelink 2006). Metaboloivien entsyymien kypsyminen vaikuttaa huomattavasti lääkeaineen eliminaationopeuteen ja maksassa metaboloituvien lääkeaineiden annosta tulisi kasvattaa vähitellen iän karttuessa.

Entsyymien kypsyttyä metabolianopeuteen vaikuttaa maksan koko ja verenvirtaus sen läpi, jotka korreloivat hyvin kehonpinta-alaan. Lääkeainemetabolia on yli 2-vuotiailla lapsilla nopeampaa kuin aikuisilla.

2.1.4. Eritymisvaiheen muutokset

Munuaisten toiminta kehittyy kahden ensimmäisen elinvuoden aikana (Bartelink 2006). Keskosilla on täysiaikaisina syntyneitä lapsia pienempi munuaisten toimintakyky. Munuaisten toimintakykyä ei pystytä ennustamaan hyvin ruumiinpainon tai kehon pinta-alan avulla, vaan munuaisten toimintakyky on erikseen selvitettävä sopivan annoksen määrittämiseksi munuaisten kautta erittyvien lääkeaineilla.

3.2. Annoksen määrittäminen

Jakautumistilavuus määrittää lääkeaineen suurimman plasmapitoisuuden, mutta vain lääkeaineen puhdistuma vaikuttaa lääkeaineen vakaan tilan konsentraatioon (Bartelink 2006). Ensimmäisten annosten pitäisi perustua lääkeaineen jakautumistilavuuteen, jotta terapeutinen pitoisuus saavutettaisiin, mutta sen jälkeen annoksen määrityksen tulisi perustua lääkeaineen puhdistumaan.

Lääkkeiden annostelu voi perustua lapsen ikään, painoon, kehonpinta-alaan tai allometriseen menetelmään (Bartelink ym. 2006). Käytettävä menetelmä riippuu lääkeaineen farmakokineettisistä ominaisuuksista.

Käytettäessä ikää annosteluperusteena voidaan huomioida lapsen eri kehitysvaiheiden vaikutus farmakokinetiikkaan (Bartelink ym. 2006). Menetelmä on helppokäyttöinen, mutta ei ota huomioon samanikäisten lasten mahdollisia kehityseroja. Lapset luokitellaan tyypillisesti iän mukaan keskosiin, vastasyntyneisiin (0-27 päivää), vauvoihin (1-23 kuukautta), lapsiin (2-11 vuotta) ja nuoriin (12-18 vuotta) (EMEA 2006).

Ruumiinpainoon perustuvaa annostelua voidaan käyttää lääkeaineilla, jotka sitoutuvat suurimmaksi osaksi kudoksiin esim. hydrofobisilla ja joillakin hydrofiilisillä lääkeaineilla (Bartelink ym. 2006). Ruumiinpainoon perustuvien menetelmien heikkoutena voidaan pitää sitä, että lääkeaineen erittyminen virtsaan suhteessa painoon voi olla lapsilla aikuisia nopeampaa, mikä voi johtaa lääkkeiden aliannosteluun. Toisaalta vastasyntyneiden lääkeaineiden erittyminen virtsaan suhteessa painoon on muita lapsia vähäisempää.

Kehon pinta-alaan perustuva annostelu perustuu fysiologisten prosessien nopeuden ja kehonpinta-alan väliseen suhteeseen (Bartelink 2006). Kehon pinta-ala korreloi hyvin myös solunulkoisen nesteen määrään. Menetelmää voidaan käyttää erityisesti hydrofiilisten lääkeaineiden, joilla on pieni jakaantumistilavuus, annoksen määrittämiseen. Näin lasketut annokset ovat 12-vuotiailla noin 1,2 kertaa suuremmat ja 2-vuotiailla noin 1,7 kertaa suuremmat kuin ruumiinpainoon perustuvalla menetelmällä lasketut annokset.

Allometrisessä menetelmässä pyritään löytämään farmakokineettisen suureen ja esimerkiksi lapsen painon välille matemaattinen regressioyhteys (Bartelink ym. 2006). Menetelmää on käytetty prekliinisissä kokeissa ennustamaan lääkeaineen käyttäytymistä eri eläinlajeissa. Menetelmän tulokset vastaavat kehon pinta-alaan perustuvan menetelmän tuloksia. Allometrinen menetelmä on kehon pinta-alaan perustuvaa menetelmää helpompi, koska lapsen pituutta ei tarvitse mitata. Menetelmää voidaan käyttää vain yli 8-vuotiaiden lääkeannoksen määrittämiseen, sillä sitä nuorempien elimistön kehittyminen on vielä kesken.

4. LASTENLÄÄKINNÄN KÄYTÖSSÄ OLEVAT MAHDOLLISUUDET

Lasten lääkintä on yleistä, suomalaisista alle 12-vuotiaista lapsista 17 % käyttää ainakin yhtä lääkärin määräämää reseptilääkettä (Ylinen ym. 2010). Lapsilla tulisi ensisijaisesti käyttää lääkevalmisteita, jotka ovat tutkittuja ja turvallisia lapsilla eli toisin sanoen lääkkeitä, joilla on myyntilupa hoidettavalle ikäryhmälle ja hoidettavaan sairauteen

(Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006 lastenlääkkeistä). Lisäksi lääkevalmisteen tulisi soveltua lääkemuodoltaan lasten lääkintään. Monissa tapauksissa tällaista lääkevalmistetta ei ole saatavilla ja lapsen hoidon turvaamiseksi joudutaan käyttämään vaihtoehtoisia hoitokeinoja (Standing ja Tuleu 2005, Nahata ym. 2008). Vaihtoehtoina on käyttää aikuisille rekisteröityä lääkevalmistetta myyntiluvan ulkopuolisesti (off label) tai käyttää myyntiluvattomia valmisteita, joihin sisältyvät erikoisluvalliset valmisteet ja apteekissa tai sairaala-apteekissa lääkärin ohjeen mukaan valmistettavat ex tempore -valmisteet. Joissakin maissa, esimerkiksi Englannissa valmistetaan oraaliliuoksia ja -suspensioita erikoisvalmisteina (specials) lääkkeiden hyviä tuotantotapoja noudattavissa tehtaissa ilman varsinaista myyntilupaa (Standing ja Tuleu 2005).

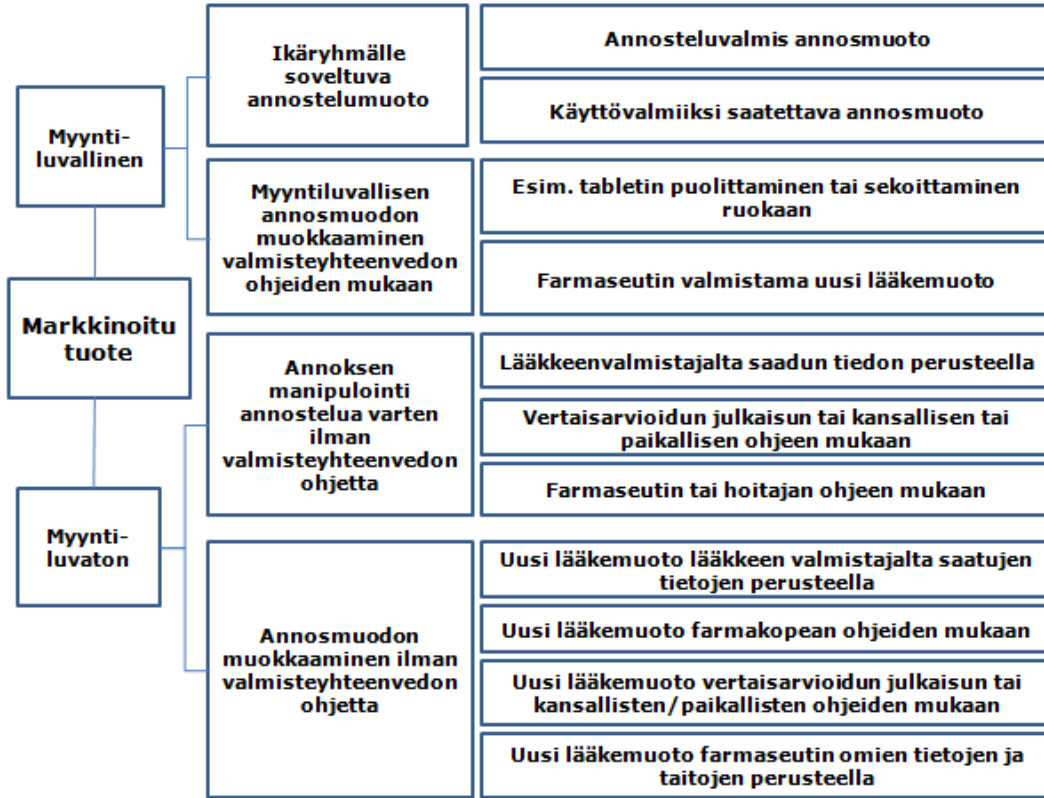
4.1. Myyntiluvalliset valmisteet

Myyntiluvalliset valmisteet on rekisteröity käytettäväksi hoidettavan potilaan ikäryhmälle, tiettyyn indikaatioon ja lääkettä käytetään valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella (Ernest ym. 2012). Lisäksi valmisteyhteenvedossa voi olla kerrottu kuinka lääke on mahdollista antaa lapselle esim. voidaanko lääke sekoittaa johonkin tiettyyn ruokaan tai voidaanko lääkemuotoa muokata (Kuva 2). Myyntiluvallisilla valmisteilla on näyttö tehosta ja turvallisuudesta hoidettavalla potilasryhmällä, joten ne ovat suositeltavin vaihtoehto lasten lääkintään.

4.2. Myyntiluvan ulkopuolinen eli off label -käyttö

Myyntiluvan ulkopuolisella käytöllä tarkoitetaan myyntiluvallisten valmisteiden käyttöä valmisteyhteenvedon ohjeiden vastaisesti (Neubert ym. 2008). Läkettä voidaan käyttää esimerkiksi muun kuin valmisteyhteenvedossa mainitun sairauden hoitoon, eri ikäryhmälle, poikkeavalla annostuksella, kontraindikaatioiden vastaisesti tai lääke annostellaan toista annostelureittiä mihin se on alun perin tarkoitettu. Myyntiluvan ulkopuolisesti käytettyjen lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu kyseisillä

potilasryhmillä. Lääkeyritykset eivät saa mainostaa lääkkeiden myyntiluvan ulkopuolista käyttöä.



Kuva 2: Markkinoitujen lastenlääkkeiden luokittelu myyntiluvalliseen ja myyntiluvattomaan käyttöön (mukaiillen Ernest ym. 2012). Annosmuodon muokkaamisella tarkoitetaan esimerkiksi oraalisuspension valmistamista hierretyistä tableteista.

4.3. Myyntiluvattomat valmisteet

Myyntiluvattomiksi valmisteiksi voidaan katsoa sairaala-apteekissa tai apteekissa valmistetut ex tempore -valmisteet, erityislupavalmisteet ja erikoisvalmisteet (Ernest ym. 2012, Fimea 2012). Myyntiluvattoman valmisteen määritelmä vaihtelee lähteestä riippuen. Myyntiluvattomiksi valmisteiksi pitäisi sanoa vain sellaisia valmisteita, joilla ei ole myyntilupaa ihmisellä (Neubert ym. 2008). Jos lääkevalmisteella on myyntilupa

ja sitä käytetään valmisteyhteenvedon vastaisesti, puhutaan myyntiluvan ulkopuolisesta ns. off label -käytöstä.

4.3.1. Ex tempore -valmisteet

Ex tempore -valmisteet ovat sairaala-apteekissa tai apteekissa valmistettuja lääkevalmisteita, jotka valmistetaan yhden potilaan tarpeiden mukaisesti, kun sopivaa valmistetta ei ole kaupallisesti saatavilla (Brion ym. 2003). Aikuisille tarkoitettuja kiinteitä lääkevalmisteita voidaan muokata esimerkiksi annosjauheiksi, kapseleiksi, oraaliliuoksiksi tai suspensioiksi, jotka sopivat paremmin lasten lääkintään. Joskus on myös tarpeen käyttää injektioiksi tarkoitettua lääkemuotoa suunkautta (Nunn 2003). Ex tempore -valmisteiden valmistamisen pitäisi perustua ensisijaisesti myyntiluvan haltijan antamiin tietoihin, mutta niiden puuttuessa myös kansallisia tai talon sisäisiä ohjeistoja ja farmaseutin omaa osaamista voidaan käyttää apuna (Kuva 2) (Ernest ym. 2012). Ex tempore -valmistuksena valmistettavat lääkemuodot vaihtelevat paljon sen mukaan mitä lääkemuotoa tietyssä sairaalassa tai maassa on totuttu tekemään (Brion ym. 2003). Esimerkiksi Suomessa ja Italiassa valmistetaan paljon annosjauheita, kun taas Englannissa ja Ruotsissa tehdään paljon oraaliliuoksia ja Ranskassa ja Sveitsissä kapseleita.

Ex tempore -valmisteiden säilyvyyttä ja annosvaihtelua ei pystytä aina tutkimaan, eikä tietoja varsinkaan lääkkeen biologisesta hyväksikäytettävyydestä ole saatavilla (Standing ja Tuleu 2005). Ex-temporevalmisteiden riskeinä ovat huono formulaatio, inhimilliset virheet, raaka-aineiden laatu ja pitoisuuden vaihtelu (Kalsi 2013). Kun oraaliliuoksia valmistetaan kaupallisista valmisteista voivat tablettien apuaineet tehdä liuoksista monimutkaisia ja heikentää niiden säilyvyyttä (Glass ja Haywood 2006). Inhimilliset virheet voivat olla esimerkiksi laskuvirheitä tai väärän raaka-aineen käyttämistä (Kalsi 2013). Yhdysvaltojen lääkeviraston (FDA) tutkimusten mukaan apteekeissa valmistettujen lääkevalmisteiden pitoisuus poikkesi etikettiin merkitystä noin kolmasosassa tutkituista tuotteista (FDA 2006).

4.3.2. Apteekkien omavalmisteet

Apteekit ja sairaala-apteekit voivat valmistaa lääkevalmisteita varastoon, jolloin puhutaan apteekkien omista lääkevalmisteista (Fimean määräys 6/2011 apteekkien lääkevalmistuksesta). Näistä varastoon valmistettavista valmisteista on tehtävä ennakoilmoitus Fimeaan vähintään kaksi kuukautta ennen valmisteen käyttöönottoa. Ilmoituksesta on käytävä ilmi mm. käytetyt raaka-aineet, valmistusohje, laatuvaatimukset, valmisteen laadunvalvonta ja säilyvyystutkimusten tulokset tai muu selvitys valmisteen kelpoisuusajan määrytymisestä.

4.3.3. Erityislupavalmisteet

Erityislupavalmisteet ovat valmisteita, joilla on myyntilupa jossain muussa maassa, mutta valmistaja ei ole hakenut tai saanut myyntilupaa Suomessa tai valmiste ei ole Suomessa kaupan (Fimea 2012). Erityislupaa voidaan hakea, kun sairauteen ei ole saatavilla muuta hoitoa tai hoidot eivät toimi toivotusti. Erityislupavalmisteiden mainostaminen on kiellettyä ja tieto muissa maissa saatavilla olevista lapsille rekisteröidyistä valmisteista ei välttämättä välity hoitaville lääkäreille (Brion ym. 2003).

4.3.4. Erikoisvalmisteet

Erityisesti Englannissa liuosmuotoisia lapsille soveltuvia nestemäisiä lääkevalmisteita valmistetaan lääkkeiden hyviä tuotantotapoja noudattavissa tehtaissa (Standing ja Tuleu 2005). Näillä erikoisvalmisteilla ei ole myyntilupaa, mutta niille on tehty annosvaihtelu- ja säilyvyysseurantakokeet. Teho-, turvallisuus- ja biologisen hyötyosuuden kokeita ei näillä valmisteilla ole kuitenkaan tehty. Erikoisvalmisteilla on usein suhteellisen lyhyt säilyvyysaika ja niiden hinnat ovat perinteisiä ex tempore -valmisteita huomattavasti kalliimpia, joten valmisteiden pitäminen sairaala-apteekin varastossa ei ole aina mahdollista. Myyntiluvattomia erikoisvalmisteita ei saa markkinoida, joten kaikilla

lapsia hoitavilla yksiköillä ei ole välttämättä tietoa saatavilla olevista valmisteista. Näistä syistä englantilaisissa sairaala-apteekeissa tehdään ex tempore-valmisteita myös lääkeaineista joista olisi saatavilla erikoisvalmiste.

Erikoisvalmisteiden asemaa on kritisoitu, koska niiden markkinoilla olo saattaa vähentää lääketeollisuuden halukkuutta kehittää myyntiluvallisia valmisteita (Breitkreuz 2008). Erikoisvalmisteita ei saa viedä toiseen EU-maahan, koska niillä ei ole myyntilupaa.

5. LASTENLÄÄKINNÄN TÄMÄNHETKINEN TILANNE

Lääkeyritykset ovat olleet menneinä vuosina haluttomia kehittämään lastenlääkkeitä. Syiksi on arveltu rajoitettua ja pientä markkina-aluetta, lapsilla tehtävien kliinisten tutkimusten kalleutta ja haastavuutta, eettisiä ongelmia sekä yritysten pelkoa aikuisten valmisteiden markkinoille tulon viivästymisestä (Nahata ja Allen 2008). Lisäksi yritykset ovat poistaneet markkinoilta nestemäisiä lasten lääkkeitä vähäisen kysynnän takia (Nunn 2003). Vain 33 % aikuisille vuosina 1995-2005 rekisteröidyistä uusista lääkkeistä rekisteröitiin myös lapsille (Ceci ym. 2006). Vuonna 2000 noin 50 % eurooppalaisissa sairaaloissa hoidetuista lapsipotilaista hoidettiin lääkkeellä, jota ei ole rekisteröity lasten käyttöön (Conroy ym. 2000). Hankalimmassa tilanteessa ovat kaikkein nuorimmat: keskoset ja vauvat, joilla on vain hyvin harvoin tehty kliinisiä kokeita. Suomessa tehdyn tutkimuksen mukaan vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetuista potilaista 76 prosentilla lääkärin määräämiä lääkkeitä käyttäneistä potilaista käytettiin ainakin yhtä lääkettä myyntiluvan ulkopuolisesti, vastaavan luvun ollessa lasten yleisosastolla 61 % ja lasten kirurgisella osastolla 90 % (Lindell-Osuagwu 2009). Maailmalla vastasyntyneiden teho-osastoilla myyntiluvan ulkopuolisten lääkkeiden osuus kaikista lääkkeistä oli 55-88 % välillä ja lastenosastoilla 16-62 % välillä (Paldofini ja Bonati 2005)

Lastenlääkinnän tilanteen parantamiseksi Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA antoi asetuksen lasten lääkkeistä vuonna 1997 (Breitkreutz 2008). Euroopan

lääkevirasto EMEA antoi lastenlääkeasetuksen vuonna 2007 (EY/1901/2006 2006). Myös maailman terveysjärjestö WHO on kampanjoinut lastenlääkityksen kehityksen puolesta "Better medicines for children" -ohjelmallaan (Finney 2011).

5.1. Euroopan unionin lastenlääkeasetus

Euroopan lastenlääkeasetuksen (EY N:o 1901/2006) tavoitteena on artiklan 4 mukaan:

- 1) Helpottaa lapsille tarkoitettujen lääkkeiden kehittämistä ja parantaa niiden saatavuutta.
- 2) Varmistaa, että lasten hoitamiseen tarkoitettuja lääkkeitä koskeva eettinen tutkimustoiminta on korkealaatuista.
- 3) Varmistaa, että lasten lääkkeet hyväksytään asianmukaisesti käytettäväksi lasten hoitoon.
- 4) Parantaa käytettävissä olevia tietoja lääkkeiden käytöstä lapsiväestön eri ryhmissä.

Asetut tavoitteet tulisi saavuttaa ilman tarpeettomia lapsiin kohdistuvia kliinisiä tutkimuksia ja viivyttämättä lääkkeiden hyväksymistä muiden ikäryhmien hoitoon.

Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi lainsäädäntöön luotiin velvoitteita, tukitoimia ja kannustimia. Lääketeollisuuden velvollisuutena on tehdä kaikista uusista lääkeaineista lastenlääkkeiden kehityssuunnitelma (Paediatric Investigation Plan, PIP) lääkekehityksen varhaisessa vaiheessa, jonka noudattamisesta palkitaan kuuden kuukauden lisäsuojatodistuksella.

Suuri osa lapsilla käytetyistä lääkkeistä on patenttisuojan ulkopuolella, eikä yrityksillä ole ollut kiinnostusta tutkia näitä lääkkeitä lapsilla, eikä kehittää näistä lapsille soveltuvia lääkemuotoja. Näiden lääkkeiden tutkimiseksi luotiin uusi lastenlääke myyntilupa (Paediatric-use marketing authorisation, PUMA). Lääkeyrityksen on mahdollista saada kymmenen vuoden mittainen tietosuoja tuotteelleen, kun se tutkii lääkkeen lapsilla ja kehittää siitä heille sopivan lääkemuodon. Patenttisuojamattomien lastenlääkkeiden tutkimukseen on myös mahdollista saada yhteisön rahoitusta.

Tukitoimena Euroopan lääkevirastoon EMEA:an perustettiin lastenlääkekomitea (PDCO), jonka tehtävänä on arvioida ja hyväksyä lasten lääkkeitä koskevat tutkimussuunnitelmat, myöntää tarvittaessa lykkäystä PIP:n toteuttamiseen tai myöntää poikkeuslupa ettei lasten lääketutkimusta tarvitse tehdä. Lisäksi komitea antaa yrityksille tieteellistä apua lastenlääkintään liittyvissä asioissa.

Lastenlääkkeisiin liittyvän tiedon lisäämiseksi lastenlääkkeiden lääketurvatoimintaa pyrittiin tehostamaan. EU:n luettelo lasten terapeuttisista tarpeista auttaa kohdentamaan tutkimusta tärkeisiin asioihin. Tutkimus- ja kehittämistyötä varten perustettiin EU:n laajuinen tutkija- ja tutkimuskeskusverkosto. Tiedon lisäämiseksi ja turhien kliinisten kokeiden välttämiseksi kaikki lapsilla tehtävät kliiniset tutkimukset raportoidaan lääketutkimustietokanta EudraCT:hen.

Lasten lääkkeiden kehityssuunnitelma

Lääkeyrityksen, joka hakee myyntilupaa Euroopassa, on tehtävä lastenlääkkeiden kehityssuunnitelma, joka sisältää yksityiskohtaiset tiedot lääkkeen suunnitellusta kehityksestä ja kliinisistä kokeista eri-ikäisillä lapsiryhmillä. Lisäksi suunnitelmaan on kirjattava eri-ikäryhmille soveltuvien lääkevalmisteiden kehitysstrategiat. Suunnitelmaa ei erityistapauksissa tarvitse tehdä lääkkeille, joilla ei katsota olevan käyttöä lapsiväestössä esim. Alzheimer-lääkkeistä tai lasten käyttöön soveltumattomista lääkeaineista.

5.2. Lastenlääkeasetuksen vaikutukset

Lastenlääkeasetuksen oltua voimassa 5 vuotta 70 %:lle uusista lääkeaineista on tehty lastenlääkkeiden kehityssuunnitelma, loput 30 % on vapautettu suunnitelman tekemisestä (EMA 2012). Useille yrityksille on kuitenkin myönnetty lykkäyksiä lasten lääketutkimusten aloitukseen. Lapsilla tehtävät lääketutkimukset ovat lisääntyneet vain vähän 8,2 prosentista 9,4 prosenttiin kaikista lääketutkimuksista.

Vuoden 2011 loppuun mennessä 29 lastenlääkkeiden kehityssuunnitelmaa oli toteutettu, joiden seurauksena myyntilupiin kirjattiin uusi lapsia koskeva indikaatio 24 lääkkeeseen ja uusi lääkemuoto lasten käyttöön seitsemälle lääkkeelle (EMA 2012).

Patenttivapaista lääkkeistä kehitetään 20 lääkettä lasten käyttöön. Näistä seitsemän lääkkeen lastenlääkkeiden kehityssuunnitelmaa on hyväksytty (EMA 2012). Yhtään PUMA -myyntilupaa ei ole kuitenkaan vielä hyväksytty.

Ongelmana on lastenlääketutkimukseen tarvittavan tietotaidon puuttuminen (Milne ja Bruss 2008). Harvoilla alan osaajilla on menossa samanaikaisesti useita tutkimuksia, eikä tutkimuksiin riitä tarpeeksi potilaita, kun sama potilas ei voi samanaikaisesti olla useammassa lääketutkimuksessa.

Läakeyrikykset voivat kehittää lapsille soveltuvat formulaatit ja tehdä tarvittavat lasten lääketutkimukset viranomaismääräysten mukaisesti, mutta ne eivät välttämättä tuo tuotteita markkinoille (Milne ja Bruss 2008). Syynä voi olla se, että pieni menekkisten tuotteiden logistiikkakulut ovat suuret. Lisäksi liuosmuotoiset valmisteet säilyvät vain vähän aikaa ja tuotteet voivat vanhentua tukkuliikkeiden varastoihin, joista tukku vaatii korvauksen.

Tietoisuus lapsille soveltuvien lääkemuuotojen ja lapsilla tehtyjen lääketutkimusten tarpeesta on lisääntynyt. Lasten lääkinän parantamiseksi on tehty paljon työtä lainsäädäntötasolla, mutta sen vaikutukset ovat nähtävissä vasta pitemmän ajan kuluessa. Lastenlääketutkimus vaatii edelleen panostuksia tutkijoiden koulukseen ja tutkimusten rahoitukseen.

6. LASTENLÄÄKINNÄSSÄ KÄYTETYT LÄÄKEMUODOT

Lasten lääkkeiden pitäisi olla hoidettavalle ikäryhmälle soveltuvia (EMEA 2006). Annosta pitäisi pystyä säätämään joustavasti potilaan painon tai iän perusteella. Lääkkeen annostelun tulisi olla helppoa ja turvallista. Jotta lapsi suostuu ottamaan lääkkeen, täytyy myös lääkkeen ulkonäön, hajun, suutuntuman ja maun olla miellyttäviä. Lääkemuuotoa ja annostelureittiä valittaessa on luonnollisesti otettava huomioon myös lääkeaineen ominaisuudet, terapeuttiset vaatimukset ja käytössä olevat valmistusmenetelmät (Stoltenberg ym. 2010). Vastasyntyneiden hoidossa ja hätätilanteissa parenteraaliset valmisteet ovat ensisijaisia lääkemuuotoja (Krause ja

Breitkreutz 2008). Parenteraalisistakaan valmisteista ei ole aina saatavilla vastasyntyneille sopivia vahvuuksia ja valmisteita joudutaan laimentamaan (Choonara ja Nunn 2006). Kun parenteraalisia valmisteita ei ole saatavilla nesteeseen liuotettuja lääkkeitä annetaan nenämahaletkun kautta.

Vanhemmilla lapsilla ja pitkäaikaissairauksien hoidossa käytetään yleensä suunkautta otettavia lääkemuotoja. Alle kouluikäisillä lapsilla suositelluimpia suunkautta annettavia lääkemuotoja ovat nestemäiset ja jauhemaiset formulaatit (EMEA 2006). Lapsen kasvaessa myös kiinteiden valmisteiden kuten tablettien ja kapseleiden ottaminen onnistuu. Perinteisten valmisteiden rinnalle on kehitetty myös uusia lääkemuotoja, kuten suussa liukenevia tabletteja, purukumeja, minitabletteja ja suussa liukenevia kalvoja (Stoltenberg ym. 2010).

Kehitysmaissa lastenlääkeformulaatioille on omat vaatimuksensa (Finney 2011). Oraaligesteet säilyvät huonosti korkeissa lämpötiloissa, joten kiinteät lääkemuodot esimerkiksi dispergoituvat tabletit ovat siellä nestemäisiä formulaatioita suositeltavimpia.

Koska lapset ovat hyvin heterogeeninen potilasryhmä, yhden kaikille soveltuvan lääkemuodon kehittäminen on erittäin vaikeaa. Seuraavassa on esitelty suunkautta annettavien lääkemuotojen ominaisuuksia ja käytettävyyttä lasten lääkintään.

6.1. Nestemäiset lääkemuodot

Nestemäisiä lääkemuotoja ovat liuokset, tipat, siirapit, suspensiot (EMEA 2006). Annosta on helppo säätää muuttamalla annettavan liuoksen tilavuutta. Saman vahvuista liuosta voidaan siis käyttää monen ikäisille ja kokoisille potilaille. Nestemäiset valmisteet ovat sopivin lääkemuoto alle 8-vuotiaille lapsille, jotka eivät pysty nielemään kiinteitä lääkemuotoja. Ne ovat usein myös helppoja ja nopeita valmistaa.

Nestemäisten lääkemuotojen haasteina ovat lääkeaineiden kemiallinen säilyvyys sekä liuoksen mikrobiologisen laadun ja fysikaalisten ominaisuuksien säilyminen koko säilytysajan (Billany 2007). Nestemäisissä lääkemuodoissa maunpeittoon joudutaan kiinnittämään kiinteitä valmisteita enemmän huomiota, koska lääkeaine on jo valmiiksi

liuenneena veteen (EMEA 2006). Oraalisuspensiossa lääkeaine ei ole liuenneena suspension väliaineeseen. Oraalisuspensiot ovat liuksia parempi vaihtoehto, kun lääkeaineen makua halutaan peittää tai antaa pienemmässä tilavuudessa enemmän lääkeainetta.

Suspensioiden ongelmana on fysikaalinen stabiilisuus (Billany 2007). Riskinä on lääkeaineen saostuminen pullon pohjaan. Suspensioita täytyykin aina ravistaa voimakkaasti ennen käyttöä, jotta suspensioista tulee tasa-aineista ja oikean annoksen saaminen on mahdollista (EMEA 2006). Suspensioiden annostarkkuuden parantamiseksi formulaatioissa tulisi käyttää suspendointiainetta, joka estää kiinteiden partikkeleiden tarttumisen toisiinsa (Nahata ym. 1993, Billany 2007). Suspendointiaineet lisäävät myös liuksen viskositeettia ja hidastavat kiinteiden aineiden laskeutumista säilytysastian pohjalle.

Nestemäisiä lääkemuotoja formuloitaessa on huomioitava, että kerta-annoksen nestemäärä ei ole liian suuri (EMEA 2006). Alle 5-vuotiailla sen tulisi olla alle 5 ml ja alle 10-vuotiailla alle 10 ml. Hoitomyöntyvyyden kannalta suuremmat määrät eivät ole suositeltavia. Lisäksi imeväisikäisille lapsille suositeltu päivittäinen enimmäisnestemäärä 150 ml/kg/vrk asettaa rajoituksia lääkevalmisteiden sisältämälle nesteille (Paganus, 2013). Apuaineita valittaessa on muistettava, että kaikki liuottimet ja säilytysaineet eivät sovellu lapsille (EMEA 2006). Lapsilla turvallisten apuaineiden löytäminen nestemäisiin lääkemuotoihin on haastavampaa kuin kiinteisiin lääkemuotoihin (Krause ja Breitzkreutz 2008).

Nestemäisten lääkemuotojen annosteluvälineiden tarkkuuteen ja käytettävyyteen tulisi tutkimusten mukaan kiinnittää nykyistä enemmän huomiota (Grießmann ym. 2007, Beckett ym. 2012). Beckettin tutkimusryhmän mukaan annostelulusikalla ja ruiskulla annosteltaessa annos ei ole yhtä suuri (2012). Ruiskulla annostellut annokset olivat toistettavampia, kuin annostelulusikalla annetut, mutta keskimääräinen tilavuus oli tavoiteannosta suurempi. Grießmannin tutkimusryhmän tutkimuksen mukaan annostelulusikalla annostelu oli epätarkkaa erityisesti annostellessa 1/4 tai 1/2 lusikallisia (2007). Tavallinen teelusikka oli kaikista epätarkin annosteluväline ja tämän takia kaikki nestemäiset lääkevalmisteet tulisikin varustaa asianmukaisella annosteluvälineellä. Suun kautta annosteltaessa ei pidä käyttää parenteraaliseen

lääkintään käytettäviä ruiskuja, jotta voidaan välttää oraaliliuoksen virheellinen antaminen parenteraalisesti (EMEA 2006).

Sairaala-apteekissa valmistettujen nestemäisten lääkemuotojen ongelmana ovat puutteelliset tiedot niiden säilyvyydestä (Standing ja Tuleu 2005). Jos säilyvyyttä on tutkittu, se on useimmiten tutkittu vain kemiallisen säilyvyyden osalta, kun taas mikrobiologisesta tai fysikaalisesta säilyvyydestä ei ole tietoa. Tableteista valmistettujen liuosten biologinen käytettävyys voi myös erota lähtöaineiden vastaavasta.

6.2. Annosjauheet

Annosjauheet ovat paperiseen annosjauhekuoreen yksittäispakattuja lääkeannoksia, jotka voivat sisältää joko pelkkää lääkeainetta/lääkeaineita tai lääkeaineen/lääkeaineiden ja apuaineiden muodostaman jauheseoksen (Ph. Eur. 2010). Kun lapsille ei ole saatavilla sopivaa annosta, apteekeissa ja sairaala-apteeekeissa voidaan valmistaa tableteista murskaamalla ja sopivaa täyteainetta lisäämällä sopivan vahvuisia annosjauheita (Nunn 2003). Annosjauheet punnitaan yksitellen annosjauhekuoriin. Annosjauheissa annosmuutos vaatii uuden annosjauhe-erän valmistamista, sillä yksittäisen annosjauheen jakaminen on epätarkkaa (Hepojoki 2008). Annosjauheiden säilyvyys on kiinteänä lääkemuotona esimerkiksi oraaliliuoksia parempi.

Annosjauhe voidaan sekoittaa sopivaan ruokaan tai nesteeseen, ja antaa sitten lapselle, joko suun tai nenämahaletkun kautta (Nunn 2003, Hepojoki 2008). Nenämahaletkua käytettäessä on huomioitava apuaineiden vesiliukoisuus ja turpoaminen, sillä veteen liukenematon turpoava apuaine (esim. mikrokiteinen selluloosa) voi tukkia nenämahaletkun (Hepojoki 2008). Tutkimuksissa on havaittu, että osa lääkeaineesta voi tarttua annosjauhekuoreen, jolloin potilas ei saa kaikkea hänelle tarkoitettusta lääkeaineesta (Hepojoki 2008, Helin ym. 1998).

6.3. Kovat kapselit

Kovissa kapseleissa lääkeaine ja täyteaineet on pakattu yleensä gelatiinista valmistettuun kapselikuoreen (Jones 2007). Kapselit suojaavat lääkeainetta hapelta, hiilidioksidilta ja valolta, sekä jossain määrin myös kosteudelta (Marvola 1990). Gelatiinikapselit eivät sovellu hyvin vesiliukoisten tai hygroskooppisten lääkeaineiden pakkaamiseen, koska gelatiinikapselit vetävät itseensä kosteutta. Liian kosteassa säilytettäessä gelatiinikapselit kostuvat ja tarttuvat toisiinsa, mutta toisaalta liian kuivassa, alle 10 % suhteellisessa kosteudessa, kapselit murtuvat helposti.

Kapseleita on saatavilla useita eri kokoja 000-5, joista numero 000 on suurin ja numero 5 pienin (Marvola 1990). Tavallisesti ihmisten lääkinnässä käytetään kapselikokoja 0-4 (Jones 2007). Lasten lääkinnässä pienimmät koot ovat luonnollisesti suosittelavimpia.

Kapselit voidaan täyttää joko massaan tai tilavuuteen perustuvalla menetelmällä (Marvola 1990). Sairaala-apteekeissa käytetään tavallisesti käsikäyttöisiä kapselintäyttölaitteita (esim. Feton-kapselointilaitetta), jotka perustuvat jauhemassan tilavuuteen. Tällöin massa valmistetaan siten, että kapseleiden pohjaosat täyttyvät reunoja myöten. Hyvä jakelutarkkuus saavutetaan kun kapseloitavaa massaa valmistetaan kapselieran tilavuutta vastaava määrä tai hieman sen yli (5-10 %). Ylimäärä saadaan mahtumaan kapseleihin tiivistämällä jauhemassaa tärisyttämällä kapselointilaitetta tai käyttämällä jauheen tiivistintä. Mikäli kapseloitavaa jauhemassaa on liian vähän, kaikki kapselit eivät täyty täydellisesti ja jakelutarkkuus heikkenee. Jauheseoksen valmisominaisuudet vaikuttavat merkittävästi kapseloinnin jakelutarkkuuteen (Jones 2007). Feton-kapselointilaitteen jakelutarkkuudeksi on luvattu $\pm 2,5$ % (Cole 1987).

Sairaala-apteekeissa kapseleihin käytetty lääkeaine saadaan useimmiten murskaamalla kaupallisesti saatavilla olevia tabletteja ja kapseleita (Helin-Tanninen ym. 2007). Saatua jauhetta otetaan tarvittava määrä, joka sekoitetaan sopivan täyteaineen esimerkiksi laktoosin tai mikrokiteisen selluloosan kanssa seokseksi. Tarvittavan seoksen määrä määritetään kapseleiden tilavuuden perusteella. Jauheseos levitetään kapselilaudan päälle ja levitetään tasaisesti kaikkiin kapseleihin.

Kapselit ovat annosjauheita nopeampia valmistaa, eikä lääkeainetta jää kapselikuoriin niin paljoa kuin annosjauhekuoriin (Helin-Tanninen ym. 2007). Lapset eivät välttämättä pysty nielemään kapselia ainakaan ilman harjoittelua ennen kuin kuusivuotiaina. (EMEA 2006). Lapsille annosteltaessa kapselikuori tavallisesti avataan ja lääkeaine sekoitetaan veteen tai ruokaan, ellei kyseessä ole säädellysti lääkeainetta vapauttava kapseli (Helin-Tanninen ym. 2007). Kokonaisen kapselin liuottaminen veteen on myös mahdollista. Kapselien liuottaminen veteen ei ole mahdollista pienillä nenämahaletkun kautta lääkittävillä potilailla, sillä gelatiini voi tukkia nenämahaletkun (Santamäki ym. 2013). Gelatiini turpoaa kylmässä vedessä, imien itseensä jopa 10 kertaa painonsa verran vettä. Se liukenee veteen noin 40 asteen lämpötilassa (Handbook of pharmaceutical excipients 2006). Liuos geeliiytyy matalammissa lämpötiloissa.

Gelatiinikapselit voivat eläinperäisyytensä takia olla ongelmallisia vegaaneille ja muslimeille eettisistä ja uskonnollisista syistä. Kovia kapseleita voidaan valmistaa myös hydroksipropyylimetyyliselluloosasta, HPMC:stä, joka on kasviperäinen aine (Al-Tabakha, 2010). Se sitoo itseensä vähemmän kosteutta ja liukenee matalamassa lämpötilassa (+10 °C) kuin gelatiini. Kasviperäisenä aineena se sopii myös eläinperäisiä tuotteita vältteleville. Matalan liukenemislämpötilan ansiosta kokonaisten kapseleiden antaminen nenämahaletkun läpi liuotettuina saattaisi olla mahdollista, mutta asiaa ei tiettävästi ole tutkittu.

6.4. Tabletit

Tabletti on kiinteä lääkekuoto, jossa lääkeaine- ja apuainejauheet on puristettu kiinteäksi tabletksi. Tabletit on tarkoitettu yleensä aikuisten lääkintään ja annokset ovat liian suuria pienille lapsille (Nunn 2003). Lisäksi yleisesti uskotaan, että alle 6-vuotiaat eivät pysty nielemään ainakaan suuria tabletteja turvallisesti (EMEA 2006). Minitablettien nieleminen onnistuu jo puolivuotiailta lapsilta (Spomer ym. 2012).

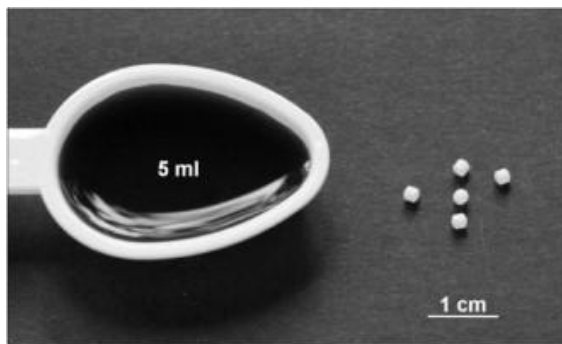
Tablettien etuja ovat lääkeaineen hyvä säilyvyys, annostelun tarkkuus ja maunpeittomahdollisuus tablettipäällysteillä (EMEA 2006).

Lapsille sopivan annoksen saamiseksi tabletteja leikataan usein pienemmiksi osiksi esimerkiksi puolikkaiksi tai neljäsosiksi. Tällöin on kuitenkin olemassa suuri riski, että annos ei ole oikea (Teng ym. 2002).

Koska tabletteja on saatavilla lähes kaikista lääkeaineista, niitä käytetään yleisesti *ex tempore* -valmisteiden raaka-aineina

6.5. Minitabletit

Minitabletti on 2-3 millimetriä halkaisijaltaan oleva kiinteä lääkemuoto (Lennarts ja Mieck 1998). Tutkimuksen mukaan minitabletteja voidaan antaa turvallisesti jo kuuden kuukauden ikäisille vauvoille (Spomer ym. 2012). Nuoremmat lapset kuitenkin pureskelevat tabletteja enemmän kuin vanhemmat lapset. Samassa tutkimuksessa havaittiin, että minitabletit voivat olla lapsille ainakin yhtä miellyttävä tai jopa miellyttävämpi annostelumuoto, kuin sokerisiirappi. Kuvassa 3 on havainnollistettu saman lääkeainemäärän sisältävän lääkeaineliuoksen ja suussa hajoavien minitablettien kokoa.



Kuva 3: 5 mg lääkeainetta 1mg/ml liuoksena ja 5 kpl 1mg suussa hajoavia minitabletteja (Stoltenberg ja Breikreutz 2011)

Minitableteilla annosta voidaan säätää muuttamalla annettavien tablettien lukumäärää (Spomer ym. 2012). Minitabletteja on myös mahdollista päällystää ja näin pystytään tekemään säädellysti lääkeainetta vapauttavia valmisteita tai peittämään lääkeaineen pahaa makua. Myös suussa hajoavien minitablettien valmistaminen on mahdollista (Stoltenberg ja Breikreutz 2011). Suussa hajoavia minitabletteja voidaan hyvin käyttää

myös pienillä lapsilla. Minitablettien annostelussa ongelmaksi voi muodostua se, että lääkkeen annostelusta vastaavat vanhemmat eivät viitsi tai ehdi laskea tarkasti tarvittavien tablettien lukumäärää (Paavola 2013). Ongelman ratkaisemiseksi minitableteille on kehitetty oma annostelulaite, joka annostelee potilaalle halutun määrän tabletteja (Bredenberg ym. 2003). Potilas tilaa laitteelta haluamansa tablettimäärän ja laite laskee valokennotunnistimen avulla annosteltujen tablettien lukumäärän ja lopettaa annostelun kun haluttu määrä on saavutettu.

6.6. Purutabletit

Purutabletit voidaan pureskella ennen nielaisua ja niiden ottamiseen ei tarvita vettä (Stoltenberg ym. 2010). Ne ovat hyvän makuisia ja helppo ottaa mukaan. Purutablettien haasteena on lapsille soveltuvien maunpeittomenetelmien vähäisyys. Purutabletteja voidaan käyttää yli 2-vuotiaiden lääkintään (Michele ym. 2002). Pienet lapset saattavat vahingossa vetää henkeensä pieniä kiinteitä asioita esimerkiksi tabletteja. Purutablettien nopea hajoaminen kosteassa ympäristössä kuitenkin vähentää väärään kurkkuun joutumisen riskiä. Kirjallisuuskatsauksen mukaan purutablettiin tukehtumisen riski on vähäinen yli 2-vuotiailla lapsilla (Michele ym. 2002)

6.7. Dispergoituvat tabletit

Dispergoituvat tabletit ovat nesteessä nopeasti hajoavia tabletteja, jotka voidaan liuottaa pieneen määrään nestettä (esim. rintamaitoa tai vettä) (Fimea 2013, Unicef 2010). Ne muodostavat kolmen minuutin kuluessa liuoksen tai suspension, jota voidaan antaa jopa vastasyntyneelle. Dispergoituvat tabletit ovat herkkiä kosteudelle ja ne on pakattava yksittäin kosteutta läpäisemättömiin pakkauksiin (Krause ja Breitreutz 2008).

Tabletit voidaan valmistaa normaaleilla tabletointilaitteilla käyttäen pienempiä puristusvoimia tai käyttämällä apuaineita, jotka eivät muodosta kovin tiivistä rakennetta (Krause ja Breitreutz 2008).

6.8. Suussa hajoavat tabletit

Suussa hajoavat tabletit voidaan ottaa ilman vettä, ne hajoavat nopeasti syljen vaikutuksesta (Stoltenberg 2010). Suussa dispergoituvia tabletteja voidaan valmistaa kylmäkuivaamalla tai perinteisesti puristamalla. Kylmäkuivatut tabletit ovat kosteudelle herkkiä ja vaativat erityisen pakkauksen.

6.9. Suussa hajoavat kalvot

Suussa liukenevat kalvot on valmistettu hydrofiilisistä polymeereistä (Dixit ja Puthli 2009). Kalvot ovat paksuudeltaan noin 20-550 µm ja niihin voidaan dispergoida enintään 50 mg vaikuttavaa lääkeainetta (Stoltenberg 2010). Kalvot annostellaan suoraan kielenpäälle, josta ne liukenevat tai hajoavat muutamissa sekunneissa, ilman vettä. Koska suuria partikkeleita ei tarvitse niellä ja kalvo liukenee nopeasti suussa, hajoavien kalvojen käyttö on mahdollista myös pienillä lapsilla (Krause ja Breitzkreutz 2008) Suussa hajoavien kalvojen avulla voidaan välttää ensikierron metabolia, mikäli lääkeaine imeytyy suun limakalvolta.

6.10. Yhteenveto lapsille kehitetyistä lääkemuuodoista

Oraaliliuosten ja -suspensioiden tilalle on viime vuosina kehitetty uusia kiinteitä annostelumuotoja, joita lasten on helppo ottaa. Kiinteinä lääkemuuotoina ne säilyvät nestemäisiä paremmin ja ovat helpompia kantaa mukana. Kehitettyjen lääkemuuotojen ongelmana on edelleen annosten säädeltävyys, eri-ikäisille lapsille täytyy tehdä samasta lääkeaineesta useita eri vahvuuksia. Minitabletit tarjoavat joustavan annostelumuodon, jossa samoja tabletteja voidaan hyödyntää eri-ikäisten lasten lääkintään vain muuttamalla annettavien tablettien lukumäärää. Kaikista lapsilla käytetyistä lääkeaineista ei kuitenkaan taloudellisista syistä johtuen tulla todennäköisesti koskaan

kehittämään kaikenikäisille soveltuvaa tehdasvalmisteista lääkemuotoa, joten ex tempore -valmistusta tullaan jatkossakin tarvitsemaan.

7. LAPSILLE SOVELTUVAT APUAINEET

7.1. Yleistä apuaineista

Apuaineita ovat kaikki muut lääkevalmisteissa olevat aineet, paitsi vaikuttava aine (Fabiano ym. 2011). Niiden tehtävänä on parantaa lääkevalmisteen rakennetta, annosteltavuutta, säilyvyyttä makua tai ulkonäköä. Apuaineita on pitkään pidetty aineina, joilla ei ole farmakologista vaikutusta elimistössä (Nahata 2009). Kaikki aikuisten lääkevalmisteissa käytetyt apuaineet eivät kuitenkaan sovellu käytettäväksi lapsilla johtuen lasten elimistön kehittymisestä (EMA 2006, Nahata 2009, Fabiano ym. 2011). Erityisesti vastasyntyneet ja vauvat ovat herkkiä apuaineiden haittavaikutuksille (EMA 2006). Vastasyntyneiden ja vauvojen vierasainemetabolia ja munuaisten erityiskyky ovat aikuisia hitaampia ja apuaineiden poistuminen elimistöstä on hitaampaa (Krause ja Breitzkreuz 2008).

Apuaineiden soveltuvuudesta lapsille on vain vähän tietoa, eikä saatavilla olevaa tietoa ole koottu yhteen (Salunke ym. 2012). Apuaineet voivat aiheuttaa esimerkiksi yliherkkyysoireita, vatsavaivoja tai keskushermoston lamaantumista (Fabiano ym. 2011). Aikuisille on asetettu rajat joidenkin apuaineiden turvallisesta päivittäisestä saantimäärästä, mutta varsinkin vauvoilta vastaavat tiedot puuttuvat (Nahata 2009). Keskeisten apuainealtistusta tutkineissa tutkimuksissa potilaat altistuivat etanolille, sorbitolille ja propyleeniglykolille aikuisten turvallista päiväsaantia suurempina pitoisuuksina (Whittaker 2009). Täytyy kuitenkin huomioida, että lapsilla apuaineen turvallinen päiväsaanti voi olla vielä aikuisten annosta pienempi.

Apuaineiden soveltuvuudesta lapsille ollaan tekemässä STEP-tietokantaa yhteistyössä Euroopan ja USA:n lastenlääke aloiteryhmien kanssa (Database of safety and toxicity of excipients for paediatric) (Salunke ym. 2012). Tietokannan tavoitteena on tarjota korkealaatuista tieteellistä tietoa lastenlääkkeissä käytettyjen apuaineiden

farmakologiasta, toksikologiasta ja turvallisuudesta, sekä määrittää altistumisen ja kliinisesti merkittävän toksisuuden suhde jokaisessa ikäryhmässä. Kokoamalla tieto yhteen paikkaan voidaan välttää päällekkäistä työtä ja helpottaa lääketieteellisuuden formulaatiotyötä. Tietokannan avulla pyritään havaitsemaan tiedon puutteita ja kohdistamaan jatkotutkimuksia oikeisiin asioihin.

7.2. Lapsilla toksiset apuaineet apuaineryhmittäin

Säilytysaineet

Säilytysaineista vauvoille sopimattomia ovat bentsyylialkoholi, bentsoehappo ja bentsoaatit, koska vauvojen metabolia ei ole vielä kehittynyt poistamaan niitä elimistöstä (EMEA 2006). Bentsyylialkoholi voi suurina annoksina aiheuttaa vastasyntyneillä jopa kuolemaan johtavan metabolisen asidoosin (Brown ym. 1982). Myös yliherkkyyksireaktioita on havaittu (American academy of pediatrics Committee of Drugs 1985) Bentsoehappo ja bentsoaatit voivat lisätä vauvoilla keltatautia (EMEA 2006).

Makeutusaineet

Makeutusaineiden käyttöä täytyy tarkoin harkita diabetesta sairastavilla ja erilaisista sokeriyliherkkyyksistä kärsivillä potilailla (EMEA 2006). Sakkarooosi ja fruktoosi ovat diabeetikoille sopimattomia apuaineita. Sakkarooosi, fruktoosi ja sorbitoli eivät puolestaan käy fruktoosi-intolerantikoille. Pitkäaikaissairauksien hoitoon käytetyissä lääkkeissä ei pitäisi käyttää sakkarooosia, koska se voi aiheuttaa hammaskariesta. Sorbitoli ja ksylitoli voivat suurina annoksina aiheuttaa osmoottista ripulia, mutta ne ovat diabeetikoillekin soveltuvia makeutusaineita. Keinotekoiset makeutusaineet ovat huomattavasti makeampia kuin tavallinen sakkarooosi. Aspartaami sisältää fenyylialaniinia, eikä se sovellu fenyyliketouriapotilaille. Lisäksi se voi aiheuttaa yliherkkyyttä.

Täyteaineet

Laktoosi aiheuttaa ripulia ja vatsavaivoja potilaille, joilla ei ole elimistössään tarpeeksi laktaasientsyymiä (Heyman 2006). Laktaasientsyymien erityys alkaa vähentyä useimmiten

vasta kahden ikävuoden jälkeen, jolloin laktoosin ei pitäisi olla ongelma pienten lasten lääkinnässä. Synnyttäminen laktoosi-intoleranssi on harvinainen, mutta vaarallinen sairaus, jolloin laktoosia tulee välttää. Keskosina syntyneiden suolisto ei ole vielä kehittynyt pilkkomaan laktoosia, mutta tutkimuksissa on havaittu, että laktoosialtistus ei kuitenkaan aiheuta lyhyt- tai pitkäaikaista haittaa, vaikka laktoosittomien tuotteiden käytöstä onkin heille hyötyä. Suoliston kehittyessä myös laktoosin sieto paranee. Herkimmillä potilailla oireita voi ilmentyä jo 3 g laktoosiannoksesta (American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs 1997). Lääkevalmisteissa olevat määrät ovat usein niin pieniä, että ne eivät aiheuta ongelmia, mutta jos lapselle joudutaan antamaan useita laktoosia sisältäviä lääkkeitä voi laktoosin määrä nousta suureksi. Laktoosi on vesiliukoisuutensa vuoksi hyvä täyteaine nenämahaletkun kautta annosteltavissa valmisteissa, mutta sen käyttöä on harkittava, mikäli potilaalle aiheutuu siitä haittavaikutuksia.

Mikrokiteinen selluloosa voi imeytyä suolistosta, eikä sen pitkäaikaiskäytöstä ole tietoa (Stoltenberg ym. 2010.) Sitä ei suositella alle 2-vuotiaiden lasten lääkintään. Mikrokiteinen selluloosa ei sovellu nenämahaletkun kautta annettaviin formulaatioihin, koska se turpoo vedessä ja voi tukkia letkun (Hepojoki 2008).

Liuottimet

Lääkeaineet ovat usein veteen heikosti liukenevia, joten nestemäisiin lääkemuotoihin on lisättävä myös muita liuottimia, kuten alkoholeja. Etanoli on usein käytetty liuotin, joka voi aiheuttaa lapsilla akuutteja ja kroonisia myrkytyksiä, sekä vaarallisia yhteisvaikutuksia (EMA 2006). Haittavaikutukset keskittyvät usein keskushermostoon, myös maksan toimintakyky voi alentua.

Toinen yleisesti käytetty liuotin on propyleeniglykoli. Alle neljävuotiaiden metabolia ei pysty metaboloimaan propyleeniglykolia täydellisesti, jolloin se voi kertyä elimistöön (EMA 2006). Propyleeniglykolin puoliintumisaika vauvoilla on 16,9 tuntia ja aikuisilla vain 5 tuntia. Valmisteita, joissa on paljon propyleeniglykolia, ei pidä antaa alle 4-vuotiaille lapsille. Propyleeniglykolimyrkytys aiheuttaa keskushermoston lamaantumista, sekä laksatiivisia vaikutuksia, lisäksi se voi aiheuttaa maitohappoasidoosia ja munuais- ja maksatoksisuutta (EMA 2006, Allegaert ym. 2010). Pienillä annoksilla (34 mg/kg/vrk) haittavaikutuksia ei kuitenkaan havaittu,

mutta turvallisen saannin rajaa lapsipotilailla ei kuitenkaan ole vielä löydetty (Allegaert ym. 2010).

Väriaineet

Vaikka lapset pitävät enemmän värillisistä lääkevalmisteista, väriaineita pitäisi mahdollisuuksien mukaan välttää lastenlääkkeissä. Useat väriaineet voivat aiheuttaa yliherkkyyttä (EMEA 2006).

8. APTEEKEISSA VALMISTETTAVIEN LÄÄKKEIDEN LAADUNVARMISTUS

Varastoon valmistettavien lääkevalmisteiden laatu tutkitaan jokaisesta valmistettavasta erästä (Helin-Tanninen 2005). Viranomainen voi vaatia myös säännöllisesti valmistettujen ex tempore -valmisteiden laadun tutkimista. Kaikkien lääkevalmisteiden ulkonäkö ja valmistusdokumentaatio tarkastetaan ennen valmisteen hyväksymistä ja steriileille valmisteille tehdään steriilisyystestit. Kaikkia tutkimuksia, esimerkiksi ei-steriilien valmisteiden mikrobiologisia tutkimuksia, ei tehdä jokaisesta erästä. Ex-tempore valmisteiden laadunvarmistus perustuu useimmiten valmisteen visuaaliseen tarkasteluun ja eräpöytäkirjan tarkistamiseen (Brion 2003). Laadunvarmistuskokeet joudutaan usein tekemään sopimuslaboratorioissa, koska sairaala-apteekeissa ei ole tarvittavia analyysilaitteita käytössä (Nahata ja Allen 2008). Seuraavassa on esitelty tarkemmin kapseleille tehtäviä laadunvarmistuskokeita.

8.1. Jakelutarkkuus

Euroopan farmakopean mukaisessa jakelutarkkuustestissä punnitaan yksittäin 20 satunnaisesti valittua annosyksikköä (Ph. Eur. 2.9.5). Näistä 20 annosyksiköstä lasketaan annosyksiköiden keskimassa. Enempää kuin kaksi annosyksikköä ei saa erota keskimassasta taulukossa 1 esitettyä prosenttiosuutta enempää, eikä yksikään

annosyksikkö saa erota enempää kuin kaksi kertaa taulukossa osoitetun prosenttiosuuden verran.

Taulukko 1: Euroopan farmakopean jakelutarkkuustestin vaatimukset

Lääkemuoto	Keskimassa	Hajontaprosentti
Kapselit	Vähemmän kuin 300 mg	10
	300 mg tai enemmän	7.5

Kapseleiden massa tutkitaan punnitsemalla ensin koko kapseli, jonka jälkeen kapselikuoresta poistetaan sisältö mahdollisemman tarkasti. Tämän jälkeen kapselikuori punnitaan uudelleen. Kapseleiden massa on näiden kahden punnituksen välinen erotus. Ex tempore -valmistettujen kapselien jakelutarkkuus HUS-apteekissa tutkitaan punnitsemalla 20 kokonaista kapselia.

8.2. Annosvaihtelu

Kapseleiden annosvaihtelu tutkitaan määrittämällä kymmenen satunnaisesti valitun kapselin lääkeainepitoisuus käyttämällä sopivaa analyttistä menetelmää (Ph. Eur. 2.9.6.). Valmiste täyttää testin vaatimukset, mikäli enempää kuin yhden annosyksikön pitoisuus ei ole alle 85 % tai yli 115 % keskiarvopitoisuudesta, eikä yksikään annosyksikkö ole alle 75 % tai yli 125 % keskiarvopitoisuudesta.

Valmiste ei täytä vaatimuksia jos yli kolme yksittäistä pitoisuutta on alle 85 % tai yli 115 % keskiarvopitoisuudesta tai yksi tai useampi yksittäinen pitoisuus on alle 75 % tai yli 125 % keskiarvopitoisuudesta.

Jos kaksi tai kolme yksittäistä pitoisuutta on alle 85 % tai yli 115 % keskiarvopitoisuudesta mutta kuitenkin 75 % ja 125 % välillä, määritetään yksittäiset lääkeainepitoisuudet vielä kahdestakymmenestä satunnaisesti valitusta annosyksiköstä. Valmiste täyttää testin, jos enempää kuin kolme yksittäistä pitoisuutta 30 yksiköstä ei

ole alle 85 % eikä yli 115 % keskiarvopitoisuudesta eikä yksikään ole alle 75 % tai yli 125 % keskiarvopitoisuudesta.

8.3. Säilyvyysseuranta

Jotta voidaan varmistua, siitä että lääkeaine on tehokas ja turvallinen koko käyttöaikansa ajan on valmisteelle tehtävä säilyvyysseurantakokeet. Ex tempore -valmisteista on harvoin mahdollista tehdä säilyvyysseurantakokeita, koska valmiste menee suoraan potilaan käyttöön (Helin-Tanninen 2005). Varastoon valmistettavien valmisteiden säilyvyys tulee selvittää ennen valmistuksen aloittamista (Fimea 2011). Säilyvyysseuranta tulee EMA:n ohjeiden (CPMP/ICH/2736/99) mukaan tehdä kolmelle erälle. Tutkittavat erät on pakattava samanlaiseen pakkaukseen kuin käyttöön menevät erät. Säilyvyysseuranta suoritetaan vakioituissa olosuhteissa lämpötilassa $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ja $60\% \pm 5\%$ suhteellisessa kosteudessa. Yleisesti lääkevalmisteen kestoajaksi määritetään aika, jolloin lääkevalmiste sisältää vähintään 90 % pakkauksen kyljessä mainitusta pitoisuudesta (Barnes, 2001).

Vesiaktiivisuuden mittaaminen

Vesiaktiivisuus kuvaa valmisteessa olevan veden energiatilaa eli valmisteessa olevan vapaan veden määrää (Decagon devices 2011). Vapaalla vedellä tarkoitetaan vettä, joka ei ole sitoutunut molekyylinrakenteeseen, vaan vettä joka voi liikkua vapaasti molekyylien välissä. Vapaa vesi mahdollistaa mikrobien kasvun ja vaikuttaa myös jauheen kemialliseen säilyvyyteen ja fysikaalisiin ominaisuuksiin, esimerkiksi valuvuuteen. Vesiaktiivisuus vaihtelee välillä 0-1. Vesiaktiivisuus on puhtaalle vedelle 1 ja täysin kuivalle aineelle 0. Vesiaktiivisuuden ollessa alle 0,6 vapaan veden määrä on niin pieni, että bakteerien ja hiivojen on mahdotonta lisääntyä (Decagon Devices 2013).

Vesiaktiivisuus määritetään mittaamalla näytteen yläpuolella olevan veden höyrynpaine tasapainotilassa suhteessa puhtaan veden höyrynpaineeseen. Vesiaktiivisuutta voidaan mitata peili-kastepistemennetelmällä (esim. Aqualab-mittari), jossa näyte laitetaan näytekammioon, jossa on peili, optinen anturi, sisäinen viilennin ja infrapunälämpötila-anturi (Decacon Devices 2011). Laite säätää automaattisesti peilin lämpötilaa ja optinen

anturi mittaa, missä olosuhteissa kastepiste muodostuu. Vesiaktiivisuus lasketaan kastepisteen muodostumisen ja näytteen lämpötilan avulla.

9. KAUPALLISESTI SAATAVILLA OLEVAT VALMISTEET

Eurooppalaisissa sairaala-apteekeissa valmistetaan usein *ex tempore* -valmisteita lääkeaineista, joista olisi saatavilla toisessa maassa myyntiluvallinen lasten käyttöön soveltuva lääkevalmiste (Brion ym. 2003). Koska myyntiluvallisia valmisteita olisi mahdollista tuoda erikoisluvalla myös suomalaisten potilaiden käyttöön, selvitettiin saatavilla olevia spironolaktoni- ja varfariinivalmisteita eri maiden lääkeviranomaisten Internet-sivuilta. Myös erikoisvalmisteiden saatavuutta kyseisistä lääkeaineista selvitettiin erikoisvalmistajien Internet-sivuilta. Erikoisvalmisteita ei voi kuitenkaan tuoda myyntiluvattomina valmisteina Suomeen (Breitkreutz 2008).

9.1. Spironolaktoni

Spironolaktonia on myyntiluvallisina valmisteina saatavilla ainoastaan tabletteina (Taulukko 2). Tablettien vahvuudet muissa maissa ovat samoja kuin Suomessakin. Iso-Britanniassa erikoisvalmistajat valmistavat oraalisuspensioita useina eri vahvuuksina (Rosemont Pharmaceuticals). Hollannissa on käytössä kansallinen lasten farmakopea, missä on valmistusohje 1 mg/ml oraalisuspensioon, jonka säilyvyys on tutkittu (Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen, 2010).

Spironolaktonille löytyy kirjallisuudesta useita *ex tempore* -oraaliliuos ja -suspensio reseptejä, joiden säilyvyys on tutkittu (Mathur ja Wickman 1989, Nahata ym. 1993). Lisäksi sen vesiliukoisuutta on yritetty parantaa valmistamalla siitä syklodekstriini-inklusiokomplekseja ja nanokapseleita lapsille sopivina formulaatioina (Kaukonen ym. 1997 ja Blouza ym. 2006)

Taulukko 2: Kaupallisesti saatavilla olevia spironolaktonivalmisteita eri maissa.

Maa	Tabletit, vahvuus	Muu annosmuoto
Iso-Britannia	25 mg, 50 mg, 100 mg	Erikoisvalmiste: Oraalisuspensio 5mg/5ml, 10mg/5ml, 25mg/5ml, 50mg/5ml, 100mg/5ml,
Hollanti	25 mg, 50 mg, 100 mg	Ex tempore -valmiste kansallisen lasten farmakopean mukaan: Oraalisuspensio 1mg/ml,
Kanada, USA, Saksa, Ranska, Suomi	25 mg, 50 mg, 100 mg	-
Australia	25 mg, 100 mg	-

9.2. Varfariini

Suomessa varfariinista on saatavilla 3 mg ja 5 mg tabletteja ja erityisluvallisina valmisteina infuusion ja injektion kuiva-aineita. Taulukossa 3 on esitelty eri maissa saatavilla olevia varfariinivalmisteita. Iso-Britanniassa varfariinista on saatavilla aikuisille tarkoitettu 1 mg/ml oraalisuspensio, joka säilyy avaamattomana 18 kuukautta ja avattuna kuukauden (Rosemont Pharmaceuticals Ltd 2012). Apuaineina suspensiossa on käytetty mm. propyleeniglykolia ja bentsoehappoa, jotka voivat olla pienille lapsille haitallisia, eikä valmistetta suositella lasten käyttöön. Useista maista löytyy tableteista pienempiä vahvuuksia kuin Suomesta, esimerkiksi 0,5 mg (Iso-Britannia) ja 1 mg (Iso-Britannia, Kanada, USA, Australia). Näitä tabletteja olisi mahdollista käyttää lasten lääkinnässä, mikäli tabletit liukenevat riittävän hyvin veteen.

Taulukko 3: Saatavilla olevia varfariinivalmisteita eri maissa

Maa	Tabletit, vahvuus	Muu annosmuoto
Suomi	3 mg, 5mg	Infuusiokuiva-aine 5,4 mg (Eriyslupa) Injektiokuiva-aine 15 mg (Eriyslupa)
Iso-Britannia	0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5mg	1 mg/ml oraalisuspensio (Ei suositella lapsille) 0,2 mg/ml oraalisuspensio (erikoisvalmiste)
Kanada	1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5mg, 6 mg, 7,5 mg, 10 mg	
USA	1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg 10 mg	Injektio 5 mg/pullo
Ruotsi	2,5 mg	Injektiokuiva-aine 15 mg
Australia	1 mg, 2 mg, 3 mg, 5mg	

Varfariinista tehdyistä ex tempore -valmisteista on kirjallisuudessa hyvin vähän tietoa. Vain yhdessä tutkimuksessa oli tutkittu varfariinista valmistettujen ex tempore -suspensioiden säilyvyyttä (Sharley ym. 2007). Tableteista murskaamalla valmistetun varfariinisuspension ja varfariiniklatraatista valmistetun liuoksen todettiin säilyvän 28 päivää.

10. TUTKITTAVIEN LÄÄKEAINEIDEN JA APUAINEIDEN OMINAISUUDET

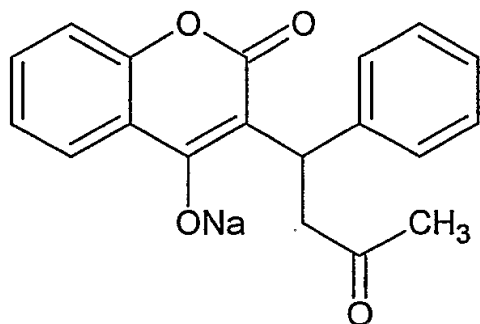
10.1. Varfariinatrium

Varfariinatrium on verenhiyytymistä estävä lääkeaine, jota käytetään esimerkiksi syvien laskimotukkotulehdusten ja keuhkoembolisaatioiden hoitoon ja estohoitoon (Orion 2012). Lapsilla varfariinin aloitusannos on 0,2 mg/kg, jota säädetään INR-arvojen mukaan tarpeen mukaan pienemmäksi tai suuremmaksi. Esimerkiksi 3 kilogrammaa painavan vastasyntyneen aloitusannos olisi 0,6 mg eli 1/5 kolmen milligramman tabletista.

Marevan Forte tabletissa käytetyt apuaineet ovat laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, liivate, magnesiumstearaatti, erytrosiini (Orion 2012). Marevan forte tabletit on pakattu HDPE-muovitolkkiin, joka on varustettu HDPE-sulkimella. Marevan forte tablettien kesto aika on 3 vuotta.

Varfariinatrium on valkoinen tai melkein valkoinen hygroskooppinen, amorfinen jauhe. Se liukenee hyvin veteen ja etanoliin ja erittäin vähän kloroformiin (Ph. Eur. 2010, The Merck Index 2006). Varfariinatriumin rakennekaava on esitetty kuvassa 4.

Varfariinista valmistettujen liuosten optimi pH on 8-9, jolloin liuoksessa ei ole käytännössä lainkaan vapaata varfariinia, jolla on heikko liukoisuus (Connors ym. 1979). Varfariinin tunnettuja hajoamistuotteita ovat Alicen ketoni, 4-hydroksikumariini, trans-4-fenyyl-3-buteeni-2-oni (Montgomery ym. 1996).



Kuva 4: Varfariinatriumin rakennekaava.

10.2. Spironolaktoni

Spironolaktoni on kilpaileva aldosteroniagonisti, joka estää kaliumin ja natriumin kuljetusproteiinin muodostumista (Neuvonen 2007). Spironolaktoni on kaliumia säästävä diureetti. Spironolaktonia käytetään aikuisilla turvotusten ja verenpaineen hoitoon, keskosilla bronkopulmonaalisen dysplasian eli vastasyntyneiden respiraattorihoidon jälkitautina ilmenevän keuhkoputkia ahtauttavan ja keuhkokudosta vaurioittavan sairauden ja sydänsairauksien hoitoon (Buck 2005).

Valmisteyhteenvedon mukainen annostus vastasyntyneille on 0,5–1 mg/kg joka 8. tunti (Orion 2010). Muille lapsipotilaille annostus on 1–3 mg/kg/vrk 1–4 osa-annokseen jaettuna. Pitkäaikaishoidossa tai yhdessä muiden diureettien kanssa käytettynä annostus on 1–2 mg/kg/vrk. 3 kg painavan vastasyntyneen annos olisi 1,5 mg eli kolme viideskymmenesosaa 25 mg tablettista. Oikean annoksen saamiseksi tarvitaan siis *ex tempore* -valmistetta.

Spirix 25 mg -spironolaktonitableteissa käytetyt apuaineet ovat piparminttuöljy, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, povidoni, natriumlauryylisulfaatti, agar, riisitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa ja laktoosimonohydraatti (Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab). Spirix 25 mg tabletit on pakattu polyeteenipurkkiin. Spirix-tablettien kesto aika on 5 vuotta ja ne on säilytettävä valolta suojattuna.

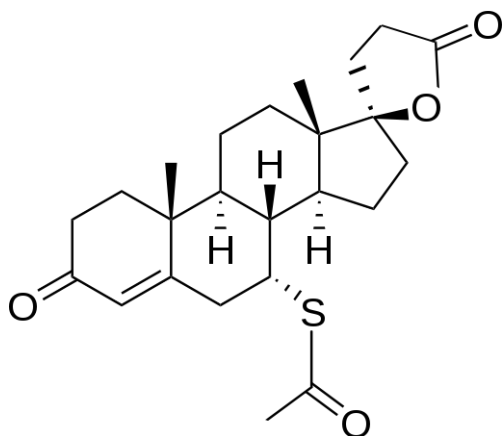
Spironolaktonin ominaisuudet:

Spironolaktoni on valkoinen tai kellertävän valkoinen jauhe (Ph. Eur.) Se liukenee vapaasti bentseeniin ja kloroformiin, liukenee etanoliin ja etyyliasetattiin, hieman metanoliin ja veteen se on käytännössä liukenematon (Ph. Eur. 2010, The Merck Index 2006). Spironolaktonin rakennekaava on esitetty kuvassa 5. Spironolaktoni on pahanmakuinen ja tableteissa on käytetty maun peittämiseksi piparminttuöljyä ja mentolia.

Stabiilisuus

Spironolaktoni on stabiili ilmassa. Vesiliuoksissa spironolaktoni on stabiilein pH:ssa 4,5, fosfaatti ja sitraattipuskurit katalysoivat spironolaktonin hajoamista (Pramar ja

Gupta 1990). Hajoaminen tapahtuu ensimmäisen asteen kinetiikalla. Päähajoamistuote on kanrenoni (Alexander ym. 1998).



Kuva 5: Spironolaktonin rakennekaava.

10.3. Laktoosi

Laktoosia käytetään kapselien täyteaineena (Handbook of Pharmaceutical Excipients 2007) Laktoosimonohydraatti liukenee veteen, mutta se on käytännössä liukenematon kloroformiin, etanoliin ja eetteriin. Laktoosi on yhteensopimaton voimakkaiden hapettimien ja amiinien kanssa. Laktoosi ja amiinit reagoivat keskenään aiheuttaen Maillardin reaktion, jolloin tuotteen väri muuttuu kellertäväksi tai ruskeaksi. Spironolaktoni ja varfariini eivät ole amiineja, joten yhteensopimattomuuden vaaraa ei ole.

10.4. Gelatiini

Gelatiini on kovien kapselien pääraaka-aine (Handbook of pharmaceutical excipient 2007). Se on eläinperäinen apuaine, jota saadaan eläinten kollageenipitoisista kudoksista. Se on käytännössä liukenematon asetoniin, kloroformiin, etanoliin, eetteriin ja metanoliin. Vedessä gelatiini turpoaa ja pehmenee imien itseensä 5-10 kertaa oman painonsa verran vettä. Gelatiini liukenee yli 40 °C veteen muodostaen kolloidaalisen

liuoksen, joka geeliiytyy matalammissa lämpötiloissa. Gelatiini on amfoteerinen materiaali ja se reagoi sekä happojen, että emästen kanssa. Laktoosi sopii hyvin gelatiinikapseleissa käytettäväksi täyteaineeksi, koska se ei ole hygroskooppinen ja se sisältää vain vähän aldehydejä, jotka voivat vähentää gelatiinin liukoisuutta (DFE Pharma 2013).

11. KORKEAN EROTUSKYVYN NESTEKROMATOGRAFIA

Korkean erotuskyvyn nestekromatografia (HPLC) on analyysimenetelmä, jossa liuottimeen liuotettu tutkittava aine pakotetaan korkean paineen avulla kulkemaan kiinteällä aineella täytetyn kolonnin läpi (Watson 2005). Kolonnissa olevaa kiinteää ainetta sanotaan stationäärifaasiksi ja käytettyä liuotinta liikkuvaksi faasiksi. Tutkittavalla yhdisteellä on vuorovaikutus kummankin faasin kanssa. Yhdisteet kulkeutuvat kolonnin läpi eri nopeuksilla riippuen yhdisteiden poolisuudesta. Yleisimmin käytetty HPLC menetelmä on käänteisfaasinekromatografia, jossa liikkuva faasi on stationäärifaasia poolisempi. Stationäärifaasina käytetään usein hiiliketjuilla päällystettyä silikaa, esimerkiksi C-18 faasia ja liuottimena veden ja orgaanisen liuottimen esimerkiksi metanolin, asetonitriilin tai tetrahydrofuraanin seosta. Käänteisfaasikromatografiassa kolonnista tulevat ulos ensimmäisenä pooliset yhdisteet. Normaalfaasikromatografiassa stationäärisfaasi on liikkuvaa faasia poolisempi. Stationäärifaasina käytetään silikaa ja erilaisia siihen liitettyjä yhdisteitä, liikkuvana faasina käytetään orgaanisten liuottimien seoksia yleensä heksaania ja toisena asetonia, dikloorimetaania, etyyliasetaattia, asetonitriiliä, metanolia, etanolia tai 2-propanolia. Normaalfaasikromatografiassa ensimmäisenä eluoituvat poolittomat yhdisteet. Tämä tekniikka sopii hyvin ionisoituneille ja ionisoituville yhdisteille, mutta useimmiten sitä käytetään neutraalien yhdisteiden analytiikkaan.

Eluoituvat yhdisteet johdetaan detektorille, jonka toiminta perustuu useimmiten spektrofotometriaan, fluoresenssiin, tai yhdisteen taitekertoimeen. Yhdiste tunnistetaan sen kolonnin läpi kulkemiseen käyttämän ajan eli retentioajan perusteella ja näytteen pitoisuus määritetään syntyneen piikin pinta-alan avulla standardisuoraa apuna käyttäen.

12. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

HUS-Apteekissa on aikaisemmin valmistettu lapsipotilaille pääasiassa annosjauheita. Dipyridamolin annosvaihtelua tutkineessa tutkimuksessa havaittiin, että annosjauhekuoreen jää merkittävä määrä lääkeainetta, jolloin potilas ei välttämättä saa kaikkea tarvitsemaansa lääkeainetta (Hepojoki 2008). Myös nifedipiiniannosjauheissa on havaittu sama ongelma (Helin 1998). Annosjauheita paremmaksi vaihtoehdoksi on ehdotettu kovia kapseleita. Kovien kapseleiden valmistus on nopeampaa, eikä annosvaihtelu ole annosjauheita huonompi (Helin-Tanninen 2007).

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää täyttävätkö sairaala-apteekissa valmistetut erivahvuiset spironolaktoni- ja varfariinatriumkapselit Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset. Lisäksi haluttiin selvittää kapseleiden säilyvyys ja vertailla kapselilaudalla kapseloimalla, annosjauheita punnitsemalla ja automaattisella kapselintäyttölaitteella jaeltujen lääkeannosten lääkeainepitoisuuksia ja annosvaihtelua, sekä tutkia pystytäänkö pieniä pitoisuuseroja valmistamaan riittävällä annostarkkuudella. Potilaan saaman lääkeaineen määrä selvitettiin annostelemalla jauheita nenämahaletkun läpi, matkien oikeaa annostelua.

II KOKEELLINEN OSA

13. MATERIAALIT JA MENETELMÄT

13.1. Materiaalit

Kapseleiden ja annosjauheiden valmistukseen käytettiin Marevan Forte 5 mg - varfariininatriumtabletteja (Orion, Suomi), Spirix 25 mg -spironolaktonitabletteja (Nycomed, Tanska) ja Lactosum monohydricum parve gran 100–300 µn laktoosimonohydraattia (Orion, Suomi), 0-koon ja 00-koon gelatiinikapseleita ja paperisia annosjauhekuoria.

Varfariininatriumin analysoinnissa käytettiin varfariininatriumlääkeainejauhetta (Orion, Suomi), HiperSolv Chromanorm for HPLC LC-MS grade Acetonitrile -asetonitriiliä (VWR Prolabo, Ranska), Milli-Q-suodatettua vettä ja trifluorietikkahappoa (Trifluoroacetic acid, Sigma Aldrich, Saksa) ja pH:n säätöön natriumhydroksidia.

Spironolaktonin analysoinnissa käytettiin spironolaktonilääkeainejauhetta (Zhejiang Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd, Kiina), HiperSolv Chromanorm for HPLC LC-MS grade Methanol -metanolia (VWR Prolabo, EU) ja Milli-Q-suodatettua vettä.

Näytteiden esikäsittelyssä käytettiin Ultrasonic cleaner-uttraäänihaudetta (Branson 200), sentrifugia (Eppendorf centrifuge 5415 D, Saksa), 10 ja 5 ml mittapulloja, eppendorf-putkia ja 1 ml finnpipettejä.

13.2. Kapseleiden valmistaminen

13.2.1. Kapseleiden valmistaminen tableteista hiertämällä

Kapselit valmistettiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin sairaala-apteekissa (HUS-Apteekki) Meilahdessa. Valmistettavien kapselien lääkeainepitoisuudet valittiin HUS-Apteekissa vuoden 2012 heinä-joulukuussa valmistettujen spironolaktoni- ja varfariiniannosjauheiden pitoisuuksien perusteella.

Spironolaktonista valmistettiin 0,5 mg, 3 mg, 3,5 mg ja 6 mg kapseleita. Säilyvyysseurantaan valittiin pienin ja suurin pitoisuus (0,5 mg ja 6 mg), joista kummastakin valmistettiin kolme erää. Yhteensä spironolaktonikapseleita valmistettiin kahdeksan sadan kapselin erää. Pienten pitoisuuserojen tutkimiseksi valmistettiin kaksi kapselierää, joiden pitoisuudet olivat lähellä toisiaan (3 mg ja 3,5 mg).

Varfariinatriumista valmistettiin 0,1 mg, 0,2 mg ja 2 mg kapseleita. Säilyvyysseurantaan valittiin pienin ja suurin pitoisuus (0,1 mg ja 2 mg), joista kummastakin valmistettiin kolme erää. Yhteensä varfariinikapseleita valmistettiin seitsemän sadan kapselin erää. Pienten pitoisuuserojen tutkimiseksi valmistettiin kaksi kapselierää, joiden pitoisuudet olivat lähellä toisiaan (0,1 mg ja 0,2 mg).

Aluksi laskettiin sadan kapselin valmistamiseen tarvittavien tablettien lukumäärä. Mikäli tarvittavien tablettien määrä oli kokonaisluku, punnittiin haluttu määrä tabletteja melamiinihuhmareessa ja hierrettiin tabletit tasa-aineiseksi jauheeksi. Saatuun hierteeseen lisättiin geometrisessa sarjassa laktoosia täyteaineeksi, sekoittaen massaa survimen ja kortin avulla. Tarvittavan hierteen tilavuus laskettiin käytettyjen kapseleiden tilavuuden mukaan. Esim. Tässä tutkimuksessa käytettyjen 0-koon kapseleiden tilavuus oli 0,68 ml, ja kun kapseleita valmistettiin 100 kpl, tarvittava hierteen tilavuus oli $100 \times 0,68 \text{ ml} = 68 \text{ ml}$. Kun hierrettä oli n. 35 ml, hierre siirrettiin 100 ml mittalasiin lusikan ja kortin avulla pitäen mittalasia n. 45° kulmassa. Mittalasiin lisättiin hieman laktoosia ennen hierteen lisäämistä, jotta lääkeainetta ei tarttuisi mittalasin seinämiin. Laktoosia lisättiin 68 millilitraan asti. Jauhetta tiivistettiin

välillä kopauttamalla mittalasia varovasti pöytään. Sitten jauheseos kaadettiin takaisin huhmareeseen ja seos sekoitettiin survimen ja kortin avulla tasa-aineiseksi.

Jos haluttua vahvuutta ei pystytty valmistamaan kokonaisista tableteista, hierrettiin huhmareessa esim. 5 tablettia ja lisättiin geometrisessa sarjassa täyteainetta 10 grammaan asti. Kapseleihin tarvittava jauhemäärä laskettiin ja haluttu määrä punnittiin toiseen huhmareeseen, jonka jälkeen täyteaineen lisäystä jatkettiin samalla tavalla kuin edellä.

Valmis jauheseos jaeltiin kapselikuoriin käsikäyttöisellä Feton Fast Lock 0-kapselilaudalla (Feton, Belgia), jolla pystytään täyttämään 100 kapselia kerralla. 0-koon kapselit aseteltiin laitteeseen kapselihatut ylöspäin. Lauta kiristettiin ja kapselihatut irrotettiin alaosista. Lauta vapautettiin ja kapselin alaosa paineltiin reikälevyn tasalle, jonka jälkeen jauhetta lisättiin vähitellen kapselikuorien päälle kortilla levittämällä. Mikäli näytti siltä, että kaikki jauhe ei mahdu kapseleihin, ylimääräinen jauhe siirrettiin takaisin huhmareeseen, lautaa naputettiin varovasti pöytää vasten jauheen tiivistämiseksi ja kapseleihin mahtumaton jauhe lisättiin kortin avulla kapseleihin. Myös erityisen jauheen tiivistimen käyttö oli mahdollista, mikäli jauhetta ei muuten saatu mahtumaan kapseleihin. Lopuksi kapselit suljettiin painamalla kapselihatut alaosaan kiinni. Kapselikuorien kiinnittyminen varmistettiin puristamalla kapselikuoret kiinni käsin.

13.2.2. Kapseleiden valmistaminen puhtaasta lääkeainejauheesta

Valmistettaessa kapseleita puhtaasta lääkeainejauheesta tarvittava määrä lääkeainetta punnittiin analyysivaa'alla huhmareeseen ja valmistusta jatkettiin samalla tavalla kuin edellä (Taulukko 4).

Taulukko 4: Puhtaista lääkeaineista valmistettujen kapseleiden valmistuksessa huumareeseen punnitun lääkeaineen määrä.

Erä	Punnittu lääkeaine (mg)
Spirololaktoni 0,5 mg erä 1	50,1
Spirololaktoni 0,5 mg erä 2	49,9
Spirololaktoni 0,5 mg erä 3	50,0
Varfariinatrium 0,1 mg erä 1	10,0
Varfariinatrium 0,1 mg erä 2	9,9
Varfariinatrium 0,1 mg erä 3	10,0

13.2.3. Kapseleiden valmistaminen automaattisella Quantos-kapselointilaitteella

Quantos-kapselointilaitte on analyysiväan lisävaruste, joka sisältää 30 kapselin automaattisen näytteenvaihtajan ja automaattisen lääkeainekohtaisen annostelupään (Kuva 6 ja Kuva 7) (Mettler Toledo 2011a).

Annostelupää punnitsee automaattisesti, ilman säätöjä, vapaasti valuvia jauheita esimerkiksi kapseleihin (Mettler Toledo 2011b). Annostelupään tietokoneohjelma oppii jauheen ominaisuudet ja rekisteröi jauheen partikkelikoon muutokset, hyödyntäen näitä tietoja esimerkiksi annostelunopeuden säätämisessä. Annostelupäässä on astian reunoja kiertävä jauheensyöttäjä, joka mahdollistaa jatkuvan ja homogeenisen jauheen annostelun. Kun vaaka ilmoittaa tavoitemäärän saavutetuksi, annostelutappi lopettaa jauheen jakelun. Annostelutappi sulkee annostelupään, kun annostelu ei ole käytössä ja suojaa lääkeainetta ympäristöltä. Annostelupäällä on mahdollista punnita mallista riippuen 99–999 annosta (Mettler Toledo 2011b). Annostelupää on lääkeainekohtainen,

ristikontaminaation välttämiseksi. Myös kosteuden saaminen pois laitteistosta olisi hankalaa, joten sen pesemistä ei suositella.



Kuva 6: Quantos automaattinen kapselintäyttölaite. Kuvälähde: Mettler Toledo.



Kuva 7: Automaattisen Quantos-kapselointilaitteen annostelupäitä. Kapselit täytettiin oikean puoleisella QH012-LNM bulk -annostelupäällä. Kuvälähde: Mettler-Toledo

Quantos-kapselointilaitteella (analyysivaaka Quantos QB5, näytteenvaihtaja 1-to-30, annostelupää QH012-LNMP, Mettler Toledo AG, Sveitsi) kapseloitiin 0,5 mg spironolaktoni- ja 0,1 mg varfariinatriumkapseleita. Jauhemaassa kapseleita varten valmistettiin tableteista hiertämällä kuten edellä, pakattiin 100 ml muovitölkkiin ja lähetettiin Mettler Toledolle Sveitsiin kapseloitavaksi. Laboranttia ohjeistettiin kääntelemään tölkkiä ylösalaisin vähintään 10 kertaa, jotta kuljetuksen aikana mahdollisesti erottunut jauheseos saataisiin sekaisin. Jauheseos laitettiin annostelupäähän, kapselit avattiin ja aseteltiin käsin annostelukehälle ja säädettiin haluttu punnitusmäärä ja hyväksymisrajat. Spironolaktoni-laktoosijauheseosta punnittiin 538 mg (+ 1 %) / kapseli ja varfariinatrium-laktoosijauheseosta punnittiin 546 mg (+ 1 %) / kapseli. Automaattisella laitteella ei pystytty punnitsemaan jauheita 0-koon kapseleihin, koska massaa oli niihin liian paljon, eikä massan tiivistäminen ollut mahdollista, joten jauhe kapseloitiin 00-koon kapseleihin.

13.2.4. Annosjauheiden valmistaminen

Kapseleiden ja annosjauheiden vertaamiseksi valmistettiin kummastakin lääkeaineesta 20 kpl 500 mg annosjauheita. Huhmare ja survin taarattiin vaa'alla ja 100 annosjauheeseen tarvittava määrä tabletteja murskattiin huhmareessa. Huhmareeseen lisättiin laktoosia geometrisessa sarjassa ad. 50 g sekoittaen välillä survimella tasa-

aineiseksi. Annosjauheet punnittiin punnituslaivaa apuna käyttäen annosjauhepusseihin. Annosjauhemassaa valmistettiin sadalle annosjauheelle, jotta jauheseoksen valmistus ja koostumus olisi mahdollisimman lähellä kapseleiden valmistusta.

13.3. Jakelutarkkuus

Kapseleiden jakelutarkkuus tutkittiin punnitsemalla punnituspaperin päälle tyhjennetty kapselin sisältö.

13.4. Annosvaihtelu

Kapseleiden annosvaihtelu tutkittiin jokaisesta erästä määrittämällä kymmenen yksittäisen kapselin lääkeainepitoisuus heti valmistuksen jälkeen HPLC:llä.

13.5. Säilyvyysseuranta

Kapseleiden säilyvyys tutkittiin kolmesta rinnakkaisesta 0,1 mg ja 2 mg varfariininariumkapselierästä sekä kolmesta rinnakkaisesta 0,5 mg ja 6 mg spironolaktonikapselierästä. Kapselit pakattiin 250 ml Duma-lääkepurkkeihin, jotka oli valmistettu HDPE-muovista. Purkkeja säilytettiin olosuhdekaapissa (Memmert HPP 749, Schawabach, Saksa) 25 °C lämpötilassa ja 50 % suhteellisessa kosteudessa kolmen kuukauden ajan.

Jokaisesta erästä tutkittiin kuukauden välein satunnaisesti viisi yksittäistä kapselia, joiden lääkeainepitoisuus tutkittiin HPLC:lla ja tuloksista laskettiin keskiarvo, jota verrattiin 0-näytteiden kymmenen kapselin keskiarvoon. Säilyvyysseurantanäytteet otettiin 1, 2 ja 3 kuukauden kuluttua kapseleiden valmistamisesta. Spironolaktonikapseleiden kolmen kuukauden säilyvyystutkimus antoi virheellisiä

tuloksia esikolonniin tukkeutumisen ja injektorin vuotamisen takia ja tutkimus tehtiin uudelleen 3,5 kuukauden kohdalla.

13.6. Analyysimenetelmät

13.6.1. HPLC-laitteiston kuvaus

Kapseleiden lääkeainepitoisuuden määrittämiseksi käytettiin korkean erotuskyvyn kromatografia eli HPLC-laitteistoa (Thermo separation products, USA). Laitteisto koostui kaasunpoistajasta (Spectra System SCM 1000 vacuum membrane degaser), pumpusta (Spectra system P4000), autoinjektorista (Spectra system AS 3000) ja UV-detektorista (Spectra system UV 6000 LP). Kolonnina käytettiin C-18 käänteisfaasikolonniä (Supelco Discovery, 15x4,66 mm; 5 µm, USA) ja C-18-suojakolonniä (Supelquard Discovery 18, 2 cm x 4,00 mm; 5 µm, USA) Näytteet pipetoitiin 2 ml kirkkaisiin lasisiin näytepulloihin. Tulosten analysointiin käytettiin ChromQuest 4.2.32. Chromatography Data system -tietokoneohjelmaa (Thermo Scientific, USA).

13.6.2. Spironolaktonin pitoisuuden määrittäminen

Analyysimenetelmäksi valikoitui kirjallisuudesta spironolaktonin säilyvyyden osoittava menetelmä, jota muokattiin käytössä oleviin laitteisiin soveltuvaksi (Alexander ym. 1998). Kolonniksi valittiin C-18 käänteisfaasi kolonni (Supelco Discovery, 15x4,66 mm, 5µm, USA) suojakolonniä (Supelquard Discovery 18 2 cm x 4,0 mm; 5 µm). Ajoliuksena käytettiin HPLC-laatuista metanolia (MeOH) ja Milli-Q-suodatettua vettä suhteessa 65:35. Metanolin pitoisuutta laskettiin yhdellä prosenttiyksiköllä kirjallisuuden antamasta arvosta, jotta spironolaktonipiikki erottuisi paremmin. Ajoliuksen virtausnopeutena käytettiin 1 ml/min ja näytteitä injisoitiin 20 µl. UV-

detektio tapahtui aallonpituudella 254 nm. Näytteen retentioaika oli noin 4,7 minuuttia ja yhden näytteen kokonaisajoaika 6 minuuttia.

Kalibrointisuoran tekeminen

Kalibrointisuora päätettiin tehdä välille 1-20 µg/ml, oletettujen näytteiden pitoisuuksien mukaisesti. Kalibrointisuoraa varten valmistettiin kolme kantaliuosta liuottamalla 50 mg spironolaktonia 100 millilitraan HPLC-laatuista metanolia, jolloin kantaliuoksen spironolaktonipitoisuus oli 500 µg/ml. Näistä kaikista kolmesta kantaliuoksesta valmistettiin kuusi eri laimennosta kalibrointisuoraa varten. Laimennosten pitoisuudet olivat 1 µg/ml, 5 µg/ml, 8 µg/ml, 10 µg/ml, 15 µg/ml ja 20 µg/ml. Tarvittava määrä kantaliuosta pipetoitiin mittapulloon ja laimennettiin haluttuun tilavuuteen ajoliuoksella (MeOH:MQH₂O 65:35) (Taulukko 5). Jokaista pitoisuutta pipetoitiin n. 1 ml lasisiin näytepulloihin, joista analysoitiin 20 µl näyte. Chormquest-ohjelman avulla laskettiin spironolaktonipiikkien pinta-alat, joista pitoisuuksien avulla muodostettiin kalibrointisuora.

Taulukko 5: Spironolaktonin kalibrointisuoran liuosten laimentaminen ajoliuoksella.

Laimennoksen pitoisuus µg/ml	Lisättävän 50 µg/ml spironolaktonikantaliuoksen tilavuus (ml)	Mittapullon tilavuus (ml)
20	0,8	20
15	0,6	20
10	0,4	20
8	0,32	20
5	0,5	50
1	0,5 ml 20 µg/ml liuosta	10

13.6.3. Varfariininatriumin pitoisuuden määrittäminen

Varfariininatriumin pitoisuuden määrittämiseksi muokattiin kirjallisuudesta löytyvää menetelmää käytettävään laitteistoon sopivaksi (Ghimenti ym. 2011). Kolonniksi valittiin C-18 käänteisfaasikolonne (Supelco Discovery, 15 x 4,66 mm, 5µm, USA) suojakolonnilla (Supelquard Discovery 18, 2 cm x 4,0 mm; 5 µm, USA). Ajoliuksena käytettiin 0,05 % trifluoretikkahappoa (TFA) Milli-Q vedessä ja HPLC-laatuista suodatettua asetonitriiliä (ACN) suhteessa 45:55. TFA-liuoksen pH säädettiin kolmeen, jolloin varfariini on täysin ionisoitumaton, koska varfariinin pKa-arvo on noin 5. Ajonopeus oli 1 ml/min. Aallonpituus, jolla varfariini näkyy parhaiten, määritettiin seulomalla kaikki aallonpituudet, jolloin parhaaksi aallonpituudeksi osoittautui 282 nm. Varfariini eluoitui 4,5 minuutin kohdalla, ja ajoajaksi määritettiin 6 minuuttia. Ajonopeus oli 1 ml/min.

Taulukko 6: Varfariininatriumin kalibrointisuoran liuosten valmistus ajoliukseen.

Laimennoksen pitoisuus (µg/ml)	Lisättävä 50 mg/ml varfariininatrium-kantaliuoksen määrä (ml)	Mittapullon tilavuus (ml)
15	0,6	20
10	0,4	20
8	0,32	20
5	0,2	20
2	1 ml 10µg/ml liuosta	5
1	0,5 ml 10µg/ml liuosta	5
0,5	0,25 ml 10 µg/ml liuosta	5

Kalibrointisuoraa varten valmistettiin kolme kantaliuosta liuottamalla 50 mg varfariininatriumia 100 millilitraan Milli-Q-suodatettua vettä ja laimentamalla niistä

seitsemän liuosta pitoisuusvälille 0,5 -15 µg/ml oheisen taulukon 6 mukaan. Pelkkään veteen tehty kalibrintisuora oli kuitenkin epätarkka ja varsinainen kalibrintisuora tehtiin ajoliuokseen (ACN, TFA 0,05 % pH 3, 55:45), jolloin suoran korrelaatiokerroin oli parempi.

13.6.4. Näytteiden esikäsittely

Spirolaktonikapselit ja -annosjauheet

Spirolaktonikapselit ja -annosjauheet tyhjennettiin punnituspaperille, punnittiin ja kaadettiin punnituspaperin avulla yksitellen 10 ml mittapulloihin, jotka täytettiin n. 7 millilitralla metanolia ja ravisteltiin hyvin, ettei metanoliin liukenematon laktoosi muodostaisi tiivistä paakkaa mittapullon pohjalle. Tämän jälkeen pullot laitettiin ultraäänihauteeseen 10 minuutiksi, jonka jälkeen pullot täytettiin merkkiin asti ja ravisteltiin. Sen jälkeen pullojen annettiin seistä vähän aikaa, jotta metanoliin liukenemattomat apuaineet laskeutuisivat mittapullon pohjalle. Pulloista otettiin 1,0 ml näytettä, joka sentrifugoitiin 13,2 rpm kierrosnopeudella 5 minuutin ajan. Sentrifugoiduista näytteistä pipetoitiin oheisen taulukon 7 mukaiset määrät liuosta 5 ml mittapulloihin, jotka täytettiin ajoliuoksella ja ravisteltiin. Näytettä pipetoitiin 1 ml HPLC-näytepulloihin.

Taulukko 7: HPLC-näytteiden valmistus spironolaktonikapseleista. Kapselit liuotettiin ensin 10 ml metanoliin. Sentrifugoidusta näytteestä tehtiin toinen laimennos ajoliuokseen.

Kapselien spironolaktoni- pitoisuus	Pitoisuus 1. laimennoksen jälkeen	Sentrifugoidun näytteen määrä laimennoksessa	HPLC-näytteen laskennallinen pitoisuus
0,5 mg	0,05 mg/ml	1 ml -> 5 ml	10 µg/ml
3 mg	0,3 mg/ml	0,1 ml -> 5 ml	6 µg/ml
3,5 mg	0,35 mg/ml	0,1 ml ->5 ml	7 µg/ml
6 mg	0,6 mg/ml	0,1 ml->5 ml	12 µg/ml

Spirix 25 mg -tabletit

Kapseleiden lähtöaineena käytettyjen Spirix 25 mg tablettien pitoisuus ja annosvaihtelu tutkittiin viidestä tablettista liuottamalla jokainen tabletti 50 millilitraan metanolia ultraäänihauteen (10 min) avulla. Saadusta liuksesta sentrifugoitiin 1 ml, josta pipetoitiin 0,1 ml 5 ml mittapulloon, joka täytettiin ajoliuoksella ja ravisteltiin. Näytteiden laskennallinen pitoisuus oli 10 µg/ml.

Varfariinatriumkapselit ja annosjauheet

Varfariinatriumkapselit ja -annosjauheet avattiin ja tyhjennettiin punnituspaperille, punnittiin analyysivaa'alla ja kaadettiin mittapulloon. 0,1 mg ja 0,2 mg kapselit ja annosjauheet tyhjennettiin 5 ml mittapulloihin ja 2 mg kapselit 10 ml mittapulloihin. Mittapulloihin lisättiin mittapullon koosta riippuen n. 4 ml tai 7 ml ajoliuosta, jonka jälkeen näytteitä ravisteltiin ja pidettiin ultraäänihauhteessa 15 minuuttia. Tämän jälkeen pullot täytettiin ajoliuoksella merkkiin asti ja ravisteltiin. Pullojen annettiin seistä n. 10 minuuttia, jonka aikana ajoliuokseen liukenemattomat apuaineet valuivat pullon pohjalle. Pulloista pipetoitiin 1,0 ml näytettä eppendorf-putkiin, jotka sentrifugoitiin 13,2 rpm nopeudella 5 minuutin ajan. Sitten pulloista pipetoitiin taulukon 8 mukaiset määrät liuosta 5 ml mittapulloihin, laimennettiin 5 millilitraan ajoliuoksella ja ravisteltiin. Näin laimennettua näytettä pipetoitiin 1 ml HPLC-näytepulloihin.

Taulukko 8: HPLC-näytteiden valmistus varfariinatriumkapseleista. Kapselit liuotettiin ajoliuokseen, sentrifugoitiin ja tehtiin toinen laimennos.

Kapselien varfariinatrium- pitoisuus	Pitoisuus 1. laimennoksen jälkeen	Sentrifugoidun näytteen määrä laimennoksessa	HPLC-näytteen laskennallinen pitoisuus
0,1 mg	0,1 mg -> 5ml 0,02 mg/ml	0,8 ml -> 5ml	3,2 µg/ml
0,2 mg	0,2 mg -> 5ml 0,04 mg/ml	0,8 ->5ml	6,4 µg/ml
2 mg	2 mg -> 10 ml 0,2mg/ml	0,4 ml->10ml	8,0 µg/ml

Marevan Forte -tabletit

Lähtöaineena käytettyjen Marevan Forte tablettien lääkeainepitoisuus tutkittiin viidestä tablettista liuottamalla jokainen tabletti n. 40 millilitraan ajoliuosta. 50 ml:n mittapulloja pidettiin ultraäänihauteessa 15 minuuttia tablettien liuottamiseksi. Pullot täytettiin, ravisteltiin ja saatua liuosta pipetoitiin 1 ml eppendorf-putkiin, sentrifugoitiin 5 min nopeudella 13,2 rpm ja pipetoitiin 0,5 ml 5 ml mittapulloon. Mittapullot täytettiin ajoliuoksella, ravisteltiin ja 1 ml näytettä pipetoitiin HPLC-näytepulloihin. Näytteiden laskennallinen varfariinatriumpitoisuus oli 10 µg/ml.

13.6.5. Annostelu nenämahaletkun kautta

Lääkeaineen kulkeutumista nenämahaletkun läpi tutkittiin matkien kapselien annostelua vauvoille nenämahaletkun läpi. Tutkimuksessa käytettiin Flocare pur tube (Nutricia) polyuretaanista syöttöletkua, jonka pituus oli 50 cm ja läpimitta 1,67 mm. Vauvojen lääkkeet pyritään liuottamaan maksimissaan viiteen millilitraan vettä, jotta päivittäinen nestemäärä ei kasvaisi liian suureksi. Mahdollisimman pieni nestemäärä on myös hoitomyöntyvyyden kannalta parempi vaihtoehto.

Nenämahaletkun läpi annosteltiin kolme 0,5 mg ja kolme 6 mg spironolaktonikapselia, sekä kolme 0,1 mg ja kolme 2 mg varfariinatriumkapselia. Kapselit tyhjennettiin muoviseen lääkemukiin ja mukiin lisättiin 3 ml Milli-Q-suodatettua vettä. Syntynyttä suspensiota pyöriteltiin ja ravisteltiin mukissa jauheen liuottamiseksi. Suspensioon jäi runsaasti veteen liukenematonta ainetta. Suspensio imettiin 5 ml ruiskuun ja ruiskutettiin nenämahaletkun läpi 10 ml mittapulloon. Letkun toinen pää oli teipattu noin 25 cm korkeammalle kuin mittapullon suu. Lääkemukiin lisättiin vielä 2 millilitraa Milli-Q-suodatettua vettä loppujen partikkelien liuottamiseksi ja seos imettiin ruiskuun ja ruiskutettiin nenämahaletkun läpi. Ruiskuun jäi silmännähtävästi veteen liukenematonta jauhetta. Näytteet laimennettiin taulukon 9 mukaisesti ja käsiteltiin, kuten edellä on mainittu.

Taulukko 9: Nenämahaletkun läpi annosteltujen näytteiden esikäsittely. Kapseleiden annosteluun nenämahaletkun läpi käytettiin 5 ml vettä, jonka jälkeen näytteet laimennettiin taulukon mukaan.

Näyte	Näytteen 1. laimennus	Näytteen 2. laimennus
0,5 mg spironolaktonikapselit	5 ml vettä + ad 10 ml metanolia	0,5 ml -> ad. 5 ml ajoliuosta
6 mg spironolaktonikapselit	5 ml vettä + ad 10 ml metanolia	0,2 ml -> ad. 5 ml ajoliuosta
0,1 mg varfariinatriumkapselit	5 ml vettä ad. 10 ml ajoliuosta	0,8 ml -> ad. 5 ml ajoliuosta
2 mg varfariinatriumkapselit	5 ml vettä + ad. 10 ml ajoliuosta	0,2 ml -> ad. 5 ml ajoliuosta

13.6.6. Vesiaktiivisuuden mittaaminen

Kapseleiden sisältämän jauheen vesiaktiivisuutta tutkittiin Aqualab-vesiaktiivisuusmittarilla (Aqualab Analytical Devices AB, Tukholma, Ruotsi). Tutkimukseen valittiin satunnaisesti kustakin kapselierästä kuusi kapselia, jotka avattiin ja tyhjennettiin näyteastiaan. Kukin näyte tutkittiin kolme kertaa ja tuloksista laskettiin keskiarvo. Kapseleiden vesiaktiivisuus tutkittiin heti kapseleiden valmistuksen jälkeen ja kolmen kuukauden säilytyksen jälkeen.

14. TULOKSET JA POHDINTA

14.1. Analyysimenetelmän toimivuus

14.1.1. Spironolaktoni

Menetelmää testattiin ajamalla 8 µg/ml näyte käyttäen ajoliuoksena metanolia ja vettä suhteessa 66:44, jolloin retentioajaksi saatiin 4,42 minuuttia. Spironolaktonipiikin läheisyydessä oli todennäköisesti liuottimista johtuva häiriöpiikki ja ajoliuoksen metanolipitoisuutta pienennettiin suhteeseen 65:45, jotta spironolaktonipiikki erottuisi paremmin. Spironolaktoni eluoitui nyt myöhemmin (4,7 min) terävänä piikkinä, eikä spironolaktonin läheisyydessä ollut enää häiriöpiikkiä. Ajettaessa suurempaa pitoisuutta (0,2 mg/ml) spironolaktonipiikki ei ollut enää terävä, josta voitiin päätellä, ettei niin suurien pitoisuuksien määrittäminen ollut mahdollista.

Spironolaktonin kalibrintisuoran korrelaatiokerroin oli 0,999479 ja kalibrintisuoran alueella piikit olivat teräviä ja erottuivat pohjaviivasta hyvin. Retentioaika vaihteli 3,89–5,07 min välillä, mikä saattoi johtua siitä, että ajoliuoksena käytettyä vettä ei oltu puskuroitu. Samoja ajoliuoksia aikaisemmin käyttäneiden tutkijoiden kokeissa retentioaika pysyi kuitenkin vakiona puuttuvasta puskuroinnista huolimatta (Alexander ym. 1998).

Laitteiston toistettavuutta tutkittiin tutkimalla viisi näytettä, jokainen viisi kertaa. Toistomittauksista laskettiin suhteellinen keskihajonta, joka oli suurimmillaan 0,5 %.

Menetelmän tarkkuutta tutkittiin vasta tutkimusten loppupuolella, kun menetelmä antoi poikkeuksellisen pieniä pitoisuuksia. Esikolonnin vaihdon ja injektorin ruuvien kiristyksen jälkeenkin puhtaasta lääkeaineesta punnittujen näytteiden pitoisuudet olivat vain 85 % lasketusta teoreettisesta spironolaktonipitoisuudesta. Syynä voi olla pipetoinnissa tapahtunut muutos kalibrintisuoran tekemisen jälkeen. Kalibrintisuora tehtiin pipetin kärki esihuuhdellen liuoksella ja näytteet esihuuhtelematta, koska

sentrifugoitua näytettä ei haluttu sekoittaa. Orgaanisena liuottimena metanoli saattoi absorboitua pipetin kärkeen, jolloin pipetoitu määrä ei ole haluttu (Thermoscientific 2013). Lisäksi metanoli ei pysy kunnolla pipetin kärjessä ellei pipettiä huuhdella. Orgaaniset liuottimet kannattaisi pipetoida käänteispipetointitekniikalla, jolloin tulokset olisivat toistettavampia. Oleellisinta olisi kuitenkin pipetoida sekä standardisuoran näytteet ja oikeat näytteet samalla tavalla. Spironolaktoni on erittäin heikkoliukoinen aine, ja epätäydellinen liukeneminen saattoi osaltaan aiheuttaa analyysimenetelmän näyttämät liian pienet pitoisuudet.

Kapseleiden täyteaineena käytetty laktoosi liukeni erittäin huonosti metanoliin ja muodosti mittapullon pohjalle vaikeasti irrotettavan sakan. On mahdollista, että spironolaktonia jäi tämän sakan sisään, eikä se liennut kokonaan.

14.1.2. Varfariininatrium

Varfariininatriumin kalibrintisuoran korrelaatiokerroin oli 0,999384, varfariininatrium piikit olivat teräviä ja erottuivat hyvin pohjaviivasta. Retentioaika pysyi hyvin kohdallaan 4,55 minuutin kohdalla.

Puhtaasta lääkeaineesta tehtyjen liuosten pitoisuudet olivat 95 % laskennallisesta pitoisuudesta, mikä johtunee standardisuoran ja näytteiden pipetointitekniikan erilaisuudesta.

14.2. Lähtöaineena käytettyjen tablettien lääkeainepitoisuus

14.2.1. Spirix 25 mg -tabletit

Spirix 25 mg -tablettien keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli $24,23 \pm 0,33$ mg ($n=5$, RSD=1,4 %). Kaupallisesti valmistetut tabletit eivät sisällä tasan etikettiin merkittyä lääkemäärää, joten lähtöaineena käytettyjen tablettien lääkeainepitoisuuden vaihtelu saattoi vaikuttaa myös ex tempore -valmistettujen kapseleiden pitoisuuksiin. Tässä

tapauksessa esimerkiksi 6 mg kapseleiden keskimääräinen lääkeainepitoisuus olisi ollut laskennallisesti 5,82 mg ja 0,5 mg kapseleiden 0,48 mg.

14.2.2. Marevan Forte 5 mg -tabletit

Marevan Forte 5 mg -tablettien keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli $4,71 \pm 0,050$ mg ($n=5$, $RSD=1,06\%$), kun pipettiä ei huuhdeltu ja $4,96 \pm 0,078$ mg ($n=5$) kun pipetti huuhdeltiin. Tämän mukaan, kun näyte on pipetoitu ilman huuhtelua, tulos on n. 4,9 % todellista arvoa pienempi. Kaupallisesti valmistetut tabletit eivät sisällä tasan etikettiin merkittyä lääkemäärää, joten lähtöaineena käytettyjen tablettien lääkeainepitoisuus saattoi vaikuttaa ex tempore -valmistettujen kapseleiden pitoisuuksiin. Esimerkiksi 2 mg varfariinatriumkapseleiden valmistamiseen käytettiin 40 kappaletta 5 mg tablettia, jolloin yhden kapselin keskimääräinen lääkeainepitoisuus olisi ollut 1,88 mg ja 0,1 mg kapselin 0,94 mg (huuhtelemattoman pipetoinnin tuloksista).

14.3. Jakelutarkkuus

14.3.1. Feton kapselointilaitteella kapseloitujen kapseleiden jakelutarkkuus

Euroopan farmakopean vaatimukset kapseleiden jakelutarkkuudelle ovat että 20 punnitusta kapselista enemmän kuin kahden kapselin massa ei saa poiketa keskiarvomassasta yli 7,5 %, eikä yhdenkään kapselin massa saa erota keskiarvomassasta 15 % enempää. Esimerkkitapauksena, jos kapselieran keskiarvomassa on 550 mg, hyväksymisrajat ovat 462,5–537,5 mg.

Koska kapselit valmistettiin tilavuuteen perustuen, eri kapselien keskimassat poikkesivat toisistaan. Eri spironolaktonikapselien keskiarvomassat vaihtelivat 526 mg:n ja 556 mg:n välillä (Taulukko 10). Varfariinatriumkapseleiden keskiarvomassat vaihtelivat välillä 486 mg ja 530 mg (Taulukko 11).

Erien välinen massan vaihtelu johtui siitä, että kapseleiden valmistuksessa tarvittavan laktoosin määrä mitattiin mittalasilla, jolloin jauheseoksen massa saattoi vaihdella jauheen erilaisesta tiivistymisestä johtuen.

Spironolaktonikapselien suurimmat poikkeamat massan keskiarvosta olivat pienimmillään 1,8 % ja suurimmillaan 3,1 % (Taulukko 10). Varfariinatriumkapseleissa vastaavasti 1,2 % ja 4,0 % (Taulukko 11). Suurimmat poikkeamat olivat erissä, joiden keskimassa on muita eriä pienempi. Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean jakelutarkkuustestin vaatimukset. On kuitenkin huomioitava, että kaikista eristä ei tutkittu testin vaatimaa 20 kapselia.

Taulukko 10: Spironolaktonikapseleiden jakelutarkkuus. Ka-massa=kapseleiden massan keskiarvo, SD=keskihajonta, RSD % =suhteellinen keskihajonta, Min. massa = pienin punnittu massa, Max. massa = suurin punnittu massa.

Erä	Ka-massa (mg)	Hyväksymisrajat ± 7,5 % (mg)		SD (mg)	RSD (%)	Min. massa (mg)	Max. massa (mg)	Suurin % ero keskiarvosta	
0,5 mg erä 1 (n=38)	552,4	510,9	593,8	6,22	1,13	540,3	562,5	-2,2	1,8
0,5 mg erä 2 (n=29)	556,3	514,6	598,0	6,94	1,24	540,3	567,7	-2,9	2,0
0,5 mg erä 3 (n=29)	553,3	511,8	594,8	6,41	1,16	542,6	565,8	-1,9	2,3
3 mg erä 1 (n=19)	545,6	504,7	586,5	7,12	1,31	528,9	554,9	-3,1	1,7
3,5 mg erä 1 (n=19)	526,0	486,6	565,5	6,66	1,27	513,3	536,0	-2,4	1,9
6 mg erä 1 (n=45)	536,1	495,9	576,3	6,61	1,05	521,8	546,1	-2,7	1,9
6 mg erä 2 (n=43)	545,8	504,9	586,7	6,10	1,11	529,4	557,9	-3,0	2,2
6 mg erä 3 (n=29)	544,4	503,6	584,8	7,77	1,43	528,7	557,0	-2,7	2,5

Taulukko 11: Varfariinatriumkapseleiden jakelutarkkuus. Ka-massa=kapseleiden massan keskiarvo SD=keskihajonta, RSD=suhteellinen keskihajonta, Min. massa=pienin punnittu massa, Max. massa=suurin punnittu massa

Erä	Ka-massa (mg)	Hyväksymisrajat ka ± 7,5 % (mg)	SD (mg)	RSD (%)	Min. massa (mg)	Max. massa (mg)	Suurin ero keskiarvosta	%
0,1 mg erä 1 (n=23)	530,1	490,3 569,9	5,86	1,11	515,98	541,6	-2,7	2,2
0,1 mg erä 2 (n= 22)	522,1	483,0 561,3	3,35	0,64	516,34	528,5	-1,1	1,2
0,1 mg erä 3 (n=27)	486,5	450,0 522,9	7,83	1,61	465,13	505,7	-4,0	3,9
0,2 mg erä 1 (n=10)	512,1	473,7 550,5	4,55	0,89	505,83	517,9	-1,2	1,1
2 mg erä 1 (n=23)	509,2	471,0 547,4	10,01	2,97	489,64	521,2	-3,8	2,3
2 mg erä 2 (n=25)	521,0	481,9 560,1	3,94	0,76	511,98	528,5	-1,5	1,4
2 mg erä 3 (n=25)	521,7	482,6 560,8	4,25	0,82	510,46	530,4	-2,2	1,7

Kapselien epätasainen täytyminen saattoi johtua siitä, että levitettäessä jauhetta kapselilaudalla, jauhetta liikuteltiin useammin keskellä olevien kuin reunalla olevien kapselien päällä, jolloin keskellä olleet kapselit täytyivät paremmin kuin reunoissa ja kulmissa olleet kapselit. Jos jauhe ei mahtunut kapseleihin suoraan, ylimääräinen jauhe poistettiin laudalta ja lautaa kopautettiin pöytää vasten jauheen tiivistämiseksi ja jäljelle jäänyttä jauheseosta lisättiin mahdollisimman tasaisesti kaikkiin kapselikuoriin. Jos jauheseosta oli liian vähän, kapselit täytyivät epätasaisesti.

14.3.2. Eri valmistusmenetelmien jakelutarkkuuksien vertailu

Annosjauheet punnittiin käsin annosjauhekuoriin. HUS-Apteekin sisäinen hyväksymisraja annosjauheiden massalle oli ± 1 % tavoitepitoisuudesta, jolloin 500 mg annosjauheelle hyväksymisrajat olivat 495–505 mg. Feton-kapselointilaitteen lupaama jakelutarkkuus on ± 2,5 % (Cole 1987). Tähän ei tämän tutkimuksen tulosten

perusteella aina päästy, sillä suurimmillaan kapselin massa poikkesi erän keskimassasta 4,0 %. Automaattisella Quantos-kapselointilaitteella hyväksymisrajat voidaan säätää 0,1 prosenttiin tavoitepitoisuudesta, mutta tässä tutkimuksessa hyväksymisrajaksi asetettiin + 1 % (sama kuin annosjauheille), jolloin laite täytti vähintään halutun määrän, mutta enintään 1 % ylimääräistä. Quantos-laitteella täytettyjen spironolaktonikapseleiden tavoitemassa oli 538 mg ja täytettyjen kapseleiden keskimassa 539,7 mg (RSD= 0,10 %). Varfariinatrium kapseleiden tavoitemassa oli 546 mg ja täytettyjen kapseleiden keskimassa 548,2 mg (RSD 0,16 %).

Paras jakelutarkkuus on siis saavutettavissa automaattisella kapselointilaitteella, jossa inhimillisen punnitusvirheen vaaraa ei ole. Feton-kapselointilaitteen lupaaman jakelutarkkuuden perusteella annosjauheiden punnitseminen on kapselointia tarkempaa, mutta työlästä ja sisältää inhimillisen virheen mahdollisuuden. HUS-apteekissa annosjauheiden punnitustulokset tulostetaan ja tarkistetaan virheiden huomaamiseksi ennen erän hyväksymistä.

14.4. Annosvaihtelu

Euroopan farmakopean mukaan kapseliera täyttää annosvaihtelutestin vaatimukset, mikäli enintään yhden kapselin lääkeainepitoisuus poikkeaa keskiarvopitoisuudesta yli 15 %, eikä yhdenkään kapselin lääkeainepitoisuus poikkeaa yli 25 % keskiarvopitoisuudesta. Mikäli kahden tai kolmen kapselin lääkeainepitoisuus poikkeaa keskiarvosta yli 15 %, mutta kuitenkin alle 25 %, on tutkittava lääkeainepitoisuudet 20 ylimääräisestä kapselistä.

Kaikki spironolaktoni- ja varfariinatriumkapselierät täyttivät farmakopean vaatimukset, sillä vain yhdessä erässä yhden spironolaktonikapselin lääkeainepitoisuus poikkesi keskiarvosta yli 15 %, mutta kuitenkin alle 25 % (Taulukko 12, Taulukko 13).

Saman erän eri kapseleiden lääkeainepitoisuuksien vaihtelu keskiarvosta oli suurta, vaikka ne täyttivätkin Euroopan farmakopean annosvaihteluvaatimukset. Suurin poikkeama keskiarvosta oli 0,5 mg spironolaktonikapseleissa 21 % ja 6 mg kapseleissa

8,7 % sekä 0,1 mg varfariinikapseleissa 8,2 % ja 2 mg kapseleissa 6,5 %. Helin-Tanninen työryhmineen on tutkinut erikokoisten nifedipiinikapseleiden annosvaihtelua, jossa 1-koon kapseleissa suurin poikkeama keskiarvosta oli 10,6 %, 3-koon kapseleissa 3,8 % ja 4-koon kapseleissa 3,1 %. Nyt valmistetut kapselit olivat kokoa 0 ja suurimmat poikkeamat keskiarvosta olivat Helin-Tannisen kapseleiden poikkeamia suurempia. Vaihtelu voi johtua siitä, että jauheseos ei ollut täysin homogeenista tai kapselit täyttyivät epätasaisesti. Myös erilaatuisten apuaineiden on havaittu vaikuttavan annosjauheiden annosvaihteluun (Hepojoki 2008).

Taulukko 12: Spironolaktonikapseleiden annosvaihtelu (n=10). Ka-lääkeainepitoisuus = lääkeainepitoisuuden keskiarvo, SD= keskihajonta, RSD = suhteellinen keskihajonta. Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.

Erä	Ka lääkeaine- pitoisuus (mg)	Hyväksymis- väli ka±15% (mg)	SD (mg)	RSD (%)	Pienin pitoisuus (mg)	Suurin pitoisuus (mg)	Suurin poikkeama ka:sta (%)
0,5 mg erä 1	0,424	0,360-0,487	0,036	8,57	0,39	0,51	21,0 -8,7
0,5 mg erä 2	0,402	0,342-0,462	0,010	2,57	0,38	0,41	1,7 -4,7
0,5 mg erä 3	0,426	0,362-0,489	0,017	3,99	0,40	0,44	4,0 -6,2
3 mg erä 1	2,581	2,194-2,968	0,192	7,42	2,24	2,82	9,4 -13,3
3,5 mg erä 1	3,058	2,599-3,516	0,078	2,56	2,95	3,19	4,3 -3,6
6 mg erä 1	5,253	4,465-6,040	0,238	4,54	4,95	5,68	8,1 -5,9
6 mg erä 2	4,877	4,145-5,608	0,181	3,70	4,45	5,13	5,2 -8,7
6 mg erä 3	5,02	4,267-5,773	0,108	2,16	4,83	5,20	3,5 -3,9

Taulukko 13: Varfariininatriumkapseleiden annosvaihtelu (n=10). Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset. Ka-lääkeainepitoisuus= lääkeainepitoisuuden keskiarvo, SD= keskihajonta, RSD = suhteellinen keskihajonta.

Erä	Keskiarvo- lääkeaine- pitoisuus (mg)	Hyväksymis- väli ka±15% (mg)	SD (mg)	RSD (%)	Pienin pitoisuus (mg)	Suurin pitoi- suus (mg)	Suurin poikkeama ka:sta (%)	
0,1 mg erä 1	0,082	0,070-0,095	0,0026	3,22	0,076	0,085	-7,0	3,4
0,1 mg erä 2	0,094	0,080-0,108	0,0008	0,87	0,093	0,095	-1,2	1,2
0,1 mg erä 3	0,090	0,076-0,103	0,0035	3,83	0,083	0,094	-8,2	4,3
0,2 mg erä 1	0,187	0,160-0,216	0,0056	2,99	0,177	0,195	-5,5	4,2
2 mg erä 1	1,885	1,602-2,168	0,0556	2,95	1,820	1,975	-3,5	4,8
2 mg erä 2	1,836	1,561-2,112	0,0562	3,60	1,718	1,918	-6,5	4,4
2 mg erä 3	1,862	1,583-2,141	0,0492	2,64	1,793	1,955	-3,7	5,0

Kapselien lääkeainepitoisuus poikkesi laskennallisesta pitoisuudesta huomattavasti, spironolaktonikapselit sisälsivät vain 80 - 88 % laskennallisesta pitoisuudesta (Taulukko 14) ja varfariininatriumkapselit 82- 94 % laskennallisesta pitoisuudesta (Taulukko 15).

Kadonnut lääkeaine on todennäköisesti tarttunut valmistusastioihin tai valunut kapselointilaitteen ja kapseleiden välisestä raosta kapseleiden ohi. Raaka-aineina käytetyt tabletit eivät sisältäneet tasan etikettiin merkittyä määrää lääkeainetta, joka voi osaltaan selittää puuttuvaa lääkeainetta. Syynä voi olla myös spironolaktonianalyysimenetelmän näyttämät liian pienet pitoisuudet ja kalibrointisuoran ja näytteiden käsittelyssä käytetty erilainen pipetointitekniikka. Analyysimenetelmän tarkkuutta testattiin tutkimalla näytteitä, joiden pitoisuus tunnettiin. Viiden rinnakkaisen näytteen lääkeainepitoisuuden keskiarvoa verrattiin todelliseen pitoisuuteen, jonka avulla laskettiin korjauskerroin analyysimenetelmän

antamille tuloksille. Taulukossa 14 on esitelty korjauskertoimella 1,177 korjatut tulokset, jolloin pitoisuudet olisivatkin erittäin lähellä tavoitepitoisuuksia.

Tulokset ovat samansuuntaisia Helin-Tannisen ja kumppaneiden vuonna 2007 tekemän nifedipiinikapseleiden annosvaihtelututkimuksen kanssa, jossa laktoosista valmistetut erikokoiset nifedipiinikapselit sisälsivät 84,7–87,4 % laskennallisesta nifedipiinin määrästä suhteellisen keskihajonnan ollessa 3,0–6,4 %.

Taulukko 14: Spironolaktonikapseleiden prosentuaalinen lääkeainepitoisuus laskennallisesta pitoisuudesta ja korjauskertoimella korjattu lääkeainepitoisuus.

Erä	Keskiarvolääkeainepitoisuus (mg)	% Laskennallisesta pitoisuudesta	Korjauskertoimella 1,177 korjattu lääkeainepitoisuus (mg)
0,5 mg erä 1	0,424	84,8	0,499
0,5 mg erä 2	0,402	80,4	0,473
0,5 mg erä 3	0,426	85,2	0,501
3 mg erä 1	2,581	86,0	3,038
3,5 mg erä 1	3,058	87,4	3,599
6 mg erä 1	5,253	87,6	6,183
6 mg erä 2	4,877	81,3	5,740
6 mg erä 3	5,02	83,7	5,909

Taulukko 15: Varfariinatriumkapseleiden prosentuaalinen lääkeainepitoisuus laskennallisesta lääkeainepitoisuudesta.

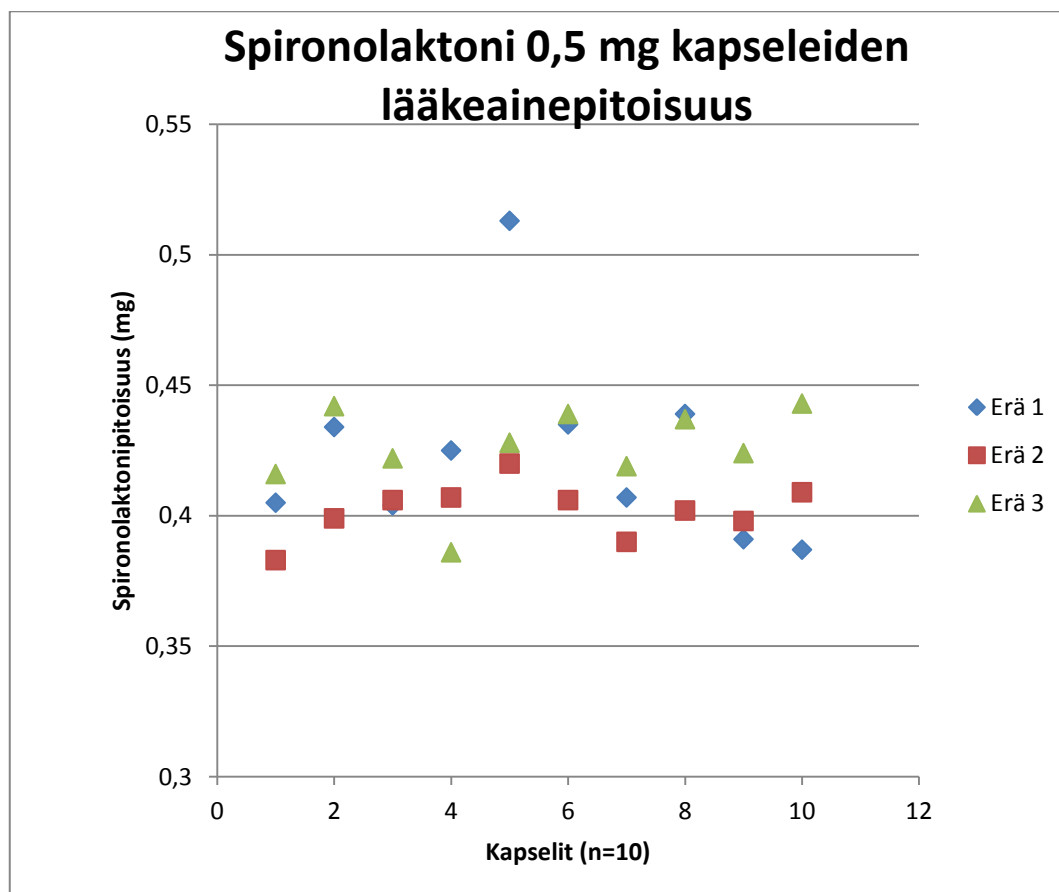
Erä	Keskiarvo lääkeainepitoisuus (mg)	% laskennallisesta lääkeainepitoisuudesta
0,1 mg erä 1	0,082	82,2
0,1 mg erä 2	0,094	93,6
0,1 mg erä 3	0,090	89,9
0,2 mg erä 1	0,187	93,7
2 mg erä 1	1,885	94,3
2 mg erä 2	1,836	91,8
2 mg erä 3	1,862	93,1

Rinnakkaisten erien lääkeaineen keskiarvopitoisuudet ja keskihajonnat vaihtelivat. Keskiarvolääkeainepitoisuudet 0,5 mg spironolaktonikapselierillä olivat 0,402–0,426 mg välillä (ero 6 %) ja 6 mg kapseleiden pitoisuudet 4,877–5,253 mg välillä (ero 7 %). Keskiarvolääkeainepitoisuudet 0,1 mg varfariinatriumkapselierillä olivat 0,082 - 0,094 mg välillä (ero 13 %) ja 2 mg kapselien keskiarvopitoisuudet 1,836 -1,885 mg välillä (ero 3 %). Suhteelliset keskihajonnat 0,5 mg:n spironolaktonikapseleilla olivat 2,57-8,57 % ja 6 mg:n spironolaktonikapseleilla 2,16-4,54 %. 0,1 mg varfariinatriumkapseleilla suhteellinen keskihajonta oli 0,87-3,83 % ja 2 mg kapseleilla 2,64-3,60 %. Yksittäisten kapseleiden lääkeainepitoisuudet on esitetty kuvissa 8, 9, 10 ja 11.

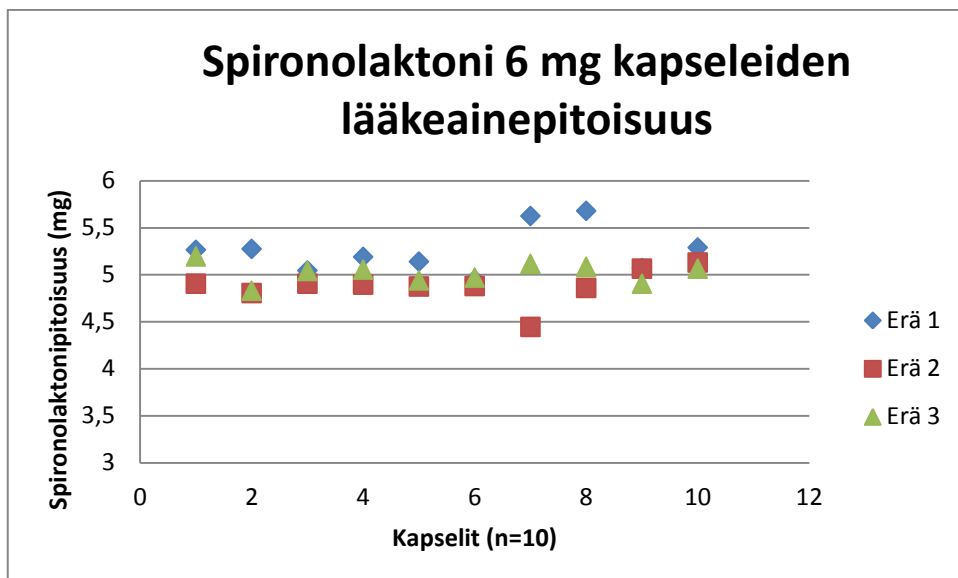
Lääkeainepitoisuuksien keskiarvojen erot samanvahvuisten kapselien välillä ovat suuria, spironolaktonikapseleilla jopa 7 % ja varfariinikapseleilla jopa 13 %. Varfariinatriumin terapeuttinen leveys on erittäin kapea ja annosmuutoksia tehdään verenhyttymistäipumusta kuvaavien INR-arvojen perusteella. Mikäli tilattujen kapseleiden pitoisuus vaihtelee erästä riippuen, voidaan annosta joutua säätämään vain

kapseleiden sisältämän lääkemäärän vaihteluiden takia, jolloin hoitotasapainon saavuttaminen voi olla vaikeaa.

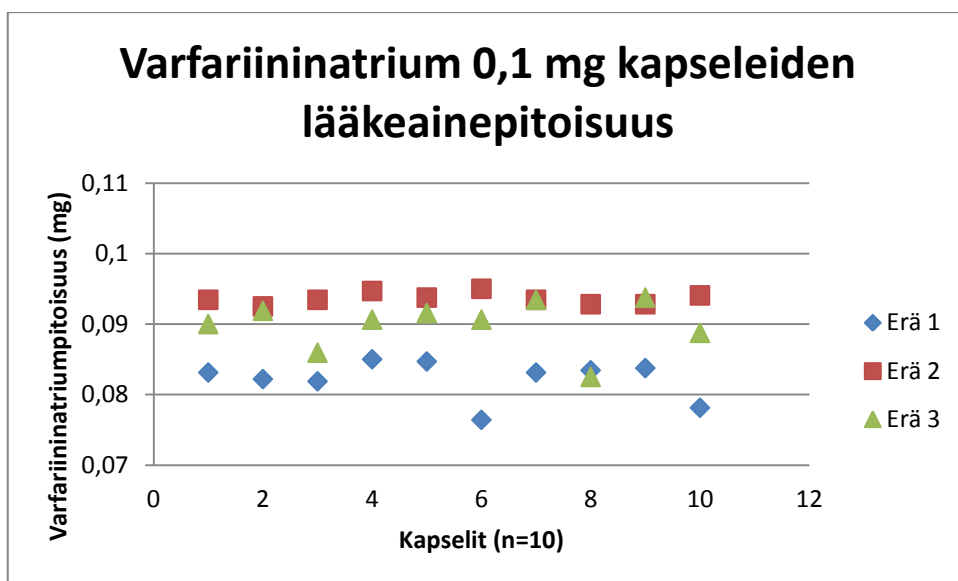
Samanhavvuisten kapselieri keskiarvolääkepitoisuuden vaihtelu voi johtua siitä, että valmistusvälineisiin jää erimäärä lääkeainetta. Syynä voi olla huumareiden ja survinten erilainen kunto, sekä kapseleiden valmistajan taito kaapia kaikki jauhe pois valmistusvälineistä. Erityisesti mittalasiin tarttui silmännähtävä kerros jauheseosta, jota ei saatu ravistelemalla tai kaapimalla pois, mittalasin kapeudesta johtuen. Lääkeaineen tarttumista mittalasiin pyrittiin vähentämään kaatamalla pohjalle ensin laktoosia. Lisäksi kapseloitaessa jauheseosta valui pieniä määriä kapselilaudan ja kapseleiden väleistä pöydälle.



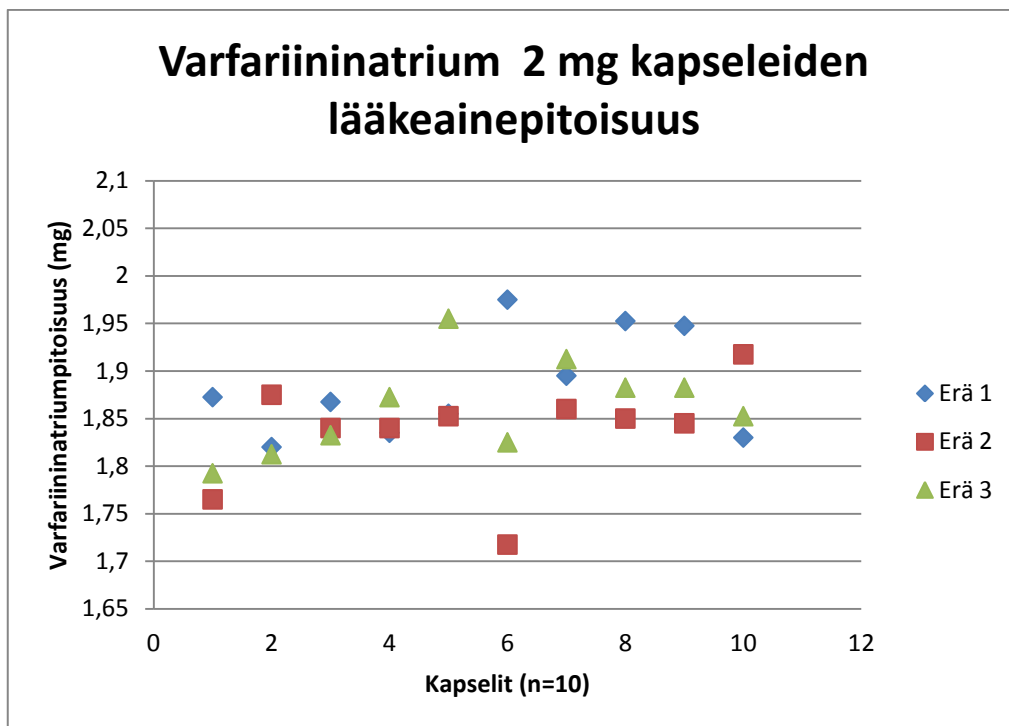
Kuva 8: Spironolaktoni 0,5 mg kapseleiden lääkeainepitoisuus. Kapselit valmistettiin tableteista hiertämällä ja kapseloitiin Feton-kapselointilaitteella. Erän 1 kapselin numero 5 lääkeainepitoisuus eroaa keskiarvosta yli 15 %, mutta kuitenkin alle 25 %, joten kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.



Kuva 9: Spironolaktoni 6 mg kapseleiden lääkeainepitoisuus (mg). Kapselit valmistettiin tableteista hiertämällä ja kapseloitiin Fetton-kapselointilaitteella. Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.



Kuva 10: Varfariinatrium 0,1 mg kapseleiden lääkeainepitoisuus (mg). Kapselit valmistettiin tableteista hiertämällä ja kapseloitiin Fetton-kapselointilaitteella. Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.

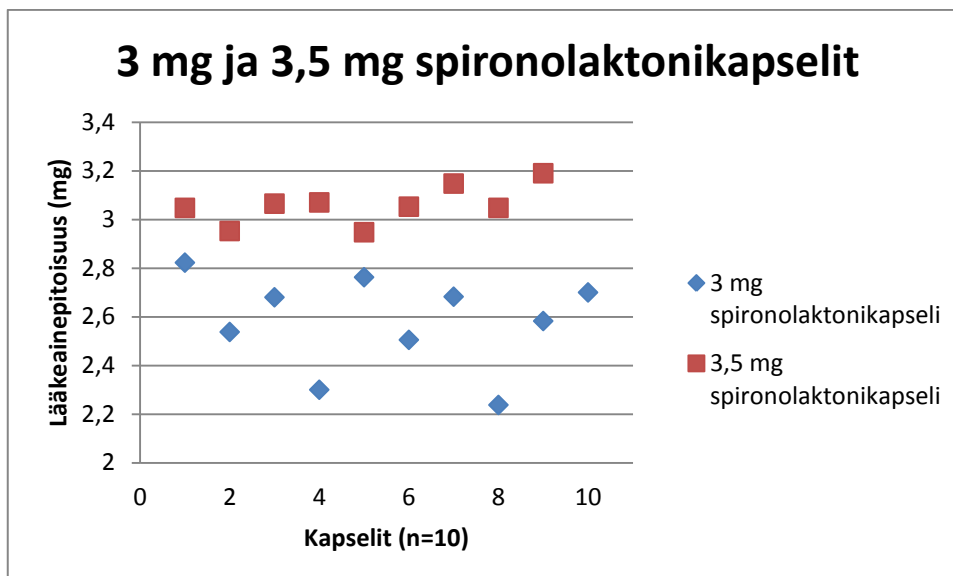


Kuva 11: Varfariinatrium 2 mg kapselien lääkeainepitoisuus. Kapselit valmistettiin tableteista hiertämällä ja kapseloitiin Feton-kapselointilaitteella. Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.

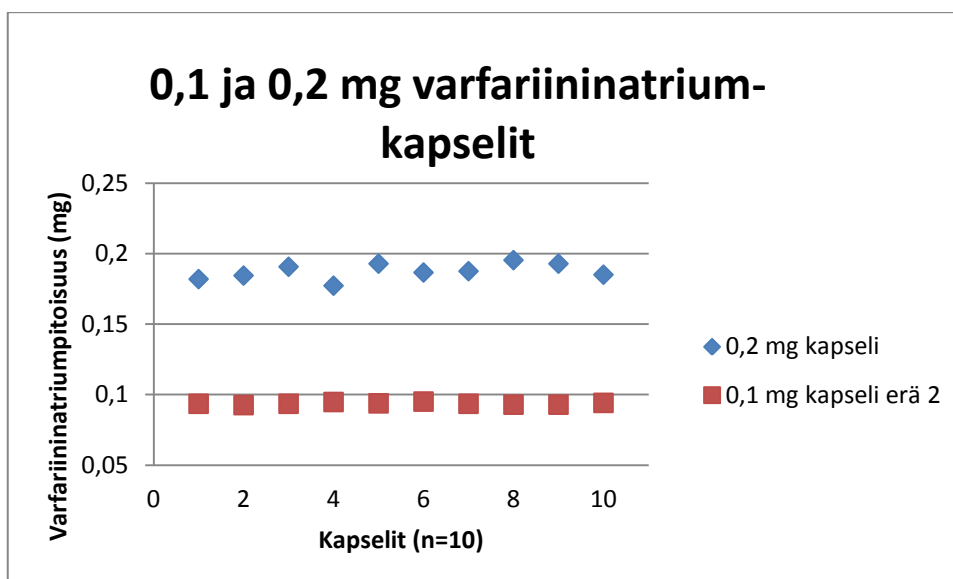
14.5. Pienten pitoisuuserojen valmistaminen

Sairaala-apteekista tilataan monen vahvuisia annosjauheita hyvin pieninä pitoisuuseroina. Tarkoituksena oli tutkia pystytäänkö näitä pieniä pitoisuuseroja valmistamaan käytännössä. Kummastakin lääkeaineesta valmistettiin kaksi erää, joiden pitoisuudet olivat lähellä toisiaan.

Spironolaktonista valmistettiin 3 ja 3,5 mg kapseleita. 3 mg kapselierän keskiarvolääkeainepitoisuus oli $2,58 \text{ mg} \pm 0,19 \text{ mg}$ ($n=10$) ja 3,5 mg kapselierän $3,06$ ($n=9$) $\text{mg} \pm 0,078 \text{ mg}$ (Kuva 12). Erien välillä on tilastollisesti merkittävä ero Studentin kaksisuuntaisen, parittoman T-testin mukaan, p-arvon ollessa $3,39 \cdot 10^{-5}$.



Kuva 12: Pienten pitoisuuserojen valmistaminen spironolaktonista. Spironolaktonikapselien (3 mg ja 3,5 mg) välillä on tilastollisesti merkittävä ero, joten kapselien valmistaminen 0,5 mg pitoisuuserolla on mahdollista.



Kuva 13: Pienten pitoisuuserojen valmistaminen varfariininatriumista. Varfariininatrium kapseleiden (0,1 mg ja 0,2 mg) pitoisuuksien välillä on tilastollisesti merkittävä ero, joten varfariininatrium kapselien valmistaminen 0,1 mg pitoisuuserolla on mahdollista.

Varfariininatriumkapseleita valmistettiin 0,1 mg ja 0,2 mg erät. 0,1 mg kapseleiden lääkeainepitoisuuden keskiarvot eri erille olivat $0,082 \text{ mg} \pm 0,0026 \text{ mg}$ (erä 1), $0,094$

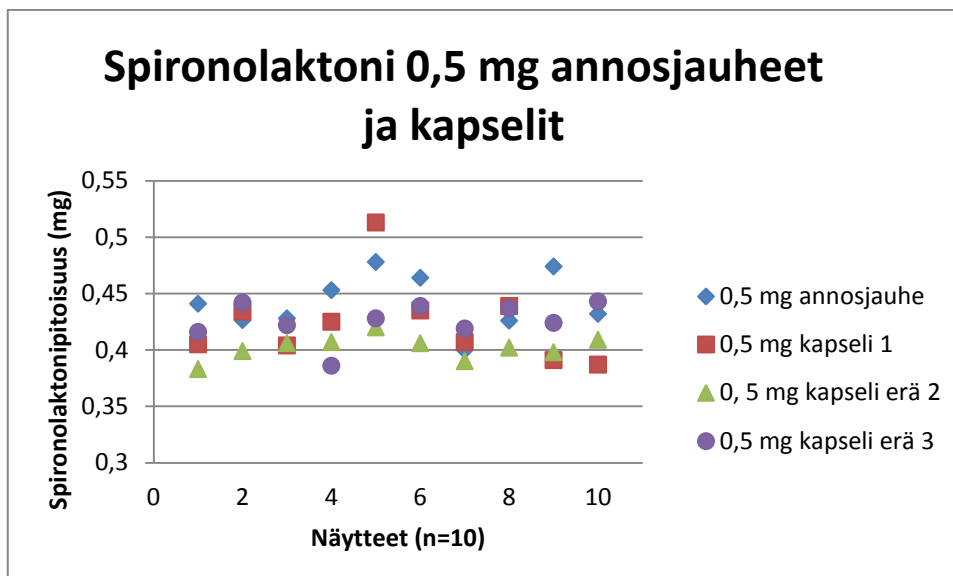
mg \pm 0,00081 mg (erä 2) ja 0,090 mg \pm 0,0034 mg (erä 3) ja 0,2 mg kapselierälle 0,187 mg \pm 0,0056 mg. Kuvasta 13 nähdään että kapseleiden valmistaminen 0,1 mg erolla onnistuu. Ero on tilastollisesti merkittävä p-arvolla $6,7578 \cdot 10^{-13}$, (Studentin kaksisuuntainen pariton T-testi).

Sairaala-apteekin kapselointimenetelmällä pystytään valmistamaan 0,1 mg pitoisuuseroja varfariinatriumista ja 0,5 mg pitoisuuseroja spironolaktonista. Pitoisuudet voivat kuitenkin poiketa runsaasti tavoitepitoisuudesta, mutta suurempi vahvuus on kuitenkin selkeästi pienempää suurempi. Pienten pitoisuuserojen valmistamisessa tulisi kuitenkin arvioida onko pienten pitoisuuserojen valmistaminen kliinisesti tarkoituksenmukaista.

14.6. Annosjauheiden ja kapseleiden vertailu

Spironolaktoni

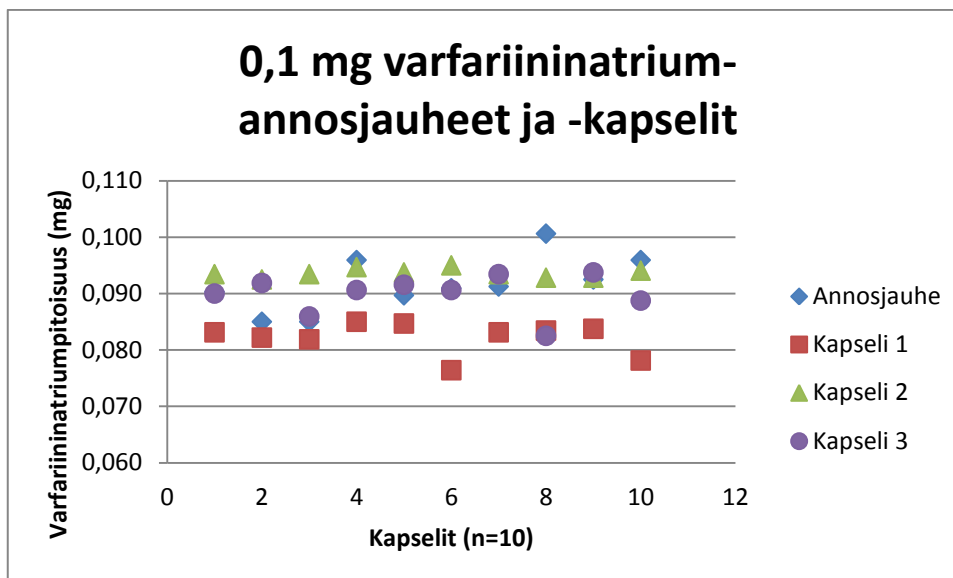
Samanhavvuisten kapseleiden ja 500 mg annosjauheiden pitoisuus tutkittiin kymmenestä annosjauheesta ja kymmenestä kapselista kolmesta kapselierästä. 0,5 mg spironolaktoniannosjauheiden keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli 0,44 mg \pm 0,025 mg (RSD=5,6 %). 0,5 mg kapseleiden lääkeainepitoisuuksien keskiarvot eri erille olivat 0,424 mg \pm 0,036 mg (RSD= 8,57 %) (erä 1), 0,402 mg \pm 0,010 mg (RSD= 2,57 %) (erä 2) ja 0,4256 mg \pm 0,017 mg (RSD=3,99 %) (erä 3) (Kuva 14). Annosjauheessa näyttäisi keskiarvopitoisuuden perusteella olevan enemmän lääkeainetta kuin kapseleissa, tilastollisesti merkittävä ero on kuitenkin vain annosjauheiden ja kapselierä 2:n välillä (Studentin kaksisuuntainen pariton T-testi p-arvo 0,000157). Erot voivat johtua siitä että annosjauhmassaa valmistettiin sadalle annosjauheelle, mutta annosjauheita tehtiin vain 20 kappaletta tai siitä, että kapseloitaessa lääkeainetta häviää enemmän kuin annosjauheiden valmistuksessa. Kapseleiden valmistuksessa jouduttiin käyttämään huhmaren ja survimen lisäksi myös mittalasia, johon voi tarttua lääkeainetta. Pieniä määriä jauhetta myös valui kapselilaudan ja kapselikuorten välistä pöydälle.



Kuva 14: 0,5 mg spironolaktoniannosjauheiden ja kapseleiden lääkeainepitoisuuksien vertailu. Annosjauheiden ja kapseli erän 2 välillä on tilastollisesti merkitsevä ero.

Varfariinatriumannosjauheet

Varfariinatriumannosjauheiden (0,1 mg) keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli 0,092 mg ± 0,005 mg ja 0,1 mg kapseleiden lääkeainepitoisuuden keskiarvot eri erille olivat 0,082 mg ± 0,0026 mg (erä 1), 0,094 mg ± 0,00081 mg (erä 2) ja 0,090 mg ± 0,0034 mg (erä 3) (Kuva 15). Tilastollisesti merkittävä ero oli annosjauheiden ja kapselierä 1 välillä (Studentin kaksisuuntainen pariton T-testi p-arvo $8,82266 \cdot 10^{-5}$), jossa kapselit sisälsivät vähemmän lääkeainetta kuin annosjauheet. Muiden kapselien ja annosjauheiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.



Kuva 15: 0,1 mg Varfariinatrium annosjauheiden ja kapseleiden lääkeaineiden vertailu. Annosjauheiden ja kapselien 1 välillä on tilastollisesti merkitsevä ero.

Lääkeaineiden tarttuminen annosjauhe- tai kapselikuoreen riippuu niiden kemiallisista ja fysikaalisista ominaisuuksista sekä käytetyn apuaineen ominaisuuksista, partikkelikoosta, tiheydestä ja määrästä (Helin-Tanninen ym. 2007, Hepojoki 2008). Tässä tutkimuksessa käytetyt lääkeaineet olivat valkoisia (Marevan-tableteissa oli pinkki väriaine), eikä annosjauhekuoriin jäänyt kiinni havaittavasti lääkeainetta. Annosjauheista kapselisiin siirtymisen vaikutukset potilaalle annettavaan lääkeainepitoisuuteen tulisi selvittää erityyppisten lääkeaineiden osalta, jotta lääkemuodon muuttaminen ei aiheuttaisi yllätyksiä esimerkiksi suurentuneina lääkeainepitoisuuksina, jos kyseinen lääkeaine on tarttunut suurissa määrin annosjauhekuoreen.

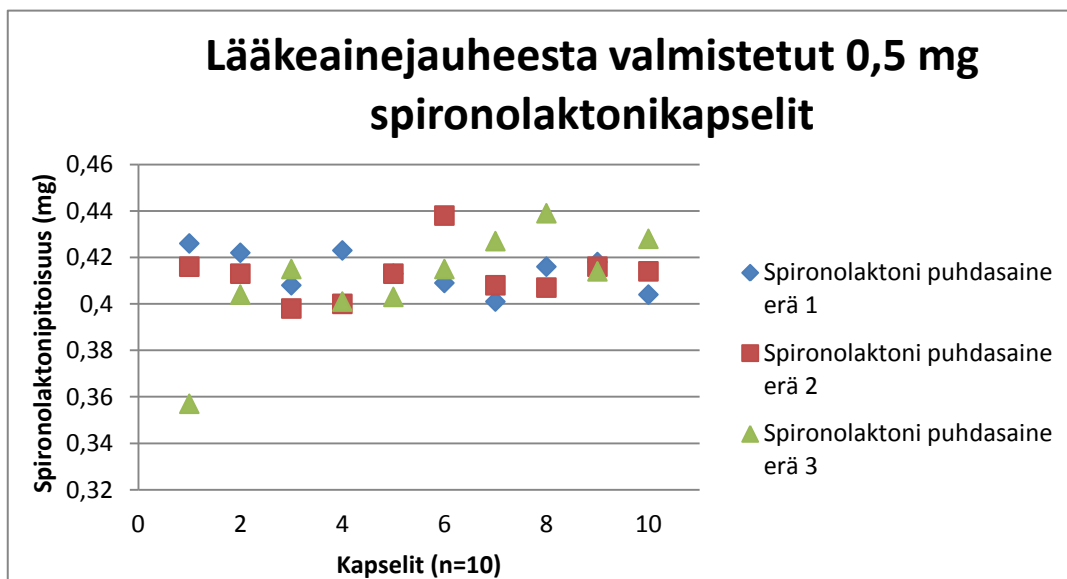
Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että annosjauhepaperiin tarttuisi 75 % tavoitepitoisuudesta puuttuvasta nifedipiinistä ja käytetystä apuaineesta riippuen 4-16 % 5 mg dipyridamoliannosjauheen tavoitepitoisuudesta (Helin ym. 1998, Hepojoki 2008) Annosjauhekuoreen tarttuvan lääkeaineen takia kapseleita on ehdotettu korvaavaksi vaihtoehdoksi niiden pienemmän pinta-alan takia (Helin-Tanninen ym. 2007). Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat kuitenkin, että lääkeainepitoisuudet ainakin näillä lääkeaineilla ovat suhteellisen samat pakkausmateriaalista huolimatta, annosjauheet sisälsivät kapseleita tilastollisesti merkittävästi enemmän lääkeainetta vain yhdessä

erässä. Kapselierien välisestä lääkeainepitoisuuksien vaihtelusta johtuen johtopäätöksiä on vaikea tehdä. Pienempiä annosjauheita (esim. 200 mg) valmistettaessa annosjauheiden lääkeainehävikki saattaa olla suurempi (Helin-Tanninen ym. 2007).

Kapselit ovat tutkimuksen mukaan siis samanarvoinen vaihtoehto 500 mg annosjauheille. Kapseleiden etuina voidaan nähdä kapseleiden helpompi avattavuus, mahdollisuus liuottaa kokonainen kapseli nesteeseen, sekä nopeampi jakelu. Kapselilaudan heikkoutena voidaan pitää sen hankalaa puhdistettavuutta.

14.7. Puhtaasta lääkeaineesta ja tableteista valmistettujen kapseleiden vertailu

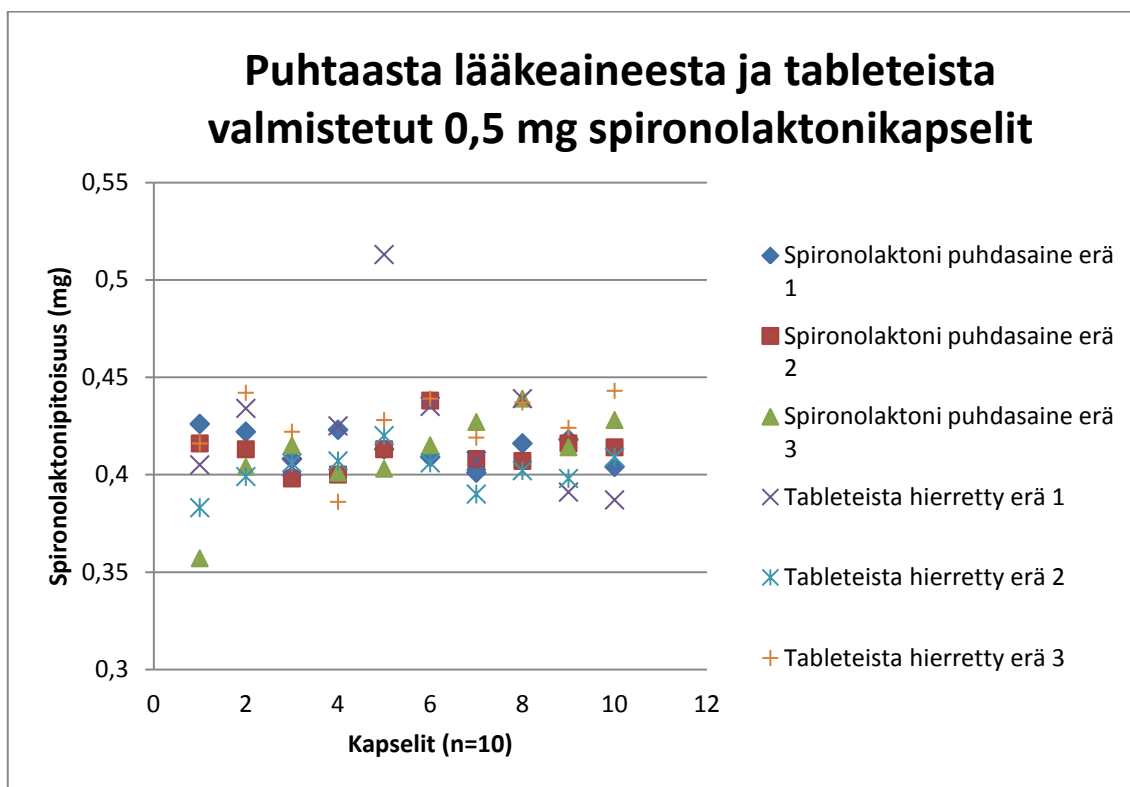
Puhtaasta spironolaktonijauheesta valmistettujen 0,5 mg vahvuisten spironolaktonikapselien keskimääräiset lääkeainepitoisuudet olivat hyvin lähellä toisiaan (Kuva 16, Taulukko 16). Myös erien välillä lääkeainepitoisuuksien vaihtelu oli tableteista hierrettyjä kapseleita pienempää. Puhtaasta lääkeaineesta valmistettujen kapselien ja tableteista hiertämällä valmistettujen kapselien keskimääräisissä lääkeainepitoisuuksissa oli vain hyvin pieni ero (Kuva 17, Taulukko 16). Kapselit täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.



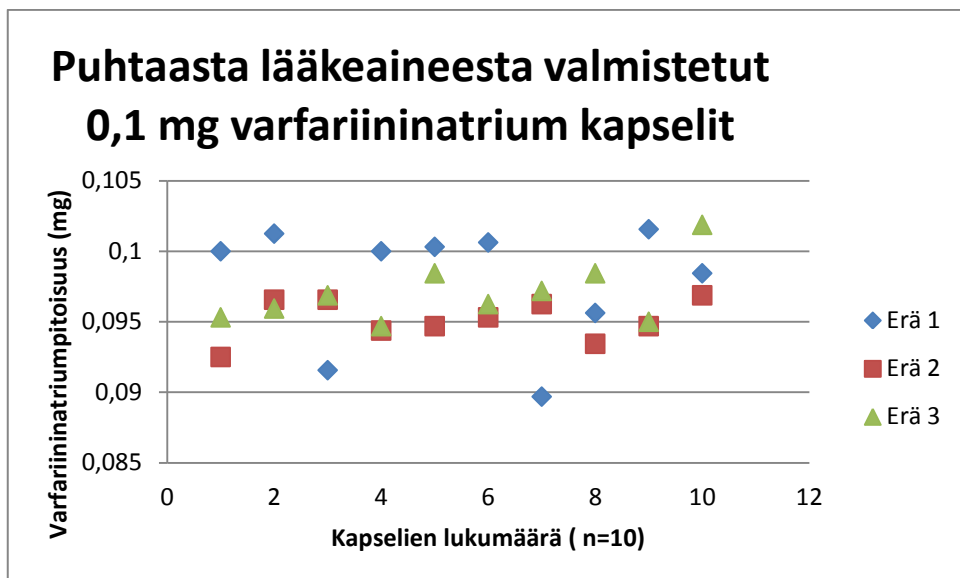
Kuva 16: Puhtaasta spironolaktonijauheesta Feton-kapselointilaitteella valmistettujen 0,5 mg spironolaktonikapseleiden annosvaihtelu. Kaikki erät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.

Taulukko 16: Tableteista hierrettyjen ja puhtaasta spironolaktonijauheesta valmistettujen 0,5 mg kapselien vertailu.

Kapselierä	Keskiarvo lääkeainepitoisuus (mg) (n=10)	Keskihajonta (mg)	RSD %
Puhdasaine erä 1	0,41	0,008	2,04
Puhdasaine erä 2	0,41	0,011	2,67
Puhdasaine erä 3	0,41	0,022	5,45
Tabletti erä 1	0,42	0,036	8,57
Tabletti erä 2	0,40	0,010	2,57
Tabletti erä 3	0,43	0,017	4,00



Kuva 17: Puhtaasta spironolaktonijauheesta valmistettujen ja tableteista hierrettyjen 0,5 mg spironolaktonikapselien lääkeainepitoisuus.



Kuva 18: Puhtaasta varfariinatriumjauheesta valmistettujen 0,1 mg varfariinatriumkapseleiden annosvaihtelu.

Taulukko 17: Tabletista hierrettyjen ja puhtaasta varfariinatriumista valmistettujen 0,1 mg varfariinatriumkapseleiden vertailu.

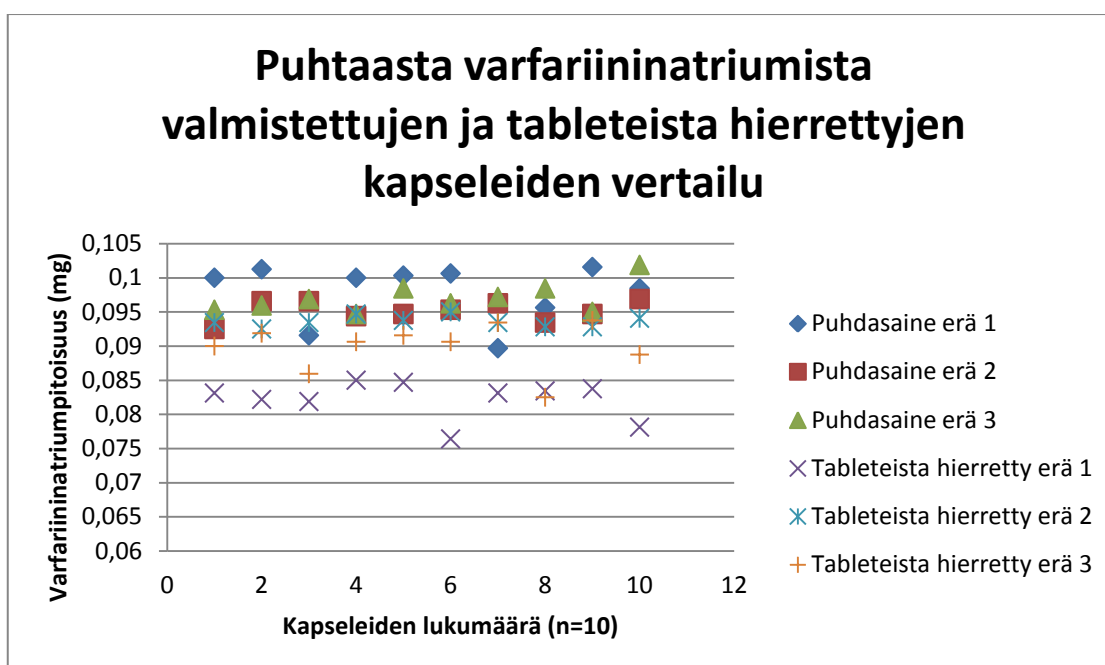
Kapselierä	Keskiarvo lääkeainepitoisuus (mg) (n=10)	Keskihajonta (mg)	RSD (%)
Puhdasaine 1	0,098	0,0042	4,30
Puhdasaine 2	0,095	0,0015	1,53
Puhdasaine 3	0,097	0,0022	2,22
Tableteista hierretty 1	0,082	0,0028	3,39
Tableteista hierretty 2	0,094	0,0008	0,87
Tableteista hierretty 3	0,093	0,0034	3,83

Puhtaasta varfariinatriumista valmistetut kapselit

Lääkeainejauheesta valmistetut varfariinatriumkapselit täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset.

Puhtaasta varfariinatriumista valmistettujen kapseleiden lääkeainepitoisuus oli hierretyistä tableteista valmistettujen kapseleiden lääkeainepitoisuuksia suurempi (Taulukko 17, Kuva 19). Puhdasaineesta valmistetun erän 1 ja tableteista hiertämällä valmistetun erän 1 lääkeainepitoisuuksien välillä oli 16 % ero. Puhdasaineesta valmistettujen kapseleiden lääkeainepitoisuudet olivat erittäin lähellä tavoitepitoisuutta.

Puhdasaineesta valmistettujen erien 2 ja 3 välillä oli tilastollisesti merkittävä ero (Studentin kaksisuuntainen T-testi, p-arvolla 0,037), puhdasaineesta valmistettujen kapselien erien välinen vaihtelu oli kuitenkin pienempää kuin tableteista hiertämällä valmistettujen erien. Puhdasaineesta valmistettujen kapseleiden tableteista hierrettyjä kapseleita suurempi lääkeainepitoisuus ja erien välinen vaihtelu saattoi johtua siitä, että 10 mg on niin pieni määrä, että vaa'an tarkkuus ei välttämättä riittänyt näin pienten pitoisuuksien tarkkaan punnitsemiseen. Lääkeainetta saattoi myös tarttua vähemmän valmistusvälineisiin, koska lääkeainejauhetta ei tarvinnut hiertää niin paljon kuin tabletteja.



Kuva 19: Puhtaasta varfariinatriumista ja tableteista hiertämällä valmistettujen 0,1 mg varfariinatriumkapseleiden lääkeainepitoisuus.

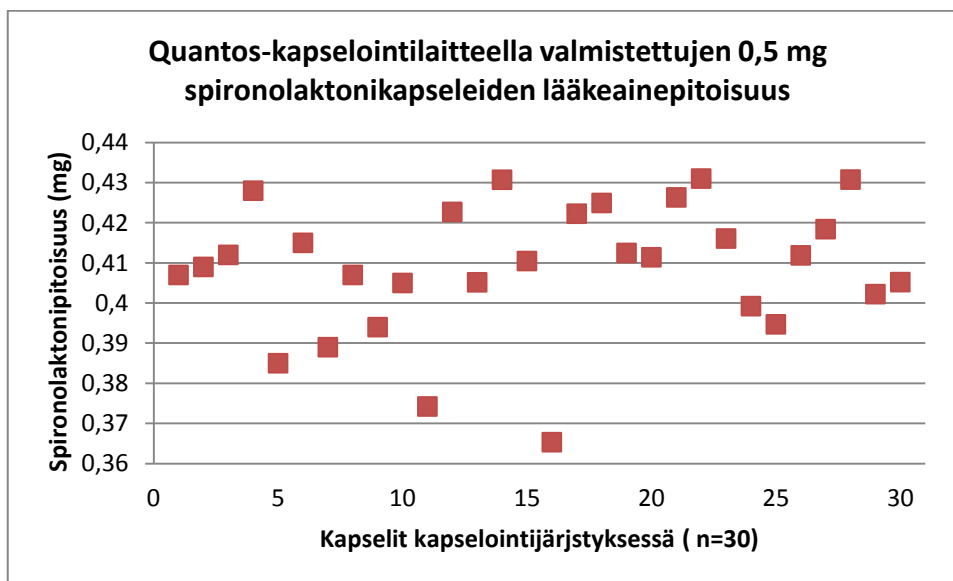
Kapselien valmistaminen puhtaasta lääkeaineesta poistaisi tablettien annosvaihtelusta johtuvan lääkeaineen määrän epätarkkuuden. Toisaalta pienten lääkeainemäärien punnitseminen on virheherkkää vaa'an tarkkuuden ja inhimillisten virheiden takia. Lisäksi työntekijä altistuu suuremmalle määrälle lääkeainepölyä. Lääkeainejauheiden saaminen on myös hankalaa, joten kapseleiden valmistamista tableteista hiertämällä voidaan pitää parhaana tapana valmistaa kapseleita.

14.8. Automaattisella Quantos-kapselointilaitteella valmistetut kapselit

Spironolaktoni

Quantos-kapselointilaitteella valmistettujen 0,5 mg spironolaktonikapseleiden pitoisuuden keskiarvo oli $0,407 \pm 0,017$ mg ($n=30$), suhteellisen keskihajonnan ollessa 4,26 %. Suurin poikkeama keskiarvosta oli 10,24 %. Kapselit täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset. Kuvan 20 perusteella jauheen erottumista ei ole havaittavissa kapseloinnin aikana. On kuitenkin otettava huomioon, että jauhemassaa kapseloitiin vain 30 kapseliin, vaikka jauhemassaa oli valmistettu 100 kapselin valmistamista varten.

Keskimääräinen lääkeainepitoisuus ei ole Feton-kapselointilaitteella kapseloituja kapseleita korkeampi, eikä lääkeainepitoisuuden suhteellinen keskihajonta pienempi kuin Feton-kapselointilaitteella.

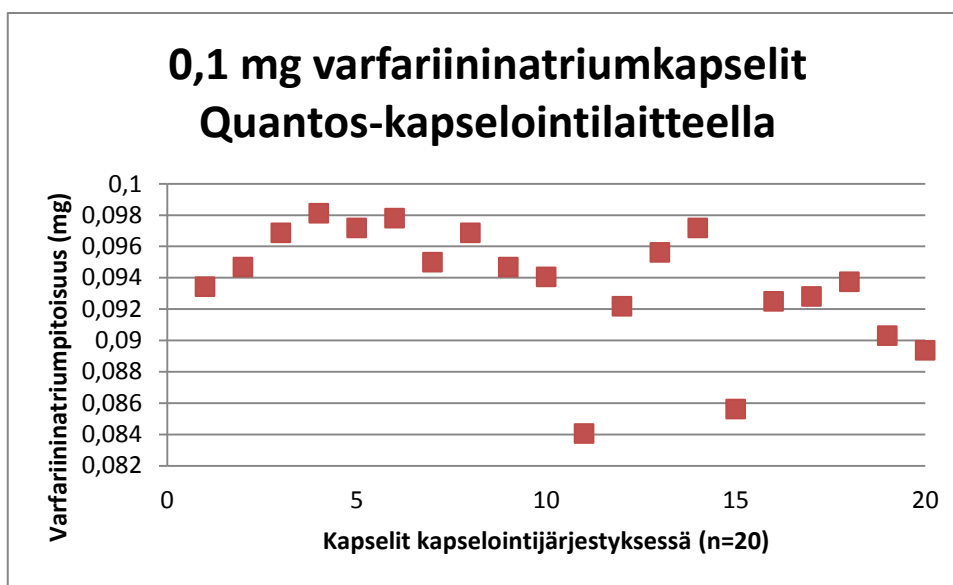


Kuva 20: Quantos-kapselointilaitteella kapseloitujen 0,5 mg spironolaktonikapseleiden lääkeainepitoisuudet kapselointijärjestyksessä.

Varfariini

Quantos-laitteella kapseloitujen varfariinatriumkapseleiden keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli $0,093 \pm 0,0038$ mg ($n=20$), suhteellisen keskihajonnan ollessa 4,1 %. Suurin poikkeama keskiarvosta oli 10,2 %. Kapselit täyttivät Euroopan farmakopean

annosvaihtelutestin vaatimukset. Keskimääräinen lääkeainepitoisuus oli hieman suurempi kuin Feton-kapselointilaitteella kapseloituissa kapseleissa, mutta keskihajonta oli Feton-kapseleita suurempaa.



Kuva 21: Quantos-kapselointilaitteella valmistettujen 0,1 mg varfariinatriumkapseleiden lääkeainepitoisuudet.

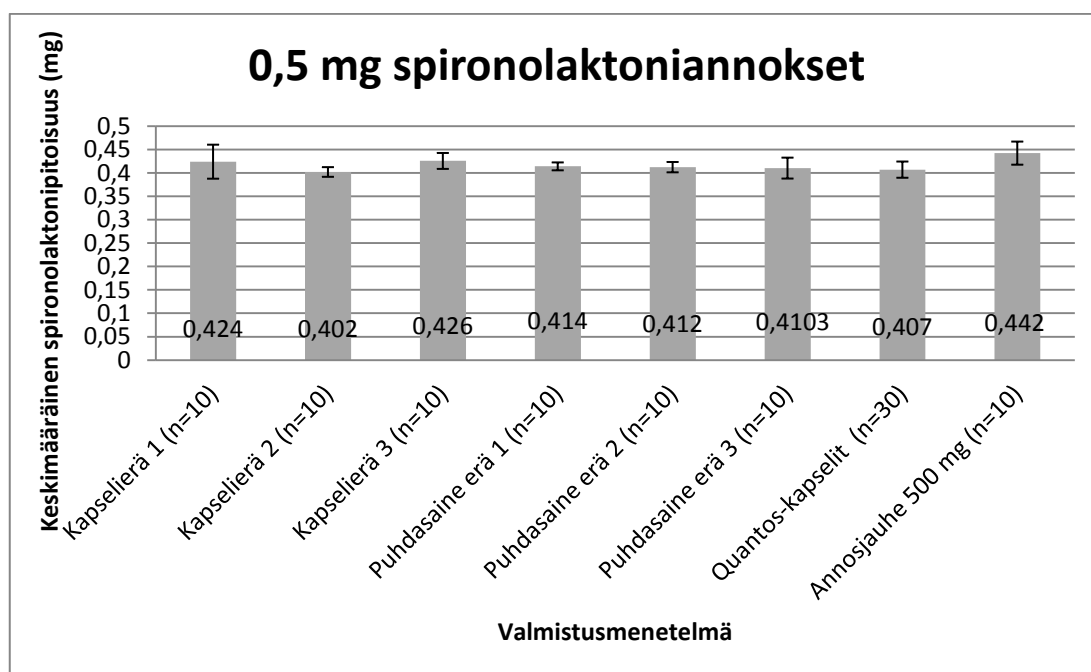
Quantos-kapselointilaitteella pystytään punnitsemaan automaattisesti ja tarkasti pieniäkin määriä jauhetta. Laite vaatii automaattisuudestaan huolimatta runsaasti työntekijän työpanosta, sillä kapselit on avattava ja asetettava käsin telineisiin, sekä suljettava jauheen jakelun jälkeen. 30 kapselin täyttäminen kestää noin 15–20 minuuttia. Samassa ajassa Feton-kapselointilaitteella kapseloisi 100 kapselia.

Laitteessa käytettävät annostelupäät ovat lääkeainekohtaisia, eikä niitä suositella pestäväksi. Pelkän lääkeaineen punnitseminen ei kuitenkaan ole järkevää valmisteissa jotka on tarkoitus avata ennen annostelua, koska pienestä jauhemäärästä suurempi osa tarttuisi kapselikuoreen. Toki on mahdollista valmistaa lääkeaineen ja täyteaineen sisältäviä "standardiseoksia", joita punnittaisiin kapseliin haluttu määrä, mutta tällöin riskinä on jauheseoksen erottuminen säilytyksen aikana.

14.9. Yhteenveto eri menetelmillä valmistetuista kapseleista ja annosjauheista

Kuvissa 22 ja 23 on koottu yhteen eri kapselointimenetelmillä valmistettujen kapselien keskimääräiset lääkeainepitoisuudet keskihajontoineen. Lääkeainepitoisuus poikkesi tavoitepitoisuudesta huomattavasti kaikilla valmistusmenetelmillä.

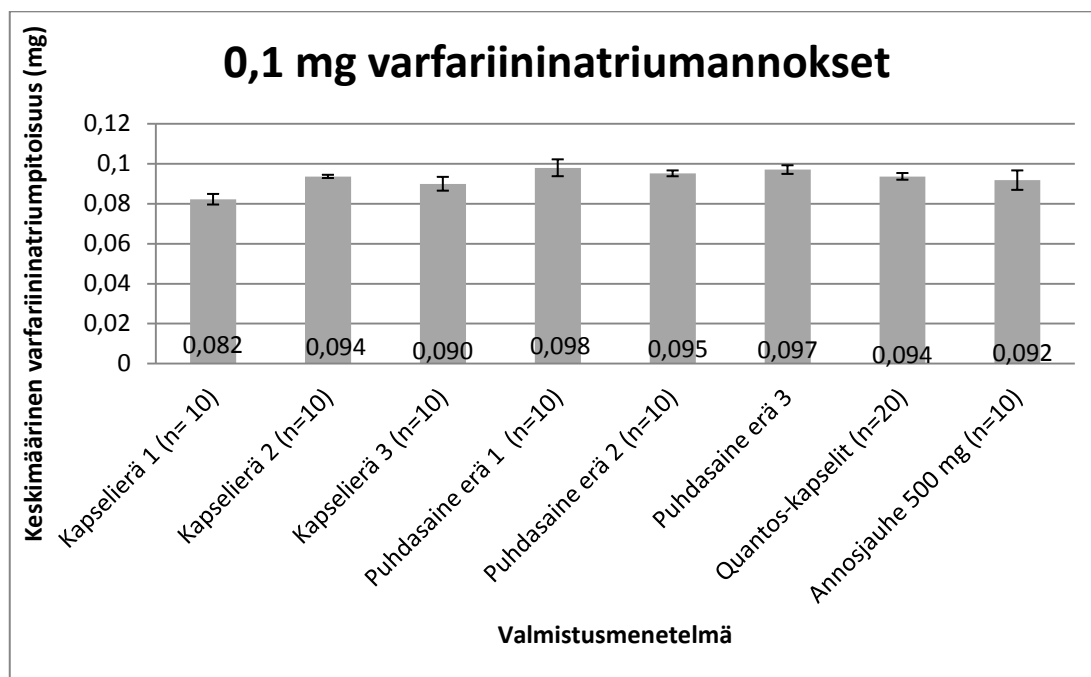
Spirolaktoniannosjauheet sisälsivät valmistetuista annoksista eniten lääkeainetta, mutta ero oli tilastollisesti merkittävä vain Feton-kapselointilaitteella kapseloidun kapselierän 2 kanssa (Kuva 22). Ero pienimmän ja suurimman pitoisuuden keskiarvon välillä oli 0,04 mg.



Kuva 22: Eri valmistusmenetelmillä valmistettujen spironolaktonikapseleiden ja annosjauheiden vertailu. Kapselierät 1-3 ja puhdasaine-erät 1-3 on kapseloitu Feton-kapselointilaitteella. Quantos-kapselit on kapseloitu automaattisella kapselintäyttölaitteella. Kapselierien 1-3, Quantos-kapselien ja annosjauheiden lääkeaine on saatu tableteista hiertämällä ja puhdasainekapselit on valmistettu puhtaasta lääkeainejauheesta. Virhepalkkina keskihajonta.

Eri valmistusmenetelmillä valmistettujen varfariinatriummannosten keskimääräinen lääkeainepitoisuus on esitetty kuvassa 23. Puhtaasta lääkeainejauheesta valmistetut kapselit sisälsivät eniten varfariinatriumia ja Feton-kapselointilaitteella valmistettu kapselierä 1 vähiten. Ero suurimman ja pienimmän pitoisuuden välillä oli 0,016 mg. Jos

suurinta ja pienintä pitoisuutta ei oteta huomioon, keskimääräiset lääkeainepitoisuudet ovat valmistusmenetelmästä riippumatta samankaltaisia.



Kuva 23: Eri valmistusmenetelmillä valmistettujen varfariinatriumkapseleiden ja annosjauheiden vertailu. Kapseliera 1-3 ja puhdasaine-erät 1-3 on kapseloitu Feton-kapselointilaitteella. Quantos-kapselit on kapseloitu automaattisella kapselintäyttölaitteella. Kapselierien 1-3, Quantos-kapselien ja annosjauheiden lääkeaine on saatu tableteista hirtämällä ja puhdasainekapselit on valmistettu puhtaasta lääkeainejauheesta. Virhepalkkina keskihajonta.

14.10. Kapseleiden annostelu nenämahaletkun kautta

Kapselit annosteltiin pienimmän käytössä olevan nenämahaletkun kautta mittapulloon. Kapselissa ollut jauheseos ei liuennut läheskään kokonaan käytössä olleeseen 5 ml:n vettä ja ruiskun kärkeen ja mäntään jäi silminnähtävä määrä liukenematonta jauheseosta. Nenämahaletkun päähän kertyi muutamassa tapauksessa kiinteää jauheseosta, joka tukki letkun. Tukkeuma saatiin kuitenkin poistettua laittamalla letkun pää veteen tai työntämällä ruiskun läpi ilmaa. 0-koon kapselit havaittiin kuitenkin liian suuriksi nenämahaletkuun, koska vain pieni osa jauheseoksesta liukeni käytettävissä olevaan 5 millilitraan vettä.

Taulukosta 18 nähdään nenämahaletkun läpi kulkeutuneen lääkeaineen määrä. Pienimmissä vahvuuksissa lääkeainetta jäi letkuun kiinni enemmän kuin suuremmissa pitoisuuksissa. Suurimmissa pitoisuuksissa letkun läpi kulkeutunut lääkemäärä oli keskiarvolääkeainepitoisuutta suurempi, mikä saattoi johtua siitä, että nenämahaletkun läpi annosteltu lääkeaine oli liuotettu ajoliuoksen sijasta veteen tai kokeeseen oli valikoitunut kapseleita, joiden lääkeainepitoisuus oli keskiarvopitoisuutta suurempi. On myös mahdollista, että nenämahaletkusta on irronnut aineita, jotka vaikuttaisivat analyysiin.

Taulukko 18: Nenämahaletkun läpi saadun lääkeaineen määrä

Kapselierä	Nenämahaletkun läpi kulkenut lääkeaine (mg) (n=3)	Kapselierän lääkeainepitoisuus (mg) (n=10)	% kapseleiden lääkeainepitoisuuden ka:sta
Spirolaktoni 0,5 mg erä 2	0,354	0,402	88,1 %
Spirolaktoni 6 mg erä 2	5,26	4,877	105,6 %
Varfariini-natrium 0,1 mg erä 2	0,090	0,094	96,4 %
Varfariini-natrium 2 mg erä 2	1,85	1,836	101,0 %

Varfariininatrium kulkeutui vesiliukoisena yhdisteenä paremmin nenämahaletkun läpi kuin veteen erittäin niukkaliukoinen spironolaktoni.

Aikaisemman tutkimuksen perusteella on kuitenkin syytä olettaa, että annosteluvälineisiin (mittamukiin, ruiskuun ja nenämahaletkuun) jää lääkeainetta, jolloin potilas ei saa kaikkea hänelle tarkoitettua lääkettä. Hepojoki tutki Pro gradu -työssään nenämahaletkun läpin annosteltuja 200 mg dipyridamoliannosjauheita ja annosteluvälineisiin jääneen lääkeaineen määrää (2008). Mittamukiin, ruiskuun ja syöttöletkuun jäi hänen tutkimuksensa mukaan 11,4 % teoreettisesta 5 mg lääkeainepitoisuudesta, kun apuaineena käytettiin 200 M laktoosimonohydraattia.

Kapseleiden sisältämä suuri laktoosinmäärä vaikeuttaa annostelua, koska se ei kokonaan liukene käytettyyn 5 ml vettä. Pienempien kapseleiden valmistamista tulisi

harkita, jolloin täyteainetta olisi vähemmän ja kapselin sisällön liuottaminen ja annostelu olisi helpompaa.

14.11. Säilyvyysseuranta

14.10.1. Lääkeaineiden säilyvyys

Säilyvyysseurantakokeiden mukaan sekä varfariinatrium, että spironolaktonikapselit säilyvät kolme kuukautta huoneenlämmössä. Lääkeainepitoisuudet olivat kolmen kuukauden säilytyksen jälkeen kaikissa erissä yli 90 % lähtöpitoisuudesta (Taulukko 19, Taulukko 20, Taulukko 21, Taulukko 22). Spironolaktonin kolmen kuukauden säilyvyystutkimus tehtiin vasta 3,5 kuukauden jälkeen uuden esikolonnin tilaamisen vuoksi. Pitoisuuden vaihtelut säilytyksen aikana voivat johtua lääkeaineen hajoamisen lisäksi pienestä näytteiden määrästä (n=5) ja kapselierän sisäisestä vaihtelusta.

Kirjallisuudessa on tutkittu spironolaktonioraalisuspensioiden ja -liuosten säilyvyyttä, joissa formulaatiosta riippuen säilyvyysajaksi on saatu 1-3 kuukautta huoneenlämmössä (Mathur ja Wickman 1989 ja Nahata ym. 1993). Aikaisempien tutkimusten perusteella ja käytettyjen tablettien säilyvyysajan perusteella oletettiin, että kapselit säilyvät ainakin kolme kuukautta, mitä myös omat tutkimustulokset tukevat.

Taulukko 19: 0,5 mg spironolaktonikapseleiden säilyvyysseurantatutkimuksen tulokset.

0,5 mg Erä 1	Keskiarvo pitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	0,424	0,036	
1 kk	0,412	0,032	97,1
2 kk	0,422	0,016	99,6
3,5 kk	0,391	0,023	92,3
0,5 mg erä 2	Keskiarvo pitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	0,402	0,010	
1 kk	0,391	0,015	97,2
2 kk	0,400	0,015	99,5
3,5 kk	0,380	0,020	94,5
0,5 mg erä 3	Keskiarvo pitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	0,426	0,017	
1 kk	0,412	0,018	96,8
2 kk	0,407	0,019	95,5
3,5 kk	0,411	0,013	96,6

Taulukko 20: 6 mg spironolaktonikapseleiden säilyvyysseurantatutkimuksen tulokset.

6 mg erä 1	Keskiarvo pitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	5,25	0,24	
1 kk	5,06	0,08	96,4
2 kk	4,93	0,17	93,9
3,5 kk	5,02	0,11	95,6
6 mg erä 2	Keskiarvo pitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	4,88	0,18	
1 kk	4,96	0,20	101,7
2 kk	5,24	0,13	107,5
3,5 kk	4,99	0,16	102,2
6 mg erä 3	Keskiarvo pitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	5,02	0,11	
1 kk	4,89	0,16	97,3
2 kk	4,83	0,17	96,2
3,5 kk	4,90	0,05	97,7

Taulukko 21: 0,1 mg varfariininatrium kapseleiden säilyvyysseurannan tulokset.

0,1 mg erä 1	Keskiarvopitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	0,082	0,0026	
1 kk	0,087	0,0061	105,3
2 kk	0,077	0,0015	94,2
3 kk	0,079	0,0023	96,5
0,1 mg erä 2	Keskiarvopitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	0,094	0,0008	
1 kk	0,095	0,0015	101,4
2 kk	0,091	0,0017	97,4
3 kk	0,094	0,003	100,2
0,1 mg erä 3	Keskiarvopitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	0,090	0,0034	
1 kk	0,091	0,0045	101,4
2 kk	0,086	0,0015	95,5
3 kk	0,088	0,0008	98,2

Taulukko 22: 2 mg varfariininatrium kapseleiden säilyvyysseurannan tulokset.

2 mg erä 1	Keskiarvopitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	1,89	0,056	
1 kk	1,90	0,07	100,9
2 kk	1,79	0,021	94,9
3 kk	1,84	0,085	97,4
2 mg erä 2	Keskiarvopitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	1,84	0,056	
1 kk	1,99	0,04	108,3
2 kk	1,83	0,041	99,9
3 kk	1,84	0,041	100,4
2 mg erä 3	Keskiarvopitoisuus (mg)	Keskihajonta	% Alkuperäisestä pitoisuudesta
0 kk	1,86	0,049	
1 kk	1,91	0,037	102,3
2 kk	1,86	0,042	99,8
3 kk	1,73	0,037	92,9

14.10.2. Kapseleiden vesiaktiivisuus

Kapseleissa olevan vapaan veden määrää kuvaava vesiaktiivisuus nousi säilytyksen aikana varfariininatriumkapseleissa keskimääräisestä 0,173:sta 0,213:en ja spironolaktonikapseleissa 0,198:sta 0,372:en (Taulukko 23, Taulukko 24). Vesiaktiivisuusarvo oli kuitenkin edelleen alle 0,6. Vesiaktiivisuuden arvoa 0,6 pidetään raja-arvona, jonka yläpuolella mikrobit pystyvät elämään (Decagon Devices 2013). Tämä tutkimus kuitenkin osoitti, että kosteutta pääsee purkkiin säilytyksen aikana. Myös niiden kapselien (spironolaktoni 3 ja 3,5 mg ja varfariininatrium 0,2 mg) vesiaktiivisuus, joita ei ollut avattu säilyvyysseurannan aikana, oli noussut, joten voidaan olettaa, että kosteutta kulkeutuu purkin sisään myös purkin läpi. Kapselit valmistettiin talvella, jolloin sisäilman kosteus on pienemmillään, joka voi vaikuttaa lähtötilanteen vesiaktiivisuuteen. Toistokokeiden hajonta voi johtua siitä, että kosteus ei ollut tasaisesti jakautunut näytteeseen, sillä avatut kapselit olivat purkissa erikohdissa ja kosteuspitoisuus kapselin reunoilla ja keskellä saattoi olla eri.

Taulukko 23: Varfariinatriumkapseleiden vesiaktiivisuuden muutos säilytyksen aikana. Jokaisesta näytteestä on tehty kolme toistokoetta.

Varfariinatrium-kapselit erä	Vesi-aktiivisuus ennen säilytystä	Keski-hajonta	Vesiaktiivisuus 3 kk säilytyksen jälkeen	Keski-hajonta	Ero
0,1 mg erä 1	0,230	0,029	0,395	0,020	0,164
0,1 mg erä 2	0,152	0,007	0,368	0,014	0,216
0,1 mg erä 3	0,142	0,007	0,329	0,007	0,187
0,2 mg erä 1	0,137	0,006	0,384	0,008	0,247
2 mg erä 1	0,194	0,010	0,404	0,016	0,210
2 mg erä 2	0,186	0,007	0,406	0,012	0,220
2 mg erä 3	0,173	0,005	0,420	0,003	0,246
Keskiarvo	0,173		0,386		0,213

Taulukko 24: Spironolaktonikapseleiden vesiaktiivisuuden muutos säilytyksen aikana. Jokaisesta näytteestä on tehty 3 toistokoetta.

Spironolaktoni-kapselit erä	Vesiaktiivisuus ennen säilytystä	Keski-hajonta	Vesiaktiivisuus 3 kk säilytyksen jälkeen	Keski-hajonta	Ero
0,5 mg erä 1	0,151	0,007	0,400	0,026	0,249
0,5 mg erä 2	0,142	0,005	0,367	0,013	0,225
0,5 mg erä 3	0,144	0,004	0,359	0,012	0,153
6 mg erä 1	0,222	0,009	0,375	0,016	0,153
6 mg erä 2	0,226	0,007	0,373	0,016	0,146
6 mg erä 3	0,224	0,008	0,386	0,006	0,162
3 mg	0,229	0,003	0,358	0,023	0,129
3,5 mg	0,249	0,003	0,363	0,024	0,114
Keskiarvo	0,198		0,372		0,166

15. VIRHELÄHTEET

15.1. Kapseleiden valmistuksen virhelähteet

Valmistettujen vahvuuksien valmistuksessa käytettiin kokonaisia tabletteja, joten punnitusvirheen riskiä ei ollut, mutta varsinkin suurempien vahvuuksien valmistamiseen

tarvittiin useita tabletteja (40 kpl), jolloin tabletit oli laskettava tarkasti. Lähtöaineena käytetyt tabletit eivät välttämättä sisältäneet tasan etikettiin merkittyä määrää lääkeainetta ja saman erän tablettien välillä saattoi olla pieniä pitoisuueroja. Tästä johtuen lääkeainetta ei edes valmistuksen alussa ollut välttämättä tasan haluttua määrää. Tabletteja hierrettäessä rikki tabletin palasia saattoi lentää ulos huumareesta, vaikka tätä pyrittiin estämään rauhallisella murskaamisella ja astian suojaamisella kädellä.

Kapseleiden valmistuksessa sekoitusaikaa ei määritelty tarkkaan vaan sekoittaminen lopetettiin, kun jauheseos näytti silmämääräisesti tasa-aineiselta. Sekoitusaika olisi kannattanut validoida, jotta kaikki erät olisi valmistettu samalla tavalla.

Valmistuksessa käytettiin useita eri huumareita ja survimia, joiden pinnan karheus saattoi vaihdella ja valmistusvälineisiin saattoi jäädä erimäärä lääkeainetta.

Kapseloitaessa kaikki kapselikuoret eivät auenneet, ja jos tätä ei huomattu, valui jauheseosta kapselilaudan läpi ja koko erä jouduttiin valmistamaan uudelleen. Kapselilaudan ja kapseleiden välistä valui pieniä määriä jauhetta kapselilaudan alle aiheuttaen lääkeainehävikkiä.

Koska kapselit valmistettiin tilavuuteen perustuen, jauheen tiivistyminen vaikutti kapseleiden massaan ja jauheen mahtumiseen kapseleihin. Useimmiten valmistettavien vahvuuksien valmistusta varten voisi tutkia jauheelle optimimassan ja valmistaa kapselit massaan perustuen. Tällöin kapselierien välisen massan vaihtelu olisi vähäisempää ja kapselit voitaisiin valmistaa ilman mittalasia. Rajoituksena tälle menetelmälle voi olla, käytettävän apuaineen tiheyden ja kosteuspitoisuuden vaihtelu.

15.2. Analyysimenetelmän virhelähteet

Tulosten tarkkuuteen vaikuttavat standardisuorien tekemisessä ja näytteiden esikäsittelyssä käytetty erilainen pipetointitekniikka. Standardisuoraa tehdessä pipetin kärki esihuuhdeltiin ennen pipetointia, mutta näytteiden esikäsittelyssä ei, koska sentrifugoitua näytettä ei haluttu sekoittaa. Pipetointitekniikka aiheuttaa tuloksiin noin 5 % virheen, jolloin tulokset ovat todellisuutta pienempiä. Näytteet ovat kuitenkin

pipetoitu aina samalla tavalla, joten tulokset ovat vertailukelpoisia, vaikka niiden suuruus ei ole oikea.

Spironolaktonimenetelmän havaittiin tutkimuksen loppuvaiheessa näyttävän 17 % liian pieniä tuloksia, jotka saattoivat johtua spironolaktonin epätäydellisestä liukenemisestä, standardisuurien tekemisessä sattuneesta punnitusvirheestä, pipetointitekniikasta tai näiden kaikkien yhdistelmästä. Spironolaktonin retentioaika ei pysynyt vakiona vaan saattoi vaihdella yli minuutinkin. Syyksi epäiltiin puskuroimatonta ajoliuosta ja pH:n vaihtelua.

Virhettä saattoi aiheuttaa myös kapseleiden sisällön liuottamisen vaikeus mittapullossa. Erityisesti spironolaktoni-laktoosi-seos muodosti hyvin herkästi tiiviin saostuman mittapullon pohjalle, jota oli hankala irrottaa ravistelemalla tai ultraäänihauteen avulla. Mittapullot myös kaatuivat joskus ultraäänihauteessa, jolloin niistä saattoi valua liuosta pois, jolloin tulokset olisivat todellisuutta pienempiä. Lääkeainetta saattoi myös tarttua punnituspaperiin tai pölytä ilmaan kapseleita tyhjennettäessä.

Käytössä olleet mittapullot olivat erilaisia ja niiden eri tarkkuudet saattoivat myös vaikuttaa tuloksiin. Käytettyjen lääkeaineiden taipumuksesta adsorboitua lasiin tai muoviin ei ole tietoa, mutta tämäkin on teoriassa mahdollista.

Näytteet pyrittiin analysoimaan mahdollisimman pian niiden valmistamisesta, mutta käytännössä näytteet odottivat HPLC-ajoa eri aikoja viidestä minuutista, vuorokauteen, jolloin orgaanisten liuottimien haihtuminen tai lääkeaineen hajoaminen on voinut vaikuttaa tuloksiin. Yön yli säilytetyt näytteet säilytettiin jääkaapissa Parafilmillä suojattuna.

Laitteistosta aiheutunutta virhettä olisi pitänyt kontrolloida käyttämällä oikeiden näytteiden väleissä standardinäytteitä indikoimaan laitteiston toimivuutta. Nyt laitteiston toimimattomuus (esimerkiksi injektorin vuotaminen) huomattiin sattumalta tai tulosten ollessa merkittävästi pienempiä tai toistomittausten erotessa toistaan huomattavasti.

Analyysimenetelmät olisi pitänyt validoida tarkemmin jo ennen näytteiden analysointia tutkimalla näyttävätkö menetelmät standardinäytteiden pitoisuudet oikein. Myös näytteiden esikäsittelyä olisi voinut optimoida esim. tutkimalla liukeneeko

spironolaktoni veden ja metanolin seokseen, jolloin myös laktoosi olisi liuennut paremmin eikä muodostanut saostumaa mittapullon pohjalle.

Myös kolonnin paineen nousuun olisi pitänyt reagoida nopeammin ja vaihtaa esikolonni uuteen aikaisemmassa vaiheessa.

Säilyvyysseuranta tehtäessä olisi pitänyt selvittää mahdolliset hajoamistuotteet ja tutkia myös niiden määrää näytteissä. Spironolaktonin analyysimenetelmä oli kirjallisuuden mukaan säilyvyyden osoittava, eikä pähajoamistuote kanrenoni eluoitunut spironolaktonin kanssa samanaikaisesti, mutta varfariinin analyysimenetelmällä ei hajoamistuotteita ole aikaisemmin selvitetty (Alexander ym. 1998).

15.3. Näytteiden edustavuus

Feton-kapselointilaudalla kapseloidut kapselit olisi ollut mielenkiintoista yksilöidä esimerkiksi numeroimalla ja tutkia onko kapselilaudan eriosissa olleiden kapseleiden lääkeainepitoisuuksissa eroja. Tämä olisi tietysti edellyttänyt useampien erien laajempaa tutkimusta. Nyt tutkitut kapselit valittiin sattumanvaraisesti ja annosvaihtelukokeessa tutkittiin 10 kapselia ja kussakin säilyvyysseurantakokeessa 5 kapselia. Näytteiden määrä oli aika pieni, jolloin tutkimatta saattoi jäädä kapseleita, jotka eivät täytä annosvaihtelukokeen ehtoja.

Annosjauheseos olisi pitänyt jaella sataan annosjauheeseen, eikä vain kahteenkymmeneen. Keskimääräinen lääkeainepitoisuus voi olla nyt virheellinen, jos jauheseos ei ole ollut homogeenistä. Annosjauheita olisi voinut myös valmistaa useamman erän, jotta olisi nähty onko erien välillä vaihtelua. Pienillä potilailla käytetään yleensä 200 mg annosjauheita, joten myös 200 mg annosjauheiden lääkeainepitoisuuden ja annosvaihtelun tutkiminen olisi ollut mielenkiintoista, sillä tutkimusten mukaan pienemmissä annosjauheissa lääkeainehävikki kasvaa (Helin ym. 1998). Tässä tutkimuksessa valmistettiin 500 mg annosjauheita, jotta annosjauheiden ja kapseleiden massa olisi mahdollisimman lähellä toisiaan, jolloin erot eivät johtuisi käytetyn apuaineen määrästä.

Nenämahaletkun läpi annostelua olisi pitänyt tutkia useammalla kuin kolmella kapselilla, kapselien suuren annosvaihtelun takia.

Jatkossa pitäisi tutkia pienempien kapselien annosvaihtelua, koska ne soveltuisivat nenämahaletkun kautta tapahtuvaan lastenlääkintään paremmin kuin melko suuret 0-koon kapselit.

16. JOHTOPÄÄTÖKSET

Kaikki valmistetut kapselierät täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihtelutestin vaatimukset (n=10). Kapseleiden sisältämä lääkeainemäärä oli kuitenkin huomattavasti tavoitepitoisuutta pienempi, mikä voi osin johtua käytetystä analyysimenetelmästä, mutta myös lääkeainehävikistä valmistusvälineisiin ja kapselikuoreen. Huomion arvoista on se, että samanvahvuisten erien keskiarvopitoisuuksien välillä voi olla jopa tilastollisesti merkittäviä eroja, jotka voivat johtua lähtöaineena käytettyjen tablettien annosvaihtelusta tai eri valmistusvälineisiin tarttuvan lääkeaineen määrästä. Erien välinen lääkeainepitoisuuden vaihtelu voi vaikeuttaa potilaiden hoitotasapainon löytymistä erityisesti kapean terapeuttisen leveyden lääkkeillä.

Pientenkin pitoisuuserojen (varfariinikapseleissa 0,1 mg ja spironolaktonikapseleissa 0,5 mg) valmistaminen sairaala-apteekin menetelmällä on mahdollista, sillä valmistettujen erien lääkeainepitoisuuksien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero.

Tutkittujen annosjauheiden ja kapseleiden välillä ei ollut juurikaan pitoisuuseroja tutkituilla lääkeaineilla, joten kapseleita voidaan käyttää lasten lääkinnässä annosjauheiden sijaan. Kapseleilla ei kuitenkaan pystytä ainakaan nyt tutkituilla lääkeaineilla vähentämään lääkeainehävikkiä. Nopean jakelutavan takia ne ovat hyvä vaihtoehto annosjauheille.

Quantos-kapselointilaitteella kapseloidut kapselit täyttivät Euroopan farmakopean annosvaihteluvaatimukset, eikä lääkeainejauheen erottumista ollut havaittavissa. Laitteella on mahdollista punnita ja annostella automaattisesti ja tarkasti haluttu lääkeainemäärä, mutta kapselointiin verrattuna laite on hidas ja vaatii automaatiosta

huolimatta käsityötä esimerkiksi kapseleiden asettelussa ja sulkemisessa. Lisäksi laitteen annostelupäät on tarkoitettu yhdelle lääkeaineelle. Puhtaan lääkeaineen punnitseminen ei kuitenkaan ole järkevää kapseleihin, jotka on tarkoitettu avattavaksi, koska tällöin pienestä lääkeainemäärästä suuri osa saattaa tarttua kapselikuoreen. Kokonaisuena nieltäviin tai liuotettaviin kapseleihin pelkän lääkeaineen punnitseminen voisi olla mahdollista. Lääkeaineesta ja laktoosista valmistetun lääkeaineseoksen pitempi aikaisen säilyttämisen riskinä on jauheen erottuminen säilytyksen aikana.

Sekä varfariinatrium-, että spironolaktonikapselit säilyivät kolme kuukautta huoneenlämmössä, sillä niiden lääkeainepitoisuus oli kolmen kuukauden säilytyksen jälkeen yli 90 % alkuperäisestä lääkeainepitoisuudesta.

Nenämahaletkun läpi annosteltavien kapseleiden tulisi olla nyt tutkittuja 0-koon kapseleita pienempiä, sillä kapseleiden sisältämä laktoosi (n. 500 mg) ei liuennut yleisesti lasten lääkkeiden liuottamiseen käytettyyn nestemäärään (5 ml) aiheuttaen nenämahaletkun tukkeutumista ja jauheen jäämistä annosteluruiskuun, jolloin osa lääkeaineesta jää annosteluvälineisiin.

Ex tempore -valmistetut kapselit sisälsivät huomattavasti tavoitepitoisuutta vähemmän lääkeainetta ja valmistettujen erien keskimääräisten lääkeainepitoisuuksien välillä suuriakin vaihteluita. Ex tempore -valmisteiden erien välistä vaihtelua tulisi tutkia tarkemmin ja validoida valmistusmenetelmiä vaihtelun minimoimiseksi. Lääkkeitä määräävien henkilöiden tulisi olla tietoisia mahdollisesta lääkeainehävikistä valmistuksen ja annostelun aikana. Paras vaihtoehto olisi, että lapsille olisi saatavilla kaupallisesti valmistettuja ja tutkittuja lääkemuoja, joista olisi helppo annostella lapsille sopivia annoksia.

17. KIRJALLISUUSLUETTELO:

Alexander KS, Vangala SSKS, Dollimore D: An improved high-performance liquid chromatography assay for spironolactone analysis. *Drug Dev Ind Pharm* 24:101-107, 1998

Allegaert K, Vanhaesebrouck S, Kulo A, Cosaert K, Verbesselt R, Deeber A, de Hoon J: Prospective assessment of short-term propylene glycol tolerance in neonates. *Arch Dis Child* 95: 1054-1058, 2010

Al-Tabakha MM: HPMC Capsules: Current Status and Future Prospects. *J Pharm Pharm Sci* 13: 428-442, 2010

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Inactive ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics* 99: 268-278, 1997

Australian government, Therapeutic goods administration (viitattu 30.12.2013) Saatavilla Internetissä: www.ebs.tga.gov.au/

Barnes AR: Product stability and stability testing. Kirjassa: Aulton's pharmaceuticals the design and manufacturing of medicines, s. 664, 3. painos. Toim. Aulton M E, Elsevier, Hungary 2007

Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN: Guidelines on Paediatric Dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 45: 1077-1097, 2006

Beckett VL, Tyson LD, Carroll D, Gooding NM, Kelsall AW: Accurately administering oral medication to children isn't child's play. *Arch Dis Child* 97: 838-841, 2012

Billany MR: Suspensions and emulsions. Kirjassa: Aulton's Pharmaceuticals the design and manufacture of medicines s. 383-405, 3. painos. Toim. Aulton M E, Elsevier, Hungary 2007

Blouza IL, Charcosset C, Sfar S, Fessi H: Preparation and characterization of spironolactone-loaded nanocapsules for paediatric use. *Int J Pharm* 325: 124-131, 2006

Bredenberg S, Nyholm D, Aquilonius SM, Nyström C: An automatic dose dispenser for microtablets--a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *Int J Pharm* 261: 137-146, 2003

Breitkutz J: European perspectives on pediatric formulations. *Clin Ther* 30: 2146-2154, 2008

Brion F, Nunn AJ, Rieutord A: Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 92: 286-490, 2003

Brown WJ, Buist NR, Gipson H, Huston RK, Kennaway NG: Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 319: 1250, 1982

Buck ML: Clinical experience with spironolactone in pediatrics. *Ann Pharmacother* 39: 823-828, 2005

Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I: Medicines for children licensed by the European

Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 62: 947-952, 2006

Choonara I, Nunn AJ: Improving dose accuracy and reducing medication errors in neonates. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 7(2): .64, 2006

Cole GC: Capsule-filling Machinery. Kirjassa: *Hard Capsules*, Toim. Ridgway K, London the Pharmaceutical Press, 1987

Connors KA, Amidon GL, Kennon L: Warfarin. Kirjassa: *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. John Wiley & Sons, New York, 1979

Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoeppel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J: Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 320: 79-82, 2000

Decagon devices: Water activity theory, 2011 (viitattu 9.4.2013). Saatavilla Internetissä: www.wateractivity.org/

Decagon devices: Water activity for product safety and quality (viitattu 25.6.2013). Saatavilla Internetissä: www.aqualab.com/education/water-activity-for-product-safety-and-quality/

DFE Pharma: Use of lactose in hard gelatin capsules. (viitattu 23.1.2013) Saatavilla Internetissä:

www.google.fi/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CDcQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.dfepharma.com%2Fen%2Fdownloads.aspx%3Fid%3D%257B31927851-1682-44BB-A385-790BEBBC7586%257D&ei=Nab_UKPSGvCK4gTrroHgCg&usq=AFQjCNHwfHI7V5ZHmFOB0aEPthiXQijE_A&sig2=Da7yEl1jpZwWinGILV12nA

Dixit RP, Puthli SP: Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release* 139: 94-107, 2009

European Medicines Agency (EMA): 5-year Report to European Commission, General report on the experience acquired as a result of the application of the Pediatric Regulation. EMA/428172/2012, 2012. (viitattu 27.12.2012) Saatavilla Internetissä: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf,

European Medicines Agency (EMA): Committee for medicinal products for human use (CHMP): Reflection paper: Formulations of choice for the Paediatric Population, 2006 (viitattu 26.6.2013). Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf

European Medicines Agency (EMA): CPMP/ICH/2736/99 Stability testing of new drug substances and products. (viitattu 27.6.2013) Saatavilla Internetissä: www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus lastenlääkkeistä, EY N:o 1901/2006 ja (EY) N:o 1902/2006, (viitattu 2.10.2013) Saatavilla Internetissä: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:01:FI:HTML>

European pharmacopoeia 7. painos julk. Council of Europe. Strasbourg, 2010

Ernest TB, Craig J, Nunn A, Salunke S, Tuleu C, Breikreutz J, Alex R, Hempenstall J: Preparation of medicines for children - A hierarchy of classification. *Int J Pharm* 435: 124-130, 2012

Fabiano V, Mamelli C, Zuccotti GV: Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol Res* 63: 362-365, 2011

FDA, U.S. Food and Drug Administration: 2006 Limited FDA Survey of Compounded Drug Products. 2006. (viitattu 2.10.2013) Saatavilla Internetissä: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm155725.htm>

Fimea: Erityisluvut. (viitattu 19.12.2012) Saatavilla Internetistä: <http://www.fimea.fi/ammattilaiset/erityisluvut>

Fimea: Lääkemuotomonografiat, 2013. Saatavilla Internetistä: http://www.fimea.fi/download/23149_13_Laakemuodot_1304_v2.pdf

Fimea: Määräys apteekkien lääkevalmistuksesta 6/2011 (viitattu 4.5.2013). Saatavilla Internetissä: www.finlex.fi/data/normit/38373-20675_FINAL_Apteekkien_laakevalmistus_maarays_SUOMI_2011-12-16.pdf

Finney E: Children's medicines: A situational analysis, 2011 (viitattu 27.12.2012) Saatavilla Internetissä: www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf

Glass BD, Haywood A: Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm & Pharm Sci* 9(3): 398-426, 2006

Grießmann K, Breikreutz J, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M: Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. *Paediatr Perinat Drug Ther* 8: 61-70, 2007

Helin MM, Kontra KM, Naaranlahti TJ, Wallenius KJ: Content uniformity and stability of nifedipine in extemporaneously compounded oral powders. *Am J Health Syst Pharm*. 55: 1299-1301, 1998

Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kontra K, Savolainen K: Nifedipine capsules may provide a viable alternative to oral powders for paediatric patients. *J Clin Pharm Ther* 32: 49-55, 2007

Helin-Tanninen M: Laadunvalvonta, kirjassa *Sairaalafarmasia toim. Saano, Farmasian opiskelijayhdistys Fortis, Kuopio 2005*

Hepojoki T: Lastenlääkinnässä käytettyjen annosjauheiden ongelmat ja dipyridamoliannosjauheiden annosvaihtelun tutkiminen. Pro-gradu-tutkielma Helsingin yliopisto, 2008

Heyman MB: Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 118: 1279-1286, 2006

Hoppu K: PowerPoint-esitys WHO's Training Workshop on Pharmaceutical Development with a Focus on Paediatric Formulations : Ethical considerations in paediatric clinical trials, 2010 (viitattu 30.12.2012) Saatavilla Internetissä: http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/workshop_China2010/english/21/004-EthicalConsiderations.pdf

International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population E 11, 2000 (viitattu 2.10.2013) Saatavilla Internetissä: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf

Jones BE: Hard gelatin capsules. Kirjassa: Aulton's pharmaceutics the design and manufacturing of medicines, s. 515-526, 3. painos. Toim. Aulton M E, Elsevier, Hungary 2007

Kalsi S: Omavalmisteiden analytiikka sairaala-apteekissa. Pro gradu -tutkielma, Itä-Suomen yliopisto, 2013

Kaukonen AM, Kilpeläinen I, Mannermaa J-P: Water-soluble β -cyclodextrins in paediatric oral solutions of spironolactone: solubilization and stability of spironolactone in solutions of β -cyclodextrin derivatives. *Int J Pharm* 159: 157-170, 1997

Krause J, Breitzkreutz J: Improving drug delivery in paediatric medicine. *Pharmaceut Med* 22: 41-50, 2008

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab: Spirix 25 mg tabl -valmisteyhteenveto, (viitattu 25.6.2013). Saatavilla Internetistä: www.terveysportti.fi

Lennartz P, Mielck JB: Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. *Int J Pharm.* 173: 75–85, 1998

Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H: Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 34: 277-287, 2009

Lääketietokeskus: Valistunut vanhempi – tietoa kliiniseen lääketutkimukseen osallistuvan lapsen ja nuoren vanhemmille, 2006 (viitattu 26.6.2013). Saatavilla Internetissä: http://finnmedi-com-bin.directo.fi/@Bin/9bcb80d0983e6935964b79bd659256ad/1358413742/application/pdf/60995/Laaketietokeskus-ValistVanhempi_vers21.pdf

Marvola M: Kapselit. Kirjassa: Farmasian teknologia, toim. Juslin, 1991, Gummerus Kirjapaino Jyväskylä 1995.

Mathur LK, Wickman A: Stability of extemporaneously compounded spironolactone suspensions. *Am J Hosp Pharm* 46: 2040-2042, 1989

The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Toim. O'Neil MJ. 14. painos. Whitehouse Station (N. J.), Merck, 2006

MHRA: Medicines information SPCs & PILs warfarin and spironolactone (viitattu 30.12.2013) Saatavilla Internetissä: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/SPCandPILs/index.htm

Mettler Toledo a: Capsule filling for early clinical studies, 2011 (viitattu 27.6.2013). Saatavilla Internetissä: http://us.mt.com/us/en/home/supportive_content/product_documentation/product_brochures/Capsule_fill/jcr:content/download/file/file.res/30008325_Bro_Q_Capsule_Filling_en.pdf

Mettler Toledo b: Quantos dosing heads 2011 (viitattu 27.6.2013). Saatavilla Internetissä:

http://us.mt.com/us/en/home/supportive_content/product_documentation/datasheets/Q_dosing_heads/jcr:content/download/file/file.res/30012906_DS_Q_Dosing_Heads_en.pdf

Michele TM, Knorr B, Vadas EB, Reiss TF: Safety of chewable tablets for children. *J Asthma* 39: 391-403, 2002

Milne C-P, Bruss JB: The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin Ther* 30: 2133-2145, 2008

Montgomery R, Taylor S, Segretario J, Engler E, Sebastian D: Development and validation of reversed-phase liquid chromatographic method for analysis of aspirin and warfarin in a combination tablet formulation. *J Pharm Biomed Anal* 15: 73-82, 1996

Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF: Stability of spironolactone in extemporaneously prepared suspension at two temperatures. *Ann Pharmacother* 27: 1198-1199, 1993

Nahata MC, Allen LV: Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther* 30: 2112-2119, 2008

Nahata MC: Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. *Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed*: 94, 2009

Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen: Kinderformularium 2010 (viitattu 12.9.2013) Saatavilla Internetissä: www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=525

Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C, Knibbe CAJ, Sturkenboom MCJM, Ghaleb MA, Ceci A: Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res* 58: 316-322, 2008

Neuvonen PJ: Diureetit. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, s. 586, 7. painos. Toim. Koulu-Tuomisto. Medicina, Kuopio 2007

Nunn AJ: Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 88: 369-371, 2003

Paavola Anne, erikoistutkija Fimea, Lasten lääkkeiden erityspiirteitä -luento Lääkevalmisteiden myyntilupa -kurssilla 22.2.2013

Paganus A: Lapsen ravinto, sivustolla [TherapiaFennica.fi](http://therapiafennica.fi) (viitattu 16.5.2013). Saatavilla Internetissä: http://therapiafennica.fi/wiki/index.php?title=Lapsen_ravinto

Paldofini C, Bonati M: A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 164: 552-558, 2005

Pramar Y, Gupta VD: Preformulation studies of spironolactone: Effect of pH, two buffer species, ionic strength and temperature on stability. *J Pharm Sci* 80: 551-553, 1990

Orion OyJ: Marevan Forte 5 mg tabl -valmisteyhteenveto, 2012 (viitattu 26.6.2013). Saatavilla Internetissä: www.terveysportti.fi

Orion OyJ: Spironolactone Orion 25 mg. Valmisteyhteenveto, 2010 (viitattu 22.1.2013) Saatavilla Internetissä: www.terveysportti.fi

- Rosemont Pharmaceuticals Ltd: SPC Warfarin Sodium 1mg/ml Oral Suspension, 2012 (viitattu 30.12.2012). Saatavilla Internetissä: www.medicines.org.uk/emc/medicine/23933/SPC/
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Handbook of pharmaceutical excipients. 6. painos, Pharmaceutical Press, Lontoo 2009
- Salunke S, Giacoia G, Tuleu C: The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatric) database. Part 1-A need assessment study. *Int J Pharm* 235: 101-111, 2012
- Santamäki A, Minkkinen H, Eränen T: Lasten lääkinnän ongelmatilanteet sairaalan arjessa. *SIC! LÄÄKETIETO FIMEASTA* 2:4: 26-27, 2013
- Sharley NA, Yu AMC, Williams DB: Stability of mixtures formulated from warfarin tablets or powder. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 37:2: 95-97, 2007
- Spomer N, Klingmann V, Soltenberg I, Lerch C, Meissener T, Breitreutz J: Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch Dis Child* 97: 283-286, 2012
- Standing J F, Tuleu C: Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 300: 56-66, 2005
- Stoltenberg I, Winzenburg G, Breitreutz J: Solid oral dosage forms for children - formulations, excipients and acceptance issues. *J Appl Ther Res* 7: 141-146, 2010
- Stoltenberg I, Breitreutz J: Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosageform for paediatric use. *Eur J Pharm and Biopharm* 78:462–469, 2011
- Thermo scientific: Finnpipette finntip Good laboratory pipetting guide. Viitattu 23.9.2013 Saatavilla Internetissä: <https://fscimage.fishersci.com/images/D16542~.pdf>
- Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE: Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc* 42: 195-199, 2002
- Unicef: Dispersible Tablets 2010, (viitattu 2.10.2013) Saatavilla Internetissä: www.unicef.org/supply/index_53571.html
- Yeung V: Clinical trials in children. Kirjassa: *Paediatric Drug Handling*. s. 86-119, 1. painos. Toim. Ian Costello, Paul Long, Ian K Wong, Catherine Tuleu and Vincent Yeung - Centre for Paediatric Pharmacy Research, The School of Pharmacy, University of London, UK, 2007
- Ylinen S, Hämeen-Anttila K, Sepponen K, Lindblad A K, Ahonen R: The use of prescription medicines and self-medication among children - a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19: 1000–1008, 2010
- Watson DG: *Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists*. 2. painos. Churchill Livingstone, Edinburg, 2005
- Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC: Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 94: 236-240, 2009

18. KUVALÄHTEET:

Kuva 4: <http://www.google.com/patents/WO2008044246A2?cl=en>

Kuva 5: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Spironolactone_structure.svg

Kuva 6: Mettler Toledo,

http://us.mt.com/us/en/home/supportive_content/product_documentation/product_brochures/Capsule_fill/jcr:content/download/file/file.res/30008325_Bro_Q_Capsule_Filling_en.pdf, haettu internetistä 26.6.2013

Kuva 7: Mettler Toledo,

http://us.mt.com/us/en/home/products/Laboratory_Weighing_Solutions/aut_do_sys_quant_dos_head.html