

LASTENLÄÄKINNÄN FORMULAATIOLÄHTÖISET ON-
GELMAT – TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISTEN
NÄKEMYS 3D TULOSETUISTA LÄÄKEVALMISTEISTA

Itämö, Satu
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmaseuttisen kemian ja
teknologian osasto
Teollisuusfarmasia
Elokuu 2018



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto/Sektion– Department Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto	
Tekijä/Författare – Author Itämö Satu			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Lastenlääkinnän formulaatiolähtöiset ongelmat – Terveydenhuollon ammattilaisten näkemys 3D-tulostetuista lääkevalmisteista.			
Oppiaine /Läroämne – Subject Teollisuusfarmasia			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma		Aika/Datum – Month and year Elokuu 2018	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 104
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Myyntiluvultaan aikuisille suunnatut lääkevalmisteet aiheuttavat ongelmia lääkkeen annostelussa sekä annoksessa. Lastenlääkinnässä yli- ja aliannostelu ovat yleisimpiä lääkehoidon virheitä. Vain murto-osa lääkkeistä on kliinisesti testattuja ja arvioituja pediatriseen käyttöön. Lapsilla tulisi kuitenkin olla oikeus parhaaseen mahdolliseen terveydentilaan, hoitoon ja kuntoutukseen.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lastenosastoilla toimivilta terveydenhuollon ammattilaisilta heidän ongelmallisiksi kokemia valmisteita, valmistemuotoja tai apuaineita. Tutkimuksen toisena tavoitteena oli muodostaa kerätyn aineiston perusteella terveydenhuollon ammattilaisten näkemys 3D-tulostettujen lääkevalmisteiden käytöstä lastenlääkinnässä. Aineiston perusteella voitiin tunnistaa lasten lääkehoitoon liittyviä ongelmia, haasteita, kehityskohteita sekä muita ehdotuksia. Havaintojen perusteella voidaan kehittää lapsille soveltuva 3D-tulostusmenetelmällä valmistettu lääkemuoto.</p> <p>Tutkimus suoritettiin teemahaastatteluna, jonka aihealueiden johtamisessa käytettiin apuna aiemmin muodostetun puolistrukturoidun kyselylomakkeen aihepiirejä. Teemahaastattelut suoritettiin ryhmähaastatteiluina, joissa osallistujille esitettiin ennalta määrättyjen teemojen mukaisia avoimia kysymyksiä.</p> <p>Tutkimustulosten mukaan haastateltavien ennakoasenteet uutta teknologiaa kohtaan olivat myönteisiä. Haastatteluissa eniten korostui valmisteen muokattavuus potilaan tarpeiden mukaisesti. Haastateltavien kokemusten perusteella sopivimmiksi valmistemuodoiksi mainittiin nestemäiset valmisteet, kuten oraali-liuokset tai –suspensiot. Kiinteitä valmisteita käytettäessä potilaan ikää ei koettu merkittäväksi tekijäksi. Yleisimmät syyt annosmuodon muokaamiseen olivat valmisteen koko tai väärä vahvuus. Lääkkeiden vaihtelevan saatavuuden koettiin hidastavan lääkehoidon aloitusta sekä toteuttamista. Haastattelussa farmaseutit tunnistivat yleisimpiä haittoja aiheuttavia apuaineita. Eri ammattiryhmien välistä viestintää ei koettu toimivaksi, sillä esimerkiksi farmaseutti ei kuulee lääkkeen annostelun epäonnistumisesta hoitajalta. Työnkuvien ja roolien eroavaisuuksien vuoksi viestinnän toimivuus on tärkeää potilaan hoidon onnistumisessa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Lapset, annosmuodot, apuaineet, 3D-tulostus, ennakoasenteet, terveydenhuollon ammattilaiset			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Anne Juppo, FaT Mia Sivén, FaT Maria Rautamo, FaM			



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Osasto/Sektion– Department Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology	
Tekijä/Författare – Author Itämö Satu			
Työn nimi / Arbetets titel – Title The problems caused by the formulation in paediatric medication – Views of healthcare professionals based on 3D-printed medications.			
Oppiaine /Läroämne – Subject Industrial pharmacy			
Työn laji/Arbetets art – Level Master’s thesis		Aika/Datum – Month and year August 2018	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 104
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Marketing authorized pharmaceutical preparations that are aimed at adult use cause problems both in administration and when dosing. Over and underdosing are the most common medication errors in pediatric population. Only a fraction of medicinal products are clinically tested and evaluated for pediatric use. Children should have the right for the best achievable health, medical care and rehabilitation.</p> <p>The aim of this study was to determine problematic pharmaceutical preparations, formulations or excipients experienced by healthcare professionals. The another aim of this study was to comprise (?) the view of healthcare professionals about 3D-printed medicinal products by using the collected data. By using the data, the problems, challenges, targets for development and other suggestions regarding pediatric medication were identified. New 3D printed medicines suitable for children can be developed by using the observations of this study.</p> <p>The study was carried out as semi-structured interview. Frameworks of the themes were structured by using the subjects of a recently made semi-structured questionnaire. The semi-structured interview was carried out as a group-interview, where the participants were presented open questions according to the themes structured before.</p> <p>According to the study results, the prejudices of the interviewees towards the new technology were mainly positive. The adjustability of the printed medicine by the means of the patient was most highlighted property in the interviews. According to the experiences of the interviewees’, the most suitable pharmaceutical preparations used are liquid preparations such as oral liquids or suspensions. When using solid oral formulations, the age of the patient was not seen as significant. The most common reason for compounding the preparation was the wrong size of the product or dose. The varying availability of pharmaceutical preparations was seen as delaying factor at the start of the medical treatment. In the interview the pharmacists recognized the most common excipients causing adverse events. The different roles of the occupational groups were identified according to their work duties.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Children, dosage forms, excipients, 3D printing, prejudices, healthcare professionals			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Division of pharmaceutical chemistry and technology			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Anne Juppo, Doctor of Pharmacy Mia Sivén, Doctor of Pharmacy Maria Rautamo, Master of Pharmacy			

Esipuhe

Kirjallisuuden etsimiseen käytettiin EBSCO, Highwire press, PLoS Journals, Proquest, PubMed, Medline, Medic, Scopus, SciFinder, Sciencedirect sekä Wiley Online Library-hakemistoja tai tietokantoja sekä Google-hakukonetta. Oikeiden englanninkielisten hakusanojen löytämiseksi käytettiin Termix-sanastoa. Hakusanoina käytettiin seuraavia hakusanoja tai niiden yhdistelmiä: *administration, pediatric/paediatric, fetus, toddler, infant, premature neonate, neonate, pharmaceutical preparations, dosage forms, formulation problems, drug delivery systems, drugs, medicine, excipients, pharmaceutical aids, adverse drug reaction, off label, extemporaneous, minitabets, orodispersible films, flexography, inkjet printing, 3D printing, hot-melt extrusion, bitter taste, bitter taste receptor, electronic tongue, swallowing activity, drug induced diarrhea, pharmaceutical compounding, sweetening agents, dental caries, flavour learning.*

Haluan kiittää työni ohjaajaa Mia Sivéniä asiantuntevasta ohjauksesta ja hyvistä neuvoista. Lisäksi haluan välittää kiitokset tämän työn kokeellisen osuuden mahdollistaneille terveydenhuollon ammattilaisille.

Helsingissä 24.8.2018

Satu Itämö

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	10
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	12
2.1 Lapset lääkkeiden käyttäjinä.....	12
2.1.1 Maku, suutuntuma	12
2.1.2 Mahasuolikanavan toiminta.....	14
2.1.3 Lääkkeiden annostelun haasteet.....	16
2.1.4 Epämiellyttävän maun peittäminen	19
2.2 Oraalisesti lapsilla käytettäviä annosmuotoja.....	22
2.2.1 Nestemäiset lääkevalmisteet	23
2.2.2 Kiinteät lääkevalmisteet.....	24
2.2.3 Dispersoitavat, liukenevat ja suussa hajoavat lääkevalmisteet	26
2.3 Formulaatioissa käytettävät apuaineet ja niiden käyttöön liittyvät ongelmat.....	29
2.3.1 Täyteaineet.....	30
2.3.2 Liuotinaaineet, keraliuottimet ja pinta-aktiiviset aineet	32
2.3.3 Sakeuttajat.....	35
2.3.4 Säilöntäaineet.....	36
2.3.5 Kalvopäällysteet.....	37
2.3.6 Makeutus- ja makuaineet	38
2.3.7 Väriaineet.....	40
2.4 Formulaatiomahdollisuudet	46
2.4.1 Lasten lääkinnässä mahdolliset formulointiteknologiat	48
2.4.2 Rakeistaminen, kalvopäällystys ja pelletointi.....	48
2.4.3 Ioninvaihtohartsit	50
2.4.4 Vanukkaat, hyytelöt, geelit	50
2.4.5 Syklodekstriinit.....	51

2.4.6 3D-tulostaminen.....	52
2.5 Lastenlääkinnän tämänhetkinen tilanne.....	53
2.5.1 Lait ja asetukset Yhdysvalloissa.....	53
2.5.2 Lait ja asetukset Euroopassa.....	55
2.6 Yhteenveto.....	57
3 TUTKIMUSOSA.....	59
3.1 Tutkimuksen tavoitteet.....	59
3.1.1 Innovaatioiden diffuusio -teoria.....	59
3.2 Aineisto ja menetelmät.....	60
3.2.1 Tutkimusjoukko.....	61
3.2.2 Aineistonhallintasuunnitelma ja saatekirjeet.....	62
3.2.3 Teemahaastattelu aineistonkeruumenetelmänä.....	62
3.2.4 Aineiston litterointi.....	64
3.2.5 Aineiston analyysimenetelmä.....	65
3.3 Tulokset.....	70
3.3.1 Näkemyksiä personoidun lääkehoidon toteuttamisesta.....	70
3.3.2 Lääkevalmisteiden soveltuvuus eri ikäisille lapsille.....	74
3.3.3 Lääkehoidon toteuttamisen haasteet.....	77
3.3.4 Lasten lääkintä erikoistilanteissa.....	79
3.3.5 Apuaineiden käyttö valmisteissa.....	81
3.3.6 Ammattiryhmien roolit.....	83
3.4 Pohdinta.....	84
3.4.1 Tutkimustulosten tarkastelu.....	84
3.4.2 Tulosten luotettavuus.....	89
3.5 Johtopäätökset.....	90
Kirjallisuusluettelo.....	92

LIITTEET

Liite 1.

Liite 2.

Liite3.

Määritelmät

3D-tulostaminen

3D-tulostamisella tarkoitetaan valmistusprosessia, missä digitaalisesta tietokonemallinuksesta valmistetaan kolmiulotteinen kiinteä, fyysinen kappale (Excell 2010). Kappale muodostuu ohuista kerroksista tulostetusta materiaalista, joka on kovettunut tulostusalueelle. Tulostusmateriaalina voidaan käyttää esimerkiksi muovia, metallia, keraamia tai lasia.

Ex tempore -valmistus

Ex tempore -valmistuksella tarkoitetaan myyntiluvallisten lääkevalmisteiden muokkaamista niin, että ne eivät vahvuudelta, apuaineilta, lääke muodolta tai annostelutavalta vastaa rekisteröidyn lääkkeen myyntilupadokumentaatiota (Brion ym. 2003, Mason ym. 2011). Ex tempore valmisteissa raaka-aineet tai osa raaka-aineista voivat olla myyntiluvallisia lääkevalmisteita (Fimea 2011).

Fleksopainatus

Painomenetelmä, jossa käytetään joustavaa painolaattaa kohopainamaan muste valitulle materiaalille (Janßen ym. 2013). Materiaaleina voidaan käyttää esimerkiksi metalli-, muovi-, paperi- tai pahvilevyjä.

Ioninvaihtohartsit

Ioninvaihtohartsit ovat muovijohdannaisia, joiden avulla voidaan vaihtaa liuoksessa olevat ionit hartsin sisältämiin ioneihin (Harris 2007). Ioninvaihto perustuu liuoksen sisältämiin kationisiin tai anionisiin ioneihin sekä hartsin sisältämien kationien tai anionien vuorovaikutukseen liuoksen ionien kanssa. Esimerkiksi negatiivisesti varautuneella kationinvaihtohartsilla on suurempi affiniteetti kationeihin tai muihin positiivisesti varautuneisiin molekyyliin kuin anioneihin tai varauksettomiin ioneihin.

Kuumasulapuristus

Menetelmä, jossa polymeerimateriaali plastisoidaan lämmön avulla ja muovataan suulakkeen läpi halutun muotoiseksi (Patil ym. 2016). Kuumasulapuristuksessa aktiivinen lääkeaine, polymeeri sekä lisäaineet sekoitetaan ja sen jälkeen kuumennetaan lasisiirtymälämpötilan yläpuolelle, jotta massaa kyetään muokkaamaan. Tämän menetelmän avulla lisätään esimerkiksi heikosti veteen liukenevien lääkeaineiden liukoisuutta väliaineeseen.

Leijupeti, ilmasuspensiopäälylysty, Wurster-menetelmä

Tässä menetelmässä ilmavirran syöttö päälylystyskammioon tapahtuu laitteiston alapuolelta ja ilmavirran mukaan sumutettu hienojakoinen rakeistusneste tai kalvopäälylyste kulkeutuu laitteiston yläosiin (Frey 2014). Ilmavirran vaikutuksesta jauhehiukkaset nousevat kammion yläosaan, missä ne kohtaavat hienojakoisen päälylystyliuossuun. Ilmavirtauksen heiketessä kammion yläosissa jauhepartikkelit laskeutuvat hiljalleen kohti laitteiston alaosaan, mistä ne päätyvät uudelleen ilmavirtauksen kuljettamana seuraavaan kiertoon. Jauhepartikkelien pinnalle osuneet pisarat kuivuvat hiljalleen liuotainaineiden haihtuessa. Partikkelien kierron edetessä laitteistossa ohut kalvo alkaa hiljalleen muodostua partikkelien pintaan.

Makusilmu

Suuontelossa ja nielun limakalvolla esiintyvä kemoreseptori, joka välittää viestin maku-aistimuksesta aivokuorelle. Suuontelon ja nielun lisäksi makusilmuja esiintyy myös ruoansulatuskanavassa. Makusilmujen avulla pystytään aistimaan eri perusmakuja ja kielen eri osat aistivat näitä perusmakuja.

Off label -käyttö

Off label -käytöllä tarkoitetaan lääkevalmisteen käyttöä muissa indikaatioissa tai ikäryhmissä mitä lääkkeen myyntilupadokumentaatioissa on määritelty (Mason ym. 2012). Lääkevalmisteen off-label käyttöön voidaan myös laskea sellainen lääkkeen käyttö, jossa potilaan paino tai ikä eriyvät valmisteyhteenvedon käyttöohjeista, jos valmisteyhteenvedosta puuttuu kliiniset tiedot lapsipotilailla tai tiedot lääkevalmisteen käytöstä lapsilla puuttuu kokonaan, lääkkeet ovat vasta-aiheisia lapsilla tai annostelureitti eroaa valmisteyhteenvedossa mainitusta annostelureitistä.

Rekisteröimätön lääke (engl. unlicensed medicine)

Lääkevalmiste, jolla ei ole kansallisen, hajautetun tai keskitetyn menettelyn mukaista myyntilupaa kohdemaassa, jossa lääke määrätään tai annostellaan (Mason ym. 2011). Rekisteröimättömiä lääkkeitä voivat olla esimerkiksi ex tempore-valmisteet, rekisteröityjen lääkkeiden formulaatioiden muokkaaminen erillisen valmistuslisenssin perusteella tai kemikaalien käyttö lääkkeellisessä tarkoituksessa.

Syklodekstriini

Syklodekstriinit koostuvat joko kuudesta (α -syklodekstriini), seitsemästä (β -syklodekstriini) tai kahdeksasta (γ -syklodekstriini) rengasmaisesta oligosakkaridista (Del Valle 2003). Käytetään yleisesti kosmetiikka-, elintarvike- ja lääketeollisuudessa parantamaan aineiden liukoisuutta. Lääketeollisuudessa syklodekstriinejä voidaan käyttää peittämään pahanmakuisen molekyylin makua.

Käytetyt lyhenteet

AAP: American Association of Pediatrics = Amerikan pediatriinen tiedeyhteisö

AMA: American Medical Association = Yhdysvaltojen lääkäreiden ammattijärjestö

BPCA: Best Pharmaceuticals for Children Act

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

EFSA: European Food Safety Authority = Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen

EMA: European Medicines Agency = Euroopan lääkevirasto

Enpr-EMA: European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto

FDAAA: Food and Drug Administration Amendments Act

FDASIA: Food and Drug Administration Safety and Innovation Act

GRAS: Generally Regarded as Safe

HPMC: hydroksipropyylimetyyliselluloosa

HPMCAS: hydroksipropyylimetyyliselluloosa-asetaatissukkinaatti

ICH: The International Conference on Harmonisation

NCE: New chemical entity

ODMT: Orodispersible Minitablets

PDCO: The Paediatric Committee

PEG: Polyetyleeniglykoli

Ph. Eur.: European Pharmacopoeia = Euroopan farmakopea

PIP: Paediatric Investigation Plan = pediatriinen tutkimussuunnitelma

PREA: Pediatric Research Equity Act

PVP: polyvinylpyrrolidone = polyvinyylipyrrolidoni

NaCMC: natriumkarboksimeetyliselluloosa

USP: United States Pharmacopeia = Yhdysvaltain farmakopea

WHO: World Health Organization = Maailman terveysjärjestö

YK: Yhdistyneet kansakunnat

1 JOHDANTO

Lastenlääkintä on historiallisesti katsoen hyvin monimutkainen. On kuitenkin lohduttavaa, että tilanne on huomattavasti parempi kuin esimerkiksi 100 vuotta sitten, jolloin lääkkeiden käyttöä ei säännelty lakien tai asetusten avulla ja kuka tahansa sai myydä lääkkeitä ilman todisteita sen tehokkuudesta tai turvallisuudesta. Lapsilla ja aikuisilla käytetyt hoidot perustuivat lähinnä uskoon, ja monet käytetyistä lääkkeistä olivat myrkyllisiä tai niillä ei ollut vaikutusta lainkaan. Lasten asema on kuitenkin muuttunut yhteiskunnan kehityksen mukana viimeisten vuosikymmenten aikana, ja samalla myös lapsilla käytetyt lääkkeet. Kuluneen vuosikymmenen aikana lasten kliinisiin lääketutkimuksiin sekä lasten lääkkeisiin liittyvä lainsäädäntö on ottanut harppauksia eteenpäin. Tärkeimpänä näistä on Yhdysvaltain ja Euroopan lääkeviranomaisten edellyttämät velvoitteet lääkeyrityksille, jotka tutkivat ja kehittävät uusia lääkevalmisteita (EY 1901/2006, Ernest ym. 2007).

Edelleen valitettavan usein lapsille tarjolla olevia myyntiluvallisia lääkevalmisteita on vähän, ja suurin osa lapsilla käytettävistä lääkkeistä on off label -käyttöä tai myyntiluvallisista lääkevalmisteista muokattuja ex tempore -valmisteita (Conroy 2003). Myyntiluvaltaan aikuisille suunnatut lääkevalmisteet aiheuttavat ongelmia lääkkeen annostelussa sekä annoksessa, mutta myös formulaatiossa (Ernest ym. 2007, Ranmal ym. 2014). Monet apuaineista ovat lapsilla käytettyinä myrkyllisiä tai aiheuttavat haittavaikutuksia, joita ei esiinny aikuisilla käytettäessä (Ernest ym. 2007). Lastenlääkinnässä yli- ja aliannostelu ovat yleisimpiä lääkehoidon virheitä (Wong ym. 2003). Valitettavasti vain murto-osa markkinoiduista ja hyödynnetyistä lääkkeistä on kliinisesti testattuja ja arvioituja pediatriseen käyttöön. Lapsilla tulisi kuitenkin olla oikeus parhaaseen mahdolliseen terveydentilaan, hoitoon ja kuntoutukseen, kuten YK:n yleissopimuksessa lasten oikeuksista on säädetty.

Tälle ikäryhmälle suunnatun lääkevalmisteen formulointi on haastavaa, sillä lopputuotteen tulisi vastata farmaseuttisiin sekä kliinisiin vaatimuksiin samalla tarjoten laadukkaan, turvallisen, tehokkaan, joustavan ja taloudellisesti kannattavan ratkaisun lastenlääkintään (Ernest ym. 2007). Lääkeaineen farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili vaihtelee hyvin paljon lapsen iän ja fysiologisen kehitysasteen mukaisesti, jolloin formulaatiolta vaaditaan samanlaista joustavuutta annostelussa sekä annoksessa (Ernest

ym. 2007). Lääkkeen maittavuus sekä annoksen nielemisen helppous ovat ratkaisevia tekijöitä, kun kohderyhmän taidot vaihtelevat laajasti muuhun populaatioon verrattuna.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Lapset lääkkeiden käyttäjinä

Lasten lääkintä asettaa lääkemuodolle tiettyjä erityishaasteita. Annoskoon ollessa pieni oikean lääkemäärän mittaaminen voi olla vaikeaa. Helpoin ja tarkin tapa annostella lääke on suonensisäinen lääkkeenanto, mutta annostelu vaatii aina terveydenhuollon ammattilaisen apua. Kun kyseessä on lapsi, suonensisäiseen lääkkeenantoon voi liittyä myös pelkotiloja tai kipua. Eri menetelmistä peroraalista lääkkeenantoa suositaan lastenlääkinnässä, sillä lääkkeen annostelu on kivutonta ja se ei ole henkilöstä tai paikasta riippuvaista (EMA 2006). Oraalinen lääkkeenanto on suosituin annostelutapa kaikissa ikäryhmissä, joten lapset eivät ole lainkaan poikkeustapauksia (EMA 2006). Peroraalisessa lastenlääkinnässä lääkemuodosta johtuvat ominaisuudet tuovat kuitenkin tiettyjä haasteita lasten lääkitsemiseen. Tämän kappaleen tarkoituksena on toimia johdantona lasten anatomisista ja fysiologisista ominaisuuksista, jotka vaikuttavat lasten lääkintään. Näiden ominaisuuksien ymmärtäminen on olennaista lapsille suunniteltujen lääkkeiden formuloinnissa.

2.1.1 Maku, suutuntuma

Lasten lääkinnässä lääkevalmisteen makuun ja suutuntumaan tulisi kiinnittää erityisen paljon huomioita. Suosittu ja onnistunut lapsille tarkoitettu formulaatio peittää pahan lääkeaineen maun niin hyvin, että lapsi ei ymmärrä ottaneensa lääkettä. Epäonnistuneissa formulaatioissa lääkeaineen paha haju ilmenee valmisteesta läpi jo ennen annostelua eikä lapsi suostu ottamaan lääkettä hajun vuoksi. Tämän vuoksi valmisteen hajuun ja osaltaan makuun tulisikin kiinnittää erityistä huomiota, sillä lapsilla makuaisti kehittyä ajan myötä erilaisten makukokeiluiden kautta (Beauchamp ja Mennella 2009, Møller 2014). Lisäksi formulaation liian rakeinen tai liisterimäinen suutuntuma voi olla epämiellyttävä ja vaikeuttaa nielemistä, jonka vuoksi annos syljetään ulos suusta.

Tutkimusten mukaan jo syntyessään lapsilla on tiettyjä synnynnäisiä mieltymyksiä maun suhteen. Vastasyntyneillä lapsilla on vahva mieltymys makealta, suolaiselta ja rasvaiselta maistuviin makuihin (Birch 1999). Tämä on toisaalta loogista, sillä makeat ja rasvaiset ruoat sisältävät runsaasti energiaa, jota lapsi tarvitsee kasvuun ja kehitykseen. Makea ja

rasvainen makumieltymys myös edistää rintaruokintaa ja täten lapsen kehitystä. Lapsilla on myös luontainen taipumus torjua happamilta ja karvailta maistuvia makuja (Beauchamp ja Mennella 2009). Luonnossa useat toksiset myrkyt ja alkaloidit maistuvat happamalta tai karvaalta, jolloin vastasyntyneillä on synnynnäinen taipumus torjua näitä makuja suojatakseen itseään. Lapsilla on myös luonnollinen taipumus pitää suolaisista mauista, ja kahden ikävuoden saavutettuaan taaperoilla tämä makumieltymys on jopa suurempi verrattuna aikuisväestöön (Beauchamp ja Mennella 2009).

Äidin raskaudenaikainen ruokavalio vaikuttaa myös merkittävästi vastasyntyneen ja taaperoikäisen taipumukseen pitää tietyistä mauista. Ruokavaliosta johtuvat makuaineet, aromit siirtyvät istukan läpi lapsiveteen, ja tätä kautta vaikuttavat kehittyvän sikiön makupreferenssiin jo ennen syntymää (Schaal ym. 2000). Kehittyvällä sikiöllä rakenteellisesti kypsät makusilmut ovat havaittavissa 13–15 raskausviikon ikäisenä, joten makujen maistaminen kohdussa on myös fysiologisesti mahdollista (EMA 2006, Mennella ja Beauchamp 2008). Äidin raskaudenaikaisella ruokavaliolla on suuri vaikutus myös niihin makuihin, joita vastasyntynyt tunnistaa hyväksyttäväksi mauiksi etenkin imetyksestä vierottamisen aikana (Schaal ym. 2000). Syntymän jälkeen makujen oppiminen jatkuu edelleen imetyksen aikana. Äidin rintamaidossa esiintyy erilaisia aromeja, jotka kuvastavat niitä ruokia, mausteita, juomia tai elintapoja joita äiti päivittäin käyttää (Mennella ja Beauchamp 2008). Rintamaidossa oleville aromiaineille altistuminen vaikuttaa merkittävästi lapsen makumieltymykseen ja eri ruoka-aineiden hyväksymiseen. Jos raskauden ja imetyksen aikana äidit syövät erityisen paljon hedelmiä ja vihanneksia, on todennäköisempää, että imetyksestä vieroitettavat lapset hyväksyvät samoja vihanneksia helpommin omaan ruokavalioonsa (Mennella ja Beauchamp 2008). Esimerkiksi suuri osa tumman vihreistä vihanneksista ovat useimmiten lapsille erittäin karvaan makuisia, jolloin ne eivät ole lasten suuria makusuosikkeja.

Lasten makumaailmaan vaikuttavat siis sekä sisäiset että ulkoiset makutekijät. Lapsille kohdistettuja formulaatioita suunniteltaessa tulisikin kiinnittää huomioita kohdemaan ruokakulttuurissa tarjolla oleviin makuihin, sillä lapsen makumieltymykset kehittyvät kohti kyseisen kulttuurin hyväksi koettuja makuja (Mennella ja Beauchamp 2008). Lievästi pahanmakuisen lääkeaineen annostelu voi olla mahdollista muutaman yrityksen jälkeen, jos formulaatiossa on makuparina lapselle joku aiemmin tuttu, hyvänmakuinen

aromi (Møller 2014). Tällöin lapsi tottuu makuun konditionaalisen oppimisen kautta, ja myöhemmin saman lääkkeen annostelu voi onnistua jopa ilman aiemmin tuttua makuparia.

Maun lisäksi ruoan havainnointiin vaikuttaa suutuntuma. Suutuntumalla tarkoitetaan sitä, miltä ruoka tuntuu suussa, ja siihen voidaan joskus puhekielessä viitata ruoan tekstuurina. Suutuntumaan vaikuttavia tekijöitä ovat paksuus, viskositeetti, karheus, elastisuus ja terävyys (Møller 2014). Szczesniak (2002) on määritellyt tekstuurin olevan ”ruoan sensorinen ja toiminnallinen ilmentyminen rakenteellisista, mekaanisista ja pintaominaisuuksista, joita havainnoidaan näön, kuulon, kosketuksen ja kinestesian avulla.” Täten ruoan pureskeluun liittyvä rouskunta välittää myös tärkeää tietoa ruoan tekstuurista. Kiinteiden partikkeleiden aistiminen ruoan tekstuurissa on erittäin tarkkaa, sillä yli kolmen mikrometrin kokoiset partikkelit tuntuvat suussa rakeisena tai karheana (Møller 2014). Jos partikkelikoko on 1-3 mikrometrin kokoluokkaa, aistitaan se sileänä, tasakoosteisena tai kermaisena rakenteena (Kilcast ja Clegg 2002). Etenkin lapset ovat erityisen herkkiä tekstuurin koostumukselle, ja nestemäiset, rakeiselta tuntuvat ruoat tai juomat voivat olla epämiellyttäviä tai jopa vaikeita nieltäväksi. Tällöin suussa epämiellyttävältä tuntuva ruoka tai juoma saatetaan sylkeä helposti ulos suusta.

2.1.2 Mahasuolikanavan toiminta

Keskosilla ja vastasyntyneillä mahasuolikanavan toiminta eroaa hyvin paljon täysi-ikäisistä aikuisista. Mahasuolikanavan anatomisten ja fysiologisten eroavaisuuksien ymmärtäminen pediatriisilla potilailla on erittäin tärkeää, jotta annostellun lääkkeen vaiheet sekä imeytyminen mahasuolikanavassa voidaan ottaa huomioon formulaatiota suunniteltaessa. Esimerkiksi nielemisrefleksiin ja sen oppiseen liittyy neurologisten ja aerodigestiivisten elinryhmien tarkkaa koordinoitua, ja joiden toiminta on vielä vajavaista vastasyntyneellä. Ensimmäiset nielemisrefleksin merkit sikiöllä näkyvät aikaisimmillaan 10–12 raskausviikon kohdalla ja tämä refleksi kehittyy ajan kuluessa (Miller ym. 2003). Normaalin nielemisrefleksin mukaiset toiminnot ovat havaittavissa 34.:n raskausviikon jälkeen (Koning ym. 2014). Vertailtaessa keskosia ja täysiaikaisten vastasyntyneiden nielemisrefleksiä, pidempi raskausaika ja täten anatomisesti sekä fysiologisesti kehittyneempi vastasynty-

tyntynyt kykenee nielemään nopeammin ja suurempia määriä nestettä (Lau ym. 2000). Verrattaessa keskosia vanhempiin vastasyntyneisiin, jotka ovat tottuneet rintaruokintaan, useimmilla keskosilla oli vaikeuksia tuottaa tarpeeksi suurta nieluontelon painetta rintaruokinnan onnistumiseksi. Lisäksi keskosilla havaittiin heikompi nielun seinämien työntövoima, ylemmän ruokatorven sulkijalihaksen relaksaatio sekä nielemisen koordinaatio (Rommel ym. 2003). Ensimmäisten neljän tai viiden elinkuukauden aikana vastasyntyneet kykenevät nielemään ainoastaan nesteitä, sillä nieluheijaste (engl. *extrusion reflex* tai *tongue-thrust*) estää kiinteiden ruokien pääsyn ylempiin hengitysteihin (Batchelor 2014). Nielemisrefleksin lisäksi pediatriiset potilaat eroavat aikuisista suuontelon anatomiasa, ja pediatriisissa potilaissa keskosten ja vastasyntyneiden välillä voi olla suuria eroavaisuuksia (Ernest ym. 2007). Esimerkiksi keskosilla suuontelo on täysin kielen täyttämä ja Bichatin rasvakimpaleet eli posken rasvatyyny auttavat imemisessä. Pehmeä suulaki sekä kurkunkansi ovat kosketuksissa toisiinsa levon aikana tarjoten ylimääräisen nielun läppärakenteen. Lisäksi kurkunpää sekä kieliluun rustorakenteet sijoittuvat ylempäs suhteessa kaulaan ja lähemmäs kurkunkantta samalla suojaen hengitysteitä. Nämä suuontelon ja nielun alueen erot vaikuttavat merkittävästi vastasyntyneen kykyyn niellä nesteitä tai kiinteitä kappaleita.

Bode ym. (2004) tekemän tutkimuksen mukaan keskimäärin yhdeksän päivän ikäisellä lapsella vatsan tyhjeneminen puolilleen kesti keskimäärin 60 minuuttia. Etenkin alle 31:n viikon ikäisillä keskosilla mahasuolikanavan toimintaa säätelevä neurohormonaalinen järjestelmä on vielä keskeneräinen, joka johtaa vatsalaukun tyhjenemisen pitkittymiseen. Vastasyntyneellä vatsalaukun lihaskerros on ohuempi aikuisiin verrattuna, mahanportin tonus on vielä heikosti kehittynyt sekä suolensisäinen motiliteetti on erittäin alhainen (Deren 1971). Syntymää seuraavina ensimmäisinä elinpäivinä vatsalaukun peristaattiset aallot ovat pinnallisia, laajalle alueelle jakautuneita sekä epäsäännöllisiä (Deren 1971, Batchelor 2014). Vanhemmilla vastasyntyneillä aallot ulottuvat aina mahanpohjukasta (lat. *fundus gastricus*) mahanportin soppeen (lat. *antrum pyloricum*) ja ne ovat säännöllisiä ja voimakkaita. Vatsalaukun tyhjenemisaikaan vaikuttaa merkittävästi myös vatsalaukun sisältö. Tutkimusten mukaan äidin rintamaito vaikuttaa vatsalaukun tyhjenemiseen nopeuttavasti, kun taas maidonkorvike, puolikiinteät tai kiinteät ruoat pidentävät vatsalaukun tyhjenemisaikaa (Bonner ym. 2015). Ruoan määrällä taas ei ole vaikutusta vatsa-

laukun tyhjenemisaikaan (Bonner ym. 2015). Vauvan vatsan tyhjeneminen saavuttaa vastaavat aikuisarvot noin 6–8 kuukauden ikäisenä (Bartelink ym. 2006). Heti syntymän jälkeen vastasyntyneen vatsan pH on neutraali, mutta pH:n alenemiseen kuluva aikaa ei osata vielä varmuudella sanoa. Useiden tutkimusten perusteella voidaan kuitenkin arvioida, että vatsalaukun pH alenee arvoon kolme 24-72 tunnin kuluessa syntymästä (Strolin ym. 2005, Bartelink ym. 2006).

Ohutsuolen toiminnallinen pinta-ala on vastasyntyneillä pienempi aikuisiin verrattuna ohutsuolen pituuden, halkaisijan ja mikrovillusten määrän ollessa pienempi (Batchelor 2014). Ohutsuolen pinta-alan kasvu sekä suolen pinnan mikrovillusten kehittyminen onkin erittäin tärkeässä roolissa ravintoaineiden imeytymisessä suolensisällöstä. Kirjallisuudessa esitetyt arvot ovat kuitenkin ristiriitaisia keskenään, jolloin yhdenmukaisten johtopäätösten tekeminen on vaikeaa (Batchelor 2014). Maksan tuottamien sappihappojen tarkoituksena on pienentää suolensisällön pintajännitystä ja parantaa ravintoaineiden imeytymistä misellinmuodostuksen kautta. Sapen erityys ensimmäisten 2-3 elinviikon aikana on heikkoa ja erittyneen sapen määrä jää alle kriittisen misellikonsentraation (2-4 mmol/l) (Batchelor 2014). Alhaisen syntymäpainon omaavilla vastasyntyneillä pienen koon vuoksi sappihappojen konsentraatio on vähäinen, johtuen matalasta sappihappojen synteisistä sekä sapen ileaalisesta reabsorptiosta. Nämä tekijät vaikuttavat erittäin merkittävästi esimerkiksi rasvaliukoisten lääkeaineiden ja vitamiinien liukenemiseen sekä imeytymiseen ohutsuoesta. Lisäksi ohutsuolen permeabiliteetti on korkeampi vastasyntyneillä aikuisiin verrattuna, ja se laskee ensimmäisten elinviikkojen aikana.

2.1.3 Lääkkeiden annostelun haasteet

Lasten lääkkeiden annostelun haasteet johtuvat lääkemuodon aiheuttamista haasteista sekä eri ikäisten lasten fysiologisesta erilaisuudesta. Kuten kappaleessa 2.1.2 todettiin, on lasten nielemisrefleksi sekä suun ja kielen koordinaatio vajavaista. Formulaatiota suunniteltaessa tulisi kiinnittää huomioita makuun ja maistuvuuteen, annostelureitin valintaan sekä oikean annosmäärän mittaamisen helppouteen (EMA 2012, WHO 2012). Etenkin nestemäisissä oraalisisä valmisteissa oikean annoksen mittaaminen sekä riittävän pieni annosmäärä saattavat olla ongelmallisia (EMA 2005, EMA 2012, WHO 2012). Lapsen iästä riippuen vatsalaukun koko vaihtelee, jolloin esimerkiksi nuorten lasten lääkinnässä

alle 5 millilitran tilavuudet ovat suositeltavia (Ivanovska ym. 2014). Lisäksi nestemäisiä oraalivalmisteita annosteltaessa tulisi kiinnittää huomioita etenkin mittausvälineisiin. Lusikat tai mittakupit ovat annostelutekniikaltaan yksinkertaisempia, mutta mittaustarkkuus ja siten oikean kokoisen annoksen mittaaminen on epäluotettavaa (EMA 2012). Korkean lääkeainekonsentraation sisältävät oraalitipat ovat epäluotettavimpia, sillä yksikin tippa liikaa saattaa johtaa lääkkeen yliannosteluun ja mahdollisiin haittavaikutuksiin. Oraalisuspensioissa ravistaminen on erityisen tärkeää, sillä säilytyksessä suspension kiintoaines laskehtii hiljalleen säilytysastian pohjalle ja lääkeaineen mittaaminen ilman ravistusta johtaa alilääkintään. Käytön loppupuolella lääkeaine on konsentroituneena kiintoainek- sessa, jolloin taas annostelu johtaa ylilääkintään. Nestemäisissä oraalivalmisteissa lääke- aineen säilyminen liuenneessa muodossa saattaa muodostua ongelmaksi. Lisäksi neste- mäinen valmiste on lääkeaineen kemiallisen stabiiliuden kannalta useimmiten huonoin vaihtoehto.

Kiinteissä oraalivalmisteissa lapsen riski aspiroida ja tukehtua kiinteään kappaleeseen on suurempi kuin nestemäisiä valmisteita käytettäessä (EMA 2005, Ivanovska ym. 2014). Samaa lääkeainetta sisältäviä lääkevalmisteita on valitettavan usein tarjolla vain kahta tai kolmea eri vahvuutta, jolloin annoksen saatavuus tai joustavuus voi muodostua haas- teeksi. Oikean annoksen saavuttamiseksi kiinteiden oraalisten valmisteiden kohdalla jou- dutaan usein turvautumaan myyntiluvallisista valmisteista muokattuihin ex tempore -val- misteisiin, jotka eivät vaikutuksiltaan, imeytymiseltä tai säilyvyydeltä vastaa lääkevalmis- teen myyntilupadokumentaatiota (EMA 2012). Ex tempore- ja off label -käytössä lääke- aineen oikeaa annosta, annosmuotoa tai apuaineiden soveltuvuutta ja turvallisuutta ei ole testattu lapsilla kliinisissä kokeissa. Usein kiinteät tai jauhemaiset oraalivalmisteet sekoitetaan ruokaan tai juomaan, jolloin lääkeaineen epämiellyttävä maku paljastuu lääkeai- neen liuetessa väliaineeseen (Mennella ym. 2013). Tämän vuoksi annosteltu lääke usein syljetään ulos tai lapsi ei suostu ottamaan toista annosta epämiellyttävän maun vuoksi. Joitakin lääkeaineita ei tulisi annostella tai sekoittaa tiettyjen ruoka-aineiden kanssa, sillä esimerkiksi ruoan sisältämät kaksiarvoiset metallit voivat muodostaa lääkeaineen kanssa ruoansulatuskanavassa imeytymättömän kelaatin. Tämä tulisi erikseen huomioida ja oh- jeistaa lääkkeen käytössä.

Erityistä haastetta lääkkeiden annosteluun liittyy nenä-mahaletkua ja gastrostoomaa käyttävillä potilailla (WHO 2012). Lasten letkuravitsemuksessa käytettävät letkut ovat haluaisijaltaan pieniä, jolloin letkun tukkeutuminen muodostuu ongelmaksi (McElhiney 2014). Lasten ex tempore -annosjauheet voidaan valmistaa käyttämällä apuaineena laktoosia, mikrokiteistä selluloosaa tai muita ominaisuuksiltaan vastaavia apuaineita (Brion ym. 2003, Helin-Tanninen ym. 2007, Hepojoki 2008). Nesteeseen sekoitettuna mikrokiteinen selluloosa kuitenkin turpoaa, joka voi johtaa letkun tukkeutumiseen. Turvotessaan mikrokiteinen selluloosa muodostaa viskoottisen, geelimäisen nesteen, jolloin sen annosteluravintoletkun kautta voi olla ongelmallista. Korkean viskositeetin omaavan nesteen annostelu kapeiden ruokintaletkujen kautta vaatii enemmän voimaa ja painetta verrattuna alemman viskositeetin omaaviin nesteisiin, kuten veteen tai alhaisen konsentraation omaavaan sokeriliuokseen. Paineen kohotessa on vaarana annosteluletkun repeäminen tai annosteluvälineiden rikkoutuminen. Ravintoletkun repeytyessä lääkeaine kulkeutuu väärään annostelupaikkaan, kuten esimerkiksi nenään, nenänieluun tai ruokatorveen. Nenänieluun tai ruokatorveen vapautuessaan on vaarana, että pieni lapsi aspiroi nestettä tai nielemisrefleksin ollessa heikko etenkin ruokatorven alkuosassa oleva viskoottinen neste estää hengitysrefleksin ja vaarana on lapsen tukehtuminen (Ivanovska ym. 2014). Lisäksi keskosilla ja vastasyntyneillä lääkkeen annosteluun sekä letkun huuhteluun käytettävät kokonaisnestetilavuudet ovat liian suuria suhteutettuna lapsen vatsalaukun kokoon (Shakhnovich ja Abdel-Rahman 2014). Off label- ja ex tempore -valmisteiden käyttöä letkuruokinnassa ei ole tutkittu kliinisissä kokeissa, jolloin letkumateriaalin ja annosteluvälineiden yhteensopivuudesta ei ole luotettavaa tietoa. Lisäksi samaa letkua käytetään sekä ruokintaan että lääkintään, jolloin letkuravintovalmisteilla saattaa olla yhteisvaikutuksia lääkeaineen kanssa. Lisäksi letkun valmistusmateriaalilla voi olla interaktioita lääkeaineen kanssa tai lääkeainetta voi imeytyä letkumateriaaliin (Ivanovska ym. 2014). Taulukkoon 1. on koottuna tässä kappaleessa käsiteltyjä annostelun haasteita liittyen eri valmistemuotoihin sekä niiden soveltuvuutta krooniseen tai akuuttiin lääkintään.

Taulukko 1. Eri valmistemuotojen soveltuvuus krooniseen tai akuuttiin lääkintään sekä niiden aiheuttamat annosteluhaasteet (Ivanovska ym. 2014, EMA 2012, WHO 2012, EMA 2005).

Annosmuodot	Hyödyt	Haitat
Nestemäiset valmisteet	Kroonisten sairauksien pääasiallinen annostelu-reitti, sopiva annosmuoto täysiaikaisille vastasyntyneille.	Ensikierron metabolia, montaa eri lääkeainetta sisältävien valmisteiden epästabiilius, vaativat annosteluvälineen käyttöä, annosmuodon käyttö vaatii lääkeaineen maun peittämistä.
- suspensiot	Maksimiannoksen joustavuus.	Liian suuri annostilavuus ikään nähden, ravistettava ennen käyttöä annoksen yhdenmukaisuuden varmistamiseksi, oraalitippojen yli-/aliannostelu.
- liuokset, siirapit, tiipat	Hyvä stabiilius ja annoksen yhdenmukaisuus.	
- jauheet, rakeet oraaliliuosta tai oraalisuspensiota varten	Mahdollistaa eri annoksien ja säädellyn lääkeaineen vapautumisen, parempi säilyvyys nestemäisiin valmisteisiin verrattuna.	Annostelu ennen kunnon dispersiota tai liukeneamista.
Kiinteät annosmuodot	Kroonisten sairauksien pääasiallinen annostelu-reitti, helpompi annostella, annosvälin joustavuus.	Ensikierron metabolia, vaikeus niellä kiinteitä valmisteita, pureskelun tai tukehtumisen riski, rajallinen annosvälin joustavuus, yhteensopivuus ruokien ja juomien kanssa.
- tabletit	ks. yllä.	ks. yllä.
- kapselit	ks. yllä.	ks. yllä.
- jauheet, rakeet, moniosaiset valmisteet, minitabletit	Voidaan käyttää keskosilla ja vakavasti sairailta vastasyntyneillä.	ks. yllä.
- suussa hajoavat ja pureskeltavat valmisteet	Voidaan käyttää keskosilla ja vakavasti sairailta vastasyntyneillä.	Annosmuodon käyttö vaatii lääkeaineen maun peittämistä.

2.1.4 Epämiellyttävän maun peittäminen

Valtaosa lääkeaineista ovat emäksiä tai happoja sekä monet niistä maistuvat karvaalta tai kitkerältä. Kuten jo kappaleessa 2.1.1 todettiin, monet lääkeaineet ovat peräisin luonnon toksisista myrkyistä tai alkaloideista, ja näiden makujen torjuminen on ihmiselle luonnollinen suojausmekanismi. Useimmiten kitkerä ja hapen maku voidaan peittää formuloimalla

lääkeaine kapseliin tai tabletksi, mutta etenkin alle 6-vuotiaiden lääkinnässä tämä on ongelmallista valmisteiden ollessa nestemäisiä tai suussa hajoavia valmisteita. Lääkeaineen ollessa liuenneessa muodossa se pääsee kosketuksiin kielen makusilmujen sekä nenän hajuepiteelin kanssa, jolloin maun havainnointi ja päätös valmisteesta syömisestä tai syömättä jättämisestä tehdään pääosin näiden perusteella.

Maun havainnointiin vaikuttaa kielen lisäksi muitakin elimiä, kuten erikoistuneet makusilmut suulaessa, pehmeässä suulaessa, ylänielun ja kurkunpään alueella sekä hajusolut nenänielun ja nenän hajuepiteelissä (Mennella ym. 2014). Eri makujen havainnointiin erikoistuneet makusilmut reagoivat, kun niitä koskettavat esimerkiksi sylkeen liuenneet makuaineet. Tuoksumolekyylit taas sitoutuvat nenän hajuepiteelissä oleviin hajusoluihin, mistä viesti tuoksusta kulkeutuu hajurataa pitkin aivojen eri kuorikerroksiin. Jokaiselle viidelle päämaulle (suolainen, makea, hapana, kitkerä ja umami) on pystytty identifioimaan omat reseptorityypinsä, ja esimerkiksi makeaa, kitkerää ja umamin makua havainnoidaan G-proteiinikytkentäisten reseptorien avulla (Mennella ym. 2014). Happamia ja suolaisia makuja havainnoidaan taas ionikanavareseptorien avulla, sillä näiden makujen havainnointi perustuu happamien, anionisten tai kationisten ionien havainnointiin (Mennella ym. 2014). Joidenkin reseptorien toiminta on kytkeytynyt lämmön tai kylmyyden havainnointiin, jolla voidaan osaltaan vaikuttaa maun havainnointiin. Epämiellyttävän maun peittämisessä onkin tärkeää ymmärtää, minkä reseptorityypin kautta maku havainnoidaan. Kitkerän, suolaisen ja makean maun havainnointi tapahtuu osaltaan samojen reseptorityyppien kautta, jolloin esimerkiksi kitkerän makuinen lääkeaine kannattaa formuloida makeiden ja suolaisten täyte-, maku- ja tuoksuaineiden kanssa (Mennella ym. 2014).

Kitkerän tai karvaan maun havainnointiin osallistuu pääasiassa T2R-reseptoriperheen makureseptoreja, jotka ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja (Mennella ym. 2014). Tähän reseptoriperheeseen kuuluu noin 25 eri reseptorialatyyppeä, joista kukin reagoivat useaan eri kitkerän tai karvaan maun aiheuttaviin molekyyliin (Meyerhof ym. 2010). Eri ihmisillä voi esiintyä myös erilaisia geneettisiä variaatioita T2R-reseptoriperheen makureseptoreista, jolloin osa ei havainnoi tiettyjä kitkeriä makuja lainkaan tai ovat erittäin herkkiä tietyille kitkerälle mauille (Meyerhof ym. 2010). Kitkerien ja karvaisten lääkeaineiden formulointi ei ole fysiologian näkökulmasta lainkaan helppoa, ja makuparien valintaa tulisikin perustua tietoon eikä pelkkään intuition. Tutkimusten mukaan kitkerää

makua voidaan peittää kahdella mekanismilla: lisäämällä formulaatioon karvaan maun havainnointia estäviä makuaineita (antagonismi) tai käyttämällä karvaan maun naamiointia (Ming ym. 1999, Keast ja Breslin 2002). Esimerkkinä keinoista peittää kitkerää makua on natriumsuolojen lisääminen formulaatioon. Valmisteen sisältämät natriumsuolat vähentävät kitkerää ja epämiellyttävää makua, ja kationisen natriumin onkin todettu olevan tehokkain peiteaine kitkerälle maulle (Keast ja Breslin 2002). Muita kitkerän maun havainnointia estäviä aineita ovat muun muassa glutamaatti, adensiinimonofosfaatti sekä β -laktoglobuliinin fosfatidiinihappo (engl. *phosphatidic acid- β -lactoglobulin*) (Mennella ja Beauchamp 2008). Kitkerän maun peittäminen antagonismin avulla on kuitenkin haastavaa kitkerän maun aiheuttavien molekyylien laajan kirjon sekä suuren reseptorialatyypien määrän vuoksi (Mennella ym. 2014).

Lääkeaineesta johtuvaan epämiellyttävään makuun pyritään vaikuttamaan käyttämällä maku- ja väriaineita. Ruoan ulkonäkö sekä väri voivat herättää assosiaatioita ruoan mausta, jolloin myös väriaineiden käyttö on olennainen osa maunpeiton keinoista (Møller 2014). Monet ruoan maut, aromit ja tuoksut koostuvat lähes sadoista erilaisista molekyyleistä sekä niiden aiheuttamista tuoksukokonaisuuksista. Ihminen ei kuitenkaan kykene havainnoimaan maun jokaista aromia tai tuoksua erikseen, vaan ne yhdessä luovat havaittavan makukokonaisuuden (Møller 2014). Tutkimusten perusteella on havaittu, että ihminen kykenee tunnistamaan vain kaksi tai kolme hajun komponenttia oikein eri tuoksujen sekoituksesta (Jinks ja Laing 1999). Tätä tietoa tulisikin käyttää hyödyksi lääkeaineen epämiellyttävän maun tai hajun peittämisessä. Kun pahanhajuinen ja -makuinen lääkeaine yhdistetään muiden hajujen ja makujen sekoitukseen, lääkeaineen epämiellyttävä maku ja haju yhdistyvät kokonaisuuteen sekä peittyy tämän ansiosta (Mennella ym. 2014, Møller 2014). Oleellisinta tässä menetelmässä on epämiellyttävän aineen konsentraatio suhteessa muihin komponentteihin. Lääkeaineen konsentraation tulisi olla sekoituksessa niin vähäinen, että muut sekoituksen hajut peittävät sen eikä lääkeaineen makua kyetä havaitsemaan yksittäisenä komponenttina (Mennella ym. 2014, Møller 2014). Esimerkkinä eri haju- ja makuaineiden käytöstä epämiellyttävän maun peittämisessä on taulukoon 2. koottu yleisimmät makuparit.

Taulukko 2. Lastenlääkinnässä käytettäviä yleisimpiä makuja peittämään lääkeaineen epämiellyttävää päämakua. Mukailten EMA 2005.

Päämaku	Peittomaku
Hapan	Kirsikka, sitruuna, lime, mandariini, appelsiini, mansikka
Emäksinen	Banaani, karamelli tai toffee, kirsikka, lakritsi, passionhedelmä, persikka
Kitkerä tai karvas	Kirsikka, suklaa, greippi, lakritsi, mansikka, persikka, vadelma, tutti-frutti
Suolainen	Karamelli tai toffee, greippi, sitruuna, appelsiini, vanilja
Makea	Banaani, karamelli tai toffee, kerma, suklaa, viinirypäle, vanilja

2.2 Oraalisesti lapsilla käytettäviä annosmuotoja

Lasten kyvyt tai taidot käyttää erilaisia lääkemuotoja vaihtelevat laajasti: ikä, fysiologinen ja psykologinen kehitys sekä ymmärryksen ja yhteistyökyvyn taso vaikuttavat kaikki lääkehoidon onnistumiseen (Ranmal ym. 2014). Lääkkeenannon helppouden ja turvallisuuden vuoksi oraalinen lääkkeenantotapa on kaikista yleisin ratkaisu. Oraalisesti lapsilla käytettyjä valmistemuotoja ovat kiinteät konventionaaliset tabletit, kovat ja pehmeät kapselit, nestemäiset oraaliliuokset ja oraalisuspensiot, erilaiset säätövalmisteet kuten entero- ja depotvalmisteet, bukkaalisesti annosteltavat tabletit tai liuokset, dispergoituvat tabletit tai kalvot, suussa liukenevat tabletit tai kalvot, nesteeseen liuotettavat poretabletit sekä erilaiset puruvalmisteet kuten purutabletit, purukumit ja geelimäiset puruvalmisteet (EMA 2006, Ernest ym. 2007, Ranmal ym. 2014).

Oraalinen lääkkeenanto on yleisintä sekä pediatriisilla potilailla että aikuispotilailla. Tämä johtuu tuotannollisista seikoista sekä loppukäyttäjän hoitomyöntyvyydestä. Aikuisilla oraalisisä lääkkeenannossa käytetään kiinteitä lääkemuotoja, kuten konventionaalisia tabletteja, kapseleita, entero- tai depot-valmisteita. Pediatriisilla potilailla lääkkeenannossa turvaudutaan nestemäisiin tai puolikiinteisiin lääkevalmisteisiin, kuten oraaliliuoksiin tai oraalisuspensioihin. Valitettavan usein lapsille ei ole saatavilla heidän tarvitsemaansa kaupallista nestemäistä lääkevalmistetta, jolloin on turvauduttava muihin keinoihin lääkkeen annostelussa.

Euroopassa arviolta 90 prosenttia vastasyntyneiden tehohoidossa, 70 prosenttia pediatriassa tehohoidossa ja lähes 70 prosenttia lasten sairaalahoidossa käytettävistä lääkkeistä ainakin yksi käytetyistä lääkkeistä on kyseisessä käyttöindikaatiossa tai lapsiryhmässä myyntiluvattomia (engl. *unlicensed*) tai off-label -käyttöä (Conroy 2003). Pediatrisen populaation sisällä lääkkeiden käyttö kuitenkin lisääntyy nopeammin kuin aikuispopulaation sisällä (Steinbrook 2002). Keskimäärin 80 prosentissa Yhdysvalloissa myytävien lääkkeiden pakkausselosteista kiellettiin lääkkeen pediatrisen käyttö tai niissä ei ollut riittävän tarkkaa tietoa annostelusta pediatriassa käytössä (Ernest ym. 2007). Yhdysvaltalaisen lääkeviranomaisen Food and Drug Administrationin (FDA) hyväksymistä lääkevalmisteista alle 30 prosentilla oli virallinen lupa pediatriseen käyttöön (Ernest ym. 2007). Uusista lääkkeellisistä tuotteista 38 prosenttia oli myyntiluvan hyväksymisvaiheessa kohdistettu alun perin pediatriseen käyttöön (Ernest ym. 2007). Lääkkeiden turvallisuuden ja tehoon liittyvien tietojen puuttuessa lääkkeiden myyntiluvan vastainen käyttö pediatriassa potilailla asettaa tämän käyttäjäryhmän erityiseen vaaraan, sillä tarvittavien tietojen puuttuessa lääkettä voidaan yli- tai aliannostella. Yliannostelun riskinä on haittavaikutusten ja lääkeaineen toksisuuden lisääntyminen, kun taas aliannostelussa sairauden oireet jäävät hoitamatta tai hoitamaton sairaus etenee huonompaan suuntaan. Lastenlääkinnässä yli- ja aliannostelu ovat yleisimpiä lääkehoidon virheitä (Wong ym. 2003). Valitettavasti vain murto-osa markkinoiduista ja hyödynnetyistä lääkkeistä on kliinisesti testattuja ja arvioituja pediatriseen käyttöön.

2.2.1 Nestemäiset lääkevalmisteet

Nestemäiset lääkevalmisteet ovat suosittuja niiden annoksen joustavuuden ja annostelun hyvän yhdenmukaisuuden vuoksi (Frey ja Madsen 2014, Ranmal ym. 2014). Nestemäistä lääkettä annosteltaessa lapsen tukehtumisvaara on pienempi, sillä lapsi voi sylkäistä tai yskiä liuoksen pois sen maistuessa pahalta tai joutuessa hengitysteihin (Shakhnovich ja Abdel-Rahman 2014). Lisäksi nestemäisen lääkevalmisteen nieleminen vaatii vähemmän kielen, nielun ja hengityksen koordinaatiota verrattuna kiinteisiin valmisteisiin kuten tabletteihin tai kapsleihin (Ernest ym. 2007, Shakhnovich ja Abdel-Rahman 2014). Klingman ym. (2018) on tutkimuksensa avulla todennut, että 6 kuukauden – 4-vuoden ikäiset lapset kelpuuttavat noin kahden millimetrin kokoiset minitabletit mieluummin kuin vastaavan annoksen sisältävän lääkesiirapin.

Oraaliliuoksissa lääkeaine on täysin liuenneena väliaineeseen kuten veteen tai sokeriliuokseen. Liuenneessa muodossa oleva lääkeaine pääsee kosketuksiin kielen pinnan makuhuokosten kanssa, jolloin syntyy aistimus lääkeaineen mausta. Useimmat lääkeaineet ovat orgaanisia happoja tai emäksiä, jolloin makuelämys voi olla lapsen kannalta epämiellyttävä ja annosteltu lääke syljetään ulos. Oraalisuspensioissa taas osa lääkeaineesta on liuenneena väliaineeseen ja osa on kiinteänä jauheena väliaineessa. Oraalisuspensioissa jauhemainen rakenne osaltaan peittää lääkeaineen aiheuttamaa epämiellyttävää makua, mutta partikkelikoon ollessa liian suuri liuoksen rakeisuus aiheuttaa epämiellyttävän suutuntuman. Tämä voi olla osasyynä miksi annos päättyy ulos suusta.

2.2.2 Kiinteät lääkevalmisteet

Tabletteja ja kapseleita on käytetty lääkkeen annostelussa aina läpi 1800-luvun ja niiden käyttö jatkuu edelleen annostelun nopeuden ja helppouden vuoksi. Vaikka nestemäisiä valmisteita pidetään kultastandardina lastenlääkinnässä, ovat uudet formulaatioinnovaatiot pääasiassa keskittyneet kiinteisiin tai puolikiinteisiin oraalsiin annosmuotoihin (Ranmal ym. 2014). Tämä todennäköisesti johtuu annostelun yksinkertaisuudesta, sillä lääkepakkaukset ovat pieniä, kevyitä ja helppo kuljettaa mukana eikä annostelu vaadi erillisiä annosteluvälineitä (Kristensen 2012, EMA 2013). Lisäksi kuka tahansa voi antaa lääkkeen eikä lääkkeenanto ei vaadi erillistä koulutusta. Annosten välinen annosvaihtelu on myös pientä, lääkevalmiste säilyy erinomaisesti alkuperäispakkauksessaan ja lääkeaineen epämiellyttävä maku on helppo peittää formulaatioteknologian avulla. Moni lääkeaine on epästabiili nestemäisessä formulaatiossa, jolloin ainoa vaihtoehto on käyttää kiinteää oraalista valmistetta (Frey ja Madsen 2014, Ranmal ym. 2014). Kiinteiden oraalisten valmisteiden avulla voidaan annostella säädellysti tai pitkitetysti lääkeainetta vapauttavia läkemuotoja kuten entero- tai depotvalmisteita, joiden toteuttaminen nestemäisessä annosmuodossa on haasteellista.

Kiinteiden oraalisten valmisteiden käyttöön liittyy kuitenkin rajoituksia, sillä suurin osa pediatriisilla potilailla käytettävistä lääkevalmisteista on tarkoitettu aikuispotilaiden käyttöön ja annosvahvuuksia on tarjolla vain rajoitettu määrä (Anderson ja Ellis 1999, Nahata 1999). Oikean annoksen saavuttamiseksi ja annostelun helpottamiseksi vanhemmat, hoi-

tajat ja terveydenhuollon ammattilaiset joutuvat fyysisesti kajoamaan tarjolla olevaan formulaatioon (Richey ym. 2012, Ranmal ym. 2014). Tabletteja joudutaan puolittamaan ja/tai jauhamaan, kapseleita avataan ja sekoitetaan nestemäiseen väliaineeseen tai tableteista ja kapseleista tehdään annosjauheita pienemmän annoksen saavuttamiseksi. Tästä johtuen pediatrien formulaatioiden kehitys on keskittynyt pureskeltaviin tai suussa hajoaviin valmisteisiin, kuten purutabletteihin tai suussa hajoaviin tabletteihin. Maailman terveysjärjestö (WHO) on suositellut sellaisten formulaatioiden kehitystä, joita voidaan käyttää kehittyvissä maissa (WHO 2012). Tällaisia lääkemuotoja ovat sellaiset valmisteet, joita voidaan annostella monella eri tapaa. Näitä ovat esimerkiksi suussa hajoavat valmisteet, jotka liukenevat suuhun annosteltaessa tai liukenevat nesteeseen, ja joka voidaan tarvittaessa annostella pienemmissä osissa.

Lapsilla maitohampaiden kehittyminen alkaa noin kuuden kuukauden iässä ja täysi hammasrivistö on kehittynyt kahteen ikävuoteen mennessä (Ranmal ym. 2014). Hampaiden kehittyttyä kiinteiden kappaleiden pureskelu on lapsille luontainen taipumus, jolloin kiinteistä valmistemuodoista purutabletti on loogisin vaihtoehto (Mrsny 2012). Valmisteen organoleptisiä ominaisuuksia sekä maittavuutta voidaan parantaa makeutus- ja makuaineiden avulla. Euroopan lääkeviranomainen (EMA) on linjannut, että lapsille tarkoitetuissa nestemäisissä valmisteissa, suussa hajoavissa valmisteissa, dispergoituissa valmisteissa ja puruvalmisteissa tulisi käyttää ei-kariogeenisiä makeutusaineita (EMA 2005). Pureskelun jälkeen purutablettien tulisi hajota nopeasti, jättäen tasaisen suutuntuman (EMA 2005). Useimmissa lapsille suunnatuissa puruvalmisteissa myyntiluvan mukainen kohderyhmä on kahdesta ikävuodesta eteenpäin (Michele ym. 2002). Tällä hetkellä monet lapsille suunnatuista itsehoidon tuotteista onkin pureskeltaviksi tarkoitettuja ravintolisiä kuten vitamiini- ja kivennäisainevalmisteita tai kalaöljyjä. Lääkkeellisiä puruvalmisteita on valmistettu muun muassa analgeeteista, antibiootteista, antihistamiineista, antikonvulsanteista sekä antiastmaattisista lääkeaineista (EMA 2005). Purutablettien lisäksi toinen pureskeltava valmistemuoto on lääkkeelliset purukumit (Chaudhary ym. 2010). Purukumeissa lääkeaineen pahaa makua on formulatorisesti mahdollista peittää samoin keinoin kuin purutableteissa. EMA:n suosituksen mukaisesti purukumit ovat turvallisia käyttää kuudesta ikävuodesta ylöspäin (EMA 2005). Toisin kuin purutableteissa purukumeissa lääkeaineen vapautumista säätelee keraliutintien määrä, ioninvaihto, lääkeainerakeiden päällysteen sekä purukumimassan määrä. Lääkeaineen vapautumisen

kannalta purukumin pureskelutekniikka onkin erittäin merkitsevää ja lapsia tulisikin opettaa lääkkeellisen purukumin käytössä. Lisäksi purukumivalmisteelle tulisi määrittää minimipureskeluaika riittävän lääkeaineen vapautumisen ja imeytymisen saavuttamiseksi (EMA 2005).

Minitabletit voivat olla joko konventionaasia tabletteja tai suussa liukenevia tabletteja. Minitableteille on ominaista niiden pieni koko, joka mahdollistaa niiden käytön pediatriisilla potilailla ja jopa yli kuusikuukautisilla vauvoilla (Spomer ym. 2012, Klingmann ym. 2013). Thomsonin ym. (2009) mukaan kaksivuotiaista lapsista 46 prosenttia, neljävuotiaista lapsista 76 prosenttia ja viisivuotiaista lapsista 87 prosenttia kykeni nielemään yhden kiinteän minitabletin. Van Riet-Nalesin ym. (2013) mukaan lapset ottivat mieluiten neljän millimetrin kokoisen minitabletin, kun vaihtoehtoina olivat jauhemainen valmiste, oraaliluspensio tai makea lääkesiirappi.

Rotaatiotablettikoneen avulla valmistetut minitabletit voivat olla läpimitaltaan jopa niin pieniä kuin yhden millimetrin kokoisia, ja WHO:n määritelmän mukaan ei suurempia kuin neljän millimetrin läpimitan omaavia partikkeleita (WHO 2012). Nestemäisiin oraalivalmisteisiin verrattuna minitabletit ovat käytännöllisempiä (Ranmal ym. 2014). Annosteluun ei tarvita erillisiä annosteluvälineitä ja annostelu on tarkempaa kuin nestemäisiä valmisteita käytettäessä. Minitablettien pienen koon vuoksi käsittely voi olla hankalaa, jolloin minitablettien annostelussa olisi hyvä käyttää apuvälinettä annostelun helpottamiseksi. Annoksen ollessa suurempi kuin yhden minitabletin sisältämä lääkemäärä, voidaan tabletteja annostella useita oikean annoksen saavuttamiseksi. Lisäksi lääkeaineen paha maku on helpompi peittää tablettiformulaation avulla, etenkin kun lääkeaine ei ole liuenneessa muodossa. Lääkeaineen stabiilius minitableteissa on huomattavasti parempi kuin nestemäisissä formulaatioissa, minkä vuoksi lääkevalmisteen käyttöaika on pidempi. Säättövalmisteiden kohdalla minitabletin pureskelu saattaa koitua ongelmaksi etenkin 2-4 -vuotiaiden lasten ollessa kyseessä (Spomer ym. 2012).

2.2.3 Dispersoitavat, liukenevat ja suussa hajoavat lääkevalmisteet

Dispersoitavat ja liukenevat valmisteet on tarkoitettu veteen hajoaviksi tai liukeneviksi valmisteiksi ennen lääkkeen annostelua (Ranmal ym. 2014). Tabletin hajoaminen tai liu-

keneminen tulisi tapahtua noin kolmen minuutin kuluttua valmisteen altistumisesta pienelle määrälle vettä. Nämä valmistemuodot olisivat hyödyllisempiä alle kuusikuukautisten lääkinnässä, jos apuaineet olisivat sellaisia, että lääkevalmisteen voisi liuottaa tai liettää rintamaitoon (WHO 2012). Dispersoitavina tai liukenevina valmisteina voidaan anostella sellaisia lääkeaineita, joilla on huono pitkäaikainen stabiilius nestemäisissä valmisteissa. Näitä valmisteita voidaan käyttää kuten nestemäisiä oraalivalmisteita, etenkin vastasyntyneille ja pienille lapsille. WHO on suositellut etenkin tämän valmistetyypin lääkkeitä kehitettäväksi vähävaraisten maiden käytettäväksi, sillä dispersoitavia ja liukenevia valmisteita ei tarvitse säilyttää jääkaapissa ja ne ovat melkein heti käyttövalmiita (WHO 2012).

Suussa hajoavat valmistemuodot ovat stabiileja kiinteässä olomuodossa ja joutuessaan nesteen kanssa kosketuksiin ne hajoavat tai liukenevat erittäin nopeasti suspensioiksi tai liuoksiksi (Slavkova ja Breitzkreutz 2015). Suussa hajoavan valmisteen sisältämä lääkeaine voi imeytyä suoraan suun limakalvolta tai vasta myöhemmin maha-suolikanavasta. Suussa hajoaville valmistemuodoille ei ole tällä hetkellä olemassa omaa erillistä alaluokkaa tai monografiaa. Euroopan farmakopea (Ph. Eur.) erittelee suussa hajoavat valmisteet suussa hajoaviin tabletteihin (engl. *orodispersible tablet*), kylmäkuivattuihin tabletteihin (engl. *oral lyophilisate*) ja suussa hajoaviin kalvoihin (engl. *orodispersible films*). Suussa hajoaville minitableteille (engl. *orodispersible minitablets*, ODMT) ei ole omaa monografiaa tai monografian alaluokkaa vaan ne luokitellaan suussa hajoaviksi tableteiksi. Yhdysvaltain farmakopeassa (USP) näitä valmistemuotoja ei ole luokiteltu yksityiskohtaisesti, mutta FDA käyttää termejä suussa hajoavat tabletit tai liukenevat filmit. Kaiken kaikkiaan markkinoilla on valmisteita suussa hajoavista tableteista, kylmäkuivatuista tableteista, suussa hajoavista rakeista ja suussa hajoavista filmeistä (Slavkova ja Breitzkreutz 2015). Tällä hetkellä markkinoilla ei ole vielä yhtäkään valmistetta suussa hajoavista minitableteista (ODMT), kapseleista tai elektronikehräämällä valmistetuista kuiduista tai verkoista (engl. *electrospun fibers or webs*). Kaikki edellä mainituista valmisteista on tarkoitettu nopeasti suussa hajoaviksi valmisteiksi. Nopean hajoamisen avulla valmisteen rakenne pilkkoutuu pienemmiksi osiksi, ja pinta-alan kasvaessa lääkeaineen liukeneminen ja imeytyminen on nopeaa. Nopean hajoamisen sekä liukenemisen vuoksi lääkeaineen nieleminen on helppoa, ja pienen tilavuuden vuoksi lääkeaine on vaikea sylkeä ulos suusta. Näiden ominaisuuksien johdosta suussa hajoavat valmisteet ovat ihanteellisia

pediatrisessa lääkinnässä, sillä niiden käyttöön ei liity tukehtumisvaaraa (Slavkova ja Breitreutz 2015).

Suussa hajoavat tabletit ovat päällystämättömiä tabletteja, jotka hajoavat nopeasti ollessaan kosketuksissa suun limakalvon kanssa (Slavkova ja Breitreutz 2015). Ph. Eur.:n mukaan suussa hajoavan tabletin tulee hajota *in vitro* kolmen minuutin kuluessa ja FDA edellyttää tabletin hajoamista 30 sekunnin kuluessa. Aikuispopulaatiossa suussa hajoava tabletti on suositumpi valmistemuoto kuin konventionaaliset tabletit tai esimerkiksi nenäsumutteet (Dowson ym. 2007). Suussa hajoavien valmisteiden käytön mielekkyydestä ei ole näyttöä pediatrisilla potilailla, mutta valmistemuodon annostelun helppous on yksi syy miksi vanhemmat valitsevat suussa hajoavan valmisteen käyttäväksi (Sevilla ym. 2009). Kylmäkuivatut tabletit valmistetaan kylmäkuivattamalla lääkeainetta sisältävää liuosta tai suspensiota suoraan pakkauslevyssä. Käytöltään ne muistuttavat suussa hajoavia tabletteja, mutta niiden pakkaustapa on erilainen kylmäkuivatun tabletin hauraan rakenteen vuoksi. Suussa hajoavat rakeet ovat moniosainen valmistemuoto, jossa lääkeaine on jakautunut pienten partikkeleiden välillä (Slavkova ja Breitreutz 2015). Partikkelit valmistetaan rakeistamalla ja rakeet voidaan kaataa suoraan suuhun, sirotella ruokaan tai sekoittaa ruoan sekaan. Rakeiden liuetessa tai hajotessa ruokaan lääkeaineen maku saattaa koitua ongelmaksi etenkin pediatrisilla potilailla. Lääkeaineen aiheuttamaa pahaa makua voidaan kuitenkin peittää päällystämällä rakeet esimerkiksi kuivasumuttamalla (Yi ym. 2014).

Suussa hajoavat kalvot valmistetaan yksittäisestä tai useasta ohuesta ja joustavasta polymeerikalvosta, joka kooltaan on maksimissaan postimerkin kokoinen (Preis 2015). Kalvovalmisteet voidaan asettaa suoraan suuhun, missä ne liukenevat välittömästi. Valmisteita voidaan annostella myös bukkalisesti posken limakalvolle (engl. *mucoadhesive buccal film*), jolloin polymeerikalvon liukeneminen on pitkittynyttä ja lääkeaineen vapautuminen säädelyä. Oraalisesti tai bukkalisesti annosteltavien kalvojen hyötynä on valmisteen nopea liukeneminen sylkeen, jolloin nesteen tilavuus on riittävän pieni, ettei lapsi kykene sylkemään annosta ulos suusta. Ongelmaksi voi kuitenkin muodostua lääkkeenannon toistettavuus: lääkkeen maistuessa pahalta lapsi voi kieltäytyä lääkkeenotosta. Suussa hajoavia kalvoja voidaan valmistaa kastamismenetelmällä, mustesuihkutulostamalla tai fleksografian avulla (Genina ym. 2013, Janßen ym. 2013, Preis 2015). Kaikilla

näillä menetelmillä voidaan valmistaa polymeerikalvo, johon lääkeaine lisätään myöhemmin esimerkiksi mustesuihkutulostamalla. Tämä antaa mahdollisuuden yksilölliselle lääkinnälle, kun tarvittavan annoksen voi lisätä valmisteeseen jälkikäteen. Suussa hajoavista kalvoista voi valmistaa myös isoja kalvorullia, mistä leikkaamalla eri kokoisia paloja voidaan vaikuttaa annosteltavaan annokseen (Preis 2015). Ainakaan toistaiseksi markkinoilla tietävästi ei ole myyntiluvallista valmistetta, joka olisi valmistettu kastamismenetelmällä, mustesuihkutulostamalla tai fleksografian avulla.

2.3 Formulaatioissa käytettävät apuaineet ja niiden käyttöön liittyvät ongelmat

Lääkevalmisteissa apuaineita käytetään tuomaan valmisteeseen lisää massaa ja stabiloimaan lääkeaineen säilytysolosuhteita (Chatterjee ja Alvi 2014). Lisäksi apuaineiden avulla varmistetaan annostelun täsmällisyys ja tarkkuus, lääkeaineen homogeeninen sekoittuminen ja vapautuminen valmisteesta sekä peitetään lääkeaineen pahaa makua tai hajua. Tällöin apuaineiden käytön avulla lisätään hoitomyöntyvyyttä, biologista hyötyosuutta, valmisteen tehokkuutta sekä vähennetään lääkeaineen toksisuutta (Pifferia ja Restani 2003, Fabiano ym. 2011). Apuaineet voidaan luokitella raaka-aineen alkuperän, käyttötarkoituksen tai kemiallisen luokituksen mukaan (Chatterjee ja Alvi 2014).

Apuaineiden tulisi olla farmakologisesti inaktiivisia, mutta ne voivat kuitenkin aiheuttaa hättävaihtuksia (EMA 2005). Hättävaihtukset sekä apuaineiden aiheuttamat allergiset reaktiot johtuvat lasten erilaisesta fysiologiasta ja metaboliasta kasvun ja kehityksen aikana. Vastasyntyneillä, taaperoilla ja lapsilla metaboliareitit, elinten koko, kehonkoostumus, proteiineihin sitoutuminen ja aktiiviset kuljetusmekanismit ovat erilaisia aikuisiin verrattuina (Salunke ym. 2013). Lapsilla myös ihon ja ruoansulatuskanavan epiteelin läpäisevyys on suurempaa aikuisiin verrattuna, jolloin he ovat esimerkiksi alttiimpia toksisten aineiden imeytymiselle epiteelikerrosten läpi. Apuaineiden käyttöä ei kuitenkaan voida välttää täysin, mutta lasten lääkinnässä käytettyjen apuaineiden tulisi olla turvallisia, kliinisesti lapsilla testattuja ja käyttötarkoitukseltaan perusteltuja. Tämän kappaleen tarkoituksena ei ole käydä läpi kaikkia lasten lääkinnässä käytettäviä apuaineita, vaan tarkoituksena on tuoda esille yleisimmät käytetyt apuaineet sekä niiden käyttöön liittyvät

haitat. Taulukkoon 3. on koottu seuraavissa kappaleissa käsiteltävien apuaineiden vasta-aiheita, niiden aiheuttamia haittavaikutuksia sekä päivittäiset saantisuositukset.

2.3.1 Täyteaineet

Täyteaineita käytetään lisäämään valmisteen massaa sekä parantamaan lääkeaineen ominaisuuksia (Pawar ja Kumar 2002). Täyteaineiden avulla voidaan vaikuttaa esimerkiksi lääkeaineen liukenemis- ja imeytymisominaisuuksiin tai puristusominaisuuksiin tabletteja valmistettaessa. Yleisimpiä lasten lääkinnässä käytettyjä täyteaineita ovat laktoosi, tärkkelys ja mikrokiteinen selluloosa kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC) tai hypromelloosiasetaattisukkinaatti (HPMCAS). Muita mahdollisesti käytettyjä täyteaineita ovat kalsiumsuolat, natrium- tai kaliumbikarbonaatti, dekstroosi ja magnesiumsteaaraatti.

Laktoosi on glukoosista ja galaktoosista muodostunut disakkaridi, joka imeytyy ohutsuolessa vasta laktaasientsyymin pilkottua sen monosakkarideiksi (Dahlquist 1977). Laktaasientsyymien puuttuessa laktoosi ei hajoa monosakkarideiksi, jolloin sen imeytyminen on estynyt. Tämä saattaa koitua ongelmaksi, sillä suoliston mikrobisto hajottaa laktoosin maitohapoksi, hiilidioksidiksi ja vetykaasuksi. Suolensisällön pH:n muutos happamaksi ärsyttää suolen epiteeliä sekä lisää osmoosia takaisin suolensisälttöön. Laktoosi-intoleranssin oireina ovat vatsakivut, ilmavaivat, vatsan turvotus sekä ripuli (Lebenthall 1975). Laktaasientsyymien puuttuminen on todennäköisempää yksilön ikääntyessä. Afroamerikkalaisista 90 %:lla ja 60-80 %:lla meksikolaisamerikkalaisista, intiaaneista, Lähi-Idän sekä Välimeren maiden ihmisistä puuttuu laktaasientsyymi (Pawar ja Kumar 2002). Pohjoismaiden ja Euroopan maiden ihmisillä laktaasientsyymi puuttuu noin 10 %:lta ihmisistä (Leib ja Kazinko 1978). Herkimmillään laktoosi voi aiheuttaa ruoansulatuskanavan oireita jopa 100-200 milligramman annoksella (Gudmand-Høyer ym. 1970). Laktoosia ei tulisi käyttää vastasyntyneillä ja lapsilla, jotka kärsivät galatosemiasta eli galaktoosi-1-fosfaatin kertymisestä elimistöön. Galaktoosi-1-fosfaatin kertyminen johtaa kasvun ja kehityksen viivästyymiseen, maksavaurioon sekä mahakatarriin (Pawar ja Kumar 2002). Laktoosin käyttö laktaasientsyymien puuttuessa vastasyntyneillä ja lapsilla johtaa vatsan turvotteluun, pitkittyneeseen ripuliin ja täten kuivumiseen sekä metaboliseen asidoosiin (AAP 1997, Arroyo ym. 2010).

Tärkkelystä käytetään side-, täyte- ja hajotusaineena erityisesti kiinteissä oraalisisä valmisteissa (Pawar ja Kumar 2002). Tärkkelystä voidaan valmistaa maissista, riisistä, perunasta ja vehnästä, jolloin mahdolliset allergiat, kuten esimerkiksi keliakia, tulee ottaa huomioon. Tärkkelys on myrkytön ja hyvin siedetty apuaine pediatriassa lääkitä (Vangara ja Yellepeddi 2015). Tärkkelys on kuitenkin herkkä sitomaan itseensä kosteutta, jolloin mikrobien kasvu tärkkelyksessä on mahdollista. Jotkin pieneliöt kykenevät tuottamaan kariogeenistä aflatoksiinia (Fernandez ja Genis 1979).

Mikrokiteinen selluloosa eristetään puhdistetusta selluloosasta happohydrolyysin kuten sooda-, sulfiitti- tai sulfaattikeittomenetelmien avulla (Pawar ja Kumar 2002). Sitä voidaan käyttää täyte-, side-, hajotus- tai liukuaineena kiinteissä oraalisisä valmisteissa (Chatterjee ja Alvi 2014). Kolloidista selluloosaa käytetään myös suspendoivana aineena nestemäisissä oraalivalmisteissa sekä lisäämään nesteen viskositeettia (Pawar ja Kumar 2002). Ihmisen ruoansulatuskanavan entsyymit eivät kykene hajottamaan selluloosamolekyylä, jolloin se ei imeydy lainkaan ruoansulatuskanavasta. Jos selluloosaa käytetään suurina annoksina, se toimii massaa lisäävän laksatiivin (engl. *bulk laxative*) tavoin ja voi aiheuttaa etenkin vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla ripulia sekä kuivumista. Formulointi yhdessä tiettyjen lääkeaineiden kanssa saattaa tuottaa toksisia epäpuhtauksia. Duloksetiinin kalvopäällystäminen HPMC:n tai HPMCAS:n kanssa tuottaa vähäisiä määriä toksisia glyoksaalia tai dialdehydia (Wu ym. 2011).

Kalsiumsuoloja voidaan käyttää apuaineena formuloitaessa hygrooskooppisia lääkeaineita, sillä kalsiumsuolat suojaavat lääkeainetta kosteudelta. Ne voivat kuitenkin vaikuttaa lääkeaineen biologiseen hyötyosuuteen heikentävästi (Tyrer ym. 1970, Pawar ja Kumar 2002). Kalsiumin liikasaanti voi johtaa sydäninfarktiin ja kohonneeseen verenpaineeseen. Kalsiumsuolojen käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka kärsivät nefrokalsinoosista tai metabolisista sairauksista jotka johtavat hyperkalsinemiaan tai hyperkalsiuriaan. Potilailla, jotka kärsivät renaalisesta osteodystrofiasta kalsiumin käyttö vähentää hyperfosfatemiaa ja lisää kalsiumin saantia (Pawar ja Kumar 2002).

Magnesiumstearaattia käytetään massan ja muotin liukuaineena vähentämään partikkelien välistä koheesiota ja lisäämään massan valuvuutta (Chatterjee ja Alvi 2014). Magnesiumstearaatti koostuu rasvahappojen magnesiumsuoloista, palmitiinihaposta sekä

steariinihaposta. Magnesiumstearaatti ja muut stearaattisuolat voivat reagoida ionikatalysoidun hydrolyysin avulla joidenkin lääkeaineiden kanssa muodostaen mahdollisesti toksisia hajoamistuotteita. Esimerkiksi magnesiumstearaatin ja aspiriinin välinen reaktio muodostaa salisyylihappoa, salisyylihapon karboksifenyyliesteriä sekä asetyyლისalisyylihapon karboksifenyyliesteriä (Wu ym. 2011). Lisäksi magnesiumstearaatin rasvahapot voivat aiheuttaa kosketusekseemaa (Chatterjee ja Alvi 2014).

2.3.2 Liuotinaineet, keraliuottimet ja pinta-aktiiviset aineet

Liuottimia käytetään liuottamaan lääkeaine nestemäiseen muotoon. Kaikista käytetyin liuotin on vesi, sillä se on varsin edullinen ja täysin myrkytön. Lääkeaineen niukan vesiliukoisuuden vuoksi joudutaan kuitenkin käyttämään muita aineita lisäämään lääkeaineen liukoisuutta. Näitä ovat esimerkiksi keraliuottimet, pinta-aktiiviset aineet tai kompleksinmuodostajat. Keraliuottimella tarkoitetaan sellaista ainetta, joka lisää lääkeaineen liukoisuutta esimerkiksi veteen lisäämällä liuottimen polaarisuutta. Pinta-aktiivisten aineiden käyttö perustuu rajapintajännityksen alenemiseen sekä misellinmuodostukseen. Kompleksinmuodostajat taas lisäävät lääkeaineen liukoisuutta väliaineeseen, kun lääkeaine sitoutuu vesiliukoiseen kompleksiin. Annostelupaikalla lääkeaine irtoaa kompleksista konsentraatioeron aiheuttaman diffuusion vuoksi. Lastenlääkinnässä käytettyjä liuotinaineita ovat vesi, etanoli, propyleeniglykoli ja glyseroli (EMA 2005, Fabiano ym. 2011, WHO 2012). Pinta-aktiivisia aineita ovat polyetyleeniglykoli (PEG), polysorbaatit, polyvinyylipyrrolidoni (PVP) ja dokusaattinatrium. Pinta-aktiivista aineista polyvinyylipyrrolidoni eli povidoni voi myös toimia liuoksissa kompleksinmuodostajana.

Etanoli on yleisesti nestemäisissä valmisteissa käytetty keraliuotin (EMA 2005). Lastenlääkinnässä etanolin käyttö on ongelmallista sekä akuuttien että kroonisten potilaiden lääkehoidossa. Yleisin haittavaikutus molemmissa potilasjoukoissa on etanolin aiheuttamat myrkytysoireet, kuten keskushermoston lamaantuminen, hyperglykemia, asidoosi ja elektrolyyttitasapainon häiriöt (EMA 2005). Etanolin aiheuttamat keskushermostovaikutukset esiintyvät kun veren alkoholipitoisuus on välillä 1–100 mg/100 ml (EMA 2005). Jatkuva korkea-annoksisen alkoholin käyttö voi johtaa tokkuraisuuteen, koomaan, hengityksen lamaantumiseen ja verenkiertoelimistön äkkiheikentymiseen (Lamminpää 1995).

Lisäksi etanolin samanaikainen annostelu voi muuttaa lääkeaineen adsorptiota tai metaboliaa ja täten aiheuttaa lääkeinteraktioita (EMA 2005). Yhdysvaltain pediatrian tiedeyhteisö (American Academy of Pediatrics, AAP) on ehdottanut, että etanolia sisältävien valmisteiden ei tulisi aiheuttaa yli 25 mg/100 ml alkoholipitoisuutta veressä (Vangara ja Yellepeddi 2015). Yhdysvalloissa lapsille tarkoitettut käsikauppavalmisteet eivät saa sisältää etanolia yli 10 massaprosenttia kun kyseessä on yli 12-vuotiaiden lääkintä, yli 5 massaprosenttia 6–12-vuotiaille tarkoitetuissa valmisteissa, ja yli 0,5 massaprosenttia kun lääkitään alle 6-vuotiaita (Rowe ym. 2012). Euroopan alueella vastaavaa suositusta ei ole annettu tiedeyhteisöjen tai Euroopan lääkeviranomaisen osalta (EMA 2005).

Propyleeniglykolia käytetään oraalisisissa, topikaalisissa ja injektoidavissa valmisteissa keraliuottimena lisäämään niukan vesiliukoisuuden omaavien lääkeaineiden liukoisuutta (EMA 2005, Rowe ym. 2012). Alle nelivuotiailla pediatriisilla potilailla propyleeniglykolia metaboloivan alkoholidehydrogenaasientsyymin toiminta on vajavaista verrattuna aikuispopulaatioon (EMA 2005). Tämän vuoksi propyleeniglykolin puoliintumisaika on vastasyntyneillä ja alle nelivuotiailla lapsilla noin 16,9 tuntia kun aikuisilla vastaava aika on viisi tuntia (Glasgow ym. 1983). Propyleeniglykolin hidas metabolia johtaa propyleeniglykolin kertymiseen elimistöön (Taulukko 3.). Propyleeniglykoli imeytyy välittömästi ruoansulatuskanavasta sekä vaurioituneen ihon läpi verenkiertoon, mistä se siirtyy maksan metaboloitavaksi. Maksa metaboloii propyleeniglykolin pääasiassa maitohapoksi ja palorypälehapoksi. Maitohapon kertyminen elimistöön aiheuttaa laktaattiasidoosin, jonka vakavia haittavaikutuksia ovat veren hyperosmolaliteetti, hemolyysi, kouristukset, hengityslama, hypertensio sekä propyleeniglykolin palautumaton saostuminen kuuloelimiin (Arulanantham ja Genel 1978, Vangara ja Yellepeddi 2015). Propyleeniglykolin saostuminen kuuloelimiin vaurioittaa kuuloa ja johtaa pysyvään kuuroutumiseen (Mukoh ym. 1985). Propyleeniglykolin jatkuva oraalinen tai topikaalinen annostelu voi aiheuttaa paikallista kosketuseksemaa limakalvolla tai iholla (Al Jasser ym. 2011).

Glyserolia käytetään keraliuottimena, makeutusaineena sekä viskositeetin säätäjänä nestemäisissä lääkevalmisteissa (Pawar ja Kumar 2002). Annosteltaessa suurina annoksina ja yli 40 prosentin konsentraationa glyseroli aiheuttaa limakalvotulehduksen vatsalaukussa (Staples ym. 1967). Glyseroli on erittäin hygroskooppista ja suolistossa se voi aiheuttaa osmoottista ripulia, ja täten elektrolyyttitasapainon häiriöitä (Pawar ja Kumar

2002). Keskushermostovaikutukset ovat harvinaisia, mutta raportoituja ongelmia (Macclaren ym. 1975). Glyseroli kuuluu kuitenkin GRAS-listaukseen (engl. *generally recognized as safe*) ja sen käyttö on turvallista (Vangara ja Yellepeddi 2015).

Mineraaliöljyä eli nestemäistä parafiinia käytetään oraalisisista ja topikaalisissa valmisteissa liuottimena, voiteluaineena, ihoa pehmentävänä aineena sekä rokotteissa adjuvanttina (Rowe ym. 2012, Vangara ja Yellepeddi 2015). Sitä käytetään myös kroonisen ummetuksen hoidossa, sillä se on mauton, hajuton ja ruoansulatuksen käyttämättömissä oleva öljy, joka pehmentää ulostetta vähentämällä veden imeytymistä ohutsuolen lumenista (Bandla ym. 1999). Keuhkoputkeen joutuessaan mineraaliöljy ei kuitenkaan aiheuta yskänärsytystä ja se estää värekarvavälitteistä liman poistumista (Bandla ym. 1999, Vangara ja Yellepeddi 2015). Tästä syystä johtuen mineraaliöljy aiheuttaakin vakavana haittavaikutuksena lipoidista keuhkokuumetta (engl. *lipoid pneumonia*) (Bandla ym. 1999). Mineraaliöljyn krooninen annostelu vähentää ruokahalua sekä rasvaliukoisten vitamiinien imeytymistä (Rowe ym. 2012).

Polyetyleeniglykolia (PEG) käytetään keraliuottimena nestemäisissä valmisteissa (Rowe ym. 2012). Vastasyntyneiden ja lasten lääkinnässä sitä voidaan käyttää osmoottisena laksatiivina kun annos on 0,7 g/kg (Chatterjee ja Alvi 2014). Polyetyleeniglykolin vesiliuoksissa on kuitenkin epäpuhtauksia vesiliuoksessa tapahtuvan oksidaation ja polymeeriketjujen hajoamisen vuoksi. Nämä epäpuhtaudet ovat esimerkiksi reaktiivisia hydroperoksideja, formaldehydiä ja asetaldehydiä (Waterman ym. 2003). Epäpuhtaudet voivat muodostaa ruoansulatuskanavassa liukenemattomia proteiinikomplekseja vaikuttavan aineen tai gelatiinikapselin kuorimateriaalin kanssa, johtaen lääkeaineen vähäiseen tai hidasuneeseen liukenemiseen (Chatterjee ja Alvi 2014).

Polysorbaatteja käytetään hajotusaineena, emulgaattorina, nonionisena pinta-aktiivisena aineena, keraliuottimena, suspendoivana aineena sekä kostutusaineena (Rowe ym. 2012, Chatterjee ja Alvi 2014). Polysorbaatit lisäävät myös lääkeaineiden permeabiliteettiä. Ne ovat kuitenkin turvallisia ja myrkyttömiä käyttää. Emulgaattoreiden käyttöön on kuitenkin liitetty epäilyjä, että ne aiheuttaisivat tai pahentaisivat tulehduksellisia suolistosairauksia kuten esimerkiksi Crohnin tautia (Roberts ym. 2010, Roberts ym. 2013). Laskimonsisäisen E-vitamiinivalmisteen käyttö yhdessä polysorbaatti 20:n ja 80:n kanssa on

aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia sekä muutamia kuolemia alhaisen syntymäpainon omaavilla vastasyntyneillä (Alade ym. 1986).

Dioktyylinatriumsulfosukkinaattia eli dokusaattinatriumia käytetään anionisena pintajännitystä alentavana aineena nestemäisissä oraalivalmisteissa sekä ulostetta pehmentävänä laksatiivina (Rowe ym. 2012, Chatterjee ja Alvi 2014). Alle kuusivuotiaille lapsille annosteltaessa tulisi kiinnittää huomiota annosteltavaan määrään, sillä suuriannoksena dokusaattinatrium aiheuttaa haittavaikutuksina ripulointia, pahoinvointia, oksentelua, vatsakramppeja ja ihottumaa. Dokusaattinatriumin yliannostelu johtaa myös hypomagnesiemiaan (Guidotti 1996).

2.3.3 Sakeuttajat

Sakeuttajien avulla voidaan säädellä oraaliliuosten ja -suspensioiden viskositeettia ja täten helpottaa annoksen nielemistä, parantaa annostelutarkkuutta, peittää oraalisuspension raemaista suutuntumaa sekä lisätä oraalisuspensioiden stabiiliutta. Korkean konsentraation omaavaa sakkaroosiliuosta voidaan käyttää säätämään liuoksen viskositeettia, mutta sen käytöstä ollaan hiljalleen luopumassa sakkaroosin kariogeenisyyden vuoksi etenkin kroonisessa lääkinnässä (EMA 2005, EMA 2013). Sakkaroosia onkin nykyään korvattu muilla ei-kariogeenisillä, mutta makeilla aineilla kuten glyseroli, ksylitoli ja sorbitoli (EMA 2005). Lisäksi viskositeettia voidaan säädellä polymeereillä kuten mikrokiiteinen selluloosa (HPMC, HPMCAS), polyvinyyli pyrrolidoni (PVP), karrageeni ja karbomeeri.

Polyvinyyli pyrrolidonia voidaan käyttää sideaineena, liuoksen kirkastajana, stabilisaattorina, viskositeetin säätäjänä, dispersoivana aineena sekä epämiellyttävän maun peittäjänä etenkin nestemäisissä formulaatioissa (Chatterjee ja Alvi 2014). PVP-pohjaisia apuaineita ovat povidoni ja krosopovidoni. PVP:n kyky stabiloida ja peittää epämiellyttävää makua perustuu sen kykyyn muodostaa liukenevia kompleksiyhdisteitä, jotka suojaavat lääkeainemolekyylejä esimerkiksi vesimolekyylien hydrolysoivalta vaikutukselta. PVP ja sen johdannaiset voivat kuitenkin sisältää peroksideja, formaatteja ja aldehydejä, joita muodostuu valmistusprosesseissa tai oksidatiivisen epätasapainon vuoksi pitkän ajan kuluessa (Pedrosa ym. 2005). PVP voi aiheuttaa myös välitöntä dermatiittia tai kosketusekseen lapsipotilailla (Yoshida ym. 2008).

Karrageenia käytetään emulgaattorina, suspendoivana aineena ja viskositeetin säätäjänä (Rowe ym. 2012, Vangara ja Yellepeddi 2015). Karrageenin katsotaan olevan myrkytön ja ärsyttämätön apuaine nonpareteraaalisissa valmisteissa. Se on kuitenkin aiheuttanut tulehdusreaktioita eläimillä tehdyissä laboratorionkokeissa, jonka vuoksi Yhdistyneen kuningaskunnan elintarvikeneuvottelukunta (engl. *Food Advisory Committee of UK*) on ehdottanut, että karrageenia ei tulisi käyttää vastasyntyneille tarkoitetuissa valmisteissa (Ernest ym. 2007).

2.3.4 Säilöntäaineet

Säilöntäaineiden käytöllä taataan valmisteen hyväksyttävä kemiallinen ja mikrobiologinen laatu sekä pidennetään valmisteen käyttöaika (EMA 2005). Säilöntäaineet ovat antimikrobisia eli ne tuhoavat tai estävät pieneliöiden kasvua ja lisääntymistä valmisteessa. Yleensä käytetään kahta erilaista säilöntäainetta riittävän antimikrobisen tehon saavuttamiseksi. Lääkkeiden off label -käytön vuoksi yleisimpiä lasten lääkinnässä kohdattavia säilöntäaineita ovat bentseenijohdokset kuten natriumbentsoaatti, bentsalkoniumkloridi, bentsyylialkoholi ja bentsoehappo. Elohopeapohjaista tiomersaalia käytetään vielä joissain rokotteissa, mutta sen käyttö on hiljalleen poistumassa.

Bentsyylialkoholia käytetään keraliuottimena sekä säilöntäaineena injektioissa ja osassa nestemäisistä oraalivalmisteista. Kehittymättömän metabolian vuoksi vastasyntyneille ja alle kolmivuotiaille ei tulisi antaa bentsyylialkoholia, bentsoehappoa, bentsalkoniumkloridia, natriumbentsoattia tai muita bentseenijohdoksia sisältäviä valmisteita (EMA 2005). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa metabolista asidoosia, kouristuksia ja hengitysvaikeuksia (Fabiano ym. 2011). Nebulisaatioon tarkoitettujen liuoksien laimentaminen bentsyylialkoholia sisältävällä keittosuolalla on johtanut hengitysvaikeuksiin sekä muutamaa kuolemantapauksiin (Brown ym. 1982, Gershanik ym. 1982). Bentsalkoniumkloridin käyttöön on liitetty paradoksisia bronkospasmia ja bronkokonstriktiota lapsiastmaattikoilla, kun he käyttivät inhaloitavia astmalääkkeitä (Fabiano ym. 2011). Yhdessä tapauselostuksessa bentsalkoniumkloridin käyttö perorallisesti on aiheuttanut vakavan hengitysvaikeuden vastasyntyneellä vauvalla (Okan ym. 2007). Natriumbentsoaatti voi aiheuttaa ei-immunologista nokkosihottumaa sekä ei-immunologista välitöntä kosketusihottu-

maa pediatriisilla potilailla (Nair 2001, Vangara ja Yellepeddi 2015). Lisäksi bentsoehapon, natriumbentsoaatin ja kaliumbentsoaatin käyttö parenteraalisissa valmisteissa voi aiheuttaa keltatautia vastasyntyneillä (EMA 2005).

Parabeeneja kuten metyyli-, etyyli-, propyyli- ja butyyliparabeeneja käytetään kosmetiikassa, elintarvikkeissa ja farmaseuttisissa valmisteissa antimikrobisena aineena niiden toimivuuden vuoksi laajalla pH-alueella (Rowe ym. 2012, Vangara ja Yellepeddi 2015). Parabeenien ksenoestrogeenisia vaikutuksia on tutkittu eläinkokeissa pitkään ja laajasti, ja tutkimusten perusteella voidaan ainakin varmasti sanoa, että etenkin propyyliparabeenin käyttöä tulisi välttää pediatriisissa valmisteissa (EMA 2015). EMA:n suosituksen mukaan propyleeniparabeenin pitoisuus ei saisi ylittää 100 mg/kg/päivä mukaista annostusta käytettäessä parabeenejä sisältäviä pediatriisia valmisteita (EMA 2015). Lisäksi propyleeniparabeenin käyttöä ei suositella Euroopan elintarviketurvallisuusviraston (eng. *EU Food and Safety Agency, EFSA*) toimesta (EMA 2015). Parabeenien oestrogeeninen vaikutus lisääntyy kun parabeenin hiiliketjun pituus lisääntyy (EMA 2015).

Elohopeajohdannaista tiomersaalia on käytetty topikaalisten ja parenteraalisten valmisteiden säilöntäaineena 1930-luvulta lähtien (Rowe ym. 2012). Nykyään tiomersaalia on käytössä pääasiassa osassa rokotteita, mutta se on poistunut käytöstä, sillä Yhdysvaltain ja EU:n viranomaiset suosittavat sen käytön välttämistä kaikissa valmisteissa mahdollisen myrkyllisyyden vuoksi (Vangara ja Yellepeddi 2015).

2.3.5 Kalvopäällysteet

Tablettien päällystämällä parannetaan tablettien kestävyyttä ja valmisteen tunnistettavuutta, peitetään lääkkeen pahaa makua tai hajua, suojataan lääkeainetta ympäristötekijöiltä kuten kosteudelta, helpotetaan tablettien nieltävyyttä ja suojataan muuta ympäristöä haitalliselta lääkeaineelta. Kalvopäällystämiseen käytettävän aineen valinnalla voidaan myös suojata lääkeainetta vatsahapoilta sekä kohdentaa tai säädellä lääkeaineen vapautumista formulaatiosta. Yleisimpiä kalvopäällysteissä käytettäviä aineita ovat PVP, polyetyleeniglykolit sekä selluloosajohdannaiset polymeerit kuten HPMC ja hydroksietyyli-metyyliselluloosa. Ainoat kalvopäällysteet, joihin on kohdistettu haittavaikutuksia ovat

metakryyli- ja etyyliakrylaattikopolymeeri. Näitä polymeerejä on käytetty samassa formulaatiossa korkea-annoksisen haimaentsyymien kanssa, jolloin käyttö on johtanut fibroottiseen kolonopatiaan (Powell 1999, Littlewood ja Wolfe 2000).

2.3.6 Makeutus- ja makuaineet

Luonnollisia ja synteettisiä makeutus- ja makuaineita käytetään lastenlääkinnässä parantamaan valmisteen maistuvuutta sekä lisäämään hoitomyyntyvyyttä (EMA 2005). Makeutusaineilla voidaan peittää lääkeaineen pahaa makua kuten suolaisuutta tai kitkeryyttä. Lääkeaineen maku vaikuttaa makuaineen valintaan. Kitkerää makua peitetään käyttämällä kirsikka- tai minttuaromia, suolaista lakritsan tai aprikoosin avulla, makeaa makua peitetään marja-aromin avulla sekä hapanta sitrusaromien avulla. Luonnollisia makeutusaineita ovat sakkaroosi, fruktoosi, dekstroosi, mannitoli, glyseroli ja sorbitoli. Keinotekoisia makeutusaineita ovat sakariinatrium, sukraloosi, sykramaatti, aspartaami ja asesulfaami K.

Disakkarideina esiintyviä sakkaroosia ja maltoosia käytetään korkeina pitoisuuksina lisäämään nesteen viskositeettiä sekä säilyvyyttä, mutta myös peittämään lääkeaineen pahaa makua ja lisäämään hoitomyyntyvyyttä. Sakkaroosi pilkkoutuu ohutsuolessa glukooksiksi ja fruktoosiksi, kun taas maltoosi pilkkoutuu kahdeksi glukosimolekyyliksi (EMA 2005). Monosakkaridit glukooosi ja fruktoosi kykenevät imeytymään ohutsuoletta verenkiertoon ja vaikuttavat muun muassa haiman insuliinin eritykseen (EMA 2005). Pediatrisilla potilailla, jotka kärsivät perinnöllisestä fruktoosi-intoleranssista sakkaroosin, fruktoosin ja sorbitolin käyttöä tulisi välttää (EMA 2005). Verensokeria kohottavan vaikutuksen vuoksi sakkaroosia, fruktoosia ja dekstroosia tulisi välttää diabeettisilla potilailla (Hill ym. 1988). Sokeriliuokset, jotka sisältävät yli 10 prosenttia esimerkiksi sakkaroosia, katsotaan olevan kariogeenisiä (Feigal ym. 1981). Sokerittomia tai keinotekoisilla makeutusaineilla makeutettuja lääkevalmisteita suositellaan käyttämään pitkäaikaisessa ja kroonisessa lastenlääkinnässä, sillä sakkaroosi ja fruktoosi laskevat hammasplakin pH:ta, lisäävät kiilteen liukenemistä ja edistävät hammaskariesta (EMA 2005).

Sokerialkoholit sorbitoli ja ksylitoli eivät imeydy sellaisenaan ohutsuoletta, jolloin niiden käyttö diabetespotilailla on turvallista (EMA 2005). Sorbitolia käytetään liuottimena, viskositeetin säätäjänä sekä lisäämään gelatiinikapseleiden muovautuvuutta (Vangara ja

Yellepeddi 2015). Ne voivat kuitenkin aiheuttaa osmoottista ripulia, vatsakipuja ja ilma-vaivoja etenkin suurina annoksina (Pawar ja Kumar 2002, Vangara ja Yellepeddi 2015).

Synteettistä sakariinatriumia käytetään nestemäisten oraalivalmisteiden sekä pureskeltävien valmisteiden makeutuksessa, sillä se on melkein kaloriton makeutusaine ja sopii käytettäväksi diabeetikoilla (Fabiano ym. 2011). Sakariinatrium vastaa makeudeltaan noin 500-kertaisesti normaalin pöytäsokerin eli sakkaroosin makeutta, ja sen suositeltu päiväännos on 0,6-0,9 mg/kg/päivä tavalliselle väestölle ja 0,6-2,3 mg/kg/päivä diabeetikoille (Arnold 1984, Pawar ja Kumar 2002). Sakariinatriumin runsas päivittäinen käyttö voi kuitenkin aiheuttaa virtsarakon syöpää, jolloin sen päivittäistä saantia tulisi rajoittaa (Hoover ja Strasser 1980, Arnold 1984). Yhdysvaltojen lääkäreiden ammattijärjestö (eng. *American Medical Association, AMA*) on suositellut sakariinatriumin käytön rajoittamista etenkin lapsilla ja raskaana olevilla naisilla (Pawar ja Kumar 2002). Lisäksi sulfonamideille allergiset voivat saada allergisen reaktion sakariinatriumin sisältämästä sulfa-ryhmästä (Arnold 1984). Allergisen reaktion oireita voivat olla nokkosihottuma, dermatiitti, ihon valoherkkyys, ekseema, hengityksen vinkuminen, pahoinvointi, ripuli ja rakkulat kielessä (Pawar ja Kumar 2002, Fabiano ym. 2011, Vangara ja Yellepeddi 2015). Sakariinatriumin käyttö lapsilla on myös liitetty hyperaktiivisuuteen, ärtyneisyyteen ja unettomuuteen (AAP 1997).

Sukraloosi on kaloriton makeutusaine, jota käytetään sekä nestemäisten että kiinteiden valmisteiden makeuttamiseen (Rowe ym. 2012, Chatterjee ja Alvi 2014). Sukraloosi on kloorattu muoto sakkaroosista ja se on 600 kertaa makeampaa kuin normaali sakkaroosi. FDA:n mukaan sen käyttö on turvallista. Eläinkokeissa sukraloosin on todettu lisäävän effluksoivan P-glykoproteiinin sekä kahden CYP450-entsyymiryhmään kuuluvan isoentsyymin ekspressiota ohutsuolessa (Schiffman ja Rother 2013). Lisäksi sukraloosi voi muokata suoliston mikrobistoa ruoansulatuskanavassa vähentämällä hyödyllisten bakteerien prevalenssia (Schiffman ja Rother 2013).

Aspartaami on asparagiinihapon ja fenyylialaniinin metyyliesterin muodostama dipeptidi, joka on 150-200 kertaa makeampi kuin sakkaroosi (Pawar ja Kumar 2002, EMA 2005). Sitä käytetään sekä elintarvikkeiden makeuttamisessa että nestemäisten ja kiinteiden lääkevalmisteiden makeutusaineena (Fabiano ym. 2011). Aspartaamia ei tulisi käyt-

tää fenyyliketonuriasta kärsivillä potilailla, sillä aspartaami metaboloituu elimistössä fenyylialaniiniksi ja voi täten vahingoittaa munuaisia. Sen käyttö on vasta-aiheista myös resessiivisestä homotsygoottisesta autosomaalisesta mutaatiosta kärsivillä potilailla, joiden täytyy ruokavaliossaan noudattaa fenyylialaniinirajoituksia. Asparagiinihappo voi olla neurotoksista ja aiheuttaa epileptisiä kohtauksia vastasyntyneillä ja lapsilla (Vangara ja Yellepeddi 2015). Aspartaamin käyttö on useimmiten liitetty päänsärkyihin tai migreenikohtauksiin useissa eri tutkimuksissa (Pawar ja Kumar 2002). Aspartaamin päivittäinen saantisuositus on 50 mg/kg/päivä (Fabiano ym. 2011). Asesulfaami K:ta käytetään yleensä yhdessä aspartaamin kanssa peittämään aspartaamin maun karvautta.

2.3.7 Väriaineet

Useimmat lastenlääkintään käytettävistä formulaatioista sisältävät väriaineita. Väriaineiden avulla peitetään lääkeaineen tai apuaineiden epämiellyttävää väriä ja parannetaan lääkevalmisteen tunnistettavuutta. Väriaine voidaan myös valita sen perusteella, miltä tuotteen halutaan maistuvan. Väriaineet voivat olla alkuperältään luonnollisia tai synteettisiä, mutta tasalaatuisuuden vuoksi synteettiset väriaineet ovat käytetyimpiä. Synteettisiä väriaineita ovat atsovärit, kinolonivärit, trifenyylimetaanivärit ja ksantiinivärit. Atsoväreistä muun muassa tartratsiinia, amaranttia, erytrosiini B:tä, paraoranssia ja indigokarmiinia käytetään lääkkeissä. Väriaineiden aiheuttamista haitoista on vain muutamia raportteja niiden laajasta käytöstä huolimatta (Pawar ja Kumar 2002).

Atsoväri tartratsiinin käyttöön on liitetty anafylaktoidireaktioita, angioödeemaa, hengitysvaikeuksia kuten bronkospasmia, nokkosihottumaa, hyperkinesiaa sekä eosinofiilisiä reaktioita (Pawar ja Kumar 2002). Näiden reaktioiden taustalla on mahdollisesti annosriippuvainen histamiinin vapautuminen syöttösoluista. Amarantin, erytrosiini indigokarmiinin (FD&D sininen nro. 2), uuskokkiinin, paraoranssin, metyyllisen, kinolonin-keltaisen sekä FD&C punaisen nro. 40 käyttöön on liitetty samankaltaisia reaktioita (Pawar ja Kumar 2002). Monoatsoväri paraoranssi saattaa aiheuttaa ruoansulatuskanavan yliherkkyysoireita, vatsakipuja, oksentelua, ruokahaluttomuutta ja harvoin nokkosihottumaa (Vangara ja Yellepeddi 2015). Jodia sisältävän erytrosiinin käyttöön on liitetty useita dermatologisia reaktioita, minkä vuoksi sen käyttö on kielletty etenkin topikaalisissa valmisteissa ja sen käyttöä on vähennetty oraalisisä valmisteissa mahdollisen

karsinogeenisyyden vuoksi (Pawar ja Kumar 2002, Vangara ja Yellepeddi 2015). Atsoväreillä, asetyylisalisyylihapolla, natriumbentsoaatilla ja indometasiinilla on ristikkäisallergiaa, jonka vuoksi näiden käyttöä tulisi välttää potilailla joilla on esiintynyt yliherkkyyksireaktioita joillekin kyseisistä aineista (Pawar ja Kumar 2002).

Taulukko 3. Yhteenveto apuaineryhmistä ja niiden sisältämien apuaineiden mahdollisista haittavaikutuksista, vasta-aiheista sekä päivittäisistä saantisuosituksista. Tämä taulukko on tarkoitettu yhteenvedoksi kappaleessa 2.3 esitetyistä tiedoista, ja viitteiden runsauden vuoksi ne löytyvät kappaleen 2.3. tekstistä.

Apuaineryhmä	Apuaine	Sallittu päivittäinen saantisuositus (engl. <i>Allowable daily intake, ADI</i>)	Haittavaikutukset, vasta-aiheet
Täyteaine			
	Laktoosi	Ei tarkennettu	Ripuli, ilmavaivat, vatsakramppit, metabolinen asidoosi, kuivuminen, elektrolyyttitasapainon häiriöt. Laktoosi-intoleranssi.
	Tärkkelys	Ei tarkennettu	Keliakia, allergiset reaktiot
	Mikrokiteinen selluloosa	Ei tarkennettu	Laksatiiviset vaikutukset, ripuli, kuivuminen, elektrolyyttitasapainon häiriöt.
	Kalsiumsuolat	Ei tarkennettu	Liikasaanti: sydäninfarkti, kohonnut verenpaine. Nefrokalsinoosi, hyperkalsinemia, hyperkalsiuria.
	Magnesiumstearaatti	Ei tarkennettu	Toksiset hajoamistuotteet, kosketukseema.
Liuottimet, keraliuottimet ja pinta-aktiivit			
	Etanoli, etyylialkoholi	Max 10 m/m-% < 12-vuotiailla, max. 5 m/m-% 6–12-vuotiailla ja max. 0,5 m/m-% < 6-vuotiailla	Keskushermostoa lamaava vaikutus, hypoglykemia, metabolinen asidoosi, elektrolyyttitasapainon häiriöt.

		Ei saisi aiheuttaa yli 25 mg/100 ml pitoisuutta veressä	painon häiriöt, kooma, hengityslama, verenkiertoelimistön kollapsi.
	Propyleeniglykoli	25 mg/kg	Ei tunnettua myrkyllistä annosta. Verenkiertoelimistöön, maksaan, hengityselimistöön sekä keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset etenkin vastasyntyneillä.
	Glyseroli	Ei tarkennettu	Vatsalaukun limakalvotulehdus, osmoottinen ripuli, elektrolyytittasapainon häiriöt, keskushermostovaikutukset.
	Mineraaliöljy	Ei tarkennettu	Lipoidinen keuhkokuume, ruokahalun ja rasvaliukoisten vitamiinien imeytymisen väheneminen.
	Polyetyleeniglykoli, PEG	Max. 0,7 g/kg	Epäpuhtauksista aiheutuvat haitat ja yliherkkyysoireet.
	Polysorbaatit	10 mg/kg	Alfatokoferolista johtuva syndrooma alhaisen painon omaavilla vastasyntyneillä (trombosytopenia, munuaisten vajaatoiminta, hepatomegalia, kolestaasi, askiitti, hypotensio, metabolinen asidoosi).
	Dioktyylinatriumsulfosukkinaati, dokusaattinatrium	Ei tarkennettu	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakrampit, allerginen ihottuma, hypomagnesemia.
Sakeuttajat			

	Polyvinyylipyrrolidoni, PVP	0-50 mg/kg	Välitön dermatiitti tai kosketukseema.
	Karrageeni	Ei tarkennettu	Tulehdusreaktiot.
Säilöntäaineet			
	Parabeenit	10 mg/kg	Ksenoestrogeeniset ja oestrogeeniset vaikutukset.
	Bentsyylialkoholi	Yhdessä muiden betseenijohdannaisten kanssa ad 5 mg/kg.	Metabolinen asidoosi, aivokammion sisäinen verenvuoto, aivohalvaus, vastasyntyneillä esiintyvä toksinen syndrooma.
	Bentsoehappo	Yhdessä muiden betseenijohdannaisten kanssa ad 5 mg/kg.	Keltatauti.
	Bentsalkoniumkloridi	Yhdessä muiden betseenijohdannaisten kanssa ad 5 mg/kg.	Bronkokonstriktio, yliherkkyysoireet.
	Natriumbentsoaatti	Yhdessä muiden betseenijohdannaisten kanssa ad 5 mg/kg.	Ei-immunologinen kosketusvälikiteinen nokkosihottuma, keltatauti.
	Tiomersaali	Ei tarkennettu	Yliherkkyysoireet ja niistä johtuvat kuolemantapaukset vastasyntyneillä.
Kalvopäällysteet			
	Polyvinyylipyrrolidoni, PVP	ks. yllä.	ks. yllä.
	Metakryyli- ja etyyliakrylaattipolymeeri	Ei tarkennettu	Fibroottinen kolonopatia yhdessä haimaentsyymien kanssa.
Makeutusaineet			
	Sakkaroosi	Ei tarkennettu	Kariogeenisyys, laskee hammasplakin pH:ta, lisää hammaskiilteen liukenemistä. Diabetes mellitus, fruktoosi-intoleranssi.
	Maltoosi	Ei tarkennettu	Ks. sakkaroosi.

	Fruktoosi	Ei tarkennettu	Ks. sakkaroosi.
	Sorbitoli	0,3 g/kg	Osmoottinen ripuli, vatsakivut, ilmavaivat. Diabetes mellitus, fruktoosi-intoleranssi.
	Ksylitoli	Ei tarkennettu	Osmoottinen ripuli, vatsakivut, ilmavaivat.
	Sakariinatrium	5 mg/kg	Virtsarakon syöpä, nokkosihottuma, dermatiitti, ihon valoyliherkkyys, hengityksen vinkuminen, pahoinvointi, ripuli, rakkulat kielessä. Sulfa-allergia.
	Sukraloosi	5 mg/kg	P-glykoproteiinin ja P-450 entsyymiryhmän ekspression lisääntyminen.
	Aspartaami	40 mg/kg	Yliherkkyysreaktiot, päänsärky, neuropsykiatriset reaktiot kuten ärtyneisyys ja ylivilkkaus. Fenyyliketonuria.
Väriaineet			
	Tartratsiini	Ei tarkennettu	Anafylaktoidireaktio, angioödeema, bronkospasmi, nokkosihottuma, hyperkinesia, eosinofiiliset reaktiot.
	Paraoranssi	2,5 mg/kg	Samankaltaisia reaktioita kuin tartratsiinilla. Ruoansulatuskanavan yliherkkyysreaktiot, vatsakivut, oksentelu, ruokahaluttomuus.
	Erytrosiini	Ei tarkennettu	Dermatologiset reaktiot, karsinogeenisyys.

2.4 Formulaatiomahdollisuudet

Suun kautta annosteltavan pediatriksen valmisteen imeytyminen riippuu lääkeaineen ja formulaation ominaisuuksista voittaa kehittyvän mahasuolikanavan asettamat kemialliset, fysikaaliset, mekaaniset sekä biologiset esteet. Lastenlääkkeitä käyttävä kohdejoukko on hyvin moninainen eikä vain yksi annostelutapa ole ratkaisu kaikkiin lastenlääkinnän ongelmiin. Nestemäiset oraalivalmisteet ovat lastenlääkinnän kultastandardeja, mutta ne ovat ongelmallisia etenkin lyhyen säilytysajan, säilytysolosuhteiden sekä apuaineiden kannalta. Useimmat uudet lääkeaineet ovat niukkaliukoisia hydrofiilisiin liuottimiin eivätkä ne ole stabiileja vedessä, jolloin lääkeaineen hajoaminen tai kiteytyminen estää sen formuloinnin nestemäiseen muotoon. Uusimmat lastenlääkkeiden innovaatiot ovat keskittyneet pääasiassa kiinteisiin valmisteisiin sekä peroraaliseen lääkkeenantoon valmisteiden hyvien säilyvyysominaisuuksien sekä helpomman antotavan vuoksi. Antotapa on erityisen tärkeä, sillä se lisää sekä lapsen että lääkkeen antajan hoitomyöntyvyyttä. Helppo ja käytännöllinen tuote on valmis annosteltavaksi sellaisenaan tai se vaatii pienimmän määrän käsittelyä ennen annostelua. Lääkkeenotto tai antaminen ei saisi olla stigmatisoivaa, jolloin etenkin lapsilla mahdollisimman huomaamaton ja arkipäiväinen valmiste edesauttaa lääkkeen käyttöä. Tähän voidaan vaikuttaa myös annettavien päiväannosten lukumäärällä.

Kuten kappaleessa 2.1.2 todettiin, vastasyntyneen ja lapsen kehittyvä mahasuolikanava aiheuttaa erityishaasteita lääkevalmisteelle. Valmisteen koostumus, maku ja suutuntuma vaikuttavat lapsen yleiseen hoitomyöntyvyyteen sekä kykyyn niellä annosteltu annos. Koostumuksessa tulisikin kiinnittää huomiota valmisteen suutuntumaan: onko tekstuuri rakeinen vai sileä, vanukasmainen tai viskositeetiltään hyvin paksu, geelimäinen. Ohutsuolen alueen imeytymisen ollessa erilainen aikuisiin verrattuna tulee formulaation avulla varmistaa, että lääkeaine saavuttaa riittävän biologisen hyötyosuuden. Samalla valmisteella hoidettavan potilasjoukon ollessa hyvin heterogeeninen, asettaa se vaatimuksia valmisteelle annosyksiköiden yhdenmukaisuudessa, annosteltavan lääkeannoksen annostarkkuudessa sekä lääkeannoksen säädettävyydessä. Lisäksi valmistetta suunniteltaessa tulee ottaa huomioon lääkkeen maku ja maittavuus sekä valmisteessa käytettävät apuaineet ja niiden mahdollinen toksisuus käytettäessä eri potilasryhmillä. Kokonaisuudessaan

onnistunut formulaatio mahdollistaa turvallisen, täsmällisen sekä luotettavan lääkkeen annostelun.

Kiinteiden oraalisten lääkevalmisteiden annostelun lisääntyessä pediatrialle potilaille on uusien annostelutapojen innovointi ollut välttämätöntä. Uusien valmisteiden kehityksessä onkin otettava huomioon tämänhetkinen tutkimustieto liittyen kiinteiden valmisteiden käytettävyyteen koon, muodon sekä lääkkeenannon turvallisuuden näkökulmasta. Kiinteitä oraalisia valmisteita annosteltaessa kaikista suurin vaara liittyy annoksen aspiraatioon sekä tukehtumiseen. Tämän kannalta onkin tärkeää tietää, minkä kokoisia ja muotoisia valmisteita voidaan annostella eri ikäisille lapsille. Määritelmää vaikeuttaa kuitenkin konsensusero esimerkiksi EMA:n ja FDA:n ohjeistojen välillä sekä yhdenmukaisten tulosten puuttuminen tieteellisissä julkaisuissa. Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella voidaan kuitenkin varmuudella sanoa, että kiinteitä oraalisia valmisteita voidaan annostella turvallisesti alle 2-4 –vuotiaille, jos tabletin suurin läpimitta on 4 millimetriä (Thomson ym. 2009, WHO 2012). Alle 2-vuotiaille suositellaan käyttämään ainoastaan kiinteitä moniosaisia valmisteita tai nestemäisiä oraalivalmisteita (WHO 2012). Lisäksi valmisteen valinnassa tulisi huomioida lapsen aiempi kokemus kiinteiden valmisteiden nielemisestä sekä riittävä psykologinen ymmärrys esimerkiksi liittyen vanhemman antamiin ohjeisiin.

Nestemäisiä oraalivalmisteita annosteltaessa tulee ottaa huomioon lapsen ja vatsalaukun koko sekä päivittäinen nesteiden saannin suositus. Vatsalaukun koko vaihtelee lapsen iän mukaisesti, ja muutaman päivän ikäisellä lapsella vatsalaukun koko on noin 5-8 millilitraa (Shakhnovich ja Abdel-Rahman 2014). Ensimmäisen elinviikon aikana vatsalaukun koko suurenee 30–50 millilitran kokoiseksi ja ensimmäisen elinvuoden aikana vatsalaukku saavuttaa 150–180 millilitran koon. Vastaavasti normaalikokoisella aikuisella vatsalaukun koko on 900–1000 millilitran luokkaa. Vastasyntyneellä vatsalaukun koko on siis sadasosan siitä, mitä se vastaavasti aikuisella on. Vatsalaukun koko tulisikin huomioida etenkin nestemäisiä lääkevalmisteita annosteltaessa. Keskosille ja vastasyntyneille esimerkiksi 5 millilitran kokoinen annos on liian suuri, kun otetaan huomioon vastasyntyneen vatsalaukun koko sekä läpi vuorokauden tapahtuva ruokinta ja vastasyntyneen taipumus pulauttaa syömisen yhteydessä tai sen jälkeen (Shakhnovich ja Abdel-Rahman

2014). Annoskoon lisäksi valmisteen sisältämän lääkkeen konsentraatio tulisi valita huolellisesti, sillä se vaikuttaa oleellisesti lääkkeen annostilavuuteen.

2.4.1 Lasten lääkinnässä mahdolliset formulointiteknologiat

Pelkän maun ja maittavuuden lisäksi valmisteen tulisi olla ulkonäöltään miellyttävä, annoksen nielemisen tulisi olla helppoa ja lääkeannoksen aiheuttama suutuntuma tulisi vastata annosmuotoa (Frey 2014). Joissakin tapauksissa keinot epämiellyttävän maun naamioimiseksi maku- ja aromiaineilla eivät ole riittäviä, jolloin lääkevalmisteen makuun voidaan vaikuttaa formulointiteknologioiden avulla. Näiden avulla voidaan ehkäistä ja lyhentää lääkeaineen suoraa kontaktia makuaistinsolujen kanssa estämällä lääkeaineen liukeneminen tai valmisteesta vapautuminen suun ja nielun alueella. Vaikuttaminen valmisteeseen makuun formuloinnin avulla on sinänsä haastavaa, sillä sen tulisi peittää lääkeaine makureseptoreilta niin kauan kunnes annos on nielty. Toisaalta maun peittämiseen käytetyn teknologian tulisi säilyä eheänä valmisteen prosessoinnin aikana aina käyttöön asti. Esimerkiksi kalvopäällystettyjen partikkelien tulisi kestää tablettikoneen aiheuttamat puristusvoimat, jotta formulaation tarjoama maunpeitto-ominaisuus säilyisi. Lisäksi käytettävä formulointiteknologia ei saisi kasvattaa partikkelikokoa tai annoskokoa liian suureksi, ja käytetyn teknologian tulisi olla taloudellisesti kannattava vaihtoehto. Maun peittämisessä hyödynnettäviä formulointiteknologioita ovat esimerkiksi rakeistaminen, kalvopäällystys, pelletöinti, kompleksinmuodostus tai muut tavat lääkeaineen säädelyyn vapautumiseen.

2.4.2 Rakeistaminen, kalvopäällystys ja pelletöinti

Rakeistamisessa, mikrokapseloinnissa ja kalvopäällystyksessä yleisin käytetty menetelmä on leijupetimenetelmä, jossa lämpimän ilmavirran avulla jauhemassa saatetaan leijumaan laitteiston sisällä (Frey 2014). Leijupetimenetelmästä eli ilmasuspensiotekniikasta on useita eri variaatioita, mutta yleisimmin käytetty menetelmä on Wurster-menetelmä. Lievästi pahanmakuisen lääkeaineen makua voidaan peittää pelkän rakeistamisen avulla jonkin verran, mutta partikkelien tulee olla mekaanisesti lujia kestääkseen tabletoinnin tai pureskelun aiheuttamat puristusvoimat peittääkseen pahan maun. Rakeistamisen ideana on lääkeainepartikkelien tasainen jakautuminen rakeiden sisälle. Kun rakeet

sekoitetaan muiden apuaineiden kanssa, lääkeaine on rakeiden sisässä eikä sen haju tai maku pääse suoraan kosketuksiin makureseptorien kanssa. Kun rakeistamisen tarjoama suoja ei ole enää riittävää, voidaan lääkeainepartikkelit päällystää maun peittämiseksi.

Wurster-menetelmän avulla voidaan kalvopäällystää hiukkasia, jotka ovat partikkelikooltaan 50 mikrometristä aina 2–3 millimetriin asti (Frey 2014). Vaatimukset kalvopäällysteen ominaisuuksille riippuvat hyvin paljon lääkeaineen liukoisuudesta, lääkemolekyylin kemiallisesta rakenteesta, valmisteen vapautumisprofiilista sekä pahan maun intensiteetistä. Kalvopäällysteen ominaisuuksia suunniteltaessa tärkeintä on ottaa huomioon, että lääkeaineen vapautumisprofiili tai biologinen hyötyosuus ei muutu päällystyksen seurauksena. Lääkeaineen vapautumista kalvopäällystetyistä partikkeleista voidaan säädellä kalvopäällysteen huokoisuuden, keraliuottimien, päällysteen liukoisuuden sekä päällysteen hydrofobisuuden tai hydrofiilisyyden avulla. Kalvopäällystyksen ideana on kapseloida kiinteässä, amorfisessa tai nestemäisessä olomuodossa olevat lääkeainepartikkelit kalvopäällysteen sisään. Päällysteen ansiosta lääkeaineen paha maku ja haju eivät pääse vapautumaan rakeista.

Kaikki kalvopäällystyksen käytetyistä materiaaleista läpäisevät jossain määrin kosteutta, jolloin kosteuden aiheuttama lääkeaineen liukeneminen partikkelin sisällä ja lääkeaineen diffuusio kalvopäällysteeseen tai kalvopäällysteen ulkopuolelle voi koitua maunpeiton kohtaloksi (Frey 2014). Etenkin nestemäisessä tai amorfisessa olomuodossa olevat lääkeaineet ovat alttiita kosteuden aiheuttamalle diffuusiolle. Lääkeaineen liukeneminen voi aiheuttaa partikkelin sisälle osmoottista painetta, joka aikaansaa lääkeaineen pumppautumisen osmoosin avulla ulos partikkelista. Osmoottisen paineen ollessa riittävän suuri, voi se rikkoa myös kalvopäällysteen ja vapauttaa lääkeaineen epämiellyttävän maun sekä hajun. Tämän vuoksi tulisikin kiinnittää huomiota kalvopäällysteen riittävään lujuteen sekä paksuuteen. Lisäksi kalvopäällystettä valitessa tulisi kiinnittää huomiota käytettyjen apuaineiden turvallisuuteen, mutta myös apuaineen ominaishajuun sekä makuun. Kalvopäällystys on maunpeiton kannalta turhaa työtä, jos kalvopäällyste haisee ja maistuu pahalta tai jopa voimistaa lääkeaineen pahaa makua tai hajua.

2.4.3 Ioninvaihtohartsit

Ioninvaihtohartseja voidaan käyttää sekä nestemäisten että kiinteiden oraalistien valmisteiden formulointiin (Frey 2014, Frey ja Madsen 2014). Ioninvaihtohartsien ansiosta nämä formulaatiot voivat olla lääkeaineen välittömästi tai viivästetysti vapauttavia valmisteita. Monien lääkeaineiden heikon happo- tai emäsluonteen vuoksi ne kykenevät ionittumaan tai muodostamaan molekyylin sisäisiä polaarisia alueita. Molekyylien sisäisten sähköisten varausten ansiosta lääkeainetta voidaan ladata ioninvaihtohartsin pinnalle, jolloin esimerkiksi liuoksessa vapaan lääkeaineen pitoisuus pienenee ja sen pääsy makureseptorien pinnalle estyy. Lääkeaineen sitominen ioninvaihtohartsiin estää helposti haihtuvien yhdisteiden höyrystymisen ja täten epämiellyttävän hajun tai maun havainnoimisen. Lääkkeen vapautumista valmisteesta voidaan säädellä lääkkeen affiniteetin vaikuttavilla tekijöillä, muuttamalla lääkeaineen partikkelikokoa, muuttamalla hartsimembraanin paksuutta ja huokoisuutta, vaihtelemalla lääkeaineen ja hartsin suhteellista osuutta sekä päällystämällä partikkelikompleksi lääkeaineen vapautumista säätelevällä kalvolla. Lääkeaineet, joilla on heikko affiniteetti ioninvaihtohartsiin sekä pieni partikkelikoko tapaavat noudattaa vapautumisprofiililtaan välitöntä lääkeaineen vapautumista. Ioninvaihtohartseja käytettäessä lasten lääkinnässä tulee kuitenkin varmistua käytettävän hartsin turvallisuudesta oraalisisäisessä lääkinnässä lapsilla.

2.4.4 Vanukkaat, hyytelöt, geelit

Puolikiinteässä muodossa olevat vanukkaat, hyytelöt, geelit ja kumimaiset hyytelöt ovat tuttuja etenkin ravintolisien, kuten kalaöljyjen ja vitamiinivalmisteiden formulaatioina (Jacobs 2014). Tämän tyyppisiä valmistemuotoja ei kuitenkaan ole käytetty vielä yhdenkään lääkevalmisteen formuloinnissa. Geelien, vanukkaiden ja hyytelöiden perusrakenteena on jatkuva ulkoinen nestefaasi, johon on dispergoituneena orgaaninen tai epäorgaaninen kolloidinen aine sisäisenä faasina. Orgaanisen tai epäorgaanisen aineen partikkelikoosta riippuen kyseessä on kolloidinen tai karkea dispersio. Oraaliseen käyttöön tarkoitettuja vanukkaita, hyytelöitä, geelejä ja kumimaisia hyytelöitä voidaan valmistaa käyttämällä tärkkelystä, gelatiinia, pektiiniä, polyakryylihappoa tai sen johdannaisia sekä selluloosajohdannaisia kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosaa (NaCMC) tai HPMC:tä. Näiden valmistemuotojen etuina ovat muun muassa annostelun turvallisuus, suhteellisen

pitkä säilyvyys sekä lääkeaineen epämiellyttävän maun peittyminen. Annoksen nieleminen on helppoa valmisteiden korkean viskositeetin vuoksi ja näin vähentävät annoksen kulkeutumista hengitysteihin. Lääke voidaan annostella ilman vettä ja tarvittaessa annos voidaan pureskella pienemmiksi palasiksi. Lääkeaineen epämiellyttävä maku peittyy, sillä kolloidit alentavat veden höyrynpainetta ja lääkeaine ei ole liuoksessa vapaana molekyylinä. Nestemäisten oraaliliuosten tapaan puolikiinteiden valmisteiden makuun voidaan vaikuttaa makeutus-, maku- ja aromiaineiden avulla. Nämä valmistemuodot sisältävät kuitenkin jonkin verran vettä, jolloin oikea säilytysaine, säilytysolosuhteet sekä riittävän pitkä säilytysaika ovat kriittisiä tekijöitä. Lisäksi etenkin lapset voivat erehtyä luulemaan näitä valmistetyyppejä karkeiksi, jolloin lääkkeen yliannostuksen vaara on olemassa.

2.4.5 Syklodekstriinit

Syklodekstriinejä käyttämällä voidaan parantaa veteen niukkaliukoisen lääkeaineen liukoisuutta sekä parantaa muita epäedullisia fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia (Del Valle 2003). Syklodekstriinejä voidaan käyttää formuloinnin apuna liki kaikissa lääkemuodoissa sekä antoreiteissä. Hydrofobisen rakenteen vuoksi syklodekstriinit pystyvät muodostamaan lääkeaineiden kanssa komplekseja ja liuottamaan veteen niukkaliukoisia lääkeaineita. Yleisimmin yksi rengaskompleksi kykenee sitomaan yhden lääkeainemolekyylin, ja rengaskompleksit muodostuvat nestemäisessä ympäristössä. Lääkeaineen kiinnittyessä kompleksiin se on suojassa veden hapettavalta sekä hydrolysoivalta vaikutukselta, lisäten lääkeaineen stabiiliutta. Kompleksinmuodostus vähentää helposti haihtuvien yhdisteiden höyrystymistä ja täten peittää epämiellyttävän lääkeaineen makua ja hajua (Frey ja Madsen 2014). Lisäksi kompleksiin sitoutuneena lääkeaine ei ole nesteeseen vapaasti liuenneessa muodossa, jolloin lääkeaineen pahan maun havainnoiminen estyy tai maku peittyy jonkin verran syklodekstriinien käytön avulla. Muita etuja syklodekstriinien käyttämiselle tuo kompleksinmuodostuksen tarjoama suoja lääkeaineen kristallisoitumiselta ja polymorfimuutoksilta sekä alentunut reaktiivisuus muiden yhdisteiden kanssa.

2.4.6 3D-tulostaminen

Lääkkeiden tulostaminen 3D-menetelmällä on vielä varsin uusi farmaseuttinen valmistusmenetelmä, joka tarjoaa lääkeannoksen ja lääkkeen vapautumisen tarkan säätelemisen lisäksi lääkevalmisteen personoinnin. Ensimmäinen FDA:n hyväksymä myyntiluvallinen 3D-tulostusmenetelmällä valmistettu lääkevalmiste tuli myyntiin vuonna 2016 (Aprecia Pharmaceuticals 2016). Tällä tarkoitetaan lääkevalmisteen annoksen, koon, maun, värin ja muodon muokkaamista potilaan tarpeiden mukaisesti (Preis ja Öblom 2017). Nämä kriteerit ovat erityisen tärkeitä esimerkiksi lasten ja vanhusten lääkinnässä, missä potilaiden annosten välillä voi olla hyvin suuriakin eroja. Lisäksi potilaat voivat kärsiä esimerkiksi nielemisvaikeuksista, jolloin tavallisen tabletin ja nestemäisen lääkevalmisteen käyttö voi aiheuttaa vaaratilanteen, jos valmiste joutuu hengitysteihin. Lääkkeiden valmistuksessa käytettävät printterit voivat perustua menetelmältään kuumasulapuristukseen (engl. *hot melt extrusion*), mustesuihkutulostamiseen tai fleksopainatukseen (engl. *flexography*) (Preis ja Öblom 2014). Kuumasulapuristuksen avulla voidaan luoda polymeerinauhoihin, -filamentteihin tai jauheisiin perustuvia kerroksittain tulostettavia rakenteita ja materiaaleja (Melocchi ym. 2016). Tässä menetelmässä lääkeaine on valmiiksi sekoitettuna tulostettavaan materiaaliin kuten polymeeriin tai jauheeseen. Mustesuihkutulostamisessa ja fleksopainatuksessa väliaineeseen liennutta lääkeainetta suihkutetaan tai painetaan materiaalin pinnalle, kuten esimerkiksi suussa liukenevalle polymeerikalvolle (Genina ym. 2012). Fleksopainatus sopii tuotantomenetelmän vuoksi vain elastisille ja ei-huukoisille materiaaleille. Näiden menetelmien etuna ovat tuotannon halpuus, korkea tuotantonopeus sekä mahdollisuus erittäin pieniannoksisten ja tarkkuutta vaativien valmisteiden tuottamiseen. Toisaalta etenkin mustesuihkutulostamisen heikkoutena on tuotannon rajoittuminen vain pieniannoksisiin valmisteisiin (Preis ja Öblom 2017). 2D- tai 3D-tulostamisen menetelmät sopivat sellaisille valmisteille, joiden tuotanto suuressa mittakaavassa ja perinteisin farmaseuttisin valmistusmenetelmin on kallista ja taloudellisesti kannattamatonta. Näitä ovat esimerkiksi harvinaisten sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet eli niin sanotut harvinaislääkkeet.

2.5 Lastenlääkinnän tämänhetkinen tilanne

Monet aikuispotilaiden käyttämistä valmisteista on kliinisesti tutkittuja ja testattuja sekä ne ovat tehokkaita, turvallisia, tarkoituksenmukaisia ja laadukkaita. Lääkkeen myyntilupa ja lisensointi on käytännössä vakuutus sille, että lääkevalmiste täyttää lääkeviranomaisen edellyttämät kriteerit. Tilanne ei kuitenkaan ole tällainen, kun kyseessä on lapsilla käytettävä valmiste. Yleisin syy, joka johtaa lääkkeiden off label –käyttöön lapsilla on lääkkeen käyttö, joka poikkeaa myyntiluvassa määritellyistä käyttöindikaatioista, annoksesta tai antotavasta (Mason ym. 2011). Lääkkeiden off label –käyttö lapsilla on välttämätöntä, sillä lasta ja hänen sairauttaan ei voida jättää hoitamatta, vaikka lääke olisikin jätetty kohdentamatta lapsipotilaille sen myyntiluvassa. Historiallisesti uusien lääkkeiden kliiniset testit lapsilla on nähty aikoinaan epäeettisenä tai vääränä. Tämä onkin johtanut tilanteeseen, jossa lääkkeitä on käytetty paremman tiedon puutteessa ja testattu lääkeaineiden sekä valmisteiden toimivuutta käytännön työssä. Näin on ollut asian laita jo useita vuosikymmeniä esimerkiksi pahanlaatuisista syöpäkasvaimista kärsivillä lapsipotilailla. Vielä 2000-luvun taitteessa lapsilla käytetyt sytostaattihoidot olivat pääasiassa off label-käyttöä, ja tiedot aikuisten sytostaattihoidojen käytöstä lapsilla oli peräisin pediatrien onkologien johdonmukaisesta työstä vuosikymmenien ajalta. Jo myyntiluvan saaneelta lääkkeeltä ei ole edellytetty tutkimuksia lapsipotilailla, jolloin myyntiluvan kohdentaminen lapsipotilaisiin tai tarvittavien tietojen päivittäminen lääkkeen käytöstä lapsilla valmisteyhteenvetoon ei ole ollut tarpeellista, sillä viranomainen ei ole tätä edellyttänyt. Tämänhetkinen tieto useimpien valmisteiden käytöstä onkin peräisin sairaaloista ja lastentautien osastoilla toimivilta terveydenhuollon ammattilaisilta.

2.5.1 Lait ja asetukset Yhdysvalloissa

Nykyaikainen ymmärrys lääkkeiden merkityksestä sairauksien hoidossa kehittyi tieteellisen vallankumouksen sekä modernin teollisuuden harppausten yhteydessä. Vaadittiin kuitenkin kaksi suurta lääkkeisiin liittyntä katastrofia, vuonna 1937 Elixir sulfanilamidin aiheuttama joukkomyrkytys sekä vuonna 1961 talidomidin aiheuttamat raajaepäm muodostumat, kunnes lääkkeiden turvallisuuteen ja tehokkuuteen liittyvä valvonta sekä sääntely sai alkunsa. Uuden lainsäädännön myötä lääkkeen vaikutuksista ei voinut esittää väittämiä ilman riittävää tieteellistä dokumentaatiota ja lääkeviranomaisen hyväksyntää.

1950- ja 1960-luvuilla suurin osa uusista farmaseuttisista innovaatioista keskittyikin aikuisten sairauksien hoitoon, ja lapset jäivät lakien sekä lääkeviranomaisten sääntelyn ulkopuolelle lääkkeiden käytön ollessa pääasiassa off label -käyttöä. 1980-luvulla arviolta 20 prosentissa lääkkeiden valmisteyhteenvedoista oli tietoa valmisteen käytöstä pediatriassa potilailla, ja lopuissa ei ollut riittävää tietoa esimerkiksi annostelusta tai käytöstä lapsilla (Selen 2014). Amerikan pediatrian tiedeyhteisön (AAP) vuoden 1977 raportin mukaan lääkärit olivat pakonomaisessa tilanteessa, jossa he joutuivat määräämään lääkkeitä pediatrialle potilaille kontrolloimattomassa kokeellisessa ympäristössä (AAP 1977 ch 26). Vuonna 1979 FDA julkaisi nimiöintivaatimukset (engl. *labeling requirements*) pediatrialle potilaille kansallisessa rekisterissä (engl. *Federal Register*). Läpi 80- ja 90-lukujen jatkuneen pediatrian yhteisön painostuksen ansiosta vuonna 1994 FDA julkaisi Final Rulen, jonka mukaan aikuisten kliinisten lääketutkimusten tuloksia valmisteen tehokkuuden osalta voidaan soveltaa tai ekstrapoloida myös pediatriin potilaisiin (FDA 1994 ch 26). Tulosten ekstrapolointia edellytti, että taudinkuva sekä lääkkeen vaikutukset olivat samanlaisia sekä aikuis- että lapsipotilailla. Vuoden 1994 FDA:n julistuksen jälkeen pediatrian lääkehoitoon liittyvät määräykset ovat ottaneet harppauksia sekä Yhdysvalloissa että Euroopassa.

Muilla pediatriassa potilailla tehtyjen kliinisten lääketutkimusten tulosten soveltaminen sekä ekstrapolointi muihin pediatriin ikäryhmiin sallittiin vuonna 1998 kun FDA vakiinnutti Pediatric Rule Regulationin. Seuraavalle vuosituonnelle siirryttäessä FDA kannusti lääketieteellisuutta kohdistamaan mielenkiintonsa pediatriin valmisteisiin Best Pharmaceuticals for Children Actin (BPCA) avulla, joka takasi lääkkeen keksijälle kuuden lisäkuukauden yksinoikeuden markkinoilla, jos valmisteelle oli tehty kliininen lääketutkimus pediatriassa potilailla. Vuonna 2003 julkaistu Pediatric Research Equity Act (PREA) edellytti pediatriassa potilailla tehtyjä kokeita, jos kyseessä oli esimerkiksi biologiset lääkkeet. BPCA:ta sekä PREA:a seuranneet Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) sekä Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) vakiinnuttivat lopullisesti BPCA:ssa sekä PREA:ssa esitetyt vaatimukset pediatrialle valmisteille. Käytännössä tärkein FDASIA:n tuoma uudistus vuonna 2012 oli pediatrian kliinisten lääketutkimusten tarkkuuden parantaminen samalle tasolle kuin aikuisten kliinisissä lääketutkimuksissa sekä pediatrian lääkekehityksen aikaistuminen

viimeistään faasi 2 -vaiheen loppuun. Lisäksi FDASIA uudistuksen myötä myyntiluvallisten lääkkeiden valmisteyhteenvedot sekä pakkausselosteet ovat täydentyneet esimerkiksi käyttöaiheiden, annostuksen ja antotavan sekä varoitusten ja käyttöön liittyvien varotoimien osalta koskemaan myös pediatria potilaita.

2.5.2 Lait ja asetukset Euroopassa

Etenkin 90-luvun loppupuolella ja vuosituhannen vaihteessa Yhdysvalloissa tapahtuneiden lainsäädännön uudistusten myötä myös Euroopan Unionissa herättiin lastenlääkinnän tilanteeseen kansainvälisellä tasolla (EMA 2017, Wang ja Huemer 2014). Lääkkeiden käytöstä ja käytön vaatimuksista pediatriisilla potilailla oltiin keskusteltu Euroopassa vähintäänkin jo 90-luvun alussa, mutta Yhdysvaltain uudistusten myötä Euroopan komissio katsoi tarpeelliseksi viedä asiaa eteenpäin myös lainsäädännön taholla. Vuonna 1997 Euroopan komissio järjesti yhdessä kansainvälisen harmonisaatiokonferenssin (International Conference on Harmonisation, ICH) kanssa alan asiantuntijoiden kuulemisen ja keskustelutilaisuuden liittyen lasten kliinisten lääketutkimusten tuloksellisuuteen Euroopan lääkevirastossa (EMA). Tämän tapaamisen tuloksena syntyi ICH-ohjeisto liittyen lapsilla tehtäviin kliinisiin lääketutkimuksiin, ja se astui virallisesti voimaan vuonna 2002. Samanaikaisesti ICH ohjeiston valmistelun aikana nykyinen ihmisillä käytettävien lääkevalmisteiden komitea (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) sekä pediatriasta asiantuntijoista koostuva ryhmä (engl. *Pediatric Expert Group*, PEG) valmisteli lastenlääkeasetusta Euroopan komissiolle sekä Euroopan parlamentin käsitteilyyn. Lopullisesti uusi asetus tuli voimaan Euroopan unionin alueella tammikuussa 2007. Euroopan alueen uusi lastenlääkeasetus oli lääketeollisuuden näkökulmasta huomattavasti pakottavampi ja kunnianhimoisempi Yhdysvalloissa tehtyihin uudistuksiin verrattuna. Lastenlääkeasetuksen tarkoituksena on varmistaa lasten kliinisten lääketutkimusten laadukkuus sekä niiden riittävän aikainen ajoitus lääkekehityksen alkuvaiheessa. Asetuksen avulla halutaan varmistaa uusien lääkehoitojen kohdistuminen myös pediatriisille potilaille. Jotta uusi lääkevalmiste saa myyntiluvan, tulee lääkeyrityksen esitellä pediatrien tutkimussuunnitelma (engl. *Pediatric Investigation Plan*, PIP) lääkeviranomaiselle aikuisten farmakokineettisten tutkimusten valmistuttua. PIP:n tulee kattaa kaikki pediatriiset ikäluokat, ja poikkeustapauksissa myyntiluvan hakija voi esittää perusteita joidenkin

pediatristen ikäluokkien poisjättämiseksi. Jos taudinkuvaa tai sairautta ei esiinny pediatriassa potilailla, lääkkeen käyttö ei ole turvallista tai se ei omaa riittävää tehoa, voi myyntiluvan hakija hakea poikkeuslupaa eli ns. waiveria koskemaan kaikkia tai vain osaa pediatriasta ikäluokista. EMA edellyttää PIP:n sisällyttämistä myyntilupaan etenkin uusilla lääkeaineilla (New chemical entity, NCE).

Syyskuussa 2016 EMA julkaisi raportin, jossa tarkasteltiin lastenlääkeasetuksen vaikutuksia EU:n alueella edellisen yhdeksän vuoden aikana. Vuonna 2007 voimaantulleen asetuksen jälkeen vuoteen 2015 mennessä lapsille kohdistettuja uusia lääkkeitä oli tullut markkinoille 238 kappaletta sekä uusia lapsille sopivia lääkevalmisteita oli rekisteröity 39 kappaletta (EMA 2017). Vuosien 2012 – 2014 välisenä aikana lapsille rekisteröityjen valmisteiden määrä enemmän kuin tuplaantui edelliseen referenssiajanjaksoon (2004–2006) verrattuna (EMA 2017). Lastenlääkeasetuksen myötä lääkeinformaatio lääkkeiden käytöstä lapsilla lisääntyi, sillä vuoden 2015 loppuun mennessä 140:n valmisteen tuoteinformaatio päivittyi ja 16:een valmisteeseen lisättiin uusi pediatrien indikaatio käyttöaiheissa, joissa ei aiemmin ollut käytössä pediatria valmisteita (EMA 2017). Lapsilla tehtävien kliinisten lääketutkimusten määrä on kasvanut enemmän kuin 25 kertaaisesti. Lasten kliinisiä lääketutkimuksia oli käynnissä vuosina 2007-2009 450 kappaletta ja vuosina 2013–2015 yhteensä enemmän kuin 13 000 kappaletta (EMA 2017). Vuoteen 2015 mennessä 150 PIP:tä oli hyväksytty harvinaissairauksiin (engl. *orphan drugs*) liittyvissä tutkimuksissa. Laadukkaiden lasten kliinisten lääketutkimusten takaamiseksi vuonna 2011 perustettiin EMA:n alainen eurooppalainen kattojärjestö lasten lääketutkimuksille (engl. *European Network for Paediatric Research*, Enpr-EMA), joka osallistuu EU:n muiden maiden kansalliseen lastenlääkkeiden tutkimuksen hallintaan.

Onnistumisten rinnalla uusi lastenlääkeasetus on saanut osakseen myös kritiikkiä. Lasten käyttöön tarkoitetun myyntiluvan (engl. *Paediatric Use Marketing Authorisation*, PUMA) tarkoituksena oli kannustaa lääketeollisuutta vapaaehtoisesti kehittämään annostelutapoja sekä lääkevalmisteita jo patentin menettäneille lääkeaineille, mutta yhdeksän vuoden tarkastelujaksolla vain kaksi valmistetta on rekisteröity PUMA:n perusteella (EMA 2017). Läketeollisuuden innottomuus kehittää kyseisiä valmisteita selittyy jo valmiiksi kilpailuilla markkinoilla, missä aikuisille tarkoitetut valmisteet ovat halpoja ja niitä

käytetään laajasti myös pediatriisilla potilailla. Suuri osa lasten lääkinnästä tapahtuu sairaaloiden osastoilla, joissa etenkin lääkevalikoiman kilpailutus ei ole eduksi lapsille kohdistetulle lääkevalmisteelle. Lapsille tarkoitettujen lääkevalmisteen määrääminen ja annostelu vaativat pediatrialta intoa ja harrastuneisuutta, sillä sairaaloiden lääkevalikoiman ulkopuolisen valmisteen käyttö vaatii hyvin paljon byrokratiaa. Etenkin asukasmäärältään pienissä maissa, kuten Pohjoismaissa, lääkemarkkinoiden pienuus sekä vaikea saavutettavuus ei ole taloudellisesti kannattavaa käyttäjäkunnaltaan jo valmiiksi rajoitetulle valmisteelle. EMA on myös kiinnittänyt huomiota PIP:n liian myöhäiseen esittämiseen, joka johtaa pediatrien myyntilupien tarpeettomiin myöhästymisiin (EMA 2017). Lisäksi PIP:n muuttaminen vaatii lääkeyritykseltä uusia neuvottelukierroksia EMA:n kanssa, joka viivyttää tutkimus- ja myyntilupaprosessia entisestään.

2.6 Yhteenveto

Edeltävät kappaleet ovat koostaneet yhteen lastenlääkinnän formulaatioeräisiä ongelmia sekä kehityksen haasteita. On kuitenkin selvää, että lapsille suunnatuille lääkemuodoille ja formulaatioille on pakottava tarve, ja joitakin merkittäviä haasteita on edelleen voittamatta. Uusia innovaatioita kaivataan etenkin maittavan ja joustavan annoksen sekä annosmuodon tarjoamisessa lapsille. Tulevaisuudessa uudet lääkeaineet ovat entistä potentimpia, jolloin annoksen säätäminen potilaan tarpeiden mukaan tulee olemaan enemmän lääkemuodon valinnan keskiössä. Minitabletit eivät ole kuitenkaan ratkaisu kaikkiin ongelmiin, sillä vain rajallinen osuus lääkeaineista sopii formuloitaviksi minitabletteihin eivätkä ne sovellu kaikkien pediatrien ikäluokkien lääkintään. Usein tablettien puristuvuus on riippuvaista lääkeaineen ominaisuuksista.

Vuosisadan vaihteessa tapahtuneet lainsäädännön muutokset sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa ohjasivat selvästi lääkekehitystä ja lääketeollisuuden yrityksiä tarjoamaan lapsille soveltuvia lääkevalmisteita. Lainsäädäntö kuitenkin ontuu patentin menettäneiden lääkeaineiden kohdalla, ja kannustimet näiden valmisteen kehittämiseen ovat vähäisiä. Geneerinen lääketeollisuus ei selvästikään ole kiinnostunut tästä markkina-alueesta (Ernest ym. 2007, EMA 2017). Kansainväliset ohjeistot sekä Euroopan ja Yhdysvaltain farmakopeat eivät ota huomioon lasten formulaatioita esimerkiksi kokeiden tai

tulosvaatimusten osalta. Lääkkeiden in situ -valmistamista tai robotiikan käyttöä lääkkeiden valmistuksessa ei ole lainsäädännöllisesti huomioitu lainkaan.

3 TUTKIMUSOSA

3.1 Tutkimuksen tavoitteet

Tämä pro gradu -työ on väitöskirjatyöhön liittyvä osatutkimus, jonka tarkoituksena on tukea väitöskirjatyöntekijän tutkimustyötä. Tämän pro gradu -työhön liittyvän tutkimusosan tarkoituksena oli selvittää teemahaastattelun avulla terveydenhuollon ammattilaisten ongelmallisiksi kokemat valmistemuodot ja apuaineet sekä tuoda esiin lääkkeiden annosteluun liittyvät ongelmat käytännön työssä. Tutkimuksen tavoitteena oli tehdä haastattelututkimus teemahaastattelun avulla lastenosastoilla toimiville lääkäreille, sairaanhoitajille sekä farmasisteille. Tutkimustulosten perusteella saadaan lisätietoa formulaatioihin liittyvistä ongelmista sekä tämänhetkinen konsensus tilanteesta. Teemahaastattelu antaa hyvän kuvan osastoilla ongelmallisiksi koetuista lääkevalmisteista ja/tai valmistemuodoista sekä haittoja aiheuttavista apuaineista. Lisäksi tutkimuksen toisena tavoitteena on muodostaa kerätyn aineiston avulla terveydenhuollon ammattilaisten näkemys 3D-tulostettujen lääkevalmisteiden käytöstä lastenlääkinnässä. Kerätyn aineiston perusteella saadaan lisää tietoa terveydenhuollon ammattilaisten suhtautumisesta 3D-tulostustekniikalla valmistettuihin lääkkeisiin Teemahaastattelussa esiin nousseiden ongelmien, haasteiden sekä muiden ehdotuksien avulla on tarkoitus kehittää lapsille soveltuva, 3D-tulostusmenetelmällä valmistettu lääkemuoto. Haastattelun avulla kerätyistä tiedoista on tarkoitus tehdä tieteellisiä julkaisuja väitöskirjaa varten.

3.1.1 Innovaatioiden diffuusio -teoria

Innovaatioiden diffuusio -teorian juuret Yhdysvaltojen keskilännessä, kun Ryan ja Gross (1943) tarkastelivat hybridimaissin omaksumista viljelyksissä paikallisten maanviljelijöiden keskuudessa 1920- ja 1930-luvulla. Näistä päivistä innovaatioiden diffuusio -teoria on kehittynyt useamman eri tutkijan toimesta, mutta merkittävin teorian kehitykseen vaikuttanut henkilö on ollut professori Everett Rogers. Ensimmäisen kerran hänen teoriansa julkaistiin vuonna 1962 ilmestyneessä kirjassa nimeltä Diffusion of innovations. Rogersin (2003) mukaan innovaatioiden diffuusio on viestintäprosessi, joka vaikuttaa uusien innovaatioiden sekä teknologioiden leviämiseen sosiaalisen systeemin jäsenten välityksellä. Teoriassaan Rogers esittää neljä tekijää, jotka vaikuttavat uuden innovaation leviämiseen prosessin sisällä. Nämä neljä tekijää ovat yhteiskuntarakenne ja sen sisältämät

viestintäväylät, aika sekä itse keksintö. Teorian mukaan uuden innovaation leviäminen on riippuvaista sosiaalisen systeemin jäsenten rooleista. Kukin jäsen suhtautuu uuteen innovaatioon ja sen käyttämiseen eri tavalla. Teoriassaan Rogers (2003) jakaakin innovaation adoptoijat viiteen eri kategoriaan: innovaatorit, aikaiset adoptoijat, aikainen enemmistö, myöhäinen enemmistö sekä vitkastelijat. Kaikilla kuvatuilla ryhmillä on erilainen rooli sekä erilaiset kyvyt uuden innovaation levittämisessä sosiaalisen systeemin sisällä. Uuden innovaation menestymiseen vaikuttaa sen tuottama hyöty verrattuna nykyisiin menetelmiin, yhteensopivuus olemassa olevan järjestelmän kanssa sekä sen käytön opetteluun helppous tai vaikeus (Rogers 2003).

Tämän työn kannalta on oleellista tarkastella haastateltavien suhtautumista 3D-tulostusteknologiaan innovaatioiden diffuusio -teorian näkökulmasta. Teorian avulla voidaan selittää haastatteluun osallistuvien henkilöiden mielipiteitä ja suhtautumista uutta innovaatiota kohtaan. Terveystieteiden tutkimusjärjestelmän sosiaalinen systeemi on hyvin monimutkainen ja sen jäsenillä toisistaan eroavat roolit tai työnkuvat. Tämä voi osaltaan selittää uusien innovaatioiden adoptointia sekä niihin suhtautumista terveystieteiden tutkimusjärjestelmän sisällä.

3.2 Aineisto ja menetelmät

Haastattelututkimus toteutettiin teemahaastatteluna, jonka aihealueet oli johdettu aiemmin valmistelluista puolistrukturoidusta kyselylomakkeista (Liite 1. ja 2.). Tätä puolistrukturoitua kyselylomaketta työstettiin pro gradu -tutkimuksen esivaiheessa, kun tavoitteena oli toteuttaa haastattelututkimus verkossa täytettävän haastattelulomakkeen avulla. Tutkimusluvan hakua valmisteltaessa kävi kuitenkin ilmi, että verkossa täytettävillä haastattelulomakkeilla on ollut aiemmin alhainen vastausprosentti, jonka vuoksi päädyttiin vaihtamaan tutkimusmenetelmää teemahaastatteluksi. Useita eri ammattiryhmiä haastateltaessa teemahaastattelu on menetelmältään joustavampi, sillä haastattelun ei tarvitse edetä yksityiskohtaisten ja tarkkojen kysymysten avulla, vaan kysymyksiä voi esittää aiemmin valmisteltujen teemojen pohjalta (Hirsjärvi ja Hurme 2009). Lisäksi tässä tapauksessa teemahaastattelu on oivallinen tutkimusmenetelmä, sillä kyseisestä aihepiiristä ei ole kovin paljon aiempia tieteellisiä julkaisuja, ja tutkimuskysymyksen ilmiö on vähemmän tunnettu (Saaranen-Kauppinen ja Puusniekka 2006).

Teemahaastattelu suoritettiin ryhmähaastatteluna. Haastattelututkimukseen osallistumiskriteereinä oli terveydenhuollon ammattilaisena toimiminen lastenosastolla sekä lasten lääkehoidosta päättäminen tai lasten lääkehoidon käytännön toteutus kuten lääkkeiden jakaminen, antaminen tai käyttökuntoon saattaminen. Näiden osallistumiskriteereiden ulkopuoliset henkilöt eivät saaneet osallistua haastattelututkimukseen. Haastatteluihin osallistuvien rekrytoinnista vastasivat lastenosastoilla tai niiden lähiorganisaatiossa toimivat osastonhoitajat tai ylilääkärit. Tämän rekrytointimenetelmän avulla vältettiin suoraa kontaktia haastateltavien kanssa, ja näin vältyttiin vaikuttamasta haastateltavien osallistumispäätökseen.

Haastattelututkimukseen osallistuville lähetettiin sähköpostin avulla haastattelukutsu, teemahaastattelun saatekirje sekä kirjallinen suostumus haastatteluun osallistumisesta paikallisen kontaktin kautta. Kirjallinen suostumus teemahaastatteluun osallistumisesta oli täytettävä ennen haastatteluihin osallistumista. Haastattelututkimuksessa lääkäreiltä, sairaanhoitajilta ja farmaseuteilta on tarkoitus kysyä osaltaan eriäviä, mutta myös yhteisiä teemoja. Lääkärit, sairaanhoitajat ja farmaseutit eroavat toimenkuvaltaan ja työtehtäviltään, jonka vuoksi haastattelussa oli tarpeen kysyä erilaisia kysymyksiä eri ammattiryhmiltä lasten lääkintään liittyen.

3.2.1 Tutkimusjoukko

Tutkimuksen perusjoukon muodostavat lasten lääkehoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattihenkilöt. Terveydenhuollon ammattihenkilö voi osallistua lääkehoitoon toimimalla lastenosastolla määräämällä, jakamalla, antamalla tai käyttökuntoon saattamalla potilaan lääkkeitä. Tässä tutkimuksessa terveydenhuollon ammattihenkilöiksi katsottiin lastenosastoilla toimivat lääkärit, sairaanhoitajat sekä farmaseutit. Tutkimuksen otoksen muodostavat teemahaastatteluihin osallistuvat henkilöt, jotka täyttävät tutkimuksen perusjoukolle asetetut kriteerit. Haastattelututkimukseen osallistuvien henkilöiden otannassa käytettiin harkinnanvaraista otantaa, sillä teemahaastatteluun osallistuvien henkilöiden työnkuvan oli täytettävä ennalta määrätyt valintakriteerit ennen haastatteluun kutsumista.

3.2.2 Aineistohallintasuunnitelma ja saatekirjeet

Aineistonkeruumenetelmän varmistuttua aineistohallintasuunnitelmaa valmisteltiin käyttämällä Tietoarkiston tarjoamaa Aineistohallinnan käsikirjaa sekä verkkoselainpohjaista DMPTuuli-työkalua hyödyntäen (DMPTuuli 2018, Tietoarkisto 2016). Aineistohallintasuunnitelman luomisessa käytettiin apuna yllämainittujen lähteiden kokoamia malleja. Aineistohallintasuunnitelmassa käsiteltiin mitä aineistoa kerätään ja miten sitä kerätään. Suunnitelmassa määriteltiin miten tutkimukseen osallistuvia informoidaan ja miten heidän suostumus tutkimukseen osallistumisesta kerätään ja kirjataan ylös. Aineistohallintasuunnitelmassa kuvattiin missä formaatissa kerätty aineisto tullaan tallentamaan sekä mikä on tallennetun aineiston säilytyspaikka sekä -aika. Suunnitelmassa määriteltiin, kenellä on pääsy aineistoon, kuka vastaa aineiston jakamisesta ja kenellä on vastuu aineiston säilyttämisestä. Samalla kuvattiin, miten data dokumentoidaan ja miten varmistetaan tallenteiden laadukkuus.

Haastateltavien informointiin tarkoitettua saatekirjettä valmisteltiin alustavan tutkimussuunnitelman pohjalta. Saatekirje sisälsi johdannon tutkittavaan aiheeseen ja siinä kerrottiin tutkimukseen liittyvistä taustoista. Kirjeessä kuvattiin tutkimuksessa käytettävät menetelmät sekä millaista aineistoa menetelmien avulla on tarkoitus kerätä. Saatekirjeessä haastateltaville kerrottiin, miten kerättyä aineistoa tullaan käsittelemään, ketkä saavat käsitellä aineistoa sekä missä aineiston avulla tehty tutkimus tullaan julkaisemaan. Kirjeessä haluttiin myös painottaa, että materiaalia käsitellään luottamuksellisesti eikä julkaisussa ilmeneviä tietoja pysty kohdistamaan yksittäisiin henkilöihin.

Aineistohallintasuunnitelma sekä saatekirje lähetettiin väitöskirjatyöntekijälle kommentoitavaksi sekä muokattavaksi, ja hän sisällytti ne tutkimuslupahakemukseensa.

3.2.3 Teemahaastattelu aineistonkeruumenetelmänä

Kuten jo aiemmin kuvattiin, teemahaastattelun aihepiirien valinnan pohjana käytettiin jo aiemmin työstettyä puolistrukturoitua haastattelurunkoa. Puolistrukturoidun haastattelurungon luonnissa käytettiin kirjallisuuskatsauksessa ilmi tulleita ongelmia suun kautta toteutettavassa lasten lääkinnässä. Puolistrukturoidun haastattelun kysymykset siis johdettiin kirjallisuuskatsauksen avulla, ja kysymysten työstö toteutettiin elo-syyskuussa

vuonna 2017. Väitöskirjatyöntekijän työstäessä tutkimuslupahakemusta kävikin ilmi, että tutkimus kannattaa toteuttaa haastatteluna internet-pohjaisen kyselylomakkeen sijaan, sillä aiemmilla, vastaavilla menetelmillä toteutettujen tutkimusten vastausmäärä on ollut liian pieni luotettavien johtopäätösten tekemiseksi. Koska puolistrukturoitu kyselylomake olisi sisältänyt eri kysymysosioita eri ammattiryhmille, valittiin haastattelumenetelmäksi teemahaastattelu. Teemahaastattelussa haastattelun aihepiirit kohdennetaan tiettyihin teemoihin, mutta haastattelijalla voi vaihdella kysymysten muotoa tai järjestystä. Haastattelu etenee siis ennalta määrättyjen teemojen varassa eikä haastattelulle ole määrätty ennalta yksityiskohtaisia kysymyksiä. Tämä on oleellista tämän tutkimuksen toteutuksessa, sillä tutkimuksen perusjoukkoon sisältyy terveydenhuollon ammattilaisia, joiden toimenkuvat sekä työtehtävät eroavat toisistaan hyvinkin merkittävästi. Menetelmänä teemahaastattelu tuo etenkin tutkittavien mielipiteet ja kokemukset esiin, ja jättää tutkijan näkökulman toissijaiseksi.

Teemahaastattelun teemojen työstö tapahtui vuoden 2017 marras-joulukuun aikana. Teemahaastattelut päästiin aloittamaan vasta toukokuussa 2018 tutkimusluvan haun ja sen myöntämisen viivästymisestä johtuneesta haastatteluiden uudelleenaikatauluttamisesta. Keväällä 2018 toteutettuun haastatteluun ehdittiin rekrytoida vain lastenosastoilla toimivia farmaseutteja. Tässä pro gradu -työssä käsitellään vain farmaseuttien teemahaastatteluiden pohjalta kerättyä aineistoa, sillä sairaanhoitajien ja lääkäreiden haastatteluaineiston keruu on edelleen kesken eikä sitä ole saatavilla. Tutkimustaan jatkava väitöskirjatyöntekijä käsittelee teemahaastatteluiden avulla kerättyä aineistoa kokonaisuudessaan omassa väitöskirjatyössään. Aiheesta julkaistavissa tieteellisissä artikkeleissa tullaan käsittelemään tutkimuksen koko perusjoukkoa.

Teemahaastatteluiden taltiointiin ja nauhoittamiseen käytettiin kahta eri nauhuria tallenteiden yhteneväisyyden ja onnistumisen takaamiseksi. Teemahaastatteluiden nauhoittamiseen käytettiin Sonyn digitaalista sanelukonetta ICD-PX370 sekä Windows- ja iOS-käyttöjärjestelmille saatavilla olevaa Audacity®-ohjelmistoa. Audacity®-ohjelmisto soveltuu äänen ja musiikin taltioimiseen sekä käsittelyyn. Ohjelmiston lisäksi käytettiin LAME MP3 encoder -koodekkia pakkaamaan äänitteet .mp3-tiedostomuotoon pienemmän koon ja laadukkaan tallenteen takaamiseksi. Nauhoituksen lisäksi yksi tutkijoista teki muistiinpanoja haastattelun aikana keskustelluista asioista.

Haastattelijoina oli kaksi tutkijaa, jotka molemmat olivat taustaltaan farmasian alan ammattilaisia. Ennen teemahaastattelun aloitusta haastateltaville esitettiin tutkimuksen taustaa ja tavoitteita sekä selvitettiin haastattelun kulku ja haastattelussa käsiteltävät pääteemat. Haastateltaville kerrottiin myös tutkimuksen kulusta ja aineiston käsittelystä. Lisäksi haastateltaville havainnollistettiin 3D-tulostusteknologiaa selittämällä kuvien sekä videoiden avulla. Esityksessä käytettiin Microsoft PowerPoint-ohjelmistolla valmistettuja dioja sekä Internetin suoratoistopalveluista saatavilla olevia videoita. Vasta tämän jälkeen haastateltavilta kerättiin suostumuslomakkeet haastatteluun osallistumisesta ja varsinainen teemahaastattelu alkoi. Teemahaastattelussa esiintyneet pääteemat olivat seuraavia:

1. Suun kautta annosteltavien lääkemuotojen soveltuvuus eri ikäisille lapsille.
2. Lääkkeiden muokkaamisen tarve ennen annostelua.
3. Apuaineiden käyttö lääkevalmisteissa ja siihen liittyvät riskit eri ikäisillä lapsilla.
4. Personoidun lääkehoidon tarve.
5. 3D-tulostus lääkkeiden valmistusmenetelmänä.

Kunkin pääteeman sisällä oli ryhmiteltynä alateemoja, joiden mukaisesti tutkijat esittivät haastateltaville kysymyksiä. Haastattelun teemat muodostettiin aiemmin valmisteltujen puolistrukturoitujen kyselylomakkeiden avulla (Liite 1. ja 2.). Teemahaastatteluista vastaava väitöskirjatyöntekijä valmisteli teemat sekä niiden sisältämät kysymykset etukäteen haettaessa tutkimukselle tutkimuslupaa. Teemahaastatteluissa käytetty haastattelurunko on tämän pro gradu -työn liitteenä (Liite 3). Tutkimuksen avulla haluttiin saada tietoa suun kautta toteutettavan lääkehoidon nykytilasta, haasteista, tarpeista sekä ennakkomiehityksistä 3D-tulostuksen avulla valmistettuja lääkkeitä kohtaan.

3.2.4 Aineiston litterointi

Teemahaastattelun tarkoituksena oli selvittää terveydenhuollon ammattilaisten ongelmallisiksi kokemat valmistemuodot ja apuaineet sekä tuoda esiin lääkkeiden annosteluun liittyviä ongelmia käytännön työssä. Teemahaastatteluiden analyysissä ei keskitytä kielen käyttöön tai puhujien väliseen vuorovaikutukseen, jolloin litteroinnin tasossa ei tarvitse kiinnittää erityistä huomiota kieleen, sanojen tai äänneiden käyttöön. Tästä syystä litte-

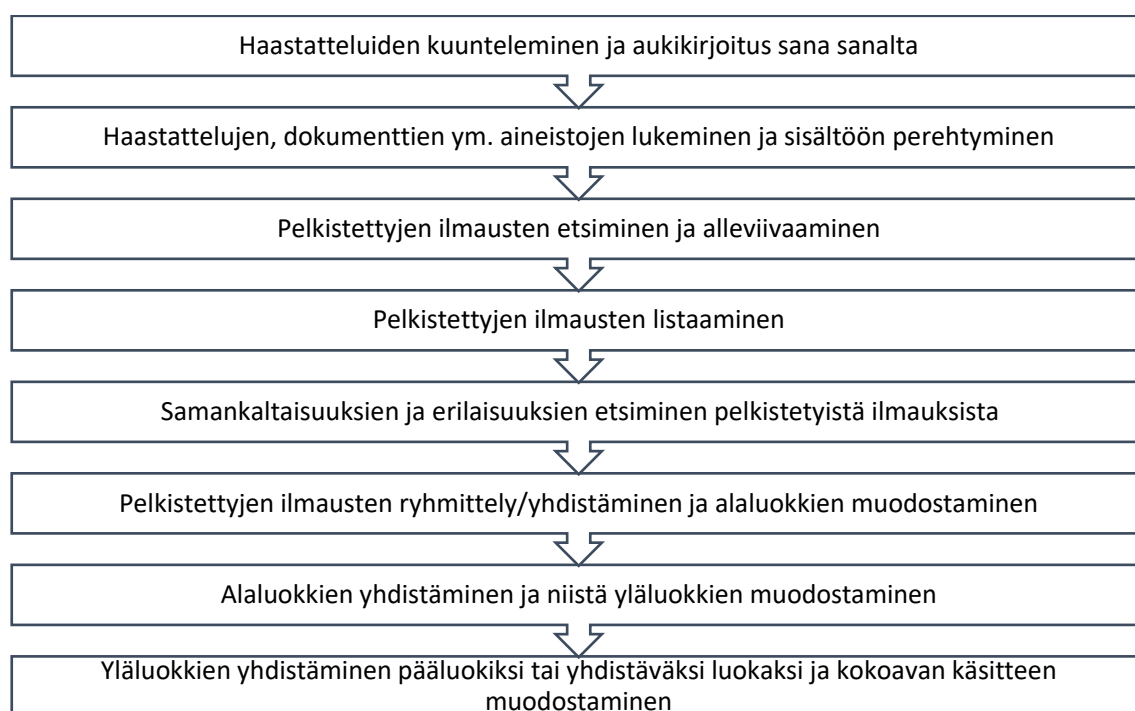
rointia ei tehty keskustelu- tai diskurssianalyysiin tarkoitetulla tarkkuudella erikoismerkkejä käyttäen. Litteroinnissa on pyritty kirjoittamaan puhujien lauseet kokonaisina, mutta jos joku toinen puhuja on selvästi keskeyttänyt lauseen tai siinä on taukoa, ovat nämä äänteet ja tauot pyritty kirjoittamaan ylös litteroituun tekstiin. Haastatteluiden litterointiin käytettiin VLC media player -nimistä ohjelmistoa sekä Microsoft Office Word -tekstinkäsittelyohjelmaa.

3.2.5 Aineiston analyysimenetelmä

Aineiston teemoittelun ja sisällönanalyysin avulla pyritään tuomaan esiin aineiston tärkeimmät ja kiinnostavimmat kohdat. Ennen teemoittelua ja sisällönanalyysiä päätettiin, mikä on kyseisessä aineistossa kiinnostavaa, ja mihin tutkimuskysymyksiin aineiston avulla halutaan saada vastaus. Teemahaastattelua varten työstetystä rungosta kiinnostavaksi nostettiin pääteemojen osiot ”suun kautta annosteltavien lääkemuotojen soveltuvuus eri ikäisille lapsille”, ”lääkkeiden muokkaamisen tarve ennen annostelua”, ”apuainneiden käyttö lääkevalmisteissa ja siihen liittyvät riskit eri ikäisillä lapsilla”, ”personoidun lääkehoidon tarve” ja ”3D-tulostus lääkkeiden valmistusmenetelmänä”. Haastatteluaineistoa analysoitaessa siitä löytyy aina jotakin kiinnostavaa ja ennalta-arvaamatonta (Hirsjärvi ja Hurme 2009). Tämä viiden aiheen kiinnitys tehtiin sen vuoksi, että aineistosta käsiteltäisiin tutkimuskysymyksen kannalta relevantteja asioita. Tämä myös auttaa rajaamaan omaa tutkimusta, sen raportointia sekä auttaa kirkastamaan omaa tutkimuskysymystä.

Litteroidun aineiston sisällönanalyysimuodoksi valittiin aineistolähtöinen sisällönanalyysi. Aineistolähtöinen sisällönanalyysi on analyysimuodoltaan kvalitatiivista, ja siinä ei keskitytä aineiston kvantitatiiviseen eli määrälliseen osuuteen (Tuomi ja Sarajärvi 2018, Hirsjärvi ja Hurme 2009). Koska haastattelu suoritettiin teemahaastatteluna, olisi teorialähtöistä sisällönanalyysiä voinut myös käyttää analyysimuotona (Tuomi ja Sarajärvi 2018). Tällöin ennalta jäsenneily teemahaastattelun haastattelurunko olisi toiminut aineiston käsite- tai luokittelujärjestelmänä. Valmiiksi muotoiltu käsite- ja luokittelujärjestelmä olisi kuitenkin rajoittanut ja poissulkenut aineistosta haastateltavien kautta nousevia teemoja ja aihepiirejä sekä tuonut esiin tutkijan näkökulmaa. Näiden seikkojen vuoksi

aineistolähtöisen sisällönanalyysin katsottiin olevan tutkimuskysymyksen kannalta parempi vaihtoehto. Lisäksi aineistolähtöinen sisällönanalyysi lisää analyysin reabiliteettia ja validiteettia, sillä aineiston teemoittelu ja sitä kautta esiin nousevat pääteemat kertovat tosiasiallisesti mistä haastateltavat loppujen lopuksi puhuivat. Aineistolähtöisen sisällönanalyysin avulla voidaan vertailla teemahaastattelun ennalta jäsenneityjä teemoja sekä aineistolähtöisen sisällönanalyysin avulla saatuja pääteemoja keskenään. Aineistolähtöinen sisällönanalyysi eteni Tuomen ja Sarajärven (2018) kuvaamalla tavalla. Kuva 1. on lainaus Tuomen ja Sarajärven (2018) esittämästä aineistolähtöisen analyysin etenemisestä, ja tehty analyysi noudatti pääpiirteissään kyseistä kaaviota.



Kuva 1. Aineistolähtöisen analyysin eteneminen (Tuomi ja Sarajärvi 2018).

Ennen haastatteluiden koodausta ja teemoittelua litteroituun aineistoon tutustuttiin luki- malla se huolellisesti läpi useaan otteeseen. Tämän jälkeen aineisto koodattiin ja siitä et- sittiin teemoittelun kannalta hyödyllisiä avainsanoja. Koodauksella tässä yhteydessä tar- koitetaan aineistoon tehtyjä jäsenneiteviä merkintöjä kuten numeroita, kirjaimia, sanoja, sanapareja tai alleviivauksia värikynillä (Saaranen-Kauppinen ja Puusniekka 2006). Koo- dauksen avulla tekstistä on helpompi löytää samaa aihepiiriä tai samankaltaisia asioita käsitteleviä kohtia muutamalla silmäyksellä.

Koodauksen jälkeen aineistosta kerättiin tutkimuskysymyksen kannalta kiinnostavimmat sekä tärkeimmät lauseet ylös omaan Word-tiedostoonsa. Kerättyjä lauseita järjesteltiin alustavasti aiemmin asetetun viiden teeman avulla. Ryhmitelyn jälkeen lauseita tiivistettiin ja pilkottiin osiin redusoimalla eli pelkistämällä. Alla Taulukossa 4. on esimerkki haastatteluaineiston pelkistettyjen ilmausten muodostamisesta.

Taulukko 4. Alkuperäisilmausten redusointi eli pelkistäminen.

Alkuperäisilmaus	Pelkistetty ilmaus
"sitte ku tää tuloste on tarkotus syödä niinku kokonaisena, niin mitä sitte kun sen pitäis olla liuosmuotosena nii voiko sen jotenki sitte liuottaa, tai olisko sitte joku kalvo mikä liukenee suussa, tai joku, joku vastaava."	3D-tulostelta toivotaan muokattavuutta 3D-tulosteen tulisi pystyä liettämään tai liuottamaan nesteeseen 3D-tulosteen tulisi liueta suussa
"Ja sit ne makukysymykset, et miltä se maistuu et onko se lääkeaine sit pahanmakusta ja sitten on et solunsalpaajat, hyljintälääkkeet, niinku et ne on haitallisia aineita, et niitten käsittely."	Lääkeaine maistuu annosmuodosta läpi Muokatut annosmuodot voivat olla annostelijalle haitallisia Solunsalpaajien ja hyljintälääkkeiden käsittely tulisi huomioida
"jos on joku, pelkää vaikka joku oraaliliuos nii, isommallekki potilaallekki sitä joutuu sitte antaa aika paljon"	Isolle lapselle annettava liuoksen määrä voi olla joskus todella suuri
"Tietenki jos ne sit on tosi, tosi pieniä niin tiettenki sen nieleminen on sit helpompaa, sellastenkin potilaitten joka ei sentään isoja mollukoita kye, eikä kykene sit pienempää... mut sit se on vaa tietty osa vaan potilaista..."	Pienen valmisteen nieleminen helpompaa Vain tietyllä osalla potilaista nielemisvaikeuksia

Haastatteluaineiston redusoinnin jälkeen siirryttiin aineiston klusterointiin eli ryhmitteilyyn, jonka tarkoituksena on etsiä samankaltaisuuksia ja eroavaisuuksia alkuperäisilmausten sekä pelkistettyjen ilmausten avulla (Tuomi ja Sarajärvi 2018). Samoja teemoja tai aiheita käsittelevät ilmaisut ryhmiteltiin omaan yksittäiseen Word-tiedostoon taulukkomuodossa. Samalla muodostettiin ryhmitellyille pelkistetyille ilmauksille alaluokat. Alla Taulukossa 5. on esimerkki haastatteluaineiston klusteroinnista eli ryhmittelystä.

Taulukko 5. Pelkistettyjen ilmausten ryhmittely sekä alaluokkien muodostaminen.

Pelkistetty ilmaus	Alaluokka
3D-tulostelta toivotaan muokattavuutta Helposti muokattavissa suun kautta annettavaan muotoon Maun muokkaus esim. mehulla Mahdollisuus pakata pieneen tilavuuteen Muokattavuus tilannekohtaisesti	3D-tulosteen muokattavuus
Joskus annoksen muokkaus haasteellista ja vaatii useita työvaiheita Ohjeet muokkaamiseen vaatii selvitystyötä Muokatut annosmuodot valmistuvat hitaasti Potilas ottaa lääkkeen harvoin muokkamattomana Annosmuodon suuren koon vuoksi valmistetta joudutaan muokkaamaan Kaikkia valmisteita ei voi muokata	Valmisteiden muokkaus
Tablettien nieleminen on hankalaa Suussa liukenevat tabletit eivät aina liukene Suurten annosmuotojen ottaminen hankalaa Valmisteen liian suuri koko estää nielemisen	Valmisteen ottaminen
Puhumattomille liuokset Leikki-ikäisille liukenevat, dispergoituvat ja liuokset Kouluikäiset ja isommat tabletit ja kapselit Oltava helposti nieltävissä Sopivan kokoinen valmiste suhteutettuna potilaan ikään	Iästä riippuvainen annosmuodon valinta

Haastatteluaineiston klusteroinnin jälkeen siirryttiin aineiston abstrahointiin eli käsitteellistämiseen, jonka tarkoituksena on muodostaa muokatun aineiston avulla teoreettisia käsitteitä sekä johtopäätöksiä (Tuomi ja Sarajärvi 2018). Abstrahointia voidaan jatkaa niin kauan kuin se aineiston kannalta on mahdollista.

Taulukko 6. Yläluokkien ryhmittelyn avulla muodostettuja pääluokkia.

Yläluokka	Pääluokka
3D-tulostetulle lääkevalmisteelle asetetut vaatimukset	Personoidun lääkehoidon toteuttaminen
Yksilöllisen lääkehoidon tarve	
3D-tulostusta kohtaan olevat ennako- asenteet	
Nykyisten lääkemuotojen asettamat rajoit- teet lasten lääkinnässä	Lääkevalmisteiden soveltuvuus eri ikäi- sille lapsille
Lapsille soveltuvat lääkemuodot	
Potilaan omat kyvyt	
Lääkehoidon toteuttaminen kotona	Lääkehoidon toteuttamisen haasteet
Lääkevalmisteiden yleinen saatavuus	

Aineiston abstrahointia voidaan jatkaa vielä muodostamalla pääluokkien välille yhdistävä luokka. Aineistoa käsiteltäessä pääluokkien välille syntyi vain yksi yhdistävä luokka ”Suun kautta toteutettava lääkehoito lapsilla”. Yhdistävä luokka koostui Taulukossa 7. nähtävistä pääluokista ”Lääkevalmisteiden soveltuvuus eri ikäisille lapsille”, ”Lääkehoidon toteuttamisen haasteet”, ”Lasten lääkintä erikoistilanteissa” ja ”Apuaineiden käyttö valmisteissa”. Yhdistävää luokkaa voidaan käyttää yhtenä kokoavana käsitteenä, sillä se sisältää kaikki pääluokat lukuunottamatta yhtä pääluokkaa, ”Personoidun lääkehoidon toteuttaminen”.

Taulukko 7. Pääluokkien abstrahoinnin avulla muodostettu yhdistävä luokka.

Yläluokka	Pääluokka	Yhdistävä luokka
Nykyisten lääkemuotojen asettamat rajoitteet lasten lääkinnässä	Lääkevalmisteiden sovel- tuvuus eri ikäisille lapsille	Suun kautta toteutettava lääkehoito lapsilla
Lapsille soveltuvat lääke- muodot		
Lääkehoidon toteuttami- nen kotona	Lääkehoidon toteuttamisen haasteet	
Lääkevalmisteiden yleinen saatavuus		
Nenä-mahaletkun tai PEG- letkun kautta tapahtuva lää- kitseminen	Lasten lääkintä erikoisti- lanteissa	
Lääkevalmisteen muok- kaaminen vastaamaan po- tilaan tarpeita		

Lapsille sopimattomia apuaineita	Apuaineiden käyttö valmisteissa	
Ammattilaisten suhtautuminen apuaineisiin		
Eri toimijoiden roolit lääkehoidon toteuttamisessa	Ammattiryhmien roolit	

3.3 Tulokset

Teemahaastatteluissa haastateltiin kahta eri farmaseuttiryhmää, joissa kussakin oli kolme osastofarmaseuttia. Haastatteluihin osallistuneita farmaseutteja oli yhteensä kuusi kappaletta. Farmaseutit osallistuivat työnkuvassaan pääasiallisesti lääkkeiden jakeluun sekä niiden käyttökuntoon saattamiseen. Heidän työtehtävien sisältö oli riippuvaista oman osaston toiminnasta, sillä osastolla saatettiin käyttää vain suonensisäistä lääkitystä potilaiden heikon kunnon ja/tai hoidettavan sairauden vuoksi. Tästä johtuen kaikki ryhmähaastatteluun osallistuneet eivät voineet vastata kaikkiin teemahaastattelussa esiintyneisiin kysymyksiin, jos ne eivät olleet heidän työtehtävien kannalta relevantteja. Haastatteluiden tuloksena taltioitiin kaksi haastattelukertaa, joiden pituudet olivat 49 ja 42 minuuttia. Haastattelujen redusoinnin avulla muodostettuja pelkistettyjä ilmauksia muodostui yhteensä 418 kappaletta. Haastattelun avulla kerättyjä tuloksia käsitellään aineistolähtöisen analyysin avulla muodostettujen pääteemojen kautta. Pääteemoja muodostui yhteensä kuusi kappaletta ja yksi yhdistävä teema muodostui viiden pääteeman välille kuten Taulukosta 7. ilmenee.

3.3.1 Näkemyksiä personoidun lääkehoidon toteuttamisesta

Haastateltavien ennakoasenteet uutta teknologiaa kohtaan olivat pääasiassa positiivisia. Osa haastateltavista kuitenkin pohti teknologian toimivuutta ja tulosteen sisältämää oikeaa lääkeannosta. He myös miettivät, kuka on vastuussa 3D-tulostetun valmisteen laadunvarmistuksesta sekä missä ja kuka 3D-valmisteen oikein tulostaa.

”No mun mielest se kuulostaa kauheen hyvältä, ja se että se on sitte pienessä koossa – –”

”Toi oli kyllä ihan niinku huikeen kuulosta ja näköstä– –”

”...tarkastetaanko se joka valmiste tossa vai miten se sit niinku käytännössä oikeesti toimii?”

”Toimiiko se tekniikka sitte oikeesti et sielt tulee se oikee annos sieltä printeristä?”

”Ja sitte missä ne niinku tulostetaan et oisko se niinku apteekilla vai pystyyks osasto tulostaan sen ite vai niinku?”

3D-tulostettavan valmisteen käytön ehtona oli sen mukautuvuus potilaan tarpeisiin. Haastateltavat painottivat etenkin lääkevalmisteen liuottamisen tai liettämisen tärkeyttä. Valmisteelta toivottiin mahdollisimman neutraalia makua, jolloin maun muokkaaminen potilaalle mieleiseksi olisi mahdollista. Liuottamisen tai liettämisen seurauksena lääkeaineen maku tulee esille, jolloin 3D-tulosteen makua pitäisi siis pystyä muokkaamaan. Usein lapsipotilailla on käytössä nenämahaletku tai PEG-letku, jonka vuoksi kiinteiden lääkevalmisteiden annostelu on vaikeaa ja valmisteita joudutaan muokkaamaan.

”Oisko se sit taas semmonen että sen pystyis esimerkiksi sit sen kalvon liettämään niin että sen pystyy antaan sinne nenä-mahaletkuun— —”

”— — ei ees liukene mihinkää ni, sit sei oo lapsille vastaus ongelmaan. Jos ois joku kalvo, joka sit liukenis vaikka pieneen nestemäärään ja sit sen voisi vaa humpsauttaa.”

”Mulki tuli mielee et onks se joku semmone kielen päälle ja sit se liukenee sinne.”

”— — jossei siin oo mitää, kauheesti mitää makuja niin se saattaa mennä aika helposti.”

”Neutraali olis et, paras vaihtoehto...”

”— —liettämään pieneen tai liuottamaan pieneen määrään vettä tai näin että, tai toki voi olla silleen et jos joku haluaa siihen, et jos on neutraali vaihtoehto olemassa nii sit jos voi käyttää sit jotain vaikka mehua tai näin — —”

”Ainaki se, että mitä pienempi lapsi nii sen useemmin niillon nenämahaletku— —”

Lisähuomiona farmaseutit kommentoivat, että valmiste ei sovellu pienille lapsille, sedatoituille tai tajuttomille potilaille jos sitä ei pystytä liuottamaan.

”— — meilläkin tuolla teholla on aika paljon sellasia potilaita jotka on vauvoja tai sitte on just niinku, taju kankaalla niin sanotusti, niin ei sitte tota, nii ei ehkä voi annostella suun kautta — —”

3D-tulostetun valmisteen kokoon sekä tunnistettavuuteen otettiin molemmissa haastatteluryhmissä kantaa. Valmisteen koko tulisi olla pieni tai säädettävissä, ja sen tiedot pitää olla visuaalisesti luettavassa muodossa. Myös valmisteen pakkaamiseen ja säilyvyyteen

otettiin kantaa. Valmisteen tulisi säilyä huoneenlämmössä ja potilaskohtaisten annosten säilyvyysaika tulisi olla vähintään kolme kuukautta. Varastoon valmistettavien henkilöiden lääkeannosten säilyvyysajaksi toivottiin useamman kuukauden mittaista kestoajaa.

”Tietenki jos ne sit on tosi, tosi pieniä niin tietenki sen nieleminen on sit helpompaa – –”

”Mut et kyl se on aika oleellista, et sit jos on kysymys tommosista klönteistä et ei oo ees mitää painettuu tablettia mistä pystyy kuitenkin näkemällä tietää et, et niinku sitte se tarkistettavuus ja varmistaminen et se on just sen potilaan lääke nii, nii joku semmonen”

”Mut jos noissa on sillai, et vaikka 0,4 milligrammaa on samannäköinen kuin 0,2 milligrammaa, et ne on niinku tulosteena aivan niinku, yks ja sama, nii sitte joku semmonen et, et mistä voi sitten, tai onks se sitte et se on vaan aina hävitettävä jos se ei tiedä et siinä on jotai tunnistamisjuttuja...”

”...vois olettaa että kosteus vaikuttaa näihin niin että oisko se sit se pakkaaminen ja merkitseminen semmonen aika tärkeä juttu tässä?”

”Kyl se niinku, ainaki jonki aikaa täytys huoneenlämmössä kestää”

”Bulkiye useampi kuukausi– –”

”Et se et jos me saatais niinku semmonen helposti annettava, joka säilyy pidempään ku kolme kuukautta– –”

”Mut ehkä potilaskohtasissa nii, mun mielest en mä oo huomannu niissä annosjauheissakaan, missä on sitä kolmea kuukautta nii se on pyöriny ihan hyvin se systeemi ettei niissä oo semmosta ongelmaa tullu.”

Yksi haastatteluryhmistä toi esiin mahdollisuuden tulostaa henkilöitu lääkevalmiste oraaliluvun halkaisijan mukaisesti sopivan muotoiseksi. Tällöin valmiste olisi heti käytettävissä eikä sitä tarvitsisi muokata enää erikseen liuotusta tai liettämistä varten. Valmisteen koko voi kuitenkin olla tämän lähestymistavan rajoittava tekijä, kuten yksi haastateltavista mainitsee.

”Pitäis olla sellasia filterin muotosia mitä voi laittaa...”

”...sit semmonen menis varmaa, jos ei siit tuu kauheen pitkä” Tutkijat esittivät haastateltaville mahdollisuuden yhdistää useampaa eri lääkeainetta samaan tulostettavaan 3D-valmisteseen. Haastateltavat näkivät ideassa hyötyjä sekä haittoja. Haastateltavat nostivat esiin potilaan hoitomyöntyvyyden paranemisen, kun kaikki lääkkeet voi ottaa yhdellä kertaa. Toisaalta kaikki lääkkeet jäivät ottamatta yhdellä unohduskerralla. Lisäksi yhteen tulosteeseen yhdistettävien lääkeaineiden tulisi olla sellaisia, joiden käyttö ja annos on jo

vakiintunut. Eri lääkeaineiden yhdistäminen samaan valmisteeseen ohjaa myös lääkkeiden yhteisvaikutusten ja antoaikojen tarkistamiseen. 3D-tulostettavan valmisteen hinta verrattuna normaaliin teollisesti valmistettuun lääkevalmisteeseen mietitytti haastateltavia.

”Ni se niinkun helpottais ehkä sitä... sitä lääkkeenottoa.”

”Niin no tottakai ku just se et jos yhdellä ottokerralla kaikki menee kerralla ni, sehän lisää hoitomyöntyvyyttä.”

”– – noita elinsiirtolääkkeitä on tossa et niitähän annokset vaihtelee sen mukaan, että mitä on sitte se pitoisuus veressä niin et siinä kohtaa se olis ehkä vähä huono et se yhtäkkiä pitäis vaihtaa koko se niinku koostumus vaan sen vuoks et yks, yhden annos muuttuu...”

”Ja sit tietysti jos unohtaa nii sit kaikki menee niinku, unohdetaan kaikki...”

”Mun mielestä täs vois yhteisvaikutukset hyvin huomioida jo etukäteen et mitä, mitä laittaa mihinkin”

”Nii just se että ei niinku rautavalmisteita ja antibiootteja välttämättä samaan aikaan––”

”Mut mitä toi vaikuttaa sitte taas tabletin hintaan? Et lisääkö toi lääkeku-luja tai vai vähentääkö se että... Sit taas jos niinku annoksen hinta nousee tolla tyylillä nii sithän se taas ei oo hyvä juttu mutta, mutta sitte hyödyt ja haitat täytyy sitte vähä aina niinku...”

”Se täytyy laskea.”

Personoidun lääkehoidon toteuttamiseen sopiviksi lääkeaineiksi ehdotettiin elektrolyyttejä ja suoloja sisältäviä liuoksia, jotka maistuvat yleensä pahalta. Varfariinia ja kortisonia ehdotettiin sopiviksi lääkeaineiksi niiden usein muuttuvan annostuksen vuoksi. Suun kautta annosteltavia i.v. -valmisteita ehdotettiin käytettäväksi 3D-tulostamisessa. Muita terapiaryhmiä, joita haastateltavat ehdottivat olivat sydän- ja kipulääkkeet, solunsalpaajat, kapean terapeuttisen leveyden omaavat lääkkeet sekä runsaan ensikierron metabolian omaavat lääkkeet.

”Mulla tulee varfariini mieleen, siinä voi hyvinki useesti vaihtua annos––”

”...ainaki kipulääkkeet...”

”Kortisoni.”

”ainaki kalium nää liokset maistuu kans, ihan niinku ne kaupalliset valmisteeetki, kuulemma, pahalta.”

”just semmoset missä on jotai elektrolyyttiliuoksia, niin, ne ei niinkun yleisesti ottaenkaan oo hyvän makusia, et on suolaliuoksia.”

3.3.2 Lääkevalmisteiden soveltuvuus eri ikäisille lapsille

Haastateltavat kokivat, että nykyiset annosmuodot helpokäyttöisiä silloin kun annoksen vahvuus on oikea ja potilas kykenee ottamaan annoksen. Lapsille ja etenkin vastasyntyneille sopivimmaksi ja ensisijaiseksi valmistemuodoksi farmaseutit kokivat oraaliliuokset sekä oraalisuspensiot. Niiden annos on helposti säädettävissä eikä annostelu ole esimerkiksi potilaan iästä riippuvaista. Suuremman viskositeetin omaavat liuokset ovat vaikeampia sylkeä ulos suusta. Oraaliliuoksen ja -suspension hoitomyöntyvyys koettiin paremmaksi verrattuna kiinteisiin valmistemuotoihin.

”Mitäs hyötyjä niissä on, löydättekö te hyötyjä näistä nykyisistä valmisteista jos aattelee että vaikka tablettia tai liuosta tai...”

”No niitä on hirveen helppo jakaa.”

”Ja ottaa jos se annos olis sopiva, se olis todella näpsäkkä.”

”Ja suspensio on sinänsä helppo säätää sitä annosta—”

”No varmaan se suspensio on nyt niille ihan pienille semmone aika, aika ensisijainen—”

”— — suun kautta annettuna se oraaliliuoksen hoitomyöntyvyys on niinku paljo suurempi kuin kapseleiden anto, hoitotulokset on niinku parempia, ja ei, potilaat ei oo, ei oo, tuu mihinkää kriisiin siitä —”

Suussa liukenevat ja dispergoituvat tabletit koettiin suhteellisen miellyttäviksi annosmuodoiksi, mutta niiden hoitomyöntyvyys koettiin vaihtelevaksi. Eniten niiden annostelua haittaavaksi tekijäksi koettiin valmisteen paha maku sekä tablettimassan jääminen suuhun, jolloin maku viipyi suussa vielä pitkän aikaa valmisteen oton jälkeen. Valmisteen paha maku voi myös lisätä pahoinvointia tai oksentelua.

”Et just ehkä se maku, se tulee aika useesti esille, niinku et joku maistuu pahalta tai et sit, sitä ei pysty ottamaan ja oksentaminen sitte sitä myötä, et oksentaa sen annoksen...”

” – sit tietysti on niitä liukenevia tabletteja” – ”Niitei saa aina liukenemaa” – ”Sit niis tulee sitte se, ne makuasiat – –”

”Dispergoituvat tabletit tietysti ehkä on suhteellisen miellyttäviä ottaa seki tietysti on hirmu lapsikohtasta,, koska niissä on aina se maku mukana, ja sitte se, että tavallaan se tunne jää kuitenkin siitä suuhun et tai siis semmonen et sulla jää sinne sitä, tota, massaa nii se voi sitte aiheuttaa tietysti vähä haasteita lapsilla.”

Haastateltavien mielestä kiinteiden valmisteiden nieleminen ei ollut potilaan iästä riippuvaista, vaan siihen vaikuttivat lapsen aiemmat kokemukset, sairaus ja vointi. Lapsen sairaus ja yleinen kunto voi vaikuttaa lääkityksen onnistumiseen ja hoitomyöntyvyyteen. Etenkin sellaisilla lapsilla, joiden suun limakalvo on rikki ja he kärsivät kuivasta suusta, lääkkeiden ottaminen on hankalaa. Tällaisissa tapauksissa tulee kiinnittää erityistä huomiota annosmuodon ominaisuuksiin. Potilaan ikä vaikuttaa lääkkeen annostelussa psykologisen ymmärryksen kautta annostelun onnistumiseen.

” – annoskoko on väärä, sitte ylipäättään potilas, että osaako hän niellä tabletin, suostuuko hän nielemään tabletin vaikka osaisi ja pystyykö hän vaikka osais ja haluais – –”

”Ja sit ne makukysymykset, et miltä se maistuu et onko se lääkeaine sit pahanmakusta – –”

” – isommille löytyy ku voi antaa just esimerkiksi kokonaisen tabletin tai kapselin – –”

”Mutta myös vanhemmissa lapsissa on, haasteisiin tulee törmättyä et he eivät osaa niellä tablettia.”

” – onks sil niinku, onks se joku syöpäpotilas, saa sytostaatteja, sillä on suu rikki ja kaikkee muuta, vai onks se joku tyyliin niinku kehitysvammanen tai joku muu semmonen jollon sit jotai muita ongelmia, tai sit se, mik-mikä sen niinku aiheuttaa sen lapsen sairauden et se joutuu ottaan sitä lääkettä. Ja sehän vaikuttaa hoitomyöntyvyyteen ja siihen hoidon toteuttamiseen – –”

” – miten se liukenee sit siellä suun limakalvoilla, riippuu varmaan sit siitä et kuinka hyvä se syljeneritys on ja näin pois päin, koska kuitenkin lääkkeetkin aiheuttaa suun kuivumista – –”

Eri valmistemuotoja vertailtaessa oraaliliuosten ja -suspensioiden käytössä haastateltavien hankalaksi kokemia ominaisuuksia oli kyseisten valmistemuotojen säilyvyys sekä säilytysolosuhteet. Oraaliliuokset ja oraalisuspensiot säilyvät avaamisen jälkeen vain ra-

jallisen ajan ja niiden käyttö edellyttää kylmäsäilytystä. Joskus oraaliliuoksen tai -suspension annostelu epäonnistuu valmisteen pahan maun vuoksi. Lisäksi oraaliliuosten ja -suspensioiden käytössä tulee muistaa tiettyjä asioita, kuten valmisteen ravistelu ennen annostelua. Nestemäisiä valmisteita käytettäessä haastateltavat kokivat lapselle annettavan annostilavuuden olevan kohtuuton suhteutettuna lapsen ikään tai kokoon nähden.

”Ja sit niis suspensioissa on myös ehkä se säilyvyys on semmone pieni haaste.” – ”Se että ne on kylmässä vai, vai se että...” – ”Sekin ja just kaikki tämmöne ravistettavuus...”

”– tokihan kun lapsi on sairas nii ja sit ku se maistuu vielä todella pahalle nii se hehän, siis sylki sitä ulos. No, sitten pystyttiin jatkamaan tällä siirappimaisemmalla vaihtoehdolla eli Y-kauppanimellä nii se taas onnistu, et tavallaan se sylkeminen ei onnistu nii helposti ja sit se makukaan ei ollu nii paha–”

”Eli tavallaan onks niinku ne määrät myöskin sit se ongelma, et sit sitä on niinku paljo sitä nestettä mitä pitäis juoda?” – ”Kyllä joo”

”Jos on joku, pelkäästä vaikka joku oraaliliuos nii, isommallekki potilaallekki sitä joutuu sitte antaa aika paljon.”

Haastateltavat kokivat, että annosmuodon koon ja väärän vahvuuden vuoksi lääkevalmisteita joudutaan muokkaamaan potilaalle sopivaksi. Yleisimpiä keinoja valmisteen muokkaamisessa olivat tabletin puolittaminen tai halkominen pienempiin osiin, kapselien avaus ja sen sisällön sekoittaminen nesteeseen, tablettien murskaus sekä sen sekoittaminen tai liettäminen nesteeseen. Kiinteän valmisteen annostelu lapsille koettiin hankalaksi, ja useimmiten valmistetta muokattiin osaston henkilökunnan tai sairaala-apteekin toimesta. Muokattujen annosmuotojen valmistaminen koettiin hitaaksi ja työlääksi. Lääkevalmisteiden muokkaamiseen ei löydy virallisia ohjeita, jolloin farmaseutit kokivat, että valmisteen muokkaaminen vaatii usein selvittelytyötä. Lapsen sairauteen liittyvä lääkehoito haluttaisiin aloittaa heti, mutta haastateltavat kokivat, että hoidon aloitus viivästyy lapselle sopivan annosmuodon puuttuessa. Haastateltavien mukaan lääkevalmistetta muokattaessa valmisteen sisältämästä annoksesta menetetään aina osa, jolloin muokatun annoksen sisältämästä lääkeaineen osuudesta ei voida olla täysin varmoja.

”– se kapseli ei välttämättä niinku se et se on tupla määrä lääkeainetta ja halutaan vaan puolet siitä”

”– tarvitaan vaan puolikas”

"Etenki jos ne on valtavan isoja jotku tabletit tai kapselit nii ihan, se joskus saattaa paloina mennä paremmin..."

"Ja pystyykö palastelemaan nii on sitte toinen asia"

"– onki semmonen tabletti jota sä et saa puoliks niinku millään et se ei pysy vaa yksinkertasesti kasassa."

"– (Valmiste), jota sitte joudutaan halkomaan neljäsosaan tablettia ja niin pois päin."

"– pienemmille että jos ei oo olemassa esimerkiks jotai suspensiota nii eikä vaikka pystytäkään tekemään annosjauheita, et nii sit pitää alkaa jo keksimään kaikkea, kaikkennäköstä että... et saa, saa sitte annettua sen lääkkeen –"

"– ainaki teho-osastolla tarvitaan välillä, aika nopeestikki se lääke, ja se ei iha heti valmistu, joku, vaikka annosjauhe tai saati se suspensio ei välttämättä iha heti tuu, tuu ja sitte se on niinku, se tietty, vahvuus jota ei voi säädellä etenkin varsin jos se on sitä, se annosjauhe nii siit se on sitä yhtä vahvuutta –"

"– kapselin ottaminen pienelle lapselle on vaikeeta, se on, jotenka tehdään oraaliliuoksia, jotka sit taas on kauheen työläitä, ja ei oo takeita koska seki tehdään niinku sillee, eikö seki tehä kans vähä niinku liettämistyyllillä ja ravistellaan ja sitte suodatetaan ja mitä kaikkee siin niinku tehdään... Et pitääkö se sisällään sit loppujen lopuks kuitenkin niinku sen määrän sitä lääkeainetta mitä sen pitäis pitää sisällään."

"– usein lietetään niin että tabletti laitetaan perusruiškuun ja sinne imastetaan neste joukkoon, ja sit siellä on sit se koko määrä, mut jos tää joudutaan liettämään johonkin erikseen lääkekippoon, siin on aina lisää työvaiheita ja sit siit annoksesta saattaa osa jäädä hukkaan."

"Ikävä kyllä nääkin aina välillä eri tavalla, siellä on dispergoituvia tabletteja pistetty puoliksi ja näinpoispäin, että eihän sitä pysty takaamaan et mikä se on se oikea lääkeannos on sitte ollu minkä se potilas sitte saa –"

"Monesti ne hoidot haluttais alkaa niinku samantien et sit ne viivästyy sen takia kun ei saada sitä lääkeainetta."

3.3.3 Lääkehoidon toteuttamisen haasteet

Haastateltavien mukaan lasten lääkinnässä käytettävät erityislupavalmisteet ovat heikomin saatavissa, kun potilas kotiutuu ja lääkkeiden hankinta siirtyy avoapteekkeihin. Osa sairaalassa käytettävistä valmisteista voi olla sairaala-apteekin itse maahantuomia, jolloin

valmistetta ei todennäköisesti voi tilata avoapteekkiin. Tällöin sairaala-apteekki jää ainoaksi lääkkeiden hankintakanavaksi, joka voi olla vaikeaa, jos potilas asuu kaukana kyseisestä sairaanhoitopiiristä. Farmaseuttien mukaan lääkkeiden geneerinen vaihto sotkee potilaan lääkitystä kotiooloissa, ja samasta lääkeaineesta voi olla useampaa eri reseptiä eri kauppanimellä. Lapsille suunnattu nestemäinen oraalivalmiste voi olla hinnaltaan moninkertainen kiinteään valmisteeseen verrattuna, joka vaikuttaa myös taloudellisesti lääkeshoidon toteuttamiseen.

”Ja sit se et ku pitäis antaa se neljäsosa, ja sit oli ku se, että kun mennään jo semmoselle tasolle että saaks sitä kotiooloissa enää niinku tasesti, nii siit pitäis siirtyä siihen kalliiseen (kauppanimi)-oraaliliuokseen joka maksaa niinku.... Satasen pullo ku toinen maksaa vaa muutaman kympin.”

”Sit on myös tietysti tää saatavuusasia, että meillä on paljo erityislupavalmisteita täällä aika helpostikin saatavissa, nopeasti hankittavissa, mutta se ei välttämättä oo sitte ku mennään tonne perifeeriaan, sinne omaan pikku apteekkiin, ni se ei oo ollenkaan näi vaa sit se valmiste voi siinä vaihees vaihtua.”

”Joskus varmistellaan etukäteen apteekkiin soittamalla, että löytyykö ja jos ei löydy niin mitä tehdään, annetaan lääkkeitä mukaan ja...”

”Niin no siis sehän erityislupavalmisteisihan se ei oo niin suuri ongelma sillon ku on, esimerkiks ku tulee joku Tamron tai Orionin maahantuoma ja- ja niinku niiden kautta saatava erityislupavalmiste sitä todennäköisesti saa, mut sit ku on just näit niinku et esimerkiks (sairaala-)apteekki tuo ite maahan...” ”...ja sitte sitä valmistetta ei saakkaan...” ”...et sit joutuu antaa varsinki niitä valmisteita sitte niinku potilaalle mukaan kotiin ja sit ne hakee täältä niitä lisää.”

”Onhan se siinä mielessä, koska kyl se viileesäilytys on jo sitte ongelmallinen, jos aattelee et ylipäätänsä se, että sä lähet täältä ja matkustat jonnekkii toiselle puolelle Suomee, jos se on he-herkkä se valmiste, nii ni jo se aiheuttaa ongelmia.”

”-- sitte on paljo tilanteita et ”ai tääl menee tämmöne pilleri, tää on ihan eri näköne ku kotona” eli tää geneerinen vaihto, sotkee kyllä hyvin paljon niinku tätä kuvioo ja voi olla erilaisia reseptejä samasta lääkeaineesta että...”

Haastateltavat toivat esiin myös riittävän ohjeistuksen tarpeen lääkeshoidon toteuttamisessa kotona. Lapsen vanhemmilla ei välttämättä ole aiempaa kokemusta tai taitoja lääkevalmisteiden muokkaamisesta sopivaan muotoon. Ohjeistuksessa tulisi kiinnittää huomiota riittävän ymmärtämisen tasoon niin valmisteen muokkauksessa kuin annostelijan itsensä suojaamisessa haitalliselta lääkeaineelta. Kotona muokattavat lääkeaineet voivat

olla esimerkiksi solunsalpaajia tai elinsiirtolääkkeitä, jotka ovat lääkkeen annostelijalle haitallisia.

”– on niinku ohjeistettu tarpeeksi riittävästi, että se osataan tehdä, osataan ottaa sitte vaikka tabletti, puolittaa tai laittaa neljäsosaan et se on varmasti...” – ”Murskata ja liettää ja...” – ”tiedetään myös siellä (kotona) sitte että on ohjeistettu ja näytetty.”

”Ja se että jos se onki viel jotai käyttäjälle haitallista et sä joudut kuitenkin tekeen sen kotona, et sä suojaat myös ittes sitte – – ”

Haastateltavat kokivat, että sairaala-apteekin lääkevalikoiman hankintamenettelystä johtuvan kilpailutuksen vuoksi käytännön työssä toimivaksi havaittu valmiste saattaa muuttua toiseen generiseen valmisteeseen, jonka annostelu potilaalle ei enää onnistukaan samalla tavalla kuin ennen. Tämä hankaloittaa työtä osastolla, sillä uuden valikoiman ulkopuoliselle valmisteelle tulee hankkia poikkeuslupa, ja valmistetta tilattava aina erikseen sairaala-apteekkiin.

”– mitä meil on tullu nii on sit just se et jotain ei saakkaan apteekista jotain biologista valmistetta tai joku (kauppanimi) joku, että sitä ei oo saatavana – – ”

”Et se et tulee niinku, tää ongelma et pitää saada viis milligrammasesta (lääkeaineesta) kaks ja puol milligrammane ja se tabletti ei, sä et vaa saa sitä...” ”...se on iha, joskus täälläki ku vaihtuu nii huomaa, että ei meekään enää niinku ennen.”

”Sit pitää hakee se vanha valmiste ja hakea sille...” – ”Tehä jotain...” – ”Joo... Poikkeuslupa sille.”

3.3.4 Lasten lääkintä erikoistilanteissa

Haastateltavat kertoivat enteraalisen ravitsemusletkun kautta toteutettavasta lääkehoidosta sekä siihen liittyvistä ongelmista. Nenämahaletkun tai PEG-letkun käyttöön tarkoitettuja välineitä on useita erilaisia eivätkä ne kaikki ole välttämättä yhteensopivia keskenään. Farmaseutit toivat esiin lääkehoidon toteuttamisen haasteita etenkin tilanteissa, joissa letkun kautta annettavia lääkkeitä on useita. Eri lääkkeiden annostelun välillä letku on huuhdeltava, ja kun kyseessä on pieni potilas, voi hänen mahalaukkunsa täytyä hyvinkin nopeasti nesteestä.

(”Mites sitte toi, toi annostelu nenämahaletkuun tai PEG-nappii, teilläki varmaan on niitä, niitäkin niin tota.... Mitäs siihen liittyy?”)

”Niihin ainakin vähän välineet se, kun on monenlaista, erilaista, mikä sopii mihinkin ja millä adapterilla.”

”Sit nenä-mahaletkuissa ja tämmösissä se määrä ei oo niin suuri...” ..kuitenki sä joudut sit huuhtoo, mut jos se potilas ottaa sen nesteen suun kautta nii jos ne on hirveitä määriä nii ei se oo kauheen mielekästä.”

”Semmosia kahdesti päivässä nii se nesteen määrä voi olla aika isokin mikä sitte loppujen lopuks plus kaikki muut nesteet ni...”

”Mut tietysti jos se on nenä-mahaletkupotilas ni silloin pitää miettiä et miten useesti niitä lääkkeitä menee ettei se vatsa täyty nii paljo et se rupee tuleen takasinpä...”

Haastateltavat toivat esiin, että enteraaliseen ravitsemusletkuun annosteltaessa kiinteitä lääkevalmisteita joudutaan yleensä muokkaamaan nestemäiseen muotoon. Haasteita esiintyy etenkin sellaisten valmisteiden kohdalla, joiden muokkaamiseen ei löydy aiempaa tietoa tai jotka ovat haitallisia. Etenkin solunsalpaajien ja elinsiirtolääkkeiden kohdalla annosmuoto on suunniteltu suojaamaan sekä käyttäjää että annostelijaa lääkeaineen haitallisilta vaikutuksilta.

”...noita solunsalpaajia selviteltiin just, että miten nenämahaletkuun annetaan, mut loppujen lopuks kävi niin hyvin että potilas sit kuitenkin sen suostui ottamaan ni välttyttiin sit näiltä liuotteluilta.”

”Meillähän oli esimerkiks se en-ensimmäinen sytostaatti millä me ruvettiin liettämään kapseleita, X:n kanssa sitä niinku tehtiin oh-ohjeiden mukaan mitä-mikä oli (lääkeyritys) ohj—off-label-ohje et miten se voidaan mennä mahaletkuun antaa ja sulateltiin ja ravisteltiin ja lietettiin – –”

Farmaseuttien mukaan valmisteiden liettämiseen tai liuottamiseen yleisimmin käytetty neste on vesi. Jos lääkeaineen pahaa makua tarvitsee peittää, käytetään useimmiten mehua tai mehutiivistettä. Vastasyntyneille ja imeväisille käytetään veden tai mehun sijasta maitoa tai maidonkorviketta. Liuottamisessa tai liettämisessä pyritään käyttämään pienintä mahdollista nestetilavuutta. Useampi haastateltava toi esiin potilaan lempijuoman käytön lääkkeenannossa: sitä tulisi välttää, sillä pahan makuinen lääkeaine voi pilata makukokemuksen.

”Meillon ainaki niitä pillimehujä aika paljon käytössä, mun mielestä just määrät nii melkee nii pieneen ku se saadaan menemään, mut mitä vähemmän nii sen parempi.”

”Veteen yleensä sitte.”

”Meillä pääsääntöisesti on varmaa just se että, oisko, jos pitää murskata nii se panna varmaa niinku pieneen määrään vettä tai sitte niinku just se et jos se on tosi pahan makune nii sit vahvaa mehutiivistettä.”

”...ja sit jos tarvii liettää nii yleensä just makeaan mehuun tai veteen, mut on myös niel-pieniä lapsia, että ne ei käytä vielä ravintonaan mitään muuta ku maitoa tai maidon korvikkeita nii sithän se menee sen sekaan se lääkeaine.”

”Vähä vaihtelee, että millä kukakin on sit suostunu sen lääkkeen ottaan, mut vissiä et ei sit suosita, ei sitä lempimehua ettei pilata sitä sillä lääkkeenotolla.”

Yleisimpinä valmisteiden muokkauskeinoina haastateltavat toivat esiin valmisteen murskaamisen, puolittamisen tai liettämisen. Gelatiinikapselissa olevien rasvaliukoisten lääkeaineiden liettäminen voi olla hankalampaa, sillä kapselikuori tulee liuottaa ennen rasvaliukoisen lääkeaineen sekoittumista rasvafaasiin. Valmisteiden muokkaamisessa käytetty perusväline on oraaliruisku.

”Varmaa sit se murskaaminen, puolittaminen, ja liettäminen...”

”–gelatiinikuoreessa kapseli nii siitä piti sit letkuun saada annettua, nii ei ollu muuta vaihtoehtoa ku sitte lämpimällä vedellä liuotella se kuori siitä pois ja se öljy oli siinä sit et se rasvaliukosen lääkeaineen toivon mukaan sieltä nappaa mukaansa sitte et sen saa annettua.”

”Pyritään käyttämään joka paikassa oraaliruiskua – –”

”Ja se liettäminen on toinen, että usein lietetään niin että tabletti laitetaan perusruiskuun ja sinne imastaan neste joukkoon – –”

”...yleensä se on viiden millin ruisku, mut se ei oo täynnä nestettä, et siel on ehkä joku, vähä riippuu potilaast, kahest neljään millii...”

3.3.5 Apuaineiden käyttö valmisteissa

Apuaineista laktoosin ja mikrokiteisen selluloosan aiheuttamat ongelmat tulivat esiin molemmissa haastatteluissa. Haastateltavien mukaan laktoosi ei pieninä määrinä aiheuta ongelmia, mutta herkimmille potilaille se saattaa aiheuttaa oireita etenkin suurina määrinä. Mikrokiteinen selluloosa aiheuttaa ongelmia annosteltaessa lääkkeitä nenämahaletkun tai PEG-letkun kautta. Oraaliliuoksissa käytettävät sokerialkoholit voivat aiheuttaa suurina määrinä laksatiivista ripulia, mutta osassa tapauksista tämä vaikutus on jopa toivottavaa.

” – laktoosi on aina semmonen niinku et, määrät on pieniä mutta sit taas on potilaita jotka on hyvin herkkiä... ”

” – se laktoosi niinku siinä mielessä jos on pieni lapsi ja ei siedä sitä ja sit paljo lääkkeitä nii sit sieltä voi ehkä tulla niit ongelmia – – ”

” – jos on joku mikrokiteinen selluloosa ni sit ne letkut tukkeutuu ja... ”

” – semmosia sokeripohjasia, tavallaan laksatiivisia ne, ne suspensioaineet nii sit jos se määrä kasvaa et pitää antaa enemmän nii kylhän se tietysti sit myös niinku vatsallekki et sitte... voi se vaikuttaa siihen... kun annos kasvaa ja joutuu sitä enemmän... ” – ”Meillä se taitaa olla vaan suotavaa.” – ”Suoli toimii paremmin.”

Apuaineista potilaille haitallisia farmaseuttien mukaan ovat alkoholit ja erityisesti etanoli, propyleeniglykoli sekä eri säilöntäaineet. Joillakin potilailla saattaa olla erilaisia apuaineallergioita, jolloin esimerkiksi valmisteen sisältämät aromit ja makuaineet voivat aiheuttaa oireita.

” – tietysti mikstuuroissa etanoli tai siis alkoholi yleensä, propyleeniglykoli... Mitäs näitä nyt on, parabeenit... ”

”No tietysti noi et jos on liikaa alkoholia siinä, et tietysti se sit aina riippuu et miten se lääkeaine liukenee et jos se tarvi alkoholia mut se on sitte lapsille haitallista – – ”

”Nii ja sit sä mainitsit ne säilöntäaineet... ” – ”Säilöntäaineet” – ”Säilöntäaineet, nii justiin.”

” – ne on hankalia ku lähetään tabletista alkaen jauhamaan ku /sitrusaromi on aika monessa – – ”

”...on-on tämmösiä apuaineallergioita, nii sit ne ei sovi sen takia.”

Farmaseutit eivät kokeneet muun hoitohenkilökunnan kiinnittävän erityistä huomiota valmisteissa käytettäviin apuaineisiin. He ovat saaneet apuaineisiin liittyviä kysymyksiä vaihdellen. Kun kyseessä on ainoa markkinoilla oleva lääkevalmiste, on valmistetta käytettävä apuaineiden tuomista haittavaikutuksista huolimatta.

”Kysyyks lääkärit tai hoitajat teiltä niistä apuaineista? Onks ne niinku semmonen... ” – ”Todella vähän” – ”Ehkä ne ei kiinnitä siihen... ” – ”No multa on kysytty”

”Jotenki meillä ainaki huomaa, et jos on näitä kaupallisia valmisteita missä sit on vaikka mitä nii kyl se sit jos se on se ainoa valmiste nii kyl sitä sitte aika suvereenisti annetaan... ”

3.3.6 Ammattiryhmien roolit

Farmaseuttien mukaan he tekevät yhteistyötä osaston lääkäreiden sekä hoitajien kanssa. Yleisimmin farmaseutti ottaa kantaa, mitä lääkemuotoja on saatavilla tai mikä olisi paras mahdollinen valmistemuoto lääkehoidon toteuttamiseen. Farmaseuttien mukaan heidän työnkuvansa liittyy yleensä lääkkeiden jakamiseen tai lääkkeen annostelun valmisteluun. Yksi haastateltava koki, että yhteistyötä tehdään useimmiten hoitajan sekä farmaseutin välillä. Eri ammattiryhmien välistä viestintää ei koettu toimivaksi, sillä farmaseutti ei esimerkiksi kuule annostelun epäonnistumisesta tai annostelun kannalta hankalista valmis-teista.

”– farmaseutti ehkä voi ottaa siihen sillee osaa että voi kertoa että onks siitä olemassa mitää näitä erilaisia muotoja... mitä ois helpompi ottaa.”

”– muutosehdotukset tulee herkästi farmaseutilta, jos tähän on päädytty että tää ei oo se, jotenki ei oo sopiva, että kyllä meen lääkärille sitte ehdotamaan voisko täs mieltää jotain muuta vaihtoehtoa.”

”Tulee mieleen et aika usein tää on tämmönen hoitaja-farmaseutti -keskustelu.”

”– Mulla on ennemminki, itte vaan siellä, mä pikemminkin vaan jaan sen siihen ruiskuun et enhän mä sitte tiedä kun se annetaan potilaalle, tiedä että joutuuko ne sitte vaikka hyväks lykys vaihtamaan sen annoksen ruiskusta toiseen ennen ku ne saa sen annoksen annosteltua, nii eihän se viesti minulle sitte enää kantaudu – –”

Haastateltavien mukaan lääkäri keskittyy potilaan hoidossa lääkevalmisteen määräämiseen. Yleisimmin lääkäri kontaktoi muita ammattiryhmiä, jos potilaan lääkehoidon toteuttamisessa on ilmennyt ongelmia. Farmaseuttien ja lääkäreiden välinen yhteistyö liittyy useimmiten oikean annosmuodon valintaan.

”Lääkäri mieltii varmaa sitä annosta lähinnä...” ”...et miten hän haluais antaa ja sitte me (farmaseutit) mietitään että mitä me kyetään tarjoamaan, et mikä on se valmis muoto ja sitte siinä sumplitaan et miten, kuinka lähelle sitä päästään.”

”Ei niinkään lääkäri, jos se ei oo joku vastaanottokäynti missä tulee ilmi että lapsi ei ole käyttänyt lääkettä koska hän ei syö sitä...”

”Lääkäri tietää sit vähä niinku siitäki toivottavasti että, että mitä on määräämässä– –”

Haastateltavien mukaan hoitaja on eniten potilaan kanssa yhteydessä, jolloin lääkehoitoon liittyvä käytännön tieto tulee parhaiten tämän ammattiryhmän kautta.

”Hoitajat siellä tietää sen käytännön sitte, että mitä laps pystyy ottamaan, nii edespäin. Ja monesti seki selvii taas kokeilemalla...”

”– hoitajahan siin on kaikkein eniten sen potilaan kans sil-niinkun niissä tilanteissa tekemisissä, joka pystyy välittämään sitte sen tiedon...”

”Paras informaatio tulee niinku sieltä.” (hoitajalta)

Haastateltavat peräänkuuluttivat myös kaikkien ammattiryhmien välistä yhteistyötä. Osastolla toimivien henkilöiden roolit ovat hyvin erilaisia, ja parhaiten pysytään kartalla kun kaikkien ammattiryhmien välinen viestintä toimii.

”Onks se yleensä niin että se on aina niinkun yhteistyössä kaikki ammattiryhmät sitte?” – ”Mieluusti” – ”Toivottavasti” – ”Pakko kai se on, ei se farmaseutti kuitenkaan sitä lääkettä itse anna sille potilaalle eikä määrää sitä lääkettä– – ”

3.4 Pohdinta

3.4.1 Tutkimustulosten tarkastelu

Tutkimuksen tulosten mukaan **haastateltavien ennakoasenteet uutta teknologiaa kohtaan olivat pääasiassa positiivisia**. Haastateltavia mietitytti teknologian toimivuus käytännön työssä sekä valmistettavan 3D-tulosteen laadukkuus. Haastateltavat toivat runsaasti esiin 3D-tulosteen kehityksen kannalta tärkeitä ominaisuuksia, joista **eniten korostui valmisteen muokattavuus potilaan tarpeiden mukaisesti**. Kiinteän valmisteen annostelun mahdollistamiseksi joudutaan turvautumaan valmisteen muokkaamiseen, jotta annostelu lapsille onnistuisi. Tämä johtuu joko lääkevalmisteen sisältämästä liian suuresta annoksesta tai annosmuodon toimimattomuudesta käytännössä. Haastateltavat toivoivat, että 3D-tulostettu valmiste pystyttäisiin liuottamaan tai liettämään helposti neste-mäiseen muotoon. Valmiste ei mielellään saisi maistua miltään tai maku olisi neutraali, sillä lapsien makumieltymyksien välillä on eroja. Tarvittaessa tulosteen makua voisi muokata esimerkiksi mehutiivisteen tai aromiaineiden avulla. Valmisteen säilytysolosuhteiksi toivottiin normaalia huoneenlämpöä, ja pakkausmerkinnät toivottiin olevan visuaalisesti helppolukuisia.

Innovaatioiden diffuusio -teorian näkökulmasta tarkasteltuna terveydenhuollon ammattilaiset voisivat lukeutua aikaiseen enemmistöön tai myöhäiseen enemmistöön (Rogers

2003). Uudet innovaatiot ovat monesti niiden keksimisvaiheessa vielä liian kalliita, jotta ne voitaisiin adoptoida aikaisessa vaiheessa esimerkiksi julkisen terveydenhuollon käyttöön. Innovaatioiden adoptaatioryhmiä tarkasteltaessa tulee ottaa huomioon vielä innovaation keskeneräisyys, sillä innovaattorit ja aikaiset adoptoijat usein osallistuvat uuden teknologian kehitykseen rahoittamalla ja antamalla palautetta teknologian toimivuudesta (Rogers 2003). He siis osaltaan vaikuttavat innovaation kehitykseen omilla toimillaan. Innovaatioiden diffuusio -teorian näkökulmasta julkinen terveydenhuolto sekä sen sosiaaliseen systeemiin kuuluvat jäsenet voidaankin nähdä aikaisena ja/tai myöhäisenä enemmistönä tai jopa vitkastelijoina.

Tutkijat esittivät haastateltaville **mahdollisuutta yhdistää useampaa eri lääkeainetta samaan tulostettavaan 3D-valmisteseen**. Tämä idea herätti haastateltavissa sekä myönteisiä että lievästi kielteisiä mielipiteitä. Pääasiassa innovaation vastaanotto oli kuitenkin myönteistä. Usean eri lääkkeen yhdistämisen hyötynä nähtiin hoitomyöntyvyyden paraneminen sekä lääkkeenoton helppous, kun kaikki valmisteet voi ottaa kerralla. Haastateltavia kuitenkin pohditutti yhdistelmätulosteen hinta verrattuna esimerkiksi normaalisiin teollisesti valmistettuihin lääkevalmisteisiin verrattuna.

Tutkimusten mukaan lasten taipumus torjua pahoja makuja johtuu heidän luontaisesta taipumuksesta suojata itseään toksisilta myrkyiltä sekä alkaloideilta (Beauchamp ja Mennella 2009). 3D-tulostettujen valmisteiden maun muokkauksessa kannattaisikin käyttää hyväksi lasten synnynnäistä taipumusta pitää suolaiselta, makealta sekä rasvaiselta maistuvista mauista (Birch 1999). Valmisteen maku- ja aromiaineita valittaessa tulisi huomioida lasten ympäristössä ja kulttuurissa normaalisti esiintyviä makuja, sillä näitä makuja ja aromiaineita esiintyy normaalisti myös äidin ruokavaliossa (Schaal ym. 2000, Mennella ja Beauchamp 2008). Makujen oppiminen tapahtuukin jo ennen syntymää sekä syntymän jälkeen rintaruokinnan kautta (Mennella ja Beauchamp 2008).

Farmaseuttien kokemuksen perusteella **lapsille ja etenkin vastasyntyneille sopivimmat valmistemuodot** ovat nestemäiset valmisteet kuten oraaliliuokset tai -suspensiot. Valmisteen käytön edellytys on sen mahdollinen liuotettavuus tai lietettävyys nestemäiseen muotoon. Nestemäisiä annosmuotoja käytettäessä annoksen säädettävyys on helpompaa kiinteisiin valmisteisiin verrattuna. Suussa liukenevien ja dispergoituvien tablettien hoitomyöntyvyys koettiin vaihtelevaksi, ja annostelua hankaloitti valmisteen paha maku.

Kiinteitä oraalivalmisteita käytettäessä haastateltavat eivät kokeneet potilaan ikää merkittäväksi tekijäksi vaan annostelun onnistumiseen vaikutti pikemminkin potilaan aiemmat kokemukset lääkemuodosta, sairaus sekä yleinen kunto. Tuloksia yleistettäessä tulee kuitenkin ottaa huomioon lapsen ikä psykologisen ymmärryksen näkökulmasta. Lääkettä antaessa lapsen tulee olla riittävän vanha, että hän ymmärtää miksi lääkettä pitää ottaa.

Haastateltavat kokivat, että **annosmuodon koon ja väärän vahvuuden vuoksi lääkevalmisteita joudutaan muokkaamaan** potilaalle sopivaksi. **Yleisimpiä keinoja valmisteiden muokkaamisessa** olivat tabletin puolittaminen tai halkominen pienempiin osiin, kapselien avaus ja sen sisällön sekoittaminen nesteeseen, tablettien murskaus sekä sen sekoittaminen tai liettäminen nesteeseen. Haastateltavien mukaan valmisteiden muokaus ja selvitystyö viivästyttää lääkehoidon aloitusta. Haastattelussa ilmi tulleet muokauskeinot ovat samoja, joita Hepojoki (2008) on tuonut ilmi omassa pro gradu -työssään. Hepojoen (2008) mukaan tabletteja muokataan puolittamalla tai pilkkomalla niitä osiin, murskaamalla niitä jauheiksi. Lisäksi kapselita avattiin, annosjauheita jaeltiin tai yhdistettiin pienempiin tai suurempiin annoksiin sekä liukenevia tabletteja liuotettiin nesteeseen joillain osastoilla.

Møllerin (2014) sekä Kilcastin ja Cleggin (2002) tekemien tutkimusten mukaan ruoan tekstuuri havainnoidaan rakeisena tai karheana, jos partikkelikoko on yli kolme millimetriä. Tekstuuri havainnoidaan sileänä, jos yleinen partikkelikoko 1-3 mm välillä. **Maun lisäksi annosmuodoissa tulisin kiinnittää huomiota tekstuuriin**, sillä vastasyntyneiden nieluheijaste voi herkästi aiheuttaa oksennusrefleksin tai annoksen sylkemisen ulos suusta (Batchelor 2014). Pediatristen potilaiden nielemisrefleksin sekä suuontelon anatomian ollessa erilainen aikuisiin verrattuna, keskosille ja vastasyntyneille sopivin valmiste on oraaliliuos (Lau ym. 2000, Ernest ym. 2007). Haastateltavien esiintuomat havainnot annosmuotojen sopivuudesta eri ikäisille lapsille ovat myös yhteneväisiä tutkimustulosten kanssa.

Valmisteiden liettämiselle tai liuottamiselle on eniten tarvetta silloin, kun potilaalla on enteraalinen ravitsemusletku ja kun potilas on tajuton tai sedatoitu. Haastateltavien mukaan valmisteiden liuottamiseen tai liettämiseen käytetään yleisimmin vettä. Tilanteen mukaan voi tarvittaessa käyttää mehua, mehutiivistettä, maitoa tai maidonkorviketta.

Käytetyn nesteen määrä pyritään pitämään mahdollisimman pienenä. Valmisteiden muokkaaminen koettiin hankalaksi niissä tilanteissa, joissa ei ollut riittävän selvää ohjeistusta. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia Hepojoen (2008) tutkimustulosten kanssa. Tässä tutkimuksessa sairaanhoitajien mukaan yleisimmät väliaineet annosjauheiden liuotuksessa olivat maito tai vesi sekä tilanteen mukaan mehu, jogurtti, ruoka, keittosuola tai sokeriliuos. Käytetty nestetilavuus oli mahdollisimman pieni, vaihdellen 1-5 millilitraan.

Keskosten ja vastasyntyneiden **heikoman nielemisrefleksin sekä nieluheijasteen vuoksi näiden potilasryhmien lääkintä on järkevintä toteuttaa nenämahaletkun kautta** (Lau ym. 2000, Ernest ym. 2007). Enteraalisen ravitsemusletkun kautta tapahtuvassa lääkinnässä tulisi kuitenkin kiinnittää huomiota keskosten ja vastasyntyneiden hitaampaan vatsalaukun sekä suoliston toimintaan. Alle 31:n viikon ikäisillä keskosilla maha-suolikanavan toimintaa säätelevä neurohormonaalinen järjestelmä on vielä keskeneräinen, jolloin vatsalaukun tyhjeneminen on pitkittynyt. Lisäksi vatsalaukun lihaskerros on ohuempi aikuisiin verrattuna, mahanportin tonus on vielä heikosti kehittynyt sekä suolensisäinen motiliteetti on erittäin alhainen (Deren 1971). Ensimmäisten elinpäivien aikana vastasyntyneen vatsalaukun koko on 5-8 millilitraa, ja se suurenee ensimmäisen elinvuoden aikana 30-50 millilitran kokoiseksi (Shakhnovich ja Abdel-Rahman 2014). Ensimmäisen elinvuoden aikana vatsalaukun koko on 150-180 millilitraa. Vastasyntyneen ja taaperoikäisen vatsalaukun koko tulisi siis ottaa huomioon erityisesti nenämahaletkun tai PEG-letkun kautta toteutettavassa lääkinnässä. Useiden lääkkeiden annostelun välillä letkun huuhtelu lisää lääkkeen annosteluun käytettävää nestemäärää, puhumattakaan muista päivän aikana nestemäisenä annettavasta ravinnosta. Nuorten lasten lääkinnässä alle 5 millilitran tilavuudet ovat suositeltavia (Ivanovska ym. 2014). Nestemäisissä oraalisisissa valmisteissa oikean annoksen mittaaminen, mittaustarkkuus sekä riittävän pieni annosmäärä ovat yleensä ongelmallisia (EMA 2005, EMA 2012, WHO 2012). Liian suurta nestemäärää käytettäessä vatsalaukun tyhjeneminen sekä vatsalaukun tonus voivat olla liian heikkoja suurten nestemäärien käsittelyyn, jolloin annosteltu neste oksennetaan ulos. Farmaseuttien haastatteluissa esiin tuomat havainnot olivat osaltaan yhdenmukaisia tutkimustulosten kanssa.

Tässä tutkimuksessa farmaseutit kokivat **lääkkeiden vaihtelevan saatavuuden haasteelliseksi lääkehoidon toteuttamisen kannalta**. Useimmat lapsilla käytettävistä valmisteista ovat erityislupavalmisteita, joilla voi olla heikompi saatavuus normaaleihin reseptivalmisteisiin verrattuna. Lisäksi geneerinen vaihto eli lääkevaihto sekoittaa lääkityksen toteuttamista kotiooloissa. Kotoutumisvaiheessa potilaan läheiset joutuvat ottamaan lääkityksen hallinnan omalle vastuulleen, jolloin on tärkeää kiinnittää huomiota ohjeistukseen sekä läheisen riittävään ymmärryksen tasoon valmisteen muokkaamisessa. Haastateltavien mukaan sairaala-apteekin lääkevalikoiman kilpailutus hankaloittaa työtä osastoilla, kun toimiva valmiste vaihtuukin toiseen.

Haastattelussa farmaseutit **tunnistivat yleisimpiä haittoja aiheuttavia apuaineita**. Nämä apuaineet olivat laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, alkoholi, sokerialkoholit, propyleeniglykoli sekä säilöntäaineet.

Osa apuaineiden aiheuttamista haitoista johtuu lapsen riittämättömästä metaboliasta käsitellä aineita, kun taas osa aiheuttaa vatsavaivoja suurissa määrin käytettynä (EMA 2005). Apuaineiden aiheuttamista ongelmista huolimatta niitä ei voida välttää täydellisesti. Esimerkiksi laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, dikalsiumfosfaatti ja eri tärkkelyslaadut ovat yleisimpiä apuaineita, joita käytetään lisäämään valmisteen massaa, parantamaan sen hajoamisominaisuuksia tai lisäämään jauheen valuvuutta. Ilman apuaineita erittäin potenteista lääkeaineista olisi mahdotonta annostella yksittäistä tarkkaa annosta.

Haastateltavat kuvasivat **eri ammattiryhmien roolit selkeästi kunkin ammattiryhmän työnkuvien mukaan**. Farmaseutit keskittyvät lääkkeiden jakamiseen, käyttökuuntoon saattamiseen tai annosmuotojen muokkaamiseen annosteluun sopiviksi. Hoitajat ovat vastuussa lääkkeen annostelusta sekä potilaan voinnin seurannasta. Lääkärien roolina on hoidettavan sairauden diagnosointi sekä lääkehoidosta määrääminen. Haastateltavat eivät kokeneet eri ammattiryhmien välistä viestintää toimivaksi, sillä esimerkiksi farmaseutti ei kuule lääkkeen annostelun epäonnistumisesta hoitajalta. Työnkuvien ja roolien eroavaisuuksien vuoksi viestinnällä on kuitenkin tärkeä merkitys potilaan hoidon onnistumisen kannalta. Farmaseuttien työnkuvasta johtuen, heillä on parhaiten tietoa lääkkeiden muokkaamiseen liittyvästä osa-alueesta. Farmaseutit eivät osallistu lääkkeiden annoste-

luun, sillä se on osa sairaanhoitajien työnkuvaa. Farmaseuttien tuomat huomioidut annoste-
luun liittyvästä osa-alueesta voivat olla vajavaisia, ja osa havainnoista voi perustua kuu-
lopuheeseen.

3.4.2 Tulosten luotettavuus

Teemahaastattelun rakenne sekä kysymykset johdettiin osaltaan kirjallisuuskatsauksen avulla. Kirjallisuuskatsaukseen valitut artikkelit sekä tutkimukset olivat pääasiassa kansainvälisissä tieteellisissä lehdissä julkaistuja artikkeleita, jotka olivat käyneet läpi vertaisarviointiprosessin. Artikkelien kansainvälisyydestä johtuen terveydenhuollon erilaisuus sekä kulttuurilliset erot voivat poiketa Suomalaisesta järjestelmästä. Nämä tekijät voivat heikentää tutkimuksen luotettavuutta. Teemahaastattelun pääasiallisesta toteutuksesta vastasi väitöskirjatyöntekijä, jolla on laaja kokemuspohja lääkevalmisteiden muokkaamisesta sairaala-apteekissa. Lastenlääkintään liittyvät ongelmat ovat tulleet hänelle tutuiksi osaltaan oman työkokemuksensa kautta. Tämä voi osaltaan vähentää kansainvälisten julkaisujen vaikutusta tutkimuksen luotettavuuteen.

Tutkimukseen osallistuneet haastateltavat rekrytoitiin paikallisten kontaktien kautta Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella. Tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista, mikä osaltaan polarisoi tutkimukseen osallistunutta tutkimusjoukkoa. Lisäksi tutkimukseen osallistuneet haastateltavat edustivat vain tietyn sairaanhoitopiirin toimintatapoja, mikä osaltaan saattaa vaikuttaa tulosten yleistettävyyteen.

Teemahaastattelulle ei suoritettu erillistä pilotointihaastattelua. Pilotointihaastattelu olisi ollut hyvä suorittaa, jotta tutkijat olisivat voineet harjoitella haastattelutekniikkaa, kysymyksenasettelua, ajankäyttöä sekä tarkastella valittujen teemojen toimivuutta. Pilotointihaastattelun avulla olisi voinut täsmentää tai muokata haastattelun teemoja sekä tarkentaa kysymyksenasettelua vähemmän johdatteluvaksi. Pilotointihaastattelun puuttuminen vaikuttaa tutkimuksen luotettavuuteen, sillä eri haastatteluryhmien avulla kerätyssä aineistossa saattaa olla eroja. Tämä saattaa heikentää esimerkiksi tulosten yleistettävyyttä eri ammattiryhmien välillä.

Litteroidusta aineistosta erotettiin noin 400 pelkistettyä ilmaisua, jotka olivat asetettujen tutkimuskysymysten mukaisia. Ennen litteroidun aineiston analyysiä päätettiin etukäteen,

mikä on aineistossa kiinnostavaa ja mihin tutkimuskysymyksiin halutaan saada vastaus. Tämä vähentää eri aineistojen analyysien välistä vaihtelua ja lisää tutkimuksen luotettavuutta. Analyysin luotettavuuden tukemiseksi aineistosta tulisi nostaa esiin riittävä määrä alkuperäisilmaisuja esimerkiksi sitaattien muodossa. Tässä työssä alkuperäisilmaisuja on esitetty redusoinnin eli pelkistettyjen ilmaisujen muodostamisessa, ja tulosten tarkastelussa pääteemoittain.

Aineistoa analysoitaessa huomattiin, että aineisto ei ollut vielä täysin saavuttanut saturaatiopistettä. Aineistoa käsiteltäessä siinä ilmeni vielä osittain uusia asioita, joita ei ollut vielä esiintynyt aiemmin. Aineiston keruuta koskien farmaseuttien ryhmähaastatteluja olisi voinut jatkaa vielä yhden ryhmähaastattelun verran riittävän saturaatiopisteen saavuttamiseksi. Haastatteluiden jatkaminen samalla henkilöstöryhmällä ja otoskoon suurentaminen olisi lisännyt kerätyn aineiston luotettavuutta.

3.5 Johtopäätökset

Tehdyn tutkimuksen avulla saatiin tärkeää tietoa lasten lääkinnän toteuttamisesta erikoissairaanhoidossa sekä osaltaan myös potilaan kotiutuessa. Tutkimus valotti farmaseuttien ja omaisten kohtaamaa päivittäistä arkea lastenlääkinnän haasteiden parissa. Tehty tutkimus vahvistaa sekä lisää ymmärrystä lastenlääkinnän ongelmista. Useiden eri tahojen ponnisteluista huolimatta lapsille kohdennettuja lääkevalmisteita on markkinoilla edelleen riittämättömän vähän. Tämän tutkimustiedon avulla voidaan kuitenkin kehittää lapsille tarkoitettuja annosmuotoja sekä ottaa paremmin huomioon erityispotilaiden tarpeet. Suomessa lasten valtakunnallinen erikoissairaanhoido on keskitetty Uudellamaalla toimivalle HUS:lle, jonka vuoksi lastenlääkinnän erikoisosaaminen on keskittynyt lähinnä pääkaupunkiseudulle. Tämän tutkimuksen avulla tuotettua tietoa voitaisiinkin hyödyntää muissa sairaanhoitopiireissä, ja tämä voisi toimia myös keskustelunavauksena sairaanhoitopiirien välillä. Ideoita, menetelmiä ja yleisiä kompastuskiviä olisi hyvä jakaa valtakunnallisesti kaikkien toimijoiden välillä. Potilaan kotiutuessa hoito osaltaan siirtyy lähimmän erikoissairaanhoidon piiriin, jolloin hoidon seurannassa, lääkityksen seurannassa ja ongelmien ratkaisussa pitää löytyä tukea myös potilaan kotipaikkakunnalta.

Tutkimustulosten perusteella voidaan päätellä, että lasten lääkehoidon laatu ei ole aina parhain mahdollinen, lääkehoidon aloitus voi viivästyä tarkoitettua enemmän sekä hoidon toteutus voi vaatia ylimääräisiä ponnisteluja. Tutkimuksen pohjalta on kuitenkin mahdollisuus kehittää ja toteuttaa uusia innovatiivisia menetelmiä lasten lääkehoidon toteuttamiseksi. Tehty tutkimus valottaa, mitkä menetelmät on koettu käytännön työssä hyödyllisiksi. Esimerkiksi annosmuotojen muokkaamisen menetelmistä suomalaisessa erikoissairaanhoidossa on hyvin vähän julkaisuja, ja monet menetelmät kulkeutuvat työntekijöiden välillä perimätietona. Annosmuotojen muokausmenetelmien kartoittamisen avulla voidaan myös päätellä, millaisia ongelmia eri valmistemuotojen sopimattomuus aiheuttaa lastenlääkinnässä. Tutkimustulosten perusteella voidaan päätellä, milaiset ominaisuudet ovat välttämättömiä kun annosmuotoa käytetään vastasyntyneillä ja lapsilla.

Farmaseuttien ennakoasenteet uutta teknologiaa kohtaan olivat pääasiassa positiivisia. Eniten huolenainetta haastateltavissa aiheutti uuden teknologian tuntemattomuus ja sen luotettava toimivuus käytännössä. Uutta teknologiaa käyttöönotettaessa on tärkeää esittää mikä on innovaation teoreettinen pohja. Tämä tulisi esitellä vähintäänkin menetelmän käyttöönoton kannalta tärkeille henkilöille. Tällaisia henkilöitä voivat esimerkiksi olla teknologian parissa päivittäin työskentelevät henkilöt tai henkilöt, jotka päättävät uuden menetelmän käyttöönotosta suurissa organisaatioissa. Uuden teknologian esittely vähentää siihen liittyviä virheellisiä käsityksiä sekä ennakoasenteita. Innovaation käytön vakiintuessa suuremman joukon käyttöön sen sovellettavuus eri osa-alueilla todennäköisesti lisääntyy.

Kirjallisuusluettelo

Alade S, Brown R, Paquet A: Polysorbate 80 and E-Ferol toxicity. *Pediatrics* 77: 593–597, 1986.

Al Jasser M, Mebuke N, de Gannes G: Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids. *Skin Therapy Lett* 16: 5–7, 2011.

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

Anderson B, Ellis J: Common errors of drug administration in infants: causes and avoidance. *Paediatr Drugs* 1: 93–107, 1999.

Aprecia Pharmaceuticals: First FDA-approved medicine manufactured using 3D printing technology now available. Verkkojulkaisu. Saatavilla Internetissä: <http://www.multipivu.com/players/English/7764551-aprecia-pharmaceuticals-spritam/>. Viitattu: 20.8.2018.

Arnold D: Toxicology of saccharin. *Fundam Appl Toxicol* 4:674–685, 1984.

Arroyo M, Lopes A, Piatto V, Maniglia J: Perspectives for early genetic screening of lactose intolerance: 13910C/T polymorphism tracking in the MCM6 gene. *The Open Biology Journal* 3: 66-71, 2010.

Arulanantham K, Genel M: Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *J Pediatr* 93:515–516, 1978..

Bandla H, Scott H, Hopkins N: Lipoid Pneumonia: A silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 103: 1–4 ,1999.

Batchelor H. Paeditric Development: Gastrointestinal. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 43, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Beauchamp G, Mennella J: Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Ped Gastr Nutr* 48: 25-30, 2009.

- Birch L: Development of food preferences. *Annu Rev Nutr* 19: 41–62, 1999.
- Bonner J, Vajjah P, Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker G, Johnson T: Does age affect gastric emptying time? A model-based meta-analysis of data from premature neonates through to adults. *Biopharmaceutics and drug disposition* 36: 245–257, 2015.
- Brion F, Nunn A, Rieutord A: Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 92: 486–490, 2003.
- Brown W, Buist N, Gipson H, Huston R, Kennaway N: Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 319: 1250–1251, 1982.
- Chaudhary S, Shahiwala A: Medicated chewing gum—a potential drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv* 7: 871–885, 2010.
- Conroy, S: Paediatric pharmacy – drug therapy. *Hospital Pharmacist*, 10: 49–57, 2003.
- Cram A, Breitreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T, Tuleu C: Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm* 365:1–3, 2009.
- Dahlquist A: The basic aspects of the chemical background of lactase deficiency. *Postgrad Med J* 53: 57-62, 1977.
- Del Valle E: Cyclodextrins and their uses: a review. *Proc BioChem* 39: 1033-1046, 2003.
- Deren J: Development of structure and function in the fetal and newborn stomach. *Am J Clin Nutr* 24:144–159, 1971.
- DMPTuuli. Verkkosivusto. Saatavilla: <https://www.dmptuuli.fi/>. Viitattu: 20.8.2018.
- Dowson A, Bundy M, Salt R, Kilminster S: Patient preference for triptan formulations: a prospective study with zolmitriptan. *J. Head Face Pain* 47: 1144–1151, 2007.
- European Medicines Agency (EMA 2005): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006) Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric popula-

tion. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 Saatavilla: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf. Viitattu: 12.2.2018.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY 1901/2006): N:o 1901/2006.

European Medicines Agency (EMA 2013): Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012. Verkkojulkaisu. Saatavilla: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf. Viitattu: 12.2.2018.

Ernest T, Elder D, Martini L, Roberts M, Ford J: Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol* 59: 1043–1055, 2007.

Excell J: The rise of additive manufacturing. *The engineer*, 2010. Verkkojulkaisu. Saatavilla osoitteessa: <https://www.theengineer.co.uk/issues/24-may-2010/the-rise-of-additive-manufacturing/>. Viitattu: 23.04.2017.

Fimea (Fimea 2011): Määräys 6/2011. Apteekkien lääkevalmistus. Verkkojulkaisu. Viitattu 20.8.2018.

Feigal R, Jensen M, Mensing C: Dental caries potential of liquid medications. *Pediatrics* 68: 416-419, 1981.

Frey CR. Flavor Is Not Just Taste: Taste Concealing. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 123, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Frey CR, Madsen JS. Liquid Formulations. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 153, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Genina N, Fors D, Vakili H, Ihalainen P, Pohjala L, Ehlers H, Kassamakov I, Haeggström E, Vuorela P, Peltonen J, Sandler N: Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. *Eur J Pharm Sci* 47: 615–623, 2012.

Genina N, Janßen E, Breitenbach A, Breitzkreutz J, Sandler N: Evaluation of different substrates for inkjet-printing of rasagiline mesylate substrates. *Eur J Pharm Biopharm* 85: 1075–1083, 2013.

Gershanik J, Boecler B, Hensley H, McCloskey S, George W: The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 307:1384–1988, 1982.

Glasgow A, Boeckx R, Miller M, MacDonald M, August G, Goodman S: Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. *Pediatrics* 72: 353–355, 1983.

Guidotti J: Laxative components of a generic drug. *Lancet* 347: 621, 1996.

Gudmand-Høyer E, Dahlquist A, Jarnum S: The clinical significance of lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 53: 460-71, 1970.

Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis*. 9. painos. W. H. Freeman and Company, New York, 2016.

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.

Hepojoki, T. Lastenlääkinnän ongelmat sairaalafarmasiassa ja dipyridamoliannosjauheiden annosvaihtelun tutkiminen. Pro gradu -tutkielma. Helsingin yliopisto. Farmasian tiedekunta. Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto, 2008.

Hill E, Flaitz C, Frost G: Sweetener content of common pediatric oral liquid medications. *American Journal of Hospital Pharmacy* 45: 135-42, 1988.

Hirsjärvi S, Hurme H. Tutkimushaastattelu. 1. painos. Gaudeamus, Helsinki 2015.

Hoover R, Strasser P: Artificial sweeteners and human bladder cancer: preliminary results. *Lancet* 316: 837–840, 1980.

Ivanovska V, Rademaker C, Van Dijk L, Mantel-Teeuwisse A: Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. *Ped* 134: 361–372, 2014.

Janßen E, Schliephacke R, Breitenbach A, Breitzkreutz J: Drug-printing by Flexography – a new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm* 441: 818–825, 2013.

Jinks A, Laing D: A limit in the processing of components in odour mixtures. *Perception* 28: 395–404, 1999.

Keast R, Breslin P: Modifying the bitterness of common oral pharmaceuticals with cations and anion series of salts. *Pharm Research* 19: 1019 –1026, 2002.

Kilcast D, Clegg S: Sensory perception of creaminess and its relationship with food structure. *Food Qual Preference* 13: 609–623, 2002.

Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Frömke C, Bosse HM, Breitzkreutz J, Meissner T: Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr* 163:1728–1732, 2013.

Kristensen HG: WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. *Int J Pharm* 435:134–135, 2012.

Lamminpää A: Alcohol intoxication in childhood and adolescence. *Alcohol Alcohol* 30: 5–12, 1995.

Lau C, Alagurusamy R, Schanler R, Smith E, Shulman R: Characterization of the developmental stages of sucking in preterm infants during bottle feeding. *Acta Paediatr* 89: 846–852, 2000.

Lebenthal E: Small intestinal disaccharidase deficiencies. *Pediatr Clin North Am* 22: 757-766, 1975.

Lieb J, Kazienko D: Lactose filler as a cause of “drug-induced” diarrhea. *N Engl J Med* 299: 314, 1978.

Littlewood J, Wolfe S: Control of malabsorption in cystic fibrosis. *Paediatric Drugs* 2: 205-222, 2000.

Maclaren N, Cowles C, Ozand P, Shuttee R, Cornblath M: Glycerol intolerance in a child with intermittent hypoglycemia. *J Pediatr* 86: 43–49, 1975.

McElhiney LF. *Compounding for Children: The Compounding Pharmacist*. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 329, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L: Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int J Pharm* 509: 255–263, 2015.

Mennella J, Beauchamp G: Optimizing oral medications for children. *Clin Ther* 30: 2120–2132, 2008.

Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, Brockhoff A, Chudoba E, Bufe B, Appendino G, Behrens M: The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses* 35: 157–170, 2010.

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

Miller J, Sonies B, Macedonia C: Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. *Early Hum Dev* 71: 61–87, 2003.

Ming D, Ninomiya Y, Margolskee R: Blocking taste receptor activation of gustducin inhibits gustatory responses to bitter compounds. *Proc Natl Acad Sci* 96: 9903–9908, 1999.

Mrsny RJ: Oral drug delivery research in Europe. *J Control Release* 161: 247–253, 2012.

Mukoh S, Kawasaki K, Yonemura D, Tanabe J: Hyperosmolarity-induced hyperpolarization of the membrane potential of the retinal pigment epithelium. *Doc Ophthalmol* 60: 369–374, 1985.

Møller P. *Orosensory Perception*. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 105, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Nahata MC: Lack of Pediatric Drug Formulations. *Pediatrics* 104: 607–609, 1999.

Nair B: Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *Int J Toxicol* 20: 23–50, 2001.

Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J, Praça F: Anaphylaxis to Povidone in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 16: 361–362, 2005.

Okan F, Coban A, Ince Z, Can G: A rare and preventable cause of respiratory insufficiency: ingestion of benzalkonium chloride. *Pediatr Emerg Care* 23(6): 404–406, 2007.

Patil H, Tiwari R, Repka M: Hot-Melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. *AAPS Pharm Sci Tech* 17: 20-42, 2016

Pawar S, Kumar A: Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatr Drugs* 4: 371–379, 2002.

Powell C: Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. *Lancet* 353: 911–915, 1999.

Preis M. Orally disintegrated films and mini-tablets – Innovative dosage form of choice for pediatric use. *AAPS Pharm Sci Tech* 16: 234–241, 2015.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. painos. Pharmaceutical Press, Lontoo 2012.

Ryan B, Gross, N: The diffusion of hybrid seed corn in two Iowa communities. *Rural Sociology* 8: 15-24, 1943.

Saaranen-Kauppinen A, Puusniekka A: KvaliMOTV - Menetelmäopetuksen tietovaranto. Verkkojulkaisu, 2006. Saatavilla: <http://www.fsd.uta.fi/menetelmaopetus>. Viitattu: 20.8.2018.

Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C: The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2—the pilot version. *Int J Pharm* 457: 310–322, 2013.

Schaal B, Marlier L, Soussignan R: Human foetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 25:729–737, 2000.

Schiffman S, Rother K: Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 16: 399–451, 2013.

Sevilla C, Jiménez-Caballero P, Alfonso V: Orally disintegrating donepezil: are the main caregivers of patients with Alzheimer's disease more satisfied with this formulation than with the traditional one? *Rev Neurol* 49: 451–457, 2009.

Shakhnovich V, Abdel-Rahman S: General Considerations for Pediatric Oral Drug Formulation. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 89, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Slavkova M, Breitzkreutz J: Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci* 75: 2–9, 2015.

Spomer N, Klingmann V, Stoltenberg I, Lerch C, Meissner T, Breitzkreutz J: Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory crossover study. *Arch Dis Child* 97:283–286, 2012.

Staples R, Misher A, Wardell Jr J: Gastrointestinal irritant effect of glycerin as compared with sorbitol and propylene glycol in rats and dogs. *J Pharm Sci* 56: 398-400, 1967.

Steinbrook, R: Testing medications in children. *N Engl J Med* 347: 1462–1470, 2002.

Thomson S, Tuleu C, Wong I, Keady S, Pitt K, Sutcliffe A: Minitablets: New modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 123: 253–258, 2009.

Tietoarkisto. Aineistonhallinnan käsikirja. Verkkojulkaisu. Saatavilla: <http://www.fsd.uta.fi/aineistonhallinta/fi/index.html>. Viitattu: 20.8.2018.

Tuomi J, Sarajärvi A. Laadullisen aineiston analyysi: sisällönanalyysi. Kirjassa: *Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi*. Kustannusosakeyhtiö Tammi, 2018.

Tyrer J, Eadie M, Sutherland J, Hooper W: Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *BMJ* 4: 271-3, 1970.

Ranmal S, Barker S, Tuleu C. *Paediatric Solid Formulations*. Kirjassa: *Pediatric Formulations: a roadmap*. s. 153, 1. painos. Toim. Bar-Shalom D, Rose K, Springer-Verlag, New York, 2014.

Richey R, Craig J, Shah U, Ford J, Barker C, Peak M, Nunn A, Turner M: The manipulation of drugs to obtain the required dose: systematic review. *J Adv Nurs* 68: 2103–2112, 2012.

Roberts C, Keita Å, Duncan S, O’Kennedy N, Söderholm J, Rhodes J, Campbell B: Translocation of Crohn’s disease *Escherichia coli* across M-cells: constricting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut* 59: 1331–1339, 2010.

Roberts C, Rushworth S, Richman E, Rhodes: Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn’s disease. *J Crohns Colitis* 7: 338–341, 2013.

Rogers E. *Diffusion of Innovations*. 5. painos. The free press, New York 2003.

Rommel N, Bellon E, Hermans R, Smet M, De Meyer A-M, Feenstra L, Dejaeger E, Veereman-Wauters G: Development of the orohypopharyngeal cavity in normal infants and young children. *Cleft Palate Craniofac J* 40: 606–611, 2003.

Van Riet-Nales D, De Neef B, Schobben A, Ferreira J, Egberts T, Rademaker C: Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 98:725–731, 2013

Vangara KK, Yellepeddi VK. *Excipients in Pediatric Formulations: Biopharmaceutical and Toxicological Considerations*. Kirjassa: *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. s. 497, 1. painos. Toim. Narang AS, Boddu SHS. Springer International Publishing, Itävalta 2015.

Waterman KC, Adami RC, Hong J: *Impurities in Drug Products*. Kirjassa: *Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals*. s. 75, 1. painos. Toim. Ahuja S, Alsante KM. Academic/Elsevier Science, San Diego 2003.

World Health Organization (WHO 2012). Annex 5 Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. Forty-sixth Rep. WHO Expert Comm Specif Pharm Prep World Health Organization, Geneva, s. 235, 2012.

Wong I, Sweis D, Cope J, Florence A: Paediatric medicines research in the UK, how to move forward? *Drug Safety* 26: 529–537, 2003.

Wu Y, Levons J, Narang A, Raghavan K, Rao V: Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 12: 1248–1263, 2011.

Yi E, Kim J, Rhee Y, Kim S, Lee H, Park C, Park E: Preparation of sildenafil citrate microcapsules and in vitro/in vivo evaluation of taste masking efficiency. *Int J Pharm* 466: 286–295, 2014.

Yoshida K, Sakurai Y, Kawahara S, Takeda T, Ishikawa T, Murakami T, Yoshioka A: Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in Povidone-iodine for impetigo contagiosum in a boy with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 146: 169–173, 2008.

Liite 1.



HELSINGIN YLIOPISTO
 HELSINGFORS UNIVERSITET
 UNIVERSITY OF HELSINKI

Alkuteksti

Lasten lääkintään liittyvät ongelmat

Kyselylomake sairaanhoitajille ja osastofarmaseuteille

Työskentelyalueenne

	lastenpsykiatrialla	nuorisopsykiatrialla	lastentaudeilla	lastenkirurgialla
Työskentelen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Kuinka hyvin mielestäsi seuraavat suun kautta annosteltavat lääkemuodot soveltuvat **kroonise**

	erittäin hyvin	melko hyvin	ei samaa eikä eri mieltä	ei erit
oraaliliuos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
oraalisuspensio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
oraalitipat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
tabletti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
kapseli, kova	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
kapseli, pehmeä	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
suussa hajoavat valmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
puruvalmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
annosjauheet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Kuinka hyvin mielestäsi seuraavat suun kautta annosteltavat lääke muodot soveltuvat **akuuttiin**

	erittäin hyvin	melko hyvin	ei samaa eikä eri mieltä	ei ei
* oraaliliuos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* oraalisuspensio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* oraalitipat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* tabletti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* kapseli, kova	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* kapseli, pehmeä	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* suussa hajoavat valmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* puruvalmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* annosjauheet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Kuinka usein suun kautta annettava lääkevalmiste on liuotettava nesteeseen ennen annostelua

	Aina	Usein	Melko usein	Melko harvoin	Harvoin
Keskokset (<38 viikkoa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vastasyntyneet (>38 viikkoa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vastasyntyneet (0-30 päivää)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vauvat (1 kuukausi -2 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nuoret lapset (2-6 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lapset (6-12 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Murrosikäinen nuori (12-18 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Mikä/mitkä seuraavista vaihtoehdoista olisi tervetullut valmistemuoto lasten lääkintään?

	erittäin	melko	ei samaa eikä eri mieltä	ei erityisen
* vanukas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* purukumi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* suussa hajoava kalvovalmiste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* suussa hajoava minitabletti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* 3D-tulostettavat valmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* Jos lääkevalmiste täytyy liuottaa nesteeseen ennen annostelua, mitä nesteitä osastollanne käytetään tähän tarkoitukseen?

* Minkälaiset nesterajoitukset osastollanne hoidettavilla potilailla yleensä on? Mitä ikäryhmiä nesterajoitukset koskevat?

* Mitä haasteita olet havainnut suun kautta annosteltavien lääkkeiden annostelussa eri ikäisillä lapsilla?

* Mitä ominaisuuksia lääkevalmisteellä tulisi olla, jotta sen antaminen nenämahaletkun tai pegletkuun olisi optimaalista?

* Mitä ongelmia olet havainnut lääkkeen annostelussa nenämahaletkuun tai pegletkuun?

* Onko jokin lääkevalmiste mielestäsi erityisen hankala lapsilla? Mainitse esimerkkejä. Kerro mitä haasteita lääkevalmisteiden annosteluun liittyy.

TIETOJEN LÄHETYS

Tallenna

Esitäyttö URL

Lopputeksti

© *Eduix Oy*

Liite 2.



HELSINGIN YLIOPISTO
 HELSINGFORS UNIVERSITET
 UNIVERSITY OF HELSINKI

Alkuteksti

Lasten lääkintään liittyvät ongelmat

Kyselylomake lääkäreille

Työskentelyalueenne

	lastenpsykiatrialla	nuorisopsykiatrialla	lastentaudeilla	lastenkirurgialla
Työskentelen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Kuinka hyvin mielestäsi seuraavat suun kautta annosteltavat lääkemuodot soveltuvat **kroonise**

	erittäin hyvin	melko hyvin	ei samaa eikä eri mieltä	ei ei
* oraaliliuos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* oraalisuspensio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* oraalitipat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* tabletti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* kapseli, kova	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* kapseli, pehmeä	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* suussa hajoavat valmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* puruvalmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* annosjauheet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Kuinka hyvin mielestäsi seuraavat suun kautta annosteltavat lääkemuodot soveltuvat **akuuttiin**

	erittäin hyvin	melko hyvin	ei samaa eikä eri mieltä	ei ei
* oraaliliuos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* oraalisuspensio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* oraalitipat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* tabletti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* kapseli, kova	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* kapseli, pehmeä	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* suussa hajoavat valmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* puruvalmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
* annosjauheet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Kuinka usein suun kautta annettava lääkevalmiste on liuotettava nesteeseen ennen annostelua

	Aina	Usein	Melko usein	Melko harvoin	Harvoin
Keskokset (<38 viikkoa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vastasyntyneet (>38 viikkoa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vastasyntyneet (0-30 päivää)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vauvat (1 kuukausi -2 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nuoret lapset (2-6 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lapset (6-12 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Murrosikäinen nuori (12-18 vuotta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Mikä/mitkä seuraavista vaihtoehdoista olisi tervetullut valmistemuoto lasten lääkintään?

	erittäin	melko	ei samaa eikä eri mieltä	ei erityisen
vanukas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
purukumi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
suussa hajoava kalvovalmiste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
suussa hajoava minitabletti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3D-tulostettavat valmisteet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* Miten ratkaisette edellämainitut tilanteet?

Mitkä lääkevalmisteesta johtuvat syyt vaikuttavat mielestänne eniten suun kautta annost

- maku, maittavuus
- liian suuri koko
- liian suuri annostilavuus
- ongelmalliset apuaineet
- valmistemuoto
- lapsille soveltuvaa valmistetta ei ole

* Millaisia hyötyjä 3D-tulostetuista lääkkeistä olisi suun kautta annosteltavien lääkkeiden annostelussa osastolla?

* Missä lääkeshoidoissa olisi eniten hyötyä siitä, että lääkeannos pystytään yksilöllisesti tulostamaan 3D-tulostustekniikan avulla?

Minkä lääkeaineen kohdalla personoidun lääkeannoksen tulostamisesta 3D-tekniikalla ol

- lääkeaine a
- lääkeaine b
- lääkeaine c
- lääkeaine d
- lääkeaine e

muu, mikä?

Mistä lääkeaineista 3D-tulostustekniikalla valmistettujen lääkevalmisteiden vakioannoks

- lääkeaine a
- lääkeaine b
- lääkeaine c
- lääkeaine d
- lääkeaine e

* Millaisia haittoja tai riskejä mielestäsi 3D-tulostettuihin lääkkeisiin liittyy?

* Olisitko valmis kokeilemaan 3D-tulostusmenetelmällä valmistettuja lääkkeitä?

OSITTAINEN TALLENNUS

Tahdon tallentaa täyttämäni tiedot ja jatkaa myöhemmin linkistä, joka lähetetään antamaani sähköpostiosoitteeseen.

TIETOJEN LÄHETYS

Tallenna

Esitäyttö URL

Lopputeksti

© *Eduix Oy*

Liite 3.

LAPSILLE SUUNNATUN SUUN KAUTTA ANNOSTELTAVAN LÄÄKEVALMISTEEN KEHITTÄMINEN 3D-TULOSTUSTEKNIIKKAA HYÖDYNTÄEN / VAIHE 1: HAASTATTELUTUTKIMUS

Ryhmähaastattelun teemat:

Suun kautta annosteltavien lääkemuotojen soveltuvuus eri-ikäisille lapsille

- hyödyt
- haasteet
- ongelmakohdat ja kehittämisen tarve

Lääkkeiden muokkaamisen tarve ennen annostelua

- miten lääkkeitä mahdollisesti joudutaan muokkaamaan ennen annostelua?
- millaisissa tilanteissa lääkkeitä joudutaan liuottamaan nesteeseen?
- käytettävä neste ja sen määrä

Apuaineiden käyttö lääkevalmisteissa ja siihen liittyvät riskit eri-ikäisillä lapsilla

Personoidun eli yksilöllisen lääkehoidon tarve

- mistä lääkeaineista olisi tarpeen saada annosteltua tarkka potilaskohtainen annos?

3D-tulostus lääkkeiden valmistusmenetelmänä

- mitä ajatuksia uusi teknologia herättää?