

JULKAISTU NUMEROSSA 3/2016

TEEMAT

# Ympäristön vaikutus lääkkeiden säilyvyyteen

*Joni Palmgrén / Kirjoitettu 9.6.2016 / Julkaistu 2.9.2016*

Lääkkeiden säilyvyys on kokonaisuus, johon vaikuttavat monet ulkoiset tekijät. Ammattihenkilöiden tulee huomioida työssään lääkkeiden säilyvyyden rajoitteet, jotta potilaan lääkehoito on turvallista ja tehokasta.

Lääkkeitä työssään käsittelevien lääkärin, hammas- ja eläinlääkärin sekä hoitajien tulee olla perillä lääkkeiden säilytysolosuhteista ja säilyvyydestä. Lääkkeitä kuljetetaan mukana esimerkiksi kenttätehtäviin tai potilaan luokse kotiin, jolloin lääkkeet saattavat altistua lämmölle, kylmälle, valolle ja kosteudelle. Jos näin käy, lääkkeiden käyttökelpoisuus tulee arvioida ennen uudelleen varastointia ja käyttöä.

Vastaanottohuoneessa säilytettävät toimenpide- ja akuuttilääkkeet voivat altistua suoralle auringon valolle ja lämmölle sekä mikrobikontaminaatiolle. Sairaala-apteekit toteuttavat sekä lääkevalmistuksen että käyttökuntoon saattamisen valvotuissa puhdastiloissa, jolloin lääkkeen mikrobiologinen säilyvyysaika on pidempi kuin niillä valmisteilla, jotka saatetaan käyttökuntoon osasto- tai toimenpideolosuhteissa.

### **Lääkkeiden säilytysohjeet**

Lääkkeiden säilytysohjeet löytyvät lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta ja pakkausselosteesta, sekä tiettyjen tuotteiden myyntipakkauksesta tai pakkausmateriaalista. Säilytystä koskevat ohjeet ja varoitukset perustuvat valmistekohtaisiin tutkimuksiin. Säilytystietoja ja -ohjeita on saatavilla myös useista tietokannoista ja kirjallisuudesta, mutta tietolähteen alkuperä kannattaa varmistaa ja huomioida.

Apteekeilla on käytössään monia tietolähteitä, ja apteekit voivat saada tarvittaessa tarkempaa tietoa myös tuotteen myyntiluvan haltijalta tai edustajalta. Lisätiedot voivat olla tarpeen esimerkiksi silloin, kun kyseessä on harvoin käytetty tai erityisen kallis lääke.

### **Lääkkeiden säilyvyys**

Lääkkeen säilyvyydellä tarkoitetaan yleensä lääkevalmisteen säilyvyyttä. Vaikuttavan lääkeaineen sekä valmisteen säilyvyyttä koskevat tutkimukset arvioidaan lääkevalmisteen myyntiluvan yhteydessä. Muun muassa säilytysolosuhteet, lääkeaineen reaktiivisuus, valmisteen koostumus ja annosmuoto, valmistustapa, pakkauksen ominaisuudet sekä käyttötapa ja -tarkoitus vaikuttavat säilyvyyteen.

Lääkkeiden säilyvyys on käsitteenä laaja ja siitä on useita määritelmiä. Usein lääkkeen säilyvyys voidaan luokitella fysikaalis-kemialliseen ja mikrobiologiseen säilyvyyteen.

### **Fysikaalis-kemiallinen säilyvyys**

Kemiallinen säilyvyys kuvaa lääkeaineen pysymistä muuttumattomana tai tiettyjen pitoisuusrajojen sisällä määritellyn ajan. Valmisteesa tapahtuva kemiallinen reaktio saattaa hajottaa tai muuttaa vaikuttavaa ainetta, mikä voidaan havaita lääkeainepitoisuuden laskuna tai hajoamistuotteiden ilmaantumisenä.

Yleinen kemiallinen hajoamisreaktio on hydrolyysi, jolloin lääkeaine hajoaa veden vaikutuksesta. Monet esterit (atropiini, prokaiini, skopolamiini, asetyylisalisyylihappo), amidit (kloramfenikoli, bentsyylipenisilliini) ja glykosidit (digoksiini) ovat alttiita hydrolyysille. Useat mikrobilääkevalmisteet säilyvät kuiva-aineina hyvin, mutta liuottamisen jälkeen säilyvyysaika

lyhenee. Käyttökuntoon saatetut ja avatut hydrolyysille alttiit lääkkeet tulee käyttää tuotetietojen mukaisesti mahdollisimman pian (tunneista vuorokauteen) eikä niitä saa enää varastoida myöhempää käyttöä varten.

Tuotetiedosta tulee tarkistaa avaamisen jälkeinen käyttöaika. Hyvä tapa on kirjata lääkepakkaukseen avaamispäivä ja kellonaika. Tällöin on helppo tarkistaa, ettei avattu tuote ole käytössä yli suositusaikojen.

Toinen kemiallinen hajoamisreaktio on hapettuminen. Adrenaliini ja noradrenaliini ovat herkkiä hapettumiselle, minkä vuoksi ne pakataankin lasisiin kerta-annosampulleihin suojaan hapen vaikutukselta. Valmistajat eivät yleensä ilmoita vuorokautta pidempiä kemiallisia säilyvyysaikoja akuuttihoitovalmisteille, joiden tiedetään säilyvän huonosti avaamisen jälkeen.

Myös isomerisoituminen, eli toiseen isomeerimuotoon muuttuminen, vaikuttaa lääkeaineen säilyvyyteen. Lääkeaineen eri isomeereillä voi olla erilainen farmakologinen aktiivisuus. Hyvin usein saman molekyylin toinen isomeeri on merkittävästi toista isomeeria tehokkaampi. Farmakologisesti merkittäviä ovat optinen (s- ja r-enantiomeerit) ja geometrinen (cis- ja trans-isomeerit) isomerisoituminen.

Pilokarpiini muuttuu emäksisessä liuoksessa ja adrenaliini happamassa liuoksessa inaktiivisiin muotoihinsa. A-vitamiinin (retinoli) trans-muoto on aktiivinen, ja vesiliuoksessa muodostuu inaktiivista cis-muotoa. Markkinoille on tullut viime vuosina yhä useampia valmisteita, jotka sisältävät ainoastaan farmakologisesti aktiivisempaa isomeerimuotoa (esimerkiksi s-ketamiini). Valmistajat ilmoittavat näille tuotteille yleensä lyhyen käyttöajan avaamisen jälkeen (alle 24h).

Lääkevalmisteen fysikaaliset ominaisuudet voivat muuttua säilytyksen aikana ulkoisten olosuhteiden vaikutuksesta. Valmisteen maun, ulkonäön, värin tai hajun muutos vaikuttaa valmisteen käyttökelpoisuuteen ja siedettävyyteen. Erityisesti tasa-aineisuuden ja liukenemisominaisuuksien muutokset ovat merkityksellisiä valmisteen tehon ja vaikutuksen kannalta. Tunnettuja fysikaalisia muutoksia ovat haihtumisen vaikutukset esimerkiksi glyseryylinitraatin ja alkoholipitoisten lääkkeiden pitoisuuksiin. Myös suolamuotoisten lääkeliuosten kiteytyminen ja paakkuuntuminen vaikuttavat säilyvyyteen ja käytettävyyteen.

Joskus kliinisessä työssä täytyy yhdistää useampaa valmistetta tai annostella niitä samanaikaisesti tiputusletkujen kautta. Silloin tulee selvittää lääkkeiden fysikaalis-kemiallinen yhteensopivuus. Vaikka lääkeaineilla ei ole farmakologisia yhteisvaikutuksia, voivat ne reagoida keskenään fysikaalis-kemiallisesti. Yhdistettyjen lääkeliuoksien pH:ssa voi tapahtua lääkeaineiden saostumista. Esimerkiksi furosemidi saostuu furosemidin ja flukonatsolin yhteisliuoksessa, koska pH laskee. Ongelman voi välttää annostelemalla lääkkeet eri aikoihin ja eri tiputusreitteihin.

## Mikrobiologinen säilyvyys

Lääkkeellä saattaa olla hyvinkin pitkä fysikaalis-kemiallinen säilyvyys, mutta mikrobiologista säilyvyyttä ei voida taata ja tästä syystä valmiste tulee käyttää mahdollisimman pian.

Mikrobiologinen säilyvyys kuvaa valmisteen steriiliyttä, puhtaustason pysyvyyttä tai kykyä vastustaa mikrobien kasvua. Lääkevalmisteen mikrobikasvu voi muuttaa liuosten pH:ta, jolloin liukoisuuden muuttuessa muodostuu lääke- tai apuaineiden saostumia. Lisäksi voidaan havaita lääkkeen värin, kirkkauden ja hajun muutoksia. Lääkevalmisteen mikrobikasvu on aina infektoriski potilaalle, ja lääkehoito voi olla tehotonta tai haitallista lääkkeiden ominaisuuksien muututtua.

Suun kautta annosteltavien kiinteiden lääkemuotojen vesipitoisuus on vähäinen, joten mikrobit eivät kasva niissä haittaavasti. Niinpä avattu tablettipurkki säilyy osastolla tai toimenpidehuoneessa pakkauksen viimeiseen käyttöpäivään saakka, ellei valmistaja toisin ilmoita. Tablettien annosjakelussa on omat säilyvyys-suositukset, koska tabletit eivät ole silloin enää alkuperäispakkauksessaan.

Suun kautta otettavissa liuoksissa tai paikallisesti käytettävissä tipoissa mikrobit voivat kasvaa suotuisissa olosuhteissa. Toimenpidehuoneissa pakkausta avataan useasti ja tippa- tai liuospullot voivat altistua lämmölle, mikrobikontaminaatiolle, huoneilman kosteudelle ja hapelle. Joissakin valmisteissa on säilytysainetta, joka estää mikrobikasvua, mutta se ei välttämättä estä lääkeaineen kemiallista hydrolyysia.

Vaikka tippa-, liuos- ja voidepakkauksissa olisi pitkä säilyvyysaika pakkauksen avaamisen jälkeen, tulee säilyvyyttä arvioida kokonaisuutena ja riskiperusteisesti sairaala- ja toimenpidehuoneiden olosuhteissa. Erityisesti silmätippojen ja vaurioituneen ihon hoitoon tarkoitettujen voiteiden säilyvyyteen on kiinnitettävä huomiota. Mikäli pakkausta avataan hyvin usein sairaalaolosuhteissa, kannattaa tuotetiedoissa annettua käyttöaikaa lyhentää käytännössä.

Injektioiden ja infuusioiden on ehdottomasti oltava mikrobiologisesti puhtaita, joten osasto-olosuhteissa ne tulee yleensä käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Niinpä esimerkiksi keittosuolaliuokset kannattaa käyttää välittömästi ja avata uusi pakkaus uutta käyttökertaa varten.

Hyvän aseptiikan noudattaminen on tärkeää lääkkeiden käsittelyssä. Kun lääkepullon kumikorkki (septum) lävistetään useasti neulalla tai reitti jätetään avoimeksi spike-lääkkeenottokanyylillä, pääsee pulloon aina kosteaa ilmaa ja mikrobeja. Lisäksi mahdollinen suojakaasu poistuu pullosta. Laminaari-ilmavirtauskaapin käyttö osastoilla vähentää lääkkeen mikrobiologisen kontaminaation riskiä käyttökuntoon saattamisen ja lyhyen säilyttämisen aikana.

## Ympäristön olosuhteet

Lääkeaine voi hajota kemiallisesti valon vaikutuksesta, jos lääkeaine absorboi valoa. UV-valolle herkkiä lääkeaineita ovat muun muassa kortikosteroidit, vitamiinit, furosemidi, nifedipiini ja verapamiili. Tieto lääkkeen valoherkkyydestä on ilmoitettu lääkepakkauksen säilytysohjeessa, jossa voi olla esimerkiksi kehoitus säilyttää lääke alkuperäisessä, valolta suojaavassa pakkauksessa.

Lämpötilan nousu kiihdyttää kemiallista hajoamista tai fysikaalista muuntumista ja nopeuttaa mikrobien kasvua. Toimenpidehuoneeseen tai kenttäolosuhteisiin kerran otetun kylmäsäilytettävän lääkkeen säilyvyysaika ja säilytyspaikka yleensä muuttuvat. Tuotetiedoissa voi olla esimerkiksi kylmäsäilytysaikana vuosi, mutta huoneenlämpöön otettuna lääke säilyy vuorokauden tai viikon. Huoneessa säilytettyä lääkettä ei tule uudelleen säilyttää jääkaapissa ellei säilytysohjeissa niin ohjeisteta. Lyhytaikainen altistus korkeille lämpötiloille ei yleensä ole haitallista useimmille lääkkeille, poikkeuksena kylmäsäilytyslääkkeet.

Lääkkeitä ei pidä säilyttää jääkaapissa varmuuden vuoksi, ellei niin ole pakkauksessa ohjeistettu. Jääkaapissa on aina haitallista kosteutta ja kylmyys voi kiteyttää lääkettä tai muuttaa lääkkeen viskositeettiä. Ilman kosteus altistaa hydrolyysiherkät lääkeaineet hajoamiselle ja kiinteiden valmisteiden ulkonäkö ja fysikaaliset ominaisuudet muuttuvat, esimerkiksi tabletit murenevät tai turpoavat, poretablettien poreilu vähenee ja liukeneminen hidastuu. Jos lääkkeet ovat altistuneet ympäristön olosuhteille, niiden käyttökelpoisuus tulee arvioida ja selvittää ennen uudelleen varastointia ja käyttöä.



**Joni Palmgrén**

FaT, eMBA

Sairaala-apteekkari, Satakunnan sairaanhoitopiiri

## LISÄÄ AIHEESTA

### KIRJALLISUUTTA

Gynther J, Järvinen T. Lääkeaineen kemiallinen hajoaminen. Kirjassa: Lääkeainekemian perusteet. Helsinki: Fortis ry 1996, s. 21–35.

Laakso T. Lääkkeiden säilyvyys ja säilytysohjeet. Sic! 2012; 2(2): 27–8.

Linnolahti J. Suomen ankara talvi ja pitkät kuljetusmatkat haastavat lääkevalmisteiden jakelijat. Sic! 2013; 3(4): 58–9.

Nevalainen U. Silmälääkkeitä on säilytettävä huolellisesti. Sic! 2012; 2(2): 29.

Palmgrén J, ym. Mikrobiologinen menetelmä sairaala-apteekin ex tempore -lääkevalmisteiden säilyvyyden määrittämiseen. Dosis 2015; 1: 8–18.

Salonen M. Lääkkeiden säilyvyydestä. Kirjassa: Farmasian teknologia. Jyväskylä: Fortis ry 1995, s. 439–54.

Sautou V. ym. Key instabilities: Description and influence factors. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. French society of clinical pharmacy and GERPAC 2013, s. 10–12.

Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda: American society of health-system.