

# Automaatio sairaala-apteekkien keskitetyssä lääkevalmistuksessa

Johanna Koskivuori  
Pro gradu -tutkielma  
Proviisorin koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Farmasian laitos  
Syyskuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, terveystieteiden tiedekunta

Farmasian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

Farmaseuttinen kemia

KOSKIVUORI, JOHANNA, A K: Automaatio sairaala-apteekkien keskitetyssä lääkevalmistuksessa.

Pro gradu -tutkielma, 68 s, 2 liitettä (4 s.)

Ohjaajat: FT Marko Lehtonen, FaT Minna Helin-Tanninen ja Proviisori Anna Vilanti

Syyskuu 2018

---

Avainsanat: automaatio, käyttökuntoon saattaminen, sairaala-apteekkien lääkevalmistus, säilyvyys

Viime vuosina Suomen sairaaloissa ja sairaala-apteekeissa on panostettu lääkehuollon kehittämiseen automaation ja uuden teknologian avulla. Automaatiota hyödynnetään saatettaessa käyttökuntoon suonensisäisesti annosteltavia antibiootteja ja solunsalpaajia, jotka ovat yleisimmin käyttökuntoon saatettavia lääkevalmisteita sairaala-apteekeille tehdyn kyselyn mukaan. Ensimmäinen automatisoitu järjestelmä antibioottien käyttökuntoon saattamiseksi otettiin käyttöön Suomessa vuonna 2015 ja vuonna 2017 hankittiin ensimmäinen solunsalpaajia käyttökuntoon saattava laitteisto. Automaation avulla on tarkoitus keskittää kyseisten lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattaminen sairaala-apteekkeihin.

Antibiootit ja erityisesti solunsalpaajat ovat haitallisia aineita ja niiden käsittelyssä tulee olla tarkkana, jotta vältetään esimerkiksi henkilökunnan altistumiselta haitallisille lääkeaineille niitä käyttökuntoon saatettaessa. Automaation avulla parannetaan potilasturvallisuutta, kun manuaaliseen käyttökuntoon saattamiseen liittyvät virheiden mahdollisuudet vähenevät ja annostarkkuus paranee. Automaatiota hyödynnettäessä myös henkilökunnan altistuminen haitallisille lääkeaineille vähenee ja työergonomia paranee robotin suorittaessa kaikki raskaimmat työvaiheet. Automaation käyttöönotto vaatii kuitenkin paljon aikaa ja vaivannäköä ennen kuin ensimmäinen potilaalle annettava annos on valmistettu. Usein automaation käyttöä ja hankintaa rajoittaa laitteistojen korkea hinta suhteessa tuotannon määrään.

Tämän tutkielman kokeellisen osion tarkoituksena oli selvittää sairaala-apteekissa aseptisesti käyttökuntoon saatettavan piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävän yhdistelmäantibioottivalmisteeseen (Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 g) kesto aika jääkaappiolosuhteessa ( $5 \pm 2$  °C) ja huoneenlämmössä ( $22 \pm 3$  °C). Tutkimuksessa mallinnettiin osasto-olosuhdetta eli tutkittiin kesto aika jääkaappisäilytyksen jälkeen huoneenlämmössä ja valossa. Lisäksi tutkittiin eri formulaatioiden ja pakkausmateriaalien (lasipullo ja infuusiopussi) vaikutus valmisteiden säilyvyyteen sekä tehtiin Euroopan farmakopean mukainen annosyksiköiden yhdenmukaisuuskoe kahdelle eri formulaatiolle.

Tutkimuksessa saatujen tulosten mukaan paras säilytysolosuhde piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävälle valmisteelle on jääkaappilämpötila ( $5 \pm 2$  °C). Optimaalisin formulaatio säilyvyyden kannalta on infuusiopussi, jolle saatiin säilyvyysajaksi 28 vuorokautta. Toinen hyvin säilyvä formulaatio oli 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saatettu lasipullo, jolle saatiin tutkimuksessa säilyvyysajaksi 14 vuorokautta. Automatisoitua käyttökuntoon saattamista ajatellen 50 millilitran nestelisyys lasipulloon on hyvä formulaatio, joka pystytään toteuttamaan jo käytössä olevan automaation avulla.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Pharmacy

Master of Science in Pharmacy program

Pharmaceutical chemistry

KOSKIVUORI, JOHANNA, A K: Automation in centralized hospital pharmacy compounding

Master's thesis, 68 p, 2 appendices (4 p.)

Supervisors: Ph.D (Chem) Marko Lehtonen, Ph.D (Pharmacy) Minna Helin-Tanninen ja M. Sc. (Pharmacy) Anna Vilanti

September 2018

---

Keywords: automation, hospital pharmacy compounding, stability

In recent years, Finnish hospitals and hospital pharmacies have invested in new technology to improve procedures in pharmaceutical preparation and distribution. Some of the hospital pharmacies use automation in compounding cytostatics and antibiotics which are the most commonly compounded preparations according to the questionnaire addressed to the hospital pharmacies. The first automated system for compounding antibiotics was installed in 2015 in Finland and the first system for cytostatics was installed in 2017. By using automation, it is possible to centralize the compounding into the hospital pharmacies.

Antibiotics and especially cytostatics are harmful substances which should be handled carefully so that the personnel would not be exposed to these substances while compounding the doses. By using automated compounding, it is possible to improve patient safety when the possibility of human errors decreases. It is also possible to decrease the working risk of the hospital pharmacy personnel to being exposed to toxic substances as the robot performs the most critical operations. Ergonomics of the hospital pharmacy personnel improves also while the system operates all of the hardest stages of the compounding process. Implementation of an automated system requires a lot of time and resources from the hospital pharmacy before the first dose is prepared with the system. Automated systems used for hospital pharmacy compounding are often expensive which limits purchasing and use of these systems.

In the experimental part of this thesis, the stability of aseptically prepared combination of piperacillin and tazobactam (Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 g) was studied in a fridge ( $5 \pm 2$  °C) and in room temperature ( $22 \pm 3$  °C). In addition, a study modeling a ward environment was conducted. In this experiment the stability of the product in room temperature and light was studied after storing the product in a fridge for two days. The stability was studied also in different formulations and primary packages and the uniformity of dosage unit tests was performed according to the European Pharmacopoeia for two different formulations.

According to the stability tests, the best place to store the product is a refrigerator ( $5$  °C). The product is stable for 28 days stored at  $5$  °C when diluted in an infusion bag. If the product is reconstituted with 50 ml of sodium chloride solution it is stable for 14 days at  $5$  °C. If the product is reconstituted using automated procedures in the future the best formulation would be a glass vial reconstituted with 50 ml of sodium chloride solution. It can be produced using the technology that is already available and in use in some of the Finnish hospital pharmacies.

## **Esipuhe**

Tämä pro gradu -tutkielma on tehty Itä-Suomen yliopiston farmasian laitoksella farmaseuttisen kemian oppiaineessa vuosina 2017–2018. Haluaisin kiittää ohjaajiani FT Marko Lehtosta, FaT Minna Helin-Tannista ja Proviisori Anna Vilantia erinomaisesta ohjauksesta tämän tutkielman toteutuksessa. Erityiskiitos Markolle tuesta ja opastuksesta analytiikan parissa, Annalle ja Jyväskylän keskussairaalan sairaala-apteekille mahdollisuudesta päästä tutustumaan puhdistiloihin ja sairaala-apteekin lääkevalmistukseen sekä Minnalle ja Kuopion yliopistollisen sairaalan sairaala-apteekille hyvästä yhteistyöstä säilyvyysasioihin liittyen. Kiitokset myös erikoislaboratoriomestari Miia Reposelle käytännön avusta laboratoriotyöskentelyn aikana.

Kuopiossa syyskuussa 2018

Johanna Koskivuori

## Sisällysluettelo

Esipuhe.....	4
Kirjallisuuskatsaus.....	7
1 Johdanto .....	7
2 Sairaala-apteekkien keskitetty lääkevalmistus .....	8
2.1 Keskitetyn lääkevalmistuksen hyödyt.....	8
2.2 Sairaala-apteekeissa yleisimmin käyttökuntoon saatetut valmisteet .....	11
2.2.1 I.v.-antibiootit .....	11
2.2.2 Solunsalpaajat .....	13
3 Automatisoidut laitteistot sairaala-apteekkien lääkevalmistuksessa .....	16
3.1 Automatisoiduille laitteistoille asetetut vaatimukset .....	16
3.2 Automaation hankinta ja käyttöönotto .....	17
3.3 Validoinnit ja laadunvalvonta.....	18
3.4 Tarkkuus ja potilasturvallisuuden parantaminen .....	20
3.5 Ongelmat .....	21
3.6 Työturvallisuus ja ergonomia .....	24
3.7 Kustannukset .....	26
4 Pohdinta .....	28
Kokeellinen osa.....	29
5 Johdanto .....	29
6 Materiaalit ja menetelmät.....	31
6.1 Reagenssit ja materiaalit.....	31
6.2 Standardien valmistus .....	31
6.3 Näytteiden valmistus.....	31
6.4 Nestekromatografia.....	32
6.5 Ulkonäön ja pH:n tarkastelu .....	32
6.6 Lääkevalmisteen laadun tarkastelu .....	33
6.6.1 Säilyvyystutkimus .....	33
6.6.2 Euroopan Farmakopean annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeet .....	36
6.7 Menetelmän validointi .....	37
7 Tulokset ja niiden tarkastelu .....	39
7.1 Menetelmän kehitys .....	39
7.2 Validointi.....	41

7.3 Säilyvyys .....	45
7.3.1 Visuaalinen tarkastelu ja pH .....	45
7.3.2 Lääkeaineiden pitoisuudet .....	50
7.3.3 Hajoamistuotteet .....	55
7.4 Euroopan Farmakopean annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeet.....	58
8 Yhteenveto .....	60
Lähteet .....	61
Liite 1: Kysely automaation käytöstä Suomen sairaala-apteekeissa .....	65
Liite 2: Annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeiden tulokset.....	66

# Kirjallisuuskatsaus

## 1 Johdanto

Suomessa on sotilasapteekki mukaan lukien 26 sairaala-apteekkia (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2018). Viime vuosina Suomen sairaaloissa ja sairaala-apteekeissa on panostettu paljon lääkehuollon kehittämiseen automaation ja uuden teknologian avulla (Metsämuuronen ym. 2018). Sairaala-apteekkeihin tehdyn kyselyn (liite 1) perusteella yleisimmin sairaala-apteekeissa käyttökuntoon saatettavia lääkkeitä ovat solunsalpaajat sekä laskimoon annosteltavat (i.v.) antibiootit. Kyselyyn vastanneista 13:sta (65 %) sairaala-apteekista viidessä on käytössä automaatiota aseptisessä lääkkeiden valmistuksessa ja käyttökuntoon saattamisessa. Automaatiota hyödynnetään Suomen sairaala-apteekeissa saatettaessa käyttökuntoon suonensisäisesti annosteltavia antibiootteja sekä solunsalpaaja-annosten ja parenteraalisten ravintoliuosten (TPN) valmistuksessa. Kyselyn tulosten perusteella monet sairaala-apteekit, joissa ei vielä ole käytössä automaatiota lääkevalmistuksessa, harkitsevat sen hankintaa samoihin käyttötarkoituksiin eli antibiootti- ja solunsalpaaja-annosten käyttökuntoon saattamiseen. Automaation käyttöä ja hankintaa kuitenkin rajoittaa laitteistojen korkea hinta suhteessa tuotannon määrään.

Suomessa lääkkeenvalmistukseen kehitetyn automaation avulla pyritään keskittämään eniten käytettyjen antibioottivalmisteiden käyttökuntoon saattaminen sairaala-apteekkiin (Metsämuuronen ym. 2018). Ensimmäinen automatisoitu järjestelmä antibioottien käyttökuntoon saattamiseksi otettiin käyttöön Suomessa vuonna 2015 ja vuonna 2017 Suomeen hankittiin ensimmäinen solunsalpaajia käyttökuntoon saattava laitteisto.

Tämän pro gradu -tutkielman kirjallisen osion tarkoituksena on perehtyä sairaala-apteekkien keskitettyyn lääkevalmistukseen, erityisesti lääkkeiden käyttökuntoon saattamiseen. Lisäksi selvitettiin, miten automaatiota voidaan hyödyntää lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa, millaisia etuja automaation avulla voidaan saavuttaa verrattuna manuaaliseen valmistukseen ja liittyykö uuden teknologian käyttöön ongelmia.

## **2 Sairaala-apteekkien keskitetty lääkevalmistus**

Käyttökuntoon saatettuja lääkeannoksia valmistetaan miljoonille ihmisille joka vuosi (Trissel 2012). Käyttökuntoon saattamisella tarkoitetaan niitä toimenpiteitä, jotka lääkevalmisteelle tehdään ennen kuin se on valmis potilaalle annosteltavaksi (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2012). Nämä tarvittavat toimenpiteet tehdään valmistajan tai myyntiluvan haltijan ohjeiden mukaisesti. Esimerkiksi nesteen lisääminen kylmäkuivattuun jauheeseen tai lääkevalmisteen laimennus valmisteyhteenvedon mukaisesti ovat käyttökuntoon saattamista (Suvikas-Peltonen ym. 2018). Vaikka suurin osa lääkkeistä valmistetaan nykyisin teollisesti, on edelleen tarvetta potilaskohtaisille annoksille (Trissel 2012). Monet potilaat tarvitsevat lääkkeitä, joita ei pystytä teollisesti valmistamaan. Erityisesti lapsille ja vanhuksille on usein vaikea löytää sopivia lääkkeitä ja lisäksi sairaaloissa tarvitaan paljon parenteraalisesti annosteltavia lääkkeitä.

Suomessa lääkeviranomainen vaatii, että sairaala-apteekeissa noudatetaan GMP:tä eli lääkkeiden hyviä tuotantotapoja (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use) kaikenlaisessa lääkevalmistuksessa (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2011). Käytännön esimerkkejä GMP:n mukaisista toimintatavoista lääkevalmistuksessa löytyy enemmän PIC/S:n (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme) ja WHO:n (World Health Organization) laatimista ohjeista ja suosituksista. Euroopan neuvoston (Council of Europe) resoluution (CM/Res(2016)1) mukaan sairaala-apteekeissa valmistettavat lääkkeet tulee tehdä käyttäen sopivaa laadunvarmistusjärjestelmää, joka kattaa myös käyttökuntoon saattamisen (CM/Res(2016)2). Lisäksi ennen valmistuksen aloittamista tulee tehdä riskinarviointi.

### **2.1 Keskitetyn lääkevalmistuksen hyödyt**

Osastoilla tapahtuva hoitohenkilökunnan manuaalinen lääkeannosten käyttökuntoon saattaminen on yksi riskitekijä lääkitysvirheille (Dehmel ym. 2011). Lääkitysturvallisuuden kannalta steriilien lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattaminen sairaala-apteekeissa on parempi vaihtoehto kuin osastoilla tapahtuva käyttökuntoon saattaminen (Buchanan ym. 2016 s.35–50). Sairaala-apteekissa on paremmat edellytykset saada steriili lopputuote, kun työn tekee siihen koulutettu henkilökunta oikein pukeutuneena ja vaatimukset täyttävissä puhdastiloissa. Sairaala-apteekeissa tapahtuvassa lääkevalmistuksessa voidaan havaita virheet paremmin, kun yksi ihminen tekee valmistuksen ja toinen tarkistaa lopputuotteen.



Suomen sairaala-apteekeissa lääkevalmistukseen ja lääkkeiden käsittelyyn liittyvät käytännön menettelyt on ohjeistettu toimintaohjeilla (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2012). Tämän tarkoituksena on saada toiminnoista, kuten lääkkeenvalmistuksesta tai lääkkeiden käyttökuntoon saattamisesta, yhdenmukaisia. Dokumentoinnin avulla pystytään lisäksi varmistamaan tehtyjen toimenpiteiden jäljitettävyyden. Lääkkeiden valmistukseen liittyviä dokumentaatioita tulee säilyttää vähintään viisi vuotta (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2011). Lääkkeiden käyttökuntoon saattamisen tulee aina, kun mahdollista, tapahtua sairaala-apteekissa (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2012). Lääkkeitä voidaan saattaa käyttökuntoon tarvittaessa myös osastoilla. Käyttökuntoon saattaminen tehdään ensisijaisesti erillisessä siihen suunnitellussa ja soveltuvassa tilassa (suojakaapissa tai isolaattorissa). Sairaala-apteekkien rajallisten tila- ja henkilöstöresurssien vuoksi lääkkeitä saatetaan vielä käyttökuntoon osastoilla, joissa ei ole aina käytössä laminaari-ilmavirtauskaappeja (Metsämuuronen ym. 2018, Suvikas-Peltonen ym. 2018). Tällaisilla osastoilla lääkkeitä saatetaan joutua käsittelemään lääkehuoneiden tai potilashuoneiden pöydillä. Usein lääkkeiden käyttökuntoon saattamisen tekee hoitaja tai nykyisin myös osastofarmaseutti. Tällöin lääkkeen käyttökuntoon saattamiseen liittyy suurempi riski kontaminaatioille kuin jos käyttökuntoon saattaminen olisi tapahtunut puhdastiloissa sairaala-apteekilla.

Lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa tulee huomioida niiden mikrobiologinen ja kemiallinen säilyvyys (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2012). Yksi suurimmista riskeistä saatettaessa käyttökuntoon i.v.-lääkkeitä on mikrobiologinen kontaminaatio erityisesti, jos valmistus tehdään etukäteen (Vrignaud 2017). Usein myös käyttökuntoon saatettujen valmisteiden lyhyt säilyvyysaika on syy annosten nopeaan käyttöön. Valmistajan antama säilyvyysaika käyttökuntoon saatetuille valmisteille vaihtelee usein muutamista tunneista päiviin. Sen vuoksi sairaala-apteekkien tulisi tehdä säilyvyystutkimukset itse, jotta säilyvyysaikoja voitaisiin pidentää. Lisäksi käyttövalmiin lääkeannoksen oikeanlainen säilytys ja merkinnät varmistetaan (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2012).

Euroopan neuvoston resoluutiossa käyttökuntoon saattamisesta (CM/Res(2016)2) suositellaan myös lääkkeiden käyttökuntoon saattamisen tapahtuvan sairaala-apteekissa erityisesti suuren riskin lääkkeillä. Sen mukaan riskinarvioinnin avulla selvitetään, mitkä lääkkeet tulee saattaa käyttökuntoon sairaala-apteekissa ja mitkä voidaan saattaa käyttökuntoon turvallisesti myös osastoilla. Haitalliset lääkkeet, kuten solunsalpaajat ja monoklonaliset vasta-aineet, tulee

saattaa käyttökuntoon kontrolloiduissa tiloissa sairaala-apteekilla tai farmasian ammattilaisen valvonnassa. Jos käyttökuntoon saattaminen tapahtuu osastolla, se tehdään juuri ennen lääkkeen annostelua potilaalle. Käyttökuntoon saatettavia tuotteita käsitellään valmisteyhteenvedon mukaisesti ja säilytyksen osalta siitä voidaan poiketa vain, jos valmistelle on tehty säilyvyystutkimus.

Laskimonsisäisesti annosteltavien lääkkeiden käyttökuntoon saattaminen ja annostelu ovat monimutkaisia ja virheille alttiita prosesseja (Cousins ym. 2005, McDowell 2010, Vrignaud 2017, Suvikas-Peltonen ym. 2018). Käyttökuntoon saattamisessa tapahtuneiden virheiden seurauksena potilaille voi aiheutua vakavia terveydellisiä ongelmia, kuten esimerkiksi sairaalainfektioita (Suvikas-Peltonen ym. 2018). Tämän vuoksi virheitä lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa pyritään vähentämään sairaaloissa. McDowell ja kumppanit (2010) selvittivät systemaattisessa katsauksessaan, missä vaiheissa i.v.-lääkkeiden käyttökuntoon saattamista ja annostelua tapahtuu eniten virheitä eurooppalaisissa sairaaloissa. Tutkimuksessa saatujen tulosten mukaan virhe tapahtuu suurimmalla todennäköisyydellä i.v.-lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa, kun laimennin lisätään kuiva-aineampulliin tai lääkettä annostellaan potilaalle.

Cousins ja kumppanit (2005) havaitsivat myös, että väärän laimentimen valinta kuiva-aineen liuottamiseen oli yleinen virhe osastoilla tapahtuvassa lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa. Väärän laimentimen valinta voi johtaa lääkeaineen huonompaan liukoisuuteen, stabiiliuuteen, aktiivisuuteen ja mahdollisesti lääkeaineen saostumiseen. Yksi mahdollisuus estää väärän laimentimen valinnasta aiheutuvia virheitä on, jos teollisuudessa tai sairaala-apteekissa pakataan lääkeaine ja siihen sopiva liuotin yhdessä. Toinen vaihtoehto on käyttää teollisuudessa tai sairaala-apteekeissa tehtyjä käyttövalmiita liuoksia tai ruiskuja, jolloin voidaan mahdollisesti välttää osa käyttökuntoon saattamisesta aiheutuvista virheistä (Cousins ym. 2005, McDowell 2010). Esimerkiksi ISMP:n (Institute for Safe Medication Practices) ohjeessa boluksena annettavista i.v.-lääkkeistä (2015) ja Euroopan neuvoston resoluutiossa käyttökuntoon saattamisesta (CM/Res(2016)2) suositellaan käyttämään sairaala-apteekin aseptisessä lääkevalmistuksessa tehtyjä käyttövalmiita annoksia (ready-to-administer) tai vastaavia kaupallisia valmisteita. Tällöin voidaan vähentää käyttökuntoon saattamiseen liittyviä riskejä ja virheitä. Myös Parshuram tutkimusryhmineen (2008) mainitsivat muun muassa keskitetyn lääkevalmistuksen ja valmiiksi täytetyt ruiskut mahdollisina tapoina parantaa lääkitysturvallisuutta i.v.-lääkkeiden osalta.

Satakunnan keskussairaalan lääkevalikoimassa olevien i.v.-lääkkeiden käyttökuntoon saattamiseen liittyviä virheitä selvitettiin riskinarvioinnin avulla (Suvikas-Peltonen ym. 2018). Jos riskilääkkeet siirretään osastoilta sairaala-apteekkiin käyttökuntoon saatettavaksi, voidaan vähentää niihin liittyviä virheitä. Usein sairaala-apteekilla on rajalliset mahdollisuudet valmistaa ja saattaa käyttökuntoon lääkkeitä. Tällöin on tärkeää siirtää sairaala-apteekkiin tehtäväksi suurimman virheriskin lääkkeitä. Suurimmaksi riskilääkkeeksi tutkimuksessa tuli infliksimabia sisältävä Remicade, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Suurin osa tutkimuksessa eniten pisteitä saaneista riskilääkkeistä oli antibiootteja, kuten esimerkiksi kefalosporiinit ja penisilliinit.

Myös Euroopan neuvoston resoluutiosta käyttökuntoon saattamisesta (CM/Res(2016)2) on otettu esille riskejä, joita liittyy käyttökuntoon saattamiseen. Useita vaiheita sisältävä prosessi voi johtaa helpommin virheisiin lääkettä käyttökuntoon saatettaessa. Suurempi riski lopputuotteen koostumusvirheille voi aiheutua, jos tarvitaan monimutkaisia laskuja, jauhetta liuotetaan nesteeseen tai liuotuksen jälkeen lääke täytyy vielä laimentaa käyttövalmiiksi annokseksi.

## **2.2 Sairaala-apteekeissa yleisimmin käyttökuntoon saatetut valmisteet**

Suomen sairaala-apteekkeille tehdyn kyselyn (liite 1) mukaan yleisimmin sairaala-apteekeissa käyttökuntoon saatettavia valmisteita ovat suonensisäisesti annosteltavat antibioottiannokset ja solunsalpaajat. Kyselyn vastauksissa mainittiin antibiooteista kefuroksiimi suurena tuotantoeränä, jossa hyödynnetään jo nyt automaatiota sen käyttökuntoon saattamisessa. Solunsalpaajista ei mainittu mitään yksittäistä lääkeainetta. Vakioannoksiset mikrobilääkkeet tuovat mahdollisuuden saattaa käyttökuntoon kerralla suuria laimennosmääriä, kun taas solunsalpaaja-annokset valmistetaan yleensä yksitellen potilaskohtaisen lääkemääräyksen mukaisesti.

### **2.2.1 I.v.-antibiootit**

Tällä hetkellä kolmessa Suomen sairaala-apteekissa tehdään keskitetysti antibioottien käyttökuntoon saattamista automaatiota hyödyntäen (Metsämuuronen ym. 2018). I.v.-antibiooteista automaatiolla käyttökuntoon saatetaan kefuroksiimiannoksia. Tuotannon maksimikapasiteetti on 60–240 annosta tunnissa riippuen siitä, kuinka valmiiksi tuote saatetaan prosessissa. Näiden sairaala-apteekkien suunnitelmana on laajentaa automaatiolla tapahtuva

käyttökuntoon saattaminen myös piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävään yhdistelmäantibioottivalmisteeseen. Vuonna 2016 kefuroksiimin kulutus Suomessa oli 0,68 DDD/1000 as/vrk (defined daily dose eli määritelty vuorokausiannos tuhatta asukasta kohden vuorokaudessa) ja piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävien antibioottivalmisteiden kulutus oli 0,09 DDD/1000 as/vrk (Suomen lääketilasto 2016). Vuonna 2014 vastaavat luvut olivat kefuroksiimille 0,62 DDD/1000 as/vrk ja piperasilliini/tatsobaktaami-valmisteelle 0,08 DDD/1000 as/vrk. Valmisteiden kulutus on hieman kasvanut kahden vuoden aikana. Taulukossa 1 on esitetty joitakin esimerkkejä sairaaloissa infuusioina annettavista antibiooteista, niiden säilyvyysajoista sekä valmistuksessa ja säilytyksessä huomioon otettavista asioista.

Taulukko 1. Esimerkkejä i.v.:nä annosteltavista antibiooteista

Lääkeaine	Huomioon otettavia asioita valmistuksessa ja säilytyksessä	Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilyvyys tutkimuksissa	Valmistajan antama kesto aika
Piperasilliini/tatsobaktaami (penisilliini ja beetalaktamaasin estäjä)	Stabiilein pH-alueella 4,5–8,5	2 päivää 24 °C, 10 päivää 4 °C, laimeassa liuoksessa jääkaapissa 28 päivää ja huoneenlämmössä 5 päivää	24 h jääkaapissa
Kefuroksiimi (kefalosporiini)	Värin muutos säilytyksen aikana	24 h huoneenlämmössä, 48 h jääkaapissa, laimeat liuokset 7 päivää jääkaapissa	5 h huoneenlämmössä, 24 h jääkaapissa
Vankomysiini (peptidoglykaani)	Stabiilein pH-alueella 3–5	14 päivää huoneenlämmössä tai jääkaapissa	48 h 2–8 °C ja 25 °C lämpötilassa
Bentsyylipenisilliini (penisilliini)	Hydrolyysi beetalaktaamirenkaassa vesiliuoksissa, hajoaminen nopeampaa korkeissa lämpötiloissa ja happamassa tai emäksisessä pH:ssa, laimeammat liuokset stabiilimpia	7 päivää 2–15 °C	Liuos käytettävä välittömästi

Lähteet: Trissel 2012, Duodecim lääketietokanta 2018.

Useat sairaaloissa käytettävät antibiootit (taulukko 1) täytyy saattaa käyttökuntoon lisäämällä neste kuiva-aineeseen (Duodecim lääketietokanta 2018). Jos kuiva-aine on huonosti liukenevaa, voi käyttökuntoon saattamiseen liittyä riski, että lääkeaine ei liukene kunnolla ennen annostelua ja liukenemattomia partikkeleita voi päätyä potilaaseen (CM/Res(2016)2). Zheng ja kumppanit (2015) vertailivat tutkimuksessaan neljän piperasilliinia ja tatsobaktaamia

sisältävän valmisteeseen käyttökuntoon saattamista ja havainnoivat, onko alkuperäisvalmisteessa eroa generisiin valmisteisiin. Käyttökuntoon saattaminen tehtiin laminaari-ilmavirtauskaapissa samankaltaisesti kuin sairaalassa normaaleissa olosuhteissa ja samoja ohjeita noudattaen. Tutkimuksessa saatettiin käyttökuntoon yhteensä 160 injektiopulloa. Valmisteissa oli eroa sekoittumisessa ja käyttökuntoon saattamiseen vaaditussa ajassa. Tutkimuksessa saatiin samankaltaiset ajat käyttökuntoon saattamiselle alkuperäisvalmisteella ja kahdella generisellä valmisteella (3,90–4,28 minuuttia). Yhden generisen valmisteeseen käyttökuntoon saattamiseen kulunut aika oli pidempi (5,57 minuuttia) ja poikkesi merkittävästi muista ( $p < 0,002$ ). Erot käyttökuntoon saattamisessa valmisteiden välillä johtuivat pienistä eroista lääkeaineiden partikkelikoossa ja mahdollisesti myös valmistuksessa käytetystä jauheen kuivausprosessista. Nopeimmin (3,90 minuuttia) käyttökuntoon saatetulla valmisteella oli pienin hiukkaskoko. Pienet erot valmisteiden koostumuksissa voivat johtaa merkittäviin eroihin valmisteita käyttökuntoon saatettaessa ja generiset valmisteet eivät tämän tutkimuksen mukaan aina ole identtisiä.

### **2.2.2 Solunsalpaajat**

Haitallisten lääkkeiden käsittelyssä tulee huomioida oikeanlaiset toimintatavat ja suojaus, jotta voidaan ehkäistä ihmisten ja ympäristön altistumista haitallisille lääkeaineille (Kiffmeyer ym. 2002). Haitalliset lääkeaineet, kuten solunsalpaajat (sytostaatit), voivat olla karsinogeenisiä ja teratogeenisiä sekä aiheuttaa jo pieninä annoksina haittavaikutuksia. Henkilökunta, kuten hoitajat, farmaseutit ja tekniset työntekijät, voivat altistua haitallisille aineille lääkkeen valmistuksessa, kuljetuksessa, annostelussa tai hävityksessä (Kiffmeyer ym. 2002, Turci ym. 2006). Altistus voi tapahtua hengitysteiden kautta pölyn, aerosolin tai lääkeaineen pisaroiden välityksellä, suoraan iholta tai neulan pistojen kautta (Turci ym. 2006). Injektiona annettavien lääkkeiden käyttökuntoon saattaminen on usein monimutkaisempaa kuin muilla annostelutavoilla (Suvikas-Peltonen ym. 2018). Injektioiden käyttökuntoon saattamiseen tarvitaan yleensä useita työvaiheita, jolloin työntekijöillä on suurempi riski altistua kyseisille aineille ja niiden haittavaikutuksille. Taulukossa 2 on esitetty joitakin esimerkkejä sairaaloissa infusioina annettavista solunsalpaajista, niiden säilyvyysajoista sekä valmistuksessa ja säilytyksessä huomioon otettavista asioista.

Taulukko 2. Esimerkkejä solunsalpaajista

Lääkeaine	Huomioon otettavia asioita valmistuksessa ja säilytyksessä	Käyttökuntoon saatetun valmisteiden säilyvyys tutkimuksissa	Valmistajan antama kesto aika
Syklofosfamidi (alkyloiva aine)	Hajoaminen hydrolyysillä vesiliuoksissa	24 h huoneenlämmössä, 6 päivää jääkaapissa (joissakin tutkimuksissa jopa 2 kk jääkaapissa)	12 h huoneenlämmössä, 24 h jääkaapissa
Fluorourasiili (pyrimidiinianalogi)	Herkkä pH:n muutoksille (optimaalinen alue 8,6–9,4), hidas hydrolyysi emäksisissä liuoksissa, saattaa saostua riippuen pH:sta ja konsentraatiosta sekä altistuessa matalille lämpötiloille	Useissa tutkimuksissa kuukausi sekä laimennettu että laimentamaton liuos jääkaapissa ja huoneenlämmössä, säilytettävä kuitenkin huoneenlämmössä saostumisvaaran vuoksi	24 h huoneenlämmössä
Bevasitsumabi (monoklonaalinen vasta-aine)	Suojattava valolta ja ravistelulta	Jopa 6 kuukautta jääkaapissa (Khalili ym. 2015)	48 h 2–30 °C:ssa 0,9 % natriumkloridiliuoksessa
Etoposidi (kasvialkaloidi)	Herkkä saostumaan, hydrolyysi alhaisessa pH:ssa (alle 3) ja emäksisessä (yli 8) epimerisaatio	-	24 h huoneenlämmössä (15–25 °C), 96 h 0,9 % natriumkloridiliuoksessa ja 48 h 5 % glukoosiliuoksessa 20–25 °C, 12 h huoneenlämmössä (eri valmistajilla eri kestoajat)

Lähteet: Trissel 2012, Duodecim lääketietokanta 2018.

Solunsalpaajat voivat aiheuttaa toksisia haittavaikutuksia, joko akuutisti tai viivästyneesti (Landeck ym. 2015). Haitallisimpia ovat niiden aiheuttamat viivästyneet vaikutukset, kuten mutageenisuus, karsinogeenisyys ja teratogeenisyys. Haittavaikutukset ovat hyväksytyjä potilailla lääkkeiden hyvien terapeuttisten vaikutusten vuoksi, mutta terveille terveydenhuollon henkilökunnalle haittavaikutuksia ei saisi ilmaantua. Haitallisille lääkeaineille altistuminen pitäisi saada pysymään niin pienenä kuin mahdollista ja sitä varten on tarpeen tehdä ohjeistuksia ja pitää huolta henkilökohtaisesta suojautumisesta. Erityisesti käsineet ovat tärkeitä käsiteltäessä haitallisia lääkeaineita, sillä jotkin niistä voivat imeytyä käsineiden läpi (Landeck ym. 2015, Buchanan ym. 2016 s.171–202). Parhaiten solunsalpaajien käsittelyyn soveltuvia käsinemateriaaleja ovat lateksi ja nitrili (Wallemacq ym. 2006, Landeck ym. 2015).

Vinyylikäsitteitä tutkittaessa on havaittu solunsalpaajien läpäisevän materiaalin paremmin verrattuna lateksi- ja nitrilikäsitteisiin. Lisäksi pidemmän altistusajan havaittiin lisäävän solunsalpaajien läpäisykykyä käsitteiden läpi kaikilla materiaaleilla (Wallemacq ym. 2006). Parhaiten haitallisten aineiden altistukselta ihon kautta voidaan suojautua käyttämällä kahta paria käsitteitä päällekkäin sekä vaihtamalla käsitteet riittävän usein (Wallemacq ym. 2006, Landeck ym. 2015). Lääkkeitä käyttökuntoon saatettaessa käsitteet on hyvä vaihtaa vähintään 30 minuutin välein tai jopa 15–20 minuutin välein.

Käyttövalmiiden solunsalpaaja-annosten tarve kasvaa jatkuvasti, mikä tuo työtä sairaala-apteekeille (Larsson ja Kart 2012). Vuonna 2014 Suomessa käytettiin solunsalpaajia yhteensä 175 294 000 € arvosta ja vuonna 2016 vastaava luku oli jo 213 753 000 € (Suomen lääketilasto 2016). Vuonna 2009 Tanskassa tehtiin noin 245 000 solunsalpaaja-annosta ja vuosittaisella noin 4,5 % kasvulla vuonna 2020 odotettu valmistusmäärä on jo 400 000 annosta (Larsson ja Kart 2012). Tanskassa potilaskohtaisia solunsalpaaja-annoksia valmistetaan sairaala-apteeeissa keskitetysti. Yksi keino saavuttaa tulevaisuuden vaatimukset kasvaville valmistusmäärille on valmistaa solunsalpaaja-annoksia isompina erinä varastoon mahdollisesti automaatiota hyödyntäen. Tällä hetkellä valmisteiden säilyvyysajat vaihtelevat 24 tunnista kahteen viikkoon. Jos solunsalpaaja-annoksia halutaan valmistaa varastoon isompina erinä, tulee säilyvyysaikojen olla pidempiä. Nykyisin käyttökuntoon saatettujen solunsalpaaja-annosten säilyvyysaikoja arvioidaan valmisteyhteenvedon, kirjallisuuden, käsikirjojen ja valmistajilta saatujen tietojen avulla. Se on kuitenkin käytännössä hankalaa, sillä säilyvyysajat vaihtelevat paljon eri lähteiden välillä ja parempia säilyvyystutkimuksia tarvitaan.

### **3 Automatisoidut laitteistot sairaala-apteekkien lääkevalmistuksessa**

Automatisoidut laitteistot, joilla voidaan saattaa käyttökuntoon lääkevalmisteita sisältävät tietokoneohjelmin ohjattavia robottikäsiä, tarkkuusvaakoja, hyllyjä ja ripustimia injektiopulloille ja infuusiopusseille sekä viivakoodin lukijoita tai kuvantamissysteemejä raaka-aineiden ja lopputuotteiden tunnistusta varten (Buchanan ym. 2016 s. 363–408, Schierl ym. 2016). Automatisoiduissa laitteistoissa voi olla käyttökuntoon saattamista varten suljettu alue, jossa ilma on HEPA-suodatettua ja lisäksi erillinen alue valmistuksessa tarvittaville materiaaleille. Jotkin laitteet voidaan asentaa toimimaan yli- tai alipaineessa, jolloin niitä voidaan hyödyntää myös haitallisten lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa. Joissakin laitteistoissa robottikäsilä voidaan tehdä valmistuksessa vaadittavia ravistusliikkeitä ja tämä tulee ottaa huomioon robotin ympäristöä suunniteltaessa (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Puhtaalla alueella ilmapirtauksen tulee olla esteetöntä kriittisiä kohtia ajatellen ja myöskään robottikädet eivät saa olla ilmapirtauksen esteenä. Laitteistoilla voidaan saattaa käyttökuntoon lääkeannoksia isommissa erissä tai yksittäin potilaskohtaisissa annoksissa. Jotkin laitteistot voivat vaatia enemmän ihmisen toimia tai joidenkin käyttökuntoon saattamisen vaiheiden manuaalista suorittamista. Isommissa laitteissa useimmat manuaaliset prosessit on korvattu mekaanisilla toiminnoilla.

#### **3.1 Automatisoiduille laitteistoille asetetut vaatimukset**

Viime vuosina on tullut markkinoille useita suonensisäisesti annosteltavien lääkkeiden käyttökuntoon saattamiseen käytettäviä puoliautomaattisia ja automaattisia laitteistoja (Schoening ym. 2016). PIC/S:n ohjeessa (PE 010-4 PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments 2014) hyvistä tuotantotavoista lääkkeiden valmistuksessa terveydenhuollon yksiköissä on käsitelty valmistuksessa käytettäviä laitteita. Ohjeen mukaan valmistuksessa käytettävien laitteiden tulee olla suunniteltu ja sijoiteltu niin, että ne sopivat käyttötarkoituksiinsa ja ovat helposti kokonaan puhdistettavissa. GMP:n liitteessä 1 (Annex 1: Manufacture of Sterile Products 2009) on kuvattu lääkevalmistuksessa käytettäville tiloille asetetut vaatimukset, kuten rajat partikkeleille ja puhtaudelle, jotka tulee ottaa huomioon aseptisessä lääkevalmistuksessa. Mittauksiin ja punnituksiin käytettävien laitteiden tulee täyttää niille asetetut vaatimukset tarkkuuden osalta ja ne täytyy lisäksi kalibroida riittävän usein (PIC/S 2014). GMP:n liitteessä 11 (Annex 11: computerised systems) on ohjeistettu kaikkiin GMP:tä koskeviin toimintoihin liittyvistä



tietokoneistetuista järjestelmistä. Sen mukaan tietokoneistettu järjestelmä on ohjelmiston ja laitteiston yhdistelmä, jolla voidaan suorittaa GMP:n mukaisia toimintoja. Jos tällaisella järjestelmällä korvataan manuaalisia prosesseja, tuotteiden laatu, prosessien hallinta ja laadunvarmistus eivät saa vaarantua. ISMP:n ohjeistossa turvallisuudesta steriilien valmisteiden käyttökuntoon saattamisesta (2016) on otettu esille automaation käyttö saatettaessa käyttökuntoon steriilejä lääkevalmisteita. Teknologian avulla voidaan kehittää manuaalisia prosesseja raaka-aineiden tunnistuksessa ja valmisteiden käyttökuntoon saattamisessa.

### **3.2 Automaation hankinta ja käyttöönotto**

Automaation käyttöönottoa sairaala-apteeekeissa on edistänyt tarve potilasturvallisuuden parantamiselle (Buchanan ym. 2016 s. 363–408, Schierl ym. 2016, Metsämuuronen ym. 2018). Suunniteltaessa automaation käyttöönottoa tarkastellaan ensin nykyistä valmistustapaa, sen riskejä, ajan käyttöä ja jätteiden syntymistä, jotta voidaan arvioida automaation hyödynnettävyyttä kyseisten prosessien ongelmakohtien ratkaisuisissa (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Automaation hankinnassa kannattaa miettiä, mitä riskejä automaation avulla voidaan poistaa tai vähentää ja millaiset automaation ominaisuudet ovat siinä hyödyksi. Lisäksi on hyvä pohtia, kuinka suuri osuus annoksista voidaan valmistaa automaatiota hyödyntäen ja ovatko valmistusmäärät riittävän suuria suhteessa laitteistojen hintoihin (Buchanan ym. 2016 s. 363–408, Metsämuuronen ym. 2018). Tällöin kannattaa tarkastella myös pidemmällä aikavälillä saavutettavien hyötyjen, kuten mahdollisten säästöjen syntymistä.

Automaation hankintaa suunniteltaessa joudutaan pohtimaan myös tilaresursseja (Metsämuuronen ym. 2018). Esimerkiksi, jos automatisoitu laitteisto sijoitetaan sairaala-apteekin puhdastiloihin, tulee laitteiston puhdistus ja huolto miettiä tarkasti. Laitteistosta itsestään ei saa irrota partikkeleja ympäröivään puhdastilaan.

Käyttöönottoa varten tulee tehdä strateginen suunnitelma (ISMP 2016). Käyttökuntoon saattamisen prosesseja ja niiden aiheuttamia työtaakkoja kannattaa myös arvioida (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Työtaakkaa arvioitaessa voidaan tarkastella, mihin valmistusprosesseihin kuluu eniten aikaa päivistä ja missä tehtävissä automatisoitua laitteistoa pystytään hyödyntämään eniten. Tällöin työntekijöiden aikaa voidaan kohdentaa paremmin vaativampiin valmistusprosesseihin, joihin automaatio ei pysty. Automaatiota hankittaessa tulee myös ottaa huomioon ohjelmistojen yhteensopivuus, jotta tiedonsiirto tapahtuu toivotulla

tavalla. Tietojärjestelmien integroiminen on kuitenkin haasteellista monista eri järjestelmistä johtuen (Metsämuuronen ym. 2018).

Haasteena automaation käyttöönotossa voi olla henkilökunnan muutosvastarinta uutta teknologiaa ja toimintatapoja kohtaan (Metsämuuronen ym. 2018). Automaatiosta voi olla hankala saada kaikki potentiaali ja hyödyt käyttöön, jos uusia toimintatapoja ei noudateta ja ne koetaan hankalina. Jotta muutoksissa onnistutaan, tulee henkilökunta ottaa mukaan suunnitteluun hyvissä ajoin. Lisäksi on tärkeää järjestää riittävästi koulutusta uuden teknologian käyttöön. Keskustelevan ilmapiirin ja moniammatillisen kehitystyön avulla voidaan saavuttaa hyvät edellytykset onnistuneelle automaation käyttöönotolle.

### **3.3 Validoinnit ja laadunvalvonta**

Automatisoidun laitteiston toiminta tulee validoida, jotta voidaan varmistua siitä, että se toimii asetettujen vaatimusten mukaan normaalien toimintaolosuhteiden vallitessa (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Tämä voidaan toteuttaa esimerkiksi testaamalla toiminta rasitusolosuhteissa todellisella tuotantomäärällä ennen oikeaan tuotantoon siirtymistä. Laitteiston suorituskyky voidaan validoida, jolloin nähdään, pystyykö se tekemään halutun erän sille asetetussa ajassa. Lisäksi jokainen automaatiolla käyttökuntoon saatettava tuote validoidaan ennen tuotantoon siirtymistä (Yaniv ja Knoer 2013). Lääkepakkaukset ovat erilaisia ja niiden mitat syötetään järjestelmään, jotta laite osaa käsitellä niitä oikein. Annostarkkuuden validoinnissa Yanivin ja Knoerin (2013) tutkimuksessa verrattiin robotin laskemaa annosta käsin laskettuun annokseen. Pakkaukset punnittiin manuaalisesti ennen ja jälkeen käyttökuntoon saattamisen, jotta voitiin laskea annos robotista riippumatta. Tuloksissa ei havaittu eroja robotin ja käsin lasketun annoksen välillä.

Valmistuksen steriiliyden testaus tulee toteuttaa esimerkiksi elatusaineita käyttämällä (PIC/S 2014). PIC/S:n ohjeessa (2014) on kuvattu aseptisten työmenetelmien validoinnin pääpiirteet. Validointi tehdään valmistuksen alkaessa ja tietyin väliajoin rutiinikäytössä sekä tilanteissa, jolloin laitteisiin tai prosesseihin on tehty muutoksia. Aseptisen työmenetelmän validoinnin tulee noudattaa mahdollisimman hyvin normaaleja toimintatapoja ja sisältää kaikki valmistuksen kriittiset vaiheet. Nämä asiat validoidaan, sillä aseptisesti käyttökuntoon saatettujen i.v.:nä annosteltavien valmisteiden tulee täyttää farmakopean vaatimukset pitoisuuden, puhtauden, steriiliyden ja endotoksiinien osalta (Krämer ym. 2016).

PIC/S:n ohjeen (2014) mukaan puhdistilat tulee puhdistaa säännöllisesti dokumentoitujen ohjeiden mukaisesti. Puhdistuksen suorittava henkilökunta koulutetaan tehtävänsä GMP:n ohjeiden mukaisesti. Puhdistuksen tehokkuus tarkastetaan säännöllisesti pintanäytteiden avulla. GMP:n mukaan (Annex 15: Qualification and Validation, 2015) puhdistusvalidointi tulee tehdä kaikille tuotteen kanssa kosketuksissa oleville laitteistoille, jotta voidaan varmistua puhdistusmenetelmän tehokkuudesta. Puhdistusvalidointi voidaan suorittaa tuotteella, jonka käsittelyssä on suurimmat riskit.

Krämer ja kumppanit (2016) selvittivät tutkimuksessaan, onko manuaalisesti ja automaatiolla suoritettavan aseptisen työmenetelmän testituloksissa eroja. He käyttivät tutkimuksessaan elatusaineita, joilla jäljiteltiin potilaskohtaisten käyttövalmiiden solunsalpaaja-annosten valmistusta sekä manuaalisesti että automaatiota hyödyntäen. Samalla pystyttiin suorittamaan robotin puhdistusvalidointi mikrobien osalta. Tutkimuksessa otettiin näytteitä maljoille robotin pinnalta sekä robotin työskentelyn aikana laskeumamaljoilta. Lisäksi laitteen käyttäjältä otettiin käsineistä sormenjälkinäytteet elatusmaljoille. Robotti siivottiin toimintaohjeiden mukaisesti ennen tutkimusjakson alkua ja sen lopuksi. Puhdistusvalidointia ajatellen kriittisimpiä kohtia robotissa olivat tarvikkeiden lastausalue, monitorinäyttö, viivakoodin lukija, robottikäden tarttuja sekä osat, joilla annoksen vetäminen ruiskuun tapahtui. Jokaisen työpäivän päätteeksi robotissa oli päällä UV-valo 4 tunnin ajan. Tutkimuksen tulosten mukaan kaikki valmistetut annokset (1000 kpl) olivat puhtaita eikä niissä havaittu mikrobien kasvua. Robotin työskentelyalueella ei havaittu mikrobeja laskeumamaljoilla eikä pintanäytteissä, mutta tarvikkeiden lastausalueelta otetuissa näytteissä oli mikrobeja. Lisäksi mikrobeja havaittiin työntekijöiden sorminäytteissä. Nämä olivat mahdollisesti peräisin elatusainepulloista, jotka eivät ole niin puhtaita kuin normaalissa työskentelyssä käytettävät lääkeainepullot. Kun tuloksia verrattiin rutiinitarkastusten tuloksiin, huomattiin tulosten olevan parempia normaalien työskentelyn aikana. Puhdistuksen ja robotilla tehtävän valmistuksen todettiin täyttävän sille asetetut vaatimukset. Tutkimuksessa ei havaittu eroa manuaalisen ja robotilla tehtävän valmistuksen välillä tuotteiden steriiliydessä.

Segerin ja kumppaneiden (2012) tutkimuksessa tarkasteltavan robotin käyttöönotossa validoitiin robotin sisäinen gravimetrinen annostarkkuus. Robotilla valmistettavien lääkeaineiden osalta testattiin annostarkkuus nestekromatografian (HPLC) avulla. Lisäksi tutkittiin valmistajien steriiliys, endotoksiinit, pH ja konsentraatio ennen robotin hyväksymistä käyttöön. Käytössä olevan robotin annostarkkuutta testataan 6 kuukauden välein sekä

steriiliyttä ja endotoksiineja viikoittain. Lisäksi robotilla on automaattinen ohjelma, joka tarkistaa vaa’an toiminnan päivittäin ennen käyttöä.

### **3.4 Tarkkuus ja potilasturvallisuuden parantaminen**

Aseptisesti tehtävässä manuaalisessa lääkkeiden käyttökuntoon saattamisessa luotetaan paljon henkilökunnan osaamiseen ja toistettavaan tekemiseen (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Ihmiset eivät kuitenkaan voi tehdä jokaista työvaihetta täysin toistettavasti joka kerta, vaan niissä on vaihtelua ja kumulatiivisen virheen mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Virheitä voi tapahtua esimerkiksi laskujen ja mittausten tarkkuudessa, jotka voivat johtaa väärään lääkeainekonsentraatioon (Dehmel ym. 2011, Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Myös esimerkiksi laimentimien valinnassa, sekoituksessa ja etiketöinnissä tapahtuu helposti virheitä. Ihminen voi olla kontaminaation aiheuttaja ja lisäksi toimintaohjeiden (SOP:it) noudattamisessa voi olla ongelmia.

Automatisoidulla käyttökuntoon saattamisella voidaan parantaa potilasturvallisuutta, sillä prosessin jokaista vaihetta pystytään jatkuvasti valvomaan ja kontrolloimaan ja täten voidaan taata laatu koko prosessin ajan (Schierl ym. 2016). Automatisoiduissa laitteistoissa voi olla käytössä valmisteen tunnistuksessa viivakoodinlukija, etiketin visuaalinen tunnistus kameralla, valmistepakkauksen ulkomittojen mittausta tai radiotaajuustunnistus mikrosirujen avulla (Yaniv ja Knoer 2013, Schoening ym. 2016). Automatisoiduissa laitteistoissa kaikki valmistusprosessien vaiheet, henkilökunnan tekemät toiminnot, aikaleimat, valmiste-etikettien kuvat ja materiaalien sisään ja ulos meno jäävät jatkuvasti muistiin, jotta ne ovat jäljitettävissä myöhemmin (Palma ja Bufarini 2012, Yaniv ja Knoer 2013, Schierl ym. 2016).

Suonensisäisesti annosteltavat lääkevalmisteet voidaan saattaa käyttökuntoon joko volumetrisella eli tilavuuteen perustuvalla menetelmällä ruiskujen avulla tai gravimetrisesti eli punnitsemalla (Poppe ym. 2016). Monilla automatisoiduilla laitteistoilla käyttökuntoon saatetun valmisteen annos voidaan tarkistaa gravimetrisesti, joka on tarkempi menetelmä kuin volumetrinen mittausta (Palma ja Bufarini 2012, Yaniv ja Knoer 2013, Schierl ym. 2016). Poppe ja kumppanit (2016) selvittivät tutkimuksessaan volumetrisesti käyttökuntoon saatettujen annosten tarkkuutta. He havaitsivat, että lopputuotteiden annosten välillä oli tällä valmistusmenetelmällä runsaasti vaihtelua, vaikka keskimääräiset tulokset olivat yleisesti hyväksytyjen rajojen sisällä. Eniten hajontaa tulosten välillä oli pieniä tilavuuksia mitattaessa. Lasten lääkkeissä sekä valmisteissa, joissa neste lisätään kuiva-aineeseen, oli enemmän

hajontaa kuin valmiissa liuoksissa. Tutkimuksessa ei kuitenkaan selvitetty, mistä vaihtelu annosten välillä johtui eikä sitä, aiheutuiko potilaille haittaa vaihtelevista annoksista. Tulosten mukaan annosten vaihteluun vaikutti käytettyjen ruiskujen merkintöjen yhdenmukaisuus, vaihtelu lääkeaineiden konsentraatioissa, nestelisäysten ja punnitusten tarkkuus sekä huono silmämääräinen annoksen tarkistus vedettäessä valmistetta ruiskuun.

Dehmel ja kumppanit (2011) puolestaan tutkivat annostarkkuutta konsentraation pohjalta. He vertasivat ensiapuosastolla manuaalisesti valmistettujen infuusioiden ja sairaala-apteekissa koneellisesti valmistettujen liuosten konsentraatioita. Osastolla valmistettujen liuosten konsentraatioissa havaittiin kliinisesti merkittäviä poikkeamia haluttuun konsentraatioon verrattuna. Sairaala-apteekissa automaatiota hyödyntäen valmistettujen liuosten konsentraatiot puolestaan olivat yhdenmukaisia ja havaittiin vain muutama poikkeama sallitusta rajasta.

ISMP (2016) suosittelee vähintään viivakoodinlukua ja punnitusten hyödyntämistä erityisesti valmistettaessa syöpälääkkeitä tai lapsille käyttökuntoon saatettuja valmisteita automatisoiduilla laitteistoilla. Nämä toiminnot ovat tärkeitä, sillä viivakoodin tunnistus auttaa dokumentoinnissa ja oikeiden raaka-aineiden käytön varmistuksessa. Punnitukset ovat osa laadunvarmistusta, jotta saadaan haluttu lääkeannos.

### **3.5 Ongelmat**

Automatisoidut laitteistot eivät pysty kaikkiin toimintoihin, jotka vaativat ihmisen havainnointia (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Esimerkiksi laitteistoon syötettävät tarvikkeet on hyvä tarkistaa virheiden varalta. Robotti ei pysty huomaamaan materiaalien vikoja, kuten halkeamia tai tuotevirheitä. Automatisoituja laitteistoja varten tarvikkeiden tulee olla aina samanlaisia kooltaan, muodoltaan, painoltaan ja viivakoodiltaan. Erityisesti injektiopullon kaulan halkaisijan tulee olla vakio, jotta pullo ei hajoa tai putoa robotin tarttujissa. Käytännön työhön liittyvät ongelmat on myös hyvä huomioida valmistusprosessien suunnittelussa. Automatisoiduilla laitteistoilla ampullien avaaminen ei onnistu ja kaasua muodostavat valmisteet voivat aiheuttaa ongelmia paineen vuoksi. Suspensioiden käsittely robotilla on haasteellista, sillä niitä täytyy ravistella jatkuvasti tasalaatuisuuden takaamiseksi. Vaa'an herkkyydestä riippuen hyvin pienet nestemäärät ja niiden punnitseminen voivat aiheuttaa ongelmia. Monimutkaiset valmistusprosessit ja useiden lääkeaineiden lisäys samaan annokseen ei välttämättä onnistu kaikilla laitteistoilla. Lisäksi ihminen tarvitaan tekemään silmämääräinen tarkastelu kuiva-aineen liuottamiseksi nesteeseen.

Seger ja kumppanit (2012) havaitsivat tutkimuksessaan 45 (4,6 %) ongelmaa, jotka johtuivat uudesta teknologiasta. Virheistä suurin osa oli mekaanisia (41) ja loput johtuivat ohjelmiston ongelmista, jolloin käyttökuuntoon saattamista ei voitu suorittaa loppuun saakka. Osassa mekaanisista virhetapauksista (24) lääkeainetta ei injektointiin pussiin tai ruiskuun, lääkeaineen punnituksessa oli ongelmia (4), muutamassa tapauksessa (3) pussi, ruisku tai neula putosi tai hajosi ennen toiminnon loppuunsaattamista. Käyttökuuntoon saattamisen sekoitusongelmia havaittiin myös (3) sekä muutama muu mekaaninen ongelma.

Yaniv ja Knoer (2013) kirjasiivat kaikki robotin validoinnissa havaitut ongelmat ja jaottelivat ne taulukon 3 mukaisesti. Heidän havaitsemat ongelmat liittyivät annoksen tarkkuuteen ja mekaanisiin ongelmiin, jolloin robotti ei pystynyt esimerkiksi tarttumaan lääkepakkaukseen. Lisäksi havaittiin joitakin robotin käyttäjän tekemiä virheitä ja tietoteknisiä ongelmia.

Uuden teknologian käyttö voi saada aikaan myös uudenlaisia ongelmia (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Uusia ongelmia voi ilmaantua liittyen datan käsittelyyn ja esimerkiksi tietoja saatetaan syöttää väärin ohjelmoinnin aikana. Kriittisessä datassa (lisätyn laimentimen määrä tai liuoksen tiheys) voi tapahtua muutoksia, jotka voivat johtaa epätarkkoihin annoksiin. Myös tilausjärjestelmässä voi tapahtua virheitä, jolloin robotti valmistaa annoksen, jota ei olisi ollut tarkoitus tehdä. Lisäksi esimerkiksi verkossa voi tapahtua muutoksia, jolloin tilaukset voivat kadota ja lääkkeitä jäädä valmistamatta.

Taulukko 3. Robotin validoinnissa havaitut ongelmat.

Ongelma	Määritelmä	Määrä (kpl)
Annostarkkuus	-Jos annos yli 4 % alle halutun, se korjattiin manuaalisesti	85 (1,2 %), joista 62 (0,8 %) muokattiin manuaalisesti
	-Jos annos poikkesi yli 10 % halutusta se hylättiin	5 tapausta, joissa annos poikkesi yli 10 %
Mekaaninen ongelma	-Järjestelmän virhe, joka vaatii käyttäjän toimia	155, joista 61 pystyttiin korjaamaan itse ja annos voitiin valmistaa robotilla.
	-Viat materiaaleissa, jotka vaativat käyttäjän toimia (esimerkiksi vääntynyt neula, pakkauksen ulkomittojen muutos)	94 tapauksessa annos valmistettiin manuaalisesti loppuun.
Ihmisen tekemä virhe	-Pakkauksen tunnistusongelma	
	-Väärän materiaalin syöttö	12
Tietotekninen ongelma	-Laskuvirhe (väärä tilavuus tai annos)	
	-Virheellisten tietojen syöttäminen järjestelmään	
	-Yhteysongelma, jolloin robotti ei ota vastaan käskyjä	Useita
	-Lääke ei löydy järjestelmästä	
	-Robotin tulostama etiketti on virheellinen	
	-Väärä tieto järjestelmässä (tilavuus)	

Lähde: Yaniv ja Knoer 2013.

### 3.6 Työturvallisuus ja ergonomia

Syövän hoidossa käytettävien sytotoksisien lääkeaineiden käsittelyssä vaaditaan erityistä huolellisuutta sekä potilasturvallisuuden että niitä käsittelevän henkilökunnan näkökulmista (Seeger ym. 2012). Solunsalpaajilla on kapea terapeuttilinen leveys ja ne ovat toksisia, mikä aiheuttaa ongelmia erityisesti suonensisäisesti annettavien valmisteiden käsittelyssä. Henkilökunta voi altistua kyseisille lääkeaineille esimerkiksi roiskeiden, hengitysilma-altistuksen tai neulan pistojen kautta joko lääkkeitä käyttökuntoon saatettaessa tai potilaalle annosteltaessa. Ihon kautta tapahtuva altistus on yleisintä (Schierl ym. 2016). Vaikka käyttökuntoon saattaminen tapahtuisi suojakaapissa ja hyvien tuotantotapojen mukaisesti, voi lääkeaineiden käsittelyssä sattua vahinkoja ja lääkeainetta roiskua ympäristöön (Schierl ym. 2016, Palma ja Bufarini 2012). Tällöin lääkeaineiden jäämiä voi päätyä lopputuotteiden ulkopintaan ja niitä käsittelevä henkilökunta voi siten altistua haitallisille aineille.

Schierl tutkimusryhmineen (2016) selvitti ympäristön kontaminoitumista sytotoksilla lääkeaineella (syklofosfamidi) ja vertasi, oliko kontaminoitumisessa eroa manuaalisen ja robotilla tehdyn käyttökuntoon saattamisen välillä. Tutkimuksessa havaittiin, että ympäristön kontaminoituminen oli vähäisempää, kun prosessi oli suoritettu robotilla suljetussa ja kontrolloidussa systeemissä. Manuaalisessa käyttökuntoon saattamisessa jauhemainen syklofosfamidi liuotettiin ja siirrettiin lopulliseen pakkaukseen (infuusiopussiin) käyttäen apuna ruiskuja ja suljetun systeemin välineitä laminaari-ilmavirtauskaapissa haitallisten aineiden käsittelyyn soveltuvassa puhdistilassa. Manuaalisessa valmistuksessa lopputuotteen eli infuusiopussin ulkopinnassa oli useammin enemmän lääkeainetta kuin robotilla käyttökuntoon saatetuissa valmisteissa. Robotilla tehtävä valmistus on toistettavampaa kuin manuaalinen valmistus. Robotti suorittaa siihen ohjelmoidut toiminnot joka kerta samalla tavalla, kun taas manuaalisessa valmistuksessa suurin kontaminaation aiheuttaja on ihminen. Robotilla käyttökuntoon saatettujen infuusiopussien pinnassa havaittiin hyvin vähän lääkeaineen jäämiä jokaisena tutkimuspäivänä, kun taas manuaalisessa valmistuksessa oli eroa päivien välillä. Ensimmäisen päivän tuloksissa suurin osa pyyhkäisyäyhteistä oli alle detektointirajan, mutta muiden päivien infuusiopusseissa oli huomattavasti syklofosfamidia manuaalisessa valmistuksessa. Robotilla valmistamisen uskotaan vähentävän henkilökunnan riskiä altistua sytotoksille lääkeaineille. Esimerkiksi ympäristöön tapahtuvien lääkeaineroiskeiden määrää voidaan vähentää robotilla, joka tasoittaa injektiopullon sisäisen paineen käyttökuntoon saattamisen yhteydessä (Palma ja Bufarini 2012). Tällöin lääkeaineen roiskumista ympäristöön ei pääse tapahtumaan.



Tutkimuksissa on havaittu, että automatisoitu käyttökuntoon saattaminen on hitaampaa kuin manuaalinen valmistus sekä täysin automatisoidulla laitteistolla (Seeger ym. 2012, Masini ym. 2014) että puoliautomaattisella laitteistolla (Schoening ym. 2016). Automatisoidulla laitteistolla koetaan kuitenkin olevan etuja manuaaliseen valmistukseen verrattuna, kuten työntekijöiden yläraajojen vaivojen ehkäiseminen. Automaatiolla voidaan ehkäistä työhön liittyvien akuuttien ja kroonisten vaivojen ilmaantumista, lisätä työntekijöiden työtyytyväisyyttä ja ylpeyttä sekä luottamusta siihen, että työt tehdään tarkasti (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Erityisesti työvaiheet, joissa tarvitaan ruiskuja tai suljetun systeemin siirtovälineitä, altistavat toistettavien liikkeiden vammoille. Niissä vaaditaan sormien ja ranteiden kiertäviä liikkeitä ja paljon voimaa siirrettäessä suuria nestemääriä ruiskuilla. Esimerkiksi lääkkeen siirtäminen ruiskuun voi aiheuttaa toistuvia puristusotteita, käden ja ranteen liikkeitä sekä epä mukavia niskan ja hartioiden asentoja (Metsämuuronen ym. 2016). Jos lääkeaine on hyvin viskoosia, käytetään pieniä neuloja tai tarvitaan apuvälineinä esimerkiksi suodattimia, vaaditaan työhön myös enemmän voimaa lääkeaineen vetämiseen injektiopullosta tai ampullista. Lisäksi työskentely osastojen laminaari-ilmavirtauskaapeissa voi aiheuttaa valmistajalle staattisia ja epäergonomisia asentoja. Myös puhdistila työympäristönä (kovat lattiat, epäergonomiset työasennot) sekä sinne vaadittava pukeutuminen (päällekkäiset käsineet, haalarit) tuovat lisää haasteita työntekoon (Buchanan ym. 2016 s. 363–408).

Lääkevalmisteita saatetaan käyttökuntoon paljon osastoilla (Metsämuuronen ym. 2016). Esimerkiksi Kuopion yliopistollisessa sairaalassa annetaan potilaille vuosittain noin 150 000 parenteraalista antibioottiannosta. Jotkin valmisteet ovat saatavilla kaupallisesti käyttövalmiina, mutta suurin osa joudutaan saattamaan käyttökuntoon osastoilla. Metsämuuronen (2016) tutkimusryhmineen selvitti, kuinka yleisiä työhön liittyvät tuki- ja liikuntaelin sekä iho- ja hengitystieoireet ovat hoitajilla ja osastofarmaseuteilla, jotka tekevät työssään paljon parenteraalisten antibioottivalmisteiden käyttökuntoonsaattamista. Farmaseuteilla havaittiin olevan enemmän tuki- ja liikuntaelinoireita, kuten kipua ranteissa, niskassa ja sormissa. Hoitajilla iho- ja hengitystieoireet, kuten aivastelu, kutina, yskä ja ihottuma olivat yleisempiä.

### **3.7 Kustannukset**

Seeger tutkimusryhmineen (2012) keskittyi tutkimuksessaan vertailemaan pääasiassa vain manuaaliseen ja robotilla tehtävään käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien apuvälineiden kustannuksia. He havaitsivat, että robotilla suoritettavassa valmistuksessa säästetään manuaalisessa valmistuksessa tarvittavien materiaalien kustannuksissa. Tutkimus ei kuitenkaan ottanut kantaa kokonaiskustannuksiin eikä robotilla tehdyssä valmistuksessa tapahtuneisiin virheellisiin annoksiin, jotka aiheuttivat apteekille kustannuksia. Jotta kokonaiskustannuksia voidaan arvioida, täytyy ottaa huomioon robotin asennuksesta sekä henkilökunnan koulutuksesta aiheutuneet kustannukset. Masinin ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa havaittiin myös pienemmät kustannukset automatisoidussa valmistuksessa tarvikkeiden osalta kuin manuaalisessa valmistuksessa. Lisäksi robotilla suoritettavassa valmistuksessa säästettiin työvoimakustannuksissa. Kuitenkin robottiin liittyvät kiinteät kustannukset (lainan lyhennys) olivat vuodessa huomattavasti manuaalista valmistusta suuremmat. Kustannuksia ja valmistusmääriä vertailevan analyysin mukaan yli 34 000 lääkeannoksen valmistuksessa vuodessa automatisoitu systeemi tulisi kannattavammaksi kuin manuaalinen valmistus potilaskohtaisten solunsalpaaja-annosten osalta.

Työtyytyväisyyttä ei usein yhdistetä kustannuksiin (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Jos automaation avulla saavutetaan vähemmän työhön liittyviä vammoja ja vähemmän kuluja uusien työntekijöiden kouluttamiseen vanhojen työntekijöiden kyllästytyä kuluttaviin työvaiheisiin, voidaan lopulta arvioida todellisia kustannuksia ja säästöjä. Masinin ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa tehdyn kyselyn perusteella työntekijät pitivät automatisoitua käyttökuntoon saattamista parempana vaihtoehtona kuin manuaalista. Manuaalisen käyttökuntoon saattamisen työvaiheet ovat raskaita. Automaatiolla saavutetut edut (kuva 1), kuten parempi potilas- ja työturvallisuus sekä virheiden havaitseminen, motivoivat sen käyttöön.

<b>Edut</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hyvä annostarkkuus</li><li>• Työntekijöiden altistuminen haitallisille lääkeaineille vähenee</li><li>• Valmistuksessa tapahtuvien virheiden väheneminen</li></ul>	<b>Haitat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Laitteistot kalliita</li><li>• Uuteen teknologiaan liittyvät ongelmat</li><li>• Vaaditaan paljon validointeja ennen tuotannon aloittamista</li></ul>
<b>Mahdollisuudet</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Potilasturvallisuuden parantaminen</li><li>• Työergonomian parantaminen</li><li>• Säästöt valmistuskustannuksissa pidemmällä aikavälillä</li></ul>	<b>Uhat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Työntekijöiden muutosvastarinta uutta teknologiaa kohtaan</li></ul>

Kuva 1. Automaation edut, haitat, mahdollisuudet ja uhat sairaala-apteekkien keskitetyssä lääkevalmistuksessa (Masini ym. 2014, Buchanan ym. 2016 s. 363–408, Metsämuuronen ym. 2018).

## 4 Pohdinta

Käyttökuntoon saattamisen kannalta eniten riskejä kohdistuu laskimonsisäisesti annosteltaviin antibiootteihin ja solunsalpaajiin (Suvikas-Peltonen ym. 2018). Antibiootit ovat usein kuiva-aineita, joihin lisätään neste käyttökuntoon saatettaessa ja solunsalpaajat puolestaan ovat toksisia. Näitä valmisteita käyttökuntoon saatettaessa joudutaan olemaan erityisen tarkkana, jotta saadaan tasalaatuinen tuote ja oikea annos potilaalle. Lisäksi on tärkeää, että työtä tekevä henkilökunta ei altistu lääkkeiden haitallisille vaikutuksille. Näitä ongelmia voidaan ehkäistä siirtämällä niiden tuotanto sairaala-apteekkeihin ja automaatiota hyödyntäen. Suomen sairaala-apteekkeille tehdyn kyselyyn mukaan (liite 1) monet sairaala-apteekit, joilla ei vielä ole käytössä automaatiota harkitsevat sen hankintaa. Lisäksi ne sairaala-apteekit, joilla automaatiota on jo käytössä, pohtivat sen käytön laajentamista uusiin valmisteisiin.

Automaation käyttöönoton yleistyessä sairaala-apteekeissa alkaa kehittyä myös uusia rooleja ja urapolkuja. Automaation myötä tarvitaan entistä enemmän erityisosaamista puhdastiloihin ja automaattisten laitteistojen käyttöön liittyen (Buchanan ym. 2016 s. 363–408). Kaikkia valmistusprosessien ongelmia ei voida ratkaista automaatiollakaan. Automaation käyttöönotto vaatii myös paljon aikaa ja vaivannäköä ennen kuin ensimmäinen potilaalle annettava annos on valmistettu. Vaikka automatisoiduilla laitteistoilla voidaan saavuttaa monia etuja manuaalisiin prosesseihin verrattuna, ne vaativat kuitenkin paljon valvontaa, jotta voidaan varmistua toiminnan toistettavuudesta. Siirryttäessä manuaalisesta käyttökuntoon saattamisesta automatisoituun tulee ottaa huomioon myös valmisteiden ominaisuudet. Joillakin lääkeaineilla saattaa olla eroja generisten valmisteiden välillä (Zheng ym. 2015). Jos erot huomataan jo manuaalisessa valmistuksessa, ne voivat vaikuttaa myös automatisoiduilla laitteistoilla suoritettaviin prosesseihin, kuten sekoitusaikoihin.

Tulevaisuudessa on hyvä tutkia enemmän työntekijöiden turvallisuuteen liittyviä asioita automaatiota käytettäessä, vaikka sen avulla olisikin mahdollista vähentää esimerkiksi työstä aiheutuvia tuki- ja liikuntaelinoireita robotin suorittaessa kaikki raskaimmat työvaiheet (Metsämuuronen ym. 2016). Tulevaisuudessa lääkehuollon kehittämiseen tullaan panostamaan vielä lisää uuden teknologian ja automaation avulla (Metsämuuronen ym. 2018).

## Kokeellinen osa

### 5 Johdanto

Suomen lääkeviranomaisen vaatii sairaala-apteekeilta selvitykset omavalmisteiden kelpoisuusajoista sekä mahdollisista säilyvyystutkimuksista tai perusteluista, kuinka säilyvyysajat ovat määräytyneet (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea 2011). Omavalmisteille annettujen kestoajojen tulee perustua tieteellisesti tutkittuun tietoon (Helin-Tanninen 2005). Oma säilyvyystutkimus jokaiselle omavalmisteelle on ideaalitilanne, mutta sitä ei aina ole käytännössä mahdollista toteuttaa. Omavalmisteiden kestoajat voivat pohjautua muiden tekemiin säilyvyystutkimuksiin, mutta tällöin on otettava huomioon erot valmisteiden koostumuksen lisäksi niiden valmistus- ja säilytysolosuhteiden välillä. Lisäksi arvioidaan tulosten soveltuvuutta omaan valmisteeseen ja omiin säilytys- ja valmistusolosuhteisiin.

Piperasilliini on laajakirjoinen penisilliinantibiootti ampisilliinin synteettinen johdos, ja se luokitellaan asyyliureidopenisilliineihin (Huupponen 2014). Penisilliinien vaikutusmekanismi perustuu niiden kykyyn estää bakteerien soluseinämän synteesiä. Piperasilliinin kliinisesti tärkeimmät vaikutukset ovat *Klebsiella*- ja *Pseudomonas*-infektioissa. Koska monet bakteerien tuottamat  $\beta$ -laktamaasientsyymit pystyvät inaktivoimaan piperasilliinia, se annetaan yleensä aina yhdistelmävalmisteena tatsobaktaamin kanssa. Tatsobaktaami on  $\beta$ -laktamaasia estävä penisillaanihappojohdos, joka on tehokas plasmidivälitteisen laktamaasin estossa. Annettaessa nämä kaksi antibioottia yhdistelmävalmisteena saadaan piperasilliinin kirjo laajemmaksi. Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 g -valmisteen käyttöaiheita ovat vaikea keuhkokuume, hankalat virtsatie-, iho- ja pehmytkudosinfektiot sekä vatsansisäiset infektiot. (Duodecim lääketietokanta 2018). Valmiste annetaan potilaille laskimonsisäisenä infuusiona.

Piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävälle yhdistelmäantibioottivalmisteelle on lääkkeen valmistaja Fresenius Kabi AB antanut kestoajaksi käyttökuntoon saatettuna 24 tuntia 2–8 °C:ssa ellei käyttökuntoon saattaminen tai laimentaminen ole tapahtunut validoiduissa ja kontrolloiduissa olosuhteissa (Duodecim lääketietokanta 2018). Kyseisen lääkeaineyhdistelmän säilyvyyttä on tutkittu aiemmin eri pakkausmateriaaleissa sekä olosuhteissa (Moon ym. 1995, Rigge ja Jones 2005, Donnelly 2009).

Tämän tutkielman kokeellisen osion tarkoituksena oli selvittää sairaala-apteekissa aseptisesti käyttökuntoon saatettavan piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävän yhdistelmäantibioottivalmisteen (Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 g) kesto aika jääkaappiolosuhteessa ja huoneenlämmössä. Tutkimuksessa mallinnettiin osasto-olosuhdetta,

eli tutkittiin kesto aika jääkaappisäilytyksen jälkeen huoneenlämmössä ja valossa (RTL). Lisäksi tutkittiin eri formulaatioiden ja pakkausmateriaalien (lasipullo ja infuusiopussi) vaikutusta valmisteen säilyvyyteen sekä Euroopan Farmakopean mukainen annosyksiköiden yhdenmukaisuus kahdelle eri formulaatiolle. Osa tutkimuksen näytteistä saatettiin käyttökuntoon manuaalisesti Kuopion yliopistollisen sairaalan (Kys) sairaala-apteekissa ja osa automaation avulla Jyväskylän Keskussairaalan sairaala-apteekissa IV Icon Twins (NewIcon Oy) järjestelmällä. IV Icon Twins on puoliautomaattinen järjestelmä antibioottien käyttökuntoon saattamiselle. Prosessissa laitteisto lisää liuottimen jokaiseen injektio-pulloon yksitellen ja sekoittaa pulloja kuiva-aineen liuottamiseksi laitteistoon ohjelmoidun sekoitusohjelman mukaisesti.

## 6 Materiaalit ja menetelmät

### 6.1 Reagenssit ja materiaalit

Tutkimuksissa käytettiin piperasilliinin puhtasainetta, joka oli Sigma-Aldrichin (Piperacillin sodium salt, Erä: 017M4753V) toimittamaa. Tatsobaktaamin puhtasaine oli Cayman Chemical Companyn (Tazobactam sodium salt, Erä: 0465382-12) tuote. Näytteiden ja standardiliuosten laimennuksissa sekä HPLC-ajoliuoksen valmistuksessa käytettiin asetonitriiliä (VWR, HPLC LC-MS-laatu) ja vettä (Milli-Q). Lisäksi HPLC-ajoliuoksessa oli tetrabutyyliammoniumhydroksidia (Tetrabutylammoniumhydroxide 40 %, Lot: BCBQ8495V, Sigma-Aldrich). Laimennettua fosforihappoa (Phosphoric acid 85 %, Lot: 0332510003, J. T. Baker) käytettiin pH:n säätämässä. Tutkimuksessa käytetty lääkevalmiste oli Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 g.

### 6.2 Standardien valmistus

Puhtasaineista tehtiin yksi valmistetta vastaava kantaliuos, johon punnittiin analyysivaa'alla (Mettler Toledo ja Sartorius) 20 mg piperasilliinin puhtasainetta ja 2,5 mg tatsobaktaamin puhtasainetta 25 ml:n mittapulloon. Kantaliuos laimennettiin vedellä ja liuos valmistettiin uudestaan jokaisena tutkimuspäivänä. Kantaliuoksesta (800/100 µg/ml) laimennettiin taulukon 4 mukaiset standardiliuokset asetonitriili-vesiseokseen 1:3 (v/v).

Taulukko 4. Standardit ja niiden pitoisuudet

	Piperasilliini (µg/ml)	Tatsobaktaami (µg/ml)
STD 1 (60 %)	240	30
STD 2 (80 %)	320	40
STD 3 (90 %)	360	45
STD 4 (100 %)	400	50
STD 5 (120 %)	480	60

### 6.3 Näytteiden valmistus

Taulukossa 5 on esitetty tutkimuksessa mukana olleet eri vahvuiset formulaatiot ja niistä valmistetut välilaimennokset. Välilaimennokset tehtiin asetonitriilin ja veden seokseen 1:3 (v/v). Välilaimennoksista valmistettiin näytteet analysointia varten pipetoimalla 400 µl välilaimennosta 10 ml mittapulloihin, jotka täytettiin asetonitriilin ja veden seoksella 1:3 (v/v).

Tällöin saatiin piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuuksiksi näyteliuoksissa 400/50 µg/ml. Tutkimusten tarkempi suoritus on kuvattu kappaleessa 6.6.1.

Taulukko 5. Käyttökuntoon saatettujen formulaatioiden pitoisuudet ja niiden laimennus.

Pitoisuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen (Piperasilliini/tatsobaktaami mg/ml)	Välilaimennosten valmistus (10/1,25 mg/ml)
200/25 (steriili vesi)	0,5 ml valmistetta 10 ml mittapulloon
200/25 (NaCl)	0,5 ml valmistetta 10 ml mittapulloon
80/10 (NaCl)	2,5 ml valmistetta 20 ml mittapulloon
33/4,2 (Steriili vesi + NaCl)	3 ml valmistetta 10 ml mittapulloon

#### 6.4 Nestekromatografia

Tutkimuksessa käytettiin mittausrakenteena korkean erotuskyvyn nestekromatografia Agilent Technologies 1200 HPLC (Agilent Technologies Inc. United States), jossa oli binääripumppu (G1312B), kaasunpoistoyksikkö (G1379B), näytteensyöttäjä (HiP-ALS SL G1367C autosampler), kolonniuuni (TCC SL G1316B) ja diodirividetektori (Infinity 1290 DAD, G4212A). Laitteen ohjelmisto oli Agilent Technologies ChemStation for LC 3D systems (Rev. B.04.03).

HPLC-kolonniksi valittiin käänteisfaasikolonne Zorbax Eclipse XDB-C18; 4,6 mm x 50 mm (1,8 µm), (Agilent Technologies). HPLC-ajoliuoksena oli 0,10 % (v/v) tetrabutyyliammoniumhydroksidin (Tetrabutylammoniumhydroxide 40 %, Lot: BCBQ8495V, Sigma-Aldrich) vesiliuoksen ja asetonitriilin (VWR, HPLC LC-MS-laatu) seos 75:25 (v/v). Ajoliuoksen pH säädettiin arvoon 3,8. Virtausnopeudeksi HPLC:llä asetettiin 2 ml/min, injektio-tilavuus oli 5 µl ja ajoaika oli 6 min. Kolonne oli 40 °C:n lämpötilassa ja näytteensyöttäjän lämpötila oli säädetty 10 °C:een. Detektointiin käytettiin UV-detektoria aallonpituudella 230 nm.

#### 6.5 Ulkonäön ja pH:n tarkastelu

Säilyvyystutkimuksen aikana valmisteen pH määritettiin eri aikapisteissä. Tutkimuksissa käytetty pH-mittari oli Thermo Electron Corporationin Orion 3 Star pH meter ja magneettisekoittaja oli Framo Gerätetechnik. Lisäksi valmistetta tarkasteltiin silmämääräisesti. Seurattavia tekijöitä olivat liuoksen värin muutos ajan kuluessa ja muut mahdolliset muutokset liuoksen olomuodossa.



## 6.6 Lääkevalmisteen laadun tarkastelu

### 6.6.1 Säilyvyystutkimus

Taulukossa 6 on esitetty eri säilyvyyskokeiden formulaatiot, mittausten aikapisteet ja näytteiden säilytysolosuhteet. Ensimmäisessä tutkimuksessa tarkasteltiin Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 mg/ml formulaatiota, johon oli lisätty 50 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta (pitoisuus 80/10 mg/ml nestelisäyksen jälkeen). Tutkimusta varten käyttökuntoon saatettiin manuaalisesti Kys:n sairaala-apteekissa 18 valmistepulloa, joista osaa säilytettiin jääkaapissa sairaala-apteekilla ja huoneenlämmössä olevat näytteet olivat Itä-Suomen yliopiston (UEF) farmasian laitoksella, joko valolle altistettuna tai pimeässä. Tämä toteutettiin kaapissa, jossa oli loisteputkivalaisin valoaltistusta varten ja pimeässä säilytetyt näytteet peitettiin foliolla sekä säilytettiin kaapin alahyllyllä. Kaapin lämpötilaa seurattiin koko tutkimuksen ajan. Näytteiden ottoajankohdat olivat 0, 1, 3, 7, 9 ja 14 vuorokautta. Kutakin aikapistettä ja olosuhdetta kohden valmistettiin yksi näytepullo, josta laimennettiin kolme rinnakkaista näytettä. Näytepulloja tarkasteltiin visuaalisesti, niistä mitattiin pH-arvot sekä määritettiin lääkeaineiden pitoisuudet nestekromatografisesti. Lisäksi tehtiin Euroopan farmakopean annosyksiköiden yhdenmukaisuustestit, jota varten tarvittiin 10 käyttökuntoon saatettua valmistepulloa (6.6.2).

Toisessa tutkimuksessa tarkasteltiin formulaatioita, joissa Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 mg/ml-valmisteeseen oli lisätty 20 ml steriiliä vettä tai 20 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta (pitoisuus 200/25 mg/ml nestelisäyksen jälkeen). Tutkimusta varten valmistettiin 28 valmistepulloa, joihin lisättiin 20 ml steriiliä vettä. Lisäksi 28 valmistepulloon lisättiin 20 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta. Näytteet saatettiin käyttökuntoon Jyväskylän Keskussairaalan sairaala-apteekissa IV Icon Twins (NewIcon Oy) järjestelmällä. Jääkaappilämpötilassa säilytettävät näytteet olivat Kys:n sairaala-apteekilla ja huoneenlämmössä säilytettävät näytteet olivat UEF:n farmasian laitoksella valolle altistettuna. Näytteiden ottoajankohdat jääkaappiolosuhteessa olivat 0, 2, 6, 10, 14, 21 ja 28 vuorokautta. Toisen vuorokauden aikapisteessä otettiin huoneenlämpöön ja valoon 5 pulloa, joihin oli lisätty vettä ja 5 pulloa, joissa oli natriumkloridi-infuusioliuosta. Näistä mitattiin lääkeaineiden pitoisuudet 0,25, 1, 4 ja 12 vuorokauden aikapisteissä. Kutakin aikapistettä ja olosuhdetta kohden valmistettiin yksi näytepullo, josta laimennettiin kolme rinnakkaista näytettä. Näytepulloja tarkasteltiin visuaalisesti, niistä mitattiin pH-arvot, määritettiin lääkeaineiden pitoisuudet nestekromatografisesti ja tarkasteltiin hajoamistuotteiden muodostumista. Lisäksi 2. vuorokauden aikapisteessä tehtiin kummastakin formulaatiosta Euroopan farmakopean

annosyksiköiden yhdenmukaisuustestit, joita varten tarvittiin 10 käyttökuntoon saatettua valmistepulloa (6.6.2).

Kolmannessa tutkimuksessa tarkasteltiin formulaatiota, jossa Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 mg/ml-valmiste saatettiin ensin käyttökuntoon 20 millilitralla steriiliä vettä, minkä jälkeen liuos siirrettiin 100 ml infuusiopussiin (lääkeaineiden pitoisuudet 33/4,2 mg/ml lopputuotteessa). Näytteet saatettiin käyttökuntoon manuaalisesti Kys:n sairaala-apteekissa, jossa niitä myös säilytettiin tutkimuksen eli 28 vuorokauden ajan jääkaappilämpötilassa. Näytteiden ottoajankohdat olivat 0, 7, 14 ja 28 vuorokautta. Kutakin aikapistettä kohden valmistettiin kolme rinnakkaista infuusiopussia. Infuusiopusseja tarkasteltiin visuaalisesti, niistä mitattiin pH-arvot ja määritettiin lääkeaineiden pitoisuudet nestekromatografisesti.

Säilyvyystutkimuksen tulokset laskettiin lineaarisella regressioanalyysillä, jossa lääkeainepitoisuuden lasku esitetään ajan funktiona (ICH, Q1E 2003). Koska lääkeainepitoisuus voi muuttua ylös- tai alaspäin, käytettiin 95 % luottamusvälejä, joita verrattiin ylempään ja alempaan hyväksymisrajaan. Hyväksymiskriteeri valmisteella on  $\pm 10\%$  alkuperäisestä pitoisuudesta. Lääkeaineiden pitoisuutta eri ajanhetkillä verrattiin ajanhetkellä 0 mitattuun pitoisuuteen. Pitoisuudet eri ajanhetkillä saatiin kaavalla I.

$$\frac{\text{Pitoisuus } t}{\text{Pitoisuus } t_0} * 100 = \text{prosenttiosuus } 100\%:n \text{ pitoisuudesta} \quad (\text{I})$$

jossa

Pitoisuus t = tutkitulla ajanhetkellä mitattu lääkeaineen pitoisuus

Pitoisuus  $t_0$  = ajanhetkellä 0 mitattu lääkeaineen pitoisuus (100 %)

Säilyvyystutkimuksen aikana muodostuneiden hajoamistuotteiden määrä laskettiin vertaamalla hajoamistuotteiden piikkien pinta-aloja 100 % standardin (STD 4) piperasilliinin piikin pinta-alaan, jolloin %-osuus saatiin kaavalla II.

$$\frac{\text{Hajoamistuotteen piikin pinta-ala}}{100\% \text{ standardin piikin pinta-ala}} * 100 = \text{prosenttiosuus } 100\% \text{ standardin pitoisuudesta} \quad (\text{II})$$

Tulokset laskettiin käyttäen Exceliä (2016) ja GraphPad Prism-ohjelmistoa (versio 5.03, GraphPad Software Inc. 2009).

Taulukko 6. Tutkimuksissa mukana olleet formulaatit, niiden säilytysolosuhteet ja näytteidenoton aikapisteen.

Tutkimus	Formulaatio	Pitoisuus (piperasilliini/tatsobaktaami)	Pakkausmateriaali	Säilytysolosuhteet	Aikapisteet (vrk)
1. Säilyvyyskoe (21.11.- 05.12.2017)	50 ml 0,9 % natriumkloridi- infuusioliuos lisäys	80/10 mg/ml	lasipullo	- Jääkaappi ( $5 \pm 2$ °C) - Huoneenlämpö + valo ( $23 \pm 3$ °C) - Huoneenlämpö + pimeä ( $22 \pm 3$ °C)	Kaikki olosuhteet: 0, 1, 3, 7, 9 ja 14
2. Säilyvyyskoe (30.01.- 27.02.2018)	20 ml steriili vesi ja 20 ml 0,9 % natriumkloridi- infuusioliuos lisäykset	200/25 mg/ml	lasipullo	- Jääkaappi ( $5 \pm 2$ °C) - Huoneenlämpö + valo ( $23 \pm 3$ °C)	Jääkaappi: 0, 2, 6, 10, 14, 21 ja 28 Huoneenlämpö: 0,25, 1, 4 ja 12
3. Säilyvyyskoe (27.03.- 24.04.2018)	20 ml steriili vesi injektiopulloon → 100 ml 0,9 % natriumkloridi- infuusioliuokseen	33/4,2 mg/ml	infuusiopussi	- Jääkaappi ( $5 \pm 2$ °C)	Jääkaappi: 0, 7, 14 ja 28

## 6.6.2 Euroopan Farmakopean annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeet

### Annosyksiköiden yhdenmukaisuus (Content Uniformity)

Valmisteen sisältämien piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuudet määritettiin 10:stä rinnakkaisesta näytepullosta. Tutkittavia formulaatioita olivat 20 ml steriilin veden sekä 20 ja 50 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuoksen lisäys lasipulloon. Näytteiden valmistus pitoisuusmäärittystä varten tehtiin kohdan 6.3 mukaisesti.

Tuloksista laskettiin piperasilliinille ja tatsobaktaamille hyväksymisarvot (Acceptance Value, AV), jonka hyväksymiskriteerinä oli  $AV \leq 15$  (Euroopan farmakopea 9. painos).

Tulokset laskettiin kaavalla:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks \quad (III)$$

jossa

M = Referenssiarvo (jos  $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$ , niin  $M = \bar{X}$ , tai jos  $\bar{X} < 98,5 \%$ , niin  $M = 98,5 \%$  ja jos  $\bar{X} > 101,5 \%$ , niin  $M = 101,5 \%$ )

$\bar{X}$  = Pitoisuuksien ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) keskiarvo prosentteina ilmoitetusta arvosta (label claim)

k = Hyväksymisvakio, kun  $n = 10$ , niin  $k = 2,4$

s = Pitoisuuksien keskihajonta

### Massan vaihtelu (Mass Variation)

Punnittiin 10 rinnakkaisen valmistepullon, joihin oli lisätty 20 ml steriiliä vettä ja 20 tai 50 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta, sisältö ja määritettiin näytteiden sisältämien piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuudet. Näytteiden valmistus pitoisuusmäärittystä varten tehtiin kohdan 6.3 mukaisesti.

Tuloksista laskettiin mittauksissa saatujen massojen sekä pitoisuuksien avulla piperasilliinille ja tatsobaktaamille hyväksymisarvot (Acceptance Value, AV), jonka hyväksymiskriteerinä on  $AV \leq 15$  (Euroopan farmakopea 9. painos). Laskut tehtiin kaavalla III, jossa  $\bar{X}$  on arvioitujen pitoisuuksien ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) keskiarvo prosentteina ilmoitetusta arvosta (label claim), tällöin  $x_1, x_2, \dots, x_n =$  tutkittujen annosyksiköiden arvioidut pitoisuudet, jotka saadaan kaavalla

$$x_i = w_i \times \frac{A}{W} \quad (IV)$$

jossa

$w_1, w_2, \dots, w_n$  = annosyksiköiden massat

A = aktiivisen aineen pitoisuus (prosentteina ilmoitetusta arvosta), sopivalla analyysimenetelmällä määritettynä

$\bar{W}$  = määritettyjen massojen ( $w_1, w_2, \dots, w_n$ ) keskiarvo

## 6.7 Menetelmän validointi

Validointi sisälsi ICH:n ohjeen Q2(R1) mukaisesti seuraavat pitoisuusmäärittämissä käytettävät luotettavuustutkimukset: spesifisyys, lineaarisuus, menetelmän alue, oikeellisuus ja toistettavuus. Spesifisyyskokeilla varmistettiin, että mitattavat signaalit ovat peräisin tutkittavista analyyteistä. Menetelmä on spesifinen tutkittavien yhdisteiden suhteen, mikäli menetelmässä käytetyt liuottimet, HPLC-ajoliuos ja näytepohja eivät aiheuta tutkittavien analyyttien määrittästä haittaavia kromatografisia piikkejä. Lisäksi verrattiin standardin ja näytteen kromatogrammeja. Lineaarisuuskokeella osoitettiin, että menetelmä antaa kyseisellä alueella tuloksia, jotka ovat suoraan verrannollisia yhdisteen pitoisuuteen tutkittavilla aineilla. Lineaarisuus tutkittiin viidellä eri pitoisuudella. Lisäksi verrattiin ovatko suorat yhdenmukaisia, jos molemmat tutkittavat yhdisteet on laitettu samaan kantaliuokseen kuin, jos liuokset on tehty erikseen piperasilliinille ja tatsobaktaamille. Lineaarisuuden hyväksymiskriteerinä oli, että regressiosuoran korrelaatiotekijän tuli olla  $> 0,997$ . Menetelmän alue eli tutkittava konsentraatioväli oli 60–120 % (240/30–480/60  $\mu\text{g/ml}$ ). Menetelmän alueen hyväksymiskriteereinä oli, että menetelmän tulee olla lineaarinen, oikeellinen ja toistettava käyttöalueellaan (60–120 %). Oikeellisuus ilmoittaa analyysituloksen poikkeaman määritettävän suureen eli pitoisuuden todellisesta arvosta tai vertailuarvosta. Oikeellisuus määritettiin koko analyysimenetelmän alueella eli 60–120 %. Menetelmän oikeellisuus todistettiin lineaarisuusmäärittämissä saatujen tulosten pohjalta, sillä lineaarisuuden määrittämissä standardisuora valmistettiin kahdella eri tavalla eli laimentamalla kantaliuos veteen ja 0,9 % natriumkloridi-infusioliuokseen. Tällöin saatiin tutkittua taustan vaikutus tulosten oikeellisuuteen lineaarisuuden määrittämissä yhteydessä. Oikeellisuus saatiin tällöin määritettyä koko tutkittavalla alueella ja kaikissa pisteissä eli 60 %, 80 %, 90 %, 100 % ja 120 %. Hyväksymiskriteerit oikeellisuudelle olivat, että menetelmän ala-, keski-, ja ylärajalla kolmen rinnakkaisen näytteen keskiarvon tuli olla  $100 \pm 2$  % ja RSD:n  $\leq 2$  %.

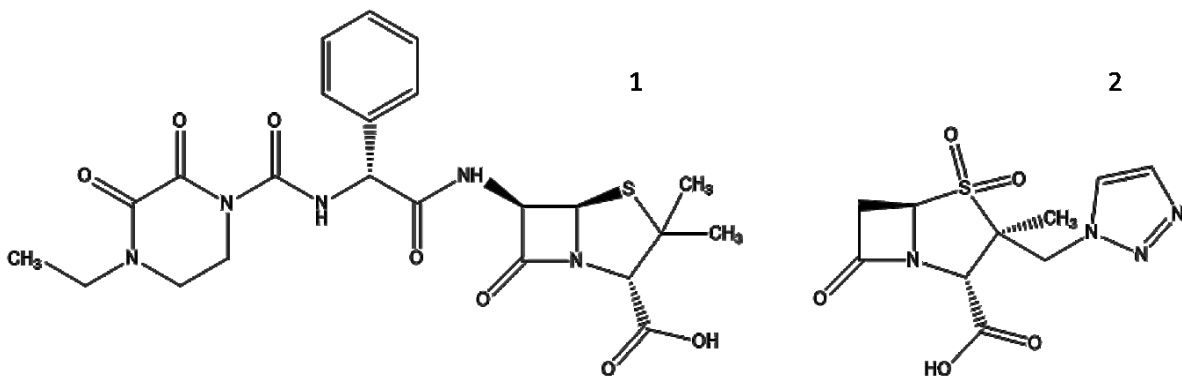
Toistettavuuskokeissa tutkittiin injektioistettavuus, joka kertoi laitteiston, analyttisen menetelmän ja analysoitavien näytteiden toiminnasta ja kunnosta. Tutkimus suoritettiin jokaisena analyysipäivänä. Hyväksymiskriteereinä olivat: retentioajan RSD-vaatimus  $< 0,5 \%$  ja piperasilliinin ja tatsobaktaamin piikkien pinta-alojen RSD:t  $< 1 \%$ . Lisäksi tutkittiin laboratorion sisäinen eli päivän sisäinen toistettavuus, joka kertoi menetelmän toistettavuuden samoissa käyttöolosuhteissa saman päivän aikana. Päivien välinen toistettavuus ilmaisi menetelmän toistettavuuden eri päivinä. Hyväksymiskriteerinä oli, että sarjojen keskiarvot eivät saaneet merkittävästi poiketa toisistaan ja päivän sisäisen toistettavuuden RSD  $\leq 2 \%$ .

Lisäksi tutkittiin menetelmän haavoittuvuutta. Haavoittuvuuden tutkiminen mittaa menetelmän luotettavuutta normaaliolosuhteissa. Sitä tutkittiin jo menetelmän kehitysvaiheessa, jossa otettiin huomioon asioita, jotka voivat vaikuttaa nestekromatografisen menetelmän luotettavuuteen. Tyypillisesti muuttuvia tekijöitä ovat liikkuvan faasin koostumuksen ja pH:n muutokset, kolonnin vaikutus, lämpötila ja virtausnopeus. Lisäksi tutkittiin, miten lääkevalmiste säilyy olosuhteiden muuttuessa, sillä lämpötilan vaihtelu voi vaikuttaa toistettavuuteen. Näytteiden säilyvyyttä tutkittiin HPLC-laitteen autosamplerissa yön yli. Hyväksymiskriteerinä oli, että analyttien pitoisuus ei saanut muuttua merkittävästi (säilyvyysprosentti  $100 \pm 2 \%$ ) näytteissä säilytyksen aikana. Näytteessä ei saanut muodostua analyttien määrittystä haittaavia piikkejä.

## 7 Tulokset ja niiden tarkastelu

### 7.1 Menetelmän kehitys

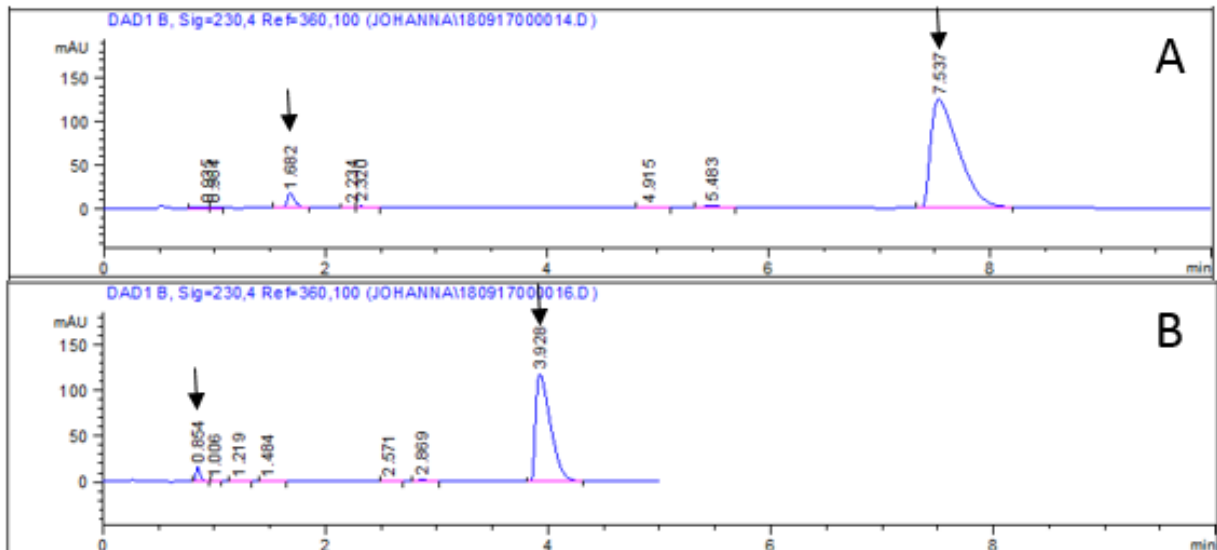
Piperasilliinin ja tatsobaktaamin (kuva 2) HPLC-menetelmän kehityksessä lähdettiin liikkeelle Yhdysvaltojen farmakopean (United States Pharmacopeia 36th edition) monografiasta kyseiselle yhdistelmävalmisteelle. Yhdysvaltojen farmakopean monografian menetelmää verrattiin Euroopan farmakopeasta (9. painos, 2017) löytyvään piperasilliinin monografiaan sekä Riggen ja Jonesin (2005) tutkimuksessa käytettyyn menetelmään. Kaikissa menetelmissä oli hyödynnetty käänteisfaasikolonnia ja ioniparireagenssia sekä liikkuvan faasin orgaanisena osana oli asetonitriili. Koska Euroopan farmakopeassa (9. painos 2017) ei ollut monografiaa tatsobaktaamille eikä niiden yhdistelmälle, pelkkää piperasilliinille kehitettyä menetelmää ei voinut täysin hyödyntää tässä tutkimuksessa. Riggen ja Jonesin (2005) tutkimuksen pohjalta ioniparireagenssiksi valittiin tetrabutyyliammoniumhydroksidi, jonka pitoisuutena kokeiltiin ensin 0,13 % (v/v) vesiliuosta, joka vastasi pitoisuudeltaan Yhdysvaltojen farmakopean (USP 36) monografiassa käytettyä 0,5 mM ioniparireagenssipitoisuutta. Liuoksen pH säädettiin aluksi arvoon 3,8 (USP 36) ja injektioilavuutena kokeiltiin 5 µl:aa. Aallonpituudeksi valittiin UV-detektorille 215 nm, joka oli Yhdysvaltojen farmakopean monografiassa käytetyn 210 nm ja Rigen ja Jonesin (2005) tutkimuksen 230 nm väliltä. Myöhemmin testattiin myös aallonpituudet 210 nm, 220 nm, 230 nm, 254 nm ja 280 nm, mutta havaittiin 215 nm olevan paras tässä vaiheessa. Virtausnopeudeksi valittiin 1 ml/min, joka oli sama molemmissa lähteissä.



Kuva 2. Rakennekaavat: piperasilliini (1) ja tatsobaktaami (2).

Menetelmän testauksen aikana havaittiin, että hyvin pienet muutokset ajoliuoksen koostumuksessa vaikuttavat merkittävästi piperasilliinin ja tatsobaktaamin retentioaikoihin sekä hajoamistuotteiden ja epäpuhtauksien retentoitumiseen suhteessa tutkittaviin piikkeihin. Suurin vaikutus lääkeaineiden retentioaikoihin oli ajoliuoksen vesifaasin ja orgaanisen faasin

suhteella. Parasta ajoliuoskoostumusta etsittäessä kokeiltiin orgaanisen faasin osuutta liuoksessa välillä 20–30 %. Suuremmilla asetonitriilipitoisuuksilla (30–35 %) piperasilliinin ja tatsobaktaamin retentioajat olivat melko lyhyet ja hajoamistuotteet eivät erottuneet lääkeaineiden piikeistä. Pienennettäessä asetonitriilin osuus 20 %:iin huomattiin, että piperasilliinin retentioaika kasvoi ja se jäi kolonniin. Suhde 75:25 havaittiin parhaimmaksi, vaikka retentioajat olivat hiukan pidempiä, mutta erottuminen oli muuten hyvää. Ajoliuoksia laimennettaessa huomattiin myös, että ioniparireagenssia riittää pienempi pitoisuus lääkeaineiden ja hajoamistuotteiden erottumiseen. Tetrabutyyliammoniumhydroksidin pitoisuudeksi valittiin lopulta 0,10 % (v/v). Ajoliuoksen pH:lla oli myös merkitystä erottumisen kannalta. Riggen ja Jonesin (2005) tutkimuksessa ajoliuoksen pH-arvo oli 3,5. Kokeiltaessa tätä pH:ta joidenkin hajoamistuotteiden piikit erottuivat huonosti tutkittavien lääkeaineiden piikeistä. Kun ajoliuoksen pH-arvo nostettiin 3,8, analyytit erottuivat paremmin. Retentioaikoja saatiin lyhennettyä nostamalla virtausnopeus 1 ml:sta/min 2 ml:aan/min. Tällöin tutkittavien yhdisteiden resoluutiot pysyivät samana (kuva 3). Verrattaessa eri aallonpituuksia diodirividetektorilla valittiin käytettäväksi aallonpituus 230 nm. Tällöin taustakohinaa oli huomattavasti vähemmän, kuin 215 nm:llä, mutta tutkittavat piikit erottuivat hyvin kromatogrammeista.



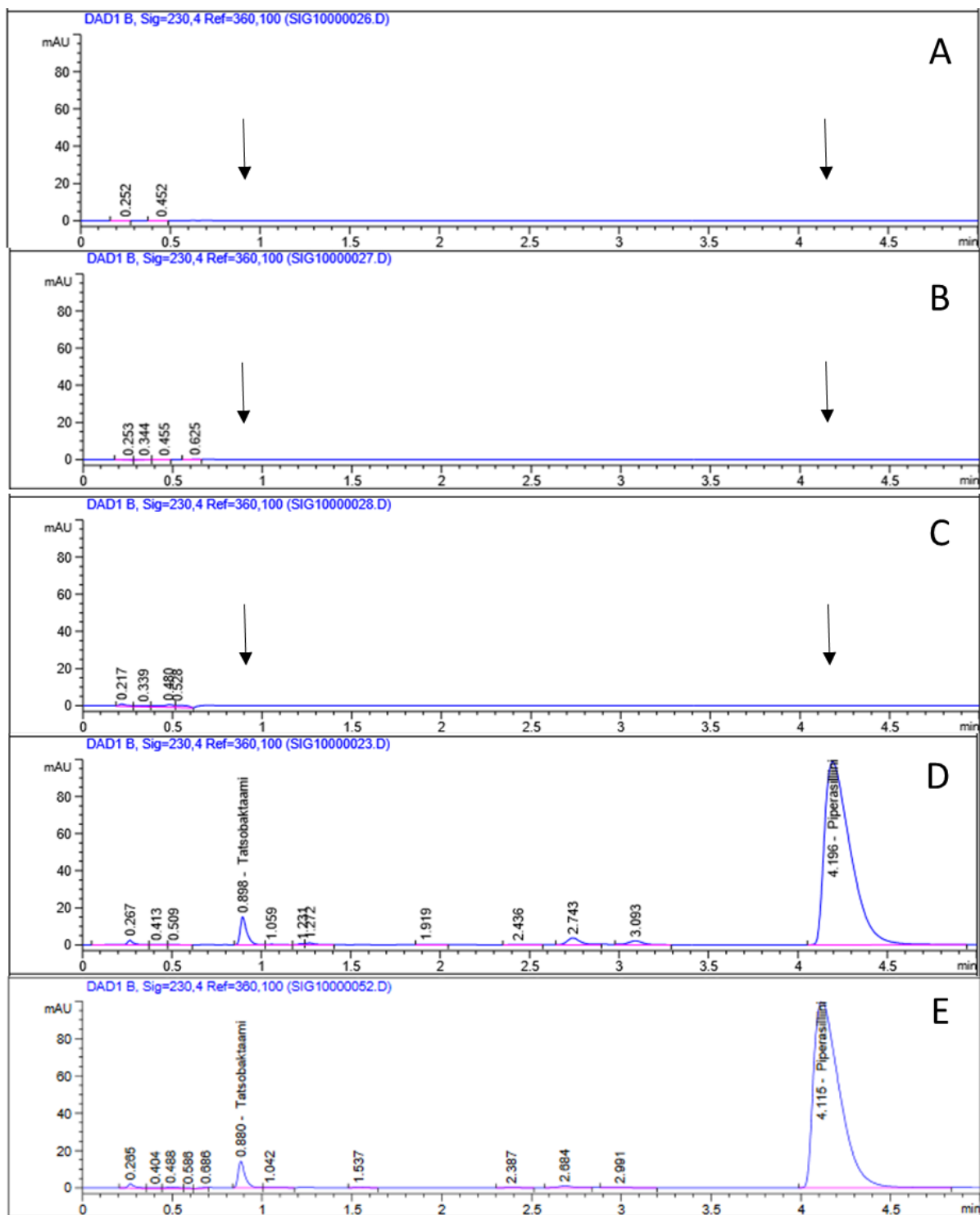
Kuva 3. Virtausnopeuden muutos 1 ml:sta/min (A) 2 ml:aan/min (B). Tutkittavien lääkeaineiden piikit osoitettu nuolilla. Ensimmäisenä analyyteistä tulee tatsobaktaami ja myöhemmin piperasilliini.



## 7.2 Validointi

Validoinnin tarkoituksena oli todistaa tutkimuksessa käytetyn nestekromatografisen menetelmän soveltuvuus käyttötarkoitukseensa eli piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuuksien määrittämiseen Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 g -valmisteesta. Menetelmän tulee olla ”stability indicating” eli sillä pitää pystyä erottamaan tutkittavat yhdisteet säilyvyyskokeen aikana mahdollisesti muodostuvista hajoamistuotteista (Sautou ym. 2013). Lisäksi menetelmän tulee olla riittävän herkkä, jotta hajoamistuotteet voidaan havaita jo pieninä pitoisuuksina ja erottaa myös muista samanlaisista rakenteista.

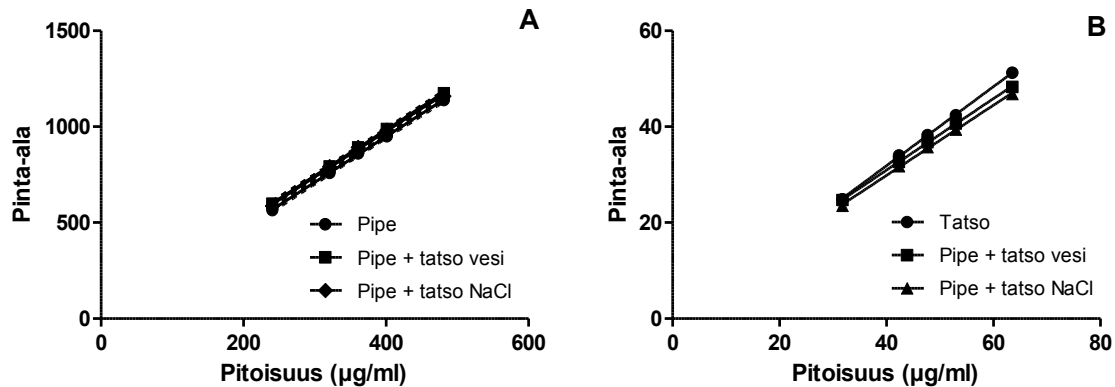
Säilyvyystutkimusta varten kehitetty menetelmä oli spesifinen, lineaarinen, oikeellinen ja toistettava. Spesifisyyskokeessa taustassa eli ajoliuoksessa, vedessä tai natriumkloridi-infuusioliuoksessa ei havaittu mittausta häiritseviä piikkejä kromatogrammeissa. Lisäksi standardin ja valmistenäytteen kromatogrammit olivat samankaltaiset (kuva 4).



Kuva 4. Spesifisyyskokeen tulokset. Ajoliuoksen (A), veden (B), natriumkloridi-infuusioliuoksen (C), STD 4 (D) ja valmistenäytteen (E) kromatogrammit.

Linearisuuskokeissa havaittiin, että piperasilliini ja tatsobaktaami voidaan lisätä samaan kantaliuokseen (kuva 5). Piperasilliinilla standardisuorat olivat yhteneviä sekä pelkkää piperasilliinia sisältävässä liuoksessa, että piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävissä

liuoksissa. Pelkkää tatsobaktaamia sisältävä standardisuora hieman poikkesi molempia lääkeaineita sisältävistä liuoksista saaduista suorista. Lineaarisuus- ja oikeellisuuskokeiden tuloksista nähdään, että standardisuoran kantaliuoksen liuos pohjalla (vesi tai natriumkloridi-infuusioliuos) ei ole vaikutusta standardisuoriin. Suorat olivat melkein vastaavia riippumatta liuoksesta (kuva 5). Näiden tulosten perusteella säilyvyystutkimuksessa tehtiin yksi standardien kantaliuos, jossa molemmat lääkeaineet olivat liuotettuna veteen.



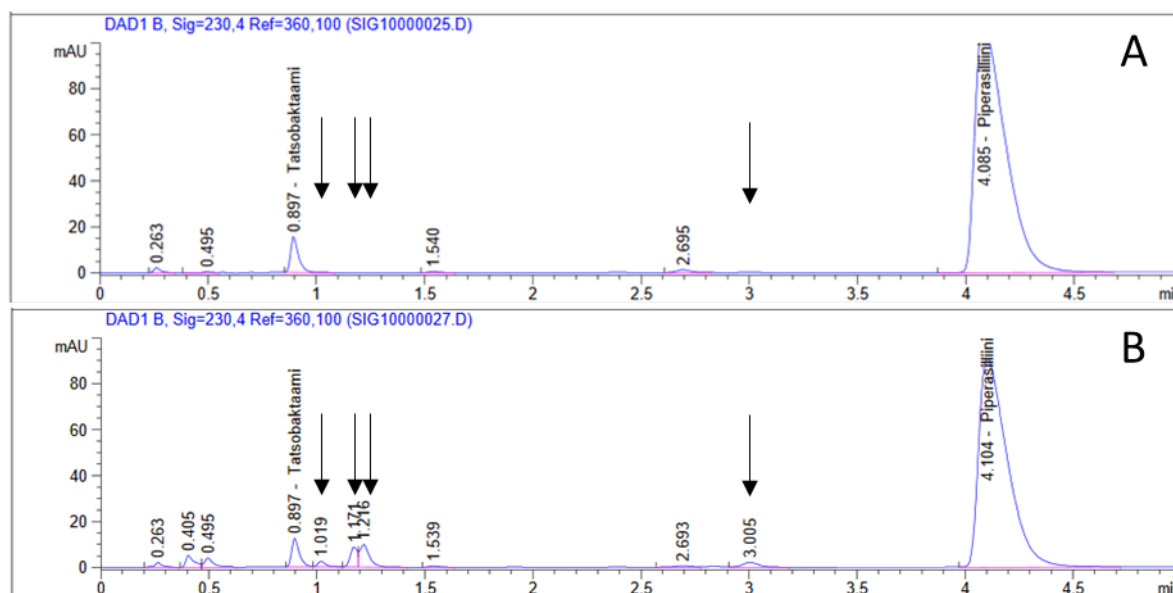
Kuva 5. Piperasilliinin (A) standardisuorien vertailu pelkkää piperasilliinia (Pipe) ja piperasilliinia ja tatsobaktaamia (tatso) vedessä (Pipe + tatso vesi) sekä natriumkloridi-infuusioliuoksessa (Pipe + tatso NaCl) sisältävien standardien kantaliuoksien välillä. Tatsobaktaamin (B) standardisuorien vertailu pelkkää tatsobaktaamia (Tatso) ja piperasilliinia ja tatsobaktaamia vedessä (Pipe + tatso vesi) sekä natriumkloridi-infuusioliuoksessa (Pipe + tatso NaCl) sisältävien standardien kantaliuoksien välillä.

Validoinnissa päivien välinen toistettavuuskoe suoritettiin neljänä päivänä. Ensimmäisen päivän tulokset eivät täyttäneet hyväksymiskriteerejä ( $RSD \leq 2\%$ ) piperasilliinin osalta (taulukko 7). Tämä johtui luultavasti siitä, että ensimmäisenä päivänä valmistenäytteet laimennettiin heti liukenemisen jälkeen, kun taas muina päivinä liuosten annettiin stabiloitua 30 min ennen jatkolaimennusta. Tällöin lääkeaineet liukenivat paremmin ja pitoisuusmäärittelyn tulokset olivat tarkempia.

Taulukko 7. Päivien välisen toistettavuuskokeen tulokset.

<b>Piperasilliini</b>				
	Päivä I	Päivä II	Päivä III	Päivä IV
Ka	83,96	86,38	87,52	87,09
SD	2,12	0,90	1,45	0,96
<b>RSD</b>	<b>2,52</b>	<b>1,05</b>	<b>1,65</b>	<b>1,10</b>
<b>Tatsobaktaami</b>				
	Päivä I	Päivä II	Päivä III	Päivä IV
Ka	10,31	10,22	10,06	10,25
SD	0,19	0,09	0,17	0,12
<b>RSD</b>	<b>1,87</b>	<b>0,91</b>	<b>1,70</b>	<b>1,19</b>

Haavoittuvuuskokeissa havaittiin, että yksi standardeista (STD 2) ei säilynyt yhtä vuorokautta HPLC-laitteen autosamplerissa. Muut näytteet kuitenkin olivat hyväksymiskriteerit täyttäviä. Pidemmän aikaa laboratorion pöydällä olleen valmistenäytteen kromatogrammista havaittiin hajoamistuotteiden piikkien kasvu, josta voidaan todeta menetelmän erottelevan hajoamistuotteet tutkittavista lääkeaineista (kuva 6). Muodostuneet piikit eivät häirinneet tutkittavien lääkeaineiden analysointia.

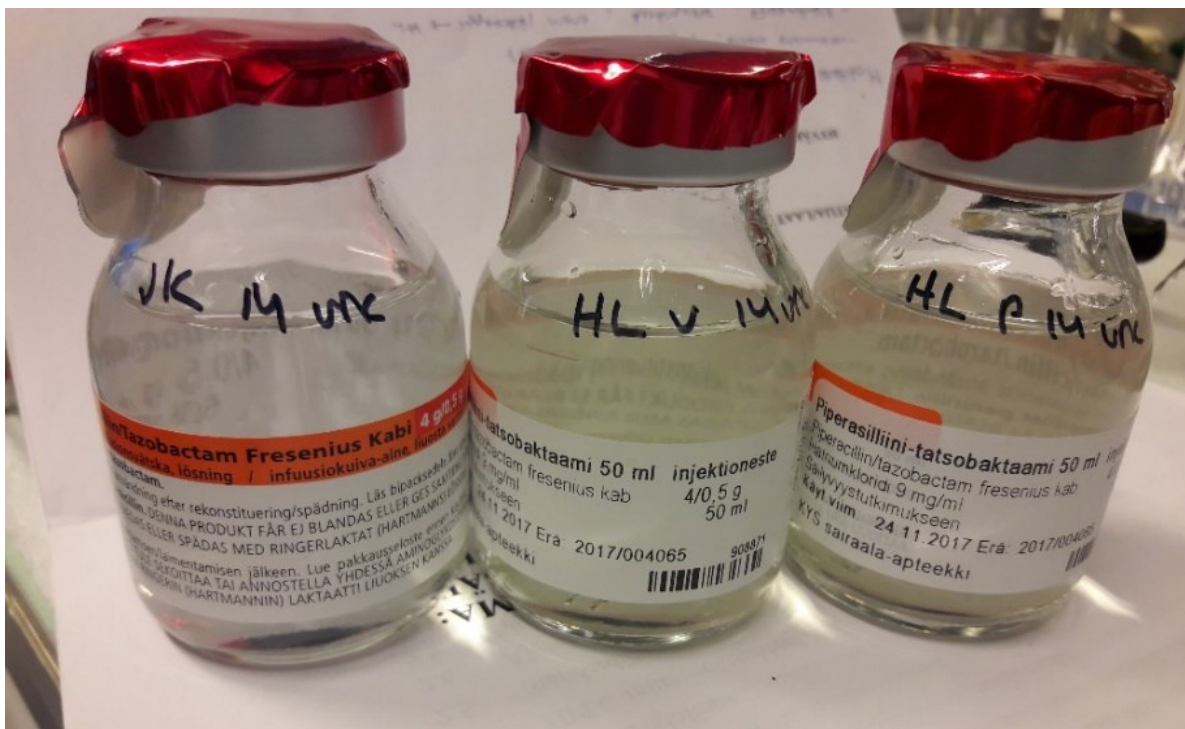


Kuva 6. Haavoittuvuuskokeessa tutkimuspäivänä valmistetun valmistenäytteen kromatogrammi (A) ja pidemmän aikaa huoneenlämmössä olleen valmistenäytteen kromatogrammi (B), joissa säilytyksen aikana muodostuneiden hajoamistuotteiden piikit merkattu nuolilla.

## 7.3 Säilyvyys

### 7.3.1 Visuaalinen tarkastelu ja pH

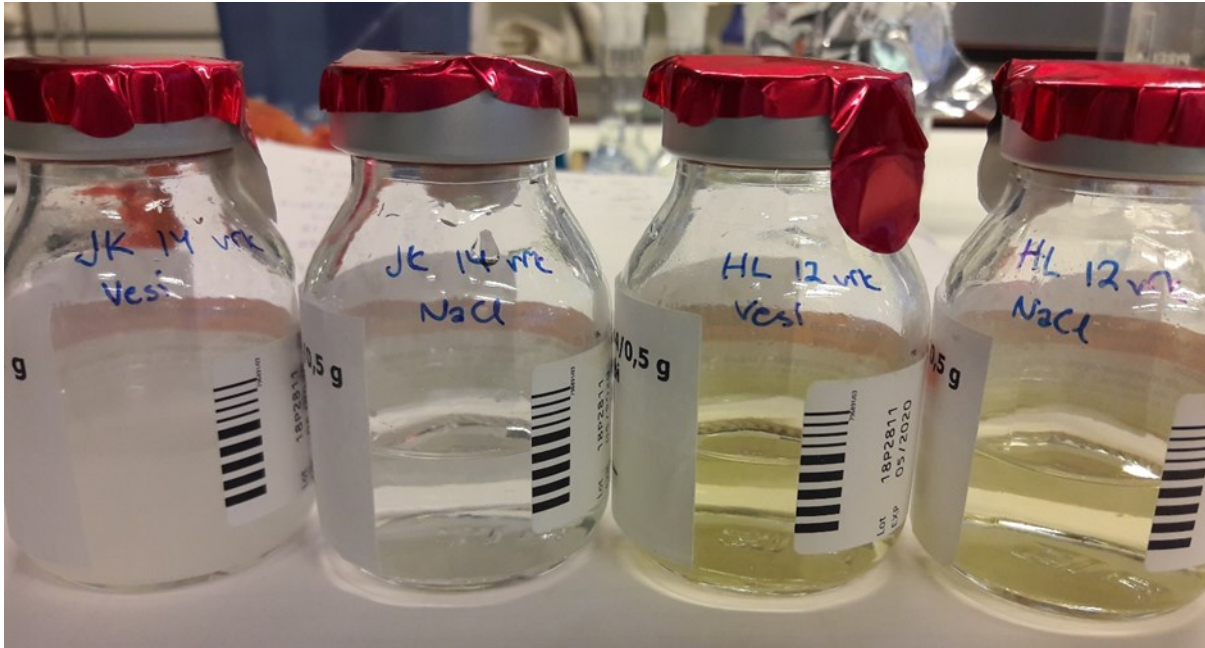
Valmistepulloja tarkasteltiin säilytyksen aikana visuaalisesti. Huoneenlämmössä säilytettyjen pullojen liuoksen väri muuttui kellertäväksi säilytyksen aikana. Huoneenlämmössä 14 vuorokauden ajan säilytettyjen natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennettujen (50 ml) pullojen liuoksen väri oli muuttunut huomattavasti, kun niitä verrattiin jääkaapissa säilytettyyn valmistepulloon. Jääkaapissa säilytetty liuos oli kirkas vielä 14 vuorokauden jälkeenkin. Kuvassa 7 on valmistepullot 14 vuorokauden aikapisteessä.



Kuva 7. Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 mg/ml valmistepullot (50 ml NaCl) 14 vuorokauden säilytyksen jälkeen. Vasemmalla (JK 14 vrk) on jääkaapissa säilytetty pullo, keskellä (HL v 14 vrk) on huoneenlämmössä ja valossa säilytetty pullo ja oikealla (HL p 14 vrk) on huoneenlämmössä ja pimeässä säilytetty pullo.

Tutkimuksessa osa vedellä ja natriumkloridi-infuusioliuoksella (20 ml) käyttökuntoon saatetuista ja jääkaapissa olleista näytteistä saostui säilytyksen aikana. Ensimmäinen saostunut pullo oli laimennettu vedellä ja saostuma havaittiin 14 vuorokauden aikapisteessä. Saostuneita näytteitä oli sekä vedellä, että natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennettujen valmistepullojen joukossa kuukauden säilytyksen jälkeen. Kaikki pullot eivät saostuneet vielä tässä ajassa. Kuvassa 8 on 14 vuorokautta jääkaapissa ollut saostunut vedellä laimennettu näyte

ja kirkas natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennettu näyte sekä 12 vuorokautta huoneenlämmössä ja valossa olleet vastaavat näytteet. Huoneenlämmössä 12 vuorokautta olleiden valmistepullojen liuosten väri muuttui kellertäväksi ja säilytyksen aikana pulloihin muodostui painetta sekä valmisteen haju muuttui. Infuusiopussit pysyivät kirkkaina koko säilyvyysseurannan eli kuukauden ajan jääkaappilämpötilassa.



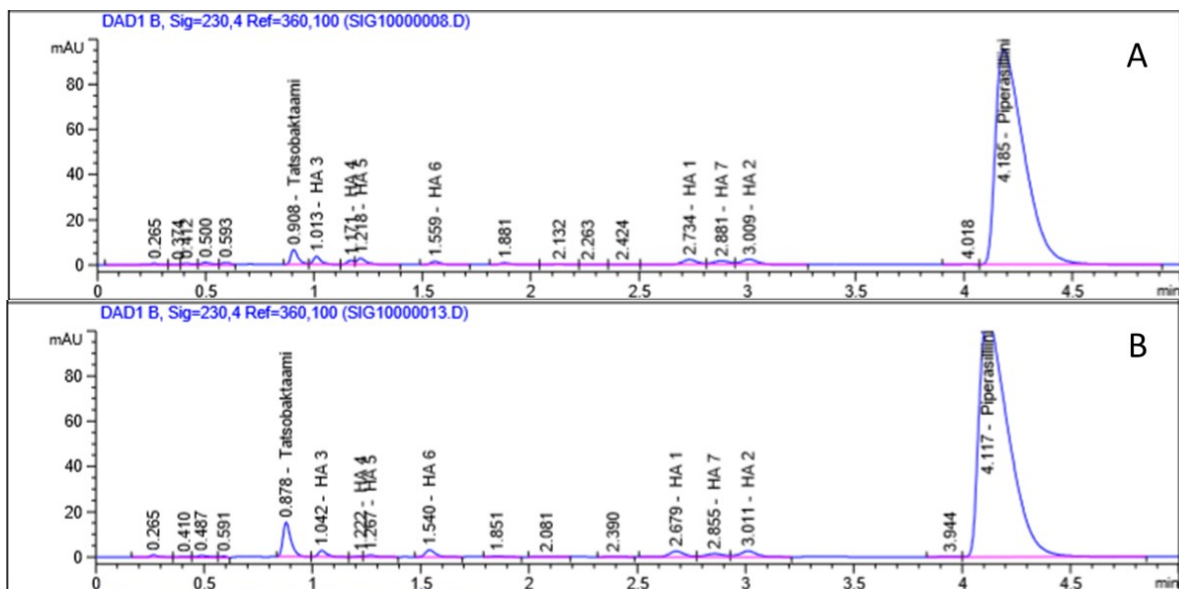
Kuva 8. Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 mg/ml (20 ml) valmistepullot, ensimmäinen vasemmalla 14 vrk:n jääkaappisäilytyksen jälkeen sakkautunut veteen laimennettu näyte, toisena 14 vrk:n jääkaappisäilytyksen jälkeen kirkas natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennettu näyte, kolmas ja neljäs huoneenlämmössä 12 vrk:tta olleet valmistepullot.

Yhdestä vedellä laimennetusta saostuneesta pullosta mitattiin lääkeaineiden pitoisuudet, kun liuos oli suodatettu näytteenkäsittelyn jälkeen. Tällöin piperasilliinin pitoisuus oli hieman korkeampi kuin 15 vuorokauden kohdalla mitatulla kirkkaalla valmisteella ja tatsobaktaamin pitoisuudet olivat samankaltaiset. Saostuman aiheuttajaa selvitettiin suodattamalla 2 näytettä ja sentrifugoimalla toiset 2 näytettä ennen varsinaista näytteenkäsittelyä. Lääkeaineiden pitoisuudet olivat hieman pienemmät suodatetuissa näytteissä kuin kirkkaassa valmistenäytteessä. Verrattaessa suodatettua näytettä sentrifugoituun havaittiin, että sentrifugoidussa näytteessä molempien lääkeaineiden pitoisuudet olivat vielä alhaisemmat kuin suodatetussa (taulukko 8). Tulokset osoittavat saostuman sisältävän sekä piperasilliinia että tatsobaktaamia.

Taulukko 8. Saostuneen liuoksen lääkeainepitoisuudet verrattuna kirkkaaseen liuokseen 14 vuorokauden aikapisteessä 20 ml:lla vettä käyttökuntoon saatetuissa valmistepulloissa.

	Pitoisuus alkuperäisestä (%) KA	
	Piperasilliini	Tatsobaktaami
Saostunut (suodatettu näytteenkäsittelyn jälkeen)	97,7	101,5
Suodatettu (ennen näytteenkäsittelyä)	94,9	101,5
Sentrifugoitu (ennen näytteenkäsittelyä)	90,7	96,9
Kirkas liuos	97,3	103,1

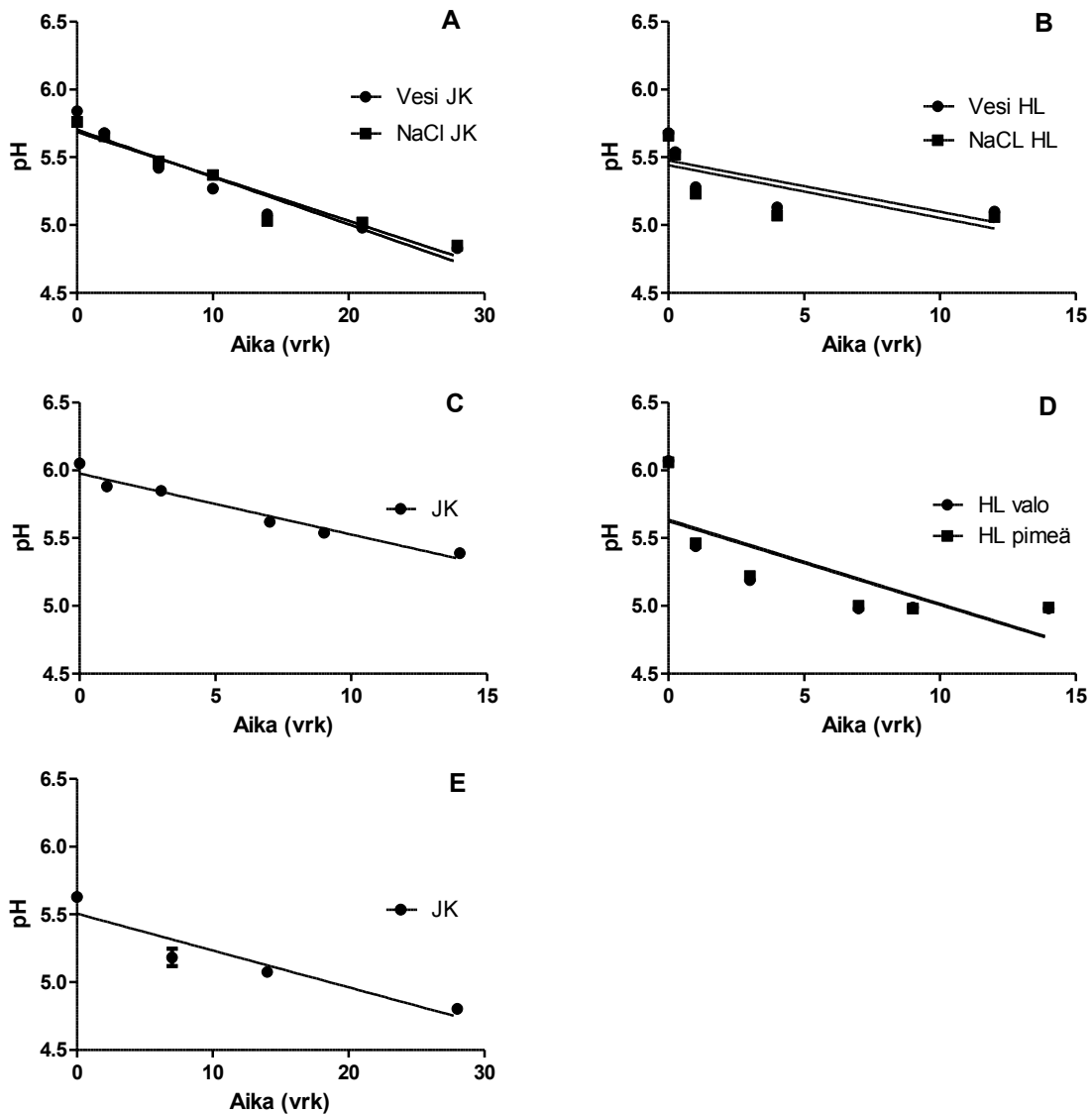
Kahdesta saostuneesta pullosta kaadettiin liuos pois, jolloin pohjalle jäi selkeä saostumakerros. Saostumasta otettiin näytteet parin tunnin haihtumisen jälkeen sekä seuraavana päivänä, jolloin saostuma oli kokonaan kuivunut pullon pohjalle. Saostumanäytteet liuotettiin asetonitriiliin ja veden seokseen 1:3 (v/v). Kromatogrammeista nähtiin, että saostumassa oli paljon piperasilliinia, mutta myös tatsobaktaamia sekä lääkeaineiden hajoamistuotteita (kuva 9). Hajoamistuotteiden määrä näytteissä oli kasvanut, sillä valmistepullot olivat olleet jääkaapissa 9 viikkoa ennen saostuman analysointia.



Kuva 9. Kuivatetun ja uudelleen liuotetun saostuman kromatogrammi (A) ja 15 vuorokauden aikapisteessä mitatun kirkkaan liuoksen kromatogrammi (B).

Kuvassa 10 on esitetty eri formulaatioissa tapahtuva pH-arvojen muutos. Vedellä ja natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennettujen näytteiden pH-arvoissa ei ole merkittäviä eroja ja pH:n lasku on samankaltaista. Jääkaapissa pH laskee hitaammin, kuin huoneenlämmössä. Lisäksi pH-arvojen muutos on samanlaista riippumatta siitä, onko näytteitä säilytetty valossa vai pimeässä. Eri formulaatioiden välillä on kuitenkin hieman eroa pH:n muutoksessa. Pienemmällä nestemäärällä (20 ml) käyttökuntoon saatettujen ja jääkaapissa säilytettyjen valmistenäytteiden pH laskee nopeammin arvoon 5, kuin 50 millilitralla täytettyjen pullojen pH. Infuusiopussien pH-arvot puolestaan laskevat kuukauden seurannan aikana samalle tasolle kuin 20 millilitralla käyttökuntoon saatettujen valmistepullojen pH-arvot, vaikka niiden lääkeaineiden konsentraatioissa on merkittävä ero (33/4,2 mg/ml ja 200/25 mg/ml). Muutos säilytyksen aikana on siis lämpötilasta riippuvaista. Huoneenlämmössä pH laskee nopeimmin, mutta eri formulaatioissa pH kuitenkin laskee samankaltaisesti arvoon 5 tai hieman sen alle kuukauden säilytyksen aikana. Mathew'n ja kumppaneiden (1994) tutkimuksessa tapahtui myös liuoksessa pH:n laskua 0,9 % natriumkloridiliuoksessa arvosta 5,3 arvoon 4,6 28 vuorokauden aikana jääkaappilämpötilassa ( $5 \pm 1$  °C) sekä arvoon 4,8 kahden vuorokauden aikana huoneenlämmössä ( $25 \pm 1$  °C). Rigge ja Jones (2005) havaitsivat tutkimuksessaan myös pH:n laskun. He vertasivat muutosta pH-arvoissa tavallisessa 0,9 % natriumkloridiliuoksessa ja puskuroidussa natriumkloridiliuoksessa eri materiaaleista valmistetuissa infuusiopusseissa. Tavallisessa natriumkloridiliuoksessa pH laski arvosta 5,3 arvoon 4,5, kun taas puskuroidussa liuoksessa se pysyi korkeammalla ja laski arvosta 6,2 arvoon 5,2. Heidän tutkimuksessaan piperasilliinin pitoisuus oli 40 mg/ml ja tatsobaktaamin 5 mg/ml. Myös Donnelly'n (2009) tutkimuksessa infuusiopussien pH oli tutkimuksen aikana välillä 5,50–6,08. Korkeamman pH-tason arveltiin johtuvan valmisteeseen lisäystä EDTA:sta ja natriumsitraatista, mikä yhdistettiin myös pidempään säilyvyysaikaan.

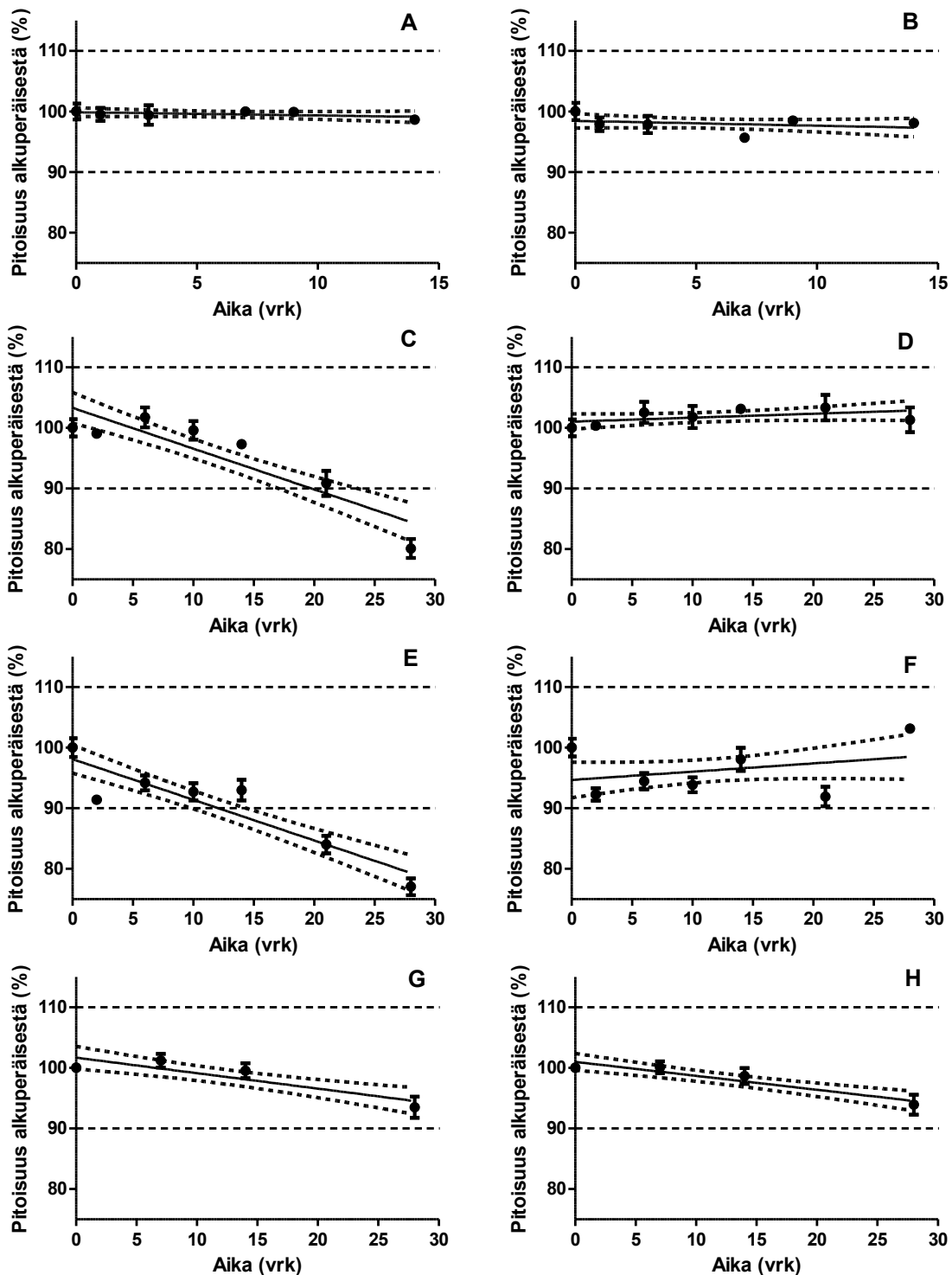




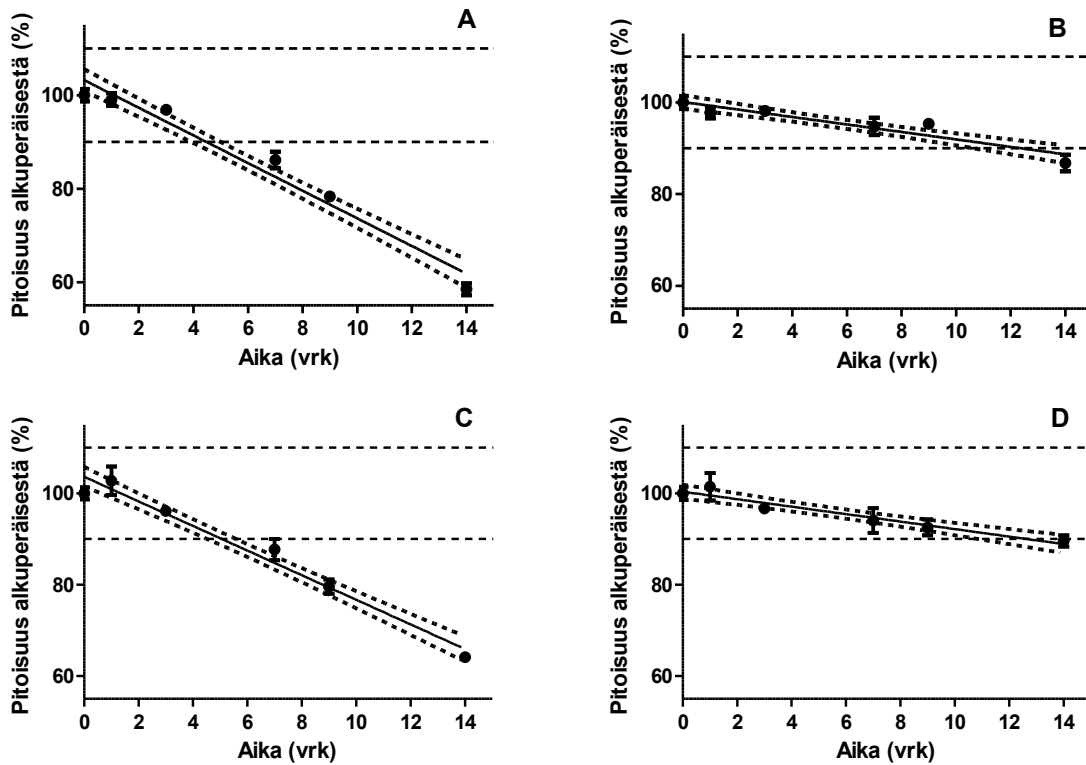
Kuva 10. Valmistenäytteiden, jotka saatettu käyttökuntoon 20 millilitralla vettä tai natriumkloridi-infuusioliuosta, pH:n muutos ajan funktiona jääkaappilämpötilassa (A) kuukauden säilytyksen aikana ja huoneenlämmössä (B) 12 vuorokauden aikana. 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saatettujen valmistenäytteiden pH:n muutos jääkaappilämpötilassa (C) sekä huoneenlämmössä valossa ja pimeässä (D) kahden viikon säilytyksen aikana. Infuusio pussinäytteiden pH-arvojen muutos jääkaappilämpötilassa (E) kuukauden säilytyksen aikana.

### 7.3.2 Lääkeaineiden pitoisuudet

Tutkimuksen tulosten mukaan Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4/0,5 mg/ml lääkevalmiste säilyy parhaiten jääkaappilämpötilassa ( $5 \pm 2$  °C). Kuvassa 11 on esitetty lääkeaineiden pitoisuuksien lasku ajan funktiona eri formulaatioissa jääkaappiolosuhteessa ( $5 \pm 2$  °C). Piperasilliini hajoaa kaikissa formulaatioissa nopeammin kuin tatsobaktaami, joka pysyy stabiilina jääkaappilämpötilassa (kuva 11). Piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuuksissa on melko paljon hajontaa eri päivien välillä valmistepulloissa, jotka on saatettu käyttökuntoon 20 millilitralla steriiliä vettä tai natriumkloridi-infuusioliuosta. Piperasilliinin pitoisuuden muutosta tarkasteltaessa voidaan havaita eroja säilyvyydessä eri formulaatioiden välillä. Kun valmiste oli saatettu käyttökuntoon 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta, piperasilliinin pitoisuus säilyi muuttumattomana koko tutkimuksen eli 14 vuorokauden ajan. Kun taas 20 millilitran vesilisäyksen jälkeen piperasilliinin pitoisuus laski alle 90 % hyväksymisrajan noin 17 vuorokauden kohdalla ja 20 millilitran natriumkloridi-infuusioliuoslisäyksen jälkeen noin 10 vuorokauden kohdalla. Huonoiten tutkimuksessa säilyi 20 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saatetut valmisteet. Näissä näytteissä lääkeaineiden pitoisuudet olivat suuret (200/25 mg/ml). Saatujen tulosten perusteella suuret pitoisuudet ja lääkeaineiden huono liukoisuus aiheuttavat hajontaa tuloksiin tässä formulaatiossa. Parhaiten tutkimuksissa säilyi infuusiopussi, jossa pitoisuudet olivat hyväksymisrajoissa vielä kuukauden jääkaappisäilytyksen jälkeen.



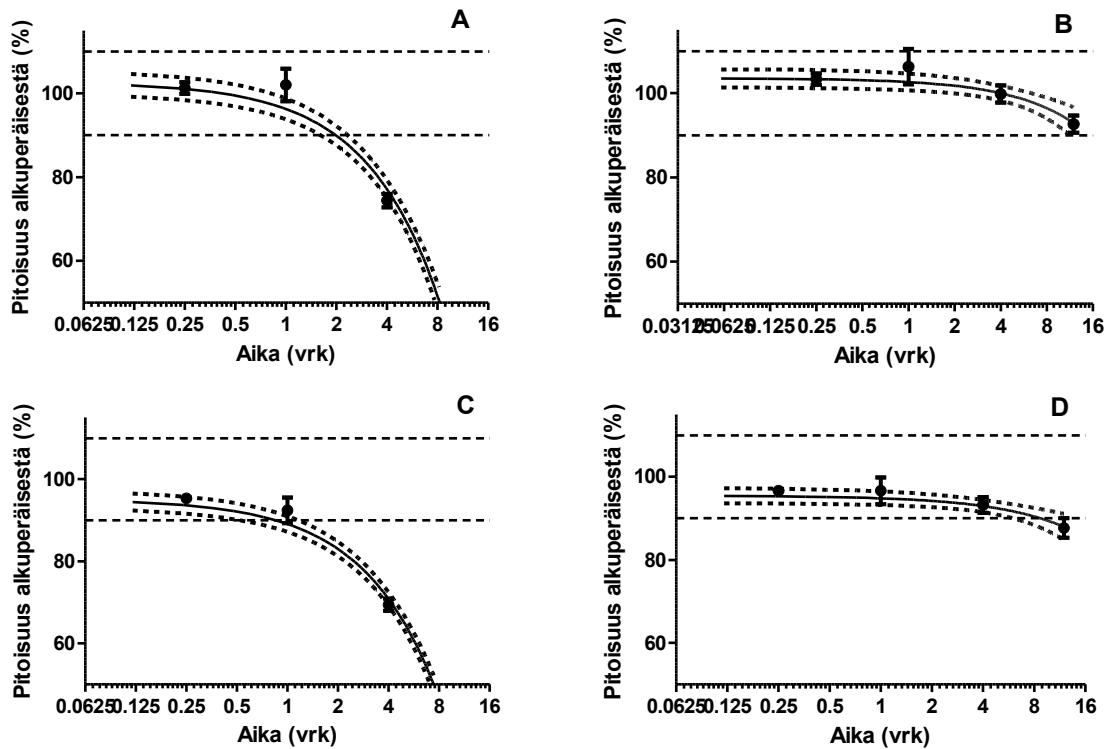
Kuva 11. Piperasilliinin (A) ja tatsobaktaamin (B) pitoisuuden muutos 50 ml:ssa natriumkloridi-infuusioliuosta kahden viikon seurannan aikana lasipullossa (80/10 mg/ml). Piperasilliinin (C) ja tatsobaktaamin (D) pitoisuuden muutos 20 ml:ssa vettä sekä piperasilliinin (E) ja tatsobaktaamin (F) pitoisuuden muutos 20 ml:ssa natriumkloridi-infuusioliuosta kuukauden seurannan aikana lasipullossa (200/25 mg/ml). Piperasilliinin (G) ja tatsobaktaamin (H) pitoisuuden muutos infuusiopussissa kuukauden seurannan aikana (33/4,2 mg/ml). Kaikki formulaatiot oli säilytetty jääkaappiolosuhteessa ( $5 \pm 2$  °C).



Kuva 12. Natriumkloridi-infuusioliuoksella (50 ml) käyttökuntoon saatettujen piperasilliinin (A) ja tatsobaktaamin (B) pitoisuuden muutos huoneenlämmössä ( $23 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ja valolle altistettuna sekä piperasilliinin (C) ja tatsobaktaamin (D) pitoisuuden muutos huoneenlämmössä ( $22 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ja pimeässä kahden viikon seurannan aikana lasipullossa (80/10 mg/ml).

Valolla ei ole tilastollista vaikutusta piperasilliinin ( $p=0,20$ ) tai tatsobaktaamin ( $p=0,98$ ) hajoamiseen, sillä molempien lääkeaineiden pitoisuuksien lasku on samankaltaista sekä valossa, että pimeässä (kuva 12). Molemmat lääkeaineet hajoavat nopeammin huoneenlämmössä kuin jääkaappilämpötilassa formulaatiosta riippumatta (kuva 11, kuva 12 ja kuva 13). Natriumkloridi-infuusioliuoksella (50 ml) käyttökuntoon saatetuissa näytteissä piperasilliinin pitoisuus laskee alle 90 %:n hyväksymisrajan noin 4 vuorokauden kohdalla ja tatsobaktaamin pitoisuus puolestaan noin 10 vuorokauden kohdalla huoneenlämmössä (kuva 12). Kuvassa 13 on esitetty 20 millilitralla vettä ja natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saatettujen näytteiden pitoisuuden muutos mallinnettaessa osasto-olosuhdetta. Näytteet oli otettu huoneenlämpöön ja valoon 2 vuorokauden jääkaappisäilytyksen jälkeen. Tällöin erityisesti piperasilliinin hajoaminen on nopeaa, sillä sen pitoisuus laskee veteen laimennetuilla näytteillä alle 90 % hyväksymisrajan noin 2 vuorokauden kohdalla ja natriumkloridi-

infuusio-liuoksella laimennetuilla näytteillä noin 0,5 vuorokauden kohdalla. Tatsobaktaami säilyy tässäkin olosuhteissa ja formulaatiossa stabiilimpana. Sen pitoisuus laskee vedessä alle 90 % hyväksymisrajan noin 10 vuorokauden kohdalla ja natriumkloridi-infuusio-liuoksessa noin 6 vuorokauden kohdalla.



Kuva 13. Veteen (20 ml) liuotetun piperasilliinin (A) ja tatsobaktaamin (B) sekä natriumkloridi-infuusio-liuokseen (20 ml) liuotetun piperasilliinin (C) ja tatsobaktaamin (D) pitoisuuksien muutokset 12 vuorokauden huoneenlämpö ( $25 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ja valoaltistuksen aikana mallinnettaessa osasto-olosuhdetta eli 2 vuorokauden jääkaappisäilytyksen jälkeen lasipullossa (200/25 mg/ml). Tulokset esitetty logaritmisella aika-asteikolla.

Verrattaessa saatuja tuloksia aiempiin piperasilliini/tatsobaktaami-yhdistelmävalmisteelle tehtyihin tutkimuksiin voidaan havaita eroja saaduissa säilyvyysajoissa. Mathew ja kumppanit (1994) tutkivat piperasilliinin säilyvyyttä (60 mg/ml), kun valmisteessa oli lisäksi tatsobaktaamia (7,5 mg/ml). Tutkimuksessa lääkeaineet oli liuotettu 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekä 5 % dekstroosiliuokseen ja säilytetty infuusio-pusseissa (50 ml) jääkaappilämpötilassa ( $5 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ja huoneenlämmössä ( $25 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Piperasilliinin säilyvyysajaksi saatiin molemmissa formulaatioissa 28 vuorokautta jääkaappilämpötilassa ja 2 vuorokautta huoneenlämmössä. He havaitsivat lisäksi, että piperasilliinin hajoamista tapahtui enemmän, kun valmisteessa oli mukana tatsobaktaamia.

Moon tutkimusryhmineen (1995) selvitti piperasilliini/tatsobaktaami-valmisteen säilyvyyttä polypropyleeniruiskuissa sekä pakastuksen ja mikrossa sulattamisen vaikutusta säilyvyyteen PVC-pusseissa. Heidän tutkimuksessaan piperasilliinin ja tatsobaktaamin konsentraatiot olivat 150/18,75 mg/ml ja 200/25 mg/ml. Piperasilliini ja tatsobaktaami säilyivät hyvin kaikissa formulaatioissa eli laimennettuna 0,9 % natriumkloridiliuokseen ja 5 % dekstroosiliuokseen. Valmisteiden säilyvyysajoina saatiin ruiskuissa 1 päivä huoneenlämmössä (25 °C), 7 päivää jääkaapissa (4 °C) ja 30 päivää pakastimessa (-15 °C) sekä sulatuksen jälkeen 7 päivää jääkaapissa. PVC-pusseissa piperasilliinin/tatsobaktaamin pitoisuudet olivat 80/10 mg/ml ja ne säilyivät pakastimessa (-15 °C) 30 päivää.

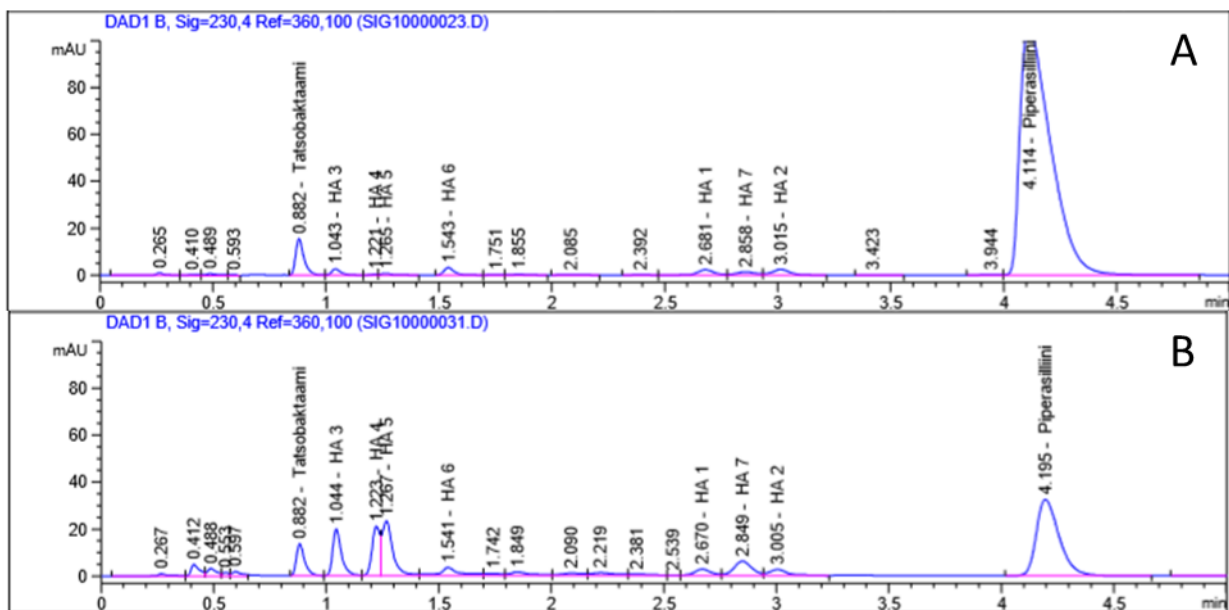
Rigge ja Jones (2005) havaitsivat, että piperasilliini/tatsobaktaami-valmiste (40/5 mg/ml) oli stabiilimpi puskuroidussa natriumkloridiliuoksessa ei-PVC-pussissa kuin puskuroimattomassa natriumkloridiliuoksessa PVC-pussissa. Puskuroidussa liuoksessa, jonka pH oli 6,6 tutkimuksen alussa, säilyvyysajaksi saatiin ei-PVC-pussissa jääkaapissa ( $7 \pm 1$  °C) 58 päivää, huoneenlämmössä ( $25 \pm 2$  °C) 10 päivää ja RTL-olosuhteissa (huoneenlämmössä ja valossa) 7 päivää. Puskuroimattomassa liuoksessa, jonka pH oli alussa 5,3, säilyvyysajaksi saatiin vain 5 päivää jääkaapissa ( $7 \pm 1$  °C) ja 4 päivää sekä huoneenlämmössä ( $25 \pm 2$  °C) että RTL-olosuhteissa PVC-pussissa. Ei-PVC-pussissa valmiste säilyi paremmin puskuroimattomassa liuoksessa jääkaappiolosuhteissa ( $7 \pm 1$  °C), jolloin säilyvyysajaksi saatiin 17 päivää. Muissa olosuhteissa säilyvyysajat olivat 4 päivää huoneenlämmössä ( $25 \pm 2$  °C) ja 3 päivää RTL-olosuhteissa. pH:lla on merkittävästi vaikutusta valmisteen säilyvyyteen ja optimaalinen pH-alue  $\beta$ -laktaamiantibiooteille on yleensä 6–7. Tämä selittäisi Riggen ja Jonesin mukaan paremman säilyvyyden puskuroidussa liuoksessa.

Donnellyn (2009) tutkimuksessa piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuudet kahdessa eri formulaatioissa olivat 20/2,5 mg/ml ja 80/10 mg/ml. Näiden säilyvyyttä tutkittiin sekä 0,9 % natriumkloridiliuoksessa että 5 % dekstroosiliuoksessa. Säilyvyysajaksi saatiin kaikissa formulaatioissa 28 päivää jääkaapissa ( $5 \pm 3$  °C) ja sen jälkeen valmiste oli vielä käyttökelpoinen 72 tunnin ajan huoneenlämmössä ( $23 \pm 3$  °C). Huoneenlämpösäilytyksen aikana molempien lääkeaineiden pitoisuudet laskivat kuitenkin 3–4 %. Tutkimuksen mukaan pidempi kesto aika selittyi mahdollisesti valmisteeseen lisätyllä EDTA:lla ja natriumsitraatilla, jolloin liuoksen pH pysyi korkeammalla tutkimuksen ajan. Tutkimuksessa ei havaittu olevan eroa säilyvyydessä eri konsentraatioiden välillä. Meidän tutkimuksessamme parhaiten säilyi laimein valmiste eli infuusiopussi, jossa lääkeaineiden konsentraatiot olivat 33/4,2 mg/ml. Nämä konsentraatiot olivat lähellä Donnellyn (2009) tutkimuksessa käytettyjä konsentraatioita

ja säilyvyysajat olivat myös vastaavia. Meidän tutkimuksessamme infuusiopussi säilyi kuukauden ajan jääkaappilämpötilassa ( $5 \pm 2$  °C). Aiemmissä tutkimuksissa ei ole selvitetty piperasilliini/tatsobaktaami-yhdistelmävalmisteen säilyvyyttä lasipullossa, joka oli meidän tutkimuksessamme pääasiallinen säilytysmateriaali.

### 7.3.3 Hajoamistuotteet

Piperasilliini on penisilliinantibiootti ja sen rakenteessa oleva laktaamirengas on herkkä hajoamaan hydrolyysillä eli veden vaikutuksesta (Florence ja Attwood 2016, Huupponen 2014). Säilytyksen aikana erityisesti huoneenlämmössä olleiden näytteiden kromatogrammeissa havaittiin uusien piikkien ilmaantumista (kuva 14). Huoneenlämmössä piperasilliinin pitoisuus laski nopeasti ja piperasilliinin hajoamistuotteiden määrä lisääntyi valmisteissa. Jääkaappilämpötilassa säilytetyillä näytteillä hajoamistuotteiden muodostuminen oli hitaampaa.

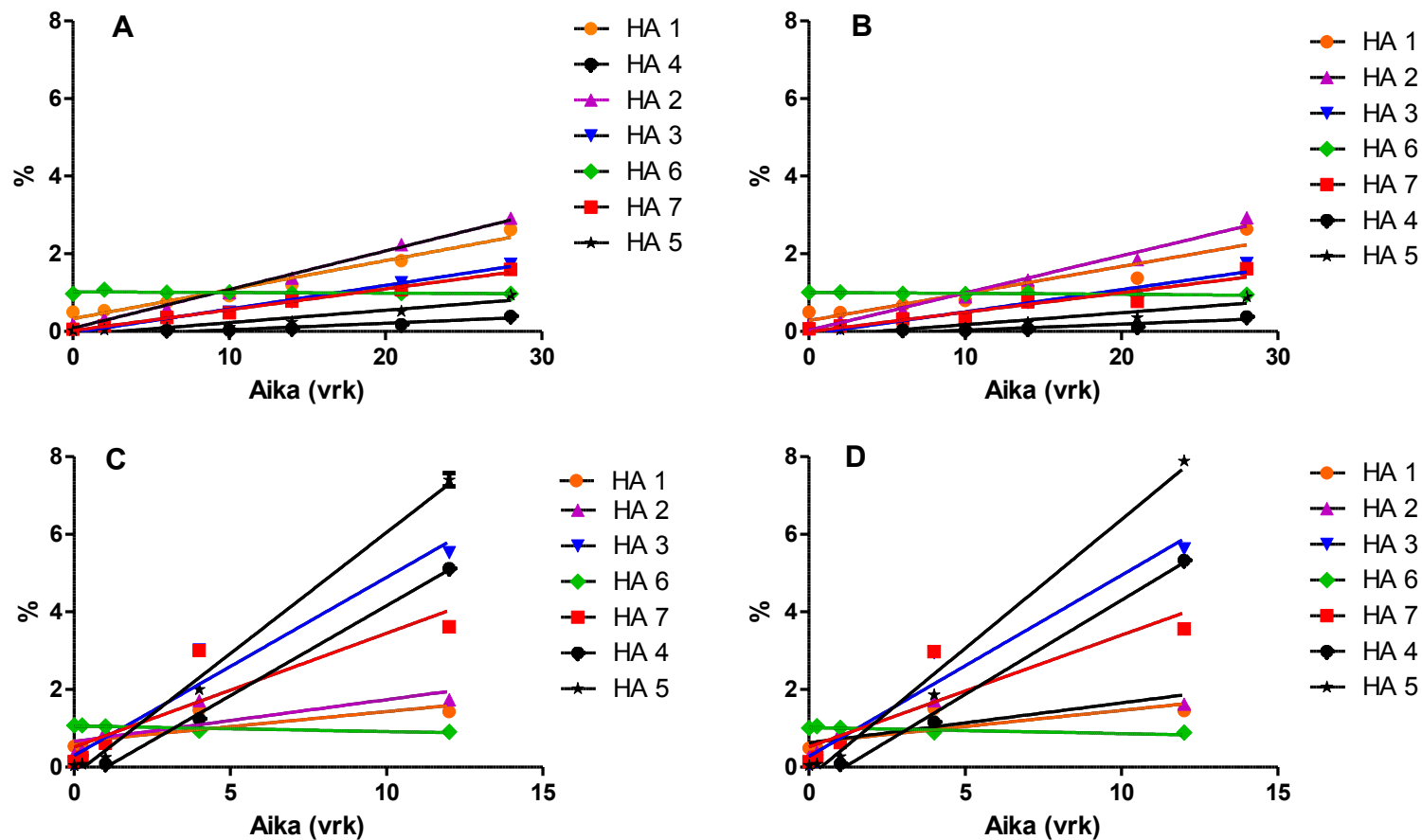


Kuva 14. Esimerkki hajoamistuotteiden muodostumisesta. Natriumkloridi-infuusioliuoksella (20 ml) käyttökuntoon saatetun ja jääkaapissa 14 vuorokautta säilytetyn valmistenäytteen kromatogrammi (A). Natriumkloridi-infuusioliuoksella (20 ml) käyttökuntoon saatetun ja huoneenlämmössä ja valossa 12 vuorokautta säilytetyn valmistenäytteen kromatogrammi (B).

Kuvassa 15 on esitetty eri lämpötiloissa ja laimentimissa (20 ml nestelisäys) muodostuneiden hajoamistuotteiden määrän kasvu (%) ajan funktiona. Huoneenlämmössä hajoamistuotteiden muodostuminen on nopeampaa kuin jääkaapissa. Hajoamistuotteiden muodostuminen on samankaltaista vedellä ja natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennettujen valmisteiden välillä. Tulosten mukaan jääkaappisäilytyksen aikana valmisteessa muodostuu eniten hajoamistuotteita

1 ja 2, kun taas huoneenlämmössä muodostuu eniten hajoamistuotteita 5, 3, 4 ja 7. Hajoamistuotteen 6 määrä pysyy tasaisena kaikissa formulaatioissa ja olosuhteissa eli se on mahdollisesti valmisteessa oleva epäpuhtaus. Euroopan farmakopeassa (9. painos 2017) on nimetty epäpuhtaudet pelkälle piperasilliinille. Yhdysvaltojen farmakopeassa (USP 36) on esitetty epäpuhtaudet ja sukulaisaineet sekä raja-arvot niiden määrille piperasilliini/tatsobaktaami-yhdistelmävalmisteelle. Jääkaapissa säilytetyissä laimeammassa formulaatioissa eli 50 millilitran natriumkloridi-infuusioliuoslisäyksessä ja infuusiopusseissa hajoamistuotteita muodostui vähän, sillä ne pysyivät stabiileina koko tutkimuksen ajan. Huoneenlämmössä valossa ja pimeässä 14 vuorokauden ajan säilytetyissä 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saatetuissa valmistenäytteissä hajoamistuotteiden muodostuminen oli samankaltaista kuin 20 millilitran täytöllä (kuva 15). Tässä formulaatiossa hajoamistuotteita ei kuitenkaan muodostunut yhtä paljon 14 vuorokauden aikana, kuin 20 millilitran täytöllä 12 vuorokauden aikana, mikä viittaa laimeamman liuoksen parempaan säilyvyyteen.





Kuva 15. Jääkaapissa kuukauden seurannan aikana vedellä (20 ml) laimennetussa näytteessä (A) ja natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennetuissa näytteissä (B) muodostuneiden hajoamistuotteiden määrät sekä huoneenlämmössä 12 vuorokauden aikana vedellä laimennetussa näytteessä (C) ja natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennetuissa näytteissä (D) muodostuneiden hajoamistuotteiden määrät. Hajoamistuotteiden määrät on esitetty prosentteina verrattaessa hajoamistuotteen piikin pinta-alaa 100 % standardin (STD 4) pinta-alaan, jotka saatiin kaavalla II (6.6.1).

## 7.4 Euroopan Farmakopean annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeet

Annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeen tulokset 20 millilitralla steriiliä vettä ja natriumkloridi-infuusioliuosta laimennetulle tatsobaktaamille on esitetty liitteessä 2 (taulukko 11 ja taulukko 12). Tuloksista laskettiin kaavalla (III) hyväksymisarvot annosyksiköiden yhdenmukaisuudelle ja massan vaihtelulle, jotka olivat  $AV=7$  laimennettuna vedellä (taulukko 9). Natriumkloridi-infuusioliuokseen laimennetulla valmisteella arvot olivat  $AV=7$ . Nämä täyttävät Euroopan farmakopean hyväksymiskriteerin  $AV \leq 15$ .

Taulukko 9. Hyväksymisarvot (AV) annosyksiköiden yhdenmukaisuudelle ja massanvaihtelulle Euroopan farmakopean mukaisissa kokeissa.

Formulaatio	AV	
	Piperasilliini	Tatsobaktaami
20 ml steriili vesi lisäys	29	7
20 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuos lisäys	18	7
50 ml 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuos lisäys	10	5

Steriilillä vedellä ja natriumkloridi-infuusioliuoksella (20 ml) laimennetulle piperasilliinille saadut annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeen tulokset ovat liitteessä 2 (taulukko 13 ja taulukko 14). Tuloksista laskettiin kaavalla (III) hyväksymisarvot annosyksiköiden yhdenmukaisuudelle ja massan vaihtelulle, jotka olivat  $AV=29$  laimennettuna vedellä (taulukko 9). Natriumkloridi-infuusioliuokseen laimennetulla valmisteella arvot olivat  $AV=18$ . Nämä eivät täytä Euroopan farmakopean hyväksymiskriteeriä  $AV \leq 15$ . Tarkasteltaessa näiden tulosten lisäksi 20 millilitralla vettä tai natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saatettujen valmisteiden pitoisuuden muutosta (kuva 11) säilyvyyskokeen tuloksissa nähdään paljon hajontaa pisteiden välillä, erityisesti natriumkloridi-infuusioliuoksella laimennetuissa näytteissä. Jos otetaan vielä huomioon saostuman muodostuminen kyseisissä formulaatioissa, tulokset viittaavat siihen, että lääkeaineet ovat liukoisuuden suhteen hyvin epästabiileja korkeilla pitoisuuksilla (piperasilliini/tatsobaktaami 200/25 mg/ml).

Natriumkloridi-infuusioliuoksella (50 ml) laimennetulle tatsobaktaamille ja piperasilliinille saadut annosyksiköiden yhdenmukaisuusmittauksen tulokset ovat liitteessä 2 (taulukko 15 ja taulukko 16). Tuloksista laskettiin kaavalla (III) hyväksymisarvot annosyksiköiden yhdenmukaisuudelle ja massan vaihtelulle, jotka olivat  $AV=5$  tatsobaktaamilla (taulukko 9).

Piperasilliinille saadut arvot olivat  $AV=10$ . Nämä tulokset täyttävät Euroopan farmakopean hyväksymiskriteerin  $AV \leq 15$ .

## 8 Yhteenveto

Tässä tutkimuksessa saatujen tulosten mukaan paras säilytysolosuhde piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävälle valmisteelle on jääkaappilämpötila ( $5 \pm 2$  °C). Optimaalisin formulaatio säilyvyyden kannalta on infuusiopussi (120 ml), jolle saatiin säilyvyysajaksi 28 vuorokautta jääkaapissa. Myös 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta käyttökuntoon saadetut valmistepullot säilyivät hyvin 14 vuorokauden ajan.

Tällä hetkellä kolmessa Suomen sairaala-apteekissa tehdään keskitetysti kefuroksiimiannosten käyttökuntoon saattamista automaatiota hyödyntäen (Metsämuuronen ym. 2018). Näiden sairaala-apteekkien suunnitelmana on laajentaa automaatiolla tapahtuva käyttökuntoon saattaminen myös piperasilliinia ja tatsobaktaamia sisältävään valmisteeseen. Käytössä olevan automaation näkökulmasta infuusiopussi ei välttämättä ole optimaalisin formulaatio. Esimerkiksi Jyväskylän keskussairaalan sairaala-apteekissa käytössä oleva laitteisto lisää liuottimen jokaiseen injektiopulloon yksitellen ja sekoittaa pulloja kuiva-aineen liuottamiseksi laitteistoon ohjelmoidun sekoitusohjelman mukaisesti. Tällöin lopputuotteeksi valmistettavan infuusiopussin käsittely vaatii vielä manuaalisia toimia, kun liuotettu lääkeaine joudutaan siirtämään injektiopullosta infuusiopussiin. Lopputuote olisi kuitenkin käyttövalmis annos, joka säilyy hyvin. Jos laitteistolla halutaan saattaa käyttökuntoon varastoon valmistettava tuote, on 50 millilitran natriumkloridi-infuusioliuoslisäys hyvä vaihtoehto. Tällöin valmisteen primääripakkaus on lasipullo, joka voidaan saattaa käyttökuntoon kokonaan automaatiota hyödyntäen. Tälle formulaatiolle voi jatkossa tehdä vielä pidemmän säilyvyyskokeen, sillä molemmat lääkeaineet pysyivät stabiileina koko tutkimuksen eli 14 vuorokauden ajan.

## Lähteet

Buchanan EC, Schneider PJ, Forrey RA: Compounding Sterile Preparations. 4. painos. American Society of Health-System Pharmacists, 2016.

Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients, 2016.

Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use, 2016.

Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T: Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Quality and Safety in Health Care* 14:190–195, 2005.

Dehmel C, Braune SA, Kreymann G ym.: Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Medicine* 37:1311–1316, 2011.

Donnelly R: Stability of Aseptically Prepared Tazocin Solutions in Polyvinyl Chloride Bags. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 62(3): 226–231, 2009.

Duodecim lääketietokanta. Haettu Internetistä 30.7.2018. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)

European Commission: EudraLex, Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version), 2008.

European Commission: EudraLex, Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerised Systems, 2010.

European Commission: EudraLex, Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation, 2015.

European pharmacopoeia. 9. painos. Council of Europe, Strasbourg 2017.

Florence AT, Attwood D: Physicochemical Principles of Pharmacy: In Manufacture, Formulation and Clinical Use. 6. painos, Pharmaceutical Press, Lontoo 2016.

Helin-Tanninen M: Valmistus (production). Kirjassa: Sairaalfarmasia. 1.painos, s.249-255. Toim. Saano S, Naaranlahti T, Helin-Tanninen M, Järviluoma E, Fortis ry, Kuopio 2005.

Huupponen R: Bakteerien seinämän rakenteeseen vaikuttavat lääkkeet. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 30.1.2014. Haettu Internetistä 07.11.2017

Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Guidelines for Safe Preparation of Compounded Sterile Preparations, 2016.

Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Safe Practice Guidelines for Adult IV Push Medications, 2015. <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/ISMP97-Guidelines-071415-3.%20FINAL.pdf>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Evaluation for Stability Data Q1E, 2003.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), 2005.

Khalili H, Sharma G, Froome A, Khaw PT, Brocchini S: Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. *Eye* 29: 820–827, 2015.

Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schimdt G, Schöppe G, Sessink PJM: Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *The Pharmaceutical Journal* 268: 331–337, 2002.

Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J: Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22(2): 195–204, 2016.

Landeck L, Gonzalez E, Koch OM: Handling chemotherapy drugs—Do medical gloves really protect? *International Journal of Cancer* 137:1800–1805, 2015.

Larsson I, Kart T: Evaluation of sources to document extended shelf lives of compounded cytostatics. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 19(4) 355–364, 2012.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: Apteekkien lääkevalmistus. Määräys 6/2011

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: Lista Sairaala-apteekeista. Päivitetty 7.3.2018. Haettu Internetistä 1.8.2018. [http://www.fimea.fi/apteekit/sairaala-apteekit\\_ja\\_laakekeskukset/lista\\_sairaala-apteekeista](http://www.fimea.fi/apteekit/sairaala-apteekit_ja_laakekeskukset/lista_sairaala-apteekeista)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta. Määräys 6/2012

Masini C, Nanni O, Antaridi A ym.: Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability. *American Journal of Health-System Pharmacy* 71: 579–585, 2014.

Mathew M, Das Gupta V, Bethea C: Stability of piperacillin sodium in the presence of tazobactam sodium in 5 % dextrose and normal saline injections. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 19 (6): 397–399, 1994.

McDowell SE, Shahrul MI, Ashby D, Ferner RE: Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Quality and Safety in Health Care* 19: 341–345, 2010.

- Metsämuuronen R, Kurttila M, Naaranlahti T: Automaation hyödyntäminen sairaaloiden lääkehuollossa nyt ja tulevaisuudessa. *Dosis* 2: 104–119, 2018.
- Metsämuuronen R, Vilmunen MT, Kokki H ym.: Ergonomics and skin and respiratory tract reactions related to antibiotic reconstitution among nurses and ward pharmacists. *Drugs & Therapy Perspectives* 32: 351–356, 2016.
- Moon YSK, Chung KC, Chin A, Gill MA: Stability of piperacillin sodium-tazobactam sodium in polypropylene syringes and polyvinyl chloride bags. *American Journal of Health-System Pharmacy* 52 (9):999–1001, 1995.
- Palma E, Bufarini C: Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses. *International Journal of Pharmaceutics* 439: 286–288, 2012.
- Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A: Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *Canadian Medical Association Journal* 178 (1):42–48, 2008.
- Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, 2014.
- Poppe LB, Savage SW, Eckel SF: Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22(1): 3–9, 2016.
- Rigge D, Jones M: Shelf lives of aseptically prepared medicines – Stability of piperacillin/tazobactam in PVC and non-PVC bags. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 39: 339–343, 2005
- Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V ym.: Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations, Part 1: liquid preparations. SFPC (French Society of Clinical Pharmacy), GERPAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmospher), 2013.
- Schierl R, Masini C, Groeneveld S ym.: Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22(1): 37–45, 2016.
- Schoening T, Artes A, Ehmann M, Mertens M, Ober M, Hoppe-Tichy T: Semiautomated aseptic preparation of patientindividual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. *European Journal of Hospital Pharmacy* 23:44–49, 2016.

Sege AC, Churchill WW, Keohane CA ym.: Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. *Journal of Oncology Practice* 8(6): 344–349, 2012.

Suomen lääketilasto 2016. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos, Helsinki 2017.

Suvikas-Peltonen E, Mannonen A, Palmgren J: Sairaalassa käyttökuntoon saatettavien laskimonsisäisesti annosteltavien lääkkeiden riskienarviointi. *Dosis* 2: 120–129, 2018.

Trissel LA: *Trissel's™ Stability of Compounded Formulations*. 5. painos. The American Pharmacists Association, 2012.

Turci R, Sottani C, Schierl R, Minoia C: Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicology Letters* 162: 256–262, 2006.

The United States Pharmacopoeia. 36. painos. The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, USA

Vrignaud S: Resolution CM/Res(2016)2 and Centralized Intra Venous Additive Services (CIVAS): Challenges and Opportunities. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* 2(3): 137–142, 2017.

Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B: Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *American Journal of Health-System Pharmacy* 63: 547–556, 2006.

Yaniv A, Knoer S: Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *American Journal of Health-System Pharmacy* 70: 2030–2037, 2013

Zheng HA, Truong J, Carroll F, Pai MP: Do Formulation Differences between the Reference Listed Drug and Generic Piperacillin-Tazobactam Impact Reconstitution? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(3):1767–1769, 2015.



## Liite 1: Kysely automaation käytöstä Suomen sairaala-apteekeissa

Suomen sairaala-apteekkeihin (20/25) lähetetyssä kyselyssä selvitettiin automaation käyttöä sairaala-apteekkien lääkevalmistuksessa. Kyselyyn vastasi 13 sairaala-apteekkia (65 %). Kysymykset olivat: ”Käytättekö automaatiota sairaala-apteekkinne lääkevalmistuksessa ja mitä valmistatte automaation avulla?” ja ”Mitä lääkkeitä saatatte käyttökuntoon eniten apteekissanne ja voisiko niiden käsittelyssä hyödyntää automaatiota?” Kyselyn tuloksissa (taulukko 10) on koottuna vastaukset automaation käytöstä, kuinka moni sairaala-apteekki on maininnut valmistavansa eniten solunsalpaaja-annoksia tai antibiootteja (osa mainitsi myös molemmat, sillä ne olivat kaksi eniten valmistettua lääkeryhmää) sekä onko suunnitelmissa hankkia automaatiota tai voisiko sitä sairaala-apteekin mielestä mahdollisesti hyödyntää lääkevalmistuksessa.

Taulukko 10. Kyselyn tulokset

	Sairaala-apteekit (kpl)
Automaatio käytössä	5
Automaatiota voisi mahdollisesti hyödyntää lääkevalmistuksessa	7
Valmistetaan paljon solunsalpaaja-annoksia	9
Saatetaan käyttökuntoon paljon antibiootteja	8

## Liite 2: Annosyksiköiden yhdenmukaisuuskokeiden tulokset

Taulukko 11. 20 millilitralla steriiliä vettä laimennetun tatsobaktaamin pitoisuudet annosyksiköiden yhdenmukaisuuden tarkastelussa.

Tatsobaktaami						
plo	Massa	Pinta-ala	µg/ml	mg/ml	%	% ilmoitetusta arvosta
17	20,2	38,9	50,8	24,2	102,7	96,6
18	20,3	35,9	47,0	22,3	94,9	89,2
19	20,2	33,8	44,2	21,0	89,2	83,9
20	20,3	39,0	51,0	24,2	103,0	96,9
21	20,2	38,7	50,6	24,0	102,2	96,2
22	20,3	38,8	50,7	24,1	102,4	96,3
23	20,2	39,3	51,3	24,4	103,7	97,5
24	20,3	36,0	47,1	22,4	95,2	89,5
25	20,4	38,2	49,9	23,7	100,9	94,9
26	20,2	40,1	52,3	24,8	105,7	99,4
<b>KA</b>	<b>20,3</b>	<b>37,9</b>	<b>49,5</b>	<b>23,5</b>	<b>100,0</b>	<b>94,0</b>

Taulukko 12. 20 millilitralla natriumkloridi-infusioliuosta laimennetun tatsobaktaamin pitoisuudet annosyksiköiden yhdenmukaisuuden tarkastelussa.

Tatsobaktaami						
plo	Massa	Pinta-ala	µg/ml	mg/ml	%	% ilmoitetusta arvosta
90	20,7	35,8	46,8	22,3	96,3	89,0
91	20,5	37,3	48,7	23,1	100,1	92,5
92	20,6	37,3	48,8	23,2	100,3	92,7
93	20,7	37,6	49,1	23,3	100,9	93,3
94	20,5	36,2	47,3	22,5	97,3	89,9
95	20,7	37,7	49,3	23,4	101,3	93,6
97	20,7	36,9	48,2	22,9	99,0	91,6
98	20,6	37,4	48,9	23,2	100,5	92,9
99	20,7	37,2	48,6	23,1	100,0	92,4
100	20,6	38,8	50,7	24,1	104,3	96,4
<b>KA</b>	<b>20,6</b>	<b>37,2</b>	<b>48,6</b>	<b>23,1</b>	<b>100,0</b>	<b>92,4</b>

Taulukko 13. 20 millilitralla steriiliä vettä laimennetun piperasilliinin pitoisuudet annosyksiköiden yhdenmukaisuuden tarkastelussa

Piperasilliini						
plo	Massa	Pinta-ala	µg/ml	mg/ml	%	% ilmoitetusta arvosta
17	20,2	1044,2	418,1	188,2	102,8	94,1
18	20,3	964,5	386,8	174,1	95,1	87,0
19	20,2	906,3	363,9	163,8	89,5	81,9
20	20,3	1044,8	418,4	188,3	102,9	94,1
21	20,2	1035,5	414,7	186,6	102,0	93,3
22	20,3	1038,7	415,9	187,2	102,3	93,6
23	20,2	1050,9	420,7	189,3	103,5	94,7
24	20,3	966,0	387,4	174,3	95,3	87,2
25	20,4	1022,2	409,5	184,3	100,7	92,1
26	20,2	1074,7	430,1	193,5	105,8	96,8
<b>KA</b>	<b>20,3</b>	<b>1014,8</b>	<b>406,6</b>	<b>183,0</b>	<b>100,0</b>	<b>91,5</b>

Taulukko 14. 20 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta laimennetun piperasilliinin pitoisuudet annosyksiköiden yhdenmukaisuuden tarkastelussa.

Piperasilliini						
plo	Massa	Pinta-ala	µg/ml	mg/ml	%	% ilmoitetusta arvosta
90	20,7	961,9	385,8	173,6	96,4	86,8
91	20,5	998,5	400,2	180,1	100,0	90,0
92	20,6	998,8	400,3	180,1	100,1	90,1
93	20,7	1007,5	403,7	181,7	100,9	90,8
94	20,5	972,1	389,8	175,4	97,4	87,7
95	20,7	1009,1	404,3	181,9	101,1	91,0
97	20,7	986,8	395,6	178,0	98,9	89,0
98	20,6	1004,2	402,4	181,1	100,6	90,5
99	20,7	999,2	400,5	180,2	100,1	90,1
100	20,6	1043,0	417,7	187,9	104,4	94,0
<b>KA</b>	<b>20,6</b>	<b>998,1</b>	<b>400,0</b>	<b>180,0</b>	<b>100,0</b>	<b>90,0</b>

Taulukko 15. 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta laimennetun tatsobaktaamin pitoisuudet annosyksiköiden yhdenmukaisuuden tarkastelussa.

Tatsobaktaami						
plo	Massa	Pinta-ala	µg/ml	mg/ml	%	% ilmoitetusta arvosta
1	50,9	42,0	55,2	10,5	98,9	104,9
2	50,8	42,5	55,9	10,6	100,1	106,2
3	50,9	42,1	55,3	10,5	99,1	105,1
4	51,1	42,3	55,5	10,6	99,5	105,5
5	50,8	42,8	56,2	10,7	100,6	106,7
6	50,9	42,5	55,8	10,6	99,9	106,0
7	50,9	41,8	54,9	10,4	98,4	104,4
8	50,8	42,8	56,2	10,7	100,7	106,8
9	50,9	43,3	56,9	10,8	101,8	108,0
10	50,8	43,0	56,4	10,7	101,1	107,2
<b>KA</b>	<b>50,9</b>	<b>42,5</b>	<b>55,8</b>	<b>10,6</b>	<b>100,0</b>	<b>106,1</b>

Taulukko 16. 50 millilitralla natriumkloridi-infuusioliuosta laimennetun piperasilliinin pitoisuudet annosyksiköiden yhdenmukaisuuden tarkastelussa

Piperasilliini						
plo	Massa	Pinta-ala	µg/ml	mg/ml	%	% ilmoitetusta arvosta
1	50,9	1120,0	477,5	86,0	98,9	107,4
2	50,8	1136,6	484,7	87,2	100,4	109,0
3	50,9	1122,6	478,7	86,2	99,1	107,7
4	51,1	1126,5	480,3	86,5	99,5	108,1
5	50,8	1141,7	486,8	87,6	100,8	109,5
6	50,9	1120,7	477,8	86,0	98,9	107,5
7	50,9	1114,1	475,0	85,5	98,3	106,9
8	50,8	1142,1	487,0	87,7	100,8	109,6
9	50,9	1154,3	492,2	88,6	101,9	110,8
10	50,8	1147,6	489,4	88,1	101,3	110,1
<b>KA</b>	<b>50,9</b>	<b>1132,6</b>	<b>482,9</b>	<b>86,9</b>	<b>100,0</b>	<b>108,7</b>