

DEKSMEDETOMIDIINIA JA S-KETAMIINIA SISÄLTÄVIEN OKSIKODONI-PCA-KASETTIEN SÄILYVYYS

Sanna Mäkelä^{1,2}, Patrik Väisänen^{3,4}, Taru Virtanen¹, Saija Siren⁵, Mika Scheinin⁵, Kirsti Tornainen³, Teijo Saari^{1,2}

¹Anestesiologia ja tehohoito, Turun yliopisto, ²Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelujen toimialue, Tyks, ³Farmaci, Fakulteten för naturvetenskaper och teknik, Åbo Akademi, ⁴Tyks sairaala-apteekki

⁵Bioanalyttinen laboratorio, Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

► **Tutkimuksen tarkoitus.** Opioidien lisääntyneen käytön aiheuttamat ongelmat ovat lisänneet kiinnostusta kivunhoidon tehostamiseen adjuvantteilla. Selvitimme, miten deksmedetomidiinin ja ketamiinin lisääminen Suomessa potilaan ohjaamassa kivunhoidossa (PCA) käytettyyn oksikodoni-liuokseen vaikuttaa seoksen kemialliseen ja mikrobiologiseen säilyvyyteen sekä lääkeaineiden pitoisuuksiin.

Aineisto ja menetelmät. Aseptiseen työskentelyyn koulutettu tutkija valmisti PCA-liuoskasetit Tyksin sairaala-apteekissa aseptisissä olosuhteissa. Oksikodoni-kasetin (1 mg/ml) lisäksi valmistettiin oksikodoni-deksmedetomidiini- ja oksikodoni-ketamiini-PCA-kasetit kolmena vahvuutena (taulukko 1a). Kasetteja (n=6/ryhmä, yht. 42) säilytettiin sairaalakäyttöön hyväksytyssä jääkaapissa +2 – +8 °C:ssa 28 päivää, minkä jälkeen kasetit siirrettiin kahdeksi vuorokaudeksi huoneenlämpöön (+20 – +25 °C). Kaseteista otettiin ennalta määriteltynä aikoina aseptisissä olosuhteissa näytteitä analyysijä varten (taulukko 1b). Kasettien mikrobiologinen ja

fysikkokemiallinen analyysi toteutettiin Euroopan farmakopean (8. painos) kuvaamilla tavoilla¹. Liuosten fysikkokemiallisessa analyysissä liuosten visuaalisen tarkastelun lisäksi mitattiin kasettien paino haihtumisen arvioimiseksi. Lisäksi mitattiin liuosten pH:n ja osmolaliteetin muutoksia. Lääkeaineiden pitoisuusmittauksia varten validoitiin uusi menetelmä GLP-akreditoitussa bioanalyttisessä laboratoriossa noudattaen Euroopan ja USA:n lääkevirastojen ohjeistuksia^{2,3}. Menetelmän avulla määritettiin kolmen tutkittavan lääkeaineen pitoisuudet ennalta määritettyinä ajankohtina otetuista näytteistä. Tulosten tilastotieteellinen analyysi tehtiin R-ohjelmistopakettilla.

Tulokset. Mikrobiologinen analyysi osoitti, että viikon välein otetut näytteet olivat steriilit, eikä tuotteella ollut antimikrobista tehoa. Liuoskasettien keskimääräinen pH oli 5,79 (4,85–6,25) ja osmolaliteetti 265 mOsm/kg (261–269), eikä näytteistä mitattujen arvojen välillä ollut kliinisesti merkitsevää eroa. Oksikodonin, deksmedetomidiinin ja S-ketamiinin pitoisuusmittauksia varten pystytetyt

menetelmät validoitiin mittausalueen, selektiivisyyden, lineaarisuuden, tarkkuuden (accuracy), täsmällisyyden (precision), carry-over-vaikutuksen ja lyhytaikaisen säilytyksen suhteen. Tulokset osoittavat menetelmien validiteetin, ja lääkekaseteista otettujen näytteiden välillä ei havaittu merkitseviä pitoisuuseroja (kasettien välinen CV % < 1,1 ja ero nolla-arvoon -1,6 – 4,0 %). Näytteistä havaittiin oletetut lääkeainepitoisuudet.

Johtopäätökset. Deksmedetomidiinia ja S-ketamiinia sisältävät oksikodoni-PCA-kasetit säilyvät neljä viikkoa jääkaappilämpötilassa, minkä jälkeen niitä voidaan käyttää kliinisessä kivunhoidossa kahden vuorokauden ajan. Tuloksia voidaan soveltaa lääkevalmistuksessa sekä tutkimustyössä. ■

Viitteet

1. European pharmacopoeia, 8. painos (8.8) Strasbourg, France: EDQM, 2016: sivut 21-22 ja 175-178.
2. Guidance on Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, FDA, July 2015 and Guidance on Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, ICH, June 1995.

Taulukko 1. Lääkekasettien a) sisältämät lääkeaineet ja niiden pitoisuudet ja b) näytteenottoaavio.

a)	Lääkeaine ja pitoisuus (n=6)	b)	Päivä	Tutkimukset
1	Oksikodoni (1 mg/ml) 100 ml		0	V+Conc+pH+Osm+MB
2	Oksikodoni (1 mg/ml) + Deksmedetomidiini (2,5 µg/ml)		3	Conc+pH
3	Oksikodoni (1 mg/ml) + Deksmedetomidiini (5,0 µg/ml)		7	Conc+pH
4	Oksikodoni (1 mg/ml) + Deksmedetomidiini (10,0 µg/ml)		14	Conc+pH+MB
5	Oksikodoni (1 mg/ml) + S-ketamiini (0,25 mg/ml)		21	Conc+pH
6	Oksikodoni (1 mg/ml) + S-ketamiini (0,5 mg/ml)		28	Conc+pH+MB
7	Oksikodoni (1 mg/ml) + S-ketamiini (7,5 mg/ml)		30	Conc+pH+Osm+MB

V=Valmistus, Conc=lääkeaineiden pitoisuusmääritykset, pH=painon ja happamuuden määrittäminen, Osm=osmolaliteetin määrittäminen, MB=mikrobiologinen näyte.