

JULKAISTU NUMEROSSA 2/2012  
TEEMAT

# Lääkkeiden säilyvyys ja säilytysohjeet

Teija Laakso



Säilytysohjeilla pyritään varmistamaan, että lääkkeet ovat koko kestoajansa tehokkaita, turvallisia ja laadultaan moitteettomia. Säilytysohjeet esitetään lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa, pakkausselosteessa ja tarvittaessa myös myyntipäällyksessä. Säilytystä koskevat ohjeet ja varoitukset perustuvat aina valmistekohtaisiin tutkimuksiin.

Lääkkeet muuttuvat vanhetessaan. Vaikuttava aine hajoaa yleensä vähitellen, jolloin lääkkeen teho heikkenee. Syntyvät hajoamistuotteet voivat olla jopa myrkyllisiä. Nestemäisen, muovipussiin pakatun valmisteen lääkeainepitoisuus saattaa myös nousta ajan kuluessa, kun vesi haihtuu muovin läpi. Tablettivalmisteen

kovuuden muuttuminen voi aiheuttaa muutoksia tabletin hajoamisessa sekä lääkeaineen vapautumisessa ja imeytymisessä.

### **Lääkevalmisteiden vanhenemisen nopeus riippuu säilytysolosuhteista**

Lämpötilan, valosäteilyn tai suhteellisen kosteuden lisääntyminen useimmiten heikentää lääkkeen säilyvyyttä. Myös hyvin kylmät tai kuivat olosuhteet voivat olla haitallisia.

Lyhytaikainen altistus korkeille lämpötiloille ei yleensä ole haitallista useimmille lääkevalmisteille. Poikkeuksena ovat hyvin lämpöherkät valmisteet, jotka on ohjeistettu säilytettäväksi jääkaapissa. Niille lyhyempikin altistus voi olla haitallista.

Joskus lääkkeiden käyttäjät laittavat etenkin nestemäiset lääkkeet jääkaappiin, koska usein ajatellaan, että viileässä säilyvyys on parempi. Jääkaapissa ongelmana on kosteus. Nestemäisessä valmisteessa kylmyys voi aiheuttaa esimerkiksi kiteytymistä tai viskositeetin muutoksia. Lääkkeitä ei pidä laittaa jääkaappiin, ellei näin ole pakkauksessa ohjeistettu.

### **Tutkimukset selvittävät säilyvyyden myyntipakkauksessa**

Lääkevalmisteiden säilytystä koskevat ohjeet ja varoitukset perustuvat valmistekohtaisiin säilyvyytutkimuksiin. Nämä tutkimustulokset sisältyvät lääkkeiden myyntilupahakemukseen. Yleensä säilyvyytutkimukset tehdään sekä lääkeaineella että -valmisteella.

Säilytysohjeiden tulee olla sellaiset, että lääkkeen käyttäjä pystyy noudattamaan niitä. Myöskään epämääräisiä ohjeita, kuten ”säilytä huoneenlämmössä”, ei enää hyväksytä.

Lääkkeen ilmoitettu kesto aika takaa valmisteiden säilyvän laadultaan hyvänä, mikäli se säilytetään ohjeiden mukaisesti myyntipakkauksessaan. Jos lääkkeitä siirretään säilytettäväksi alkuperäispakkauksen ulkopuolelle, tulee niiden säilyvyys aina varmistaa, etenkin jos kyse on valo- tai kosteuserkäästä valmisteesta.

### **Säilyvyyttä tutkitaan eri olosuhteissa**

Lääkeaineiden ja -valmisteiden säilyvyytutkimusten peruslämpötilaksi on valittu 25 °C ja suhteelliseksi kosteudeksi 60 % (taulukko 1). Pääsääntöisesti pitkäkestoiset, koko lääkkeen kestoajan kattavat säilyvyytutkimukset tehdään näissä olosuhteissa. Lääkkeen säilyvyyttä tutkitaan kuuden kuukauden ajan myös kiihdytetyissä olosuhteissa 40 °C:n lämpötilassa ja 75 %:n suhteellisessa kosteudessa.

Jos lääkevalmiste täyttää laatuvaatimukset sekä pitkäkestoisissa että kiihdytetyissä olosuhteissa, voidaan sitä

pitää hyvin säilyvänä, eikä pakkauksen päälle tarvitse erikseen merkitä säilytysohjetta (taulukko 1). Jos valmiste kuitenkin on herkkä alhaisille lämpötiloille esimerkiksi lääke muodosta johtuen, lisätään tätä koskeva varoitus pakkaukseen. Varoitus lisätään myös, jos valmiste on osoittautunut valoherkäksi.

Mikäli lääkevalmisteessa tapahtuu kiihdytetyissä olosuhteissa niin suuria muutoksia, että laatuvaatimukset eivät enää täyty, tehdään lisäksi tutkimukset väliolosuhteissa 30 °C:n lämpötilassa ja 65 %:n suhteellisessa kosteudessa. Pitkäkestoiset säilyvyystutkimukset voidaan tehdä myös jo alun perin näissä olosuhteissa. Jos lääkevalmiste täyttää laatuvaatimukset, voidaan myyntipäällyksiin merkitä säilytysohjeeksi ”Säilytä alle 30 °C”. Jos valmiste sen sijaan pysyy laatuvaatimusrajoissa vain 25 °C:ssa, merkitään säilytysohjeeksi ”Säilytä alle 25 °C”.

**Taulukko 1 Olosuhteet, joissa valmisteen on osoitettu säilyvän ja vastaavat myyntipäällyysmerkinnät\*.**

Olosuhteet, joissa valmisteen on osoitettu säilyvän	Vaadittavat myyntipäällyysmerkinnät
25°C/60 % SK** pitkäkestoiset ja 40°C/75 % SK kiihdytetyt tai 30°C/65 % SK pitkäkestoiset ja 40°C/75 % SK kiihdytetyt	Ei säilytyslämpötilaan liittyviä myyntipäällyysmerkintöjä.
25°C/60 % SK pitkäkestoiset ja 30°C/65 % SK väliolosuhteet tai 30°C/65 % SK pitkäkestoiset	Säilytä alle 30 °C
25°C/60 % SK pitkäkestoiset	Säilytä alle 25 °C
5°C +/- 3°C pitkäkestoiset	Säilytä jääkaapissa tai Säilytä ja kuljeta kylmässä.
alle 0°C	Säilytä pakastettuna tai Säilytä ja kuljeta pakastettuna.

\*Lisävaroitukset merkitään tarpeen mukaan, \*\*SK = suhteellinen kosteus

## Viileäsäilytys poistuu

Jos valmiste on hyvin lämpöherkkä, säilyvyystutkimukset tehdään jääkaappiolosuhteissa ja ohjeeksi merkitään ”Säilytä +2 °C –/+ 8 °C”. Sen sijaan ohje viileäsäilytyksestä (+8–+15 °C) on vähitellen häviämässä. Nykyisin säilyvyystutkimuksia ei enää tehdä niin kutsutuissa viileäolosuhteissa eikä nykyisten ohjeistojen voimaantulon jälkeen tällaisia säilytysohjeita ole enää hyväksytty uusille valmisteille.

Puoliläpäiseviin muovipakkauksiin pakattujen vesipohjaisten lääkevalmisteiden säilyvyys tutkitaan myös tavallista alhaisemman ilmankosteuden olosuhteissa. Säilyvyystutkimuksissa selvitetään myös lääkeaineiden ja -valmisteiden valoherkkyys.

## Käyttökuntoon valmistettujen lääkkeiden säilyvyys

Tietyt lääkkeet pitää ennen annostelua valmistaa käyttökuntoon esimerkiksi lisäämällä vettä tai jotakin muuta laimennusnestettä. Tällöin säilyvyystutkimuksissa pitää osoittaa, että käyttökuntoon valmistettu lääke säilyy

laadultaan hyväksyttävänä koko ehdotetun käyttöajan.

Steriilien, aseptisesti käyttökuntoon saatettujen lääkevalmisteiden säilyvyyttä rajoittaa myös mikrobiologisen kontaminaation riski. Yleisenä ohjeena on, että mikäli kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on varmistettu, voidaan näitä valmisteita säilyttää 2–8 °C lämpötilassa korkeintaan 24 tuntia. Käyttökuntoon saattaminen tulee tietenkin tehdä aseptisesti.



**Teija Laakso**

FaL

Erikoistutkija, Fimea

#### LISÄÄ AIHEESTA

Tiedolla järkevään lääkkeiden käyttöön

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/tiedolla\\_jarkevaan\\_laakkeiden\\_kayttoon](http://sic.fimea.fi/1_2012/tiedolla_jarkevaan_laakkeiden_kayttoon))

Uutta lääkkeitä: Dihydroartemisiini, piperakiini

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/uutta\\_laakkeista\\_dihydroartemisiini\\_piperakiini](http://sic.fimea.fi/1_2012/uutta_laakkeista_dihydroartemisiini_piperakiini))

Uutta lääkkeitä: Tobramysiini

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/uutta\\_laakkeista\\_tobramysiini](http://sic.fimea.fi/1_2012/uutta_laakkeista_tobramysiini))

#### KIRJALLISUUTTA

Euroopan farmakopea 5.1.3. Efficacy of antimicrobial preservation.

Palva E. ja Linnavuori K. **Vaikutustapa erottaa lääkkeen laitteesta** Sic! 2012; 2(1): 31–3.

Säilyvyyttä koskevat ohjeistot EMAn kotisivuilla: **Scientific guidelines: Stability.** ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))