

Opinnäytetyö (YAMK)

Kemiantekniikka ja bioteknologia

2020

Katja Lähteenmäki

TABLETTIEN KESTÄVYYDEN PARANTAMINEN MUOTOA MUUTTAMALLA

OPINNÄYTETYÖ (YAMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Kemiantekniikka ja bioteknologia

Kevät 2020 | 72 sivua, 25 liitesivua

Ohjaaja Liisa Lehtinen, Turku AMK

Katja Lähteenmäki

TABLETTIEN KESTÄVYYDEN PARANTAMINEN MUOTOA MUUTTAMALLA

Tabletti on tunnetuin ja eniten käytetty lääkekuoto. Tablettien suosio perustuu vaivattomaan käsittelyyn ja varastoitavuuteen, annoksen tarkkuuteen, tuotteen säilyvyyteen sekä asiakkaan näkökulmasta käytön helppouteen.

Tablettien yhtenä laatuvaatimuksena on mekaaninen kestävyys. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia kolmen tablettimuotoisen lääkkeen muodon muuttamista ja muutoksen vaikutusta lääkkeiden kestävyteen. Tavoitteena oli estää tuotteiden katkeaminen valmistusprosessin ja pakkaamisen aikana.

Sopivaa muotoa valikoitaessa tehtiin useita tutkimuksia aloittaen pienen mittakaavan esitestistä. Tutkimusten edetessä siirryttiin tuotantomittakaavan koe-erien valmistukseen ja lopuksi tehtiin kaikkien kolmen tutkittavan tuotteen prospektiivinen prosessivalidointi valikoiduilla tablettimuodoilla. Tutkimuksissa valmistettuja tabletteja testattiin laajasti. Orionin tablettivalmistusosastolla tehtiin prosessikontrolleja valmistuksen aikana ja yrityksen omissa laboratorioissa analysoitiin valmistettuja tabletteja tablettimuodon valinnan tueksi ja laadun varmistamiseksi.

Opinnäytetyön tuloksena muutettiin kahden tuotteen muotoa. Tuotteet ovat olleet muutoksen jälkeen mekaanisesti kestävämpiä eikä katkeaminen ole aiheuttanut ongelmia valmistus- ja pakkausprosessissa. Tuloksena saavutettiin sujuvampi ja tehokkaampi valmistusprosessi, joka minimoi riskejä sekä parantaa tuotteiden laatua ja kannattavuutta.

ASIASANAT:

tabletti, rakeistus, tabletointi, apuaineet, tablettien prosessikontrollit, tablettien testausmenetelmät

MASTER'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Chemical engineering and biotechnology

Spring 2020 | 72 pages, 25 pages in appendices

Supervisor Liisa Lehtinen, Turku University of Applied Sciences

Katja Lähteenmäki

IMPROVING THE SUSTAINABILITY OF TABLETS BY MODIFYING TABLET SHAPE

The tablet is the best known and most widely used dosage form. The popularity of the tablets is based on easy handling and storability, dose accuracy, shelf life of the product and the ease of use from the customer's point of view.

One of the quality requirements for tablets is its mechanical sustainability. The purpose of the present Master's thesis was to investigate the shape change of three tablet-shaped drugs and the effect of the change on the sustainability of drugs. The aim was to prevent the products from breaking during the manufacturing process and packaging.

When selecting the appropriate format, several studies were conducted, starting with a small-scale pre-test. As the studies progressed, production-scale test batches were developed and finally a prospective process validation of all three investigated products with the selected tablet forms was performed. The tablets prepared in the studies were extensively tested. The process controls were performed at Orion's tablet manufacturing department during manufacturing and the manufactured tablets were analyzed in the company's own laboratories to support the choice of tablet form and to ensure quality.

As a result of the thesis, the shape of the two products was changed. The products have been more mechanically sustainable since the change and the breakage has not caused any problems in the manufacturing and packaging processes. The result was a smoother and more efficient manufacturing process that minimizes the risks and improves the product quality and profitability.

KEYWORDS:

tablet, granulation, tableting, excipients, tablet in-process controls, tablet testing methods

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO	8
1 JOHDANTO	10
2 TABLETIT JA NIIDEN RAAKA-AINEET	11
2.1 Tabletit lääke­muotona	11
2.2 Tableteissa käytettävät apuaineet	12
2.2.1 Täyteaineet	13
2.2.2 Sideaineet	13
2.2.3 Hajotusaineet	13
2.2.4 Muotin liukuaineet	14
2.2.5 Massan liukuaineet	14
2.2.6 Muut apuaineet	15
2.3 Tablettimassojen valmistus	15
2.3.1 Kuivarakeistus	16
2.3.2 Leijupetirakeistus	16
2.3.3 High shear -märkärakeistus	17
3 TABLETOINTI	19
3.1 Tabletin puristusprosessi	20
3.2 Tabletointityökalut	21
3.3 Tabletointikoneet	22
3.3.1 Epäkeskotabletointikone	22
3.3.2 Rotaatiotabletointikone	22
4 TABLETTIEN TESTAUSMENETELMÄT	24
4.1 Ulkonäkö ja muoto	25
4.2 Keskipaino ja jakelutarkkuus	25
4.3 Tabletin mitat	26
4.4 Mekaaninen lujuus	26
4.4.1 Kuluvuus	26
4.4.2 Murtolujuus	27
4.5 Hajoamisaika	27
4.6 Puolitettavuus	28

4.7 Annosvaihtelu	28
4.8 Dissoluutio eli liukenemisnopeus	28
4.9 Ulkonäön indeksitarkastus	29
4.10 Tablettien 100 % visuaalinen tarkastus	30
5 PROSESSIVALIDOINTI LÄÄKETEOLLISUUDESSA	31
6 TUTKITUT TUOTTEET, KÄYTETYT TESTAUSMENETELMÄT JA LAITTEET	34
6.1 Tutkitut tuotteet	34
6.2 Käytetyt testausmenetelmät	38
6.3 Käytetyt laitteet	39
7 TUTKIMUKSET JA TULOKSET	41
7.1 Esitesti placebolla	42
7.1.1 Placebo-esitestin tulokset	44
7.2 Tabletointitutkimukset testimassalla	45
7.2.1 Tuotteen B tabletointitutkimuksen tulokset	45
7.2.2 Tuotteen C tabletointitutkimuksen tulokset	46
7.3 Tuotantomittakaavan koe-erät	48
7.3.1 Tuotteen A koe-erän valmistus ja tulokset	48
7.3.2 Tuotteen B koe-erän valmistus ja tulokset	52
7.3.3 Tuotteen C koe-erän valmistus ja tulokset	56
7.4 Tuotantoerät	58
7.4.1 Tuotantoerien tulokset	59
7.5 Prosessivalidointierät	61
7.5.1 Prosessivalidointierien tulokset	62
7.5.2 Tuotteen A prosessivalidoinnin tulokset ja johtopäätökset	63
7.5.3 Tuotteen B prosessivalidoinnin tulokset ja johtopäätökset	64
7.5.4 Tuotteen C prosessivalidoinnin tulokset ja johtopäätökset	64
7.6 Kuljetusrasitustestaus	65
8 YHTEENVETO	66
9 LOPUKSI	70
LÄHTEET	71

LIITTEET

- Liite 1. Tuote A Koe-erän lisäanalyysien tulokset.
- Liite 2. Tuote B Koe-erän lisäanalyysien tulokset.
- Liite 3. Tuote C Koe-erän lisäanalyysien tulokset.
- Liite 4. Tuote A Tuotantoerän tulokset.
- Liite 5. Tuote B Tuotantoerän tulokset.
- Liite 6. Tuote C Tuotantoerän tulokset.
- Liite 7. Validointierien prosessikontrollit ja release spesifikaatiot
- Liite 8. Tuote A Paininkuva
- Liite 9. Tuotteet B ja C Paininkuvat

KUVAT

Kuva 1. High shear -märkärakeistin (Yrityksen sisäinen ohje 2018).	17
Kuva 2. Materiaalin muodonmuutos puristuksen aikana (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2017).	20
Kuva 3. Esimerkkejä tabletointikoneen painimista ja muoteista (Karnavati Engineering 2020).	21
Kuva 4. Kaaviokuva tabletin puristamisesta rotaatiotabletointikoneella (SaintyCo 2020).	23
Kuva 5. Tablettien valmistusprosessin prosessikontrollit.	24
Kuva 6. Tuotteiden A, B ja C valmistusprosessi.	36
Kuva 7. Tuote A.	37
Kuva 8. Tuote B.	37
Kuva 9. Tuote C.	37
Kuva 10. Fette 2090i tabletointikone (Pharmaceutical Online 2020).	39
Kuva 11. Korsch XP-1 tabletointikone.	42
Kuva 12. Placebo-esitestin tabletteja. Punaruskea tuote A ja tutkimuksessa valmistetut placebo-tabletit.	43
Kuva 13. Placebo-esitestin tabletteja. Keltainen tuote B ja tutkimuksessa valmistetut placebo-tabletit.	44
Kuva 14. Placebo-esitestin tabletteja. Vaaleanpunainen tuote C ja tutkimuksessa valmistetut placebo-tabletit.	44
Kuva 15. Tuote B, tabletointitutkimuksen tabletteja.	46
Kuva 16. Tuote C, tabletointitutkimuksen tabletteja.	47
Kuva 17. Tuote A, tuotantomittakaavan koe-erässä rikkoutuneita tabletteja.	50
Kuva 18. Tuote A, tuotantomittakaavan koe-erässä havaittuja lohkeamia tableteissa.	50
Kuva 19. Tuote A, tuotantomittakaavan koe-erässä havaittuja tarttumia tableteissa.	51
Kuva 20. Tuote B, tuotantomittakaavan koe-erässä rikkoutuneita tabletteja.	55
Kuva 21. Esimerkki tabletin tarttumasta painimiin.	56
Kuva 22. Tuote A, 1. prosessivalidointierän indeksimäärityksessä löydettyt ulkonäkövirheelliset tabletit.	63
Kuva 23. Tuote A, 2. prosessivalidointierän indeksimäärityksessä löydettyt ulkonäkövirheelliset tabletit.	63

KUVIOT

Kuvio 1. Tuotteen B koe-erän tablettiytimien dissoluutiokuvaajat (Paininpari 2 sininen käyrä, Paininpari 3 vihreä käyrä). 54

TAULUKOT

Taulukko 1. Tablettien jakelutarkkuuden sallitut poikkeamarajat.	25
Taulukko 2. Tablettien ulkonäkövirheiden luokitus.	29
Taulukko 3. Tuote A, tablettiytimen koostumus.	34
Taulukko 4. Tuote B, tablettiytimen koostumus.	35
Taulukko 5. Tuote C, tablettiytimen koostumus.	35
Taulukko 6. Tuotteiden tablettiytimien alkuperäiset prosessikontrollivaatimukset.	38
Taulukko 7. Tuotteiden A, B ja C testit ja analysointiosastot.	38
Taulukko 8. Valmistus-, tabletointi- ja päällystyslaitteet Turun tablettivalmistusosastolla.	39
Taulukko 9. Prosessikontrollilaitteet Turun tablettivalmistusosastolla.	40
Taulukko 10. Opinnäytetyössä tehdyt tutkimukset.	41
Taulukko 11. Placebo-esitestissä käytetyt painimet.	43
Taulukko 12. Tuote B, tabletointitutkimuksen tulokset.	46
Taulukko 13. Tuote C, tabletointitutkimuksen tulokset.	47
Taulukko 14. Tuotantomittakaavan koe-erissä käytetyt painimet.	48
Taulukko 15. Tuote A, koe-erän prosessikontrolli- ja visuaalisten tarkastusten tulokset.	49
Taulukko 16. Tuote B, koe-erän prosessikontrollitulokset.	53
Taulukko 17. Tuote B, visuaalinen arviointi tabletoinnin ja päällystyksen jälkeen.	55
Taulukko 18. Tuote C, prosessikontrolli- ja visuaalisten tarkastusten tulokset.	57
Taulukko 19. Tuotantoerissä käytetyt painimet.	58
Taulukko 20. Tuotantoerien indeksimääritysten tulokset.	59
Taulukko 21. Tuotantoerien 100 % visuaalisten tarkastusten tulokset.	60
Taulukko 22. Tuotantoerien puolitettyvuustulokset.	61
Taulukko 23. Prosessivalidointierien ulkonäön indeksimääritysten tulokset.	62
Taulukko 24. Kuljetusrasitustestauksen tulokset.	65
Taulukko 25. Yhteenveto opinnäytetyön tuloksista ja johtopäätöksistä.	67
Taulukko 26. Tuote A, 100 % visuaalisen tarkastuksen tulos prosessivalidoinnin jälkeen.	68

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO

API	Vaikuttava lääkeaine (Active pharmaceutical ingredient)
AQL	Hyväksytyt vaatimustaso (Acceptance quality level)
AV	Annosvaihtelun hyväksymisarvo (Acceptance value)
CN+-pinnoite	Tablettipainimien erikoispinnoite, kromi-nitridi käsittely
Elastinen	Kimmoisa
Farmakopea	Viranomaisvaatimus, ensisijainen laatuvaatimusten lähde lääkevalmisteiden markkina-alueiden mukaisesti, sisältää ko-keita, rajoja ja menetelmiä
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (US Food and Drug Administration)
GMP	Hyvät valmistustavat (Good manufacturing practice)
Hydrofobinen	Vettä hylkivä
<i>In vitro</i>	Pullossa, koeputkessa, elimistön ulkopuolella
Jakoura	Ura, joka helpottaa tablettien puolittamista. Jakoura saa- daan aikaan ylä- ja alapainimessa tai toisessa painimessa olevan jakoharjan tai jakoharjojen avulla.
JP	Japanin farmakopea (Japanese Pharmacopoeia)
kp	Puristusvoiman mittaussyksikkö. Kilopondi on murtolujuuden yksikkö.
Myyntilupa	Myyntiluvalla valvotaan lääkkeiden laatua, tehoa ja turvalli- suutta. Myyntilupa on tuotekohtainen.
nmt	Enintään (not more than)
PAT	Prosessianalyttinen tekniikka (Process analytical techno- logy)
Ph.Eur.	Euroopan farmakopea (European Pharmacopoeia)
Release	Markkinoille vapautus
RS-pinnoite	Tablettipainimien erikoispinnoite (Resilient surface)

RSD	Suhteellinen keskihajonta (Relative standard deviation)
SD	Keskihajonta (Standard deviation)
Tablettiydin	Tabletoinnin tulos, joka voidaan päällystää tai pakata
USP	Yhdysvaltojen farmakopea (The United States Pharmacopeia)

1 JOHDANTO

Orion on suomalainen lääkeyhtiö, joka on toiminut alalla jo yli sadan vuoden ajan. Orion kehittää, valmistaa ja markkinoi ihmis- ja eläinlääkkeitä maailmanlaajuisesti. Yhtiö panostaa uusien lääkkeiden sekä hoitotapojen tutkimiseen ja kehittämiseen. Tällä hetkellä lääketutkimuksen ydinalueita ovat keskushermostosairaudet, syöpäsairaudet sekä hengityselinsairaudet. Orion on kansainvälinen yritys, jonka tuotteita on markkinoilla yli 100 maassa. Orionin päämarkkina-alue on Suomi ja kaikki Orionin tehtaat sekä valtaosa tutkimus- ja kehitystoiminnoista sijaitsevat Suomessa. Yrityksen pääkonttori sijaitsee Espoossa. Turun tehtaalla valmistetaan muun muassa tablettimuotoisia lääkkeitä, voiteita ja geelejä. Orion on vastuullinen lääketeollisuusyritys, jonka keskeisimpiä vastuullisuuden teemoja ovat potilasturvallisuuden ja lääkesaatavuuden varmistaminen sekä vastuu ympäristöstä, työntekijöistä ja toiminnan eettisyydestä.

Tämä opinnäytetyö kuvaa tablettimuotoisten lääkkeiden muodon muutoksen vaikutusta tuotteen kestävyYTEEN. Opinnäytetyössä tutkittiin kolmen tablettituotteen muodon muutosta ja muutosten vaikutuksia tabletteihin. Tuotteiden A, B ja C katkeaminen on aiemmin häirinnyt muun muassa päällystys- ja pakkausprosessia. Tableteille on määritelty koostumus ja paino, joita ei ollut mahdollista muuttaa. Ainoa mahdollinen muutos oli tabletin muodon muuttaminen. Tavoitteena oli löytää tuotteille sopiva malli heikentämättä tablettien muita ominaisuuksia.

Opinnäytetyö sisälsi tablettien koostumukselle sopivan tablettimallin valinnan, uusien mallien testauksen, tutkimussuunnitelmien ja -raporttien laatimisen, erien valmistuksen farmaseuttisella valmistusosastolla ja tuotannossa, uusien paininten hankinnan sekä muutoksen jälkeisen prosessivalidoinnin.

Tavoitteena oli saavuttaa aiempaa kestävämpi tuote, jolloin valmistusprosessi on sujuvaa ja tehokasta, syntyy vähemmän tuotantokatkoja ja riski virheiden syntymiselle on pienempi, jolloin myös läpimenoajat parantuvat. Lisäksi valmistusprosessissa syntyy vähemmän hävikkiä. Tällöin tuotanto on tehokkaampaa ja tuotteelle saadaan parempi kate.

2 TABLETIT JA NIIDEN RAAKA-AINEET

2.1 Tabletit lääkemuotona

Suurin osa lääkevalmisteista koostuu kiinteistä aineista eli jauheista tai rakeista. Kaikista lääkevalmisteista 80 % on kiinteitä annosmuotoja (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2019). Kiinteistä annosmuodoista eniten käytetty ja tunnetuin on suun kautta annosteltava tabletti. Tablettien etuina ovat helppo käyttö, annoksen tarkkuus, kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen stabiilius sekä vaivaton käsittely ja varastoitavuus. Lääkeaineen on tarkoitus imeytyä ruoansulatuskanavasta verenkiertoon tai vaikuttaa paikallisesti. Tablettimuotoa suositaan, koska tabletteja voidaan valmistaa nopeasti, laadukkaasti ja suhteellisen edullisesti suuria määriä. (Korhonen 2019, 2-3.)

Tabletit koostuvat yhdestä tai useammasta lääkeaineesta ja apuaineista. Tabletoitavat jauheet ovat yleensä seoksia ja ne voidaan tarvittaessa rakeistaa partikkelikoon kasvattamiseksi tai jauheseoksen tasa-aineisuuden parantamiseksi. Useimmiten jauheet ja rakeet puristetaan tableteiksi tai täytetään kapseluihin. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2019.)

Valmistusmenetelmät ja käytetyt apuaineet määräytyvät tablettien annostelutavan mukaan. Suun kautta annosteltavia tabletteja ovat esimerkiksi päällystämättömät tabletit, purutabletit, imeskelytabletit ja säädellysti lääkeainetta vapauttavat tabletit. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2019.)

Kaikilla lääkevalmisteilla kuten tableteillakin on monia laatuvaatimuksia. Tablettien on oltava ulkoisilta ominaisuuksiltaan keskenään samanlaisia ja mekaanisesti kestäviä, niiden täytyy sisältää oikea määrä lääkeainetta ja lääkeaineen tulee vapautua suunnitellulla tavalla. Tablettien on oltava kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti pysyviä koko niiden käyttöiän. Tabletit eivät saa sisältää potilaalle haitallisia aineita ja tabletin täytyy olla formuloitu hyväksyttävästi. Myös pakkausprosessin on oltava turvallinen. (Aulton 2002, 398-399; Lieberman & Lachman 1980, 111-112.)

2.2 Tableteissa käytettävät apuaineet

Tabletit sisältävät vaikuttavien lääkeaineiden lisäksi erilaisia apuaineita. Apuaineilla mahdollistetaan lääkevalmisteen teollinen tuotanto, edistetään lääkeaineen liukenevista, säädetään lääkeaineen vaikutuspaikkaa ja vapautumisaikaa, taataan valmisteen teho, turvallisuus ja säilyvyys sekä muokataan valmisteen ulkonäköä, makua ja tuoksua. Hyvän apuaineen tulisi toimia tarkoituksenmukaisesti, soveltua valmistusprosessiin, olla kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili, käyttäjälle haitaton ja hyväksytty sekä teollisuuden että viranomaisten näkökulmasta. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2010.)

Lääkkeen valmistajan vastuulla on myös lääkevalmisteen apuaineiden valinta, laatu ja turvallisuus. Lääkevalmisteen myyntilupahakemus sisältää perustelun apuaineiden käytöstä. Apuaineiden on täytettävä lakisääteiset vaatimukset laadusta, puhtaudesta, turvallisuudesta ja identiteetistä. Apuaineiden puhtauden ja turvallisuuden takaavat myös farmakopeoiden vaatimukset, joita lääkkeiden valmistajan tulee noudattaa. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2016.)

Tableteissa käytettävät apuaineet jaotellaan usein täyteaineisiin, sideaineisiin, hajotusaineisiin ja liukuaineisiin. Lisäksi on pinta-aktiivisia aineita, väriaineita, makuaineita ja päällystysaineita. Sama apuaine voi toimia monella tapaa ja kuulua useampaankin kategoriaan. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2010.)

Lääkevalmisteet sisältävät keskimäärin 90 % apuaineita ja erilaisia apuaineita on tarjolla tuhansia. Apuainemerkkinoiden arvo on noin 0,5 % koko lääketeollisuuden markkinasta. Kiinteistä apuaineista 40 % on sideaineita, noin 28 % päällystysaineita, 5 % hajotusaineita, 3 % liukoisuutta parantavia aineita ja noin 24 % muita apuaineita. (EFCG, 2009.)

Apuaineiden valintaan vaikuttavat muun muassa fysikaalinen olomuoto, hiukkaskoko, hiukkasmuoto ja hiukkasten pintaominaisuudet. Nämä ominaisuudet vaikuttavat esimerkiksi apuaineen liukoisuuteen, puristuvuuteen, valuvuuteen ja tiheyteen. Apuaineen valintaan vaikuttavat myös vaikutukset valmistusprosessiin, apuaineen säilyvyys, yhteensopivuus muiden raaka-aineiden kanssa ja hinta. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2010.)

2.2.1 Täyteaineet

Tabletin massaa lisätään täyteaineella, jos annos on liian pieni eikä tabletointi ole teknisesti mahdollista tai vaikuttavan lääkeaineen tabletointiominaisuudet ovat huonot. Täyteaineet vaikuttavat muun muassa massan valuvuuteen ja puristettavuuteen, tablettien hajoamiseen sekä lääkeaineen hyväksikäytettävyyteen. Yleisimmin käytettyjä täyteaineita ovat laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, tärkkelys ja mannitoli. Täyteaineita on markkinoilla useita eri laatuja ja etenkin hiukkaskoot vaihtelevat laatujen välillä. Sopiva täyteaine valitaan myös käytettävän valmistusprosessin mukaan. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2010.)

2.2.2 Sideaineet

Märkärakeistettavissa tuotteissa käytetään sideaineita, jotka sitovat kuivien raaka-aineiden hiukkaset rakeiksi. Sideaineet parantavat rakeen ja tabletin lujuutta sekä vähentävät kulumista. Sideaineet ovat makromolekyylejä, jotka ovat täysin synteettisiä, luonnosta peräisin tai kehitetty luonnonmolekyyleistä ja ne voidaan sekoittaa massan joukkoon kuivana tai liuotettuna rakeistusnesteeseen. (Juslin 1990, 151-152.)

Orionilla yleisimmin käytettyjä sideaineita ovat povidoni, liivate ja selluloosajohdannaiset. Tässä työssä tutkituissa tableteissa käytetään sideaineena povidonia. Se on täysin synteettinen apuaine, jota voidaan käyttää vesi- tai etanoliliuoksena.

2.2.3 Hajotusaineet

Tablettien hajotusaineet turpoavat voimakkaasti kosteuden vaikutuksesta ja näin nopeuttavat tabletin hajoamista ja lääkeaineen liukenemistä elimistössä. Hajotusaineet voidaan sekoittaa rakeistettavaan massaan tai valmiiden rakeiden joukkoon.

Ennen rakeistusta lisättävät hajotusaineet edistävät tabletin hajoamista hiukkasiksi, jolloin hiukkasten imeytymispinta-ala suurenee ja imeytyminen nopeutuu. Jos lääkeaine on huonosti liukeneva ja se on rakeistettu hyvin liukenevien apuaineiden kanssa, voidaan hajotusaineet lisätä rakeistuksen jälkeen. Apuaineiden liuetessa lääkeaine vapautuu tabletista, kun hajotusaine edesauttaa tabletin hajoamista rakeiksi. (Korhonen 2019, 22.)

Perinteisiä hajotusaineita ovat tärkkelykset ja mikrokiteinen selluloosa. Nykyään useimmiten käytössä ovat niin sanotut superhajotusaineet. Superhajotusaineita tarvitaan todella pieni määrä hajottamaan tabletti nopeasti vedessä tai ruoansulatusnesteessä. (Juslin ym. 1990, 153.)

Tässä työssä tutkituissa tableteissa käytetään niin sanottuja superhajotusaineita: krosprovidonia (Kollidon CL) ja natriumtärkkelysglykolaattia (Primojel ja Ultra-amylopectin). Näitä superhajotusaineita käytetään yleensä rakeen ulkopuolella. Ne turpoavat todella voimakkaasti, jopa 200 - 300 kertaisiksi alkuperäisestä koostaan.

2.2.4 Muotin liukuaineet

Muotin liukuaineen tarkoituksena on vähentää kitkaa muotin ja puristettavan jauheen sekä muotin ja puristetun tabletin välillä. Muotin liukuaine parantaa hiukkasten valumista sekä vähentää massan tarttumista tabletointityökaluihin. Samalla vähennetään myös metallipintojen kulumista. Tehokkaimmat muotin liukuaineet ovat hydrofobisia (vettähylkiviä). Liukuainetta käytetään mahdollisimman pieniä määriä, jottei liukuaine aiheuttaisi tuotteelle puristuvuus- tai dissoluutio-ongelmia. Yleisimmin käytettyjä muotin liukuaineita ovat magnesiumstearaatti, steariinihappo ja hydrogenoidut kasviöljyt. (Korhonen 2019, 20-21.)

2.2.5 Massan liukuaineet

Massan liukuaineen tarkoituksena on parantaa massan valuvuutta. Pyrkimyksenä on saada liukuaine jakautumaan tasaisesti hiukkasten pinnalle ja tavoitteen saavuttamiseksi liukuainetta käytetään hyvin hienojakoisena. Sopiva massan liukuaineen pitoisuus täytyy tutkia, koska liian suuri liukuaineen määrä voi huonontaa massan valumisominaisuuksia. Massan liukuaineina käytetään muun muassa vedetöntä kolloidista piioksidia (Aerosil) ja talkkia. (Juslin ym. 1990, 154.)

2.2.6 Muut apuaineet

Kostumista parantavilla aineilla edesautetaan massan kostumista märkärakeistuksessa. Nämä aineet ovat pinta-aktiivisia kuten polysorbaatti ja natriumlauryylisulfaatti. Kostumista parantavat aineet tehostavat myös tabletin hajoamista, parantavat imeytymistä ja nopeuttavat lääkeaineen vapautumista. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2010.)

Glyserolia voidaan käyttää tablettien valmistuksessa kosteudensäätöaineena. Glyseroli ylläpitää tabletin vesipitoisuutta myös säilytyksen aikana ja estää siten tablettien kansimista ja liistottumista (Juslin 1990, 155). Kansimisella tarkoitetaan tablettiytimen yläpuolen eli kannen irtoamista. Kansimista syntyy, jos tabletti on huonosti puristunut ja se on tyypillisintä pyöreillä tableteilla. Huono puristus saattaa aiheuttaa myös tabletin liistottumista, millä tarkoitetaan tabletin murtumista huonosti puristuneesta kohdasta. (Yrityksen sisäinen ohje 2018.)

Väri- ja makuaineita käytetään peittämään pahaa makua, suojaamaan lääkeainetta valolta ja helpottamaan tablettien tunnistusta.

Tablettien päällystyksessä käytetään useita apuaineita. Päällystyksellä pyritään muun muassa peittämään pahaa makua tai hajua, parantamaan tuotteen säilyvyyttä, estämään pölyämistä, helpottamaan pakkaamista, säätämään lääkeaineen liukenemistä ja parantamaan tabletin ulkonäköä. Päällysteen koostumus riippuu sen käyttötarkoituksesta.

2.3 Tablettimassojen valmistus

Tabletit valmistetaan puristamalla lääke- ja apuaineiden muodostama jauheseos tai siitä valmistetut rakeet tableteiksi. Jauheseokset voidaan valmistaa kolmella eri tavalla: suorapuristus, kuivarakeistus (kompaktointi) tai märkärakeistus.

Suorapuristuksessa sekoitettu jauheseos tabletoidaan sellaisenaan. Suorapuristuksen haasteina ovat muun muassa jauheseoksen pysyminen homogeenisena ja valuvuusongelmat. Oikeiden apuaineiden merkitys on erittäin tärkeää ja apuaineiden on oltava suorapuristukseen hyvin soveltuvia. (Juslin 1990, 149.)

Jos lääkeaine on esimerkiksi huonosti puristuvaa tai lääkeaineen määrä tablettia kohden on hyvin pieni, jauheseos rakeistetaan ennen tabletointia (Juslin 1990, 149). Rakeistuksessa rakeistettavan massan yksittäiset hiukkaset alkavat liittyä toisiinsa. Rakeistuksella parannetaan massan valuvuutta, pyritään ehkäisemään jauhekomponenttien erottumista, lisätään massan tasalaatuisuutta, parannetaan puristuvuusominaisuuksia, pienennetään massan tilavuutta, pyritään pienentämään raaka-ainevaihteluiden haittoja, vähennetään pölyämistä ja säädellään liukenemisnopeutta. (Parikh 1997, 7-9.)

Jauheseoksen rakeistus tehdään kuivaraakeistamalla tai märkärakeistuksella. Märkärakeistuksen periaatteena on kostuttaa massa rakeistusliuoksella ja muodostaa sidoksia partikkeleiden välille. Märkärakeistus voidaan tehdä leijupetirakeistuksena tai High shear-rakeistimessa. (Parikh 1997, 7-9.)

2.3.1 Kuivaraakeistus

Kuivaraakeistuksessa jauheseoksesta puristetaan ilma pois ja muodostetaan rakeita puristavan voiman avulla. Kuivaraakeistuksessa ei käytetä nesteitä eikä kuivausta. Tablettien puristaminen kuivaraakeistetuista rakeista on usein ongelmallista, koska puristusominaisuudet heikkenevät kuivaraakeistuksen aikana. Lisäksi kuivaraakeistuksessa kulutetaan paljon energiaa. Näistä syistä johtuen märkärakeistus on kuivaraakeistusta yleisempää. (Korhonen 2019, 10.)

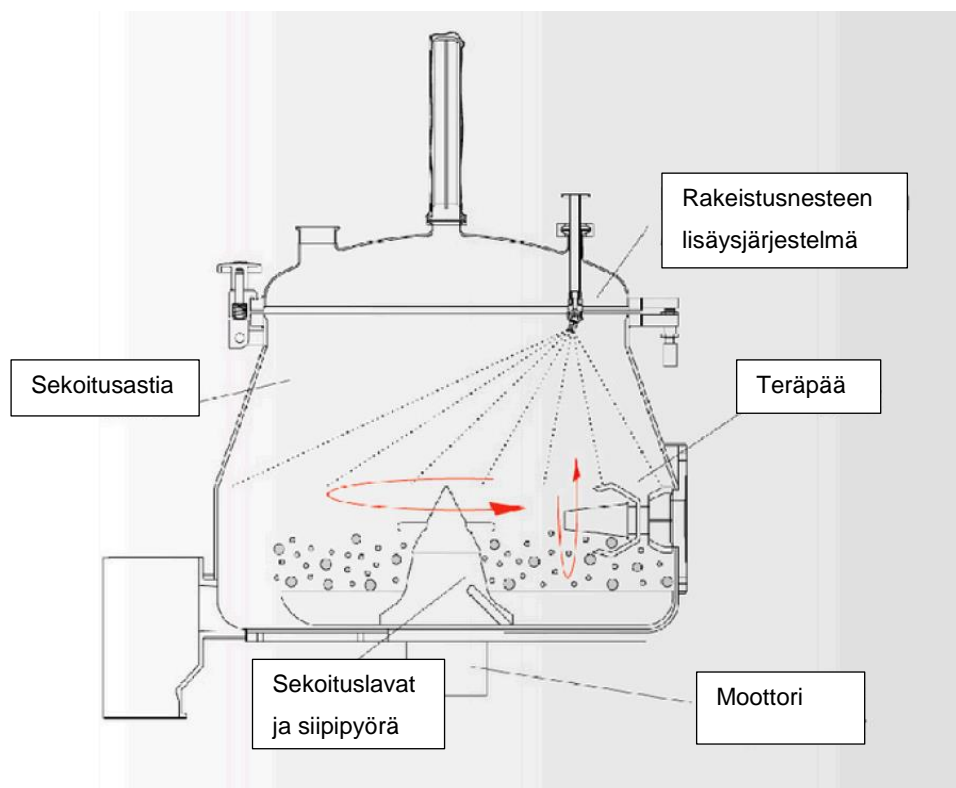
2.3.2 Leijupetirakeistus

Leijupetirakeistuksessa rakeita muodostetaan kostuttamalla raaka-aineita rakeistusnesteellä ja ohjaamalla ilmaa samanaikaisesti rakeistuslaitteen läpi. Ilma ohjataan laitteeseen alhaalta päin, jolloin laitteessa oleva massa sekoittuu ja leijuu. Leijuvaan massaan sumutetaan rakeistusliuosta ja kostuvat partikkelit tarttuvat toisiinsa. Rakeistusliuossumutuksen jälkeen laitteen läpi kulkeva ilmavirta kuivattaa massan, jolloin rakeet muodostuvat ja kovettuvat nesteen haihtuessa. Leijupetirakeistuksen etuja ovat kontrolloitu rakeen kasvu, mahdollisuus suljettuun ja jatkuvaan prosessiin. Myös erien väliset vaihtelut ovat vähäisiä. Rakeistustavan haasteina ovat laitteen iso koko ja suurien ilmamäärien käyttö, mikä saattaa rikkoa rakeita. (Yrityksen sisäinen ohje 2018.)

2.3.3 High shear -märkärakeistus

High shear -märkärakeistus on yksi eniten käytetyistä rakeistusmenetelmistä 1970-luvulta alkaen. Märkärakeistuksen periaatteena on kostuttaa massa rakeistusliuoksella ja muodostaa sidoksia partikkelien välille. Rakeistusliuoksessa nesteenä voi olla vesi, etanoli tai niiden yhdistelmä. Sideaineina käytetään muun muassa povidonia ja gelatiinia. High shear -rakeistuksessa rakeet muodostuvat, kun jauhemassa liikkuu sekoituslapojen liikkeen vaikutuksesta ja joutuu kosketuksiin rakeistusliuoksen kanssa. Rakeistusliuos sumutetaan liikkuvaan massaan. Sekoituslavalla saadaan massaan suuri leikkausvoima, jolloin massa sekoittuu. Lavan tarkoituksena on pitää massa jatkuvassa liikkeessä. Jatkuva liike on tärkeää tasaisen sekoittuminen, kostumisen ja rakeiden kasvun kannalta. Teräpää hienontaa kasaumia ja auttaa rakeistusliuoksen levittämisessä. (Parikh 1997, 152-153.)

High shear -rakeistin koostuu sekoitusastiasta, rakeistusnesteen lisäysjärjestelmästä, sekoituslavoista ja teräpästä. High shear -rakeistuksessa käytettävä laitteisto on esitetty Kuvassa 1.



Kuva 1. High shear -märkärakeistin (Yrityksen sisäinen ohje 2018).

High shear -märkärakeistuksen etuja ovat soveltuvuus monille aineille, lyhyt prosessi-aika, pienet ilmamäärät, rakeiden suuri tiheys ja hyvin valuvat suuret rakeet. High shear -rakeistuksessa rakeen kasvua on vaikea kontrolloida ja arvioida rakeistuksen oikea lopetuspiste. Raaka-aineiden eräkohtainen vaihtelu vaikuttaa prosessiin ja lopputulokseen. High shear- rakeistuksen haasteina ovat myös laaja raekokojakauma, jolloin tasa-laatusuus kärsii sekä rakeiden suuri tiheys, jolloin syntyy kovia ja huonosti puristuvia rakeita. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2011.)

High shear -märkärakeistuksella valmistetut rakeet voidaan kuivata perinteisesti levittämällä rakeet pelleille ja kuivaamalla kuivauskaapeissa. Toinen vaihtoehto on rakeiden kuivaus leijupedissä. Tässä työssä tutkitut tuotteet valmistetaan märkärakeistamalla massa High shear -rakeistimessa ja kuivaamalla rakeet kuivauskaapeissa.

3 TABLETOINTI

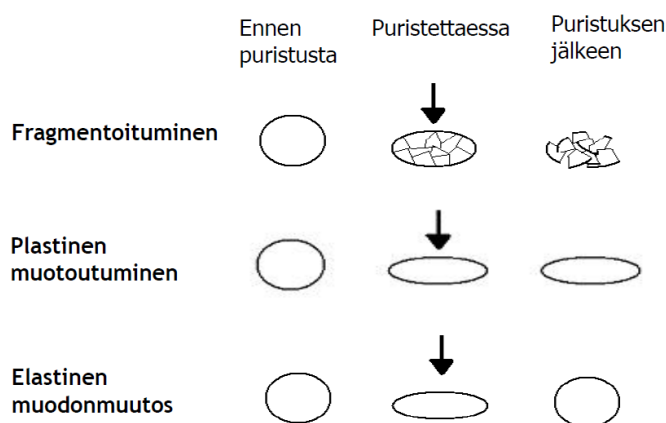
Tabletointiprosessissa jauheseoksesta muodostetaan kiinteä lääkekuoto. Jauheseokseen kohdistettu puristava voima saa aikaan jauheen tiivistymisen tabletti.

Puristusprosessissa jauheseos ja hiukkaset käyvät läpi seuraavia vaiheita:

- 1) Partikkelien uudelleen järjestäytymisvaihe, jossa partikkelit pakkautuvat ja ilma poistuu partikkelien väleistä
- 2) Muodonmuutosvaihe, jolloin partikkeleissa tapahtuu palautumattomia muodonmuutoksia: murtuminen, muovautuminen ja tablettia koossapitävien sidosten muodostuminen. Rikkoutuneet partikkelit järjestäytyvät uudelleen ja lähekkäin pakotetut hiukkaspinnat tarttuvat toisiinsa erilaisilla sidoksilla. Yleisimpiä sidostyyppejä ovat pinta- ja kapillaarivoimat, kiinteät sillat, joita tehostetaan sideaineiden käytöllä, elektrostaattiset ja molekyylien väliset voimat sekä mekaaninen liittuminen. Valmistetun tabletin murtolujuus riippuu sidosten määrästä ja laadusta.
- 3) Palautuminen puristuksen jälkeen, jolloin elastiset materiaalit palauttavat muotonsa. Palautumisvaiheessa tabletin tilavuus kasvaa ja se kovenee joustavasti.

(Lieberman & Lachman 1981, 153-154; Yrityksen sisäinen ohje 2019.)

Materiaalien ominaisuuksista riippuen puristuksessa tapahtuu rikkoutumista eli fragmentoitumista sekä plastista että elastista muodonmuutosta. Kuvassa 2. on esitetty puristuksessa tapahtuvat muodonmuutokset ja puristuksen jälkeinen tila.



Kuva 2. Materiaalin muodonmuutos puristuksen aikana (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2017).

Materiaalin muodonmuutokseen puristuksen aikana vaikuttavat materiaalien ominaisuuksien lisäksi myös puristusolosuhteet, puristusnopeus, partikkelikoko ja materiaalin kosteuspitoisuus. Lämpötilan laskiessa partikkelit rikkoutuvat helpommin ja isot partikkelikoot rikkoutuvat pienempiä helpommin. Myös puristusnopeuden kasvaessa partikkelit fragmentoituvat herkemmin. Kosteus puolestaan lisää materiaalien plastisuutta. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2019.)

3.1 Tabletin puristusprosessi

Puristusprosessi voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: materiaalin syöttö muottiin, tabletin muodostuminen ja tabletin poisto. Jauheseokselta vaaditaan hyvää valuvuutta ja puristuvuutta, massa ei saa myöskään erottua eikä tarttua tabletointityökaluihin, jotta tabletointi onnistuu. Näihin ominaisuuksiin voidaan vaikuttaa apuainevalinnan lisäksi hiukkaskoon muutoksilla ja jauheen sekoittamisella sekä kuivauksella. Yleisin muokkaustapa on lääkeaineen rakeistus apuaineiden kanssa ennen tabletointia. (Aulton 2002, 399.)

Tablettien lujuus pyritään saaman optimaaliseksi siten, että ne kestävät normaalia käsittelyä ja toisaalta hajoavat tarvittaessa ja vapauttavat lääkeaineen elimistöön. Lujuuden ja kestävyuden vaatimus vaihtelee esimerkiksi jatkokäsittelyn mukaan. Päälystettävien tablettien tulee olla riittävän lujia, jotta estetään niiden lohkeaminen ja murentuminen säilytyksen ja pakkaamisen aikana. Tablettien lujuuteen ja koossa pysymiseen vaikutta-

vat merkittävästi apuaineiden käyttö ja niiden oikeat pitoisuudet. Tablettien lujuutta saadaan kasvatettua puristavan voiman ja puristustyön avulla määrättyyn rajaan saakka. (Juslin ym. 1990, 160.)

3.2 Tabletointityökalut

Tabletointityökalujen tärkein tehtävä on muovata jauheseos vaadittuun muotoon samalla minimoiden massan tarttumisen työkaluihin. Oikeiden työkalujen valinta on kriittistä tabletoinnin suorituskyvyn kannalta. Nopeasti pyörivissä koneissa pyöreät tabletit toimivat yleensä parhaiten. Annoskoko tai markkinoinnin vaatimukset saattavat sanella tabletille epäsäännöllisen muodon kuten kapseli, soikea muoto, kolmio tai neliö. Nämä muodot ovat hiukan vaativampia, mutta niitäkin on mahdollista valmistaa suurilla tabletointinopeuksilla. (Lieberman & Lachman 1981, 454.)

Painimet ovat tabletointikoneeseen asennettavia työkaluja, joilla tabletit puristetaan. Ylä- ja alapainimet ovat erilaiset. Painimia on eri kokoisia ja muotoisia. Painimella muodostetaan tablettiin muun muassa muoto, koodit ja jakourat.

Muotti on ylä- ja alapaininten väliin asennettavia osa, jonka sisällä olevassa reiässä puristus tapahtuu. Ylä- ja alapainimet liikkuvat muotin sisällä.

Kuvassa 3. on esitetty erilaisia tabletointikoneen muotteja ja painimia.



Kuva 3. Esimerkkejä tabletointikoneen painimista ja muoteista (Karnavati Engineering 2020).

Muoteissa ja painimissa käytettävän teräksen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat sitkeys, kulutuksen ja korroosion kestävyys, lujuus sekä muodonmuutos- ja vääntymiskesto. Nämä ominaisuudet määräytyvät teräksen kemiallisen koostumuksen ja valmistusolosuhteiden mukaan. Tablettipuristimien työkalujen valmistukseen käytetyt teräkset on ryhmitelty kolmeen luokkaan: yleiskäyttöiset, kulumista kestävät ja korroosionkestävät. (American Pharmacists Association 2006, 77.)

3.3 Tabletointikoneet

Tabletointikoneita on kahta tyyppiä: epäkesko eli yksipainintabletointikone ja rotaatiotabletointikone. Kaikissa tabletointikoneissa on syöttölaitteisto, painimet ja muotti.

3.3.1 Epäkeskotabletointikone

Epäkeskotabletointikoneessa on on yksi paininpari ja yksi muotti. Laitteita käytetään formulaatiokehityksessä, kliinissä kokeissa, tutkimuksessa ja pienessä tuotantomittakaavassa. Epäkeskotabletointikoneella voidaan valmistaa 15 - 200 tablettia minuutissa. Laite on yksinkertainen ja rotaatiotabletointikoneetta edullisempi. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2019.)

3.3.2 Rotaatiotabletointikone

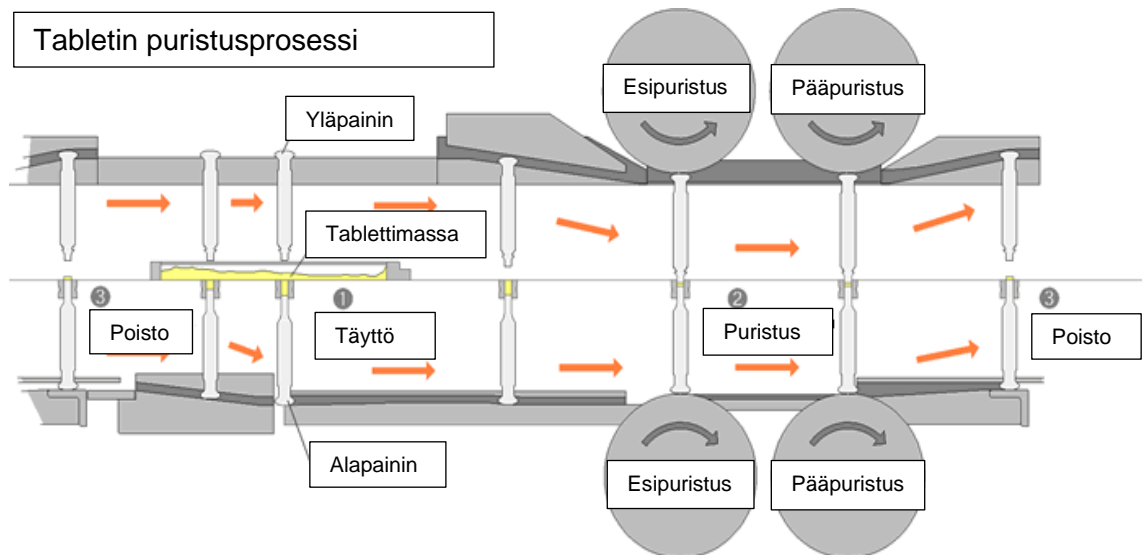
Lääketeollisuuden tuotannollisessa käytössä ovat rotaatiotabletointikoneet, joilla voidaan valmistaa jopa miljoonia tabletteja tunnissa. Rotaatiokoneiden hankinta ja ylläpito on kallimpaa ja puhdistus hitaampaa kuin epäkeskotabletointikoneiden.

Tablettien kaupallinen valmistus tapahtuu lähes yksinomaan rotaatiotabletointikoneilla perustuen niiden tehokkuuteen. Valmistuvien tablettien määrä riippuu muottien ja paininparien lukumäärästä ja pyörimisnopeudesta. Koneita on saatavana 4 paininparin tuotekehityskoneista 79 paininparin suuriin tuotantokoneisiin. (Gibson 2004, 405.)

Rotaatiotabletointikoneessa tablettimassa valutetaan pakkosyöttäjän kautta pyörivien siivekkeiden avulla muotteihin. Muotit ovat pyörivässä muottipöydässä ja painimet ovat kiinni muottipöydän ylä- ja alapuolella. Muottipöytä ja painimet pyörivät samalla nopeu-

della. Molemmat painimet liikkuvat puristusprosessissa ja vaikuttavat käytettävään puristusvoimaan. Esipuristus- ja pääpuristuspyörät puristavat tabletin haluttuun lujuuteen. Valmiit tabletit tulevat ulostuloaukosta. Useimmiten käytetään lisäksi pölynpoistajaa ja metallinilmaisinta. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali 2019.)

Kuvassa 4. on esitetty tabletin puristusprosessi rotaatiotabletointikoneella.



Kuva 4. Kaaviokuva tabletin puristamisesta rotaatiotabletointikoneella (SaintyCo 2020).

Rotaatiotabletointikoneessa tapahtuvat puristusprosessin vaiheet:

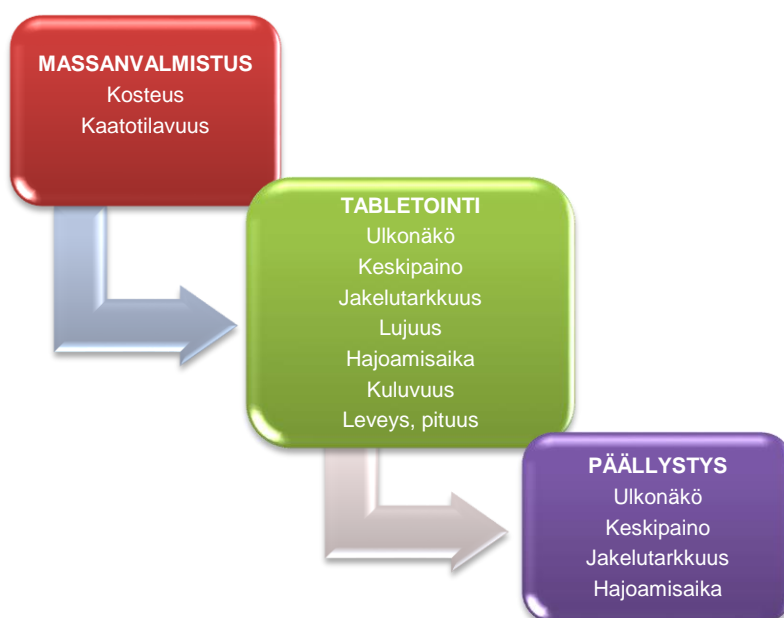
- 1) Muotin täyttö: Massa valuu muottiin, kun tablettimuotti tulee syöttösuppilon kohdalle. Muotit sijaitsevat pyörivässä muottipöydässä. Syöttö tapahtuu painovoiman tai pakkosyöttäjän avulla. Jotta muotti täyttyy oikein ja saadaan puristettua tasalaatuisia tabletteja, massan tulee olla hyvin valuvaa ja homogeenista.
- 2) Tabletin muodostuminen: Esipuristus puristaa ilmaa pois massasta esipuristuspyörien avulla ja tekee alkupuristuksen. Pääpuristuspyörät tekevät lopullisen puristuksen. Puristuspyörien vaikutuksesta ylä- ja alapainimet liikkuvat lähentyen tosiaan ja puristavat massan tablettiksi. Puristus päättyy, kun määritetty voima on saavutettu.
- 3) Tabletin poisto: Ylä- ja alapainimet nousevat ylöspäin, jolloin tabletti nousee muotista ulos ja siirtyy ulostulokouruun. Alapainin palautuu takaisin alas vastaanottamaan seuraavan tabletin massaerän.

(Aulton 2002, 399-400; Yrityksen sisäinen ohje 2019.)

4 TABLETTIEN TESTAUSMENETELMÄT

Lääkevalmisteilla on monia laatuvaatimuksia. Laadunvarmistustoiminnan ensisijainen tehtävä on asiakkaan lääketurvallisuuden takaaminen. Osa menetelmistä on harmonisoituja ja osa luodaan valmistajan toimesta tuotekohtaisesti. Harmonisoituja menetelmiä on esitetty muun muassa Yhdysvaltojen (The United States Pharmacopoeia, USP), Euroopan (European Pharmacopoeia, Ph.Eur.) ja Japanin farmakopeoissa (Japanese Pharmacopoeia, JP). Tuotteen laatu ja turvallisuus tutkitaan valmistusprosessin aikana ja valmistuksen jälkeen valmiista tuotteista. Valmistusprosessin aikana tehtävät testit ovat prosessikontrolleja (in-process controls) ja valmiista tuotteista tutkitaan laadunvalvontalaboratoriossa release -analyysit, jotka on ennalta määritelty kullekin tuotteelle. Release -analytiikalla varmistetaan tuotteen laatu ja tulosten täyttäessä vaatimukset erä vapautetaan myyntiin. Lisäksi voidaan tehdä niin sanottuja lisäanalyysijä. Lisänäytteitä tutkitaan esimerkiksi valmistusprosessin tai raaka-aineen muuttuessa ja prosessivalioidintien yhteydessä. Lisäanalyysillä varmistetaan tuotteen toistettava ja laadukas valmistus.

Kuvassa 5. on kuvattuna Hihg shear -märkärakeistusprosessilla valmistettävien päällystettävien tablettien valmistuksen aikaiset prosessikontrollit.



Kuva 5. Tablettien valmistusprosessin prosessikontrollit.

4.1 Ulkonäkö ja muoto

Ulkonäön tarkastuksessa varmistetaan, että tabletit ovat vaatimuksen mukaisia ja keskenään samanlaisia. Tabletit tarkastetaan molemmin puolin. Tarkastuksessa huomioidaan muoto, mahdollinen jakoura ja koodin luettavuus, väri, haju, lohkeamat, murtumat, liistottumat sekä likaantuminen.

4.2 Keskipaino ja jakelutarkkuus

Tableteille on määritetty keskipaino, jota tulee noudattaa. Tabletin keskipaino määritetään punnitsemalla kerralla tietty määrä tabletteja ja jakamalla punnitustulos tablettien lukumäärällä.

Jakelutarkkuudella tarkoitetaan tabletin painonvaihtelua. Jakelutarkkuus tulee määrittää kaikista päällystämättömistä ja päällystetyistä tableteista, jotka sisältävät vähintään 5 % vaikuttavaa ainetta. Testissä punnitaan yksittäin 20 tablettia ja lasketaan niiden painon keskiarvo. Yksittäisten tablettien painoa verrataan keskiarvoon. (Council of Europe 2018.)

Ph.Eur. mukaan korkeintaan 2 tabletin paino saa poiketa painon keskiarvosta. Sallitun poikkeaman suuruus riippuu testattavan tabletin painosta. Taulukossa 1. on esitetty Ph.Eur. mukaiset jakelutarkkuuden sallitut poikkeamarajat.

Taulukko 1. Tablettien jakelutarkkuuden sallitut poikkeamarajat.

Tabletin paino	Sallittu poikkeama
≤ 80 mg	± 10 %
80 - 250 mg	± 7,5 %
≥ 250 mg	± 5 %

Lisäksi yksikään yksittäinen tabletti ei saa poiketa 20 tabletin keskiarvosta enempää kuin kaksi kertaa yllä esitetyn sallitun poikkeaman verran. (Council of Europe 2018.)

4.3 Tabletin mitat

Myyntilupa voi sisältää vaatimukset leveyden, pituuden, halkaisijan ja korkeuden mitoille. Korkeuden määrittäminen on oleellista, jos tuote pakataan läpipainopakkaukseen. Liian korkea tai matala tabletti saattaa estää tai vaikeuttaa pakkausprosessia. Orionilla mitat määritetään erän tabletoinnin aikana 20 - 50 tabletista riippuen prosessivaiheesta. Leveyden, pituuden ja halkaisijan mittojen keskiarvon rajat ovat $- 0,1 \text{ mm} / + 0,3 \text{ mm}$ teoreettisesta tavoitearvosta ellei myyntiluvassa ole määritelty muita rajoja.

4.4 Mekaaninen lujuus

Tabletin tulee säilyä ehjänä valmistuksen aikana sekä valmistuksen jälkeen tabletin käyttöön saakka. Mekaanista kestävyyttä voidaan tutkia monin tavoin. Yleisimmät lujuuden tutkimusmenetelmät voidaan jakaa kahteen pääryhmään: kulumis- ja murtumiskestävyys. (Aulton 2002, 420-421.)

4.4.1 Kuluvuus

Kulumiskestävyuden mittaamisen tarkoituksena on jäljitellä niitä rasituksia, joita tabletin tulee kestää valmistuksen ja säilytyksen aikana. Menetelmissä tabletit altistetaan yhteentörmäyksille, pyörimiselle, putoamiselle, liukumiselle sekä hankautumiselle tosiaan vasten ja laitteen seinämiin. Testillä varmistetaan ennen kaikkea, että asiakas saa oikean määrän vaikuttavaa lääkeainetta ja tabletin ulkonäkö pysyy muuttumattomana rasituksesta huolimatta. (Aulton 2002, 422.)

Orionilla valmistettavista tableteista tutkitaan niiden kuluvuus kuluvuuskestävyyslaitteella. Tutkittavien tablettien määrä on noin 6,5 grammaa ja tabletit punnitaan ennen ja jälkeen rasituksen. Tabletteja pyöritetään laitteessa (25 rpm, 100 kierrosta) ja punnitaan painohäviö. Päälystämättömiä tabletteja rasitetaan Ph.Eur. mukaisesti 4 minuuttia. Päälystettävillä tableteilla yrityksen sisäisenä vaatimuksena on 6 minuutin pyöritysaika. Jos testin jälkeen tabletit ovat rikkoutuneita tai murtuneita, testi hylätään. Painohäviö saa olla enintään 1 % lähtöarvosta. Mikäli tulos ei täytä 1 % vaatimusta, testi voidaan uusia kaksi kertaa ja kaikkien kolmen tuloksen keskiarvo lasketaan lopulliseksi tulokseksi. Orionilla tehtävän kuluvuustestin vaatimukset ovat Ph.Eur. mukaisia.

4.4.2 Murtolujuus

Murtolujuudella tarkoitetaan voimaa, joka tarvitaan murtamaan tabletti. Murtolujuus määritetään maksimipituussuunnassa. Murtolujuuteen vaikuttavat monet tekijät kuten tabletin muoto ja koko, rakeistusmenetelmät, partikkelikoko, sideaineet, kosteuspitoisuus, apu- ja liukuaineet sekä erien väliset erot. Murtolujuuden raja-arvot määritetään kullekin tuotteelle spesifisesti. Murtolujuuden tulos riippuu huomattavasti mittauslaitteen ominaisuuksista. Murtolujuuden vaatimus on usein määritetty myyntiluvassa.

Murtolujuuden testin tarkoituksena on määrittää tietyissä olosuhteissa tablettien murskauskestävyys. Laite koostuu 2 leuasta, jotka liikkuvat toisiaan kohti. Leukojen litteät pinnat ovat kohtisuorassa liikesuuntaan nähden. Leukojen murskauspinnat ovat tasaiset ja suuremmat kuin tabletin kanssa kosketuksessa oleva alue. (Council of Europe 2018.)

Orionilla murtolujuus (lujuus) määritetään automaattisella tablettitestauslaitteella, joka painaa tablettia seinämää vasten koko ajan kasvavalla voimalla, kunnes tabletti murtuu. Laite antaa murtolujuuden arvon kilopondeina (kp).

4.5 Hajoamisaika

Hajoamisaikamäärittelyllä varmistetaan, että tuote hajoaa vaaditussa ajassa. Tabletti sisältää yleensä hajotusainetta, joka aiheuttaa tabletin hajoamisen vedessä tai mahalaukussa. Tablettien hajoamiseen vaikuttavia tekijöitä ovat käytetyn rakeen fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet, kovuus, huokoisuus ja käytetty hajotusaine. (Lieberman & Lachman 1982, 378-379.)

Testi suoritetaan koeolosuhteissa asettamalla tabletit nestemäiseen väliaineeseen. Hajoamisajan mittauksen on tarkoitus simuloida tuotteen käyttöä. Hajoamisaikamäärittelyssä tabletteja liikutetaan tasaisesti 37 ± 2 °C nesteessä, kunnes tabletit ovat hajonneet. Testissä ei tutkita täydellistä liukenemistä vaan jäännöksen tulee olla pehmeä massa, jossa ei ole kiinteää ydintä. Hajoamisaikalaitteistolla tutkitaan vähintään 6 tablettia. Päälystämättömillä tableteilla hajoamisajan vaatimuksena on korkeintaan 15 minuuttia ja päälystetyillä tableteilla korkeintaan 30 minuuttia. (Council of Europe 2018.)

4.6 Puolitettavuus

Tabletit jaetaan osiin joko lääkkeen ottamisen helpottamiseksi tai annostuksen noudattamiseksi. Jotta voidaan varmistaa, että potilas saa suunnitellun annoksen, jakouran teho on arvioitava jo tuotteen kehittämisen aikana. Puolitettavuuden tehoa arvioidaan jaettujen osien massan tasaisuuden suhteen.

Sallittu annos on testattava Ph.Eur. mukaisella testillä. Testissä otetaan 30 tablettia satunnaisesti, murretaan tabletit ja otetaan yksi osa testiä varten ja hylätään toinen osa. Punnitaan kaikki 30 osaa erikseen ja lasketaan keskimääräinen massa. Tabletit täyttävät testin vaatimukset, jos korkeintaan yksi yksittäinen tabletin murrettu puolikas poikkeaa enintään $\pm 15\%$ keskimääräisestä massasta. Tabletit eivät täytä testiä, jos useampi kuin yksi yksittäinen tabletin murrettu puolikas on näiden rajojen ulkopuolella tai jos yksi yksittäinen tabletin murrettu puolikas poikkeaa enemmän kuin $\pm 25\%$ keskimääräisestä massasta. (Council of Europe 2018.)

4.7 Annosvaihtelu

Annosvaihtelulla tarkoitetaan lääkeainepitoisuuden vaihtelua yksittäisten tablettien välillä. Lääkeainepitoisuus määritetään kullekin lääkeaineelle kehitetyllä menetelmällä. Keskimääräinen lääkepitoisuus lasketaan testiä varten kerätyistä tableteista. Yksittäisten tablettien pitoisuuden tulisi olla tietyissä rajoissa prosentuaalisesti keskimääräisestä. Pieni vaihtelu on sallittua ja kussakin farmakopeassa on määritetty rajat annosvaihtelulle. (Aulton 2002, 417-418.)

Annosvaihtelutestissä määritetään annosvaihtelun hyväksymisarvo (Acceptance value, AV), jonka saa olla korkeintaan 15,0.

4.8 Dissoluutio eli liukenemisnopeus

Oraalisesti annettavien lääkemuotojen tulee liueta maha-suoli-nesteisiin ennen kuin lääkeaine voi imeytyä. Liukeneminen tapahtuu nopeimmin lääkeaineen pienimmistä hiukkasista, joten tabletin nopealla hajoamisella on iso merkitys. Hajoamistutkimuksilla voidaan osoittaa, että tabletti hajoaa nesteeseen upotettuna. Liukenemisnopeus kertoo kuinka paljon lääkeainetta liukenee tietyssä ajassa vakioituissa *in vitro* olosuhteissa.

Hyvin suunniteltu liukenemis- eli dissoluutiotesti on hajoamisaikaa parempi osoitus annosmuodon suorituskyvystä. Liukenemismenetelmän ja koeolosuhteiden valinta tulee mukauttaa vastaamaan parhaiten niiden tarkoituksia. Esimerkiksi yksinkertaisuus ja toistettavuus ovat menetelmän tärkeitä ominaisuuksia. (Gibson 2004, 420.)

Liukenemisnopeuden määrittämiseen käytetään erilaisia laitteita, väliaineita ja olosuhteita riippuen valmistetyypistä ja raaka-aineesta. Lääkeaineen vapautumistavoite ilmoitetaan prosentteina tietyssä aikayksikössä esimerkiksi 80 % 30 minuutissa. Tavoite riippuu tuotteesta ja sen käyttötarkoituksesta.

4.9 Ulkonäön indeksitarkastus

Tabletin ulkonäön määrittäminen ja siihen liittyvät näytemäärät, näytteistys, virheluokat ja hyväksyntäkriteerit ovat ISO2859 standardin mukaisia. Indeksitarkastuksessa normaali näytemäärä on 1250 tablettia riippumatta eräkoosta. Jos tabletit ovat päällystettäviä, tehdään indeksitarkastus ja valikointi pääsääntöisesti vasta päällystetyistä tableteista. Sallitut kriittisten ja ei-kriittisten virheiden määrät ja toimenpiteet on esitetty Taulukossa 2.

Taulukko 2. Tablettien ulkonäkövirheiden luokitus.

Ei-kriittisten virheiden määrä, kpl	Kriittisten virheiden määrä, kpl	Toimenpide
0 - 14	0 - 1	Ei toimenpiteitä
>14	>1	100 % visuaalinen tarkastus

Kriittisiä ulkonäkövirheitä ovat muun muassa katkennut ja rikkinäinen tabletti, huomattava epäpuhtaus tai koodin lukemattomuus. Ei-kriittisiksi ulkonäkövirheiksi luokitellaan esimerkiksi pieni värivirhe, pieni lohkeama ja pistemäinen epäpuhtaus. Tablettien 100 % visuaalisesta tarkastuksesta käytetään myös nimitystä valikointi. (Yrityksen sisäinen ohje 2018.)

4.10 Tablettien 100 % visuaalinen tarkastus

Tablettien 100 % visuaalinen tarkastus eli valikointi tehdään havaitun tai epäillyn virheen vuoksi. Valikoinnin syynä voi olla myös prosessi- tai tuotekehitys, jolloin koko erän ulkonäön tarkastuksesta on merkittävää hyötyä kehityshankkeelle. Visuaalinen valikointi on mahdollista tehdä niin sanotulla peilipöydällä. Peilipöytä on rakennettu siten, että ulkonäkö voidaan arvioida joka suunnalta tablettia kääntämättä. Valikoinnin tulokselle ei ole määritetty rajoja. Tulokset arvioidaan eräkohtaisesti ja erän hyväksymiseen/hylkäykseen vaikuttavat muun muassa virheen laatu ja laajuus.

5 PROSESSIVALIDOINTI LÄÄKETEOLLISUUDESSA

Prosessivalidoinnilla on tarkoitus varmistua siitä, että tuotteen hyväksytyllä valmistusmenetelmällä saadaan aikaan toistettavasti laatuvaatimukset täyttävää ja tasalaatuista tuotetta. Validoinnilla pyritään muun muassa pitämään yllä laatua, minimoimaan virheitä, nopeuttamaan ja tehostamaan toimintaa, parantamaan prosessituntemusta sekä vähentämään kustannuksia. (European Commission 2015.)

Lääkkeiden hyvät tuotantotavat (Good manufacturing practise, GMP) on kansainvälinen ohjeisto, joka on osa EU-lainsäädäntöä. Ohjeistoa noudattamalla varmistetaan lääkkeiden riittävä laatutaso ja varmistetaan potilasturvallisuus. GMP vaatii lääkevalmistajaa kontrolloimaan prosessien kriittiset työvaiheet kvalifioimalla ja validoimalla tuotteet ja prosessit koko tuotteen elinkaaren ajan. Lääketeollisuudessa tulee tehdä myös laaturisikiarvioita säännöllisesti. Tuotannon muutokset, esimerkiksi laitemuutokset, valmistuksen siirto, toistuvat asetusarvojen ylitykset tai alitukset, arvioidaan ja riskiarvion perusteella päätetään mahdollinen validointitarve. Validoinnissa käytettävät prosessiparametrit ja laadunvarmistuksen analyysit perustuvat tehtyyn riskiarvioon. (European Commission 2015.)

Validoinneista laaditaan dokumentoitu suunnitelma, joka sisältää prosessikuvauksen, prosessin kriittiset ominaisuudet ja parametrit, tuotteelle asetetut hyväksymiskriteerit, käytettävät laitteet ja analyysimenetelmät, prosessikontrollit sekä vastuuhenkilöt. Kolme peräkkäistä erää on yleisesti hyväksytty määrä, jotta saadaan riittävästi dataa arvioitavaksi. Validointeja saa suorittaa ainoastaan perehdytetty henkilö. Validointierät voidaan vapauttaa myyntiin, mikäli ne täyttävät niille asetetut kriteerit. Raportoinnissa arvioidaan valmistuksessa havaitut poikkeamat kriittisesti, tuloksia tarkastellaan ennalta sovittuja hyväksymiskriteerejä vasten ja raportti sisältää johtopäätökset sekä arvion lisävalidoinnin tarpeesta (European Commission 2015).

Prospektiivisella prosessivalidoinnilla tarkoitetaan ennakkoon tehtyä validointia. Tämä on perinteinen prosessivalidoinnin tapa. Prospektiivista prosessivalidointia tehdään sekä tuotteen kehitysvaiheessa että tuotteen koko elinkaaren ajan. Useimmiten prosessivalidointi on tuotteen kehityksen viimeinen vaihe ennen siirtoa tuotantoon. Validointidokumentaatio kokoaa yhteen koko tuotteen kehityshistorian omaksi dokumenttikokoukaisuudeksi (master documentation file). Tuo dokumenttikokonaisuus sisältää kaikki tiedot tuot-

teesta, valmistusprosessita ja analyyseistä. Sitä voidaan käyttää referenssilähteenä monissa tuotteen valmistukseen liittyvissä ongelmissa ja kysymyksissä koko tuotteen elinkaaren ajan. (Nash & Wachter 2003, 47-48.)

Tuotteen valmistuksen aikainen (in-process) monitorointi on mahdollista uusien teknisten sovellusten ja riskiarvioiden kehittymisen ansiosta. Prosesseja pystytään kontrolloimaan entistä tehokkaammin jo valmistuksen aikana. Tämän kehittymisen esteenä tai hidasteena on kuitenkin tieto siitä, että prospektiivisen prosessivalidoinnin väistyminen kokonaan on epätodennäköistä. Osa kehitteillä olevista menetelmistä eivät ole myöskään hyväksytyjä kaikissa maailman maissa. (Rathore & Sofer 2012, 7-8.)

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (US Food and drug administration, FDA) on mukana edistämässä innovatiivisten farmaseuttisten sovellusten ja tuotannon kehittämistä. FDA on tehnyt ohjeistuksen prosessianalyttisen tekniikan käytöstä (Process Analytical Technology, PAT), joka sisältää muun muassa ehdot ja suositukset, joiden mukaan tulee toimia. FDA haluaa rohkaista yrityksiä innovointiin. (US Food and drug administration 2004.)

Orionilla on yksityiskohtainen toimintaohje prosessivalidoinnin toteuttamisesta. Toimintaohje kattaa valmisteiden elinkaaren kaupallisen valmistusprosessin suunnitteluvaiheesta tuotteen lopetukseen. Sekä uusien valmisteiden että vanhojen valmisteiden merkittävien muutosten yhteydessä tehdään katselmus tuotteen prosessivalidointivalmiudesta ennen prosessivalidoinnin aloitusta. Kaikki lääkevalmisteet validoidaan vähintään kolmella peräkkäisellä tuotantomittaisella erällä. (Yrityksen sisäinen ohje 2016.)

Validoinnissa tutkitaan sekä erien sisäistä että erien välistä vaihtelua, jolloin huomioidaan muun muassa seuraavat asiat:

- 1) Validointieriin käytetään vähintään 2 eri erää vaikuttavaa ainetta (jos mahdollista) sekä prosessin kannalta kriittisiä apuaineita
- 2) Validointierät voidaan valmistaa hyödyntäen määriteltyjen vaihteluvälien ääri-päitä
- 3) Validointierissä tablettien ulkonäköä seurataan tarkemmin
- 4) Tulosten statistinen arviointi käsittää yleensä vähintään lasketut keskiarvot, minimi- ja maksimitulokset, keskihajonnan (Standard deviation, SD) sekä suhteellisen keskihajonnan (Relative standard deviation, RSD)

(Yrityksen sisäinen ohje 2016.)

Muutos esimerkiksi tuotteen valmistusprosessissa, valmistuslaitteessa tai raaka-aineessa voi vaatia prosessin uudelleenvalidoinnin. Ennen uudelleenvalidointia tehdään riskiarvio tai päivitetään aiemmin tehty riskiarvio. Riskiarvion lisäksi otetaan huomioon seuraavat asiat uudelleenvalidoinnin suoritus tapaa ja laajuutta päätettäessä: muutoksen luonne, onko muutoksia useita, tuotteen formulaation ja valmistusprosessin luonne (lääkemuoto, lääkeaineen määrä, vapautumismekanismi), tuotteen valmistuksesta olemassa oleva tieto ja kokemus sekä edellisen prosessivalidoinnin jälkeen tehdyt muutokset. (Yrityksen sisäinen ohje 2016.)

6 TUTKITUT TUOTTEET, KÄYTETYT TESTAUSMENETELMÄT JA LAITTEET

6.1 Tutkitut tuotteet

Tämä opinnäytetyö käsittelee kolmen tablettimuotoisen lääkkeen muodon muutosta. Tuotteet sisältävät 1 - 3 vaikuttavaa lääkeainetta (Active pharmaceutical ingredient, API) sekä useita apuaineita. Tuotteista kaksi päällystetään ja yksi toimitetaan päällystämättömänä asiakkalle. Tässä työssä keskityttiin ensisijaisesti päällystämättömien tablettiytimien ominaisuuksiin sekä tutkittavaan tabletin muodon muutokseen. Taulukoissa 3. - 5. on esitetty tutkittujen tablettien tablettiytimien koostumukset.

Taulukko 3. Tuote A, tablettiytimen koostumus.

Materiaali	Käyttötarkoitus
API	Vaikuttava aine
Povidoni (Kollidon K25)	Sideaine
Glyseroli	Kosteuden säätöaine
Polysorbaatti	Kostumista parantava aine
Puhdistettu vesi*	Liutin
Hydrogenoitu kasviöljy	Muotin liukuaine
Krosopovidoni (Kollidon CL)	Hajotusaine
Magnesiumstearaatti	Muotin liukuaine

*Haihdutetaan valmistuksen aikana

Taulukko 4. Tuote B, tablettityimen koostumus.

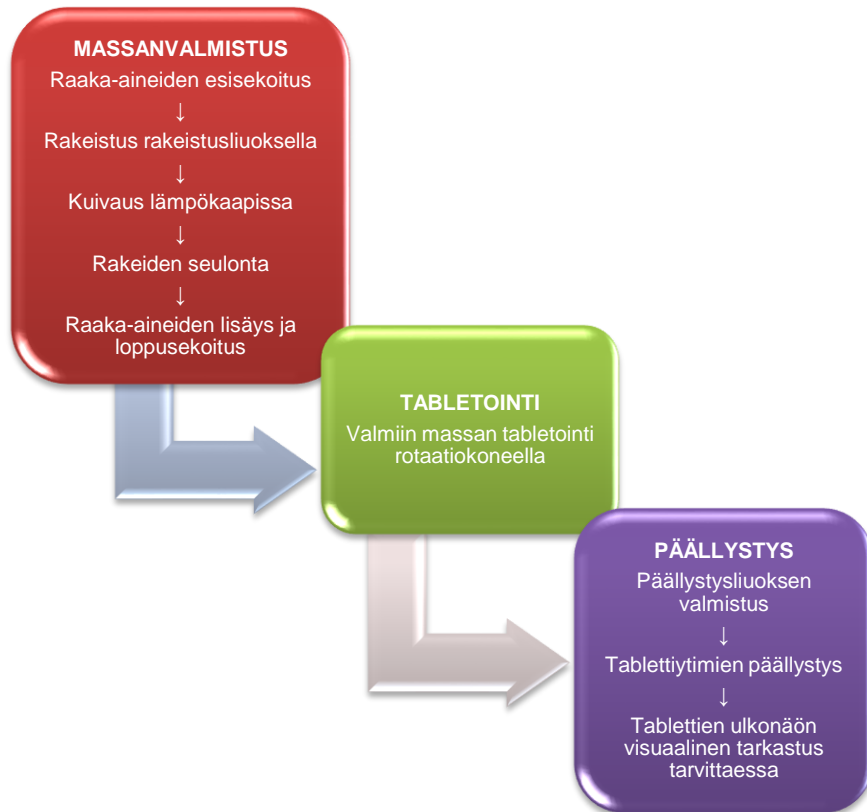
Materiaali	Käyttötarkoitus
API	Vaikuttava aine
Polysorbaatti	Kostumista parantava aine
Povidoni (Kollidon K25)	Sideaine
Etanoli 96 %*	Liutin
Kolloidinen piiksididi (Aerosil 200)	Massan liukuaine
Natriumtärkkelysglykolaatti (Primojel)	Hajotusaine
Magnesiumstearaatti	Muotin liukuaine
Mikrokiteinen selluloosa	Täyteaine

Taulukko 5. Tuote C, tablettityimen koostumus.

Materiaali	Käyttötarkoitus
API 1	Vaikuttava aine
API 2	Vaikuttava aine
API 3	Vaikuttava aine
Laktoosi	Täyteaine
Perunatärkkelys	Täyteaine
Povidoni (Kollidon K25)	Sideaine
Glyseroli	Kosteuden säätöaine
Natriumtärkkelysglykolaatti (Ultra-amylopectin)	Hajotusaine
Talkki	Massan liukuaine
Magnesiumstearaatti	Muotin liukuaine
Hydrogenoitu kasviöljy	Muotin liukuaine
Etanoli 96 %*	Liutin

*Haihdutetaan valmistuksen aikana

Tutkittavien tuotteiden valmistusprosesseissa käytetään High shear -märkärakeistusta, lämpökaappikuivausta sekä konttisekoitusta. Tabletointi suoritetaan Fette 2090i tabletointikoneella. Erät ovat painoltaan 145 - 167 kg ja kooltaan 200 000 tablettia. Kuvassa 6. on esitetty tutkittujen tablettien valmistusprosessi.



Kuva 6. Tuotteiden A, B ja C valmistusprosessi.

Kaikilla kolmella tuotteella oli opinnäytetyön alkaessa sama muoto ja malli. Käytössä oli samat paininmallit. Oikean annostuksen ja puolitettavuuden takaamiseksi tableteissa oli jakoharja. Tableteille oli määritelty koostumus ja paino, joita ei ollut mahdollista muuttaa. Ainoa mahdollinen muutos oli tabletin muodon muuttaminen kestävyuden parantamiseksi. Tavoitteena oli löytää tuotteille sopiva malli heikentämättä tablettien puolitettavuutta ja muita ominaisuuksia.

Kuvissa 7., 8., ja 9. on kuvat tableteista opinnäytetyön alkaessa.



Kuva 7. Tuote A.



Kuva 8. Tuote B.



Kuva 9. Tuote C.

Taulukossa 6. on esitetty tutkittavien tablettien alkuperäiset prosessikontrollivaatimukset. Lisäksi valmiiden tuotteiden tulee läpäistä Ph.Eur. puolitettavuustesti.

Taulukko 6. Tuotteiden tablettiytimien alkuperäiset prosessikontrollivaatimukset.

	Tuote A	Tuote B	Tuote C
Ulkonäkö	Tummanpunainen, kupera, jakourallinen, kapselinmallinen tabletti	Keltainen tai vihertävänkeltainen, jakourallinen, kapselinmallinen tabletti	Vaaleanpunertava, jakourallinen, kapselinmallinen tabletti
Paino (mg)	684 - 756	783 - 865	687 - 760
Pituus (mm)	19,0 - 19,2	18,9 - 19,3	19,0 - 19,2
Leveys (mm)	7,3 - 7,5	7,2 - 7,6	7,3 - 7,5
Lujuus (kp)	7 - 12	9 - 18	8,4 - 14,1
Hajoamisaika (min)	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Kuluvuus (10 min)	≤ 1,0 %	≤ 0,8 %	≤ 0,8 %

6.2 Käytetyt testausmenetelmät

Opinnäytetyössä valmistettuja tabletteja tutkittiin Orionin tablettivalmistusosastolla ja laboratorioissa. Tuotteiden A, B ja C tutkimuksissa tehdyt testit ja testien suorituspaikat on koottu Taulukkoon 7.

Taulukko 7. Tuotteiden A, B ja C testit ja analysointiosastot.

	Tablettivalmistusosastolla tehtävät testit	Laboratorioissa tehtävät lisäanalyysit
Ulkonäkö ja muoto	x	
Keskipaino ja jakelutarkkuus	x	
Mitat	x	
Kuluvuus	x	
Murtolujuus	x	
Hajoamisaika	x	
Puolitettavuus		x
Annosvaihtelu		x
Dissoluutio		x
Indeksimääritys	x	
100 % visuaalinen tarkastus	x	

6.3 Käytetyt laitteet

Kaikki opinnäytetyön Turun tablettivalmistusosastolla valmistetut erät valmistettiin, tabletoitiin ja päällystettiin Taulukossa 8. esitetyillä laitteilla.

Taulukko 8. Valmistus-, tabletointi- ja päällystyslaitteet Turun tablettivalmistusosastolla.

Prosessin vaihe	Merkki ja malli
Massanvalmistus	Lödige -märkärakeistin
Tabletointi	Fette P2090i
Päällystys	Manesty Premier 200

Kuvassa 10. on Fette 2090i rotaatiotabletointikone, joita pääsääntöisesti käytetään Orionin Turun tehtaalla. Fette 2090i tabletointikoneella puristettiin opinnäytetyössä tutkitut tuotteet tableteiksi.



Kuva 10. Fette 2090i tabletointikone (Pharmaceutical Online 2020).

Tabletoinnin ja päällystysprosessikontrollit suoritettiin tablettivalmistusosastolla. Taulukossa 9. on esitetty opinnäytetyössä käytetyt prosessikontrollilaitteet.

Taulukko 9. Prosessikontrollilaitteet Turun tablettivalmistusosastolla.

Prosessikontrollilaitte	Merkki ja malli
Kuluvuuskestävyyslaitteet	Erweka TAR120
	Pharma Test PTF- 30ERA
Hajoamisajan määrityslaitteet	Erweka ZT 321
	Sotax DT2
Automaattinen tablettitestauslaite - Keskipaino ja jakelutarkkuus - Mitat - Murtolujuus	Tablet Tester Krämer UTS 4.1

Tutkimuksessa tehdyt lisäanalyysit suoritettiin pääsääntöisesti Turun laadunvalvontalaboratoriossa laboratorion omilla laitteilla ja menetelmillä.

7 TUTKIMUKSET JA TULOKSET

Tuotteilla A, B ja C tehtiin useita tutkimuksia sopivan tablettimuodon valinnan tueksi. Taulukossa 10. on esitetty kaikki opinnäytetyössä tehdyt tutkimukset.

Taulukko 10. Opinnäytetyössä tehdyt tutkimukset.

Tutkimus	Tutkimuksen laajuus	Tuote A	Tuote B	Tuote C
Esitesti placebolla	Esitesti	x	x	x
Tabletointitutkimus testimassalla	Tabletointitesti	-	x	x
Koe-erä tuotannossa	Tuotantomittakaava	x	x	x
Tuotantoerä	Tuotantomittakaava	x	x	x
Prosessivalidointierät	Tuotantomittakaava	x	x	x
Kuljetusrasitus	Tuotantomittakaava	x	x	x

Esitestinä tutkittiin erilaisia paininmalleja tablettimassalla, joka ei sisältänyt vaikuttavaa ainetta (placebo-massa). Tabletit valmistettiin epäkeskotabletointikoneella. Vertailuna käytettiin tuotteiden A, B ja C alkuperäisiä tablettimalleja.

Tabletointitestissä oli käytössä pieni määrä tuotteiden B ja C vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettimassaa ja tutkimus tehtiin rotaatiotabletointikoneella. Kummallakin testimassalla tutkittiin kahta eri tablettimallia.

Tuotantomittakaavan koe-erillä varmistettiin valmistusprosessin tuotannollinen kyvykyys ja laatuksiteerien täytyminen valituilla tablettimalleilla. Lisäksi pyrittiin löytämään optimaaliset tabletointiparametrit kullekin tuotteelle. Koe-erissä valmistettuja tabletteja ei toimitettu asiakkaalle.

Kutakin tutkittua tuotetta valmistettiin yksi tuotantomittakaavan tuotantoerä voimassa olevien valmistusohjeiden mukaisesti. Kaikista eristä tehtiin prosessikontrollien ja release -testien lisäksi lisäanalyysyjä, joilla pyrittiin varmistamaan tablettien tavoitteen mukainen ulkonäkö sekä mekaaninen kestävyys.

Prosesseille ja tablettien ulkonäölle tehtyjen muutosten jälkeen kaikille tuotteille tehtiin kolmen tuotantomittaisen erän prosessivalidointi. Prosessivalidoinnilla todennettiin, että kaupallinen valmistusprosessi toimii suunnitellusti ja toistettavasti.

Kaikille tutkituille tuotteille tehtiin lisäksi kuljetusrasitustestaus kuljetuskestävyyden arvioimiseksi. Testauksessa käytettiin tuotteiden A, B ja C yhtä tuotantomittakaavan erää.

7.1 Esitesti placebolla

Ensimmäisessä kokeellisessa tutkimuksessa testattiin erilaisia paininmalleja placebo-massalla. Tarkoituksena oli saada alustavaa tietoa muodon vaikutuksesta tutkittaviin tabletteihin. Tutkimus suoritettiin Orionin farmaseuttisella valmistusosastolla. Käytössä oli Korsch XP-1 tabletointikone, joka on Kuvassa 11. Korsch XP-1 on tutkimuskäyttöön tarkoitettu epäkeskotabletointikone, jolla voidaan puristaa 15 - 200 tablettia minuutissa. Koneella käytetään yhtä paininparia ja sillä voidaan käsitellä pieniä määriä tablettimassaa. Tutkimuksessa kokeiltiin 3 erilaista paininmallia. Taulukossa 11. on esitetty tabletointitutkimuksessa käytetyt paininmallit.



Kuva 11. Korsch XP-1 tabletointikone.

Taulukko 11. Placebo-esitestissä käytetyt painimet.

Painimet	Pituus (mm)	Leveys (mm)	Jakoura
Alkuperäinen paininmalli	19,0	7,3	2
Paininpari 1	17,8	8,9	-
Paininpari 2	19,3	8,2	2
Paininpari 3	17,0	8,0	2

Tabletteja valmistettaessa pyrittiin säätämään tabletin paino mahdollisimman lähelle kunkin tabletin myyntiluvan mukaista painovaatimusta. Oikeaa painoa tavoiteltaessa käytettiin Korsch XP-1 tablettikoneen sallimia parametrejä: täyttösyvyys ja alapainimen uppouma.

Valmistetuista tableteista määritettiin pituus, leveys, korkeus sekä lujuus. Tabletit, joiden lujuutta ei ollut laiteteknisistä syistä mahdollista säätää riittävästi, jäivät korkeiksi, hauriksi ja pölyisiksi eikä tabletin korkeus vastannut tavoitetta.

Placebo-tutkimuksessa valmistettuja tabletteja on esitetty Kuvissa 12. - 14.



Kuva 12. Placebo-esitestin tabletteja. Punaruskea tuote A ja tutkimuksessa valmistetut placebo-tabletit.



Kuva 13. Placebo-esitestin tabletteja. Keltainen tuote B ja tutkimuksessa valmistetut placebo-tabletit.



Kuva 14. Placebo-esitestin tabletteja. Vaaleanpunainen tuote C ja tutkimuksessa valmistetut placebo-tabletit.

7.1.1 Placebo-esitestin tulokset

Placebolla tehdyn tabletointitutkimuksen tuloksia arvioitiin ensisijaisesti visuaalisesti. Lisäksi tablettien kestävyyttä arvioitiin puolittamalla valmistettuja tabletteja käsin. Murtolujuuden tulokset jätettiin huomioimatta, koska tabletit olivat laiteteknisistä rajoitteista johtuen liian hauraita. Tulosten perusteella kaksi tutkituista tablettimalleista (paininpari 1 ja paininpari 2) eivät sovellu tablettien jäädessä edelleen liian mataliksi ja näin ollen olivat herkkiä katkeamiselle. Yksi tablettimalli todettiin soveltuvaksi jatkotutkimuksiin (paininpari 3). Placebo-tutkimuksen tuloksena sekä asiantuntijaryhmän arvioinnin perusteella tehtiin seuraavat päätökset: tuotteen A muotoa ei muuteta, tuotteiden B ja C tutkimuksia

jatketaan paininmallilla, jonka mitat ovat 17,0 x 8,0 mm. Historiadatan perusteella tuotteella A esiintyy vähiten katkeamista ja murtumista valmistusprosessin, säilytyksen ja pakkaamisen aikana ja siksi päädyttiin pitämään tuotteen A muoto entisellään. Tuotteen A kestävyyttä alkuperäisillä painimilla päätettiin tutkia lisää tuotantomittakaavan koeerässä. Jatkotutkimuksissa päätettiin syventyä tuotteiden B ja C jakouran muotoon, jotta se olisi soveltuva tutkittaville tuotteille eikä aiheuttaisi häiriöitä valmistusprosessissa. Liian syvällä ja terävällä jakoharjalla on todettu olevan vaikutusta massan tarttumiseen painimisiin tabletoinnin aikana aiheuttaen tuotantokatkoksia. Lisäksi jatkotutkimuksilla haluttiin kerätä lisätietoa tarvitaanko jakoura vain toiselle puolella tablettia vai molemmin puolin. Päätettiin tutkia 17,0 x 8,0 mm tablettimallien soveltuvuutta vaikuttavaa ainetta sisältävällä massalla.

7.2 Tabletointitutkimukset testimassalla

Lisätiedon keräämiseksi tehtiin jatkotutkimuksia kahdella tuotteella: tuote B ja tuote C. Tabletointitutkimuksissa käytettiin pientä määrää kummankin tuotteen valmista massaa, jotka sisälsivät yhtä tai useampaa vaikuttavaa lääkeainetta. Tutkimus suoritettiin Orionin tablettivalmistusosastolla. Käytössä oli Fette 2090i tabletointikone. Tutkimuksissa testattiin 2 erilaista paininmallia kummallakin tuotteella. Paininten koko oli 17,0 x 8,0 mm ja painimissa oli erilaisia jakoharjoja.

7.2.1 Tuotteen B tabletointitutkimuksen tulokset

Tuotteen B tabletointitutkimus onnistui hyvin. Tabletoinnin aikana ei havaittu tablettien rikkoutumista ja tablettien ulkonäkö oli virheetön. Valmistetuista tableteista määritettiin paino, lujuus, pituus, korkeus, leveys, kuluvuus, hajoamisaika ja puolitetavuus. Tuotteen B tabletointitutkimuksen tulokset ovat koottuna Taulukossa 12. ja Kuvassa 15. on esimerkkejä tabletointitutkimuksessa valmistetuista tableteista.

Taulukko 12. Tuote B, tabletointitutkimuksen tulokset.

Paino (mg)	Lujuus (kP)	Pituus (mm)	Korkeus (mm)	Leveys (mm)	Kuluvuus (%)	Hajoamisaika (min)	Puolitettavuus
Tavoite							
783 - 865	9 - 18	-	-	-	≤ 0,8	≤ 15	Täyttää Ph.Eur. vaat.
Tabletointikoe 1 / 17,0 x 8,0 mm, matala jakoura tabletin yläpuolella							
827,0 - 829,9	15,4 - 15,7	17,1	6,8	8,0	0	6	Kyllä (RSD 1,9 %)
Tabletointikoe 2 / 17,0 x 8,0 mm, matala jakoura molemmin puolin tablettia							
822,7 - 826,9	14,6 - 15,7	17,1	6,8 - 6,9	8,0	0	5	Kyllä (RSD 1,4 %)



Kuva 15. Tuote B, tabletointitutkimuksen tabletteja.

Tabletin muoto todettiin onnistuneeksi ja sopivaksi tuotteelle. Hyvien tulosten ja asiantuntijaryhmän arvioinnin perusteella päätettiin seuraavassa tuotantomittakaavan koeerässä tutkia vielä tarkemmin samoja tablettimalleja. Tämän pienen mittakaavan tutkimuksen tulosten perusteella kumpikin vaihtoehto olisi mahdollinen. Tarkoituksena oli selvittää tarvitaanko jakoura molemmin puolin tablettia hyvän puolitettavuuden takaamiseksi vai olisiko tabletti riittävän hyvin puolittuva vain yhdellä jakouralla, jolloin se olisi myös kestävämpi.

7.2.2 Tuotteen C tabletointitutkimuksen tulokset

Tuotteen C tabletointitutkimus sujui onnistuneesti. Tabletointien aikana ei havaittu tablettien rikkoutumista ja tablettien ulkonäkö oli virheetön. Valmistetuista tableteista määritettiin paino, lujuus, pituus, korkeus, leveys, kuluvuus, hajoamisaika ja puolitettavuus.

Tuotteen C tabletointitutkimuksen tulokset ovat koottuna Taulukossa 13. ja Kuvassa 16. on esimerkkejä tabletointitutkimuksessa valmistetuista tableteista.

Taulukko 13. Tuote C, tabletointitutkimuksen tulokset.

Paino (mg)	Lujuus (kP)	Pi-tuus (mm)	Kor-keus (mm)	Le-veys (mm)	Kulu-vuus (%)	Ha-joamis-aika (min)	Puolitetta-vuus
Tavoite							
687 - 760	8,4 - 14,1	-	-	-	≤ 0,8	≤ 15	Täyttää Ph.Eur. vaat.
Tabletointikoe 3 / 17,0 x 8,0 mm, matala jakoura tabletin yläpuolella							
720,5 - 740,3	9,0 - 9,6	17,2	5,7 - 5,8	8,1	0	9	Kyllä (RSD 2,78 %)
Tabletointikoe 4 / 17,0 x 8,0 mm, syvä jakoura molemmin puolin tablettia							
726,5 - 731,5	9,6 - 10,1	17,2	5,8 - 5,9	8,2	0,1	9	Kyllä (RSD 4,0 %)



Kuva 16. Tuote C, tabletointitutkimuksen tabletteja.

Hyvien tuosten perusteella jatkotutkimuksiin valittiin malli, jossa on matala jakoura. Syvä jakoura saattaa edesauttaa massan tarttumista painimiin, mikä aiheuttaa tuotteelle laadullisen riskin sekä hidastaa tabletointiprosessia. Puolitettavuuden varmistamiseksi tabletissa tulee kuitenkin olla jakoura. Koska tabletointitutkimuksen tulokset olivat lupaavia yhdellä matalalla jakouralla ja puolitettavuustestin tulos täytti vaatimukset, valittiin malli 17,0 x 8,0 mm toispuoleisella matalalla jakouralla. Lisäksi kyseistä mallia on käytetty aiemmin toisella tuotteella eikä asiakasvalituksia rikkoutuneista tableteista ole saapunut Orionille kuin satunnaisesti vuosien varrella. Uusien paininten soveltuvuutta päätettiin tutkia vielä tuotantomittakaavan koe-erällä.

7.3 Tuotantomittakaavan koe-erät

Kaikilla kolmella tutkittavalla tuotteella valmistettiin tuotantomittakaavan koe-erä. Koe-erät valmistettiin Orionin tablettivalmistusosastolla. Valmistusprosessi noudatti myyntiluvan mukaista prosessikuvausta. Valmistetuista eristä otettiin prosessikontrollinäytteiden lisäksi lisänäytteitä. Prosessikontrollit tehtiin kunkin tabletoinnin säätö-, alku-, keski- ja loppunäytteistä. Lisäanalyseinä määritettiin tablettien annosvaihtelu, dissoluutioprofiili, erien 100 % visuaalinen tarkastus ja puolitettavuus. Koe-erissä tehtiin myös tabletointinopeuden ja -lujuuden testauksia, joilla pyrittiin määrittämään tuotteille optimaaliset tabletointiparametrit.

Tuotteella B tutkittiin lisäksi kahden eri paininmallin välisiä eroja lopullisen päätöksen tueksi. Paininten erona oli jakoharjojen määrä: yksi jakoharja yläpainimessa ja jakoharjat molemmissa painimissa. Taulukossa 14. on esitetty tuotantomittakaavan koe-erissä käytetyt paininmallit.

Taulukko 14. Tuotantomittakaavan koe-erissä käytetyt painimet.

Painimen tiedot	Tuote A	Tuote B		Tuote C
Paininpari	1	2	3	2
Koko, pituus x leveys (mm)	19,0 x 7,3	17,0 x 8,0	17,0 x 8,0	17,0 x 8,0
Jakoura (kpl)	2	1	2	1
Kaarevuussäde (mm)	5,5	5,0	5,0	5,0

7.3.1 Tuotteen A koe-erän valmistus ja tulokset

Tuotteen A koe-erän valmistus onnistui hyvin ja erä täytti sille asetetut prosessikontrollivaatimukset. Taulukossa 15. on koottuna prosessikontrollitulokset sekä visuaalisten tarkastusten tulokset.

Taulukko 15. Tuote A, koe-erän prosessikontrolli- ja visuaalisten tarkastusten tulokset.

Prosessin vaihe	Testi	Hyväksymiskriteerit	Tulos, tuote A
Tabletointi	Ulkonäkö	Punaruskea, kapselinmallinen, jakourallinen	Täyttää vaatimuksen
	Keskipaino, mg	720 ± 5 % (684 - 756 mg)	727,0 - 738,1
	Jakelutarkkuus	Ph. Eur.	Täyttää vaatimuksen
	Murtolujuus, kp	7 - 12	9,9 - 10,3
	Pituus, mm	18,9 - 19,2	18,9
	Leveys, mm	7,2 - 7,5	7,3
	Hajoamisaika, min	≤ 15	6
	Kuluvuus, %	≤ 1.0	0,1 - 0,2
Päällystys	Ulkonäkö	Punaruskea, kapselinmallinen, jakourallinen, päällystetty	Täyttää vaatimuksen
	Keskipaino, mg	740 ± 5 % (703 - 777 mg)	745,7
	Jakelutarkkuus	Ph. Eur.	Täyttää vaatimuksen
	Hajoamisaika, min	≤ 30	8
Lisäanalyysi	Ulkonäkö, 1250 kpl	Kriittiset virheet: 0 - 1 kpl – ei toimenpiteitä >1 kpl – vaatii koko erän visuaalisen tarkastuksen	11 rikkoutunutta tablettia
		Ei-kriittiset virheet : 0 - 14 kpl – ei toimenpiteitä >14 kpl – vaatii koko erän visuaalisen tarkastuksen	8 pientä tarttumaa, 7 pientä lohkeamaa
	100 % visuaalinen tarkastus, eräkoko 200 000 tablettia, 148 kg	Ei vaatimusta	635 g rikkoutuneita tabletteja, 138 g lohjenneita tabletteja, 9 kpl päällystysviallisia tabletteja, noin 6 kg tarttumia sisältäviä tabletteja

Ulkonäön indeksitarkastuksessa (1250 kpl) päällystyksen jälkeen löytyi hyväksymiskriteerit ylittävä määrä ulkonäkövirheellisiä tabletteja. Siksi koko erälle tehtiin 100 % visuaalinen tarkastus.

Erän joukosta löytyi puolikkaita tabletteja 635 g ja 138 g lohjenneita tabletteja 100 % visuaalisessa tarkastuksessa. Puolikkaista suurin osa oli katkennut tabletin keskeltä. Tabletin tarttumalla tarkoitetaan isoa tai pientä painaumaa tabletissa, joka on aiheutunut massan tartumisesta painimeen tabletoinnin aikana. Kuvissa 17. - 19. on esimerkkejä tarkastuksessa löydetystä ulkonäkövirheellisistä tableteista.



Kuva 17. Tuote A, tuotantomittakaavan koe-erässä rikkoutuneita tabletteja.



Kuva 18. Tuote A, tuotantomittakaavan koe-erässä havaittuja lohkeamia tableteissa.



Kuva 19. Tuote A, tuotantomittakaavan koe-erässä havaittuja tarttuvia tableteissa.

Koe-erän 100 % visuaalisen tarkastuksen perusteella tabletit katkeavat ennen päällystystä. Tabletoinnin aikana ei havaittu tablettien katkeavan ja koe-erän joukosta löydetyt puolikkaat olivat kauttaaltaan päällystyneitä. Siten tabletit katkeavat todennäköisesti tabletoinnin aikana pölynpoistotornissa, kouruissa tai pudotessa astiaan, säilytyksen aikana tynnyrissä tai tablettien siirrossa päällystysrumpuun. Rikkoutumisen estämiseksi päätettiin tehdä seuraavat muutokset:

- 1) Tabletoinnin aikana kiinnitetään erityistä huomioita tablettien ulkonäköön ja mahdolliseen rikkoutumiseen
- 2) Tabletoidaan 57 litran astiaan 200 litran tynnyrin sijaan
- 3) Päällystyksen jälkeen tehdään AQL-tarkastus (sisäisellä ohjeella ohjeistettu visuaalinen tarkastus 1250 tabletista), joka otetaan rutiinikäytännöksi

Lisäanalyysejä varten kerättiin näytteitä tabletoinnin ja päällystyksen aikana. Lisäanalyyseiden tulokset Liitteessä 1.

Tablettien annosvaihtelun määrittämistä varten kerättiin tabletoinnin aikana näytteet 20 aikapisteestä. Kustakin aikapisteestä analysoitiin 3 tablettia. Tulokset täyttivät asetetut vaatimukset. Annosvaihtelun keskihajonta (RSD) oli 0,9 %, kun vaatimus oli ≤ 4.0 %.

Dissoluutioprofiili määritettiin päällystetyistä tableteista. Analysointipisteet olivat 5, 10, 15, 20, 30, 45 ja 60 min. Tulokseksi saatiin nopea dissoluutio; 15 min aikana API:sta liukeni 85 %.

30 päällystetystä tabletista määritettiin tablettien puolitetavuus Ph.Eur. mukaisella analyysillä. Tulos täytti hyvin vaatimuksen ja RSD oli hyvällä tasolla (4,1 %).

Kaikkien tulosten perusteella päätettiin valmistaa tuotantoerä, jossa kiinnitetään erityisesti huomiota tablettien ulkonäköön ja pyritään vähentämään tablettien rikkoutumista valmistusprosessin aikana.

7.3.2 Tuotteen B koe-erän valmistus ja tulokset

Tuotteen B koe-erä valmistettiin tabletoimalla massa kahdessa osassa. Ensimmäinen osa tabletoitiin painimilla, joissa oli jakoharja yläpainimessa. Jälkimmäinen osa tabletoitiin painimilla, joissa oli molemmin puolin jakoharja. Tablettien ulkonäkö arvioitiin tabletoinnin jälkeen. Kaikki valmistetut tabletit päällystettiin kerralla. Päällystysprosessi ja päällystysparametrien optimointi olivat vielä kehitysvaiheessa ja siksi tuotteen B kohdalla keskityttiin erityisesti tablettiytimien tuloksiin ja niiden perusteella tehtyyn tulosten arviointiin. Taulukkoon 16. on koottu prosessikontrollitulokset sekä visuaalisten tarkastusten tulokset.

Taulukko 16. Tuote B, koe-erän prosessikontrollitulokset.

Prosessin vaihe	Testi	Hyväksymiskriteerit	Tulos, tuote B
Tabletointi, paininpari 2, jakoura yläpuolella	Ulkonäkö	Keltainen tai vihertävänkeltainen, kapselinmallinen, jakourallinen	Täyttää vaatimuksen
	Keskipaino, mg	824 ± 5 % (783 - 865)	826,3 - 829,2
	Jakelutarkkuus	Ph. Eur.	Täyttää vaatimuksen
	Murtolujuus, kp	9 - 18	13,2 - 13,8
	Pituus, mm	16,9 - 17,2	17,1
	Leveys, mm	7,9 - 8,3	8,0
	Hajoamisaika, min	≤ 15	2
	Kuluvuus, %	≤ 0,8	0,0 - 0,1
Tabletointi, paininpari 3, jakoura molemmin puolin	Ulkonäkö	Keltainen tai vihertävänkeltainen, kapselinmallinen, jakourallinen	Täyttää vaatimuksen
	Keskipaino, mg	824 ± 5 % (783 - 865)	826,5 - 832,2
	Jakelutarkkuus	Ph. Eur.	Täyttää vaatimuksen
	Murtolujuus, kp	9 - 18	13,1 - 13,5
	Pituus, mm	16,9 - 17,2	17,1
	Leveys, mm	7,9 - 8,3	8,0
	Hajoamisaika, min	≤ 15	2
	Kuluvuus, %	≤ 0,8	0

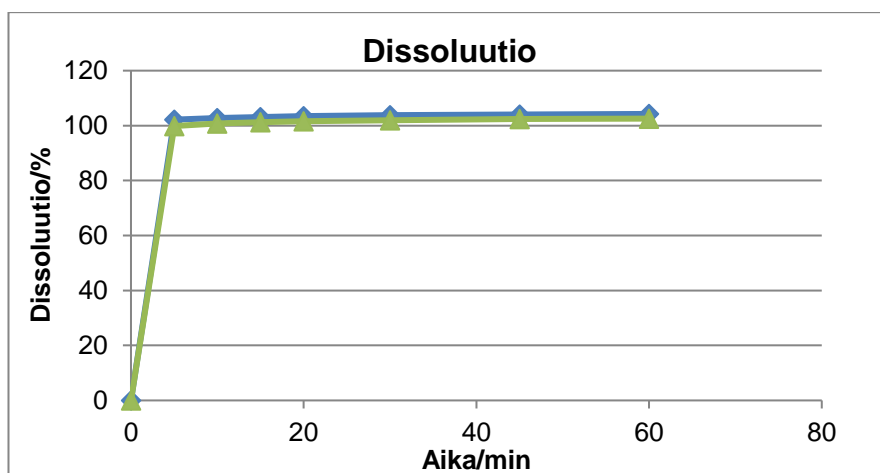
Kaikki tabletoinnin prosessikontrollit täyttivät vaatimukset. Prosessikontrollitulosten perusteella ei ollut mahdollista nähdä selkeää eroa testattujen paininmallien välillä.

Lisäanalyysijä varten kerättiin näytteitä tabletoinnin ja päällystyksen aikana. Lisäanalyysien tulokset Liitteessä 2.

Analyysien suuresta määrästä johtuen päädyttiin tutkimaan päällystämättömien tablettien annosvaihtelu vain toisesta paininmallista. Tablettien annosvaihtelu määritettiin paininparilla 2 tehdyistä tableteista. Tabletoinnin aikana kerättiin näytteitä 10 aikapisteestä.

Kustakin aikapisteestä analysoitiin 3 tablettia. Annosvaihtelu täytti asetetun vaatimuksen. Annosvaihtelun hyväksymisarvo (Accept value, AV) oli ≤ 15 ja toteutunut AV oli 2,8.

Dissoluutioprofiili määritettiin paininpareilla 2 ja 3 valmistetuista päällystämättömistä tablettiytimistä. Asiakkaalle tuote toimitetaan päällystettynä. Analysointipisteet olivat 5, 10, 15, 20, 30, 45 ja 60 min. Tarkoituksena oli vertailla mallien eroavaisuuksia. Tulosten perusteella tabletin malli ei vaikuta tuotteen dissoluutioon. Kuviossa 1. on tuotteen B dissoluutiokuvaajat tableteista, jotka puristettu paininpareilla 2 ja 3.



Kuvio 1. Tuotteen B koe-erän tablettiytimien dissoluutiokuvaajat (paininpari 2 sininen käyrä, paininpari 3 vihreä käyrä).

Tablettien puolitettavuus määritettiin kummastakin tablettimallista. Molemmat täyttivät Ph.Eur. mukaisen vaatimuksen. Tulokset olivat todella hyviä. Paininparilla 2 puristettujen tablettien suhteellinen keskihajonta (RSD) oli 3,3 % ja paininparilla 3 puristettujen tablettien RSD oli 2,3 %.

Lisäanalyysien tulosten perusteella tabletin muoto ei vaikuta tulostasoon.

Tablettiytimiä ja päällystettyjä tabletteja tutkittiin visuaalisesti. Tavoitteena oli selvittää tablettien kestoa tabletoinnin, säilytyksen ja päällystysten aikana. Visuaalisten arviointien tulokset on koottu Taulukkoon 17. Kuvassa 20. on esimerkkejä tuotantomittakavaan koe-erässä rikkoutuneista tableteista. Kuvassa 21. on tabletteja, joissa näkyy tarttuman aiheuttama ulkonäkövirhe jakouran vieressä.

Taulukko 17. Tuote B, visuaalinen arviointi tabletoinnin ja päällystyksen jälkeen.

Prosessin vaihe	Tabletin ulkonäkövirhe				
	Pieni murtuma / kolhu (kpl)		Tarttuma (kpl)		Puolikas / murtunut (kpl)
Paininpari	2	3	2	3	2 ja 3
Ulkonäkö tabletoinnin jäkeen, Indeksimääritys 1250 kpl	Paininpari 2: yhteensä 87 kpl pieni murtuma/kolhu/tarttuma Paininpari 3: Yhteensä 279 kpl pieni murtuma/kolhu/tarttuma				0
Ulkonäkö päällystyksen jäkeen, Indeksimääritys 1250 kpl	6	11	7	38	0
Koko erän visuaalisen tarkastus	Ei tutkittu				n. 20



Kuva 20. Tuote B, tuotantomittakaavan koe-erässä rikkoutuneita tabletteja.



Kuva 21. Esimerkki tabletin tarttumasta painimiin.

Koe-erän tulosten perusteella tabletit kestävät hyvin eivätkä juurikaan katkea valmistusprosessin aikana. Tableteissa havaittiin jonkin verran tarttumia ja tarttuman ehkäisemiseksi päätettiin tilata erikoispainimet tuotteelle. Tarttuman estämiseksi painimet pinnoitetaan CN+-pinnoitteella, jolla tarkoitetaan painimien kromi-nitridi -käsittelyä. Suurin osa koe-erän tarttumista oli erittäin pieniä, lähes huomaamattomia ja arvioitiin vain hyvin pieneksi kosmeettiseksi haitaksi. Tarttuma ei liity muodon muutokseen. Tarttumaan vaikuttavat erityisesti massan koostumus ja kosteus sekä mahdolliset voimakkaat muotoilut painimissa, joita ei tässä tutkimuksessa ollut käytössä.

Seuraavassa erässä päätettiin seurata erityisesti tablettien ulkonäköä tabletoinnin alussa ja sen aikana.

Visuaalisen arvioinnin perusteella yksi jakoura on hieman parempi vaihtoehto. Murtumia syntyy herkemmin, kun tabletissa on kaksi jakouraa. Kyseisen paininmallin soveltuvuutta tutkitaan vielä yhdellä tuotantoerällä ennen validointia.

7.3.3 Tuotteen C koe-erän valmistus ja tulokset

Tuotteen C koe-erän valmistus onnistui hyvin ja erä täytti sille asetetut prosessikontrollivaatimukset. Taulukkoon 18. on koottu prosessikontrollitulokset sekä visuaalisten tarkastusten tulokset.

Taulukko 18. Tuote C, prosessikontrolli- ja visuaalisten tarkastusten tulokset.

Prosessin vaihe	Testi	Hyväksymiskriteerit	Tulos, tuote C
Tabletointi	Ulkonäkö	Vaaleanpunertava, jakourallinen, kapselinmallinen tabletti	Täyttää vaatimuksen
	Keskipaino, mg	723.6 ± 5 % (687 - 760)	718,3 - 720,3
	Jakelutarkkuus	Ph. Eur.	Täyttää vaatimuksen
	Murtolujuus, kp	9 - 14	9,2 - 9,6
	Pituus, mm	16,9 - 17,3	17,1
	Leveys, mm	7,9 - 8,3	8,1
	Hajoamisaika, min	≤ 15	9
	Kuluvuus, %	≤ 1.0	0
Lisäanalyysi	Ulkonäkö, 1250 kpl	Kriittiset virheet: 0 - 1 kpl – ei toimenpiteitä >1 kpl – vaatii koko erän visuaalisen tarkastuksen	0
		Ei-kriittiset virheet : 0 - 14 kpl – ei toimenpiteitä >14 kpl – vaatii koko erän visuaalisen tarkastuksen	0
	100 % visuaalinen tarkastus, eräkoko 200 000 tablettia, 145 kg	Ei vaatimusta	1,5 g rikkoutuneita tabletteja, 160 g lohjenneita tabletteja, 120 g tabletteja, joissa pieni musta pilkku, 94 g tarttumia sisältäviä tabletteja

Koe-erän tablettien indeksitarkastuksessa ei havaittu yhtään ulkonäkövirhettä. Myös 100 % visuaalisessa tarkastuksessa löytyi vain muutamia rikkoutuneita tabletteja. Tulosten perusteella voitiin todeta tablettimallin olevan soveltuva tuotteelle. Tabletit kestivät myös tabletoinnin suoraan 200 litran tynnyriin.

Lisäanalyysijä varten kerättiin näytteitä tabletoinnin aikana. Lisäanalyysien tulokset Liitteessä 3.

Tablettien annosvaihtelun määrittämistä varten tabletoinnin aikana kerättiin näytteitä 10 aikapisteestä. Kustakin aikapisteestä analysoitiin 3 tablettia. Tulokset täyttivät asetetut vaatimukset. Annosvaihtelun vaatimuksena oli $AV \leq 15$ ja tuloksiksi saatiin: AV 2.9 (API 1), AV 2.0 (API 2) ja AV 5.6 (API 3)

Tuotteen C dissoluutioprofiilia ei määritetä, koska tuote sisältää pääasiassa vaikuttavia aineita. Tablettien puolitettavuus määritettiin Ph.Eur. mukaan 30 tabletista. Tulos täytti vaatimuksen ja RSD oli hyvällä tasolla 3,6 %.

Koe-erässä havaittiin, että massan ominaisuuksien vuoksi painimet kuluivat tavanomaista enemmän. Tehtiin päätös erikoispaininten tilauksesta. Painimiin teetetään RS-pinnoite (Resilient surface). RS-pinnoitteella tarkoitetaan paininvalmistajan käsittelyä, jolla painimeen saadaan monikertaisesti tavallista paininta kovempi pinta. Erikoispinnoitetuilla painimilla saadaan parannettua kulutuksen kestävyyttä ja pidennettyä paininten käyttöikä. Samalla ehkäistään massan tarttumista paininten pintaan, kun painin pysyy naarmuttomana ja ehjänä.

Hyvien tulosten perusteella päätettiin tutkia yksi tuotantoerä samalla paininparilla ennen prosessivalidointiin siirtymistä.

7.4 Tuotantoerät

Aiempien tutkimustulosten perusteella kullekin tuotteelle valittiin sopivat painimet. Kaikilla tuotteilla A, B ja C valmistettiin normaalit tuotantoerät, joissa seurattiin erityisesti tablettien ulkonäköä ja mahdollista katkeamista tai murtumista valmistusprosessin aikana ja sen jälkeen. Tuotantoerät valmistettiin Orionin Turun tehtaan tablettivalmistusosastolla. Taulukossa 19. on esitetty tuotantoerissä käytetyt painimallit.

Taulukko 19. Tuotantoerissä käytetyt painimet.

Paininten tiedot	Tuote A	Tuote B	Tuote C
Koko, pituus x leveys (mm)	19,0 x 7,3	17,0 x 8,0	17,0 x 8,0
Jakoura (kpl)	2	1	1
Kaarevuussäde (mm)	5,5	5,0	5,0

7.4.1 Tuotantoerien tulokset

Tuotantoerien valmistus onnistui hyvin. Kaikki prosessikontrolli- ja release -tulokset täytivät niille asetetut vaatimukset. Lisäanalyysinä määritettiin muun muassa kaikkien tuotteiden ulkonäön indeksimääritys, tablettien puolitettavuus sekä annosvaihtelu. Kaikki lisäanalyysien tulokset on esitetty Liitteissä 4 - 6.

Tuotantoerissä rikkoutuneiden ja lohjenneiden tablettien määrä arvioitiin indeksimäärityksellä. Indeksimääritysten tulokset on esitetty Taulukossa 20.

Taulukko 20. Tuotantoerien indeksimääritysten tulokset.

	Rikkoutuneet tabletit / Kriittinen virhe (kpl)	Lohjenneet tabletit / Ei-kriittinen virhe (kpl)
Tuote A, tablettidin	0	0
Tuote A, päällystämätön tabletti	2	0
Tuote A, päällystetty tabletti	6	1
Tuote B, tablettidin	0	0
Tuote B, päällystetty tabletti	0	5
Tuote C, päällystämätön tabletti	0	0

Indeksimääritysten tulosten perusteella tuote C kesti hyvin valmistusprosessin, tutkittujen 1250 tabletin joukossa ei ollut ainuttakaan rikkoutunutta tablettia. Tuotteiden A ja B tabletit säilyivät ehjinä tabletoinnin ajan, mutta rikkoutuivat jonkin verran päällystyksen aikana. Kriittisiä ulkonäkövirheitä oli ainoastaan tuotteella A. Tuotteen A ulkonäkö arvioitiin myös ennen päällystystä indeksimäärityksellä. Tabletoinnin ja päällystyksen aikaisessa säilytyksessä oli rikkoutunut 2 tablettia. Rikkoutumisen havaittiin kuitenkin olevan vähäisempää, kun välivarastointiastia oltiin vaihdettu 200 litran astiasta 57 litran astiaan.

Koska tuotteen C indeksimäärittämisessä ei havaittu lainkaan rikkoutumiseen liittyviä virheitä, erälle ei tehty 100 % visuaalista tarkastusta. Tarkemman tiedon saamiseksi tuotteiden A ja B erät tarkastettiin kokonaan. Tablettien 100 % visuaalisen tarkastuksen tulokset on esitetty taulukossa 21.

Taulukko 21. Tuotantoerien 100 % visuaalisten tarkastusten tulokset.

	Rikkoutuneet tabletit (g)	Lohjenneet tabletit (g)
Tuote A, päällystetty tabletti	214 (0,14 %)	285 (0,19 %)
Tuote B, päällystetty tabletti	26 (0,02 %)	138 (0,08 %)
Tuote C, päällystämätön tabletti	Ei tarkastettu	Ei tarkastettu

Kaikissa tuotantoerien visuaalisissa tarkastuksissa havaittiin lisäksi joitain pieniä mustia pilkkuja, tarttumaa ja kalvovirheellisiä tabletteja.

Tutkituista tuotteista A, B ja C tuote A vaikutti olevan tulosten perusteella herkimmin rikkoutuva. Katsottiin kuitenkin, että rikkoutuneiden ja lohjenneiden määrä oli kohtuullinen eikä aiheuttaisi erityisiä ongelmia valmistusprosessin aikana esimerkiksi pakkausvaiheessa. Arvioitiin myös, ettei asiakkaalle saakka joutuisi rikkoutuneita tabletteja, koska mahdolliset puolikkaat hylkäytyvät viimeistään pakkausprosessin aikana.

Tuotantoeristä tutkittiin tablettien puolitettavuus. Kaikki tulokset täyttivät Ph.Eur. vaatimuksen. Taulukossa 22. on koottuna kaikkien tuotantoerien puolitettavuuden tulokset.

Taulukko 22. Tuotantoerien puolitetavuustulokset.

	Hyväksymiskriteerit	Tulos
Tuote A	Ph.Eur. ±15% 312,2 - 422,4 mg	Keskiarvo 367,3 Min 343,3 Max 395,4 (RSD 3,9 %)
Tuote B	Ph.Eur. ±15% 355,9 - 481,5 mg	Keskiarvo 418,7 Min 394,0 Max 445,6 (RSD 3,5 %)
Tuote C	Ph.Eur. ±15% 301,3 - 407,4 mg	Keskiarvo 354,3 Min 323,4 Max 379,0 (RSD 3,6 %)

Tuotantoerien tulosten perusteella oli mahdollista siirtyä valituilla paininmalleilla prosessivalidointivaiheeseen. Myös prosessivalidoinneissa seurattiin edelleen tuotteiden kestävyyttä valmistusprosessin aikana ja heti valmistuksen jälkeen.

7.5 Prosessivalidointierät

Kaikille tuotteille tehtiin kolmen tuotantomittaisen erän prosessivalidointi ennen siirtoa normaaliin tuotantoon. Prosessivalidoinnilla todennettiin, että kaupallinen valmistusprosessi toimii suunnitellusti ja toistettavasti.

Prosessivalidointierät valmistettiin Turun tablettivalmistusosastolla. Prosessivalidointierät tabletoitiin samoilla paininmalleilla kuin aiemmin valmistetut tuotantoerät. Lisäksi käytössä oli tuotteille B ja C tilatut erikoispainimet, joiden pinnoituksella pyritään estämään tuotteen B tarttumaa ja tuotteen C aiheuttamaa kulutusta painimille.

Prosessivalidoinnin tuloksena todettiin, että kaikki tuotteet täyttivät niille asetetut vaatimukset. Valmistusprosessit olivat johdonmukaisia, toistettavia ja siirrettävissä tuotantoon.

7.5.1 Prosessivalidointierien tulokset

Prosessivalidointieristä määritettiin kaikki eräpöytäkirjan mukaiset prosessikontrollit, release -analyysit ja lisäanalyysinä tablettiytimistä annosvaihtelu sekä päällystetystä tableteista dissoluutioprofiili, puolitettavuus ja ulkonäön indeksimääritys. Tuotetta C ei päällystetä ja valmistetuista tableteista määritettiin lisäanalyysinä annosvaihtelu kaikilla kolmella vaikuttavalla aineella, puolitettavuus ja ulkonäön indeksimääritys. Tuotteiden prosessikontrollit ja release spesifikaatiot ovat Liitteessä 7. Kaikki tulokset täyttivät niille asetetut vaatimukset lukuunottamatta tuotteen A kahden prosessivalidointierän ulkonäön indeksimääritystä. Taulukkoon 23. on koottu ulkonäön indeksimääritysten tulokset kaikista prosessivalidointieristä.

Taulukko 23. Prosessivalidointierien ulkonäön indeksimääritysten tulokset.

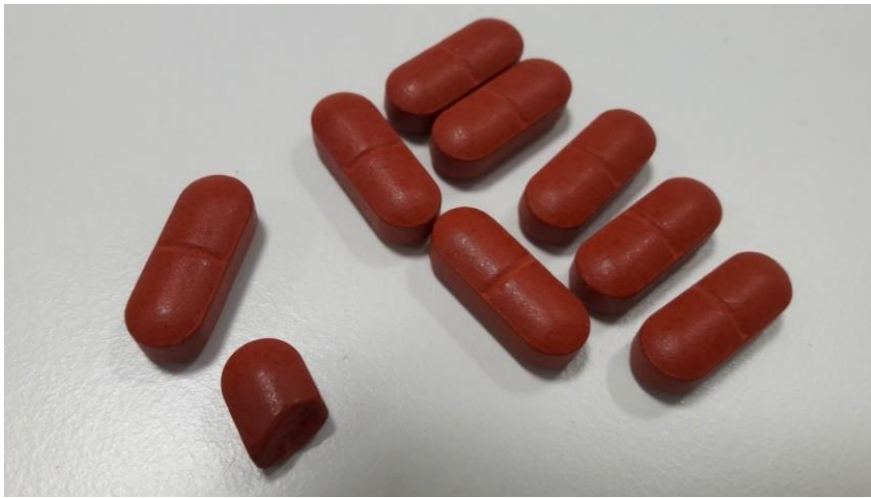
	Rikkoutuneet tabletit / Kriittinen virhe (kpl)	Lohjonneet tabletit / Ei-kriittinen virhe (kpl)	Muut pienet ulkonäkövirheet / Ei-kriittinen virhe (kpl)
Tuote A			
Prosessivalidointierä 1	1	1	7
Prosessivalidointierä 2	2	2	0
Prosessivalidointierä 3	11	5	1
Tuote B			
Prosessivalidointierä 1	0	0	0
Prosessivalidointierä 2	0	0	5
Prosessivalidointierä 3	0	0	0
Tuote C			
Prosessivalidointierä 1	0	0	0
Prosessivalidointierä 2	0	0	4
Prosessivalidointierä 3	0	0	0

Pieniä ei-kriittisiä ulkonäkövirheitä olivat muun muassa pieni musta piste, pieni tarttuma, värivirhe ja kalvovirhe.

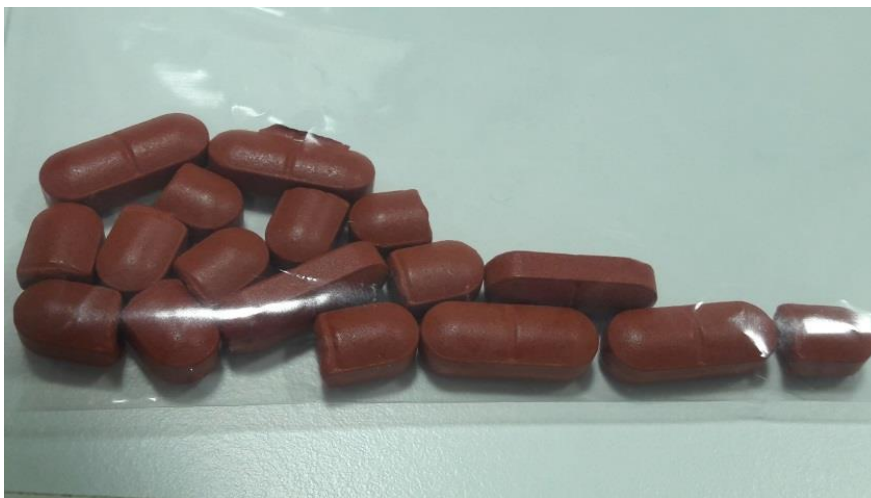
Prosessivalidointierissä tutkittiin myös tablettien puolitettavuus. Kaikki puolitettavuuden tulokset täyttivät vaatimukset.

7.5.2 Tuotteen A prosessivalidoinnin tulokset ja johtopäätökset

Tuotteen A valmistus sujui suunnitellusti. Tabletit eivät rikkoutuneet tabletoinnin aikana eikä tablettiytimissä havaittu ulkonäkövirheitä. Päälystetyille tableteille tehtiin ulkonäön indeksimäärittys. Tulokset on esitetty Taulukossa 23. Kuvissa 22. ja 23. on indeksimäärittämissä löydetyt ulkonäkövirheelliset tabletit.



Kuva 22. Tuote A, 1. prosessivalidointierän indeksimäärittämissä löydetyt ulkonäkövirheelliset tabletit.



Kuva 23. Tuote A, 2. prosessivalidointierän indeksimäärittämissä löydetyt ulkonäkövirheelliset tabletit.

Koska indeksimäärityksen tulos ylitti toimenpiderajan, prosessivalidointierille 2 ja 3 tehtiin 100 % visuaalinen tarkastus peilipöydällä:

- 1) Prosessivalidointierän 2 valikoinnin tulos: noin 60 kpl (noin 43 g) puolikkaita tabletteja, 4 kpl murtuneita tabletteja ja 2 kpl värivirheellisiä tabletteja.
- 2) Prosessivalidointierän 3 valikoinnin tulos: 283 g puolikkaita tabletteja, 76 g lohjonneita/murtuneita tabletteja ja noin 580 g pieniä ulkonäkövirheitä.

Kaikki prosessivalidointierille tehdyt prosessikontrollit ja muut testit täyttivät vaatimukset lukuunottamatta ulkonäköä.

Päätettiin, että tuotteelle A tehdään jatkossa ulkonäön indeksimääritys päällystyksen jälkeen rutiinisti kaikille tuotantoerille. Indeksimäärityksellä varmistetaan tuotteen laatu. Mikäli indeksimäärityksen tulos ylittää sallitut kriteerit, koko erä tarkastetaan peilipöydällä ja erän joukosta poistetaan rikkoutuneet tabletit ennen erän toimitusta pakattavaksi.

7.5.3 Tuotteen B prosessivalidoinnin tulokset ja johtopäätökset

Tuotteen B prosessivalidointierien valmistus onnistui hyvin. Massanvalmistuksessa oli joitain pieniä poikkeamia, mutta ne eivät vaikuttaneet erien tabletointiin eivätkä olleet tuotteen validoinnin kannalta kriittisiä. Prosessivalidointierien ulkonäön indeksimäärityksissä havaittiin 5 ei-kriittistä virhettä, jotka liittyivät pieniin kosmeettisiin ulkonäkövirheisiin. Yhtään tablettia ei rikkoutunut, lohjennut tai murtunut valmistusprosessin aikana. Tabletin muodon muutos todettiin onnistuneeksi.

7.5.4 Tuotteen C prosessivalidoinnin tulokset ja johtopäätökset

Tuotteen C kaikkien prosessivalidointierien valmistus sujui suunnitellusti. Prosessivalidointierien ulkonäön indeksimäärityksissä löytyi vain 4 ei-kriittisiä virhettä ja ne eivät liittyneet tablettien rikkoutumiseen. Voitiin todeta tabletin muodon muutoksen olevan onnistunut ja tuotteen valmis normaaliin tuotantoprosessiin.

7.6 Kuljetusrasitustestaus

Kuljetusrasitustestaus tehtiin tuotteille kuljetuskestävyyden arvioimiseksi. Orionin Turussa valmistettavat tabletit kuljetetaan Saloon pakattaviksi. Testaus tehtiin kullekin tuotteelle määritellyssä kuljetusastiassa. Ennen Saloon toimitusta kunkin tuotteen yhden erän tabletit tarkastettiin 100 % visuaalisesti. Erien joukosta poistettiin kaikki puolikkaat ja rikkoutuneet tabletit. Näin varmistettiin, että tabletit olivat ehjiä ennen kuljetusta. Kuljetuksen jälkeen kuljetusastian pohjalta otettiin 1250 kpl näyte. Näyte tarkastettiin huolellisesti ja määritettiin rikkoutuneiden ja vahingoittuneiden tablettien määrät.

Kaikki Orionilla käytössä olevat astiat suljetaan kannella ja sulkijarenkaalla. 200 litran metallitynnyrit ovat pestäviä ja siksi niitä pyritään käyttämään kaikissa prosessivaiheissa. 57 litran metalliastiat ovat kertakäyttöisiä ja hävitetään metallijätteenä.

Kuljetusrasitustestauksen tulokset on esitetty Taulukossa 24.

Taulukko 24. Kuljetusrasitustestauksen tulokset.

	Tuote A	Tuote B	Tuote C
Välivarastointiastia	57 litran metalliastia	200 litran metallitynnyri	200 litran metallitynnyri
Säilytys- ja kuljetusastia	200 litran metallitynnyri	200 litran metallitynnyri	200 litran metallitynnyri
Rikkoutuneiden määrä kuljetuksen jälkeen (kpl)	0	11	0
Hyväksytty / hylätty	Hyväksytty	Hyväksytty	Hyväksytty

Kaikki tulokset arvioitiin asiantuntijaryhmässä ja todettiin hyväksytyiksi.

Tuote A tabletoidaan 57 litran metalliastiaan rikkoutumisen estämiseksi tabletoinnin ja välivarastoinnin aikana. Päällistyksen jälkeen tabletit siirretään 200 litran metallitynnyriin, koska tabletit kestävät päällistettyinä hyvin kuljetuksen ja pakkaamisen aiheuttaman rasituksen.

Tuotteen B todettiin kestävän hyvin valmistusprosessin aiheuttamat rasitukset. Kestävyyttä tutkittiin tuotantoerässä. Kuljetuksen aikana rikkoutui 11 tablettia. Määrä on kuitenkin pieni ja siksi hyväksyttävä.

Tuote C kestää hyvin sekä valmistusprosessin että kuljetuksen.

8 YHTEENVETO

Opinnäytetyön tavoitteena oli parantaa kolmen tablettimuotoisen lääkkeen kestävyttä, tehostaa valmistusprosesseja ja varmistaa tuotteiden laatu sekä kannattavuus muuttamalla tablettien muotoa.

Tavoitteen saavuttamiseksi kaikilla kolmella tuotteella tehtiin useita tutkimuksia sekä pienessä mittakaavassa että laajoja tuotantomittakaavan tutkimuksia. Esitestaus suoritettiin placebo-tutkimuksena farmaseuttisella valmistusosastolla, jonka tulosten perusteella oli mahdollista jatkaa testauksia vaikuttavaa lääkeainetta sisältävillä laajemmilla tutkimuksilla tablettivalmistusosastolla. Testimassalla tehdyistä tabletointitutkimuksista siirryttiin lupaavien tulosten myötä tuotantomittakaavan tutkimuksiin. Kaiken kaikkiaan Orionin tablettivalmistusosastolla valmistettiin yhteensä 15 tuotantomittaista erää sisältäen koeerät, tuotantoerät ja prosessivalidointierät.

Opinnäytetyön lopputuloksena päädyttiin muuttamaan kahden tuotteen muotoa. Taulukoon 25. on koottu opinnäytetyössä tehtyjen tutkimusten tulokset ja johtopäätökset.

Taulukko 25. Yhteenveto opinnäytetyön tuloksista ja johtopäätöksistä.

Tutkimus	Tuote A	Tuote B	Tuote C
Esitesti placebolla	Tulosten perusteella tehdyt päätökset: Tuotteen A muotoa ei muuteta, tuotteiden B ja C tutkimuksia jatketaan kahdella eri paininmallilla		
Tabletointitutkimus testimassalla	Ei tehty	Kuluvuus, hajoamis- aika, puolitettavuus ja ulkonäön tulosten perusteella päätetty paininmalli: 17 x 8 mm, pieni ja- koharja yläpaini- messa tai molem- missa painimissa	Kuluvuus, hajoamis- aika, puolitettavuus ja ulkonäön tulosten perusteella päätetty paininmalli: 17 x 8 mm, pieni jakoharja ylä- painimessa
Koe-erä tuotannossa	Erä täytti sille asetetut vaatimukset lukuunot- tamatta ulkonäköä: katkenneita tabletteja, murtumia ja tarttumia. Seuraavissa erissä tabletointi pienem- pään astiaan.	Tutkittu 2 paininmal- lia. Tulosten perus- teella päätetty malli: 17 x 8 mm, jossa vain yksi jakoharja. Tulokset täyttivät asetetut vaatimuk- set.	Erä täytti sille asetetut vaatimukset.
Tuotantoerä	Kriittisten ulkonäkövir- heiden määrä koh- tuullinen. Muut tulokset täyttivät asetetut vaatimukset.	Ei kriittisiä ukonäkövirheitä. Tulokset täyttivät asetetut vaatimuk- set.	Ei kriittisiä ulkonäkövirheitä. Tulokset täyttivät asetetut vaatimuk- set.
Validointierät	Kriittisiä ulkonäkövir- heitä. Muut tulokset täyttivät asetetut vaa- timukset. Ulkonäön indeksimää- ritys jatkossa rutii- nimääritys.	Ei kriittisiä ulkonäkövirheitä. Tulokset täyttivät asetetut vaatimuk- set.	Ei kriittisiä ulkonäkövirheitä. Tulokset täyttivät asetetut vaatimuk- set.
Kuljetusrasitus	Hyväksytty	Hyväksytty	Hyväksytty

Tuotteen A muotoa ei muutettu perustuen tehtyyn Placebo-tutkimukseen ja asiantuntija-ryhmän arvioon. Koe-, tuotanto- ja prosessivalidointierissä oli havaittavissa jonkin verran tablettien rikkoutumista etenkin tabletoinnin ja päällystyksen välisen säilytyksen aikana. Prosessivalidoinnin jälkeen on valmistettu 2 tuotantoerää. Kummallekin tuotantoerälle tehtiin 100 % visuaalinen tarkastus ulkonäön indeksimäärityksen tuloksen ylitettyä toimenpiderajat. Taulukossa 26. on esitetty tuotantoerien valikoinnin tulokset.

Taulukko 26. Tuote A, 100 % visuaalisen tarkastuksen tulos prosessivalidoinnin jälkeen.

	Rikkoutuneet tabletit / Kriittinen virhe (kg)	Lohjonneet tabletit / Ei-kriittinen virhe (kg)	Muut pienet ulkonäkövirheet / Ei-kriittinen virhe (kg)
Erä 1	0,914	0	0
Erä 2	0,154	0	1,5 (kalvorepeämä)

Tuote A rikkoutuu useimmiten säilytyksen aikana ennen päällystystä. Päällystysten jälkeen tehdään rutiinisti indeksimääritys 1250 tablettia. Jos toimenpiderajat ylittyvät, koko erän tabletit tarkastetaan ja erän joukosta poistetaan rikkoutuneet tabletit. Tablettien on todettu olevan kestäviä päällystysten jälkeen. Tämä on todennettu kuljetusrasitustestauksella. Tuotteesta ei ole myöskään saatu asiakasvalituksia. Tuotetta valmistetaan harvoin ja on todettu, että tuotannollisesti 100 % visuaalinen tarkastus on tarvittaessa mahdollista toteuttaa. Mahdollinen katkeaminen tapahtuu valmistusprosessin aikana, katkenneet tabletit poistetaan visuaalisella tarkastuksella tai viimeistään pakkausvaiheessa ja asiakkaalle toimitetaan aina laatuvaatimusten mukaista tuotetta. Mahdolliset rikkoutumiset valmistusprosessin aikana eivät aiheuta potilaalle haittaa.

Tuotteen B tabletin pituus muutettiin tehtyjen tutkimusten perusteella 19 millimetristä 17 millimetriin ja leveys 7,3 millimetristä 8 millimetriin. Aiemmin jakoura oli molemmin puolin tablettia ja muutoksen jälkeen jakoura on vain tabletin yläpuolella. Validointien päättyessä oli valmistettu yhteensä 5 onnistunutta erää. Ulkonäön indeksimääritys lisättiin tehtäväksi rutiinisti aina päällystysten jälkeen. Prosessivalidoinnin jälkeen on valmistettu yhteensä 9 tuotantoerää. Kaikille erille on tehty ulkonäön indeksimääritys päällystysten jälkeen. Indeksimääritysten tuloksena eristä ei ole löydetty yhtään virhettä. Myöskään yhtään asiakasvalitusta ei ole saapunut tuotteesta Orionille.

Tuotteen C tabletin pituus muutettiin tehtyjen tutkimusten perusteella 19 millimetristä 17 millimetriin ja leveys 7,3 millimetristä 8 millimetriin. Aiemmin jakoura oli molemmin puolin tablettia ja muutoksen jälkeen jakoura on vain tabletin yläpuolella. Prosessivalidointien jälkeen on valmistettu yhteensä 12 tuotantoerää onnistuneesti. Tuotantoerille ei ole avattu poikkeamia liittyen tabletin ulkonäköön tai muodon muutoksesesta johtuvaan poikkeamaan. Tuotteesta ei ole myöskään tehty yhtään asiakasvalitusta prosessivalidointien valmistuttua.

Käytetyt testausmenetelmät perustuivat myyntiluvan mukaiseen release -analytiikkaan, valmistuksen aikaisiin prosessikontrolleihin sekä lisäanalyysiin, joilla varmistettiin tuotteiden toistettava ja laadukas valmistus. Prosessikontrollit suoritettiin tablettivalmistusosastolla erien valmistuksen yhteydessä ja valmiit tabletit analysoitiin Orionin omissa laboratorioissa. Tabletteja testattiin laajasti ja saatujen tulosten perusteella oli mahdollista tehdä johtopäätöksiä sopivan muodon varmistamiseksi kullekin tutkitulle tuotteelle. Testausmenelmien voidaan katsoa olleen oikein valittuja ja saatujen tulosten luotettavia. Tutkimuksen päätyttyä kolmea tutkittua tuotetta on valmistettu yhteensä 19 tuotantoerää hyvin tuloksin. Muutosten jälkeen valmistetut tuotantoerät ovat täyttäneet niille asetetut laatuvaatimukset ja asiakkaat ovat olleet tyytyväisiä tuotteisiin.

Tuotteiden B ja C muodon muutos on varmistanut kyseisten tuotteiden kestävyiden ja visuaalisen laadun parantumisen. Ulkonäkövirheellisiä tabletteja ei ole havaittu valmistuksen aikana eikä tuotantoerien testauksessa. Mikäli tuotteen A myynti kasvaa ja tulevaisuudessa tulee tarve valmistaa tuotetta aiempaa enemmän ja useampia eriä vuosittain, tabletin muodon muutosta on syytä harkita uudelleen. Tuotantomäärien kasvaessa visuaaliseen tarkastukseen kuluva aika moninkertaistuu. Tällöin vielä aiempaa kestävämpi tuote takaisi sujuvamman valmistusprosessin, erien vapautumisen nopeammin markkinoille ja tuotteen paremman kannattavuuden.

Opinnäytetyön tuloksena valmistusprosessit ovat sujuvia ja tehokkaita, tablettien parempi kestävyys turvaa keskeytymättömän prosessin, jolloin myös virheiden määrä vähenee. Valmistusprosessin parannukset takaavat tuotteille mahdollisimman hyvän tuoton. Lisäksi tuotteiden laatu on parantunut, mikä on yksi lääketeollisuuden tärkeimmistä tavoitteista.

9 LOPUKSI

Opinnäytetyön tavoitteena oli tutkia kolmen tablettimuotoisen lääkkeen muodon muutoksen vaikutusta tuotteen kestävyys- ja kestävyyteen. Tablettien katkeaminen on aiemmin häirinnyt muun muassa päällystys- ja pakkausprosesseja. Tavoitteena oli löytää tuotteille sopiva malli heikentämättä tablettien muita ominaisuuksia.

Opinnäytetyössä tutkittiin useita vaihtoehtoja tablettien muodon parantamiseksi ja hyvässä yhteistyössä sidosryhmien kanssa päädyttiin lopullisiin ratkaisuihin. Kaikkia kolmea tuotetta tutkittiin laajasti useassa tutkimuksessa ja päädyttiin muuttamaan kahden tuotteen muotoa tavoitteen saavuttamiseksi. Tutkimukset aloitettiin pienen mittakaavan placebo-tutkimuksesta ja edettiin johtomukaisesti tuotantomittakaavan eriin vaikuttavilla aineilla. Lopuksi tuotteille tehtiin kolmen tuotantomittaisen erän prospektiivinen prosessivalidointi onnistuneesti.

Tableteille tehtyjen muutosten ja prospektiivisen prosessivalidoinnin jälkeen tuotteita on valmistettu Orionin Turun tablettivalmistusosastolla hyvin tuloksin. Tuotteista ei ole vastaanotettu asiakasvalituksia ja tuotannon henkilöstö on ollut tyytyväinen tuotteiden prosessiominaisuuksiin. Katkeaminen ei ole aiheuttanut ongelmia valmistus- eikä pakkausprosessissa. Poikkeuksena on harvoin valmistettava tuote A, joka saattaa katketa säilytyksen aikana ennen päällystystä ja ulkonäön laatu varmistetaan tarvittaessa visuaalisella tarkastuksella. Katkenneiden määrä on kuitenkin hyvin pieni eikä aiheuta itse valmistusprosessille häiriötä ja asiakkaalle toimitetaan aina laatuvaatimukset täyttävää tuotetta.

Opinnäytetyön hyvänä osoituksena on pienenkin muutoksen suuri vaikutus lopputulokseen. Aiempaa kestävämpi tuote varmistaa sujuvan ja tehokkaan valmistusprosessin. Tällöin syntyy vähemmän tuotantokatkoja ja virheiden riski pienenee. Läpimenoajat parantuvat ja syntyy vähemmän hävikkiä, jolloin tuotteelle saadaan parempi kate.

LÄHTEET

American Pharmacists Association. 2006. Tableting Specification Manual. Seventh edition. Washington D.C.: American Pharmacists Association.

Aulton, M. 2002. *Pharmaceutics. The science of dosage form design*. Second edition. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Council of Europe, 2013. *European Pharmacopoeia 8th Edition*. Strasbourg Cedex, France.

Council of Europe, 2018. *European Pharmacopoeia 10th Edition*. Strasbourg Cedex, France.

EFCG. 2009. International Excipients Certification Project: minimize risks – maximize benefits. Viitattu 7.3.2020 <http://www.pqg.org/download-files/ExcipCert-4-WhitePaperonExcipientsCertificationFinal.pdf>.

European Commission. 2015. EudraLex Volume 4. Annex 15: Qualification and Validation. Viitattu 4.4.2020 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf.

Gibson, M. 2004. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage forms*. New York: Interpharm/CRC.

Juslin, M.; Marvola, M.; Paronen, P.; Turakka, L.; Urtti, A. & Ilkka, J. 1990. *Farmasian teknologia*. Kuopio: Farmasian opiskelijayhdistys Fortis.

Karnavati Engineering. 2020. Tablet Punch and Dies. Viitattu 10.3.2020 <http://www.karnavatiengineering.com/product-solution/tablet-punch-dies-tablet-toolings/>.

Nash, R & Wachter, A. 2003. *Pharmaceutical Process Validation*. New York: Informa Healthcare.

Lieberman, H. & Lachman, L. 1980. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. Volume 1. New York: Marcel Dekker, INC.

Lieberman, H. & Lachman, L. 1981. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. Volume 2. New York: Marcel Dekker, INC.

Lieberman, H. & Lachman, L. 1982. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. Volume 3. New York: Marcel Dekker, INC.

Parikh, D. 1997. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 1. painos. New York: Marcel Dekker, INC.

Pharmaceutical Online, 2020. Tablet Press Hightech 2090i: Single Rotary Press. Viitattu 10.2.2020 <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/fette-america-tablet-press-high-tech-2090i-0002>.

Rathore, A & Sofer, G. 2012. *Process Validation in Manufacturing of Biopharmaceuticals*. 3. Painos. Baton Rouge: CRC Press.

SaintyCo, Pharma Process & Packaging. 2020. Tableting process. Viitattu 10.3.2020 <https://www.saintytec.com/tableting-process/>

The International Pharmacopoeia - Ninth Edition. 2019. 5.2 Uniformity of mass for single-dose preparation. Viitattu 24.2.2020 <http://apps.who.int/phint/pdf/b/7.5.3.5.2-Uniformity-of-mass-for-single-dose-preparations.pdf>.

US Food and drug administration 2004. Guidance for industry PAT. Viitattu 4.4.2020 <https://www.fda.gov/media/71012/download>.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali. 2007. Massan valmistus. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali. 2010. Kiinteiden lääkemuotojen apuaineet. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali. 2011. Rakeistusprosessit. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali. 2016. Apuaineet lääkekehityksessä. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali. 2017. Tabletin puristus. Osa 2. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali. 2019. Tabletin puristus. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen ohje. 2016. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen ohje. 2018. Ei julkinen.

Yrityksen sisäinen ohje. 2019. Ei julkinen.