

JATKUVATOIMINEN LÄÄKEVALMISTUS JA VIIPYMÄAIKAJAKAUMA

Hannes Niinikoski

Pro gradu -tutkielma

Proviisorin koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto, Farmasian laitos

Elokuu 2017

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, terveystieteiden tiedekunta

Farmasian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

Farmasian teknologia

NIINIKOSKI HANNES, V: Jatkuvatoiminen lääkevalmistus ja viipymääikajakauma

Pro gradu -tutkielma, 58 s

Ohjaajat: Apulaisprofessori Ossi Korhonen ja nuorempi tutkija Anssi-Pekka Karttunen

Elokuu 2017

Avainsanat: Viipymääikajakauma, Jatkuvatoiminen lääkevalmistus, prosessianalyttiset teknologiat, rotaatiopuristin, suorapuristus, merkkiaineimpulssikoe

Tämä tutkielma koostuu kirjallisesta osasta ja tutkimusosasta. Kirjallisuusosiossa tutkittiin kirjallisuudesta jatkuvatoimista lääkevalmistusta sekä viipymääikajakauman käyttöä sitä selittävänä tekijänä.

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen todettiin olevan toimitusvarmempi, taloudellisempi ja turvallisempi tapa tuottaa lääkkeitä, kuin perinteinen eräkohtainen lääkevalmistus. Kirjallisuuden perusteella erilaisia jatkuvatoimiseen lääkevalmistukseen sopivia laitteistoja ja analyysimenetelmiä löytyy runsaasti, mikä mahdollistaa hyvin monenlaisten materiaalien käsittelyn jatkuvatoimisella lääkevalmistuslinjastolla. Viipymääikajakaumaa pidettiin kirjallisuudessa yhtenä merkittävimmistä jauheen valumista kuvaavista tekijöistä ja sen selvittämisen todettiin olevan välttämätöntä jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen tehokkaan hyödyntämisen kannalta. Viipymääikajakauman määrittelemiseen yleisimmin käytetty menetelmä oli merkkiaineimpulssikoe.

Tutkimusosassa tutkittiin miten eri tabletointiparametrit vaikuttavat jatkuvatoimisen tablettikoneen viipymääikajakaumaan. Käytetty linjasto oli suorapuristuslinjasto, jolla tuotettiin 260 mg painoisia parasetamolitabletteja, joiden parasetamolipitoisuus oli 10 %. Viipymääikajakaumaa tutkittiin merkkiaineimpulssimenetelmällä käyttäen impulssina 3 g parasetamolipiikkiä, jonka aiheuttamaa vastetta tutkittiin valmiista tableteista spektrofotometrillä 243 nm aallonpituudella. Muuttujina kokeessa pidettiin tuotantonopeutta ja tablettikoneen pakkosyöttäjän pyörimisnopeutta. Myös tuotettujen tablettien painonvaihtelut ja vetomurtolujuudet tutkittiin tablettinäytteistä. Viipymääikajakaumasta tarkastelun kohteeksi otettiin keskiviipymääika ja varianssi.

Kasvavan tuotantonopeuden todettiin lyhentävän keskiviipymääikaa ja vähentävän varianssia laitteen sisällä. Suuremman pakkosyöttäjän nopeuden osoitettiin aiheuttavan suuremman varianssin viipymääikoihin, mutta sillä ei todettu olevan merkittävää vaikutusta keskiviipymääikaan. Optimitilanteeksi todettiin mahdollisimman suuri tuotantonopeus ja mahdollisimman pieni pakkosyöttäjän nopeus, mutta sen todettiin myös aiheuttavan suuren painonvaihtelun. Tabletoinnissa tulisikin käyttää pienintä mahdollista pakkosyöttäjän nopeutta, jolla vielä saadaan riittävän pieni painonvaihtelu.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Pharmacy
Master of Science in Pharmacy program
Pharmaceutical technology
NIINIKOSKI HANNES, V: Continuous Tablet Manufacturing and Residence Time Distribution
Master's thesis, 58 p
Supervisors: Associate Professor Ossi Korhonen and Doctoral Student Anssi-Pekka Karttunen
August 2017

Key words: Residence time distribution, continuous tableting, process analytical technologies, rotary press, direct compression, tracer pulse test

This master's thesis consists of two parts. In the first part, a literature review about continuous manufacturing of medicines and the residence time distribution was carried out.

The continuous manufacturing was shown to be safer and more reliable and economical way to produce medicines than the traditional batch based manufacturing. A wide variety of manufacturing and analyzing equipment are available for a continuous manufacturing line. This allows using of continuous manufacturing in processing of materials with different properties. The residence time distribution was shown to be one of the main factors in explaining the material flow in a continuous production line. The most used way to determine the residence time distribution was the tracer pulse test.

In the second part, the effect of the tableting parameters on the residence time distribution of a rotary tablet press was examined. The compression line used was a simple direct compression line which was used to produce 10 % m/m paracetamol tablets with an average weight of 260 g. A tracer pulse test with using a 3 g of paracetamol as a tracer was carried out to determine the residence time distribution of the manufacturing line. The response was detected using off-line spectrophotometer measurement with 243 nm wavelength. The test variables were the feed rate and the force feeder speed. Also, the uniformity of mass and the tensile strength of tablets from every run were examined.

The results show that the increasing feed rate produced shorter residence times and less variance. The increasing force feeder speed produced greater variance in the residence times but did not have significant effect on the mean residence time. The run with the greatest feed rate and the slowest force feeder speed produced the most ideal residence time distribution. However, it did not pass the uniformity of mass test. The results show that the slowest possible feeder speed should be used to get the most ideal residence time distribution but the feeder speed should be fast enough to meet the needs of the feed rate to minimize the mass variance in the tablets.

Esipuhe

Tämä Pro-gradu tutkielma on tehty Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella lukuvuoden 2016 – 2017 aikana. Tahdon kiittää Anssi-Pekka Karttusta ja Ossi Korhosta saamastani ohjauksesta tehdessäni tätä tutkielmaa. Saamani ohjaus on ollut koko projektin ajan rakentavaa, käytännönläheistä ja prosessia eteenpäin vievää.

Kiitos myös Annalle, Maijulle, Reetalle, Ilpolle ja Jarmolle vertaistuesta ja yhteisistä työskentelyhetkistä. Ilman hyvää seuraa kirjoittaminen olisi ollut huomattavasti tuskallisempaa.

Erityiskiitos vaimolleni Vapulle sekä lapsilleni Elealle ja Livialle saamastani ajasta, tuesta ja kannustuksesta tämän kirjoitusprosessin aikana. Ilman teidän ymmärtävää ja kannustavaa asennettanne en olisi tätä työtä saanut valmiiksi.

Kärsämäellä 23.7.2017

Hannes Niinikoski

Lyhenteet ja määritelmät

At-line	Linjastosta erillinen, linjaston läheisyydessä sijaitseva
CSTR	Continuous Stirred Tank Reactor, sekoitussäiliöreaktori
FDA	Food and Drug Administration, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use, myyntilupavaatimuksia harmonisoiva kansainvälinen organisaatio
InGaAs	Indium-Gallium-Arsenidi
In-line	Linjaston sisäinen
LIW	Loss in weight, massan vähenemiseen perustuva
NIR	Near-Infrared, Lähi-infrapuna aallonpituus
Off-line	Linjaston ulkopuolinen, linjastosta etäällä oleva
On-line	Linjaston sisäinen, reaaliaikainen
PAT	Process analytical technology, Prosessianalyttinen teknologia
PCA	Principal component analysis, pääkomponenttianalyysi
PFR	Plug Flow Reactor, Putkireaktori
PLS	Partial least squares, osittainen pienimmän neliösumman menetelmä
Plug flow	Tulppavirtaus
RSD	Relative standard deviation, suhteellinen keskihajonta
RTD	Residence time distribution, viipymäaikajakauma
Varianssi	Keskihajonnan neliö

Sisällys

Esipuhe	4
Lyhenteet ja määritelmät.....	5
1 Kirjallinen osa	8
1.1 Johdanto	8
1.2 Jatkuvatoiminen lääkevalmistus.....	9
1.2.1 Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen edut	10
1.2.2 Jauheiden syöttäminen ja sekoittaminen	12
1.2.3 Rakeistus	13
1.2.4 Tabletointi	19
1.2.5 Tablettien päällystys.....	20
1.2.6 Prosessianalyttiset teknologiat	20
1.2.7 Palautevaikutukseen perustuva ohjausjärjestelmä	21
1.3 Viipymäaikajakauma.....	23
1.3.1 Määrittäminen	25
1.3.2 Merkitys.....	31
1.4 Päätelmät.....	34
2 Tutkimusosa	35
2.1 Materiaalit ja menetelmät.....	35
2.1.1 Näytteiden kerääminen.....	39
2.1.2 Näytteiden analysointi	39
2.1.3 NIR-datan analysointi	40
2.1.4 Tulosten analysointi	41
2.1.5 Jakelutarkkuus ja murtolujuus	41
2.1.6 Muuttujien tilastollinen analyysi.....	42
2.2 Tulokset ja päätelmät	42

2.2.1	Viipymääikajakauma	42
2.2.2	Painonvaihtelu ja murtolujuus	46
2.2.3	Jauhepinnan korkeuden vaikutus viipymääikajakaumaan	47
2.2.4	Viipymääika sekoittajan kanssa.....	48
2.2.5	Jäännösmassat	51
2.2.6	Toistettavuus.....	51
2.3	Johtopäätökset ja pohdinta.....	53
3	Kirjallisuus.....	55

1 Kirjallinen osa

1.1 Johdanto

Vaikka jatkuvatoiminen valmistaminen on ollut jo pitkään käytössä useilla teollisuuden aloilla, on se vasta viime vuosina alkanut tehdä tuloaan lääketeollisuuteen. Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen yleistyminen on kuitenkin melko hidasta ja lääketeollisuudessa on edelleen käytössä lähes yksinomaan perinteinen eräkohtainen valmistustapa (Plumb 2005). Jatkuvatoimisella lääkevalmistuksella uskotaan olevan potentiaalia tuotekehittelyn helpottamiseen, lääketurvallisuuden parantamiseen ja taloudellisempaan lääkevalmistukseen (Allison ym. 2015).

Jatkuvatoimisen valmistamisen hyödyistä johtuen viranomaiset ovat viime vuosina kehittäneet omia ohjeistojaan joustavampaan suuntaan, ja erilaisten lääkevalmistusta säätelevien ohjeistojen, kuten myyntilupavaatimuksia harmonisoivan kansainvälisen organisaation (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) ohjeistojen ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (Food and Drug Administration, FDA) lakien ja asetusten, painotus on jatkuvasti siirtynyt lopputuotteen testaamisen sijasta prosessin ymmärtämiseen ja tuotannon parempaan suunnitteluun (Allison ym. 2015). Näissä ohjeistoissa riskienhallintaan perustuva tieteellinen lähtökohta, jonka mukaisesti jatkuvatoimiset lääkevalmistuslinjastot pyritään kehittämään, nähdään lääkkeiden laatua ja turvallisuutta parantavana tekijänä. Tämä on lisännyt jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen kiinnostavuutta lääketeollisuudessa ja markkinoillekin on tullut joitakin kaupallisia jatkuvatoimisesti valmistettuja lääkkeitä (Challenger 2016).

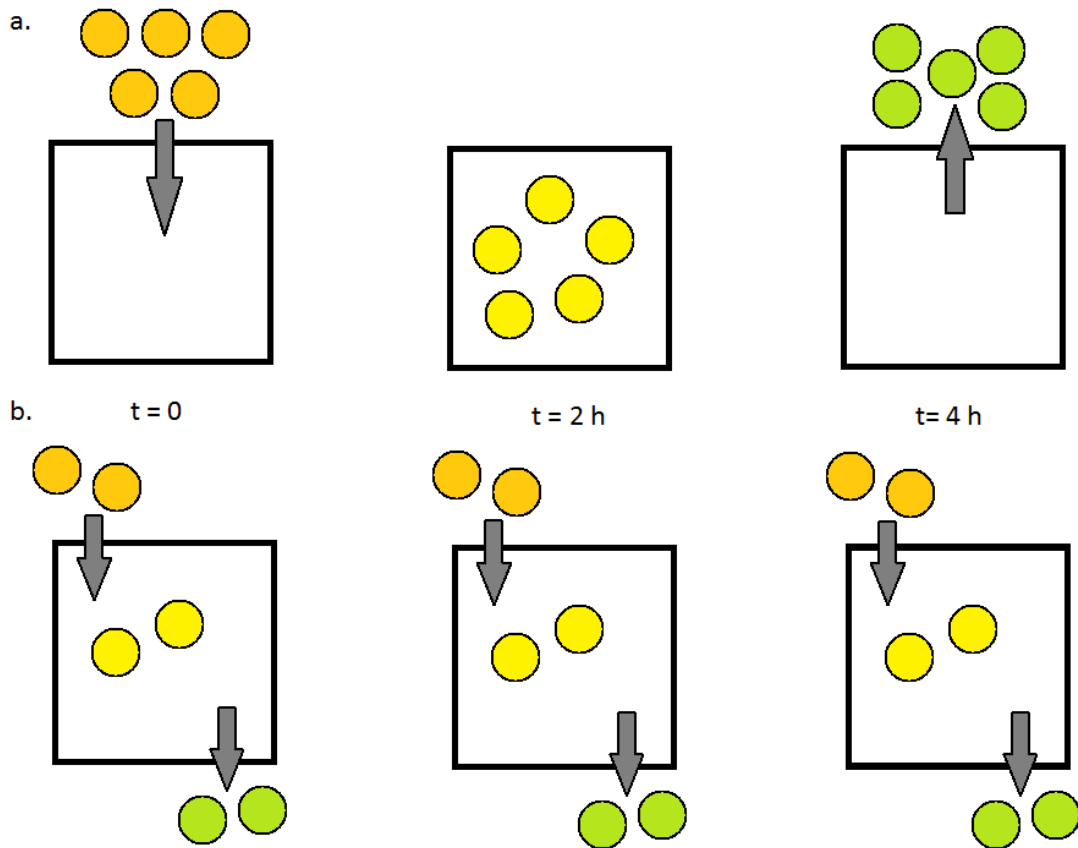
Yksi suurimpia jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen eduista erätoimiseen valmistamiseen nähden on mahdollisuus kerätä hyvin monenlaista valmistuksenaikaista informaatiota valmistusprosessin etenemisestä. Mitattua tietoa voidaan käyttää lisäämään ymmärrystä valmistusprosessin vaiheista ja materiaalin kulkeutumisesta jatkuvatoimisessa laitteistossa. Yksi merkittävimpiä yksittäisiä tekijöitä jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen ymmärtämisen kannalta on viipymäaikajakauma (Engisch ja Muzzio 2016). Jatkuvatoimisen laitteen

viipymäaikajakauman tunteminen mahdollistaa esimerkiksi lääkkeiden raaka-aineiden jäljitettävyyden, lääkkeiden erämäärittelyn, valmistusta simuloivien tietokoneohjelmien luomisen ja valmistusprosessin automatisoinnin.

1.2 Jatkuvatoiminen lääkevalmistus

Kuvassa 1 on esitetty kaaviokuva erätoimisesta ja jatkuvatoimisesta lääkevalmistuksesta. Kuvan 1a kuvaamassa erätoimisessa valmistuksessa kaikki raaka-aineet lisätään yhdellä kertaa valmistuslaitteeseen ja koko lopputuote-erä poistetaan laitteesta valmistusprosessin päätyttyä (Lee ym. 2015). Valmistus voi tapahtua suoraan raaka-aineista valmiiksi tuotteiksi, tai erilaisten välivaiheiden kautta. Esimerkki erätoimisesta valmistamisesta on kolmesta jauhekomponentista valmistettavat tabletit, joiden raaka-aineet laitetaan ensin sekoittimeen. Sekoittumisen jälkeen jauheet siirretään rakeistimeen, josta edelleen rakeistamisen jälkeen tablettikoneelle. Materiaalin siirtäminen laitteelta toiselle tapahtuu aina koko erä kerrallaan.

Kuvan 1b esittämässä jatkuvatoimisessa lääkevalmistuksessa materiaalia syötetään jatkuvasti valmistuslaitteelle, jonka lävitse se virtaa osallistuen samalla valmistusprosessiin ja poistuu valmiina lopputuotteena laitteen toisesta päästä. Yksittäinen laite voi tehdä koko lääkevalmisteen tai jonkin lääkevalmistuksen osaproessin, esimerkiksi rakeistuksen. Useita jatkuvatoimisia laitteita voidaan myös asentaa peräkkäin linjastoksi, jonka läpi materiaali jatkuvasti virtaa. Materiaalin kuljettaminen laitteiston eri osien välillä voi tapahtua passiivisesti painovoiman avulla tai erilaisten kuljettimien avulla.



Kuva 1 Kaaviokuva a. erätoimisesta ja b. jatkuvatoimisesta lääkevalmistuksesta. (Mukaiiltu Lee ym. 2015)

1.2.1 Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen edut

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston merkittävimpiä etuja on helppo tuotantomäärien kasvattaminen verrattuna eräkohtaiseen lääkevalmistukseen (Lee ym. 2015). Eräkohtaisessa valmistuksessa eräkoon kasvattaminen tehdään kaikkien prosessien mittakaavaa muuttamalla, jolloin kaikki laitteet tulee uusia ja koko prosessi validoida uudelleen. Jatkuvatoimisessa valmistamisessa tuotantomäärät ovat joustavia ja teollisenkin mittakaavan laitteistoa voidaan ajaa pienillä volyyymeillä, joten prosessin suunnittelu ja optimointi voidaan tehdä samalla laitteella kuin varsinainen tuotanto. Tämä poistaa usein hankalan laajennusvaiheen lääkkeen tuotekehityksestä, sillä tuotantomäärää voidaan helposti kasvattaa ainoastaan tuotantoaikaa muuttamalla. Tämä nopeuttaa uusien lääkevalmisteiden

tuloa markkinoille, mistä on taloudellista ja terveydellistä hyötyä sekä lääkkeen tuottajalle että sitä tarvitseville kuluttajille (Danzon ym. 2005).

Toinen jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen etu on mahdollisuus suorittaa koko valmistusprosessi alusta loppuun yhdessä paikassa. Erätoimiseen lääkevalmistukseen liittyy usein vaikuttavien aineiden, välituotteiden ja valmiiden lääkevalmisteiden säilyttämistä ja kuljettamista (Lee ym. 2015). Monien erätoimisesti valmistettujen lääkkeiden tuotantoketjut sisältävät useita välivaiheita, jotka tehdään eri tehtaissa ja jopa eri maissa, jolloin puolivalmisteita joudutaan kuljettamaan maasta toiseen ja säilyttämään pitkiäkin aikoja. Jotkut lääkeaineet ja puolivalmisteet ovat huonosti säilyviä tai olosuhdeherkkiä, ja niiden säilyttäminen ja kuljettaminen on kallista. Lisäksi monihaaraiset tuotantoketjut ovat alttiita toimituskatkoksille eri valmistusvaiheissa, mikä voi haitata lopputuotteen valmistamista. Jatkuvatoimisessa valmistuksessa valmistus tehdään jatkuvana linjana ja puolivalmisteita ei tarvitse varastoida eikä kuljettaa paikasta toiseen, mikä parantaa lääkkeiden laatua ja toimitusvarmuutta sekä alentaa kustannuksia.

Lääkkeiden laadunvalvonta on myös eräs jatkuvatoimisen valmistuksen eduista verrattuna eräkohtaiseen valmistukseen (De Beer ym. 2011). Eräkohtaisessa valmistuksessa käytetään yleensä paljon aikaa vievää ja työlästä off-line analytiikkaa, jossa laatuutkimukset tehdään kerätyistä näytteistä kaukana valmistuspaikasta vasta valmistuksen jälkeen. Myöskään valmistusprosessia ei välttämättä täysin ymmärretä, jolloin laatuun ei päästä vaikuttamaan valmistuksen aikana, vaan se joudutaan osoittamaan kokeilla valmistuksen jälkeen. Tällöin laadunvarmistuskokeiden tuloksiin ei voida reagoida prosessimuutoksilla ja suuriakin eriä voidaan joutua hylkäämään. Jatkuvatoimista tuotantolinjaa voidaan tarkkailla erilaisilla mittalaitteilla, mikä lisää ymmärrystä valmistusprosessia kohtaan ja parantaa tuotettavien lääkkeiden laatua ja valmistusprosessin hyötysuhdetta. Näin voidaan varmistaa lopputuotteen laatu reaaliajassa valmistuksen yhteydessä, ja mahdollisiin häiriöihin voidaan reagoida. Mikäli häiriöt ovat niin voimakkaita, ettei niitä voida korjata muuttamalla prosessiparametreja, voidaan lopputuotteet myös hylätä siltä aikaväliltä, jolla häiriö esiintyy ja säilyttää laatuvaatimusten mukaiset lopputuotteet. Tämä vähentää lääkehävikkiä ja parantaa lopputuotteiden laatua.

1.2.2 Jauheiden syöttäminen ja sekoittaminen

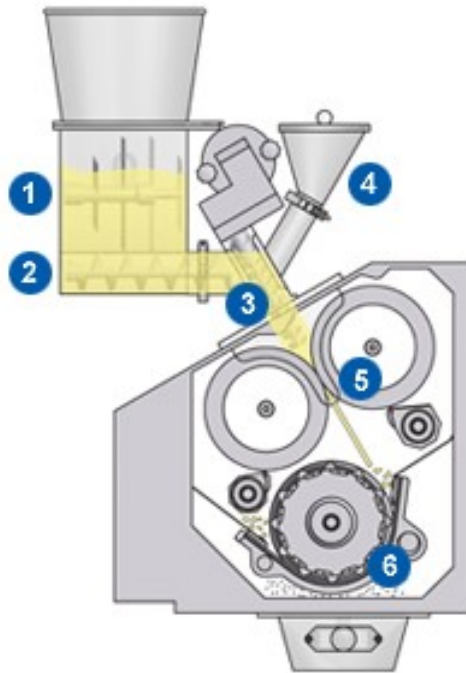
Lääkkeiden valmistaminen alkaa raaka-aineiden syöttämisellä valmistuslaitteistoon. Tablettimuotoisten lääkkeiden raaka-aineena käytetään jauheita, joilla voi olla hyvin erilaiset valumisominaisuudet. Kuitenkin lääkevalmistuksessa on tärkeää, että jauheita voidaan syöttää laitteistolle tasaisesti ja tarkasti (Ervasti ym. 2015, Engisch ja Muzzio 2016). Tämä on mahdollista paljon käytetyillä gravimetrisilla syöttölaitteilla (loss-in-weight feeder, LIW). Syöttölaitteen toiminta perustuu kaksoisruuviin, jossa kaksi vierekkäistä vastakkaiskierteistä ruuvia pyörivät ja kuljettavat jauhetta eteenpäin. Siirtimeen on kiinnitetty jauhesäiliö, jossa pyörivät lavat sekoittavat jauhetta. Sekoittaminen on tarpeen, jotta jauhe valuu tasaisesti syöttöruuveille. Syöttölaite ja jauhesäiliö ovat kiinni vaa'assa, jolla laite seuraa massan muutosta syötön aikana ja säätelee syöttönopeutta vastaamaan sille annettuja tavoitearvoja.

Koska tabletit koostuvat yleensä useammasta kuin yhdestä jauhekomponentista, tarvitaan syöttölaitteiden perään jatkuvatoiminen sekoittaja, jotta eri komponentit saadaan sekoitettua homogeeniseksi jauheseokseksi. Sekoittaminen on kriittinen vaihe useissa lääkevalmistusprosesseissa, kuten aktiivisen aineen sekoittamisessa apuaineisiin tai märkärakeistuksessa (Vanarase ja Muzzio 2011). Tyypillinen jatkuvatoiminen sekoittaja on sylinteri, jonka sisällä on pyörivä sekoitinvarsi, johon on kiinnitetty lapoja (Gao ym. 2011, Ervasti ym. 2015). Lapojen kulmat voivat olla kiinteitä tai säädettäviä, ja ne voivat vaihdella siten, että kaikki lavat siirtävät jauhetta eteenpäin tai osa lavoista takaisin päin. Jauheen takaisinvirtausta aiheuttavat lavat lisäävät sekoittajan sekoitustehoa. Myös sekoitinvarren pyörimisnopeutta voidaan säätää. Mikäli lapojen kulmat ovat jauhetta eteenpäin siirtäviä, nopeuttaa sekoitinvarren pyörimisnopeuden kasvattaminen jauheen kulkeutumisaikaa laitteen lävitse ja sekoitusteho voi vähentyä. Toisaalta lapojen lisääntyvät leikkaavat ja sekoittavat voimat lisäävät laitteen sekoitustehoa pyörimisnopeuden kasvaessa. Lisäksi sekoitustehoon vaikuttaa koko sekoittimen kulma (Portillo ym. 2008). Mikäli laitteen loppupäätä nostetaan alkupäätä ylemmäksi siten, että jauheen passiivinen valuminen laitteen lävitse hidastuu, pysyy jauhe kauemmin sekoittajan sisällä, jolloin sekoittuminen lisääntyy.

1.2.3 Rakeistus

Joillekin formulaatioille voidaan käyttää yksinkertaista suorapuristusmenetelmää, jolloin sekoittajalta jauhe siirretään suoraan tablettikoneelle (Simonaho ym. 2016). Useille materiaaleille tämä menetelmä ei kuitenkaan sovellu, vaan jauheseos vaatii joitakin välikäsitteilyitä, kuten rakeistuksen. Rakeistuksella kasvatetaan jauheen partikkelikokoa, jolloin jauheen valumisominaisuudet, homogeenisuus ja puristuvuusominaisuudet paranevat (Vervaet ja Remon 2005, Mills ja Sinka 2013). Erilaisia jatkuvatoimisissa linjastoissa käytettyjä rakeistusmenetelmiä ovat esimerkiksi rullapuristus, leijupetirakeistus ja kaksoisruuvi-ekstruusio.

Rullapuristuksessa jauhe puristetaan kahden rullan välistä tiiviiksi nauhaksi, joka sitten hienonnetaan myllyllä määrätyn kokoiseksi rakeiksi (Kleinebudde 2004, Vervaet ja Remon 2005). Rullapuristus on jatkuvatoimisen luonteensa vuoksi helppo lisätä jatkuvatoimiseen linjastoon, ja sillä voidaan tuottaa rakeita suurillakin tuotantonopeuksilla kohtuullisen pienellä laitteistolla. Lisäksi se soveltuu rakeistusmenetelmäksi myös kosteusherkille materiaaleille. Rullapuristuksen ongelmana on sen vahva riippuvuus jauheen puristuvuus-ominaisuuksista. Voimakas puristaminen myös heikentää jossain määrin jauheen puristuvuusominaisuuksia, joten rullapuristetuista rakeista saadaan hieman heikompia tabletteja, kuin eri märkärakeistusmenetelmillä tuotetuista rakeista. Puristetun nauhan hienontaminen rakeiksi tuottaa halutun kokoisten rakeiden lisäksi paljon hienoa jauhetta, joka voidaan kierrättää uudelleen rakeistettavaksi. Hienojen partikkeleiden kierrätys voi kuitenkin heikentää rakeiden homogeenisuutta. Kaaviokuva rullapuristuslaitteistosta on esitetty kuvassa 2.

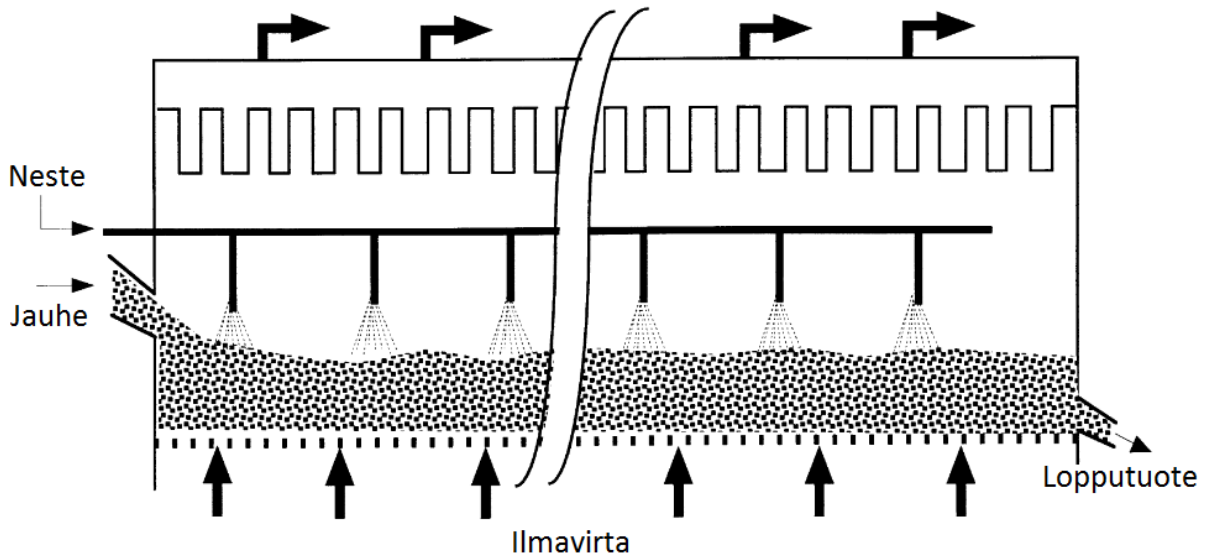


Kuva 2 Kaavakuva rullapuristuslaitteistosta. 1. sekoituslavallinen materiaalisäiliö 2. ruuvikuljetin 3 syöttöruuvi 4. syöttösuppilo pienille materiaalimäärille 5. puristusrullat 6. muodostuneita rakeita hienontava mylly. (Gerteis 2017)

Leijupetirakeistuksessa jauheeseen puhalletaan ilmaa, jolloin jauhe alkaa käyttäytyä nesteen tavoin (Teunou ja Poncelet 2002, Vervaet ja Remon 2005). Tähän nestemäisesti käyttäytyvään jauheeseen sumutetaan nestettä, jolloin neste tarttuu ympäröiviin jauhepartikkeleihin aiheuttaen niiden yhteenliittymisen. Kun riittävästi rakeistusnestettä on sumutettu jauheeseen, lopetetaan sumuttaminen ja muodostuneiden rakeiden annetaan kuivua lämpimässä ilmavirrassa.

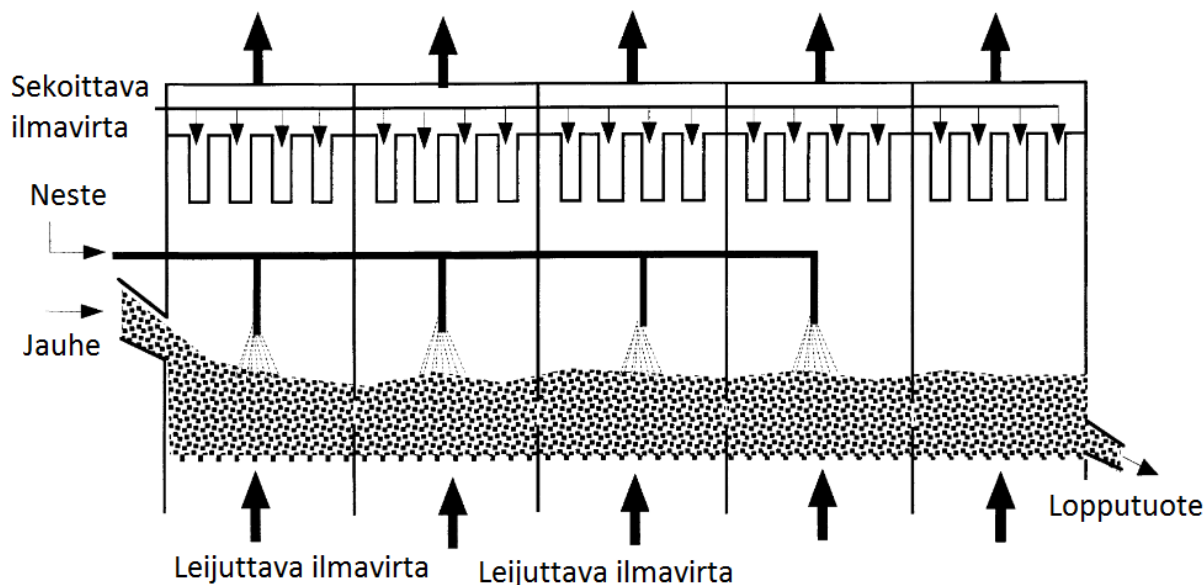
Kemian- ja elintarviketeollisuudessa jatkuvatoimisissa järjestelmissä eniten käytetty leijupetirakeistin on kuvan 3 horisontaalinen leijupetirakeistin, jossa rakeistus ja kuivaus tapahtuvat samanaikaisesti yhdessä pitkittäisessä kammiossa (Teunou ja Poncelet 2002, Vervaet ja Remon 2005). Kammiossa on yksi iso leijupeti, johon jauhetta voidaan syöttää jatkuvasti, ja jossa ilmavirran suuntauksen tai mekaanisen värinän avulla materiaalia siirretään jatkuvasti eteenpäin. Kammion alkupäässä jauheeseen sumutetaan rakeistusnestettä ja kammion loppupäässä rakeet kuivavat kuumassa ilmavirrassa. Kun rakeistus on valmis, rakeet siirtyvät ulos laitteesta sen toisessa päässä. Liian hienot partikkelit voidaan erotella ja

kierrättää ne uudelleen rakeistettaviksi, kuten rullapuristuksessa. Yksikammioisen jatkuvatoimisen leijupetirakeistimen merkittävin heikkous on erittäin suuri koko, sillä kokoa tarvitaan riittävän viipymäajan aikaansaamiseksi laitteistossa. Lisäksi leijupetirakeistuslaitteet eivät sovellu pienen kapasiteetin ajoihin (< 20 kg/h), joten niiden käyttö lääkkeiden tuotekehityksessä on verrattain hankalaa.



Kuva 3 Kaaviokuva yksikammioisesta leijupetirakeistimesta (Kuva: Teunou ja Poncelet 2002)

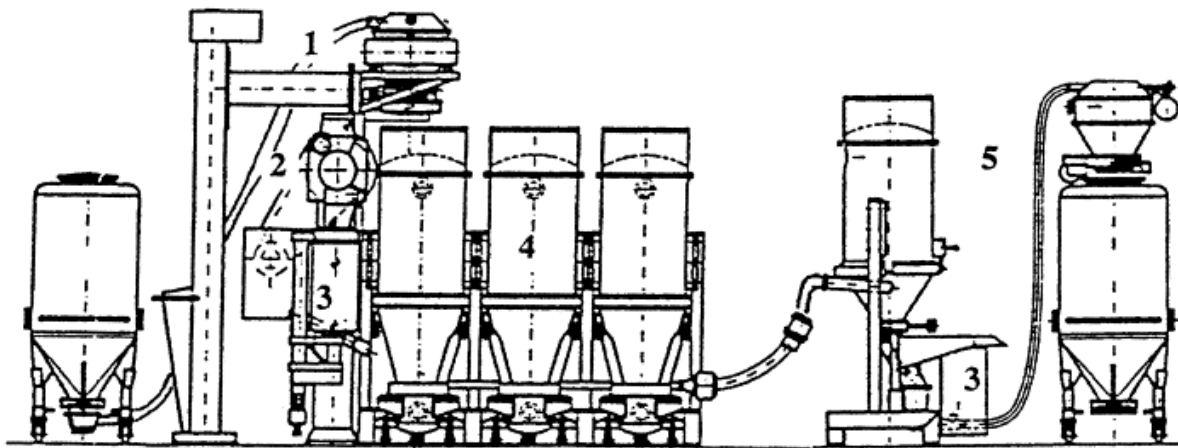
Leijupetirakeistuslaitteiston teoreettista pituutta saadaan lyhennettyä käyttämällä kuvassa 4 esitettyä monikammioista leijupetirakeistinta (Teunou ja Poncelet 2002). Sen toimintaperiaate on samankaltainen kuin yksikammioisen jatkuvatoimisen leijupetirakeistimen, mutta se koostuu useammasta eri kammiosta, joiden välillä materiaali liikkuu kammioiden välisien seinien alalaidassa olevien aukkojen kautta. Ensimmäisissä kammioiden leijutettuun jauheeseen lisätään rakeistusnestettä ja laitteen loppupään kammioiden syntyneet rakeet kuivataan. Tällaisen monikammioisen rakeistimen haittana on sen soveltumattomuus sellaisten jauheiden rakeistukseen, joilla on leveä partikkelikokojakauma, sillä rakeiden siirtyminen kammiosta toiseen riippuu voimakkaasti partikkeleiden koosta ja massasta. Monikammioisellakaan leijupetirakeistimella ei pystytä tuottamaan rakeita pienellä kapasiteeteilla, mikä on ongelmallista lääkkeen tuotekehityksen kannalta.



Kuva 4 Kaaviokuva monikammioisesta leijupetirakeistimesta (Teunou ja Poncelet 2002)

Tuotantokapasiteetiltaan joustavampi jatkuvatoiminen leijupetirakeistin on erätoimisen leijupetirakeistimen kaltainen kammio, jonka pohjalla on reikä materiaalin poistamista varten (Vervaet ja Remon 2005). Alhaaltapäin tuleva ilmavirta riittää leijuttamaan pieniä partikkeleita, mutta partikkelikoon kasvaessa rakeet pääsevät kammion pohjassa sijaitsevasta reiästä ulos. Koska ilmavirta estää liian pienien partikkeleiden poistumisen kammioista, menetelmällä voidaan saavuttaa erittäin säännöllisen kokoisia rakeita. Partikkelikokoa voi myös muuttaa ilmavirran voimakkuutta säätämällä.

Yksi lähestymistapa jatkuvatoimiseen rakeistukseen on näennäisjatkuvatoiminen rakeistuslinjasto, jossa high shear -rakeistimeen on liitetty monikammioinen leijupetikuivain (Leuenberger 2001). Tällainen linjasto ei ole varsinaisesti jatkuvatoiminen, vaan sen läpi kulkee useita pieniä eriä. Laite on kuitenkin mahdollista liittää jatkuvatoimiseen linjastoon ja automatisoitavissa, kuten puhtaasti jatkuvatoimiset linjaston osat. Näennäisjatkuvatoimisen rakeistus- ja kuivauslinjaston etuja ovat sen soveltuvuus sekä pieniin että isoihin tuotantonopeuksiin ja mahdollisuus rakeistaa myös lämpöherkkiä jauheita. Näennäisjatkuvatoiminen rakeistin on esitetty kuvassa 5.

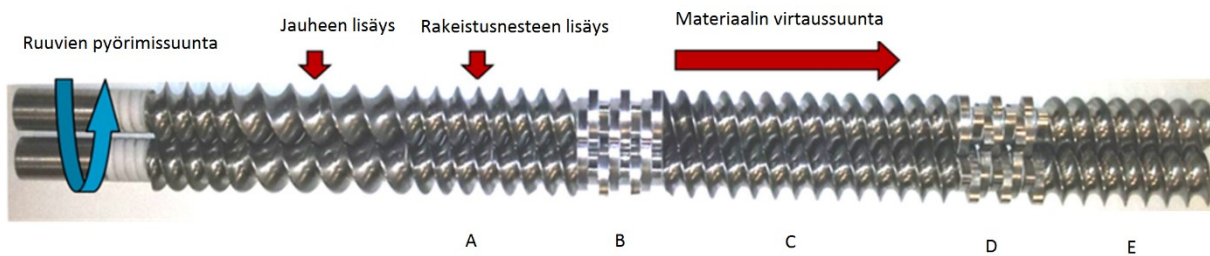


Kuva 5 Glatt näennäisjatkuvatoiminen rakeistuslinjasto. 1. jauheen siirrin 2. high shear -sekoitin 3. seulontalaitteet kuivalle ja märkärakeistetulle materiaalille 4. kolmikammioinen leijupetikuivain 5. lopputuotteen siirrin. (Kuva: Leuenberger 2001)

Yhtenä vaihtoehtona märkärakeistukselle voidaan pitää myös jatkuvatoimista kuumasularakeistusta (hot-melt granulation) (Walker ym. 2005). Kuumasularakeistuksessa käytettävä materiaali sulatetaan tai siihen lisätään sulaa apuainetta, jolloin sula materiaali tarttuu ympäröiviin kiinteisiin jauhepartikkeleihin ja liittyy ne yhteen. Kun sula aines jäähdytetään kiinteään olomuotoon, muodostuu yhteen liittyneistä jauhepartikkeleista kiinteitä rakeita. Kuumasularakeistus voidaan tehdä leijupetirakeistimella tai kaksoisruuvieksruuderilla (Walker ym. 2005, Weatherley ym. 2013). Leijupedillä kuumasularakeistus tapahtuu samalla tavalla kuin aikaisemmin tässä luvussa kuvattu märkärakeistus, mutta vesipohjaisen rakeistusnesteen sijasta käytetään sulaa apuainetta. Kun jauhe on rakeistunut riittävästi, kiinteytetään sula apuaine jäädyttämällä.

Kaksoisruuviekstruuderin on toimintaperiaatteeltaan kaksoisruuvikuljetinta muistuttava jatkuvatoiminen rakeistuslaite, jota käytetään tyypillisesti kuumasularakeistukseen, joskin se soveltuu myös märkärakeistukseen. Ekstruuderin ruuveissa on erilaisia elementtejä, jotka kuljettavat, sekoittavat tai vaivaavat materiaalia (Van Melkebeke ym. 2006, Thompson 2015). Kun rakeistusneste tai sula materiaali on lisätty rakeistettavan jauheen joukkoon, kuljettavat ruuvielementit lähtevät viemään materiaalia eteenpäin rakeistimen sisällä. Tyypillisesti rakeistettava jauhe kulkee ensin vaivaavien ruuvielementtien läpi, jotka tiivistävät jauhepartikkeleita rakeiksi. Sekoittavat ruuvielementit sitten sekoittavat materiaalia ja hienontavat muodostuneita partikkeleita pienemmiksi. Myös kuljettavilla ruuvielementeillä

voi olla rakeistettavaa materiaalia sekoittavia sekä rakeita muodostavia ja murskaavia vaikutuksia. Lopulta kuljettavat elementit siirtävät rakeistetun materiaalin ulos laitteen toisesta päästä. Ruuvielementtejä on myös mahdollista vaihtaa, mikä vaikuttaa muodostuvien rakeiden kokoon ja ominaisuuksiin. Joidenkin tavallisten ruuvielementtien merkityksiä on esitetty kuvassa 6.



Kuva 6 Kaksoisruuviekstruuderin ruuvit ja eri ruuvikomponenttien merkitykset (A-E). A. Siirtävä elementti: materiaalin siirtäminen ja rakeistusnesteen sekoitus jauheeseen B. Vaivaava elementti: jauheen tiivistyminen ja rakeiden pilkkoutuminen C. Siirtävä elementti: rakeiden muodostumien ja pilkkoutuminen D. Sekoittava elementti: rakeiden tiivistyminen ja pilkkoutuminen E. Siirtävä elementti: rakeiden pilkkoutuminen säännöllisen kokoisiksi ja rakeiden poistaminen laitteistosta. (Dhenge ym. 2012)

Kuumasularakeistuksen etu märkärakeistukseen nähden on sen soveltuvuus myös kosteusherkille materiaaleille (Walker ym. 2005, Weatherley ym. 2013). Lisäksi märkärakeistuksessa nesteen haihduttaminen rakeista voi aiheuttaa huokoisia ja heikkoja rakeita, joiden jatkokäsittely on hankalaa. Kuumasularakeistuksessa ei nestettä tarvitse haihduttaa, mikä parantaa rakeiden laatua ja säästää energiaa. Lisäksi lämpötilaa ja rakeistuksessa käytettäviä apuaineita muuttamalla voidaan mahdollisesti vaikuttaa lääkevalmisteen dissoluutioprosessiin. Käyttämällä rakeistukseen sulaa hydrofobista apuainetta, kuten steariinihappoa tai triglyserideja, voidaan saavuttaa pitkitetyksi lääkeainetta vapauttavia rakeita. Niukkaliukoisten lääkkeiden liukoisuuden parantamiseksi voidaan lääkeaine amorfisoida kaksoisruuviekstruuderilla ja stabiloida amorfisen lääkeaine sitovien polymeerien avulla. Myös hydrofiiliset apuaineet, kuten polyetyleeniglykoli, voivat nopeuttaa dissoluutiota jonkin verran. Kuumasularakeistuksen huono puoli on sen soveltumattomuus lämpöherkkien materiaalien käsittelyyn.

1.2.4 Tabletointi

Rakeistamisen jälkeen on vielä mahdollista sekoittaa materiaaliin tabletointi- ja valumisominaisuuksia parantavaa apuainetta, kuten magnesiumstearaattia (Zuurman ym. 1999, Jarvinen ym. 2013b). Näiden liukuaineiden tarkoitus on estää tabletoitavan materiaalin tarttuminen tablettimuotteihin ja -painimiin. Liukuaineiden lisäämisen jälkeen jauhe syötetään tablettikoneelle, jossa siitä puristetaan tabletteja (Sinka ym. 2009, Boukovala ym. 2012, Mills ja Sinka 2013). Jatkuvatoimisessa tablettivalmistuksessa tabletointiin käytetään rotaatiopuristinta, joka koostuu syöttösuppilosta, pakkosyöttäjästä ja rotaatiopuristimesta. Jauhetta syötetään jatkuvasti syöttösuppiloon, josta se valuu painovoiman avulla pakkosyöttäjään. Tablettikoneen pakkosyöttäjässä pyörivät lavat kuljettavat jauhetta tablettimuotille, jotka täyttyvät painovoiman avulla. Pakkosyöttäjän lapojen työntövoima ja tablettikoneen alapainimen laskeutumisen aiheuttama imu avustavat muottien täyttymistä. Muotit täytetään ensin hieman yli, minkä jälkeen alapainimen korkeudella säädetään sopiva täyttösyvyys. Erillinen lapa poistaa ylimääräisen jauheen muotista, jolloin jokaiseen muottiin täytyy säännöllinen määrä jauhetta ja tablettien massanvaihtelu säilyy pienenä. Muottiin jääneestä jauheesta puristetaan tabletti tablettikoneen alapainimen ja yläpainimen välissä. Alapainin työntää valmiin tabletin ulos muotista, minkä jälkeen muotti täytetään uudelleen.

Tablettien massavaihtelun ja yhdenmukaisen laadun kannalta tabletoinnin kriittisin vaihe on tablettimuottien täytyminen (Mendez ym. 2010, Mendez ym. 2012). Muottien täyttymiseen vaikuttaa ennen kaikkea pakkosyöttäjän muotoilu ja toimintanopeus sekä jauheen valumisominaisuudet. Pyörivät lavat aiheuttavat leikkaavia ja sekoittavia voimia varsinkin suurilla pyörimisnopeuksilla, mikä voi pilkkoa rakeita ja vaikuttaa jauheen valumisominaisuuksiin ja homogeenisuuteen. Pakkosyöttäjä voi myös aiheuttaa liukuaineen liiallista sekoittumista jauhemassaan, mikä voi heikentää tablettien murtolujuutta. Leikkaavien voimien vaikutus riippuu paljon käsiteltävän materiaalin ominaisuuksista, joten pakkosyöttäjän muotoilu ja lapojen pyörimisnopeus on syytä säätää kulloinkin käsiteltävälle materiaalille sopivaksi käyttäen pienintä riittävää pyörimisnopeutta.

1.2.5 Tablettien päällystys

Valmiille tableteille on mahdollista tehdä jatkokäsittelyjä, kuten päällystys (Andersson ym. 1999, Cerea ym. 2004, Suzzi ym. 2012). Päällystyksellä voidaan saavuttaa erilaisia etuja, kuten pahan maun estyminen, lääkeaineen suojaus valolta tai vatsahapoilta tai tabletin nielaisemisen helpottuminen. Tablettien päällystyksessä muodostetaan ohut kalvokerros tabletin päälle. Yleensä päällyste on veteen sekoitettu polymeeri, joka ruiskutetaan tablettien pinnalle, minkä jälkeen vesi haihdutetaan.

Tablettien päällystykseen käytetty laite on kokonaan rei'itetty sylinterin muotoinen rumpu, jonka läpi kuivaava ilmavirta pääsee virtaamaan tehokkaasti (Suzzi ym. 2012). Päällystysneste ruiskutetaan rumpuun nestemäisen dispersion sumutukseen suunnitelluilla kaksikomponenttiruiskuilla, joilla saadaan tarkasti säädelyä pisarakokoa.

1.2.6 Prosessianalyttiset teknologiat

Kaikkia edellä kuvattuja jatkuvatoimisen linjaston osia on mahdollista seurata prosessianalyttisillä teknologioilla (process analytical technologies, PAT) (Lee ym. 2015). Tämä tarkoittaa teknologioita, joilla voidaan tuottaa prosessin seurannan ja -hallinnan kannalta tärkeää tietoa reaaliajassa. PAT työkalut ovat lääkkeiden laadun kannalta tärkeä osa jatkuvatoimista lääkevalmistusta, sillä seurannalla voidaan varmistaa, että valmistusmenetelmä tuottaa jatkuvasti lopputuotetta, joka on yhdenmukaista ja täyttää sille asetetut vaatimukset. Erilaisia PAT-välineitä voivat olla esimerkiksi lähi-infrapuna- (Near Infrared, NIR) ja Raman-spektroskopian sovellutukset tai lämpötilan, paineen tai kosteuden mittaamiseen käytettävät laitteet (Hinz 2006).

NIR- ja Raman-spektroskopian erilaiset sovellutukset ovat osoittautuneet useissa tutkimuksissa nopeiksi ja tarkoiksi mittausmenetelmiksi, mikä on lisännyt niiden PAT käyttöä (Aaltonen ym. 2008). NIR-spektrometri on yleisimmin käytössä oleva spektroskopinen menetelmä kiinteiden lääkevalmisteiden jatkuvatoimisessa valmistamisessa. NIR:n etuna on

soveltuvuus hyvin monenlaisiin käyttötarkoituksiin (Luypaert ym. 2007, Jamrogiewicz 2012). Sillä voidaan tehdä kvalitatiivisia kokeita, kuten materiaalin tunnistus, tai tablettivalmistukseen liittyviä kvantitatiivisia kokeita, kuten puristusvoiman, dissoluutionopeuden, lujuuden, kosteuspitoisuuden tai aktiivisen aineen konsentraation mittauksia. Sen käytön houkuttelevuutta in-line ja on-line mittauksiin lisää myös mahdollisuus mittaamiseen suoraan materiaaliavirrasta, jolloin näytteen valmistamiselle ei ole tarvetta, eikä materiaalia häviä mittaamisen yhteydessä.

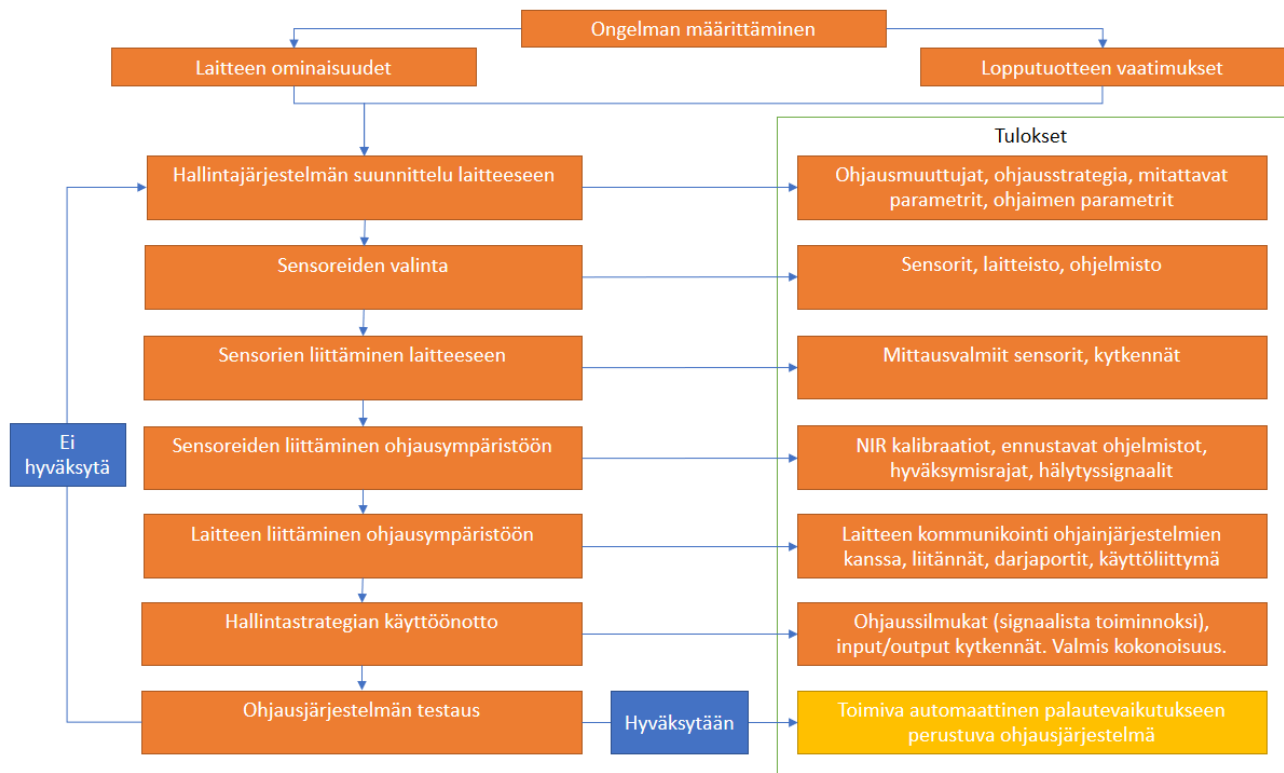
NIR-spektroskopian käytön yleisyydestä kertoo sen useat kirjallisuudesta löytyvät käyttökohteet. NIR-antureita on käytetty mittaamaan jauheen aktiivisen aineen konsentraatiota erilaisissa jatkuvatoimisissa laitteissa (Martinez ym. 2013, Jarvinen ym. 2013a). Martinez ym. (2013) ovat osoittaneet NIR:n soveltuvuuden jatkuvatoimisen jauheen lääkeainepitoisuuden mittaamiseen jatkuvatoimisen sekoittajan yhteydessä. Chablani ym. (2011) ovat tutkineet NIR:n soveltuvuutta kosteuden mittaukseen jatkuvatoimisen kaksoisruuvirakeistuksen ja leijupetikuivauksen yhteydessä. Ward ym. (2013) raportoivat tablettikoneen pakkosyöttäjään asennetusta NIR-anturista, jolla mitattiin aktiivisen aineen pitoisuutta jauheesta. Pawar ym. (2016) loivat mallin, jolla valmiista tabletista tehdyllä NIR-mittauksella voitiin ennustaa tablettien dissoluutioprofiileja.

1.2.7 Palautevaikutukseen perustuva ohjausjärjestelmä

PAT:n tarkoitus on lisätä ymmärrystä prosessia kohtaan, mikä johtaa parempaan lopputuotteeseen (Hinz 2006). Mittaustuloksien perusteella voidaan selvittää valmistusmenetelmän kriittisiä virhelähteitä ja ennustaa eri prosessiparametrien vaikutuksia tuotteen laatuun luotettavasti ja tarkasti. PAT menetelmiä ei ole kuitenkaan tarkoitettu ainoastaan seurantaan, vaan se mahdollistaa myös reagoinnin mahdollisiin häiriöihin linjastolla, jolloin häiriöistä huolimatta voidaan saavuttaa jatkuvasti yhdenmukaista ja laadukasta lopputuotetta.

Prosessin seurannan tavoitteena ja reagoivan valmistamisen ideaalina voidaan pitää automaattista palautevaikutukseen perustuvaa prosessinohjausjärjestelmää (Singh ym. 2014). Automaattisen ohjausjärjestelmän luominen vaatii laajaa PAT-, ohjelmisto- ja

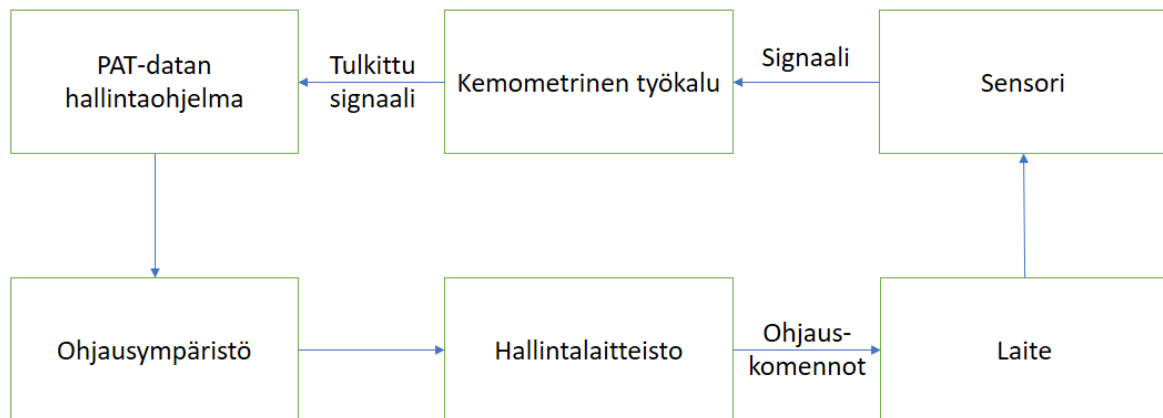
tiedonkäsittelyosaamista, sillä järjestelmässä jokaiselle anturille annetaan tavoitearvot, jotka pyritään prosessin ohjauksella saavuttamaan. Ajon aikana järjestelmä seuraa mittaustuloksia jatkuvasti ja tutkii reaaliajassa mihin suuntaan eri prosessiparametreja tulee muuttaa, jotta jokaisen anturin mittaustulos saadaan hyväksyttäviin rajoihin. Analyysien perusteella järjestelmä luo automaattisesti komentoja eri prosessimuuttujien korjaamiseksi, mikä mahdollistaa ympärivuorokautisen automaattisen toiminnan ilman valvontaa. Järjestelmä voi myös varoittaa, mikäli jokin mittaustulos ei ole hyväksyttävissä rajoissa, jolloin lopputuotetta voidaan hylätä tietyltä aikaväliltä. Palautevaikutukseen perustuvan ohjausjärjestelmän luominen on esitetty kuvassa 7.



Kuva 7: Kaaviokuva palautevaikutukseen perustuvan prosessinohjausjärjestelmän suunnittelusta (Singh ym. 2014).

Kuvassa 8 on esitetty tiedon kulkeutuminen palautevaikutukseen perustuvassa ohjausjärjestelmässä kaaviokuvana. Tietoa kerätään jatkuvasti sensorilla, jonka keräämää tietoa tulkitaan kemometrisella työkalulla (Singh ym. 2015). Tiedon tulkitsemiseen käytetään esimerkiksi reaaliaikaista PLS-monimuuttuja-analyysia. Tulkittu signaali lähetetään PAT-datan käsittelyohjelmaan, joka tallentaa jatkuvasti linjastolta kerätyn tulkitun informaation ja

sensorin tuottaman raakadatan. Ohjausympäristössä luodaan PAT-datan hallintaohjelmalta saadun informaation perusteella komentoja laitteen hallintalaitteistolle, joka taas muuttaa ne laitteen ohjauksen ohjauksen ohjauksiksi. Ohjauksen ohjaukset aiheuttavat muutoksen valmistusprosessissa, joka havaitaan sensorin avulla. Ohjausympäristö saa siis antamiensa komentojen seurauksena järjestelmästä palautteen, jonka perusteella annetaan uusia komentoja.



Kuva 8 Kaaviokuva tiedon kulkeutumisesta palautevaikutukseen perustuvassa ohjausjärjestelmässä (Singh ym. 2015)

1.3 Viipymäaikajakauma

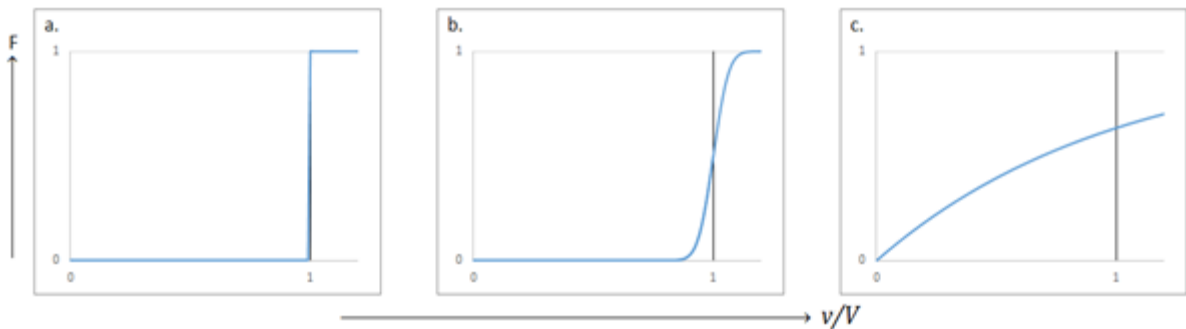
Matemaattisesti voidaan olettaa, että jauheen virratessa esimerkiksi jatkuvatoimisen sekoittajan lävitse yksittäiset partikkelit kulkeutuvat sen läpi yhtä nopeasti samoja reittejä, jolloin ne tulevat lähtöjärjestyksessään ulos sekoittajasta, tai eri nopeuksilla ja eri reittejä, jolloin partikkeleiden viipymäaika laitteen sisällä vaihtelee ja jauhe sekoittuu (Danckwerts 1953). Mikäli tällaiseen sekoittajaan syötetty materiaali vaihdetaan äkillisesti toisenlaiseksi, muutoksen ilmeneminen lopputuotteessa riippuu materiaalin sekoittumisesta laitteessa.

Ajatellaan, että jatkuvatoimiseen sekoittajaan, jonka tilavuus on V , syötetään jatkuvasti valkoista jauhetta nopeudella v . (Danckwerts 1953). Mikäli jauheen väri muutetaan äkillisesti punaiseksi, ja aletaan tarkastella ulosvirtaavasta jauheesta punaisen jauheen osuutta $F(\theta)$ siitä ajan hetkestä, jolloin muutos tapahtui laitteen alkupäässä, voidaan fraktiosta piirtää kuvaaja

$F(\theta)$ vs. v/V (myöhemmin F -kuvaaja). Tällaisia kuvaajia on esitetty kuvassa 9. Kuvassa 9a jauhe on täysin sekoittumaton ja väri vaihtuu välittömästi, kun ulosvirranneen jauheen määrä ylittää sekoittajan tilavuuden. Kuva 9b esittää jauhetta, jossa tapahtuu hieman pitkittäistä sekoittumista, jolloin jauheen väri vaihtuu liukuvasti. Kuvassa 9c on täydellisesti sekoittuva jauhe, jonka värinmuutoskuvaaja noudattaa kaavan 1 mukaista yhtälöä.

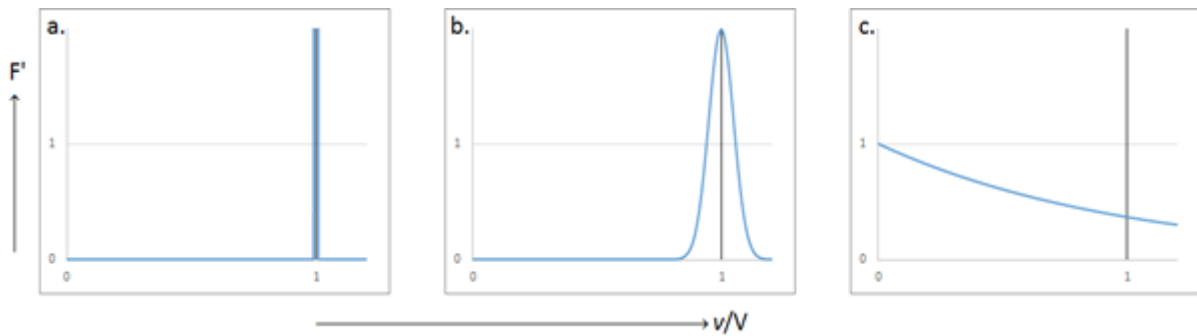
$$F(\theta) = 1 - e^{-\frac{v}{V}} \quad (1)$$

Tällaisessa jauheessa sekoittajaan lisätty erivärinen jauhe sekoittuu välittömästi koko sekoittajan tilavuuteen. Käytännössä kuvien 9a ja 9c kuvaajien kaltaista virtausta ei tapahdu jauheilla, vaan jauhefraktiota kuvaava kuvaaja on käytännössä aina kuvan 9b kaltainen liukuva muutos.



Kuva 9 $F(\theta)/(v/V)$ kuvaajia: a. plug flow b. pitkittäistä sekoittumista c. täydellisesti sekoittuva jauhe. (Danckwerts 1953)

Kun F -kuvaaja derivoidaan, saadaan punaisen jauheen fraktion muutosnopeus kullakin ajan hetkellä (Gao ym. 2012, Engisch ja Muzzio 2016). Käytännössä tämä tarkoittaa kuvaajaa, joka esittää yksittäisen ajan hetkellä 0 laitteeseen syötetyn partikkelin todennäköisyyttä poistua laitteesta ajan hetkellä θ . Tätä kuvaajaa kutsutaan viipymäaikaumaksi, $E(\theta)$. Kuvassa 10 on esitetty kuvan 9 kuvaajia vastaavat viipymäaikaumakäyriä.



Kuva 10 F-kuvaajien derivaattafunktiot a. plug flow b. pitkittäistä sekoittumista c. täydellisesti sekoittuva jauhe

Viipymäaikajakauman kuvaajasta voidaan laskea useita sekoittajan ominaisuuksia kuvaavia arvoja (Engisch ja Muzzio 2016). Näistä arvoista tässä työssä keskitytään keskiviipymäaikaan ja varianssiin. Keskiviipymäajalla tarkoitetaan sitä aikaa, joka yksittäiseltä jauhepartikkelilta keskimäärin kestää kulkea jatkuvatoimisen laitteen läpi. Varianssilla, eli keskihajonnan neliöllä, puolestaan kuvataan sitä hajontaa, minkä kyseinen laite aiheuttaa yksittäisten partikkeleiden viipymäaikoihin.

1.3.1 Määrittäminen

Jatkuvatoimisen laitteen viipymäaikajakauma voidaan määrittää kahdella eri menetelmällä (Engisch ja Muzzio 2016). Edellisessä luvussa kuvattu värin muutos on hyvä esimerkki askelmuutosmenetelmästä, jossa viipymäaikajakaumaa tutkitaan muuttamalla laitteen sisään virtaavaa jauhetta pysyvästi jollakin helposti havainnoitavalla tavalla. Muutos voidaan tehdä esimerkiksi syöttäen merkkiainetta jatkuvasti tietyllä nopeudella jauhemassaan ja muuttamalla sen syöttönopeutta äkillisesti. Vasteena tutkitaan merkkiaineen konsentraation muutosta laitteen loppupäässä. Askelmuutosmenetelmän aiheuttama vaste on kuvan 9b muotoinen liukuva muutos kahden eri pitoisuuden välillä, mutta sen x-akselin yksikkönä on aika ja y-akselin yksikkönä merkkiaineen konsentraatio. Konsentraatio saadaan muutettua fraktioksi, eli F-kuvaajaksi, normalisoimalla kuvaaja kaavan 2 mukaan siten, että merkkiaineen loppupitoisuus on 1 ja alkupitoisuus 0.

$$F(t) = \frac{C(t) - C(\text{alku})}{C(\text{loppu})} \quad (2)$$

Toinen menetelmä viipymäaikajakauman tutkimiselle on merkkiaineimpulssikoe, jossa jatkuvatoimiseen laitteen alkupäähän lisätään yksittäinen merkkiaineipiikki (Engisch ja Muzzio 2016). Merkkiaineimpulssin aiheuttama vaste on kuvan 10b mukainen askelmuutoksen derivaattafunktion kuvaajan, eli viipymäaikajakauman, kaltainen piikki, jonka pinta-ala vastaa impulssina lisätyn merkkiaineen määrää. Merkkiaineimpulssikokeen kuvaaja saadaan siis muutettua viipymäaikajakaumaksi, $E(t)$, kun se normalisoidaan kaavan 3 mukaisesti.

$$E(t) = \frac{C(t)}{\int_0^{\infty} C(t)dt} \quad (3)$$

Kuten jo kappaleessa 2.1. on todettu, viipymäaikajakauma on F-kuvaajan derivaattafunktion kuvaaja. Jotta näillä kahdella menetelmällä saadut tulokset saadaan vertailukelpoisiksi, voidaan F-kuvaaja muuttaa viipymäaikajakaumaksi derivoimalla se (Engisch ja Muzzio 2016). Viipymäaikajakauman ja F-kuvaajan suhdetta voidaankin kuvata kaavoilla 4 ja 5.

$$E(t) = \frac{DF(t)}{dt} \quad (4)$$

$$F(t) = \int_0^t E(t)dt \quad (5)$$

Viipymäaikajakaumasta saadaan edelleen laskettua partikkeleiden keskiviipymäaika (τ) ja viipymäaikojen varianssi (σ^2) kaavoilla 6 ja 7.

$$\tau = \int_0^{\infty} tE(t) dt \quad (6)$$

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (t - \tau)^2 E(t) dt \quad (7)$$

Viipymääikajakaumaa tutkitaan usein tuotantolinjan kokoonpanon ja eri prosessiparametrien funktiona (Cullen ym. 2015). Esimerkiksi jatkuvatoimisen sekoittajan sekoitinvarren pyörimisnopeus vaikuttaa laitteen viipymääikajakaumaan, joten viipymääikajakaumaa on tarpeellista tutkia eri pyörimisnopeuksilla. Muita mahdollisia sekoittajan viipymääikajakaumaan vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi jauheen syöttönopeus ja sekoittimen lapojen kulmat. Viipymääikajakauma riippuu myös voimakkaasti käsiteltävän materiaalin valuvuusominaisuuksista, joten yhdellä jauheseoksella määritettyä viipymääikajakaumaa ei voida yleistää koskemaan kaikkia jauheseoksia (Engisch ja Muzzio 2016). Tästä syystä viipymääikajakauman määrittämisessä käytettävän merkkiaineen laatu ja määrä tulee olla sellainen, että massan käyttäytyminen laitteistossa säilyy muuttumattomana lisäyksen jälkeen.

Viipymääikajakauman määrittämisessä käytettävän merkkiaineen konsentraatiomuutokset voidaan havaita jatkuvatoimisella spektroskooppisella mittauksella (on-line) tai keräämällä näytteitä epäjatkuvatoimiseen mittaukseen (off-line) (Engisch ja Muzzio 2016). Molemmissa tapauksissa merkkiaineen pitoisuuden tulee olla helposti ja luotettavasti mitattavissa käytettävällä laitteistolla.

Erilaisten jatkuvatoimisten laitteiden viipymääikajakaumien määrittämiä löytyy kirjallisuudesta useita. Reitz ym. (2013) tutkivat kaksoisruuviekstruuderin viipymääikajakaumaa merkkiaineimpulssikokeella käyttäen teofylliiniä merkkiaineena. Tutkimuksissa havaittiin, että materiaalin syöttönopeus, ruuvien pyörimisnopeus ja käytettävä materiaali vaikuttivat laitteen viipymääikajakaumaan. Mangal ja Kleinebudde (2017) tutkivat rullapuristimen viipymääikajakaumaa eri parametreilla. Heidän tutkimuksessaan merkkiaineena käytettiin punaista rautaoksidia, jonka pitoisuuden muutoksen aiheuttamaa värin muutosta havainnoitiin korkearesoluutioisella kameralla. Suurempi myllyn pyörimisnopeus johti tutkimuksessa lyhentyneisiin viipymääikoihin, kun taas suuremmat puristusvoimat yleensä pidensivät viipymääikoja.

Viipymääajan määrittämiseen voidaan käyttää kokeellisen määrittämisen lisäksi erilaisia matemaattisia malleja, joilla viipymääikajakaumaa voidaan arvioida (Gao ym. 2012). Nestemäisille materiaaleille on luotu useita erilaisia matemaattisia malleja, joilla kuvataan nesteen virtaamista jatkuvatoimisessa laitteistossa. Koska jauheen voidaan olettaa käyttäytyvän valuessaan nesteen tavoin, voidaan näitä malleja soveltaa myös jauhemaisille

materiaaleille. Yksi ensimmäisistä ja yksinkertaisimmista malleista on CSTR (sekoitussäiliöreaktori, Continuous Stirred Tank Reactor) ja PFR (Putkireaktori, Plug Flow Reactor) -malli. Siinä nesteen ajatellaan käyttäytyvän jatkuvatoimisessa laitteistossa joko täydellisesti sekoittuen (kuva 9c), kuten sekoitussäiliöreaktorissa, tai ilman aksiaalista sekoittumista (kuva 9a), kuten putkireaktorissa.

Käytännössä virtaus laitteistoissa on jotakin näiden kahden ääripään välistä (Gao ym. 2012). Tästä syystä on luotu erilaisia malleja, joilla kuvataan käytännön sekoittumisen epäihanteellista luonnetta. Yksi käytetyimpiä malleja on CSTR-sarjamalli, jossa kaikkien laitteiden ajatellaan käyttäytyvän kuten monta sekoitussäiliöreaktoria peräkkäin asetettuna. Tässä mallissa keskiviipymäaika, τ , voidaan kuvata kaavan 8 avulla

$$\tau = \frac{NV_0}{F}, \quad (8)$$

missä:

N = reaktorien lukumäärä

V_0 = yksittäisen reaktorin tilavuus

F = tilavuudellinen virtausnopeus.

CSTR-sarjamallissa dimensiotonta viipymäaikajakaumaa $E(\theta)$ voidaan kuvata kaavan 9 avulla seuraavasti:

$$E(\theta) = \frac{N(N\theta)^{N-1}}{(N-1)!} * e^{-N\theta}, \quad (9)$$

missä:

N = reaktorien lukumäärä

θ = dimensioton aika = t/τ

CSTR-sarjamallissa viipymäaikajakauman ihanteellisuutta kuvastaa siis kuvitteellisten reaktorien lukumäärä (Gao ym. 2012). Suurella reaktorien lukumäärällä viipymäaikajakauma

on putkireaktorin viipymäaikajakauman kaltainen ja pienellä lukumäärällä sekoitussäiliöreaktorin kaltainen. Jatkuvatoimisille laitteille viipymäaikajakaumat ovat usein epäsymmetrisiä piikkejä. CSTR-sarjamalli ei ota huomioon tätä epäsymmetriaa vaan antaa aina säännöllisen muotoisen viipymäaikajakauman. Mikäli epäsymmetrisyys halutaan huomioida mallissa, tulee mallia korjata erilaisilla matemaattisilla lisätekijöillä.

CSTR-sarjamallia muokkaamalla voidaan saada kaavan 10 mukainen mitattaviin suureisiin perustuva viipymäaikajakaumaa kuvaava yhtälö (Engisch ja Muzzio 2016).

$$E(t) = \frac{t^{n-1}}{(n-1)! \left(\frac{\tau}{n}\right)^n} e^{\left(\frac{-nt}{\tau}\right)}, \quad (10)$$

missä:

t = aika

τ = keskiviipymäaika.

Tästä kaavasta voidaan edelleen johtaa merkkiaineimpulssikokeen merkkiainekonsentraation kaava (kaava 11) (Engisch ja Muzzio 2016).

$$C(t) = C_0 E(t) = C_0 \frac{t^{n-1}}{(n-1)! \left(\frac{\tau}{n}\right)^n} e^{\left(\frac{-nt}{\tau}\right)}, \quad (11)$$

Reaktorien lukumäärä, n, voidaan selvittää sovittamalla kaava pienimmän neliösumman menetelmällä merkkiaineimpulssikokeen konsentraatiokuvaajaan.

Yksi käytetyimmistä epäsymmetrisyyden huomioivista malleista on aksiaalinen dispersiomalli (kaava 12) (Cullen ym. 2015). Siinä pitkittäistä sekoittumista laitteessa kuvataan yksiulotteisella diffuusioyhtälöllä.

$$\frac{\partial C}{\partial t} + v_z \frac{\partial C}{\partial z} = E_z \frac{\partial^2 C}{\partial z^2}, \quad (12)$$

missä:

C = merkkiaineen konsentraatio

t = aika

v_z = pitkittäisen virtauksen nopeus

z = pitkittäisen virtauksen suunta

E_z = järjestelmän dispersiotekijä

Dispersioyhtälö voidaan muuttaa Fokker-Planckin yhtälöksi (kaava 13), jolloin yhtälö kuvaa partikkeleiden jakautumista ajan kuluessa käyttäen todellisia mitattavia suureita.

$$\frac{\partial C}{\partial \theta} + v_z \frac{\partial C}{\partial \varepsilon} = \frac{1}{P_e} \frac{\partial^2 C}{\partial \varepsilon^2}, \quad (13)$$

missä:

$\theta = t/\tau$ = dimensioton suhteellinen aika, eli kuluneen ajan suhde keskiviipymäaikaan

$\varepsilon = \frac{z}{l}$ = dimensioton suhteellinen etäisyys, eli kuljetun matkan suhde laitteen pituuteen

P_e = Pecletin luku = $\frac{v_z l}{E_z}$, missä v_z = aksiaalinen nopeus ja E_z = järjestelmän dispersiotekijä

Yksi tyypillinen Fokker-Planck -kaavan mukaelma on Taylorin dispersiomalli (Cullen ym. 2015). Siinä viipymäaikajakaumaa ajatellaan dimensiottoman ajan (θ) ja etäisyyden (ε) funktiona ja sen laskemiseen käytetään tunnettuja ja mitattuja parametreja. Taylorin dispersiomalli on kuvattu kaavassa 14.

$$C(\varepsilon, \theta) = \frac{C_0 P_e^{\frac{1}{2}}}{(4\pi\theta)^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{P_e(\varepsilon-\theta)^2}{4\theta}}, \quad (14)$$

missä:

C_0 = Pulssin lähtökonsentraatio sen kulkeutuessa laitteen sisään

Koska viipymäaikajakauma määritetään yleensä materiaalin virrattua ulos laitteesta, missä voidaan ajatella että $z = l$, voidaan dimensiottoman etäisyyden, ε , ajatella olevan 1.

1.3.2 Merkitys

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen yleistymistä on hidastanut lääkevalmistuksen sääntelyjärjestelmä, joka on luotu perinteistä eräkohtaista valmistusta varten (Engisch ja Muzzio 2016). Esimerkiksi perinteistä lääkevalmiste-erän määritelmää, jossa yksi erä tarkoittaa yhdellä kertaa valmistettavaa lääkemäärää, on ollut hankala soveltaa jatkuvatoimiseen lääkevalmistukseen, sillä jatkuvatoimisessa valmistuksessa valmistuvan erän koko on riippuvainen valmistusajasta. Tästä syystä Yhdysvaltain lääkeviranomainen (Food and Drug Administration, FDA) on omista ohjeistoissaan ottanut huomioon myös jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen (The Code of Federal Regulations 21CFR210.3). FDA:n määritelmän mukaan jatkuvatoimisessa lääkevalmistuksessa yhdellä erällä voidaan tarkoittaa tiettyä määrää tai tietyllä aikavälillä tehtyjä lääkkeitä, jotka ovat yhdenmukaisia tuotteelle asetettujen raja-arvojen perusteella.

Perinteisessä erätoimisessa valmistuksessa lääkevalmiste-erät valmistetaan fyysisesti erillään toisistaan (Engisch ja Muzzio 2016). Ideaalitulanteessa jatkuvatoimisessa valmistuksessa olisi täysin sekoittunut mutta takaisinvirtauksesta vapaa asetelma, jolloin erät vaihtuisivat tarkkarajaisesti ja ne voitaisiin erottaa toistaan samalla tavalla kuin eräkohtaisessa valmistuksessa. Kuitenkin lähes kaikissa jatkuvatoimisissa laitteissa tapahtuu jossakin määrin jauheiden takaisinvirtausta, joten tällainen ideaalitalanne on käytännössä mahdoton toteuttaa ja erät vaihtuvat jatkuvatoimisessa järjestelmässä liukuvasti.

Vaikka lääkealaa sääntelevät ohjeistot eivät varsinaisesti kiellä mielivaltaistakaan erämäärittelyä, lääkevalmistajan tulee pystyä arvioida, kuinka moneen erään mahdolliset prosessipoikkeamat vaikuttavat (Engisch ja Muzzio 2016). Yksi vaihtoehto erämäärittelylle on ajatella liukumasta huolimatta erät tarkkarajaisina. Tällöin mahdollinen laatupoikkeama, esimerkiksi raaka-aineissa, vaikuttaa useampaan kuin yhteen erään erien välisen liukuman vuoksi. Toinen vaihtoehto on tehdä tarkkarajainen erämääritelmä ja hylätä se osa lopputuotteista, jossa liukuma erien välillä tapahtuu. Tällöin jokainen lopputuote-erä on laadultaan yhdenmukainen ja mahdollinen laatupoikkeama vaikuttaa vain yhteen erään. Erien välisen liukuman voidaan ajatella olevan kuvan 2b mukainen ja liukuman pituus saadaan selvitettyä, kun viipymäaikajakauma muutetaan F-kuvaajaksi kaavan 5 mukaisesti. Ainoastaan

viallisten lääkkeiden hylkääminen tuo merkittäviä taloudellisia säästöjä lääkehävikin vähenemisen seurauksena.

Viipymäaikajakaumaa voidaan soveltaa myös käänteiseen suuntaan erilaisten virhelähteiden selvittämisessä, kun lopputuotteissa havaitaan jokin odottamaton poikkeama. Kun tiedetään poikkeaman ajankohta ja kaikkien laitteiston osien viipymäaikajakaumat, voidaan tarkastella jokaisen laitteen toimintaa ajanhetkellä, jolla poikkeavan lopputuotteen valmistamiseen käytetty massa on kulkeutunut kunkin laitteiston osan lävitse.

Lääkevalmistuksessa useisiin prosesseihin liittyy lämmittämistä tai epätoivottua lämpenemistä. Esimerkiksi kuumasularakeistuksessa jauhe altistuu korkeille lämpötiloille, mikä voi aiheuttaa lämpöherkän lääkeaineen hajoamisen (Reitz ym. 2013). Lämpöherkkien materiaaleja rakeistettaessa on siis tärkeää arvioida materiaalin lämpöaltistuksen määrää. Viipymäaikajakauman avulla voidaan laskea, miten nopeasti lääkeaine poistuu lämpöaltistuksen aiheuttavasta laitteesta. Viipymäajan tunteminen on myös kriittistä, mikäli jokin valmistusprosessi on kinetiikaltaan niin hidaskin, että prosessi vaatii pitkän viipymäajan laitteen sisällä. Tästä esimerkkinä on märkärakeistus, jossa materiaalin kuivuminen kestää pitkään (Teunou ja Poncelet 2002).

Lämpöaltistuksen tai riittävän kuivumisajan lisäksi myös laitteen aiheuttamaa sekoittumista voidaan arvioida viipymäaikajakaumasta (Cullen ym. 2015). Esimerkiksi jatkuvatoimisten sekoittajien kykyä sekoittaa jauheita keskenään voidaan vertailla viipymäaikajakauman avulla. Sekoittajan aiheuttama vaihtelu jauhepartikkelien viipymäaikoihin leventää viipymäaikakuvaajaa, eli lisää varianssia. Kuten jo aikaisemmin on todettu, partikkeleiden viipymäaikojen varianssi aiheuttaa jauheiden sekoittumista toisiinsa, kuten kuvan 9b liukumassa valkoisesta jauheesta punaiseen. Mitä suurempaa varianssia on, sitä tehokkaampaa jauheiden sekoittuminen on. Suuri sekoitusteho on tärkeää silloin, kun kyseessä on jatkuvatoiminen sekoittaja. Jatkuvatoiminen lääkevalmistuslinjasto sisältää kuitenkin myös useita muita laitteita, joissa sekoittuminen ei ole toivottavaa sen mahdollisesti aiheuttaman segregaaation vuoksi. Jotta epätoivotun sekoittumisen määrää voidaan arvioida, jokaisen lääkevalmistuslinjaston osan viipymäaikajakauman tunteminen on tarpeellista.

Kun jatkuvatoimisessa laitteistossa tapahtuu jokin hetkellinen poikkeama, se käyttäytyy ja leviää jatkuvatoimisessa laitteessa viipymäaikajakauman mukaisesti, joten yksittäisen

viipymääikajakauman avulla voidaan ennustaa erilaisten poikkeamien kulkeutuminen jatkuvatoimisen laitteen lävitse (Engisch ja Muzzio 2016). Jos esimerkiksi laitteeseen virtaavassa materiaalissa tapahtuu aktiivisen aineen pitoisuuden hetkellinen poikkeama, voidaan häiriön kulkeutumista laitteen lävitse kuvata kaavan 15 avulla.

$$C_{out}(t) = C_{in}(t) * E(t), \quad (15)$$

missä:

C_{out} = aktiivisen aineen pitoisuus ulos virtaavassa materiaalissa

C_{in} = aktiivisen aineen pitoisuus sisään virtaavassa materiaalissa

$E(t)$ = viipymääikajakauman arvo ajan hetkellä t

Matemaattisten mallien avulla voidaan siis selittää erilaisilla sensoreilla havaittaviin muutosten kulkeutumista jatkuvatoimisen laitteen lävitse. Kun häiriöiden kulkeutuminen laitteistossa tunnetaan, voidaan arvioida mahdollisten poikkeamien vaikutusta lopputuotteen laatuun. Ennustavien tietokonemallien avulla voidaan arvioida sensoreilla havaitun poikkeaman vaikutusta lopputuotteeseen jo paljon ennen kuin kyseinen poikkeama voidaan havaita lopputuotteissa. Tällöin mahdollinen hylkäyspäätös tietyn aikavälin lopputuotteista voidaan tehdä hyvissä ajoin ja lopputuotteen laaduntarkkailun merkitys vähenee. Myös eri valmistusparametrien muuttamisesta aiheutuneen vasteen voidaan ajatella välittyvän laitteistossa viipymääikajakauman mukaisesti. Ennustavilla tietokonemalleilla voisikin olla mahdollista simuloida tietyn ohjausparametrin muuttamisen vaikutusta lopputuotteeseen ennen varsinaista muutosta. Tämä antaisi laitetta käyttävälle henkilölle huomattavasti lisäinformaatiota prosessinohjaamisen tueksi ja vähentäisi turhien ja haitallisten kommentojen antamista. Tästä syystä viipymääikajakauman tutkiminen on myös ensimmäinen askel kappaleessa 4.2.7 käsitellyn palautevaikutukseen perustuvan ohjausjärjestelmän luomisessa.

1.4 Päätelmät

Jatkuvatoimisen tablettivalmistuksen välineitä on olemassa paljon erilaisia ja yhä useammanlaisia valmisteita voidaan tehdä jatkuvatoimisilla linjastoilla. Esimerkiksi rakeistamiseen on jo useita eri laitevaihtoehtoja, jotka mahdollistavat monenlaisten materiaalien rakeistamisen. Jatkuvatoimisiin laitteistoihin on myös saatavilla nopeita, luotettavia ja helposti integroitavia analyysilaitteita, joista erityisesti NIR-spektroskopian sovellutuksia löytyy kirjallisuudesta paljon.

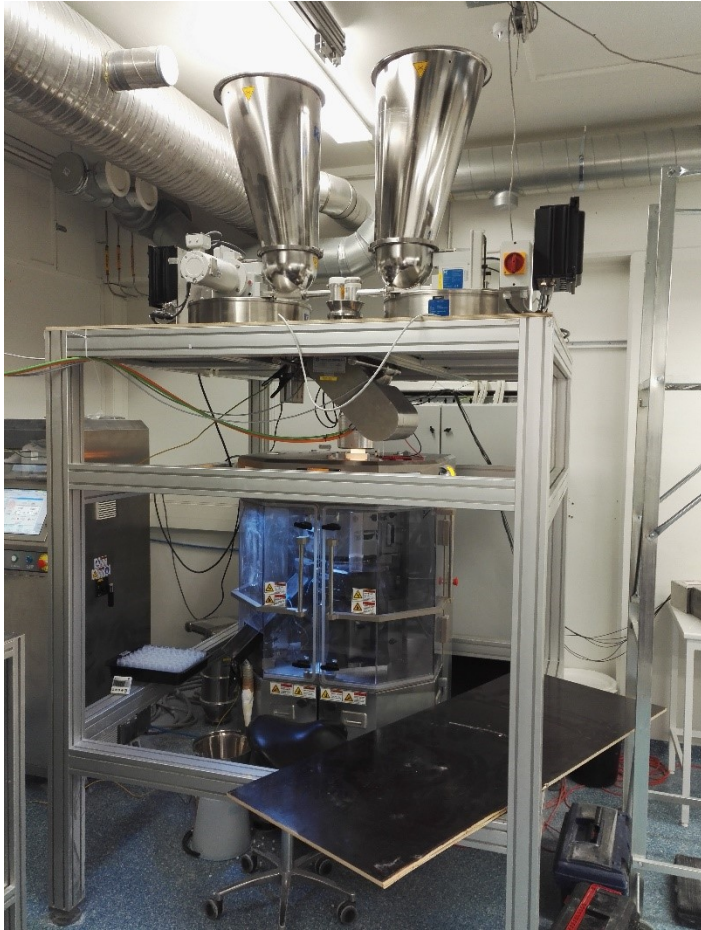
Kirjallisuuden perusteella viipymäaikajakaumaa voidaan pitää yhtenä merkittävimmistä yksittäisistä jatkuvatoimisen linjaston ominaisuuksia kuvaavista tekijöistä. Sen käyttökohteet ovat moninaiset ja jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen suunnittelu, kehittäminen ja tehokas hyödyntäminen ilman viipymäaikajakauman selvittämistä olisi mahdotonta.

Viipymäaikajakauman määrittämisessä merkkiaineimpulssikoe vaikuttaisi olevan kahdesta käsitellystä tutkimustavasta käytetympi. Tämä voi johtua kokeen tulosten helpommasta hyödyntämisestä viipymäaikajakauman matemaattisessa määrittelyssä, sillä kokeen vasteesta saadaan viipymäaikajakauma yksinkertaisen normalisoinnin kautta.

2 Tutkimusosa

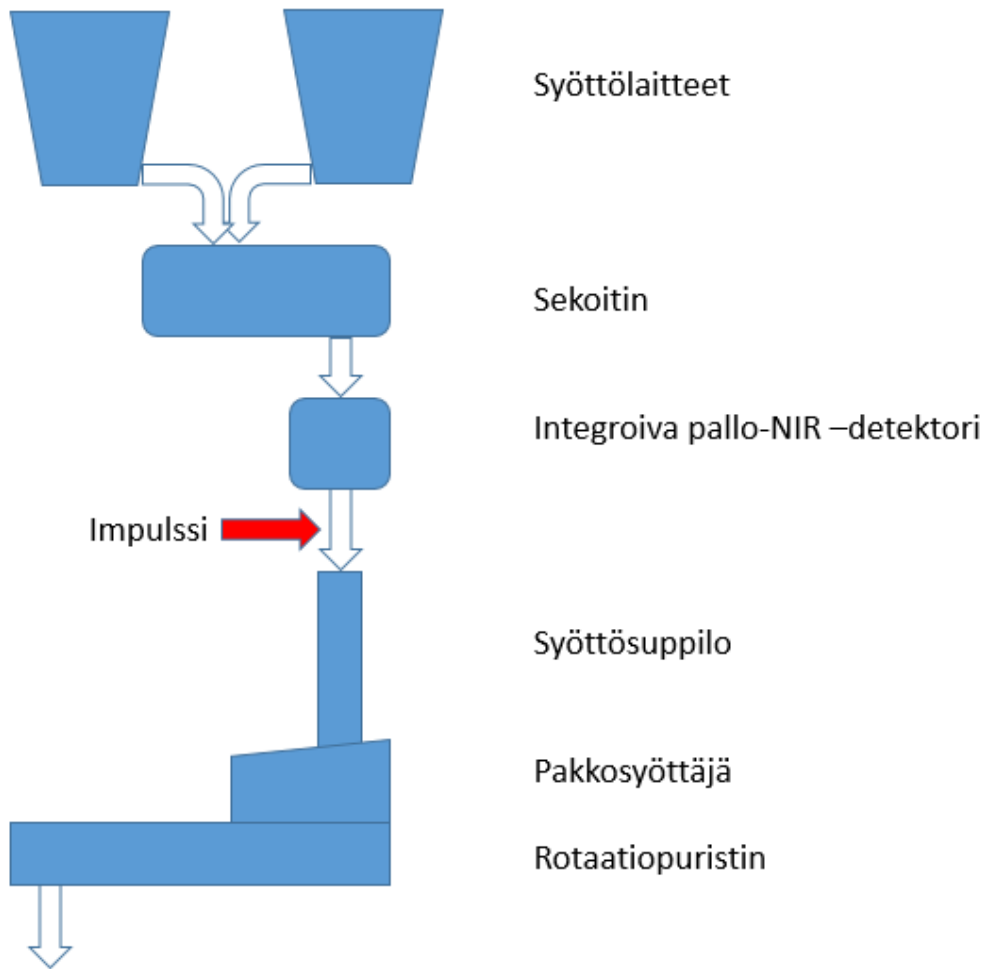
2.1 Materiaalit ja menetelmät

Parasetamolia (Xiamen Forever Green Source Biochem Tech. Co. Ltd, Xiamen Kiina) ja mikrokiteistä selluloosaa (Emcocel 90M, JRS Pharma, Patterson, NY, USA) syötettiin kahdella eri gravimetrisellä syöttölaitteella (K-Tron, K-ML-D5-KT20, Niederlenz, Sveitsi) jatkuvatoimisesti sekoittajaan (Modulomix, Hosokawa Micron, Doetinchem, Alankomaat), josta jauhe syötettiin edelleen tablettikoneen (PTK-PR1000, PTK CO., Ltd, Incheon, Korea) syöttösuppiloon integroivan pallo-NIR -detektorin lävitse. Detektorin havaitsemaa signaalia mitattiin indium-gallium-arsenidi (InGaAs) -infrapunakameralla (Specim Spectral Imaging Oy, Oulu, Suomi). Syöttösuppilosta jauhe valui tablettikoneen pakkosyöttäjään, joka syötti jauheen rotaatiopuristimen tablettimuotteihin tabletointia varten. Jauheen määrä syöttösuppilossa pyrittiin pitämään mahdollisimman vähäisenä, jotta mahdollinen jauheiden erottuminen voitiin välttää. Syöttölaitteiden syöttönopeudet valittiin siten, että parasetamolien osuus kokonaismäärästä oli 10 %, ja jauheiden yhteenlaskettu syöttönopeus vastasi tabletoinnissa kuluvaan jauhemäärää. Tablettien painoa säädeltiin muuttamalla tablettimuottien täyttösyvyyttä pyrkien 260 mg:n tavoitepainoon. Kuvassa 11 on esitetty koko suorapuristuslinjasto ajon aikana.



Kuva 11 Kokeessa käytetty suorapuristuslinjasto

Viipymäaikajakauma määritettiin merkkiaineimpulssikokeella käyttäen impulssina parasetamolipiikkiä. Impulssin vasteena tutkittiin muutosta tablettien parasetamolipitoisuudessa. Impulssin lisäys tehtiin tablettikoneen syöttösuppiloon (kuva 12). NIR-mittauksilla varmistuttiin siitä, että koko ajan aikana tablettikoneelle tulevassa materiaalissa ei esiinny koetuloksiin vaikuttavia pitoisuusvaihteluita.



Kuva 12 Kaaviokuva valmistuslinjasta ja parasetamoli-impulssin lisäyskohdasta. Valkoiset nuolet kuvaavat jauheen etenemistä laitteistossa ja punainen nuoli kuvaa parasetamoli-impulssin lisäyskohtaa.

Kokeen muuttujina käytettiin tuotantonopeutta ja tablettikoneen pakkosityöttäjän pyörimisnopeutta (Taulukko 1). Tuotantonopeuksina käytettiin 10, 12,5 ja 15 kg/h nopeuksia ja pakkosityöttäjän nopeuksina käytettiin 30, 60 ja 90 rpm. Kokeen keskipisteestä (tuotantonopeus 12,5 kg/h ja pakkosityöttäjän nopeus 60 rpm) tehtiin kolme ajoa (N5, N6 ja N7), joiden perusteella voitiin arvioida ajojen välistä vaihtelua.

Taulukko 1 Ajojärjestys

Ajon nimi	Tuotantonopeus (kg/h)	Pakkosyöttäjän nopeus (rpm)
N1	10	30
N2	15	30
N3	10	90
N4	15	90
N5	12,5	60
N6	12,5	60
N7	12,5	60

Koeasetelmaa ajettiin aluksi niin kauan, että pienillä muutoksilla tablettimuotin täyttösyvyyteen saatiin tablettipaino asettumaan haluttuun arvoon. Kun stabiili tila oli saavutettu (noin 5 – 10 min kuluttua aloituksesta) lisättiin parasetamolipiikki tablettikoneen syöttösuppiloon. Kokeen ensimmäisessä vaiheessa käytettiin kolmen gramman parasetamolipiikkiä. Jauhepinta syöttösuppilossa pyrittiin pitämään jokaisessa ajossa merkityssä korkeudessa, jotta tutkittavan laitteen sisältämän materiaalin massa pysyisi mahdollisimman muuttumattomana. Kunkin ajon jälkeen pakkosyöttäjään ja syöttösuppiloon jäänyt jauhemassa kerättiin talteen ja punnittiin. Varsinaisten ajojen lisäksi ajettiin ensimmäisen vaiheen loppuksi N5 ajon parametreilla kaksi ajoa, joista toisessa käytettiin noin 5 cm ja toisessa noin 10 cm korkeampaa jauhekorkeutta syöttösuppilossa, kuin varsinaisissa ajoissa. Näin voitiin arvioida mahdollista sekoittumista, joka aiheutuu jauheen valumisesta syöttösuppilossa.

Kokeen toisessa vaiheessa tehtiin kolme ajoa, joissa parasetamolipiikki laitettiin jatkuvatoimiseen sekoittajaan. Ajot tehtiin samoilla ajojen N1, N4 ja N5 asetuksilla. Parasetamolipiikin lisääminen sekoittajaan mahdollisti koko linjan tutkimisen sekoittajalta tablettikoneelle. NIR-detektorin datasta saatiin tarkasteltua samalla jatkuvatoimisen sekoittajan viipymäaikajakaumaa.

2.1.1 Näytteiden kerääminen

Tablettinäytteitä kerättiin viiden minuutin ajan alkaen parasetamolipiikin lisäämisestä. Näytteitä kerättiin suoraan tablettikoneelta muoviastioihin viiden sekunnin välein, ja jokaiseen näytteeseen tuli tabletit noin kolmen sekunnin ajalta. Ajojen N1-7 jälkeen laitteeseen jäänyt jauhemäärä kerättiin talteen, jotta laitteeseen jääneen jauheen massa saatiin punnittua.

2.1.2 Näytteiden analysointi

Kun näytteet oli kerätty, mitattavista näyteastioista valittiin satunnaisesti kustakin kuusi tablettia, jotka punnittiin, liuotettiin 100 ml mittapullossa noin 80 ml:aan vettä ja sekoitettiin magneettisekoittajalla viiden minuutin ajan kaiken lääkeaineen liukenemisen varmistamiseksi. Kun lääkeaine oli kokonaan liennut, pullot täytettiin merkkiin asti ja sekoitettiin huolellisesti. Liukenematon selluloosa sakeutti pullot, joten näytteiden annettiin seistä, kunnes selluloosa oli laskeutunut pullon pohjalle. Laimennusta varten pulloista otettiin liuoksen kirkkaasta osasta 500 µl näyte 50 ml mittapulloon ja tehtiin 1:100 laimennos. Valmiit näytteet tutkittiin spektrofotometrillä (Ordior UV-1800, Shimadzu Suzhou Instruments Mfg, Jiangsu, Kiina) käyttäen 242 nm aallonpituutta ja 10 mm kvartsikyvettä.

Pitoisuusmittauksien standardisuora varten tehtiin kolme rinnakkaista 10 mg/ml kantaliuosta punnitsemalla analyysivaa'alla (Sartorius Analytic A 200 S, Sartorius AG, Göttingen, Saksa) 10 mg parasetamolia, joka liuotettiin 100 ml:aan vettä mittapullossa. Näin saaduista kantaliuoksista tehtiin 1, 10, 20, 30 ja 40 µg/ml standardilaimennokset, joiden perusteella muodostettiin standardisuora. Standardisuoran perusteella spektrofotometrin ohjaissovellus laski automaattisesti jokaisen näytteen konsentraation, josta edelleen saatiin laimennuskertoimen perusteella laskettua lääkeaineen massa kuudessa tabletissa (kaava 16).

$$c(\text{näyte}) = c(\text{mitattu}) * f, \quad (16)$$

missä:

$c(\text{näyte})$ = alkuperäisen liuoksen konsentraatio

$c(\text{mitattu})$ = laimennetun näytteen mitattu pitoisuus

f = laimennuskerroin = $1/\text{laimennussuhde}$

Lääkeaineen massan ja kuuden punnitun tabletin massan perusteella saatiin laskettua parasetamolin massaprosenttinen osuus tableteissa (kaava 17).

$$c(\text{tabletit}) = \frac{c(\text{näyte}) * V(\text{näyte})}{m(\text{tabletit})} * 100 \%, \quad (17)$$

missä:

$c(\text{tabletit})$ = parasetamolin massaprosenttinen osuus tablettinäytteen massasta

$m(\text{tabletit})$ = tablettinäytteen massa

2.1.3 NIR-datan analysointi

NIR-datan analysointia varten integroivan pallo-NIR:n läpi ajettiin 10, 12,5 ja 15 kg/h virtausnopeuksilla ajossa käytettyä jauheseosta. Jauheen parasetamolipitoisuutta muutettiin asteittain 0, 5, 10, 15 ja 20 prosenttiin ja kustakin pitoisuudesta otettiin kaikilla virtausnopeuksilla kuusi 10 sekunnin näytettä. Näistä kerätyistä näytteistä punnittiin edustavat näytteet analysointia varten. Näytteet liuotettiin veteen ja laimennettiin noin 15 µg/ml tavoitepitoisuuteen. Laimennetut näytteet mitattiin spektrofotometrillä, jolloin laimennetun näytteen konsentraatiosta saatiin laskettua kaavalla 6 ja 7 saatiin laskettua parasetamolin osuus näytteessä, kun laimennoskerroin tunnettiin. Näiden tietojen perusteella NIR-datalle muodostettiin NIR-malli parasetamolin pitoisuudesta käyttäen Simca-ohjelmaa (Simca 14, Umetrics, Umeå, Ruotsi). Koska jauheen virtausnopeus vaikutti NIR-signaaliin, jokaiselle tuotantonopeudelle luotiin erikseen oma NIR-malli. Ajojen aikana saatu NIR-data voitiin muuttaa NIR-mallin perusteella konsentraatioiksi.

2.1.4 Tulosten analysointi

Näytteiden parasetamolipitoisuuksista piirrettiin kuvaajat ajan funktiona. Näihin kuvaajiin sovitettiin kolmen parametrin lognormaalisesti jakautuneet kuvaajat SigmaPlot-ohjelmalla (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Kaikki kuvaajat täydennettiin ekstrapoloimalla 300 sekuntiin saakka taulukkolaskentaohjelmalla (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) käyttäen SigmaPlotin antamaa sovitetun käyrän yhtälöä. Sovitetun kuvaajan yhtälö on esitetty kaavassa 18.

$$f(x) = a \times e^{-0,5 \times \frac{\left(\frac{\ln\left(\frac{x}{x_0}\right)}{b}\right)^2}{x}}, \quad (18)$$

jonka muuttujat a , b ja x_0 saadaan Sigmaplot-ohjelman sovituksesta. Sovitetusta käyrästä laskettiin kuvaajan alle jäävä pinta-ala, josta saatiin edelleen laskettua viipymäaikajakauma, $E(t)$, normalisoimalla pitoisuus-aikakuvaaja pinta-alalla kaavan 3 mukaan.

Viipymäaikajakauman avulla saatiin edelleen laskettua tablettikoneen keskiviipymäaika (τ) kaavalla 6 ja varianssi (σ^2) kaavalla 7.

2.1.5 Jakelutarkkuus ja murtolujuus

Tablettikoneen toimintaa kokeen aikana tutkittiin myös mittaamalla tableteista jakelutarkkuus ja murtolujuus. Mittaamista varten otettiin ennen parasetamolipiikin lisäämistä 20 tabletin näyte, josta massat punnittiin analyysivaa'alla (Sartorius Analytic A 200 S, Sartorius AG, Göttingen, Saksa). Näistä tableteista kuuden dimensiota mitattiin mikrometriruuvilla (Digitrix, Fowler & NSK Co., Tokio, Japani) ja murtolujuudet murtolujuustesterillä (CT-5 tester, Engineering Systems, Nottingham, Englanti). Tablettien jakelutarkkuuden raja-arvoiksi asetettiin Euroopan farmakopean mukaiset rajat, joiden mukaan 260 mg tableteista korkeintaan kaksi tablettia kahdestakymmenestä saa erota yli 5 % keskiarvosta eikä yksikään yli 10 % keskiarvosta (European pharmacopoeia).

Sylinterinmuotoiselle tabletille saadaan laskettua vetomurtolujuus, σ_t , kaavalla 19 kun tiedetään tabletin korkeus, halkaisija ja murtolujuus.

$$\sigma_t = \frac{2P}{\pi Dh}, \quad (19)$$

Missä

σ_t = vetomurtolujuus

P = tabletin murtolujuus

D = tabletin halkaisija

h = tabletin korkeus

2.1.6 Muuttujien tilastollinen analyysi

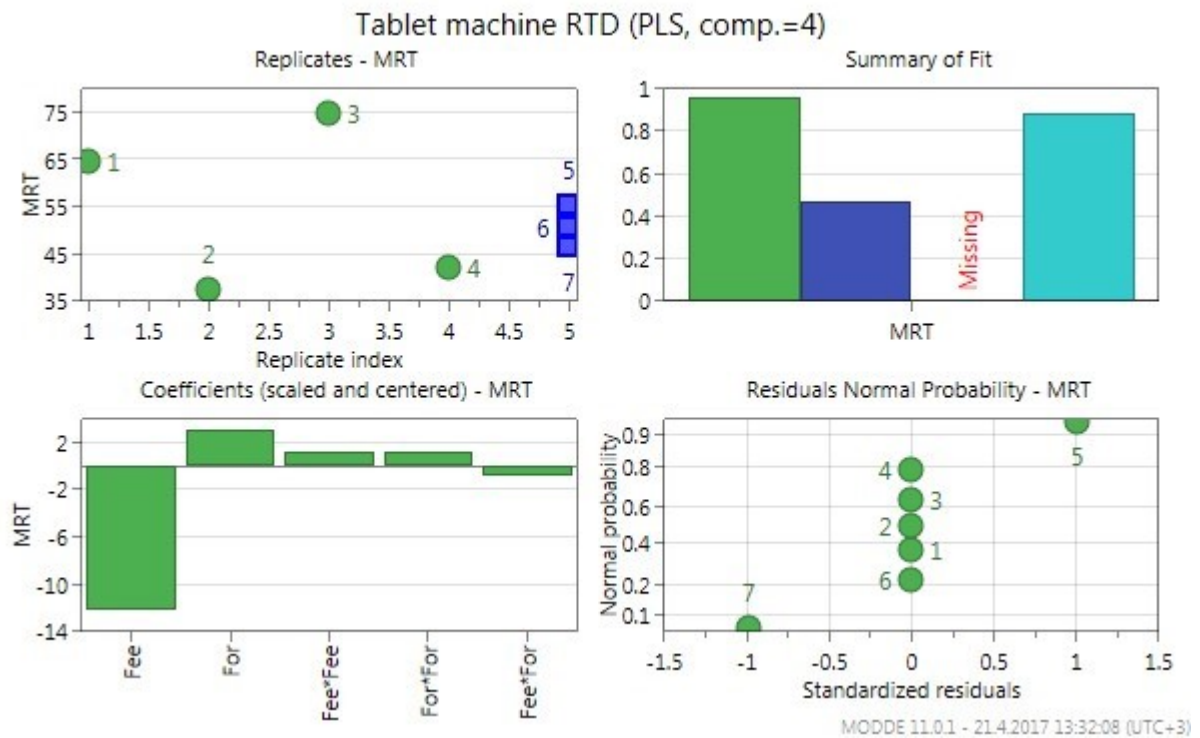
Ajojen N1 – 7 tuloksista keskiviipymäaika, varianssi, murtolujuuden keskihajonta ja tablettipainon keskihajonta syötettiin koesuunnitteluohjelmaan (Modde GO, Umetrics Ab, Umeå, Ruotsi) ja tehtiin tilastollinen PLS-analyysi, jolla selvitettiin eri parametrien vaikutusta tuloksiin.

2.2 Tulokset ja päätelmät

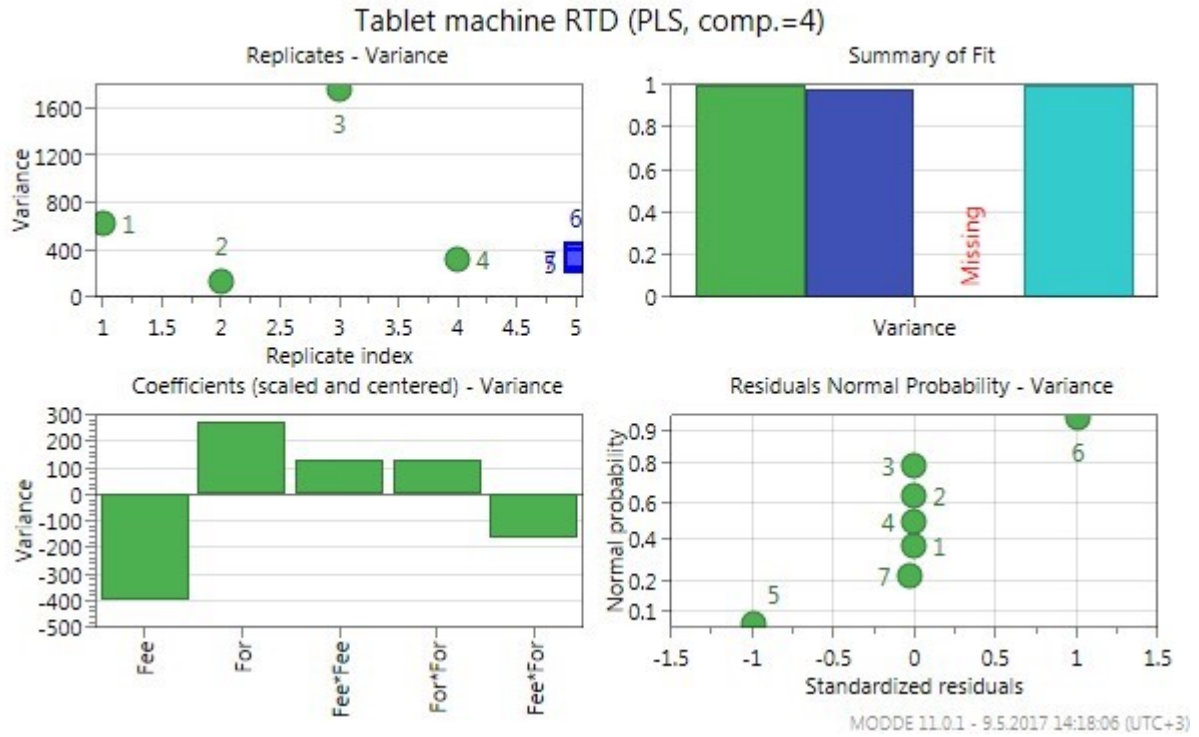
2.2.1 Viipymäaikajakauma

Ajojen keskiviipymäajoista ja variansseista saatiin korrelaatioltaan ja ennustavuudeltaan kohtalaiset PLS-mallit (kuvat 13 ja 14). Kuvasta 15 nähdään, että keskiviipymäaika määräytyy lähes ainoastaan tuotantonopeuden perusteella eikä pakkosyöttäjän nopeudella ole juuri vaikutusta. Tämä tulos on looginen, sillä kirjallisuuden mukaan keskiviipymäaika jatkuvatoimisessa laitteessa määräytyy virtausnopeuden ja laitteen tilavuuden perusteella

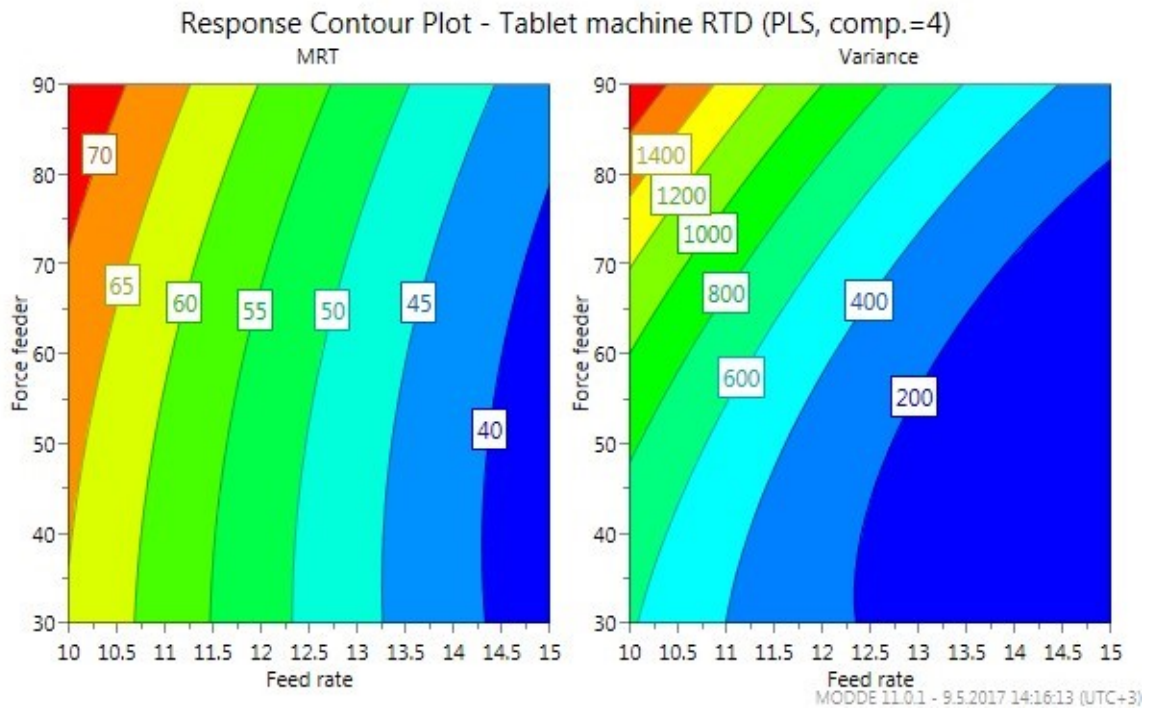
(Danckwerts 1953, Cullen ym. 2015). Tuotantonopeuden vaikutus keskiviipymääikaan on nähtävissä myös kuvassa 16 ja taulukossa 2. Kuvan 16 kuvaajat ovat samalla tuotantonopeudella tehtyjä ajoja, jolloin niiden keskiviipymääika on sama. Kuvan 17 kuvaajat ovat eri tuotantonopeuksilla tehtyjä ajoja, jolloin hitaammalla tuotantonopeudella keskiviipymääika on pidempi.



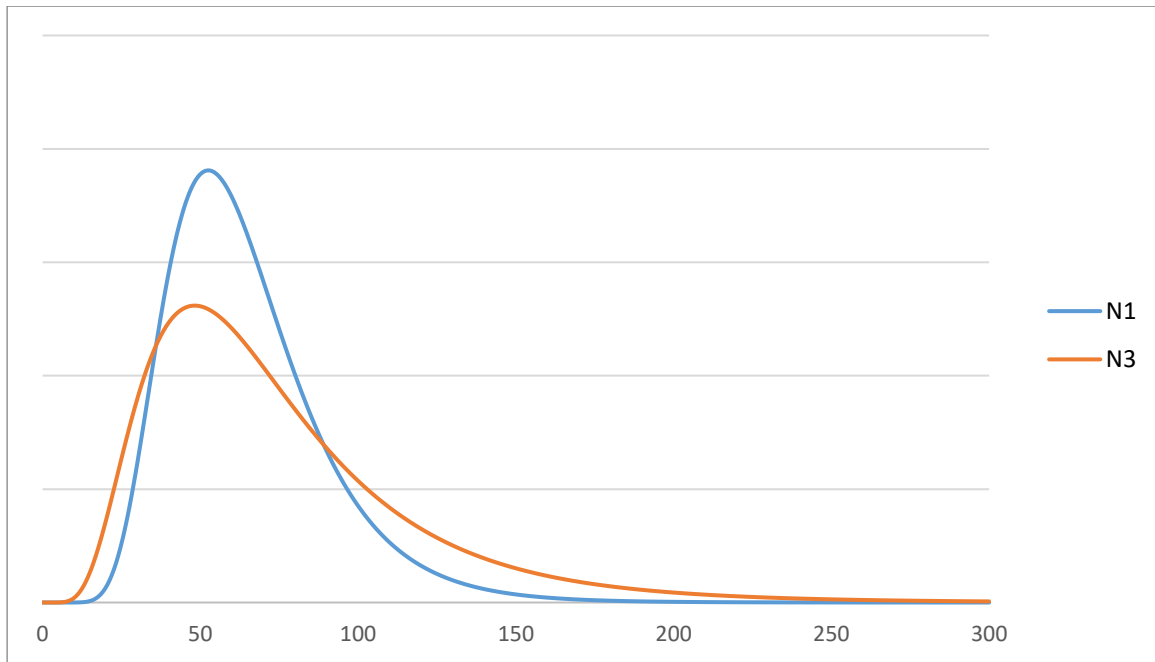
Kuva 13 Modde-mallin tiedot keskiviipymääjälle. Fee = feeder speed = tuotantonopeus, For = Force feeder speed = pakkosyöttäjän nopeus



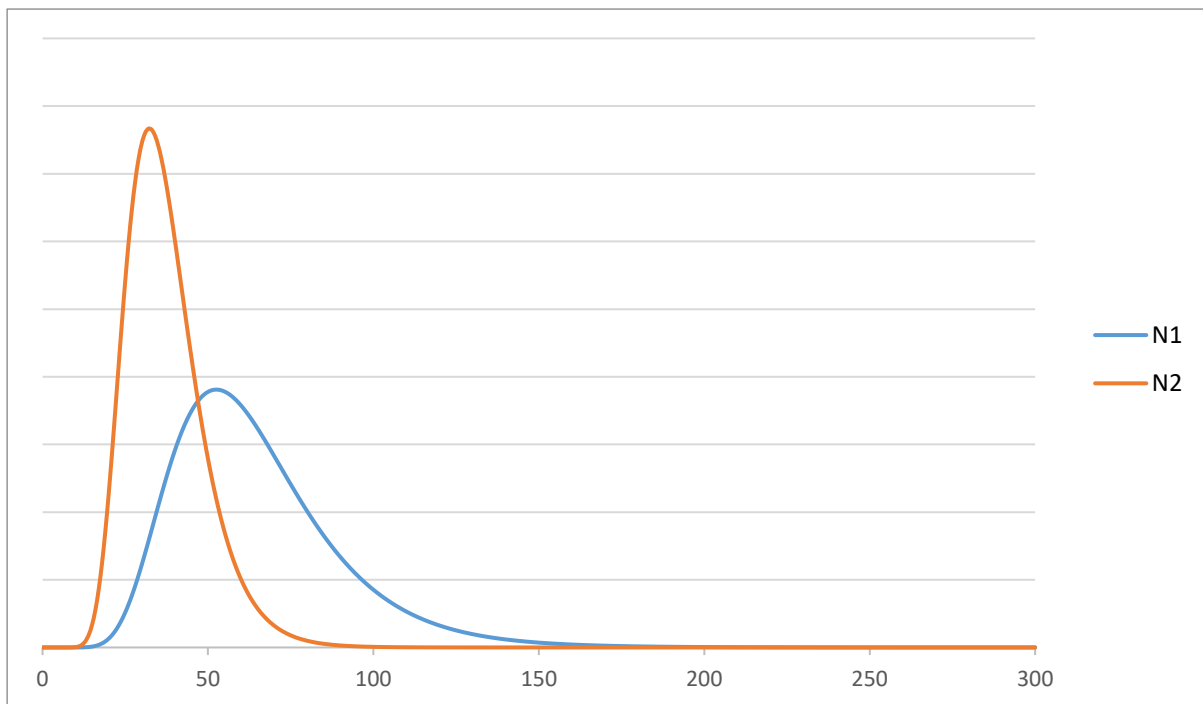
Kuva 14 Modde-mallin tiedot varianssille



Kuva 15 Modde-kuvaaja muuttujien vaikutuksesta keskiviipymäaikaan ja varianssiin



Kuva 16 Ajojen N1 ja N3 viipymäaikajakaumat. Ajojen tuotantonopeus on 10 kg/h, ja pakkosyöttäjän nopeus on ajossa N1 30 rpm ja ajossa N3 90 rpm



Kuva 17 Ajojen N1 ja N2 viipymäaikajakaumat. Pakkosyöttäjän nopeus on molemmissa ajoissa 30 rpm, ja tuotantonopeus on ajossa N1 10 kg/h ja ajossa N2 15 kg/h

Taulukko 2 Ajojen MRT- ja varianssiarvot

Ajon nimi	Tuotantonopeus (kg/h)	Pakkosyöttäjän nopeus (rpm)	MRT (s)	Varianssi
N1	10	30	64,7	619,6
N2	15	30	37,2	137,1
N3	10	90	74,7	1766,1
N4	15	90	42,1	318,1
N5	12,5	60	55,4	276,7
N6	12,5	60	50,7	370,1
N7	12,5	60	46,3	321,8

Viipymäaikojen varianssi muuttuu sekä tuotantonopeuden että pakkosyöttäjän nopeuden muuttuessa. Kuvista 15 ja 16 nähdään, että varianssi kasvaa pakkosyöttäjän nopeuden kasvaessa. Tästä voimme päätellä, että suurempi lapojen pyörimisnopeus lisää leikkaavia ja sekoittavia voimia, jolloin pitkittäissuuntaista sekoittumista tapahtuu enemmän. Kuvasta 17 nähdään tuotantonopeuden vaikutus viipymäaikalajakaumaan. Kun tuotantonopeutta pienennetään, levenee viipymäaikalajakauma merkittävästi. Pienillä tuotantonopeuksilla jauhe viipyy kauemmin pakkosyöttäjässä ja ehtii siksi sekoittua enemmän, mikä levittää viipymäaikalajakaumaa. Koska tablettikoneelle syötettävä jauhe on valmiiksi sekoitettu, ei pakkosyöttäjän aiheuttama sekoittuminen ole toivottavaa, vaan se voi aiheuttaa jopa segregatiota. Tablettikoneen viipymäaikalajakauman tulisi siis olla mahdollisimman kapea. Näin ollen paras mahdollinen viipymäaika saadaan, kun tuotantonopeus on suurin mahdollinen ja pakkosyöttäjän nopeus pienin mahdollinen.

2.2.2 Painonvaihtelu ja murtolujuus

Tarkasteltaessa eri ajoista saatujen tablettien painonvaihteluita voidaan huomata, että ajossa N2, jossa tuotantonopeus on suurin ja pakkosyöttäjän nopeus on pienin, painonvaihtelu on huomattavan suurta (Taulukko 3). N2 ajon tabletit eivät täyttäneet Euroopan farmakopean vaatimuksia painonvaihtelulle. Suuri painonvaihtelu johtunee siitä, että pieni pakkosyöttäjän nopeus ei ole riittävä täyttämään tablettimuotteja suurilla rotaatiopuristimen pyörimisnopeuksilla, jolloin osa tablettimuotteista täyttyy vajaasti. Tätä olettamusta tukee myös suuri vaihtelu N2 ajon tablettien vetomurtolujuuksissa, sillä vajaasti täyttynyt tablettimuotti tuottaa kevyemmän ja heikomman tabletin, kuin kokonaan täyttynyt. Mikäli

muottien täyttymisessä on suuria eroja, näkyvät ne suoraan tablettien painonvaihtelussa ja murtolujuudessa. Muiden ajojen tabletit täyttivät Euroopan farmakopean vaatimukset tablettien painonvaihtelulle.

Taulukko 3 Tablettien painot (n=20) ja vetomurtolujuudet (n=6) keskihajontoineen

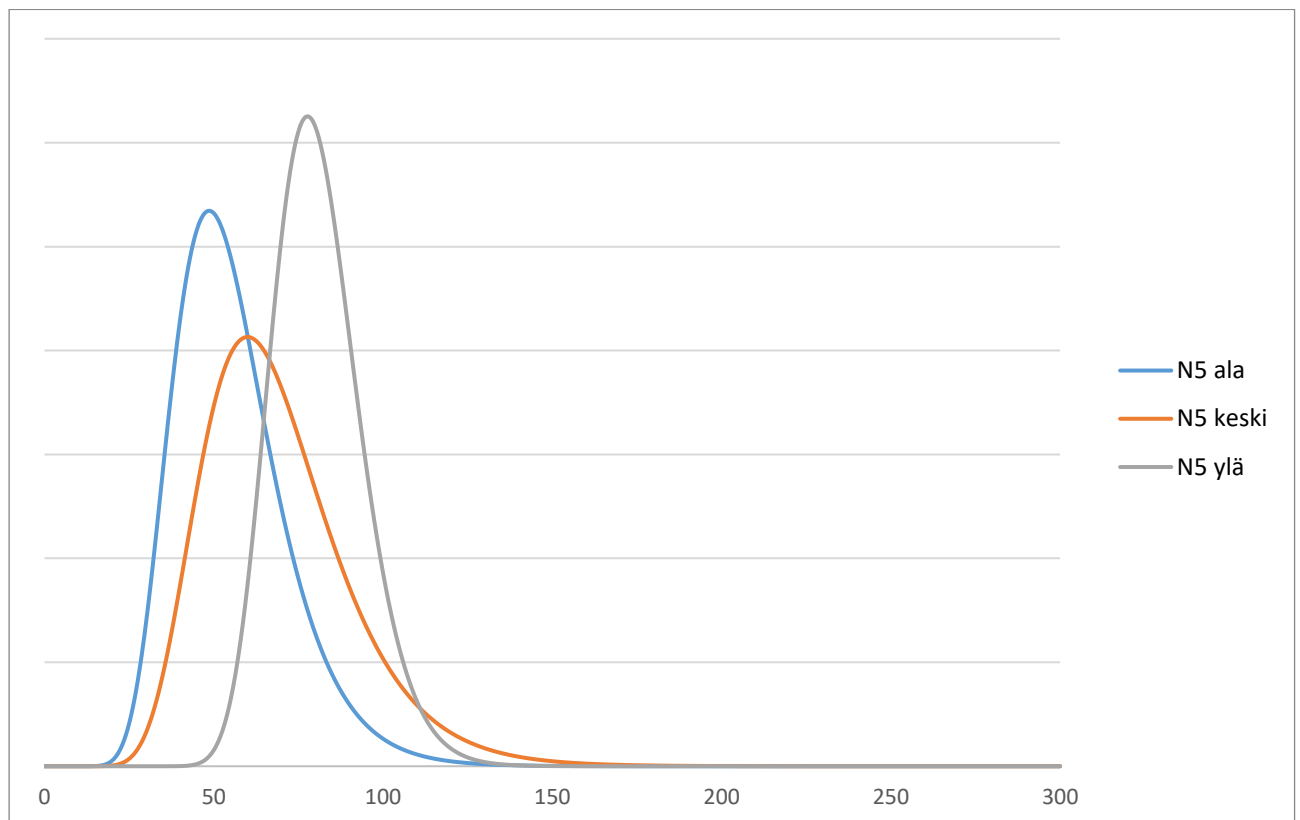
Ajonumero	Massa (g)	Vetomurtolujuus (MPa)
N1	260,6 ± 5,0	2,33 ± 0,11
N2	258,7 ± 12,2	2,65 ± 0,57
N3	260,2 ± 3,8	2,42 ± 0,10
N4	258,5 ± 4,5	2,57 ± 0,21
N5	259,5 ± 2,3	2,43 ± 0,19
N6	254,7 ± 2,5	2,37 ± 0,13
N7	260,0 ± 4,4	2,43 ± 0,25

2.2.3 Jauhepinnan korkeuden vaikutus viipymäaikaan

Ajon N5 asetuksilla kolmella eri jauhekorkeudella tehdyistä ajoista saatiin taulukon 4 ja kuvan 18 mukaiset tulokset. Tuloksista nähdään, että mitä korkeammalla jauhepinta on syöttösuppilossa, sitä pidempi on keskiviipymäaika. Tämä selittyy jauhetilavuuden kasvamisella, jolloin samalla tuotantonopeudella jauheen virtaaminen laitteen läpi kestää kauemmin ja keskiviipymäaika on luonnollisesti pidempi. Tulokset varianssin osalta ovat epäloogisia, joten korkeamman jauhepinnan vaikutuksesta varianssiin ei voida näiden tulosten perusteella tehdä mitään johtopäätöksiä. Kirjallisuuden perusteella voisi kuitenkin olettaa sekoittumisen lisääntyvän pitenevän valumismatkan funktiona (Hwang ja Hogg 1980). Kuitenkin valumismatka tässä tutkimuksessa oli melko pieni, jolloin eroja eri ajojen välille ei välttämättä saada näkymään ja tuloksissa näkyvät erot voivat johtua vain luonnollisesta virheestä.

Taulukko 4 Kolmella eri jauhekorkeudella tehtyjen ajojen tulokset, kun ainoastaan jauhepinnan korkeutta on muutettu. Jauhepinnan korkeudet on ilmoitettu erona alamerkistä, johon kaikkien muiden ajojen pinta pyrittiin säätämään.

Jauhepinnan ero merkistä (cm)	Tuotantonopeus (kg/h)	Pakkosyöttäjän nopeus (rpm)	MRT (s)	Varianssi
0	12,5	60	55,4	276,7
5	12,5	60	69,1	472,8
10	12,5	60	80,8	173,9

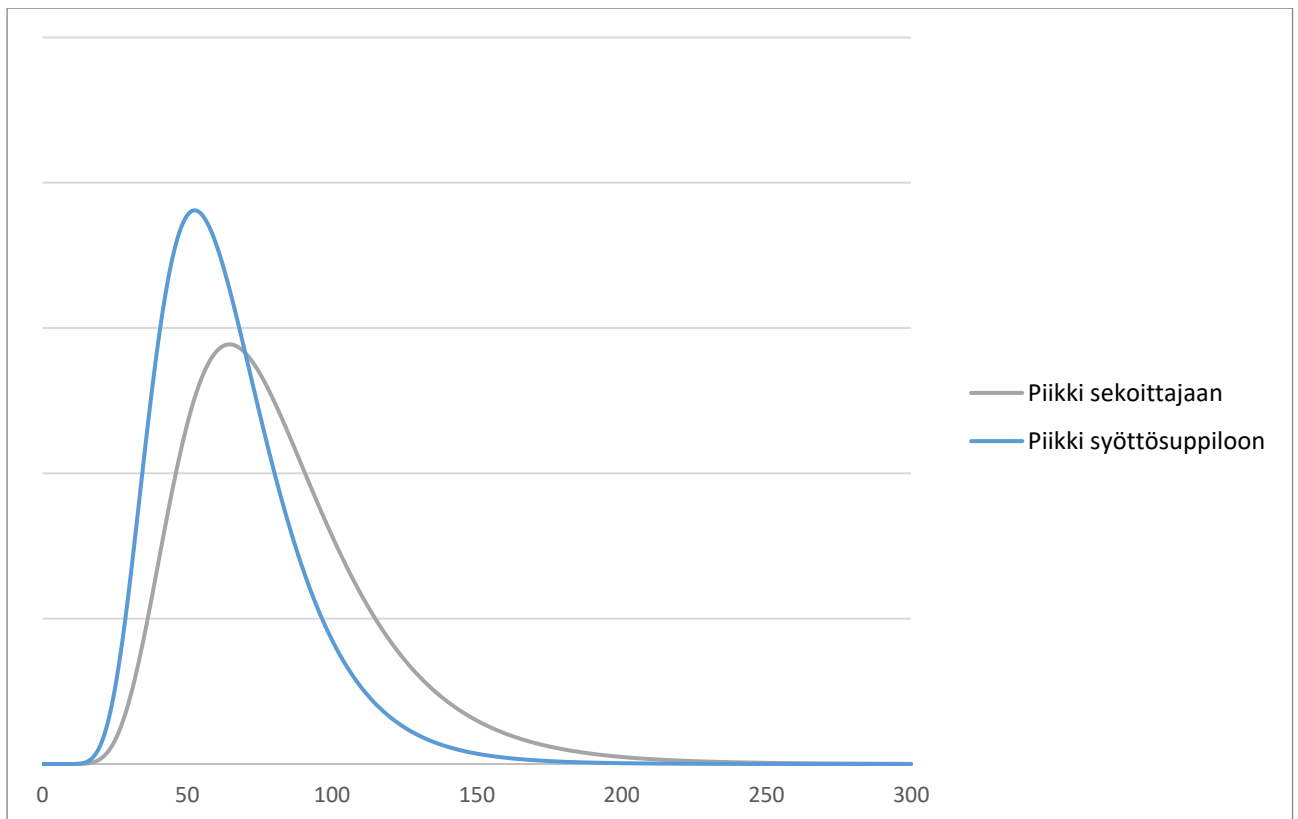


Kuva 18 Kolmella eri jauhekorkeudella tehtyjen ajojen viipymääikajakaumat. Kaikki ajot on tehty ajon N5 asetuksilla ja ainoastaan jauhepinnan korkeutta on muutettu.

2.2.4 Viipymääika sekoittajan kanssa

Kun tarkastellaan sekoittajan, tablettikoneen ja koko suorapuristuslinjaston viipymääikajakaumia, huomataan koko linjaston keskiviipymääajan olevan hyvin lähellä sekoittajan ja tablettikoneen yhteenlaskettuja keskiviipymääikoja (taulukko 5). Kuvista 19 ja

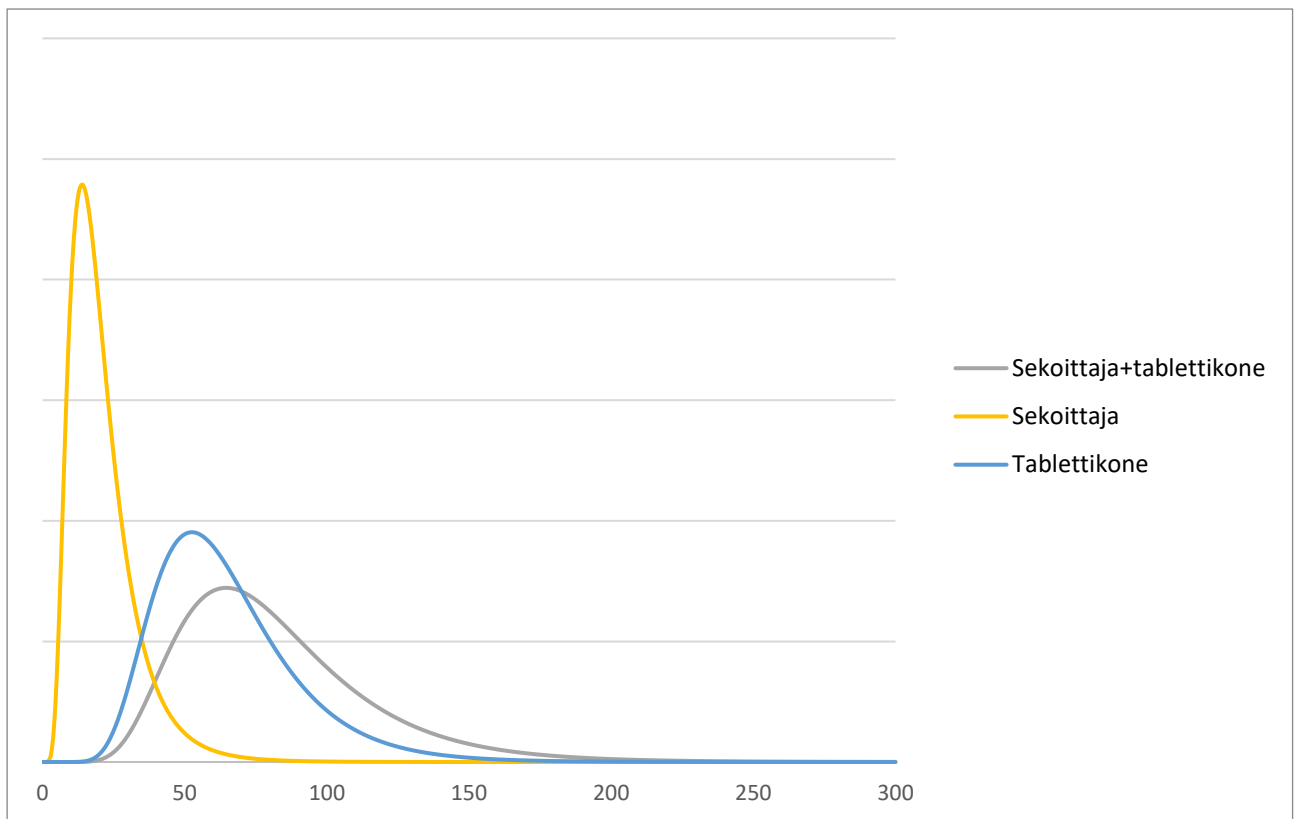
20 nähdään, että tablettikoneen pakkosyöttäjän aiheuttama varianssi on huomattavasti suurempi kuin sekoittajan aiheuttama. Pakkosyöttäjän ja syöttösuppilon sisällä on huomattavasti suurempi materiaalimassa kuin sekoittajan sisällä, joten jauhe viipyy laitteiden sisällä huomattavasti pidempään. Suurempi viipymäaikaerosta, sillä materiaalilla on paljon enemmän aikaa sekoittua pakkosyöttäjässä.



Kuva 19 Ajon N1 viipymäaikajakaumat, kun lisätty impulssi on laitettu sekoittajaan ja tablettikoneen syöttösuppiloon.

Taulukko 5 N1, N4 ja N5 ajojen viipymääikajakaumat sekoittajalla, tablettikoneelle ja koko suorapuristuskokoonpanolle.

Ajon nimi	Tuotantonopeus (kg/h)	Pakkosyöttäjän nopeus (rpm)	MRT (s)	Varianssi
N1 sekoittaja			20,9	138,0
N1 tablettikone	10	30	64,7	619,6
N1 koko linja			81,6	1115,2
N4 sekoittaja			10,9	27,0
N4 tablettikone	15	90	42,1	318,1
N4 koko linja			51,6	512,1
N5 sekoittaja			13,4	194,4
N5 tablettikone	12,5	60	55,4	276,7
N5 koko linja			63,2	652,1



Kuva 20 Viipymääikajakaumat sekoittajalle, tablettikoneelle ja koko suorapuristuslinjastolle ajon N1 asetuksilla.

2.2.5 Jäännösmassat

Vaikka jauhepinta pyrittiin aina säätämään mahdollisimman tarkasti samalle korkeudelle tablettikoneen syöttösuppilossa, oli tablettikoneen pakkosyöttäjästä tyhjennetyin jauheen massoissa melko suurta vaihtelua (taulukko 6). Tämä vaihtelu voi johtua pakkosyöttäjän sisään jäävistä ilmataskuista tai jauhepinnan pienistä vaihteluista ajojen välillä. Suurempi pakkosyöttäjän nopeus myös saattaa pakata jauhetta enemmän pakkosyöttäjän sisään, mikä voi aiheuttaa vaihtelua eri ajojen välillä. Tämä vaihtelu vaikuttanee jonkin verran ajojen keskiviipymääikoihin. Taulukosta 6 huomataankin, että niissä ajoissa, joissa tuotantonopeus on sama, suurempi keskiviipymäaika saadaan niille ajoille, joissa jäännösmassa on suurin. Jäännösmassasta ei voida kuitenkaan tehdä kovin pitkälle meneviä johtopäätöksiä, sillä se on punnittu vasta ajon jälkeen ja massa on voinut muuttua ajon tai linjan pysäyttämisen aikana.

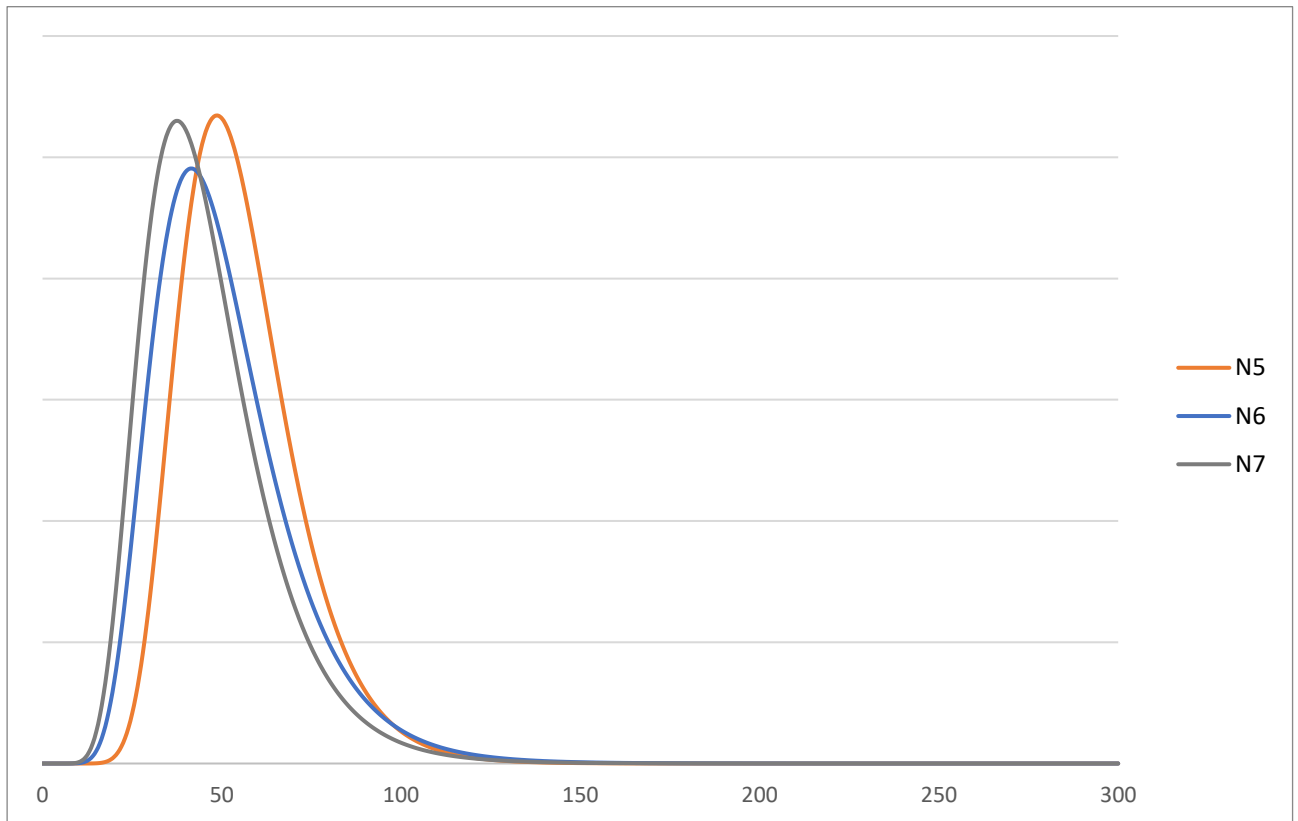
Taulukko 6 Eri ajojen jälkeen tablettikoneen pakkosyöttäjästä tyhjennettyjen jauheiden massat

Ajon nimi	Tuotantonopeus (kg/h)	Pakkosyöttäjän nopeus (rpm)	MRT (s)	Massa (g)
N1	10	30	64,7	216,2
N2	15	30	37,2	214,1
N3	10	90	74,7	254,2
N4	15	90	42,1	227,1
N5	12,5	60	55,4	243,0
N6	12,5	60	50,7	248,1
N7	12,5	60	46,3	214,7

2.2.6 Toistettavuus

Samoilla asetuksilla tehdyistä N5, N6 ja N7 ajoista saatiin hieman toisistaan poikkeavia tuloksia (Taulukko 7, Kuva 21). Suhteelliset keskihajonnat (relative standard deviation, RSD) näiden kolmen ajon välillä olivat keskiviipymääjälle 7 % ja varianssille 12 %. Erot voivat johtua pienistä poikkeamista jauhepinnan korkeudessa tablettikoneen syöttösuppilossa. N7 ajon painon- ja

murtolujuuden vaihtelu oli myös huomattavan paljon suurempaa, kuin ajoissa N5 ja N6 (Taulukko 3).



Kuva 21 Ajojen N5, N6 ja N7 keskiarvot ja varianssit

Taulukko 7 Ajojen N5, N6 ja N7 keskiarvot ja varianssit.

Ajon nimi	Tuotantonopeus (kg/h)	Pakkosyöttäjän nopeus (rpm)	MRT (s)	Varianssi
N5	12,5	60	55,3615498	276,704024
N6	12,5	60	50,7388012	370,08601
N7	12,5	60	46,271569	321,800171

2.3 Johtopäätökset ja pohdinta

Jauhemaiset materiaalit, jotka koostuvat useasta eri komponentista ovat aina alttiita segregoitumiselle (Golick ja Daniels 2009). Tämä segregoituminen on sitä voimakkaampaa mitä suurempia ovat partikkelien väliset koko- ja tiheyserot. Koska vääränlainen sekoittaminen voi lisätä segregoitumista, tablettivalmistuksessa sekoittumista tulisi tapahtua mahdollisimman vähän sekoittajan jälkeen. Tästä syystä viipymäaikojen vaihtelu tablettikoneessa tulisi olla mahdollisimman vähäistä, eli viipymäaikajakauman kuvaajan tulisi olla mahdollisimman kapea.

Tulosten perusteella sekä tuotantonopeus että pakkosyöttäjän nopeus vaikuttavat viipymäaikojen varianssiin. Kapein mahdollinen viipymäaikajakauma saadaan, kun tuotantonopeus on mahdollisimman suuri ja pakkosyöttäjän nopeus on mahdollisimman pieni. Pieni pakkosyöttäjän nopeus ei kuitenkaan ole riittävä täyttämään tablettimuotteja kokonaan, jos tuotantonopeus on suuri, mikä aiheuttaa suuren massan vaihtelun. Tästä syystä tablettivalmistus on aina tasapainoilua mahdollisen pakkosyöttäjän aiheuttaman segregoitumisen ja suuren massanvaihtelun välillä. Suositeltavaa olisi kuitenkin käyttää massan vaihtelun kannalta pienintä riittävää pakkosyöttäjän nopeutta, jotta segregoituminen olisi mahdollisimman vähäistä. Jauheen sekoittumiseen vaikuttaa myös pakkosyöttäjän lapojen muoto. Pyöreiden lapojen käyttö kulmikkaiden sijaan voisi vähentää lapojen leikkaavia voimia ja siten vähentää sekoittumista. Lapojen muodon vaikutus olisi kiinnostava jatkotutkimuksen aihe.

Pakkosyöttäjän nopeudella ei vaikuttaisi olevan juurikaan merkitystä keskiviipymäaikaan. Keskiviipymäaika siis määräytyy käytännössä tuotantonopeuden ja jauhetilavuuden perusteella. Tästä syystä voidaan olettaa, että jauhepinnan vaihtelut eri ajojen välillä ovat vaikuttaneet jossakin määrin tuloksiin. Tulosten luotettavuuden parantamiseksi olisi ollut syytä tehdä jokaisella asetuksella useampia rinnakkaisia ajoja, jolloin jauhetilavuuden vaihtelun vaikutus tuloksiin olisi hieman vähentynyt.

Yksi tulosten luotettavuuteen vaikuttava tekijä voi olla myös käytetty merkkiaine. Tutkimuksessa käytettiin parasetamolia, jonka konsentraatio on helposti ja luotettavasti havaittavissa spektrofotometrillä. Kuitenkin piikin häntää tutkiessa pienet erot aktiivisen

aineen peruspitoisuuteen voivat jäädä havaitsematta, kun merkkiaineena käytetään yhtä lääkevalmisteen komponenteista. Mikäli merkkiaineena käytettäisiin jotakin lääkevalmisteeseen kuulumatonta merkkiainetta, kuten väriainetta, voitaisiin sen pitoisuutta seurata aina detektointirajalle saakka, jolloin piikin häntä saataisiin tutkittua tarkemmin. Tämä kannattaa huomioida, kun aiheesta tehdään lisätutkimuksia.

Kaiken kaikkiaan tutkimuksen tuloksia voitaneen pitää kohtuullisen luotettavina. Tutkimus kuvaa hyvin tabletointiparametrien vaikutuksia suorapuristuslinjaston viipymäaikajakaumiin. Tutkimus toimii hyvänä avauksena tuleville tutkimuksille, joilla voidaan tuottaa tarkempaa tietoa erilaisten prosessisimulaatiomallien luomista varten ja siten edesauttaa automaattisen palautevaikutukseen perustuvan prosessinohjausjärjestelmän luomista ja jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston nykyaikaistamista. Kuitenkin paljon lisätutkimusta ja ohjelmistojen kehittämistä tulee tehdä ennen kuin tällainen järjestelmä on mahdollinen.

3 Kirjallisuus

- Aaltonen J, Gordon KC, Strachan CJ ym.: Perspectives in the use of spectroscopy to characterise pharmaceutical solids. *Int J Pharm* 364(2): 159-169, 2008
- Allison G, Cain YT, Cooney C ym.: Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. may 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium. *J Pharm Sci* 104(3): 803-812, 2015
- Andersson M, Josefson M, Langkilde FW ym.: Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 20(1-2): 27-37, 1999
- Boukovala F, Niotis V, Ramachandran R ym.: An integrated approach for dynamic flowsheet modeling and sensitivity analysis of a continuous tablet manufacturing process. *Computers and Chemical Engineering* 42: 30-47, 2012
- Cerea M, Zheng W, Young CR ym.: A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *Int J Pharm* 279(1-2): 127-139, 2004
- Chablani L, Taylor MK, Mehrotra A ym.: Inline real-time near-infrared granule moisture measurements of a continuous Granulation–Drying–Milling process. *AAPS PharmSciTech* 12(4): 1050-1055, 2011
- Challenger C: Steps closer to the adoption of continuous processing. *Pharmaceutical Technology* 40(6): 30-31, 2016
- Cullen PJ, Romañach RJ, Abatzoglou N, Rielly CD: *Pharmaceutical blending and mixing. 1. painos*. John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom 2015
- Danckwerts PV: Continuous flow systems. distribution of residence times. *Chemical Engineering Science* 2(1): 1-13, 1953
- Danzon PM, Wang YR, Wang L: The impact of price regulation on the launch delay of new drugs--evidence from twenty-five major markets in the 1990s. *Health Econ* 14(3): 269-292, 2005
- De Beer T, Burggraeve A, Fonteyne M ym.: Near infrared and raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int J Pharm* 417(1-2): 32-47, 2011
- Dhenge RM, Cartwright JJ, Hounslow MJ ym.: Twin screw granulation: Steps in granule growth. *Int J Pharm* 438(1-2): 20-32, 2012
- Engisch W, Muzzio F: Using residence time distributions (RTDs) to address the traceability of raw materials in continuous pharmaceutical manufacturing. *J Pharm Innov* 11: 64-81, 2016

Ervasti T, Simonaho SP, Ketolainen J ym.: Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression. *Int J Pharm* 495(1): 290-301, 2015

European pharmacopoeia. 8. painos, s. 297-298. Council of Europe, Strasbourg 2013

Gao Y, Muzzio FJ, Ierapetritou MG: A review of the residence time distribution (RTD) applications in solid unit operations. *Powder Technology* 228: 416-423, 2012

Gao Y, Vanarase AU, Muzzio FJ ym.: Characterizing continuous powder mixing using residence time distribution. *Chemical Engineering Science* 66(3): 417-425, 2011

Gerteis: Gerteis Maschinen + Processengineering AG. Haettu Internetistä 6/192017.
<http://www.gerteis.com/en/applications/technology>

Golick LA, Daniels KE: Mixing and segregation rates in sheared granular materials. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 80(4 Pt 1): 042301, 2009

Hinz DC: Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: The FDA's PAT initiative. *Anal Bioanal Chem* 384(5): 1036-1042, 2006

Hwang CL, Hogg R: Diffusive mixing in flowing powders. *Powder Technology* 26(1): 93-101, 1980

Jamrogiewicz M: Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *J Pharm Biomed Anal* 66: 1-10, 2012

Jarvinen K, Hoehe W, Jarvinen M ym.: In-line monitoring of the drug content of powder mixtures and tablets by near-infrared spectroscopy during the continuous direct compression tableting process. *Eur J Pharm Sci* 48(4-5): 680-688, 2013a

Jarvinen MA, Paaso J, Paavola M ym.: Continuous direct tablet compression: Effects of impeller rotation rate, total feed rate and drug content on the tablet properties and drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 39(11): 1802-1808, 2013b

Kleinebudde P: Roll compaction/dry granulation: Pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 58(2): 317-326, 2004

Lee SL, O'Connor TF, Yang X ym.: Modernizing pharmaceutical manufacturing: From batch to continuous production. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 10(3): 191-199, 2015

Leuenberger H: New trends in the production of pharmaceutical granules: Batch versus continuous processing. *Eur J Pharm Biopharm* 52(3): 289-296, 2001

Luybaert J, Massart DL, Vander Heyden Y: Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta* 72(3): 865-883, 2007

Mangal H, Kleinebudde P: Experimental determination of residence time distribution in continuous dry granulation. *Int J Pharm* 524(1-2): 91-100, 2017

Martinez L, Peinado A, Liesum L ym.: Use of near-infrared spectroscopy to quantify drug content on a continuous blending process: Influence of mass flow and rotation speed variations. *Eur J Pharm Biopharm* 84(3): 606-615, 2013

Mendez R, Muzzio F, Velazquez C: Study of the effects of feed frames on powder blend properties during the filling of tablet press dies. *Powder Technology* 200(3): 105-116, 2010

Mendez R, Velazquez C, Muzzio FJ: Effect of feed frame design and operating parameters on powder attrition, particle breakage, and powder properties. *Powder Technology* 229: 253-260, 2012

Mills LA, Sinka IC: Effect of particle size and density on the die fill of powders. *Eur J Pharm Biopharm* 84(3): 642-652, 2013

Pawar P, Wang Y, Keyvan G ym.: Enabling real time release testing by NIR prediction of dissolution of tablets made by continuous direct compression (CDC). *Int J Pharm* 512(1): 96-107, 2016

Plumb K: Continuous processing in the pharmaceutical industry: Changing the mind set. *Chemical Engineering Research and Design* 83(6): 730-738, 2005

Portillo PM, Ierapetritou M, Muzzio FJ: Characterization of continuous convective powder mixing processes. *Powder Technology* 182(3): 368-378, 2008

Reitz E, Podhaisky H, Ely D ym.: Residence time modeling of hot melt extrusion processes. *Eur J Pharm Biopharm* 85(3 Pt B): 1200-1205, 2013

Simonaho SP, Ketolainen J, Ervasti T ym.: Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line - introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting. *Eur J Pharm Sci* 90: 38-46, 2016

Singh R, Roman-Ospino AD, Romanach RJ ym.: Real time monitoring of powder blend bulk density for coupled feed-forward/feed-back control of a continuous direct compaction tablet manufacturing process. *Int J Pharm* 495(1): 612-625, 2015

Singh R, Sahay A, Muzzio F ym.: A systematic framework for onsite design and implementation of a control system in a continuous tablet manufacturing process. *Computers and Chemical Engineering* 66: 186-200, 2014

Sinka IC, Motazedian F, Cocks ACF ym.: The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology* 189(2): 276-284, 2009

Suzzi D, Toschkoff G, Radl S ym.: DEM simulation of continuous tablet coating: Effects of tablet shape and fill level on inter-tablet coating variability. *Chemical Engineering Science* 69(1): 107-121, 2012

Teunou E, Poncelet D: Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art. *Journal of Food Engineering* 53(4): 325-340, 2002

Thompson MR: Twin screw granulation - review of current progress. *Drug Dev Ind Pharm* 41(8): 1223-1231, 2015

Van Melkebeke B, Vermeulen B, Vervaet C ym.: Melt granulation using a twin-screw extruder: A case study. *Int J Pharm* 326(1-2): 89-93, 2006

Vanarase AU, Muzzio FJ: Effect of operating conditions and design parameters in a continuous powder mixer. *Powder Technology* 208(1): 26-36, 2011

Vervaet C, Remon JP: Continuous granulation in the pharmaceutical industry. *Chemical Engineering Science* 60(14): 3949-3957, 2005

Walker GM, Holland CR, Ahmad MMN ym.: Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. *Chemical Engineering Science* 60(14): 3867-3877, 2005

Ward HW, Blackwood DO, Polizzi M ym.: Monitoring blend potency in a tablet press feed frame using near infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 80: 18-23, 2013

Weatherley S, Mu B, Thompson MR ym.: Hot-melt granulation in a twin screw extruder: Effects of processing on formulations with caffeine and ibuprofen. *J Pharm Sci* 102(12): 4330-4336, 2013

Zuurman K, Van der Voort Maarschalk K, Bolhuis GK: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int J Pharm* 179(1): 107-115, 1999