

KAASUAVUSTEINEN KUIVARAKEISTUSMENETELMÄ

Tuomas Saarinen

Pro Gradu -tutkielma

Helsingin yliopisto

Farmasian tiedekunta

Farmaseuttisen kemian ja teknologian
osasto

Marraskuu 2014

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINKI UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Laitos/Institution – Department Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto	
Tekijä/Författare – Author Tuomas Saarinen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Kaasuavusteinen kuivarakeistusmenetelmä			
Oppiaine / Läroämne – Subject Farmaseuttinen teknologia			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma	Aika/Datum – Month and year Marraskuu 2014	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 79	
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Telarakeistus on yleisesti farmasian teollisuudessa käytetty kuivarakeistusmenetelmä, jonka tarkoituksena on kasvattaa partikkelikokoa ja kaventaa partikkelikokojakaumaa, sekä lisätä jauheiden valumista. Menetelmässä jauhe syötetään kahden pyörivän telan väliin. Telarakeistuksessa tärkeät prosessiparametrit (puristusaine, telanopeus ja syöttönopeus) vaikuttavat telojen välistä muodostuvan briketin eli nauhan tiheyteen. Briketti hajotetaan ja seulotaan käyttämällä valmistusprosessiin soveltuvaa murskainta.</p> <p>Yleiset ongelmat telarakeisprosessissa ovat puristumaton jauhe ja rakeiden heikko saanto. AGS (aerodynaaminen rakeistusjärjestelmä) on patentoitu lisäosa telarakeistusprosessiin. Sen toiminta perustuu ilmavirtaan, joka imee rakeistumattomat hienot partikkelit pois raeseoksesta. Rakeet ja hienot partikkelit kerätään omiin keräysastioihinsa. Täysin optimoidussa laitteistossa voidaan käyttää suljettua kiertoa, jolloin hienot partikkelit kierrätetään takaisin puristusteloille. Tällöin on mahdollista saada lähelle 100 % eräkohtaisia saantoja.</p> <p>Tutkimuksia varten tehtiin kolmen muuttujan ja kahden arvotason keskustapainotteinen koekaavio. Sen perusteella pyrittiin löytämään optimaalisia prosessiparametriyhdistelmiä tutkittavalle raaka-aineelle. Tutkimuksessa käytettiin mikrokiteistä selluloosaa. Työn tarkoituksena oli vertailla kaasuavusteisen ja tavanomaisen telarakeistuksen välisiä eroja rakeiden ja niistä valmistettujen tablettien osalta. Samalla tutkittiin, millaisia vahvuuksia ja heikkouksia on AGS:llä ja kuinka laitetta voitaisiin kehittää tulevaisuudessa.</p> <p>Tutkimuksissa havaittiin, että AGS-rakeet vaativat tablettien valmistuksessa suuremman puristusvoiman kuin tavanomaiset rakeet. Syynä voitiin pitää vähäisempää kontaktipisteiden määrää rakeiden välillä, koska hienot partikkelit poistettiin raeseoksesta. AGS:n osalta havaittiin, että alhainen telarakeistimen puristusaine ja melko nopea telanopeus, sekä pieni seulakoko saivat aikaan laadukkaita rakeita. Niiden valuvuus, puristusominaisuudet ja partikkelikokojaukama olivat hyviä. Tutkimuksissa ei kuitenkaan saatu suuria eroja tutkittavien telarakeistusmenetelmien välille.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kuivarakeistus, telarakeistus, AGS, syöttö- ja telanopeus, puristusaine, seulakoko, MCC			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian tiedekunta			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaajat Giovanni Politi ja Jouko Yliruusi			

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINKI UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Laitos/Institution – Department The Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology	
Tekijä/Författare – Author Tuomas Saarinen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Gas Assisted Dry Granulation Method			
Oppiaine /Läroämne – Subject Pharmaceutical Technology			
Työn laji/Arbetets art – Level Master of Science Thesis		Aika/Datum – Month and year November 2014	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 79
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>The roller compaction is a dry granulation method which is commonly used in the pharmaceutical industry. The purpose of the roller compaction is to increase the particle size, narrow the particle size distribution and improve the powder flowability. In the roller compaction process, powder is fed between two press rolls. The relevant process parameters of the roller compaction (roll pressure, roll speed and feed screw speed) affect the formed briquette or ribbon density. The briquette is broken down and sieved by using a crusher.</p> <p>General problems of the roller compaction are incompressible fine powder and the low yield. AGS (Aerodynamic Granulating System) is a patented supplement for the roller compaction. Its operation is based on the air flow which sucks the fine particles out of the granule mix. The granules and the fine particles are collected into their own containers. When the system is fully optimized the fine particles can be recycled between the press rolls (a closed loop). In this case, it is possible to get close to 100 % batch yields.</p> <p>The experimental design of this study was a modified central composite design with three variables and two value levels which was used to find the optimal combinations of the process parameters. The purpose of this study was to compare the gas assisted and the conventional roller compaction methods. The physical properties of granules and tablets made of these granules were compared. The strengths and weaknesses in AGS process were also studied and development ideas for the future were planned. Microcrystalline cellulose was used in this study as a model excipient.</p> <p>The study showed that the granules made by the AGS require higher compression forces in tableting process than conventional granules. The reason for this could be the lower number of contact points between the particles, since the fine particles were removed from the granule mix. The low compression pressure, fairly fast roll speed and small sieve size created good quality granules. The flowability and compression properties of these granules were good as well as particle size distribution. In this study, any major differences were not observed between these two granulation methods.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords dry granulation, roller compaction, AGS, feed screw speed, roll speed, compaction pressure, sieve size, MCC			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Faculty of Pharmacy			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Supervisors Giovanni Politi and Jouko Yliruusi			

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	RAKEISTUS	3
2.1	Kostearakeistus	4
2.1.1	High shear -rakeistus	4
2.1.2	Leijurakeistus.....	5
2.2	Kuivarakeistus ja jauheen suorapuristus.....	7
3	TELARAKEISTUS	8
3.1	Telarakeistuksen toimintamekanismi ja laitteet.....	9
3.1.1	Jauheen syöttölaite	12
3.1.2	Puristustelat.....	13
3.1.3	Ilmanpoistojärjestelmä.....	14
3.1.4	Murskain	14
3.2	Tärkeät prosessiparametrit	16
3.3	Jauhepartikkelien välisten sidosten muodostuminen	17
3.4	Telarakeistettavat materiaalit	17
3.4.1	Täyteaineet	19
3.4.2	Sideaineet.....	19
3.4.3	Liuku- ja hajotusaineet.....	21
3.5	Telarakeistukseen vaikuttavat tekijät.....	22
3.5.1	Ilmankosteuden vaikutus telarakeistukseen	22
3.5.2	Rakeistumattoman jauheen uudelleenpuristus	22
3.5.3	Briketin epätasaisuusongelmat	23
3.5.4	Jauheen pakkautuvuusongelmat	24
4	ANALYTIKKA JA INSTRUMENTOINTI.....	25
5	AERODYNAAMINEN RAKEISTUSJÄRJESTELMÄ	27
5.1	AGS-laitteisto	28
5.2	AGS-prosessiin vaikuttavat tekijät	30
6	TYÖN TAVOITE	32
7	MATERIAALIT JA MENETELMÄT	34
7.1	Koesuunnittelu	34
7.2	Materiaalit ja laitteet	38
7.2.1	Telarakeistin.....	38

7.2.2	Aerodynaaminen rakeistusjärjestelmä	40
7.2.3	Murskain	40
7.2.4	Tablettikone	41
7.3	Rakeiden tutkimus	42
7.3.1	Partikkelikoon määritykset ja morfologiset ominaisuudet	42
7.3.2	Tiheyden määritykset.....	43
7.4	Tablettien tutkimus	44
7.4.1	Tablettien painonvaihtelu, yhdenmukaisuus ja mitat	44
7.4.2	Tablettien murtolujuus	44
7.4.3	Tablettien putoamis- ja hankauskestävyys	45
7.4.4	Tablettien hajoaminen.....	45
8	TULOKSET JA POHDINTA	46
8.1	MCC-jauheen ominaisuudet	46
8.2	MCC-rakeiden ominaisuudet.....	46
8.2.1	Keskimääräinen partikkelikoko	46
8.2.2	Morfologiset ominaisuudet	49
8.2.3	Hienot partikkelit	50
8.2.4	Tilavuudet ja tiheydet	51
8.3	MCC-tablettien ominaisuudet.....	53
8.3.1	Tablettien eräkohtainen yhdenmukaisuus.....	53
8.3.2	Tablettien mitat ja tiheydet	56
8.3.3	Tablettien murtolujuus ja puristuvuus	58
8.3.4	Tablettien putoamis- ja hankauskestävyys	63
8.3.5	Tablettien hajoaminen.....	64
8.4	Teofylliiniformulaation rakeiden ominaisuudet	65
8.4.1	Keskimääräinen partikkelikoko ja morfologiset ominaisuudet	65
8.4.2	Tilavuudet ja tiheydet	66
8.5	Teofylliinitablettien ominaisuudet.....	67
8.5.1	Tablettien yhdenmukaisuus, murtolujuus ja puristuvuus	67
8.5.2	Tablettien putoamis- ja hankauskestävyys	71
8.5.3	Tablettien hajoaminen.....	72
9	JOHTOPÄÄTÖKSET	73
	KIRJALLISUUSLUETTELO	76

LIITTEET

LIITE 1 MCC-jauheen ja -rakeiden kumulatiiviset partikkelikokojakaumat

LIITE 2 MCC-rakeiden seulakohtaiset ja kumulatiiviset partikkelijakaumat

LIITE 3 MCC-mallin kerroinkuvaajat

LIITE 4 MCC-tablettien yhdenmukaisuuskokeen tulokset

LIITE 5 MCC-tablettien valmistuksen puristusvoimakuvaajat

LIITE 6 Teofylliinitablettien yhdenmukaisuuskokeen tulokset

1 JOHDANTO

Rakeistus on tablettien esivalmistusprosessi. Siinä jauhekomponentit liitetään yhteen suuremmiksi partikkeleiksi, mikä lisää jauheen valuvuutta ja kaventaa partikkelikokojakautumaa (Miller 2010). Rakeistus voidaan suorittaa kuiva- tai kostearakeistuksena. Kuivarakeistuksen etuna ovat kosteuden ja lämmön puuttuminen prosessista, jolloin se soveltuu hyvin lämpö- ja kosteusherkille lääkeaineille (Kleinebudde 2004). Kuivarakeistus on ohjattu prosessi, jossa jauhepartikkelit tiivistetään ensin puristeksi ja tämän jälkeen puriste murskataan. Menetelminä voidaan käyttää esimerkiksi ”slugging”- tai *telarakeistusmenelmää*.

Telarakeistus tai toisin sanoen telapuristus (roller compaction) on jatkuvatoiminen *kuivarakeistusprosessi*, jota on käytetty farmasian teollisuudessa jo 1950-luvulta lähtien (Kleinebudde 2004). Sen etuina ovat tuotantotehokkuus, kontrolloitavat prosessiparametrit ja vähäinen tarve liukuaineen käytölle verrattuna esimerkiksi ”slugging”-menetelmään (Parrot 1980). Telarakeistuksessa jauhe syötetään kahden pyörivän puristustelan väliin. Jauheen ja puristustelosten pinnan välinen kitka saattaa jauhepartikkelit yhteen telosten kapeimmassa välissä, missä puristusaine on suurimmillaan (Kleinebudde 2004). Paineen vaikutuksesta jauhepartikkelit uudelleen järjestyvät, muuttavat muotoaan, sekä murtuvat. Näin syntyy uutta sitoutumispinta-alaa, mikä johtaa uusiin partikkelien välisiin sitoutumisiin, ja lopulta tiiviin briketin muodostumiseen (Miller 2010). Briketti hajotetaan murskaimella pienemmiksi partikkeleiksi ja nämä partikkelit muokataan halutun kokoisiksi rakeiksi seulaverkolla.

Farmasian teollisuudessa on suosittu viime vuosikymmeninä enemmän kostearakeistusmenetelmiä kuin kuivarakeistusmenetelmiä (Miller 2010). Syynä tähän on ollut rakeistusprosessien aikaisen seurannan puute telarakeistuksen yhteydessä. Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA:n (Food and Drug Administration) vuonna 2003 - 2004 julkaisema ohjeistus kehotti lääkevalmistajia prosessien aikaiseen analysointitekniikkaan, mikä lisäsi myös telarakeistuksessa käytettävien analyysilaitteiden määrää. Telarakeistuksessa voidaan erilaisilla antureilla ja spektroskopiamenetelmillä tutkia jauheen tiivistymistä puristustelosten välissä, sekä jauheen valumista telosten väliin (Miller 2010). Samalla voidaan seurata, millaisia vaikutuksia lopputuotteelle aiheuttaa erilaisten

prosessiparametrien muuttaminen, kuten *puristuspaineen, jauheen syöttönopeuden tai telojen pyörimisnopeuden* muutokset.

Telarakeistuksessa on muutamia haasteita, jotka vaikeuttavat valmistusprosessia. Rakeistus perustuu lähinnä puristuksen aiheuttamiin partikkelien välisiin sitoutumisiin, joten huonosti puristuvat lääke- tai apuaineet eivät sovellu telarakeistukseen (Teng ym. 2009). Jos jauheet eivät pakkaudu briketeiksi, ne joudutaan puristamaan uudelleen. Tämä voi aiheuttaa ongelmia esimerkiksi rakeista valmistettavien tablettien liiallisena huokoisuutena.

Aerodynaaminen rakeistusjärjestelmä eli AGS (Aerodynamic Granulation System) on kehitetty tehostamaan telarakeistusprosessia. AGS:n toiminta perustuu laitteiston läpi kulkevaan kaasuvirtaan (Politi 2013). Ilmavirta poistaa rakeistetusta massasta hienot rakeistumattomat pienpartikkelit, jolloin lopputuloksena on homogeeninen, stabiili ja helposti käsiteltävä lopputuote. Rakeiden ja pienpartikkelien erotus tapahtuu fraktiointilaitteessa. Valmiit rakeet kerätään niille suunnattuun keräysastiaan. Samoin tehdään myös pienpartikkeleille, jotka voidaan ohjata täysin optimoidussa laitteistossa takaisin rakeistimeen. AGS on suunniteltu siten, että se liitetään telarakeistimen ja murskaimen jatkoksi. Laitteisto koostuu viidestä peruskomponentista: fraktiointilaitteesta, rakeidenkeräysastiasta, syklonista ja pienpartikkelienkeräysastiasta, suodattimesta ja pumpusta.

Tämän Pro Gradu -tutkielman tavoitteena on tutkia *tavanomaisen telarakeistuksen* ja uuden *kaasuavusteisen telarakeistusmenetelmän* välisiä eroja. Tutkimuksia varten on tehty koekaavio, jonka perusteella rakeet valmistetaan. Rakeista tehdään myös tabletteja, joiden ominaisuuksia tutkitaan Euroopan farmakopean mukaisin kokein. Tutkimusten tulosten perusteella pyritään löytämään, millaisia vahvuuksia ja heikkouksia on AGS:llä. Lisäksi saadaan tietoa, kuinka laitetta voitaisiin jatkossa kehittää, jotta se soveltuisi paremmin tutkimustyöhön ja teolliseen tuotantoon.

2 RAKEISTUS

Rakeistus on prosessi, jossa primääriset jauhepartikkelit kiinnitetään toisiinsa suuremmiksi partikkeleiksi eli rakeiksi. Erilaisia rakeistusprosesseja käytetään monilla eri teollisuuden aloilla, kuten elintarvike-, kemian-, metalli- ja farmasianteollisuudessa (Miller 2010). Viimeiseksi mainitussa rakeistus on usein tablettien tai kapselien valmistuksen välivaihe. Farmaseuttisten rakeiden koko voi vaihdella 200 - 4000 μm välillä, mutta esimerkiksi tablettien valmistuksessa käytetään yleensä 200 - 500 μm partikkelikoko (Summers ja Aulton 2007).

Primääriset jauhepartikkelit ovat pienikokoisia sähköisiä eristeitä. Ne varautuvat helposti ja niillä on paljon ulkopinta-alaa massaansa nähden (Guigon ym. 2007). Sähköinen pintavaraus vaikuttaa suuresti jauheen valumisominaisuuksiin, koska jauhepartikkelit tarttuvat herkästi toisiinsa tai säilytysastian seinämiin. Rakeistuksen avulla voidaan parantaa jauheiden valumisominaisuuksia. Hyvät valumisominaisuudet edesauttavat tablettikoneen muotin tasaista täyttymistä, jolloin tableteista tulee mahdollisimman homogeenisiä koostumuksensa ja painonsa suhteen.

Partikkelikoon kasvu rakeistuksen yhteydessä vähentää koko- ja tiheyseroja partikkelien välillä, jolloin myös jauhekomponenttien erottuminen eli segregatio vähenee (Summers ja Aulton 2007). Segregaatiossa pienikokoiset ja tiheät partikkelit kulkeutuvat säilytysastian pohjalle ja suuret, sekä vähemmän tiheät partikkelit nousevat jauhepatsaan pinnalle. Tällaista erottumista voidaan ehkäistä rakeistuksen lisäksi hyvällä esisekoituksella. Sekoitus lisää jauheen tasalaatuisuutta, jolloin rakeista valmistuu tasakoosteisia (Venables ja Wells 2001). Seoksen homogeenisuuteen ja partikkelien liikkuvuuteen seoksessa vaikuttavat partikkelikoon ja tiheyden lisäksi myös partikkelien yhtenäisyys, muoto ja pintaenergia. Rakeistusprosessin aikana tulee kontrolloida raekoon kasvua, koska suuri partikkelikokojakauma aiheuttaa myös erottumista raeseoksessa. Partikkelikokojakauman kasvu lisää tablettien painonvaihtelua, jolloin myös tablettien lääkeainepitoisuudessa voi olla ilmetä poikkeavuuksia (Ennis 2010).

2.1 Kostearakeistus

Farmasianteollisuudessa käytetään kostea- ja kuivarakeistusmenetelmiä lääkevalmisteiden tuotannossa (Summers ja Aulton 2007). Kostearakeistuksessa jauhepartikkelit liitetään toisiinsa käyttämällä rakeistusnestettä, jolloin niiden väliin muodostuu nestesiltoja. Kuivarakeistuksessa jauhepartikkelit liitetään toisiinsa käyttämällä suurta painetta, mikä saa aikaan jauhepartikkelien välisiä sidoksia.

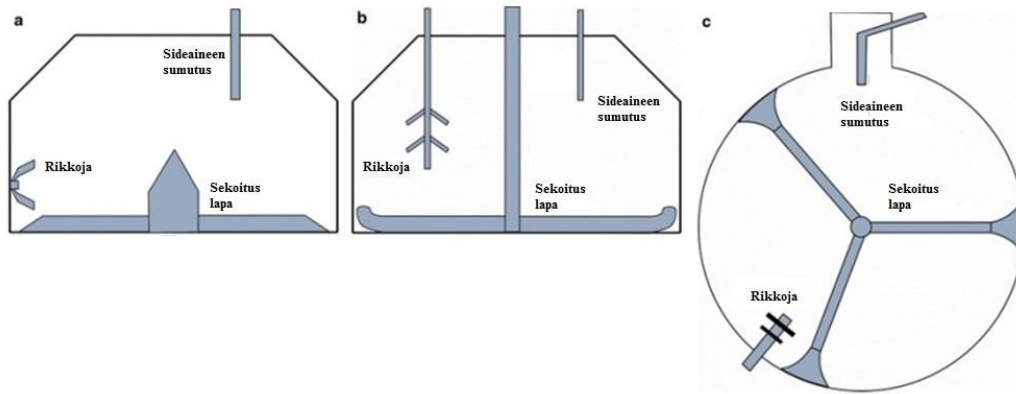
Kostearakeistuksessa rakeistusnesteiden tulee olla sellaisia, että ne voidaan poistaa rakeistuksen jälkeen kuivaamalla. Yleisimmät rakeistusnesteet ovat vesi ja orgaaniset liuottimet tai niiden yhdistelmät (Gokhale ja Trivedi 2010). Rakeistusnesteen joukkoon lisätään yleensä sideaineita edistämään partikkelien tarttumista toisiinsa. Veden käytöllä rakeistusnesteenä on muutamia heikkouksia. Se voi aiheuttaa vesiherkille lääke- ja apuaineille hydrolyysiä, jolloin tulee ongelmia lääkevalmisteen stabiiliuden kanssa. Vesi vaatii pitkän ajan ja korkean lämpötilan kuivuakseen, mikä voi olla lämpöherkille aineille haitallista. Tästä huolimatta vettä käytetään rakeistusnesteenä yleisesti, koska se ei ole helposti syttyvää, kuten monet orgaaniset liuottimet.

Kostearakeistusprosessissa on useita välivaiheita. Riippuen, mitä kostearakeistusmenetelmää käytetään, raemassa kostea seulotaan tietyn kokoisen seulaverkon läpi, joka hajottaa suuret paakkuuntumat (Gokhale ja Trivedi 2010). Tämän jälkeen massa kuivataan. Kuivauksen jälkeen rakeille tehdään vielä kuivaseulonta. Kuivaseulonta tuottaa halutun kokoisia rakeita, jotka ovat mahdollisimman optimaalisia ominaisuuksiltaan tabletin valmistusta varten.

2.1.1 High shear -rakeistus

Lääketeollisuudessa käytetään laajasti high shear- ja leijurakeistusmenetelmää. Ensin mainitun toiminta perustuu laitteen lapojen ja hakkurin aiheuttamiin leikkaaviin voimiin, jotka saavat jauhemassan sekoittumaan tehokkaasti (Kuva 1) (Gokhale ja Trivedi 2010). Rakeistusneste sumutetaan sekoitusvaiheen jälkeen tasaisella nopeudella jauheen sekaan. Kostean massan sekoituksen kesto riippuu formulaatiosta (Reynolds ym. 2007). Rakeistusprosessin etenemistä seurataan rakeistimen lapoihin kohdistuvasta vääntömo-

mentista. Rakeistunut massa seulotaan ja kuivataan. Kuivaus on mahdollista suorittaa rakeistusastiassa esimerkiksi mikroaaltojen avulla tai leijurakeistimessa, missä lämmin ilmavirta leijuttaa rakeita. Lopuksi massa kuivaseulotaan, jolloin suurimmat paakkuuntumat hajoavat.



Kuva 1. Kaavakuva High shear -rakeistimesta, jossa rikkoja on pystytasossa (a) ja vaakatasossa (b) sekoituslapoihin nähden, sekä kaavakuva ylhäältä katsottuna (c) (mukailen Briens ja Logan 2011)

High shear -rakeistin tuottaa rakeita joiden raekokojakauma on tasainen (Reynolds ym 2007). Ne ovat muodoltaan pyöreitä ja tiiviitä. Tämän rakeistusmenetelmän etuna on melko lyhyt toiminta-aika. Prosessi on jatkuvatoiminen, joten kaikki työvaiheet voidaan tehdä samalla laitteella. Menetelmän etuna on myös sen helppo siirtyminen tutkimusmittakaavasta teolliseen mittakaavaan.

2.1.2 Leijurakeistus

Leijurakeistus on jatkuvatoiminen monimuuttujaprosessi, jonka lopputuotteen laatuun vaikuttavat useat seikat, kuten prosessi-, aine- ja laiteparametrit (Parikh ja Jones 2010). Jotta rakeistus tuottaisi halutun kaltaisia rakeita, tulee hallita ja ymmärtää erilaisia muuttujia, jotka vaikuttavat lopputuotteen laatuun.

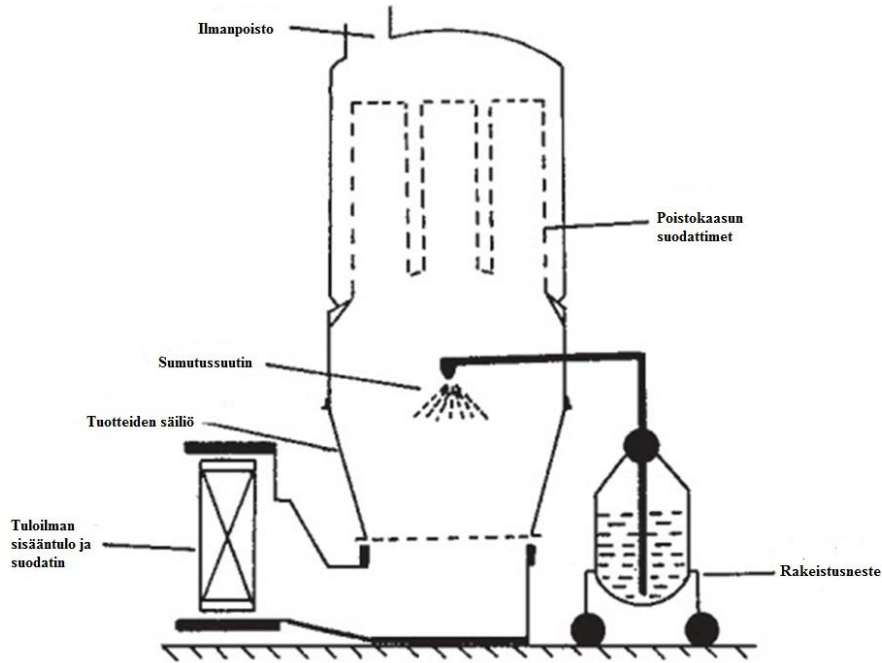
Leijurakeistus aloitetaan esisekoituksella, jossa jauhepartikkelit pyritään sekoittamaan hyvin keskenään (Parikh ja Jones 2010). Sekoitus tapahtuu siten, että rakeistettava massa lisätään kartion muotoiseen rakeistusastiaan. Astian pohjaritilän läpi imetään ilmaa ja

ilmavirtaus saa jauhemassan liikkeelle ja sekoittumaan. Ilmavirrassa leijuva jauhemassan joukkoon sumutetaan sideainetta sisältävää rakeistusnestettä, jolloin alkaa muodostua rakeita. Sumutuksen jälkeen rakeiden annetaan vielä leijua lämmitetyssä ilmavirrassa, jolloin ne kuivuvat.

Leijurakeistukseen vaikuttavat prosessi- ja laiteparametrit ovat tuloilman lämpötila, rakeistusnesteen virtausnopeus, sumutuspaine, rakeistimen muoto, sumutussuuttimen malli ja sen korkeus jauheeseen (Mörl ym. 2007; Parikh ja Jones 2010). Nämä parametrit vaikuttavat rakeiden kokoon. Leijuilman lämpötilan nostaminen johtaa siihen, että rakeistusnestettä haihtuu nopeammin, jolloin raekoko pienenee. Rakeistusnesteen virtausnopeus suhteessa haihtumiseen vaikuttaa siihen, kuinka paljon jauhepartikkelien välille muodostuu nestesilloja ja samalla myös rakeiden kokoon. Sumutuspaineen nosto pienentää rakeistusnesteen pisarakokoa, jolloin muodostuu pienempiä rakeita. Toisaalta taas sumutuspaineen laskeminen kasvattaa raekokoa.

Rakeistusneste muodostaa jauhepartikkelien välille pendulaarisia nestesilloja (yhdistää kahta lähtöhiukkasta) (Parikh ja Jones 2010). Nämä nestesillat kasvavat funikulaarisiksi nestealueiksi, jolloin ne ovat kontaktissa useampien partikkelien kanssa muodostaen rakeen. Rakeita koossapitäviä kiinteitä syntyy, kun rae kuivuu. Rakeistusnesteet koostuvat yleensä sideaineesta ja liuottimesta.

Leijurakesituksen etuna voidaan pitää, että rakeiden valmistus voidaan saattaa alusta loppuun samalla laitteella (Kuva 2) (Mörl ym. 2007). Se säästää työvoimakuluja, kuljetuksen ja massan siirron aikaista hävikkiä sekä aikaa. Lisäksi eri muuttujia säätämällä saadaan juuri halutunlaisia lopputuotteita. Sen sijaan leijurakeistuksen heikkouksina voidaan pitää kalliita laitteita ja aikaa vievää kehitystyötä, jotta rakeistukseen vaadittavat laiteparametrit saadaan optimoituja halutunlaisiksi.



Kuva 2. Kaavakuva leijurakeistimesta (mukaillen Vinensia 2013)

2.2 Kuivarakeistus ja jauheen suorapuristus

Kuivarakeistuksen ja jauheiden suorapuristuksen yhteinen piirre on nesteen puuttuminen valmistusprosessista. Kuivarakeistuksessa hienojakoiset partikkelit saatetaan suuren paineen avulla tiheäksi puristeksi, joka hajotetaan halutun kokoiseksi rakeiksi (Nishii ja Horio 2007). Farmasian teollisuudessa käytetään yleisesti telarakeistusmenetelmää, mutta joskus myös ”slugging”-menetelmää. Mikäli halutaan säästää prosessikustannuksissa ja ajassa, jauhekomponentit voidaan puristaa tabletkiksi suorapuristusta hyväksikäyttäen.

Jauheiden suorapuristusprosessi on nopea, koska siinä on vain kaksi välivaihetta: jauheiden sekoitus ja puristus tableteiksi, eikä lainkaan rakeistusvaihetta (Parikh 2010). Suorapuristuksen apu- ja lääkeaineiden tulee olla hyvin valuvia ja puristuvia, minkä vuoksi kaikki jauheet eivät sovellu prosessiin. Jauheiden sekoitus ja lääkeaineen määrä ovat kriittisiä tekijöitä suorapuristuksessa sen vaikean kontrolloitavuuden takia. Lääkeaineen määrän tulee olla suuri, jotta se jakautuisi tasaisesti koko tabletin tilavuudelle, eikä vain tiettyyn osaan tablettia. Suorapuristetut tabletit ovat usein pehmeitä ja myös lääkeaineen liukeneminen tabletista on vähäisempää, kuin rakeista valmistetuissa tabletteissa.

3 TELARAKEISTUS

Telarakeistusprosessi (roller compaction) on kuivaraakeistusmenetelmä, joka perustuu aggregaatioon. Valmistusprosessissa jauheet puristetaan kasaan korkeassa paineessa ja murskataan sopivan kokoiseksi rakeiksi (Kleinebudde 2004). Tällaista prosessia on käytetty niin farmasian-, kemian-, kuin elintarviketeollisuudessakin yli 60 vuotta (Miller 2010).

Telarakeistuksessa ei käytetä lainkaan kosteutta tai lämpöä, joten se sopii hyvin kosteus- tai lämpöherkille lääkeaineille. Aikaisemmin telarakeistus on valittu lähinnä rakeistusmenetelmäksi silloin, kun lääkeaine ei ole kestänyt kosteutta (Parrot 1980). Syynä tähän on ollut instrumentoinnin puute eli prosessia on ollut mahdoton valvoa valmistuksen aikana sisäisesti, joten lähinnä lopputuotteita on tutkittu valmistuksen päätyttyä (Miller 2010). Kappaleessa 4 on kerrottu tarkemmin nykyisistä prosessin sisäisistä analytiikkamenetelmistä ja mahdollisuuksista käyttää niitä telarakeistuksen yhteydessä.

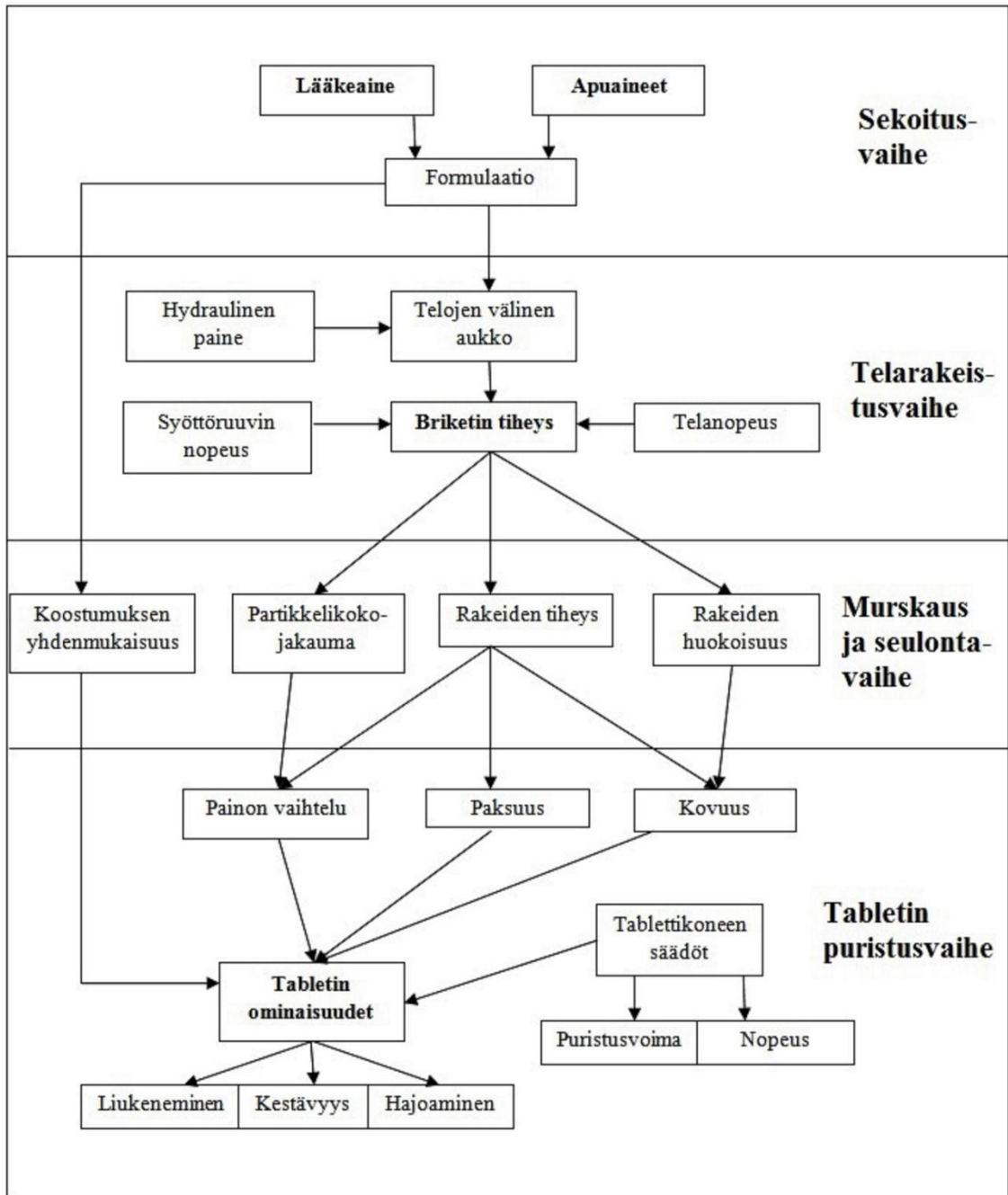
Aikaisemmin kuivaraakeistusmenetelmänä on käytetty ”slugging”-menetelmää. Menetelmässä valmistetaan suurikokoisia tabletteja tablettikoneella, käyttäen suuria puristusvoimia (n. 50kN) (Miller 2010). Tämän jälkeen tabletit murskataan halutun kokoiseksi rakeiksi. Tästä menetelmästä on kuitenkin siirrytty enemmän telarakeistukseen, koska ”slugging”-tekniikalla on huomattavasti enemmän heikkouksia. Tällaisia ovat muun muassa useat peräkkäiset yksikköprosessit, huono saanto rakeilla, hankala prosessin ohjaaminen, tablettien välivarastointi ja suuri energian kulutus. Telarakeistuksen etuna taas on sen kontrolloitavuus ja jatkuvatoimisuus eli se voidaan helposti liittää jatkuva-toimiseen prosessiin (Kleinebudde 2004 ja Leuenberger 2001). Taulukossa 1 on kuvattu telarakeistuksen hyödyt ja heikkoudet.

Taulukko 1: Telarakeistuksen hyödyt ja heikkoudet

Hyödyt	Heikkoudet
Voidaan käyttää lämpö- ja kosteusherkille aineille	Pakkautuvuusongelmat
Lisää partikkelien tiheyttä	Hienojakoinen jauhe voi aiheuttaa segregatiota
Parantaa jauheen valumista	Liukuaineen tarve prosessissa
Ehkäisee partikkelien erottumista	Jauheen tulee olla hyvin puristuvaa
Parantaa lääkeainepitoisuuden kontrollointia / yhdenmukaisuutta	Rakeet ovat kulmikkaita
Jatkuvatoiminen prosessi	
Energiantarve vähäinen	
Yksinkertainen prosessi	
Helppo scale-up	
Muodostuu kuiva tuote --> ei tarvitse erillistä kuivausta	
Lyhyt prosessiaika	
Rakeiden kokoa helppoa säätää halutunlaiseksi	

3.1 Telarakeistuksen toimintamekanismi ja laitteet

Telarakeistus aloitetaan siten, että rakeistettava jauhe tai jauheformulaatio valutetaan syöttölaitteen läpi vastakkaisiin suuntiin pyörivien telojen väliin. Jauheen tasainen syöttö on erittäin tärkeää (Guigon ym. 2007). Telojen välin kaventuessa jauheeseen kohdistuu suurempi paine, joka tiivistää materiaalin briketiksi (Kuva 3). Valmistuneet brikitit murskataan ja seulotaan halutun kokoisiksi rakeiksi. Rakeista voidaan valmistaa tabletteja, kapseleita tai niitä voidaan käyttää sellaisinaan.

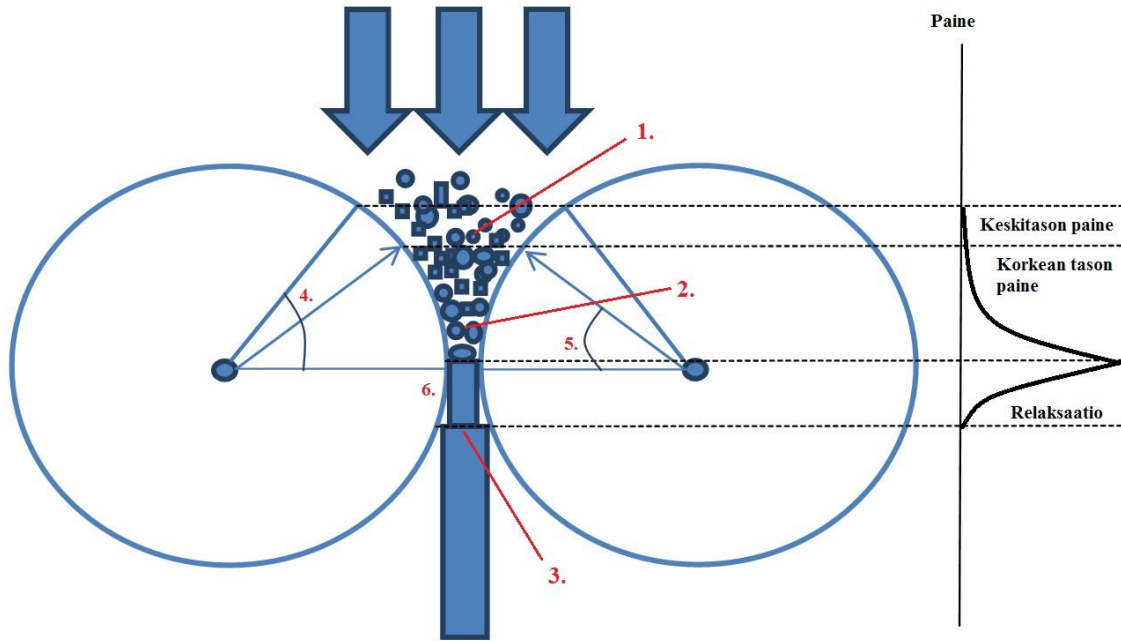


Kuva 3. Vuokaavio jauheen sekoittamisesta rakeistusvälivaiheen kautta tablettien valmistukseen (mukaiilla Dhumal ym. 2013)

Tarkasteltaessa lähemmin telarakeistusprosessia, havaitaan että jauhe kulkee kolmen tärkeän alueen läpi ennen pakkautumistaan briketiksi: (Reynolds ym. 2010) (Kuva 4):

1. **Liukualue** (slip region): alkaa jauhepartikkelien tulessa tulokulman sisäpuolelle (entry angle) (Kleinebudde 2004). Jauhe on liikkeessä kohti telojen välistä kapeaa rako (roll gap), mutta liikkuu vielä hitaammin kuin puristustelat eli se liukuu telojen pinnalla. Jauheen käyttäytyminen liukualueella riippuu suuresti syötösuppilon seinämien ja jauhepartikkelien välisestä kitkasta (Guigon ja Simon 2003). Liukualueella jauhepartikkeleihin kohdistuva paine on vähäistä, joten partikkelit lähinnä uudelleen järjestyvät.
2. **Tarttumisalue** (nip region) alkaa tarttumiskulman (nip angle) sisäpuolelta (Guigon ja Simon 2003). Jauhe pakkautuu tiiviimmäksi ja valuminen on samansuuruista telojen pyörimisen kanssa, jolloin se tarttuu puristustelosten pintaan ja etenee kohti telojen välistä kapeaa rako. Tässä vaiheessa jauheeseen kohdistuva paine kasvaa. Hauraat partikkelit alkavat fragmentoitua eli pirstoutua ja plastiset partikkelit muuttavat muotoaan (Stefanie ym. 2010). Fragmentoituminen ja muodonmuutos saavat aikaan jauhepartikkelien välille uusia sidoksia. Tarttumiskulman suuruudella ja jauheen viipymisajalla telojen välissä on erittäin suuri merkitys sidosten muodostumiselle (Guigon ja Simon 2003).
3. **Vapautumisalueella** (release region) telojen välinen rako kasvaa ja painevähenee. Valmis brikketti poistuu telojen välistä. Tällä alueella brikketti saattaa vielä hieman laajentua, koska kokoon puristetut jauhepartikkelit muuttavat muotoaan puristuspuheen laskettua nopeasti (Guigon ja Simon 2003).

Kuvasta 4 voidaan huomata, että jauheeseen kohdistuva paine kasvaa nopeasti jauheen valuessa tarttumiskulman sisäpuolelle. Paineen kasvu jatkuu, kunnes se tavoittaa huippunsa telojen välisen raon kapeimmassa kohdassa (Guigon ja Simon 2003). Huippu paineen jälkeen tapahtuu nopea paineen lasku, jolloin valmis brikketti vapautuu telojen välistä.



Kuva 4. Kaavakuva puristustelojen välisistä alueista ja paineen muutoksista alueittain: 1. liukualue 2. tarttumisalue 3. vapautumisalue 4. tulokulma 5. tarttumiskulma 6. telarako (mukaillen Guigon ym. 2007)

3.1.1 Jauheen syöttölaite

Syöttölaite voi toimia gravitaatioon perustuen, jolloin jauhepartikkelit valuvat vapaasti suppilon muotoisesta syöttöastiasta luistoalueelle (Teng ym. 2009). Toinen menetelmä perustuu yhden tai kahden ruuvikuljettimen käyttöön. Ruuvikuljettimilla saadaan aikaan tasainen ja jatkuva valuminen tarttumisalueelle. Samalla jauhe esitiivistyy. Gravitaatioon perustuvaa menetelmää voidaan käyttää, silloin kun jauhe on hyvin valuvaa ja puristuvaa, sekä tarpeeksi tiheää (Guigon ym. 2007). Hienojakoisten, kevyiden ja huonosti valuvien jauheiden kohdalla ruuvikuljettimen käyttö on perusteltua. Ruuvikuljettimet voidaan asentaa pysty- tai vaakasuoraan tai kaltevasti puristusteloihin nähden (Kuva 5).

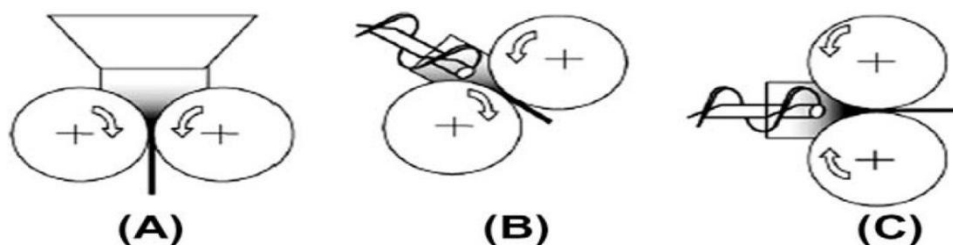
Tavallisesti syöttölaite on pystysuorassa, jolloin jauhepatsaan ala- ja yläosan välillä vallitsee paine-ero (Guigon ym. 2007). Paine tiivistää jauhemassaa ja poistaa ilmaa syötösuppilosta. Kevyille ja paljon ilmaa sisältäville jauheille voidaan käyttää vaakatasoon nähden 45° kulmassa olevaa syöttölaitetta (Teng ym. 2009). Viimeksi mainitun laitteen heikkoutena on jumiutuminen, mikäli jauheseokset ovat hyvin kokoonpuristuvia. Vaakasuoraan asennettua syöttölaitetta käytetään, kun puristustelat ovat pystysuorassa toi-

siinsa nähden. Tällaisella syöttölaitteella voidaan minimoida puristuksen aikainen jauheen vuoto ja parantaa puristuskapasiteettia.

3.1.2 Puristustelat

Puristustelat voidaan asentaa rinnakkain, päällekkäin tai eri tasoihin, kuten Kuvassa 5 (Teng ym. 2009). Yleisesti telat asennetaan kuitenkin vaakatasoon. Päällekkäin tai eri tasoihin asennetuilla teloilla saattaa olla tarttumiskulman suuruus erilainen, joka voi vaikuttaa muodostuvan briketin laatuun (Guigon ja Simon 2003). Puristustelojen pinta voi olla sileä tai kuvioitu esimerkiksi vaakasuorilla tai verkkomaisilla kohoumilla. Telojen kuviointi tehostaa jauheen kulkeutumista puristusalueelle ja ehkäisee samalla jauheen liistöittymistä telojen pinnalle.

Puristustelojen halkaisija on yksi tekijä, joka vaikuttaa kuinka suurta puristusvoimaa voidaan käyttää telarakeistusprosessissa (Guigon ja Simon 2003). Puristusvoiman kasvatus lisää samalla myös jauhepartikkeleihin kohdistuvaa painetta telojen välissä. Puristusvoimaa ja -painetta säädetään hydrauliiikan avulla telojen välistä aukkoa kasvattamalla tai kaventamalla. Tämä mahdollistaa sen, että muita prosessimuuttujia kuten syöttönopeutta tai telojen pyörimisnopeutta, ei välttämättä tarvitse muuttaa prosessin aikana. Tasalaatuisten brikkettien valmistuksessa telojen pyörimisnopeuden tulee olla aina vakioitu ja samansuuruinen kummassakin telassa (Guigon ja Simon 2003). Tällöin jauheen viiveaika telojen välissä ja siihen kohdistuva paine ovat erän sisällä aina samansuuruisia.



Kuva 5. Vaakasuorassa (A), kaltevasti (B) ja pystysuorassa (C) olevat puristustelat ja syöttölaitteet (Teng ym. 2009).

3.1.3 Ilmanpoistojärjestelmä

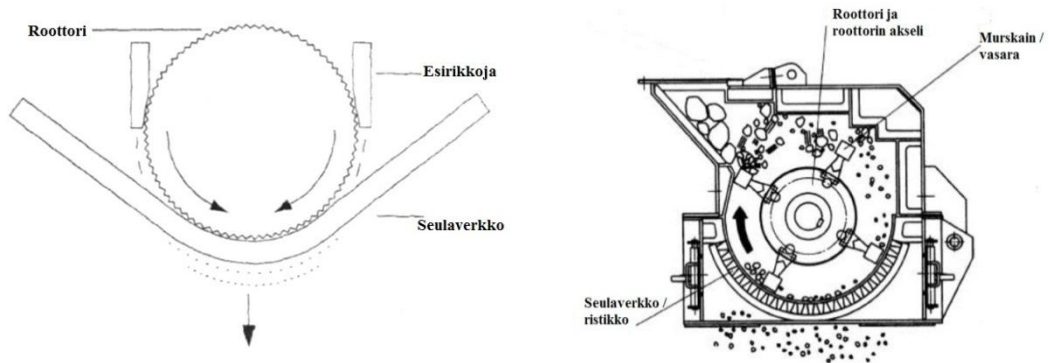
Briketin laadun parantamiseksi on tärkeää, että jauhe esitiivistetään ennen puristusta. Mikäli jauheessa on paljon ilmaa, se voi poistua telojen välistä jauheen syöttösuuntaan aiheuttaen ongelmia tarttumisalueella (Guigon ym. 2007). Ylimääräinen ilma voi myös poistua telojen välisen aukon ja sivukiilojen välistä, jolloin se ei aiheuta niin suurta ongelmaa puristukselle. Osa ilmasta voi jäädä puristeen sisälle, mikä vaikuttaa etenkin huokoisilla materiaaleilla briketin tiheyteen. Tällaiset pakkautuvuus ongelmat aiheuttavat heikkoja brikettejä, jotka lohkeavat ja hajoavat helposti takaisin lähtömateriaaleiksi (Teng 2009).

Ilman vähentämiseksi jauheseoksista on kuitenkin muutamia ratkaisuja, kuten ruuvikuljettimen käyttö. Sillä on jauheita esitiivistävä vaikutus (Guigon ym. 2007). Pienen mitatakaan telarakeistimissa ylimääräinen ilma voidaan imeä myös telojen ja sivukiilojen välistä (Teng ym. 2009). Suuremmilla tuotantolaitteilla voidaan ilmanpoistoon käyttää tyhjiöolosuhteita (Guigon ja Simon 2003).

3.1.4 Murskain

Valmistetut brikitit hajotetaan murskaamalla ne pienemmiksi lohkoiksi. Telarakeistuksen yhteydessä käytetään monenlaisia murskaimia. Niiden toiminta voi perustua leikkaus- ja puristusvoimiin tai suureen törmäysnopeuteen. Lisäksi niiden toiminta voi perustua myös jännitykseen, joka vetää partikkeleita erilleen (Rekhi ja Sidwell 2007). Murskaimen tyyppi riippuu siitä, minkälaisia ominaisuuksia lopullisille rakeille halutaan.

Farmasian teollisuudessa käytetään paljon murskaimia, joiden toiminta perustuu oskillaatioon (Kuva 6) (Sakwanichol 2010). Tällaisessa murskaimessa laitteen roottori tekee edestakaista liikettä hajottaen briketin pienemmiksi lohkoiksi ja työntäen lohkot sopivan kokoisen seulaverkon läpi. Seulaverkon koko määrittää rakeille suurimman raekoon. Oskillaatiomurskaimia voi olla useita peräkkäin, jolloin raekokoa saadaan optimoitua paremmin halutunlaiseksi (Rekhi ja Sidwell 2007).



Kuva 6. Oskillaatiomurskain ja murskaava mylly (Japanese Advanced Environment Equipment 2002)

Roottorin oskillaatiokulma ja pyörimisnopeus vaikuttavat raekokoon (Rekhi ja Sidwell 2007). Suuri roottorinopeus lisää briketin hiomataajuutta seulaverkolla, jolloin muodostuu enemmän hienojakoisia partikkeleita. Tällöin myös partikkelikokojakauma kasvaa (Sakwanichol 2010). Oskillaatiokulman kasvatus puolestaan lisää matkaa ja aikaa, missä briketti on kontaktissa seulaverkon kanssa, mikä voi lisätä rakeiden saantoa ja toisaalta tehostaa rakeistumisprosessia.

Myös murskaava mylly ja kartioseula ovat farmasianteollisuudessa käytettyjä murskaimia (Kuva 6). Niiden toiminta perustuu nopeaan pyörimisliikkeeseen, jossa brikitit törmäävät murskaimen lapoihin hajoten pienemmiksi partikkeleiksi (Rekhi ja Sidwell 2007). Lavat työntävät partikkelit tietyn kokoisen seulaverkon lävitse, jolloin muodostuu halutun kokoisia rakeita. Farmasian teollisuudessa käytetään seuloja, joiden seula koko on halkaisijaltaan 100 - 40 000 μm riippuen rakeiden käyttötarkoituksista. Edellä mainituista murskaimista syntyy muodoltaan epäsäännöllisiä ja teräviä rakeita. Rakeiden laatuun voidaan vaikuttaa seulakoon lisäksi, brikkettien syöttönopeudella, käytettävien lapojen muodolla ja paksuudella, sekä roottorin kierrosnopeudella (Sakwanichol 2010).

3.2 Tärkeät prosessiparametrit

Telarakeistuksessa tulee optimoida tärkeät prosessiparametrit. Ne vaikuttavat suoraan briketin ja rakeiden laatuun, sekä rakeiden tabletoitavuuteen (Teng ym. 2009). Oikeanlaisten muuttujien avulla voidaan ehkäistä ongelmia, jotka aiheuttavat haasteita telarakeistuksessa. Tällaisia haasteita voivat olla jauheen pakkautuvuusongelmat tai briketin tiheyden epätasaisuus. Telarakeistuksessa tärkeät prosessiparametrit ovat:

- 1. Puristusaine:** sen tulee olla riittävän suuri, jotta briketti muodostuu. Riittävä puristusaine vähentää myös puristumattomien partikkelien määrää (Teng 2009 ym.). Liian suuri puristusaine johtaa kovaan brikettiin, joka heikentää rakeiden laatua. Puristusaine voidaan ilmaista myös puristusvoimana per cm^2 (Kleinbudde 2004). Fragmentoituville materiaaleille oikean suuruinen puristusaine on erityisen tärkeää, koska tällä tavoin voidaan vähentää huomattavasti puristumattoman partikkelien määrää.
- 2. Syöttönopeus:** kuvastaa ruuvikuljettimen pyörimisnopeutta. Syöttönopeus ja telanopeus ovat riippuvaisia toisistaan (Guidon ja Simon 2003). Hidas syöttönopeus saattaa johtaa riittämättömään jauheen syöttöön tela-alueelle, jolloin muodostuu ohuita ja heikkoja brikettejä. Nopea syöttäminen aiheuttaa jauheen kerääntymistä tela-alueelle, joka vaikuttaa brikettien paksuuteen ja samalla puristumattoman jauheen määrän kasvuun (Teng 2009 ym.).
- 3. Telanopeus:** vaikuttaa siihen, kuinka kauan jauhe viipyy telojen välisellä puristusalueella (Teng 2009 ym.) Telanopeuden valintaan vaikuttavat jauheiden valumis- ja puristusominaisuudet. Plastisesti muotoutuvat materiaalit ovat herkkiä viipymisajalle telojen välissä, jolloin voidaan käyttää korkeaa telanopeutta. Tämä minimoi viipymisajan telojen välissä. (Gupta ym. 2005a).

Telarakeistusprosessiin vaikuttaa myös prosessiparametrien lisäksi laiteparametrit, joita ovat muun muassa telojen halkaisija, kuljetin ruuvien lukumäärä ja koko (Miller 2010). Jokaisen rakeistettavan materiaalin kohdalla tulee löytää oikeat prosessi- ja laiteparametrit, jotta rakeiden laatu olisi mahdollisimman hyvä.

3.3 Jauhepartikkelien välisten sidosten muodostuminen

Telarakeistus perustuu jauhepartikkelien välisten sidosten muodostumiseen. Jotta pienistä jauhepartikkeleista muodostuu rakeita, prosessin aikana pitää tapahtua partikkelien uudelleenjärjestymistä, muodonmuutosta, pirstoutumista ja sitoutumista (Miller 2010). Aluksi partikkelit jakautuvat tasaisesti ja täyttävät tyhjän tilan. Kun partikkelien välinen tila pienenee ja niihin kohdistuva paine kasvaa, partikkelit alkavat tiivistyä toisiaan vasten ja samalla ylimääräinen ilma poistuu partikkelien väleistä. Partikkelin muoto ja koko vaikuttavat siihen, kuinka hyvin ne tiivistyvät toistensa lomaan. Esimerkiksi pyöreiden partikkelien ei tarvitse suuresti liikkua tiivistyäkseen tiheän koostumuksen vuoksi.

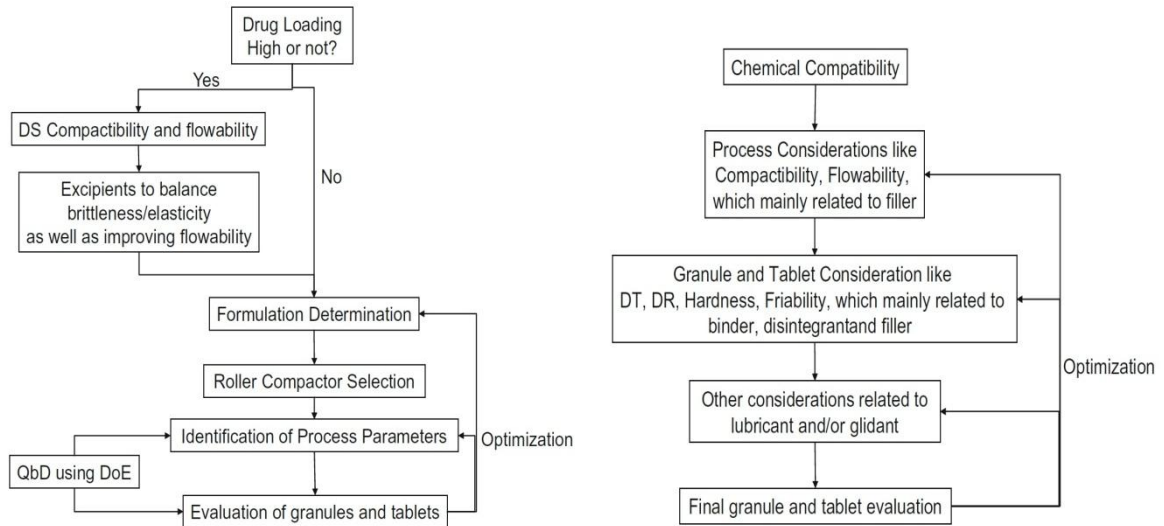
Partikkeleihin kohdistuvan paineen kasvaessa havaitaan niiden muodonmuutosta (Miller 2010). Muodonmuutos on suurinta partikkelien yhtymäkohdissa eli kontaktipisteissä, missä tapahtuu sidosten muodostuminen. Tällaista sidosten muodostumista kutsutaan plastiseksi muodonmuutokseksi. Mikäli paine kasvaa, partikkelit voivat fragmentoitua eli pirstoutua. Pirstoutuminen synnyttää uusia kontaktipisteitä, joista muodostuu jälleen uusia sitoutumiskohtia partikkelien välille. Lopulliset rakeiden sisäiset sidokset muodostuvat siinä vaiheessa, kun tapahtuu partikkelien muodonmuutoksia ja pirstoutumisia sopivassa suhteessa.

Sen jälkeen, kun puristusaine laskee, partikkelit pyrkivät palautumaan alkuperäiseen muotoonsa (Miller 2010). Tällainen muodonmuutos on nimeltään elastinen. Mikäli partikkelit jäävät kuitenkin uuteen puristuksen jälkeiseen tilaansa eivätkä palaudu, puhutaan plastisesta muotoutumisesta. Elastinen ja plastinen muotoutuminen voivat olla samanaikaisia, mutta yleensä toinen niistä on hallitsevampi.

3.4 Telarakeistettävät materiaalit

Valmistusprosessin ja formulaation suunnittelussa tulee ottaa huomioon käytettävien lääke- ja apuaineiden fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet. Suunnitteluvaiheessa voidaan selvittää, millaisia haasteita kyseessä olevat ominaisuudet aiheuttavat prosessille, jolloin niihin voidaan varautua etukäteen (Teng ym. 2009). Mikäli rakeistusmene-

telmäksi valitaan telarakeistus, tulee formulaatiosuunnittelussa ottaa huomioon muun muassa lääkeaineen liuku- ja puristuvuusominaisuudet (Kuva 7). Lääkeaineen huonoja fysikaalisia ominaisuuksia voidaan parantaa apuaineilla.



Kuva 7. Formulaation ja valmistusprosessin kehitysvaiheen optimointivuokaaviot DS=lääkeaine, QbD=laatusuunnittelu, DoE=koesuunnittelu, DT=hajoamisaika, DR=liukoisuusaste (Teng ym. 2009)

Apuaineiden valintaan vaikuttaa niiden yhteensopivuus lääkeaineen kanssa (Teng 2009 ym.). Apuaineiden tulee olla yleisesti tunnettuja ja viranomaisten esimerkiksi FDA:n (U.S. Food and Drug Administration) tai EMEA:n (European Medicine Agency) hyväksymiä. Niillä tulee olla suotuisia vaikutuksia jauheseoksen ominaisuuksiin, kuten valuuteen ja pakkautuvuuteen. Tästä esimerkkinä ovat täyteaineet, jotka tasapainottavat plastisia, elastisia tai huokoisia rakeistamattomia jauheseoksia. Tällaisilla täyteaineilla on helpompi suorittaa rakeistusprosessi onnistuneesti. Taulukossa 2 on esitelty telarakeistuksessa yleisesti käytettyjä apuaineita.

Taulukko 2: Yleisesti telarakeistuksessa käytetyt apuaineet

Täyteaineet	Sideaineet	Liukuaineet	Hajotusaineet
HPMC	HPMC	kalsium stear.	kroskarmelloosi natrium
laktoosi	MCC	magn. stear.	krosprovidoni
maissitärkkelys	Metyyliselluloosa	PEG	
mannitoli	PVP	steariinihappo	
MCC			
PVP			

3.4.1 Täyteaineet

Täyteaineilla on telarakeistuksessa tärkeä rooli. Ne vaikuttavat jauheiden pakkautuvuuteen, valuvuuteen ja tiheyteen (Teng 2009). Erityisesti hauraat tai plastisesti muotoutuvat lääkeaineet vaativat suurta tarkkuutta täyteaineen valinnassa. Täyteaineilla voidaan tasapainottaa erilaisia jauheseoksen muodonmuutoksia, mikä edesauttaa saamaan laadukkaita rakeita.

Farmasianteollisuudessa käytetään yleisesti täyteaineina mikrokiteistä selluloosa (MCC, microcrystalline cellulose) ja laktoosia. Niiden etuina ovat hyvät puristusominaisuudet, yhteensopivuudet muiden aineiden kanssa ja tarjonta markkinoilla (Miller 2010). Laktoosista on olemassa anhydraatti-, hydraatti- ja monohydraattilaatua. (Teng 2009 ym.). Sumukuivattua laktoosia voidaan käyttää parantamaan lääkekoostumuksen valumista jos formulaatiossa on paljon huonosti valuvaa lääkeainetta. Laktoosi voi aiheuttaa Mailardin reaktiota, jos sitä käytetään lääkeaineiden kanssa, jotka sisältävät primäärisiä tai sekundaarisia amiineja. Reaktio ilmenee maku ja värimuunnoksina valmisteessa.

Mikrokiteistä selluloosaa on saatavilla erilaisina partikkelikokoina. Partikkelikoko valitaan usein sen mukaan, millaisia vaatimuksia rakeistuksella on puristuvuuden ja kosteuspitoisuuden suhteen (Teng ym. 2009). MCC voidaan käsitellä piioksidilla, jolloin pieniannoksiset lääkeaineet voivat absorboitua sen pinnalle. Tällä tavoin meneteltäessä lääkepitoisuuden yhdenmukaisuutta valmisteissa voidaan parantaa.

3.4.2 Sideaineet

Sideainetta käytetään lisäämään partikkelien yhteenliittymistä eli agglomeraatiota (Herting ym. 2007). Sideaineet ovat usein plastisia aineita, jotka muodostavat jauhepartikkelien pinnalle ohuen kerroksen (Teng 2009). Se lisää partikkelien välisiä koheesio ja adheesio voimia, jotka tehostavat sidosten muodostumista rakeen sisällä. Lisäksi sideaineet ovat hyvin muokkautuvia aineita, jolloin ne estävät puristuksen aikaisen raerakenteen hajoamista lisäämällä rakeiden muotoutumisominaisuuksia (Alderborn 2007).

Sideainetta tulee käyttää tarpeeksi, jotta jauhepartikkelien pinta peittyisi (Teng ym. 2009). Liian vähäinen sideaineen määrä voi johtaa ongelmiin, kuten heikkoon brikettiin

tai suureen partikkelikokojakaumaan. Toisaalta liian suuri sideainemäärä voi aiheuttaa ongelmia myöhemmin esimerkiksi tablettien hajoamisessa ja liukoisuudessa.

Telarakeistuksessa on käytetty muun muassa selluloosa- ja povidonipohjaisia sideaineita (Herting ym. 2007). MCC on selluloosapohjainen sideaine, kun taas vinyylipyrrolidonin ja vinyylisetaatin kopolymeeri on povidonipohjainen sideaineista. Polyvinyylipyrrolidoni (PVP) on krosopvidoni, jota käytetään myös sideaineina telarakeistuksessa.

Sideaineiden vaikutus lisää jauhepartikkeleiden yhteenliittymistä rakeiksi, mutta ne myös edesauttavat rakeiden puristumista tabletksi. Sideaineiden käyttö vaikuttaa rakeista valmistettujen tablettien murtolujuuteen ja kovuuteen (Herting ym. 2007). Useat mekaaniset puristustapahtumat rakeistuksen ja tablettien valmistuksen aikana voivat aiheuttaa ongelmia plastisesti muotoutuivissa materiaaleissa. Tällaiset materiaalit voivat menettää uudelleentyöstettävyytensä helposti. Kirjallisuudessa ilmiöstä käytetään termiä sitoutumispotentiaalin alenema (Skinner ym 1999; Bultman 2002). Sitoutumispotentiaalin alenema laskee tablettien murtolujuuksia. Sideaineilla voidaan lisätä uudelleentyöstettävyyttä ja edistää jauheiden ja rakeiden sitoutumista toisiinsa puristusprosessien aikana.

Hertingin ja ryhmän (2007) tutkimuksessa krosopvidonilla todetaan olevan parhaat sideaineominaisuudet telarakeistukseen. Sen käyttö saa aikaan optimaalisen raekoon ja muodostaa vain vähän puristumatonta jauhetta. Rakeista valmistettujen tablettien murtolujuus on hyvä ja kuluvuus alhainen. Käytettäessä pienipartikkelista MCC:ta muodostuu myös tarpeeksi suuria rakeita. Niiden valuvuus on parempaa kuin MCC:lla, jonka partikkelikoko on suurempaa. Tutkimuksen mukaan kuitenkin krosopvidonin käyttö sideaineena tableteissa mahdollista suuremmat murtolujuudet ja vähäisemmän kuluvuuden, kuin selluloosapohjaisten sideaineiden käyttö.

3.4.3 Liuku- ja hajotusaineet

Kuivarakeistuksessa käytetään erilaisia liukuaineita estämään jauhemassan tarttuminen laitteiden metallipinnoille ja seinämiin (Miller 2010). Liukuainetta voidaan levittää laitteiston seinämiin ja telojen päälle tai rakeistettavan jauheen sekaan. Magnesiumstearaattia on yleisesti käytetty liukuaine telarakeistuksen yhteydessä (Robbot-Treupel, Puisieux 1986). Sen lisääminen jauheseokseen tehdään usein kahdessa osassa. Osa siitä lisätään rakeistettavaan jauheeseen ja osa vasta puristuksen jälkeen rakeiden päälle (Miller 2010). Tällä tavoin voidaan varmistaa, että raemassa ei tartu prosessin missään vaiheessa telarakeistimen osiin tai tablettikoneen painimiin. Osissa lisääminen vähentää kerralla käytettävän liukuaineen määrää, jolloin myös sen haitalliset vaikutukset rakeiden muodostumiselle vähenevät.

Liukuaine vähentää sekä partikkelien että partikkelien ja puristustelosten välistä kitkaa (Yu ym. 2013). Tämä voi johtaa siihen, että jauhe kerääntyy telosten tarttumisalueen etupuolelle, mikä pienentää tarttumiskulman suuruutta. Tarttumiskulman pieneneminen voi aiheuttaa samalla myös jauheeseen kohdistuvan paineen laskua telosten välissä (Miguel-Moran ym. 2008). Liukuaineen haitallisia vaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä kuvioituja puristusteloja (Dawes ym. 2001). Pinnan kohokuviot parantavat partikkelien tarttumista telosten pintaan.

Hajotusainetta käytetään hajottamaan tabletti rakeiksi ja edelleen hienoiksi partikkeleiksi (Teng ym. 2009). Hajotusaine lisää tabletin hajoamisnopeutta ja liukoisuusastetta. Hajotusaineet voivat imeä vettä tabletin sisään, jolloin tabletti turpoaa ja hajoaa rakeiksi. Hajotusaineiden partikkelikoko vaikuttaa tablettien hajoamiseen ja sitä voidaan lisätä rakeen sisä- ja ulkopuolelle. Telarakeistuksessa yleisesti käytettyjä hajotusaineita ovat natriumkarmelloosi, krospovidoni ja natriumtärkkelysglykolaatti.

3.5 Telarakeistukseen vaikuttavat tekijät

3.5.1 Ilmankosteuden vaikutus telarakeistukseen

Vaikka telarakeistuksessa itsessään ei käytetä kosteutta, rakeistettavat jauheet voivat kuitenkin sitä sisältää. Toisaalta myös ilmassa oleva kosteus voi vaikuttaa prosessiin. Gupta ja ryhmä (2005c) tutkivat kosteuden vaikutusta mikrokiteiseen selluloosaan telarakeistusprosessissa. He tekivät tutkimuksia eri ilmankosteuksissa ja käyttivät telarakeistimessa eri puristuspaineita. Ilmankosteuden muutokset vaikuttivat MCC:n sisäiseen kosteuteen. Sisäisen kosteuden lisääntyminen johti siihen, että voitiin käyttää pienempiä puristuspaineita. Alle 5 % sisäinen kosteus MCC:ssa ei vaikuttanut puristuspaineen suuruuteen, mutta yli 5 % sisäinen kosteus laski tarvittavaa puristuspainetta. Sisäisen kosteuden kasvaessa huomattiin, että jauheen valumisominaisuudet heikkenivät.

Kun puristustapahtumaa tutkittiin lähialueen infrapuna spektroskoopilla (NIR, *near infrared spectroscopy*), havaittiin alhaisilla puristuspainella (< 20MPa) lähinnä partikkeliin uudelleen järjestymistä. Tämä ei johtanut juurikaan partikkeliin väliseen sitoutumiseen, mikä aiheutti hauraiden brikettien ja puristumatonta materiaalin muodostumiseen (Gupta ym. 2005b). Toisaalta taas huomattiin, että suuri puristusaine (60MPa) ja korkea jauheen kosteuspitoisuus lisäsivät briketin tiheyttä ja kovuutta, mikä johti ongelmiin tablettien puristusvaiheessa.

3.5.2 Rakeistumattoman jauheen uudelleenpuristus

Telarakeistuksessa osa jauheesta jää puristumatta. Tätä materiaalia kutsutaan ”pölyksi” tai hienoksi jauheeksi (Bultman 2002). Syynä rakeistumattomuuteen on monia seikkoja, kuten puutteellinen ja liian lyhyt jauheen syöttö tai pieni puristusaine (Guigon ja Simon 2003). Jauheen syöttöön liittyvät ongelmat johtuvat usein jauheen huonosta valumisesta tai puristuksen aikaisesta ilman poistumisesta telojen välistä.

Jauheen syöttövaiheessa voi tapahtua segregatiota eli erottumista (am Ende ym 2007). Segregaatiossa pienet partikkelit siirtyvät jauheseoksen keskelle, kun taas suuret partikkelit päätyvät seoksen reunoille ja päälle. Segregatiota voi syntyä myös ilman virtauk-

sen vaikutuksesta. Tämä perustuu siihen, että pienet partikkelit leijuvat ilmassa suuria pidempään, jolloin ne erottuvat herkemmin. Leijuminen aiheuttaa kohtisuoraa segregatiota eli pienet partikkelit päätyvät huipulle ja karkeammat partikkelit jäävät alempiin kerroksiin. Erottuminen aiheuttaa rakeille ongelmia tasalaatuisuudessa, joka lisää jatkossa valmistettavien tablettien eroja yhdenmukaisuudessa. Segregatiota voidaan vähentää optimoimalla telarakeistusprosessin parametrit.

Telarakeistuksen aikana saattaa muodostua 15 – 30 % huonosti puristunutta tai kokonaan puristumatonta materiaalia (am Ende ym 2007). Tämä materiaali voidaan kierrättää uudelleen puristettavaksi, jolloin eräkohtainen saanto kasvaa ja raekokojakauma kaventuu (Bultmann 2002). Kertaalleen puristetun materiaalin aktiivisuus muodostaa partikkelien välisiä sidoksia voi heiketä, jolloin niiden sitoutumispotentiaali on alentunut, kuten aikaisemmin tekstissä (Kappaleessa 3.4.2) on mainittu. Sitoutumisaktiivisuus on tärkeää telarakeistettavilta materiaaleilta, koska partikkelien välillä ei ole kapillaarisia voimia tai nestesilloja, jotka sitoisivat ne yhteen. Sitoutumispotentiaalinen heikkeneminen vaikuttaa muun muassa rakeiden ja niistä valmistettavien tablettien kuluvuuteen ja koivuuteen. Uudelleen puristaminen tulisi suorittaa korkeintaan kahdesti, koska tämän jälkeen puristuksista aiheutuvat haitat nousevat hyötyjä suuremmiksi.

3.5.3 Briketin epätasaisuusongelmat

Telarakeistimissa, joissa käytetään vain yhtä ruuvikuljetinta, on mahdollista että jauheeseen kohdistuva puristuspaine ei ole samansuuruinen koko telan leveydeltä ja pituudelta (Guigon ja Simon 2003). Puristuspaine voi vaihdella tietyllä syklillä, joka vastaa samaa taajuutta kuin kuljetinruuvin pyörimisnopeus. Puristuspaineen vaihtelut voivat johtaa erilaisiin tiheyseroihin briketissä, mikä aiheuttaa mahdollisesti ongelmia jatkoprosessissa. Epätasainen syöttö teloille tapahtuu kuljetinruuvin siiven ollessa kauimpana teloista, jolloin myös paine, joka työntää jauhetta telojen väliin laskee. Jauheen liike teloja kohti on tällöin hitaampaa, mikä aiheuttaa vähäisemmän jauhemäärän puristumisen kyseisessä kohdassa telaa. Samalla myös puristuspaine laskee hetkellisesti.

3.5.4 Jauheen pakkautuvuusongelmat

Yksi telarakeistuksen haasteista on jauheen pakkautuvuuden puute, mikä voi aiheuttaa muutoksia esimerkiksi tablettien murtolujuuksissa (Herting ja Kleinebudde 2008). Jauheen pakkautuvuudella (compactibility) tarkoitetaan kapasiteettia, joka tarvitaan sen muotoutumiseksi rakeeksi tai tabletksi tietyssä puristusaineessa (Sun ja Himmelpach 2006).

Herting ja Kleinebudde (2008) tekivät vertailuja telarakeistettujen MCC-tablettien murtolujuuksilla. Telarakeistuksessa käytettiin oskillaatiomurskainta, jossa oli 1,25 mm seulaverkko. Seulotut rakeet jaettiin kahteen osaan: pienet rakeet (180-200 μm) ja suuret rakeet (630-800 μm). Rakeet tabletoitiin vastaavilla puristusvoimilla. Tutkimuksessa havaittiin, että suurempien rakeiden tableteilla oli alhaisemmat murtolujuudet kuin pienten rakeiden tableteilla. Tästä tutkijat tekivät päätelmän, että suuret rakeet lisäsivät MCC:n pakkautuvuusongelmia. Lisäksi jatkotutkimuksissa havaittiin myös, että jauheen partikkelikoko oli vaikutusta tablettien murtolujuuksiin. Lähtöaineen suurempi partikkelikoko laski myös tablettien murtolujuuksia. Tämän perusteella todettiin, että käytettäessä pienipartikkelisia lähtömateriaaleja ja rakeita, saatiin lisättyä tablettien kovutta ja kestävyyttä. Perusteluksi ilmiölle todettiin, että pienillä partikkeleilla on suurempi sitoutumispinta-ala suurempiin partikkeleihin nähden, jolloin muodostuu enemmän rakeen ja tabletin sisäisiä sidoksia.

4 ANALYTIKKA JA INSTRUMENTOINTI

Farmasianteollisuudessa käytetään nykypäivänä paljon kostearakeistusmenetelmiä. Valmistusta on helppo valvoa ja muuttaa jopa prosessin aikana (Miller 2010). Telarakeistuksen ongelmana on pidetty prosessin aikaisen valvonnan puutetta ja tämän vuoksi ainoastaan lopputuotteita on voitu tutkia tai kontrolloida. Valmistetuista rakeista voidaan tutkia muun muassa tiheyksiä, muotoa, raekokoa ja valuvuutta. Rakeista valmistetuista tableteista taas voidaan tutkia esimerkiksi murtolujuuksia, kestävyyskäyviä, hajoamisajkoja ja yhdenmukaisuuksia.

FDA:n vuonna 2003 - 2004 julkaisema Guidance for Industry PAT (Process Analytical Technology) rohkaisi lääkevalmistajia reaaliaikaiseen kriittisten prosessipisteiden sisäiseen ja ulkoiseen kontrolloimiseen (FDA 2004). Prosessin sisäisessä tutkinnassa voidaan käyttää erilaisia sensoriteknologioita, kuten pietsokide-antureita ja spektroskopia-tekniikoita (Miller 2010). PAT:n tavoitteena on luoda valmistusolosuhteet, joissa voidaan taata valmistettavalle tuotteelle tietty laatu. Tämä edellyttää jatkuvaa analysointia ja kontrollointia valmistuksen kriittisissä tekijöissä, kuten käytettävissä raaka-aineissa ja prosessiparametreissa.

Gupta ja muut (2005a) käyttivät lähialueen infrapuna spektroskopiaa (NIR) telarakeistuksen yhteydessä. Tutkimusryhmä seurasi, vaikuttaako puristetun briketin vahvuuden muutokset raekokoon tai raekokojakaumaan murskauksen jälkeen. Yhtenä tuloksena havaittiin NIR-spektrissä muutosta lähtötasosta ylöspäin, kun telarakeistimen puristus-painetta kasvatettiin. NIR:a on mahdollista käyttää hyväksi määrittäessä muun muassa briketin vahvuutta ja tiheyttä, sekä raekokoa reaaliaikaisesti (Miller 2010).

Jauheen syötön tasaisuus koko telojen leveydeltä on tärkeä ominaisuus telarakeistuksessa, jota voidaan seurata puristusprosessin aikana ajan suhteen (Miller 2010). Tästä voidaan muodostaa syöttöprofiili, joka on tunnusomaista telarakeistusprosessille. Toinen tärkeä prosessin aikainen määrittäminen on voima-aikaprofiili, jonka perusteella voidaan määrittää ja mallintaa puristetitiheys eli briketin tiheys. Puristetitiheyttä voidaan muuttaa ja tasapainottaa säätämällä kuljetusruuvin nopeutta ja telanopeutta. Syöttö- ja voima-aikaprofiilit voidaan määrittää käyttämällä langatonta signaalinsiirtotekniikkaa kiinnit-

tämällä punnituskennoja telojen pinnalle tai sisäpuolelle. Tämä ei ole aikaisemmin ollut mahdollista telarakeistusprosessin aikana, mutta uusien laitteiden instrumentointi on mahdollistanut prosessin aikaisen kontrolloinnin.

Telarakeistusprosessin karakterisoinnissa on erityisen tärkeää ymmärtää koko valmistusprosessi aina jauheen sekoituksesta briketin ja rakeiden muodostumiseen (Miller 2010). Näistä informaation lähteistä tulee rakentaa kokeellinen tietokanta, jonka avulla voidaan kehittää fysikaalisia malleja ja simulaatioita. Malleja hyväksi käyttäen voidaan kehittää toimivia ohjeistuksia mittakaavanmuutoksiin (scale-up) laboratorio ja kehitysvaiheesta aina teolliseen tuotantoon asti.

5 AERODYNAAMINEN RAKEISTUSJÄRJESTELMÄ

AGS (aerodynamic granulation system) eli *aerodynaaminen rakeistusjärjestelmä* on patentoitu lisäosa telarakeistusta tehostamaan. Siinä valmistetut rakeet saatetaan kaasuvirtaan joka voi olla huoneilmaa, tyypeä, kostutettua tai lämmitettyä kaasua, hiilidioksidia tai jalokaasuja (Politi 2013). AGS on tarkoitettu lähtökohtaisesti farmasianteollisuuden tarkoituksiin, mutta sillä on myös potentiaalia esimerkiksi kemian- ja elintarviketeollisuuden alueella. AGS:n tarkoituksena on edistää valmistettavien rakeiden laatua esimerkiksi parantamalla valumista, lisäämällä huokoisuutta ja kaventamalla partikkelikokojakautumaa. Nämä seikat tehostavat jatkossa valmistettavien tablettien hajoamista, lääkkeen vapautumista ja hyötyosuutta.

Farmasianteollisuudessa tabletoitavilta raaka-aineilta vaaditaan usein homogeenisyyttä, eli raekokojakauman tulisi olla mahdollisimman kapea (Polliti 2013). AGS:llä voidaan vähentää yleisesti rakeistusprosesseissa tapahtuvaa erikokoisten partikkelien erottumista. Sen avulla voidaan valmistaa hyvin valuvia raemassoja. Järjestelmän tarkoituksena on imeä hieno materiaali eli niin sanottu rakeistumaton ”pöly” raeseoksesta (Politi 2013). Raepartikkelien leijuttaminen ilmapirrassa muokkaa niiden ulkomuotoa ja lisää huokoisuutta, mikä edistää tablettien hajoamista.

AGS:n toiminta ei perustu pelkästään ilmapirran aiheuttamaan partikkelien erottamiseen, vaan sillä on myös triboelektrinen vaikutus eli hankauksesta aiheutuva sähköinen varautuminen jauhe- ja raepartikkelien välillä (Beardsmore-Rust ym. 2009; Politi 2013). Triboelektrisyydestä voidaan puhua, kun kaksi partikkelia on kosketuksissa toisiinsa ja ne vaihtavat elektroneja keskenään. Mikäli partikkelit erotetaan äkillisesti, eivät niiden varaukset ehdi tasoittua, jolloin toiseen partikkeliin jää positiivinen ja toiseen negatiivinen varaus. Hankausliike voi aiheuttaa tällaista sähköistä liikehdintää, mikä aiheuttaa AGS:ssä partikkelien yhteenliittymistä. Tämä taas kasvattaa rakeiden kokoa. AGS:ssä imun aiheuttama ilmapirtaus saattaa partikkelit leijumaan, jolloin ne törmäävät toisiinsa ja laitteen seinämiin aiheuttaen hankausta. Partikkelien pinnan karheus, kosketusvoima ja partikkelien välisestä kitkasta johtuva lämpeneminen, sekä kontaktipinta-alan suuruus lisäävät sähköisyyttä partikkelien välillä (Beardsmore-Rust ym. 2009).

Sähköiset voimat partikkelien välillä voivat hankaloittaa tablettien valmistusta, koska varautuneet rakeet voivat muun muassa tarttua laitteiden metallipinnoille. Tämä lisää raemassan ja pintojen välistä kitkaa. Kitkan lisääntyminen voi vaikuttaa hieman valu-
vuutta laskevasti. Ongelma voidaan ratkaista pidentämällä puristusaikaa tablettikonees-
sa ja lisäämällä puristusvoimaa. Puristusvoiman lisääminen vaikuttaa myös tablettien
lujuutta kasvattavasti.

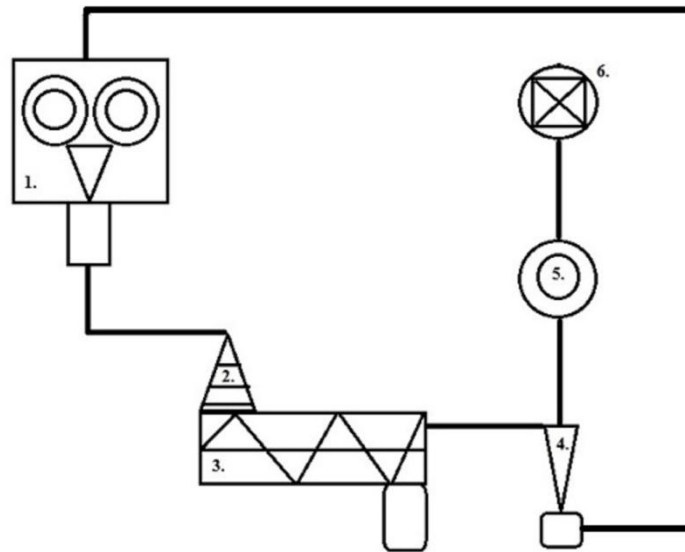
5.1 AGS-laitteisto

AGS koostuu viidestä pääkomponentista: fraktiointilaitteesta, rakeiden keräysastiasta, erottelevasta syklonista ja pienpartikkelien keräysastiasta, suodatinyksiköstä ja pumpusta (Kuva 8) (Politi 2013). AGS-laitteisto lisätään telarakeistimen yhteyteen murskai-
men/seulan jälkeen (Kuva 9). Tavoitteena on luoda suljettu tyhjiökierto, joka mahdollis-
taa jatkuvatoimisen valmistuksen. Eri komponenttien välissä käytetään lääkevalmistuk-
seen soveltuvia muovista tai ruostumattomasta teräksestä valmistettuja putkia. Putket
ovat halkaisijaltaan noin 50 mm ja pituudeltaan noin 1 m mittaisia. Lyhyet putket hel-
pottavat laitteen puhdistusta.

Systeemin toiminta perustuu pumpun aiheuttamaan imuun, joka saa aikaan ilmavirtauk-
sen (Politi 2013). Ilma kulkee jauheen syöttösuppilosta aina takaisin pumppuun, tehden
telarakeistimesta ja AGS:stä yhtenäisen systeemin. Jotta voitaisiin varmistua kaasuvirta-
uksen stabiilisuudesta prosessin kaikissa vaiheissa, käytetään erikoisyhdistelmällisiä
sykloneita, laajentumisastioita ja venttiilisysteemeitä. Fraktiointilaitteessa tapahtuu ra-
keiden ja hienon rakeistumattoman jauheen erottaminen. Laite voi olla joko sylinterin
tai kartion muotoinen. Ilmavirta kuljettaa rakeet fraktiointilaitteen lävitse. Hienot partik-
kelit leijuvat lähinnä fraktiointilaitteen lävitse ja suuremmat raepartikkelit kulkeutuvat
fraktiointilaitteen alla olevaan keräysastiaan maanvetovoiman vaikutuksesta.

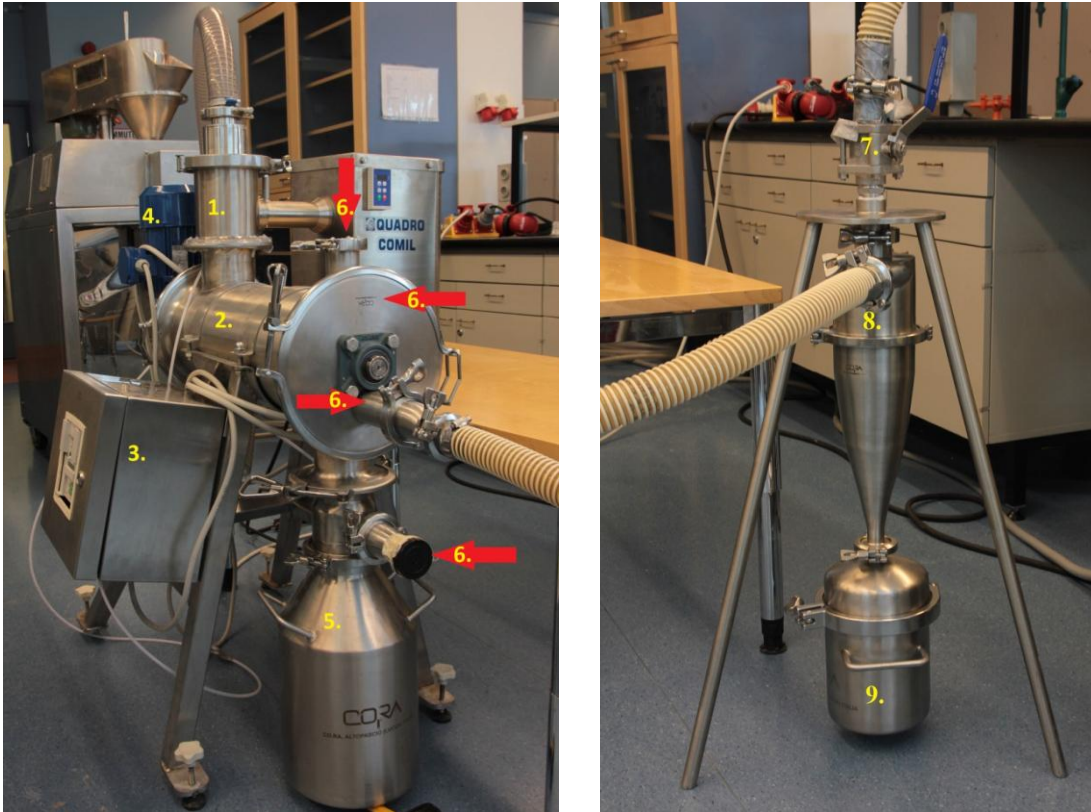
Rakeiden siirtyminen fraktiointilaitteessa tapahtuu sekä kuljetinruuvien että paineistetun
korvausilman avulla, koska ilmavirta ei pysty yksistään kuljettamaan kaikkia rakeita
laitteen lävitse (Politi 2013). Ilmavirtauksen päätehtävä on erottaa hieno jauhe rakeistu-
neesta massasta ja toisaalta myös aiheuttaa pienpartikkelien välillä yhteentörmäystä,

joka mahdollistaa sähköisten varausten ja täten myös uusien aggregaattien muodostumisen. Paikkaa, mistä ilmavirta imetään fraktiointilaitteesta, voidaan muuttaa jolloin se vaikuttaa osittain myös rakeiden ja ”pölyn” väliseen erottelutehokkuuteen. Sylinterin muotoisessa laitteessa ilmavirtaus voidaan johtaa laitteeseen sen takaosan päältä tai alta tai kannen kahdesta erikohdasta. Kuvassa 9 ilmavirtaus on johdettu kannen alaosasta.



Kuva 8. Kaavakuva aerodynaamisesta rakeistusjärjestelmästä liitettynä telarakeistimeen: 1. telarakeistin 2. kartioseula 3. fraktiointilaitte ja rakeiden keräysastia 4. sykloni ja pölyn keräysastia 5. suodatinyksikkö 6. pumppu

AGS-prosessissa rakeistumattoman jauheen määrä on noin 10 - 20 %. Tämä massa pysytään kuitenkin kierrättämään takaisin terakeistimen syöttöruuville, jolloin hävikkiä ei juurikaan synny (Politi 2013). Syklonin tehtävänä on erottaa kaasuvirrassa kulkevat pienpartikkelit (Kuva 9). Tähän apuna käytetään erikoisvalmisteisia pyöriviä venttiilejä, joista ilmavirta pääsee kulkemaan vain haluttuun suuntaan. Syklonissa pienpartikkelit törmäävät sen takaseinään ja putoavat keräysastiaan. Suljetussa systeemissä ne johdetaan uudelleen rakeistettavaksi. Ilmavirta jatkaa kulkuaan suodatin-alueelle, mihin saattaa myös kulkeutua 0,1-0,4 % pienpartikkeleita. Suodattimessa käytetään karkea- ja hienosuodatinta.



Kuva 9. AGS-laitteisto: 1. seulontalaite 2. fraktiointilaite 3. fraktiointilaitteen ohjaustau-
lu 4. fraktiointilaitteen moottori 5. rakeiden keräysastia ja 6. ilmavirran johtoaukot 7.
kaasunmäärän säätö (on/off) 8. sykloni 9. pienpartikkelien keräysastia

5.2 AGS-prosessiin vaikuttavat tekijät

AGS-järjestelmällä voidaan rakeistaa niin lääke- kuin apuaineitakin. Järjestelmä on kuitenkin riippuvainen telarakeistimen prosessiparametreista (Politi 2013). Optimaaliset parametrit AGS:n kannalta ovat matala puristusaine ja melko nopea syöttö- ja telanopeus. Käytettävä materiaali kuitenkin sanelee yleisesti millaisia parametreja käytetään rakeiden valmistuksessa. Matalat puristusaineet ovat perusteltuja, koska tällä tavoin muodostuu hauraita ja pehmeitä rakeita. Niistä taas saadaan aikaan lujempia tabletteja, jotka hajoavat tehokkaammin rakeiden huokoisuuden takia.

Käytettävä seulakoko ja seulan pyörimisnopeus vaikuttavat rakeiden keskimääräiseen partikkelikokoon (Sakwanichol 2010). Suuri pyörimisnopeus voi aiheuttaa reakojo-kauman kasvua, jolloin muodostuu enemmän hienojakoisia partikkeleita. Tämä johtuu siitä, että rakeet hankautuvat suuremmalla nopeudella seulaverkkoa vasten. Toisaalta myös liian suuri seulakoko kasvattaa reakojo-kaumaa, koska sekä suuret että pienet

rakeet pääsevät seulaverkon lävitse. AGS:n kannalta järkevin seulakoko on sellainen, missä raekokojakauma olisi mahdollisimman pieni. Tällöin rakeet muotoutuisivat ilmavirrassa samanmuotoisiksi ja kokoisiksi, sekä rakeistumaton jauhe voitaisiin kuljettaa ilmavirran mukana sykloniin (Politi 2013).

Ilman virtausnopeus vaikuttaa siihen kuinka kauan rakeilla kestää kulkea fragmetointilaitteen läpi keräysastiaan (Politi 2013). Imutehoa voidaan säätää syklonin päällä sijaitsevasta säätimestä, joka avaa ja sulkee liitosventtiilin fragmentointilaitteen ja syklonin väliltä pumppuun. Fragmetointilaitteen peräosassa on myös mahdollista muuttaa paikkaa, mistä imu tulee. Esimerkiksi imupaikan ollessa lähellä rakeiden keräysastiaa saadaan suurempi saanto kuin imun ollessa frakmetointilaitteen yläosassa. Rakeiden seassa on tällöin myös enemmän hienoa rakeistumatonta materiaalia. Fraktiointilaitteen kierrerruuvien nopeutta säätämällä voidaan säännöstellä myös rakeiden viipymisaikaa aikaa laitteessa.

6 TYÖN TAVOITE

Tämän Pro gradu -tutkielman tavoitteena oli vertailla kahta kuivarakeistusmenetelmää, missä toisessa käytettiin tavanomaista telarakeistinta ja toisessa tavanomaista telarakeistinta, johon oli liitetty AGS -laite. Lähtökohtaisesti tutkimuksessa oletettiin, että näiden rakeistusmenetelmien välillä ei olisi eroja rakeiden ja niistä valmistettujen tablettien suhteen.

Vertailu suoritettiin tekemällä rakeita sekä tavanomaisella telarakeistimella että telarakeistin-AGS yhdistelmällä käyttäen vastaavia muuttujien arvoja (puristusaine, tela- ja syöttönopeus ja seulakoko). Rakeille ja niistä valmistetuille tableteille tehtiin Euroopan farmakopean mukaisia ja yleisesti tunnettuja kokeita. Pyrkimyksenä oli osoittaa, että valmistusprosesseilla on eroa esimerkiksi rakeiden valuvuuden, partikkelikoko-kauman, muodon ja tabletoitavuuden suhteen. Tableteista tutkittiin myös hajoamista kovuutta, kuluvuutta, painon vaihtelua ja tiheyttä koskevia seikkoja.

Esikokeiden perusteella haettiin eri apu- ja lääkeaineille optimaalisia parametreja telarakeistimen ja AGS:n osalta. Lääkeaineina käytettiin muun muassa parasetamolia, teofylliiniä ja litiumkarbonaattia. Apuaineiden osalta käytössä oli erilaisia selluloosamuotoja ja laatuja, kuten mikrokiteistä selluloosaa (MCC), hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (HPMC) ja käsittelemätöntä selluloosaa. Myös huonosti puristuvaa ja valuvaa maissitärkkelystä sekä eri laktoosilaatuja ja kuitumaisia luonnontuotteita käytettiin tutkimuksissa (Rowe ym. 2009b).

Esikokeiden perusteella varsinaisiin tutkimuksiin valittiin mikrokiteinen selluloosa ja teofylliini, jotka ovat farmasianteollisuudessa yleisesti käytettyjä ja ominaisuuksiltaan hyvin ymmärrettyjä apu- ja lääkeaineita. Plastisesti muotoutuvan MCC:n ympärille valmisteltiin laajempi koekaavio, johon pystyttiin sisällyttämään kaikki rakeille ja tableteille vaadittavat kokeet. MCC valittiin tutkittavaksi materiaaliksi, koska esikoiden perusteella havaittiin, että telarakeistimessa oli monien haastavampien apuaineiden kohdalla erittäin vähän liikkumavaraa prosessiparametrien suhteen. Esimerkiksi maissitärkkelyksen esikokeissa saatiin muutamia järkeviä rakeistimen parametriyhdistelmiä.

Teofylliinin suhteen varsinaisissa tutkimuksissa tehtiin tablettiformulaatio, jossa oli lääkeaineen lisäksi laktoosia, HPMC:ta ja magnesiumstearaattia. Formulaatiosta tutkittiin rakeiden ominaisuuksia, kuten partikkelikokoa, tiheyttä ja valuvuutta. Lisäksi tutkittiin rakeista valmistettujen tablettien yhdenmukaisuutta ja puristusominaisuuksia. Esikokeiden perusteella saatiin kaikille raaka-aineille melko optimaaliset rakeistusparametrit, joita voitiin käyttää varsinaisessa tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin myös rakeistusmenetelmiä toisiinsa, sekä seulakoon vaikutusta rakeiden ja tablettien ominaisuuksiin.

7 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

7.1 Koesuunnittelu

Tutkimus I: Mikrokiteinen selluloosa

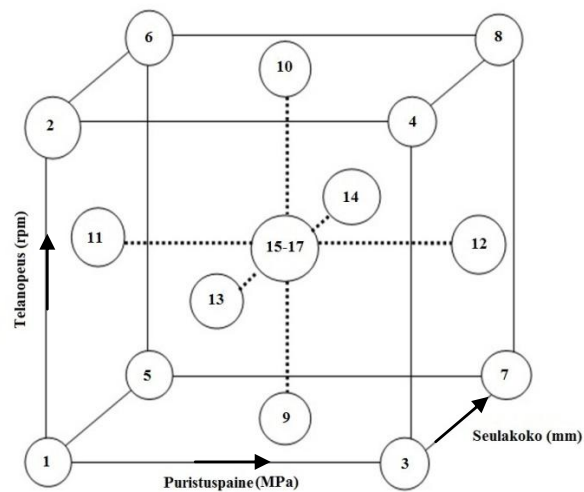
Esikokeista saadun tiedon perusteella tehtiin koekaavio mikrokiteiselle selluloosalle. Sen perusteella analysoitiin mallin tuloksia. Koekaavio tehtiin Modde 7.0 (Umetrics, Umeå, Ruotsi) tietokone-ohjelmalla. Aluksi määritettiin muuttujille tietyt ylä- ja alarajat. Muuttujiksi asetettiin telarakeistimen puristusaine ja telanopeus, sekä Quodro Comil seulan seulaverkon koko. Näihin kolmeen päädyttiin, koska havaittiin, että telarakeistimen puristusainetta ja telanopeutta säätämällä voitiin vaikuttaa rakeiden kovuuteen. Seulaverkon koolla taas voitiin vaikuttaa muodostuvien rakeiden kokoon. Modde-ohjelmassa käytettiin multilineaarista polynomimallia (MLR, *multi-linear regression*), joka analysoi mallin tietojen ja yhteisvaikutusten vaihteluita muuttujissa. Vasteina koekaaviossa käytettiin muun muassa rakeiden keskimääräistä partikkelikokoa, kaato- ja tärytiheyksiä ja tablettien painonvaihtelua.

Koekaavio oli muunneltu keskustapainotteinen koekaavio, jossa oli kolme muuttujaa ja kaksi arvotasoa (Kuva 10). Keskuspisteen kokeet tehtiin kolmeen kertaan. Kokeet suoritettiin satunnaisessa järjestyksessä. Muuttujille annettiin ylä- ja alarajat: puristusaine 1 ja 4 MPa, telanopeus 6,3 ja 18,8, sekä seulakoko 0,61 ja 3,18 mm (Taulukko 3). Koekaaviossa vakioitiin telarakeistimen syöttöruuvien pyörimisnopeus, koska esikokeissa huomattiin, että suurilla yli 30 rpm nopeuksilla nopeus vaihteli. Syöttöruuvien nopeus vakioitiin 18,8 rpm. Tällöin saatiin syöttö- ja telanopeuksien suhteiksi 1; 1,5; 3.

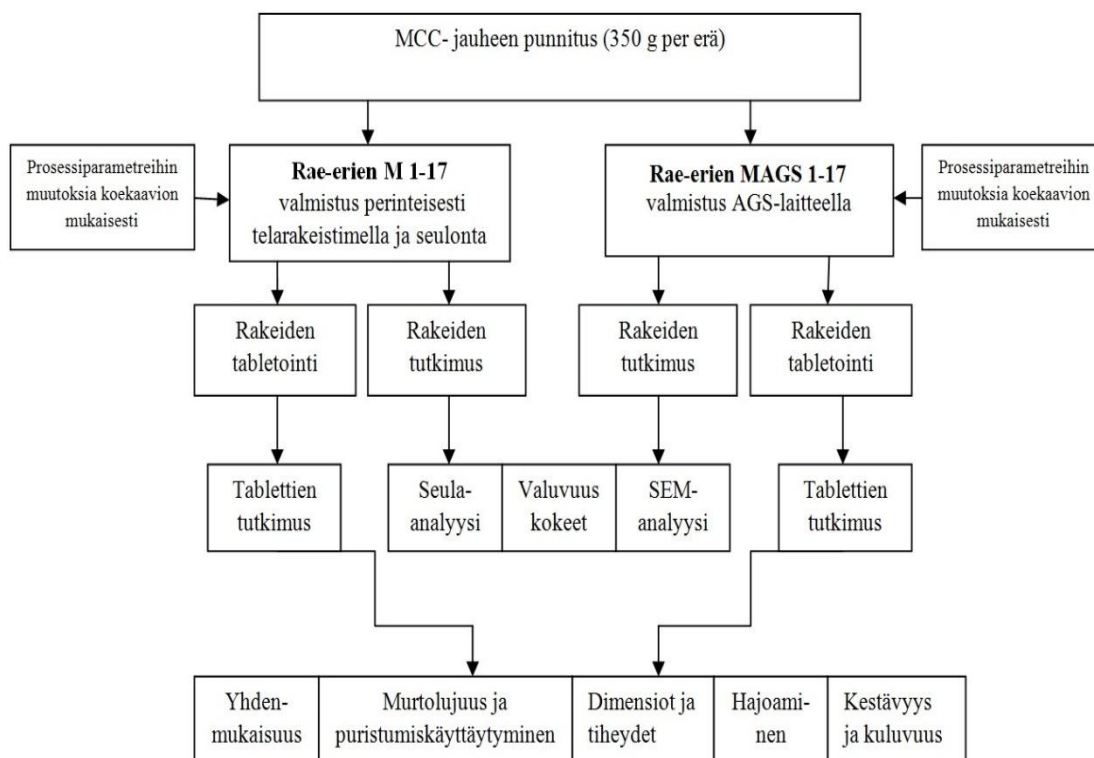
Koekaaviossa tehtiin yhteensä 17 koetta, joihin sisältyi keskustapisteen toistokokeet (Kuva 10 ja Taulukko 3). Koekaavion kaikki 17 koetta tehtiin kahteen kertaan. Ensin tehtiin rakeistus AGS:llä ja sen jälkeen välittömästi rakeistus tavanomaisesti. Tällä tavoin varmistuttiin, että valmistusolosuhteet ja prosessiin vaikuttavat ulkoiset tekijät olisivat mahdollisimman identtiset. AGS:llä valmistetut rae-erät nimettiin MAGS 1-17 ja tavanomaisesti valmistetut rae-erät M 1-17 (Kuva 11).

Taulukko 3. MCC-tutkimuksen koekaavio

Koe	Puristus paine (Mpa)	Tela- nopeus (rpm)	Seula-koko (mm)
M1 / MAGS1	1	6,3	0,61
M2 / MAGS2	1	18,8	0,61
M3 / MAGS3	4	6,3	0,61
M4 / MAGS4	4	18,8	0,61
M5 / MAGS5	1	6,3	3,18
M6 / MAGS6	1	18,8	3,18
M7 / MAGS7	4	6,3	3,18
M8 / MAGS8	4	18,8	3,18
M9 / MAGS9	2,5	6,3	1,10
M10 / MAGS10	2,5	18,8	1,10
M11 / MAGS11	1	12,5	1,10
M12 / MAGS12	4	12,5	1,10
M13 / MAGS13	2,5	12,5	0,61
M14 / MAGS14	2,5	12,5	3,18
M15 / MAGS15	2,5	12,5	1,10
M16 / MAGS16	2,5	12,5	1,10
M17 / MAGS17	2,5	12,5	1,10



Kuva 10. Muokatun keskustapainotteisen koekaavion kojärjestys



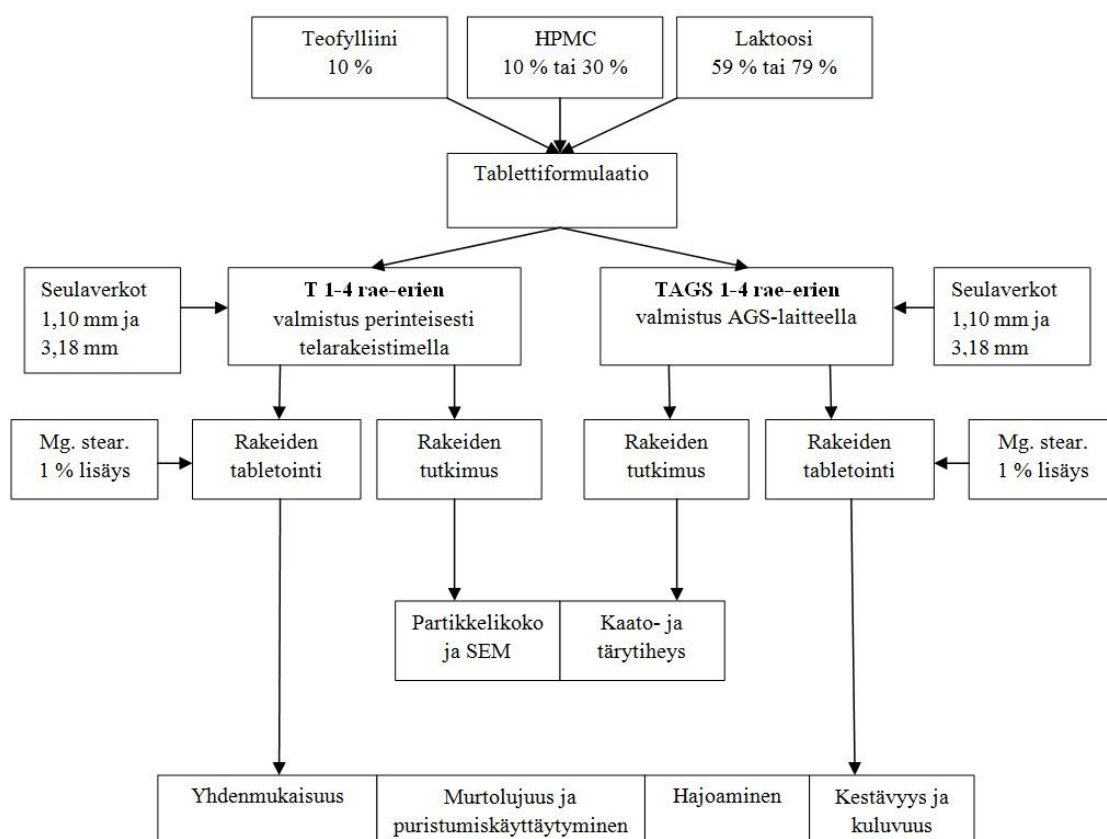
Kuva 11. Vuokaavio Tutkimuksesta I

Tutkimus II: Teofylliiniä sisältävä formulaatio

Tutkimuksen II osalta päädyttiin käyttämään esikokeiden perusteella saatuja parametreja telarakeistimessa ja AGS:ssä. Tablettiformulaatio suunniteltiin siten, että teofylliiniä olisi 10 %, HPMC:tä 10 tai 30 % ja laktoosia 59 tai 79 %, sekä magnesiumstearaattia 1% (Taulukko 4). Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata tavanomaisen telarakeistuksen ja AGS:llä tehdyn rakeistuksen välisiä eroja tablettiformulaatioissa. Tutkimuksessa käytettiin kahta eri seulakokoa 1,10 mm ja 3,18mm, jolloin voitiin selvittää millaisia vaikutuksia seulakoon muutos aiheuttaisi tablettien valmistusprosessille ja rakeiden koostumukselle. Tutkimuksessa tehtiin yhteensä 8 rakeistuserää, joista tavanomaisesti valmistetut rae-erät olivat T 1-4 ja AGS rae-erät olivat TAGS 1-4 (Kuva 12).

Taulukko 4. Tutkimuksen II raaka-aineiden suhteet ja punnitustulokset

Koe	AGS (seulakoko)	Teofylliini (g)	HPMC (g)	Laktoosi (g)	MgStear (g)	Yhteensä (g)
T1	EI (1 mm)	20,00 (10%)	20,00 (10%)	158,15 (79%)	2 (1%)	200,15 (100%)
T2	EI (1 mm)	20,10 (10%)	60,07 (30%)	118,02 (59%)	2 (1%)	200,82 (100%)
T3	EI (3 mm)	20,00 (10%)	20,02 (10%)	158,08 (79%)	2 (1%)	200,10 (100%)
T4	EI (3 mm)	20,08 (10%)	60,10 (30%)	118,07 (59%)	2 (1%)	200,25 (100%)
TAGS1	KYLLÄ (1mm)	20,12 (10%)	20,00 (10%)	158,11 (79%)	2 (1%)	200,23 (100%)
TAGS2	KYLLÄ (1mm)	20,04 (10%)	60,07 (30%)	118,07 (59%)	2 (1%)	200,18 (100%)
TAGS 3	KYLLÄ (3mm)	20,10(10%)	20,00 (10%)	158,12 (79%)	2 (1%)	200,22 (100%)
TAGS 4	KYLLÄ (3mm)	20,05 (10%)	60,01 (30%)	118,04 (59%)	2 (1%)	200,10 (100%)



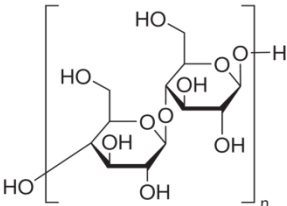
Kuva 12. Vuokaavio Tutkimuksesta II

7.2 Materiaalit ja laitteet

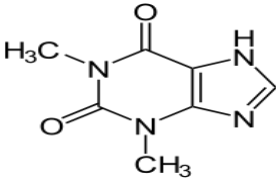
Tutkimuksessa I käytettiin materiaalina valkoista plastisesti muotoutuvaa mikrokiteistä selluloosaa (Rowe ym. 2009a). Tutkimuksessa II käytettiin teofylliinin anhydraattimuotoa. Täyteaineena käytettiin laktoosi monohydraattia, sideaineena hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (HPMC) ja liukuaineena magnesiumstearaattia (Taulukko 5).

Taulukko 5. Tutkimuksessa I ja II käytetyt raaka-aineet

Tutkimus I

Raaka-aine	Rakenne	Valmistaja	Määrä (%)
Mikrokiteinen selluloosa (Vivapur 101)		JRS Pharma, Suomi	100

Tutkimus II

Raaka-aine	Rakenne	Valmistaja	Määrä (%)
Teofylliininanhydraatti		BASF Pharma Chemikalien, GmbH Co KG, Saksa	10
Laktoosi monohydraatti (Pharmatose 80M)		DMV-Fonterra, Saksa	59 tai 79
HPMC (E5)		Dow Chemical co., USA	10 tai 30
Magnesiumstearaatti		Ph. Eur	1

7.2.1 Telarakeistin

Tutkimuksissa käytettiin päältä täytettävää Fanguan GK-40 telarakeistinta (Jiangsu, Kiina), jonka rakeituskapasiteetti oli 20 - 50 kg/h. Rakeistimen syöttöruuvi oli pystysuorassa ja telat vaakasuorassa toisiinsa nähden. Telojen pinta oli kuvioitu telojen pyörimissuuntaa vastakkaisilla uurteilla. Uurteiden tehtävänä oli parantaa pitoa telojen pinnalla (Teng ym. 2009). Telojen halkaisija oli 10 cm ja leveys 4 cm. Tutkimuksissa I ja II vakioitiin syöttöruuvien nopeus (18,8 rpm). Tutkimuksessa I käytettiin telanopeuksia 6,3; 12,5; 18,18 rpm. Telarakeistuksen yhteydessä tuli kiinnittää huomiota syöttönopeuden ja telanopeuden väliseen suhteeseen, jotta saataisiin tasaisesti puristuneita ja tarpeeksi vahvoja brikettejä (Guidon ja Simon 2003). Tela- ja syöttönopeuksien arvot mi-

tattiin käyttämällä kierroslukumittaria, koska telarakeistimessa olleet säätötaulun nopeusarvot olivat kiinalaisia yksiköitä, joita ei voitu käyttää sellaisinaan.

Tutkimuksessa I käytettiin telarakeistimen puristusaineita: 1; 2,5; 4 MPa. Puristusainetta voitiin säätää manuaalisesti hydraulikan avulla. Säätö tapahtui asettamalla voimalle ylä- ja alaraja rakeistimen peräosan mittaristosta. Briketit hajotettiin esirikkojalla, missä käytettiin 9 mm seulaverkkoa. Esirikkoja pyöri vakionopeudella 100 rpm. Esirikkojassa briketit hajotettiin halkaisijaltaan noin 7-9 mm kokoisiksi lastuiksi.

Esikokeissa havaittiin telarakeistimen käytön yhteydessä muutamia ongelmia, joista suurimmaksi nousi muodostuneen briketin jumittuminen puristustelojen ja esirikkojan väliselle alueelle. Tämä hankaloitti rakeistusprosessin etenemistä. Ongelma ilmeni etenkin MCC:a rakeistettaessa, koska briketti oli taipuisa ja saattoi tukkia ahtaaksi valmistetun briketin vapautumisalueen. Briketti toisensa perään pakkautui sumaksi esirikkojan yläpuolelle. Toinen selkeästi rakeistusta haittaava tekijä oli syöttöruuvien epätasainen syöttönopeus suuremmilla syöttönopeuksilla. Kartion muotoinen jauheensyöttöastia ei ollut myöskään tarpeeksi tiivis, koska astian ja ruuvikuljettimen väliin jäi liiaksi tilaa. Jauhe pääsi osittain valumaan suoraan puristusteloille ilman, että ruuvi olisi esitiivistänyt tai annostellut sitä.

Tutkimuksessa II telarakeistimen prosessiparametrit saatiin esikokeiden perusteella. Formulaatiossa olevien raaka-aineiden rakeistus suoritettiin yksi kerrallaan, koska haluttiin välttyä rakeistusprosessin aikana mahdollisesti ilmenevästä segregaatiosta. Segregaatiota voisi aiheuttaa raaka-aineiden erilaiset puristumisominaisuudet rakeistimessa. Koko formulaation rakeistaminen yhdellä kertaa ei olisi onnistunut tämän vuoksi. Teofylliinin osalta päädyttiin 2 MPa puristusaineeseen ja 8,4 rpm telanopeuteen, sekä vakioituun 18,8 rpm syöttönopeuteen. HPMC:n kohdalla parametrit olivat muuten samat, mutta hyvien puristusominaisuuksiensa takia käytettiin 1 MPa puristusainetta. Laktoosin kohdalla esikokeissa havaittiin, että rakeista saatiin kovuudeltaan optimaalisia, jos käytettiin hieman suurempaa telanopeutta (12,5 rpm) ja 1 MPa puristusvoimaa.

7.2.2 Aerodynaaminen rakeistusjärjestelmä

Aerodynaaminen rakeistusjärjestelmä oli italialaisen C.O.R.A. tehtaan valmistama (Lucca, Italia). Laite oli valmistettu ruostumattomasta teräksestä. Laitteen eri osat olivat kiinnitetty toisiinsa muoviputkilla. Fraktiointilaite oli noin metrin pituinen ja sen halkaisija oli 24 cm. Fraktiointilaitteen sisällä oli spiraalin muotoinen ruuvi, jonka kierrosnopeutta voitiin säätää 4,5 - 270 rpm välillä. Tutkimuksessa I ja II käytettiin vakioitua 45 rpm ruuvinopeutta.

Ilmavirtauksen AGS:ssä aiheutti Busch Samos SB 0050 – 1400 D0/D2 (Maulburg, Saksa) pumppu. Pumpun nimellinen pumppausteho oli 991,1 l/min (Busch Samos 2013). Se käytti 0,23kW moottoria ja oli painoltaan noin 7 kg. AGS:ssä käytettiin suodatinyksikköä Extor 1 S/50 1 (Kotka, Suomi), missä oli 50 litran keräysastia ja 3 m² mikro-suodatin. Suodatin liitettiin syklonin ja pumpun väliin käyttämällä erikoisvalmisteisia kiinnikkeitä. AGS-laitteessa ei ollut tutkimuksissa käytössä suljettua kiertoa hienon jauheen keräysastian ja telarakeistimen syöttösuppilon välillä. Hieno jauhe kerättiin omaan keräysastiaansa.

7.2.3 Murskain

Murskaimena ja seulalaitteena tutkimuksissa käytettiin Quadro Comil U5:sta (Waterloo, Ontario, Kanada). Tutkimuksessa I käytettiin 0,61 mm, 1,10 mm ja 3,18 mm seuloja. 1,10 mm seulan seula-aukot olivat käännettyinä sisään, jolloin voitiin tehostaa Quadro comilin leikaavaa vaikutusta murskauksen aikana. Tutkimuksessa II käytettiin 1,10 mm ja 3,18 mm seuloja. Kierrosnopeus murskaimessa pidettiin kummassakin tutkimuksessa vakiona (1000 rpm).

Esikokeiden perusteella oli perusteltua käyttää mahdollisimman pientä kierrosnopeutta, koska havaittiin, että suuret nopeudet aiheuttavat enemmän rakeiden hankautumista seulaverkolla ja raerakenteen hajoamista. Suuret kierrosnopeudet kasvattivat partikkelikojojakautumaa, jolloin raeseoksen sisällä oli paljon erikokoisia partikkeleita. Tämä taas voi altistaa segregatiolle (Sakwanichol 2010). AGS:ä käytettäessä Quadro Comil-

murskain liitettiin putkien avulla telarakeistimen ja fraktiointilaitteen väliin, jolloin pumpun aiheuttama ilmavirta pääsi laitteen lävitse.

7.2.4 Tablettikone

Tablettien valmistus suoritettiin yksipainimisella epäkeskotablettikoneella (Korsch Pressen EK 0, Berliini, Saksa). Tutkimuksessa I rae-eristä valmistettiin 140 tablettia per erä. Tabletointinopeus oli 61 rpm, joka oli melko suuri epäkeskotablettikoneelle. Tutkimuksessa haluttiin kuitenkin käyttää samankaltaisia nopeuksia, mitä esimerkiksi farmasian teollisuudessa. Suuri kierrosnopeus vähentää rakeiden puristumisaikaa tablettikoneessa, joka voi johtaa heikompien tablettien muodostumiseen. On myös mahdollista, että huonosti valuvat jauheet eivät ehdi täyttää kunnolla tablettimuottia.

Tabletin valmistuksessa käytettiin kuperia 9 mm halkaisijaltaan olevia painimia. Tablettien tavoitepainoksi asetettiin 250 mg, mikä säädettiin laskemalla ja nostamalla tablettikoneen alapaininta, jolloin tablettimuotin tilavuus muuttui. Murtolujuus pyrittiin saamaan yläpaininta säätämällä 75 – 85 N.

Tutkimuksessa II valmistettiin 120 tablettia per erä. Tablettikoneessa käytettiin kierrosnopeutta 45 rpm. Tablettien tavoitepainoksi asetettiin 200 mg ja tavoitemurtolujuudeksi 70 - 80 N. Jotta haluttuun lujuuteen päästiin, jouduttiin käyttämään 7 mm halkaisijan muotteja, sillä suuremmilla muoteilla tableteista tuli liian ohuita.

Teofylliiniformulaation rakeet sekoitettiin ennen varsinaista tabletin valmistusta, jolloin voitiin varmistua raeseoksen homogeenisyydestä. Rakeiden sekaan lisättiin 1 % magnesium stearaattia. Rakeita sekoitettiin 5 minuutin ajan Turbula-sekoittimessa (System Schatz, Basel, Sveitsi) nopeudella 46 rpm.

Kummassakin tutkimuksessa rakeiden annettiin olla tabletointihuoneessa valitsevassa ilmakesteudessa tunnin ajan. Tabletointihuoneen ilmakesteus ja lämpötila pyrittiin pitämään tasaisena erästä toiseen. Tällä tavoin voitiin varmistua siitä, että reamassojen sisäinen kosteus olisi samaa luokkaa. Tutkimuksessa I ilmakesteudet olivat 30 - 36 %

ja lämpötilat 21 - 25 °C. MCC:n osalta käytettiin melko matalia puristusvoimia (1,3 - 4,7 kN).

Tutkimuksessa II ilmankosteudet olivat 43 - 47 % ja lämpötilat 23 - 25 °C. Erona ensimmäiseen tutkimukseen oli, että rakeiden sisäisen kosteuden määrittämiseen käytettiin myös vesiaktiivisuusmittaria (AquaLab, Tukholma, Ruotsi). Tällöin voitiin varmistua paremmin raeseoksen yhtäläisestä kosteudesta. Tablettien valmistuksessa käytettiin korkeita puristusvoimia (10 - 27 kN).

7.3 Rakeiden tutkimus

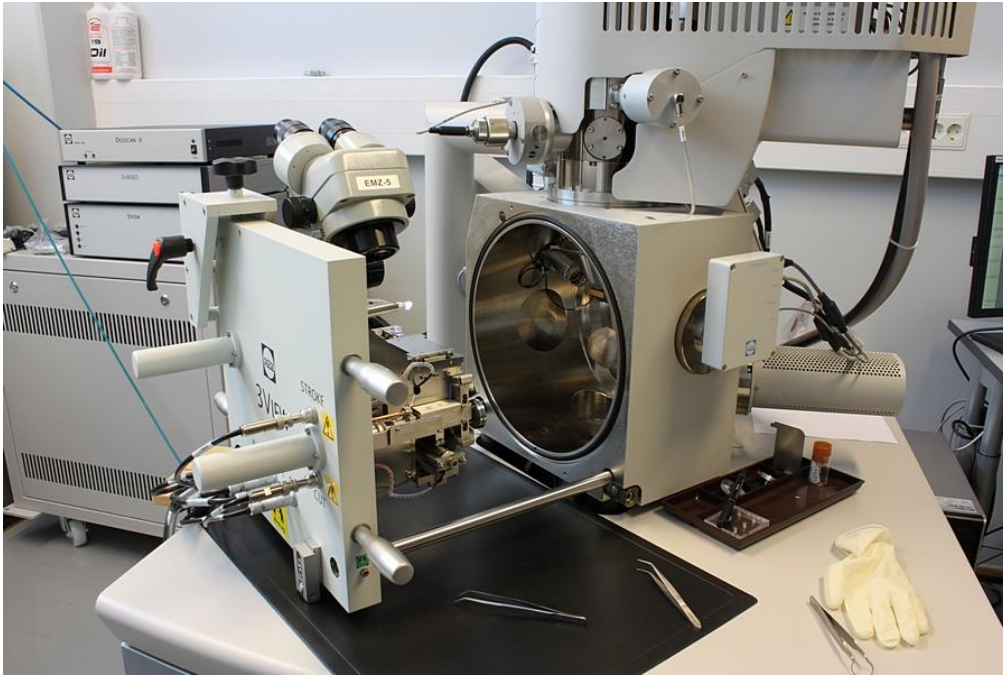
7.3.1 Partikkelikoon määrittäminen ja morfologiset ominaisuudet

Partikkelikoon määrittämiseen käytettiin Euroopan farmakopean mukaista seulasarjaa. Sarjaan kuului pohja ja seulat 45, 71, 90, 125, 180, 250, 355, 500, 710, 1000, 1400, 2000, 2800, 4000 µm. Seulat olivat Fritsch GMBH BRD seuloja (Idar-Oberstein, Saksa) ja niitä täryttiin Fritsch Analysette (Idar-Oberstein, Saksa) seulatäryttimellä.

Jokaisen erän rakeille tehtiin jakelu kahdeksaan pienempään osaan, jotta voitaisiin varmistua seulottavien rakeiden edustavan kattavasti tutkittavaa erää. Jakelulaitteena käytettiin Fritsch Rotary sample divider laborette 27 -jakelijaa (Idar-Oberstein, Saksa).

Toisena partikkelikoon määrittämenetelmänä käytettiin Flashsizer 3D:tä (Helsinki, Suomi). Sen toiminta perustuu valon taitto-ominaisuuksia ja kulkuun prismoissa. Se otti tutkittavista partikkeleista kuvan kahdesta eri suunnasta. Kummastakin suunnasta otettuun kuvaan muodostui sekä varjoja että valottuneita osia. Näiden tietojen perusteella tietokoneohjelma pystyi laskemaan partikkeleille korkeuden ja pinta-alan, mistä saatiin selvitettyä näytteen partikkelikoot. Tutkimuksissa I käytettiin kumpaakin partikkelikoon määrittämenetelmää ja tutkimuksessa II käytettiin ainoastaan Flashsizeria.

Rakeiden muotoa ja kokoa tutkittiin FEI Quanta 250 FEG Scanning Electron Microscope:lla (Hillsboro, Oregon, USA) (Kuva 13). Ennen elektronimikroskoopilla kuvaamista näytteet päällystettiin sputteroimalla ohuella titaanioksidin kerroksella.



Kuva 13. FEI Quanta 250 FEG elektronimikroskooppi

7.3.2 Tiheyden määritykset

Kaato- ja tärytilavuuksien sekä kaato- ja tärytiheyksien määritykset tehtiin rakeille. Niiden perusteella arvioitiin rakeiden valuvuutta ja paakkuuntuvuutta. Kaato- ja tärytiheyksistä laskettiin Carrin indeksi¹ ja Hausnerin vakio².

$$^1. C = 100 \cdot \frac{V_B - V_T}{V_B} \%$$

V_B = Jauheen/rakeiden kaatotilavuus
 V_T = jauheen/rakeiden tärytilavuus

$$^2. H = \frac{\rho_T}{\rho_B}$$

ρ_T on tärytiheys (tapped density)

ρ_B on kaatotiheys (bulk density)

Hausnerin suhteen arvot, jotka ylittävät 1.25, uskotaan ennakoivan huonoa valumista (Ph Eur 2014). Carrin indeksiä tulkitaan siten, että jos sen arvo on yli 25 prosenttia, uskotaan sen kuvastavan huonoa valumista. Sen sijaan jos arvo on alle 15 % kuvaa se hyvää valumista. Tärytiheyksien määrittämiseen käytettiin Erweka SVM/1UZ (Heusenstamm, Saksa) tärytintä. Euroopan farmakopean mukaan 250 ml mittalassissa tärytetään 50 g raemassaa aluksi 10, sitten 490 ja lopuksi 750 kertaa eli yhteensä 1250 tärytyskertaa. Mikäli kahden viimeisen tärytyksen välillä tärytilavuus muuttuu enemmän kuin 2 ml, tulee tehdä vielä 1250 lisätärytystä.

7.4 Tablettien tutkimus

7.4.1 Tablettien painonvaihtelu, yhdenmukaisuus ja mitat

Valmistettujen rakeiden valumiskäyttäytymistä tutkittiin Euroopan farmakopean (Ph.Eur 8.3) mukaisella annosten yhdenmukaisuuskokeella (*Uniformity of mass*). Tablettien painonvaihtelu tablettierän sisällä kertoi, kuinka hyvin ne vastasivat erän sisällä toisiaan. Suuri painonvaihtelu kertoi siitä, että rakeet eivät valu tarpeeksi hyvin valmistuksen aikana tablettikoneen syöttösuppilossa. Rakeiden valuessa hyvin painon vaihtelu oli tablettien välillä pientä. Hyvin valuvat ja samaa kokoluokkaa olevat rakeet täyttivät tablettikoneen muotin tasaisesti, jolloin tablettien paino oli samankaltainen koko erässä.

Tutkimuksissa tablettien yhdenmukaisuus määritettiin 20 tabletista, siten että ne punnittiin ja saatujen massojen perusteella laskettiin niiden keskiarvo. Tämän jälkeen yksittäisen tabletin massaa verrattiin keskiarvoon. Euroopan farmakopean kokeen mukaan enintään kahden tabletin paino sai poiketa keskiarvosta 5 %, jos kyseessä oli 250 mg painava tai raskaampi tabletti. Taas jos tutkitaan yli 80 mg, mutta alle 250 mg painavia tabletteja, sai kahden tabletin paino poiketa keskiarvosta enintään 7,5 %.

Tablettien mitat eli korkeus ja halkaisija määritettiin käyttämällä Sony, Gaugestand-ettäisyysmittaria (Japani). Jokaisesta erästä määritettiin 20 tabletin korkeus ja halkaisija. Lähtökohtaisesti tablettien halkaisijoissa ei ollut suuria eroja. Saatujen halkaisijoiden ja korkeuksien avulla laskettiin tableteille keskimääräinen tilavuus. Keskimääräinen tiheys laskettiin tablettien painon ja tilavuuden avulla.

7.4.2 Tablettien murtolujuus

Tutkimuksessa I MCC-tablettien tavoitemurtolujuudeksi asetettiin 75 - 85 N ja vastaavasti Tutkimuksessa II tavoitemurtolujuus oli 70 - 80 N. Tablettien kovuus mitattiin Schleuniger – 2 E (Thun, Sveitsi) murtolujuusmittarilla. Kustakin erästä mitattiin 20 tabletin murtolujuudet siten, että tabletit valikoitiin sattumanvaraisesti jokaisesta erästä. Tablettien murtolujuuksien pohjalta määritettiin keskimääräinen murtolujuus, murtolujuuksien keskihajonta, sekä suhteellinen keskihajonta murtolujuuksille.

Suhteellinen keskihajonta murtolujuuksille määritettiin murtolujuuksien keskiarvon ja keskihajonnan suhteesta. Pieni suhde kertoi tablettien murtolujuuksien vastaavan toisiinsa erän sisällä, kun taas suuri suhde kertoi eroavaisuuksista, jotka voivat vaikuttaa tablettien kestävyteen ja kuluvuuteen. Pieni suhdeluku ei välttämättä kertonut kuitenkaan hyvästä tablettien kovuudesta, vaan myös murtolujuuksien tulee olla riittävän suuria, jotta tableteista tuli tarpeeksi kovia kestääkseen niille tehtävät jatkotutkimukset, pakkausvaiheen, kuljetuksen ja käytön.

7.4.3 Tablettien putoamis- ja hankauskestävyys

Tableteille tehtiin Euroopan farmakopean mukainen hankaus- ja putoamiskoe. Kokeessa määritettiin tablettien mekaaninen kestävyys, jotta ne eivät hajoaisi jatkokäsittelyvaiheissa. Kokeessa punnittiin Euroopan farmakopean (Ph.Eur 8.3) ohjeen mukaisesti 6,5 g tabletteja jokaisesta tablettierästä. Tabletteja pyöritettiin 100 kierrosta nopeudella 25 rpm Sotax friabilator (Allschwil, Sveitsi) kuluvuus- ja hankauslaitteessa. Tabletit punnittiin ja niiden painot eivät saaneet muuttua kokeen aikana yli 1 %.

7.4.4 Tablettien hajoaminen

Tableteille tehtiin hajoamiskoe Sotax DT 3-laitteella (Allschwil, Sveitsi). Testi suoritettiin Euroopan farmakopean mukaisesti 15 minuutin ajan. Tässä ajassa tablettien tuli hajoa. Kokeessa käytettiin kuutta tablettia erää kohden, joista jokainen laitettiin lieriön muotoiseen putkeen. Putket kiinnitettiin pyöreään alustaan. Kolmea alustaa voitiin käyttää samanaikaisesti kerrallaan. Tutkimuksessa I tehtiin yhteensä 12 kpl hajoamiskokeita, jotta kaikki 34 erää (M 1-17 ja MAGS 1-17) saatiin tutkittua. Tutkimuksessa II kokeiden määrä oli vähäisempi eli yhteensä 3 koetta, jotta kaikki 8 erää saatiin tutkituksi.

Tablettien päälle laitettiin lieriön sisällä painot, jotta ne eivät kulkeutuisi kokeen aikana ulos. Alustat kiinnitettiin laitteeseen siten, että tabletit peittyvät vedellä. Veden lämpötilaksi asetettiin 37 °C, joka sai vaihdella $\pm 0,5$ °C. Laitteen ollessa käynnissä alustat liikkivat ylös ja alas, mikä lisäsi tablettien liikettä lieriöiden sisällä ja samalla tehosti hieinan niiden hajoamista.

8 TULOKSET JA POHDINTA

8.1 MCC-jauheen ominaisuudet

Mikrokiteisen selluloosajauheen partikkelikoko määritettiin käyttämällä seulasarjaa ja Flashsizeria (Taulukko 6). Tuloksista havaittiin, että Flashsizerilla oli heikkous erottaa alle 100 µm partikkeleita. Tästä syystä MCC-jauheen partikkelikokomääritysten tulokset olivat hieman erisuuruisia. Tarkemmat seulakuvaajat ja taulukot ovat Liitteissä 1 ja 2.

Taulukko 6. MCC-jauheen partikkelikokojakaumat

	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
Seulasarja	24	68	133
Flashsizer	81	167	257

8.2 MCC-rakeiden ominaisuudet

8.2.1 Keskimääräinen partikkelikoko

Mikrokiteiselle selluloosalle tehdyn mallin perusteella havaittiin, että tela- ja syöttönopeudella, puristusaineella ja etenkin seulakoon muutoksilla näytti olevan vaikutusta rakeiden keskimääräiseen partikkelikokoon. Seula-analyysien perusteella nähtiin, että tavanomaisesti telarakeistettujen rakeiden d50-arvot olivat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta pienempiä kuin AGS-lisälaitetta käytettäessä (Taulukko 7). Tästä voitiin lähtökohtaisesti vetää johtopäätös, että AGS poistaa raeseoksesta pienemmät rakeistumattomat partikkelit, jolloin jäljelle jää suuremmat rakeet. Liittessä 1 olevista seulakuvaajista voidaan myös havaita, että AGS-rakeilla oli eräkohtaisesti kapeampi partikkelikokojakauma kuin tavanomaisilla rakeilla. Suurinta seula-aukkoa (3,18 mm) käytettäessä d50-arvot vaihtelivat tavanomaisilla rakeilla välillä 232 - 603 µm ja AGS-rakeilla välillä 123 - 889 µm. Toinen selkeä vaikutustekijä d50-arvoon oli telanopeus yhdessä puristusaineen kanssa. Mallista voitiin havaita, että mitä nopeampaa telanopeutta käytettiin, sitä pienempiä rakeita keskimäärin saatiin (Kuva 14).

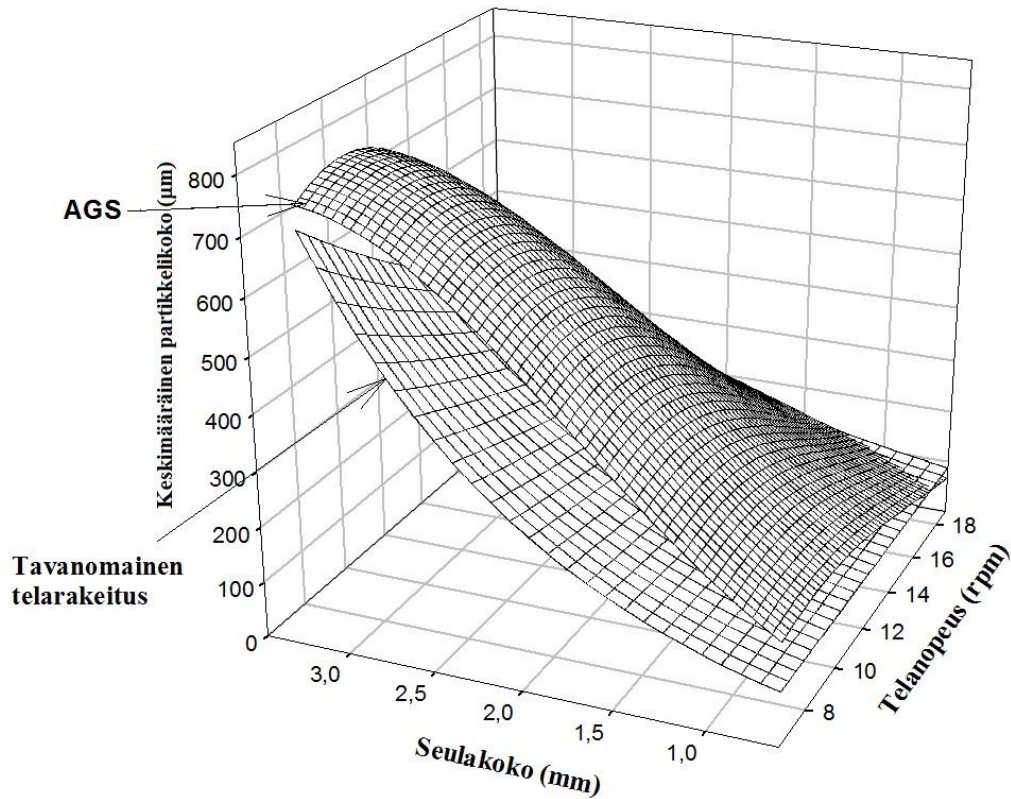
Taulukko 7. MCC-rakeiden d50-arvot

Erä	Seulakoko (mm)	d 50 (μm)	Erä	Seulakoko (mm)	d50 (μm)
M1	0,61	83	MAGS1	0,61	175
M2	0,61	79	MAGS2	0,61	88
M3	0,61	73	MAGS3	0,61	167
M4	0,61	75	MAGS4	0,61	79
M5	3,18	603	MAGS5	3,18	782
M6	3,18	380	MAGS6	3,18	123
M7	3,18	568	MAGS7	3,18	889
M8	3,18	257	MAGS8	3,18	432
M9	1,10	232	MAGS9	1,10	497
M10	1,10	106	MAGS10	1,10	177
M11	1,10	160	MAGS11	1,10	456
M12	1,10	119	MAGS12	1,10	482
M13	0,61	86	MAGS13	0,61	118
M14	3,18	465	MAGS14	3,18	829
M15	1,10	301	MAGS15	1,10	544
M16	1,10	308	MAGS16	1,10	351
M17	1,10	238	MAGS17	1,10	536

Keskimääräisesti pienempien rakeiden saanti johtui tässä tapauksessa jauheen viipymisajasta telojen välissä. Suurilla telanopeuksilla jauhe oli telojen välisellä puristusalueella lyhyen aikaa, jolloin jauhepartikkeleille jäi vähemmän aikaa sidosten muodostamiseen. Lyhyt puristusaika edesauttoi hauraan briketin muodostumista. Briketti hajosi helpommin pienemmiksi partikkeleiksi. Puristusvoimalla yksistään ei ollut mallin mukaan suurta merkitystä partikkelikokoon, mutta telanopeus ja puristusvoima yhdessä vaikuttivat briketin vahvuuteen ja näin ollen myös rakeiden d50-arvoon. Liitteestä 3 löytyvät MCC-mallin kertoimien kaavakuvat, sekä R^2 - ja Q^2 -arvot. R^2 -arvo kertoo, kuinka hyvin malli sopii siinä käytettyihin tietoihin. Mitä lähempänä arvo on 1:stä, sitä parempi malli on. Q^2 -arvo kuvastaa mallin ennustekykä.

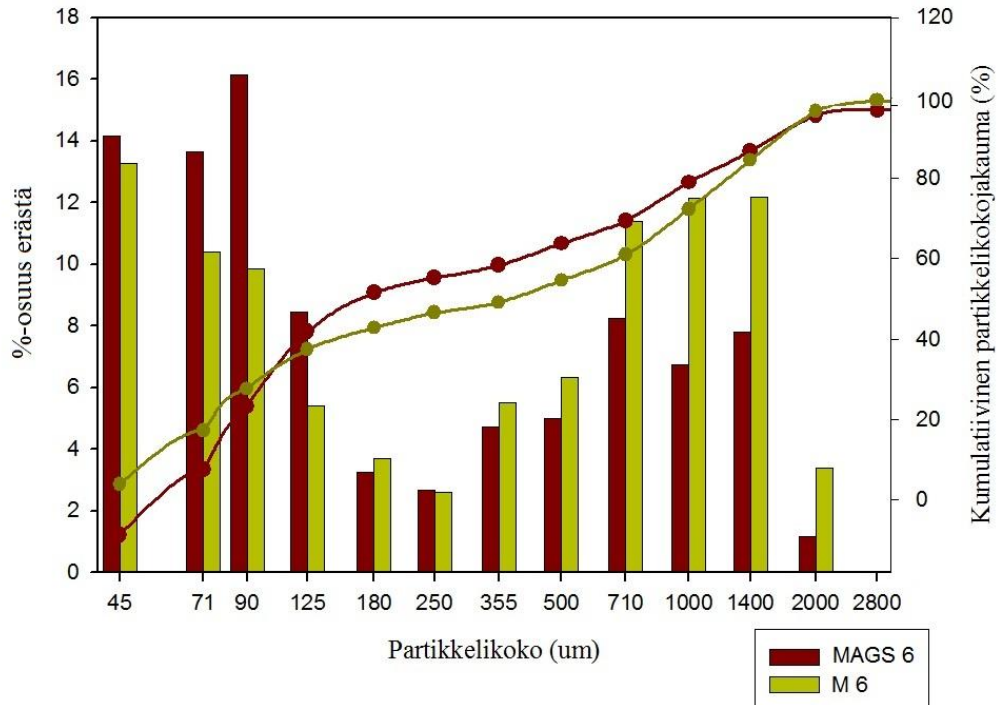
Keskimääräisen partikkelikoon määrityksissä havaittiin yksi poikkeavuus erien 6 kohdalla. Näissä erissä tavanomaisilla rakeilla oli kapeampi partikkelikojakauma ja d50-arvo oli suurempi kuin vastaavilla AGS-rakeilla (Kuva 15). Kummassakin erässä muodostui suhteessa enemmän pieniä (0-90 μm) ja isoja (700–1400 μm) rakeita kuin keski-

kokoisia 125 - 500 μm) rakeita. Tämä voidaan nähdä myös Kuvasta 15, missä rakeiden partikkelijakauma on selkeästi kaksihuippuinen. AGS-rakeilla d_{50} -arvo oli hieman yllättäen vain 123 μm ja käytössä oli kuitenkin suuri seulakoko (3,18 mm).



Kuva 14. AGS- ja tavanomaisten rakeiden keskimääräisen partikkelikoon pintakuvaaja

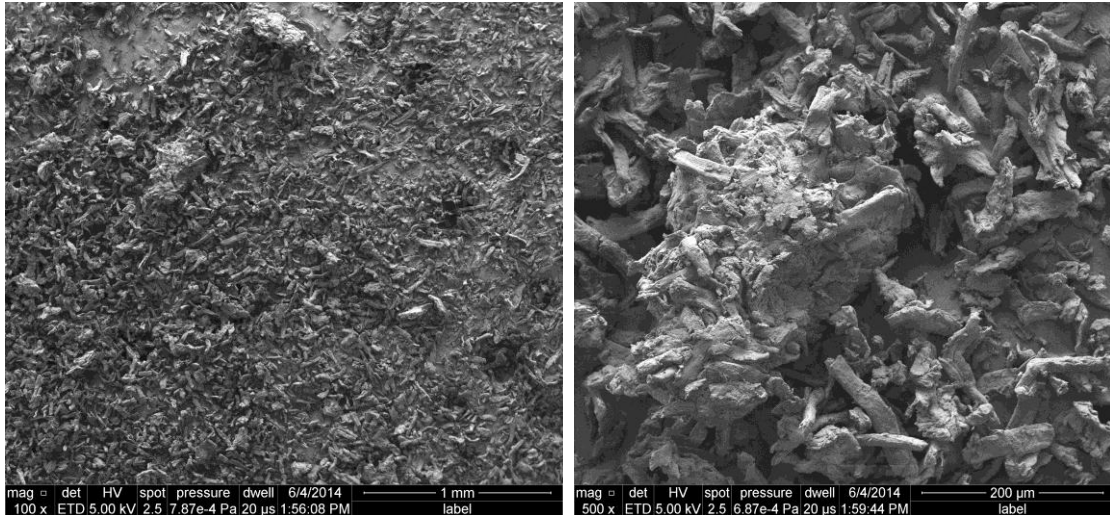
Tarkasteltaessa erien 6 prosessiparametreja, voitiin mahdollisesti löytää syy poikkeavuuteen. Erissä käytettiin matalaa puristuspainetta (1 MPa) ja suurta telanopeutta (18,8 rpm), jolloin lyhyt viiveaika telojen välissä yhdessä alhaisen puristuspaineen kanssa muodostivat hauraan briketin. Käytettäessä seulakokoa 3,18 mm muodostui suuria mutta heikkoja rakeita, jotka jatkokäsittelyssä hajosivat osittain pienemmiksi partikkeleiksi tai takaisin jauheeksi. Rakeistusmenetelmien välistä eroa saattoi myös lisätä AGS:n imu, joka mahdollisesti vähensi entisestään jauheen viiveaikaa telojen välissä.



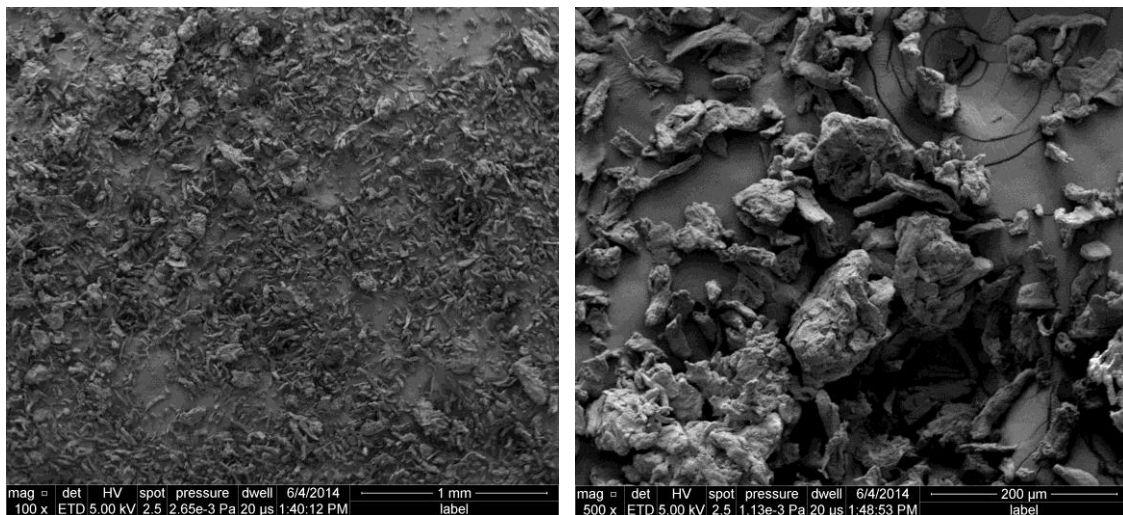
Kuva 15. Erien MAGS 6 ja M 6 prosentuaaliset jakaumat erää kohden ja kumulatiivinen partikkelikokojakauma

8.2.2 Morfologiset ominaisuudet

Elektronimikroskooppikuvissa käytettiin 100- ja 500-kertaisia suurennoksia. Kuvista tarkasteltiin MCC:n partikkelien kokoa ja muotoa (Kuva 16 ja 17). MCC:n kohdalla nähtiin, että primääripartikkelien muoto oli neulamainen ja rakeistus oli aiheuttanut jauhepartikkelien välistä aggregaatiota ja lukkiutumista. Tavanomaisilla rakeilla havaittiin olevan hieman enemmän pieniä partikkeleita näytteessä kuin AGS-rakeilla, mikä havaittiin myös seula-analyysien yhteydessä. AGS-rakeet olivat muodoltaan hieman pyöreäkulmaisempia kuin tavanomaiset rakeet.



Kuva 16. Tavanomaisten rakeiden elektronimikroskooppikuvat



Kuva 17. AGS-rakeiden elektronimikroskooppikuvat

8.2.3 Hienot partikkelit

Telarakeistusprosessin tehokkuutta voitiin tutkia rakeiden saannon perusteella. Tutkimustulosten perusteella tavanomaista menetelmää käytettäessä saanto oli suurempi kuin AGS-menetelmällä. Tämä katsottiin johtuvan siitä, että M 1-17 erissä hienoa partikkelimassaa ei erotettu raeseoksesta. Käytetyssä AGS-laitteessa ei ollut lainkaan suljettua kiertoa hienojen partikkelien keräysastian ja telarakeistimen syöttösuppilon välillä, joten ”pölyä” ei pystytty uudelleen kierrättämään rakeistettavaksi.

Tutkimuksessa punnittiin rakeiden valmistusta varten kussakin erässä 350 g MCC-jauhetta. Tavanomaisella telarakeistusmenetelmällä rakeiden saannot olivat eräkohtaisesti keskimäärin $76,6 \pm 14 \%$ ja AGS-rakeilla $51,9 \pm 16 \%$. Yleinen hävikki oli noin 5 - 15 % per erä, mikä tarkoitti laitteistoon jäänyttä jauhe- tai raemassaa. Nykyisten kuivaraakeistusprosessien yksi heikkous on huono saanto (70 – 80 %), mutta teoriassa jos käytettäisiin AGS:n kohdalla suljettua kiertoa, voitaisiin päästä lähelle 95 - 100 % saantoa (Miller 2010). Edellä mainittu väite vaatii kuitenkin vielä lisää tutkimustyötä ja prosessiparametrien tuntemusta.

8.2.4 Tilavuudet ja tiheydet

Taulukossa 8 on esitetty rae-erien täry- ja kaatotilavuudet, sekä täry- ja kaato-tiheydet. Tuloksista havaitaan rakeistuksen kasvattavan jauheen kaato- ja tärytiheyksiä. Tiheyden ja partikkelikoon kasvu yhdessä pienen partikkelikokojakauman, partikkelin muodon, pinnan koostumuksen ja vallitsevan ilman kosteuden kanssa vaikuttavat jauheiden ja rakeiden valuvuuteen (Prescott ja Barnum 2000). Käytetyllä MCC-jauheella oli lähtökohtaisesti melko hyvä valuvuus. Tutkimuksissa kuitenkin pystyttiin tietyillä prosessiparametrien yhdistelmillä saamaan aikaan rakeita, jotka paransivat valuvuutta entisestään.

Tutkimusten perusteella AGS- ja tavanomaisille rakeille ei tullut suuria eroja vertailtaessa Hausnerin suhdetta tai Carrin indeksiä. AGS-rakeilla Hausnerin suhde oli keskimäärin 1,13 sekä Carrin indeksi 11,5 % ja tavanomaisilla rakeilla vastaavat arvot olivat 1,13 ja 11,29 %. Matalan puristuspaineen ja telanopeuden käyttö vaikuttavat optimaalisimmilta prosessiparametreilta Hausnerin suhteeseen ja Carrin indeksiin ja sitä kautta myös valumiseen. Myös pienen seulakoon käytöllä oli suotuisia vaikutuksia valuvuuteen.

Käytettäessä Hausnerin suhdetta ja Carrin indeksiä valuvuuden mittarina saatiin suuntaa antavia tuloksia. Menetelmät perustuvat tekijän havaintoihin ja kykyyn lukea tilavuuksia mittalasin asteikolta, jolloin on mahdollisuus satunnaisiin virheisiin. Tilavuudet merkattiin mittalaseissa 2 ml välein, jolloin jo 1 ml virhe voi muuttaa tuloksia. Tästä syystä rakeiden valuvuutta tutkittiin myös tablettien eräkohtaisen painonvaihtelun avulla.

Taulukko 8. Rakeiden keskimääräiset kaato- ja tärytilavuudet ja -tiheydet, sekä Hausnerin suhde ja Carrin indeksi

Erä	Kaato-tilavuus (ml)	Kaato-tiheys (g/ml)	Täry-tilavuus (ml)	Tärytiheys (g/ml)	Hausnerin suhde	Carr indeksi (%)	Telanopeus (rpm)	Puristusvoima (MPa)	Seulan koko (mm)
M1	146	0,343	138	0,363	1,058	5,479	6,3	1	0,61
M2	154	0,325	142	0,352	1,085	7,792	18,8	1	0,61
M3	130	0,385	119	0,42	1,092	8,462	6,3	4	0,61
M4	147	0,34	134	0,373	1,097	8,844	18,8	4	0,61
M5	104	0,481	92	0,544	1,13	11,538	6,3	1	3,18
M6	118	0,424	108	0,463	1,093	8,475	18,8	1	3,18
M7	111	0,451	100	0,5	1,11	9,91	6,3	4	3,18
M8	110	0,455	98	0,511	1,122	10,909	18,8	4	3,18
M9	109	0,459	96	0,521	1,135	11,927	6,3	2,5	1,10
M10	144	0,347	128	0,391	1,125	11,111	18,8	2,5	1,10
M11	132	0,379	117	0,428	1,128	11,364	12,5	1	1,10
M12	138	0,363	113	0,443	1,221	18,116	12,5	4	1,10
M13	132	0,379	120	0,417	1,1	9,091	12,5	2,5	0,61
M14	104	0,481	89	0,562	1,169	14,423	12,5	2,5	3,18
M15	118	0,424	101	0,495	1,168	14,407	12,5	2,5	1,10
M16	114	0,439	98	0,51	1,163	14,035	12,5	2,5	1,10
M17	112	0,447	94	0,532	1,191	16,071	12,5	2,5	1,10
KA¹	125	0,407	111	0,46	1,129	11,29			
MCC ²	157	0,317	128	0,391	1,234	18,99			
Erä	Kaato-tilavuus (ml)	Kaato-tiheys (g/ml)	Täry-tilavuus (ml)	Tärytiheys (g/ml)	Hausnerin suhde	Carr indeksi (%)	Telanopeus (rpm)	Puristusvoima (MPa)	Seulan koko (mm)
MAGS1	122	0,41	108	0,463	1,13	11,475	6,3	1	0,61
MAGS2	146	0,343	132	0,379	1,106	9,589	18,8	1	0,61
MAGS3	121	0,414	107	0,468	1,131	11,57	6,3	4	0,61
MAGS4	146	0,343	132	0,379	1,106	9,589	18,8	4	0,61
MAGS5	103	0,486	98	0,511	1,051	4,854	6,3	1	3,18
MAGS6	138	0,362	119	0,42	1,16	13,768	18,8	1	3,18
MAGS7	88	0,569	83	0,603	1,06	5,682	6,3	4	3,18
MAGS8	126	0,397	112	0,447	1,125	11,111	18,8	4	3,18
MAGS9	100	0,5	89	0,562	1,124	11	6,3	2,5	1,10
MAGS10	137	0,365	116	0,431	1,181	15,328	18,8	2,5	1,10
MAGS11	118	0,424	107	0,467	1,103	9,322	12,5	1	1,10
MAGS12	122	0,41	108	0,463	1,13	11,475	12,5	4	1,10
MAGS13	136	0,368	114	0,439	1,193	16,176	12,5	2,5	0,61
MAGS14	104	0,481	92	0,544	1,13	11,538	12,5	2,5	3,18
MAGS15	118	0,424	101	0,495	1,168	14,407	12,5	2,5	1,10
MAGS16	132	0,379	112	0,447	1,179	15,152	12,5	2,5	1,10
MAGS17	114	0,439	99	0,505	1,152	13,158	12,5	2,5	1,10
KA¹	122	0,418	108	0,472	1,131	11,48			
MCC ²	157	0,317	128	0,391	1,234	18,99			

¹Keskiarvo ja ²MCC-jauheen arvot)

8.3 MCC-tablettien ominaisuudet

8.3.1 Tablettien eräkohtainen yhdenmukaisuus

Tablettien valmistuksessa tablettikohtaiseksi tavoitepainoksi asetettiin 250 mg. Tabletit valmistettiin 9 mm tablettimuotilla. *AGS*-tablettien keskimääräinen paino oli 252,74 g ja tavanomaisten tablettien 248,98g (Taulukko 9).

Tablettien yhdenmukaisuutta tutkittaessa, kaikki tablettierät läpäisivät painonvaihtelukokeen (Liite 4). Suurimpia eroja tablettien painonvaihteluissa oli tavanomaisella rakeistusmenetelmällä tehtyjen tablettien erissä. Etenkin erän 5 ja 8 tablettien kohdalla muutamien tablettien paino poikkesi yli 4 % keskiarvosta. M8-erässä yhden tabletin paino poikkesi jopa 6,1 % keskiarvosta, mutta muiden tablettien painonvaihtelu jäi alle 5 %. M5- ja M8-erien suuri painonvaihtelu, saattoi johtua raaseoksen koostumuksesta. Kumpikin erä valmistettiin käyttämällä suurinta seulakokoa (3,18 mm). Seokseen syntyi sekä isoja että pienempiä rakeita, jolloin voitiin puhua suuresta partikkelikokojakaumasta.

Jos kummankin menetelmän rakeista valmistettujen tablettien painonvaihtelua verrattiin MCC-jauheesta valmistettujen tablettien painonvaihteluun, voitiin huomata, että osalla eristä oli suhteellinen painonvaihtelu korkeampaa (Taulukko 9). Tästä voitiin vetää johtopäätös, että rakeistettaessa plastisesti muotoutuvaa MCC:ta tulisi löytää optimaaliset prosessiparametrit, jotta rakeistuksesta olisi hyötyä. Pelkkä rakeistaminen ei sinänsä riitä parantamaan valuvuutta tai lisäämään rakeiden ja tablettien yhdenmukaisuutta.

Taulukossa 9 voidaan nähdä, että tablettierillä 3,4,10 ja 13 tablettien painonvaihtelut olivat kummallakin menetelmällä pienempiä kuin jauheesta valmistetuilla tableteilla. Näiden erien kohdalla rakeistus paransi jauheen valuvuutta. Edellä mainituissa erissä käytettiin pientä tai keskikokoista (0,61mm ja 1,10mm) seulaverkkoa, mikä viittaisi siihen, että rakeet olivat kokonsa puolesta melko tasalaatuisia. Käytettäessä pientä ja keskikokoista seulaverkkoa, saatiin tavanomaisten tablettien painon suhteelliseksi keskihajonnaksi 0,5 - 0,9 % ja *AGS*-tablettien 0,35 - 1,1 %. Erot olivat pieniä kyseessä olevien seulojen kohdalla. Kuvista 18 ja 19 voidaan nähdä, että siirryttäessä suurempiin seula-

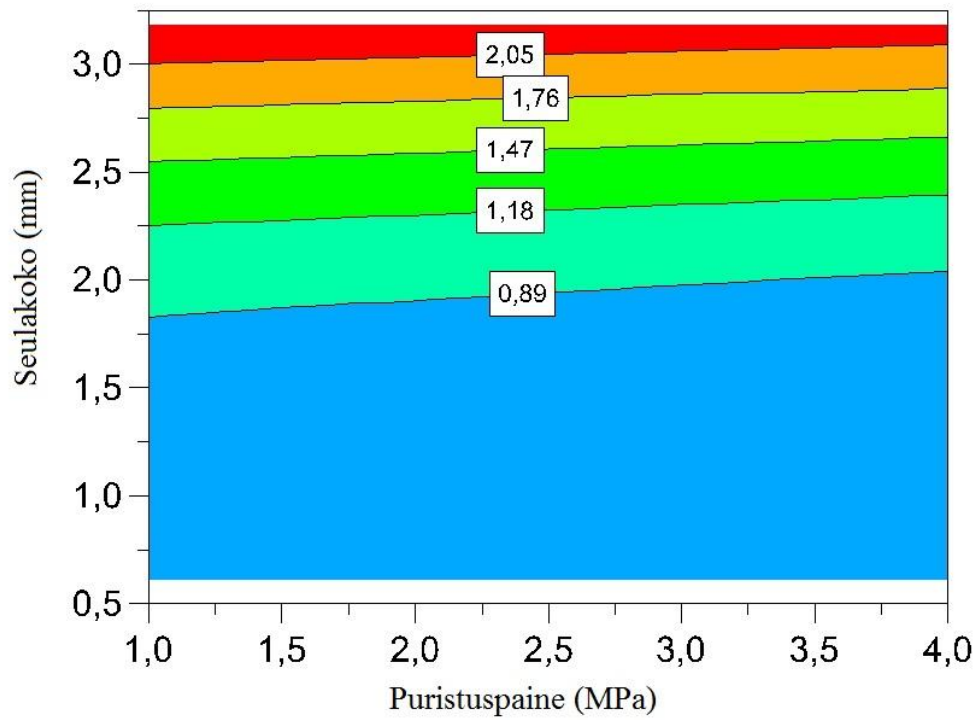
kokoihin tablettien painon suhteellinen keskihajonta kasvoi välittömästi. Suurimmalla seulakoolla (3,18 mm) valmistetut rakeet tuottivat AGS-tablettien kohdalla keskimäärin noin 2 % suhteellisen keskihajonnan tablettien painossa, kun taas tavanomaisten tablettien kohdalla vastaava arvo oli 2,4 %. Telarakeistimen puristusaineella ja telanopeudella ei ollut suurtakaan vaikutusta tablettien painon muutoksiin.

Taulukko 9. Tablettien keskimääräinen paino, painon keskihajonta ja painon suhteellinen keskihajonta.

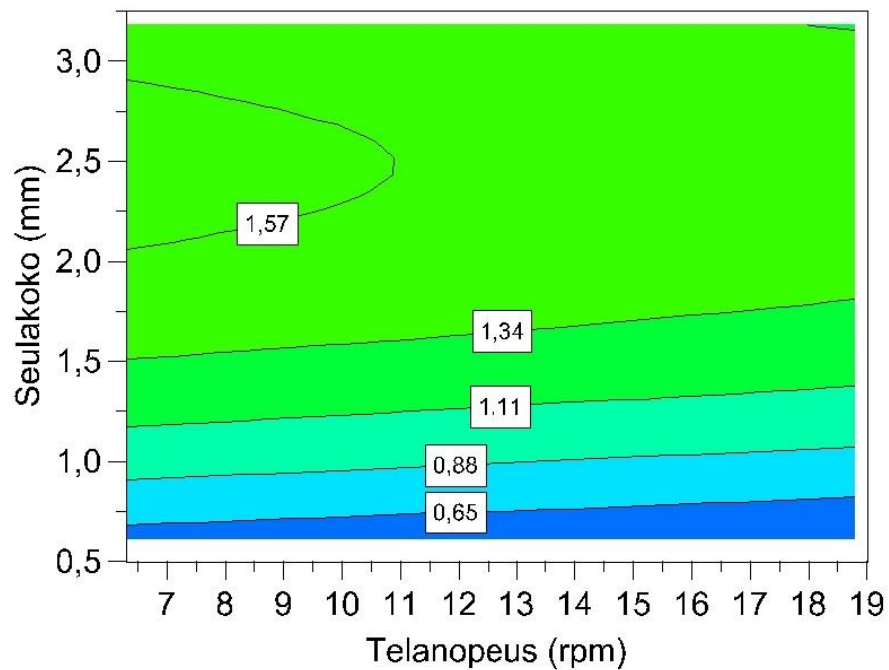
Erä	Paino (mg)	Kh	Suhde (%)	Erä	Paino (mg)	Kh	Suhde (%)
M1	249,91	1,56	0,63	MAGS1	258,03	1,17	0,45
M2	252,39	3,83	1,52	MAGS2	245,23	1,30	0,53
M3	253,20	1,25	0,49	MAGS3	251,29	1,89	0,75
M4	246,35	1,37	0,56	MAGS4	254,36	0,81	0,32
M5	256,16	6,73	2,63	MAGS5	264,39	3,05	1,15
M6	251,55	3,61	1,43	MAGS6	246,58	2,48	1,01
M7	251,36	5,61	2,23	MAGS7	259,11	3,89	1,50
M8	243,19	5,89	2,42	MAGS8	251,79	3,94	1,57
M9	243,27	1,90	0,78	MAGS9	252,54	2,60	1,03
M10	251,09	1,27	0,51	MAGS10	250,12	1,77	0,71
M11	245,57	1,82	0,74	MAGS11	251,94	3,79	1,50
M12	253,55	1,54	0,61	MAGS12	254,89	2,20	0,86
M13	245,95	2,10	0,85	MAGS13	244,17	1,07	0,44
M14	247,39	6,35	2,57	MAGS14	249,36	4,47	1,79
M15	248,00	1,60	0,64	MAGS15	256,30	2,35	0,92
M16	246,41	1,36	0,55	MAGS16	248,64	2,13	0,86
M17	247,43	2,16	0,87	MAGS17	257,86	2,47	0,96
Keskiarvo	248,98	2,94	1,18	Keskiarvo	252,74	2,43	0,96
Jauhe ¹	247,36	2,06	0,83	Jauhe ¹	247,36	2,06	0,83

(¹MCC-jauheesta valmistetut tabletit)

Yhteenvedon painonvaihtelukokeesta voitiin sanoa, että erät joilla oli pieni partikkelikokojakauma ja keskimääräinen partikkelikoko, täyttivät tablettikoneen muotin tasaisesti ja tableteista tuli tasalaatuisia. Tämä oli mahdollista, koska rakeiden valuminen oli hyvää luokkaa. Vaikka rakeistusmenetelmien välille ei tullut juurikaan eroja tablettien yhdenmukaisuuden suhteen, saatiin vahvistusta siihen, että MCC:ta rakeistettaessa olisi ensiarvoisen tärkeää käyttää pieniä seulakokoja. Liitteessä 3 on esitetty tablettien painonvaihtelun skaalatut ja keskitetyt kertoimet sekä R^2 - ja Q^2 -arvot.



Kuva 18. Contour-kuvaaja tavanomaisista rakeista valmistettujen tablettien painon suhteelliselle keskihajonnalle



Kuva 19. Contour-kuvaaja AGS-rakeista valmistettujen tablettien painon suhteelliselle keskihajonnalle

8.3.2 Tablettien mitat ja tiheydet

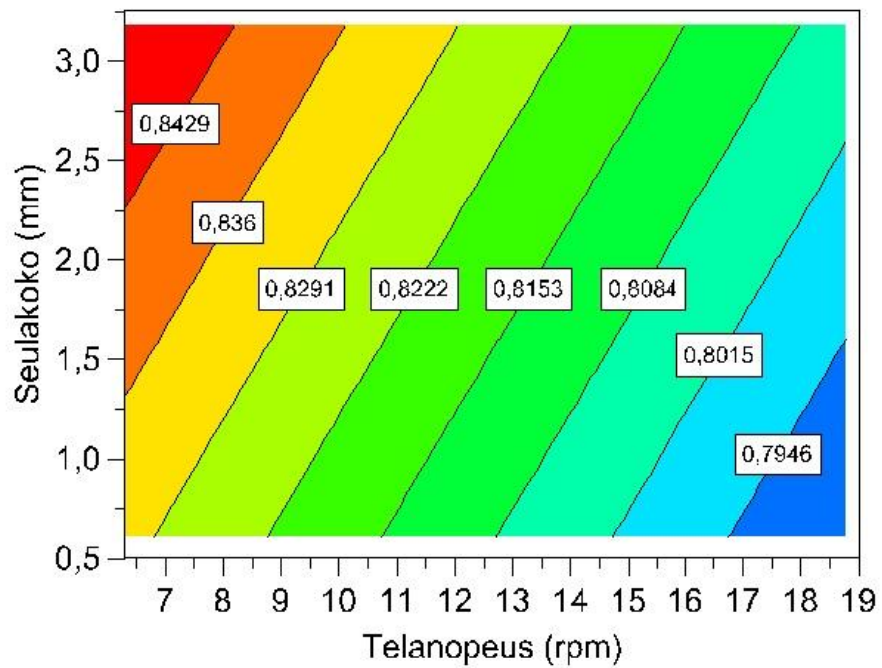
Taulukossa 10 esitetään AGS- ja tavanomaisten tablettien dimensiot ja keskimääräiset tiheydet. Tablettien halkaisijat olivat keskimäärin $9 \pm 0,05$ mm ja korkeudet $4,88 \pm 0,2$ mm. AGS-tablettien keskimääräiset tiheydet olivat $0,82 \text{ g/cm}^3$ ja tavanomaisten tabletti- en $0,80 \text{ g/cm}^3$.

Taulukko 10. MCC tablettien keskimääräiset painot, korkeudet, tilavuudet ja tiheydet.

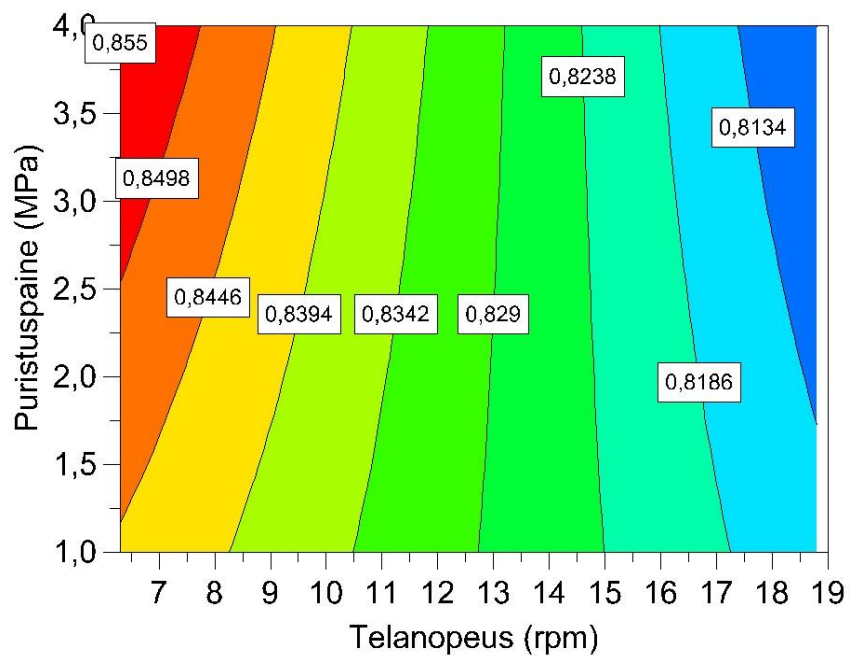
Erä	Paino (mg)	Korkeus (mm)	Tilavuus (cm ³)	Tiheys (g/cm ³)	Erä	Paino (mg)	Korkeus (mm)	Tilavuus (cm ³)	Tiheys (g/cm ³)
M1	249,91	4,97	0,316	0,790	MAGS1	258,03	4,92	0,313	0,824
M2	252,39	5,36	0,341	0,740	MAGS2	245,23	4,95	0,315	0,779
M3	253,20	4,92	0,313	0,809	MAGS3	251,29	4,63	0,295	0,852
M4	246,35	4,90	0,312	0,790	MAGS4	254,36	5,22	0,332	0,766
M5	256,16	4,73	0,301	0,851	MAGS5	264,39	4,94	0,314	0,842
M6	251,55	5,14	0,327	0,769	MAGS6	246,58	5,13	0,326	0,756
M7	251,36	4,78	0,304	0,827	MAGS7	259,11	4,51	0,287	0,902
M8	243,19	4,96	0,315	0,771	MAGS8	251,80	5,13	0,326	0,773
M9	243,27	4,49	0,285	0,852	MAGS9	252,53	4,53	0,289	0,877
M10	251,10	4,97	0,316	0,794	MAGS10	250,12	5,06	0,322	0,777
M11	245,57	4,97	0,316	0,778	MAGS11	251,94	4,87	0,310	0,813
M12	253,55	5,00	0,318	0,798	MAGS12	254,89	4,97	0,316	0,806
M13	245,95	4,92	0,313	0,785	MAGS13	244,17	4,83	0,307	0,794
M14	247,39	4,72	0,3	0,825	MAGS14	249,36	4,69	0,298	0,836
M15	248,00	4,68	0,298	0,833	MAGS15	256,30	4,95	0,315	0,814
M16	246,41	4,70	0,299	0,824	MAGS16	248,64	4,91	0,313	0,796
M17	247,43	4,70	0,299	0,827	MAGS17	257,86	4,72	0,300	0,858
KA¹	248,99	4,88	0,310	0,804	KA¹	252,74	4,88	0,310	0,816
KH²	3,76	0,204	0,013	0,031	KH²	5,35	0,206	0,013	0,041
%³	1,51	4,17	4,19	3,84	%³	2,11	4,23	4,19	5,05

(¹Keskiarvo, ²Keskihajonta, ³ Suhteellinen keskihajonta)

Jos tarkasteltiin parametreja, jotka vaikuttivat valmistettujen tablettien tiheyksiin, havaittiin että telarakeistimen telanopeus, puristusaine ja seula koko olivat ensiarvoisen tärkeitä (Kuva 20 ja 21). Telanopeuden laskeminen ja korkeahko puristusaine lisäsivät rakeiden tiheyttä, joka samalla näkyi tablettien tiheyksien nousuna. Käytettäessä suurinta seula koko saatiin myös kasvatettua tablettien tiheyksiä, mutta samalla jouduttiin käyttämään suurempia tablettikoneen puristusvoimia. Liitteessä 3 on esitetty tablettien tiheyksien skaalatut ja keskitetyt kertoimet, sekä R²- ja Q²-arvot.



Kuva 20. Contour-kuvaaja tavanomaisten tablettien tiheyteen vaikuttavista rakeistusparametreista



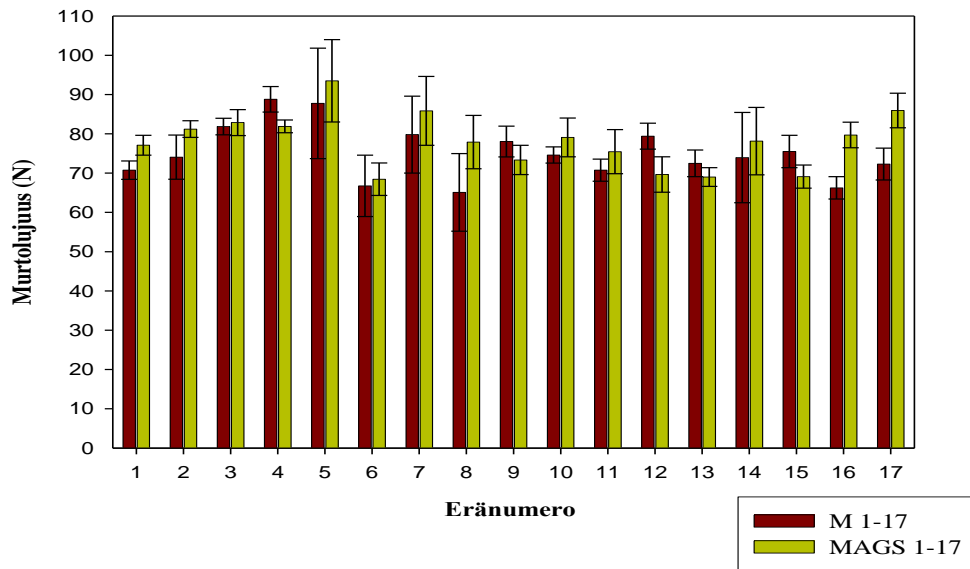
Kuva 21. Contour-kuvaaja AGS-tablettien tiheyteen vaikuttavista rakeistusparametreista

Hidas telanopeus pidensi jauheen viiveaikaa telojen välissä, mikä lisäsi briketin lujuutta. Korkea puristusaine puolestaan lisäsi partikkelien välistä sitoutumista. Telanopeuden ja puristusaineen yhteisvaikutus johti rakeiden tiheyden kasvuun. Tutkimusten perusteella teoreettisesti tiheimpiä tabletteja saatiin käyttämällä 1,5 – 2,5 mm seulakokoja. Näillä seuloilla partikkelikokojakaumassa oli sopivassa suhteessa pieniä ja isoja rakeita. Pienet partikkelit täyttivät isojen rakeiden välisen tilan, jolloin tableteista muodostui tiiviitä.

AGS:llä pyrittiin kaventamaan partikkelikokojakaumaa, jolloin hieno jauhe poistettiin raeseoksista. Tämä laski hieman tablettien tiheyksiä, koska tablettien puristusvaiheessa rakeiden välissä oli enemmän tilaa. Rakeiden välisten kontaktipisteiden määrä oli myös tällöin vähäisempi. Alhainen tablettien tiheys kuitenkin voi nopeuttaa tablettien hajoamista, koska huokoisempi rakenne päästää nesteen helpommin sisäänsä, jolloin tabletin koostumus hajoaa.

8.3.3 Tablettien murtolujuus ja puristuvuus

Tablettien murtolujuudet on esitetty Kuvassa 22. Murtolujuuksia verrattaessa huomattiin, että tavanomaisilla tableteilla murtolujuudet olivat hieman alhaisempia kuin AGS-tableteilla. AGS-tablettien murtolujuuksien keskiarvo oli 78 ± 5 N ja tavanomaisten tablettien 75 ± 6 N. AGS-tabletit taas vaativat suuremman tablettikoneen puristusvoiman tablettien muodostukseen.

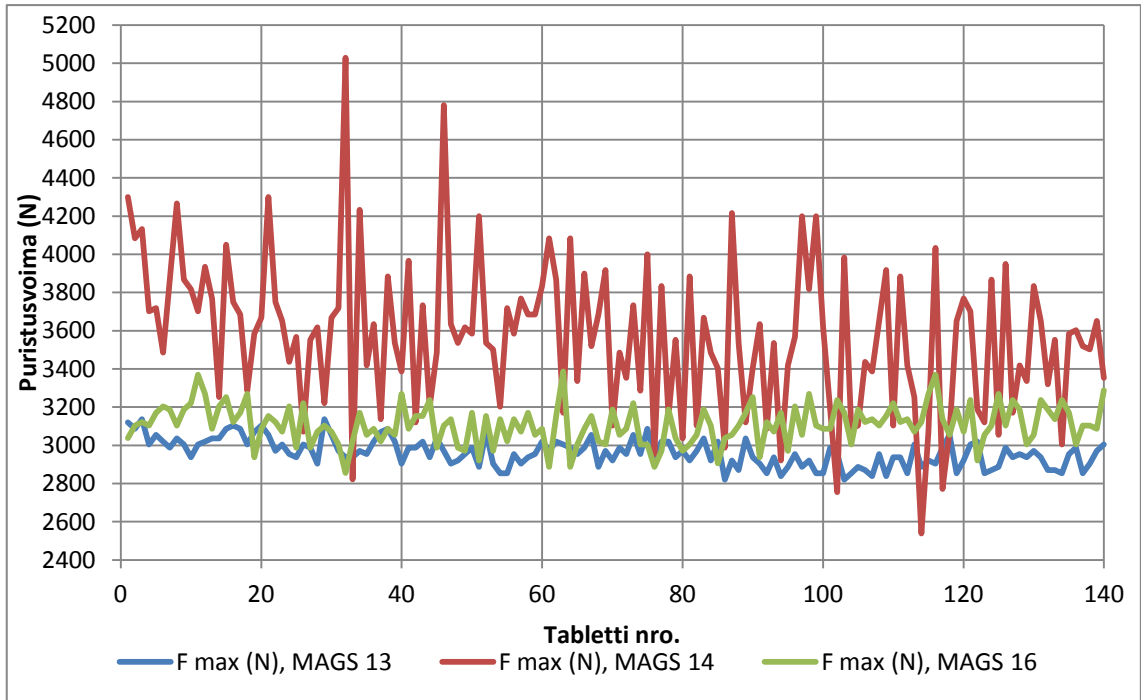


Kuva 22. Tablettierien murtolujuuksien keskiarvot (n=20)

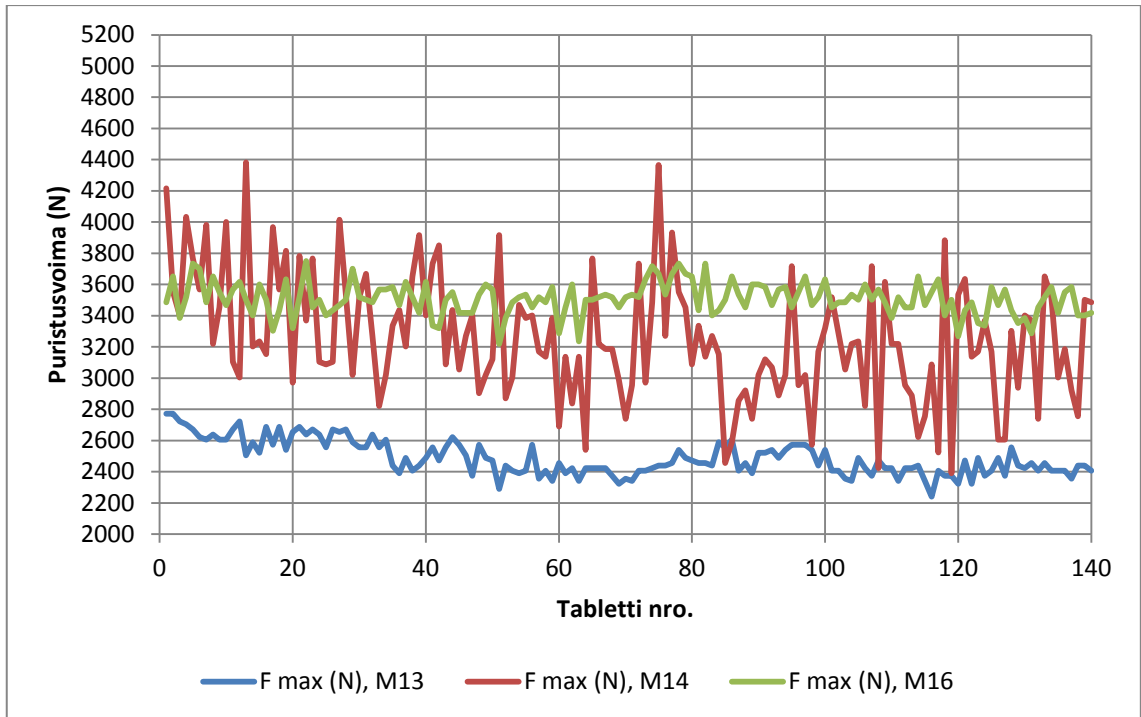
Pohdittaessa syytä, miksi AGS-rakeet vaativat suuremman tablettikoneen puristusvoiman muodostaakseen murtolujuudeltaan samanlaisia tabletteja kuin tavanomaiset rakeet, tuli esiin kaksi mahdollista syytä:

1. AGS-rakeista poistettiin fragmetointilaitteessa pienpartikkelit, jotka taas täyttivät tavanomaisilla rakeilla rakeiden välisen tilan tablettimuotissa. AGS-rakeilla tablettimuotti täyttyi tässä suhteessa epätasaisesti, jolloin rakeiden väliin jäi ilmaa. Tämä vähensi rakeiden välisten kontaktipisteiden määrää ja lisäsi vaadittavan puristusvoiman suuruutta.
2. AGS-rakeiden mahdollinen sähköstaattinen varautuminen rakeistuksen aikana saattoi lisätä kitkan määrää rakeiden ja tablettimuotin seinämien välillä. Sähköstaattinen varautuminen voi myös vaikuttaa rakeiden välisten sidosten muodostumiseen, mikä lisää puristusvoiman tarvetta.

Tablettien valmistuksen yhteydessä saatiin tietoa puristusvoimakuvaajista, millaisia eräkohtaisia puristusvoimia tuli käyttää halutunlaisten tablettien aikaansaamiseksi (LIITE 5). Kuvassa 23 on esitetty kolmen AGS-tablettierän (MAGS 13, 14 ja 16) puristusvoimakuvaajat. Jokaisessa erässä käytettiin samaa telarakeistimen puristusvoimaa (2,5 MPa) ja telanopeutta (12,5 rpm), mutta eri seulakokoja.



Kuva 23. Seulakoon vaikutus tablettien puristusvoimaan AGS-rakeilla



Kuva 24. Seulakoon vaikutus tablettien puristusvoimaan tavanomaisilla rakeilla

MAGS 13 -erässä rakeistuksessa käytettiin pienintä seulaa (0,61 mm). Pienen seulan ansiosta partikkelikokojakauma oli tasainen. Tablettien voimakuvaajasta nähtiin, että kaikki 140 tablettia puristui kutakuinkin samalla puristusvoimalla ($3,0 \pm 0,07$ kN). Tämä tarkoitti, että tablettikoneen muotti oli täyttynyt tasaisesti ja rakeiden valuminen syöttösuppilosta muottiin oli ollut hyvää.

MAGS 14 -erässä havaittiin suuri puristusvoimien hajonta tablettierän sisällä ($3,6 \pm 0,4$ kN). Rae-erässä käytettiin suurinta seulakokoa (3,18 mm), jolloin partikkelikokojakauma oli leveä, mikä johti erikokoisten rakeiden erottumiseen ja samalla lisäsi tablettikoneen muotin epätasaiseen täyttymiseen. Epätasaisesti täyttynyt muotti lisäsi tai laski vaadittavaa puristusvoimaa. Etenkin rae-erän loppupään tableteilla oli havaittavissa tablettikoneen puristusvoiman hajontaa. Puristusvoimakuvaajan laskeva trendi omalta osaltaan viittasi myös erottumisongelmaan syöttökengässä ja tablettimuotissa.

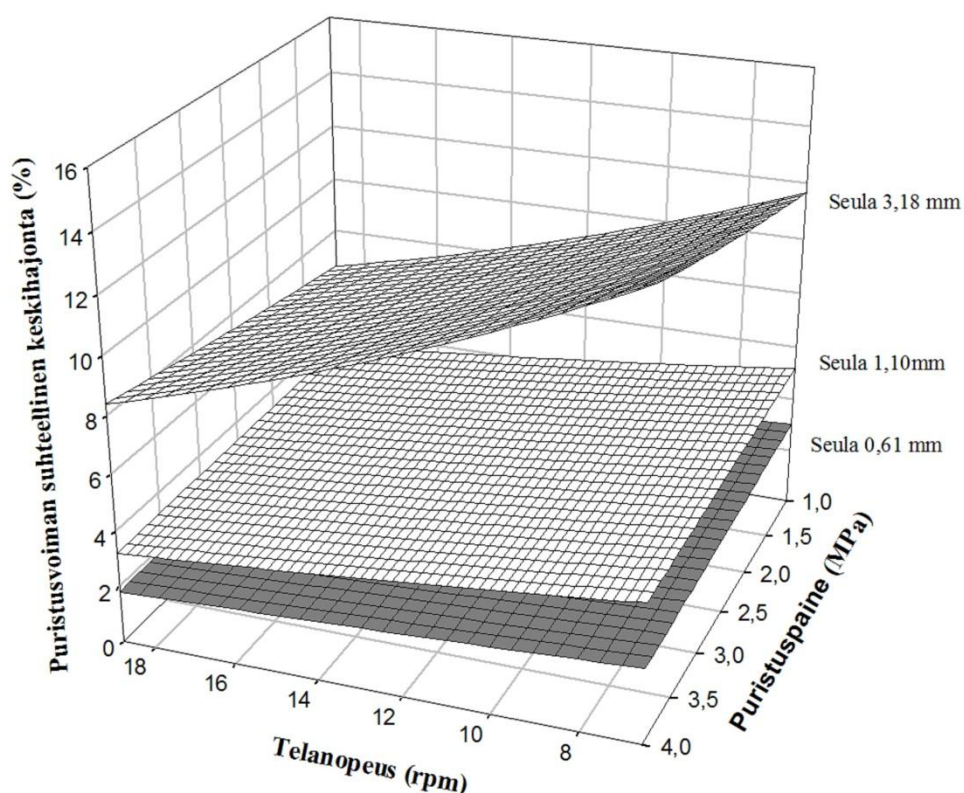
MAGS 16 -erässä käytettiin 1,10 mm seulakokoa ja tablettikoneen puristusvoima oli keskimäärin $3,1 \pm 0,10$ kN. Erän rakeet vaativat hieman suuremman tablettikoneen puristusvoiman kuin erän 13, mutta kuitenkin pienemmän kuin erän 14 rakeet. MAGS 16-rakeista tehtyjen tablettien murtolujuudet olivat tavoitetasolla. Niiden keskimääräinen murtolujuus oli 80 ± 3 N, kun taas erän 13 murtolujuudet olivat 69 ± 2 N ja erän 14 murtolujuudet 78 ± 9 N.

Tulosten perusteella parhaiten tablettien valmistukseen soveltui MAGS 16 -erä. Tässä erässä suurten ja pienten rakeiden välinen suhde oli optimaalisin. Rakeet olivat tarpeeksi lujia, mutta kuitenkin niiden tabletoimiseen ei tarvinnut käyttää suurta puristusvoimaa. Tabletit valuivat hyvin, mikä myös paransi niiden yhdenmukaisuutta.

Kuvassa 24 on esitetty vastaavasti tavanomaisten tablettien puristusvoimakuvaajat (erät M 13, 14 ja 16). Erien 13 ja 14 kohdalla havaittiin myös kuvaajan laskevan tablettien loppupäätä kohti, mikä viittaisi erottumisongelmaan. M14 -erän keskimääräinen tablettikoneen puristusvoima oli $3,3 \pm 0,4$ kN, M 13 -erän $2,5 \pm 0,1$ kN ja M 16 -erän $3,5 \pm 0,1$ kN.

Seulakoko ei ole ainut rakeistusparametri, joka vaikutti tablettien puristusvoiman suuruuteen, vaan myös telanopeudella ja puristuspainella oli siihen vaikutusta. Tablettikoneen puristusvoiman katsottiin vaihtelevan enemmän kun rakeiden valmistuksessa käytettiin alhaisia telanopeuksia ja korkeita puristuspaineita. Tällaiset rakeet olivat usein kovia, joka lisäsi niiden tablettikoneen puristusvoiman tarvetta.

Kuvassa 25 on esitetty AGS-tablettien vaatima puristusvoiman suhteellinen keskihajonta telanopeuden ja puristuspaineen suhteen. Kuvaajasta nähdään, kuinka nämä prosessiparametrit vaikuttivat tablettien puristusvoiman hajontaan, käytettäessä eri seulakokoja rakeistuksen yhteydessä. Kuvasta nähtiin, että matalilla puristuspainella ja melko nopeilla telanopeuksilla, sekä pienellä seulakoolla saatiin tabletteja joiden puristusvoiman hajonta oli pientä. Liitteessä 3 on skaalatut ja keskitetyt kertoimet tablettien puristusvoiman suhteelliselle keskihajonnalle sekä R^2 ja Q^2 -arvot.



Kuva 25. AGS-tablettien puristusvoiman suhteellinen keskihajonta esitettynä puristuspaineen ja telanopeuden suhteen eri seulakokoja käyttäen

8.3.4 Tablettien putoamis- ja hankauskestävyys

Tableteille tehtiin Euroopan farmakopean mukainen hankaus- ja putoamiskoe, koska haluttiin varmistua tablettien kestävydestä. Tablettien tavoitemurtolujuudeksi asetettiin 75 - 85 N. Osassa tablettieristä murtolujuuksien keskiarvot jäivät alhaisemmiksi, joka on nähtävissä Taulukossa 12. Kummallakin rakeistusmenetelmällä valmistettujen rakeiden tabletit läpäisivät hankaus- ja putoamiskokeen. Tablettierissä yhdenkään tabletin paino ei muuttunut yli 1 %:a. Eroa rakeistusmenetelmien tablettien välille ei tullut tässä kokeessa.

Taulukko 12. Eräkohtaiset hankaus- ja putoamiskokeen tulokset

Erä	Murtolujuus (N)	Kuluuus (%)	Erä	Murtolujuus (N)	Kuluuus (%)
M1	70,8	0,29	MAGS1	77,1	0,26
M2	74,1	0,36	MAGS2	81,2	0,27
M3	81,9	0,29	MAGS3	82,9	0,28
M4	88,8	0,24	MAGS4	81,9	0,23
M5	87,8	0,30	MAGS5	93,5	0,23
M6	66,8	0,29	MAGS6	68,5	0,34
M7	79,8	0,39	MAGS7	85,9	0,35
M8	65,1	0,62	MAGS8	77,9	0,54
M9	78,1	0,43	MAGS9	73,4	0,41
M10	74,6	0,54	MAGS10	79,1	0,49
M11	70,8	0,37	MAGS11	75,5	0,38
M12	79,4	0,30	MAGS12	69,7	0,36
M13	72,5	0,41	MAGS13	69,0	0,30
M14	80,0	0,33	MAGS14	78,2	0,43
M15	75,5	0,29	MAGS15	69,1	0,47
M16	66,3	0,39	MAGS16	79,7	0,26
M17	72,3	0,32	MAGS17	86,0	0,24
Ka¹	75,6	0,36	Ka¹	78,2	0,34
Kh²	6,71	0,09	Kh²	6,72	0,09
%³	8,87	26,17	%³	8,60	27,47

(¹Keskiarvo, ²Keskihajonta, ³Suhteellinen keskihajonta)

8.3.5 Tablettien hajoaminen

Tablettien hajoamiskokeen taustalla oli kiinnostus nähdä vaikuttaako AGS-tablettien huokoinen rakenne niiden hajoamiseen. Kokeen tuloksista kuitenkin huomattiin, että eroa tablettierien välillä ei juuri ollut (Taulukko 13). Syynä tähän saattoi olla MCC:n tehokas ominaisuus imeä vettä, turvota ja hajota nopeasti (Rowe 2009a). Tablettien pienet eräkohtaiset murtolujuus ja kovuus erot eivät vaikuttaneet hajoamisaikoihin. Muutamien tavanomaisten tablettien hajoamisajat olivat 15 s, mihin taas AGS-tablettien hajoamisajat eivät kohonneet.

Kokeen tuloksissa saattoi olla pieniä satunnaisia virheitä, koska MCC-tabletit hajosivat erittäin nopeasti. Tablettien hajoamisajat kirjattiin, kun tabletit olivat hajonneet silmämääräisesti, jolloin aika oli riippuvainen kokeen tekijän visuaalisista havainnoista.

Taulukko 13. MCC-tablettien hajoamisajat vedessä (37°C)

Erä:	Hajoamisaika (s)	Erä:	Hajoamisaika (s)
M1	10	MAGS1	7
M2	18	MAGS2	11
M3	12	MAGS3	10
M4	14	MAGS4	6
M5	9	MAGS5	6
M6	6	MAGS6	8
M7	8	MAGS7	5
M8	5	MAGS8	5
M9	5	MAGS9	5
M10	21	MAGS10	13
M11	30	MAGS11	8
M12	7	MAGS12	5
M13	27	MAGS13	6
M14	5	MAGS14	6
M15	9	MAGS15	10
M16	4	MAGS16	7
M17	14	MAGS17	8
¹KA	12	¹KA	7,4

(¹Keskiarvo)

8.4 Teofylliiniformulaation rakeiden ominaisuudet

8.4.1 Keskimääräinen partikkelikoko ja morfologiset ominaisuudet

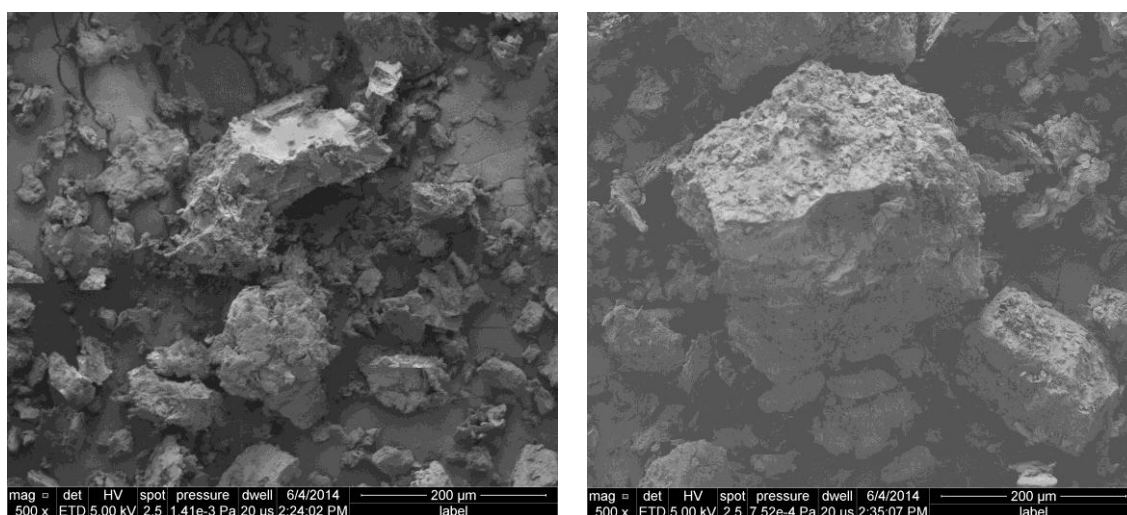
Teofylliiniformulaation rakeille tehtiin MCC:n tapaan partikkelikoon määrittäykset. Taulukossa 14 on esitetty partikkelikojakaumat jokaisesta rakeistusta materiaalista. Rakeistukset suoritettiin siten, että jokainen materiaali rakeistettiin erikseen. Tämä menetelytapa oli perusteltua, koska materiaalien väliset puristuvuuserot voisivat aiheuttaa segregatiota rakeistuksen aikana. Pyrkimyksenä oli esikokeiden perusteella valmistaa mahdollisimman samankokoisia rakeita jokaisesta materiaalista. Rae-eristä havaittiin silmämääräisesti kuitenkin, että esimerkiksi HPMC:n ja teofylliinin kohdalla oli muodostunut muihin materiaaleihin verrattuna suurempi kokoisia rakeita, etenkin käytettäessä 3,18 mm seulaa.

Taulukko14. Teofylliiniformulaation materiaalien partikkelikojakaumat (Flashsizer 3D)

	Seulakoko (mm)	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
Teofylliini	1,10	175	356	595
Teofylliini (AGS)	1,10	208	394	589
Teofylliini	3,18	108	201	375
Teofylliini (AGS)	3,18	214	437	674
HPMC	1,10	82	183	253
HPMC (AGS)	1,10	77	194	242
HPMC	3,18	102	211	420
HPMC (AGS)	3,18	127	316	482
Laktoosi	1,10	118	225	350
Laktoosi (AGS)	1,10	130	244	388
Laktoosi	3,18	109	225	390
Laktoosi (AGS)	3,18	144	380	489

Toinen merkittävä partikkelikokoon liittyvä huomio oli, että AGS:llä valmistetut rakeet olivat d-50 arvoiltaan suurempia. Tämä katsottiin johtuvan AGS:n ominaisuudesta poistaa pienemmät partikkelit seoksesta, jolloin keskimääräinen partikkelikoko kasvoi. Taulukon 14 tuloksiin tulee suhtautua hieman kriittisesti, koska Flashsizerilla voi olla vaikeuksia mitata pieniä alle 100 µm:n partikkelikokoja. Lisäksi tuloksiin voi vaikuttaa näytteenotto, koska Flashsizerilla pystytään kuvaintamaan vain pientä osaa raeseoksesta. Käytetty näyte ei välttämättä täysin vastaa koko raeseosta. Tämän vuoksi Flashsizerilla tulee tehdä toistokokeita.

Elektronimikroskooppikuvista voitiin havaita, että HPMC-rakeet olivat muodoltaan epäsäännöllisiä ja kuitumaisia, kuten Kuvasta 26 voidaan havaita. HPMC partikkelien päälle oli agglomeroitunut sekundaaripartikkeleita rakeistuksen aikana. Laktoosirakeet olivat muodoltaan säännöllisempiä ja pyöreämpiä



Kuva 26. Elektronimikroskooppikuvia AGS:llä tehdyistä HPMC- (vasen) ja laktoosirakeista (oikea).

8.4.2 Tilavuudet ja tiheydet

Tutkimuksessa II valmistettiin teofylliinirakeita kahdella eri seulakoolla. Kuten aikaisemmissa tutkimuksissa oli tullut ilmi, seulakoko vaikutti suuresti rakeiden d50-arvoon. Kaato- ja tärytilavuudet, sekä tiheydet tehtiin ainoastaan AGS teofylliini anhydraattirakeille. Suurella seulalla (3,18 mm) tehdyille teofylliinirakeille tuli kaatotiheydeksi 0,68 g/ml ja tärytiheydeksi 0,74 g/ml. Puolestaan 1,10 mm seulaa käyttämällä kaatotiheys oli

0,63 g/ml ja tärytiheys 0,68 g/ml. Kaato- ja tärytiheydet ovat tärkeitä arvoja prosessisuunnittelussa, missä pohditaan valmistuserien määriin, raaka-aineiden varastointiin ja valmistusastioiden kokoihin liittyviä seikkoja. Taulukossa 15 on esitetty teofylliinijauheen ja AGS-rakeiden tilavuudet, tiheydet, sekä Hausnerin suhteet ja Carrin indeksit.

Taulukko 15. Teofylliinijauheen ja AGS-rakeiden kaato- ja tärytilavuudet ja -tiheydet

	Kaatotilavuus (ml)	Kaatotiheys (g/ml)	Tärytilavuus (ml)	Tärytiheys (g/ml)	Hausnerin suhde	Carr indeksi (%)
Teofylliini rakeet (1mm seula)	160	0,625	147	0,680	1,088	8,125
Teofylliini rakeet (3mm seula)	148	0,676	135	0,741	1,096	8,784
Teofylliini jauhe	176	0,584	170	0,588	1,035	3,409

Teofylliinijauheen rakeistus kasvatti kaato- ja tärytiheyksiä kumpaakin seulakokoa käytettäessä. Isolla seulalla tehtyjen rakeiden kaato- ja tiheydet olivat suurempia kuin pienemmällä seulalla. Hausnerin suhteen ja Carrin indeksin osalta seulakoolla ei ollut suurta vaikutusta. Rakeiden Hausnerin suhteet olivat alle 1,25 ja Carrin indeksit olivat alle 15 %, joten rakeiden valuvuus oli niiden puolesta hyvää luokkaa. Teofylliini anhydraattijauheella oli Hausnerin suhteen ja Carrin indeksin osalta erittäin hyvä valuvuus. Tämä tulos osoitti, että käytetyillä rakeistusparametreillä ja seulakoilla ei ollut valumista parantavaa vaikutusta teofylliinin osalta. Tässä tapauksessa rakeistus olisi lähinä paikallaan, jos haluttaisiin kasvattaa kaato- ja tärytiheyttä tai haluttaisiin valmistaa tietyn suuruisia rakeita esimerkiksi tablettiformulaatioon.

8.5 Teofylliinitablettien ominaisuudet

8.5.1 Tablettien yhdenmukaisuus, murtolujuus ja puristuvuus

Tavanomaisista rakeista ja AGS-rakeista valmistettujen tablettien painonvaihtelua tutkittiin Euroopan farmakopean mukaisella yhdenmukaisuuskokeella. Tavanomaisten tablettien erien 1 ja 2 painonvaihtelu oli 0,02 – 1,50 % keskiarvosta ja vastaavasti AGS-

tablettien erien 1 ja 2 painonvaihtelu 0,02 – 1,71 % keskiarvosta. Erien T 3 ja 4 tabletti-
en painonvaihtelu keskiarvosta oli 0,10 – 3,74 % ja TAGS 3 ja 4 erien vaihtelu oli kes-
kimäärin 0,12 – 3,72 %. Suurempi painon vaihtelu jälkimmäisissä erissä (3 ja 4) katsot-
tiin johtuvan suuremman seulakoon käytöstä. Suuri seulakoko lisäsi rakeiden kokoeroa,
joka saattoi johtaa rakeiden erottumiseen ja sitä kautta epätasaiseen tablettimuotin täyt-
tymisen. AGS:n kohdalla vielä rakeiden väliin jäävä tila ja vähäiset kontaktipisteet nii-
den välillä lisäsivät tablettikoneen puristusvoimaa (Taulukko 16). Liitteessä 6 on tar-
kemmat tablettien yhdenmukaisuuskokeiden tulokset.

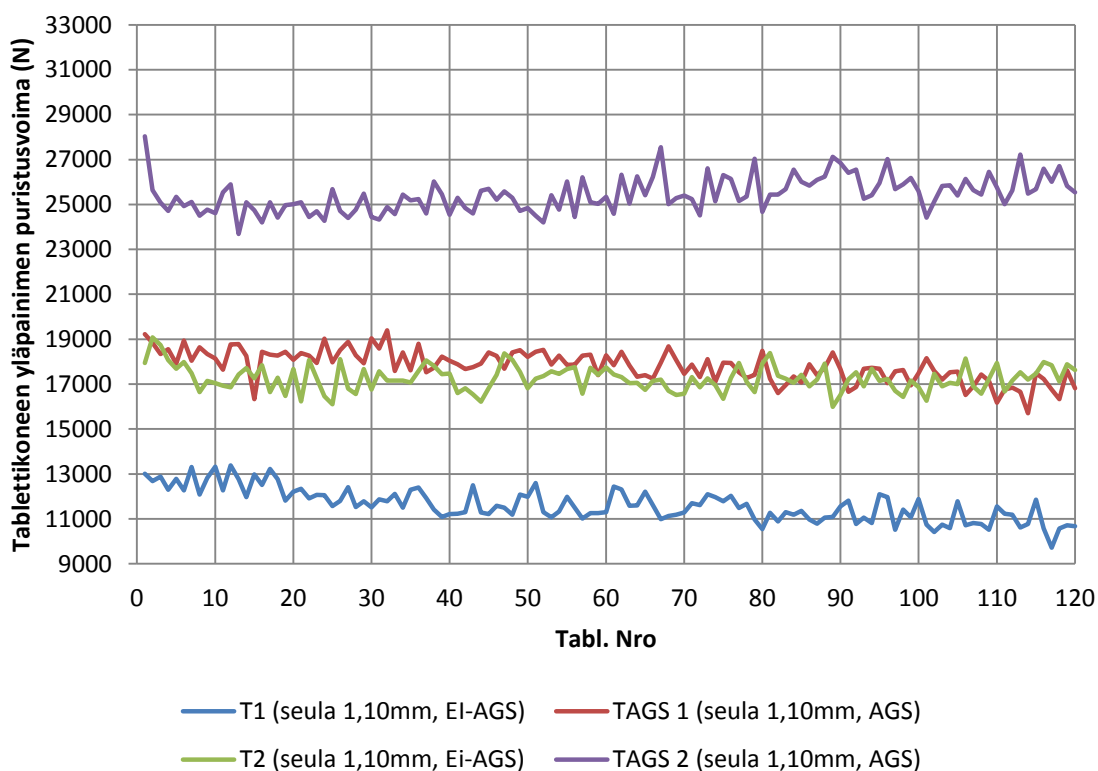
Taulukko 16. Teofylliinitablettien vertailutaulukko

ERÄ	T1	TAGS1	T2	TAGS2	T3	TAGS3	T4	TAGS4
<i>Paino (mg)</i> ¹	194,9	201,2	193,4	201,2	198,8	209,3	202,9	205,5
Keskihajonta (mg)	1,46	1,05	0,91	1,14	2,72	3,21	4,00	3,48
Suhteellinen keski- hajonta (%)	0,75	0,52	0,47	0,57	1,37	1,53	1,97	1,70
<i>Puristusvoima (kN)</i> ²	11,62	17,81	17,25	25,44	15,24	27,12	22,02	26,15
Keskihajonta (kN)	0,72	0,69	0,56	0,78	1,70	1,58	2,22	1,83
Suhteellinen keski- hajonta (%)	6,22	3,86	3,26	3,07	11,13	5,82	10,10	6,98
<i>Murtolujuus (N)</i> ³	68,10	56,75	71,40	47,35	71,15	66,70	65,45	49,75
Keskihajonta (N)	3,91	2,73	2,37	2,60	7,48	4,33	5,27	2,86
Suhteellinen keski- hajonta (%)	5,73	4,81	3,32	5,49	10,51	6,49	8,05	5,75

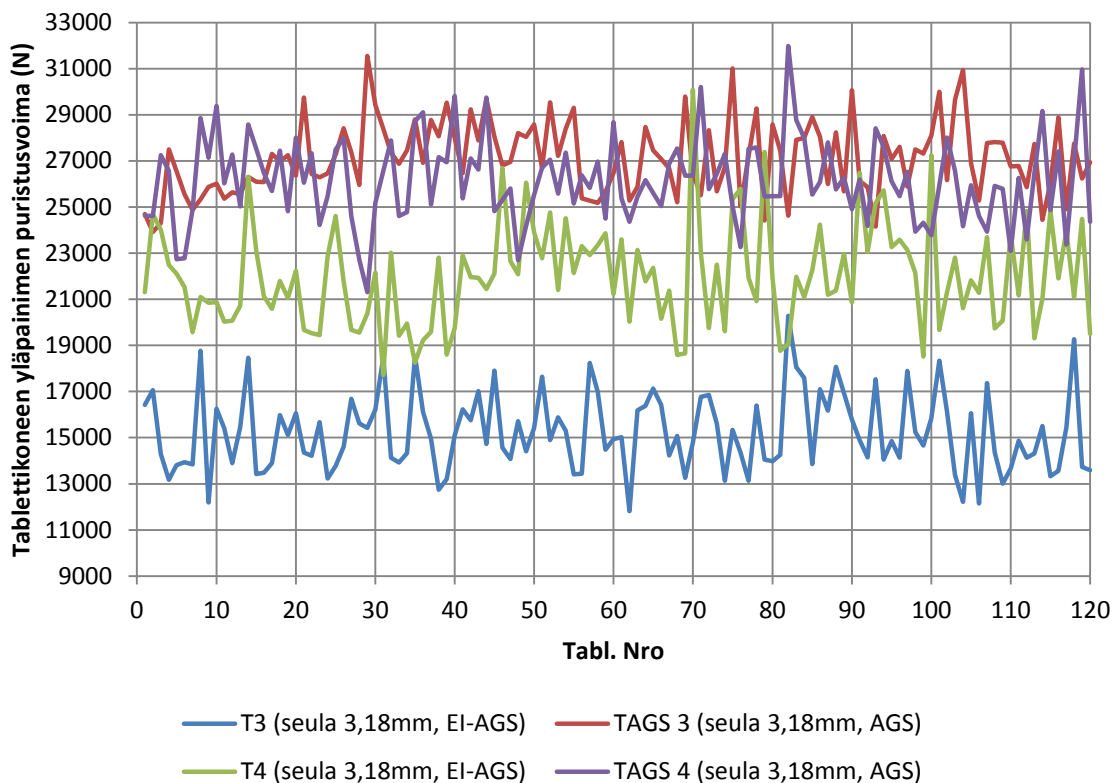
¹Keskimääräinen tablettien paino, ²Keskimääräinen tablettikoneen puristusvoima ja ³Keskimääräinen tablettien murtolujuus)

Tablettien tavoitteelliseksi murtolujuudeksi asetettiin 70 – 80 N. Keskiarvon puolesta
ainoastaan tablettierät T 2 ja 3 pääsivät haluttuun murtolujuuteen. AGS-tablettien murto-
lujuudet olivat järjestäen alhaisempia kuin tavanomaisten tablettien murtolujuudet. Ku-
vissa 27 ja 28 on esitetty tablettikoneen puristusvoimakuvaajat. AGS-tabletteja joudut-
tiin puristamaan jopa 25 - 27 kN puristusvoimalla. Tästä huolimatta tablettien murtolu-
juudet eivät olleet riittäviä. Tutkimuksessa jouduttiin tästä syystä tyytymään alhaisem-
piin murtolujuuksiin AGS-tablettien osalta. AGS-tabletit olisivat vaatineet yli 30 kN pu-
ristusvoiman, jotta saataisiin murtolujuustavoitteen kattavia tabletteja. Tällaiset puris-
tusvoimat voisivat kuitenkin rikkoa epäkeskotablettikoneen.

Puristusvoimakuvaajissa on erien 1 ja 2, sekä 3 ja 4 välillä selkeä ero vaadittavien puristusvoimien suhteen. Kummankin rakeistusmenetelmän 1 ja 2 erissä käytettiin 10 % HPMC:ta ja 79 % laktoosia, sekä 3 ja 4 erissä 30 % HPMC:tä ja 59 % laktoosia. Kuten raekokojen määrittämisen yhteydessä mainittiin, HPMC-rakeet olivat suhteessa muihin rakeisiin hieman suurempia. Rakeiden suurempi koko suhteessa formulaation muihin rakeisiin lisäsi formulaation partikkelikokojakaumaa. Leveä partikkelikokojakauma ja materiaalien erilaiset puristumisominaisuudet aiheuttivat ongelmia tablettien valmistuksessa, jolloin jouduttiin käyttämään ylisuuria puristusvoimia. AGS:n osalta tilanne korostui, koska raeseoksesta puuttui pienet partikkelit.



Kuva 27. T 1 ja 2, sekä TAGS 1 ja 2 erien tablettien puristusvoimakuvaajat



Kuva 28. T 3 ja 4 sekä TAGS 3 ja 4 erien tablettien puristusvoimakuvaajat

Tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella olisi ensiarvoisen tärkeää käyttää mahdollisimman pientä seulakokoa, mutta kuitenkin huomioon ottaen, että liian pieni seula voi tukkiutua helposti. Tablettiformulaation suhteen taas olisi perusteltua käyttää vain pientä määrää HPMC:tä, koska silloin valmistuksen aikainen erottuminen väheni. Toisaalta tutkimuksessa voitaisiin pyrkiä kasvattamaan samassa suhteessa muiden raaka-aineiden raekokoa, jolloin HPMC-rakeet eivät pääsisi erottumaan yhtä helposti. Tällaiset seikat tulisi huomioida paremmin formulaatio- ja prosessisuunnittelussa.

8.5.2 Tablettien putoamis- ja hankauskestävyys

Tablettien kuluvuuskokeet olivat perusteltuja, koska tablettien valmistuksen yhteydessä havaittiin, että tablettien murtolujuudet jäivät tavoitteita alhaisemmiksi. Taulukossa 17 on esitettyinä tablettierien keskimääräiset murtolujuudet ja kuluvuudet.

Taulukko 17. Tablettien murtolujuudet ja hankaus- ja putoamiskokeen tulokset

Erä	Murtolujuus (N)	Kuluvuus (%)	Erä	Murtolujuus (N)	Kuluvuus (%)
T1	68,10 ¹	0,80	TAGS 1	56,74 ¹	0,99
T2	71,40	0,72	TAGS 2	47,35 ¹	1,11 ²
T3	71,15	0,65	TAGS 3	66,70 ¹	0,95
T4	65,45 ¹	0,71	TAGS 4	49,75 ¹	1,11 ²

(¹Murtolujuus alle tavoitteen 70 – 80 N, ²Kuluvuus ylittää sallitun 1 % rajan)

Kokeen tulokset osoittivat, että AGS-tablettien murtolujuuksien jäädessä tavoitteita alhaisemmiksi, tablettien kuluvuus kasvoi. Etenkin tablettierät, jossa käytettiin 30 % HPMC:tä ja 59 % laktoosia, eivät läpäisseet putoamis- ja hankauskestävyyskoetta. Tabletit olivat pehmeitä, ja kokeen aikana niistä lohkeili pieniä paloja. Tabletoinnissa jouduttiin käyttämään suuria tablettikoneen puristusvoimia (n. 25-27 kN), mutta silti kokeen aikana ei ollut havaittavissa tablettien kansimuodostumista tai liistoittumista. Pienet lohkeamat tableteissa muuttivat useiden tablettien painoa yli sallitun 1 %:n, jolloin ne eivät läpäisseet Euroopan farmakopean mukaista tablettien kuluvuuskoetta.

8.5.3 Tablettien hajoaminen

Tablettien hajoamiskokeiden tulokset ovat Taulukossa 18. HPMC:n määrä tableteissa vaikutti suuresti niiden hajoamisaikaan. Tabletit, joissa HPMC pitoisuus oli 10 %, hajosivat nopeasti läpäisten Euroopan farmakopean hajoamiskokeen. HPMC määrän kasvatus aiheutti hajoamisaikojen pitenemisen. Tämä oli ennustettavissa, koska HPMC:tä käytetään tablettien sideaineena ja lääkeaineen vapautumista säätelevänä apuaineena (Rowe ym. 2009b). Ilman AGS:ä valmistetut tabletit hajosivat erittäin hitaasti, jolloin niiden hajoamisajat olivat yli 30 minuuttia. Osa tableteista pieneni, mutta niiden koostumus ei hajonnut. AGS:llä valmistetut tabletit hajosivat hieman nopeammin, mutta ylittäen kuitenkin Euroopan farmakopeassa vaaditun 15 minuutin aikarajan.

Taulukko 18. Tablettien hajoamisajat vedessä (37 °C)

Erä:	Hajoamisaika	Erä:	Hajoamisaika
T1	45 s	TAGS 1	60 s
T2	> 30 min ¹	TAGS 2	18 min 40 s
T3	1 min 40 s	TAGS 3	2 min 30 s
T4	> 30 min ¹	TAGS 4	25 min

¹Tabletit eivät hajonneet, koe lopetettu 30 minuutin kohdalla, osa tableteista pienentynyt)

9 JOHTOPÄÄTÖKSET

Kaikki tutkimukset, joita koesuunnitteluvaiheessa päätettiin tehdä, saatiin suoritettua. Tutkimusten tulosten perusteella ei voida kuitenkaan suoraan todeta, että käytettyjen telarakeistusmenetelmien välillä olisi suuria eroja rakeiden ja tablettien ominaisuuksien suhteen. AGS:n etuina katsotaan olevan tuotantonopeus, missä prosessin aikana voidaan poistaa hienot rakeistumattomat partikkelit. Tämä parantaa raeseosten käsiteltävyyttä. Myös partikkelikokojakauma on selkeä. Prosessi on pölytön, mikä lisää käyttömukavuutta.

Mikrokiteisellä selluloosalla suoritettiin 17 kokeen koekaavio, jossa muuteltiin telarakeistimen puristuspainetta, telanopeutta ja seulaverkon kokoa. Kokeiden perusteella havaittiin, että pienten partikkelien poistaminen seoksista aiheutti tablettien valmistuksessa suuremman puristusvoiman tarpeen. Tämä johtui siitä, että tablettimuotissa rakeiden välillä oli enemmän tilaa ja vähemmän kontaktipisteitä toisiin rakeisiin. Tablettikoneen suuri kierrosnopeus vähensi myös tablettien viiveaikaan puristimien välissä, jolloin rakeiden välisille sidoksille jäi vähemmän aikaa muodostua tabletiksi.

Tablettien valmistuksen yhteydessä määritettiin tablettien paino ja puristusvoima ala- ja yläpaininta säätämällä. Tämä prosessivaihe oli erittäin kriittinen. Tablettikoneen käyttäjän kokemus ja tarkkuus säädettäessä ala- ja yläpaininta olivat tärkeitä, koska pienet muutokset parametreissa vaikuttivat tuloksiin esimerkiksi tablettien murtolujuuden ja keskimääräiseen painon suhteen. Tablettien valmistuksessa ei voitu myöskään unohtaa ulkoisten olosuhteiden, kuten ilmakehän kosteuden ja lämpötilan vaikutusta tablettien sisäisten sidosten muodostumiseen, etenkin silloin jos käytettiin suuria tablettikoneen kierrosnopeuksia.

Tutkimuksissa havaittiin myös telarakeistimessa olevan ongelmia prosessiparametrien vakioimisessa esimerkkinä syöttöruuvi. Rakeistimen esirikkojen tukkeutuminen prosessin aikana lisäsi myös vaihtelua rakeistuserien välillä. Monet Euroopan Farmakopean mukaiset tutkimukset vaativat tarkkuutta tekijältään, mikä mahdollistaa satunnaisia virheitä tutkimustuloksissa. Tässä kohtaa tekijällä onkin suuri vastuu, jotta toimintatavat olisivat erästä toiseen samanlaiset ja voitaisiin varmistua tulosten virheettömyydestä.

Telanopeuden ja puristusvoiman suhde on tärkeä telarakeistuksen prosessiparametri. Tutkimuksissa havaittiin, että käytettämällä alhaisia puristuspaineita (1 - 2,5 Mpa) ja melko nopeaa telojen pyörimisnopeutta (14 - 18 rpm), saadaan aikaan tarpeeksi kovia, mutta samalla hyvin tablettikoneessa valuvia ja puristusominaisuuksiltaan optimaalisia rakeita. Suuria puristuspaineita ja hidasta telanopeutta käyttämällä muodostuu tiheitä, mutta liian kovia rakeita, jolloin myös tablettien valmistuksessa joudutaan käyttämään suuria puristusvoimia. Tableteista tulee tällöin liian kovia, mikä voi olla johtaa ongelmiin esimerkiksi tablettien liistoittumisena tai kansimuodostuksena.

Tutkimuksissa havaittiin, että suuren seulakoon käyttö lisäsi sekä tavanomaisten että AGS-rakeiden partikkelikokojakaumaa. Leveä partikkelikokojakauma aiheutti vaihtelua tablettien painoissa ja murtolujuuksissa, mikä johtui tablettimuotin epätasaisesta täyttymisestä etenkin teofylliinitablettien kohdalla. Suositeltava seulakoko telarakeistusprosesseihin olisi 0,61 - 1,10 mm, jolloin rakeet olisivat tarpeeksi pieniä täyttämään tasaisesti tablettimuotin. Teofylliinitablettien osalta saatiin suuntaa antavia tuloksia, siitä että huokoisemmat AGS-tabletit voisivat hajota hieman tavanomaisesti valmistettuja tabletteja nopeammin, mutta tämä vaatii vielä lisätutkimuksia.

Tutkimuksien jatkamisen kannalta olisi erittäin tärkeää, että telarakeistimen prosessiparametrit pystyttäisiin täysin vakioimaan, jolloin voitaisiin olla varmoja tulosten paikkaansa pitävyydestä erästä toiseen. Suljettu kierto pienpartikkelienkeräysastian ja telarakeistimen syöttösuppilon välille mahdollistaisi jatkuvatoimisuuden, joka lisäisi laitteiston käytettävyyttä sekä mahdollistaisi eräkohtaisten saantojen kasvun lähelle 100 %. Tällä hetkellä laitteessa kierrätetään huoneilmaa, mutta jatkossa esimerkiksi typen käyttö voisi tehostaa AGS:n toimintaa. Samalla voitaisiin myös tutkia, millaisia vaikutuksia eri kaasun virtausnopeuksilla on rakeisiin. Analytiikka-laitteiden lisääminen laitteistoon toisi prosessin sisältä arvokasta tietoa, joka varmasti edesauttaisi laitteen kehitystyötä.

Täysin optimoitu AGS-laitteisto soveltuisi erittäin hyvin yksittäisten lääke- ja apuainevalmistajien, sekä elintarvike- ja metsäteollisuuden tarpeisiin. Jatkuvatoimisessa prosessissa voitaisiin tuottaa lähes 100 % raesaantoja. Valmistusmenetelmä on ympäristöystävällinen vähäisen energia- ja vesitarpeen vuoksi. Vettä tarvitaan ainoastaan lait-

teiston puhdistamiseen. Farmasian teollisuudessa, mikäli halutaan rakeistaa kokonaisia formulaatioita, voi rakeiden erottuminen aiheuttaa ongelmia, koska materiaaleilla on erilaisia puristumisominaisuuksia. Tämän vuoksi kaikki materiaalit on hyvä rakeistaa erikseen ja optimoida prosessiparametrit, jotta saataisiin mahdollisimman homogeenisiä rakeita kustakin materiaalista. Erikseen rakeistaminen ei kuitenkaan ole farmasianteollisuudelle este käyttää AGS:ä, koska sen tuotantonopeus on huomattava esimerkiksi verrattaessa kostearakeistukseen.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Am Ende MT, Moses SK, Carella AJ, Gadkari RA, Graul TW, Otano AL: Improving the content uniformity of a low-dose tablet formulation through roller compaction optimization. *Pharmaceutical Development and Technology*, 12: 391-404, 2007

Alderborn G. Kirjassa Aulton's *Pharmaceutics – The design and manufacture of medicines: Tablets and compction* ss. 441-482 3. painos Churchill Livingstone, London 2007

Beardsmore-Rust ST, Watson P, Prance RJ, Harland CH, Prance H: Quantitative Measurement of Tribo-electric Charging Phenomena of Dielectric Materials, Session 5: Tribocharging & Discharge by Tribocharging art by the Engineering and Physical Sciences Research Council in the UK- under Grant EP/E042864/1, 2009

Briens L ja Logan G: The effect of the chopper on granules from wet high-shear granulation using a PMA-1 Granulator. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* 2011

Bultmann JM: Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54(1): 59-64, 2002

Busch Samos SB0050 –1400D/D2-esite, 2013. Haettu internetistä 23.9.2014
http://www.buschusa.com/fileadmin/Companies/USA/PDFs/Samos/Samos_SB.pdf

Dawes J, Gamble JF, Greenwood R, Robbins P, Tobyn M: An investigation into the impact of magnesium stearate on powder feeding during roller compaction. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38: 111-12, 2011

Dhumal S, Kulkarni PA, Kashikar VS, Baweja J, Thottasseril M: A Review: Roller compaction for tablet dosage form development. *Research and reviews: Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2(4): 68-73, 2013

Ennis BJ: *Theory of granulation: An Engineering perspective* Kirjassa: *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, ss. 6-58, 3. painos. Edit. Parikh DM, Informa Healthcare, New York 2010

FDA: Guidance for Industry PAT, Haettu 20.12.2013 Internetistä,
www.fda.gov/downloads/.../Guidances/ucm070305.pdf, 2004

Gokhale E, Trivedi NR: Wet granulation in Low- and high-shear mixer Kirjassa Kirjassa: *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, ss. 183-203, 3. painos. Edit. Parikh DM, Informa Healthcare, New York 2010

Guigon P, Simon O: Roll press design - influence of force feed systems on compaction. *Powder Technol*, 130: 41-48, 2003

Guigon P, Simon O, Saleh K, Bindhumadhavan G, Adams MJ, Seville JPK: Roll pressing. Kirjassa Handbook of powder technology: Granulation, ss.255-288, 1.painos. Edit. Sallman AD, Hounslow MJ, Seville JPK. Elsevier, Amsterdam 2007

Gupta A, Peck GE, Miller RW, Morris KR: Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density, tensile strength, and young's modulus of roller compacted powder blends. Journal of pharmaceutical science 94(7):1589-1597, 2005a

Gupta A, Peck GE, Miller RW, Morris KR: Influence of ambient moisture on the compaction behavior of microcrystalline cellulose powder undergoing uni-axial compression and roller-compaction: A comparative study using near-infrared spectroscopy. Journal of pharmaceutical science 94(7): 2301-2313, 2005b

Gupta A, Peck GE, Miller RW, Morris KR: Effect of the variation in the ambient moisture on the compaction behavior of powder undergoing roller-compaction and on the characteristics of tablets produced from the post-milled granules. Journal of pharmaceutical science 94(10): 2314-2326, 2005c

Herting MG, Klose K, Kleinebudde P: Comparison of different dry binders for roller compaction/dry granulation. Pharmaceutical development and technology 12(5): 525-532, 2007

Herting MG, Kleinebudde P: Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 70: 372-379, 2008

Inghelbrecht S, Remon JP: Roller compaction of different types of lactose. International Journal of Pharmaceutics 166(2):135-144, 1998

Japanese Advanced Environment Equipment, Haettu Internetistä 20.12.13
http://nett21.gec.jp/JSIM_DATA/WASTE/WASTE_2/html/Doc_363_1.html

Kleinebudde P: Roll compaction/dry granulation: Pharmaceutical applications. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58: 317-326, 2004

Leuenberger H: New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 52: 289-96, 2001

Miguellez-Moran AM, WU C-Y, Seville JPK: The effect of lubrication on density distributions of roller compacted ribbons. International Journal of Pharmaceutics 362(1-2):52-59, 2008

Miller RW: Roller compaction technology. Kirjassa: Handbook of pharmaceutical granulation technology, ss. 163-183, 3.painos. Edit. Parikh DM, Informa Healthcare, New York 2010

Mörl L, Heinrich S, Peglow M: Fluidized bed spray granulation. Kirjassa Handbook of powder technology: Granulation, ss. 21-188, 1.painos. Edit. Sallman AD, Hounslow MJ, Seville JPK. Elsevier, Amsterdam 2007

Nishii K, Horio M: Dry granulation. Kirjassa Handbook of powder technology: Granulation, ss.289-322, 1.painos. Edit. Sallman AD, Hounslow MJ, Seville JPK. Elsevier, Amsterdam 2007

Parikh DM: Introduction. Kirjassa Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology ss.1-6 3.painos. Toim. Parikh DM, Informa Healthcare, New York 2010

Parikh DM, Jones DV: Batch Fluid bed granulation Kirjassa Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology ss.204-206 3.painos. Toim. Parikh DM, Informa Healthcare, New York 2010

Parrot EL: Desnification of powder by Concavo-Convex roller compaction. Journal of Pharmaceutical Sciences 70, 1980

Ph. Eur: European Pharmacopeia 8.3, Haettu internetistä 15.9.2014,
<http://online6.edqm.eu/ep803/>

Politi, Giovanni: Dry Granulation In Gas Stream. United States Patent, Patent nro. US 8,590,818 B2, 2013

Prescott JK, Barnum RA On Powder flowability. Pharmaceutical Technology, 2000

Rekhi GS, Sidwell R: Sizing of granulation. Kirjassa: Handbook of pharmaceutical granulation technology, ss. 449-468, 3. painos. Edit. Parikh DM, Informa Healthcare, New York 2010

Reynolds GK, Le PK, Nilpavar AM: High-shear granulation. Kirjassa Kirjassa Handbook of powder technology: Granulation, ss.3-20, 1.painos. Edit. Sallman AD, Hounslow MJ, Seville JPK. Elsevier, Amsterdam 2007

Reynolds G, Ingale R, Roberts R, Kothari S, Gururajan B: Practical application of roller compaction process modeling. Computers & Chemical Engineering 34(7):1049-1057, 2010

Roblot-Treupel L, Puisieux F: Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. International Journal of Pharmaceutics 31: 131-136, 1986

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Cellulose, Microcrystalline. Kirjassa Handbook of Pharmaceutical Excipients ss. 129-133 6. painos. Pharmaceutical Press ja American Pharmacists Association, Great Britain 2009a

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Hypromellose. Kirjassa Handbook of Pharmaceutical Excipients ss. 326-329 6. painos. Pharmaceutical Press ja American Pharmacists Association, Great Britain 2009b

Sakwanichol J, Puttipatkhachorn S, Ingenerf G, Kleinebudde P: Roll compaction/dry granulation: Comparison between roll mill and oscillating granulator or in dry granulation. *Pharmaceutical Development and Technology* 17(1): 30-39, 2010

Skinner GW: The evaluation of fine hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25(10): 1121-1128, 1999

Stefanie P, Lammens RF, Steffens K-L: Roller compaction/Dry granulation: Use of the thin layer model of predicting densities and forces during roller compaction. *Powder Technology* 199, 2010

Summers MP, Aulton ME: Granulation. Kirjassa Aulton's *Pharmaceutics, The Design and manufacture of medicines* ss.410-424 3. painos Churchill Livingstone, London 2007

Sun C, Himmelpach MW: Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement. *Journal of Pharmaceutica Sci*, 95: 200-206, 2006

Teng Y, Qiu Z, Wen H: Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. *Eur J Pharm Biopharm*, 73: 219-229, 2009

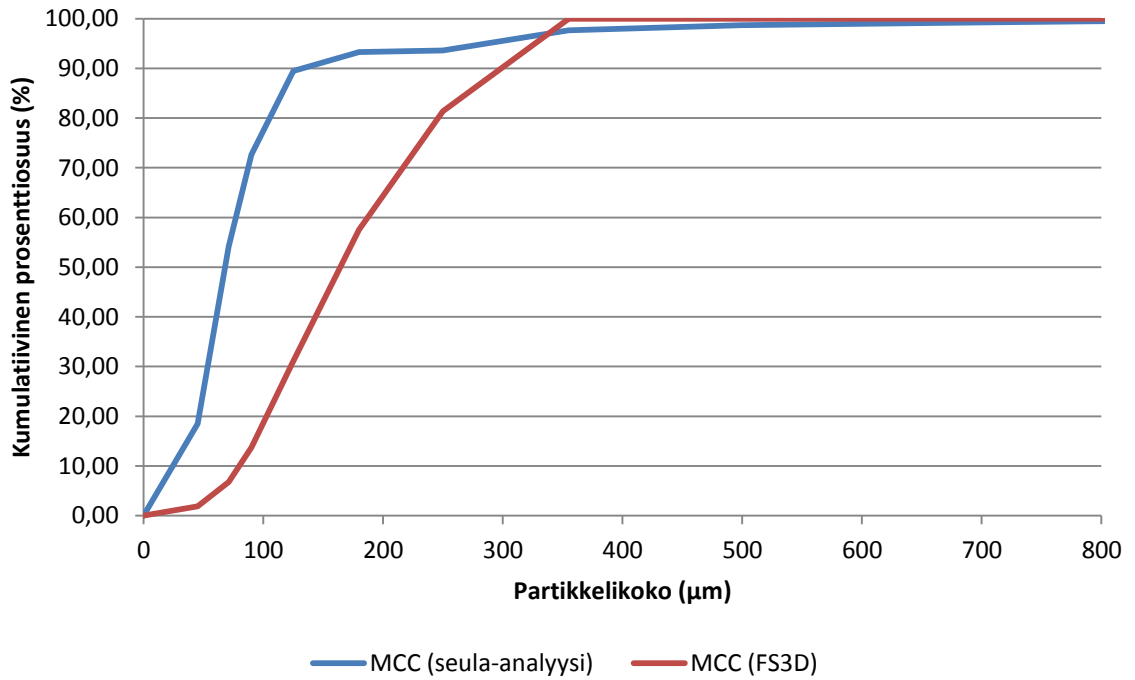
Venables HJ, Wells JI: Powder mixing. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 27 (7): 599-612, 2001

Vinensia: Formulation Fluidized bed granulator Haettu internetistä 7.1.2014 <http://formulation.vinensia.com/2011/11/fluidized-bed-granulators-for.html>

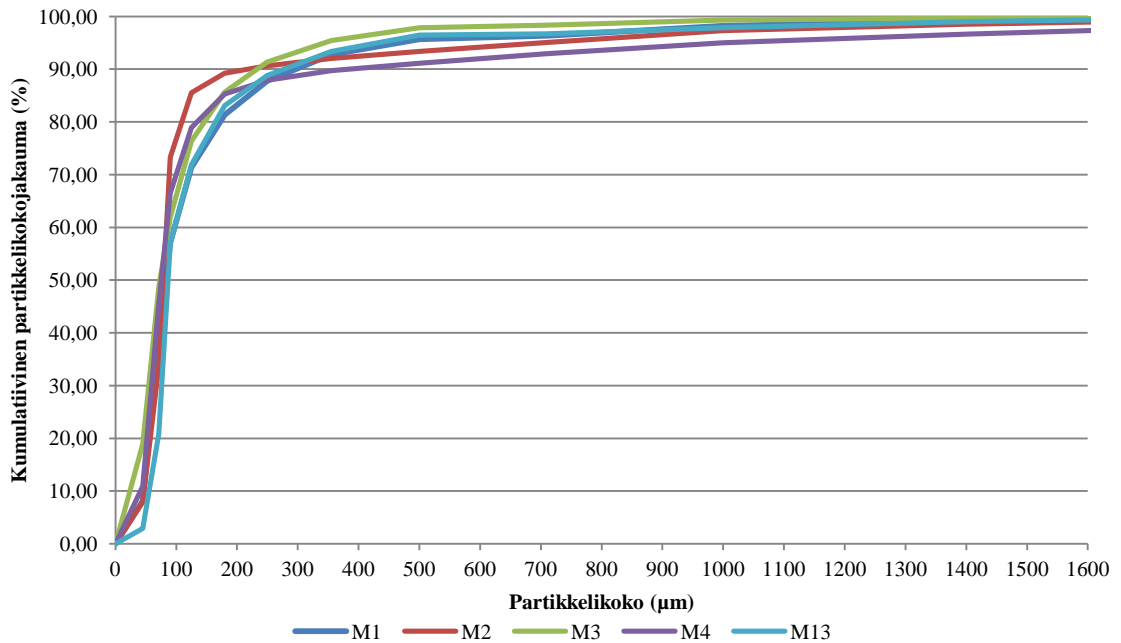
Yu S, Adams M, Gururajan B, Reynolds G, Roberts R, Wu Chuan-Ya: The effects of lubrication on roll compaction, ribbon milling and tableting. *Chemical Engineering Science* 86: 9-18, 2013

LIITTEET

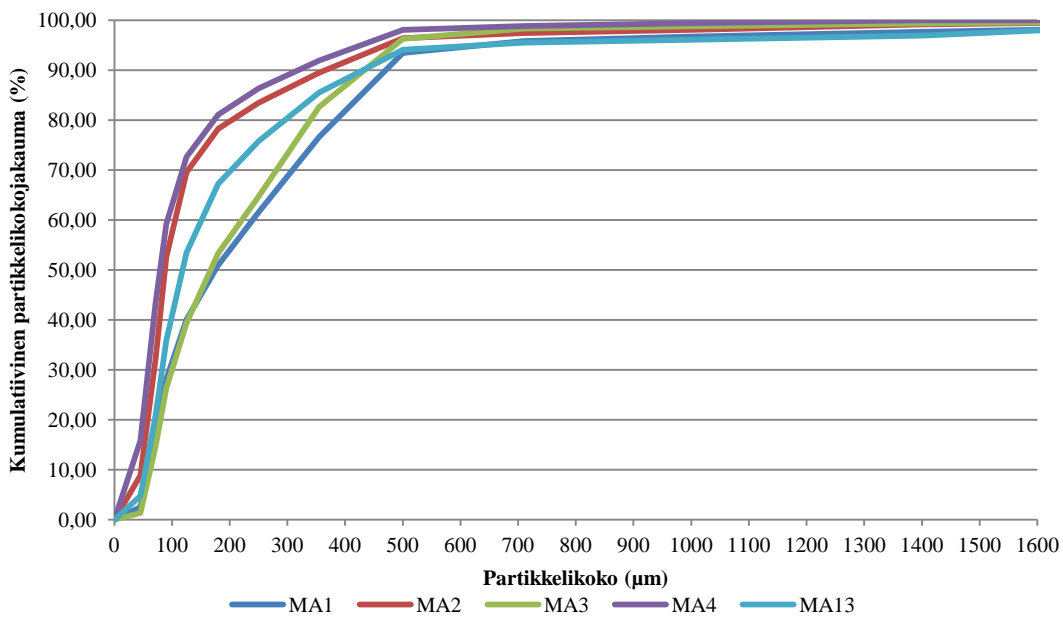
LIITE 1. MCC-jauheen ja -rakeiden kumulatiiviset partikkelikokojakaumat



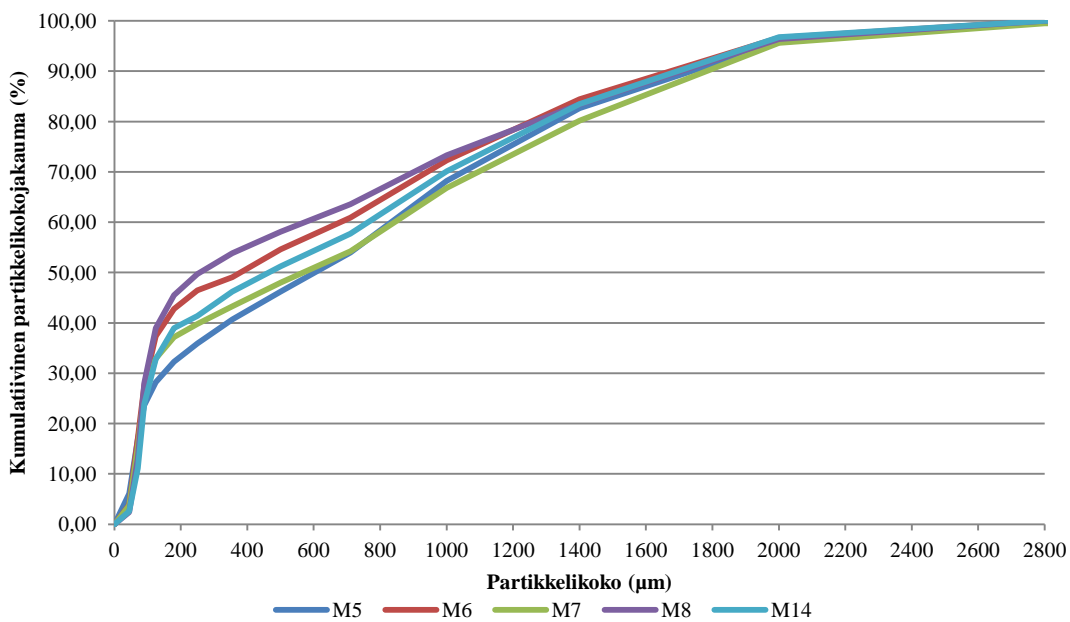
LIITE 1A: MCC jauheen partikkelikokojakauma (seula-analyysi)



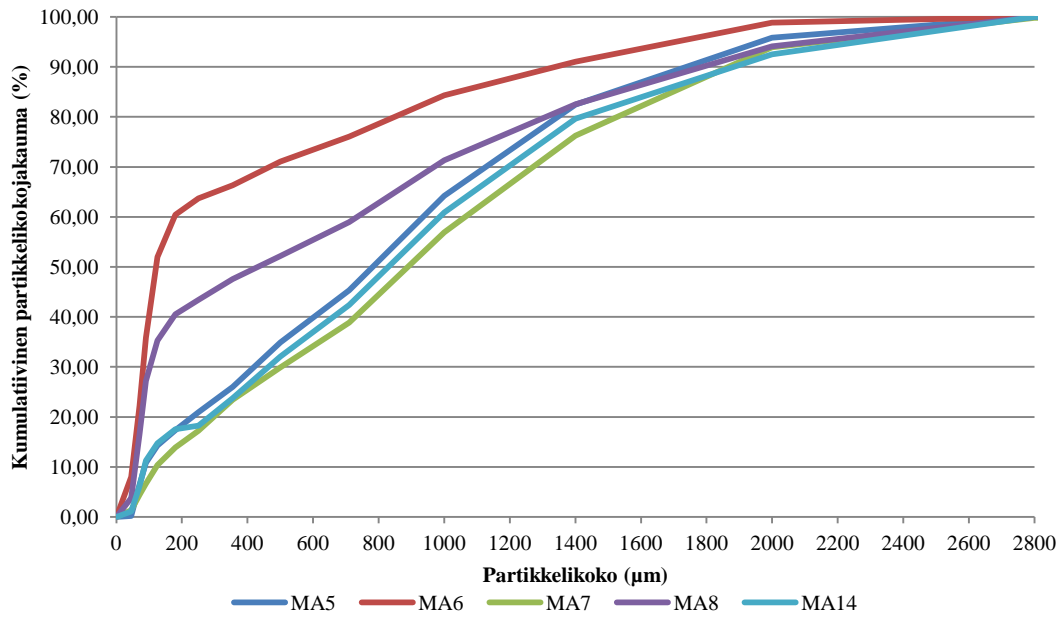
LIITE 1B: M 1,2,3, 4 ja 13 rakeiden kumulatiivinen partikkelikokojakauma (ra-keistuksessa käytetty 0,61mm seulakokoa)



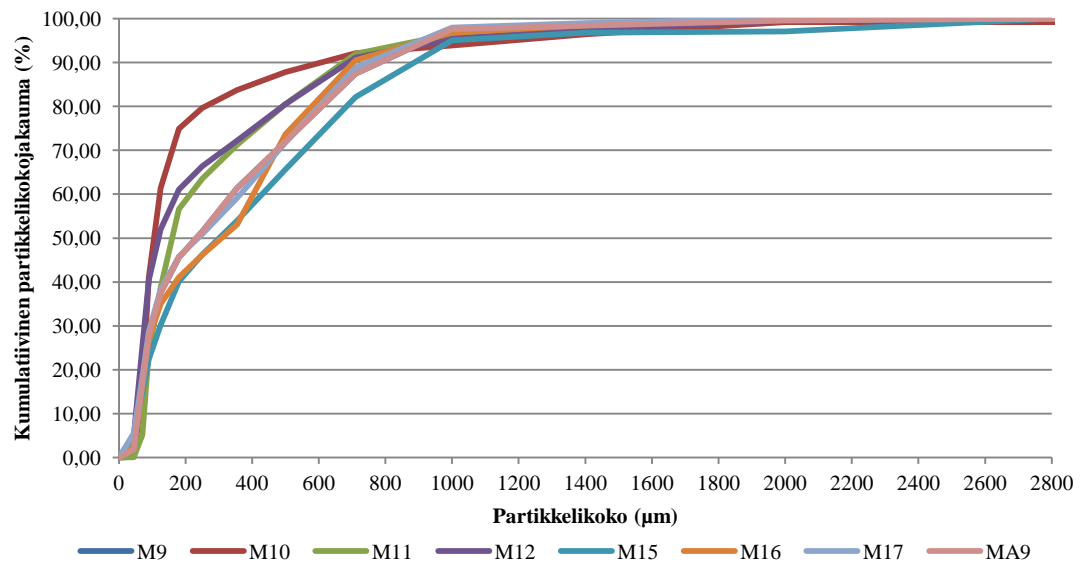
LIITE 1C: MAGS 1,2,3, 4 ja 13 rakeiden kumulatiivinen partikkelikokojakauma (rakeistuksessa käytetty 0,61mm seulakokoa)



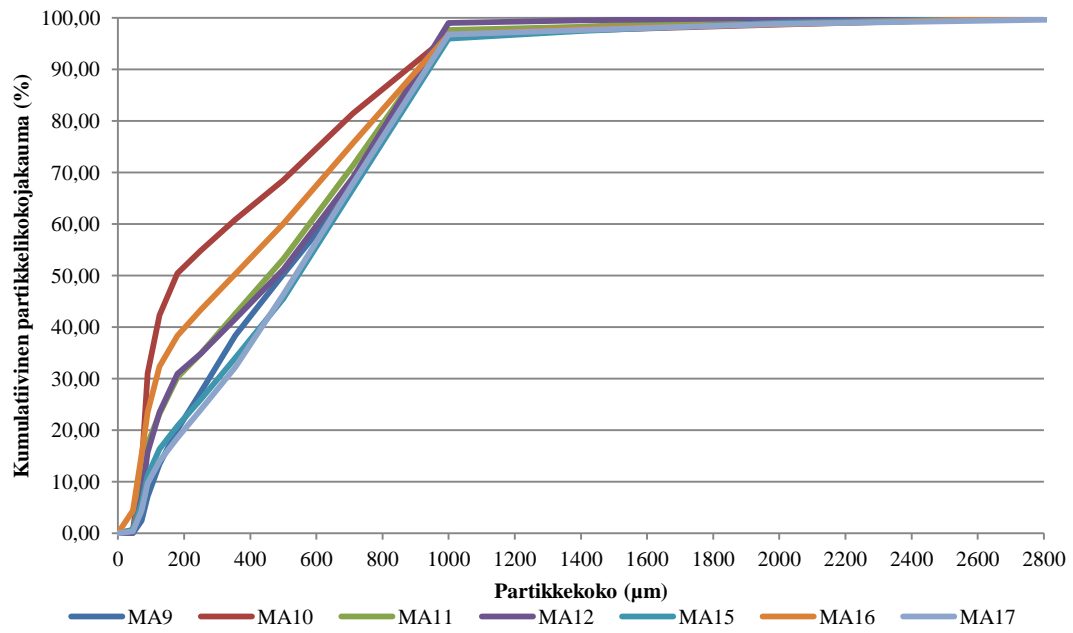
LIITE 1D: M5,6,7,8 JA 14 rakeiden kumulatiivinen partikkelikokojakauma (rakeistuksessa käytetty 3,18mm seulakokoa)



LIITE 1E: MAGS 5,6,7,8 JA 14 rakeiden kumulatiivinen partikkelikokojakauma (rakeistuksessa käytetty 3,18mm seulakokoa)

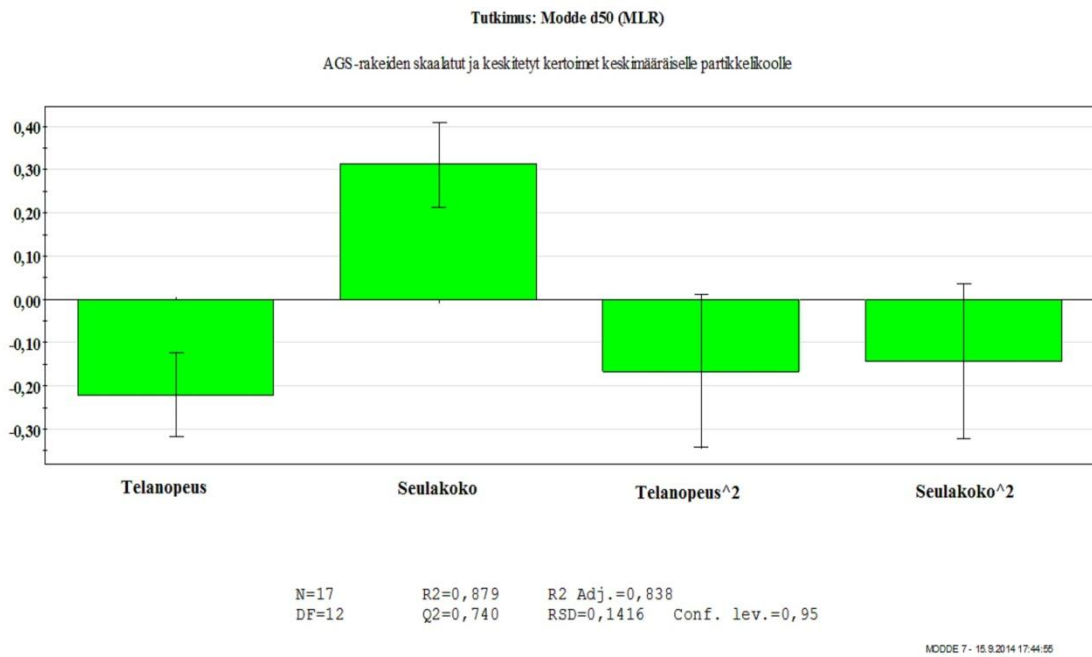
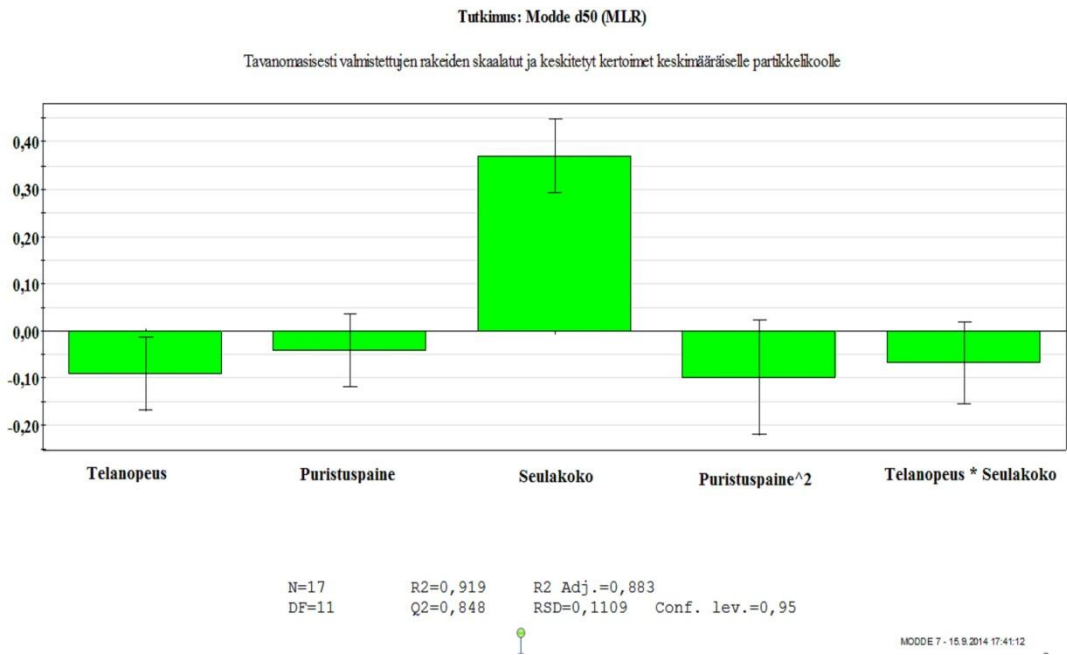


LIITE 1F: M9,10,11,12,15,16 ja 17 rakeiden kumulatiivinen partikkelikokojakauma (rakeistuksessa käytetty 1,10mm seulakokoa)



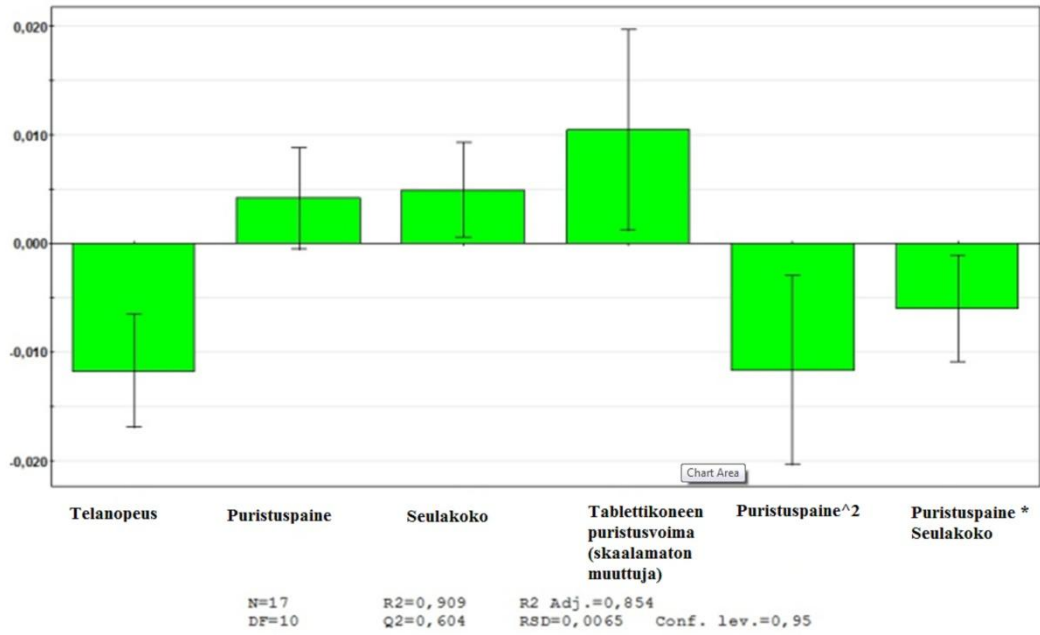
**LIITE 1G: MAGS 9,10,11,12,15,16 ja 17 rakeiden kumulatiivinen partikkelikoko-
jakauma (rakeistuksessa käytetty 1,10mm seulakokoa)**

LIITE 3. MCC-mallin kerroinkuvaajat



Tutkimus: Tablettien tiheys (MLR)

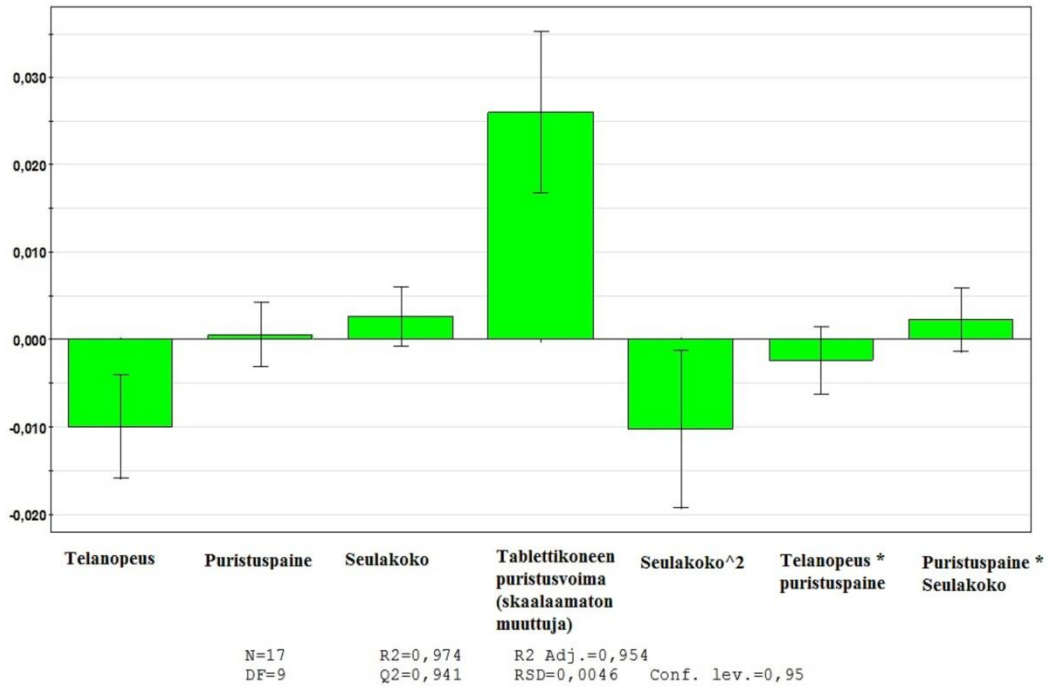
Tavanomaisesti valmistettujen tablettien skaalatut ja keskitetyt kertoimet tiheyksille



MOODE 7 - 25.9.2014 13:25:48

Tutkimus: Tablettien tiheys (MLR)

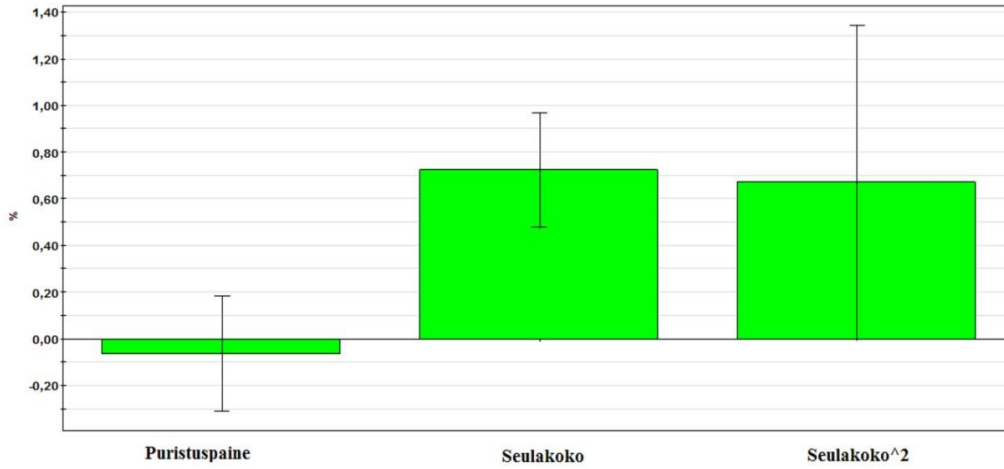
AGS-rakeista valmistettujen tablettien skaalatut ja keskitetyt kertoimet tiheydet



MOODE 7 - 25.9.2014 13:50:36

Tutkimus: Tablettien painon suhteellinen keskihajonta (MLR)

Tavanomaisista rakeista valmistettujen tablettien painon skaalatut ja keskitetyt kertoimet suhteelliselle keskihajonnalle



N=17
DF=13

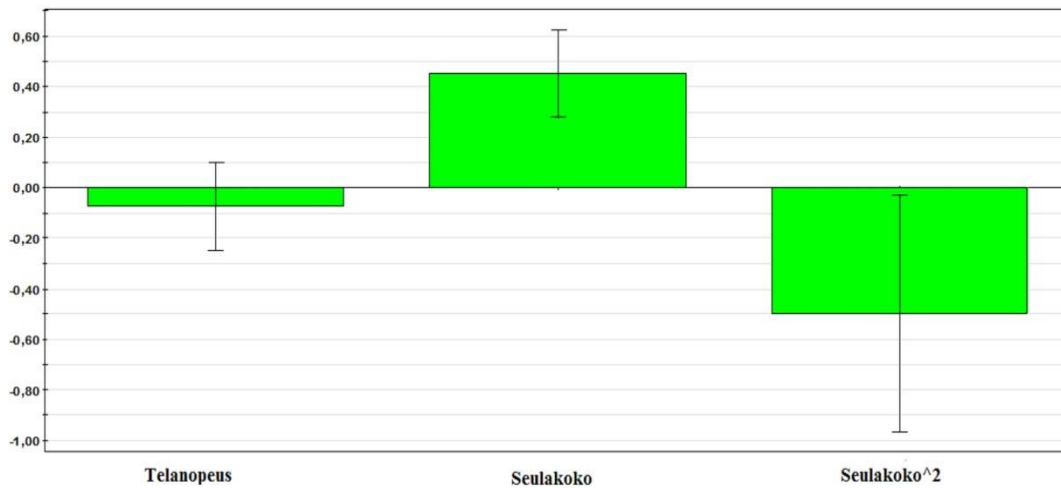
R2=0,829
Q2=0,663

R2 Adj.=0,790
RSD=0,3629 Conf. lev.=0,95

MODDE 7 - 26.9.2014 12:43:17

Tutkimus: Tablettien painon suhteellinen keskihajonta (MLR)

AGS-rakeista valmistettujen tablettien painon skaalatut ja keskitetyt kertoimet suhteelliselle keskihajonnalle



N=17
DF=13

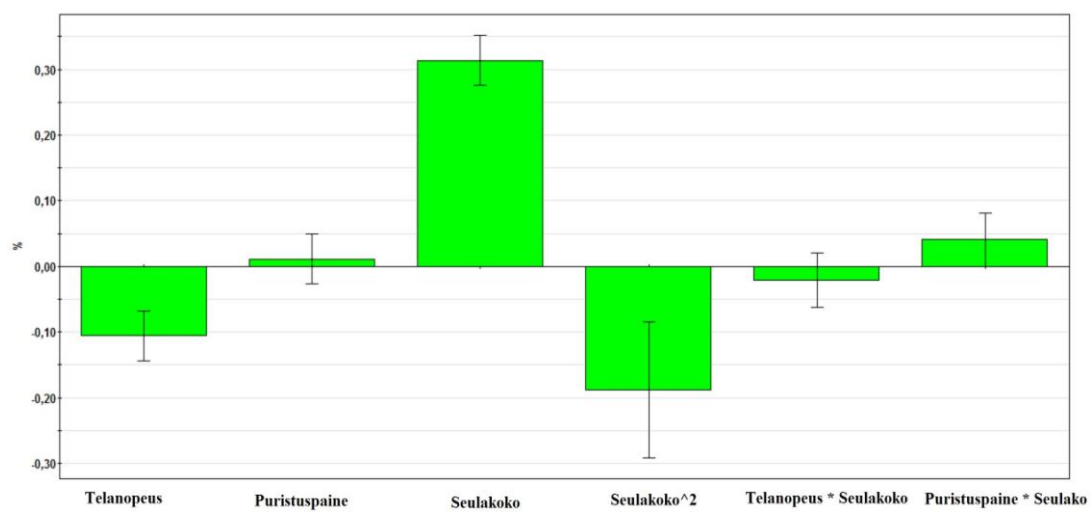
R2=0,717
Q2=0,522

R2 Adj.=0,652
RSD=0,2529 Conf. lev.=0,95

MODDE 7 - 26.9.2014 12:37:48

Tutkimus: Tablettikoneen puristusvoiman suhteellinen keskihajonta (MLR)

AGS- tablettien puristusvoiman suhteellinen keskihajonta



N=17 R2=0,975 R2 Adj.=0,960
DF=10 Q2=0,941 RSD=0,0539 Conf. lev.=0,95

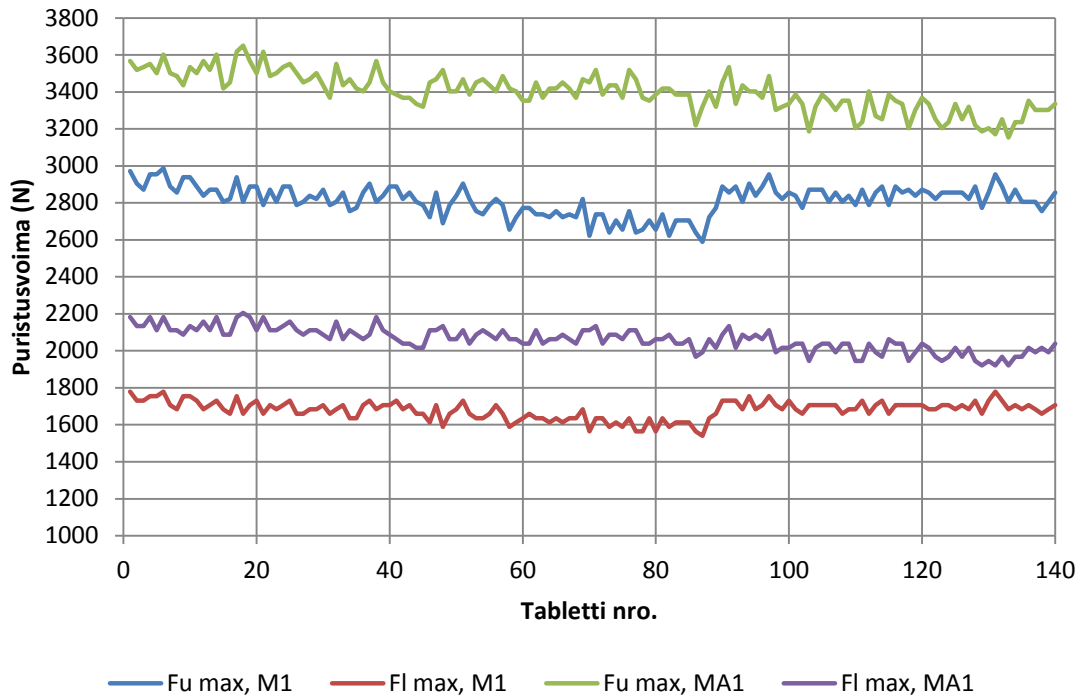
LIITE 4. MCC-tablettien yhdenmukaisuuskokeen tulokset

(mg* = tablettin paino, %** = painojen prosentuaalinen ero erän keskiarvosta)

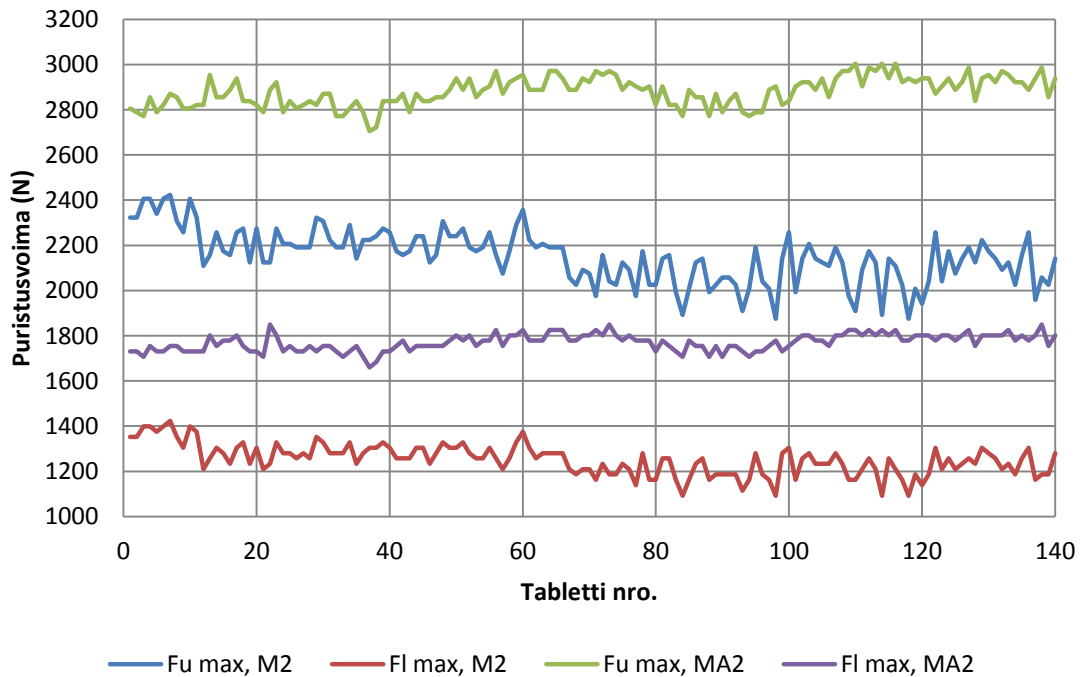
Tablettinumero	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17
	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**
1	249,80 -0,04	251,50 -0,04	252,50 -0,04	246,40 0,02	246,50 -0,61	251,30 -0,10	256,40 -2,07	247,10 0,61	241,70 -0,64	251,80 -0,28	247,10 -0,60	253,30 0,10	246,10 0,06	251,70 1,74	248,30 0,12	244,50 -0,78	249,20 0,71
2	251,20 -0,20	256,10 0,52	250,10 -0,22	245,50 -0,35	251,50 -1,82	247,40 -2,12	245,50 -2,17	244,60 1,51	249,40 0,38	249,00 0,83	247,30 0,70	253,40 -0,06	247,10 0,47	245,80 -0,89	247,30 0,76	245,80 -0,89	250,10 1,08
3	246,60 -1,32	249,40 -1,32	252,40 -0,31	247,20 0,35	253,50 -1,04	257,60 2,41	255,40 1,61	239,80 -1,39	243,90 0,26	250,80 -0,12	244,80 -0,31	250,20 0,26	245,30 -0,26	245,80 -0,64	248,30 0,08	248,30 0,77	246,50 -0,38
4	248,50 -0,56	255,60 -0,56	253,40 0,08	244,10 -0,91	262,90 2,63	245,10 0,62	250,60 -0,30	248,90 2,35	243,50 0,14	250,20 0,12	245,80 0,09	254,90 -0,05	244,30 -0,67	243,50 -1,57	258,80 1,13	243,00 -0,13	245,70 -0,70
5	248,50 -0,56	255,60 -0,56	253,40 0,08	244,10 -0,91	262,90 2,63	245,10 0,62	250,60 -0,30	248,90 2,35	243,50 0,14	250,20 0,12	245,80 0,09	254,90 -0,05	244,30 -0,67	243,50 -1,57	258,80 1,13	243,00 -0,13	245,70 -0,70
6	250,90 0,24	253,40 0,24	254,40 0,48	248,20 0,75	251,20 -1,93	259,00 2,96	244,20 -2,85	255,00 -3,37	246,60 0,55	253,20 0,84	246,80 0,50	253,70 0,06	245,60 -0,14	251,90 1,83	250,20 0,89	246,10 -0,13	251,20 1,52
7	250,90 0,24	253,40 0,24	254,40 0,48	248,20 0,75	251,20 -1,93	259,00 2,96	244,20 -2,85	255,00 -3,37	246,60 0,55	253,20 0,84	246,80 0,50	253,70 0,06	245,60 -0,14	251,90 1,83	250,20 0,89	246,10 -0,13	251,20 1,52
8	251,30 0,96	258,50 0,96	254,30 0,44	247,10 0,30	260,80 1,81	253,10 0,62	253,80 0,97	258,10 6,13	239,90 -1,38	252,70 0,64	245,40 -0,17	257,60 0,02	244,00 -0,79	247,20 4,07	249,20 0,48	243,80 -1,06	247,10 -0,14
9	251,90 0,80	248,20 0,80	253,20 0,00	248,30 0,75	252,70 -1,35	250,40 -0,46	252,10 0,30	242,90 -0,12	243,90 0,26	251,50 0,16	246,60 0,42	257,10 1,40	247,20 0,51	250,50 1,26	246,90 -0,44	245,90 -0,21	248,00 0,23
10	247,60 -0,92	250,60 -0,92	255,60 0,95	244,70 -0,67	248,30 -3,07	249,00 -1,01	258,80 2,96	243,70 0,21	243,10 -0,07	251,60 0,20	244,00 -0,64	255,00 0,57	243,60 -0,96	256,00 3,48	247,60 -0,16	245,00 -0,57	245,50 -0,78
11	252,40 1,00	256,00 1,00	255,00 0,71	247,80 0,59	249,50 -2,60	247,70 0,29	245,50 -2,29	238,10 -2,09	246,40 1,29	250,80 -0,12	241,30 -1,74	253,00 -0,37	244,80 -0,87	249,80 0,98	249,90 0,77	248,90 1,01	246,80 -0,26
12	249,00 -0,36	248,00 -0,36	252,30 0,35	247,00 0,26	260,60 1,74	251,50 -0,02	243,90 -2,97	245,80 1,08	244,80 0,63	250,10 0,40	249,00 1,40	253,00 0,57	243,80 -0,87	253,40 2,43	248,00 0,00	246,30 -0,04	247,90 0,19
13	251,00 0,08	256,40 0,08	252,30 -0,35	246,70 0,14	264,70 3,34	248,00 -1,41	242,30 -3,64	254,60 4,69	244,40 0,47	251,20 0,04	246,30 0,30	253,60 0,02	243,80 -0,87	252,00 6,22	247,70 -0,12	248,50 0,85	246,70 -0,30
14	251,60 0,68	259,30 0,68	253,90 0,28	246,60 0,10	248,10 -3,14	252,40 0,34	252,30 0,34	242,50 -0,28	242,10 -0,48	249,80 -0,52	246,30 0,30	254,90 0,53	245,80 1,97	250,90 1,30	246,00 -0,56	244,40 -0,82	249,50 0,83
15	250,90 0,24	251,30 0,24	254,00 0,32	247,30 0,39	263,80 2,98	255,10 1,41	248,50 -1,14	242,70 -0,20	243,20 -0,03	249,40 -0,67	246,20 0,36	254,10 0,22	246,60 0,26	255,90 3,44	245,50 -1,01	246,30 -0,09	242,70 -1,91
16	249,80 -0,04	255,90 -0,04	252,80 -0,16	247,00 0,26	258,70 0,99	250,20 -0,53	246,20 -2,05	234,10 -3,74	242,90 -0,15	251,10 0,00	245,60 0,01	254,10 0,22	245,90 -0,02	244,00 -1,21	249,70 0,69	246,60 0,08	244,30 -1,27
17	251,20 0,12	249,10 0,12	252,70 0,20	243,00 -1,36	265,30 3,57	249,20 -0,93	257,20 2,33	239,10 -1,68	245,00 0,71	251,70 0,24	243,30 -0,92	253,30 -0,49	248,70 1,12	251,00 1,46	249,00 0,00	247,80 0,56	248,30 0,31
18	248,30 -0,68	250,10 -0,68	253,90 0,28	243,10 0,51	257,20 0,41	251,30 -0,10	257,10 2,29	241,80 -0,57	244,00 0,30	252,00 0,36	245,00 -0,23	250,80 -1,08	247,40 0,59	243,10 -1,73	248,50 0,20	247,40 0,40	250,10 1,08
19	249,50 -0,16	251,30 -0,16	251,80 -0,16	247,50 0,47	259,40 -2,25	250,70 -0,34	255,20 1,53	242,30 -1,19	248,30 -0,71	245,80 0,09	245,80 0,09	259,70 -1,12	247,80 0,75	246,30 -0,44	246,10 -0,77	245,90 -0,21	246,20 -0,50
20	249,30 -0,24	258,80 -0,24	252,20 -0,39	245,50 -0,35	248,90 -2,83	253,20 0,66	253,80 0,97	242,30 -1,19	238,70 -1,88	253,40 0,92	249,00 1,40	253,80 0,10	247,30 -1,48	240,40 -2,82	249,50 0,60	246,30 -0,04	249,09 1,07
Keskiarvo	249,91	252,39	252,20	246,35	256,16	251,55	251,36	243,19	243,27	251,09	246,57	253,55	245,95	247,39	248,00	246,41	247,43

Tablettinumero	MAGS1	MAGS2	MAGS3	MAGS4	MAGS5	MAGS6	MAGS7	MAGS8	MAGS9	MAGS10	MAGS11	MAGS12	MAGS13	MAGS14	MAGS15	MAGS16	MAGS17
	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**	mg* %**
1	256,70 -0,51	247,20 0,80	250,40 -0,35	254,90 0,21	262,10 -0,87	244,30 -0,92	253,20 -2,28	258,20 2,54	256,20 1,45	249,40 -0,29	251,30 -0,25	253,90 -0,54	243,40 -0,31	247,50 -0,74	255,90 -0,16	251,80 1,27	257,00 -0,33
2	257,50 -0,20	246,00 0,31	248,80 -0,99	253,30 -0,42	261,30 -1,17	242,50 -1,65	257,30 -0,70	244,80 -2,78	258,10 2,20	250,00 -0,05	249,00 -1,17	253,30 0,16	245,80 0,67	245,70 -1,47	249,20 -2,77	251,30 1,07	254,40 -1,34
3	256,50 -0,59	245,40 0,07	252,20 0,36	254,40 0,02	265,70 0,50	243,20 -1,37	258,80 -0,12	247,20 -1,82	258,00 0,90	249,10 -0,41	251,00 0,82	251,10 -1,48	244,50 0,14	254,70 2,14	258,70 0,24	246,70 -0,78	261,10 1,26
4	258,50 0,18	246,10 0,35	248,50 -1,11	254,80 0,17	264,70 0,12	244,30 -0,92	254,30 -1,86	260,5 3,46	251,20 -0,53	249,60 -0,21	252,00 0,02	251,30 -1,41	244,40 0,10	254,10 1,90	255,70 -0,23	248,30 -0,05	255,00 -1,11
5	257,20 -0,32	244,10 -0,46	245,60 0,92	251,00 0,29	264,50 0,04	244,60 -0,80	258,80 -0,12	248,30 -1,39	250,00 -0,75	246,90 -1,29	252,40 0,18	253,50 -0,54	245,70 0,63	242,20 -2,87	259,60 1,29	250,30 0,67	262,10 1,64
6	256,40 -0,63	247,00 0,72	249,80 -0,99	254,30 -0,02	267,90 1,33	249,50 1,18	264,30 2,10	252,40 0,24	251,00 0,88	251,20 0,43	246,50 -2,16	257,70 1,10	245,60 0,59	250,80 0,88	254,70 -0,62	246,50 -0,86	255,70 -0,84
7	253,50 -0,98	246,90 0,68	251,80 0,20	255,90 0,45	260,30 -1,55	246,90 0,13	258,40 0,27	246,40 -2,14	251,10 -0,57	251,10 0,39	252,70 0,30	252,60 -0,90	244,90 0,30	251,60 0,00	256,60 0,27	249,50 0,35	256,90 -0,57
8	257,90 -0,05	244,70 -0,22	251,20 4,03	254,90 0,21	267,40 1,14	245,90 -0,28	252,50 -2,55	256,60 0,32	255,10 1,02	249,80 -0,13	253,90 1,53	256,40 0,59	245,90 0,55	252,60 1,30	253,40 -0,35	250,00 0,35	257,00 -0,33
9	258,70 0,26	246,80 0,64	252,80 0,60	253,60 -0,30	267,90 1,33	247,30 0,29	265,50 2,47	249,80 -0,79	254,00 0,88	254,50 1,75	250,00 -0,77	257,90 1,18	243,10 -0,44	241,10 -3,31	256,10 -0,08	250,40 0,71	257,30 -0,22
10	259,80 0,69	245,00 -0,09	251,40 0,05	254,20 -0,06	263,60 -0,30	246,00 -0,24	255,90 -1,24	257,00 2,07	253,80 0,50	249,20 0,37	254,90 1,17	257,10 0,87	245,30 0,46	242,00 -2,95	253,20 -0,43	247,60 -0,42	260,00 0,83
11	257,80 0,30	245,30 -0,79	250,70 4,23	253,90 -0,18	265,40 -0,37	249,20 1,06	257,40 -0,66	257,20 1,15	256,60 0,42	250,00 -0,05	254,30 0,94	253,80 -0,03	242,40 -0,72	244,30 -2,04	256,60 0,12	247,90 -0,30	257,40 -0,18
12	258,80 0,30	243,30 -0,42	249,70 0,20	255,90 0,18	265,40 -0,37	249,20 1,06	257,40 -0,66	257,20 1,15	256,60 0,42	250,00 -0,05	254,30 0,94	253,80 -0,03	242,40 -0,72	244,30 -2,04	256,60 0,12	247,90 -0,30	257,40 -0,18
13	257,80 -0,09	244,20 -0,44	252,10 0,43	256,30 0,76	268,20 1,44	250,30 1,51	261,30 -0,54	255,80 1,34	255,10 0,20	250,10 -0,30	252,40 -0,68	253,70 0,32	243,30 -0,35	245,90 0,86	257,60 0,51	251,00 0,95	260,00 0,73
14	259,70 0,42	243,20 -0,01	249,80 -0,39	253,90 -0,38	267,50 2,31	250,20 1,47	263,20 1,58	253,70 0,96	251,80 -0,29	251,60 0,89	245,80 -2,44	258,80 1,54	241,00 -0,90	240,70 0,14	254,10 -0,86	248,70 0,03	261,70 1,49
15	258,60 0,22	243,10 -0,87	253,60 0,92	253,40 -0,38	270,50 2,31	250,20 1,47	263,20 1,58	253,70 0,96	251,80 -0,29	251,60 0,89	245,80 -2,44	258,80 1,54	241,00 -0,90	240,70 0,14	254,10 -0,86	248,70 0,03	261,70 1,49
16	259,70 0,65	245,70 0,19	254,90 1,44	254,30 0,02	264,10 -2,11	248,40 0,74	263,60 1,73	248,70 -1,23	254,60 0,82	247,70 -0,97	253,40 0,58	257,10 0,87	242,50 -0,68	250,20 0,34	258,30 0,78	244,60 -1,62	257,10 -0,29
17	258,30 0,11	244,70 -0,22	254,90 1,24	254,90 0,21	259,10 -2,00	243,70 -0,74	264,70 1,73	248,70 -1,23	254,60 0,82	247,70 -0,97	253,40 0,58	257,10 0,87	242,50 -0,68	250,20 0,34	258,30 0,78	244,60 -1,62	257,10 -0,29
18	259,10 0,42	245,20 -0,01	249,80 -0,39	253,90 -0,38	2												

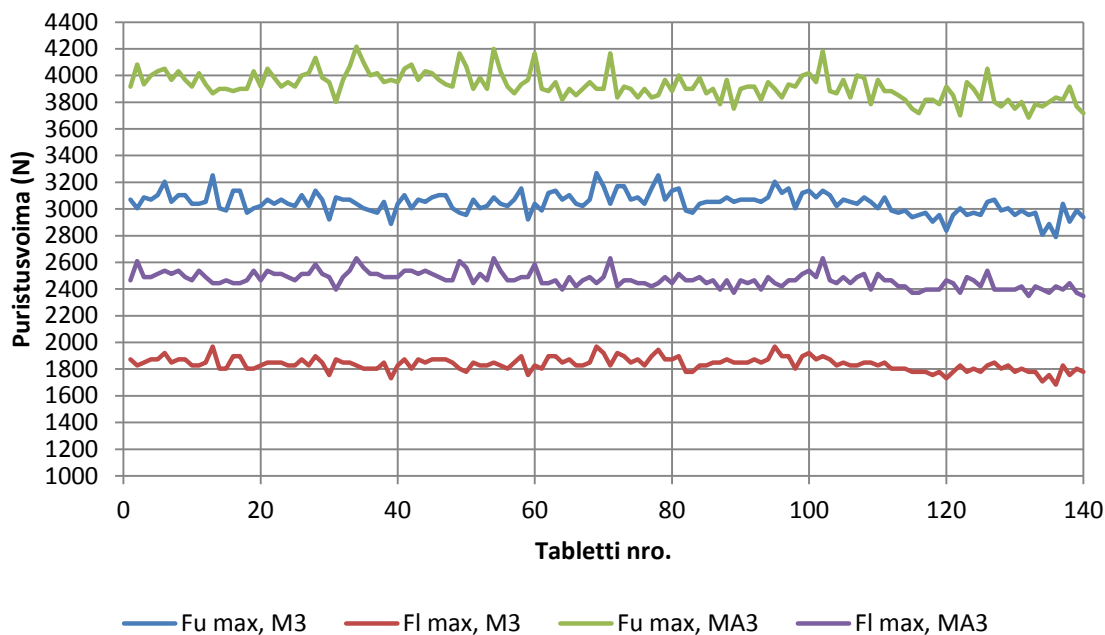
LIITE 5. MCC-tablettien puristusvoimakuvajaajat



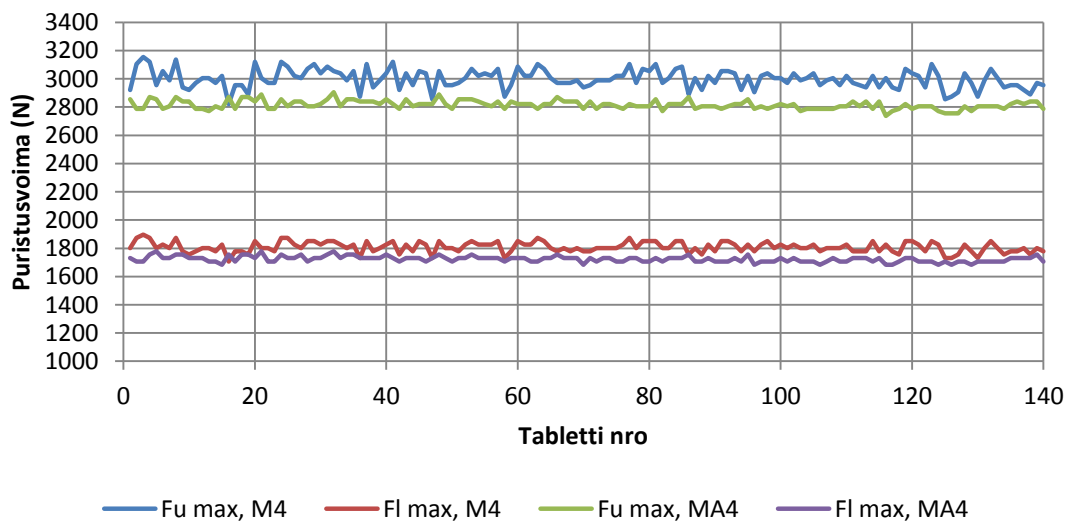
LIITE 5A: Erien M 1 ja MAGS 1 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



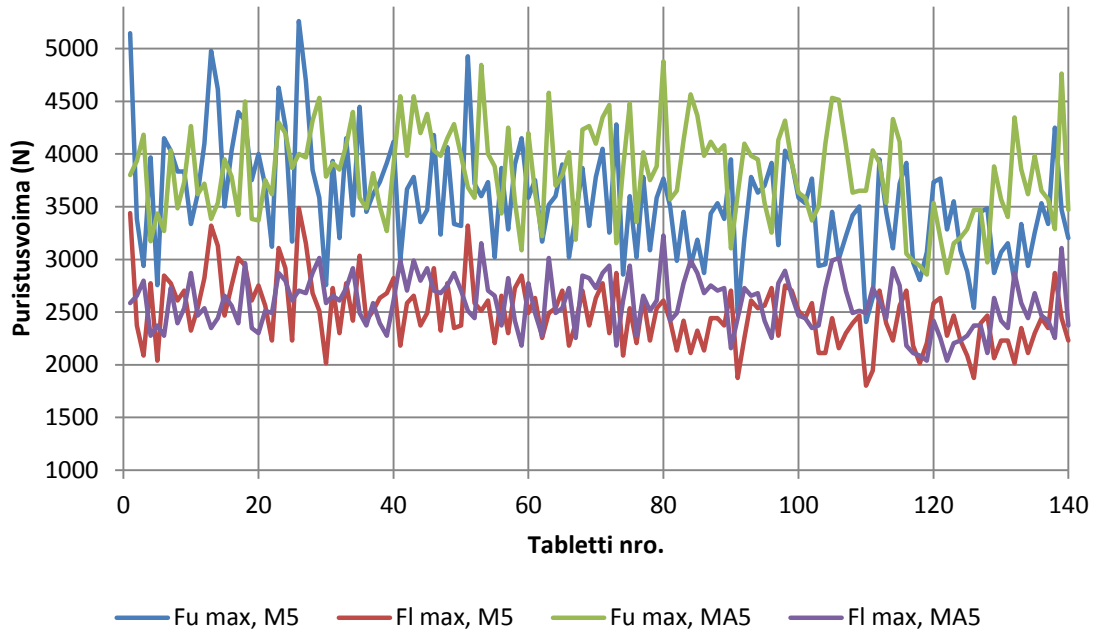
LIITE 5B: Erien M 2 ja MAGS 2 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



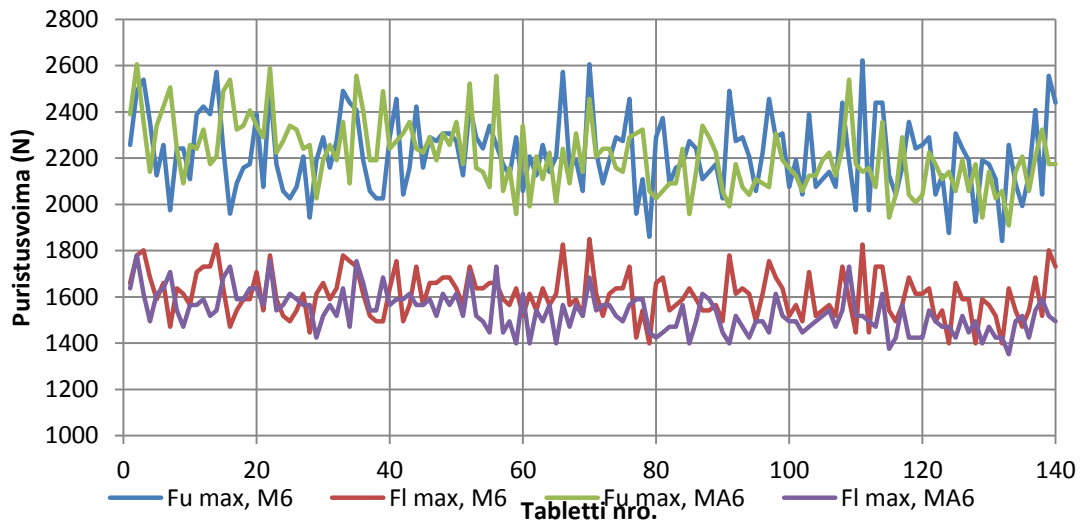
LIITE 5C: Erien M 3 ja MAGS 3 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



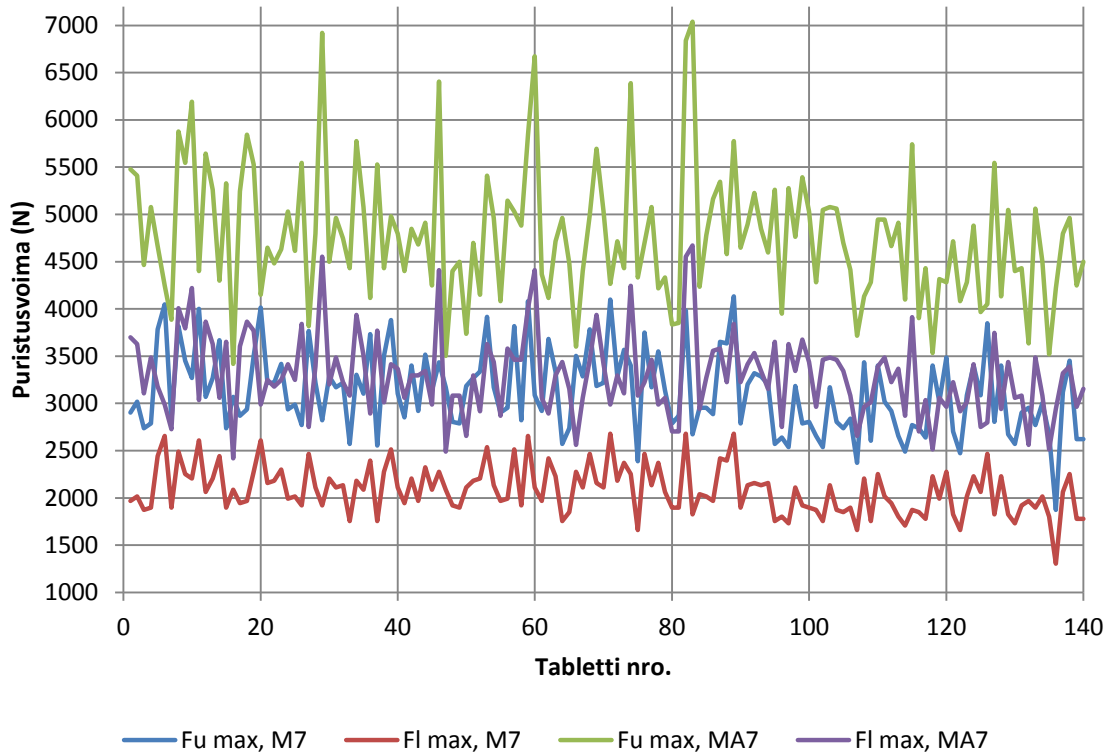
LIITE 5D: Erien M 4 ja MAGS 4 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



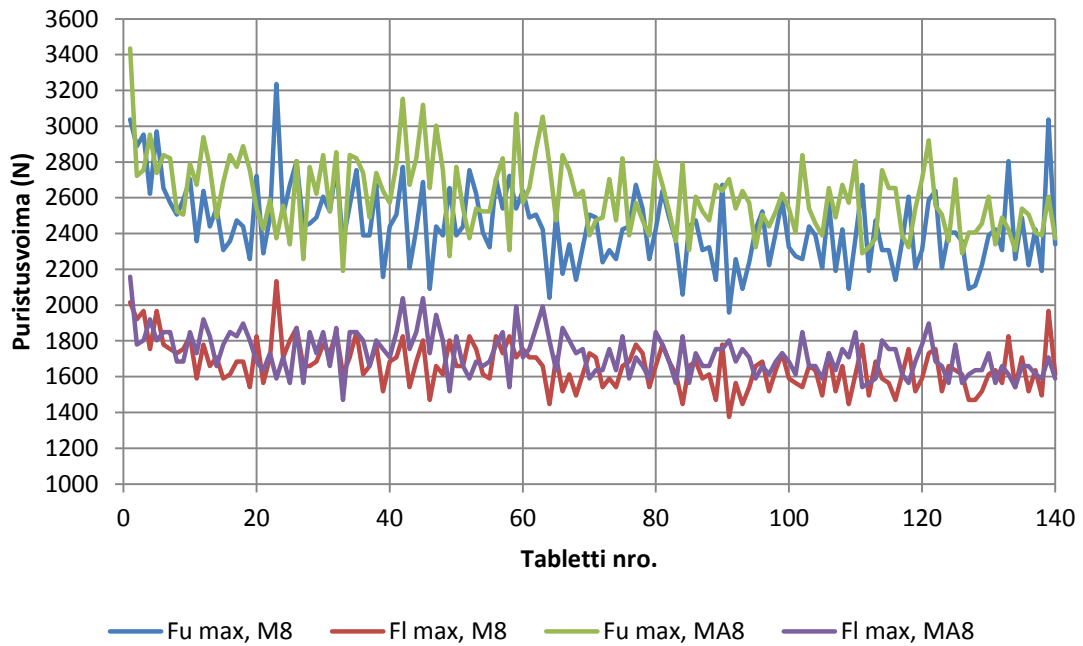
LIITE 5E: Erien M 5 ja MAGS 5 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



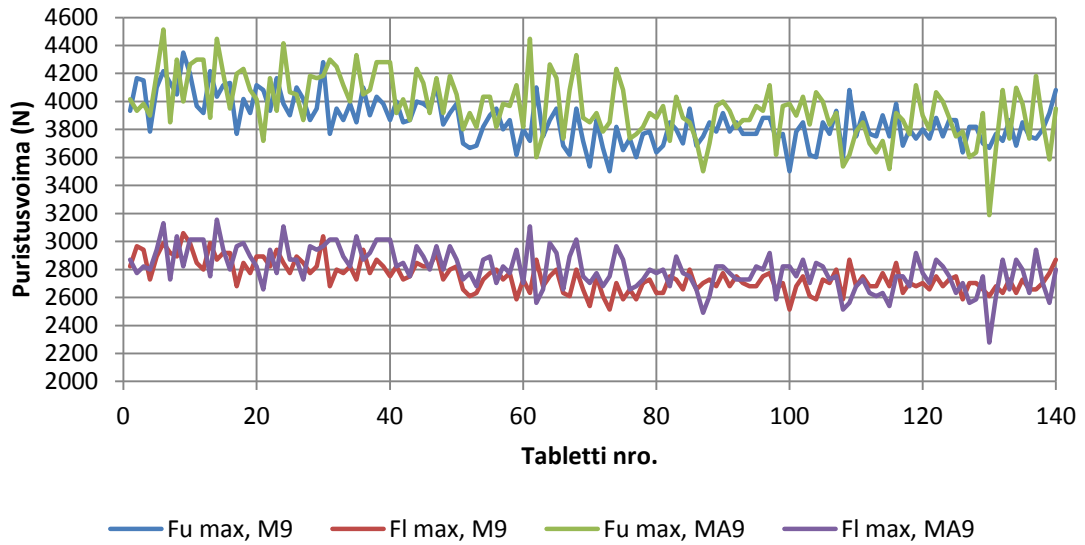
LIITE 5F: Erien M 6 ja MAGS 6 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



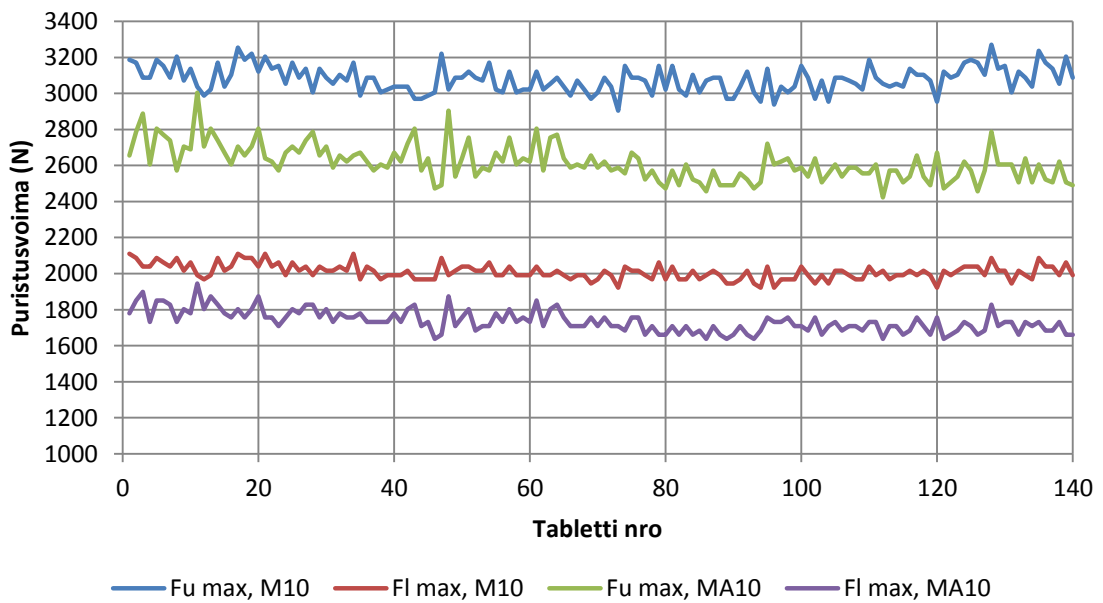
LIITE 5G: Erien M 7 ja MAGS 7 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



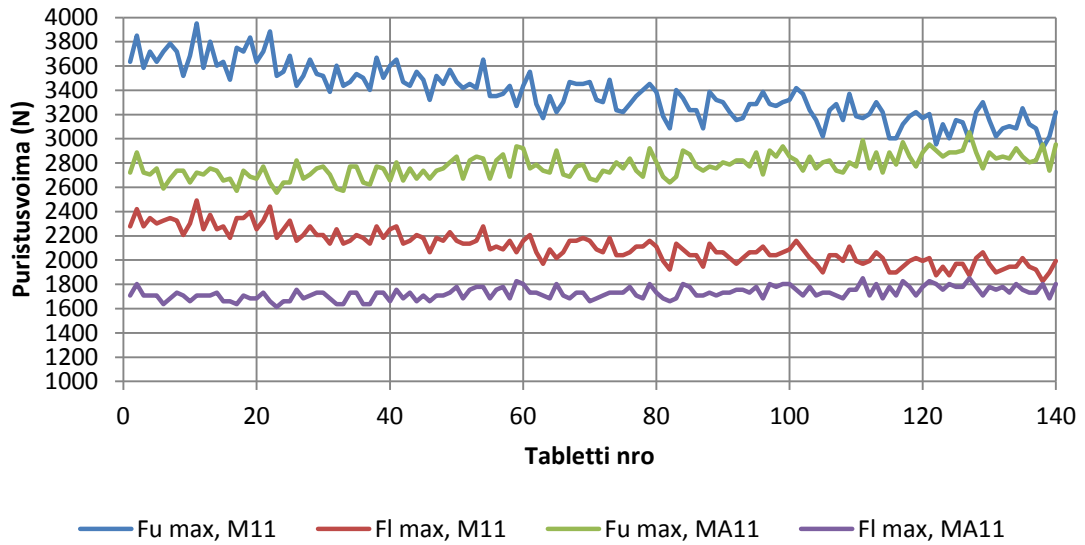
LIITE 5H: Erien M 8 ja MAGS 8 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



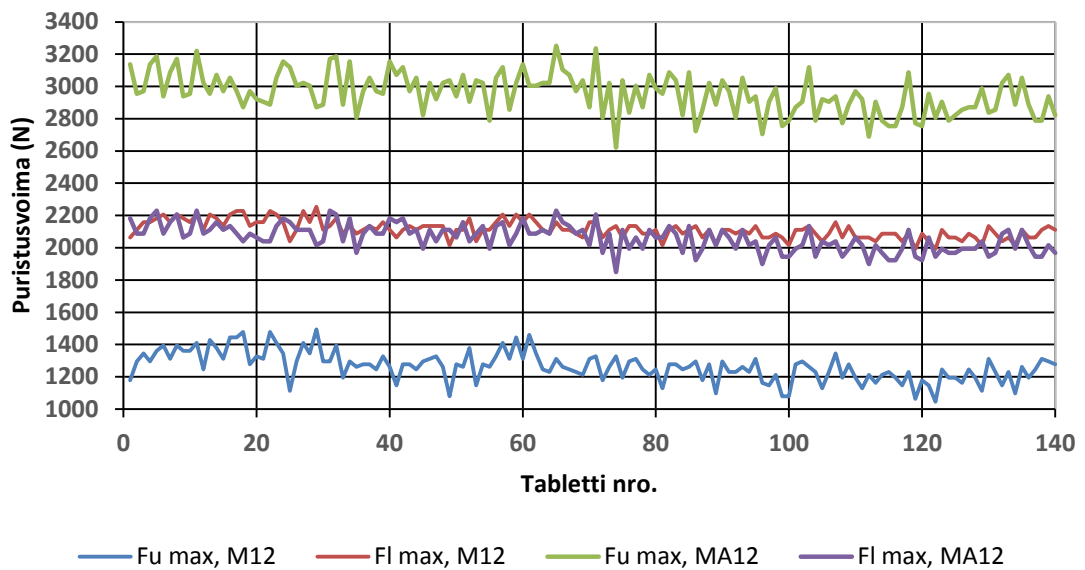
LIITE 5I: Erien M 9 ja MAGS 9 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



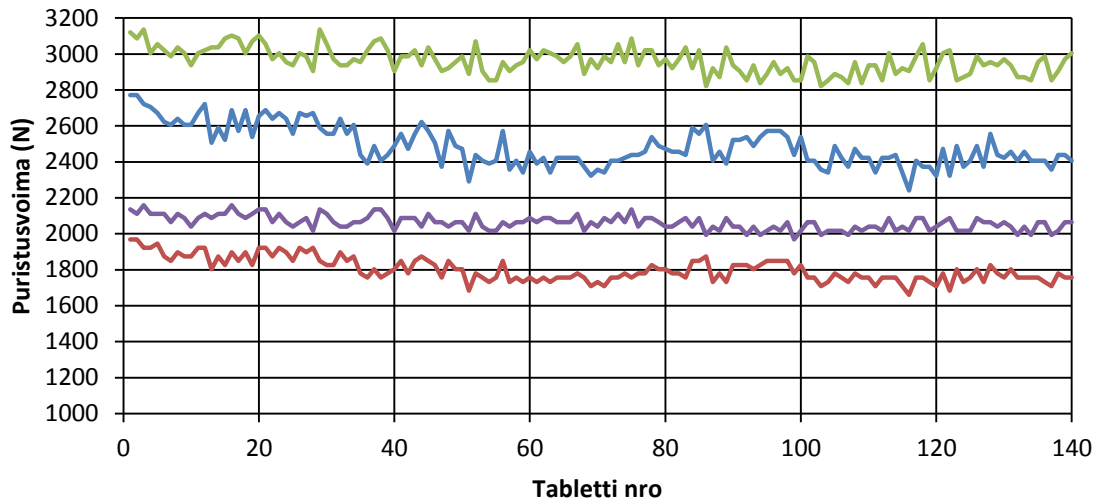
LIITE 5J: Erien M 10 ja MAGS 10 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



LIITE 5K: Erien M 11 ja MAGS 11 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)

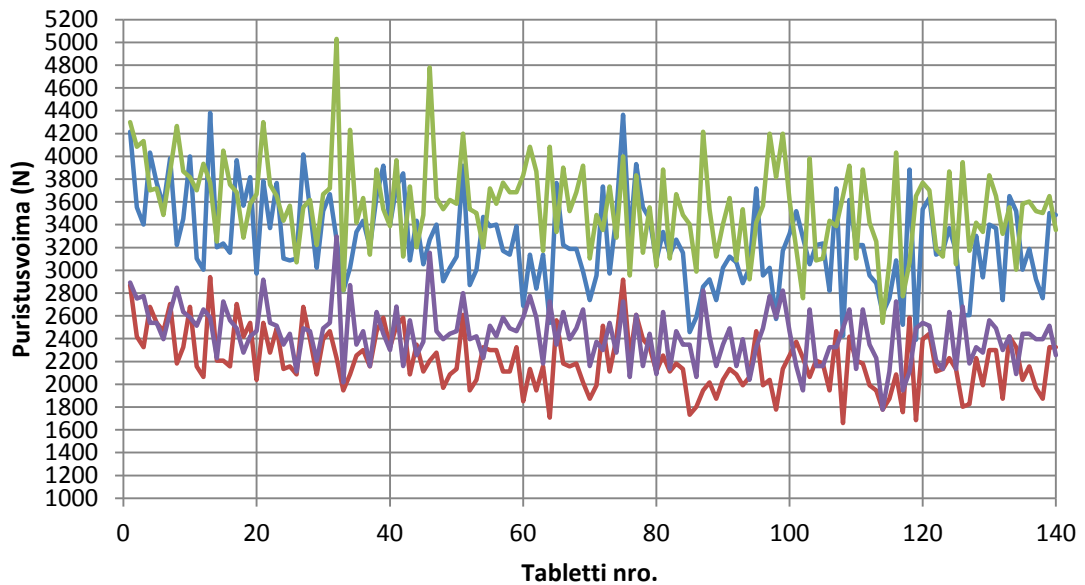


LIITE 5L: Erien M 12 ja MAGS 12 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



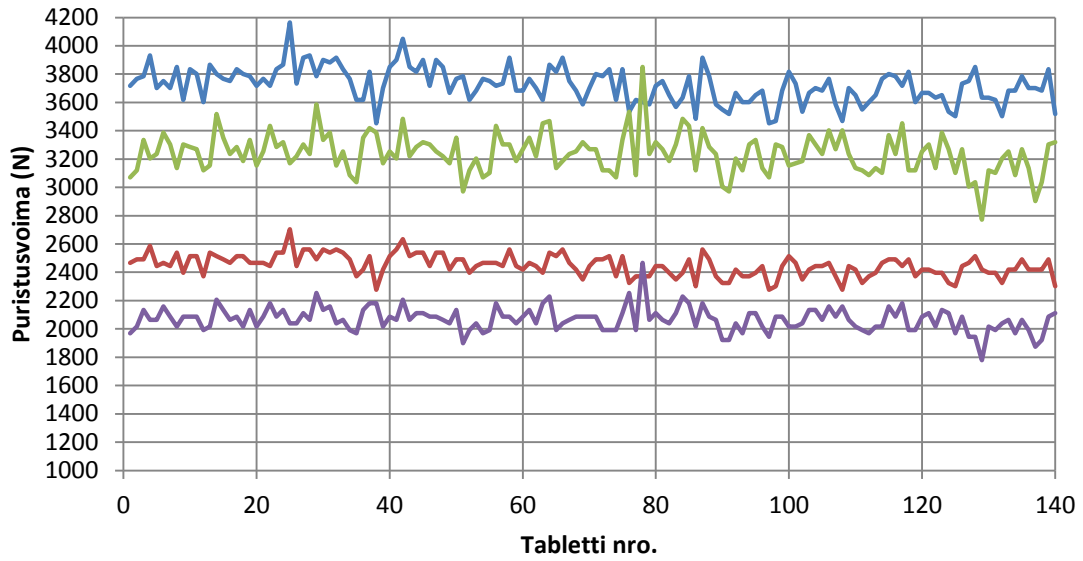
— Fu max, M13 — Fl max, M13 — Fu max, MA13 — Fl max, MA13

LIITE 5M: Erien M 13 ja MAGS 13 puristusvoimakuvajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



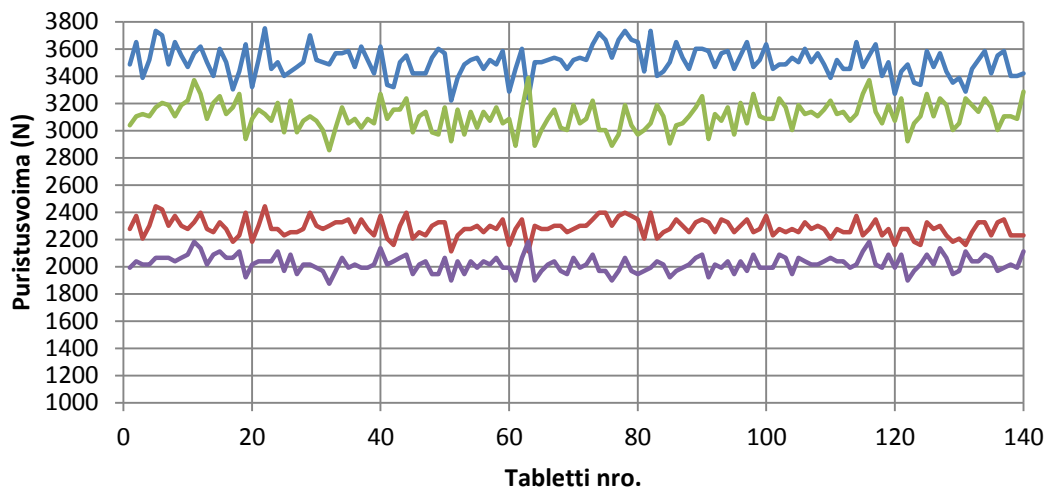
— Fu max, M14 — Fl max, M14 — Fu max, MA14 — Fl max, MA14

LIITE 5M: Erien M 14 ja MAGS 14 puristusvoimakuvajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



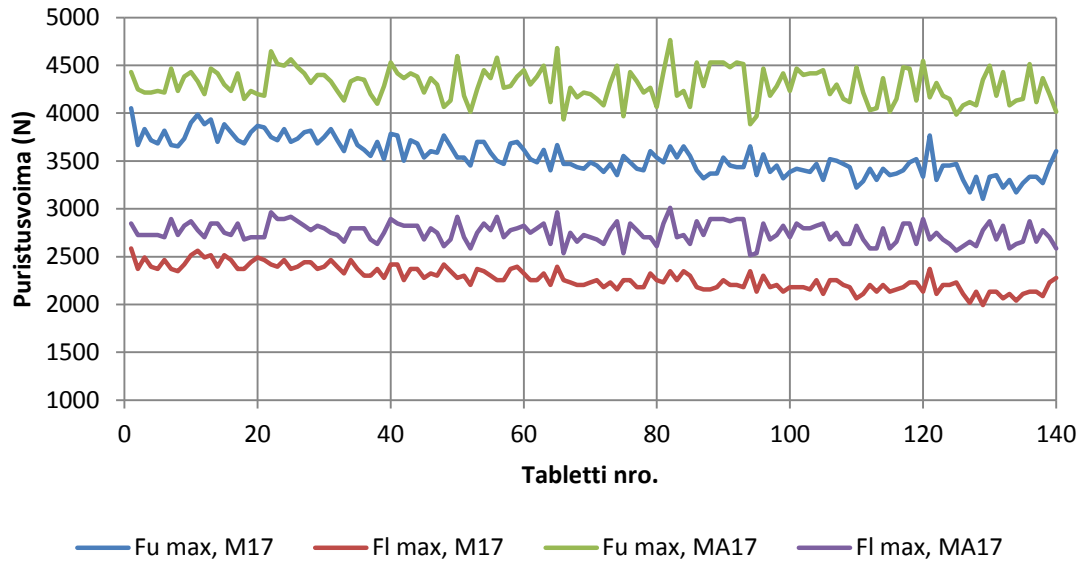
— Fu max, M15 — Fl max, M15 — Fu max, MA15 — Fl max, MA15

LIITE 5N: Erien M 15 ja MAGS 15 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



— Fu max, M16 — Fl max, M16 — Fu max, MA16 — Fl max, MA16

LIITE 5O: Erien M 16 ja MAGS 16 puristusvoimakuvajaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)



LIITE 5P: Erien M 17 ja MAGS 1 puristusvoimakuvaajat (Fu max= yläpainimen voima ja Fl max = alapainimen voima)

LIITE 6. Teofylliinitablettien yhdenmukaisuuskokeen tulokset

Tablettinumero	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Ka	
T1																						
Tablettipaino	194,80	195,40	193,40	192,70	192,50	197,80	196,40	195,80	195,70	195,10	196,10	194,40	195,20	194,40	194,40	196,40	196,10	195,40	193,50	192,20		194,89
%-ero kesiarvosta	0,04	0,26	0,76	1,12	1,22	1,50	0,78	0,47	0,42	0,11	0,62	0,25	0,16	0,25	0,25	0,78	0,62	0,26	0,71	1,38		
T2																						
Tablettipaino	192,50	193,20	195,70	192,20	192,80	193,70	193,40	193,10	193,00	193,90	193,60	193,20	192,50	193,50	195,00	193,70	193,20	194,50	192,00	192,70		193,37
%-ero kesiarvosta	0,45	0,09	1,20	0,61	0,29	0,11	0,02	0,14	0,19	0,21	0,12	0,09	0,45	0,01	0,84	0,11	0,09	0,58	0,11	0,55		
T3																						
Tablettipaino	201,90	197,70	196,60	196,50	196,50	196,90	196,90	203,70	197,20	200,90	203,60	199,60	202,70	198,40	200,20	198,10	201,00	197,70	196,30	194,10		198,83
%-ero kesiarvosta	1,55	0,57	1,12	1,17	1,17	0,97	0,97	2,45	0,82	1,04	2,40	0,39	1,95	0,21	0,69	0,36	1,09	0,57	1,27	2,38		
T4																						
Tablettipaino	204,20	201,40	196,90	198,10	199,60	203,20	201,70	209,40	210,50	207,10	201,00	199,90	202,70	201,70	205,20	198,60	205,30	198,40	209,70	203,50		202,91
%-ero kesiarvosta	0,64	0,74	2,96	2,37	1,63	0,15	0,59	3,20	3,74	2,07	0,94	1,48	0,10	0,59	1,13	2,12	1,18	2,22	3,35	0,29		
TAGS 1																						
Tablettipaino	201,30	200,70	200,50	202,10	201,00	201,90	202,00	200,80	202,00	202,90	197,80	201,40	201,20	201,00	200,70	202,00	201,90	202,10	200,40	200,90		201,23
%-ero kesiarvosta	0,03	0,26	0,36	0,43	0,11	0,33	0,38	0,21	0,38	0,83	1,70	0,08	0,01	0,11	0,26	0,38	0,33	0,43	0,41	0,16		
TAGS 2																						
Tablettipaino	200,50	202,70	200,30	201,80	200,60	202,00	200,70	199,60	202,7	199,80	201,50	200,10	200,70	200,60	201,80	204,00	203,10	201,20	201,30	201,15		201,23
%-ero kesiarvosta	0,36	0,73	0,46	0,28	0,32	0,38	0,27	0,81	0,73	0,71	0,13	0,56	0,27	0,32	0,28	1,37	0,93	0,02	0,03	0,04		
TAGS 3																						
Tablettipaino	212,00	205,90	211,20	212,20	207,80	206,10	204,30	211,10	215,80	211,60	206,00	212,30	207,20	205,70	212,30	205,20	208,60	210,00	212,60	207,90		209,29
%-ero kesiarvosta	1,29	1,62	0,91	1,39	0,71	1,52	2,38	0,86	3,11	1,10	1,57	1,44	1,00	1,72	1,44	1,95	0,33	0,34	1,58	0,66		
TAGS 4																						
Tablettipaino	203,50	204,20	203,40	206,00	197,80	206,50	209,40	205,20	204,70	212,80	205,30	202,30	201,50	202,90	205,20	211,10	209,90	205,30	204,20	207,80		205,45
%-ero kesiarvosta	0,95	0,61	1,00	0,27	3,72	0,51	1,92	0,12	0,37	3,58	0,07	1,53	1,92	1,24	0,12	2,75	2,17	0,07	0,61	1,14		