

Tekniikan kandidaatintyö

Apuaineiden tarve tablettien valmistuksessa

Lappeenranta 2019

Pauliina Korhonen

TIIVISTELMÄ

Lappeenrannan-Lahden teknillinen yliopisto LUT

LUT School of Engineering Science

Kemiantekniikan koulutusohjelma

Pauliina Korhonen

Apuaineiden tarve tablettien valmistuksessa

Tekniikan kandidaatin työ, syksy 2019

Ohjaaja: tutkijaopettaja Ritva Tuunila

Hakusanat: tabletointi, tabletin apuaineet, märkärakeistus, kuivarakeistus, suorapuristus, päällystämätön tabletti, hajotusaine, sideaine, liukuaine, täyteaine.

Tabletit ovat eniten käytetty lääkemuoto. Lääkeaineiden lisäksi tabletit sisältävät apuaineita, yleensä täyte-, side-, liuku- ja hajotusaineita. Tämän kandidaatin työn tavoitteena oli selvittää kirjallisuuden avulla tableteissa käytettävien apuaineiden tarve valmistuksen kannalta. Työssä keskityttiin tavallisiin päällystämättömiin tabletteihin, joiden on tarkoitus vapauttaa lääkeaine pikimmiten elimistössä.

Tabletteja voidaan valmistaa puristamalla niitä suoraan jauheseoksesta eli suorapuristamalla tai jauheista valmistetuista rakeista. Rakeistus parantaa tabletoivan materiaalin valuvuutta sekä puristuvuutta ja se voidaan tehdä kuiva- tai märkärakeistusmenetelmällä. Valmistustapa riippuu tabletoitavan lääkeaineen ominaisuuksista ja se vaikuttaa myös apuaineiden tarpeeseen.

Apuaineita tarvitaan mahdollistamaan tablettien valmistus sekä auttamaan niiden laatuvaatimusten täyttymisessä. Kuivarakeistuksessa korostuu side- ja liukuaineiden tarve, märkärakeistuksessa taas side- ja hajotusaineiden. Tablettien puristus ei ole mahdollista ilman liukuaineita, joiden käyttö johtaa usein side- ja hajotusaineiden tarpeeseen. Tablettien valmistus ilman apuaineita ei ole tarkoituksen mukaista, sillä niiden avulla pystytään valmistusta optimoimaan monella tapaa, eikä se yleensä ole mahdollistakaan johtuen useiden lääkeaineiden huonosta puristuvuudesta ja valuvuudesta. Käytännössä kuitenkin tablettien valmistuksessa apuaineita käytetään usein ikään kuin varmuuden vuoksi. Tämän vuoksi tutkimusta välttämättömistä apuaineista ja niiden minimipitoisuuksista formulaatioissa olisi saatava lisää.

SISÄLLYSLUETTELO

1 Johdanto	1
2 Tabletit	2
3 Sekoitus	5
3.1 Rumpusekoittimet	7
3.2 Agitator-sekoittimet	8
4 Rakeistus	9
4.1 Rullapuristus.....	10
4.2 Leijupeti	12
4.3 High shear	13
5 Tabletointi	15
5.1 Muotin täyttö	16
5.2 Tabletin muodostuminen.....	17
5.3 Tabletin poisto.....	17
6 Tablettien apuaineet	18
6.1 Täyteaineet	19
6.2 Sideaineet	19
6.3 Liukuaineet.....	20
6.4 Hajotusaineet.....	21
7 Apuaineiden tarve valmistuksessa.....	23
7.1 Apuaineet rullapuristuksessa.....	24
7.2 Apuaineet märkärakeistuksessa.....	25
7.3 Apuaineet tabletoinnissa	27
8 Johtopäätökset	29

1 JOHDANTO

”...käsilaukussa on juuri mirtatsapiini-resepti ja nyt katselen kauhulla näitä kirjoituksia enkä taida uskaltaa aloittaa lääkitystä kun on jo 5 kg ylipainoa...” kirjoittaa keskustelija Suomi24-verkkosivulla lääkkeiden haittavaikutuksia käsittelevään viestiketjuun. Lääkkeiden haittavaikutukset puhuttavat kuluttajia niin terveydenhuollosta kahvipöytiin kuin apteekista sosiaaliseen mediaankin. Tutkimuksessa Terveysviestintä sosiaalisessa mediassa analysoitiin 393 Suomi24-verkkosivuston keskusteluketjua lääkkeitä–aihealueelta vuosina 2011–2012 ja todettiin, että eniten keskustelua käytiin lääkkeiden haittavaikutuksista. Keskusteluissa vaihdettiin kokemuksia haittavaikutuksista, kuten painon noususta ja lääkeriippuvuudesta, ja niiden taso oli siedettävistä kauhukertomuksiin. Pahimmillaan keskustelut saavat jonkun miettimään lääkärin määräämän lääkkeen aloittamista. (Torkkola, 2016)

Kuluttajat ovat myös kohtalaisen aktiivisia haittavaikutusilmoittajia: vuonna 2017 Fimea sai 3101 haittavaikutusilmoitusta, joista tuli 48 % lääkäreiltä, 22 % terveyden- tai sairaanhoitajilta, 21 % kuluttajilta ja 13 % apteekkeista. Haittavaikutusilmoitukset koskivat 589 lääkeainetta, ja tukkumyynnin perusteella lääkekulutus oli 9,8 miljoonaa vuorokausiannosta vuoden jokaisena päivänä vuonna 2017. Ilmoituksista kertyi yhteensä 11 604 epäiltyä haittavaikutusta. (Karonen & Sommarberg, 2017)

Lääkeaineiden lisäksi haittavaikutuksia voivat aiheuttaa lääkevalmisteiden apuaineet, vaikka niillä ei yleensä ole farmakologista vaikutusta (Kokki, 2017). Suurin haittavaikutuksia aiheuttava apuaineryhmä on antimikrobiset säilöntäaineet, joiden sallittu määrä lääkevalmisteissa on rajoitettu pienimpään tehokkaaseen pitoisuuteen. Joidenkin apuaineiden käytöstä, riippuen antoreitistä ja apuaineen vuorokausiannoksesta, on lisättävä Euroopan komission määräämiä varoituksia lääkevalmisteen tietoihin. Useimmiten kyseessä on varoitukset allergisista reaktioista tai paikallisista ärsytysreaktioista. Apuaineiden turvallisuutta arvioidaan osana lääkkeen myyntilupaprosessia (Makkonen, 2012).

Apuaine, jonka nimi tuntuu kaikista useimmin nousevan asiakkaan huulille apteekissa, on laktoosi. Laktoosin käyttö apuaineena ja sen vaikutus laktoosi-intoleranssiin on aiheuttanut keskustelua jo vuosikymmeniä (Leino & Scheinin, 1993). Useimmiten laktoosimäärät tableteissa ovat niin pieniä, etteivät ne aiheuta laktoosi-intoleranssioireita, mutta erityisen herkäät saattavat saada niitä

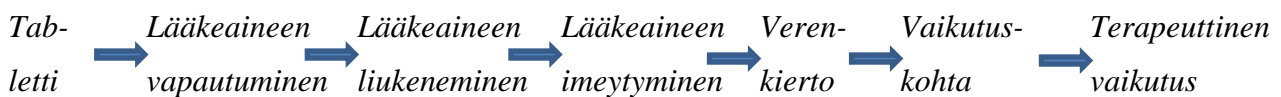
(Makkonen, 2012; YLE, 2017). Lääkkeen käyttämättä jättäminen laktoosi-intoleranssioireiden pelossa on kuitenkin monesti haittavaikutusta suurempi riski (Makkonen, 2012).

Apuaineiden tarve lääkevalmisteissa on usein yhtä suuri kysymys lääkkeen luovuttajalle kuin asiakkaallekin, eikä kattavaa selvitystä asiasta löydy tieteellisistä julkaisuista tai farmaseutin koulutusohjelmasta. Tämä kandidaatintyö kokoaa tietoa apuaineiden käytön syistä valmistuksen kannalta. Suun kautta otettavat tabletit ovat käytetyin lääkemuoto, joten tässä työssä keskitytään tavallisiin päällystämättömiin nieltäviin tabletteihin.

Tämän kandidaatintyön tavoitteena on selvittää, miksi tableteissa käytetään apuaineita, vaikka niillä ei ole farmakologisia vaikutuksia ja ne saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia. Mielenkiinnonkohteena on erityisesti minkälaisia vaatimuksia apuaineiden käytölle asettaa tablettien teollinen valmistus ja minkälaista hyötyä apuaineista on valmistuksessa. Työssä sivutaan myös ajatusta, että olisiko tablettien valmistus ilman apuaineita mahdollista tai ylipäättään tarkoituksen mukaista. Työ tehtiin kirjallisuuskatsauksena, jossa käytettiin sekä kemiantekniikan että terveydenhuollon kirjallisuutta eli kyseessä on poikkileikkaava työ.

2 TABLETIT

Tabletit ovat suun kautta otettavia lääkkeitä, joista lääkeaineen on tarkoitus imeytyä ruuansulatuskanavasta verenkiertoon tai vaikuttaa paikallisesti (Fimea, 2019). Jotta lääkeaine voi imeytyä, tulee sen ensin vapautua tabletista ja liueta ruuansulatuskanavan nesteisiin. Kuvassa 1 on esitetty lääkeaineen matka tabletista terapeuttiseen vaikutukseen. Yhdessä tabletissa lääkeaineita voi olla yhtä tai useampaa samoin kuin apuaineita (Mönkkönen & Ruponen, 2018).



Kuva 1. Lääkeaineen matka tabletista vaikutukseen (mukailtu Mönkkönen & Ruponen, 2018).

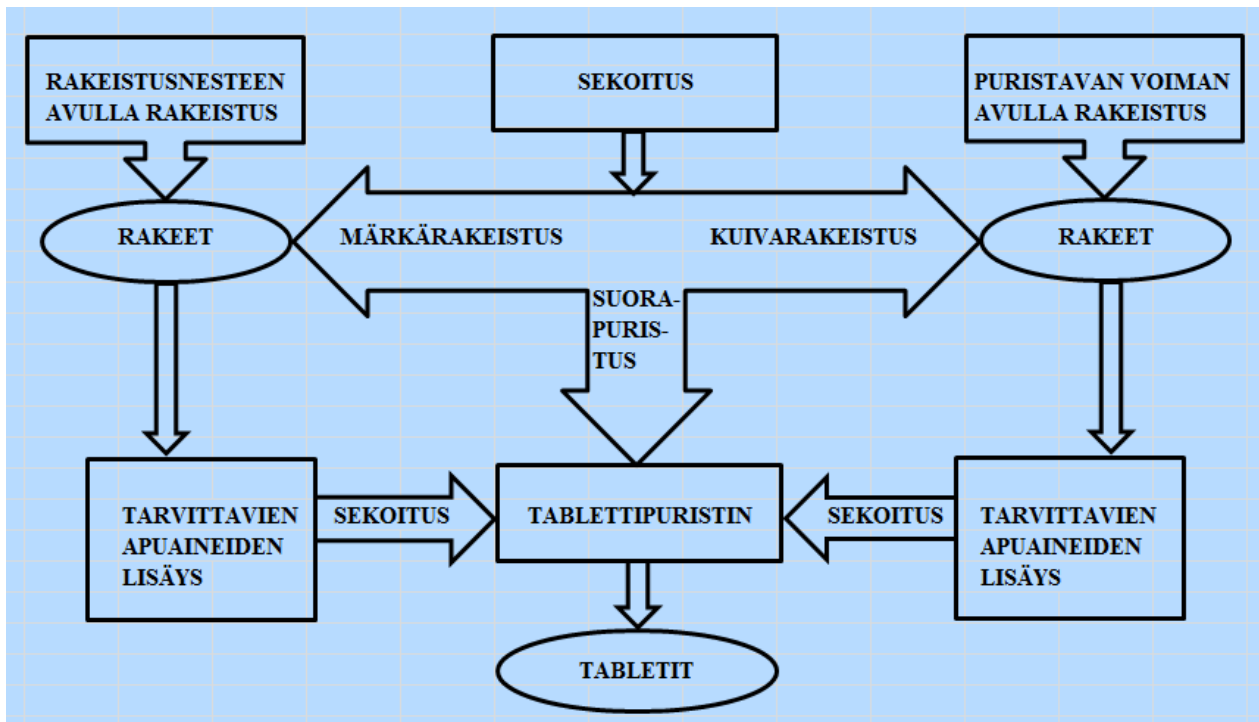
Tabletit ovat selvästi eniten käytetty annosmuoto, joiden osuus on noin 90 % systeemiseen annosteluun tarkoitetuista lääkemuodoista (Mura, Valleri, Baldanzi, & Mennini, 2019). Tablettien käyttö on helppoa ja annoksen tarkkuus hyvä, mikä tekee niistä turvallisen lääkemuodon myös avohoidossa (Mönkkönen & Ruponen, 2018). Nestemäisiin ja puolikiinteisiin lääkkeisiin verrattuna tablettien kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen stabiilius on hyvä, mikä takaa niiden varastointi ja käsittely on ongelmaton (Mura et al., 2019). Lääkevalmistajat suosivat

tablettimuotoa myös siksi, että niitä on mahdollista tuottaa nopeasti, laadukkaasti ja suhteellisen halvalla suurina määriä (Alderborn & Frenning, 2018).

Tableteille on monenlaisia laatuvaatimuksia niin kuin muillekin lääkemuodoille. Tablettien tulee sisältää oikea määrä lääkeainetta ja olla ulkoisilta ominaisuuksiltaan samanlaisia. Lääkeaineen tulee vapautua suunnitellulla tavalla ja olla formuloitu käyttäjälle hyväksytyyn muotoon. Tabletit eivät saa sisältää haitallisia apuaineita, epäpuhtauksia tai bakteereja ja niiden tulee olla pysyviä koko elinikänsä kemiallisesti, fysikaalisesti sekä mikrobiologisesti. Lisäksi tabletit tulee pakata turvallisella tavalla. (Alderborn & Frenning, 2018)

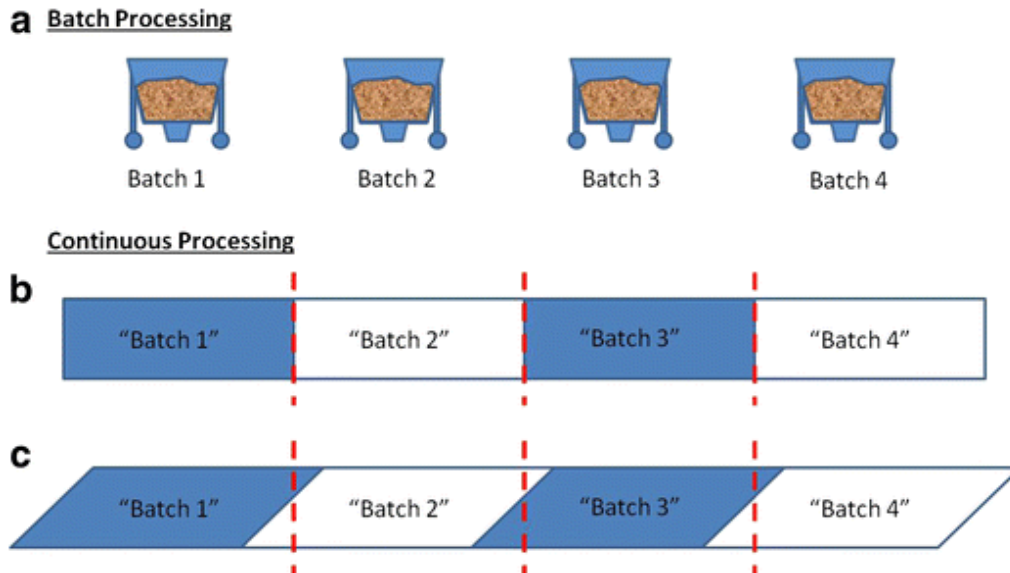
Suun kautta annosteltavia tabletteja on monenlaisia, esimerkiksi päällystämättömiä tabletteja, säädellysti vapauttavia tabletteja sekä purutabletteja (Fimea, 2019). Nämä eroavat toisistaan annostelutavoiltaan ja siitä johtuen jonkin verran apuainekoostumukselta ja valmistusmenetelmiltä. Tässä työssä on keskitytty niin kutsuttuihin tavallisiin päällystämättömiin tabletteihin, jotka ovat nieltäviä ja vapauttavat lääkeaineensa pikimmiten päästessään elimistöön.

Tabletteja voidaan valmistaa tabletoimalla lääke- ja apuaineiden muodostamaa jauheseosta tai siitä ensin valmistettuja rakeita. Kun jauheseoksesta puristetaan tabletteja ilman välivaihetta, puhutaan suorapuristuksesta, joka on ensisijainen tablettien valmistusmenetelmä. Se on rakeistukseen verrattuna halvempaa ja ristikontaminaation riski on pienempi, koska välivaiheita on vähemmän. Lisäksi suorapuristusmenetelmällä saadut tabletit liukenevat yleensä nopeammin ruuansulatuskanavassa kuin rakeista puristetut. Vaikka kustannuksia pienentävät laitteiden, energian, tilan ja ajan vähäisempi tarve, niin suorapuristuksessa tarvittavat apuaineet ovat kalliimpia kuin rakeistuksessa käytetyt ja niiden valinta on tehtävä erityisen huolella, jotta valmiit tabletit täyttävät laatuvaatimukset (Mura et al., 2019). Useimmiten lääkeaineen ominaisuudet eivät ole suotuisia suorapuristukselle, vaan jauheseos joudutaan rakeistamaan ennen tabletointia joko kuiva- tai märkärakeistuksella (Jivraj, Martini, & Thomson, 2000). Kuvassa 2 on esitetty tablettien valmistus eri menetelmillä.



Kuva 2. Tablettien valmistus eri tekniikoilla.

Tablettien valmistus voi olla erä- tai jatkuvatoimista, joiden ero on havainnollistettu kuvassa 3. Erätoimisessa lääkevalmistuksessa kaikki materiaali lisätään ja poistetaan laitteesta yhdellä kertaa, jolloin materiaalin siirtäminen laitteelta toiselle tapahtuu aina koko erä kerrallaan ja eri vaiheiden välissä materiaali saatetaan myös varastoida. Jatkuvatoimisessa lääkevalmistuksessa materiaalia syötetään ja tuotetta valmistuu jatkuvasti. Siinä ei ole tunnistettavissa materiaali-erä, sillä erien välisten fyysisten esteiden puuttuminen aiheuttaa sekoittumista materiaalin virratessa vaiheesta toiseen. (Engisch, 2016)



Kuva 3. Erä- ja jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen vertailua: a) erätoiminen valmistus, b) ideaalinen jatkuvatoiminen valmistus, jossa erät ovat erotettavissa tuotevirrasta ja c) todellinen jatkuvatoiminen valmistus. Katkoviivat kuvaavat valmistusvaiheiden vaihtumista. (Engisch, 2016)

Jatkuvatoiminen valmistus on kemikaali-, elintarvike- ja kulutustavaratuotannoissa yleisempää kuin erävalmistus, mutta lääketieteellisyydessä se on suhteellisen uusi lähestymistapa. Jatkuvalla valmistuksella voidaan saavuttaa monia etuja, mutta sen käyttöönottoa hidastavat lääkevalmistukseen liittyvä sääntely. Lainsäädännöllisten vaatimusten vuoksi jatkuvatoimiseen tuotantoon siirtyminen vaatisi valtavasti paperitöitä, mikä aiheuttaisi tuotannon viivästymistä ja kustannuksia. Jatkuvatoimisen valmistuksen etuja erätoimisuuteen verrattuna ovat vaivaton tuotantomäärän muuttaminen valmistusaikaa säätämällä, pienemmät materiaalivarastot, automaatiolla ja prosessikontrollilla saavutettavissa olevat korkeampi laatuiset tuotteet sekä vähäisempi segregatio, kun välituotteita ei tarvitse varastoida vaan vaiheesta toiseen siirtyminen tapahtuu portaattomasti. Jatkuvatoimisella valmistuksella on myös merkittäviä haasteita kuten erän määrittely ja raaka-aineiden jäljitettävyyys, jotka ovat lakisäätteisiä. (Engisch, 2016)

3 SEKOITUS

Koska tabletteihin tarvitaan useampaa komponenttia, alkaa tablettien valmistus sekoituksella. Sekoitusta voidaan tarvita myös myöhemmin tabletin valmistuksessa, esimerkiksi rakeistuksen jälkeen, jolloin sekoittamalla lisätään apuaineita materiaaliin. Lääkevalmistuksessa käytettäviä sekoittimia on useanmallisia, esimerkiksi rumpu- ja ribbon-sekoittimia, jotka on esitelty kappaleissa 3.1 ja 3.2. Jauhemaiset lääke- ja apuaineet syötetään sekoittimeen ja ne sekoitetaan homogeeniseksi jauheseokseksi, jotta jokainen tabletti sisältäisi vaaditun määrän vaikuttavia aineita. Sekoituksella saadaan tabletin koostumus muutenkin tasaiseksi, ulkonäöstä hyvä ja se vaikuttaa myös

lääkeaineiden vapautumiseen oikeassa paikassa elimistössä ja halutulla nopeudella. (Twitchell, 2018)

Jauheiden sekoitus tapahtuu pääasiassa kolmella mekanismilla: konvektio, leikkaus ja diffuusio. Konvektiivinen sekoitus tapahtuu, kun suhteellisen suuret partikkeliryhmät siirtyvät jauhekerroksen yhdestä osasta toiseen, esimerkiksi kun sekoittimen terä tai mela liikkuu materiaalin läpi. Sekoittumista ei tapahdu hiukkasryhmissä vaan ne liikkuvat yhdessä yksikössä. Leikkautumisessa materiaalikerros virtaa toisen kerroksen yli eri nopeudella, jolloin sekoittuminen tapahtuu kerrosrajapinnalla hiukkasten vaihtaessa paikkaa leikkausvyöhykkeiden yli. Diffuusiossa sekoituksessa liikkuvat myös yksittäiset hiukkaset. Hiukkasten liikkuminen mahdollistuu, kun jauhekerros pakotetaan liikkumaan tai virtaamaan, jolloin sen tiiveys vähenee ja yksittäiset jauhehiukkaset voivat siirtyä tyhjien tilojen läpi esimerkiksi painovoiman vaikutuksesta, kuten kappaleen 3.1 rumpusekoittimissa. Usein sekoitusprosessissa tapahtuu sekoittumista kaikilla näistä mekanismeista, mutta yksi mekanismi voi olla hallitseva riippuen sekoittimesta, olosuhteista ja jauheen ominaisuuksista. (Dhodapkar et al., 2016)

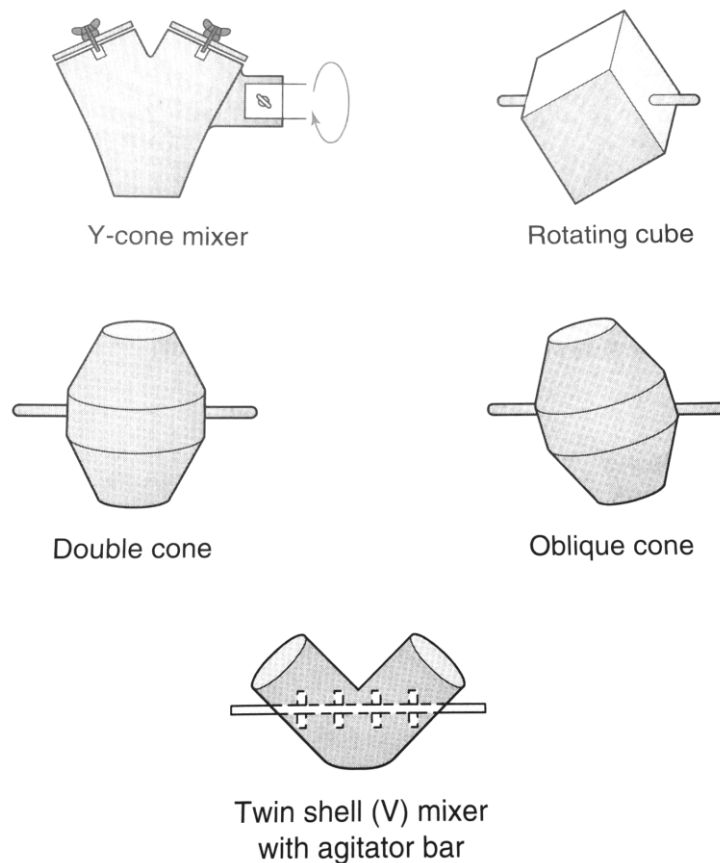
Sekoittimia on saatavana sekä erä- että jatkuvatoimiseen lääkevalmistukseen. Eräsekoituslaitteet ovat tablettien valmistuksessa yleisempiä, vaikka kiinnostus jatkuvaan sekoitukseen on lisääntynyt jatkuvatoimisen valmistuksen etujen takia (Gao, 2011). Suurin ongelma erätoimisuudessa on segregatio eli ainesosien erottuminen sekoituksen jälkeen, koska sekoitettuja materiaaleja saatetaan varastoida pitkiäkin aikoja tai kuljettaa jopa maasta toiseen ennen kuin päästään valmistuksen seuraavaan vaiheeseen. Segregatio voi johtaa jopa kokonaisen valmistuserän epäonnistumiseen, vaikka itse sekoitus olisi onnistunut. Jatkuvalla sekoituksella osana jatkuvatoimista tabletin valmistusta ei tätä ongelmaa ole (Juslin, 1997). Engisch (2016) on todennut jatkuvatoimista sekoitusta esittämissä tutkimuksissaan sekoitustuloksen kannalta tärkeimmäksi asiaksi sekoittimen syöttövirtojen tasaisen koostumuksen. Hänen mukaansa mikään sekoitusmäärä ei korjaa seoksen koostumusta, jos sisääntulokoostumuksessa on suurta vaihtelua (Engisch, 2016).

Sekoitin valitaan prosessin vaatimusten ja sekoitettavien ainesosien fyysisten ominaisuuksien mukaan (Dhodapkar et al, 2016). Tablettien valmistuksessa kiinteiden aineiden sekoitukseen voidaan käyttää rumpu- ja agitator-sekoittimia sekä high shear -sekoitinrakeistimia ja leijupetiä. High shear -sekoitinrakeistinta käytettäessä sekoittumisen päämekanismi on diffuusio, sillä nopeasti pyörivät sekoitinsiivekkeet laittavat hiukkaset liikkumaan ylöspäin pitkin kulhon latoja ja painovoima pudottaa ne alaspäin kohti sekoittimen keskustaa. Myös leijupedissä diffuusio on

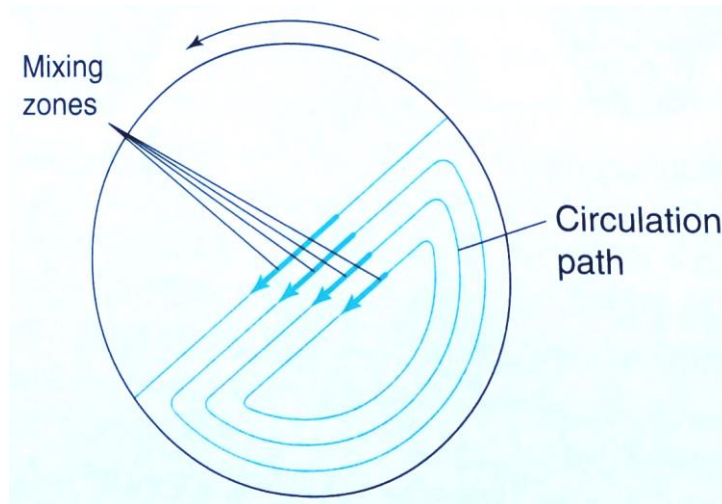
päämekanismi. Siinä partikkelien sekoittumiseen ei vaikuta painovoima vaan pakotettu liike, joka saadaan aikaan leijuttavan ilmavirran avulla (Twitchell, 2018). High shear- ja leijupetilaitteet on kuvattu luvussa 4.

3.1 Rumpusekoittimet

Rumpusekoittimessa on säiliö, joka pyörii akselin ympäri. Kuvassa 4 on esitetty erilaisia rumpusekoittimia, jotka eroavat toisistaan säiliön muodon perusteella. Paremman sekoitustuloksen saamiseksi säiliön sisään voidaan asentaa esimerkiksi ohjauslevyjä (Dhodapkar et al, 2016). Sekoittimia on saatavana laboratoriomittakaavasta teollisuuskäyttöön eli materiaalimäärille 50 grammasta yli 100 kilogrammaan. Sekoittimen pyöriessä materiaali hakeutuu kerroksittain säiliön laitoihin, jolloin eri kerrokset liikkuvat eri nopeuksilla ja tapahtuu leikkaavaa sekoittumista. Diffuusiivista sekoittumista tapahtuu, kun pyörintä laajentaa materiaalikerroksia ja gravitaatiovoima vetää jauhehiukkasia alaspäin liikuttaen niitä. Jauheen liike rumpusekoittimessa on esitetty kuvassa 5. Jos pyörimisnopeus on liian suuri, materiaali liimautuu sekoittimen seiniin keskipakoisvoiman takia, eikä sekoitu. Liian alhainen nopeus taas aiheuttaa riittämättömän kerroksen laajenemisen ja pienen leikkausvoiman sekoittamiseen, jolloin sekoitustuloksesta tulee myös huono (Twitchell, 2018).



Kuva 4. Erilaisia rumpusekoittimia (Twitchell, 2018).



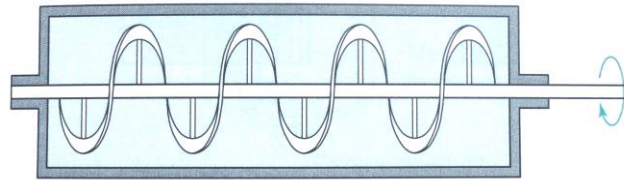
Kuva 5. Jauheen liike rumpusekoittimen pyöriessä (Twitchell, 2018).

Rumpusekoittimet ovat yleisesti käytettyjä vapaasti valuvien jauheiden ja rakeiden sekoittamisessa, erityisesti rakeiden ja apuaineiden sekoituksessa ennen tabletointia. Rumpusekoittimet eivät sovellu huonosti valuville tai koheeseille jauheille, koska sekoitusmekanismi ei riko aggregaatteja kuten high shear. Myös materiaali, jossa on leveä partikkelikokojakauma, tuottaa usein ongelmia rumpusekoittimessa segregoitumalla. (Twitchell, 2018)

3.2 Agitator-sekoittimet

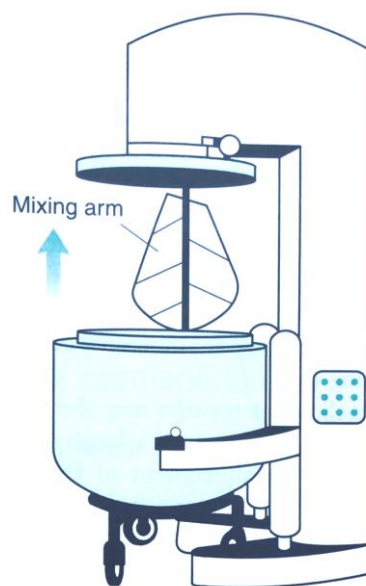
Agitator-sekoittimissa terä tai mela liikkuu säiliössä olevan jauheseoksen läpi liikuttaen sitä, mutta itse säiliö pysyy paikallaan (Dhodapkar et al, 2016). Sekoituksen päämekanismi on massan siirto eli konvektio. Lääketeollisuudessa käytettyjä agitator-sekoittimia ovat esimerkiksi ribbon- ja planetaari-sekoittimet (Kahela, 1997).

Ribbon-sekoittimen säiliö on vaaka- tai pystysuorassa oleva sylinteri ja sen keskellä on pyörivä akseli, jossa on pyörteisiä teriä. Kuvassa 6 on esitetty vaakasuora ribbon-sekoitin. Kun akseli pyörii, terät liikuttavat sekoitettavaa materiaalia (Dhodapkar et al, 2016). Sekoittimen huonoja puolia on se, että helposti syntyy kuolleita kulmia, joissa sekoittumista ei tapahdu ja se, että terien pyörimisen aiheuttama leikkausvoima on yleensä liian tehoton rikkomaan aggregaatteja. Ribbon-sekoittimet sopivat kuitenkin rumpusekoittimia paremmin huonosti virtaaville materiaaleille sekä aiheuttavat vähemmän segregatiota (Twitchell, 2018).



Kuva 6. Vaakasuora ribbon-sekoitin (Twitchell, 2018).

Planetaari-sekoittimissa on sekoituskulho, jossa sekoitusterä pyörii pitkin kulhon reunoja. Sekoitusterä on kiinni sekoitusakselissa, joka pyörii myös. Täytön ja tyhjennyksen ajaksi sekoituskulho lasketaan alas niin kuin kuvassa 7 olevassa planetaari-sekoittimessa. (Twitchell, 2018)



Kuva 7. Planetaari-sekoitin (Twitchell, 2018).

4 RAKEISTUS

Lääkeaineen ollessa hygroskooppista tai huonosti puristuvaa ei suorapuristus onnistu, vaan materiaali pitää ensin rakeistaa, jotta tablettien puristaminen materiaalista olisi mahdollista (Jivraj et al., 2000). Rakeistuksessa pienet jauhepartikkelit sitoutuvat toisiinsa muodostaen suuria agglomeraatteja, joita kutsutaan rakeiksi. Tablettien valmistuksessa käytettävät rakeet ovat tyypillisesti halkaisijaltaan 0,2–0,5 millimetriä, kun sellaisenaan annosmuotona käytettävät rakeet ovat yleensä 1–4 millimetriä. Rakeistuksessa pitää saada riittävän vahvoja sidoksia jauhepartikkeleiden välille, etteivät rakeet hajoaisi rakeistusta seuraavissa käsittelyprosesseissa (Aulton, 2018). Usein rakeista puristettavat tabletit ovatkin mekaanisesti kestävämpiä kuin

suorapuristetut, mikä on hyvä asia, kunhan lääkeaine pääsee kuitenkin vapautumaan elimistössä halutussa ajassa (Jivraj et al., 2000).

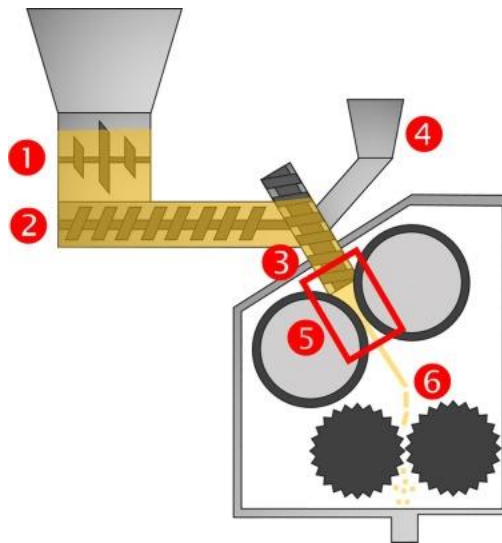
Rakeistus parantaa materiaalin homogeenisuutta, valuvuutta ja vähentää tarttuvuutta, koska rakeistus kasvattaa toiminnallista partikkelikokoa (Jivraj et al., 2000; Kleinebudde, 2004). Jos saadut rakeet ovat tasakokoisia ja -koosteisia, on segregatio vähäisempää kuin jauheseoksilla. Tämä helpottaa erityisesti erätoimista valmistusta, jossa välituotteita joudutaan varastoimaan ja mahdollisesti myös kuljettamaan. Toksiset lääkeaineet suositellaan rakeistettavan, sillä rakeistus vähentää lääkeaineen pölyämistä (Jivraj et al., 2000).

Rakeistustekniikat jaetaan yleensä kuiva- ja märkärakeistukseen. Kuivarakeistusmenetelmänä tablettien valmistuksessa käytetään rullapuristusta, jossa rakeet muodostetaan puristavan voiman avulla (Juslin, 1997). Kuivarakeistusmenetelmässä ei tarvita nesteitä eikä niin ollen kuivatustakaan, joten se sopii myös kosteus- ja lämpöherkille lääkeaineille (Kleinebudde, 2004; Teng, Qiu, & Wen, 2009). Märkärakeistus on kuitenkin yleisempää, sillä kuivarakeistuksen jälkeen tablettien puristaminen materiaalista on usein ongelmallista johtuen suurten puristusvoimien aiheuttamasta materiaalin väsymisestä. Kuivarakeistuksessa tarvitaan myös enemmän apuaineita, jolloin tablettiin ei mahdu niin paljon itse lääkeainetta (Thapa, Choi, Kim, & Jeong, 2019; Toson et al., 2019). Märkärakeistuksessa rakeet muodostetaan partikkelit toisiinsa sitovan rakeistusnesteen avulla. Yleisimpiä tavallisten tablettien valmistuksessa käytettäviä märkärakeistusmenetelmiä ovat leijupeti ja high-shear. Rakeiden valmistukseen käytetty menetelmä vaikuttaa rakeiden rakenteeseen ja ominaisuuksiin (Aulton, 2018).

4.1 Rullapuristus

Lääkevalmistuksen rullapuristuksessa jauheseos pakotetaan kahden vastakkaisiin suuntiin pyörivän rullan väliin, jotka puristavat materiaalin tiiviiksi levyksi tai jatkuvatoimisessa lääkevalmistuksessa nauhaksi (Omar, Al-Asady, & Salman, 2019; Teng et al., 2009). Levyn muotoon vaikuttaa rullien pinta, joka voi olla muun muassa uurrettu, sileä tai aaltomainen. Kaksi jälkimmäistä ovat yleisimpiä lääketeollisuudessa. Sileiden rullien etuna on tarttumisen väheneminen, joka vähentää liukuaineen tarvetta. Aaltomainen pinta on hyvä, jos materiaali tarvitsee tasaisen valumisen takaamiseksi suuremman tarttumapinta-alan (Teng et al., 2009). Rullat voivat olla toisiinsa nähden vaakasuorassa, vinossa tai pystysuorassa (Kleinebudde, 2004). Eniten käytetään vaakatasoon sijoitettuja rullia (Teng et al., 2009). Puristimien jälkeen on murskain, joka hienontaa levyn

rakeiksi, joista sitten esimerkiksi seulomalla erotetaan halutun kokoiset rakeet (Aulton, 2018). Kuvassa 8 on esitetty rullapuristuslaitteisto.



Kuva 8. Lääkerakeiden valmistukseen tarkoitettu rullapuristuslaitteisto, jossa numerot 1-4 kuvaavat syöttöjärjestelmää, 5 on puristavat rullat ja 6 murskain (Toson et al., 2019).

Jauheseos syötetään rullapuristimeen joko painovoimaisesti tai ruuvien avulla. Huonosti valuville jauheseoksille tarvitaan usein ruuvisyötintä, joka pakottaa materiaalin puristimille pyörimisensä. Ruuvi voi olla eri asennoissa suhteessa puristimiin ja niitä on erimallisia. Esimerkiksi kevyille, pölyäville ja ilmaa sitoville jauheille kannattaa valita vertikaalinen ja alaspäin kapeneva ruuvi, joka syöttötilavuutta pienentämällä parantaa ilman poistumista ja jauheseoksen esipuristumista. Kapenevien ruuvien ongelma on kuitenkin tukosherkkyys, erityisesti hyvin puristuvilla jauheseoksilla. Syötössä on mahdollista käyttää apuna myös useampaa ruuvia, kuten kuvan 8 laitteistossa (Teng et al., 2009)

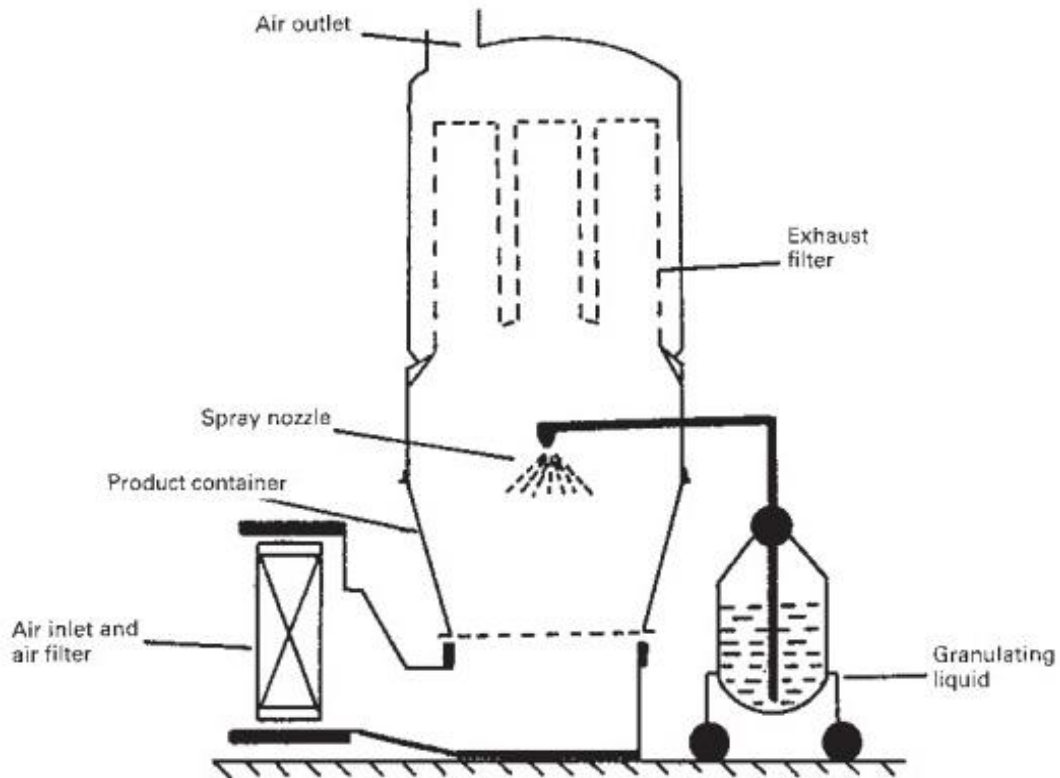
Rullapuristuksessa ongelmana on, että sivutuotteena syntyy paljon hienojakoista jauhetta, koska osa jauheseoksesta valuu puristimen läpi puristumatta johtuen jauhemassan epätasaisesta valumisesta ja jauhepartikkelien liukumisesta sekä rullien pinnalla että toistensa suhteen (Hwang, Kim, Nguyen, Cho, & Park, 2019; Kleinebudde, 2004). Muodostunut levy voi olla myös niin haurasta, että se alkaa hajota hiutaleiksi heti puristimista tullessaan, vaikkei se ole toivottavaa. Tällöin ei välttämättä tarvita murskainta vaan pelkkä seulonta voi riittää halutun kokoisten rakeiden saamiseksi, joskin näin saadut rakeet ovat usein hyvin hauraita (Aulton 2018). Myös murskauksessa rakeiden lisäksi muodostuu aina jauhetta. Hienojakoinen jauhe voidaan kierrättää uudelleen puristimille, jos on tutkittu, ettei se vaikuta liiaksi materiaalin homogeenisuuteen (Omar et al., 2019). Bultmann (2002) tuli tutkimuksessaan siihen tulokseen, että uudelleenkierrätys prosessin aikana on järkevää kerran

tai enintään kaksi kertaa. Sen lisäksi, että uudelleenkierrätys voi huonontaa tuotteen homogeenisuutta, se voi vaikuttaa tabletin murskauslujuuteen sekä puristuvuuteen ja se lisää jauheen läpikulku-aikaa prosessissa (Bultmann, 2002; Kleinebudde, 2004).

Rullapuristuksessa lääke- ja apuaineiden seokselta vaaditaan hyvät puristumis- ja sitoutumisominaisuudet, jotta rakeet saadaan tehtyä pelkästään puristuksen voimalla. Märkärakeistukseen verrattuna rullapuristus kuitenkin vaatii vähemmän aikaa, energiaa ja raaka-aineita, jolloin säästetään myös rahaa. Myös investointikustannukset ovat alhaiset, koska tarvittavat laitteet ovat kohtalaisen yksinkertaisia ja helposti skaalattavia (Aulton, 2018). Rullapuristus soveltuu hyvin niin erä- kuin jatkuvatoimiseenkin tabletin valmistukseen. Jatkuvatoimisessa valmistuksessa tuotantomäärää on helppo säädellä tuotantonopeutta muuttamalla ja suuriakin tuotantomääriä voidaan valmistaa kohtuullisen pienellä ja helposti automatisoitavalla laitteistolla (Kleinebudde, 2004).

4.2 Leijupeti

Leijupetirakeistuksessa jauheseosta leijutetaan alhaalta päin tulevan ilmavirran avulla ja materiaali rakeistetaan rakeistusnestettä suihkuttamalla, kuten kuvassa 9. Rakeistusneste voidaan suihkuttaa ylhäältä, alhaalta tai leijukerroksen sisään. Leijupetiä käytettäessä sekoitinta ei tarvita erikseen, vaan jauheet voidaan sekoittaa leijupedillä ennen rakeistusta (Hansuld & Briens, 2014). Se on tehokas sekoitusmenetelmä, jossa jauheet sekoittuvat puhallettavan ilmavirran avulla. Kun sekoitus on tehty, aletaan suihkuttaa leijuvaan jauheseokseen rakeistusnestettä ruiskusuuttimesta tai -suuttimista. Rakeistusneste tarttuu jauhepartikkeleihin ja saa aikaan niiden yhteen liittymisen partikkeleiden törmätessä toisiinsa, jolloin rakeet syntyvät asteittain (Aulton, 2018). Leijuttavaa ilmaa kuumennetaan niin, että rakeistusnesteen liuotin höyrystyy ja poistuu laitteesta suodattimella varustetun poistoaukon kautta (Juslin, 1997). Rakeistusnesteen sumutus lopetetaan, kun rakeet ovat halutun kokoisia, yleensä 150–600 µm, ja syntyneiden rakeiden annetaan vielä kuivua lämpimässä ilmavirrassa (Aulton, 2018).



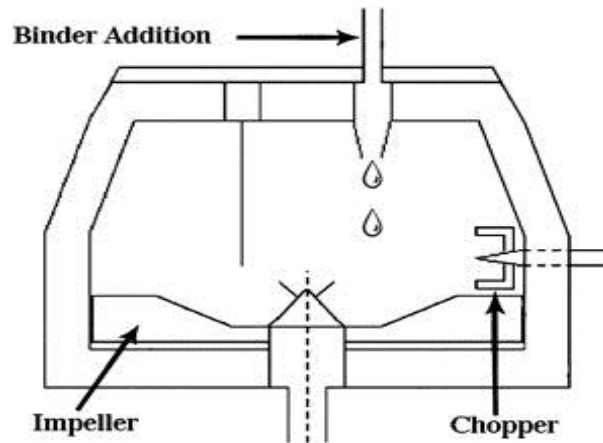
Kuva 9. Rakeistuksessa käytettävä leijupetilaitteisto (Vinensia, 2019).

Leijupedin etuja ovat, että samalla laitteella saadaan suoritettua sekoitus, rakeistus ja kuivaus, jolloin säästetään aikaa ja rahaa sekä hävikkiä syntyy vähemmän. Lisäksi saaduista huokoisista rakeista lääkeaineet vapautuvat yleensä hyvin elimistössä. Etuna on myös menetelmän soveltuvuus erinomaisesti haitallisille ja myrkyllisille aineille, koska rakeiden valmistus voidaan suorittaa täysin suljetussa tilassa (Juslin, 1997). Leijupeti on kuitenkin kallis investointi, jonka prosessiparametrien optimointi vaatii paljon kehitystyötä ja jokainen formulaatio- tai prosessimuuttujan muutos vaatii uudelleen ohjelmointia. High shear -rakeistamisessa kehitystyö ei ole yhtä laajaa, sillä siinä on vähemmän toimintaparametreja ja niiden yhteisvaikutusta. Leijupetiä voidaan käyttää sekä jatkuva-että erätoimiseen lääkevalmistukseen (Aulton, 2018).

4.3 High shear

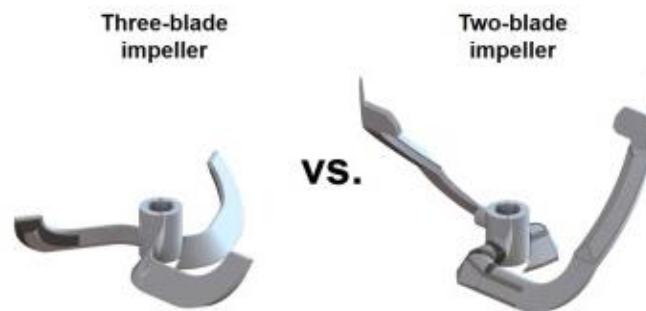
High shear eli high speed -sekoitinrakeistin, kuvassa 10, koostuu sekoituskulhosta, sideaineen lisäysjärjestelmästä, hakkurista ja juoksupyörästä, jossa sekoitinsiivekkeet ovat kiinni (Aulton, 2018). High shear -rakeistusmenetelmässä jauheeseen kohdistetaan erittäin suuret leikkausvoimat sekoitinsiivekkeiden avulla ja rakeistusneste lisätään hienona sumuna, jolloin rakeet alkavat muodostua (Juslin 1997). High shear -rakeistuksessakaan leijupedin tapaan ei tarvita erillistä sekoitinta vaan jauheita sekoitetaan ensin muutaman minuutin ajan sekoitinsiivekkeiden avulla ennen rakeistusnesteen lisäystä. Sekoitinsiivekkeiden lisäksi laitteessa on erittäin nopeasti pyörivä

hakkuri, joka kytketään päälle rakeistusnesteen lisäyksen jälkeen. Sen tehtävänä on hajottaa kasaumia ja liian isoja agglomeraatteja (Chitu, Oulahna, & Hemati, 2011). Rakeistusneste kostuttaa massan sekoitinsiivekkeiden huolehtiessa sen tasaisesta jakautumisesta jauhekerrokseen ja rakeet muodostuvat vähitellen sekoituksen avulla (Thapa et al., 2019; Veronica, Goh, Kang, Liew, & Heng, 2018). Saadut rakeet kuivataan yleensä leijupetikuivaajalla (Juslin, 1997). High shear -rakeistus on perinteisesti erätoimista, mutta sitä on kehitetty myös jatkuvatoimiseen valmistukseen soveltuvaksi (Meng et al., 2019).



Kuva 10. High shear -sekoitinrakeistin (Chitu et al., 2011).

Saatavien rakeiden ominaisuuksiin vaikuttaa suuresti juoksupyörän ja hakkurin muoto, koko sekä nopeus. Myös sekoitusastianä käytettävän kulhon geometrialla, materiaalilla ja täyttöasteella on vaikutusta (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017). High shear -laitteen kulho on yleensä korkealaatuista kiiltävää ruostumatonta terästä ja niitä on saatavana 1–1250 litran vetoisina (Aulton, 2018). Kulhoja voidaan valmistaa myös esimerkiksi lasista tai muovista. Täyttöaste on yleensä 50–70 %, sillä tätä suurempi täyttöaste voi johtaa riittämättömään sekoitukseen ja rakeistukseen (Suresh et al., 2017). Kulhon pohjalla pyörii vaakatasossa juoksupyörä, jossa on perinteisesti kolme sekoitinsiivekettä (Aulton, 2018). Börner kumppaneineen (2016) on kehittänyt kuvan 11 mukaista uutta juoksupyörän rakennetta, jossa on vain kaksi sekoitinsiivekettä pitkänomaisilla sivusiivillä ja pienempi pyörimisnopeus. Tämä olisi ratkaisu perinteisessä laitetypissä esiintyvään lämpörasitukseen ja rakeiden murtumiseen, joka estää rakeiden kasvun (Börner, Michaelis, Siegmann, Radeke, & Schmidt, 2016). Myös hakkurissa on yleensä kolme siivekettä. Sen pyörimissuunta voi olla horisontaalinen tai vertikaalinen (Aulton 2018). Juoksupyörä voi pyöriä 60–800 rpm ja hakkuri 500–3500 rpm (Hansuld & Briens, 2014).

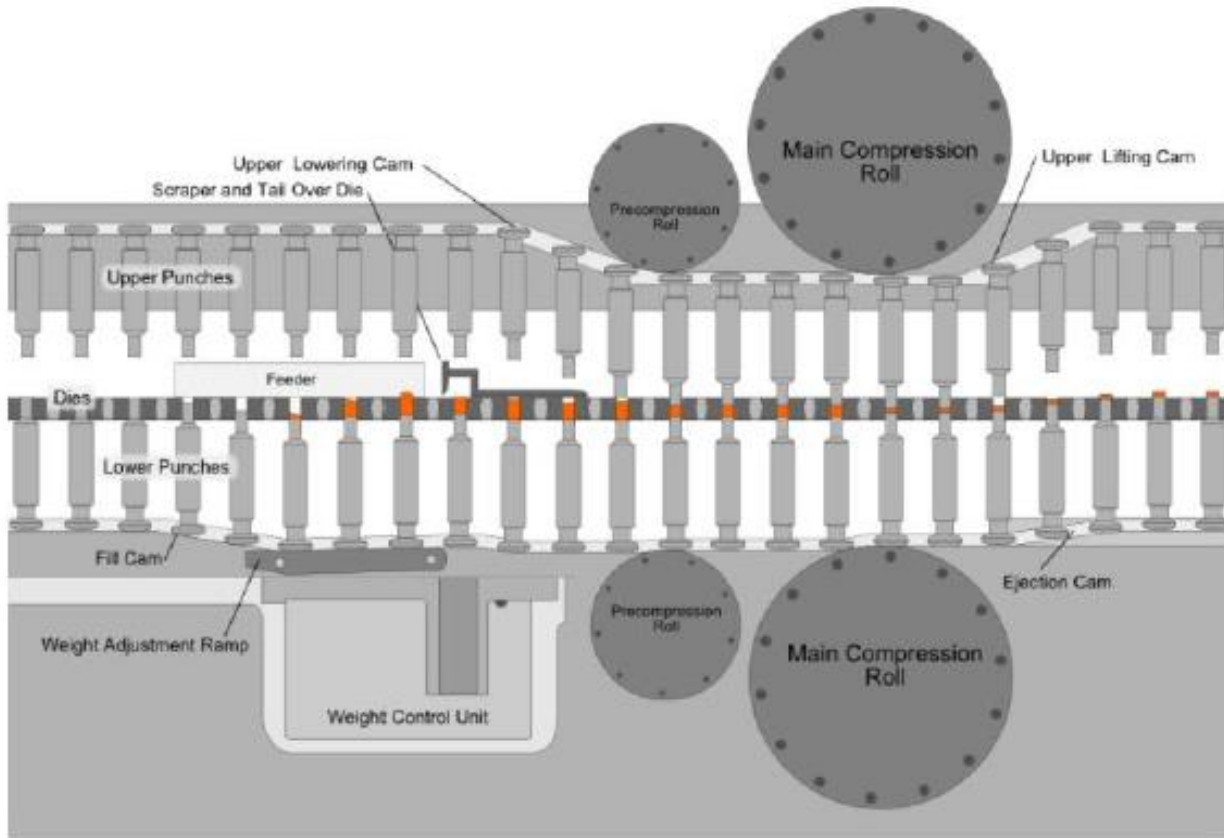


Kuva 11. Vasemmalla on perinteinen kolmen sekoitinsiivekkeen juoksupyörä ja oikealla Börnerin kumppaneineen kehittämä uuden mallinen kahden siivekkeen juoksupyörä (Börner et al., 2016).

High shear -rakeistus on yleisimmin käytetty menetelmä lääketeollisuudessa. Sen suosio perustuu siihen, että sillä saadaan lyhyellä rakeistusajalla säännöllisen muotoisia, lujia ja korkean tiheyden omaavia rakeita, joita on helppo puristaa tableteiksi sekä tarvittaessa kuljettaa tai varastoida (Börner et al., 2016; Thapa et al., 2019). High shear -rakeistuksessa tarvitaan vähemmän rakeistusnestettä kuin leijupetirakeistuksessa, jolloin lyhyempi kuivausaikakin riittää (Suresh et al., 2017). Tavanomaisesti rakeistusprosessin kesto voidaan laskea minuuteissa sisältäen sekä sekoituksen että rakeistuksen. High shear -rakeistimen käyttöönotto on kuitenkin hidasta, koska laite pitää optimoida tarkasti halutun tuloksen saamiseksi (Aulton, 2018; Juslin 1997). Prosessikontrollin pitää olla hyvä, sillä formulaatio voi nopeasti edetä alirakeistuksesta ylrakeistukseen. Jo pienetkin muutokset raaka-aineena käytettävän jauheseoksen koostumuksessa tai prosessiolosuhteissa vaikuttavat prosessiin (Hansuld & Briens, 2014). Huonoina puolina ovat myös hauraiden hiukkasten mekaaninen hajoaminen suurten leikkausvoimien takia ja lämpöherkkien materiaalien kemiallinen hajoaminen suurten sekoitusnopeuksien aiheuttamissa korkeissa lämpötiloissa (Suresh et al., 2017).

5 TABLETOINTI

Lääketeollisuudessa tablettien puristamiseen käytetään rotaatiopuristinta, kuvassa 12, joka koostuu syöttölaitteesta, muottipöydästä sekä ala- ja yläpainimista (Juslin, 1997). Rotaatiopuristimella voidaan tuottaa jopa yli miljoona tablettia tunnissa (Dühlmeier, Özcoban, & Leopold, 2019). Tabletoitava materiaali voi olla sekoitettua jauheseosta, jolloin kyseessä on suorapuristus, tai rakeistettua jauheseosta (Juslin, 1997). Tabletin puristaminen voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen, jotka ovat muotin täyttö, tabletin muodostuminen ja tabletin poisto (Alderborn & Frenning, 2018).



Kuva 12. Rotaatiopuristin (Vitexpharma, 2019).

Tabletoinnin kannalta merkittäviä ominaisuuksia puristettavalle materiaalille ovat valuvuus ja koheesiivisuus, homogeenisuus ja segregatiotaipumus, puristus- ja tiivistymisominaisuudet sekä kitka- ja tarttuvuusominaisuudet. Näihin puristettavan materiaalin ominaisuuksiin voidaan vaikuttaa apuainevalinnoilla, mutta myös hiukkaskoon pienentämisellä tai suurentamisella ja jauheen sekoittamisella tai kuivauksella. Yleisin käytetty muokkaustapa on lääkeaineen rakeistus apuaineiden kanssa ennen tabletointia (Alderborn & Frenning, 2018).

5.1 Muotin täyttö

Rotaatiopuristimessa tablettimuotit sijaitsevat vaakatasossa olevassa pyörivässä muottipöydässä, jonka yläpuolella on tabletoitavan materiaalin täyttämä paikallaan pysyvä syöttölaite tai useampia syöttölaitteita. Kun tablettimuotti tulee syöttösuppilon kohdalle, tabletoitava materiaali valuu muottiin. Syöttö voi tapahtua painovoiman tai pakkosyöttölaitteen avulla, joka auttaa valumisongelmissa ja parantaa syötön toistettavuutta (Alderborn & Frenning, 2018; Juslin, 1997). Lopuksi kaavin pyyhkii ylimääräisen jauheen pois muottipöydältä (Dühlmeier et al., 2019).

Muotin täytön onnistuminen on välttämätöntä tablettien laadulle. Rotaatiopuristimessa puristusvoima säädetään tietylle muotin täyttöasteelle ja jos täyttöaste vaihtelee tabletoinnin aikana,

muuttuvat myös tablettien tiheys, paino, koko, mekaaninen lujuus, huokoisuus ja hajoamisominaisuudet. Muotin täytön kannalta tärkeää on materiaalin riittävä valuminen sekä syötettävän materiaalin homogeenisuus. Jos materiaali on huonosti valuvaa ja muotti ei täyty kunnolla, tabletista ei tule kokonainen. Jos taas syötettävä materiaali on epähomogeenista, esimerkiksi segregoitumisen tai bulkkitiheyden vaihteluiden takia, puristettavat tabletit poikkeavat toisistaan sekä painoltaan että koostumukseltaan. Siksi nämä asiat on huomioitava muotin täyttöä formuloitaessa. (Dühlmeier et al., 2019)

5.2 Tabletin muodostuminen

Tablettimuotti on suljettu alapäästä alapainimella ja kun täyttö on suoritettu, yläpään sulkee yläpainin. Tabletti muodostuu vertikaalisesti liikkuvien ala- ja yläpainimen välissä, kun painimet lähentyvät toisiaan puristaen materiaalia välissään. Puristus jatkuu, kunnes määritelty voima on saavutettu. (Alderborn & Frenning, 2018)

Ala- ja yläpainimen liike pakottaa jauhe- tai raeseoksen hiukkaset järjestyään uudelleen. Ensimmäiseksi ne täyttävät tyhjätilat, jotka ovat suurempia tai yhtä suuria kuin itse hiukkaset. Kun hiukkaset eivät enää mittojensa puitteissa pysty järjestyään uudelleen, ne puristuvat toisiaan vasten muotoutuen joustavasti eli elastisesti yrittäen täyttää pienimmätkin hiukkasten väliset tyhjätilat joustamalla muodostaan. Jos puristus jatkuu ja materiaalin elastinen raja ylitetään, hiukkaset alkavat muotoutua plastisesti tai fragmentoituen tai kummallakin tavalla. Plastinen muotoutuminen vie hiukkaset lähemmäksi toisiaan kuin elastinen muotoutuminen, jolloin hiukkasten välinen kosketuspinta-ala kasvaa ja syntyy uusia, vahvempia sidoksia. Fragmentoitumisessa hiukkaset hajoavat pienemmiksi osiksi, jolloin syntyy uusia sitoutumispintoja ja sidosten määrä lisääntyy. Se, millaista muotoutumista tapahtuu, riippuu materiaalin ominaisuuksista, puristusnopeudesta ja -paineesta sekä hiukkaskoosta. (Jivraj et al., 2000)

5.3 Tabletin poisto

Kun puristus on suoritettu, yläpainin nousee vapauttaen muotin yläpään. Tabletin poistamiseksi muotista alapainin nousee ylöspäin aina muotin yläreunaan asti. Sen jälkeen muotista vapautunut tabletti poistetaan muottipöydältä ja alapainin painuu taas alas vastaanottamaan uuden materiaalien seuraavaa tabletin puristusta varten. (Alderborn & Frenning, 2018)

Yläpainimen noustessa materiaali laajenee aina jonkin verran ylöspäin ja saattaa seurata paininta jonkin matkaa. Jos tabletointi on onnistunut, tiivistymisaste säilyy kuitenkin jotakuinkin ennallaan

puristuksen lakatessa (Juslin, 1997). Tällöin materiaali on oikeassa suhteessa muotoutunut plastisesti ja fragmentoituen (Jivraj et al., 2000). Jos taas muotoutuminen on ollut pääasiassa elastista, tablettia koossa pitävät sidokset eivät kestä vaan se voi johtaa esimerkiksi tabletin liistottumiseen tai kansimuodostukseen (Juslin, 1997). Tabletteja koossapitäviä voimia ovat kiinteät sillat, pinta- ja kapillaarivoimat, sideainesillat, elektrostaattiset ja molekyylien väliset voimat sekä lukkiutuminen (Alderborn & Frenning, 2018; Juslin, 1997).

6 TABLETTIEN APUAINEET

Lääkevalmisteet sisältävät lääkeaineiden lisäksi erilaisia apuaineita, jotta helposti annettavan lääkemuodon valmistus olisi mahdollista. Apuaineilla voidaan myös esimerkiksi parantaa lääkevalmisteen säilyvyyttä ja makua sekä muokata lääkeaineen liukenemistä ja imeytymistä elimistössä (Makkonen, 2012). Tabletin valmistuksen kannalta on merkittävää, että käytettävät apuaineet ovat hyvin valuvia, puristuvia, suuren bulkkitiheyden omaavia sekä segregatio-ongelmien minimoimiseksi lääke- ja apuaineiden hiukkaskokojakaumat olisivat mahdollisimman samankaltaiset. Koska jo pienetkin poikkeamat materiaalissa valmistuksen aikana voivat johtaa isoihin laatueroihin tabletissa, on ehdottoman tärkeää, että apuaineet ovat tasalaatuisia erästä toiseen. Käytettävä apuaine ei saa kiihdyttää lääkeaineen tai muiden apuaineiden hajoamista, eikä hajota itse valmiissa tabletissa säilytyksen aikaisissa olosuhteissa (Jivraj et al., 2000).

Farmaseuttisen apuaineen on täytettävä lakisääteiset vaatimukset, jotka koskevat sen identiteettiä, laatua sekä puhtautta (Thoorens, Krier, Leclercq, Carlin, & Evrard, 2014) Sen turvallisuus arvioidaan lääkevalmisteen myyntilupahakemuksen osana (Makkonen, 2012). Apuaineita tutkitaan ja kehitetään jatkuvasti, jotta löydettäisiin yhä tehokkaampia ja haitattomampia yhdisteitä (Juslin, 1997). Yleisimmin käytettyjä apuaineita tableteissa ovat täyte-, liuku-, side- ja hajotusaineet, joista esimerkkejä on koottu taulukkoon 1. Apuaineiden luokittelu ole yksiselitteistä, vaan sama apuaine voi toimia monella tapaa. Esimerkiksi selluloosa voi toimia täyte-, side- ja hajotusaineena (Alderborn & Frenning, 2018). Tableteissa voidaan käyttää myös muita apuaineita tarpeen mukaan, esimerkiksi kosteudensäätö-, hydrofilisointi-, väri- ja makuaineita (Alderborn & Frenning, 2018; Juslin, 1997).

Taulukko 1. Yleisimmät apuainetyypit ja tavallisissa tableteissa käytettäviä esimerkkiaineita (mukailtu Alderborn & Frenning, 2018).

Apuainetyyppi	Esimerkkiaineet
Täyteaine	Laktoosi, selluloosa, kalsiumvetyfosfaatti
Sideaineet	Liivate, sakkaroosi, tärkkelys, selluloosa, selluloosan johdannaiset, polyvinyylipyrrolidoni
Liukuaineet	Polyeteeniglykoli, tärkkelys, talkki, piioksidi, steariinihappo, magnesiumstearaatti, parafiini
Hajotusaineet	Tärkkelys, selluloosa, krosprovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, natriumkroskarmelloosi

6.1 Täyteaineet

Täyteaineita käytetään nimensä mukaisesti täyttämään tabletit, jotta saadaan jauheseoksen bulkkitulavuus ja paino riittävän suuriksi käsittelyn ja valmistuksen kannalta. Yleensä tabletti painaa vähintään 50 milligrammaa ja jos lääkeainemäärä tablettia kohden on riittävän iso, täyteaineita ei välttämättä tarvita. Täyteaineet ovat tarpeen erityisesti voimakkailla lääkeaineilla, joita tarvitaan tablettia kohden vain vähän. Pääasiassa täyteaineet ovat hiilihydraatteja, mutta myös epäorgaanisia suoloja, esimerkiksi kalsiumvetyfosfaattia, käytetään. (Alderborn & Frenning, 2018)

Laktoosi on yleisimmin käytetty täyteaine. Sen etuja ovat veteen liukeneminen, miellyttävä maku, hyvä puristuvuus ja se, ettei se ole hygroskooppista tai kovin reaktiivista (Alderborn & Frenning, 2018). Laktoosia on saatavana monenlaisina laatuina: sekä kiteisenä että amorfisena ja eri hiukkaskokojakaumalla sekä bulkkitiheydellä. Formulaatioon kulloinkin sopiva laktoosi valitaan valuvuuden ja lääkeaineen hiukkaskokojakauman perusteella (Teng et al., 2009). Amorfista muotoa käytetään pääasiassa tablettien suorapuristuksessa, koska se puristuu paremmin ja liukenee nopeammin kuin kiteinen laktoosi. Laktoosi sopii yhteen useimpien lääkeaineiden kanssa, mutta jos sitä käytetään ainoana täyteaineena niin tableteista voi tulla liian kovia ja huonosti hajoavia (Juslin, 1997). Laktoosin haittana on myös se, että kaikista herkimvät laktoosi-intolerantit voivat saada vatsavaivoja jo hyvin pienistä laktoosipitoisuuksista (Mustajoki, 2019).

6.2 Sideaineet

Sideaineilla parannetaan tablettien ja rakeiden ainesosien sidoksia, jotta rakeiden ja tablettien lujuudesta, tiheydestä ja hiukkaskokojakaumasta saadaan vaadittu (Teng et al., 2009). Sideaineita on kahdenlaisia: märkä- ja kuivasideaineita. Märkäsideaineet liuotetaan sopivaan liuottimeen ja lisätään jauheseokseen liuoksena. Niitä käytetään vain märkärakeistuksessa. Myös kuivasideaineita

voidaan käyttää märkärakeistuksessa, jolloin ne sekoitetaan kuivana jauheseokseen, joka sitten kostutetaan rakeistusnesteellä (Juslin, 1997). Kuivasideaineita käytetään myös suorapuristuksessa ja kuivarakeistuksessa, jolloin sideaine lisätään kuivana jauheisiin ja saatu jauheseos puristetaan. Sitä voidaan lisätä myös märkärakeistettuihin rakeisiin ennen tabletointia, jos mekaanisesti kestävä tabletin saaminen vaatii sitä. Kuivasideaineilla on oltava erityisen hyvät sitoutumisominaisuudet ja niiden pitoisuus formulaatiossa voi olla jopa 20 %, kun märkäsideainepitoisuus on yleensä kohtalaisen matala, 2–10 %. (Alderborn & Frenning, 2018).

Sideaineet ovat makromolekyylejä, jotka on saatu luonnosta, kehitetty luonnonmolekyyleistä tai täysin synteettisiä (Juslin, 1997). Perinteisiä märkärakeistuksessa käytettyjä sideaineita ovat liivate, sakkaroosi ja tärkkelys (Alderborn & Frenning, 2018). Nykyään käytetään märkä- ja kuivasideaineina pääasiassa polyvinyylipyrrolidonia ja selluloosan johdannaisia, esimerkiksi hydroksiopropyylimetyyliselluloosaa (Arndt & Kleinebudde, 2018; Morkhade, 2017).

6.3 Liukuaineet

Liukuaineilla parannetaan materiaalin valumista, vähennetään materiaalin ja muotin seinän välistä kitkaa sekä estetään materiaalin tarttuminen painimiin ja muotiin. Valmistusteknisistä syistä niiden käyttö on lähes välttämätöntä, vaikka ne huonontavat tablettien mekaanista lujuutta ja hidastavat tablettien hajoamista (Paul & Sun, 2018). Mekaaninen lujuus heikentyy, koska liukuaineet häiritsevät partikkelien sitoutumista puristuksen aikana ja hajoaminen hidastuu, koska hydrofobisina aineina ne hylkivät elimistön nesteitä (Osamura et al., 2018). Jotta haitat pysyisivät vähäisinä, liukuaineita pyritään käyttämään mahdollisimman pieninä pitoisuuksina, 1 % tai alle, ja ne lisätään jauheseokseen tai rakeisiin vasta juuri ennen tabletointia, jotta ne tarttuisivat vain kiteiden tai rakeiden pintaan (Juslin, 1997). Haittojen takia on myös pyritty etsimään hydrofiilisiä aineita, jotka toimisivat liukuaineina, kuten esimerkiksi polyeteeniglykoli (Alderborn & Frenning, 2018). Liukuaineet luokitellaan usein kolmeen ryhmään: rakeiden liukuaineet, muotin liukuaineet ja adheesionestoaineet (Juslin, 1997).

Rakeiden liukuaineilla parannetaan rakeiden tai jauheiden valumista, esimerkiksi tablettimuottiin (Juslin, 1997). Ne ovat välttämättömiä tablettien suorapuristuksessa, mutta niitä lisätään usein myös rakeisiin ennen tabletointia varmistamaan materiaalin riittävä valuvuus suurilla tuotantonopeuksilla (Alderborn & Frenning, 2018). Liukuaineen optimikonsentraatio riippuu tabletoitavasta materiaalista. Jos liukuainetta käytetään liikaa, huonontuu jauheiden tai rakeiden valuminen, koska ylimääräinen aine tukkii partikkelien välisen tilan vastustaen materiaalin vierimistä ja lisäten kitkaa.

Rakeiden liukuaineina käytetään sekä orgaanisia yhdisteitä, esimerkiksi hienojakoista maissitärkkelystä, että epäorgaanisia yhdisteitä, esimerkiksi talkkia (Juslin, 1997). Nykyaikana eniten käytetty yhdiste on kolloidinen piioksidi. Piioksidipartikkelit ovat hyvin pieniä ja ne parantavat valumista vähentämällä hiukkasten välistä kitkaa tarttumalla muiden hiukkasten pintoihin sekä liukastamalla ne (Alderborn & Frenning, 2018). Piioksidin tärkeä etu on se, että sitä voidaan käyttää hyvin pieninä pitoisuuksina, noin 0,2 %, kun esimerkiksi talkin pitoisuus on yleensä 1–2 % (Alderborn & Frenning, 2018; Juslin, 1997).

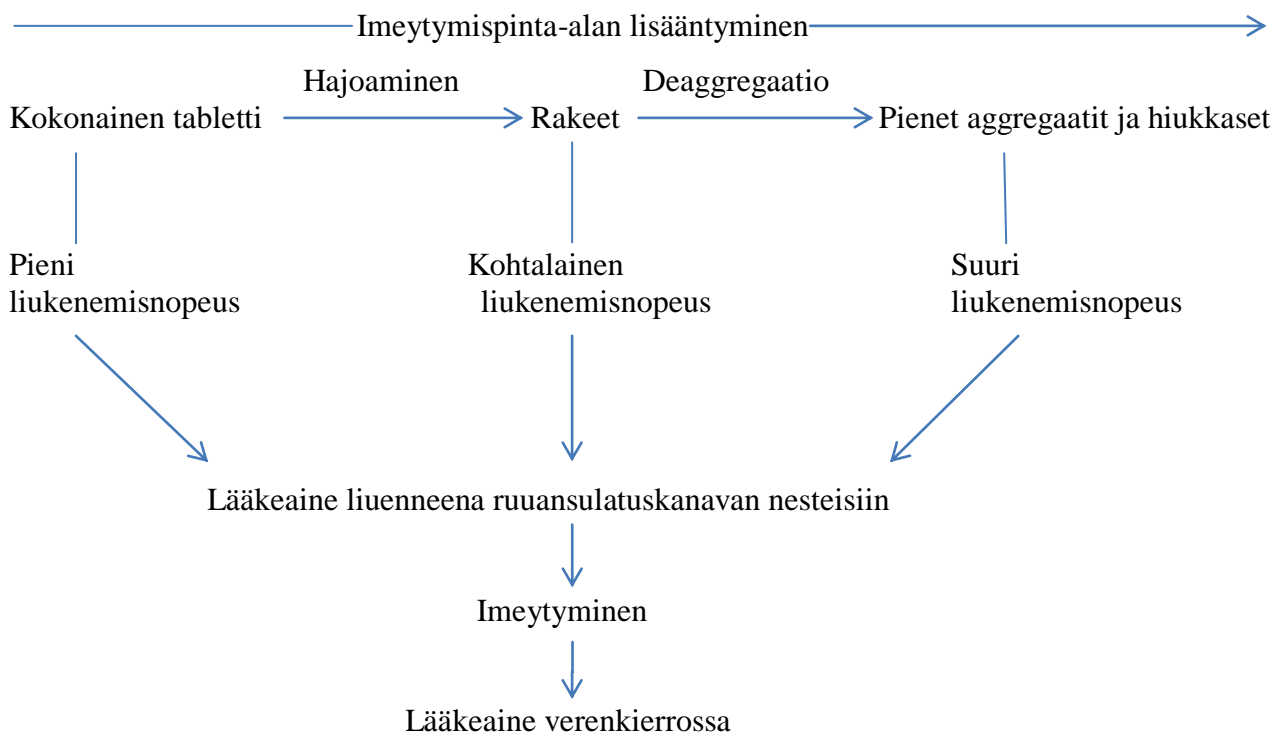
Muotin liukuaineita käytetään kitkan pienentämiseen puristettavan materiaalin tai tabletin ja muotin seinän väliltä (Paul & Sun, 2018). Muotin liukuaineilla vähennetään myös samalla metallipintojen kulumista (Sun, 2015). Muotin liukuaineet voidaan jakaa dipolaarisiin ja hydrodynaamisiin liukuaineisiin. Dipolaaristen liukuaineiden toiminta perustuu niiden kykyyn reagoida metallipinnan kanssa ja muodostaa monomolekulaarinen tai muutaman molekyylin paksuinen kalvo pinnalle, esimerkiksi steariinihappo reagoi metallipinnan oksidikerroksen kanssa muodostaen pinnalle ohuen kitkaa pienentävän saippuakalvon (Juslin, 1997). Steariinihappo ja sen suolat ovatkin tehokkaimpia dipolaarisia liukuaineina ja niistä käytetyin on magnesiumstearaatti (Alderborn & Frenning, 2018). Hydrodynaamiset liukuaineet tarttuvat metallipintaan fysikaalisin voimin muodostaen pinnalle kohtalaisen paksun kerroksen, joka pienentää kitkaa liukuainekerroksen leikkautumisella. Liukuainevaikutus on sitä parempi mitä suurempi liukuaineen viskositeetti on (Juslin, 1997). Hydrodynaamisia liukuaineita ovat useat hiilivedyt, rasva-alkoholit ja vahat, esimerkiksi parafiini (Alderborn & Frenning, 2018; Juslin, 1997)

Adheesionestoaineilla estetään tabletoitavan materiaalin tarttuminen metallipintoihin, lähinnä painimiin ja muotin seinään (Juslin, 1997). Tarttuminen aiheutuu puristettavan materiaalin kosteudesta sekä tabletoinnissa käytettävästä voimakkaasta puristuksesta, 5–50 kN/cm², ja on erityisen paha ongelma seoksilla, joiden sulamispiste on matala tai joista vapautuu kidevettä puristuksen aikana (Alderborn & Frenning, 2018). Tarttumista aiheuttavat myös metalliosien pintakorrosio ja muotit, joissa on merkki tai symboli. Adheesionestoaine on yleensä sama aine kuin rakeiden tai muotin liukuaine, esimerkiksi talkilla ja maissitärkkelyksellä on erinomaiset adheesionesto-ominaisuudet ja magnesiumstearaattilakin kohtalaiset (Juslin, 1997).

6.4 Hajotusaineet

Hajotusaineet saavat aikaan tablettimatriisin hajoamisen, kun se tulee kosketukseen vesipitoisten aineiden kanssa (Dühlmeier et al., 2019). Hajotusaineita käytetään nopeuttamaan tabletin

hajoamista ruuansulatuskanavassa, koska imeytyäkseen lääkeaineen tulee ensin vapautua tablettista ja liueta ruuansulatuskanavan nesteisiin. Jos hajotusaineet lisätään ennen rakeistusta, ne edistävät tabletin hajoamista hiukkasiksi, jolloin imeytymispinta-ala on suurimmillaan ja imeytyminen nopeimmillaan, niin kuin kuvassa 13 on esitetty. Joskus hajotusaineet lisätään vasta rakeistuksen jälkeen, jolloin ne auttavat tabletin hajoamista rakeiksi (Juslin, 1997). Tätä voidaan käyttää esimerkiksi silloin, kun lääkeaine on huonosti liukenevaa ja se on rakeistettu hyvin liukenevan täyteaineen ja sideaineen kanssa. Kun apuaineet liukenevat, lääkeaine vapautuu tablettista (Alderborn & Frenning, 2018).



Kuva 13. Tabletin liukeneminen elimistössä (mukailtu Alderborn & Frenning, 2018).

Perinteisiä hajotusaineita ovat erilaiset tärkkelykset, esimerkiksi peruna- ja maissitärkkelys, sekä mikrokiteinen selluloosa (Juslin, 1997; Alderborn & Frenning, 2018). Nykyään käytetään paljon niin kutsuttuja superhajotusaineita, joista yleisimmät ovat natriumtärkkelysglykolaatti, natriumkroskarmelloosi ja krosповidoni. Perinteisiin hajotusaineisiin verrattuna ne ovat tehokkaampia ja niitä voidaan siksi käyttää pienempinä pitoisuuksina, yleensä 2–5 %. Niiden haittana ovat kuitenkin kemialliset ja fysikaaliset yhteensopimattomuudet ja sen takia uusia, parempia hajotusaineita etsitään jatkuvasti (Daglio, Rodríguez, Prado, & Matulewicz, 2019).

7 APUAINEIDEN TARVE VALMISTUKSESSA

Tablettien apuaineiden tehtävänä on mahdollistaa tablettien valmistus ja laatuvaatimusten täyttyminen, mutta niitä tulee käyttää vain perustelluista syistä (Alderborn & Frenning, 2018). Jotta lääkeaineita voitaisiin puristaa koossapysyviksi tableteiksi ilman apuaineita, tulisi niiden kuulua kuutiolliseen kidejärjestelmään. Käytännössä lääkeaineet ovat yleensä orgaanisia yhdisteitä, eivätkä näin ollen kuulu vaadittuun kuutiolliseen kidejärjestelmään. Yleensä myöskään apuaineet eivät kuulu kuutiolliseen kidejärjestelmään, mutta ne muotoutuvat puristettaessa ja muodostavat lääkeaineen kanssa riittävän lujia sidoksia tabletin koossa pysymiseksi. Mekaanisten ominaisuuksien lisäksi tableteilla tulee olla biologisen hyötyosuuden takaavat ominaisuudet. Oikein valitut apuaineet takaavat tabletin nopean hajoamisen ruuansulatuskanavassa ja lääkeaineen vapautumisen tabletista oikeassa paikassa (Juslin, 1997).

Apuaineiden tarve riippuu valmistusmenetelmästä ja lääkeaineen ominaisuuksista. Taulukossa 2 ja 3 on kuvattu esimerkkitapaukset tablettien valmistuksesta suorapuristuksella ja märkärakeistuksella. Yksikköoperaationa sekoitus ei itsessään vaadi apuaineita, mutta sen avulla ne lisätään lääkeaineisiin. Rakeistuksen ja tabletoinnin apuainetarpeet on käsitelty tässä luvussa.

Taulukko 2. Suorapuristuksen yksikköoperaatiot suoritusjärjestyksessä (mukailtu Alderborn & Frenning, 2018).

Yksikköoperaatio	Esimerkkilaite	Lisättävät apuaineet
Sekoitus	High shear	Täyteaine, kuivasideaine, liukuaine, hajotusaine
Tabletointi	Rotaatiopuristin	

Taulukko 3. Rakeistuksen yksikköoperaatiot suoritusjärjestyksessä (mukailtu Alderborn & Frenning, 2018).

Yksikköoperaatio	Esimerkkilaite	Lisättävät apuaineet
Sekoitus	High shear	Täyteaine
Rakeistus	High shear, kuivaus leijupedillä	Märkäsideaine
Sekoitus	Rumpusekoitin	Kuivasideaine, liukuaine, hajotusaine
Tabletointi	Rotaatiopuristin	

7.1 Apuaineet rullapuristuksessa

Mekanismi, jolla rakeet muodostuvat rullapuristuksessa, ei ole täysin selvä. Teollinen rullapuristus perustuu lähinnä yrityksen ja erehdyksen tekniikkaan, koska päteviä malleja materiaalin käyttäytymisestä rullapuristuksen aikana ei ole. Sen takia apuaineiden tarvetta rullapuristuksessa ei voida teoreettisesti mallintaa vaan tarpeen sanelee käytäntö. Rullapuristuksen suurimmat ongelmat ovat sivutuotteena syntyvä hienojakoinen jauhe, työkovettuma, puristusvoiman vaihtelut ja materiaalin tarttuminen teloihin. Niihin kaikkiin voidaan vaikuttaa apuaineilla. (Kleinebudde, 2004)

Sideaineen käytöllä voidaan huomattavasti vähentää rullapuristuksessa sivutuotteena syntyvän hienojakoisen jauheen määrää, koska sideaine vahvistaa ja lisää puristuksessa syntyviä sidoksia. Tällöin saadaan pienennettyä arvokkaiden lääkeaineiden hävikkiä ja vähennettyä materiaalin kierrätyksestä koituvia ongelmia kuten tablettien epähomogeenisuutta ja materiaalin uudelleen puristamisen aiheuttamaa työkovettumaa (Kleinebudde, 2004). Myös liukuaineen käytöllä voidaan vähentää sivutuotteen määrää vähentämällä materiaalin tarttumista puristaviin rulliin ja aikaansaaden yhtenäisempää nauhaa tai ehyempiä levyjä (Mahmah, Adams, Omar, Gururajan, & Salman, 2019).

Työkovettuma tarkoittaa materiaalin väsymistä puristuksen aikana, joka on tyypillistä materiaalia uudelleen puristettaessa ja johtaa tablettien alhaiseen murtolujuuteen. Kun rullapuristuksessa materiaali puristetaan kertaalleen, se voi johtaa työkovettumaan ja aiheuttaa ongelmia tabletointivaiheessa. Työkovettuma on sitä voimakkaampaa, mitä suurempaa puristusvoimaa joudutaan käyttämään. Lisäksi suuri puristusvoima voi johtaa erittäin kuumiin ja värjäytyneisiin tai voimakkaasti säröileviin rakeisiin. Sen takia rullapuristuksessa rakeiden puristamista edesautetaan mieluummin lisäämällä sideainetta kuin puristavaa voimaa (Kleinebudde, 2004). Toisaalta Peter Kleinbudde (2004) esittää tutkimuksensa perusteella, että alhaisempi telojen paine johtaa yleensä pienempiin rakeisiin ja sideainemäärän lisääminen hidastaa lääkeaineen vapautumista, ellei käytettävä sideaine toimii myös hajotusaineena, kuten esimerkiksi mikrokiteinen selluloosa tai esigelanoitu maissitärkkelys. Vuonna 2018 Arndt ja Kleinebudde vertailivat eri sideaineita rullapuristuksessa ja totesivat rakeiden koon, hienojakoisen jauheen määrän sekä tabletin vetolujuuden, haurauden ja hajoamisajan vaihtelevan eri sideaineiden mukaan (Arndt & Kleinebudde, 2018). Sideainetyypin lisäksi rakeiden ominaisuuksiin vaikuttaa sideaineen määrä ja partikkelikoko (Teng et al., 2009).

Rakeistettavat materiaalit ovat usein huonosti valuvia, jonka takia niiden suorapuristaminen ei ole onnistunut. Rakeistettaessa jauheen valuvuutta joudutaan syötön onnistumiseksi parantamaan liukuaineilla, jotta materiaali saapuisi puristimelle mahdollisimman optimaalisesti ja telojen puristusvoiman vaihtelu saataisiin minimoitua (Kleinebudde, 2004). Liukuaineen käytön vaikutus rullapuristuksen sujuvuuteen ja tablettien laatuun on huomattava (Bultmann, 2002).

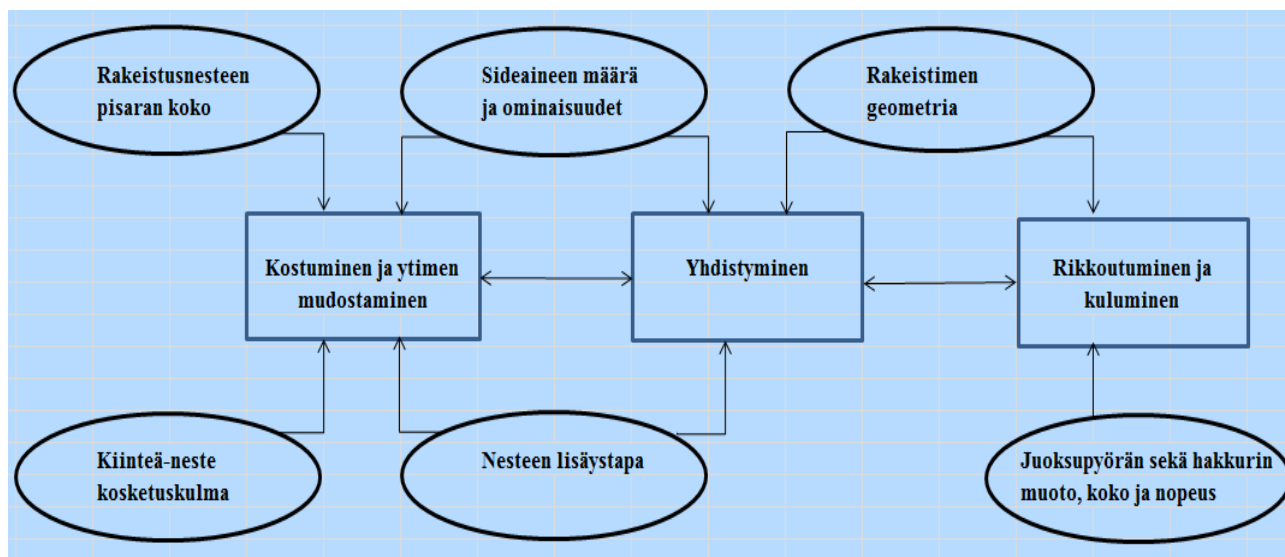
Yleisimmät apuaineet, joita tarvitaan rullapuristuksessa, ovat side- ja liukuaine (Kleinebudde, 2004). Sideaineen käyttö taas johtaa usein hajotusaineen tarpeeseen, jotta saavutetaan tyydyttävä hajoamisaika ja liukenemisnopeus. Jos lääkeaineen määrä on liian pieni rakeiden muodostamiseksi, on täyteaineen lisäys välttämätöntä. Täyteaineilla on vaikutusta myös rullapuristettavan jauheseoksen puristuvuuteen, valuvuuteen ja tiheyteen. Vaikka olisi mahdollista löytää riittävän valuva ja puristuva lääkeaine, joka voitaisiin rullapuristaa nauhaksi tai levyksi ilman apuaineiden käyttöä, se johtaisi huonosti hallittavaan rakeiden lujuteen ja kokoon. Sen takia lääketieteellisyys ei ole kiinnostunut jättämään apuaineiden käyttöä rullapuristuksessa (Teng et al., 2009).

7.2 Apuaineet märkärakeistuksessa

Märkärakeistus on menetelmä, jossa rakeet muodostetaan rakeistusnesteeseen avulla ja sideaineilla on keskeinen rooli siinä (Badawy, Menning, Gorko, & Gilbert, 2000; Suresh et al., 2017). Usein rakeistusneste sisältää liuotinta ja sideainetta, mutta myös pelkkää liuotinta voidaan käyttää (Morkhade, 2017). Jos rakeistusneste ei sisällä sideainetta, se on sekoitettu jauhemateriaaliin (Veronica et al., 2018). Märkärakeistusta ei voida suorittaa ilman sideainetta, sillä se pitää rakeet koossa, kun liuotin haihdutetaan pois, ja johtaa parantuneisiin tabletointiominaisuuksiin, kuten parempaan valuvuuteen ja puristuvuuteen sekä pienempään hienoainesosuuteen (Morkhade, 2017; Suresh et al., 2017; Tan, Loh, Soh, Liew, & Heng, 2014). Tehokkaampia ja halvempia sideaineita pyritään kehittämään, joita voitaisiin hyvin pieninä määrinä (Suresh et al., 2017).

Se, että onko sideaine liuotettuna rakeistusnesteessä vai jauheena jauheseoksessa, vaikuttaa saatujen rakeiden ja niistä puristettavien tablettien ominaisuuksiin (Morkhade, 2017). Yleisemmin rakeistusnesteinä käytetään sideaineliuosta (Veronica et al., 2018). Jos sideaineella on korkea viskositeetti, sen lisääminen liuoksena on vaikeaa tai jopa mahdotonta, koska se tukkii rakeistusnesteeseen lisäysjärjestelmän. Silloin käytetään jauhemaista sideainetta ja rakeistusnesteinä pelkkää matalan viskositeetin omaavaa nestettä, esimerkiksi vettä (Chitu et al., 2011). Muuten märkärakeistuksessa käytettävä liuotin voi olla vesi tai orgaaninen liuotin. Nykyään suositaan vettä, sillä se on turvallista ja edullista verrattuna orgaanisiin liuottimiin (Morkhade, 2017).

Märkärakeistus on monimutkainen prosessi, jossa tapahtuu nesteen jakautumista sekä rakeiden kasvamista, yhdistymistä ja rikkoutumista yhtä aikaa (Knight, Johansen, Kristensen, Schæfer, & Seville, 2000). Kuvassa 14 on esitetty rakeiden muodostumisen vaiheet ja siihen vaikuttavat tekijät high shear -rakeistimessa, joka on yleisimmin käytetty menetelmä märkärakeistuksessa (Suresh et al., 2017). Käytettävällä sideaineella on merkittävä vaikutus saatuihin rakeisiin ja niiden tabletointiominaisuuksiin (Morkhade, 2017).



Kuva 14. Rakeiden muodostuminen high shear -rakeistimessa ja siihen vaikuttavat tekijät (mukailtu (Suresh et al., 2017))

High shear -rakeistuksessa rakeistusnesteen määrä vaikuttaa rakeen ominaisuuksiin. Rakeiden muodostuminen lisääntyy, kun nestemäisen sideaineen määrä lisääntyy. Jos nestettä on liian vähän, rakeista tulee heikkoja ja niiden hienoaineisuus on suuri. Ylimääräinen neste taas voi johtaa koviin ja tiheisiin rakeisiin, jotka kasvavat hallitsemattomasti. Kovat rakeet usein pidentävät tabletin hajoamis- ja liukenemisaikaa sekä voivat olla huonosti puristuvia, mutta jos kovuus on riittämätöntä, rakeet ovat erittäin herkkiä ja tablettien laatu voi kärsiä. Sopivan rakeistusnesteen määrän määrittää lääkeaineen ja apuaineiden ominaisuudet muun muassa liukoisuus ja vedenottokyky (Thapa et al., 2019). Prosessiajan lyhentämiseksi lääketeollisuus suorittaa yleensä high shear -rakeistuksen pienellä ylimäärällä nestemäistä sideainetta (Tan et al., 2014). Lääketeollisuudella ei ole kiinnostusta minimoida sideaineen käyttöä, sillä sen hyöty on niin merkittävä.

Sideaineen käyttö johtaa usein hajotusaineen tarpeeseen, jotta lääkeaine vapautuu riittävän nopeasti elimistössä (Morkhade, 2017). Märkärakeistuksessa voidaan käyttää myös täyteaineita ja

liukuaineita tarpeen vaatiessa (Hansuld & Briens, 2014; Morkhade, 2017). Täyteaineita tarvitaan erityisesti vahvoille lääkeaineille, jotta materiaalmäärä on riittävä rakeistukseen ja tabletointiin (Alderborn & Frenning, 2018). Liukuaineita ei välttämättä tarvita märkärakeistuksessa, sillä jos esimerkiksi vettä käytetään liuottimena, niin se toimii voiteluaineena jauheen ja seinämän välisen kitkan pienentämisessä. Nestemäinen sideaine parantaa materiaalin valuvuutta (Hansuld & Briens, 2014).

7.3 Apuaineet tabletoinnissa

Vaikka tabletointi on näennäisesti yksinkertaista, kohdataan siinä monenlaisia ongelmia. Taulukossa 4 on lueteltu yleisimpiä ongelmia sekä niiden aiheuttajia. Ongelmien välttämiseksi tulee aina käyttää hyvässä kunnossa olevaa ja tilanteeseen sopivaa tablettipuristinjärjestelmää, esimerkiksi tablettimuottien tulee olla sileitä ja ruosteettomia sekä pakkosyöttölaite käytössä tarpeen vaatiessa. Ongelmat eivät kuitenkaan yleensä johdu tablettipuristimesta vaan tabletoitavan materiaalin ominaisuuksista ja johtavat apuaineiden tarpeeseen (Juslin, 1997).

Taulukko 4. Ongelmat tabletoinnissa ja niiden aiheuttajat (mukailtu Juslin, 1997).

Ongelma	Aiheuttajat
Liistoittuminen tai kansimuodostus	Aerofiilinen tai liian kuiva seos Liian huokoiset rakeet Liian suuri puristusvoima tai nopeus Liian vähän sideainetta tai tehoton sideaine Korrosoitunut tai laajentunut muotti
Tarttuminen painimiin	Liian kostea seos Korrosoituneet metallipinnat Liian vähän liukuainetta tai tehoton liukuaine
Mekaanisesti heikot tabletit	Liian kuiva seos Liian huokoiset rakeet Epäedullinen hiukkaskokojakautuma Liian pieni puristusvoima Liian vähän sideainetta tai tehoton sideaine Liikaa liukuainetta
Huonosti hajoavat tabletit	Liiallinen aerofiilisyyys Liian suuri puristusvoima Liian vähän hajotusainetta tai tehoton hajotusaine Epäedullinen liukuaine
Tablettien suuri painovariaatio	Epätasaisesti valuvat rakeet Liian suuret rakeet Huono syöttöjärjestelmä Liian suuri nopeus

Tabletoitavuus tarkoittaa kykyä tehdä puristamalla tabletti, jolla on riittävä mekaaninen lujuus (Veronica et al., 2018). Jauheeseen tai rakeisiin lisättävä kuivasideaine ennen tabletointia takaa

tablettien riittävän mekaanisen lujuuden ja se vähentää myös liistottumista ja kansimuodostusta, jotka on havainnollistettu kuvassa 15. Suorapuristuksessa kuivasideaineet ovat välttämättömiä, sillä lääkeaineiden puristuvuus ei ole koskaan riittävän hyvä ilman niitä. Rakeistus taas parantaa materiaalin puristuvuutta, jolloin kuivasideaine ei ole aina välttämättömyys. Liian suuri määrä liukuainetta formulaatiossa johtaa vähentyneeseen puristuvuuteen ja siten mekaanisesti heikompiin tabletteihin ja sideaineen tarpeeseen (Osamura et al., 2018).



Kuva 15. Oikealla oleva tabletti on liistottunut ja takana olevalle tabletille on tapahtunut kansimuodostus (Pharmaguideline, 2019).

Liukuaineita käytetään apuna tabletoinnin kaikissa kolmessa vaiheessa. Muotin täytössä tarvitaan rakeiden liukuaineita, jos tabletoitavan materiaalin valuvuus on huono ja riskinä on muotien epätasainen täyttyminen sekä siitä johtuen tablettien suuri painovariaatio. Lääkevalmistuksessa käytettävät jauheet ovat usein kevyitä ja kohesiivisiä, jolloin niiden valuvuus on huonoa ja ongelmia tulee erityisesti muotin täytössä (Mills & Sinka, 2013). Adheesioneitoaineet estävät puristettavan materiaalin tarttumisen painimiin puristuksen aikana. Materiaalin tarttuminen painimiin voi aiheuttaa tabletin kansimuodostusta tai liistottumista tablettia poistettaessa (Juslin, 1997). Tarttuminen voi aiheuttaa myös materiaalin asteittaista kerääntymistä painimiin, joka voi aiheuttaa tablettien painon vaihteluita tai jopa epäyhtenäisiä lääkeaineannoksia (Sun, 2015). Muotin liukuaineet pienentävät kitkaa muotin seinän ja materiaalin väliltä sekä puristettaessa että tablettia poistettaessa. Nykyajan teollisissa tablettipuristimissa käytetään suuria valmistusnopeuksia, jolloin ulostyöntövoimakin on suuri kasvattaen myös kitkaa tabletin ja muottiseinämän rajapinnalla. Kitka voi aiheuttaa tabletin vaurioitumisen ja lyhentää laitteiden käyttöikää aiheuttamalla niiden kulumista (Osamura et al., 2016; Sun, 2015).

Tablettien valmistuksessa käytetään rutiininomaisesti pientä liukuainemäärää muun muassa kitkan aiheuttamien haittojen ehkäisemiseksi (Sun, 2015). Valitettavasti liukuaineesta kärsivät jotkin tablettien ominaisuudet, kuten hajoaminen, liukeneminen ja mekaaninen lujuus (Paul & Sun, 2018).

Paul ja Sun (2018) toivovat, että liukuaineen valinta ja sen määrä päätettäisiinkin huomioiden sen aiheuttamat haitat tabletin ominaisuuksiin. Liukuaineiden käyttö yleensä johtaa hajotusaineen tarpeeseen (Sun, 2015). Hajotusaineilla varmistetaan tabletin riittävän nopea hajoaminen ruuansulatuskanavassa, jotta lääkeaine pääsee vaikuttamaan (Juslin, 1997).

8 JOHTOPÄÄTÖKSET

Haittavaikutuksia voivat lääkeaineiden lisäksi aiheuttaa lääkevalmisteiden apuaineet, vaikkei niillä ole farmakologisia vaikutuksia. Tässä työssä selvitettiin, miksi tableteissa silti käytetään apuaineita – erityisesti minkälaisia vaatimuksia apuaineiden käytölle asettaa tablettien teollinen valmistus. Työssä keskityttiin tavallisiin nieltäviin päällystämättömiin tabletteihin ja se tehtiin poikkileikkaavana kirjallisuuskatsauksena käyttäen kemiantekniikan ja terveydenhuollon kirjallisuutta.

Teollisuudessa tabletteja voidaan valmistaa jopa yli miljoona kappaletta tunnissa, mikä vaatii tarkasti säädettyjä prosesseja ja optimoituja materiaalikoostumuksia. Apuaineita tarvitaan mahdollistamaan valmistus sekä auttamaan tablettien laatuvaatimusten täyttymisessä. Rullapuristuksessa korostuu side- ja liukuaineiden tarve, ja märkärakeistuksessa taas side- ja hajotusaineiden. Suorapuristusta ei ole mahdollista suorittaa ilman sideaineita, jotka parantavat lääkeaineiden puristuvuutta. Tabletoinnissa taas välttämättömiä ovat liukuaineita, joiden käyttö johtaa usein side- ja hajotusaineiden tarpeeseen.

Vaikka tabletteja ei ole mahdollista teollisesti valmistaa ilman apuaineita, voidaan lääkkeiden käytön hoitomyöntyvyyttä apteekkeissa lisätä kertomalla asiakkaille apuaineiden välttämättömyydestä tableteissa. Tätä varten olisi hyvä lisätä farmaseutin koulutukseen kurssi, joka käsittelisi lääkkeiden teollista valmistusta ja apuaineiden käyttöä. Apteekissa asiakkaiden apuaineilyherkkyyksiin pelastus voi löytyä rinnakkaislääkevalmisteista, joissa on sama vaikuttava aine ja sen pitoisuus, mutta apuaineet vaihtelevat valmistajakohtaisesti.

Tutkimusta välttämättömistä apuaineista ja niiden minimipitoisuuksista formulaatioissa olisi saatava lisää, sillä teollisuudessa tablettien valmistuksessa apuaineita saatetaan käyttää usein ikään kuin varmuuden vuoksi tai pienellä ylimäärällä valmistuksen tehostamiseksi. Myös uusien apuaineiden tutkimukseen olisi panostettava, erityisesti laktoosin korvaamiseksi. Jos löydettäisiin tehokkaampia apuaineita, joita voitaisiin käyttää pienemmillä pitoisuuksilla, myös haittavaikutusten ilmaantuminen vähenisi. Mielenkiintoinen tutkimuksen kohde voisi olla mahdollisuus valmistaa

lääkkeitä ilman apuaineita kapselikuoriin, jotka voitaisiin annostella apuaineettomasti avaamalla kapselit. Apteekin vitamiinihyllyistä tällaisia valmisteita löytyy jo, mutta ne eivät ole lääkelainsäädännön piirissä vaan ne luokitellaan elintarvikkeiksi.

LÄHDELUETTELO

Adams M., Gururajan B., Mahmah O., Omar C. ja Salman A.: Roller compaction: Ribbon splitting and sticking. *International Journal of Pharmaceutics* 559: 156-172, 2019

Al-Asady R., Omar C. ja Salman A.: Roller compaction: Improving the homogeneity of ribbon properties along the roller width. *Powder Technology* 342: 464-474, 2019

Alderborn G. ja Frenning G.: Tablets and compaction. Kirjassa: *Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines*, 5. painos, 517-563. Toim. Aulton M., Taylor K., Elsevier, Edinburg 2018

Arndt O. ja Kleinebudde P.: Influence of binder properties on dry granules and tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104(12): 3143-3152, 2018

Aulton M.: Powders, granules and granulation. Kirjassa: *Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines*, 5. painos, 476-497. Toim. Aulton M., Taylor K., Elsevier, Edinburg 2018

Badawy S., Gilbert D., Gorko M. ja Menning M.: Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *International Journal of Pharmaceutics* 198(1): 51-61, 2000

Balcanzi S., Mennini N., Mura P. ja Valleri M.: Characterization and evaluation of the performance of different calcium and magnesium salts as excipients for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics* 567: 118-454, 2019

Briens L. ja Hansuld E.: A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics* 472(1): 192-201, 2014

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

Börner M., Michaelis M., Radeke C., Siegmann E. ja Schmidt U.: Impact of impeller design on high-shear wet granulation. *Powder Technology* 295: 261-271, 2016

Carlin B., Evrard B., Krier F., Leclercq B. ja Thoorens G.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – A review. *International Journal of Pharmaceutics* 473(1): 64-72, 2014

Chitu T., Hemati M. ja Oulahna D.: Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties. *Powder Technology* 206(1): 25-33, 2011

Cho C., Hwang K., Kim S., Nguyen T. ja Park E.: Use of roller compaction and fines recycling process in the preparation of erlotinib hydrochloride tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 131: 99-110, 2019

Choi D., Jeong S., Kim M. ja Thapa P.: Effects of granulation process variables on the physical properties of dosage forms by combination of experimental design and principal component analysis. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 14(3): 287-304, 2019

Daglio Y., Matulewicz M., Prado H. ja Rodriguez M.: Paramylon and synthesis of its ionic derivatives: Applications as pharmaceutical tablet disintegrants and as colloid flocculants. *Carbohydrate Research* 484: 107-779, 2019

Dhodapkar S., Jacob K., Manjunath K.: *Mixing of Particulate Solids in the Process Industries*. Dow Chemical Company. Kirjassa: *Advances in Industrial Mixing: A Companion to the Handbook of Industrial Mixing*, 1. painos, 924-997. Toim. Kresta S., Etechells A., Dickey D., Atiemo-Obeng A., John Wiley & Sons, Inc, 2016

Dvorak J., Hofmeister R., Kumar R., Meng W., Muzzio F., Ramachandran R. ja Stepanek F.: Continuous high-shear granulation: Mechanistic understanding of the influence of process parameters on critical quality attributes via elucidating the internal physical and chemical microstructure. *Advanced Powder Technology* 30(9): 1765-1781, 2019

Duhlmeyer K., Leopold C. ja Özcoban H.: Inline monitoring of the powder filling level within a rotary tablet press feed frame. *Powder Technology* 351: 134-143, 2019

Engisch W.: Using residence time distributions (RTDs) to address the traceability of raw materials in continuous pharmaceutical manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 11(1): 64-81, 2016

Fimea, Lääkemuotomonografiat, 2019. <http://fimea.fi>. Online [luettu 28.9.2019]

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

Geens J., Hsiao W., Khinast J., Kleinebudde P., Kumar A., Lopes D., Paus R., Quadbach J., Stibale S. ja Toson P.: Model-based approach to the design of pharmaceutical roller-compaction processes. *International Journal of Pharmaceutics* 1: 100-105, 2019

Goh H., Heng P., Kang C., Liew C. ja Veronica N.: Influence of spray nozzle aperture during high shear wet granulation on granule properties and its compression attributes. *International Journal of Pharmaceutics* 553(1): 474-482, 2018

Heng P., Liew C., Loh Z., Soh J. ja Tan B.: Distribution of a viscous binder during high shear granulation – Sensitivity to the method of delivery and its impact on product properties. *International Journal of Pharmaceutics* 460(1): 255-263, 2014

Jivraj M., Martini L. ja Thomson C.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3(2): 58-63, 2000

Johansen A., Knight P., Kristensen H., Schaefer T. ja Seville J.: An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technology* 110(3): 204-209, 2000

Juslin M.: *Tabletit*. Kirjassa: *Farmasian teknologia*. 4. painos, 145-164. Toim. Juslin M., Marvola M., Paronen P., Turakka L., Urtti L., Ilkka J., Hakapaino Oy, Helsinki 1997

Kahela P.: *Sekoittaminen*. Kirjassa: *Farmasian teknologia*. 4. painos, 145-164. Toim. Juslin M., Marvola M., Paronen P., Turakka L., Urtti L., Ilkka J., Hakapaino Oy, Helsinki 1997

Karonen T. ja Sommarberg L.: Haittavaikutusilmoitukset vuonna 2017. Sic! 3, 2018. <http://sic.fimea.fi>

Kleinebudde P.: Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58(2): 317-326, 2004

Kitamura M., Onodera R., Osamura T., Tahara K., Takahashi Y., Takeuchi H. ja Takeuchi Y.: Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 510(1): 195-202, 2016

Kokki H.: Lääkkeiden poikkeuskäytön vaarat lapsilla. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 113(19): 1843-1848, 2017. <http://duodecimlehti.fi>

Leino R. ja Scheinin H.: Vinkistä vihiäkö? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 109(12): 1097-, 1993. <http://duodecimlehti.fi>

Mills L. ja Sinka I.: Effect of particle size and density on the die fill of powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 84(3): 642-652, 2013

Morkhade D.: Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation. *Powder Technology* 320: 114-124, 2017

Mustajoki P.: Laktoosi-intoleranssi. *Lääkärikirja Duodecim*. Kustannus Oy Duodecim 21.3.2019. Artikkelin tunnus: dlk00038 (006.011). www.terveyskirjasto.fi

Mönkkönen J. ja Ruponen M.: Lääkemuodot ja antoreitit. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia. 10. painos, 127-136. Toim. Koulu T., Mervaala E., Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2018

Paul S. ja Sun C.: Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 117: 118-127, 2018

Pharmaguideline. www.pharmaguideline.com. Online [luettu 20.9.2019]

Qiu Z., Teng Y. ja Wen H.: Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73(2): 219-229, 2009

Sun C.: Dependence of ejection force on tableting speed – A compaction simulation study. *Powder Technology* 279: 123-126, 2015

Sreedhar I., Suresh P., Vaidhiswaran R. ja Venugopal A.: A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal* 328: 785-815, 2017

Torkkola S.: Lääkeneuvoja sosiaalisesta mediasta. Sic! 1, 2016. <http://sic.fimea.fi>

Twitchell A.: Mixing. Kirjassa: Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines, 5. painos, 172-188. Toim. Aulton M., Taylor K., Elvieser, Edinburg 2018

Vinensia. www.formulation.vinensia.com. Online [luettu 30.9.2019]

YLE: Monet lääkkeet sisältävät laktoosia – Voi aiheuttaa ongelmia laktoosi-intoleranssista kärsivälle. YLE Uutiset 3.5.2017. <https://yle.fi/uutiset/3-9576257>