



Aalto-yliopisto
Kemian tekniikan
korkeakoulu

Kemian tekniikan korkeakoulu
Kemian tekniikan tutkinto-ohjelma

Alexi Tuokko

Lääkevalmisteen pitoisuuden alenemisen ongelmanselvitys

**Diplomityö, joka on jätetty opinnäytteenä tarkastettavaksi diplomi-
insinöörin tutkintoa varten Espoossa 01.08.2013.**

Valvoja

Professori Jukka Koskinen

Ohjaaja

Diplomi-insinööri Marjo Taive

Tekijä Aleksi Tuokko

Työn nimi Lääkevalmisteen pitoisuuden alenemisen ongelmanselvitys

Laitos Biotekniikan ja kemian tekniikan laitos

Professori Tehdassuunnittelu

Professuurikoodi KE-107

Työn valvoja Prof. Jukka Koskinen

Työn ohjaaja(t)/Työn tarkastaja(t) DI Marjo Taive

Päivämäärä 01.08.2013

Sivumäärä 61

Kieli Suomi

Tiivistelmä

Tuotteen laatu ja turvallisuus nousevat väistämättä tärkeiksi tekijöiksi lääkkeiden valmistuksessa. Se, että lääkkeissä pystytään luottamaan siihen, että valmiste sisältää sen, mitä paketin kylkeen kirjoitetaan, on erittäin tärkeää potilasturvallisuuden, hoidon onnistumisen ja lääkeyhtiön luotettavuuden kannalta. Tämän toteutuminen on ennen kaikkea valmisteen tuottajan, eli lääkeyhtiön vastuulla.

Tässä työssä selvitetään erään lääkevalmisteen X pitoisuuden yleisestä alhaisuudesta johtuvaa ongelmaa. Työn tavoitteena on löytää mahdollinen ongelman syy tai kaventaa mahdollisia alhaisten pitoisuustulosten ongelmanaiheuttajia. Kirjallisessa työssä perehdyttiin aikaisempiin selvityksiin ja tutkittiin tarkemmin mahdollisia ongelma-kohteita. Soveltavassa osiossa lisänäytteistettiin valmistuseriä ongelman juurisyyn löytämiseksi.

Kirjallisen selvityksen ja näytetulosten avulla saatiin lisätietoa valmisteen alhaisesta pitoisuudesta ja päästiin lähemmäs ongelman todennäköisiä juurisyitä. Esitettyjen jatkotutkimuskohteiden tutkimisella saataisiin lisävarmuutta työssä esitetystä todennäköisistä juurisyistä ongelman aiheuttajaksi.

Avainsanat Alhainen pitoisuus, lääkeaine, ongelmanselvitys

Author Aleksi Tuokko

Title of thesis Problem solving of the low assay results in a drug product

Department Department of Biotechnology and Chemical Technology

Professorship Plant Design

Code of professorship KE-107

Thesis supervisor Professor Jukka Koskinen

Thesis advisor(s) / Thesis examiner(s) M.Sc. (Tech.) Marjo Taive

Date 01.08.2013

Number of pages 61

Language Finnish

Abstract

Product quality and safety are inevitably important factors in the manufacture of medicines. To trust that drug products contain what their meant to contain, is a significant factor for patient safety, medical care and reliability of the company.

This thesis is a problem solving due to low assay results of a drug product. The object of this work is to find the root cause of the problem or to narrow down the possibilities for possible root causes of the low assay results. The written report examined the earlier studies of the problem solving and investigated in more detail the potential subjects of the problem. In the practical section additional samples were taken from manufacturing batches to find the root cause of the problem.

The written report and sampling results provided additional information of the low assay results and probable root causes were reached. Further proposed investigation would provide certainty to the probable root causes mentioned in this thesis.

Keywords Low assay results, drug product, problem solving

ESIPUHE

Kiitän tasapuolisesti kaikkia diplomityöhöni osallistuneita, avustaneita tai työn loppuunsaattamista edistäneitä henkilöitä. Kiitos!

Espoossa 01.08.2013

Alexi Tuokko

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto	1
2	Ongelman esitys ja vakavuus.....	2
2.1	Työn tavoitteiden rajaus	6
3	Lääkeaineen pitoisuuden alenemiseen liittyvät riskit.....	6
3.1	Laatu ja turvallisuus	7
3.2	Prosessointi	7
4	API A ja muut raaka-aineet.....	8
4.1	Vaikuttava aine A.....	9
4.2	α -Laktoosimonohydraatti	9
4.3	Maissitärkkelys	9
4.4	Liivate	10
4.5	Purified water	10
4.6	Magnesiumstearaatti.....	10
4.7	Väriaineet	11
5	Prosessin kuvaus - Tabletointi	11
5.1	Laitteisto.....	13
5.1.1	Seulakone.....	13
5.1.2	Kontinsekoittaja.....	14
5.1.3	Ilmasuspensiokuivain eli leijurakeistin/kuivain.....	14
5.1.4	Sykloni	16
5.1.5	Tabletointikone	17
5.2	Prosessin kulku	18

5.2.1	Esikäsittely.....	18
5.2.2	Liuosvalmistus	18
5.2.3	Leijurakeistus/kuivaus	18
5.2.4	Jälkikäsittely	19
5.2.5	Tabletointi	19
5.3	Prosessikontrollikokeet.....	20
5.3.1	Massanvalmistus	20
5.3.2	Tabletointi	20
5.4	Pitoisuusanalyysi.....	20
5.4.1	High Performance Liquid Chromatography	20
6	Aikaisemmat tutkimukset ja selvitykset (Green Belt –työ).....	22
6.1	Projektin määrittely – Define	22
6.2	Mittaus - Measure	23
6.3	Tulosten analysointi – Analyze	26
6.3.1	Koneet ja laitteet	26
6.3.2	Menetelmät.....	27
6.3.3	Ihmiset ja ympäristö	28
6.3.4	Materiaalit	28
6.4	Parannuskohteet ja johtopäätökset – Improve	29
6.5	Ohjaus/Valvonta – Control.....	29
7	Ongelmakohtien paikantaminen	30
7.1	API:n A pitoisuus.....	31
7.2	Massanvalmistus	32

7.3	Pitoisuusanalyysi.....	33
7.3.1	Valmisteen X pitoisuusanalyysin näyte- ja standardiliuoksen virhelaskelma	33
7.4	Muutokset menetelmissä	37
7.5	Kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet	37
8	Johtopäätökset	42
9	Soveltava osuus.....	42
9.1	Koenäytteistys	42
9.2	Koe-erien valmistus	44
9.3	Tulokset ja evaluointi	44
9.3.1	3 mg evaluointi	46
9.3.2	5 mg evaluointi	51
10	Yhteenveto.....	55
11	Jatkotutkimuskohteet	56
12	Lähteet.....	59

Liitteet

Liite 1 Green Belt –työn Ishikawa-diagrammi

Liite 2 Koe-erien näytteenottosuunnitelmat

Liite 3 Koe-erien analyysitulokset

Liite 4 Koe-erien OOE-tulokset

Liite 5 Erän VII homogeenisuusnäytteiden analyysitulokset

Taulukot

Taulukko 1. Lääkkeen X koostumus.	8
Taulukko 2. Selvitettävät ongelmakohdat SIPOC –mallin mukaan.	23
Taulukko 3. Green Belt –työn ehdotetut jatkotoimenpiteet juurisyyn löytämiseksi.	29
Taulukko 4. Laktoosimonohydraatin mitatut höyrynpaineet.	38
Taulukko 5. Lääkevalmisteen X pääkomponenttien ja veden höyrynpaineet sekä sulamispisteet.	40
Taulukko 6. Laskuparametrit vaikuttavan aineen haihtumisen määrittämiseen.	41
Taulukko 7. Massanäytteiden pitoisuus- ja vaihtelurajat.	45
Taulukko 8. 3 mg koe-erien tablettien pitoisuusanalyysien tuloksia.	49
Taulukko 9. 5 mg koe-erien tablettien pitoisuusanalyysien tuloksia.	53

Kuvat

Kuva 1. Lääkevalmisteen X 3 mg:n pitoisuus (mg/tabl) eräkohtaisesti vuosilta 2002-2012.	2
Kuva 2. Lääkevalmisteen X 5 mg:n pitoisuus (mg/tabl) eräkohtaisesti vuosilta 2002-2012.	3
Kuva 3. 5 mg:n prosessikyvykyys aikaisemmilla pitoisuusrajoilla.	4
Kuva 4. 5 mg:n prosessikyvykyys nykyisillä pitoisuusrajoilla.	4
Kuva 5. 3 mg:n prosessikyvykyys laadullisilla pitoisuusrajoilla.	5
Kuva 6. 3 mg:n prosessikaavio 6,000,000 tabletin erästä.	12
Kuva 7. Oskilloivan seulakoneen toimintaperiaate.	13
Kuva 8. Ilmasuspensiolaitteen päätoimintaperiaate.	15
Kuva 9. Syklonin toimintaperiaate.	16
Kuva 10. Tablettien rotaatiopuristimen toimintaperiaate.	17
Kuva 11. HPLC:n toimintaperiaate.	21
Kuva 12. 5 mg:n pitoisuuden prosessikyvykyden histogrammi vuosilta 2005-2009.	24

Kuva 13. 3 mg:n pitoisuuden prosessikyvykkyyden histogrammi vuosilta 2006-2009.	25
Kuva 14. Laktoosimonohydraatin höyrynpaine lämpötilan suhteen.	39
Kuva 15. 3 mg:n koenäytteistettyjen erien annosvaihtelutuloksia alusta, keskeltä ja lopusta.....	46
Kuva 16. Orionin ja CRO:n välistä annosvaihtelutulosten vertailua.....	47
Kuva 17. Erän I annosvaihtelutuloksia.....	48
Kuva 18. 3 mg erien Acceptance Valuet vuoden 2011 alusta alkaen.	49
Kuva 19. Pitoisuusanalyysitulosten vertailua edellisiin eriin vuoden 2011 alusta alkaen.....	50
Kuva 20. 5 mg:n koenäytteistettyjen erien annosvaihtelutuloksia alusta, keskeltä ja lopusta.....	51
Kuva 21. Orionin ja CRO:n erien välistä annosvaihtelutulosten vertailua.....	52
Kuva 22. 5 mg erien Acceptance Valuet vuoden 2011 alusta alkaen.	53
Kuva 23. Pitoisuusanalyysitulosten vertailua edellisiin eriin vuoden 2011 alusta alkaen.....	54

Lyhenteet ja selitykset

API = Vaikuttava lääkeainesosa, (Active Pharmaceutical Ingredient)

At release = Markkinoille vapautus

AV = Annosvaihtelun hyväksymisarvo, (Acceptance Value)

CQC = Kemiallinen laadunvalvonta, (Chemical Quality Control)

CRO = Tutkimuspalveluja tuottava yritys tai laitos, (Contract Research Organisation)

CTD = Valmisteen tekniset dokumentit, (Common Technical Document)

CU = Annosvaihtelu, (Content Uniformity)

DMAIC = Ongelmanselvitys-prosessi: Määritä, Mittaa, Analysoi, Paranna, Ohjaa
(Define, Measure, Analyze, Improve, Control)

FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, (Food and Drug Administration)

Fimea = Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, (Finnish Medicines Agency)

OOE = Tulos, joka poikkeaa normaalista tulostasosta, (Out Of Expectation)

QA = Laadunvarmistus, (Quality Assurance)

RSD = Suhteellinen keskihajonta, (Relative Standard Deviation)

SIPOC = Ongelmanselvitysmallin eri moduulit: Toimittajat, Sisäänmenot, Prosessi,
Ulostulot, Asiakkaat (Suppliers, Inputs, Process, Outputs, Customers)

UV/VIS = Ultravioletti/Näkyvä valo, (Ultraviolet/Visible)

1 Johdanto

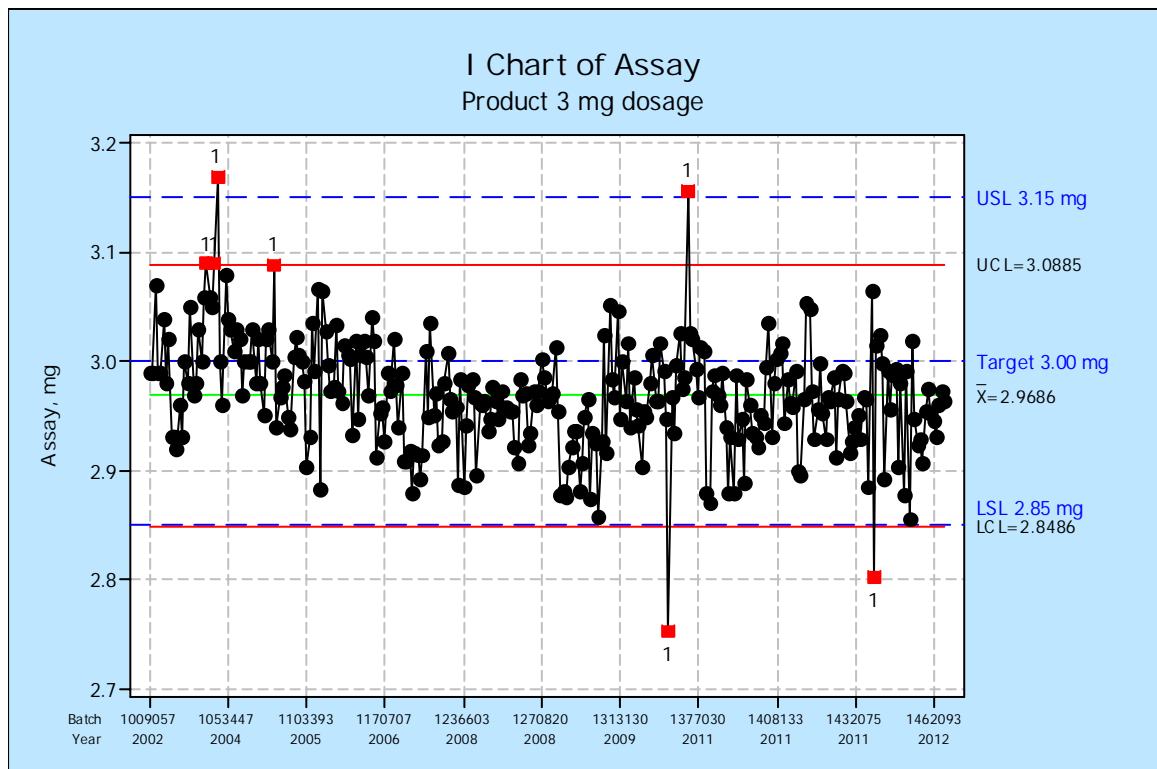
Laatu ja turvallisuus. Voisi jopa sanoa, että nämä kaksi tekijää ovat lääketeollisuuden merkittävimpiä toiminnan ylläpitäjiä. Se, että lääkkeitä pystytään luottamaan siihen, että valmiste sisältää sen, mitä paketin kyljessä mainitaan, on erittäin tärkeää potilasturvallisuuden, hoidon onnistumisen ja lääkeyhtiön luotettavuuden kannalta. Tämän toteutuminen on ennen kaikkea valmisteen tuottajan, eli lääkeyhtiön vastuulla.

Orion on suomalainen lääkevalmistaja ja diagnostisten testien kehittäjä – hyvinvoinnin rakentaja. Orion toimii maailmanlaajuisena yhtiönä, jonka oma myyntiorganisaatio kattaa keskeiset Euroopan markkinat ja muille maailman markkinoille toiminta ulottuu partnereiden välityksellä. Suomessa Orion on markkinaykkönen. Orionin myydyimpiä lääkevalmisteita vuonna 2011 olivat Parkinsonin taudin lääkkeet: Stalevo® ja Comtess®/Comtan®, sekä sydämen vajaatoimintaan Simdax®. Orionin arvoihin kuuluvat: laatu, luotettavuus ja turvallisuus.

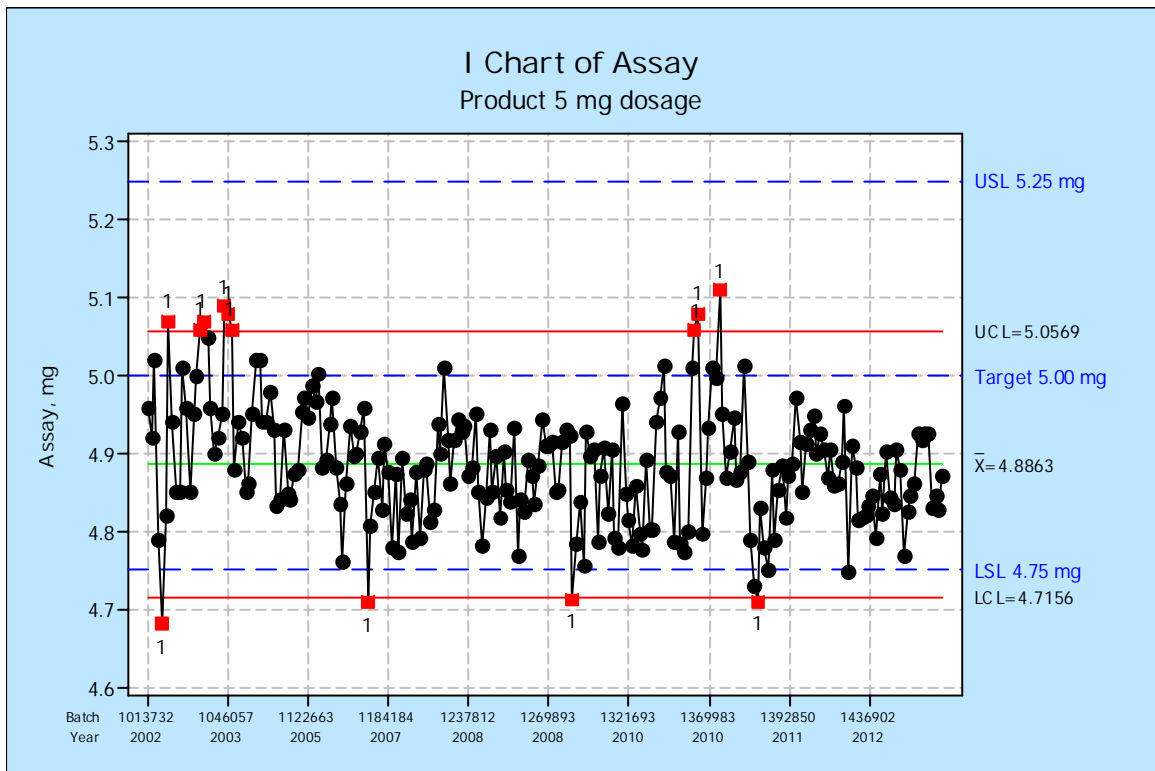
Tässä työssä on tarkoitus selvittää lääkevalmisteessa X havaittua pitoisuuden alhaista tulostasoa. Laadullisten pitoisuusvaatimusten tiukennuttua on lääkeainetta tutkittava tulevankin toimintavarmuuden takaamiseksi ja mahdollisten hylkyerien ehkäisemiseksi. Erän hylkääminen tarkoittaa sitä, että erää ei tulla päästämään markkinoille myyntiin, vaan se joudutaan kokonaisuudessaan hävittämään.

2 Ongelman esitys ja vakavuus

Tämän työn aiheena on lääkeaineen X pitoisuuden ongelmanselvitys. Lääkevalmisteen X pitoisuus on pysynyt yleisesti alhaisella tasolla ja muutamia romahduksia on myös tapahtunut, joissa eriä on mennyt tämän takia hylkyyn. Lääkettä X valmistetaan kahdella eri pitoisuudella; 3 mg ja 5 mg vaikuttavaa lääkeainetta A per tabletti. Tabletti painaa 140 milligrammaa. Kuvissa 1 ja 2 ovat esiteltynä vaikuttavan aineen pitoisuusvaihteluja lääkevalmistuksessa eräkohtaisesti vuosilta 2002-2012.



Kuva 1. Lääkevalmisteen X 3 mg:n pitoisuus (mg/tabl) eräkohtaisesti vuosilta 2002-2012. (Aunula, 2012)

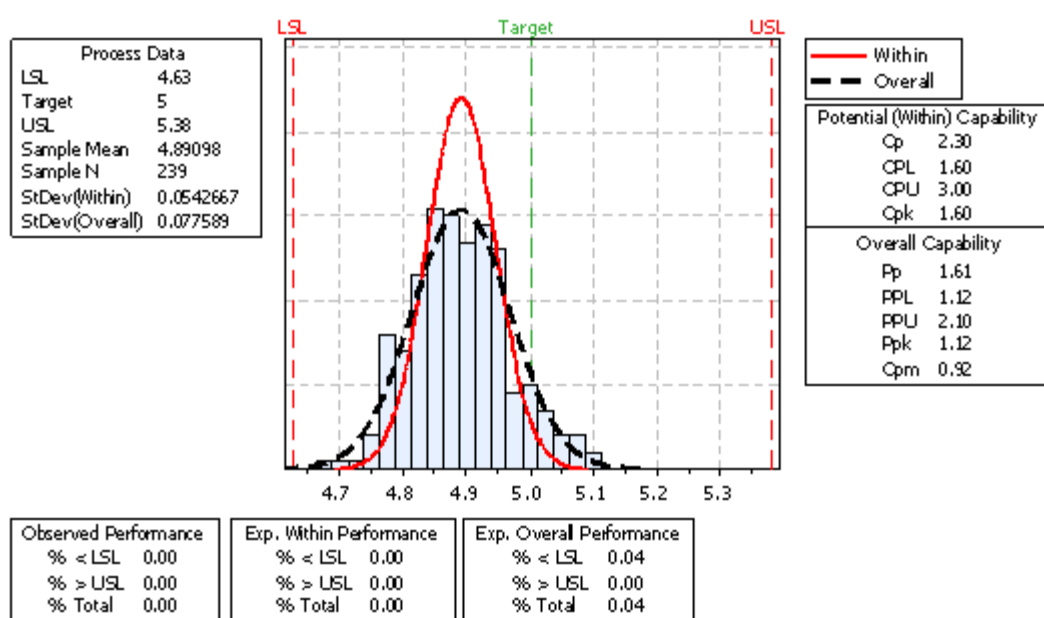


Kuva 2. Lääkevalmisteen X 5 mg:n pitoisuus (mg/tabl) eräkohtaisesti vuosilta 2002-2012. (Aunula, 2012)

Kuvista huomataan, että lääkeainepitoisuus on selvästi alentunut halutusta teorettisesta tasosta. Valmisteen tavoitetasot ovat 3 mg ja 5 mg. 5 mg:n kohdalla lääkeaineen pitoisuus ei ole ollut optimaalisella tasolla edes vuodesta 2002 lähtien. Ongelma esiintyy selkeimmin 5 mg:n kohdalla Kuvassa 2 mutta sama alenema on havaittavissa myös 3 mg:n erissä (Kuva 1).

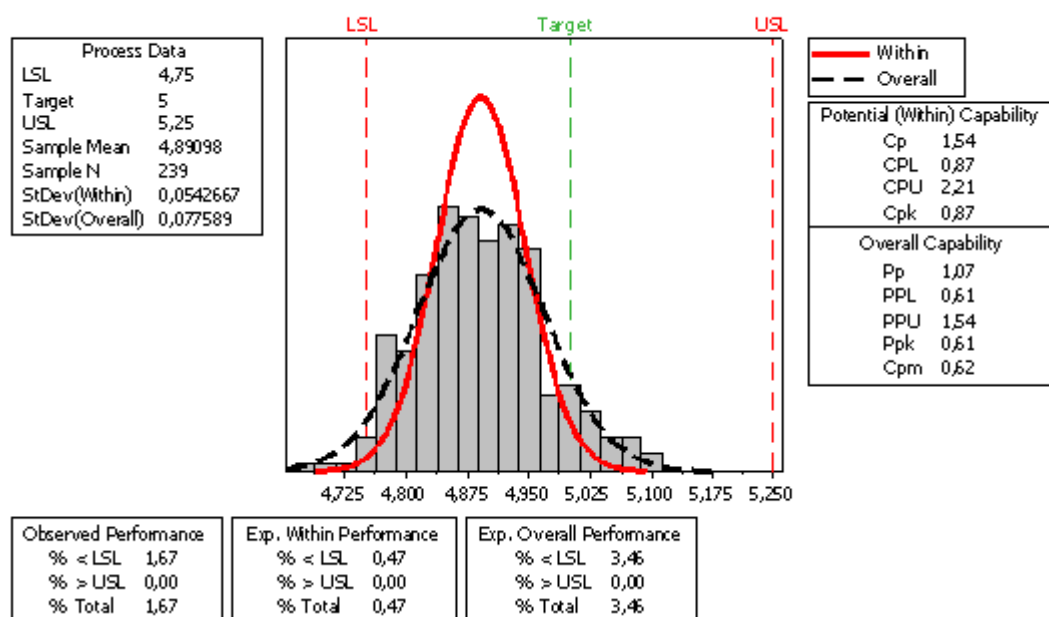
Laadullisten pitoisuusrajojen tarkentaminen 5 mg:n tuotannossa on luonut tilanteen, jossa todennäköisyys hylättyjen erien määrään on lisääntynyt. 5 mg:n pitoisuusrajat ja prosessikyvykyys vuodesta 2006 lähtien on esitetty Kuvassa 3 ennen, ja Kuvassa 4 jälkeen pitoisuuden rajamuutosten. 3 mg:n pitoisuusrajat ovat pysyneet samalla tasolla.

5 mg: Assay



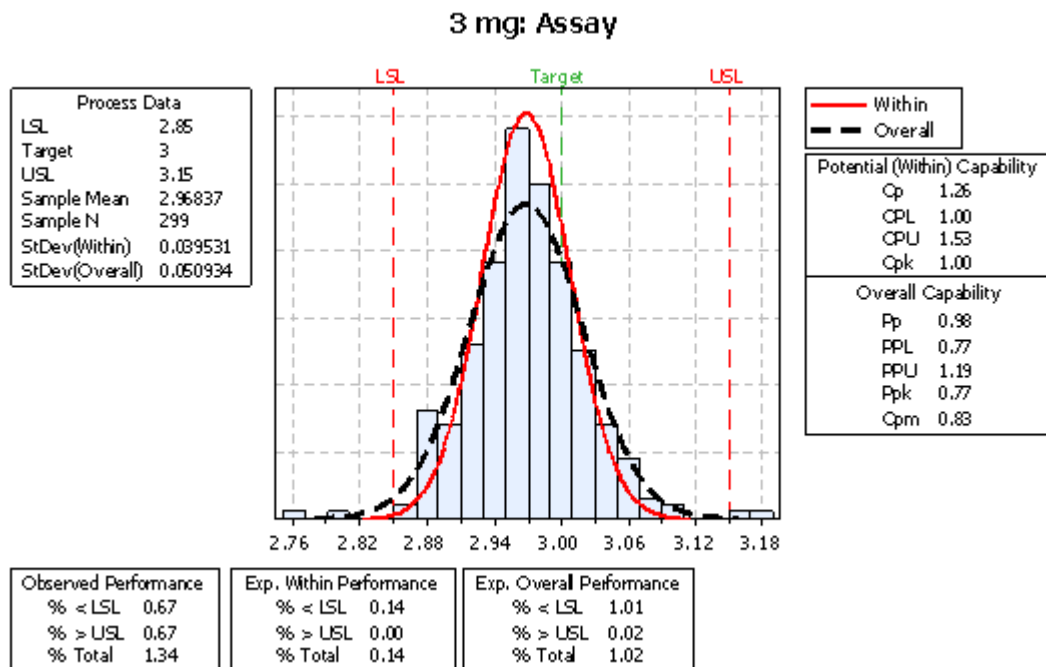
Kuva 3. 5 mg:n prosessikyvykyys aikaisemmillä pitoisuusrajoilla. (Rita, 2012)

5 mg: Assay



Kuva 4. 5 mg:n prosessikyvykyys nykyisillä pitoisuusrajoilla. (Rita, 2012)

Kuvista 3 ja 4 nähdään, että ennuste 5 mg:n erien onnistumiseen on muuttunut ja vaikuttaa prosessikyvykkyteen. Ennen pitoisuusrajojen muutosta riski hylkyerään oli erittäin vähäistä 0,04 erää sadasta erästä. Nykyinen ennuste on 3,46 erää sadasta valmistetusta erästä. Kuvaajista myös huomataan, että valmistetuista eristä on huomattava määrä pitoisuudeltaan alarajan tuntumassa. 3 mg:n kohdalla prosessikyvykkyden ennustetta vuodesta 2006 lähtien on esitetty Kuvassa 5.



Kuva 5. 3 mg:n prosessikyvykkyys laadullisilla pitoisuusrajoilla. (Rita, 2012)

3 mg:n prosessikyvykkyden ennuste on selvästi parempi kuin 5 mg:n. Nykyinen hylättyjen erien ennuste on 1,01 erää sadasta valmistetusta erästä (1,01 %).

Lääkevalmisteen X pitoisuuden alhainen tulostaso lisää ennen kaikkea riskiä hylkyerien tuottamiseen. Pitoisuuden alenemisen johdosta on alempi hylkäämisraja seurannallisesti lähentynyt, jolloin hyväksytyen erän pitoisuuden liikkumavara on kaventunut. Jos erä joudutaan hylkäämään alhaisen pitoisuuden vuoksi, aiheutuu siitä suuria kustannuksia mm. valmistus-, raaka-aine- ja hävityskustannukset.

Lisäksi täytyy ottaa huomioon, että toimitusvarmuus saattaa erien hylkäämisten johdosta kärsiä. Pitoisuuden vaihtelu voi aiheuttaa myös lääkevalmisteen käyttäjille haittavaikutuksia, koska lääkevalmistuksessa X on kapean terapeuttisen leveyden omaava vaikuttava aine A, jolloin se voidaan helposti yli- tai aliannostella. (Ahtaanluoma, 2009)

2.1 Työn tavoitteiden rajaus

Työn tavoitteena on löytää juurisyy lääkevalmisteen X pitkään jatkuneelle vaikuttavan aineen A alhaiselle pitoisuustulostasolle. Työ aloitetaan kirjallisella esiselvityksellä, jossa määritellään työn tavoitteet. Työssä käydään myös läpi valmistusprosessia, pitoisuuden määrittämiseen käytettäviä analyyseja ja aiheeseen liittyviä edellisiä tutkimuksia sekä ongelmanselvityksiä. Esiselvityksen avulla arvioidaan lisäselvitystä vaativat tutkimuskohteet ja määritetään tarvittavat jatkotoimenpiteet. Esiselvityksestä ilmenneitä lisäselvityskohteita tutkitaan soveltavassa työsiossa, jonka avulla joko päästään ratkaisuun ja löydetään lääkevalmisteen X pitoisuuden alenemisen aiheuttava syy tai kavennetaan mahdollisten ongelmanaiheuttajien aluetta. Lopuksi myös määritellään työn tuloksista parantavat ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet ja/tai jatkotutkimuskohteet.

3 Lääkeaineen pitoisuuden alenemiseen liittyvät riskit

Tässä kappaleessa käsitellään riskejä, jotka yleisesti liittyvät lääkeaineen A pitoisuuden alenemiseen. Näihin riskeihin voidaan lukea laatuun ja turvallisuuteen vaikuttavat sekä prosessikyvykkyyteen vaikuttavat tekijät. Lääkeaineiden riskejä ja turvallisuutta valvotaan sekä lääkeyhtiöissä sisäisesti että erilaisten valtiollisten virastojen muodossa, kuten FDA ja Fimea.

3.1 Laatu ja turvallisuus

Lääkkeen laatu ja turvallisuus ovat tärkeimmässä osassa, kun mietitään lääkeaineen pitoisuuden alenemisen seurauksesta johtuvia riskitekijöitä. Lääkkeiden otto perustuu ennen kaikkea siihen, että niillä on parantava vaikutus. Tällöin potilasturvallisuudella on merkittävä tehtävä, jotta hoito vaikuttaisi oikealla tavalla, se toteutettaisiin oikein ja myös lääke annettaisiin oikeaan aikaan. (Sosiaali- ja terveysministeriö, 2012) Lääketeollisuuden osalta potilasturvallisuus tarkoittaa sitä, että voidaan laadullisesti taata se, mitä lääkepakettissa luvataan, kuten oikea lääkeaine tai vaikuttavan aineen täsmällinen annosmäärä.

Tutkittava lääkevalmiste X kuuluu kapean terapeuttisen leveyden lääkkeisiin. (Ahtaanluoma, 2009) Lääkeaineen terapeuttisella leveydellä tarkoitetaan sen suurimman ja pienimmän hoitoannoksen suhdetta, mitkä ovat yleensä määritelty käytännön kokemusten ja kliinifarmakologisten tulosten perusteella. (Koulu, 2007) Lääkevalmisteen X kohdalla vaikuttavan aineen annoskoon valinnan liikkumavara on pieni, koska vaikuttavan aineen parantavat ominaisuudet muuttuvat haitallisiksi erittäin kapealla sektorilla.

Laadullisesti vaikuttavan aineen A pitoisuuden aleneminen tableteissa luo riskin käyttäjilleen. Koska lääkevalmisteen X vaikuttavan aineen A (3 ja 5 mg/tabletti), osuus on erittäin pieni, voi valmistetuissa 140 mg:n tableteissa pienikin pitoisuuden vaihtelu vaikuttaa hoidon tehoon. (CTD, 2012)

3.2 Prosessointi

Pitoisuuden aleneminen voi olla seuraus vääränlaisesta prosessointitavasta. Tämän on mahdollista aiheuttaa lääkkeen häviämistä valmistuksen aikana. Lääkevalmisteen X kohdalla kriittisimpiä vaiheita valmistuksessa ovat raaka-aineiden punnitus, esiseulonta, leijurakeistus, leijukuivaus, siirto, jälkiseulonta ja tabletointi.

Nämä ovat valmistusprosessin vaiheita, joissa lääkemassalla on suurimmat mahdollisuudet kadota, jäädä jonnekin tai jakautua epähomogeenisesti valmistusprosessin aikana. Mekaanisessa sekoitusvaiheessa voidaan olettaa, että lääkemassaa ei pysty häviämään suljetun kontin sisältä. (Orion SAP, 2012)

4 API A ja muut raaka-aineet

Vaikuttavan aineen, eli API:n A, lisäksi lääkevalmisteen X tabletti muodostuu myös erilaisista apuaineista. Näiden avulla, esimerkiksi tablettien puristus saadaan onnistumaan paremmin. (Juslin, 1990) Tässä kappaleessa esitellään tarkemmin lääkeaineen X kaikkia tabletin raaka-aineita. Taulukossa 1 on esitelty lääkevalmisteen X valmistusaineet käyttötarkoituksineen.

Taulukko 1. Lääkkeen X koostumus. (CTD, 2012)

Materiaali	Käyttötarkoitus
API A	Vaikuttava aine
α -Laktoosimonohydraatti	Täyteaine
Maissitärkkelys	Täyte- & hajotusaine
Liivate	Sideaine
Purified Water*	Liutotin
Magnesiumstearaatti	Liukuaine
Väriaine I tai II	Väriaine

*Vesi haihdutetaan valmistuksen aikana.

4.1 Vaikuttava aine A

Lääkeaineessa X käytetään lääkkeen API:na, eli vaikuttavana aineena, A:ta.

4.2 α -Laktoosimonohydraatti

Laktoosia käytetään täyteaineena tablettituotannossa. Täyteaineiden yksi tehtävä on täsmätä tabletin koko sopivaksi, kun itse vaikuttavan aineen määrä on pieni. Täyteaineet avustavat myös tablettien puristuksessa ja koossa pysymisessä. Laktoosi itsessään on melko reagoimatonta valkoista ja hajutonta jauhetta, joka liukenee helposti veteen. Puristettaessa tabletiksi laktoosi tiivistyy murtumalla ja pilkkoutuneet osat uudelleen sitoutuvat hyvin takaisin uudeksi kokonaisuudeksi. Yksistään laktoosia täyttöaineena käyttämällä voi tableteista tulla tosin liiankin kovia ja huonosti hajoavia. (Juslin, 1990)

4.3 Maissitärkkelys

Maissitärkkelystä käytetään sekä täyteaineena että hajotusaineena tablettituotannossa. Tärkkelys tiivistyy elastisesti ja plastisesti muotoutumalla. Laktoosin ja tärkkelyksen käyttö täyteaineena on suosittu yhdistelmä, koska niiden sitoutumisominaisuudet ovat paremmat yhdessä kuin erikseen. Tärkkelys on laktoosin tavoin vaaleaa ja hajutonta jauhetta. Yleensä tablettien tarkoitus olisi hajota ruuansulatuskanavassa ja vapauttaa lääkeaine nopeasti ja täydellisesti. Tärkkelys toimii tässä tapauksessa myös hajotusaineena tabletissa. Tärkkelyksen läsnäolosta tablettiin muodostuu kapillaareja, joita pitkin ruuansulatusnesteet pääsevät tunkeutumaan paremmin tabletin sisälle ja liuottamaan sideaineilla sitoutuneita hiukkasia toisistaan. (Juslin, 1990)

4.4 Liivate

Liivate on eläinproteiineista valmistettu tuote, jota käytetään tablettien komponenttien sideaineena, ja jonka tehtävä on yleisesti parantaa hiukkasten sitoutumisominaisuuksia toisiinsa. Tehokkaimman vaikutuksen aikaansaamiseksi liivate sekoitetaan liuottimena toimivaan Purified Wateriin, jolla lääkemassa kostutetaan ja rakeistetaan. Liivate on erittäin käyttökelpoinen sideaine, koska se muokkaa rakeet sopivan lujiksi kokonaisuuksiksi. Tabletointivaiheessa rakeet pystyvät siten sitoutumaan vaivattomasti toisiinsa ja muodostamaan mekaanisesti lujia tabletteja. (Juslin, 1990) Liivate liukenee kuumaan veteen ja se pysyy nestemäisenä liuksena, kunhan liuksen lämpötila ei alita 40 °C astetta, jolloin se alkaa muuttua geelimäiseksi seokseksi. Liivatteen käyttö sideaineena rajoittuu yleispäteviin tabletteihin, koska sen avulla tableteista muodostuu kovia ja hitaasti hajoavia. (Parikh, 1997)

4.5 Purified water

Purified water eli puhdistettu vesi toimii massanvalmistuksen rakeistusvaiheessa liuottimena. Vettä sumuttamalla voidaan sideaineena toimiva liivate ja väriaine sekoittaa koko lääkemassaan tehokkaammin kuin erillisinä jauheina. Lisäksi veden aiheuttama kosteus lääkemassassa on oleellista hiukkasten ja rakeiden puristumiselle tableteiksi. (Juslin, 1990)

4.6 Magnesiumstearaatti

Magnesiumstearaattia käytetään lääkemassan liukuaineena tabletoinnin sujuvoittamiseksi. Liukuaineilla pyritään parantamaan lääkemassan valumisominaisuuksia, pienentämään muotin seinän kitkaa ja estämään seoksen tarttuminen paininten ja muotin seinän pintaan. Magnesiumstearaattia voidaan käyttää pieninä pitoisuuksina näiden kaikkien mainittujen parannuksien

edistämiseen. Rakeiden liukuaineena magnesiumstearaatti pyrkii jakautumaan lääkemassan hiukkasten pinnalle monopartikulaarisena kerroksena, jolloin massa saadaan valumaan paremmin ulos astiasta tabletoitavaksi. Muotin liukuaineena magnesiumstearaatti pienentää puristettavan seoksen ja muotin seinän välistä kitkaa, ja vastaavasti myös tabletin ja muotin seinän välistä kitkaa poistettaessa tabletti muotista. Dipolaarisena liukuaineena magnesiumstearaatti pystyy muodostamaan metallipintaan erittäin ohuen saippuapinnoitteen, joka eristää lääkemassan ja metallipinnan toisistaan ja pienentää täten näiden välille syntyvää kitkaa estäen myös lääkemassaa tarttumasta metallipintoihin. (Juslin, 1990)

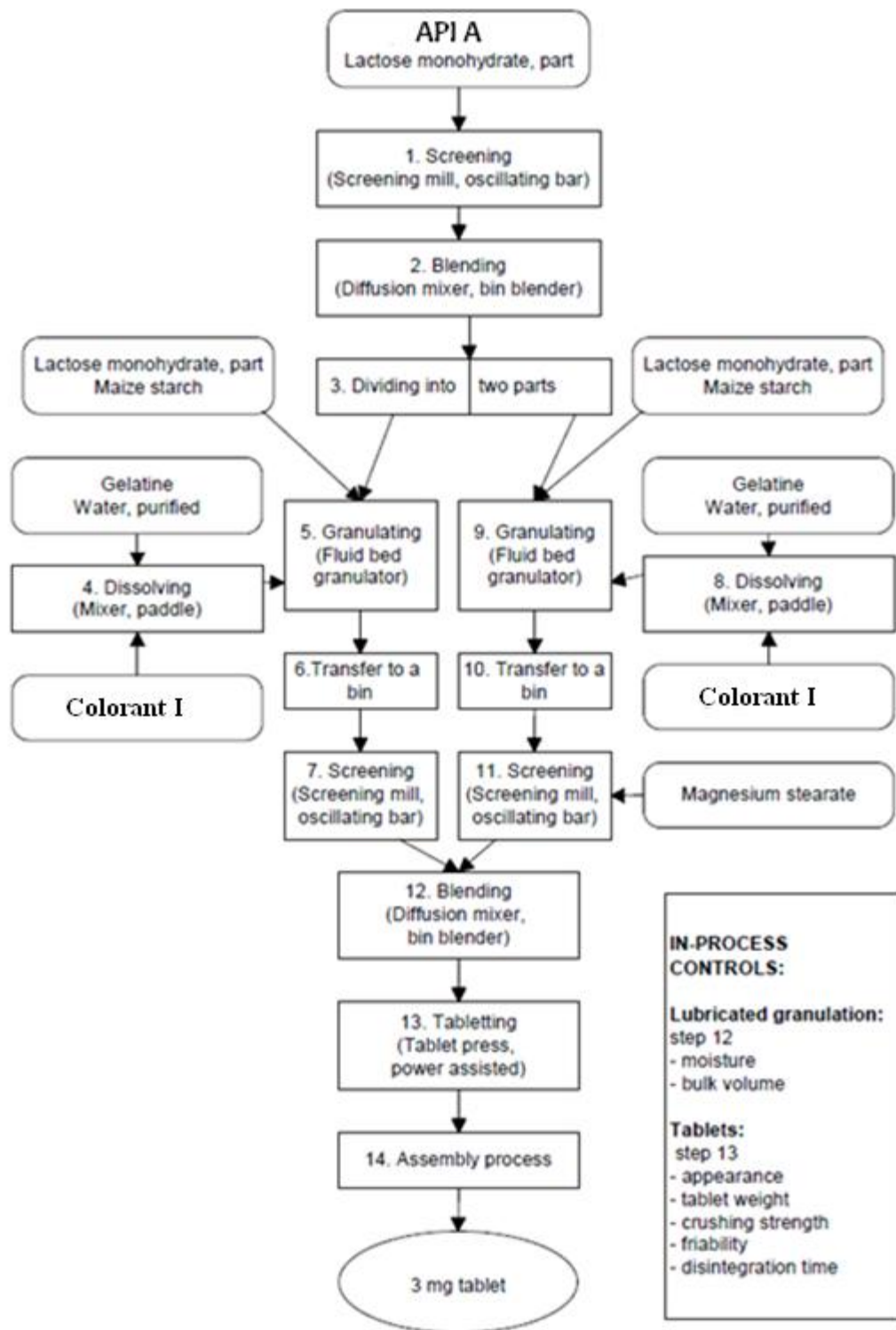
4.7 Väriaineet

Väriaineita voidaan käyttää tableteissa säilyvyyden parantamiseksi, esteettisistä syistä tai tunnistamissyistä. (Juslin, 1990) Koska lääkettä valmistetaan kahta eri pitoisuutta, ja sillä on kapea terapeuttinen leveys, on suurin väriaineen käytön syy eri pitoisuuksien tunnistaminen toisistaan.

5 Prosessin kuvaus - Tabletointi

Tabletit ovat yksi tunnetuimmista lääkkeen annostelumuodoista. Syy laaja-alaiseen käyttöön johtuu käytännöllisestä jakelumuodosta ja lääkeannoksen tasaisesta jakautumisesta tabletteihin. Tabletoinnin tuomiin hyötyihin kuuluvat myös hyvä säilyvyys sekä tehokkaat tabletin puristuslaitteistot ja pakkausjärjestelmät. (Lachman, 1990) Tässä kappaleessa esitetään pääpiirteittäin lääkevalmisteen X massojen valmistukseen ja tabletointiin liittyviä vaiheita ja prosesseja.

Kuvassa 6 on esitelty kaaviona 3 mg:n 6,000,000 tablettierän valmistuksen prosessivaiheet. Nämä ovat 5 mg:n osalta väriainetta lukuun ottamatta täysin samat.



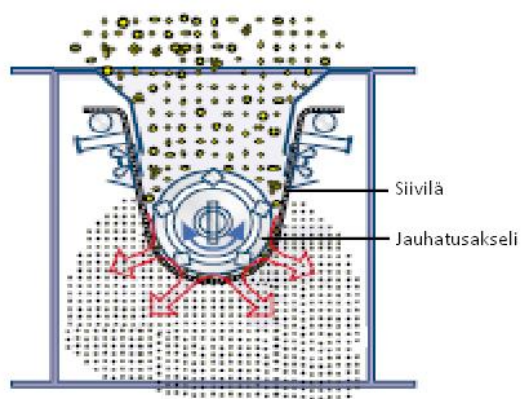
Kuva 6. 3 mg:n prosessikaavio 6,000,000 tabletin erästä. (CTD, 2012)

5.1 Laitteisto

Tässä alakappaleessa esitellään lääkevalmisteen X massanvalmistuksessa ja tabletoinnissa käytettäviä laitteistoja. Kappaleessa pohditaan myös eri laitteista syntyviä riskejä vaikuttavan aineen A pitoisuuden alentumiseen.

5.1.1 Seulakone

Lääke- ja apuaineiden hiukkaskoon tiedetään vaikuttavan niiden käyttäytymiseen sekä valmistusprosessin aikana että elimistössä. Näiden hiukkasten hienontaminen voi olla tarpeen, jotta ne olisivat kooltaan optimaalisia valmistuksen ja potilaan lääkehoidon kannalta. (Juslin, 1990) Lääkkeen X valmistuksessa käytetään seulakonetta rakeiden ja hiukkasten hienontamiseen. Käytössä on oskilloiva seulakone, johon kuuluu syöttösuppilo ja jauhatuskammio. Keräysastian toimii irrallinen säilytyskontti. Jauhatuskammiossa löytyvät seulakoneen terät, joiden tehtävänä on hangata lääkemassa pienemmiksi hiukkasiksi siivilän läpi. Kuvassa 7 on hahmoteltu oskilloivan seulan toimintaperiaate.



Kuva 7. Oskilloivan seulakoneen toimintaperiaate. (Glatt, 2012)

Seulomisessa on riski, että seulottavaa massaa jää seulan kehtoon, tai että kaikki massa ei kuljekaane seulan läpi syöttösuppilosta konttiin.

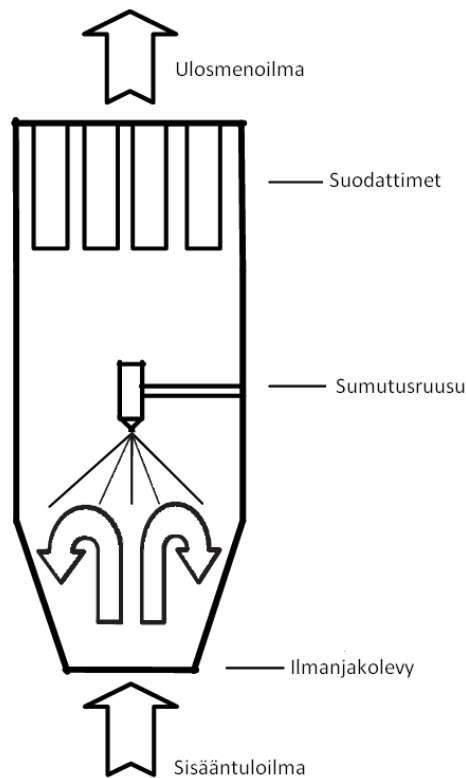
Varsinkin esiseulontavaiheessa tämä voi vaikuttaa API:n loppupitoisuuteen, koska vaikuttavan aineen pitoisuus on tällöin suuri.

5.1.2 Kontinsekoittaja

Lääkemassan esi- ja loppusekoitus tapahtuu eräkohtaisella kontinsekoittajalla. Kontinsekoittajana toimii konttia ympäri pyörittävä laitteisto, jolloin lääkemassa saadaan sekoittumaan homogeenisesti. Massan homogeeniseen sekoittumiseen vaikuttaa kontin täyttöaste (%), kiertonopeus ja sekoitusaika. Kontin täyttöasteen täytyy olla sopiva, koska liian täyteen ahdattuna massa ei pääse liikkumaan ja sekoittumaan kunnolla. Liian vähäinen massa taas ei välttämättä saavuta tarpeeksi suurta liike-energiaa homogeeniseen sekoittumiseen, vaan vierii sekoituksessa kontin reunoja pitkin. Kiertonopeus voi myös olla liian suuri tai pieni. Jos kontti pyörii liian nopeasti, niin massa ei sekoitu, vaan pakkautuu kontin reunoille. Liian pienellä kiertonopeudella taas massa ei liiku tarpeeksi sekoittuakseen homogeeniseksi. Liian pitkä sekoitusaika voi aiheuttaa lääkemassan eri fysikaalisilta ominaisuuksiltaan eroavien ainepartikkeleiden erottumista. Liiallisessa sekoituksessa rakeet voivat myös jauhautua pienemmiksi, jolloin tabletoitavuus huononee.

5.1.3 Ilmasuspensiokuivain eli leijurakeistin/kuivain

Lääkevalmisteen X rakeistus tapahtuu leijurakeistimella. Rakeistuksen tehtävänä on valmistaa ja parannella lääkkeen raaka-aineet tabletin painamiseen. Rakeistuksessa liuottimeen liuotetulla sideaineella liitetään yhteen eri aineiden jauhepartikkelit. Näin hienojakoisista jauheista saadaan valmistettua suurempia kokonaisuuksia, rakeita. Rakeistuksen tärkeimpinä tekijöinä on saada aikaiseksi homogeenista lääkeeseosta, parantaa lääkemassan puristuslujuudellisia ominaisuuksia tabletointiin ja vähentää hienojakoisen jauheen määrää. Rakeistuksen jälkeen rakeet kuivataan samalla laitteella. Leijukuivauksen tarkoituksena on poistaa rakeistuksessa käytetty liuotin lääkemassasta. (Parikh, 1997) Kuvassa 8 on hahmoteltu laitteen päätoimintaperiaate.



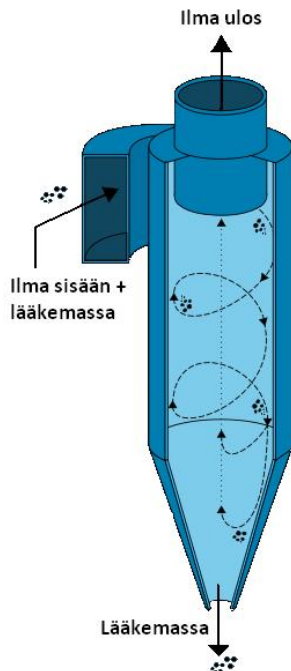
Kuva 8. Ilmasuspensiolaitteen päätoimintaperiaate. (Närvänen, 2009)

Ilmasuspensiolaite toimii puhalluttamalla ilmaa ilmanjakolevyn läpi, jolloin massapeti saadaan leijumaan. Ilman avulla massapeti saadaan jatkuvaan liikkeeseen massakartion sisällä. Tämä edistää myös komponenttien välistä sekoittumista. Rakeistusliuos sumutetaan leijuvaan massan päälle käyttämällä sumutusruusua. Sumutusruusun tehtävä on pisaroittaa rakeistusliuosta, jolloin saavutetaan suurempi vaikutusala liuoksen ja lääkemassan vuorovaikutukselle. Massapedin päällä sijaitseva suodatin pitää lääkemassan kartiossa, kun ulosmenoilma ohjataan yläkautta pois systeemistä. (Närvänen, 2009) Ilmasuspensiokuivauksessa on kuivauskaasun ja hiukkasten välinen kosketus hyvä, mistä seuraa nopea lämmönsiirtyminen ja kuivuminen. Huonoja puolia tässä kuivauksessa on se, että materiaalin täytyy olla suhteellisen kuivaa, jotta se pystyy leijumaan hienojakoisena. Se ei myöskään saa murentua liikaa, jottei siitä kuivauksen aikana irtoaisi suuria määriä hienojakoista

pölyä, jota suodatin ei pysty täysin estämään kulkeutumasta ulosmenovirran mukana pois. (Juslin, 1990)

5.1.4 Sykloni

Lääkevalmisteen X valmistuksessa syklonin tehtävänä on siirtää lääkemassaa ilmasuspensiolaitteesta välikonttiin. Sykloni sijaitsee välikontin päällä. Se toimii prosessissa sovellettuna massan keräysmenetelmänä, kun massaa siirretään alipaineistetun ilman avulla paikasta toiseen, vakuumisiirron yhteydessä. Syklonisessa erotusmenetelmässä kiinteät lääkemassapartikkelit pystytään erottamaan kaasumaisesta ilmasta tyhjässä tilassa pyörteen avulla. Sykloni toimii ilman suodattimia. Kuvassa 9 on esitelty syklonin rakenne.



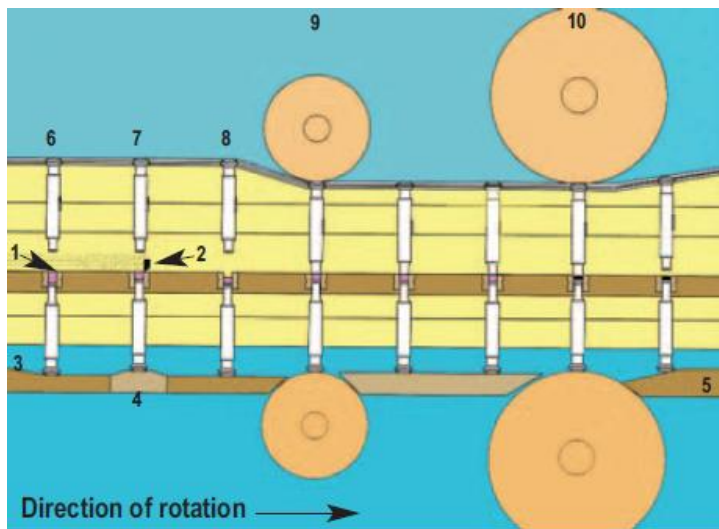
Kuva 9. Syklonin toimintaperiaate. (Govacuum, 2012)

Alipaineistettu lääkemassa ja ilmavirta johdetaan syklonin tyhjään pyörretilaan. Täällä raskaat kiinteät partikkelit pudottautuvat alas säilytyskonttiin, ja ilmavirta jatkaa kulkuaan syklonin yläpuolelta.

Poistuvaa ilmavirtaa ei syklonin sisällä suodateta kevyistä kiintoainepartikkeleista lainkaan, joten laitteen riskinä on mahdollisuus, että vaikuttavaa ainetta voi kadota poistuvan ilmavirran mukana.

5.1.5 Tabletointikone

Lääkevalmisteen X tabletointikoneena käytetään rotaatiopuristimia. Kuvassa 10 on esitetty rotaatiopuristimen toimintaperiaate.



- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1. Product in feeder | 6. Fill position |
| 2. Scraper | 7. Weight adjustment position |
| 3. Fill cam (partial view) | 8. Pull-down position |
| 4. Weight adjustment cam | 9. Pre-compression |
| 5. Ejection cam | 10. Main compression |

Kuva 10. Tablettien rotaatiopuristimen toimintaperiaate. (Tousey, 2004)

Rotaatiopuristimissa on vähintään yksi kiinteä syöttölaite, jonka avulla lääkemassaa syötetään vaakatasossa pyörivän muottipöydän aukkoihin. Muoteissa massa puristuu tabletkiksi ylä- ja alapaininten välissä. Paininten liikkeitä säädetään ohjausraiteiden ja painepyörien avulla. (Juslin, 1990) Tabletteja puristettaessa on mahdollista, että pitoisuus ei ole jakautunut tasaisesti tablettien välille.

5.2 Prosessin kulku

Kuvan 6 prosessikaavion avulla voidaan esittää kuinka lääkettä X valmistetaan, jotta saataisiin parempi kuva prosessin sisällä olevista mahdollisista pitoisuuteen vaikuttavista ongelmakohdista. Tässä kappaleessa käsitellään Kuvassa 6 esitettyä prosessin kulkua.

5.2.1 Esikäsitely

Lääkemassan valmistus alkaa vaikuttavan aineen, eli API:n, ja laktoosin esiseulomisella 800 litran pikkukonttiin. Laktoosia lisätään saman verran molempiin vahvuuksiin mutta API:a lisätään vähemmän 3 mg:n eriin (3 mg: 18 kg ja 5 mg: 30 kg). 5 mg:n pitoisuusluokkaa esiseulotaan 1,5 mm seulalla ja vastaavasti 3 mg esiseulotaan 1,0 mm seulalla. Nykyisen valmistusohjeen mukaan ensin seulotaan puolet laktoosista konttiin, jonka jälkeen lisätään API, ja tämän jälkeen seulotaan loppuosa laktoosista päälle. Tällä yritetään ehkäistä API:n jäämistä seulaan.

Seuraavaksi API:n ja laktoosin seos sekoitetaan homogeeniseksi kontinsekoittajassa, jonka jälkeen seos jaetaan kahteen yhtä suureen osaan, koska erälle tehdään kaksi rakeistusta leijurakeistimessa. Nykyisen valmistusohjeen mukaan myös prosessiastioihin jaetut esiseokset punnitaan mahdollisen hävikin varalta. (Orion SAP, 2012)

5.2.2 Liuosvalmistus

Liuosvalmistuksessa Purified Wateria lämmitetään rakeistusmääräinen osa kuumaksi nesteeksi, jonka jälkeen liivate liuotetaan sekoittaen nesteeseen. Lisätään myös väriaine seokseen. (Orion SAP, 2012)

5.2.3 Leijurakeistus/kuivaus

Leijurakeistus alkaa massakartion täytöllä. Ensiksi lisätään täyttöportin kautta massakartioon laktoosi.

Tämän jälkeen lisätään esiseulotun seoksen ensimmäinen osa ja lopuksi vielä maissitärkkelys. Massaa esisekoitetaan ilmavirran avulla leijurakeistimessa. Seuraavaksi alkaa massan leijurakeistus. Liivateliuosta sumutetaan ja rakeistuksen aikana myös ilmamäärää nostetaan. Rakeistuksen jälkeen massaa kuivatetaan maksimissaan 30 minuuttia. Rakeiden kosteus optimoidaan. Sopivan kosteuden saavutettua rakeistettu ja kuivattu lääkemassa siirretään syklonilla välikonttiin, jossa rakeistuserä punnitaan. Koska yhden lääkevalmisteen X erässä on kaksi osarakeistusta, niin tämä vaihde toistetaan erän aikana. Vasta toisen osarakeistuksen jälkeen massakartion pohjan lääkemassa imuroidaan manuaalisesti vakuumisiirrolla syklonin kautta välikonttiin. Lääkemassaa jää pohjalle ensimmäisen osarakeistuksen jälkeen n. 10-15 kg. (Orion SAP, 2012)

5.2.4 Jälkikäsitteily

Rakeistuserän punnituksen jälkeen rakeet seulotaan 1,0 mm seulalla ja lisätään 2100 l konttiin. Konttiin lisätään myös toisen rakeistuksen massa, jonka jälkeen sekaan seulotaan liukuaineeksi magnesiumstearaattia. Lopputöinä massa sekoitetaan kontinsekoittajassa, siitä otetaan massanvalmistuksen prosessikontrollikokeet ja punnitaan saanto. (Orion SAP, 2012)

5.2.5 Tabletointi

Tabletoinnin aluksi massakontti viedään paikalleen tablettikoneen päälle syöttösuppilon kohdalle. Tabletointikoneena käytetään rotaatiopuristimia. Tabletit kerätään välivarastoastioihin ja tableteille tehdään tarvittavat prosessikontrollikokeet. Lopuksi lasketaan myös tablettien saanto. (Orion SAP, 2012)

5.3 Prosessikontrollikokeet

Valmistuksessa suoritetaan erilaisia prosessikontrollikokeita eri vaiheiden aikana ja jälkeen. Näillä valvotaan, että lääkemassa täyttää ominaisuuksiltaan laadulliset vaatimukset.

5.3.1 Massanvalmistus

Lääkemassan kosteus on optimoitu tietylle tasolle sekä rakeiden kuivauksen lopuksi että loppumassan prosessikontrollissa. Kosteus määritetään IR-laitteella. Lääkemassa kaatotilavuudelle on vaatimusrajansa. Lisäksi suoritetaan raekokojakauman määrittäminen.

5.3.2 Tabletointi

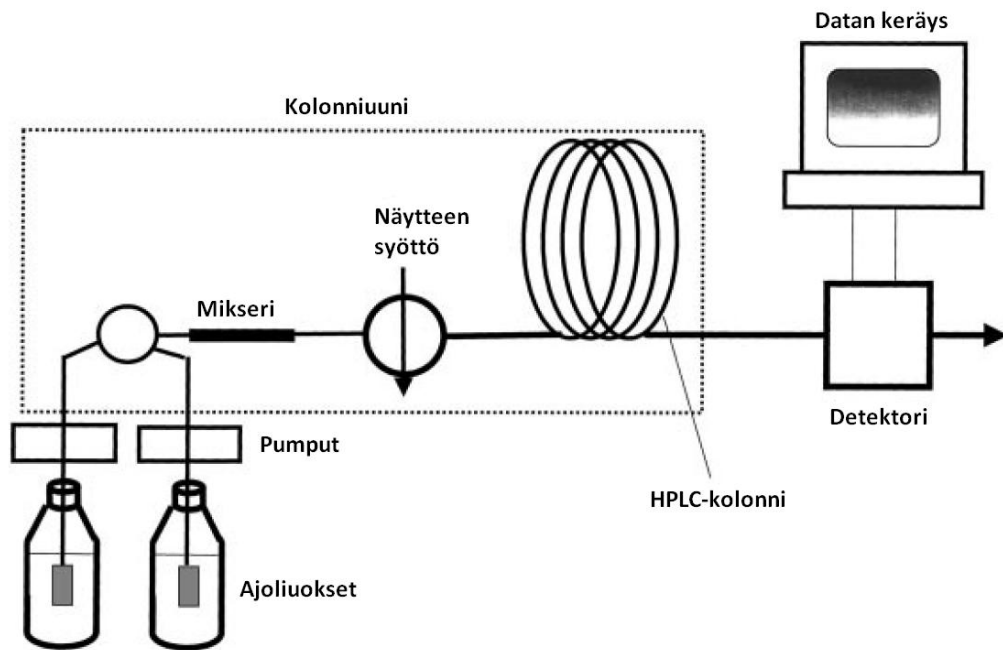
Tableteista tarkastetaan ulkonäkö ja lisäksi määritetään tabletin paino, murtolujuus, murenevuus ja dissoluutioaika.

5.4 Pitoisuusanalyysi

Vaikuttavan aineen A pitoisuutta analysoidaan Orionin kemiallisessa laadunvalvonnassa HPLC:n avulla. Samalla tutkitaan myös mahdollisten epäpuhtauksien pitoisuuksia tableteissa. Tässä kappaleessa esitetään HPLC:n toimintaperiaate.

5.4.1 High Performance Liquid Chromatography

HPLC:n toiminta perustuu tätekappaleilla täytettävään nestekolonneihin, johon pumpataan ajoliuoksien johdosta analysoitava näyte paineen alaisena. Eri aineilla on oma läpäisemisaikansa kolonnista. Kolonnin läpi tulleet aineet havaitaan UV/VIS-detektorilla ja kerätystä datasta voidaan piirtää kuvaaja. Standardiliuokseen verrattuna voidaan näytteestä tarkasti määrittää eri aineiden pitoisuuksia. Kuvassa 11 on tarkemmin esiteltynä HPLC-laitteen toimintaperiaate.



Kuva 11. HPLC:n toimintaperiaate. (Kirk-Othmer, 2002)

Ajoliukset pumpataan mikserin kautta kolonnein. Ennen kolonnia on näytteen syöttö. Kolonne on paineistetussa tilassa pumppujen toimintanopeuden ja kolonnin täyttekappaleiden takia. Täyttekappaleiden hidastaessa pumpattavan liuoksen liikkuvuutta alkavat liikeominaisuuksiltaan erilaiset aineet erottua kolonnissa. Detektori huomaa ainepoikkeavuudet kolonnin poistuvasta ajoliuosvirrasta. (Kirk-Othmer, 2002). Vaikuttavan aineen A pitoisuuden analyysia varten tehdään standardi-, näyte- ja taustaliuokset.

6 Aikaisemmat tutkimukset ja selvitykset (Green Belt –työ)

Lääkevalmisteen X pitoisuuden alenemisesta on tehty Orionilla jo aikaisemmin erilaisia ongelmanselvityksiä. Kattavin tutkimus kyseisestä aiheesta on laadittu vuoden 2009 Green Belt –koulutuksen projektityön tuloksena. Työn perustana käytettiin tieteellisiä Lean Six Sigma -laatutyökaluja, jonka analyttisena lähestymistapana on DMAIC –ongelmanratkaisuprosessi. Tämä ongelmanratkaisumenetelmä ratkaisee järjestelmällisellä tavalla ongelmia ja pyrkii samalla myös saavuttamaan liiketoiminnan kehittämistä. Menetelmän vaiheet ovat: Määrittely, Mittaus, Analysointi, Parannus ja Ohjaus/Valvonta. Määrittelyvaiheessa ongelma tunnistetaan, rajataan ja asetetaan projektille tavoitteet. Mittausvaiheessa vahvistetaan ongelma, tunnistetaan potentiaaliset ongelman aiheuttajat ja varmistetaan datan laatu. Analysoinnissa kerätystä tiedosta tutkitaan, mitkä prosessin tekijät aiheuttavat ongelmaa. Parannusvaiheessa ratkaistaan ongelma ja testataan ratkaisua käytännön toteutuksessa. Ohjaus- ja valvontavaiheessa luodaan järjestelmä, jonka avulla varmistetaan parannetun tilan säilyminen (Six Sigma, 2012). Tässä kappaleessa esitetään lääkevalmisteen X Green Belt –työtä, sen tuloksia ja käytetyn DMAIC –ongelmanratkaisuprosessin rakennetta käytettynä tähän pitoisuusongelmaan.

6.1 Projektin määrittely – Define

Työn aluksi määritettiin varsinainen ongelma, sen vakavuus ja siihen liittyvät selvitystä vaativat tekijät. Ongelmana oli lääkevalmisteen X alhainen pitoisuustulostaso ja suurimpana riskinä oli hylkyerien valmistaminen. Lääke-eriä valmistetaan vuodessa 20 (5 mg) ja 30 (3 mg). Tutkimuksesta selviää myös, että lähes jokainen erä on ollut alle teoreettisen pitoisuuden viimeisen viiden vuoden ajalta (2004-2009). Tutkimuksessa käsiteltiin myös ongelmasta aiheutuvia kuluja.

Ongelmakohtaan paikantamiseksi käytettiin prosessien mallintamistyökalua SIPOC:ia, jonka avulla kategorisoitiin ongelmaan vaikuttavia tekijöitä tarkemmin. Taulukossa 2 on esitelty SIPOC-mallin mukaisesti selvittävät ongelmakohdat.

Taulukko 2. Selvittävät ongelmakohdat SIPOC –mallin mukaan. (CTD, 2012)

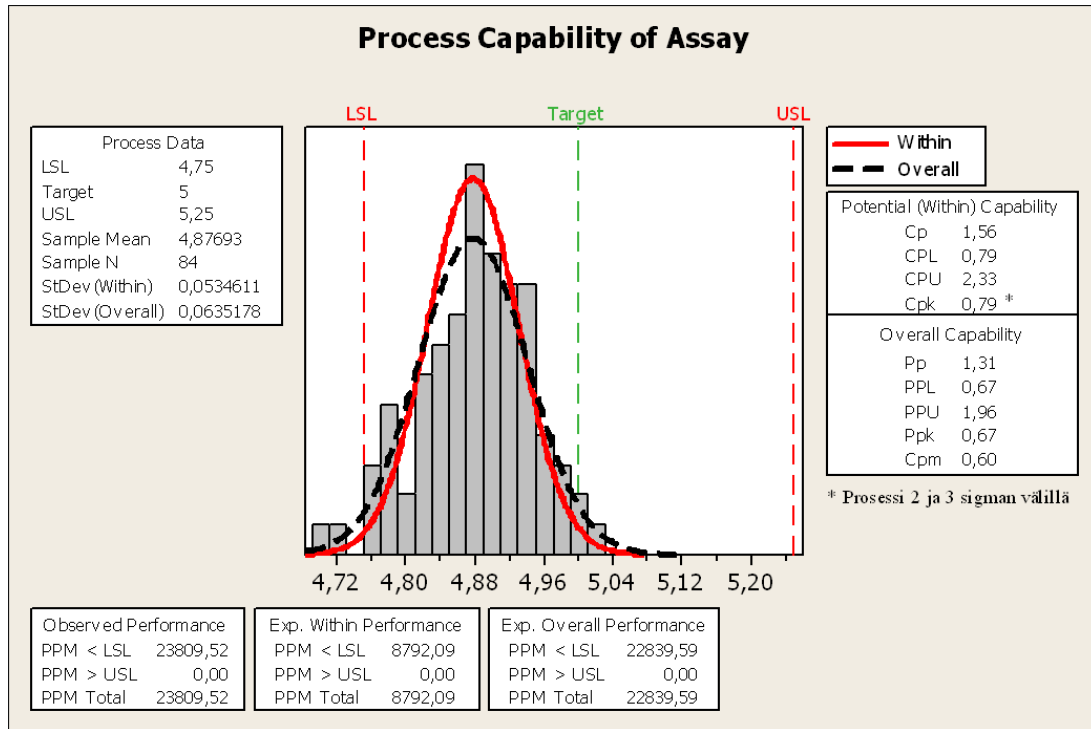
SIPOC -malli	
Raaka-aineiden laatu	-Valmistaja -Varastointi -Analyysitulos
Valmistusprosessi	-Valmistusohje, pitoisuustekijä -Laitteet ja valmistustilojen olosuhteet -Käyttäjät -Hävikit -Prosessikontrollit
Lopputuotteen analysointi	-Laite -Käyttäjä -Menetelmäohje

Taulukon 2 SIPOC –mallista kohdistettiin seuraavan vaiheen mittausetsinnät näihin tekijöihin, joista ongelma todennäköisesti löytyisi.

6.2 Mittaus - Measure

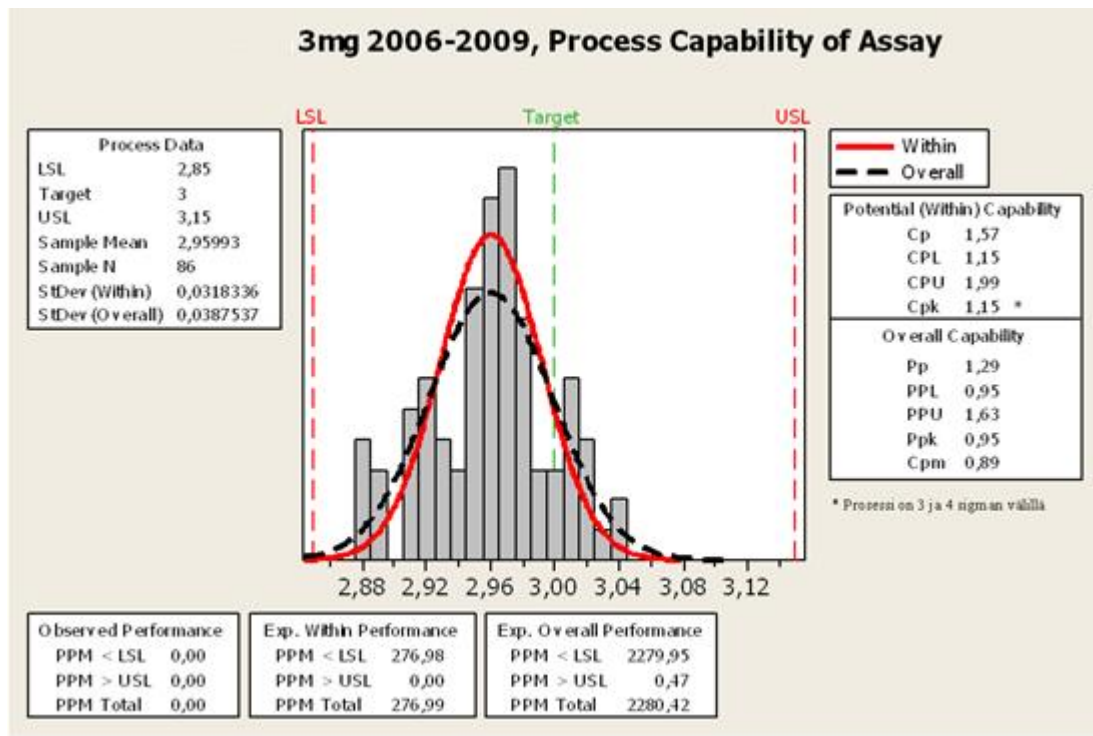
Projektin määrittämisen jälkeen alkoi mittaamisvaihe, jossa ensimmäiseksi kerättiin jo olemassa olevaa dataa prosessista selvittääkseen prosessin suorituskyky. Työ aloitettiin keräämällä "at release" –tulokset valmisteen eristä vuosilta 2002-2009. Näistä tuloksista luotiin pitoisuustuloshistoria, jossa käsiteltiin API:n A pitoisuutta ja lääkeannosvaihtelua. Tilastollista analyysia varten luotiin Minitab-ohjelmalla histogrammi ja valvontakortti, lisäksi tutkittiin korrelaatiota pitoisuuden ja

annosvaihtelutulosten välillä. Eräkohtaisten pitoisuuksien histogrammi prosessikyvykkyydelle on esitettyä Kuvassa 12. (Ahtaanluoma, 2009)



Kuva 12. 5 mg:n pitoisuuden prosessikyvykkyyden histogrammi vuosilta 2005-2009. (Ahtaanluoma, 2009)

Kuvasta 12 huomataan, että lääkevalmisteiden 5 mg:n erien hajonta on pientä mutta pitoisuus on selvästi haluttua arvoa alhaisemmalla tasolla. Tästä johtuen prosessin todellinen kyvykkyys, C_{pk} , alittaa arvon 1, joka tarkoittaa sitä, että prosessi on riittämätön. Sama voidaan huomata myös 3 mg:n histogrammista mutta keskimääräinen pitoisuus on tarpeeksi lähellä haluttua arvoa, jolloin todellinen prosessikyvykkyys on vielä riittävä ja toimivan prosessin tasoinen eli yli arvon 1. (Juran, 1974) Kuvassa 13 on esitelty 3 mg:n histogrammi vuosilta 2006-2009.



Kuva 13. 3 mg:n pitoisuuden prosessikyvykkyden histogrammi vuosilta 2006-2009. (Ahtaanluoma, 2009)

Lisäksi työssä vertailtiin samassa sarjassa valmistettujen 3 mg:n pitoisuustuloksia. Säilyvyystuloksista tutkittiin pitoisuuden muutosta kelpoisuusajan lopussa. Poikkeavien erien notifikaatiot käytiin läpi ja dataa kerättiin myös eräiden massojen pitoisuustuloksista.

Green Belt –työssä määriteltiin myös Ishikawa –diagrammi eli kalanruotokaavio, jossa pitoisuuden alenemiseen johtuvia syitä ja seurauksia koottiin yhteen ja esiteltiin graafisena kokonaisuutena. Liitteessä 1 on esitelty työssä laadittu Ishikawa –diagrammi. Syy-seuraus –kaaviossa käydään läpi mahdollisia pitoisuusongelmaan johtuvia juurisyytä. Pääkohtina ovat lueteltuna: koneet ja laitteet, menetelmät, ympäristö, materiaalit ja ihmiset. (Ahtaanluoma, 2009)

6.3 Tulosten analysointi – Analyze

Työn tässä vaiheessa analysoitiin tuloksia ja poissuljettiin järjestelmällisesti Liitteen 1 Ishikawa-diagrammin tekijöitä. Kalanruotokaaviota muun muassa jatkokäsiteltiin Minitabin hajontakaavioilla. Tässä vaiheessa yritettiin myös löytää kahden eri muuttujan välistä vahvaa yhteyttä, ja onko niiden välillä korrelaatiota.

6.3.1 Koneet ja laitteet

Työssä analysoitiin, että tabletoinnissa tablettikoneiden painimien kuluneisuus ja vaa'an punnitustarkkuus eivät vaikuta API:n pitoisuuden alentumiseen.

Massanvalmistuksesta havaittiin, että seulakoneen seulakokoa oli vaihdettu 5 mg:n valmistuksessa 1,0 mm:stä 1,5 mm:iin vuonna 2005 mutta todettiin myös, että pitoisuusongelma ei voisi johtua suoraan siitä, koska seulakoon muutoksen ei pitäisi vaikuttaa lääkeaineen häviämiseen.

Rakeistuslaitteen kohdalla pitoisuuden alenemisen suurimmiksi ongelmakohdiksi nimettiin suodattimien kulumat ja laitteistosta johtuva vaihtelu, esimerkiksi tuloilman kosteus. Rakeistusparametreja tutkittiin, mutta niistä ei löytynyt suoraa linkkiä hyvien ja huonojen erien välille.

Valmistuksen kosteusmittari vaihdettiin vuonna 2005, ja silloin tehtyjen mittausten mukaan uudempi mittari näytti 0,3 - 0,4 % korkeampia tuloksia, kuin mitä vanha. Työssä on kuitenkin todettu, että muutoksen ollessa melko pieni, ja koska rakeistusparametreista saadut kosteustulokset eivät korreloidu alhaisen pitoisuuden kanssa, ei pitoisuuden alentumaa voida täysin selittää tälläkään. Kosteusmittarin mittaustarkkuutta suuremmaksi virhelähteeksi mainitaan se, että yksi näyte yli 800 kg:n massasta ei riitä edustavasti kuvaamaan koko massan keskiarvoista kosteutta. (Ahtaanluoma, 2009)

6.3.2 Menetelmät

Tässä kohdassa käydään työssä läpi eri menetelmiä, jotka voisivat vaikuttaa pitoisuuden alenemiseen.

6.3.2.1 *Massanvalmistus*

Lääkkeen X massanvalmistuksesta esiseulontaa tutkittiin. Seulomisessa on mahdollista, että vaikuttavaa ainetta jäisi seulaan. Tutkimuksista selvisi, että esiseulonnassa API seulotaan ensin, jonka jälkeen se huuhdellaan laktoosilla, näin vaikuttavan aineen seulaan jäävää hävikkiä saadaan tehokkaasti pienennettyä. Esiseulomiseen käytetyn pikkukontin aiheuttamaa hävikkiä tutkittiin myös, ja seuratusta erästä huomattiin, että konttiin oli jäänyt noin 1 kg API/laktoosiseosta. Tämä ei kuitenkaan täysin selittänyt valmisteen jatkuvaa pitoisuuden alenemaa. Tarkastettiin myös kontin täyttöasteen vaikutus, koska se erosi riippuen vaikuttavan aineen pitoisuudesta valmisteessa. Tästä oli kuitenkin tehty jo aikaisemmin selvitys, jossa 5 mg:n esisekoituksen API:n ja laktoosin suhde muutettiin samaksi kuin 3 mg:lla. Tämä tehty koe ei kuitenkaan vaikuttanut pitoisuuteen.

Rakeistuksessa ja kuivauksessa tarkastettiin käytettyjä parametreja. Hyvien ja huonojen erien vertailussa ei huomattu ratkaisevia eroja. Rakeistusmassojen hävikkikään ei korreloinut pitoisuuden alenemisiin. Työssä selvitettiin myös, ettei pitoisuustekijän laskukaavassa ollut virhettä. (Ahtaanluoma, 2009)

6.3.2.2 *Tabletointi*

Tabletoinnissa selvitettiin massan kosteuden vaikutusta tabletin painoon. Laskemalla todettiin, että 1 % muutos/virhe kosteudessa vaikuttaisi 5 mg:n tabletin pitoisuuteen 0,05 mg/tabl. Massan homogeenisuutta tutkittiin: eräistä massoista saatujen analyysitulosten perusteella pitoisuus on alentunut jo ennen tabletointia. Pölynpoistajien säätöjen todettiin vaikuttavan kokonaishävikkiin enemmän kuin vaikuttavan aineen pitoisuuden muutokseen. Tabletointinopeuskaan ei aiheuttanut

eroja. Käytettyjen tablettikoneiden välillä ei ollut merkittäviä eroja pitoisuuden muutoksiin. (Ahtaanluoma, 2009)

6.3.2.3 *Analyysimenetelmät*

Analyysimenetelmien tutkimukset keskittyivät liuoksen valmistukseen ja säilytykseen, koska ne ovat vaiheen kriittisimmät kohdat. Selvityksessä huomattiin, että 5 mg:n sisältämä väriaine on valoherkkää, jolloin liuoksen säilyvyys selvästi kärsii. Nestemäisenä liuksena väriaine reagoi valon kanssa ja muodostaa vaikuttavasta aineesta A hajoamistuotteita liuksessa. Ultraäänihauteen nykyinen liuotusaika todettiin riittäväksi. Analysoinnissa ei myöskään ole tapahtunut muutoksia vuosina 2002-2009. Tarkasteltaessa pitoisuus- ja dissoluutiutuloksia huomattiin, että 5 mg:n tabletin osalta löytyy useita eriä, joissa pitoisuustulos on ollut alhaisempi kuin dissoluutiotulos. Pitoisuus korreloi myös annosvaihtelutulosten kanssa. (Ahtaanluoma, 2009)

6.3.3 *Ihmiset ja ympäristö*

Valmistustilojen olosuhdedatat tarkastettiin ja todettiin, että vuodenajoista johtuvaa vaihtelua ei massojen pitoisuuksien alenemiseen havaittu. Selvitettiin API:lle tehdyt hajotuskokeet, joiden perusteella todettiin, että kiinteänä aineena hajotusreaktio ei ole kovinkaan suuri pitoisuuden alenemiseen vaikuttava tekijä. (Ahtaanluoma, 2009)

6.3.4 *Materiaalit*

Green Belt -työssä tutkittiin vaikuttavasta aineesta API:n säilytysaikaa ennen käyttöä. Tutkimus perustui vaikuttavan aineen A kosteusherkkyyteen. Jos API seisoi kauan varastossa, saattaisi se imeä itseensä kosteutta. Tämä aiheuttaisi aineelle painon muutoksen, jolloin valmistukseen mentäessä vaikuttavaa ainetta olisi todellisuudessa vähemmän. Käytiin läpi myös kahden eri API-toimittajan vaikutusta alhaisiin pitoisuuksiin lopputuotteessa ja API-erien pitoisuuksia raaka-aineen vastaanottoon tullessa. Lopputuloksena huomattiin, että näistä mikään ei suoraan

korreloinut pitoisuuden alenemiseen, vaan hajontaa oli suuntaan ja toiseen. Maissitärkkelyksen seisonta-ajalle varastossa ei myöskään ollut vaikutusta pitoisuuden alenemisen kanssa. (Ahtaanluoma, 2009)

6.4 Parannuskohteet ja johtopäätökset – Improve

Green Belt –työn tuloksina ehdotettiin erilaisia jatkotoimenpiteitä pitoisuuden alenemisen juurisyyn löytämiseksi. Ehdotukset on esitetty Taulukossa 3. (Ahtaanluoma, 2009)

Taulukko 3. Green Belt –työn ehdotetut jatkotoimenpiteet juurisyyn löytämiseksi. (Ahtaanluoma, 2009)

Jatkotoimenpiteet

1.	Analyysimenetelmiä vertaava tutkimus – sulkee pois analyysimenetelmästä johtuvat syyt.
2.	Analysointivaiheessa suojataan näytteliuos valolta jokaisessa vaiheessa.
3.	Esisekoitusvaiheessa punnitaan sekoituskontti tyhjennyksen jälkeen – API-hävikin selvittämiseksi. Lisäksi lisätään ohjeistus API:n seulomisesta ennen laktoosia ja kontin tarkastuksesta tyhjennyksen jälkeen.
4.	Massan kosteuden tarkempi tutkiminen edustavammalla näytteistyksellä.
5.	API:n pitoisuustekijän määrittäminen ennen valmistukseen tuloa – kosteuden nousu säilytyksen aikana.

6.5 Ohjaus/Valvonta – Control

Valvonta toteutettaisiin tuotearvioinneilla parantavien toimenpiteiden toteuttamisen jälkeen. Tuotearvioiden tehtävä on varmistaa, että tuote vuotuisesti täyttää sille asetetut laadulliset vaatimukset. Tuotearvioista seurattaisiin valmisteen pitoisuuden muutoksia histogrammien, keskiarvon ja min-max –muutoksien avulla.

Työssä ehdotettiin myös systemaattisen koesuunnitelman luomista, jos jatkotoimenpiteiden perusteella kosteuden lisäys massa valmistuksen jälkeen ilmenisi pitoisuuden alenemisen vaikuttavaksi tekijäksi. Ehdotuksena olisi neljän kokeen sarja, joissa muuttujina olisi massan seisotusaika ja varastointitilojen kosteus. Vasteina tutkittaisiin massan kosteutta ja pitoisuutta. (Ahtaanluoma, 2009)

7 Ongelmakohtien paikantaminen

Tässä kappaleessa paikannetaan potentiaalisimpia ongelmakohtia valmisteen X pitoisuuden alenemiseen. Green Belt -työn massojen homogeenisuusnäytteiden tulokset viittaavat siihen, että pitoisuuden aleneminen tapahtuu jo ennen tabletointia. (Ahtaanluoma, 2009) Vastaavasti kyse voi olla myös analysoinnissa tapahtuvasta virheestä, koska vaikuttavan aineen määrä tableteissa on erittäin pieni ja se voi aiheuttaa haasteita analysointitarkkuudessa. Tämän johdosta selvitystyö aloitettiin valmistukseen saapuvan vaikuttavan aineen pitoisuuden, massanvalmistuksen ja pitoisuusanalyysin potentiaalisten ongelmakohtien tutkimisella. Nykyisen lääkevalmisteen X 5 mg:n tabletin keskimääräisen pitoisuuden voidaan olettaa Kuvan 12 perusteella olevan 4,88 mg/tab, eli tavoitearvosta on hävinnyt 0,12 mg/tab. Yhden erän, eli kuuden miljoonan tabletin, kokoon suhteutettuna saadaan 5 mg:n vaikuttavan aineen A kokonaishävikiksi 0,72 kg, joka on laskettuna alla olevan Kaavan 1 avulla. Oikealla massan häviämisen mittasuhteella voidaan arvioida todennäköisiä syitä aineen katoamiselle.

$$API:n\ hävikk\ =\ 0,12\ \frac{mg}{tabl} * 6 * 10^6\ tabl = 0,72\ kg \quad (1)$$

3 mg:n tabletin keskimääräinen pitoisuus voidaan olettaa Kuvan 13 perusteella olevan 2,96 mg/tab, eli teoreettisesta tavoitearvosta on hävinnyt 0,04 mg/tab. Kaavan 2 avulla voidaan laskea yhden erän vaikuttavan aineen keskiarvoinen kokonaishävikki 3 mg:lle.

$$\mathbf{API:n\ hävikki = 0,04 \frac{mg}{tabl} * 6 * 10^6\ tabl = 0,24\ kg} \quad (2)$$

3 mg:n erissä häviää 0,24 kg vaikuttavaa ainetta. Kaavojen 3 ja 4 avulla laskettiin vaikuttavan aineen prosentuaalinen hävikki erissä keskiarvoisesti.

$$\mathbf{API:n\ hävikki - \% (5\ mg) = \frac{0,72\ kg}{30\ kg} * 100\ \% = 2,4\ \%} \quad (3)$$

$$\mathbf{API:n\ hävikki - \% (3\ mg) = \frac{0,24\ kg}{18\ kg} * 100\ \% = 1,3\ \%} \quad (4)$$

API:n määrän häviäminen on suurempaa 5 mg:n kohdalla kuin 3 mg:n. Tuloksista voidaan päätellä, että prosentuaalisesti vaikuttavan aineen häviämismäärä on keskiarvoisesti kasvava mentäessä vahvempaan valmisteseen, eli API:a häviää enemmän, mitä enemmän sitä käytetään. Suurimmat riskitekijät löytyvät valmistuksen alkupäästä, koska siellä lääkeaineen käsittelystä syntynyt hävikki tai pitoisuustekijän virheellisyys aiheuttavat suurimman riskin API:n katoamiselle. Muissa vaiheissa API on erittäin pienenä pitoisuutena sitoutuneena isoon kokonaisuuteen, jolloin API:n häviäminen pitäisi vaikuttaa myös koko massan häviämiseen. Green Belt -työssä oli jo tutkittu vaikuttavan aineen pitoisuuden ja massan kokonaishävikin välistä yhteyttä mutta tulosten mukaan yhteyttä ei ollut, mikä taas vihjaa valmistuksen osalta juuri alkupään ongelmaan.

7.1 API:n A pitoisuus

Vaikuttavan aineen A pitoisuuden aleneminen voi johtua siitä, että jo valmistukseen saapuvan API:n pitoisuus olisi alhaisemmalla tasolla. Tämä voi johtua varastointiajan kosteuden muutoksista, ja sitä kautta analytiikan tuomista vääristyneistä raaka-aineen pitoisuustuloksista. Olisi ongelmanratkaisun rajaamisen kannalta tärkeää tarkastaa API:en oikea pitoisuusarvo näytteistämällä valmistukseen saapuvan API:n pitoisuus, jotta voitaisiin poissulkea mahdollisuus pitoisuustekijän virheellisyydestä. Tätä kuitenkin on jo ehditty selvittää Green Belt -työssä, jossa tutkittiin käytetyn

API:n säilytysaikaa varastossa ennen käyttöä ja sen korrelaatiota valmistuneiden erien pitoisuustuloksiin. Tutkimuksesta selvisi, että API:n säilytysaika ei korreloinut pitoisuustuloksiin. Lisäksi API:n pitoisuutta ja kosteutta tutkitaan taloon saapuvista vaikuttavan aineen eristä.

7.2 Massanvalmistus

Valmistusprosessista löytyy monta kohtaa, jossa vaikuttavaa ainetta on mahdollista hävitä. Ei voida olla täysin varmoja siitäkään, että pelkästään API A olisi ainoa katoava ainesosa, vaikka rakeistusmassojen punnittujen määrien hävikit eivät korreloidu suoraan pitoisuuseroihin, esimerkiksi esiseulotun seoksen häviäminen. (Vaikuttavaa ainetta on suurempana pitoisuutena.)

Massanvalmistuksen kriittisimpänä kohtana voitaisiin pitää esiseulontavaihetta, jossa vain laktoosin sekoitettuna vaikuttavan aineen pitoisuus on lääkemassassa suurin. Tässä vaiheessa pieninkin massan häviäminen aiheuttaa suuren vaikuttavan aineen pitoisuuden muutoksen. Green Belt -työn yhteydessä esiseulonnan valmistusohjetta muutettiin. Nykyään esiseulonta tapahtuu järjestyksessä: Puolet laktoosista, sitten API ja lopuksi loput laktoosista. Nykyisen valmistusohjeen mukaan myös esisekoituskontin massa punnitaan prosessiastioihin kahteen yhtä suureen osaan. Tyhjät prosessiastiat taarataan ennen jakoa ja täydet tarkastuspunnitaan. Tällä toimintamallilla saadaan varmuus siitä, että esiseulottua seosta on tarpeeksi täyttövaiheessa. Leijuntavaiheessa on mahdollisuus, että vaikuttavaa ainetta joko katoaa ilmavirran mukana tai jää vielä rakeistimeen. Siirrettäessä massaa syklonilla rakeistimesta välikonttiin voi tässä siirtovaiheessa lääkemassaa hävitä ilmavirtaa pitkin sykloniin. Jälkiseulonnan yhteydessä voi massaa jäädä seulaan.

7.3 Pitoisuusanalyysi

Pitoisuusanalyysissa kriittisin vaihe on HPLC-kromatografian näyte- ja standardilaimennosten valmistaminen. Tässä vaiheessa pitoisuuden tulokseen voi vaikuttaa mittalaitteiden ja -astioiden aiheuttamat virheet. Mitta-astioista ja -laitteista laadittiin virhearvio.

7.3.1 Valmisteen X pitoisuusanalyysin näyte- ja standardiliuoksen virhelaskelma

Analyysitulosten mittauksessa yritetään saada selville valmisteen X vaikuttavan aineen A pitoisuuden arvo. Saatu tulos on aina jossakin määrin virheellinen. Virhetarkastelulla yritetään selvittää, miten suuresta virheestä on kyse ja mistä tekijöistä virhe aiheutuu. Pitoisuusanalyysin mitta-astioiden ja -laitteiden virhetarkastelu suoritetaan kunkin muuttujan suhteen matemaattisesti osittaisderivoimalla käytettyjä funktioita Kaavan 5 mukaan.

$$dF = \frac{\partial F}{\partial x_1} \partial x_1 + \frac{\partial F}{\partial x_2} \partial x_2 + \frac{\partial F}{\partial x_3} \partial x_3 + \dots \quad (5)$$

Funktion F virhettä laskettaessa Kaavassa 5 esiintyvät differentiaalit korvataan suureiden x_i virherajoilla Δx_i . Koska virheelle lasketaan yläraja-arvoa, otetaan kaikista osittaisderivaatoista itseisarvo. Virhearvio saadaan laskettua Kaavan 6 mukaan.

$$\Delta F = \left| \frac{\partial F}{\partial x_1} \right| \Delta x_1 + \left| \frac{\partial F}{\partial x_2} \right| \Delta x_2 + \left| \frac{\partial F}{\partial x_3} \right| \Delta x_3 + \dots \quad (6)$$

Lasketaan virhearviot vaikuttavan aineen A standardiliuokselle ja 5 mg:n tabletin näyteliuokselle. Käyttöarvot saadaan Orionin sisäisistä tuotevalidointiraporteista ja virhearviot ovat joko itse arvioituja tai katsottu suoraan käytetyistä mitta-astioista. (CTD dokumentit, 2012) Validoinnilla tarkoitetaan suunnitelmallista ja dokumentoitua menettelyä.

Tämän menettelyn avulla voidaan suurella varmuudella todistaa, että erikseen määritelty prosessi, järjestelmä tai laite tuottaa toistettavasti etukäteen määriteltyjen vaatimusten mukaisia tuloksia. Virhetarkastelu suoritetaan Fysikaalisen kemian laboratoriotöiden yleistyöohjeen avulla. (Aalto-yliopisto, 2011)

7.3.1.1 Standardiliuos, ensimmäinen laimennos

Määritetään käyttöarvot ja virheet standardiliuoksen 1. laimennokselle. (CTD dokumentit, 2012)

m_S = vaikuttavan aineen A määrä standardiliuoksessa

Δm_S = punnituksessa tapahtuva arvioitu virhe

V_1 = 1. laimennoksen tilavuus

ΔV_1 = 2. laimennoksen mittalasin tilavuusvirhe

c_1 = 1. laimennoksen konsentraatio

Δc_1 = 1. laimennoksen konsentraatiovirhe

Kaavalla 7 voidaan laskea c_1 .

$$c = \frac{m}{V}, \rightarrow c_1 = \frac{m_S}{V_1} \quad (7)$$

Seuraavaksi voidaan määrittää osittaisderivoimalla konsentraatiovirhe, Δc_1 Kaavan 8 mukaan.

$$\Delta c_1 = \left| \frac{\Delta m_S}{V_1} \right| + \left| \frac{m_S \cdot \Delta V_1}{V_1^2} \right| \quad (8)$$

Tästä saadaan 1. laimennoksen virhe konsentraatio virheineen, $|c_1|$.

$$|c_1| = 500,0 \pm 0,80 \frac{\mu g}{ml}$$

7.3.1.2 Standardiliuos, toinen laimennos

Määritetään käyttöarvot ja virheet standardiliuoksen 2. laimennokselle. (CTD, 2012)

V'_1 = tilavuus, joka analyysiliuosta otetaan 1. laimennoksesta

$\Delta V'_1$ = pipetin tilavuusvirhe (arvioitu)

V_2 = standardiliuoksen 2. laimennoksen tilavuus

ΔV_2 = 2. laimennoksen mittalasin tilavuusvirhe

Kaavalla 9 lasketaan 2. laimennoksen loppukonsentraatio c_2 .

$$c_1 V'_1 = c_2 V_2, \rightarrow c_2 = \frac{c_1 V'_1}{V_2} \quad (9)$$

Seuraavaksi voidaan määrittää osittaisderivoimalla konsentraatiovirhe, Δc_2 Kaavan 10 mukaan.

$$\Delta c_2 = \left| \frac{\Delta c_1 V'_1}{V_2} \right| + \left| \frac{c_1 \Delta V'_1}{V_2} \right| + \left| \frac{c_1 V'_1 \Delta V_2}{V_2^2} \right| \quad (10)$$

Tästä saadaan 2. laimennoksen virhe konsentraatio virheineen, $|c_2|$.

$$|c_2| = 100,0 \pm 0,38 \frac{\mu g}{ml}$$

7.3.1.3 Näyteliuos

Määritetään käyttöarvot ja virheet näyteliuokselle. (CTD, 2012)

m_N = näytteen kokonaismäärä = 140,0 mg

Δm_N = punnituksessa tapahtuva arvioitu virhe = $\pm 0,01$ mg

m_W = vaikuttavan aineen A määrä = 5,0 mg

Δm_W = vaikuttavan aineen A määrästä arvioitu virhe

V_N = näyteliuoksen tilavuus

ΔV_N = näyteliuoksen tilavuusvirhe

c_W = näyteliuoksen vaikuttavan aineen A konsentraatio

$\Delta c_w =$ näyteliuoksen vaikuttavan aineen A konsentraatiovirhe

Lasketaan ensin Kaavalla 11 vaikuttavan aineen punnituksesta aiheutuva virhe, Δm_w .

$$m_w = \frac{5,0 \text{ mg}}{140,0 \text{ mg}} * m_N \quad , \quad \rightarrow \quad \Delta m_w = \left| \frac{5,0}{140,0} * \Delta m_N \right| \quad (11)$$

Tästä saadaan.

$$\Delta m_w = \left| \frac{5,0}{140,0} * 0,01 \text{ mg} \right| = \pm 0,00036 \text{ mg}$$

Seuraavaksi voidaan määrittää näyteliuoksen vaikuttavan aineen A konsentraatio Kaavalla 7.

$$c = \frac{m}{V}, \quad \rightarrow \quad c_w = \frac{m_w}{V_N} \quad (7)$$

Lasketaan näyteliuoksen vaikuttavan aineen A konsentraatiovirhe Kaavalla 8.

$$\Delta c_w = \left| \frac{\Delta m_w}{V_N} \right| * + \left| \frac{m_w * \Delta V_N}{V_N^2} \right| \quad (8)$$

Tästä saadaan vaikuttavan aineen A konsentraatio virheineen, $|c_w|$:

$$|c_w| = 100,0 \pm 0,13 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

Lisäksi tiedetään, että:

$c_{\text{kok.}}$ = vaikuttavan aineen A pitoisuuden teoreettinen keskiarvo (CTD, 2012)

$$c_{\text{kok.}} = 100,0 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

Standardiliuoksen ja näyteliuoksen aiheuttama maksimivirhe saadaan laskemalla ne yhteen.

$$|c_{\text{kok.}}| = 100,0 \pm (0,38 + 0,13) \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = 100,0 \pm 0,41 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

Virheanalyysistä voidaan päätellä, että näyteliuoksen ja standardiliuoksen laite ja mitta-astioista johtuva valmistamisen virhe voi olla $\pm 0,4 \%$, mikä on erittäin pieni arvo pitoisuuden alenemisen vaikuttavaksi virheeksi. Tuotevalidointiraporteista on määritelty HPLC:n maksimivirheeksi $\pm 2 \%$.

Väriaineesta johtuva vaikuttavan aineen hajoaminen analyysiliuoksessa voi myös vaikuttaa pitoisuuden muutokseen. Väriaineen aiheuttaman hajoamisen ehkäisemiseksi on Green Belt -työssä parannettu näyteliuoksen kelpoisuutta suojaamalla se valolta analysointivaiheessa.

7.4 Muutokset menetelmissä

Lääkevalmisteen X valmistuksen ja analyysin menetelmiin on tullut muutoksia vuosien saatossa. Vanhoista tuotevalidointiraporteista havaittiin myös, että näin suurta pitoisuuden aleneman ongelmaa ei ole ollut yhtä selvästi havaittavissa vielä tämän vuosituhannen alussa. Silloin vaikuttavan aineen erien pitoisuuksien arvo oli keskimääräisesti paremmalla tasolla. Tässä työssä valmistuksen ja analyysin muutosten tarkastelu keskittyy vuodesta 2000 eteenpäin sijoittuvaan aikaan, koska ongelma on muuttunut ajankohtaisemmaksi vasta 2000-luvulla. Tämä johtuu siitä, että vaikuttavan aineen pitoisuuden tarkkuusrajat ovat muuttuneet tarkemmiksi, $\pm 5 \%$. Eriä on myös jouduttu hylkäämään alhaisen pitoisuuden johdosta.

Green Belt -työstä käy ilmi, että valmistuksessa muutoksia on tehty vuonna 2005: Kosteusmittari on muuttunut ja 5 mg:n pitoisuusluokan kohdalla on siirrytty suurempaan seulakokoon (1,0 mm \rightarrow 1,5 mm).

7.5 Kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet

Raaka-aineiden haihtumista tutkittiin mahdollisena syynä vaikuttavan aineen A katoamiselle. Leijurakeistuksen ja -kuivauksen aikana voivat ilmavirtaukset ja

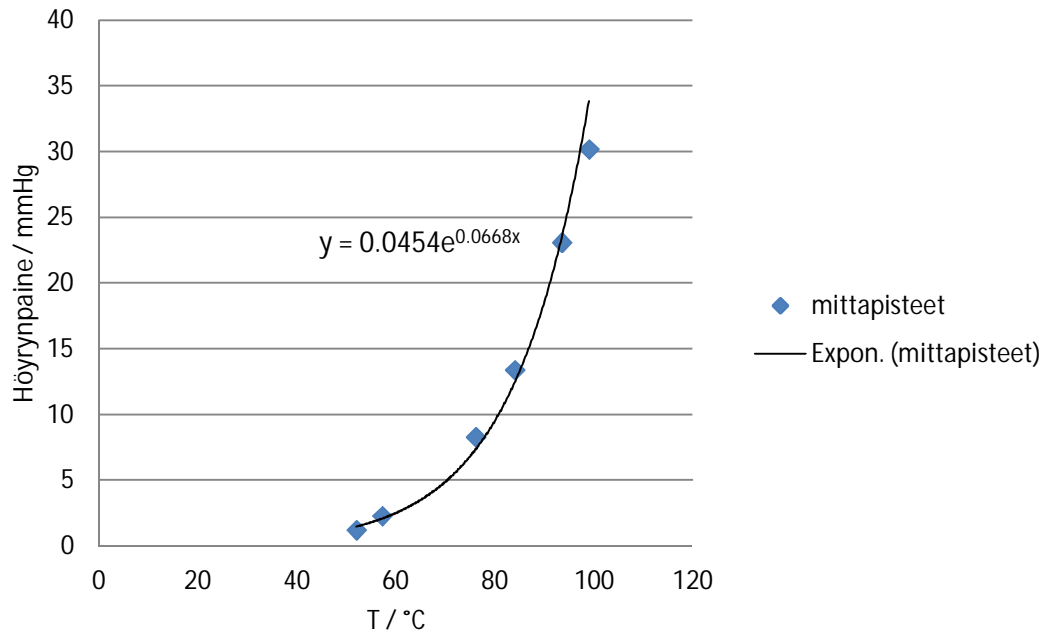
korkeat lämpötilat aiheuttaa kiinteiden aineiden sublimoitumista. Lisäksi jos API eroaisi selvästi kemiallisilta ominaisuuksiltaan muista raaka-aineista, olisi ilmavirtaan haihtuminen mahdollinen syy aineen katoamiselle. Raaka-aineiden höyrynpaineiden ja sulamispisteiden vertailu antaa teoreettista näkökulmaa vaikuttavan aineen A haihtumisilmiöstä.

Kirjallisuudesta oli tiedossa vaikuttavan aineen A höyrynpaine huoneenlämmössä, 20 °C. (EU-direktiivi 91/414/EEC, 2005) Aineiden ominaisuuksien vertailuksi laktoosimonohydraatin höyrynpaineista oli tiedossa seuraavat Taulukon 4 arvot.

Taulukko 4. Laktoosimonohydraatin mitatut höyrynpaineet. (Herrington, 1934)

T/ °C	P/(mm/Hg)
52	1,23
57,2	2,3
76,1	8,3
84	13,4
93,5	23,1
99	30,2

Taulukon 4 mittapistetiedoista piirrettiin eksponentiaalinen keskiarvokäyrä, joka pystyisi jäljittelemään oikeaa höyrynpaineen tasoa mittauspisteitä alemmissa lämpötiloissa. Tässä oletetaan höyrynpaineen muutos lämpötilan suhteen eksponentiaalisiksi. Eksponentiaalinen käyrä ja sen kaava on esitelty Kuvassa 14.



Kuva 14. Laktoosimonohydraatin höyrynpaine lämpötilan suhteen.

Kuvassa 14 mittapisteiden avulla määritetyn eksponentiaalisen käyrän avulla voidaan arvioida laktoosimonohydraatin höyrynpaine huoneenlämmössä, 25 °C.

$$\begin{aligned} \text{Höyrynpaine (laktoosimonohydr., 25 °C)} &= 0,0454 * e^{0,0668 * 25} \text{ mmHg} = \\ 0,241 \text{ mmHg} &= 0,241 * \frac{101325}{760} \text{ Pa} = 32,15 \text{ Pa} \end{aligned}$$

Taulukossa 5 on esitelty lääkevalmisteen X pääkomponenttien ja veden höyrynpaineet sekä sulamispisteet. Taulukosta on jätetty maissitärkkelys mainitsematta, koska kirjallisuudesta ei löydy lukuarvoa sen höyrynpaineelle. Kirjallisuuden mukaan maissitärkkelys ei ole kovinkaan haihtuva komponentti, koska ennen sulamispisteensä saavuttamista se hajoaa osiin. (Alfa Aesar, 2012)

Taulukko 5. Lääkevalmisteen X pääkomponenttien ja veden höyrynpaineet sekä sulamispisteet. (Herrington, 1934), (EU-direktiivi 98/8/EC, 2009), (Weingärtner, 2011)

Komponentti	API A	Laktoosimonohydraatti	Vesi
Höyrynpaine (25 °C)/Pa	$3,7 \times 10^{-6}$	32,15	3 292
Höyrynpaine (80 °C)/Pa	- ¹	1 267	47 379
Sulamispiste / °C	~165	~200	0

¹Mitattua arvoa API:n A höyrynpaineelle 80 °C:ssa ei kirjallisuudesta löydy.

Taulukon 5 lääkevalmisteen X pääraaka-aineiden vertailun mukaan vaikuttavan aineen haihtuminen on huoneenlämmössä olematonta verrattuna laktoosimonohydraattiin, jonka haihtuminen on myös erittäin vähäistä. Veden on tarkoitus haihtua ilmasuspensiolaitteen lääkemassan kuivauksessa. Veden haihtumiseen verrattuna laktoosimonohydraatin haihtuminen on edelleen vähäistä lämpötilassa, 80 °C. Vaikuttavan aineen A haihtuminen voidaan arvioida tässä lämpötilassa olemattomaksi, jos höyrynpaineen kasvu lämpötilan suhteen on yhtä hillittyä kuin laktoosimonohydraatin.

Kirjallisuudesta löytyneellä vaikuttavan aineen A Henryn lain vakiolla (25 °C asteessa) voidaan teoreettisesti vielä laskea mahdollinen vaikuttavan aineen haihtuminen leijukuivauksen aikana. Lasketaan kuivauksen aikana tapahtuva vaikuttavan aineen haihtuminen Taulukon 6 arvojen ja seuraavien oletuksien avulla: Laskuissa käytetään kuivauksen maksimi ilmamäärää ja aikaa. Lisäksi käytetään poistoilmassa lämpötilan arvoa, 25 °C, ja oletetaan, että ero ei ole haihtumisen kannalta merkitsevä prosessin oikean poistoilman lämpötilaan. Taulukossa 6 on esitelty tarvittavat laskuarvot vaikuttavan aineen A teoreettisen haihtumisen määrittämiseen Henryn lain vakiolla.

Taulukko 6. Laskuparametrit vaikuttavan aineen haihtumisen määrittämiseen. (EU-direktiivi 98/8/EC, 2009)

Nimi	Lyhenne	Arvo	Yksikkö
Henryn lain vakio (API A, 25 °C)	k_H	$3,2 * 10^{-3}$	$Pa * m^3/mol$
Höyrynpaine (API A, 25 °C)	ρ	$3,71 * 10^{-6}$	Pa
Molekyyli massa, API A	M_v	330,0	g/mol
Ilmamäärä, max	V_{max} / t_{max}	4000	m^3/h
Kuivausaika, max	t_{max}	0,5	h

Taulukosta 6 lasketaan ilmamäärän kokonaistilavuus käytetyssä maksimi kuivausajassa Kaavalla 12.

$$V_{max} = V_{max} / t_{max} * t_{max} = 4000 \frac{m^3}{h} * 0,5 h = 2000 m^3 \quad (12)$$

Henryn lain avulla, Kaava 13, määritetään vaikuttavan aineen haihtuminen käytettyyn ilmamäärään.

$$\frac{\rho}{c} = k_H \quad (13)$$

, missä

$$c = \textit{konsentraatio} = \frac{n}{V} = \frac{m}{M * V}$$

Kaavasta 13 voidaan nyt laskea vaikuttavan aineen massan haihtuminen ilmaan, m_h .

$$k_H = \frac{\rho}{c} = \frac{\rho * M_v * V_{max}}{m_h} \rightarrow m_h = \frac{V_{max} * \rho * M_v}{k_H}$$

$$m_h = \frac{2000 m^3 * 3,71 * 10^{-6} Pa * 330,0 \frac{g}{mol}}{3,2 * 10^{-3} \frac{Pa * m^3}{mol}} = 765,2 g$$

Laskuista ja lopputuloksesta voidaan huomata, että API:a A on mahdollista haihtua ilmavirran mukana leijutusprosessin aikana. Edellisten tutkimusten mukaan kuivausaika ja ilmamäärä eivät kuitenkaan korreloi alhaisen pitoisuuden eriin.

8 Johtopäätökset

Aikaisempien tutkimusten ja tämän kirjallisuusselvityksen perusteella ei voida suoraan sanoa, mikä aiheuttaisi vaikuttavan aineen A katoamisen. Kirjallisuusselvityksen perusteella voidaan kuitenkin aloittaa kattava koenäytteistys, joka käsittelee valmistuksen todennäköisimpiä syitä vaikuttavan aineen alhaiseen pitoisuustulostasoon. Tutkittavia kohteita, joihin pitäisi saada vertailevia kokeellisia tuloksia, olisi lääkemassanvalmistuksen eri mekaanisten prosessien vaiheet, tabletointivaiheen eri kohdat ja laadunvalvonnan analyysiluotettavuus. Evaluoiduilla kokeellisilla tuloksilla voitaisiin poissulkea kirjallisuusselvityksen perusteella epäiltyjä pitoisuuden alentumisen vaikuttavia kohtia valmistuksessa. Vastaavasti vaikuttavan aineen A häviämistä tukevien tulosten valossa voitaisiin keskittyä niiden kohtien jatkotutkimukseen. Kokeellisten tulosten tekeminen on välttämätöntä, jotta ongelmanselvitystä saataisiin vietyä eteenpäin, koska juurisyytä ongelmaan ei löydetä ilman syvempää kokonaisprosessin osien analysointia.

9 Soveltava osuus

Tässä tutkimuksessa tehdään lääkevalmisteen X alhaisen vaikuttavan aineen A pitoisuuden selvittämiseksi soveltava työ, jonka avulla syvennyttään valmistusprosessin eri vaiheisiin ja niiden vaikutukseen API:n A häviämisessä. Lisäksi tehdään tutkimusta analyysin luotettavuudesta. Tämän soveltavan osan tarkoituksena on päästä lähemmäksi ongelmanselvityksen juurisyytä kokeellisen näytteistuksen avulla.

9.1 Koenäytteistys

Tämän työn näytteistyksessä tutkitaan pitoisuudenmuutosta massanvalmistuksen prosessivaiheissa ja eri kohdista tabletointia.

Näytteenottosuunnitelmat eri vahvuuksille on esitelty Liitteessä 2. Näytteenottosuunnitelmaa paranneltiin jälkimmäisen 5 mg:n näytteistykseen kohdalla. Suunnitelman mukaan massanvalmistuksesta näytteistetään esiseulontavaiheen ja massan jaon jälkeen molemmat prosessiastiat. Rakeistuksen ja kuivauksen jälkeen otetaan molemmista osarakeistuksista näyte. Lisäksi loppumassasta otetaan näyte. Kaikista näistä näytteistä kerätään talteen myös varanäytteet. Lääkemassan näytemäärä on noin 30 g. Massanäytteistä analysoidaan kolme rinnakkaista näytettä.

Tabletoinnista otetaan näytteet erikseen alusta, keskeltä ja lopusta. Näistä tutkitaan tabletoinnin annosvaihtelua, eli jokaisesta kohdasta analysoidaan 10 eri tabletin pitoisuus. Pitoisuusanalyysi tehdään tabletoinnin sekanäytteestä, joka tarkoittaa näytettä, missä on sekoitettuna tabletteja tabletoinnin alusta, keskeltä ja lopusta. Lisänäytteistykseen ohessa valmiste-eristä tutkitaan myös Orionin "at release"-tuloksiin analysoitavia pitoisuusanalyysejä ja sekanäytteen 10 tabletin annosvaihtelua. Molemmat annosvaihtelutulokset ovat määritetty vaikuttavan aineen keskiarvopitoisuuden mukaan, eikä yksittäisten tablettien painoihin suhteutettuna. Koe-erien lisänäytteet analysoitiin Orionin analyysipalveluiden tarjoajalla (CRO:lla).

Koe-erien tablettien annosvaihtelua tutkimalla selvitetään, että ovatko tabletit pitoisuudeltaan tasalaatuisia läpi koko tabletointivaiheen. Massanvalmistusprosessin eri vaiheista otettujen näytteiden avulla tutkitaan, että onko vaikuttavan aineen alhainen pitoisuus havaittavissa jo massanvalmistuksen aikana. Yhden erän loppumassan homogeenisuusnäytteiden ottamisella selvitetään massan homogeenisuutta ennen tabletointia, eli onko tapahtunut aineiden erottumista. Homogeenisuusnäytteistyksessä otetaan massasta näytteitä eri kohdista säilytysastiaa ja analysoidaan niiden vaikuttavan aineen pitoisuudet. Näistä näytteistä vertaillaan eri kohtien pitoisuuksia toisiinsa. Tästä nähdään, onko vaikuttava aine jakautunut tasaisesti koko lääkemassaan.

Pitoisuusanalyysin ja annosvaihtelun tuloksia pystyttiin vertailemaan palvelulaboratorion ja Orionin välillä tulosten analyysiluotettavuuden määrittämiseksi.

9.2 Koe-erien valmistus

3 mg:n erän I valmistus oli normaalista poikkeavaa. Ensimmäisen leijurakeistuksen aikaan prosessi oli keskeytynyt, koska poistoilmapuhallin oli mennyt virhetilaan. Lisäksi massakartion pohjalta oli 2. siirron aikana havaittu kovia ja isoja paakkuja massan seassa. Poikkeavuuksien johdosta laadunvarmistus päätti ottaa erän tabletoinnista lisänäytteitä. Erien II ja III valmistus oli normaalia. Valmistussarjasta jouduttiin myös hylkäämään yksi erä, koska esiseulonnan jälkeisen massan jaon yhteydessä huomattiin yli 3 kg:n hävikki API A/laktoosi täyttöseoksessa.

5 mg:n erän IV valmistus oli normaalista poikkeavaa. Ensimmäisen osarakeistuksen jälkeen valmistus jouduttiin keskeyttämään tuotesuodattimen ravisteluongelman vuoksi. Laite huollettiin ja pestiin ennen seuraavan rakeistuksen aloittamista. Erien V, VI ja VII valmistuksen aikana tapahtui sähkökatko, jonka johdosta osaston ilmastointi ei toiminut kahteen tuntiin. Erän V kohdalla tabletointi oli alkamassa ja massan syöttöputki jouduttiin ajamaan tyhjäksi (68,1 kg). Tästä johtuen erälle tuli suurehko hävikki. Muihin eriin sähkökatko ei aiheuttanut muutoksia.

9.3 Tulokset ja evaluointi

Tässä kappaleessa esitetään koenäytteistyksen tulokset, niistä tehtyjä kuvaajia ja erien välistä vertailua. Koenäytteistettyjen erien tablettien annosvaihtelu-, pitoisuus- ja massan analyysitulokset ovat esitetty Liitteessä 3. Acceptance Value, AV, tarkoittaa arvoa, joka määrittelee annosvaihtelun hyväksyttävyyden.

Sen perusteena on kaava, jossa otetaan huomioon annosvaihtelutulosten keskiarvopitoisuus halutusta teoreettisesta pitoisuudesta ja keskihajonta tablettien tulosten välillä. Näytekoko vaikuttaa myös AV:n arvoon. Kaavassa 14 on esitelty määrittäminen annosvaihtelun hyväksymisarvolle, AV. (U.S. Pharmacopeia, 2012)

$$|M - \bar{X}| + ks \tag{14}$$

, missä

M = Referenssiarvo

\bar{X} = Tulosten keskiarvo

k = Hyväksymisvakio (vakion arvon määrittää näytekoko)

s = Näytteiden keskihajonta

Taulukossa 7 on esitelty eri massan näytteistysvaiheiden suunniteltuja pitoisuus- ja vaihtelurajoja.

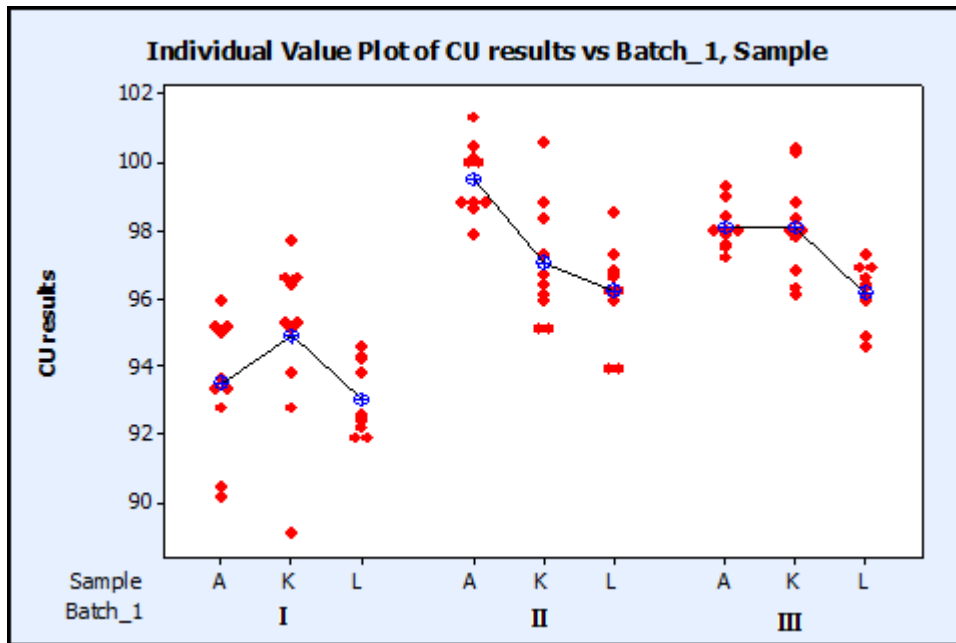
Taulukko 7. Massanäytteiden pitoisuus- ja vaihtelurajat.

Näyte	3 mg		5 mg	
	mg/g	Keskiarvo (mg/g)	mg/g	Keskiarvo (mg/g)
E	123,9-137,0	130,5	190,0-210,0	200,0
R	20,47-22,62	21,54	34,12-37,71	35,91
L	20,36-22,50	21,43	33,93-37,50	35,72
RSD	≤ 2%			

Taulukossa 7 massojen rajat ovat suunniteltu $\pm 5\%$ näytteenoton prosessikohtaisesta vaikuttavan aineen pitoisuusrajasta. Samaa rajaa käytetään tablettien pitoisuusanalyysin laaduntarkkailun hyväksymisessä. (CTD dokumentit, 2012) Näyte E tarkoittaa esiseulonnan jälkeistä näytteenottoa prosessiastioista. Näyte R tarkoittaa rakeistus/kuivauksen jälkeistä näytteenottoa, ja näyte L loppumassasta otettua näytettä. Erän VII homogeenisuusnäytteiden tulokset on esitelty Liitteessä 5.

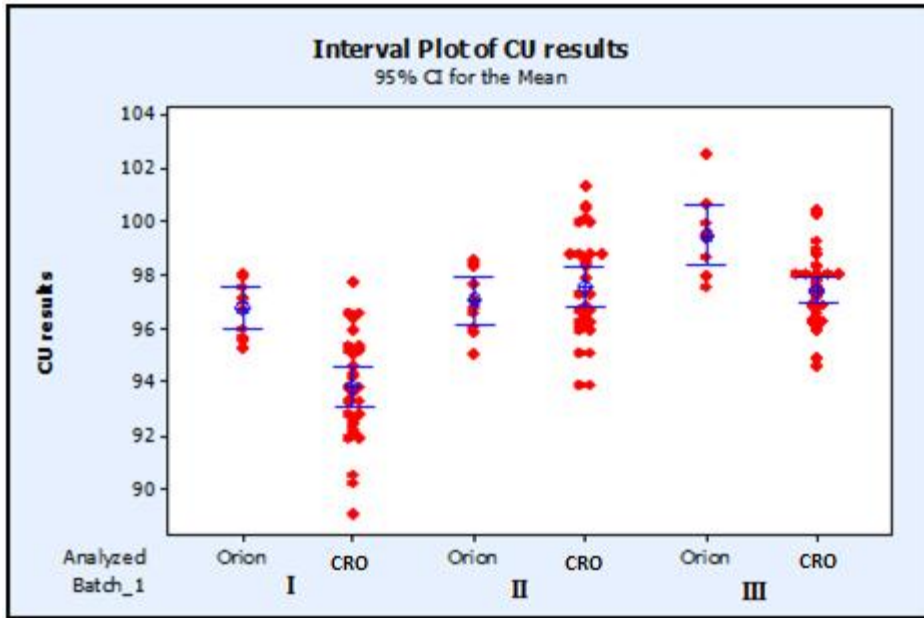
9.3.1 3 mg evaluointi

Tässä alakappaleessa käydään läpi 3 mg:n tuloksia ja niiden vertailua. Kuvassa 15 on esitelty valmistussarjan kolmen koenäytteistetyn erän annosvaihtelutuloksia otetuista näytteistä tabletoinnin alusta, keskeltä ja lopusta.



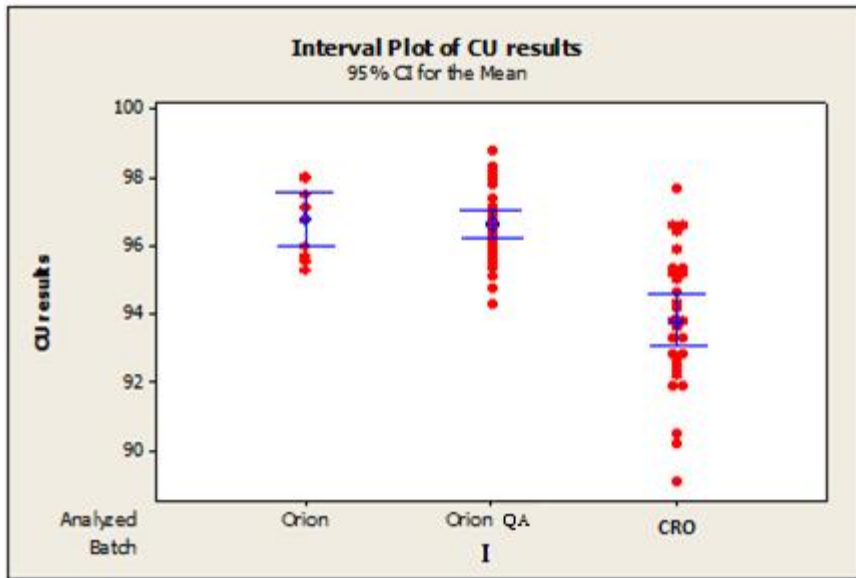
Kuva 15. 3 mg:n koenäytteistettyjen erien annosvaihtelutuloksia alusta, keskeltä ja lopusta.

Kuvasta 15 havaitaan, että erän I pitoisuuden tulostaso poikkeaa kahdesta jälkimmäisestä erästä. Lisäksi jokaisessa erässä on nähtävissä tulostason laskeminen erän loppua kohden. Tulosten suhteellinen keskihajonta on 0,7 – 2,6 %. Kuvassa 16 on esitelty koenäytteistettyjen erien keskinäistä vertailua Orionin sekanäytteen ja CRO:n lisänäytteistetyn annosvaihtelutulosten välillä.



Kuva 16. Orionin ja CRO:n välistä annosvaihtelutulosten vertailua.

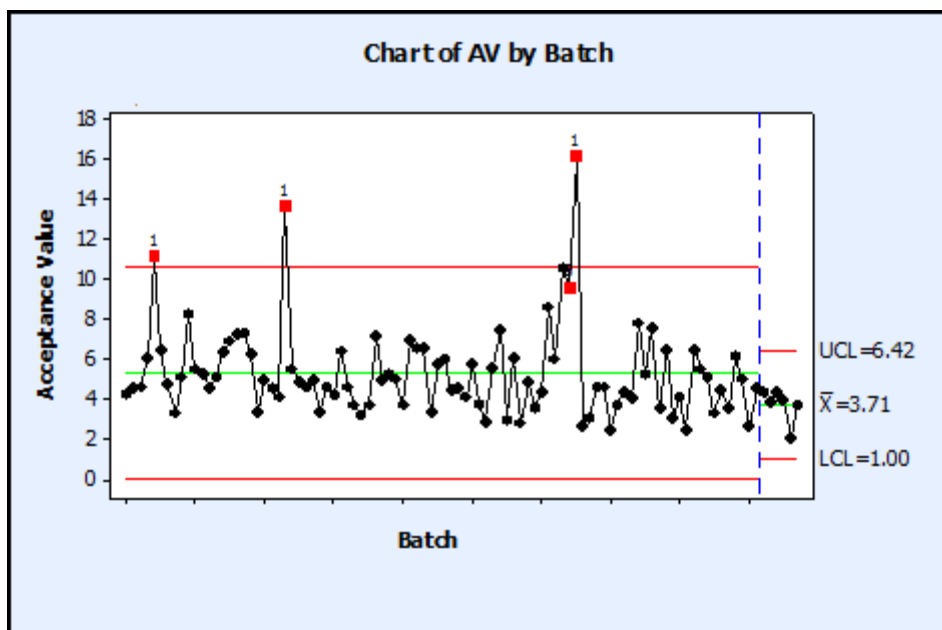
Kuvassa 16 havaitaan, että erien II ja III annosvaihtelutulosten keskiarvon välillä ei ole mainittavaa poikkeavuutta eri tulosten välillä. Erän I Orionin ja CRO:n annosvaihtelutulokset poikkeavat pitoisuustasoltaan toisistaan. Erä I oli massanvalmistuksen suhteen poikkeuksellinen erä, koska rakeistus oli keskeytynyt ja rakeistusmassaan oli myös muodostunut suuria paakkuja. Tämän takia oli erästä myös otettu lisänäytteitä annosvaihtelun määrittämistä varten. . Nämä tulokset ja näyteenottosuunnitelma ovat myös esiteltyinä erän kohdalla Liitteessä 3. Kuvassa 17 on esitelty erän I annosvaihtelujen vertailua tarkemmin.



Kuva 17. Erän I annosvaihtelutuloksia.

Kuvassa 17 Orionin "at release" –annosvaihtelutulokset ovat merkittyinä nimimerkillä Orion (sekanäytteen 10 tabletin analysointi), ja QA:n lisänäytteistämät annosvaihtelutulokset ovat nimimerkillä Orion QA. Kuvasta 17 havaitaan, että Orionin annosvaihtelutulokset ovat samalla tasolla toisiinsa nähden, mutta eroavat CRO:lla tehdyistä analyyseistä.

Orionin "at release" –annosvaihtelutuloksien AV-arvot (Acceptance Value) olivat kuitenkin edellisiä eriä keskiarvoisesti alhaisemmalla tasolla. Kuvassa 18 on esitelty sekanäytteen annosvaihtelun Acceptance Valuet erille vuoden 2011 alusta alkaen.



Kuva 18. 3 mg erien Acceptance Valuet vuoden 2011 alusta alkaen.

Kuvasta 18 huomataan, että valmistetut koe-erät ovat viimeisen kahden vuoden keskiarvoa (noin 5,5) alhaisemmalla tasolla. Tämä tarkoittaa, että näytteiden analyysitulokset ovat pitoisuudeltaan lähempänä keskiarvoa ja keskihajonta on myös pienempää kuin edellisissä erissä.

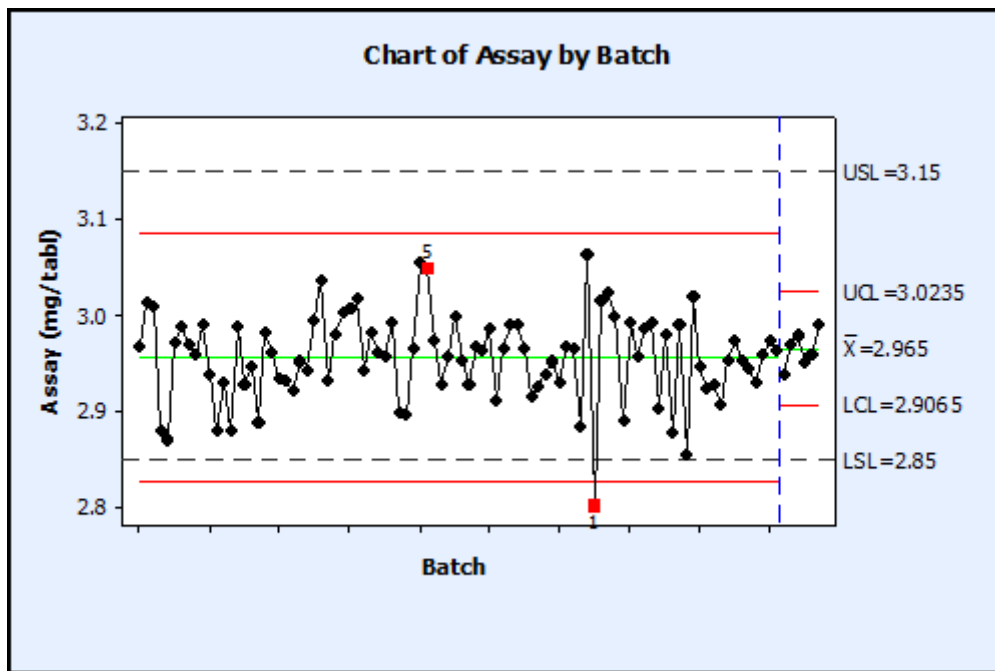
Taulukossa 8 on esitelty koe-erien tablettien pitoisuusanalyysin tuloksia.

Taulukko 8. 3 mg koe-erien tablettien pitoisuusanalyysien tuloksia.

Erä	CRO (mg/tabl)			Orion (mg/tabl)		
	1	2	Keskiarvo	1	2	Keskiarvo
I	2,979	2,922	2,95	2,951	2,933	2,94
II	2,978	2,991	2,98	2,980	2,978	2,98
III	3,057	3,064	3,06	3,01	2,975	2,99

Lisänäytteistettyjen koe-erien tablettien pitoisuusanalyysit olivat kaikki laadullisesti hyväksytyissä rajoissa 2,85 - 3,15 mg/tabl, eikä tuloksissakaan ollut paljon vaihtelua analysointipaikkojen välillä.

Erän I pitoisuusanalyysitulokset poikkesivat hieman alaspäin kahdesta muusta koenäytteistetyistä erästä. Valmistussarjan erät olivat kuitenkin pitoisuustulostasoltaan samaa luokkaa kuin aikaisemmat erät. Kuvassa 19 on esitelty 3 mg:n erien tablettien pitoisuusanalyysin tulostasoa.



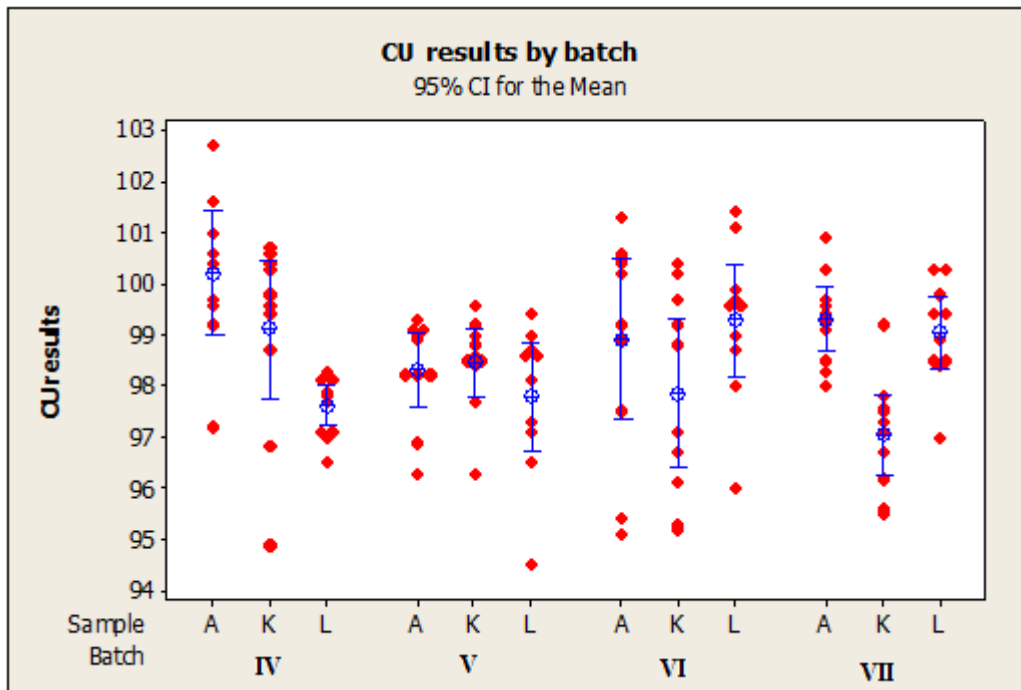
Kuva 19. Pitoisuusanalyysitulosten vertailua edellisiin eriin vuoden 2011 alusta alkaen.

Liitteen 3 erien massanäytteet ovat loppumassan ja rakeistuksen/kuivauksen jälkeisten näytteiden kohdalla verrattavissa pitoisuusanalyysiin. Nämä massanäytteet ovat erissä I ja II keskiarvoa alemmalla tasolla, samoin kuin tablettien pitoisuusanalyysin tulokset. Erässä III molemmat tulokset ovat likimain keskiarvoa. Esiseulonnan jälkeiset näytteiden tulokset olivat vaikuttavan aineen pitoisuudeltaan keskiarvon luokkaa, eli näistä tuloksista ei ollut vielä nähtävillä selvää vaikuttavan aineen alenemaa. Esiseulontavaiheiden rinnakkaisnäytteiden tulokset olivat melko vaihtelevia, ja niiden RSD oli näiden erien kohdalla 0 – 3 % luokkaa. Tämä hankaloittaa tulosten tulkitsemista, ja se vaikuttaa myös niiden luotettavuuteen.

Joitakin näytteitä analysoitiin uudelleen, koska tulokset olivat poikenneet tavoiterajoista pitoisuuden suhteen, tai tulosten suhteellinen keskihajonta oli suurta, RSD > 2 %. Nämä tulokset ovat esitettynä Liitteessä 4. Uudelleenanalysoinnilla saavutettiin suunnitellut tavoiterajat rakeistus- ja loppumassoille mutta esiseulontavaiheen massojen tulokset olivat edelleen vaihtelevia, RSD 1 – 3 %.

9.3.2 5 mg evaluointi

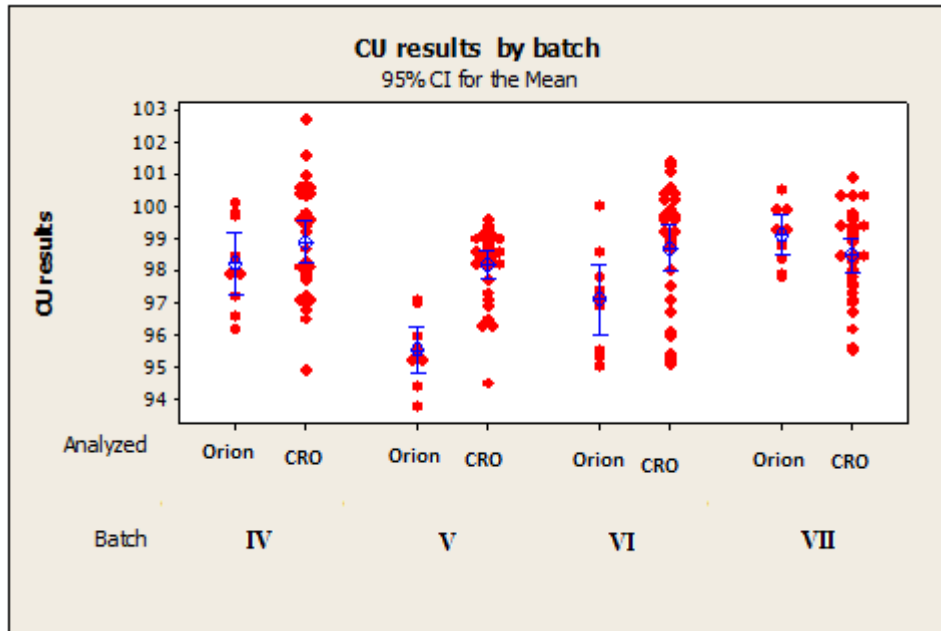
Tässä alakappaleessa käydään läpi 5 mg:n tuloksia ja niiden vertailua. Kuvassa 20 on esitelty neljän erän valmistussarjan koenäytteistettyjä annosvaihtelutuloksia tabletoinnin alusta, keskeltä ja lopusta.



Kuva 20. 5 mg:n koenäytteistettyjen erien annosvaihtelutuloksia alusta, keskeltä ja lopusta.

Kuvasta 20 havaitaan, että pitoisuudentulostason lasku tabletoinnin loppuun mentäessä on näiden erien perusteella vaihtelevaa. Erien V ja VI annosvaihtelu on tasaista. Erän IV annosvaihtelussa pitoisuuden tulostaso laskee tabletoinnin loppua kohden.

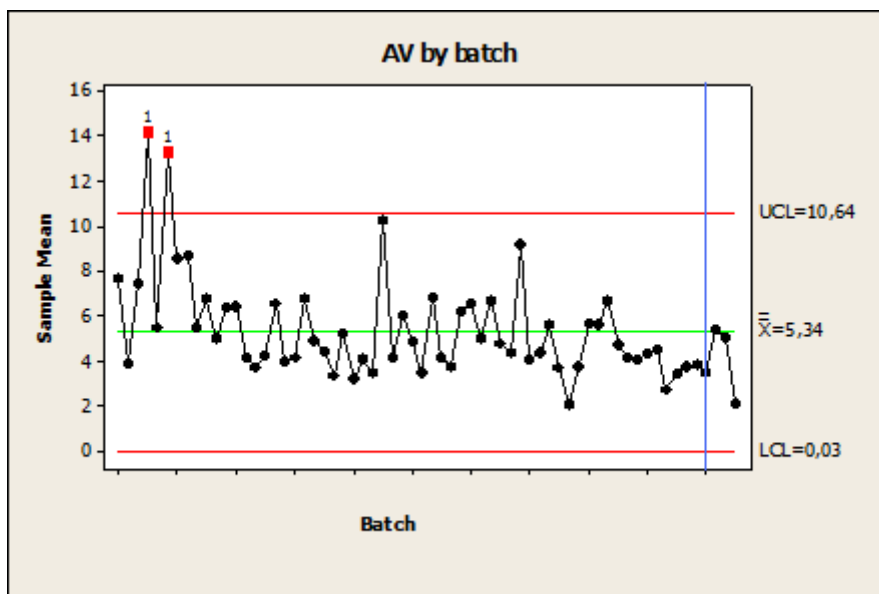
Erän loppukohdan tablettien pitoisuusvaihtelu on myös merkittävän vähäistä. Erän VII annosvaihtelun keskikohta poikkeaa alun ja lopun pitoisuuden tulostasosta. Valmistussarjan annosvaihtelutulosten suhteellinen keskihajonta on 0,6 – 2,2 %. Kuvassa 21 on esitelty koenäytteistettyjen erien keskinäistä vertailua Orionin sekanäytteen ja CRO:n lisänäytteistetyn annosvaihtelutulosten välillä.



Kuva 21. Orionin ja CRO:n erien välistä annosvaihtelutulosten vertailua.

Kuvasta 21 havaitaan, että erien väliset tulokset ovat varsin hyvin vertailtavissa keskenään. Poikkeuksena on erä V, jonka pitoisuudentulostasoa on Orionin analyyseissa alhaisempi.

Orionin "at release" –annosvaihtelutuloksien AV-arvot olivat kuitenkin edellisiä eriä keskiarvoisesti alhaisemmalla tasolla. Kuvassa 22 on esitelty sekanäytteen annosvaihtelun hyväksymisarvoja erille vuoden 2011 alusta alkaen.



Kuva 22. 5 mg erien Acceptance Valuet vuoden 2011 alusta alkaen.

Kuvasta 22 huomataan, että valmistetut koe-erät ovat viimeisen kahden vuoden keskiarvoa (noin 5,3) alaisemmalla tasolla. Tämä tarkoittaa, että näytteiden analyysitulokset ovat pitoisuudeltaan lähempänä keskiarvoa ja keskihajonta on pienempää kuin edellisissä erissä.

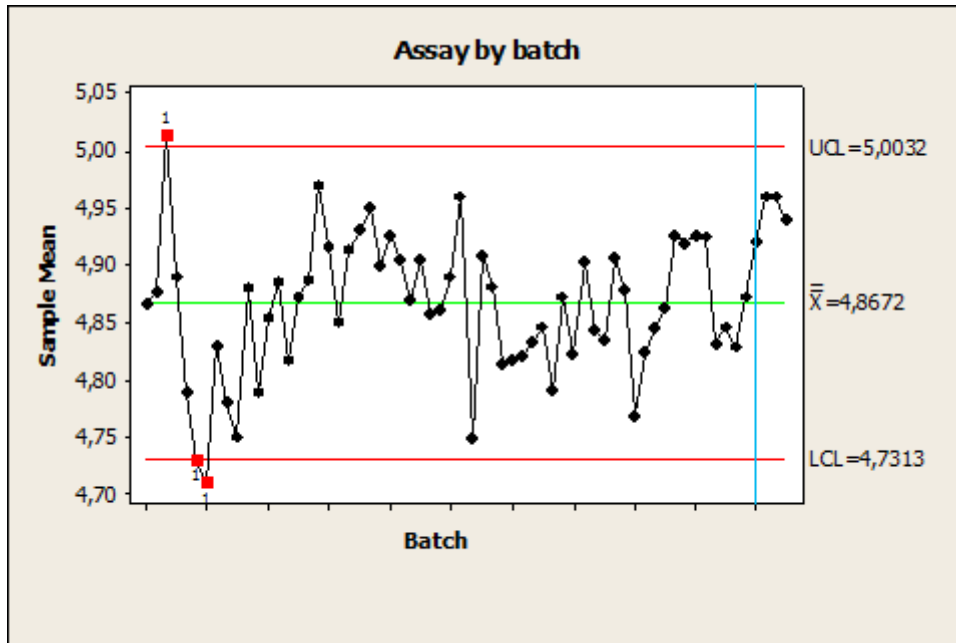
Taulukossa 9 on esitelty koe-erien tablettien pitoisuusanalyysin tuloksia.

Taulukko 9. 5 mg koe-erien tablettien pitoisuusanalyysien tuloksia.

Erä	CRO (mg/tabl)			Orion (mg/tabl)		
	1	2	Keskiarvo	1	2	Keskiarvo
IV	4,89	4,90	4,89	4,92	4,92	4,92
V	4,86	4,98	4,92	4,95	4,97	4,96
VI	4,95	4,95	4,95	4,97	4,95	4,96
VII	4,93	4,90	4,92	4,95	4,94	4,94

Lisänäytteistettyjen koe-erien tablettien pitoisuusanalyysit olivat kaikki laadullisesti hyväksytyissä rajoissa 4,75 - 5,25 mg/tabl, ja tuloksissa ei ollut paljon vaihtelua analysointipaikkojen välillä.

Valmistussarjan erät olivat tablettien pitoisuusanalyysiltään keskiarvoisesti korkeammalla tasolla kuin edelliset erät vuoden 2011 alusta alkaen. Kuvassa 23 on esitelty erien tablettien pitoisuusanalyysin tulostasoa.



Kuva 23. Pitoisuusanalyysitulosten vertailua edellisiin eriin vuoden 2011 alusta alkaen.

Liitteen 3 erien loppumassan ja rakeistuksen/kuivauksen jälkeisten näytteiden tulokset olivat samalla tasolla kuin tablettien pitoisuusanalyysitulokset. Molemmissa tuloksissa pysyttiin alle pitoisuuden halutun teoreettisen keskiarvon. Esiseulontavaiheen näytteiden tulokset olivat vaihtelevia. Rinnakkaisissa näytteissä hajonta oli 1 – 3 % luokkaa, ja tuloksista ei pystynyt selvästi havaitsemaan vaikuttavan aineen pitoisuuden alenevaa muutosta. Joitakin näytteitä analysoitiin uudelleen, koska tulokset olivat poikenneet tavoiterajoista pitoisuuden suhteen, tai tulosten suhteellinen keskihajonta oli ollut suurta, $RSD > 2\%$. Nämä tulokset ovat esitettyinä Liitteessä 4.

Uudelleenanalysoinnilla saavutettiin suunnitellut tavoiterajat erän VII loppumassalle, mutta esiseulontavaiheen massojen tulokset olivat edelleen vaihtelevia, RSD 1 – 2 %. Erän VII loppumassan homogeenisuustulokset osoittivat, että tämän erän massa oli homogeenista.

10 Yhteenveto

Tässä kappaleessa käsitellään tulosten ja niiden arviointiin perustuvaa yhteenvetoa sekä muita ongelmanselvityksen kannalta huomioitavia seikkoja. Työssä tutkittiin lääkeaineen X yleisesti alhaista pitoisuuden tasoa. Tablettien annosvaihtelutuloksista voidaan todeta, että erien at release -tulosten AV -arvot olivat edellisiin eriin nähden alemmalla tasolla. Analyysien palveluntarjoajan tarkempien annosvaihtelutulosten AV-arvot olivat yleisesti myös alle viiden, yhtä poikkeusta lukuun ottamatta. Keskiarvoa alemmat Acceptance Value tulokset viittaavat siihen, että tablettien pitoisuus on lähempänä teoreettista pitoisuutta, ja/tai keskihajonta on pienentynyt. Pitoisuusanalyyseistä voidaan myös havaita, että erät ovat pitoisuustuloksiltaan yleistä keskiarvoa korkeammalla tasolla, yhtä erää lukuun ottamatta. Tuloksista voidaan kuitenkin huomata, että pitoisuusanalyysi- ja annosvaihtelutulokset eivät ole kovin hyvin keskenään vertailukelpoiset. Annosvaihtelutulosten keskiarvopitoisuus on koe-erissä yleisesti alemmalla tasolla kuin pitoisuusanalyyseiden tulokset. Tulosten vaihtelu voi johtua eri analysointitavoista: Pitoisuusanalyysin näyte punnitaan tarkasti ja analyysilaitteesta detektoitua piikkiä verrataan suoraan siihen. Annosvaihtelutuloksissa tabletin pitoisuus on haluttu teoreettinen pitoisuus, eikä yksittäisen tabletin todellisen painon suhteeseen laskettuna.

Massan tuloksista rakeistuksen jälkeiset ja loppumassanäytteet ovat erissä pitoisuudeltaan keskiarvoa alhaisemmalla tasolla. Esiseulontavaiheen tulokset viittasivat, että pitoisuus olisi leijurakeistimen täytön prosessiastioissa keskiarvon luokkaan. Rinnakkaisnäytteiden tulokset olivat kuitenkin melko vaihtelevia, mikä kyseenalaistaa tulosten luotettavuuden. Yhden erän loppumassan homogeenisuusnäytteiden tulokset osoittivat, että massa on homogeenista.

Kuvasta 5 voidaan nähdä, että valmisteen 3 mg:n ennuste hylätyille erille on varsin pieni (yksi erä sadasta). Valmistetut erät ovat myös jakaantuneet tasaisesti normaalijakauman mukaisesti. Lisäksi valmistettujen erien prosessinkyvykkyyssäyrän keskiarvopitoisuus on erittäin lähellä haluttua arvoa. Koska vaikuttavaa ainetta laitetaan tasan halutun teoreettisen keskiarvon verran (3 mg) prosessiin, on todennäköisempää, että vaikuttavaa ainetta saattaa hävitä valmistumisen aikana, kuin, että sitä tulisi jostakin lisää. Kun keskiarvopitoisuutta katsotaan pitkällä aikavälillä, pitäisi sen normaalistikin olla hieman alemmalla tasolla kuin tämän hetken kohdepitoisuuden.

Selvää juurisyytä pitoisuuden alhaiselle tasolle ei löytynyt mutta todennäköinen ongelmakohta on vaikuttavan aineen tarttuminen tai haihtuminen leijurakeistimessa, koska vaikuttavan aineen pitoisuuden aleneminen on nähtävissä leijurakeistimen jälkeen otetuista lisänäytteistetyistä massanäytteistä.

11 Jatkotutkimuskohteet

Tämän selvityksen kirjallisuuden ja soveltavan työn avulla on ennen kaikkea saatu lisätietoa lääkevalmisteen X pitoisuuden alentumisesta. Kirjallisesta työstä ei pystytä suoraan löytämään ongelman aiheuttajaa pitoisuuden alentumiseen mutta sen tietojen perusteella voitiin käynnistää lisätutkimuskohteita selkeyttävä soveltava työvaihe, eli lääkkeen valmistuserien koenäytteistys.

Tutkittavia koe-eriä oli melko vähän, jotta näytetuloksien perusteella pystyttäisiin tekemään varmoja johtopäätöksiä. Lisäksi 5 mg:n koe-erissä ei ollut ainuttakaan sellaista erää, jossa pitoisuus olisi mennyt alle yleisen keskiarvon edellisiin eriin verrattuina. Selvityksen avulla voitiin kuitenkin tarkentaa todennäköisimpiä ongelman juurisyyn aiheuttajia.

Massanäytteiden perusteella pitoisuuden alentuma on esillä jo valmistuserien rakeistus/kuivauksen jälkeisessä massassa ja loppumassassa. Ennen rakeistusta otetuista esiseulontavaiheen näytteistä ei voida sanoa varmasti, onko vaikuttavaa ainetta A hävinnyt jo tässä vaiheessa, koska näytteiden rinnakkaiset tulokset olivat eräkohtaisesti vaihtelevat. Analysoinnissa ilmenneet pitoisuusvaihtelut saattavat johtua eri aineiden erottumisesta ja suuremman pitoisuuden näytemassasta. Massatulokset ennen rakeistusta kuitenkin vihjaavat, että pitoisuus olisi halutussa teoreettisessa.

Nykyisen lääkevalmisteen valmistusohjeen myötä voidaan jatkossa tarkastella esiseulotun massan katoamista ennen leijurakeistimeen täyttöä. Valmistuksen eri prosessivaiheiden massojen pitoisuuksien tutkimista pitäisi jatkaa vielä useampiin valmistussarjoihin, jolloin olisi mahdollisuus tarkastella tuloksia kauaskantoisemmin. Esiseulonnan jälkeisen prosessiastioiden näytteistyksen sijaan olisi mielenkiintoista tarkastella leijurakeistuksen täytön ja esiseulonnan jälkeistä massaa. Tällöin massa olisi sekoittuneempi ja pitoisuudeltaan samaa luokkaa kuin rakeistuksen jälkeinen massa ja loppumassa. Onnistuneista analyysituloksista nähtäisiin, onko massa jo tässä vaiheessa keskiarvoa alhaisemmalla pitoisuustasolla. Jos nämä massanäytteet olisivat normaalilla tasolla, olisi hyvä tutkia tarkemmin leijurakeistus/kuivauksen aikana tapahtuvia tekijöitä.

Analyysien kattavampi tutkimus voisi antaa paremman kuvan, miksi tablettien annosvaihtelun ja pitoisuusanalyysien tulokset eroavat toisistaan pitoisuuden keskiarvotasoltaan.

Kattavammalla tutkimuksella voitaisiin myös selvittää, kuinka yleisiä koenäytteistyksen analyysitulospoikkeamat olisivat pitemmällä aikavälillä. Ongelmanselvityksen juurisyyn löytymiselle olisi tarpeellista tutkia enemmän valmistuseriä, kohdistuen näytteistykset ja analyysit edellä mainittuihin ongelmanselvityksen polttopisteisiin.

Koska koe-erät onnistuivat keskiarvoista pitoisuutta paremmilla tuloksilla ja valmistusreseptiä on vastikään muutettu tarkentamalla esiseulotun massan määriä, on tulevien erien tulosten seuraaminen tärkeää, jotta 5 mg:n kohdalla voitaisiin havaita, onko ongelmaan saatu jo aikaiseksi parantava muutos. 3 mg:n kohdalla voidaan todeta, että pitoisuuden alentumisesta aiheutuva ongelma on vähäinen.

Kirjallisuuden perusteella laskettu vaikuttavan aineen mahdollinen haihtuminen ilmasuspensiokuivaimessa olisi myös syytä tutkia tarkemmin. Ilmasuspensiolaitteen ennen rakeistusta (täyttö ja esisekoitus) saavutettuja ilmamääriä ja lämpötiloja systeemissä olisi syytä verrata pitoisuusanalyysien tuloksiin.

12 Lähteet

Aalto-yliopisto, Kemiallisen tekniikan korkeakoulu, Kemian laitos, Fysikaalisen kemian laboratoriotyöt, *Yleistyöohje*, 2011.

Ahtaanluoma, A., Gisselberg N., Lundberg-Niinistö, C., Myllymäki P. Green Belt – projektityö Lääkkeen X pitoisuusongelmasta, 2009, Pallas Orion. [Viitattu 29.6.2012]

Alfa Aesar, *Starch properties*, 2012. Saatavilla:

<http://www.alfa.com/en/GP100W.pgm?DSSTK=36703>. [Viitattu 21.8.2012]

Aunula, J., *Production Specialist*, Kerätty pitoisuusdata, 2012.

CTD, 2012, Pallas Orion. [Viitattu 2.7.2012]

Ellonen, M., Mustajoki, P., Lääkärikirja Duodecim; Verenohennuslääkkeet, 2012,

Saatavilla:http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00007.

[Viitattu 3.7.2012]

EU-direktiivi 98/8/EC, API A, Annex I, Irlanti, 2009.[Viitattu 3.8.2012]

Glatt, Fluid bed systems, Saatavilla:

http://www.glatt.com/cm/fileadmin/material/equipment/pdfs/wsg-gpcg_e.pdf .

[Viitattu 4.7.2012]

Glatt, Sieving & Milling Technology, Saatavilla:

http://www.glatt.com/cm/fileadmin/material/equipment/pdfs/siebe_e.pdf .

[Viitattu 4.7.2012]

Govaacum, *Cyclonic Dirt Separator*, Saatavilla: [http://www.govacuum.com/9519-](http://www.govacuum.com/9519-Samsung-Lightweight-HEPA-Compact-Canister-Vacuum-With-Cyclonic-Dirt-Separator-Model-5115G.aspx)

[Samsung-Lightweight-HEPA-Compact-Canister-Vacuum-With-Cyclonic-Dirt-](http://www.govacuum.com/9519-Samsung-Lightweight-HEPA-Compact-Canister-Vacuum-With-Cyclonic-Dirt-Separator-Model-5115G.aspx)

[Separator-Model-5115G.aspx](http://www.govacuum.com/9519-Samsung-Lightweight-HEPA-Compact-Canister-Vacuum-With-Cyclonic-Dirt-Separator-Model-5115G.aspx) . [Viitattu 14.9.2012]

Herrington, B., *Journal of Dairy Science*, Vol. 17, Iss. 9, p.595-605, 1934.

- Juran, J., *Quality Control Handbook*, 3. Painos, McGraw-Hill, New York, 1974.
- Juslin, M., *Farmasian teknologia; Tabletit*, 1990
- Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Capillary Separations, 2002, Vol. 4, Saatavilla:
<http://onlinelibrary.wiley.com.libproxy.aalto.fi/doi/10.1002/0471238961.0301160904011907.a01.pub2/pdf> . [Viitattu 5.7.2012]
- Koulu, M., Tuomisto, J., *Farmakologia ja toksikologia*, 7. Painos, 2007, Saatavilla:
http://www.medicina.fi/index.php?option=com_content&view=article&id=68&Itemid=78 . [Viitattu 3.7.2012]
- Lachman, L., Lieberman, H., Schwartz, J., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 2. painos., Vol 3, New York, Dekker, 1990.
- Lääkeinfo, 2009. [Viitattu 31.7.2012]
- Läaketietokanta Duodecim. [Viitattu 3.7.2012]
- Närvänen, T., *Particle size determination during fluid bed granulation*, University of Helsinki, Faculty of Pharmacy, Helsinki 2009, Saatavilla:
<http://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/44940/particle.pdf?sequence=1> . [Viitattu 4.7.2012]
- Orion SAP, ORP (ERP Production), Lääkkeen X valmistusohje, 2012
- Parikh, D., *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Atlantic Pharmaceuticals Services Inc., Owing Mills, Maryland, 1997.
- Rita, H., *Scientific Adviser; Statistic*, Kerätty prosessikyvykkyydata, 2012.
- Six Sigma, Lean Six Sigman DMAIC-menetelmä, Saatavilla:
<http://www.sixsigma.fi/fi/six-sigma/six-sigman-kehittyminen/> . [Viitattu 17.8.2012]

Torsti, P., Antikoagulanttiaineiden farmakologiaa, Duodecim, 1962, 78, s. 582-585,
Saatavilla: http://www.terveysportti.fi/d-htm/articles/1962_12_582-585.pdf .

[Viitattu 3.7.2012]

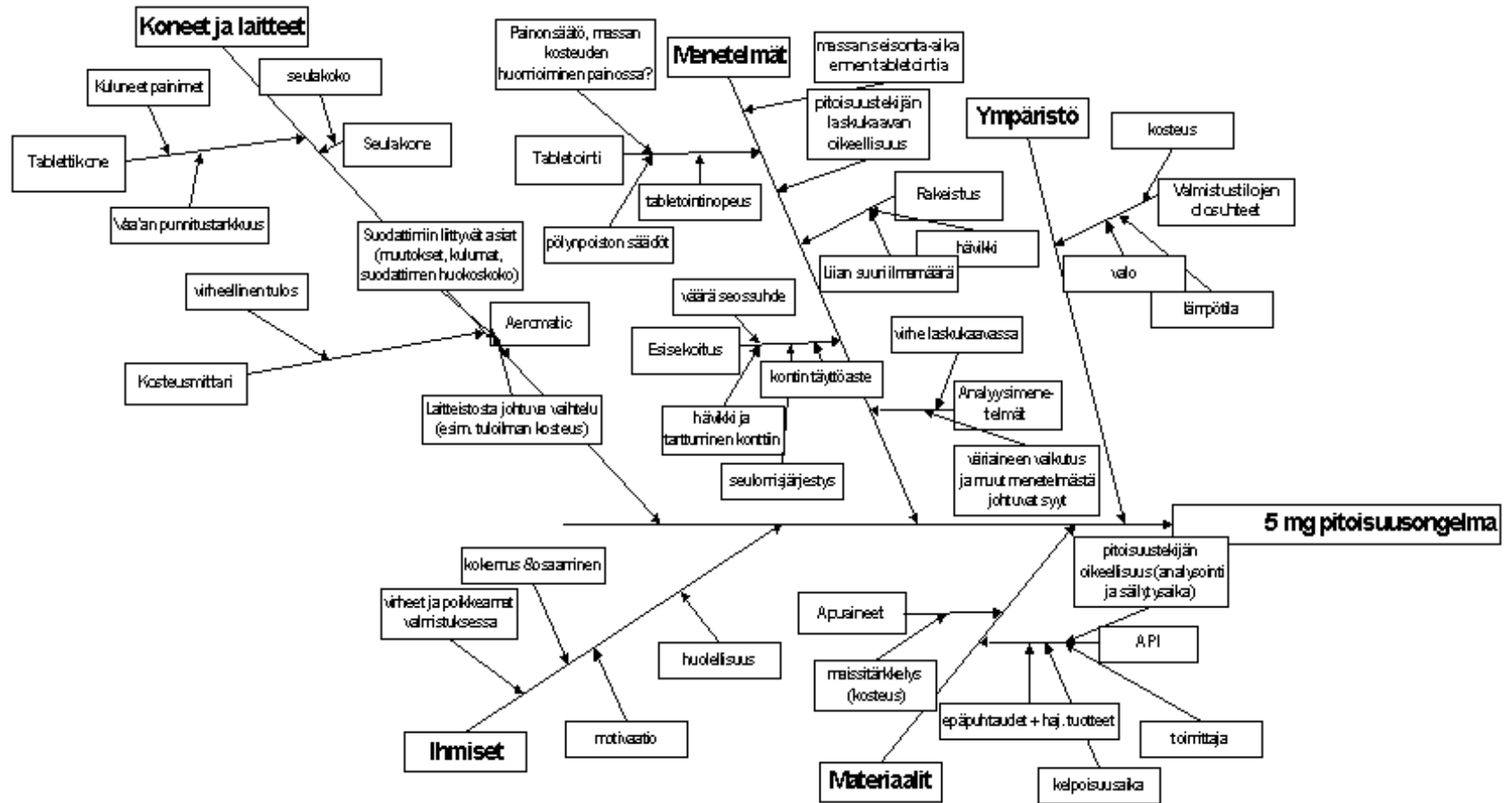
Tousey, M., Tablet press operation, DI Pharma Tech, 2004, Saatavilla:

http://www.dipharma.com/Tousey_904TC.pdf . [Viitattu 5.7.2012]

U.S. Pharmacopeia, Uniformity of Dosage Units, USP 35 – NF 30, osa 1, *kpl. 905*,
2012.

Weingärtner, H., Franck, E., Wiegand, G., Dahmen, N., Schwedt, G., Frimmel, F.,
Gordalla, B., *Water, 1. Properties, Analysis and Hydrological Cycle*, Ullman's
Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. 39, 2011

LIITE 1



Orion Corporation
ORION PHARMA
GD&PLM
Aleksi Tuokko

3 mg
CRF 2012_0792
Liite 1

NÄYTTEENOTTOSUUNNITELMA**3 mg**Erä: _____ Eräkoko: 6 000 000 Pvm.: _____

Prosessivaihe	Näyte	Näytemäärä	Näytekoodi	Näytteenotto- aika (pvm&klo)	Kuittaus
Esisekoituksen jälkeen prosessiastiasta (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	1E1		
Esisekoituksen jälkeen prosessiastiasta (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	1E2		
Esisekoituksen jälkeen pikkukontista (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	2E1		
Esisekoituksen jälkeen pikkukontista (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	2E2		
Kuivauksen jälkeen 1. rakeistuksesta (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	1R1		
Kuivauksen jälkeen 1. rakeistuksesta (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	1R2		
Kuivauksen jälkeen 2. rakeistuksesta (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	2R1		
Kuivauksen jälkeen 2. rakeistuksesta (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	2R2		

Orion Corporation
ORION PHARMA
GD&PLM
Aleksi Tuokko

3 mg
CRF2012_0792
Liite 1

Prosessivaihe	Näyte	Näytemäärä	Näytekoodi	Näytteenotto- aika (pvm&klo)	Kuittaus
Loppumassasta kontin päältä (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	1L		
Loppumassasta kontin päältä (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	2L		
Tabletoinnin alusta näyte	Annospitoisuus analysoidaan	100 tabl	TA		
Tabletoinnin keskeltä näyte	Annospitoisuus analysoidaan	100 tabl	TK		
Tabletoinnin lopusta näyte	Annospitoisuus analysoidaan	100 tabl	TL		
Tabletoinnista erillinen näyte tunnin välein	Annospitoisuus analysoidaan tarvittaessa	100 tabl	TV1h TV2h TV3h, jne.		
Tabletoinnin sekanäytteestä	Pitoisuus analysoidaan	100 tabl	TS		

LIITE 2

Orion Corporation
ORION PHARMA
GD&PLM
Aleksi Tuokko

3 mg
CRF2012_0792
Liite 1

3

Näytteet kerätään yllä esitetyn mukaisesti. Näytteet toimitetaan työryhtäjien toimistoon, josta ne toimitetaan Aleksi Tuokolle eteenpäin käsiteltäväksi.

NORMAALISTA VALMISTUKSESTA POIKENNEET TAPAHTUMAT:

Massan valmistus:

Tabletointi:

Orion Corporation
ORION PHARMA
GD&PLM
Aleksi Tuokko

1
5 mg
CRF 2012_0792
Liite 1

NÄYTTEENOTTOSUUNNITELMA (MASSA)

5 mg

Erä: _____ Eräkoko: 6 000 000 Pvm.: _____

Prosessivaihe	Näyte	Näytemäärä	Näytekoodi	Näytteenotto- aika (pvm&klo)	Kuittaus
Esisekoituksen jälkeen prosessiastiasta (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	1E1		
Esisekoituksen jälkeen prosessiastiasta (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	1E2		
Esisekoituksen jälkeen pikkukontista (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	2E1		
Esisekoituksen jälkeen pikkukontista (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	2E2		
Kuivauksen jälkeen 1. rakeistuksesta (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	1R1		
Kuivauksen jälkeen 1. rakeistuksesta (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	1R2		
Kuivauksen jälkeen 2. rakeistuksesta (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	2R1		
Kuivauksen jälkeen 2. rakeistuksesta (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	2R2		
Loppumassasta kontin päältä (Näyte 1)	Pitoisuus analysoidaan	30 g	1L		
Loppumassasta kontin päältä (Näyte 2)	Analysoidaan tarvittaessa	30 g	2L		

LIITE 2

Orion Corporation
ORION PHARMA
GD&PLM
Aleksi Tuokko

5 mg
CRF 2012_0792
Liite 1

2

Näytteet kerätään yllä esitetyn mukaisesti. Näytteet toimitetaan työnjohtajien toimistoon, josta ne toimitetaan Aleksi Tuokolle eteenpäin käsiteltäväksi.

NORMAALISTA VALMISTUKSESTA POIKENNEET TAPAHTUMAT:

Massan valmistus:

Orion Corporation
 ORION PHARMA
 GD&PLM
 Aleksi Tuokko

5 mg
 CRF 2012_0792
 Liite 1

NÄYTTEENOTTOSUUNNITELMA (TABLETOINTI)

5 mg

Erä: _____ Eräkoko: 6 000 000 Pvm.: _____

Prosessivaihe	Näyte	Näytemäärä	Näytekoodi	Näytteenotto-aika (pvm&klo)	Kuittaus
Tabletoinnin alusta näyte	Annospitoisuus analysoidaan	100 tabl	TA		
Tabletoinnin keskeltä näyte	Annospitoisuus analysoidaan	100 tabl	TK		
Tabletoinnin lopusta näyte	Annospitoisuus analysoidaan	100 tabl	TL		
Tabletoinnista erillinen näyte tunnin välein	Annospitoisuus analysoidaan tarvittaessa	50+50 tabl	TV1h TV2h TV3h, jne.		
Tabletoinnin sekanäytteestä erillinen näyte	Pitoisuus analysoidaan	100 tabl	TS		

Orion Corporation
ORION PHARMA
GD&PLM
Aleksi Tuokko

5 mg
CRF 2012_0792
Liite 1

4

Näytteet kerätään yllä esitetyn mukaisesti. Näytteet toimitetaan työnjohtajien toimistoon, josta ne toimitetaan Aleksi Tuokolle eteenpäin käsiteltäväksi.

NORMAALISTA VALMISTUKSESTA POIKENNEET TAPAHTUMAT:**Tabletointi:**

Erä I

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	90,5	96,4	94,2	95,5
2 tabl.	93,3	89,1	91,9	97,9
3 tabl.	93,3	95,3	92,6	96,7
4 tabl.	90,2	95,3	94,6	95,7
5 tabl.	92,8	92,8	92,2	95,3
6 tabl.	95,0	93,8	93,8	97,1
7 tabl.	95,2	95,1	92,5	98,0
8 tabl.	93,6	96,6	94,3	96,0
9 tabl.	95,9	96,6	92,4	97,5
10 tabl.	95,2	97,7	91,9	98,0
Keskiarvo	93,5	94,9	93,0	96,8
RSD	2,1	2,6	1,1	1,1
min	90,2	89,1	91,9	95,3
max	95,9	97,7	94,6	98,0
AV	8,7			4,4

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	2,98	2,93
2	2,92	2,95

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	132,37	131,49	129,56	131,14	1,09
2E1	131,18	131,69	136,24	133,04	2,09
1R1	21,15	21,16	20,70	21,01	1,25
2R1	21,54	20,96	20,99	21,16	1,52
1L	20,70	21,41	21,21	21,11	1,72

Erän lisänäytteistykset (QA:n annosvaihtelu)

Erästä I otettiin ylimääräisiä näytteitä tabletoinnista annosvaihtelukoea varten seuraavasti:

-10:stä kohtaa tasaisin aikavälein.

-20 tabl/kohta, analysoidaan 3 tablettia x10.

-Näytteet numeroidaan (etiketit tehdään etukäteen) ja otetaan parittomat näytteet tablettikoneen 1-puolelta, parilliset 2-puolelta.

Näyte	Parittomat pussit			Keskiarvo
	1	2	3	
pussi1	94,3	94,8	95,2	95,2
pussi3	95,4	95,6	95,6	95,5
pussi5	97,9	98,3	95,9	97,4
pussi7	97,1	96,1	98,0	97,0
pussi9	97,8	98,1	97,8	97,9
pussi11	98,3	96,1	96,0	96,8

Näyte	Parilliset pussit			Keskiarvo
	1	2	3	
pussi2	95,4	96,1	97,8	96,4
pussi4	95,7	96,2	96,4	96,1
pussi6	95,7	95,6	97,8	96,4
pussi8	96,4	96,7	98,0	97,0
pussi10	98,8	97,4	96,7	97,6
pussi12	96,9	95,1	97,2	96,4

Erä II

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	100,5	95,9	98,5	98,3
2 tabl.	98,8	96,4	93,9	97,1
3 tabl.	98,6	95,1	96,2	95,8
4 tabl.	98,8	100,6	96,6	96,0
5 tabl.	97,9	98,3	96,8	96,8
6 tabl.	100,1	95,1	97,3	98,6
7 tabl.	100,0	96,1	96,7	97,7
8 tabl.	98,8	96,7	96,2	98,5
9 tabl.	101,3	98,8	93,9	96,6
10 tabl.	100,0	97,3	95,9	95,0
Keskiarvo	99,5	97,0	96,2	97,0
RSD	1,1	1,8	1,5	1,2
min	97,9	95,1	93,9	95,0
max	101,3	100,6	98,5	98,6
AV	4,9			4,4

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	2,98	2,98
2	2,99	2,98

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	131,56	130,97	131,01	131,18	0,25
2E1	135,34	128,81	129,10	131,08	2,81
1R1	21,42	21,05	21,33	21,27	0,91
2R1	21,25	21,42	21,19	21,29	0,58
1L	21,42	21,35	21,74	21,51	0,97

Erä III

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	97,6	98,0	96,0	98,0
2 tabl.	97,9	98,8	94,9	100,7
3 tabl.	97,5	96,8	95,9	98,0
4 tabl.	98,0	100,4	96,6	100,7
5 tabl.	99,3	98,3	96,4	99,5
6 tabl.	98,0	96,3	94,6	99,4
7 tabl.	98,4	97,8	96,3	98,7
8 tabl.	99,0	96,1	96,9	102,5
9 tabl.	98,0	98,0	96,9	100,0
10 tabl.	97,2	100,3	97,3	97,5
Keskiarvo	98,1	98,1	96,2	99,5
RSD	0,7	1,5	0,9	1,6
min	97,2	96,1	94,6	97,5
max	99,3	100,4	97,3	102,5
AV	3,7			3,7

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	3,06	3,01
2	3,07	2,98

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	131,56	130,97	131,01	131,18	0,25
2E1	135,34	128,81	129,10	131,08	2,81
1R1	21,42	21,05	21,33	21,27	0,91
2R1	21,25	21,42	21,19	21,29	0,58
1L	21,42	21,35	21,74	21,51	0,97

Erä IV

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	97,2	100,6	97,1	98,5
2 tabl.	99,6	100,4	97,7	100,1
3 tabl.	101,6	100,7	97,8	98,3
4 tabl.	99,7	99,8	98,1	97,2
5 tabl.	102,7	94,9	97,9	96,6
6 tabl.	101,0	100,3	98,2	99,8
7 tabl.	100,4	99,6	98,3	99,7
8 tabl.	99,2	99,4	96,5	96,2
9 tabl.	100,6	96,8	98,1	97,9
10 tabl.	98,7	97,0	97,1	97,9
Keskiarvo	100,1	99,0	97,7	98,2
RSD	1,6	2,0	0,6	1,4
min	97,2	94,9	96,5	96,2
max	102,7	100,7	98,3	100,1
AV	3,5			3,5

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	4,89	4,92
2	4,90	4,92

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	196,31	192,11	196,77	195,06	1,32
2E1	193,46	196,75	202,90	197,71	2,42
1R1	35,11	34,66	33,92	34,57	1,75
2R1	34,82	34,62	34,65	34,70	0,30
1L	34,94	34,98	35,08	35,00	0,20

Erä V

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	99,1	98,5	94,5	97,1
2 tabl.	98,2	97,7	98,1	94,4
3 tabl.	98,2	96,3	97,1	95,4
4 tabl.	96,3	99,6	97,3	95,2
5 tabl.	98,2	98,5	99,0	96,0
6 tabl.	96,9	99,0	98,6	95,6
7 tabl.	98,9	98,6	99,4	97,0
8 tabl.	99,0	98,4	98,6	95,2
9 tabl.	99,3	99,2	96,5	93,8
10 tabl.	99,1	98,8	98,7	95,5
Keskiarvo	98,3	98,5	97,8	95,5
RSD	1,0	0,9	1,5	1,1
min	96,3	96,3	94,5	93,8
max	99,3	99,6	99,4	97,1
AV	2,6			5,4

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	4,86	4,95
2	4,98	4,97

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	194,03	204,43	193,31	197,26	3,16
2E1	206,01	198,82	204,06	202,96	1,83
1R1	34,91	35,03	34,80	34,92	0,33
2R1	33,74	33,54	34,05	33,74	0,82
1L	35,02	34,77	33,95	34,58	1,61

Erä VI

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	100,2	95,3	96	97,8
2 tabl.	100,6	100,2	99,9	96,9
3 tabl.	99,2	95,2	99	97,4
4 tabl.	97,5	96,1	99,6	97,3
5 tabl.	95,1	96,7	99,7	98,6
6 tabl.	100,4	97,1	99,6	95,3
7 tabl.	98,9	99,7	101,4	95,0
8 tabl.	101,3	98,8	101,1	97,1
9 tabl.	100,5	100,4	98,7	100,0
10 tabl.	95,4	99,2	98	95,5
Keskiarvo	98,9	97,9	99,3	97,1
RSD	2,2	2,1	1,6	1,6
min	95,1	95,2	96,0	95,0
max	101,3	100,4	101,4	100,0
AV	3,9			5,1

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	4,95	4,97
2	4,95	4,95

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	190,94	195,50	202,36	196,27	2,93
2E1	197,14	194,34	199,83	197,10	1,39
1R1	35,13	35,03	35,21	35,13	0,26
2R1	34,73	35,10	34,67	34,83	0,66
1L	34,45	35,33	35,28	35,02	1,42

Erä VII

Tablettien annosvaihtelu

Näyte	CRO			Orion
	Alusta	Keskeltä	Lopusta	Sekanäyte
1 tabl.	100,9	97,3	99,4	99,3
2 tabl.	98	96,7	98,4	100,5
3 tabl.	99,4	95,6	98,5	99,9
4 tabl.	98,3	95,5	98,5	98,4
5 tabl.	99,3	97,5	97	97,9
6 tabl.	99,7	97,8	99,4	99,3
7 tabl.	99,1	97,1	100,3	97,8
8 tabl.	98,5	96,2	98,9	99,2
9 tabl.	100,3	97,6	99,8	98,8
10 tabl.	99,6	99,2	100,3	99,9
Keskiarvo	99,3	97,1	99,1	99,1
RSD	0,9	1,1	1,0	0,9
min	98,0	95,5	97,0	97,8
max	100,9	99,2	100,3	100,5
AV	2,8			5,1

Pitoisuusanalyysi

Näyte	CRO	Orion
1	4,93	4,95
2	4,90	4,94

Massanäytteet

Näyte	Pitoisuudet, mg/g			Keskiarvo mg/g	RSD
	1	2	3		
1E1	215,19	205,69	209,82	210,23	2,26
2E1	195,29	199,77	194,93	196,66	1,37
1R1	34,07	34,43	35,22	34,57	1,71
2R1	34,83	34,86	35,09	34,92	0,41
1L	33,83	33,88	34,06	33,92	0,35

OOE-selvitykset

3 mg

Erä	Toimenpide	Näyte	Pitoisuus mg/g						Keskiarvo	RSD
			1	2	3	4	5	6		
1482487	Alkuperäinen	2E1	136,67	129,17	134,36	-	-	-	133,4	2,88
1482487	Uudelleenajo	2E1	136,76	129,33	134,42	-	-	-	133,50	2,90
1482487	Uudelleenanalysointi	2E1	134,28	135,98	143,68	134,28	130,24	132,33	135,20	3,42
1482487	Alkuperäinen	1R1	20,72	21,05	20,17	-	-	-	20,65	2,16
1482487	Uudelleenajo	1R1	20,83	21,15	20,27	-	-	-	20,74	2,15
1482487	Uudelleenanalysointi A	1R1	20,33	20,23	20,33	-	-	-	20,30	0,31
1482487	Uudelleenanalysointi B	1R1	20,81	20,72	20,31	-	-	-	20,61	1,28
1482487	Alkuperäinen	1L	20,00	20,23	20,59	-	-	-	20,27	1,47
1482487	Uudelleenajo	1L	20,10	20,33	20,70	-	-	-	20,38	1,49
1482487	Uudelleenanalysointi A	1L	20,72	20,55	20,59	-	-	-	20,62	0,43
1482487	Uudelleenanalysointi B	1L	20,64	20,96	20,79	-	-	-	20,79	0,78
1482520	Alkuperäinen	2E1	135,34	128,81	129,10	-	-	-	131,08	2,81
1482520	Uudelleenajo	2E1	135,46	128,93	129,20	-	-	-	131,15	2,80
1482520	Uudelleenanalysointi	2E1	130,37	129,98	131,81	130,50	134,42	130,76	131,28	1,25

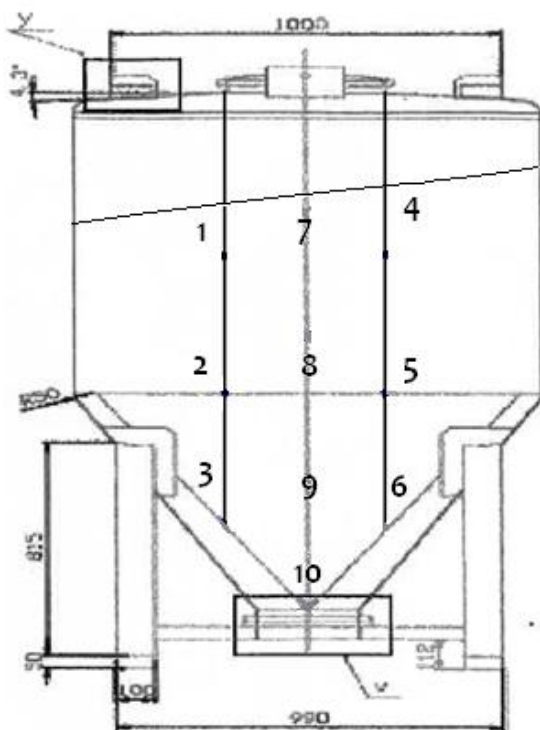
OOE-selvitykset

5 mg

Erä	Toimenpide	Näyte	Pitoisuus mg/g			Keskiarvo	RSD
			1	2	3		
1487242	Alkuperäinen	1E1	194,0	204,4	193,3	197,3	3,16
1487242	Uudelleenajo	1E1	193,0	199,7	189,2	194,0	2,74
1487242	Uudelleenanalysointi	1E1	194,5	195,5	191,5	193,9	1,07
1487242	Alkuperäinen	2R1	33,7	33,5	34,1	33,7	0,82
1487242	Uudelleenajo	2R1	33,6	33,5	34,1	33,7	0,82
1487244	Alkuperäinen	1E1	190,9	195,5	202,4	196,3	2,93
1487244	Uudelleenajo	1E1	190,9	195,5	202,4	196,3	2,93
1487245	Alkuperäinen	1E1	215,2	205,7	209,8	210,2	2,26
1487245	Uudelleenajo	1E1	215,2	205,7	209,8	210,2	2,26
1487245	Uudelleenanalysointi	1E1	214,0	204,8	207,4	208,7	2,04
1487245	Alkuperäinen	1L	33,8	33,9	34,1	33,9	0,35
1487245	Uudelleenajo	1L	33,8	33,9	34,1	33,9	0,35
1487245	Uudelleenanalysointi	1L	34,6	34,8	34,8	34,8	0,34

Erän VII loppumassan homogeenisuusnäytteiden tulokset.

no.:	Sample:	Requirement:	Results (evaluation to average content) (%)	Results (evaluation to theoretical content *) (%)
23933/12	1	Individual content (%) ± 10 % of mean	99.9	96.2
23934/12	2		100.3	96.6
23935/12	3		100.6	96.9
23936/12	4		100.1	96.4
23937/12	5		100.6	96.9
23938/12	6		99.2	95.5
23939/12	7		101.1	97.4
23940/12	8		100.2	96.5
23941/12	9		99.0	95.4
23942/12	10		99.0	95.4
Mean (%)		theoretical ± 5 %	100.0	96.3
Min (%)			99.0	95.4
Max (%)			101.1	97.4
RSD (%)		≤ 5 %	0.7 %	



Kuvassa lääkemassakontin homogeenisuusnäytteenottokohtat.