

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LANA ZORC

**VREDNOTENJE SOČASNEGA KAPSULIRANJA ŠTIRIH VRST PELET
NA INDUSTRIJSKI KAPSULIRKI**
MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LANA ZORC

**VREDNOTENJE SOČASNEGA KAPSULIRANJA ŠTIRIH VRST PELET NA
INDUSTRIJSKI KAPSULIRKI**

***EVALUATION OF SUCCESSIVE FILLING OF FOUR TYPES OF PELLETS ON THE
INDUSTRIAL CAPSULE FILLING MACHINE***

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljala v farmacevtski družbi Lek, d.d., Ljubljana, na oddelku za Farmaceutsko tehnologijo pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua, mag. farm., in somentorstvom dr. Polone Smrdel, mag.farm. Optične meritve pelet sem opravila v podjetju Sensum d.o.o..

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju doc. dr. Roku Dreu, mag. farm., in somentorici dr. Poloni Smrdel, mag.farm., za vso podporo, usmerjanje, potrpljenje in motivacijo.

Najlepša hvala tudi sodelavcem iz Leka, še posebej Petru Lešnjaku ter Sari Vidovič za vso posredovano znanje in izkušnje. Posebna zahvala gre tudi Skupini FTI, za ponujeno priložnost izdelave magistrske naloge, vse nasvete in pomoč.

Hvala tudi Mateju Kastelicu, Gregorju Podrekarju in dr. Dejanu Tomaževiču iz podjetja Sensum, za sodelovanje ter pomoč pri analizi vzorcev.

Na koncu hvala sošolcem, za vse debate in popestritev časa preživetega na faksu v vseh letih študija.

In nenazadnje, hvala najbližjim, za moralno podporo in vse neprestane spodbude.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Roka Dreua mag. farm, in somentorstvom dr. Polone Smrdel, mag.farm.

Lana Zorc

Ljubljana, 2015

VSEBINA

| | |
|--|------------|
| POVZETEK | III |
| ABSTRACT | IV |
| SEZNAM OKRAJŠAV | V |
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 Proces avtomatskega polnjenja trdih kapsul | 1 |
| 1.1.1 Mehanizmi polnjenja pelet | 4 |
| 1.1.2 Kontrola mase polnjenja kapsul | 8 |
| 1.2 Večkomponentno kapsuliranje..... | 9 |
| 1.2.1 Kontrola polnjenja posamezne komponente in avtoregulacija..... | 11 |
| 1.3 Kvalifikacija procesne opreme | 14 |
| 2 NAMEN DELA..... | 15 |
| 3 MATERIALI IN METODE | 16 |
| 3.1 Materiali..... | 16 |
| 3.2 Naprave | 16 |
| 3.3 Metode..... | 17 |
| 3.3.1 Razvrščanje praznih kapsul | 17 |
| 3.3.2 Kapsuliranje | 17 |
| 3.3.3 Tehtanje kapsul in ocena sposobnosti procesa..... | 21 |
| 3.3.4 Določanje nasipne in zbite gostote pelet..... | 21 |
| 3.3.5 Sejalna analiza pelet..... | 22 |
| 3.3.6 Priprava kapsul za kalibracijo metode optičnega vrednotenja | 23 |
| 3.3.7 Optično vrednotenje napolnjenih kapsul..... | 23 |
| 4 REZULTATI IN RAZPRAVA | 28 |
| 4.1 Kapsuliranje | 28 |
| 4.1.1 Izbira dozirnih diskov | 30 |
| 4.1.2 Nastavitev kapsuliranja | 32 |
| 4.1.3 Redna proizvodnja | 36 |
| 4.2 Vrednotenje kapsuliranja | 38 |
| 4.2.1 Vrednotenje NETT sistema..... | 38 |
| 4.2.2 Vrednotenje medprocesne kontrole kapsuliranja | 41 |
| 4.2.3 Vrednotenje polnjenja posamezne komponente z neodvisno metodo..... | 47 |
| 5 SKLEP..... | 50 |
| 6 LITERATURA | 51 |

POVZETEK

Večkomponentno kapsuliranje omogoča polnjenje različnih kombinacij farmacevtskih oblik v isto kapsulo, kot npr. granule in tablete, pelete in tablete, več vrst pelet ipd.. Na ta način lahko dosežemo združevanje nekompatibilnih učinkovin, združujemo komponente z različno kinetiko sproščanja ter izboljšamo complianco pacientov, ki lahko več različnih zdravil nadomestijo z enim.

Namen magistrske naloge je bil ovrednotiti možnost in ustreznost kapsuliranja štirih različnih vrst pelet v eno kapsulo na kapsulirki Planeta, MG2. Kapsulirka vsebuje dve polnilni postaji in na vsaki se neodvisno polnita dve komponenti. Polnjenje pelet v kapsule temelji na volumetričnem principu, z uporabo sistema dozirnih diskov in dozatorjev, ki tvorijo dozirno komoro. Kapsulirka ima nameščen NETT sistem, ki preko merjenja kapacitivnosti praznih in polnih kapsul izmeri maso vsake napolnjene kapsule in jih na podlagi tega med kapsuliranjem razvršča med ustrezne in neustrezne. Poleg tega kapsulirka med kapsuliranjem izvaja medprocesno kontrolo polnjenja vsake komponente posebej ter kapsul napoljenih z vsemi komponentami s t.i. SWC sistemom (angl. Statistical weight control).

Napolnili smo tri serije kapsul, ki so se med seboj razlikovale v masi pelet vseh štirih komponent. Za vrednotenje ustreznosti NETT sistema in sposobnosti procesa smo v različnih časovnih točkah kapsuliranja vzorčili ustrezno napolnjene kapsule ter izmet in jih pretehtali. Z namenom kontrole delovanja SWC sistema smo vse kapsule, ki jih je vrednotil SWC sistem, vzorčili in pretehtali. Ustreznost mase polnjenja posamezne komponente smo dodatno ovrednotili z v ta namen razvito optično metodo. Metoda pelete na podlagi vizualne informacije razvrsti v barvne skupine in na podlagi volumna, ki ga oceni iz konture, preračuna maso vsake komponente.

Ugotovili smo, da kapsulirka Planeta, MG2 omogoča štiri komponentno kapsuliranje. Proces kapsuliranja je ustrezen in stabilen, saj je bila količina posameznih komponent in skupna masa za vse vzorčene kapsule znotraj predpisanih meja. Potrdili smo ustreznost delovanja SWC sistema, med tem ko smo pri NETT sistemu opazili netočnost pri razvrščanju kapsul, saj smo v izmetu našli tudi ustrezne kapsule.

Ključne besede: večkomponentno kapsuliranje pelet, SWC sistem, NETT sistem, optična kontrola

ABSTRACT

Multi-component capsule filling enables encapsulation of different combinations of dosage forms into the same capsule, for example granules and tablets, pellets and tablets, several types of pellet, etc, in order to combine incompatible active ingredients, controlled drug release and also improve compliance of patients, as they can replace several dosage forms with one. The aim of this master's thesis was to evaluate the possibility and suitability of four component encapsulation – encapsulation of four types of pellets using a Planeta, MG2 capsule filling machine.

Capsule filling machine consist of two dosing units, each unit performs two separate and independent dosages of two different kinds of pellets. Dosing unit consists of dosing disc and dosing pistons which form dosing chamber for pellets. Capsule filling machine has an integrated so called NETT system which measures weight of every filled capsule through the capacitive sensors and sorts them as appropriate or inappropriate at the outlet of the capsule filling machine. During capsule filling weight of each single component is controlled with so called SWC system (Statistical weight control).

Three batches of capsules differing in weight of all four components in dose weight proportional manner were produced. For the evaluation of NETT system and capability of the process appropriate and inappropriate filled capsules were sampled at different time points of encapsulation and weighed. To evaluate the the SWC system all the capsules that the SWC system weighed were sampled and additionally weighed off-line. Furthermore in order to evaluate the weight uniformity of every single component an optical method developed for this purpose was used. The method categorizes pellets in colour groups and estimates their volume based on the visual information and then calculates the weight of each component.

We confirmed that the capsule filling machine Planeta, MG2 is capable of filling four different pellets into one capsule. Encapsulation process is stable as weight of single components and the total weight of sampled capsules were within the prescribed limits. We confirmed suitability of SWC system, while inaccuracy of NETT system for classification of appropriate capsules was observed since some suitable capsules were sorted as unsuitable.

Key words: multi-component capsule filling, SWC system, NETT system, optical control

SEZNAM OKRAJŠAV

| | |
|---------|---|
| Cp, Cpk | Indeksa, ki merita sposobnost procesa (angl. Process Capability, Process Capability Index) |
| FO | Farmacevtska oblika (npr. tablete, pelete, granulat, kapsule,...) |
| GMP | Dobra proizvodna praksa (angl. Good manufacturing practice) |
| NETT | Sistem proizvajalca kapsulirk MG2, nameščen na kapsulirko, ki posredno izmeri maso vsake napolnjene kapsule |
| SWC | Sistem statistične kontrole mase med kapsuliranjem, proizvajalca MG2 (angl. Statistical weight control) |

1 Uvod

Kapsule so v *Formularium slovenicum* definirane kot »trdne farmacevtske oblike s trdnimi ali mehкими ovojnici, različnih oblik in prostornin, ki običajno vsebujejo en odmerek zdravilne učinkovine« in so namenjene peroralni uporabi (1). Ovojnice so narejene iz želatine ali drugih snovi, ki se raztopijo v prebavnih sokovih. Trdne kapsule so sestavljene iz dveh cilindričnih delov in običajno napolnjene s trdnimi farmacevtskimi oblikami (praški, zrnca, tablete, pelete) (1, 2). Ker sta izdelovanje trdnih kapsul in njihovo polnjenje ločena procesa, so kapsule na trgu prisotne v standardnih velikostih glede na njihov volumen. Pomemben vpliv na kakovost napolnjenih kapsul ima proces polnjenja kapsul - kapsuliranje. Ta vpliva na parametre kot sta vsebnost ter enakomernost vsebnosti, zato je pomembno, da je proces ustrezno kvalificiran (2).

Kapsuliranje je uveljavljena tehnologija, a je raziskovalnih člankov na to temo izredno malo. V zadnjih letih postaja vse bolj aktualno večkomponentno kapsuliranje, na trgu je vedno več kapsulirk, ki omogočajo večkomponentno kapsuliranje, vendar literature, razen reklamnih brošur, ni. Največ literature na temo enokomponentnega kapsuliranja obravnava predstavitev samega mehanizma kapsuliranja predvsem za prahove in granulate, vrednotenje vpliva parametrov kapsuliranja na različne lastnosti prahov, granulotov in pelet, ki se polnijo v kapsule ter obratno, vpliv fizikalnih lastnosti farmacevtskih oblik, ki jih kapsuliramo, na lastnosti napolnjenih kapsul (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

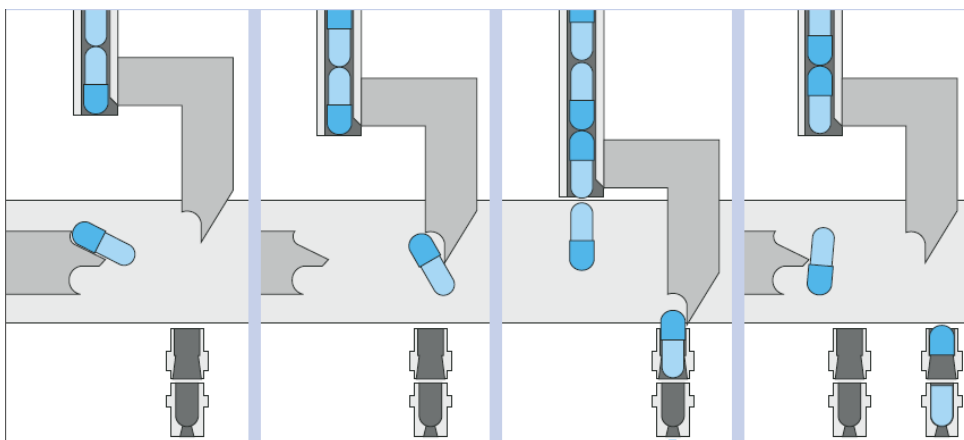
1.1 Proces avtomatskega polnjenja trdih kapsul

Poznamo dva osnovna principa delovanja kapsulirk – taktni in kontinuiran. Večina kapsulirk deluje na taktni način, pri katerem proces kapsuliranja poteka izmenjaje v fazah odmerjanja volumna snovi in polnjenja vsebine v odprte kapsule, med tem ko pri kontinuiranem načinu teče tekoče, v zaporednih fazah procesa kapsuliranja. Prednost kontinuiranega principa je, da med kapsuliranjem ni pospeškov in pojemkov in zato proces teče hitreje. Vendar pa so te kapsulirke dražje, saj so konstrukcijsko zahtevnejše. Na ta način delujejo le kapsulirke proizvajalca MG2 (Italija). Prednost taktnih kapsulirk je, da so robustnejše, glavna slabost pa je nižja zmogljivost.

Proces avtomatskega kapsuliranja je sestavljen iz štirih osnovnih zaporednih korakov, ki so skupni vsem kapsulirkam, ne glede na princip delovanja: orientiranje in odpiranje praznih kapsul, polnjenje, zapiranje ter izmet napolnjenih kapsul (2, 3).

– **Orientacija.** V prvem koraku prazne kapsule iz zalogovnika pod vplivom gravitacije padejo v transportne cevke in potujejo do sistema za orientiranje. Najbolj pogost mehanizem orientiranja je predstavljen na sliki 1. Posebno oblikovan bat ustrezno obrne kapsule na podlagi razlik v velikosti med kapico in telesom kapsule (2).

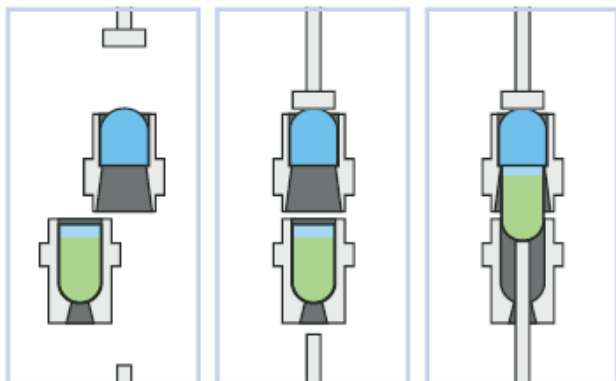
– **Odpiranje.** Kapsule se v naslednjem koraku vstavijo v dvodelne matrice, kjer se telo in kapica kapsule s pomočjo vakuuma ločita, kapica ostane v zgornjem delu matrice, telo pa v spodnjem (Slika 1). To omogoča oblika matrice – premer zgornje matrice je ustrezno manjši od premera kapice, tako da se kapica zadrži v zgornjem delu (2, 3).



Slika 1: Orientiranje in odpiranje praznih kapsul (10).

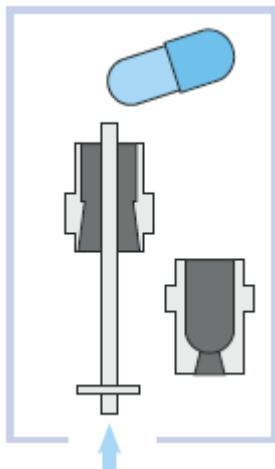
– **Polnjenje.** V kapsule najpogosteje polnimo zrnca in praške, vse pogosteje tudi pelete. Prav tako lahko kapsuliramo tablete in manjše kapsule. Obstajajo različni polnilni sistemi, katerih mehanizmi se razlikujejo glede na farmacevtske oblike, ki jih polnimo v kapsule in glede na posamezne izvedbe proizvajalcev kapsulirk (2, 3). V sklopu te naloge smo se podrobneje posvetili polnjenju pelet, kar je podrobneje predstavljeno v poglavju 1.1.1 Mehanizmi polnjenja pelet.

– **Zapiranje.** Ko so kapsule napolnjene, potujejo do enote za zapiranje, ki sestoji iz zapiralnih igel in ustreznih vodil. V tem delu se matrice s kopicami in telesi zopet združijo. Zgornja igla zadržuje kapico v matrici, med tem ko spodnja igla potisne telo kapsule proti kapici. Z ustrezno nastavitvijo razmika zgornje in spodnje igle zagotovimo, da se kapsule popolnoma zaprejo (Slika 2) (2, 3).



Slika 2: Zapiranje napolnjenih kapsul (10).

– **Izmet.** Spodnja igla in pritisk zraka od spodaj zaprto kapsulo potisneta iz matrice v izstopno drčo (Slika 3) (2).



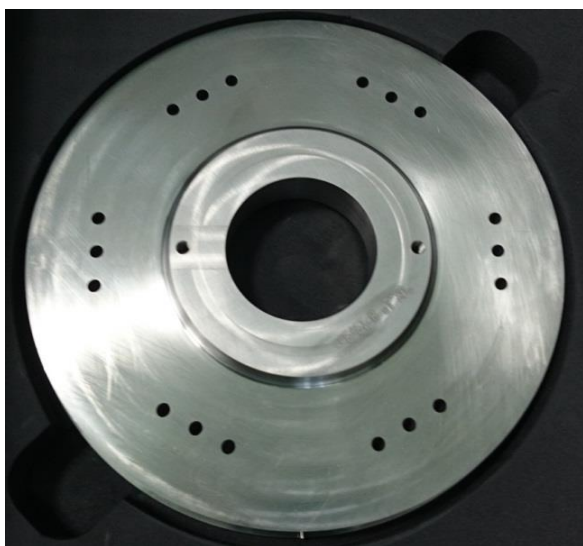
Slika 3: Izmet napolnjenih kapsul (10).

– **Kontrola mase polnjenja.** Ustreznost mase polnjenja se lahko izvaja med samim procesom kapsuliranja ali na koncu. V obeh primerih se kapsule, katerih masa ne ustreza nastavljenim tolerančnim mejam, ločijo od ustrezno napolnjenih. Načini kontrole so predstavljeni v poglavju 1.1.2 Kontrola mase polnjenja kapsul (2).

1.1.1 *Mehanizmi polnjenja pelet*

Mehanizmi polnjenja pelet temeljijo na volumetričnem principu in se razlikujejo glede na proizvajalce kapsulirk (2).

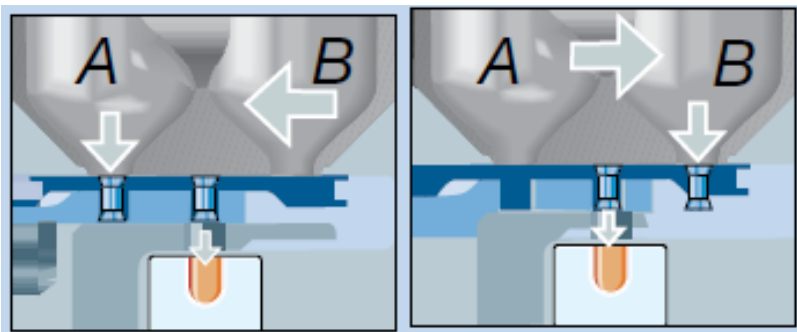
- Podjetje Bosch GmbH (Nemčija) za polnjenje pelet ponuja dva sistema. Pri prvem načinu polnjenja gre za uporabo **dozirnih diskov** (Slika 4). Dozirni disk je nameščen v nasutje pelet, ki pod vplivom gravitacije padejo v odprtine diska. Disk se vrti in ko je odprtina napolnjena s peletami nad polnilno postajo se pelete pod vplivom gravitacije vsujejo v kapsulo, dodatno pa jih z zgornje strani potisne še bat. Volumen polnjenja je torej odvisen od premera in višine odprtin diska. Ker je premer odprtin običajno enak velikosti kapsul v katere polnimo pelete, je ključna predvsem višina diska. To je glavna pomanjkljivost tega načina polnjenja, saj je višina diska fiksna oz. le delno nastavljiva in zato za vsako polnjenje potrebujemo namenski disk (2).



Slika 4: Dozirni disk

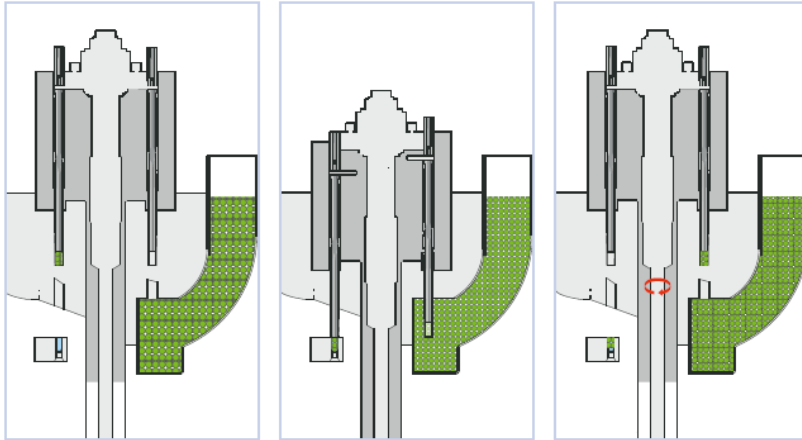
- Drugi način je po principu delovanja podoben načinu polnjenja na kapsulirkah proizvajalca Harro Höfliger (Nemčija). Polnilna enota sestoji iz več **polnilnih komor** (Slika 5, dve polnilni komori A in B), ki se izmenjaje polnijo in praznijo. Hkrati, ko se polnilna komora A glede na nastavljen volumen polni s peletami, se vsebina iz polnilne komore B izprazne v kapsulo (2, 11). Polnilna komora se tvori z uporabo dveh ploščic, ki sta ena nad drugo nameščeni pod zalogovnikom s peletami.

Velikost polnilne komore je nastavljiva in sicer s spreminjanjem razmika med ploščicama. V prvem koraku pelete iz zalogovnika pod vplivom gravitacije padejo v dozirno komoro. V naslednjem koraku premik zgornje ploščice zapre vstop pelet v dozirno komoro, hkrati pa se spodnja ploščica odmakne in pelete iz komore pod vplivom gravitacije zdrsnejo v kapsulo. Ta način polnjenja je stresen za pelete, saj se lahko le te ob drsenju ploščic poškodujejo in je zato manj primeren za obložene pelete (2).

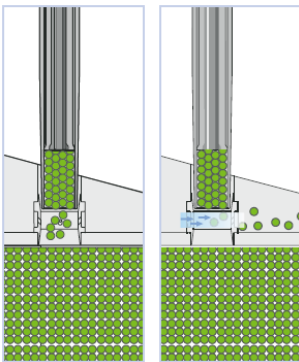


Slika 5: Princip volumetričnega polnjenja pelet proizvajalca Harro Höfliger (11).

- Polnjenje na kapsulirkah podjetja IMA (Italija) temelji na uporabi **vakuumskih dozatorjev** (Slika 6). Dozirna enota se spusti in dozator se pri tem potopi v nasutje pelet. V naslednji stopnji pelete iz nasutja vakuum potegne v dozator glede na predhodno nastavljen volumen. Pelete, ki niso v dozatorju, se odstrani z uporabo zraka, ki višek pelet odpihne (Slika 7). Dozirna enota se nato dvige in obrne, tako da je dozator nad telesom prazne kapsule, kjer spusti pelete v kapsulo in sprosti vakuum (10). Gre torej za kapsulirko s taktim delovanjem. Težave pri tem principu polnjenja se lahko pojavijo, če je med peletami prisoten prah. Na vrhu dozatorja je namreč filter, ki se zaradi prahu lahko zamaši, posledično se uporabljeni vakuum zmanjša in pelet ne zadrži v dozatorju, kar vodi v polnjenje neustrezne mase (2).

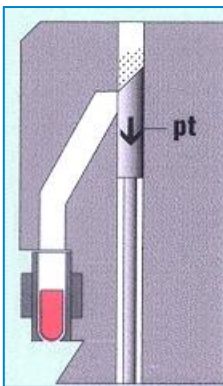


Slika 6: Polnjenje pelet s principom vakuuma na kapsulirkah proizvajalca IMA (10).



Slika 7: Odstranitev odvečnih pelet z zrakom (10).

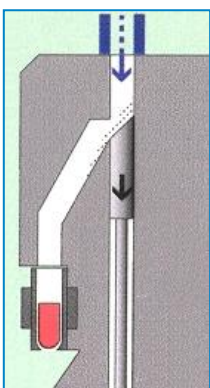
▪ Proizvajalec kapsulirk MG2 (Italija) za polnjenje pelet uporablja sistem **dozirnih diskov in dozatorjev**. Pelete najprej pod vpliv gravitacije padejo iz zalogovnika v polnilno enoto, od tam pa v dozirno komoro (Slika 8). Volumen dozirne komore je odvisen od velikosti uporabljenega diska in nastavljene globine, do katere se dvignejo dozatorji – odmerni bati. Standardni dozirni diski, ki jih ponuja proizvajalec kapsulirke, imajo premere odprtin: 4,00 mm, 4,8 mm, 5,6 mm, 6,4 mm, 7,2 mm in 8,2 mm. Diski z manjšim premerom odprtin so primerni za manjše volumne oz. mase polnjenja ter obratno. Lega dozatorjev se lahko nastavi v območju od 0,0 mm (t.j. poravnano z zgornjim robom dozirnega diska) do 8,0 mm. Globlje kot se spusti dozator, večji je volumen dozirne komore. Prednost tega sistema je, da je nastavljanje volumnov bistveno bolj fleksibilno in lahko le z enim dozirnim diskom dosežemo polnjenje različnih mas (13, 14).



Slika 8: Prvi korak - polnjenje pelet v dozirno komoro (14).

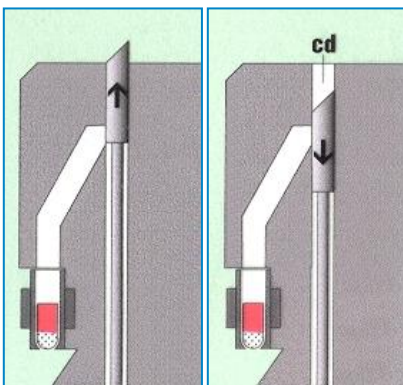
V naslednji fazi se dozator spusti in tako omogoči peletam, da zdrsnejo v kapsulo (Slika 9).

Doziranje lahko po potrebi olajšamo z vklopom zraka, ki pelete pihne v kapsulo (14).



Slika 9: Drugi korak - spust dozatorja in zdrs pelet v kapsulo (14).

Dozator se nato dvigne do vrha dozirnega diska in zopet spusti, da tvori novo dozirno komoro (Slika 10) (14).

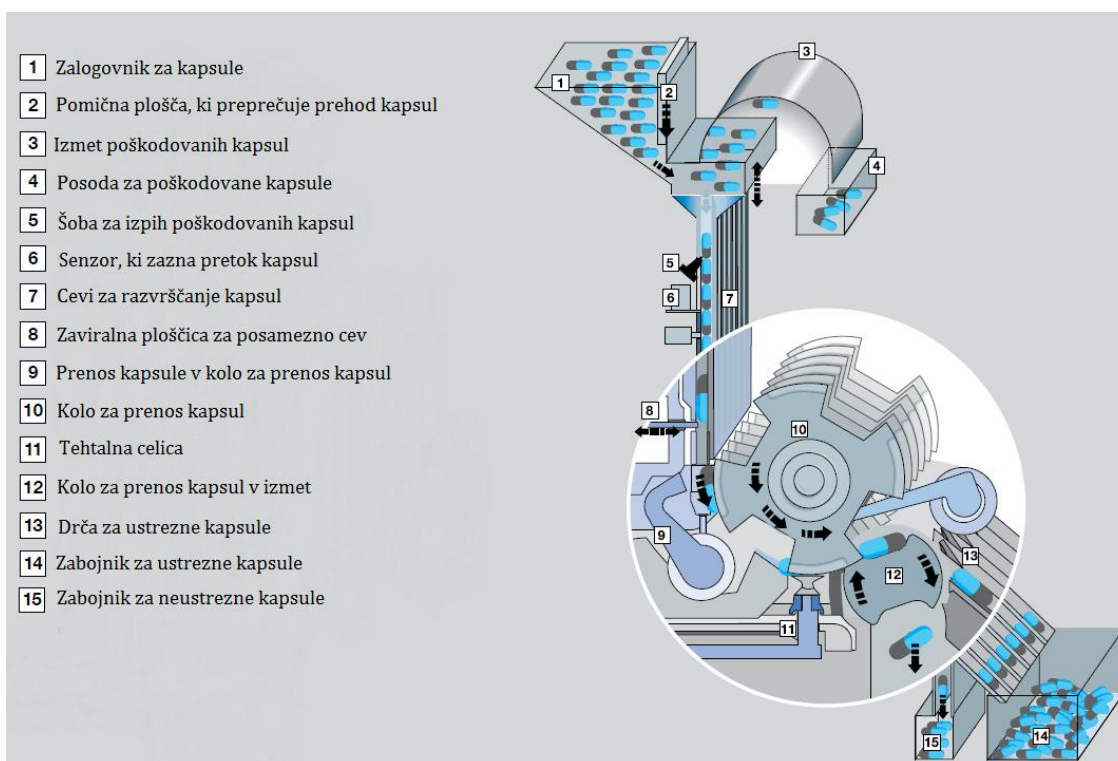


Slika 10: Tretji in četrti korak – dvig dozirnega diska in tvorba nove dozirne komore (14).

1.1.2 Kontrola mase polnjenja kapsul

▪ Precizne tehtnice za pretehtavanje kapsul

Najpogostejši način kontrole mase je s pomočjo precizne tehtnice nameščene ob kapsulirki. Gre za 100% kontrolo mase, saj se pretehta vse napolnjene kapsule in se jih na podlagi mase razvrsti med ustrezno in neustrezno napolnjene. Te tehtnice so pravzaprav samostojne naprave in ponuja jih večina proizvajalcev kapsulirk (Slika 11). Ne glede na proizvajalca so si v svojem delovanju zelo podobne. Kapsule iz kapsulirke najprej pripotujejo v zalogovnik tehtnice in nato iz zalogovnika v tehtalno celico, od tam pa glede na maso v izmet za ustrezno oz. neustrezno napolnjene. Tehtnice vsebujejo več tehtalnih celic in so zato zelo zmogljive – na njih se lahko pretehta tudi do 150 000 kapsul na uro. Pomanjkljivost teh sistemov je, da ne omogočajo povratne zanke s kapsulirko. V primeru, ko pretehtavanje poteka med procesom kapsuliranja in tehtnica zazna neustrezno napolnjene kapsule se kapsuliranje sicer prekine, vendar z zamikom. Prav tako pa se polnjenje ne korigira avtomatsko (2).



Slika 11: Stroj oz. precizna tehtnica za pretehtavanje kapsul (15)

- **NETT sistem**

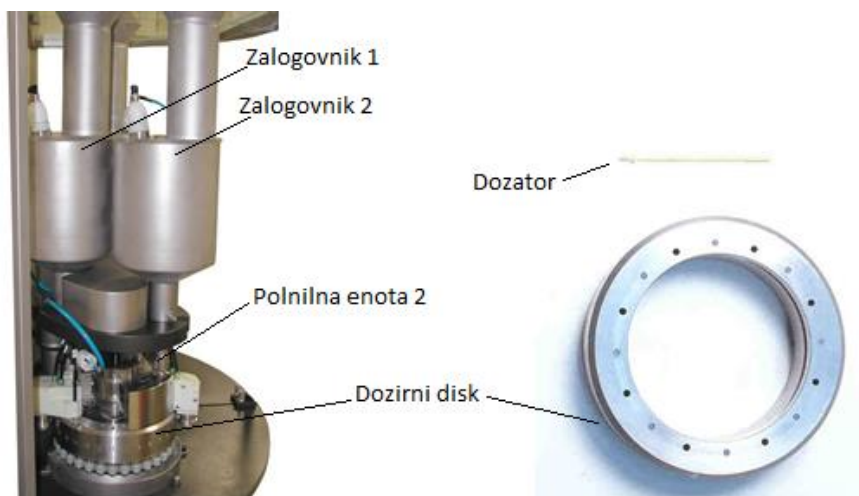
Gre za sistem proizvajalca kapsulirk MG2, ki je nameščen na samo kapsulirko in posredno izmeri maso vsake napolnjene kapsule. Sistem temelji na merjenju kapacitivnosti kapsul in maso določa na podlagi razlik med kapacitivnostjo polnih in praznih kapsul. Prvi senzor je nameščen tik preden se prazne kapsule odprejo in izmeri kapacitivnost praznih kapsul. Drugi senzor je nameščen za postajo, kjer se kapsule zaprejo, in izmeri kapacitivnost polnih kapsul. Ker se električno polje kapsul razlikuje glede na maso polnjenja, sistem kapsule nato razvrsti v dobre in slabe ter neustrezne kapsule pošlje v izmet, ustrezno napolnjene pa v izstopno drčo. Sistem vključuje tudi analitsko tehtnico, na kateri po izbranem protokolu vzorči kapsulo, da se preveri delovanje senzorjev in po potrebi ponastavi razliko kapacitivnosti med polno in prazno kapsulo. Prednost tega sistema je, da omogoča 100% nadzor polnjenja in avtoregulacijo, kar pomeni, da ko zazna neustrezno polnjenje (prelahke ali pretežke kapsule), ustrezno prilagodi doziranje. Prav tako kapsule razvršča med ustrezno in neustrezno napolnjene že med kapsuliranjem in zato ni potreben dodaten korak pretehtavanja (16).

1.2 Večkomponentno kapsuliranje

Cilj večkomponentnega kapsuliranja je polnjenje kombinacij farmacevtskih oblik v isto kapsulo, kot npr. granule in tablete, pelete in tablete, več vrst pelet ipd. (2, 3). Na trgu je prisotnih le nekaj kapsulirk, ki omogočajo večkomponentno kapsuliranje na industrijskem nivoju. Večina omogoča polnjenje do treh različnih komponent, največ pa do pet.

Kapsulirka **ADAPTA 200**, proizvajalca IMA ter kapsulirke proizvajalca Harro Höfliger iz serije **Modu-C** omogočajo polnjenje treh komponent. Pri vseh so na kapsulirko ena za drugo nameščene polnilne postaje, ki se po potrebi lahko odstranijo. Ker je vsaka polnilna postaja samostojna, je možno polnjenje kakršnekoli kombinacije farmacevtskih oblik. Tudi podjetje Bosch ponuja kapsulirke z možnostjo polnjenja do treh komponent (**GKF 2500**, **GKF 3000**), vendar ne v vseh možnih kombinacijah. Le ena polnilna postaja namreč omogoča polnjenje katerekoli farmacevtske oblike, preostali dve pa omogočata le polnjenje pelet oz. pelet ali tablet (10, 11, 12).

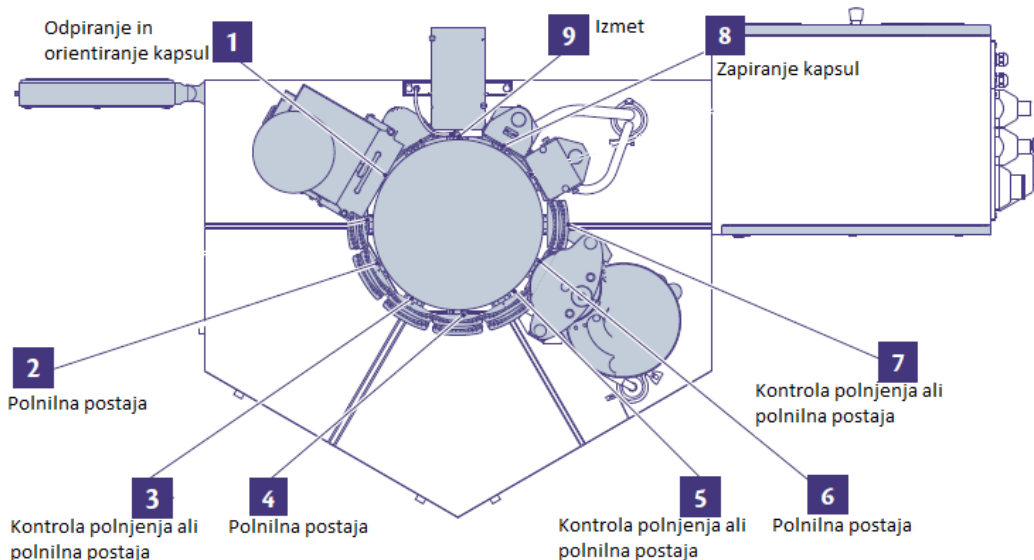
Kapsulirka **PLANETA** proizvajalca MG2 omogoča polnjenje do štirih komponent. Hitrost kapsuliranja lahko nastavimo v območju od 60000 do 100000 kapsul/h.



Slika 12: Polnilna postaja, ki je sestavljena iz dveh zalogovnikov, dveh polnilnih enot, dozirnega diska in več dozatorjev (14).

Kapsulirka vsebuje dve polnilni postaji. V primeru polnjenja pelet ali granulatov se na vsako postajo lahko namesti še dve polnilni enoti (Slika 12). Vsaka polnilna postaja v tem primeru omogoča ločeno in neodvisno polnjenje dveh komponent. Masa polnjenja se nastavi za vsako komponento posebej, vendar pa je glavna omejitev tega načina, da se na eni polnilni postaji lahko polnita le dve enaki farmacevtski obliki (13, 14).

Trenutno je edina kapsulirka na trgu, ki omogoča polnjenje petih različnih komponent kapsulirka proizvajalca IMA, **ADAPTA 200**. Med polnilne postaje se v primeru polnjenja treh komponent lahko namestijo postaje za nadzor ustreznega volumna polnjenja posamezne komponente (Slika 13). Te postaje se lahko zamenjajo tudi za dodatni dve polnilni postaji in v tem primeru je torej možno kapsuliranje do petih različnih komponent, vendar brez nadzora polnjenja posamezne komponente (10).



Slika 13: Shema kapsulirke ADAPTA 200 (10).

1.2.1 Kontrola polnjenja posamezne komponente in avtoregulacija

Pri večkomponentnem kapsuliranju moramo poleg končne mase kapsule zagotavljati tudi ustrezno maso polnjenja posameznih komponent. Vsak proizvajalec kapsulirk ponuja svoje »on-line« sisteme za nadzor polnjenja posamezne komponente, vendar ima vsak od teh sistemov določene omejitve.

- **LVDT sistem**

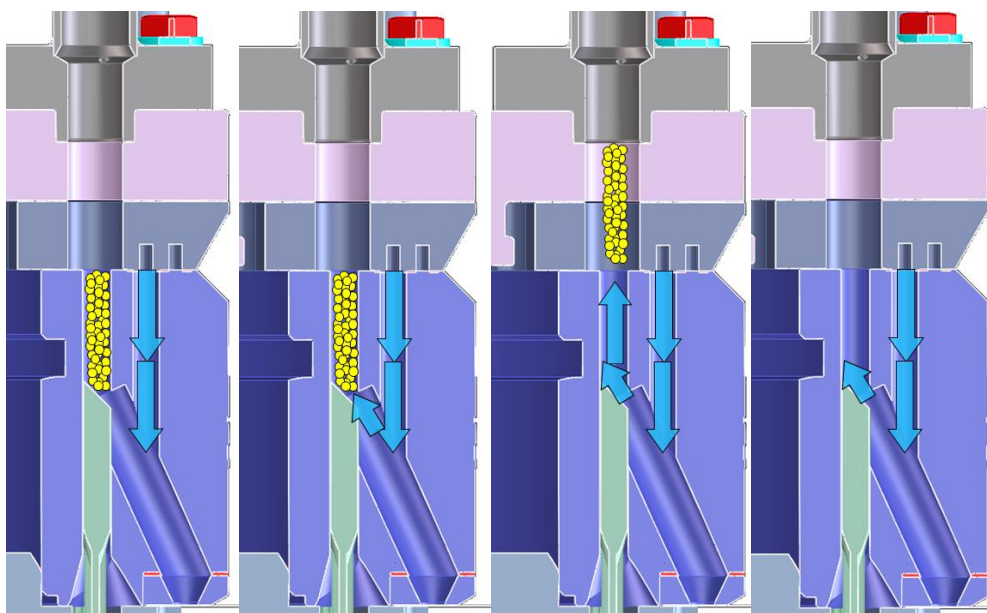
LVDT (angl. linear variable differential transformer) je pogosto uporabljen pretvornik, ki linearno gibanje objekta pretvori v ustrezen električni signal. Proizvajalec IMA ga na svojih kapsulirkah uporablja kot senzor za kontrolo mase polnjenja posamezne komponente (10).

- **VisioAMV**

VisioAMV (angl. advanced mass verification) je sistem, ki ga na svojih kapsulirkah omogoča proizvajalec Harro Höfliger. Deluje na podoben princip kot LVDT senzor, torej gibanje objekta pretvori v signal, ki je sorazmeren masi objekta. Senzor je nameščen med zalogovnik in polnilno komoro. Pelete iz zalogovnika padejo mimo sensorja v polnilno komoro, kar povzroči spremembo v električnem polju sensorja, sistem pa to spremembo pretvori v maso pelet (17, 18).

- **SWC sistem**

SWC (angl. Statistical weight control) sistem proizvajalca MG2, omogoča kontrolo polnjenja vsake komponente posebej. Sistem izloči kapsulo, v kateri je prisotna le komponenta, katere doziranje se preverja, in jo pošlje na analitsko tehniko ob kapsulirki. Pogostost vzorčenja kapsul s posamezno komponento nastavimo sami. Sistem je povezan s kapsulirko in v primeru nepravilnega doziranja (prenizke ali previsoke mase) avtomatsko prilagodi globine dozatorjev. Da je v kapsuli prisotna le komponenta, katere masa se preverja, sistem prepreči polnjenje ostalih komponent z uporabo komprimiranega zraka, ki ostale komponente izpihne iz dozirne komore preden se napolnijo v kapsulo (Slika 14) (19).



Slika 14: Shema principa izpihovanja pelet preden padejo v kapsulo, pri preverjanju mase posamezne komponente (19).

Preglednica I: Pregled kapsulirk, ki omogočajo večkomponentno kapsuliranje na industrijskem nivoju (10, 11, 12, 13)

| Kapsulirka | ADAPTA 200 | Modu-C | GKF 2500, GKF 3000 | PLANETA |
|---|---|---------------------------------|---|---|
| Proizvajalec | IMA (Italija) | Harro Höfliger (Nemčija) | Bosch (Nemčija) | MG2 (Italija) |
| Hitrost | Do 200 000 kps/h | Do 200 000 kps/h | Do 150 000 kps/h | Do 100 000 kps/h |
| Št. komponent | 3, po naročilu tudi do 5 | 3 | 3 | Do 6 |
| Omejitve | V primeru uporabe 4 ali 5 polnilnih enot, ni možnosti nadzora mase posamezne komponente | / | Niso možne vse kombinacije FO, le ena postaja omogoča polnjenje vseh FO, ena postaja omogoča samo polnjenje pelet, ena postaja pelet ali tablet | Možne kombinacije polnjenja FO so: do dve vrste granulata, do 4 vrste pelet, do 6 vrst tablet in kombinacije zgoraj navedenega 1 vrsta granulata + dve vrsti pelet, granulata + do 3 vrste tablet, do dve vrsti pelet + do tri vrste tablet |
| Nadzor mase posamezne komponente | LVDT sistem | VisioAMV | / | SWC sistem |
| 100% kontrola mase celotne vsebine kapsule | Precizna tehcnica ob kapsulirki | Precizna tehcnica ob kapsulirki | Precizna tehcnica ob kapsulirki | NETT sistem |

1.3 Kvalifikacija procesne opreme

Predpogoj za izdelavo kakovostnih in varnih farmacevtskih izdelkov je uporaba opreme, ki mora biti izdelana in testirana v skladu z mednarodnimi standardi. Opremo je potrebno kvalificirati v skladu z dobro proizvodno prakso (GMP, angl. Good manufacturing practice) ter uporabniškimi in regulatornimi zahtevami. Dobra proizvodna praksa je sistem za doseganje kakovosti, ki zagotavlja dosledno izdelavo in kontrolo izdelka po merilih za kakovost ter ustreznost namenu uporabe, kakor zahteva dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom oziroma specifikacije izdelka (20, 21).

GMP aneks 15 je posvečen validaciji ter kvalifikaciji opreme in sistemov za uporabo v farmaciji. Opremo je potrebno skozi celotno obdobje uporabe periodično testirati ter redno izvajati preventivna vzdrževanja. S pomočjo testiranja izvedemo kvalifikacije, ki so pogoj za validacijo sistema ali opreme. Kvalifikacije obsegajo:

- DQ – kvalifikacija načrtovanja (angl. Design qualification). Definira funkcionalnost in zahtevane specifikacije instrumentov, programov in opreme.
- IQ – kvalifikacija montaže (angl. Installation qualification). Zagotavlja pravilnost pri montaži opreme in komponent skladno z dokumentacijo proizvajalca.
- OQ – kvalifikacija obratovanja (angl. Operational qualification). Zagotavlja, da vse operacije sistema delujejo brezhibno.
- PQ – kvalifikacija delovanja (angl. Performance qualification). Zagotavlja, da sistem ali oprema s pravim izdelkom deluje brezhibno, znotraj predpisanih zahtev (22).

Eksperimentalno delo, ki smo ga izvedli tekom magistrske naloge, predstavlja del aktivnosti, ki jih je smiselno izvesti pri kvalifikaciji delovanja kapsulirke namenjeni večkomponentnemu polnjenju kapsul.

2 Namen dela

Namen magistrske naloge je ovrednotiti možnost in sposobnost kapsuliranja štirih različnih vrst pelet v eno kapsulo na industrijski kapsulirki Planeta, MG2.

Zaradi potreb po razlikovanju posameznih komponent bomo za kapsuliranje uporabili obarvane pelete. V prvem koraku bomo na kapsulirki vrednotili območje mas, ki jih za posamezno komponento lahko dosežemo na standardnih dozirnih diskih, ki jih ponuja proizvajalec. Cilj tega koraka je izbrati optimalen dozirni disk za mase pelet, ki jih je potrebno napolniti.

V naslednjem koraku bomo poizkušali napolniti tri serije kapsul različnih odmerkov in spremljali celoten potek kapsuliranja. Namen tega je ovrednotiti sposobnost procesa.

Med kapsuliranjem bomo vzorčili ustrezno napolnjene kapsule ter izmet. Za potrditev ustreznosti polnjenja in delovanja sistema razvrščanja kapsul bomo vzorčene kapsule ročno pretehtali. Vzorčili, pretehtali in pregledali bomo tudi vse kapsule, ki jih za nadzor polnjenja posamezne komponente vzorči kapsulirka. Ker je pri večkomponentnem kapsuliranju izrednega pomena zagotavljanje ustrezne mase polnjenja posamezne komponente, bomo ustreznost polnjenja posamezne komponente ovrednotili še z namensko razvito optično metodo, ki omogoča vrednotenje mas posameznih komponent v kapsuli, napolnjeni z vsemi štirimi vrstami pelet. Vse rezultate bomo primerjali tudi z rezultati meritev, ki jih kapsulirka izvaja med procesom kapsuliranja ter tako ovrednotili ustreznost nadzornih sistemov.

3 Materiali in metode

3.1 Materiali

Kapsuliranje

Modelne pelete, štirih različnih barv, izdelane v Lek d.d.:

- Bele (komponenta 1)
- Rumene (komponenta 2)
- Rjave (komponenta 3)
- Rdeče (komponenta 4)

Peletna jedra smo izdelali z metodo iztiskanja in krogličnja. Vsebujejo zdravilno učinkovino in pomožne snovi. Za doseganje želenega profila sproščanja smo peletna jedra obložili s polimeri ter v obloge dodali ustrezne pigmente za razlikovanje komponent med seboj. Pelete se razlikujejo v biofarmacevtskih in fizikalnih lastnostih.

Želatinske kapsule velikost 00 (Capsugel, Belgija)

3.2 Naprave

Kapsuliranje

Tehtnica KKE 2500 (Bosch GmbH, Nemčija)

Kapsulirka Planeta 100 (MG2, Italija) z analitsko tehtnico CPA124S (Sartorius, Nemčija)

Vrednotenje napolnjenih kapsul

Analitska tehtnica AX205DR (Mettler Toledo, Švica)

Precizna tehtnica XS203S (Mettler Toledo, Švica)

Analitska tehtnica ABS-N/ABJ-NM (Kern, Nemčija)

Steklen merilni valj, 100 mL

Stresalnik Erweka SVM 222 (Erweka, Nemčija)

Sejalna naprava Retsch.AS200 control G (Retsch-Solutions in Milling & Sieving, Nemčija)

Kamera acA2040-25gm (Basler AG, Nemčija)

3.3 Metode

3.3.1 Razvrščanje praznih kapsul

Pred kapsuliranjem smo prazne kapsule pretehtali na avtomastki tehtnici Bosch KKE 2500 s sistemom razvrščanja in jih razvrstili v pet razredov glede na njihovo maso. Načrt razvrščanja je predstavljen v preglednici II. Kapsule smo najprej pretehtali z nastavitvijo razreda 4, pri čemer je tehtnica kapsule razvrščala v dva sode – v enega kapsule z maso med 120 in 124 mg (ustrezne kapsule), v drugega kapsule težje od 124 mg in lažje od 120 mg (izvržene kapsule). Ustrezne kapsule smo shranili in označili kot kapsule razreda 4. Na izvrženih kapsulah smo nato ponovili pretehtavanje, a tokrat z nastavitvijo razreda 5 itd. dokler nismo pretehtali in razvrstili vseh kapsul.

Preglednica II: Načrt razvrščanja praznih kapsul

| Nastavitev / Razred kapsul | Masa kapsule |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 118 mg \pm 1,7% (116-120 mg) |
| 2 | 114 mg \pm 1,8% (112-116 mg) |
| 3 | 110 mg \pm 1,8% (108-112 mg) |
| 4 | 122 mg \pm 1,6% (120-124 mg) |
| 5 | 126 mg \pm 1,6% (124-128 mg) |

3.3.2 Kapsuliranje

Kapsuliranje smo izvedli na kapsulirki Planeta, MG2 (Slika 15). Najprej smo testirali dozirne diske z namenom določitve najprimernejših diskov za kapsuliranje rednih serij. Kapsuliranje redne serije smo nato izvedli v dveh korakih. V prvem smo izvedli nastavitve štirikomponentnega kapsuliranja, v drugem smo na podlagi nastavitve zagnali redno proizvodnjo. Pelete smo polnili v želatinske kapsule velikosti 00.



Slika 15: Kapsulirka planeta, MG2, Italija (13)

3.3.2.1 Vrednotenje območja polnjenja na dozirnih diskih

Vrednotenje območja polnjenja dozirnih diskov smo izvedli za vsako komponento posebej. Testirali smo diske s premerom odprtin: 4,8 mm, 5,6 mm, 6,4 mm, 7,2 mm in 8,2 mm. Polnjenje komponent 1 in 2 smo vrednotili na diskih 4,8 mm, 5,6 mm in 6,4 mm, polnjenje komponent 3 in 4 pa na vseh razpoložljivih diskih (Preglednica III).

Preglednica III: Pregled testiranja diskov s posameznimi komponentami

| | 4,8 mm | 5,6 mm | 6,4 mm | 7,2 mm | 8,2 mm |
|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Komponenta 1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ |
| Komponenta 2 | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ |
| Komponenta 3 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Komponenta 4 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Na vsakem dozirnem disku smo vrednotili povprečno maso polnjenja na 5 različnih globinah: 0,0 mm, 0,5 mm, 2,5 mm, 5 mm, 7,5 mm in 8 mm. Povprečno maso polnjenja smo določili iz mase polnjenja 20 kapsul. Iz rezultatov smo nato določili, kateri diski so najprimernejši za kapsuliranje rednih serij. Glavni kriterij pri tem je bil, da disk omogoča polnjenje predvidenih mas komponent 1 in 2 na enem polnilnem disku ter komponent 3 in 4 na drugem polnilnem disku.

3.3.2.2 Štirikomponentno kapsuliranje

Testirali smo možnost kapsuliranja treh različnih odmerkov. Mase polnjenja posameznih odmerkov so predstavljene v preglednici IV. Kapsula vsebuje komponente v razmerju, ki zagotavlja ustrezen profil sproščanja in vsebnost zdravilne učinkovine. Vse odmerke smo polnili v kapsule velikosti 00. Hitrost kapsuliranja vseh treh serij je bila nastavljena na 80 000 kapsul/h.

Preglednica IV: Parametri kapsuliranja

| Kapsulirka | | Planeta, MG2 | | |
|---------------------------------------|--|---|---------------|---------------|
| Kontrola mase polnjenja | | NETT | | |
| Kontrola polnjenja | | SWC | | |
| posamezne komponente | | | | |
| Hitrost kapsuliranja | | 80 000 kapsul / h | | |
| Velikost kapsul in opis | | Želatinske kapsule 00, temno zelena kapica in belo telo, polnjene z belimi, rumenimi, rjavimi in rdečimi peletami | | |
| Odmerek | | A | B | C |
| Povprečna masa praznih kapsul (N=100) | | 125,80 mg | 122,50 mg | 122,50 mg |
| | | Masa (mg) | Masa (mg) | Masa (mg) |
| Komponenta 1 | | 98,63 | 78,50 | 58,37 |
| Interna meja | | 91,23-106,03 | 73,01-84,00 | 54,08-62,46 |
| Eksterna meja | | 88,77-108,49 | 70,65-86,35 | 52,53-64,21 |
| Meje povprečja | | 95,19-102,08 | 75,75-81,25 | 56,33-60,41 |
| Komponenta 2 | | 67,58 | 53,79 | 40,00 |
| Interna meja | | 62,51-72,65 | 50,02-57,56 | 37,20-42,80 |
| Eksterna meja | | 60,82-74,34 | 48,41-59,17 | 36,00-44,00 |
| Meje povprečja | | 65,21-69,95 | 51,91-55,67 | 38,60-41,40 |
| Komponenta 3 | | 298,71 | 237,75 | 176,79 |
| Interna meja | | 280,79-316,63 | 221,11-254,39 | 164,41-189,17 |
| Eksterna meja | | 276,31-321,11 | 213,98-261,53 | 159,11-194,47 |
| Meje povprečja | | 288,26-309,16 | 229,43-246,07 | 170,60-182,98 |
| Komponenta 4 | | 192,52 | 153,23 | 113,94 |
| Interna meja | | 178,08-206,96 | 142,50-163,96 | 105,96-121,92 |
| Eksterna meja | | 173,27-211,77 | 137,91-168,55 | 102,55-125,33 |
| Meje povprečja | | 185,78-199,26 | 147,87-158,59 | 109,95-117,93 |
| Skupaj | | 657,43 | 523,27 | 389,10 |
| Interna meja | | 604,84-710,04 | 491,87-554,67 | 365,75-412,45 |
| Eksterna meja | | 608,13-706,75 | 484,02-562,52 | 359,92-418,28 |
| Meje povprečja | | 628,51-686,37 | 504,96-541,58 | 375,48-402,72 |

Kapsulirka zahteva vnos treh meja – interne, eksterne ter meje povprečja. Eksterne meje smo nastavili kot maksimalen % odstopanja predpisan v 8. izdaji evropske farmakopeje, v poglavju 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations, t.j. maksimalno 10,00% odstopanje pri polnjenjih nižjih od 250 mg ter 7,50% odstopanje pri polnjenjih večjih od 250 mg. Poleg eksternih smo postavili še rahlo ožje interne meje. V primeru, ko masa polnjenja posamezne komponente, ki jo izmeri sistem medprocesne kontrole kapsulirke, preseže interne meje, nas kapsulirka na to opozori, ko preseže eksterne meje, pa se kapsuliranje zaustavi. Meje povprečja so še ožje in pomenijo maksimalno nihanje povprečne mase polnih kapsul. Na podlagi slednjih kapsulirka regulira polnjenje, saj v primeru, ko so te meje presežene, kapsulirka prilagodi polnjenje s spreminjanjem globin dozatorjev.

Nastavitev kapsuliranja

Nastavitev kapsuliranja posameznega odmerka sestoji iz treh faz. V **prvi fazi** smo v sistem kapsulirke vnesli informacije o izdelku: masa in standardni odklon mase praznih kapsul, mase in dovoljeni odkloni mas vseh posameznih komponent, ki jih polnimo v kapsule, ter masa kapsule napolnjene z vsemi komponentami (Preglednica IV). V **drugi fazi** je NETT sistem izmeril kapacitivnost praznih kapsul in jih povezal z maso praznih kapsul, ki jo med izvajanjem te faze izmeri na tehtnici ob kapsulirki na nekaj kapsulah. V **tretji fazi** je sledila nastavitev globin dozatorjev za vsako posamezno komponento in potrditev ustreznosti polnjenja na 10 kapsulah napolnjenih z vsemi komponentami.

Redna proizvodnja in vzorčenje kapsul

Nastavitvi sledi redna proizvodnja. Vključeno smo imeli avtoregulacijo vseh štirih komponent ter program vzorčenja medprocesne kontrole iz vseh 32 dozatorjev zapored. V primeru večjih dveh odmerkov smo napolnili 80 000 kapsul in v primeru najmanjšega 10 000 kapsul. Med redno proizvodnjo smo vzorčili ustrezno napolnjene kapsule takoj na začetku in nato na vsakih 10 000 napolnjenih kapsul. Vzorčili smo tudi kapsule, ki jih je NETT sistem poslal v izmet ter vse kapsule, ki jih je kapsulirka vzorčila za medprocesno kontrolo.

3.3.3 Tehtanje kapsul in ocena sposobnosti procesa

Maso napoljenih kapsul smo določili na precizni tehtnici. Stehtali smo polno kapsulo, jo povsem izpraznili in nato stehtali še prazno. Maso vsebine smo izračunali kot razliko med polno in prazno kapsulo. Stehtali smo 20 kapsul za vsak vzorec, razen v primeru kapsul, ki jih kapsulirka vzorči avtomatsko za nastavitev globin dozatorjev (kapsule s posamezno komponento pelet), kjer smo pretehtali vse vzorčene kapsule.

Sposobnost procesa smo ocenili z izračunom indeksov C_p in C_{pk} . C_p izraža razmerje med dopustnim in dejanskim razponom merjenega parametra, C_{pk} pa upošteva še odstopanje povprečne vrednosti distribucije od zelene nominalne vrednosti (23). Na podlagi stehtanih mas smo vrednosti indeksov C_p in C_{pk} izračunali po navedenih enačbah:

$$C_p = \frac{ZSM - SSM}{6SD} \quad (\text{Enačba 1})$$

$$C_{pk} = \min \left[\frac{m_{povp} - SSM}{3SD}, \frac{ZSM - m_{povp}}{3SD} \right] \quad (\text{Enačba 2})$$

ZSM = zgornja specifikacijska meja (eksterna meja)

SSM = spodnja specifikacijska meja (eksterna meja)

SD = standardni odklon

3.3.4 Določanje nasipne in zbite gostote pelet

Nasipno in zbito gostoto pelet smo določili s pomočjo stresalnika Erweka SVM222. Uporabili smo 100 mL merilni valj. Natančno smo natehtali približno 50,00 g pelet in jih počasi vsuli v merilni valj ter odčitali volumen nasutja (V_1). Valj smo nato namestili na mehanski stresalnik in stresali 1250 krat. Ponovno smo odčitali volumen (V_2). Iz odčitanih volumnov smo izračunali nasipno in zbito gostoto po spodnjih dveh enačbah:

$$\rho_{nasipna} [\text{g/mL}] = \frac{m [\text{g}]}{V_1 [\text{mL}]} \quad (\text{Enačba 3})$$

$$\rho_{zbita} [\text{g/mL}] = \frac{m [\text{g}]}{V_2 [\text{mL}]} \quad (\text{Enačba 4})$$

m = natehtana masa pelet, ki smo jo vsuli v valj

V_1 = nasipni volumen

V_2 = zbiti volumen

3.3.5 Sejalna analiza pelet

Sejalno analizo smo izvedli na sejalni napravi Retsch AS200 control G. Za sejalno analizo komponente 1 smo uporabili naslednja sita: 0,5 mm, 0,63 mm, 0,71 mm, 0,8 mm, 0,9 mm, 1,0 mm, 1,12 mm. Za sejalno analizo ostalih treh komponent pa sita: 0,71 mm, 0,8 mm, 0,9 mm, 1,0 mm, 1,12 mm, 1,25 mm in 1,4 mm. Poleg sit smo uporabili še sejalno dno ali ponev. Pred analizo smo preverili čistost in nepoškodovanost sit. Vsa sita vključno s sejalnim dnom smo stehtali in zložili po naraščajočih vrednostih odprtih na sejalno dno v sejalni stolp (v smeri od spodaj navzgor se odprtine večajo). Nato smo natehtali približno 50,00 g pelet in jih stresli na zgornje sito. Na vrh sejalnega stolpa smo namestili vpenjalni pokrov in ga pričvrstili na sejalnik z dvema stranskima vijakoma. Sejalno analizo smo izvajali 10 min v načinu prekinjajočega stresanja, z amplitudo 0,60 mm in časom prekinitve 10 sekund.

Po končanem stresanju smo stehtali posamezna sita in sejalno dno, izračunali dejanske količine pelet na posameznih sitih ter izračunali ostanek vzorca posamezne frakcije v odstotkih po spodnji enačbi:

$$\text{delež vzorca na situ [\%]} = \frac{m_2[\text{g}]}{m_1[\text{g}]} \times 100 \quad (\text{Enačba 5})$$

m_1 = skupna količina vzorca

m_2 = ostanek vzorca na posameznem situ

3.3.6 Priprava kapsul za kalibracijo metode optičnega vrednotenja

Za kalibracijo optične metode vrednotenja napolnjenih kapsul smo ročno napolnili kapsule z natančnimi zatehtami posameznih komponent. Mase posameznih komponent so podobne masam komponent v najvišjem, srednjem in nižjem odmerku (Preglednica V). Za vsako od treh polnjenj smo pripravili po 10 kapsul, skupaj torej 30 vzorcev. Vsako komponento posebej smo natehtali na analitski tehtnici, zabeležili točno maso zatehte ter pelete pretresli v kapsulo.

Preglednica V: Ciljne mase posameznih komponent v kapsulah, pripravljenih za izdelavo kalibracijske krivulje za optično metodo

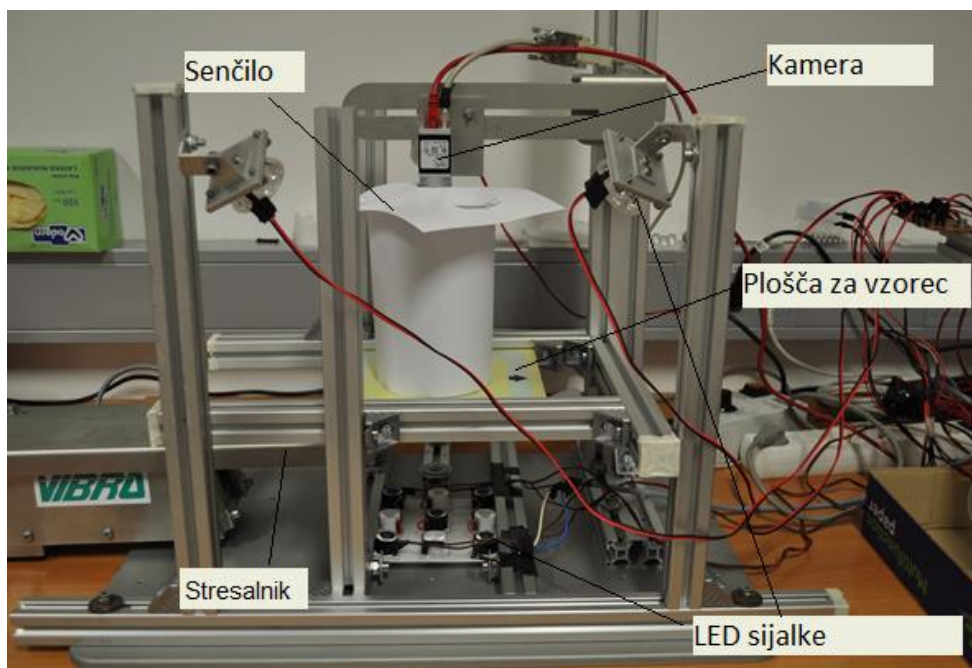
| | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------|--------|--------|--------|
| Komponenta 1 (mg) | 100,00 | 80,00 | 60,00 |
| Komponenta 2 (mg) | 70,00 | 55,00 | 40,00 |
| Komponenta 3 (mg) | 300,00 | 240,00 | 180,00 |
| Komponenta 4 (mg) | 200,00 | 150,00 | 100,00 |
| SKUPAJ (mg) | 670,00 | 525,00 | 380,00 |

3.3.7 Optično vrednotenje napolnjenih kapsul

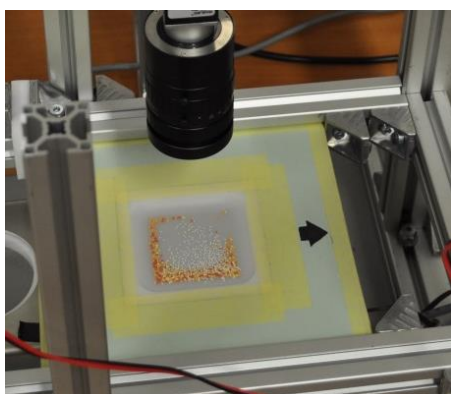
Ustreznost polnjenja posameznih komponent smo ocenili z optično metodo, ki so jo po osnovni ideji razvili v podjetju Sensum d.o.o.. Sistem pelete na podlagi vizualne informacije razvrsti v barvne skupine in za vsako skupino oceni skupno število in volumen pelet. Iz pripravljene kalibracijske krivulje nato preračuna maso vsake komponente.

Zajem slik

Celotna postavitve, ki smo jo uporabili pri zajemu slik, je vidna na sliki 16. Uporabili smo kamero Basler acA2040-25gm, pritrjeno na nosilec, na katerega so nameščena tudi LED svetila. Uporabili smo osvetlitev od spodaj in difuzno osvetlitev (t.j. kombinacija sijalk od strani ter belega papirnatega valja okrog objektiva kamere in vzorca). Pod kamero je plošča za vzorec, ki je v stiku s stresalnikom.



Slika 16: Postavitev pri zajemu slik pelet

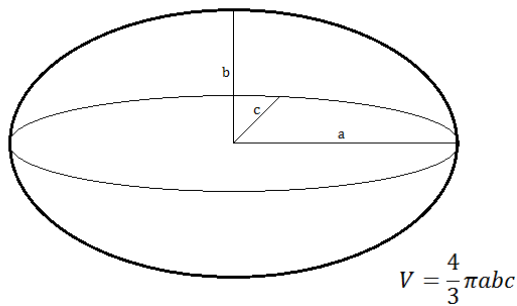


Slika 17: Plošča za vzorec na nosilcu z vzorcem pelet (brez senčila)

Sistem zajema slik je bil voden računalniško. Najprej smo pelete iz kapsule stresli na ploščo za vzorec (Slika 17). Nato smo zagnali sistem, ki je najprej vklopil stresalnik, pretresel pelete in jih naključno razporedil po plošči ter nato zajel dve sliki. Za zajem prve slike je bila uporabljena osvetlitev od spodaj in za zajem druge difuzna osvetlitev. Po zajemu obeh slik se je zopet vklopil stresalnik, ki je pelete premešal in sledil je ponoven zajem slik. Celoten cikel se je za posamezno kapsulo ponovil desetkrat.

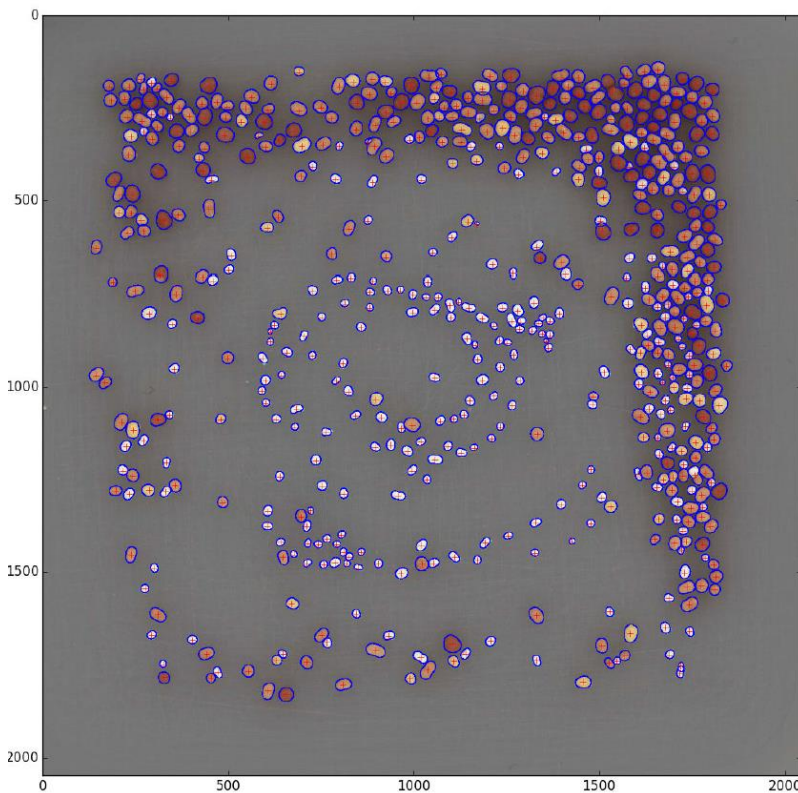
Obdelava slik

Program nato sam obdela zajeti sliki. Iz prve slike dobi informacije o številu pelet ter določi središčne ter robne točke pelet (Slika 19). S pomočjo robnih točk določi približen opis roba s parametrično krivuljo. Za izračun volumna pelete aproksimira z elipsoidom (Slika 18). Ker je slika dvodimenzionalna in podatka o višini ni, kot tretjo os izbere vrednost manjše polosi elipse.



Slika 18: Skica elipsoida ter enačba za izračun prostornine elipsoida.

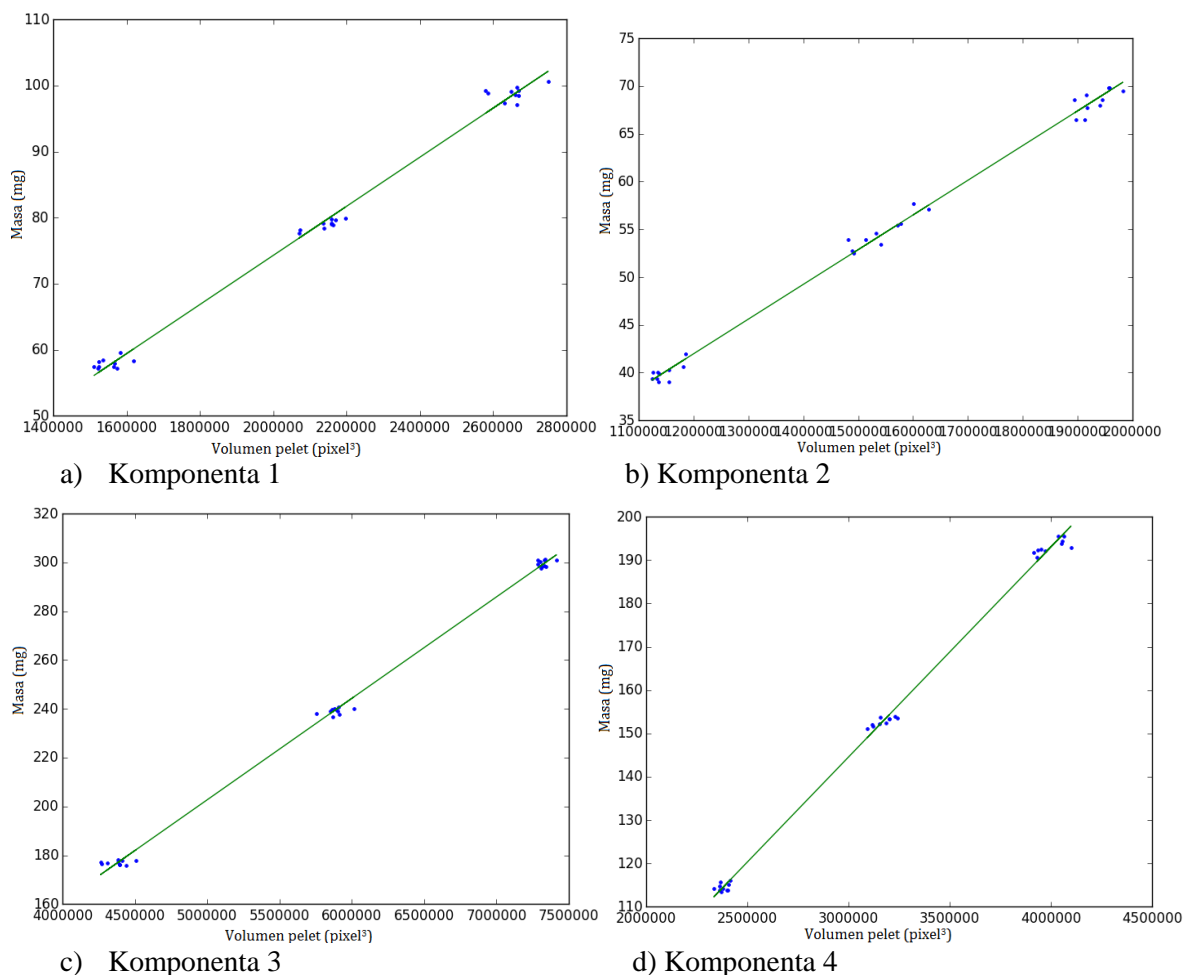
V naslednjem koraku iz druge, barvne slike določi barve pelet. V zadnji fazi sledi še združevanje podatkov pridobljenih iz obeh slik, pri čemer dobimo podatke o številu in volumnu pelet iz vsake barvne skupine.



Slika 19: Primer slike pelet, z določenimi središčnimi točkami ter mejami pelet.

Kalibracija metode

Metodo smo najprej kalibrirali. Za vsako ročno napolnjeno kapsulo je sistem zajel 10 slik. Iz izmerjenih volumnov iz vsake posamezne slike ter znanih mas posameznih komponent, smo za vsako komponento posebej izrisali kalibracijsko krivuljo (Slika 20), ki povezuje izmerjeni volumen z maso.



Slika 20: Kalibracijske krivulje za posamezno komponento

Natančnost analize pelet smo določili za vsako komponento in odmerek posebej kot relativen RMS (angl. Root mean square) napake (Preglednica VI). Slednjo smo izračunali z deljenjem RMS-jev absolutne napake in povprečne mase posamezne polnitve. Tako smo dobili relativno standardno deviacijo razlike med predvideno in izmerjeno vrednostjo.

Preglednica VI: Natančnost določanja mase za posamezno komponento in odmerek

| | Relativen RMS (%) | | | |
|----------------|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Odmerek | Komponenta 1 | Komponenta 2 | Komponenta 3 | Komponenta 4 |
| A | 1,7 | 1,3 | 0,6 | 1,1 |
| B | 1,3 | 1,4 | 1,0 | 1,0 |
| C | 2,0 | 1,5 | 1,7 | 1,1 |

Izvedba meritev

Po kalibraciji smo izvedli meritve kapsul, ki smo jih vzorčili med kapsuliranjem. Pomerili smo 10 kapsul na vzorec z vsemi štirimi komponentami pelet. Maso vsebine smo izračunali iz izrisanih kalibracijskih krivulj. Za vsako kapsulo smo maso izračunali iz povprečnega volumna vseh 10 kombinacij slik.

4 Rezultati in razprava

4.1 Kapsuliranje

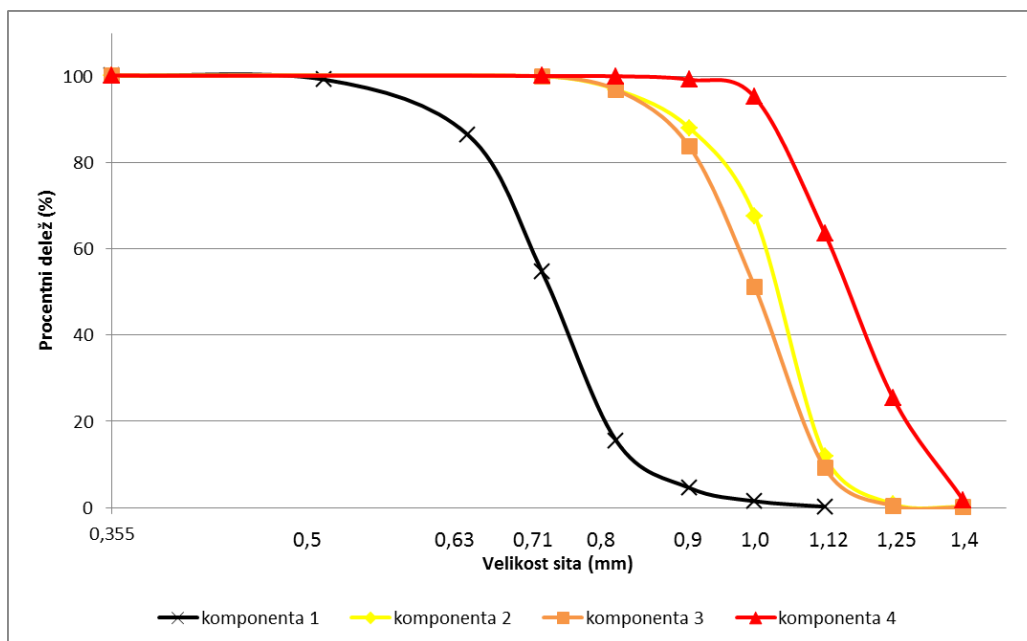
Fizikalne lastnosti pelet, ki lahko vplivajo na potek polnjenja v kapsule, so oblika pelet, porazdelitev velikosti delcev in v primeru obloženih pelet lastnosti obloge, med katerimi je najpomembnejša porazdelitev velikosti delcev, saj lahko vpliva na razslojevanje delcev. V primeru široke velikostne porazdelitve delcev s sejanjem pelet dosežemo ožjo porazdelitev tako, da odstranimo frakciji prevelikih in premajhnih delcev in na ta način preprečimo njihovo potencialno segregacijo (2, 7). Prav tako je pri kapsuliranju pelet pomembna njihova nasipna gostota, saj polnjenje kapsul temelji na volumetričnem principu (24).

V okviru te naloge smo v kapsule polnili štiri različne vrste pelet. Pelete so se zaradi razlike v sestavi in procesu izdelave med seboj razlikovale tako v nasipni gostoti (Preglednica VII) kot velikosti pelet (Slika 21). Pelete komponente 1 so bile izrazito manjše od pelet ostalih komponent. Nasprotno so bile pelete komponente 4 največje in so imele največjo nasipno gostoto.

Preglednica VII: Nasipna gostota pelet ter srednja vrednost velikosti delcev ocenjena iz kumulativne porazdelitve velikosti pelet.

| | Nasipna gostota (g/mL) | Srednja vrednost velikosti delcev (mm) |
|---------------------|---------------------------|---|
| Komponenta 1 | 0,63 | 0,72 |
| Komponenta 2 | 0,69 | 1,04 |
| Komponenta 3 | 0,76 | 1,00 |
| Komponenta 4 | 0,96 | 1,17 |

V kolikor bi pelete kapsulirali na kapsulirki za enokomponentno polnjenje, bi morali pelete združiti in z mešanjem doseči ustrezno homogenost zmesi, vendar bi zaradi razlik v fizikalnih lastnostih tvegali razslojevanje delcev, posledica česar bi lahko bila neustrezna enakomernost polnjenja. Zato lahko kapsuliranje izvedemo le na kapsulirki, ki omogoča večkomponentno kapsuliranje.



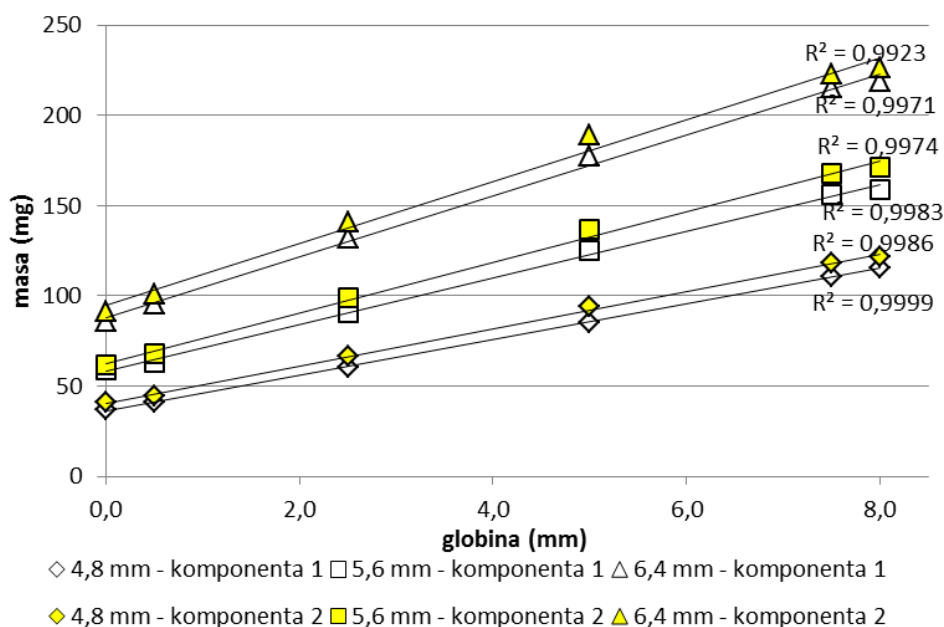
Slika 21: Kumulativna porazdelitev velikost delcev pelet.

Trenutno edina kapsulirka na trgu, ki poleg možnosti polnjenja štirih različnih vrst pelet omogoča tudi »on-line« kontinuirano statistično kontrolo polnjenja, je kapsulirka PLANETA proizvajalca MG2, na kateri smo izvajali kapsuliranje. Kapsulirka vsebuje dve polnilni postaji, vsako z dvema polnilnima enotama. Vsaka polnilna postaja torej omogoča ločeno in neodvisno polnjenje dveh različnih vrst pelet v isto kapsulo. Polnilna enota sestoji iz dozirnega diska ter 32 dozatorjev. Globina dozatorja se nastavi za vsako komponento posebej, vendar mora biti izbrani dozirni disk primeren za polnjenje obeh komponent, ki se polnita na isti polnilni postaji. Ker gre za volumetričen princip polnjenja, sta najpomembnejša parametra pri izbiri dozirnega diska, ciljna masa pelet ter njihova nasipna gostota. Želimo, da sta podobna, saj lahko volumen polnjenja nastavljamo le z globino dozatorjev.

Glede na ciljno maso polnjenja pelet posamezne komponente smo se odločili, da na eni polnilni postaji polnimo komponenti 1 in 2 z nižjima masama ter na drugi komponenti 3 in 4 z višjima masama.

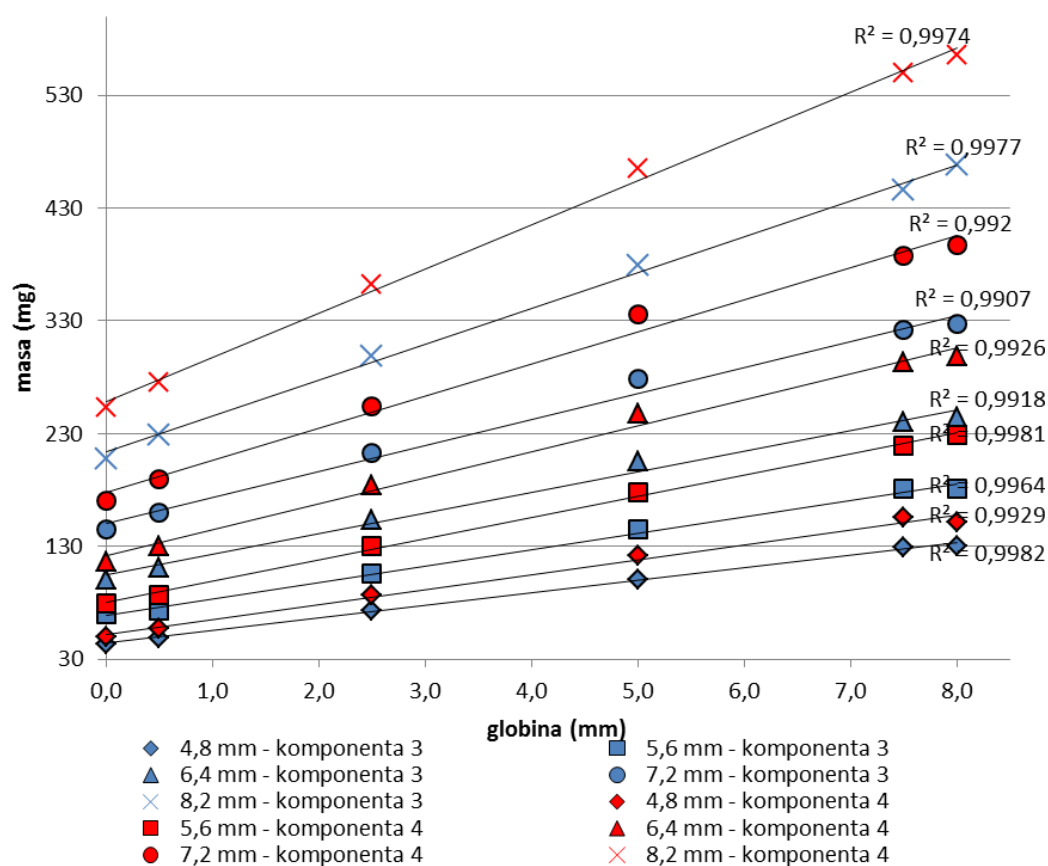
4.1.1 Izbira dozirnih diskov

V prvi fazi smo izbrali najprimernejše dozirne diske za polnjenje ciljnih odmerkov. V ta namen smo najprej kapsulirali vsako komponento posebej, na 5 različnih dozirnih diskih pri 5 različnih globinah. Iz izmerjenih mas polnjenja smo nato izrisali graf odvisnosti mase pelet od globine polnjenja (Slika 22, Slika 23). Kot pričakovano smo na dozirnih diskih z večjimi premeri ter z večanjem globine dozatorjev dosegli višje mase polnjenja. Ker se komponente med seboj razlikujejo v lastnostih kot so velikost delcev, porazdelitev velikosti delcev in nasični gostoti, so mase polnjenja komponent na istem disku različne. Prav tako je iz slike 22 in slike 23 razvidno, da se masa v primeru vseh komponent povečuje linearno v odvisnosti od globine dozatorjev, torej lahko okvirne globine polnjenja za ciljne mase izračunamo iz enačbe premice.



Slika 22: Graf odvisnosti mase pelet od nastavljene globine dozatorjev za komponenti 1 in 2. V legendi so podani premeri dozirnih diskov.

Naš cilj je bil kapsulirati tri različne odmerke, ki so direktno proporcionalni, kar pomeni, da je masa posamezne komponente v posameznem odmerku sorazmerno manjša z odmerkom. Na podlagi izrisanih grafov smo za kapsuliranje posameznih odmerkov izbrali dozirne diske, ki so predstavljeni v preglednici VIII.



Slika 23: Graf odvisnosti mase pelet od nastavljene globine dozatorjev za komponenti 3 in 4. V legendi so podani premeri dozirnih diskov.

Za polnjenje večjih dveh odmerkov so izbrani dozirni diski optimalni, medtem ko za kapsuliranje najmanjšega odmerka dozirni disk 4,8 mm ni najbolj primeren, saj bi za doseganje ciljne mase komponente 2 potrebovali manjšega. Ker ga nismo imeli, smo kljub temu preizkusili potek kapsuliranja na najnižji možni globini dozatorjev (0,0 mm oz. poravnano z zgornjim robom dozirnega diska).

Preglednica VIII: Ciljne mase posameznih komponent in izbrani dozirni diski

| ODMEREK | A | | B | | C | |
|---------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | Masa (mg) | Dozirni disk | Masa (mg) | Dozirni disk | Masa (mg) | Dozirni disk |
| Komponenta 1 | 98,63 | 5,6 | 78,50 | 4,8 | 58,37 | 4,8 |
| Komponenta 2 | 67,58 | 5,6 | 53,79 | 4,8 | 40,00 | 4,8 |
| Komponenta 3 | 298,71 | 7,2 | 237,75 | 6,4 | 176,79 | 5,6 |
| Komponenta 4 | 192,52 | 7,2 | 153,23 | 6,4 | 113,94 | 5,6 |

4.1.2 Nastavitev kapsuliranja

Sledilo je kapsuliranje vseh treh serij, ki so se med seboj razlikovale v velikosti odmerkov in s tem masah polnjenja posameznih komponent. Prvi korak je nastavitev kapsuliranja. Hitrost kapsuliranja vseh treh odmerkov je bila 80 000 kapsul/h. Pred samim začetkom je potrebno v sistem kapsulirke vnesti informacije o izdelku, ki jih potrebuje za nadzor polnjenja:

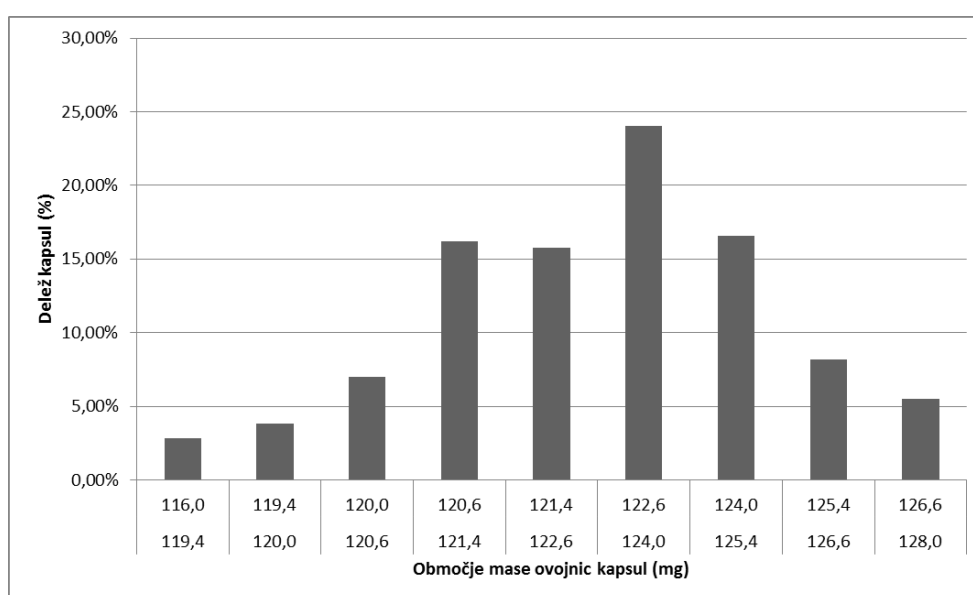
- povprečna masa in standardni odklon mase praznih kapsul,
- mase in dovoljeni odkloni mas vseh posameznih komponent, ki jih polnimo v kapsule,
- masa kapsule napolnjene z vsemi komponentami in dovoljen odklon.

Vse tri serije smo polnili v kapsule, velikosti 00. Povprečna masa praznih kapsul iz specifikacije proizvajalca je $118 \text{ mg} \pm 7 \text{ mg}$. Iz predhodnih izkušenj s kapsuliranjem ima variiranje mase praznih kapsul velik vpliv na kapsuliranje, predvsem na sistema NETT in SWC. Prvi problem se pojavi že pri nastavitvi kapsuliranja. V drugi fazi NETT sistem namreč izmeri kapacitivnost praznih kapsul in jih poveže s povprečno maso kapsul, ki jo izmeri na tehtnici ob kapsulirki. V primeru, ko masa praznih kapsul preveč niha, NETT sistem to zazna in te faze ne zaključi, saj se ne more ustrezno kalibrirati. Naslednja težava je, da SWC sistem maso polnjenja kapsul računa kot razliko med maso polne kapsule in maso prazne kapsule, pri tem pa za maso prazne kapsule uporabi povprečno maso kapsul vneseno v sistem ob nastavitvi kapsuliranja. V kolikor masa praznih kapsul močno niha oz. se spremeni, sistem to napačno zazna kot neustrezno polnjenje.

Da bi se izognili opisanim težavam, smo kapsule pred polnjenjem razvrstili v pet razredov (Preglednica II, Preglednica IX) glede na njihovo maso in tako zmanjšali variabilnost avtoregulacije polnjenja posamezne komponente. Vse prazne kapsule smo pretehtali na tehtnici Bosch KKE 2500. Glede na nihanje kapsul navedeno v specifikaciji (111 – 125 mg) smo posamezen razred omejili na območje $\pm 2 \text{ mg}$. Najprej smo kapsule pretehtali z nastavitvijo 4 (120 – 124 mg). Od 1 000 000 kapsul jih je bilo v ta razred razvrščenih skoraj polovica. Sledili sta nastavitev 5 (124 – 128 mg) in 1 (116 - 120 mg). Ker je za razvrščanje v razreda 2 in 3 ostalo le 100 000 kapsul, razvrščanja v ta dva razreda nismo izvedli. Število kapsul v posameznem razredu je predstavljeno v preglednici IX ter na sliki 24.

Preglednica IX: Rezultati razvrščanja praznih kapsul v razrede, glede na njihovo maso

| Razred | 4 | 5 | 1 |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Ciljna masa ovojnice kapsule | 122 mg ± 2mg | 126 mg ± 2mg | 118 mg ± 2mg |
| Dejanske mase (mg) | | | |
| minimalna | 120,2 | 124,2 | 116,2 |
| maksimalna | 123,8 | 127,8 | 119,8 |
| Količine kapsul | | | |
| Ustrezne (kos) | 449950 | 244912 | 110484 |
| Izvržene (kos) | 507798 | 213838 | 112273 |
| Skupaj (kos) | 957748 | 458750 | 222757 |



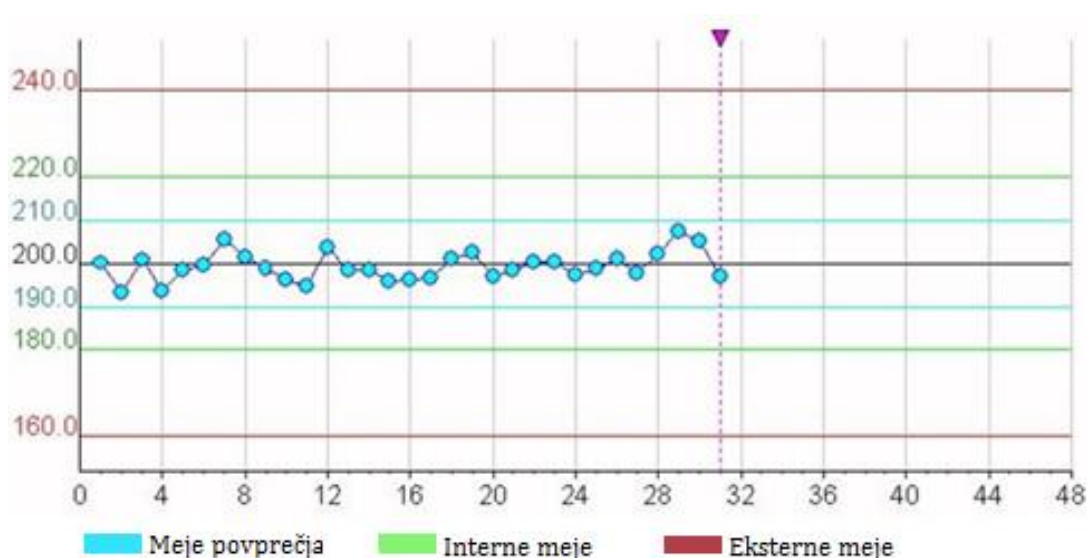
Slika 24: Porazdelitev ovojnic kapsul na podlagi mase izmerjene na tehtnici Bosch KKE

Iz slike 24 je razvidno, da je variabilnost mase praznih kapsul zelo velika. Prav tako se je pri pretehtavanju praznih kapsul izkazalo, da je masa praznih kapsul nad povprečjem navedenem v specifikaciji. V primeru, ko bi v sistem kapsulirke vnesli maso, navedeno v specifikaciji, bi imeli pri kapsuliranju najverjetneje velika nihanja in odstopanja mase, zato smo s tem načinom uspešno zmanjšali doprinos variabilnost kapsul k variabilnosti polnjenja posamezne komponente.

Nastavitev NETT sistema in polnjenje kapsul vsakega odmerka smo nato izvedli na kapsulah le iz četrtega razreda in težav s praznimi kapsulami pri nastavitvi tako nismo imeli.

Ciljne mase posameznih komponent in dovoljena odstopanja mas, ki smo jih vnesli v sistem kapsulirke, so predstavljena v preglednici IV.

V zadnji fazi nastavitve je sledila nastavitev globin dozatorjev za vsako posamezno komponento. V tej stopnji smo v zalogovnike polnilnih postaj dozirali pelete, v vsakega svojo komponento. Na prvi polnilni postaji smo polnili komponenti 3 in 4, ter na drugi polnilni postaji komponenti 1 in 2. Nastavitev globine smo izvedli za vsako komponento posebej. Na podlagi izrisanih premic vrednotenja območja polnjenja na dozirnih diskih smo določili približne globine dozatorjev za doseganje ciljnih mas polnjenja. To globino smo nato vnesli v sistem kapsulirke. Sledilo je polnjenje kapsul s posamezno komponento na nastavljeni globini. Kapsulirka je pri tem vzorčila po eno kapsulo in jo poslala na tehtnico povezano s kapsulirko (SWC). Ko se je masa kapsule izmerila, je takoj sledilo vzorčenje nove kapsule. Mase posameznih kapsul je kapsulirka beležila (teoretični primer grafa, ki se pri tem izrisuje je viden na sliki 25) in v primeru, ko je masa kapsule odstopala od meje povprečja, globine ustrezno ponastavila. V našem primeru je nastavitev za posamezno komponento uspešna, ko so 4 zaporedni vzorci z maso znotraj meje povprečja (na sliki 25, označeno z modro črto), ki smo jih nastavili oz. 8 zaporednih vzorcev znotraj internih kontrolnih meja (na sliki 25, označeno z zeleno črto). Število zaporednih ustreznih vzorcev za uspešno nastavitev se lahko spremeni. To fazo smo izvedli za vsako komponento posebej tako, da smo preprečili polnjenje ostalih komponent z zaprtjem dovoda pelet iz zalogovnika v polnilno enoto in na ta način zmanjšali porabo komponent.



Slika 25: Primer grafa merjenja mas kapsul s posamezno komponento, ki ga tekom procesa izrisuje kapsulirka (16).

Nazadnje kapsulirka preveri tudi skupno maso polnjenja. Takrat smo odprli dovodne ventile vseh štirih zalogovnikov in napolnili še kapsule z vsemi štirimi komponentami. V tej, zadnji fazi kapsulirka vzorči in pretehta še 10 kapsul napoljenih z vsemi komponentami, da se dokončno potrdi ustreznost nastavitve. Pri tem je ravno tako pomembno, da je masa vseh 10 kapsul znotraj internih kontrolnih meja.

Izkazalo se je, da teoretične globine izračunane iz premic podajo le okvirno globino, saj je kapsulirka slednje v vseh primerih že pri nastavitvi rahlo prilagodila. V preglednici X so predstavljene teoretične globine dozatorjev, dejanske vrednosti, ki jih je ponastavila kapsulirka ob začetku kapsuliranja ter globine ob koncu kapsuliranja, saj je kapsulirka globine uravnavala tudi med kapsuliranjem. Kljub temu, da si z izračunom teoretičnih globin lahko le okvirno pomagamo, je ta način dobrodošel, saj z vnosom globine dozatorjev kapsulirka hitreje nastavi pravo globino polnjenja in tako porabimo manj materiala ter s tem zmanjšamo porabo pelet in kapsul.

Preglednica X: Globine dozatorjev posameznih komponent za vse tri odmerke

| Odmerek | A | | | B | | | C | | |
|---------------------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|
| | teor. | začetek | konec | teor. | začetek | konec | teor. | začetek | konec |
| Komponenta 1 | 3,1 | 3,25 | 3,25 | 4,3 | 4,50 | 4,35 | 2,3 | 2,50 | 2,25 |
| Komponenta 2 | 0,4 | 0,55 | 0,70 | 1,3 | 1,05 | 1,35 | -0,1 | 0,00 | 0,00 |
| Komponenta 3 | 6,4 | 5,80 | 5,70 | 7,3 | 7,50 | 7,00 | 7,4 | 6,75 | 6,75 |
| Komponenta 4 | 0,5 | 0,70 | 0,50 | 1,4 | 1,50 | 1,50 | 1,8 | 1,50 | 1,45 |

Problem se je pojavil le v primeru najmanjšega odmerka, kjer smo za polnjenje komponent 1 in 2 uporabili najmanjši standardni dozirni disk, ki smo ga imeli na voljo, s premerom odprtin 4,8 mm. Že pri merjenju območja mas, ki jih dosežemo na posameznih dozirnih diskih, se je izkazalo, da je ta disk prevelik za doziranje najmanjšega odmerka komponente 2. Globino dozatorjev smo zato nastavili na najnižjo možno, torej 0,0 mm. Avtoregulacija polnjenja deluje optimalno v območju globin 0,5 mm -7,5 mm, izven tega območja pa je njeno delovanje omejeno. Prenizka globina dozatorjev je zato najverjetneje vzrok težav pri nastavitvi, kjer je masa kapsul, napoljenih le s komponento 2, med nastavitvijo zelo nihala.

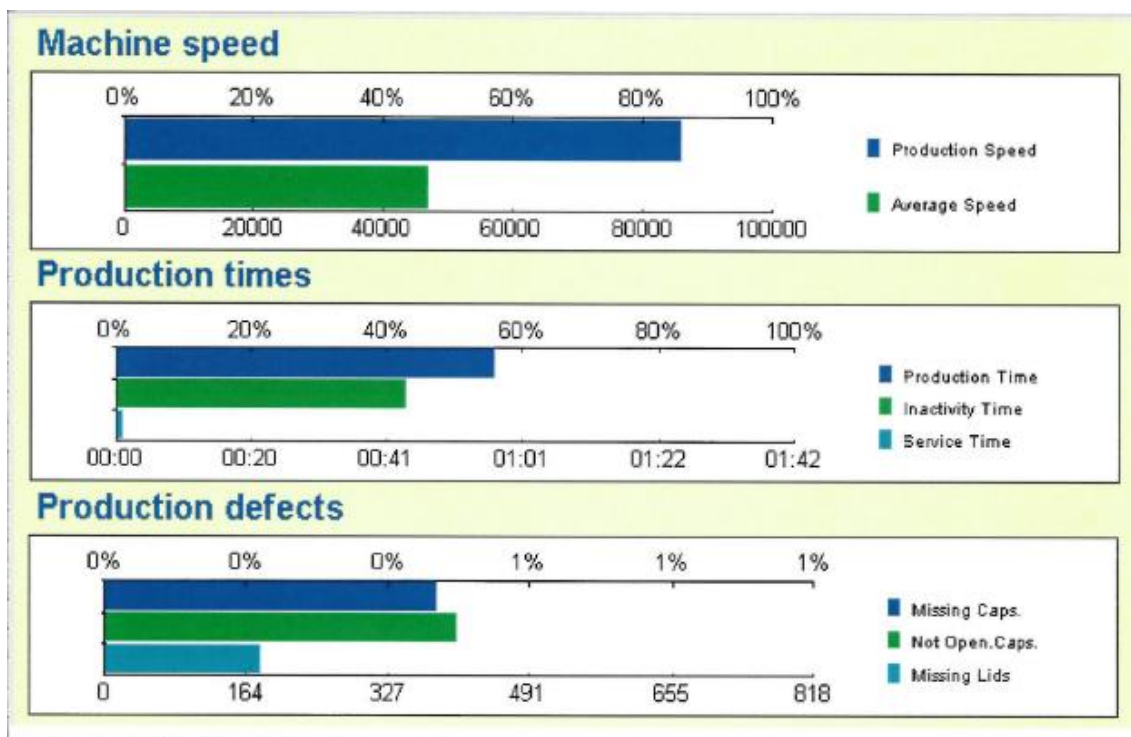
Za nastavitvev smo zato porabili veliko časa, saj nismo zadostili kriteriju 8 zaporednih kapsul znotraj internih meja. Na koncu je bila sicer nastavitvev uspešno zaključena, vendar smo zato poleg časa porabili kar precej kapsul in pelet. Med nastavitvijo namreč ves čas poteka kapsuliranje posamezne komponente z nastavljenjo hitrostjo (v našem primeru 80 000 kapsul/uro), samo tehtanje kapsule pa traja nekaj časa, saj se med meritvami posameznih kapsul tehtnica še tarira. To pomeni, da je šlo že med samo nastavitvijo serije C v izmet nekaj tisoč kapsul.

4.1.3 Redna proizvodnja

Po nastavitvi je sledilo redno kapsuliranje. Zanimala nas je ustreznost polnjenja posamezne komponente ter pravilnost delovanja sistema medprocesne kontrole (SWC sistem) in sistema izmeta neustrezno napolnjenih kapsul (NETT sistem). Začeli smo s polnjenjem največjega odmerka (A), nato srednjega (B) in nazadnje najmanjšega (C). V primeru večjih dveh odmerkov smo napolnili 80 000 kapsul, v primeru najmanjšega pa smo napolnili 10 000 kapsul. Razloga za manjšo velikost serije odmerka C je, da izbrani dozirni disk ni bil optimalen za polnjenje ciljne mase komponente 2, a smo želeli kljub temu le na manjšem vzorcu ovrednotiti ustreznost polnjenja in potek kapsuliranja. Hitrost kapsuliranja je bila pri vseh treh odmerkih nastavljenja na 80 000 kapsul/uro, vendar je proces potekal s povprečno hitrostjo 50 000 kapsul/uro. Slika 26 prikazuje izpis iz poročila kapsulirke o produktivnosti procesa za odmerek A, kjer so te hitrosti vidne. Podobna slika je bila tudi na izpisu polnjenja odmerka B. Razlog za počasnejšo dejansko hitrost kapsuliranja so bile naslednje težave:

- prekinjanje procesa zaradi nepravilnega dovajanja praznih kapsul,
- zatikanje kapsul v dovodnih cevkah .

Celotno kapsuliranje je zaradi prekinitev namesto 1 ure potekalo skoraj 2 uri.



Slika 26: Izpis iz kapsulirke – hitrost kapsulirke (machine speed), čas proizvodnje (production times) ter napake pri proizvodnji (production defects)

Težave z dovajanjem in odpiranjem praznih kapsul so najverjetneje posledica predhodnega sortiranja kapsul na tehtnici Bosch, saj smo opazili, da so nekatere kapsule poškodovane. Predhodno pretehtavanje praznih kapsul, s katerim smo sicer rešili problem prevelikega nihanja mase praznih kapsul, torej ni najbolj primerno, saj smo s tem povzročili zelo pogosto zaustavljanje kapsulirke.

4.2 Vrednotenje kapsuliranja

4.2.1 Vrednotenje NETT sistema

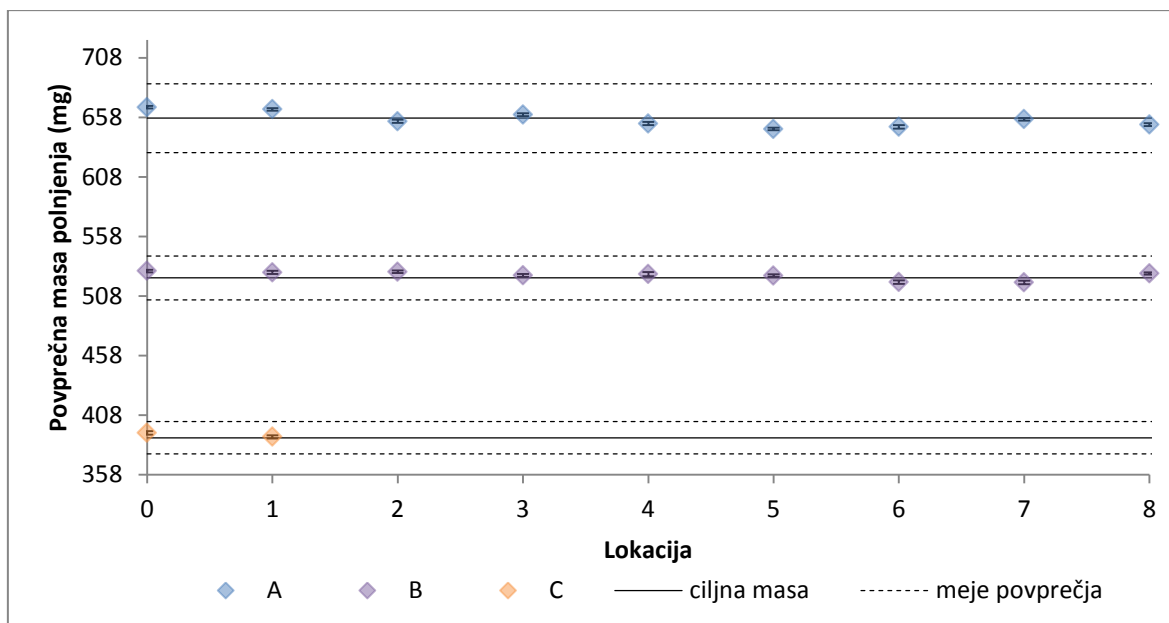
Kapsulirka kapsule med kapsuliranjem razvršča med ustrezne in v izmet na podlagi meritev NETT sistema. Slednji meri kapacitivnosti praznih in polnih kapsul ter maso polnjenja izmeri na podlagi razlik med kapacitivnostjo polnih in praznih kapsul. Zanimali sta nas ustreznost delovanja tega sistema ter stabilnost procesa, zato smo med kapsuliranjem vzorčili (n=20) ustrezno napolnjene kapsule na začetku in nato na vsakih 10000 napolnjenih kapsul. Na najmanjšem odmerku, kjer smo napolnili 10000 kapsul pa smo vzorčili začetne in končne kapsule. V preglednici XI so predstavljene mase, ki jih je izmeril NETT sistem med kapsuliranjem. Sistem sicer ne omogoča pregleda mas vseh izmerjenih kapsul, ampak poda le povprečno ter minimalno in maksimalno izmerjeno vrednost. Pri tem sta podani minimalna in maksimalna vrednost mase ustrezno napolnjenih kapsul.

Preglednica XI: Pregled ciljnih mas in mas, ki jih je izmeril NETT sistem

| Odmerek | Ciljne mase in postavljene meje | Izmerjene mase (mg) | | | |
|----------|--|---------------------|--------|--------|--------|
| | | Povprečje | RSD(%) | Min | Max |
| A | 657,44 mg \pm 7,50% (608,13 mg - 706,75 mg) | 649,14 | 3,816 | 642,90 | 673,40 |
| B | 523,27 mg \pm 7,50% (484,02 mg - 562,52 mg) | 523,02 | 3,616 | 507,40 | 542,70 |
| C | 389,10 mg \pm 7,50% (359,92 mg - 418,28 mg) | 386,88 | 3,810 | /* | /* |

*NETT sistem ni podal rezultatov, ker nismo naredili celotne frakcije

Da bi preverili delovanje NETT sistema, smo kapsule dodatno pretehtali in maso vsebine kapsul izračunali kot razliko med maso polne in maso prazne kapsule. Rezultati povprečnih mas kapsul so predstavljeni na Slika 27 in so rahlo višji od mas, ki jih je izmeril NETT sistem. Masa kapsul med procesom sicer niha, vendar znotraj dovoljenih meja.



Slika 27: Povprečne mase vsebine kapsul (n=20) vzorčenih na različnih lokacijah (časovnih točkah) med kapsuliranjem

Sposobnost procesa kapsuliranja vseh štirih komponent skupaj smo ovrednotili z izračunom parametrov C_p in C_{pk} (Preglednica XII). Pri vseh treh odmerkih sta izračunana indeksa večja od 1,33, kar odraža stabilen in sposoben proces kapsuliranja. Vrednosti C_{pk} indeksa so podobne vrednostim C_p indeksa, torej je povprečna vrednost mase napolnjenih kapsul zelo blizu ciljne mase.

Preglednica XII: Vrednosti indeksov C_p in C_{pk} kapsul napolnjenih z vsemi komponentami.

| Odmerek | C_p | C_{pk} |
|-------------------|-------|----------|
| A (n= 180) | 1,7 | 1,6 |
| B (n= 180) | 1,8 | 1,7 |
| C (n= 40) | 1,7 | 1,6 |

Med kapsuliranjem je bilo nekaj kapsul tudi neustrezno napolnjenih in NETT sistem jih je izločil. V primeru največjega odmerka je v izmet poslal 825 kapsul (1,1%), od tega je bil večji delež premalo napolnjenih kapsul (90,5%). V primeru odmerka B je bil delež neustreznih kapsul višji (8,6%), delež prelahkih in pretežkih kapsul je bil podoben. Na najmanjšem odmerku kapsulirka ni podala poročila o izmetu, ker smo proces prej prekinili.

Prav tako gredo v izmet kapsule, katerih mase NETT sistem ne izmeri. Razlog, da mase kapsul ne izmeri je predvsem v prekinjanju procesa. V primeru odmerka A je bilo takih kapsul 605 in v primeru odmerka B 437.

Da bi preverili, ali so izvržene kapsule neustrezne, smo jih ravno tako vzorčili in jih 20 pretehtali. Opazili smo, da je bila masa polnjenja teh kapsul v večini znotraj predpisa. V vzorcu 20 kapsul (Preglednica XIII), so v primeru odmerka A le 3 kapsule izven internih meja in od teh le 1 izven eksternih meja. V primeru odmerka B je bila le 1 od izmerjenih kapsul izven eksternih meja in v primeru odmerka C pa so bile vse kapsule znotraj eksternih meja.

Preglednica XIII: Mase 20 kapsul vzorčenih iz izmeta

| Odmerek | A | B | C |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ciljna masa | 657,44 mg | 523,27 mg | 389,10 mg |
| Interna meja | (604,84-710,04) mg | (491,87-554,67) mg | (365,75-412,45) mg |
| Eksterna meja | (591,70-723,18) mg | (484,02-562,52) mg | (359,92-418,28) mg |
| 1 | 656 | 526 | 382 |
| 2 | 654 | 530 | 376 |
| 3 | 598 | 539 | 386 |
| 4 | 639 | 536 | 399 |
| 5 | 636 | 521 | 372 |
| 6 | 575 | 531 | 397 |
| 7 | 645 | 532 | 396 |
| 8 | 635 | 534 | 391 |
| 9 | 642 | 520 | 395 |
| 10 | 651 | 657 | 384 |
| 11 | 655 | 531 | 390 |
| 12 | 602 | 521 | 398 |
| 13 | 662 | 518 | 397 |
| 14 | 659 | 538 | 384 |
| 15 | 668 | 532 | 399 |
| 16 | 651 | 519 | 397 |
| 17 | 648 | 532 | 385 |
| 18 | 638 | 531 | 390 |
| 19 | 641 | 538 | 391 |
| 20 | 651 | 525 | 387 |

Čeprav smo pregledali le manjši vzorec neustreznih kapsul, lahko zaključimo, da delovanje NETT sistema za izmet ni povsem ustrezno, saj izvrše tudi ustrezno napolnjene kapsule. Za dodatno vrednotenje bi lahko vse kapsule iz izmeta še dodatno pretehtali npr. na tehtnici Bosch KKE 2500 in ocenili, koliko kapsul iz izmeta je pravzaprav ustrezno napoljenih. Med ustreznimi kapsulami nismo našli nobene, ki bi bila neupravičeno med ustreznimi, zato lahko zaključimo, da delovanje NETT sistema ni ustrezno le za neustrezne kapsule. Kljub neustreznemu delovanju sistema varnost pacienta ni ogrožena, vendar pa večji izmet prispeva k nižjemu izkoristku kapsuliranja.

4.2.2 Vrednotenje medprocesne kontrole kapsuliranja

Pri večkomponentnem kapsuliranju je izrednega pomena zagotavljanje ustrezne mase polnjenja posamezne komponente. Iz končne mase napoljenih kapsul namreč ne moremo sklepati na ustrezno maso posamezne komponente. V kolikor pelete vsebujejo različne zdravilne učinkovine, lahko ustreznost polnjenja posamezne komponente preverjamo z določitvijo vsebnosti posamezne zdravilne učinkovine. V našem primeru pa pelete vsebujejo isto zdravilno učinkovino in se razlikujejo v hitrosti sproščanja le te, zato preverjanje ustreznosti polnjenja posameznih komponent z določanjem vsebnosti ni mogoče.

Poleg NETT sistema, ki nadzira ustreznost skupne mase kapsule, ima kapsulirka tudi sistem za kontrolo polnjenja posamezne komponente, ki poleg nadzora omogoča avtoregulacijo za vsako komponento posebej. To pomeni, da med kapsuliranjem vzorči kapsule napolnjene le z eno komponento, ki se pretehtajo na tehtnici ob kapsulirki in po potrebi sledi avtomatska ponastavitev globine dozatorjev. Prav tako med procesom vzorči in pretehta kapsule z vsemi komponentami. Da je v kapsuli prisotna le komponenta, katere masa se preverja, sistem prepreči polnjenje ostalih komponent z uporabo komprimiranega zraka, ki ostale komponente izpihne iz dozirne komore preden se napolnijo v kapsulo. Pogoj za ustrezno kontrolo polnjenja in avtoregulacijo je delovanje opisanega sistema izpihovanja in s tem preprečitev polnjenja ostalih komponent. Vzorčenje se vrši po principu: kapsula napolnjena le s komponento 1 iz dozatorja 1, kapsula napolnjena s komponento 2 iz dozatorja 1, kapsula napolnjena le s komponento 3 iz dozatorja 1, kapsula napolnjena s komponento 4 iz dozatorja 1 ter kapsula napolnjena z vsemi komponentami iz dozatorja 1; sledi ponovno vzorčenje iz dozatorja 2, 3 itd.

Cikel vzorčenja imenujemo frakcija. Kapsulirka omogoča več različnih ciklov oz. velikosti frakcije in sicer vzorčenje iz vsakega, vsakega drugega, vsakega četrtega ali vsakega osmega dozatorja. V primeru manjše velikosti frakcije, kapsulirka vzorčenje vsako naslednjo frakcijo zamakne za 1 dozator, kar pomeni, da je za vzorčenje iz vseh 32 dozatorjev potrebno izvesti več frakcij. Za našo nalogo smo izbrali način vzorčenja iz vseh 32 dozatorjev, saj smo želeli preveriti izpihovanje iz vseh 32 dozatorjev na najmanjšem številu kapsul. V kolikor bi izbrali drugi način vzorčenja, bi za testiranje izpihovanja iz vseh 32 dozatorjev morali izvesti več frakcij ter tako napolnili več kapsul in porabili več pelet. Pri višjem in srednjem odmerku smo zaključili celotno frakcijo, pri najmanjšem, kjer smo kapsuliranje prej prekinili, pa smo preverili izpihovanje na prvih štirih dozatorjih. Z namenom preveriti ustreznost delovanja sistema medprocesne kontrole smo vse kapsule, ki jih je kapsulirka vzorčila za nadziranje polnjenja, vzorčili in pretehtali,

Pri pregledovanju in tehtanju kapsul serije A smo opazili, da so se v kapsulah, ki naj bi vsebovale le komponento 1 ali 3 ali 4 pojavile tudi rumene pelete komponente 2. Kot je razvidno iz preglednice XIV sistem ni ustrezno izpihal komponente 2 pri približno polovici kapsul. Med pregledom kapsulirke po zaključku serije se je izkazalo, da je bil razlog za neustrezno izpihovanje neustrezno pritrjena polnilna postaja, kar smo pred polnjenjem naslednjih dveh odmerkov popravili.

Preglednica XIV: Pregled vzorčenih kapsul medprocesne kontrole polnjenja posameznih komponent pri odmerku A

| | Število vzorčenih kapsul | Št. kapsul, ki vsebujejo samo izbrano komponento | Št. kapsul, ki vsebujejo še druge komponente |
|---------------------|--------------------------|--|--|
| Komponenta 1 | 33 | 20 | 13 (1 – 5 pelet komponente 2) |
| Komponenta 2 | 33 | 32 | 1 (1 peleta komponente 4) |
| Komponenta 3 | 34 | 20 | 14 (1 – 4 pelete komponente 2) |
| Komponenta 4 | 32 | 16 | 15 (1 – 4 pelete komponente. 2) 1 (4 pelete komponente 3) |

Kapsule smo tudi pretehtali in ugotovili, da so povprečne mase polnjenja posamezne komponente, ki jih je izmeril sistem medprocesne kontrole primerljive z rezultati našega, kontrolnega tehtanja (Preglednica XV). Vse mase so znotraj predpisanega območja (Preglednica XV), kar pomeni da masa nekaj pelet komponente 2 v kapsulah, kjer se naj ne bi pojavile, ni doprinesla k končni masi vzorčenih kapsul. Vendar pa bi neustrezno izpihovanje, v primeru ko bi bile te mase višje, lahko vplivalo na kapsuliranje, saj kapsulirka na podlagi izmerjenih mas kapsul prilagodi globine polnjenja. Če bi bila masa komponente, ki je sistem ne izpiha, višja, bi bila posledično višja tudi masa vzorčene kapsule. Zato bi kapsulirka zmanjšala globino dozatorjev in s tem znižala maso polnjenja komponente, ki jo preverja. V kapsulo bi se zato doziralo premalo kontrolirane komponente.

Preglednica XV: Primerjava mas vzorčenih kapsul s posamezno komponento SWC sistema ter kontrolnega tehtanja, odmerek A

| | Ciljna masa (mg) | SWC sistem | | Kontrolno tehtanje | |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|------------|--------------------|------------|
| | | Masa (mg) | Št. kapsul | Masa (mg) | Št. kapsul |
| Komponenta 1 | 98,63 (88,77-108,49) | 98,61 (93,10-104,10) | 32 | 99 (94-106) | 33* |
| Komponenta 2 | 67,58 (60,83-74,34) | 67,73 (62,10-73,90) | 32 | 68 (63-76) | 33* |
| Komponenta 3 | 298,71 (276,31-321,11) | 298,83 (289,80-310,70) | 32 | 300 (289-312) | 34 |
| Komponenta 4 | 192,52 (173,26-211,77) | 193,43 (184,40-204,90) | 32 | 193 (184-205) | 32 |

*dodatno smo vzorčili še po 1 kapsulo iz naslednje frakcije

Iz preglednice XV je razvidno tudi, da je v primeru komponente 3, SWC sistem vzorčil še dve dodatni kapsuli. Na dozatorju 1 je namreč vzorčil kar tri kapsule, saj sta bili prvi dve masi neustrezni – 493,40 in 478,90 mg. Kapsuliranje se kljub temu, da sta obe masi presegle eksterne meje, ni prekinilo, saj sistem, ko je masa višja oz. nižja od nastavljene za 50% ali več, to zazna kot napako vzorčenja. Vzorčenje zato ponavlja, dokler ne izmeri ustrezne mase. Kolikokrat naj se vzorčenje v takih primerih ponovi, nastavimo ob nastavitvi kapsuliranja. Med kontrolnim tehtanjem sicer nobena od izmerjenih mas ni preseгла mejne vrednosti, posledica previsoke mase, ki jo je izmeril sistem medprocesne kontrole je najverjetneje, da je vzorčil 2 kapsuli hkrati ali neustrezno tarirana tehtnica.

V kapsulah medprocesne kontrole polnjenja posamezne komponente odmerka B in C so bile prisotne le pelete kontrolirane komponente, pelet ostalih komponent ni bilo. Tudi pri odmerku B je povprečje mase kapsul izmerjenih med kapsuliranjem primerljivo z izmerjenimi masami kontrolnega tehtanja in vse mase znotraj predpisanega območja (Preglednica XVI).

Preglednica XVI: Primerjava mas vzorčenih kapsul s posamezno komponento SWC sistema ter kontrolnega tehtanja, odmerek B

| | Ciljna masa (mg) | SWC sistem | | Kontrolno tehtanje | |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|------------|--------------------|------------|
| | | Masa (mg) | Št. kapsul | Masa (mg) | Št. kapsul |
| Komponenta 1 | 78,50 (70,65-86,35) | 78,22 (74,60-81,70) | 32 | 78 (73-84) | 33* |
| Komponenta 2 | 53,79 (48,41-59,17) | 53,63 (49,40-56,80) | 32 | 53 (49-57) | 32 |
| Komponenta 3 | 237,75 (213,98-261,53) | 239,09 (233,00-246,10) | 32 | 240 (233-246) | 32 |
| Komponenta 4 | 153,23 (137,91-168,55) | 153,09 (142,20-164,80) | 32 | 152 (143-166) | 32 |

*dodatno smo vzorčili še 1 kapsulo iz naslednje frakcije

V primeru odmerka C kapsulirka v poročilo ni izpisala mas kapsul s posameznimi komponentami, saj nismo izvedli celotne frakcije. Kljub temu smo kapsule pretehtali za kontrolo polnjenja in vse mase so bile znotraj predpisanih območij (Preglednica XVII). Prav tako je SWC sistem kljub ne-optimalnemu dozirnemu disku in težavam med nastavitvijo, kapsule napolnjene le s komponento 2 iz vseh 4 dozatorjev zaznal kot ustrezne.

Preglednica XVII: Primerjava mas vzorčenih kapsul s posamezno komponento SWC sistema ter kontrolnega tehtanja, odmerek C

| | Ciljna masa (mg) | SWC sistem | | Kontrolno tehtanje | |
|---------------------|---------------------------|------------|------------|--------------------|------------|
| | | Masa (mg) | Št. kapsul | Masa (mg) | Št. kapsul |
| Komponenta 1 | 58,37 (52,53-64,21) | / | / | 60 (57-64) | 4 |
| Komponenta 2 | 40,00 (36,00-44,00) | / | / | 42 (40-43) | 4 |
| Komponenta 3 | 176,79 (159,11-194,47) | / | / | 178 (174-182) | 4 |
| Komponenta 4 | 113,94 (102,55-125,33) | / | / | 119 (117-121) | 4 |

Pri vseh treh odmerkih je medprocesna kontrola pokazala, da je kapsuliranje posamezne komponente v kapsulo ustrezno. Sistem je med kapsuliranjem občasno tudi rahlo spremenil globino dozatorjev in na ta način reguliral mase. Prav tako smo s kontrolnim tehtanjem potrdili, da je delovanje SWC sistema ustrezno.

Iz izmerjenih mas kontrolnega tehtanja smo za odmerka A in B izračunali sposobnost procesa kapsuliranja za vsako komponento posebej (Preglednica XVIII). Na podlagi izračunanih indeksov je proces najboljši za komponento 3, katere masa polnjenja v kapsule je najvišja. Za komponento 4 smo izračunali nižje vrednosti indeksov kljub višjim masam polnjenja, predvsem zaradi velikega standardnega odklona. Pelete te komponente so največje ter najtežje in že masa ene same pelete močno vpliva na končno maso v kapsuli, kar se odraža v velikem nihanju mase kapsul in posledično nižjih vrednostih izračunanih indeksov. Vrednosti indeksov Cp in Cpk so sicer nižje, a še vedno zadovoljive. Glavni razlog za nižje vrednosti Cp in Cpk komponente 2, so nizke mase polnjenja, saj se zato vsako manjše nihanje procesa odraža v večjem standardnem odklonu. Podobno velja tudi za komponento 1. Razlog za nižje vrednosti izračunanih indeksov vseh komponent je najverjetneje tudi pogosto zaustavljanje kapsulirke, saj so v primeru odmerka B, kjer je proces potekal bolj tekoče in z manj zaustavljanji, vrednosti indeksov Cp in Cpk višje.

Preglednica XVIII: Vrednosti indeksov Cp in Cpk kapsul napoljenih s posameznimi komponentami.

| Odmerek | Komponenta 1 | | Komponenta 2 | | Komponenta 3 | | Komponenta 4 | |
|-----------|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|
| | Cp | Cpk | Cp | Cpk | Cp | Cpk | Cp | Cpk |
| A* | 1,1 | 1,1 | 0,8 | 0,7 | 1,2 | 1,2 | 1,1 | 1,0 |
| B* | 1,3 | 1,2 | 0,9 | 0,8 | 2,6 | 2,4 | 1,0 | 0,9 |

*Za izračun indeksov so bile upoštevane mase vseh vzorčenih kapsul s posamezno komponento

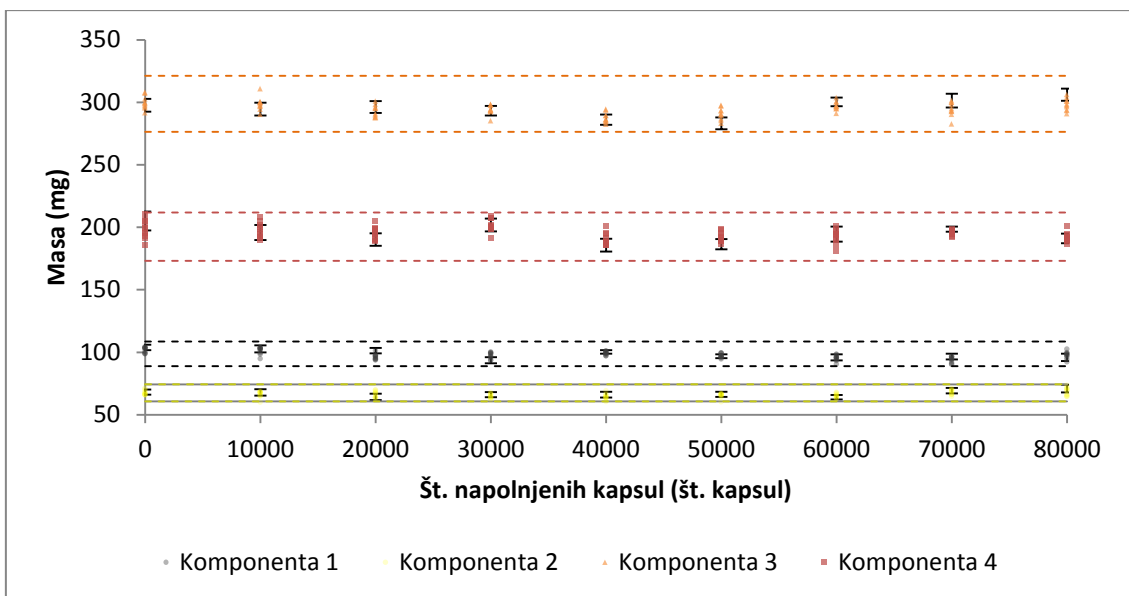
Kljub nekoliko nižjim vrednostim Cp in Cpk indeksov za posamezne komponente, to ni kritično dokler sta Cp in Cpk za celokupno maso ustrezna, saj različne komponente ne predstavljajo odmerkov različnih zdravilnih učinkovin. Vpliv neustreznega doziranja, bi se lahko pokazal le v profilih sproščanja. Problem bi lahko rešili z načrtovanjem manjših koncentracij učinkovine v komponentah, katerih mase polnjenja so nižje, vendar bi bil zato potreben nov razvoj formulacije ter profila sproščanja.

4.2.3 Vrednotenje polnjenja posamezne komponente z neodvisno metodo

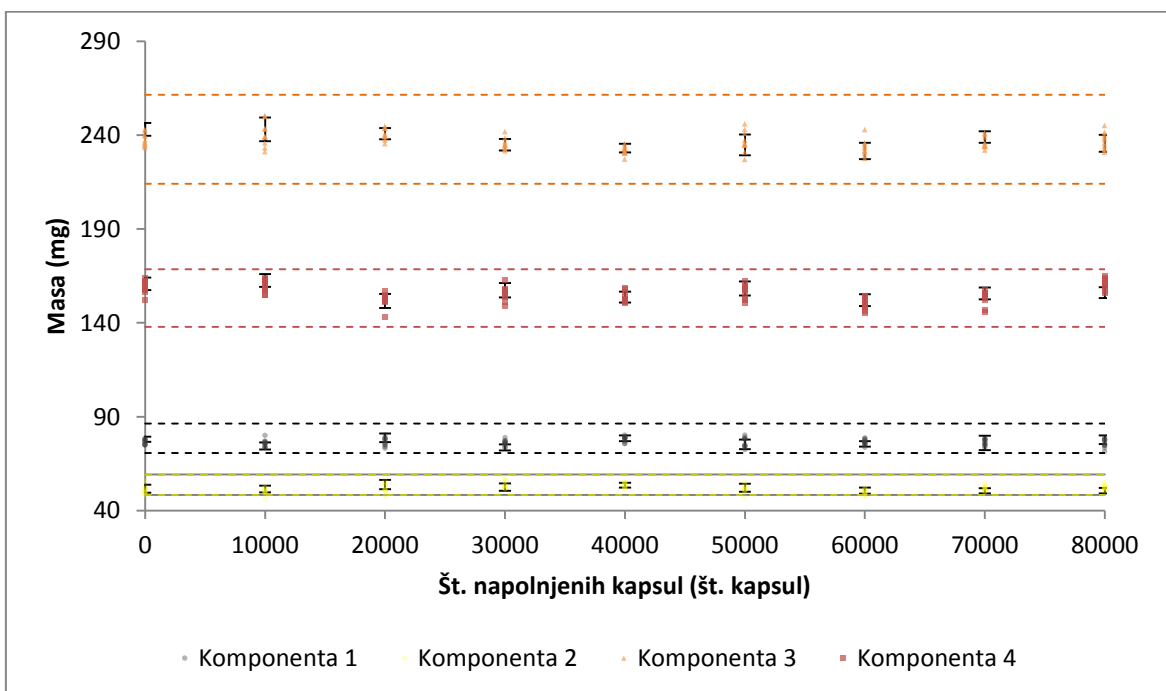
Kapsulirka med delovanjem sicer preverja polnjenje posameznih komponent s SWC sistemom in zagotavlja ustreznost polnjenja posamezne komponente, vendar ta kontrola ni 100%. Zato smo se odločili, da dodatno preverimo ustreznost polnjenja posamezne komponente z neodvisno metodo. Odločili smo se, da za kapsuliranje uporabimo obarvane pelete ter ustreznost in enakomernost polnjenja vrednotimo z v ta namen razvito optično metodo. Metodo so po osnovni ideji razvili v podjetju Sensum d.o.o.. Sistem pelete na podlagi vizualne informacije razvrsti v barvne skupine in na podlagi volumna, ki ga oceni, preračuna maso vsake komponente. Postopek merjenja in metoda sta podrobneje predstavljena v podpoglavju 3.3.7 Optično vrednotenje napolnjenih kapsul.

Pred izvedbo meritev smo metodo kalibrirali ter določili natančnost analize pelet (Slika 20, Preglednica VI). Na natančnost ocenjenega števila pelet in volumna vplivata predvsem napaka zaradi določanja volumna z aproksimacijo pelet z elipsoidom ter neustrezno prepoznavanje pelet zaradi stikov med peletami. Če se slikane pelete preveč dotikajo, jih namreč sistem lahko prepozna kot eno. Ustrezno razporejanje pelet smo dosegli s pretresanjem vzorca z uporabo stresalnika, ki je bil nameščen pod ploščo za vzorec in vsako kapsulo nato slikali 10-krat, vsakič z rahlo spremenjeno razporeditvijo pelet (primer razporeditve je viden na Slika 19). Na ta način smo volumen posamezne komponente določili kot povprečje vseh 10 meritev in izboljšali ponovljivost. Razvita optična metoda se je izkazala kot primerna za namen preverjanja polnjenja posameznih komponent v kapsule odmerkov A, B in C. Pričakovano je natančnost boljša v primeru komponent 3 in 4, saj je teh komponent v kapsuli več in je zato vpliv napake meritev manjši. Tudi v primeru komponent 1 in 2 je ponovljivost zadovoljiva. V primeru komponente 1 je najverjetneje nižja zaradi velikosti pelet, saj so pelete te komponente izredno majhne ter zato pogosteje zazna dve kot eno samo, ter tudi zaradi oblike pelet, ker so pelete te komponente bistveno bolj nepravilnih oblik.

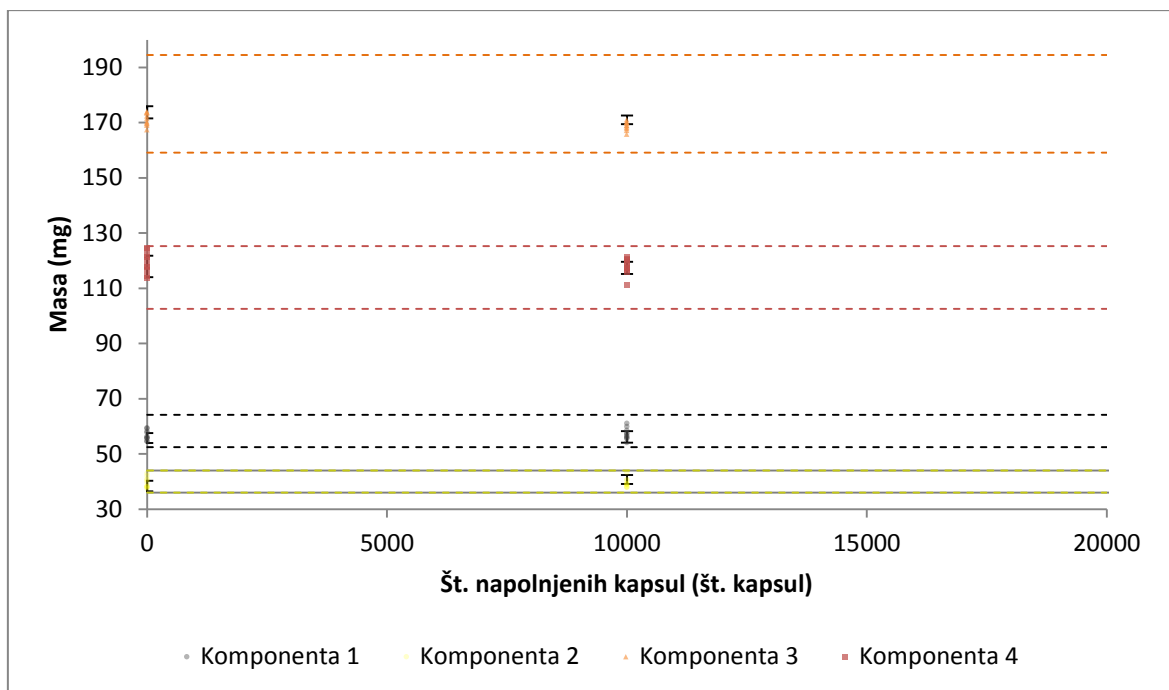
V kapsulah, ki smo jih vzorčili v različnih časovnih točkah med kapsuliranjem, smo s pomočjo razvite optične metode nato ocenili količino posamezne komponente. Povprečne mase komponente v kapsulah (n=10) v posamezni časovni točki kapsuliranja in nihanje slednjih je vidno na spodnji grafih (Slika 28, Slika 29, Slika 30)



Slika 28: Meje povprečij (črtkane črte), povprečne mase posameznih komponent (oranžna, rdeča, modra in rumena ponazarjajo povprečne mase komponente 3, 4, 1 in 2) ter njihovo nihanje v posamezni časovni točki štirikomponentnega kapsuliranja – odmerek A



Slika 29: Meje povprečij (črtkane črte), povprečne mase posameznih komponent (oranžna, rdeča, modra in rumena ponazarjajo povprečne mase komponente 3, 4, 1 in 2) ter njihovo nihanje v posamezni časovni točki štirikomponentnega kapsuliranja – odmerek B



Slika 30: Meje povprečij (črtkane črte), povprečne mase posameznih komponent (oranžna, rdeča, modra in rumena ponazarjajo povprečne mase komponente 3, 4, 1 in 2) ter njihovo nihanje v posamezni časovni točki štirikomponentnega kapsuliranja – odmerek C

Iz grafov je razvidno, da mase posameznih komponent med procesom sicer nihajo, vendar znotraj dovoljenih meja povprečij. Z metodo smo dodatno potrdili, da kapsulirka Planeta, MG2 omogoča štirikomponentno kapsuliranje in je primerna za kapsuliranje odmerkov A, B ter C.

5 Sklep

Namen magistrske naloge je bil ovrednotiti možnost in ustreznost kapsuliranja štirih različnih vrst pelet v eno kapsulo na industrijski kapsulirki Planeta, MG2. Zaradi potreb po razlikovanju posameznih komponent, smo za kapsuliranje uporabili obarvane pelete.

V prvem koraku smo na kapsulirki vrednotili območje mas, ki jih za posamezno komponento lahko dosežemo na standardnih dozirnih diskih, ki jih ponuja proizvajalec in potrdili, da:

- se masa polnjenja pelet povečuje linearno v odvisnosti od globine dozatorjev in zato lahko okvirne globine polnjenja za ciljne mase izračunamo iz enačbe premice.

Sledilo je kapsuliranje treh serij kapsul različnih odmerkov, kjer smo poleg poteka procesa ter ustreznega polnjenja kapsul, ovrednotili še sistema, ki ju kapsulirka vsebuje za nadzor mase posamezne komponente (SWC sistem) ter za realnočasovni izmet neustreznih kapsul (NETT sistem).

Ugotovili smo:

- z izračunom teoretičnih globin dozatorjev si le okvirno pomagamo, kapsulirka vrednosti tekom celotnega procesa prilagaja – avtoregulacija odmerjanja (SWC).
- Kapsuliranje na najvišji možni globini dozatorjev (0,0 mm) ni najbolj primerno, saj smo med nastavitvijo imeli težave z nihanjem mas in s tem uspešnim zaključkom nastavitve.
- NETT sistem za izmet ne deluje povsem ustrezno, ker izvrže tudi ustrezne kapsule. Med ustrezno napolnjenimi kapsulami se neustrezne niso pojavile.
- Delovanje SWC sistema je ustrezno. Prav tako je kontrolno tehtanje potrdilo rezultate SWC sistema in ustrezno polnjenje posamezne komponente v kapsulo.
- Razvita optična metoda je primerna za analizo enakomernosti polnjena posameznih komponent v odmerkih A, B in C.
- Z metodo smo potrdili, da kapsulirka Planeta, MG2 omogoča štirikomponentno kapsuliranje in je primerna za kapsuliranje odmerkov A, B ter C.

6 Literatura

1. Formularium slovenicum 3.0, Slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo, Urad republike Slovenije za zdravila, 2013.
2. Podczek F, Jones BE. Pharmaceutical Capsules, Second Edition. UK: Pharmaceutical Press, 2004.
3. Jones BE. Capsules, Hard in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. ZDA: Informa Healthcare, 2007. str. 406 – 418.
4. Armstrong NA. The instrumentation of capsule-filling machinery in Tablet and Capsule Machine Instrumentation, First Edition. UK: Pharmaceutical Press, 2007.
5. Podczek F, Newton JM. Powder filling into hard gelatine capsules on a tamp filling machine. International Journal of Pharmaceutics 185 (1999) 237 – 254
6. Podczek F et al. The filling of granules into hard gelatine capsules. International Journal of Pharmaceutics 188 (1999) 59 – 69
7. Chopra R, Podczek F, Newton JM, Alderborn G. The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 53 (2002) 327 – 333
8. Heda PK et al. Comparison of the formulation requirements of dosator and dosing disc automatic capsule filling machines. AAPS PharmSci 2002; 4 (3) article 17
9. Llusa M et al. The effect of capsule-filling machine vibrations on average fill weight. International Journal of Pharmaceutics 454 (2013) 381 – 387
10. Adapta. IMA Active divison, 2013. [brochure]
11. Modu-C Low Speed (LS). Harro Höfliger, 2014. [brochure]
12. GKF 2500 capsule filling machine. Bosch GmbH, 2013. [brochure]
13. Planeta. MG2, 2014. [brochure]
14. Pellets dosing unit. MG2, 2014. [brochure]
15. Accura-C. Harro Höfliger, 2014. [brochure]
16. Planeta – Planeta 100. rev 3.5. MG2, Italy, 2014. [PPT presentation]
17. VisioAMV. Harro Höfliger, 2014. [brochure]
18. VisoAMV product information. Visiotec GmbH, 2009. [online]: http://www.visiotec.info/fileadmin/Redakteure_VisioTec/Info_Download/Produktinfo/EN/visioamv.pdf, Dostopano: 30.1.2015
19. SWC – Single component control. rev 1.0. MG2, Italy, 2014. [PPT presentation]

20. European medicines agency: Good-manufacturing-practice. [online]: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp&mid=WC0b01ac0580027088, Dostopano: 30.4.2015
21. Zakon o zdravilih. Uradni list RS. [online]: <https://www.uradni-list.si/1/content?id=72463>, Dostopano: 30.4.2015
22. Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice. European commission, 2001. [online]: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf, Dostopano: 1.5.2015
23. Dreu R, Ilić I. Vrednotenje tablet in filmsko oblaganje. Seminar iz vaj farmacevtske tehnologije, Fakulteta za Farmacijo, 2013.
24. Lightfoot DK. Capsule filling: Answers to 10 common questions about capsule filling. Tablets & Capsules, CSC Publishing, 2007. [online]: <http://www.capsugel.com/media/library/answers-to-10-common-questions-about-capsule-filling.pdf>, Dostopano: 28.2.2015