

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja elintarviketekniikka

Biotekniikka

2017

Daniel Beg

# AUTOMAATTISEN HAJOAMISAIKALAITTEEN KÄYTTÖÖNOTTO

Daniel Beg

## AUTOMAATTISEN HAJOAMISAICALAITTEEN KÄYTTÖÖNOTTO

Opinnäytetyön tarkoitus oli tuottaa vertailuanalyysijä Orion Oyj:n Turun toimipisteen tablettivalmistusosaston vanhan manuaalisen laitteen ja uuden automaattisen laitteen välillä. Vertailuanalyysejä perusteella uuden laitteen käyttöönotosta vastaava projektiryhmä voisi todeta laitteen toimivan vaatimusten mukaisesti ja sen olevan valmis käyttöönotettavaksi. Hajoamisaikamittaus on yksi prosessikontrolleista, joka tehdään jokaiselle valmistetulle tabletti- ja kapselierälle.

Vertailuanalyysejä suoritettiin kahden kuukauden aikana tekemällä tablettivalmistusosaston normaalin tuotannon hajoamisaikamittausten kanssa rinnakkaisia mittauksia automaattisella laitteella. Vertailuanalyysijä tehtiin yhteensä yli viisikymmentä kappaletta laajasta kirjosta eri hajoamisominaisuuksia omaavista tuotteista. Mittauksissa käytettiin Charles Ischi AG DISI-2A automaattista hajoamisaicalaitetta ja PH21-ohjelmistoa. Mittaukset tehtiin Euroopan Union GMP-ohjeiston ja Euroopan farmakopean sääntöjen mukaisesti.

Projektiryhmä katsoi automaattisen hajoamisaicalaitteen mittaustuloksien olevan vertailukelpoisia manuaalisen laitteen mittaustulosten kanssa. Automaattinen laite tulee tehostamaan hajoamisaikamittausten tarkkuutta ja toistettavuutta, kun hajoamisen tarkkailu ja toteaminen eivät enää ole testin tekijän visuaalisesti määritettävänä. Lisäksi automaattinen laite tuo laadunhallinnalle lisätietoja hajoamisesta, kuten kuvaajan piirtäminen jokaisen näytteen hajoamisesta sekunnin tarkkuudella, jota ei vanhalla laitteella voinut mitata.

### ASIASANAT:

GMP, hajoamisaikamittaus, laadunhallinta, lääketabletit

Daniel Beg

## COMMISSIONING OF AUTOMATIC TABLET DISINTEGRATION TESTER

The objective of the thesis was to produce comparison analyses between an old manual tablet disintegration tester and a new automatic tester at Orion Oyj's factory in Turku. With the comparison analyses the project team responsible for the commissioning of the new device could verify the qualification of the automatic device for use. The disintegration test is one of the process checks performed for every produced tablet and capsule batch.

The comparison analyses were performed with the new device within the course of two months by executing disintegration tests parallel with the factory's normal production. Over fifty comparison analyses were produced on products with varying disintegration attributes. The tests were performed with Charles Ischi AG DISI-2A automatic tablet disintegration tester and PH21 software. The tests were carried out following the guidelines of European Union's GMP and European Pharmacopoeia.

The project team stated that the test results of the old and the new device were comparable. The automatic device will improve the precision and repeatability of the disintegration tests when the state of the disintegration is not determined by an employee. The automatic device will also provide new information for quality management since it, among other features, plots the disintegration process by the second.

### KEYWORDS:

disintegration test, GMP, quality control, pharmaceutical tablets

# SISÄLTÖ

<b>KÄYTETYT LYHENTEET</b>	<b>6</b>
<b>1 JOHDANTO</b>	<b>7</b>
<b>2 LAATUVAATIMUKSET</b>	<b>8</b>
2.1 Euroopan Unionin lainsäädäntö	8
2.2 Good manufacturing practice -ohjeisto	9
2.2.1 Hyvät tuotantotavat	9
2.2.2 Laadunhallinta	10
2.2.3 Uuden laitteen käyttöönotto	10
<b>3 TABLETIT JA KAPSELIT</b>	<b>11</b>
3.1 Valmistus	11
3.1.1 Tabletoinnin vaikutus hajoamisaikaan	12
<b>4 HAJOAMISAIKA</b>	<b>13</b>
4.1 Euroopan farmakopea	13
4.2 Hajoamisaikamittauksen järjestelmä	14
4.3 Hajoamisaikamittaus	15
4.4 Eri tuotetyyppien vaatimukset	16
<b>5 LAITTEISTO, OHJELMISTO JA METODI</b>	<b>17</b>
5.1 Charles Ischi AG DISI-2A ja PH21 Software	17
5.2 Vertailuanalyysit	18
<b>6 TULOKSET</b>	<b>20</b>
6.1 Päälystämättömät tabletit, kalvopäälysteiset tabletit ja kapselit	20
6.2 Pitkävaikutteiset tabletit	22
6.3 Enterotabletit	22
<b>7 YHTEENVETO JA PÄÄTELMÄT</b>	<b>23</b>
<b>LÄHTEET</b>	<b>25</b>

## **LIITTEET**

Liite 1. Hajoamisaikamittaukset.

## **KUVAT**

Kuva 1. Korin ja kiekkojen mitat millimetreinä. (Council of Europe, 2013)	15
Kuva 2. Charles Ischi AG DISI-2A. (Charles Ischi AG, 2017b)	17
Kuva 3. Päälystämättömien tablettien, kalvopäälysteisten tablettien ja kapselien hajoamisaikamittaukset.	20
Kuva 4. Hajoamisaikamittausten lisätestit.	21
Kuva 5. Pitkävaikutteisten tablettien hajoamisaikamittaukset	22

## **TAULUKOT**

Taulukko 1. Tuotetyyppien hajoamisaikavaatimukset. (Council of Europe, 2013)	16
Taulukko 2. Kaikki hajoamisaikamittaukset.	

## KÄYTETYT LYHENTEET

GDP	Good Distribution Practice, hyvät jakelutavat
GMP	Good Manufacturing Practice, hyvät tuotantotavat
MRA	Mutual Recognition Agreement, kansainvälinen sopimus, jossa alueet tunnustavat toistensa viranomaisten pätevyyden tehdä tarkastuksia
QP	Qualified Person, lääkevalmistusalan vastuhenkilö, jonka hyväksyntä tarvitaan ennen tuotteen eteenpäinotoimitusta

# 1 JOHDANTO

Orion Oyj on suomalainen lääketeollisuusyhtiö, joka valmistaa, tutkii ja markkinoi ihmis- ja eläinlääkkeitä. Turun toimipiste valmistaa tabletti-, geeli- ja voidetuotteita. Tablettivalmistusosastolla otetaan käyttöön uusi prosessikontrollilaitte, joka tutkii tuotteiden hajoamisaikaa. Tämä opinnäytetyö kuvaa automaattisen hajoamisaikalaitteen käyttöönottoprosessin käytännön testejä.

Käytössä olevat, manuaaliset hajoamisaikalaitteet hajottavat tuotteen, mutta väliaineen lämpötilan tarkkailu, ajanotto ja näytteen hajoamisen toteaminen ovat testin tekijän käsissä. Automaattisen hajoamisaikatestauksen tuominen prosessiin tehostaa tuotannon ajankäyttöä, hajoamisaikamittauksen tarkkuutta sekä testien toistettavuutta. Lisäksi uusi laite piirtää kuvaajat hajoamisprosessista ja arkistoi tulokset automaattisesti.

Opinnäytetyössä perehdytään Euroopan Union sisäisiin lääkevalmistuksen laatuvaatimuksiin ja GMP-ohjelinjauksiin. Tablettien ja kapselien valmistusprosessia tarkastellaan hajoamisaikaominaisuuksien näkökulmasta. Lisäksi selvitetään hajoamisajan oikeaoppinen mittaus.

Tavoitteena oli tuottaa vertailuanalyysijä laajasta kirjosta tuotantoeriä vanhan manuaalisen laitteen ja uuden automaattisen laitteen välillä. Vertailuanalyysien tarkoitus on luoda perusta, jonka pohjalta automaattisen hajoamisaikalaitteen käyttöönotosta vastaava projektiryhmä voi katsoa laitteen toimivan vaatimusten mukaisesti ja olevan valmis käytettäväksi tuotannon prosessikontrolleissa.

## 2 LAATUVAATIMUKSET

Lääketuotannon korkea laatu perustuu GMP-ohjeiston noudattamiseen. GMP:n perimmäinen tarkoitus lääketeollisuudessa on varmistaa, että valmistusprosessin kaikki vaiheet ovat mahdollisimman riskittömiä, jotta potilaat voivat turvallisesti käyttää tuotteita. GMP-periaatteiden vaatimusten täyttäminen edellyttää sekä yrityksen eri osastojen henkilöstön että myös yrityksen yhteistyökumppaneiden, materiaalitoimittajien ja jakajien, sitoutumista. Tämän saavuttamiseksi tarvitaan kattavasti suunniteltu laadunhallintajärjestelmä, jonka toteutumista voidaan jatkuvasti seurata. (European Commission, 2012)

Huomion arvoista GMP-periaatteita noudattaessa on, että ne ovat yleisiä ohjelinjauksia yrityksen omavalvontaa varten. Ne eivät sisällä yksityiskohtaisia vaatimuksia eri prosesseille, vaan antavat pohjan niiden suunnittelulle ja valvomiselle. Tästä johtuen yritys saa itse päättää, millä tavalla GMP-ohjeiston vaatimuksiin päästään. Yrityksen vastuulla on esittää säännöllisiä tarkastuksia tekeville viranomaisille prosessien GMP-kelpoisuus.

### 2.1 Euroopan Unionin lainsäädäntö

Suomen lääketuotannossa noudatetaan Euroopan Unionin GMP-ohjeistoa. Tätä EU-lainsäädännössä määrättyä standardia valvoo European Medicines Agency (EMA). EMA koordinoi EU:n alueella tapahtuvia GMP-tarkastuksia (European Medicines Agency, 2017a). Suomessa GMP-tarkastukset suorittaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea (Fimea, 2017a).

EU:n lääkevalmistuksen lainsäädäntöön kuuluu, että kaikkien lääkevalmistajien, jotka tuovat tuotteitaan Euroopan markkinoille, täytyy noudattaa GMP-ohjeistoa. EMAn keskeinen tehtävä on ohjeistaa ja harmonisoida eri maiden välistä lääkekauppaa varmistamalla GMP:n toteutuminen paikallisten viranomaisten kautta. Paikallisen viranomaisen tekemä GMP-tarkastus pätee koko Euroopan Unionissa ja mahdollistaa lääkekaupan koko alueella. GMP-ohjeisto pätee lääkevalmisteiden lisäksi myös aktiivisten aineiden tuottajiin. (European Medicines Agency, 2017a)



EU:n ulkopuolella toimivien lääkevalmistajien GMP-kelpoisuuden toteavat tuotetta maahantuovan maan viranomaiset. Maahantuojamaan viranomaisten täytyy tehdä GMP-tarkastus myyjän valmistuspaikassa, ellei myyjän alueella ole voimassa oleva Mutual Recognition Agreement EU:n kanssa. MRA katsoo myyjämaan paikallisten viranomaisten tekemän GMP-tarkastuksen päteväksi. Lisäksi MRA poistaa tarpeen tehdä erätarkastuksia, joita yleensä tehdään maahan tuotaville tuotteille. (European Medicines Agency, 2017b)

## 2.2 Good manufacturing practice -ohjeisto

GMP-ohjeisto on kirjattu EudraLex Volume 4: ään. Eudralex Volume 4 sisältää yleiset GMP-ohjelinjaukset lääkevalmistukseen ja liitteitä, joissa on tarkempia ohjeita esimerkiksi laitevalidointiin ja puhdistilatyöskentelyyn (European Commission, 2017). Tabletti-valmistusprosessia tarkastellessa GMP-ohjeisto voidaan jakaa karkeasti kahteen osaan: hyvät tuotantotavat ja laadunhallinta. Hyvät tuotantotavat kattavat ohjeet itse tuotteen valmistukseen. Laadunhallinnan ohjeet keskittyvät näytteenottoon ja laadun toteamiseen. (European Commission, 2012)

### 2.2.1 Hyvät tuotantotavat

Kaikkien prosessin työvaiheiden tulee olla todistetusti kykeneviä tuottamaan jatkuvasti vaadittavan laatusia lääkkeitä. Prosessin kriittisten vaiheiden täytyy olla validoituja ja merkittävien muutosten jälkeen ne on uudelleenvälidoitava. Lisäksi prosessien vaiheet tulee olla selvällä, yksiselitteisellä kielellä ohjekirjan muodossa. Eri tuotantovaiheet kirjataan, jotta voidaan todeta, että kaikki tarvittavat työvaiheet ja prosessikontrollit on tehty asiallisesti. Tuotannon poikkeamat on kirjattava kokonaisuudessaan sekä tutkittava, jotta poikkeaman juurisyy saadaan selville. Näin asianmukaiset korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimet voidaan toteuttaa. Kaikkien prosessiin liittyvien materiaalien, tarvikkeiden, palveluiden ja tilojen pitää olla GMP-soveltuvia. Varastoinnin ja jakelun tulee noudattaa GDP-ohjeistusta. Hyviin tuotantotapoihin kuuluu myös takaisinvetosuunnitelma. (European Commission, 2012)

Omavalvontajärjestelmän kulmakivi on ammattitaitoinen henkilöstö. Ylemmän johdon tehtävä on palkata ja kouluttaa kykenevä ja riittävä henkilöstö. Jokaisen työntekijän tulee tietää oma työnkuvansa ja siihen liittyvät prosessit. Eri puhtausluokitusten ja hygienia-sääntöjen pitää olla selvästi määritelty. Työntekijät tulee kouluttaa ymmärtämään GMP-periaatteita, jotta eri työvaiheiden merkisevyys on selvää ja tuotteiden jatkuva laatu voidaan taata. (European Commission, 2013)

### 2.2.2 Laadunhallinta

Laadunhallinnan tarkoitus on varmistaa, että kaikille tuotetuille lääkkeille on tehty tarvittavat näytteenotot ja testit, ennen kuin ne voidaan toimittaa eteenpäin. Testimetodien tulee olla validoituja. Tarkastukset, näytteenotot ja testit kirjataan, jotta voidaan todeta, että ne on tehty. Poikkeamat on kirjattava ja selvitettävä kokonaisuudessaan. Tuotantoeriä ei saa toimittaa eteenpäin ennen kuin QP tarkastanut ne. Kaikkien näytteenottoon ja testeihin liittyvien materiaalien, tarvikkeiden, palveluiden ja tilojen pitää olla GMP-soveltuvia. (European Commission, 2012)

Lääkevalmistajilla tulee olla laadunhallintaosasto. Laadunhallintaosaston toiminnan tyydyttävän tason saavuttamiseksi on keskeistä, että laadunhallintaosasto on erotettu tuotannosta. Laadunhallintaosaston vastuulla on kaikkien laadunhallintaprosessien ohjaaminen, seuraaminen ja dokumentointi. Osaston muita tehtäviä ovat astioiden ja materiaalien asiallinen etiketointi sekä tuotteiden säilyvyyden valvonta. (European Commission, 2014)

### 2.2.3 Uuden laitteen käyttöönotto

Jos lääkevalmistusprosessiin tulee muutoksia, on tehtävä arvio muutosten vaikutuksesta tuotteeseen. Huomioon otettavia seikkoja ovat kaikki laitteistoon, välineistöön, materiaaleihin ja tuotantotapoihin tapahtuvat muutokset. On todistettava, että muutokset eivät huononna lopputuotteen laatua. Tämä voidaan toteuttaa uuden laitteen kohdalla validoinnin jälkeisellä lisätesteillä. (European Medicines Agency, 2015)

### 3 TABLETIT JA KAPSELIT

Tabletit ovat kiinteitä valmisteita, jotka sisältävät yhden annoksen yhtä tai useaa aktiivista ainetta. Tabletit saadaan muotoonsa puristamalla. Tätä kutsutaan tabletoinniksi. Tabletit on tarkoitettu oraalisesti nautittaviksi. Osa tableteista nielaistaan kokonaisuena, osa pureskellaan ja osa liuotetaan veteen ennen käyttämistä. Aktiivisten aineiden lisäksi tabletissa voi olla mukana apuaineita, joilla saadaan sille haluttuja lisäominaisuuksia, kuten parempi säilyvyys tai liukenevuus. Näitä apuaineita ovat esimerkiksi sidos-, väri- ja makeutusaineet. Myös tablettien päällystyksellä voidaan vaikuttaa tabletin säilyvyyteen tai makuun. Tabletit ovat muodoltaan ja valmistustavastaan johtuen lieriöitä, usein myös pyöreitä. Tableteissa voi olla jakouria, jotka helpottavat niiden paloittelemista pienemmäksi. (Council of Europe, 2013)

Kapselit ovat kiinteitä valmisteita, jotka sisältävät yhden annoksen yhtä tai useaa aktiivista ainetta. Kapselit nautitaan oraalisesti. Kapseleiden sisältö voi olla kiinteää, neste-mäistä tai tahnamaista. Kapselin sisällä olevien aineiden sulkemista kapselin kuoren sisälle kutsutaan kapseloinniksi. (Council of Europe, 2013)

#### 3.1 Valmistus

Kiinteiden lääkemuotojen valmistus aloitetaan sekoittamalla raaka-ainejauheet keskenään. Aineiden tasainen sekoittuminen on erittäin tärkeää lopputuotteen kannalta. Seoksen homogeenisuus varmistaa yhden lääkeannoksen sisältävän määrätyn määrän vaikuttavia aineita (Bakri et al, 2015). Yksi käytettävä sekoitintyyppi lääketieteellisyydessä on kääntyvä sekoitin. Sekoitussäiliö on kiinnitetty sitä kääntelevään akseliin. Säiliöitä on eri mallisia, esimerkiksi kaksoiskartiosäiliöitä tai v-säiliöitä. Sekoituksen aikana säiliön tilavuudesta jauhetta on 40-75%. Yksinkertaiseksi metodiksi kääntyvä sekoitin on varsin tehokas, mutta siinä on myös ongelmansa. Prosessin aikana jauheesta voi eriytyä säiliön reunoille kasautumia, jotka eivät sekoitu. Eriytymistä valvotaan tutkimalla näytteiden homogeenisuutta ja hoidetaan lisäsekoituksella (Brone et al, 1997).

Seuraavaksi jauheseokset rakeistetaan, sillä rakeistetuilla seoksilla on jauheita parempi valuvuus, kostuvuus, tilavuuspaino ja homogeenisyys (Hounslow et al, 2016). Yleinen lääketeollisuudessa käytetty rakeistusprosessi on leijupetirakeistus. Raaka-ainejauheet saadaan leijupetimuotoon rakeistimen pohjasta vapautuvalla ilmavirralla. Leijuviin partikkeleihin sumutetaan sidosnestettä, joka kiinnittää partikkeleita toisiinsa. Kuivauksen jälkeen rakeistetut seokset ovat valmiita tabletoitavaksi tai kapseloitavaksi (Bück et al, 2016).

### 3.1.1 Tabletoinnin vaikutus hajoamisaikaan

Tablettipuristimessa rakeistettua seosta annostellaan muottiin, jonka jälkeen vastakkaisista suunnista liikkuvat mestit puristavat tabletin muotoonsa (Choudhary, 2017). Puristumisella on olennainen osa tabletin hajoamisominaisuuksissa, sillä puristuslujuuden nostaminen nostaa lineaarisesti myös hajoamisaikaa, kun materiaalit ovat samoja (Américo et al 2008). Puristuslujuuden säätely vaikuttaa tabletin huokoisuuteen, joka on luotettava indikaattori tabletin hajoamisominaisuuksista. Huokoisempi tabletti kyllästyy nesteestä nopeammin kuin tiiviimpi tabletti ja tämä johtaa sen nopeampaan hajoamiseen (Hounslow et al, 2016).

Vaikka tabletin huokoisuuteen vaikuttavat aktiiviset aineet, apuaineet, rakeistustapa ja tabletointi yhdessä (Hounslow et al, 2016), on tabletoinnin puristuslujuus se prosessiparametri, jota on vielä mahdollista muokata hajoamisaikamittauksen jälkeen. Hajoamisaikamittaus voidaan tehdä heti tabletoinnin alussa, joka mahdollistaa puristuslujuuden säätämisen mittauksen perusteella.

Kiinteille lääkeumuodoille voi tapahtua varastoinnin aikana fysikaalisia muutoksia, jotka vaikuttavat esimerkiksi niiden liukenemis- ja hajoamisominaisuuksiin tai väriin (Augsburger et al, 2008). Tablettien kohdalla puhutaan jälkikovettumisesta, jota tapahtuu jo heti tabletoinnin jälkeen. Se voi vaikuttaa voimakkaasti hajoamisaikaan.

## 4 HAJOAMISAIKA

Tableteille ja kapsелеille tehdään hajoamisaikamittaus, jotta saadaan selville, hajoavatko tuotteet niille vaaditussa ajassa. Mittaus tehdään kokeellisissa olosuhteissa, joiden katsotaan simuloivan tuotteen käyttöä. Tässä nesteessä tapahtuvassa mittauksessa näyte todetaan hajonneeksi, kun testilaitteen seulojen päällä ei ole enää mitään jäämiä näytteestä, pois lukien hajoamattoman päällysteen tai kapselin kuoren palasia. Jos mittauksessa käytetään korkkeja, ja näytteestä tarttuu niiden alapintaan jäämiä, katsotaan näyte hajonneeksi, jos kiinnittynyt massa on pehmeää ja sillä ei ole käsinkosketeltavaa kiinteää ydintä. (Council of Europe, 2013)

Hajoamisaikamittauksessa todettava hajoaminen kertoo vain, että näyte todellakin hajoaa pienemmiksi osiksi, mutta tämä ei implikoi liukenemisestä vielä mitään. Näytteen hajoaminen pienemmäksi todennäköisesti nopeuttaa liukenemistä, mutta sen ei voida olettaa tapahtuvan ilman liukoisuusmittausta.

### 4.1 Euroopan farmakopea

Euroopan farmakopea on Euroopan neuvoston julkaisema viiteteos lääkkeiden laadunhallintaa varten. Se sisältää laillisesti ja tieteellisesti pätevät standardit lääkkeiden kehitykseen, tuotantoon ja markkinointiin. Standardit sisältävät yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeiden ja raaka-aineiden oikeaoppiseen testaukseen. Jotta lääkkeitä tai lääkkeisiin käytettäviä raaka-aineita voidaan markkinoida, tulee niiden valmistuksessa käyttää farmakopean standardeja. (Council of Europe, 2017)

Euroopan farmakopean tarkoitus on tukea Euroopan kansanterveyttä tarjoamalla yleiset standardit lääkeaineille ja niiden komponenteille. Nämä standardit takaavat lääketuotteiden korkean laadun ja sitä kautta potilasturvallisuuden lääkkeiden osalta (Council of Europe, 2017). Farmakopea sisältää monografiat kaikille voimassaoleville lääkevalmisteille ja lääkemuodoille. Näiden lisäksi farmakopeassa on ohjeet farmaseuttis-teknisille testeille ja lista standarditermeistä, joita esimerkiksi lääkeohjeissa tulee käyttää (Fimea, 2017b).

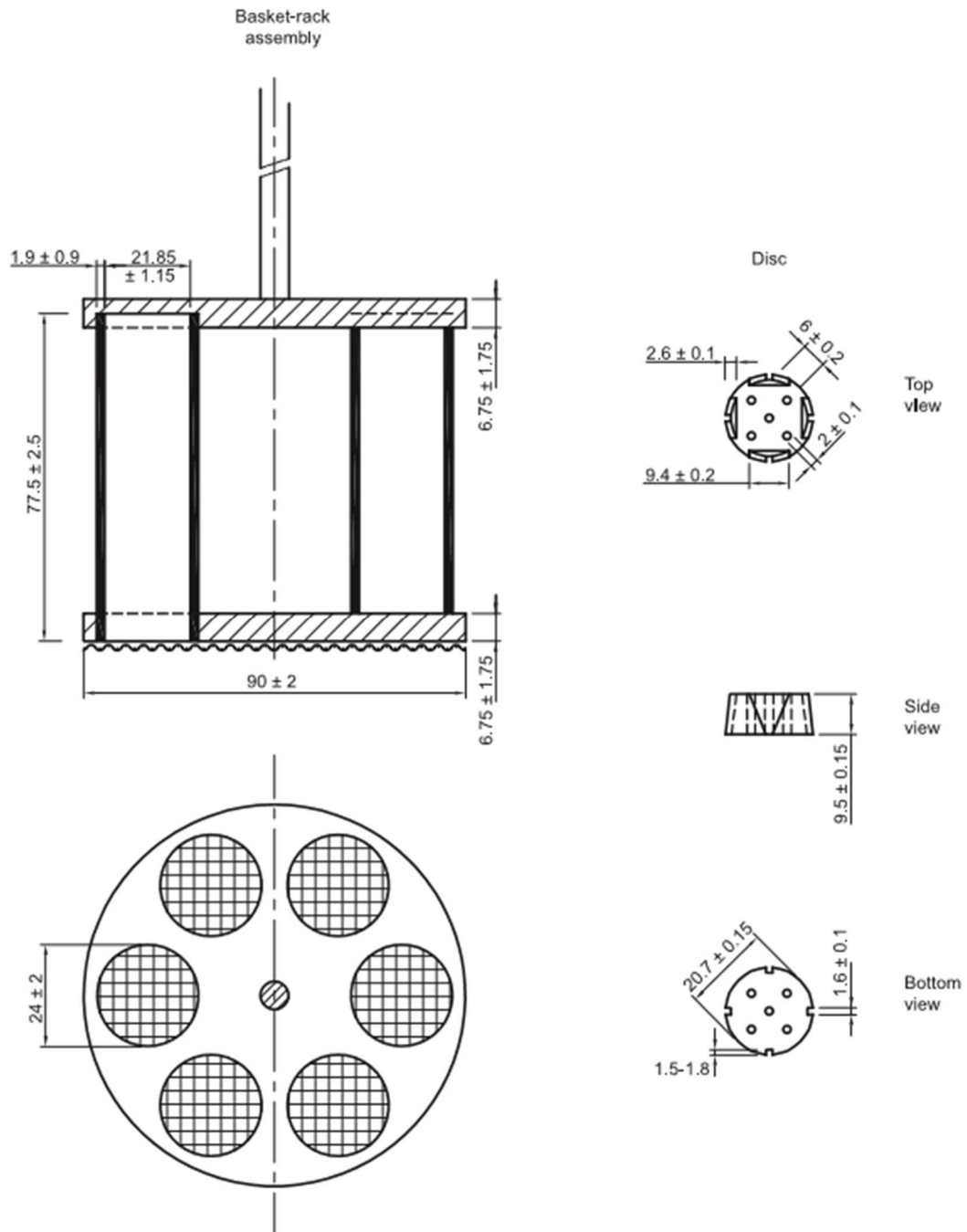
Euroopan farmakopean uusi versio julkaistaan kolmen vuoden välein. Euroopan neuvosto kuitenkin päivittää käytössä olevaa versiota kolmesti vuodessa. (Council of Europe, 2013)

#### 4.2 Hajoamisaikamittauksen järjestelmä

Hajoamisaikamittaus vaatii järjestelmän, joka nostaa ja laskee näytteet sisältävää koria nesteessä tasaisesti. Nestettä varten tarvitaan dekantterilasi (korkeus  $149 \pm 11$  mm, halkaisija  $106 \pm 9$  mm) ja lämmönsäätelyyn järjestely, joka pitää nesteen lämpötilan haluttuna ( $37 \pm 2$  °C). Korin nostamiseen ja laskemiseen nesteessä tarvitaan laite, joka pystyy suorittamaan tämän 29-32 kertaa minuutissa. Liikkeen pituus yhteen suuntaan on oltava  $55 \pm 2$  mm ja liikkeiden tulee kestää yhtä kauan. Lisäksi, suunnan vaihdon tulee tapahtua sulavasti, eikä äkkinäisesti. Dekantterilasin täytyy olla sillä korkeudella, että korin noustessa korin alaosassa olevat seulat ovat koko ajan ainakin 15 mm nesteen pinnan alla ja korin laskiessa seulat eivät ole lähempänä kuin 25 mm dekantterilasin pohjasta. Kori liikkuu vertikaalisesti akseliaan pitkin. (Council of Europe, 2013)

Järjestelmän kori koostuu kuudesta läpinäkyvästä putkesta, putkien pohjissa olevista verkoista, putkiin laitettavista kiekkoista, kahdesta putkia pystyssä pitävästä levystä ja kolmesta levyjä yhdessä pitävästä pultista. Tämän lisäksi tarvitaan koukku tai kahva, josta kori voidaan kiinnittää nostamista ja laskemista varten (Council of Europe, 2013). Korin osien mitat on esitetty kuvassa 1.

Lieriön mallisten kiekkojen tulee olla valmistettu läpinäkyvästä muovista. Kiekkojen ominaispaino on välillä 1,18-1,20. On sallittua muokata kiekkoja sellaisiksi, että automaattinen järjestelmä pystyy havaitsemaan niiden liikkeitä, kunhan tiheys- ja mittavaatimukset täyttyvät. (Council of Europe, 2013)



Kuva 1. Korin ja kiekkojen mitat millimetreinä. (Council of Europe, 2013)

#### 4.3 Hajoamisaikamittaus

Hajoamisaikamittaus suoritetaan lisäämällä yksi annos näytettä jokaiseen korin putkeen. Tämän jälkeen korkit laitetaan näytteiden päälle, leveämpi puoli alaspäin. Kori kiinnitetään järjestelmään ja ajanotto voidaan aloittaa, kun näytteet ovat kosketuksissa oikeaan

lämpötilaan säädettyyn nesteeseen. Maksimiaikavaatimuksen kuluttua (tai aikaisemmin) tarkastetaan, ovatko näytteet hajonneet. Jos 1 tai 2 näytteistä ei ole hajonnut maksimiajan puitteissa, testi tulee toistaa 12 lisänäytteellä. Jos testatuista 18 näytteestä 16 on hajonnut, testin vaatimukset katsotaan täytetyiksi. (Council of Europe, 2013)

#### 4.4 Eri tuotetyyppien vaatimukset

Taulukko 1. Tuotetyyppien hajoamisaikavaatimukset. (Council of Europe, 2013)

Tyyppi	Aikavaatimus	Neste	Lämpötila
Päällystämättömät tabletit	max. 15 min	Vesi	35-39 °C
Kalvopäällysteiset tabletit	max. 30 min	Vesi	35-39 °C
Kapselit	max. 30 min	Vesi	35-39 °C
Pitkävaikutteiset tabletit	tuotekohtainen	Vesi	35-39 °C
Enterotabletit	min. 120 min	0,1 M HCl	35-39 °C

Päällystämättömät tabletit, kalvopäällysteiset tabletit, kapselit ja pitkävaikutteiset tabletit testataan kaikki samalla tavalla, mutta testin aikaraja vaihtelee. Päällystämättömien tablettien aikavaatimus on matalin, 15 minuuttia. Kalvopäällysteisten ja kapseleiden aikavaatimus on sama, 30 minuuttia. Pitkävaikutteiset tabletit voivat olla päällystämättömiä tai päällystettyjä, mutta ne on suunniteltu hajoamaan hitaammin. Hajoamisen aikavaatimukset ovat tuotekohtaisia ja hajoamisaikamittauksen tarkoitus on demonstroida, että tuote hajoaa sille halutussa ajassa. (Council of Europe, 2013)

Enterotabletit ovat päällystettyjä tabletteja, jotka on suunniteltu kestämään mahanesettä. Niiden halutaan hajoavan mahalaukun jälkeen, ohutsuolessa. Enterotabletin hajoamisvaatimusten täytyminen tutkitaan asettamalla näyte kahdeksi tunniksi 0,1 M suolahappoliuokseen. Testi on kelvollinen, jos näyte ei hajoa. (Council of Europe, 2013)



## 5 LAITTEISTO, OHJELMISTO JA METODI

### 5.1 Charles Ischi AG DISI-2A ja PH21 Software

Tablettivalmistusosaston uusi hajoamisaikalaite tilattiin sveitsiläiseltä tablettitestaukseen erikoistuneelta yritykseltä, Charles Ischi AG:ltä. Hankitun laitteen malli on DISI-2A. Laite on kaksikorinen, automaattinen ja PH21-ohjelmiston kanssa yhteensopiva. Laitetta käytetään tietokoneella PH21-ohjelmiston avulla. Koreissa on lämpötila-anturit ja ne kiinnitvät ajoyksikköön magneeteilla. Korien tekniikka on suljettu muovien sisälle, joka tekee korien pesusta vaivatonta. (Charles Ischi AG, 2017a)



Kuva 2. Charles Ischi AG DISI-2A. (Charles Ischi AG, 2017b)

Mittaus perustuu sähkömagneettisen vuon vaimenemisen mittaamiseen. Sähkömagneettinen vuo vaimenee, kun sen läpi viedään oikosulussa oleva käämi. Korin pohjassa lasiputkien ympärillä olevat käämit tuottavat sähkömagneettisen kentän, jonka läpi kiekkojen sisällä olevat kuparirenkaat kulkevat nostomekanismin toimiessa (Charles Ischi AG, 2013). Laite tulkitsee näytteen hajonneeksi, kun kiekon ja korin pohjan välinen etäisyys on asetetun minimiarvon suuruinen (Sederholm, 2017).

PH21 on datan hankintaan ja analysointiin tarkoitettu ohjelmisto. Sen avulla voidaan ohjata automaattista hajoamisaikalaitetta. Ohjelma mahdollistaa ajo-ohjelmien tallentamisen eri tuotteita varten. PH21 tallentaa automaattisesti raportit tehdyistä testeistä ja arkistoi ne. Lisäksi ohjelmistoon voidaan tehdä käyttäjäryhmiä, joilla on eriasteiset käyttöoikeudet ohjelmiston ominaisuuksiin. (Charles Ischi AG, 2017c)

## 5.2 Vertailuanalyysit

Laitteen validoinnin jälkeen uuden hajoamisaikalaitteen käyttöönotosta vastaava projektiryhmä suunnitteli sarjan vertailuanalyysijä uuden ja vanhan laitteen tulosten vertailuun. Mittaukset tehtiin farmakopean säännösten mukaisesti. Jos testisarjan tulokset olisivat vertailukelpoiset toistensa kanssa, voitaisiin uuden laitteen todeta toimivan oikein. Tavoitteena oli saada tehtyä analyysijä mahdollisimman laajasta kirjosta tuotteita noin kahden kuukauden aikana.

Tuotanto teki prosessikontrolleihin kuuluvat normaalit hajoamisaikamittaukset eristä vanhalla laitteella ja otti tämän lisäksi ylimääräiset näytteet, jotka mitattiin uudella laitteella. Mittaukset uudella laitteella suoritettiin kerran vuorokaudessa, jolloin mittausten tekohekillä oli alle 24 tunnin ero. Samoja tuotteita testattiin useamman kerran, mutta kutakin tuotantoerää vain kerran. Tablettivalmistuksen käytännön mukaan vanhalla laitteella mitatut hajoamisajat merkattiin minuutin tarkkuudella, mutta uuden laitteen ajat mitattiin sekunnin tarkkuudella.

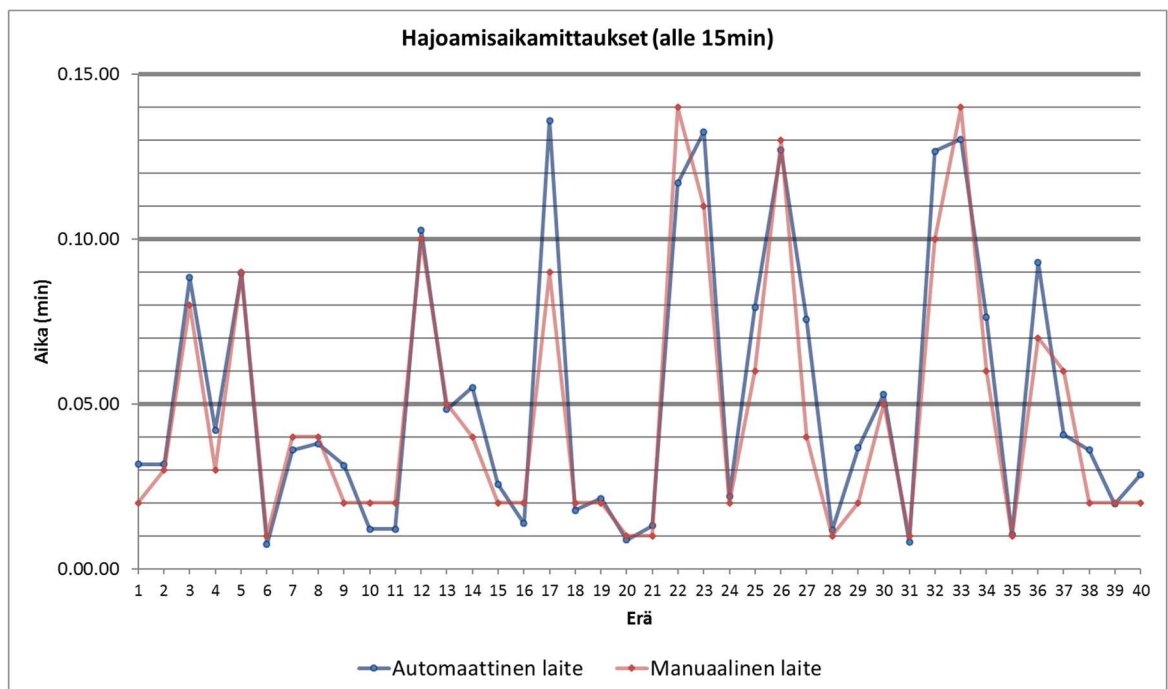
Mittaukset suoritettiin tuotannon prosessikontrollihuoneesta erillään olevassa tilassa. Ennen kutakin mittausta tuotteelle tehtiin resepti PH21-ohjelmistoon. Mittauksissa käytettiin jakelujärjestelmän tislattua vettä. Jokaisen mittauksen jälkeen käytetyn korin osat, kiekot ja dekantterilasi pestiin kauttaaltaan yleispesuaineella ja huuhdeltiin vesijohtovedellä. Hajoamisaikalaitteen lämpöhauteen vesi vaihdettiin vähintään kerran viikossa. Testeistä tulostetut mittausraportit arkistoitiin ja mittaustulokset ilmoitettiin projektiryhmälle.

## 6 TULOKSET

Hajoamisajat kerättiin taulukkoon, jossa ne eroteltiin hajoamisajan pituuden mukaan. Hajoamisaikojen pituuden perusteella tehtiin kuvaajat havainnollistamaan testien kokonaiskuva. Päälystämättömien tablettien, kalvopäälysteisten tablettien ja kapselien hajoamisajat on sijoitettu samaan taulukkoon, sillä niiden hajoamisajat ovat lähellä toisiaan. Kaikkien hajoamisaikamittausten tarkat ajat ja erotukset on esitetty Liitteessä 1.

### 6.1 Päälystämättömät tabletit, kalvopäälysteiset tabletit ja kapselit

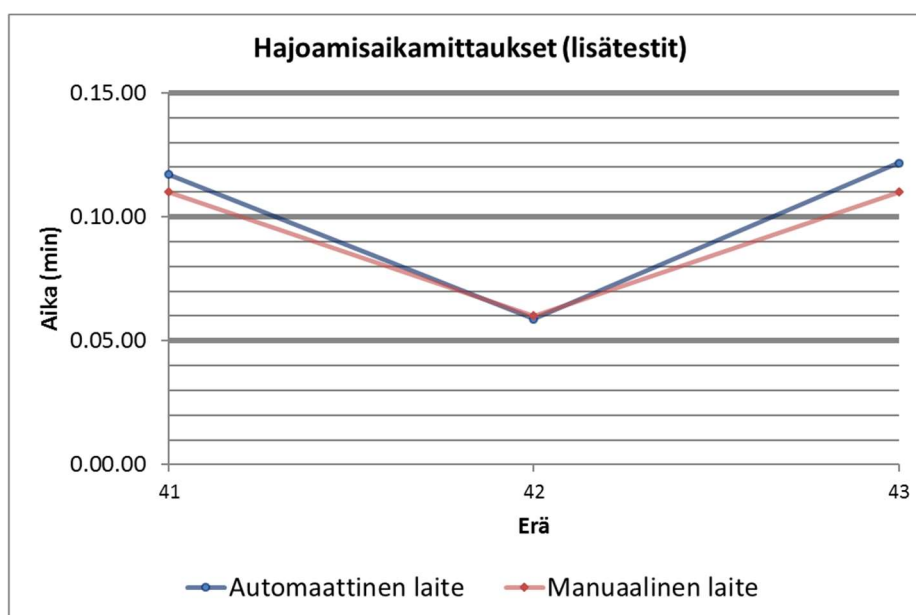
Päälystämättömiä tabletteja, kalvopäälysteisiä tabletteja ja kapseleita testattiin yhteensä neljäkymmenen tuotantoerän verran. Yli 75% mittauksien tuloksista on noin minuutin päässä toisistaan. Manuaalisen laitteen hajoamisaikamittauksen merkintätarkkuuden vuoksi erot voivat kuitenkin vaihdella  $\pm 30$  sekuntia.



Kuva 3. Päälystämättömien tablettien, kalvopäälysteisten tablettien ja kapselien hajoamisaikamittaukset.

Tuloksia tarkastellessa huomattiin, että erien 17, 23, 32 ja 36 automaattilaitteen mittausaika oli kaikissa yhteneväisesti pidempi. Tämä oli huomion arvoista, sillä erien tuotteet ovat hajoamisominaisuuksiltaan samankaltaisia. Tuotannon henkilökunnan haastattelun sekä projektiryhmän palaverin jälkeen epäiltiin, että ero mittautuloksissa johtuu tietyille tuotteille ominaisesta jälkikovettumisesta, joka tapahtuu muutaman tunnin kuluessa tabletoinnin jälkeen. Mittaukset tehtiin uudella laitteella kerran päivässä, joten ero testien tekemisessä oli maksimissaan 24 tuntia.

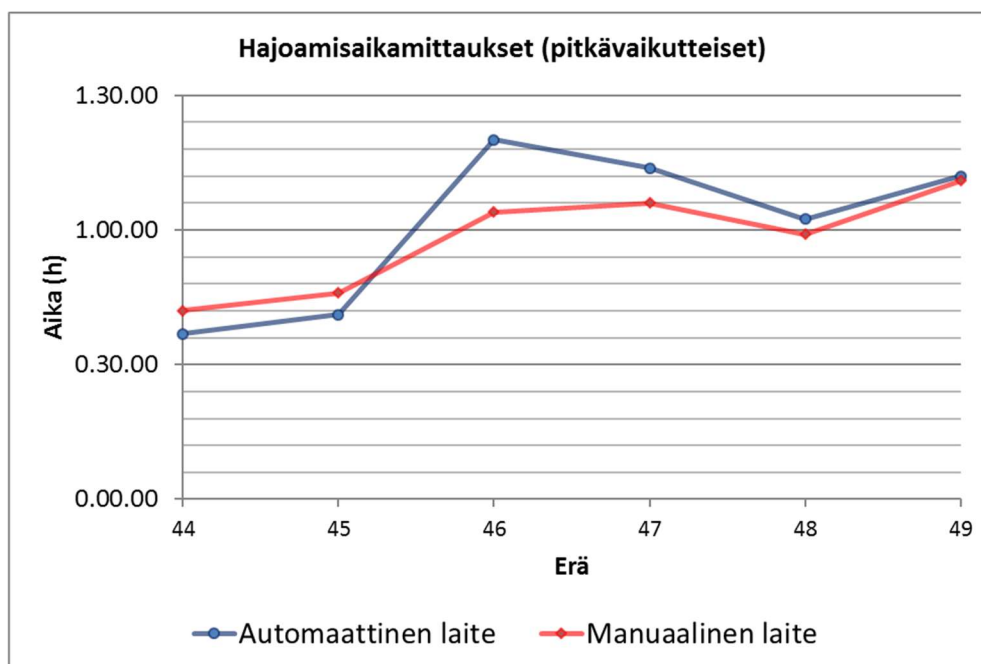
Väitteen todentamiseksi suunniteltiin pieni erä lisätestejä samankaltaisille tuotteille. Lisätestit tehtiin aikaisemmista testeistä poiketen samanaikaisesti molemmilla laitteilla. Lisätesteissä suurin ero testien välillä oli 1 min 10 sek. Projektiryhmä katsoi lisätestien todistaneen alkuperäisten testien aikaerojen johtuneen jälkikovettumisesta.



Kuva 4. Hajoamisaikamittausten lisätestit.

## 6.2 Pitkävaikutteiset tabletit

Pitkävaikutteisia tablettierä testattiin kuuden tuotantoerän verran. Pitkävaikutteisten tablettien hajoamisaikaerot olivat huomattavasti suurempia, kuin nopeammin hajoavien tuotteiden. Prosentuaalisesti erot olivat kuitenkin samaa luokkaa.



Kuva 5. Pitkävaikutteisten tablettien hajoamisaikamittaukset

## 6.3 Enterotabletit

Enteropäällysteisiä tablettierä testattiin kahden tuotantoerän verran. Sekä manuaalisella laitteella että automaattisella laitteella kumpikin näyte-erä kesti vaaditun kaksi tuntia mahaneestettä simuloivassa nesteessä.

## 7 YHTEENVETO JA PÄÄTELMÄT

Opinnäytetyön aikana tuotettiin yli viisikymmentä vertailuanalyysiä vanhan ja uuden hajoamisalaitteen välillä. Näytteitä otettiin laajasta kirjosta erilaisia tuotteita, joiden hajoamisominaisuudet vaihtelivat keskenään suuresti, jolloin saatiin kattava käsitys laitteen ominaisuuksista mitata eri tyyppisiä näytteitä. Mittausten aikana ilmenneiden eroavaisuuksien syyt selvitettiin ja ratkaistiin. Projektiryhmä katsoi tulosten olevan keskenään vertailukelpoisia.

Työssä käytetty menetelmä oli tehokas ja toimiva, sillä se ei vaatinut tuotannolta isoja erityistoimenpiteitä. Menetelmä simuloi hyvin laitteen käyttöä tuotannon prosessikontrollilaitteena, jona sitä tullaan käyttämään. Laitteen ajaminen ja käyttö vakioituivat useiden testien aikana, mistä on hyötyä, kun laitteelle laaditaan käyttöohje. Menetelmä testasi samalla myös ohjelmiston soveltuvuutta reseptien teon, käyttäjätunnusten luomisen, raporttien tulostuksen ja tietojen arkistoinnin yhteydessä.

Käyttöönottestin luotettavuutta tukevat Orionin yleisten sääntöjen sekä farmakopean ohjelinjausten noudattaminen mittauksia tehdessä. Käytetyt näytteet olivat samoista eristä, joille tehtiin viralliset prosessikontrollit ja jotka menivät edelleen myyntiin. Laitteen validointi oli saatu valmiiksi juuri ennen vertailuanalyyysien tekemistä.

Automaattisen laitteen käyttöönotto tehostaa nykyistä mittausjärjestelyä, sillä testin tekijän ei enää tarvitse olla laitteen ääressä, kun mittaus tapahtuu. Automaattinen mittausraportin tulostus ja testin lopetus kuuluvat laitteen ominaisuuksiin. Mittauksen tarkkuus paranee, sillä visuaalinen hajoamisajan määrittäminen voi olla vaikeaa väliaineen muuttuessa sameaksi tuotteen hajotessa. Myös testin toistettavuus paranee, kun laite määrittää hajoamisen, eikä se ole testin tekijän todettavissa.

Automaattinen laite tuo laadunhallinnalle lisätietoa hajoamisesta, jota vanhalla laitteella ei voinut mitata. Vanhalla laitteella testin tekijä kirjasi vain viimeiseksi hajoaneen näytteen hajoamisajan minuutin tarkkuudella. Uusi laite mittaa jokaisen näytteen hajoamisajan erikseen sekunnin tarkkuudella ja ilmoittaa mittauksen aikana näytteen hajoamisprosentin näytöllä. Lisäksi laite piirtää tulostusraporttiin kuvaajan näytteen hajoamisesta ja ilmoittaa, ovatko näytteet läpäisseet reseptissä määritetyt hajoamisaikavaatimukset.



## LÄHTEET

Américo Madileine F., Baffad Oswaldo, Corá Luciana A., Fonseca Paulo R., Miranda José Ricardo A., Oliveira Ricardo B. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Volume 69, Issue 1, May 2008, Pages 372–379. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry.

Augsburger Larry L., Hoag Stephen W. Informa Healthcare. 2008. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*.

Bakri Barbara, Hauck Gerrit, Reich Gabriele, Weimer Marco. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 97 (2015) 78–89. Assessment of powder blend uniformity: Comparison of real-time NIR blend monitoring with stratified sampling in combination with HPLC and at-line NIR Chemical Imaging.

Brone Dean, Muzzio Fernando J., Robinson Priscilla, Wightman Carolyn. *International Journal of Pharmaceutics* 155 (1997) 153-178. Sampling practices in powder blending.

Bück A., Henneberg M., Hoffmann T., Peglow M., Tsotsas E. *Chemical Engineering Research and Design* Volume 110, June 2016, Pages 2-11. Reduction of energy consumption in batch fluidized bed layering granulation processes by temporal separation.

Charles Ischi AG, 2013. DISI-A Automatic Tablet Disintegration Tester. [http://www.revodix.co.kr/wp-content/uploads/2015/07/DISI-A\\_e\\_2013.pdf](http://www.revodix.co.kr/wp-content/uploads/2015/07/DISI-A_e_2013.pdf) [Viitattu 19.5.2017]

Charles Ischi AG, 2017a. Automatic Disintegration Testers. <http://www.ischi.ch/index.php?lang=en&cont=1&ID=68&sub=74> [Viitattu 26.4.2017]

Charles Ischi AG, 2017b. [http://www.ischi.ch/Dateien/Neue\\_Bilder\\_2015/LAB.line/LABline-DISI-2A-01-1-argb-100ppi.jpg](http://www.ischi.ch/Dateien/Neue_Bilder_2015/LAB.line/LABline-DISI-2A-01-1-argb-100ppi.jpg) [Viitattu 26.4.2017]

Charles Ischi AG, 2017c. <http://www.ischi.ch/index.php?lang=en&cont=1&ID=45> [Viitattu 26.4.2017]

Choudhary Ankur, 2017. Working and Principle of Tablet Compression Machine. <http://www.pharmaguideline.com/2016/02/principle-of-tablet-compression-machine.html> [Viitattu 19.5.2017]

Council of Europe, 2013. *European Pharmacopoeia 8th Edition*. Strasbourg Cedex, France.

Council of Europe, 2017. Background & Mission. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html> [Viitattu 24.4.2017]

European Commission, 2012. *EudraLex Volume 4 Chapter 1 – Pharmaceutical Quality System*. Brussels. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf) [Viitattu 20.4.2017]

European Commission, 2013. *EudraLex Volume 4 Chapter 2 – Personnel*. Brussels. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03\\_chapter\\_2.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03_chapter_2.pdf) [Viitattu 23.4.2017]

European Commission, 2014. EudraLex Volume 4 – Chapter 6 – Quality Control. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11\\_vol4\\_chapter\\_6.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf)

[Viitattu 23.4.2017]

European Commission, 2017. EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

[https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

[Viitattu 23.4.2017]

European Medicines Agency, 2015. EudraLex Volume 4 – Q9 Quality Risk Management [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf)

[Viitattu 25.4.2017]

European Medicines Agency, 2017a. Good manufacturing practice. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088)

[Viitattu 22.4.2017]

European Medicines Agency, 2017b. Mutual recognition agreements. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000248.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000248.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac)

[Viitattu 22.4.2017]

Fimea, 2017a. GMP-todistukset. <http://www.fimea.fi/valvonta/gmp-todistukset>

[Viitattu 18.4.2017]

Fimea, 2017b. Kansallinen farmakopea-aineisto. [http://www.fimea.fi/valvonta/lait\\_ja\\_ohjeet/euroopan\\_farmakopea/kansallinen\\_farmakopea-aineisto](http://www.fimea.fi/valvonta/lait_ja_ohjeet/euroopan_farmakopea/kansallinen_farmakopea-aineisto)

[Viitattu 24.4.2017]

Hounslow Michael J., Rajkumar Arthi D., Reynolds Gavin K., Salman Agba D., Wilson David, Wren Stephen. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Volume 106, September 2016, Pages 88–96. Investigating the effect of processing parameters on pharmaceutical tablet disintegration using a real-time particle imaging approach.

Sederholm Mika, 2017. Käyttjävaatimukset automaattinen hajoamisaikalaite. Tablettivalmistus, Turku.

## Hajoamisaikamittaukset

Taulukko 2. Kaikki hajoamisaikamittaukset.

Erä	Tyyppi	Hajoamisaika (automaattinen)	Hajoamisaika (manuaalinen)	Hajoamisaikavaatimus	Aikojen erotus
1	Kapseli	0.03.10	0.02.00	max. 30 min	0.01.10
2	Päällystämätön	0.03.10	0.03.00	max. 15 min	0.00.10
3	Päällystämätön	0.08.50	0.08.00	max. 15 min	0.00.50
4	Kalvopäällysteinen	0.04.12	0.03.00	max. 30 min	0.01.12
5	Päällystetty	0.08.58	0.09.00	max. 30 min	-0.00.02
6	Päällystämätön	0.00.44	0.01.00	max. 15 min	-0.00.16
7	Päällystämätön	0.03.36	0.04.00	max. 15 min	-0.00.24
8	Päällystämätön	0.03.48	0.04.00	max. 15 min	-0.00.12
9	Kapseli	0.03.08	0.02.00	max. 30 min	0.01.08
10	Päällystämätön	0.01.12	0.02.00	max. 15 min	-0.00.48
11	Päällystämätön	0.01.12	0.02.00	max. 15 min	-0.00.48
12	Kalvopäällysteinen	0.10.16	0.10.00	max. 30 min	0.00.16
13	Kalvopäällysteinen	0.04.50	0.05.00	max. 30 min	-0.00.10
14	Päällystämätön	0.05.30	0.04.00	max. 15 min	0.01.30
15	Päällystämätön	0.02.34	0.02.00	max. 15 min	0.00.34
16	Päällystämätön	0.01.22	0.02.00	max. 15 min	-0.00.38
17	Päällystämätön	0.13.36	0.09.00	max. 15 min	0.04.36
18	Päällystämätön	0.01.46	0.02.00	max. 15 min	-0.00.14
19	Päällystämätön	0.02.08	0.02.00	max. 15 min	0.00.08
20	Päällystämätön	0.00.52	0.01.00	max. 15 min	-0.00.08
21	Päällystämätön	0.01.18	0.01.00	max. 15 min	0.00.18
22	Kalvopäällysteinen	0.11.42	0.14.00	max. 30 min	-0.02.18
23	Päällystämätön	0.13.16	0.11.00	max. 15 min	0.02.16
24	Päällystämätön	0.02.12	0.02.00	max. 15 min	0.00.12
25	Kalvopäällysteinen	0.07.56	0.06.00	max. 30 min	0.01.56
26	Kalvopäällysteinen	0.12.42	0.13.00	max. 30 min	-0.00.18
27	Päällystämätön	0.07.34	0.04.00	max. 15 min	0.03.34
28	Päällystämätön	0.01.10	0.01.00	max. 15 min	0.00.10
29	Kapseli	0.03.40	0.02.00	max. 30 min	0.01.40
30	Päällystämätön	0.05.18	0.05.00	max. 15 min	0.00.18
31	Päällystämätön	0.00.48	0.01.00	max. 15min	-0.00.12
32	Päällystämätön	0.12.40	0.10.00	max. 15 min	0.02.40
33	Kalvopäällysteinen	0.13.02	0.14.00	max. 30 min	-0.00.58
34	Päällystämätön	0.07.38	0.06.00	max. 15 min	0.01.38
35	Päällystämätön	0.01.02	0.01.00	max. 15 min	0.00.02
36	Päällystämätön	0.09.18	0.07.00	max. 15 min	0.02.18
37	Päällystämätön	0.04.04	0.06.00	max. 15 min	-0.01.56
38	Päällystämätön	0.03.36	0.02.00	max. 15 min	0.01.36
39	Päällystämätön	0.01.58	0.02.00	max. 15 min	-0.00.02
40	Päällystämätön	0.02.52	0.02.00	max. 15 min	0.00.52
41	Päällystämätön	0.11.42	0.11.00	max. 15 min	0.00.42
42	Päällystämätön	0.05.52	0.06.00	max. 15min	-0.00.08
43	Päällystämätön	0.12.10	0.11.00	max. 15min	0.01.10
44	Pitkävaikutteinen	0.36.54	0.42.00	-	-0.05.06
45	Pitkävaikutteinen	0.41.08	0.46.00	-	-0.04.52
46	Pitkävaikutteinen	1.20.06	1.04.00	-	0.16.06
47	Pitkävaikutteinen	1.13.46	1.06.00	-	0.07.46
48	Pitkävaikutteinen	1.02.26	0.59.00	-	0.03.26
49	Pitkävaikutteinen	1.11.56	1.11.00	-	0.00.56
50	Enterotabletti	2.00.00	2.00.00	min. 120 min	0.00.00
51	Enterotabletti	2.00.00	2.00.00	min. 120 min	0.00.00