

Određivanje debljine film ovojnice Ibuprofen tableta NIR spektrometrijom

Juriša, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:621087>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Juriša

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 10. srpanj, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Juriša

ODREĐIVANJE DEBLJINE FILM OVOJNICE IBUPROFEN TABLETA
NIR SPEKTROMETRIJOM

Determination of film coating thickness of Ibuprofen tablets by NIR spectrometry

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Sandra Babić

Članovi ispitne komisije: prof. dr. sc. Sandra Babić

izv. prof. dr. sc. Danijela Ašperger

dr. sc. Dajana Milovac

Zagreb, 10. srpanj, 2015.

*Diplomski rad izrađen je u Koprivnici
u farmaceutskoj industriji lijekova,
Belupo d.d.*

*Zahvaljujem se Belupu d.d. što mi je omogućio izradu
diplomskog rada u Odjelu analitičkih laboratorija.*

*Također, zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr.sc. Sandri
Babić, na trudu i pomoći koju mi je pružila tokom izrade
ovog rada.*

*Veliko hvala mojim roditeljima koji su mi bili podrška
tijekom studiranja i omogućili mi studiranje.*

*Zahvaljujem se i svim svojim prijateljima koji su mi bili
podrška tijekom svih godina studiranja.*

Posebna hvala mom Josipu bez koga ovo sve ne bi bilo isto.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. FILMOM OBLOŽENE TABLETE	2
2.2. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI.....	4
2.2.1. IBUPROFEN.....	4
2.2.2. NEOFEN	4
2.3. SPEKTROMETRIJA	5
2.4. ELEKTROMAGNETSKI SPEKTAR	7
2.5. INTERAKCIJE ELEKTROMAGNETSKOG ZRAČENJA I TVARI	8
2.6. INFRACRVENA SPEKTROMETRIJA.....	9
2.7. PROCESNE ANALITIČKE TEHNIKE I BLISKO INFRACRVENO	11
2.8. MULTIVARIJATNE METODE ANALIZE	12
2.8.1. METODA NAJMANJIH KVADRATA (PLS)	13
2.8.2. PROVJERA IZABRANOG MODELA	14
2.9. REFERENTNE METODE ZA ODREĐIVANJE DEBLJINE OVOJNICE TABLETA	15
3.EKSPERIMENTALNI DIO.....	16
3.1. UZORCI.....	16
3.2. FIZIKALNO KEMIJSKA SVOJSTVA IBUPROFEN TABLETA.....	16
3.3. INSTRUMENTI.....	17
3.4. METODE RADA.....	19
4. REZULTATI I RASPRAVA	20
4.1. IZRADA MODELA.....	20
5. ZAKLJUČCI	38
6. LITERATURA.....	39
7. POPIS SIMBOLA.....	43
8. ŽIVOTOPIS	44

SAŽETAK

U ovom radu određivana je debljina film ovojnice na tabletama, koje kao aktivnu tvar sadrže ibuprofen (Neofen i Ibuprofen tablete), primjenom infracrvene spektrometrije u bliskom infracrvenom području (NIR). Kreiran je matematički model pomoću kojeg se može odrediti debljina film ovojnice tableta na temelju snimljenog NIR spektra. Uzorci su snimljeni transmisijski i refleksijski, s ovojnicom, ali i bez ovojnice koja je skinuta guljenjem. Za izradu umjernog modela korišteni su rezultati dobiveni analizom obloženih tableta uz refleksijski način snimanja. Model je kreiran na temelju analize 45 uzorka, a provjera je provedena na 24 uzorka. Dobiveni su zadovoljavajući rezultati s obzirom na vrijednost koeficijenta determinacije ($R^2=95,78$).

KLJUČNE RIJEČI: infracrvena spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR), debljina film ovojnice, umjerni model

ABSTRACT

In this work the determination of film coating thickness of Ibuprofen and Neofen tablets by NIR spectrometry is described. Ibuprofen and Neofen tablets contain ibuprofen as an active ingredient. Mathematical model was created using NIR spectroscopy in order to determine the thickness of the tablets. The samples were analysed in two different ways, transmission and reflection, with and without the film coating, which is removed by stripping. For the development of calibration model only results analysed reflectance mode and only coated tablets were used. The model was created using 45 samples and checked with 24 samples. The results, based on the value of coefficient of determination $R^2 = 95.78$, are considered satisfying.

KEY WORDS: near-infrared spectroscopy (NIRS), film coating tablets, calibration model

1. UVOD

Zbog različitih bolnih stanja poput migrene, križobolje, bolova u zglobovima i dr. često posežemo za lijekovima protiv tih istih - analgeticima. Pravilnom primjenom i pravilnim izborom pojedinog lijeka protiv bolova, oni mogu jednostavno nestati [1]. Budući da lijekovi čine našu svakodnevicu zasigurno zaslužuju što je više moguće istaživanja radi poboljšanja našeg života.

Razvoj novih metoda koje se temelje na spektrometriji u bliskom infracrvenom području (eng. *near infrared spectroscopy*, NIR) omogućuje bolje razumijevanje procesa i poboljšanu kvalitetu gotovih proizvoda. Kvantitativna analiza pojedinih sastojaka u složenijim sustavima može biti problematična zbog preklapanja spektara, stoga je potrebno dobro poznavanje kemometrijskih metoda, odnosno matematičkih i statističkih metoda koje nam mogu pomoći u kvalitetnijoj provedbi analize [2]. U farmaceutskoj industriji NIR spektrometrija pronalazi značajno mjesto jer omogućuje mjerenje u realnom vremenu, ne zahtijeva gotovo nikakvu pripremu uzoraka, kod analize ne nastaje štetan otpad te je ujedno i nedestruktivna metoda. NIR spektrometrija je tehnika koja se danas rutinski koristi u analizi lijekova [3].

Svrha ovog istraživanja je razviti metodologiju koja će omogućiti *in line* praćenje procesa oblaganja tableta. Uloga same film ovojnice tableta nije samo estetske prirode već ovojnica, zajedno s ostalim pomoćnim tvarima služi za zaštitu aktivne tvari, određuje mjesto razgradnje tablete te povećava mehaničku otpornost [4]. Naime, parametri poput debljina ovojnice ne mogu se direktno odrediti. Upravo iz ovih razloga potrebno je razviti matematički model kojim bi bilo omogućeno direktno određivanje debljine film ovojnice tableta, koja ima veliku ulogu u gotovom proizvodu.

Eksperimentalna ispitivanja temelje se na određenoj hipotezi, koja ukoliko se podudaraju s hipotezom, prihvaćaju ili u suprotnome odbacuju. Rijetko kada je slučaj potpune podudarnosti eksperimentalnih podataka s hipotetičnim podacima. Bez obzira na to kolika je preciznost analitičara i pouzdanost instrumenta dolazi do rasipanja mjernih rezultata, kako je i slučaju u ovom diplomskom radu [16]. Nadalje, dobiveni rezultati ovog istaživanja su zadovoljavajući, ali svakako bi se trebalo provesti ponovno testiranje modela. Time bi se osigurala ponovljivost metode.

2. OPĆI DIO

2.1. FILMOM OBLOŽENE TABLETE

Farmaceutska industrija nudi široku paletu lijekova, od prirodnih do sintetskih, čijom primjenom nastojimo ukloniti ili spriječiti bolest, a time i poboljšati kvalitetu života. Radi pozitivnog utjecaja na naše zdravlje, lijek je potrebno uzimati na ispravan i odgovoran način [5].

Aktivne ili ljekovite tvari ukomponirane su s pomoćnim tvarima u ljekovite oblike poput tableta, kapsula, masti, otopina, injekcija, koji moraju biti sigurni, stabilni, učinkoviti te jednostavni za primjenu [6].

Tablete su čvrsti ljekoviti oblici izrađeni komprimiranjem smjese aktivne tvari s pomoćnim farmaceutskim tvarima (punila, boje..). Osnovni sastojak svakog lijeka je aktivna tvar koja će odrediti vrstu farmakološke aktivnosti. Svaka aktivna tvar dobije se kemijskom sintezom, koja se ovisno o složenosti molekule može sastojati i do nekoliko desetaka stupnjeva. Pomoćne tvari u gotovom farmaceutskom obliku mogu utjecati na brzinu oslobađanja aktivne tvari, ali ne utječu na osnovnu biološku aktivnost. Često se radi o polimerima ili smjesama ugljikovodika, čija karakterizacija zahtjeva velike napore tijekom razvoja novog lijeka [7].

Filmom obložene tablete (slika 1) su farmaceutsko tehnološki pripravci kod kojih je tabletna jezgra presvučena polimernim slojem debljine od 5 – 50 μm koji čine 2 -5% ukupne mase tablete. Glavni razlozi zašto se tablete oblažu su:

- zaštita lijeka od vanjskih utjecaja (vlaga, svjetlo, kisik iz zraka),
- smanjenje neugodnog okusa i mirisa,
- olakšano gutanje tablete,
- omogućena bolja identifikacija proizvoda, lakše prepoznavanje i razlikovanje proizvoda tijekom proizvodnje, distribucije i primjene,
- poboljšanje mehaničkog integriteta (obložene tablete su otpornije na mehaničke utjecaje poput pakiranja, transporta...) te

- kontroliranje mjesta i brzine oslobađanja lijeka (ovojnicom se može kontrolirati trajanje i razina oslobađanja lijeka, također sprječava se oslobađanje lijeka u želucu, a omogućava oslobađanje u crijevima) [8].



Slika 1. Presjek filmom obloženih tableta [8]

Tablete mogu biti obložene s jednim ili više slojeva smjese kao što su prirodne ili sintetske smole, gume, želatina, punila, šećeri, plastifikatori, voskovi i boje. Tvari koje se koriste kao sredstva za oblaganje nanose se kao otopine ili suspenzije u uvjetima u kojima dolazi do isparavanja otapala. Međutim, veliki napredak u oblaganju tableta postignut je korištenjem polusintetskih derivata celuloze (metilceluloze i etilceluloze) te sintetskih polimetakrilata. Oni su omogućili da se ovojnica nanosi na puno brži i ekonomičniji način, šećernim oblaganjem.

Filmom obložene tablete dobivaju se postupkom film-oblaganja kojim se film – otopina (suspenzija) nanosi i ujedno suši na površini tabletnih jezgri. Osnovni sastojci film ovojnice su polimer i plastifikator. Ovojnica može biti bijele boje, ali i u boji. Kada je ovojnica bijele boje, njena uloga je da prekrije površinu tabletne jezgre, a pigment koji se koristi najčešće je titanov dioksid (TiO_2). Ukoliko se radi o obojenoj ovojnici, njen sastav će ovisiti o željenom učinku.

Polimeri, kao glavna sastavnica film ovojnice, imaju najveći utjecaj na konačna svojstva. Pri biranju polimera u sintezi ovojnice potrebno je definirati tip koji je najprikladniji za željenu namjenu, budući da se njime može utjecati na svojstva ovojnice kao što su viskoznost, mehanička otpornost, elastičnost filma ili oslobađanje lijeka. Plastifikatori povećavaju fleksibilnost i elastičnost polimera, stoga će se njihov odabir nadovezati na odabir plastifikatora [8].

2.2. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI

Nesteroidni protuupalni lijekovi pripadaju skupini lijekova s protuupalnim, analgetičkim i antipiretičkim učinkom. Primjenjuju se kod liječenja boli, upale i povišene tjelesne temperature. Zbog svojih širokih indikatorskih područja, nesteroidni protuupalni lijekovi su jedni od najpropisivanijih lijekova [9]. Nesteroidni protuupalni lijekovi su skupina lijekova koja ima ista farmakodinamička svojstva, što znači da se svi jednako ponašaju u organizmu iako pripadaju različitim kemijskim skupinama. Uglavnom su to derivati slabih kiselina [10].

Najpoznatiji oblici protuupalnih lijekova su različiti oblici ketoprofena, ibuprofena, diklofenaka, itd. [11].

2.2.1. IBUPROFEN

Ibuprofen filmom obložene tablete pripadaju skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ublažavaju bol i smanjuju upalu. Primjenjuju se u liječenju:

- ✓ reumatoidnog artritisa,
- ✓ izvanzglobnih reumatskih bolesti,
- ✓ ozljeda mekih tkiva: uganuća i nategnuća te
- ✓ blagih do srednje jakih bolova različitog porijekla: zubobolje i postoperativne boli [12]

2.2.2. NEOFEN

Neofen tablete, također, pripadaju skupini nesteroidnih lijekova te vrlo brzo i učinkovito uklanjaju različite vrste bolova, ne nadražuju želudac i ne izazivaju navikavanje. Vrlo je bitno napomenuti da je važna pravilna primjena lijekova. Pogodne su kod glavobolje, menstrualnih bolova, ozljeda ili mišićnih bolova koji su posljedica sporta i rekreacije.

Neofen forte je najjači analgetik po pojedinačnoj tableti koji se može dobiti bez recepta jer svojom dozom od 400 miligrama ibuprofena učinkovito ublažava različite vrste bolova [13].

2.3. SPEKTROMETRIJA

Spektrometrija pripada jednoj od najstarijih znanstvenih disciplina koja proučava spektre kao odraz energijskih ili strukturnih promjena u atomima i molekulama tvari nakon njihovih međudjelovanja s elektromagnetskim zračenjem ili s drugim česticama. Uglavnom, radi se o detekciji, tumačenju i korištenju spektara koji su povezani s elektromagnetskim zračenjem pri čemu se mjeri intenzitet emitiranog, apsorbiranog ili raspršenog zračenja ovisno o valnoj duljini (frekvenciji). U strukturi atoma i molekula postoji više energijskih nivoa, a energija apsorbiranog ili emitiranog zračenja mora odgovarati razlici među tim razinama. Zračenje se emitira prelaskom s višeg na niži nivo, a apsorbira prelaskom s niže na višu razinu. Svaki skup energijskih razina karakteristika je određenog atoma, molekule i tvari. Stoga je tumačenjem spektara moguće dobiti saznanja o kemijskom sastavu i strukturi tvari, ali i promjenama u vibracijskim i rotacijskim energijama [14].

Postoje tri osnovna oblika spektra koji se razlikuju ovisno o tipu interakcija, a to su kontinuirani, linijski i vrpčasti. Kontinuirani spektar daju Sunce i zagrijane krutine, jer emitiraju elektromagnetsko zračenje svih valnih duljina. Dok pobuđeni atomi u plinovitoj fazi emitiraju zračenje samo međusobno strogo odvojenih pojedinačnih frekvencija, što daje linijski ili atomski spektar. Do pojave vrpčastog spektra dolazi tako da se dio zračenja pri prolasku kroz tvar apsorbira samo pri nekim valnim duljinama. To su uglavnom molekularni spektri. Apsorpcijom ultraljubičastog i vidljivog dijela elektromagnetskog zračenja nastaju apsorpcijski *elektronski spektri*, infracrvenog zračenja *vibracijski*, mikrovalnog *rotacijski*, radiovalnog *spektri elektronske paramagnetske rezonancije i nuklearne magnetske rezonancije* [14].

Spektrometrijske tehnike čine najveću i najvažniju skupinu tehnika u instrumentalnoj kemijskoj analizi. Prema principu na kojem se zasnivaju, spektroskopske tehnike, se mogu primjenjivati u laboratoriju, u industriji ili na terenu. [15]

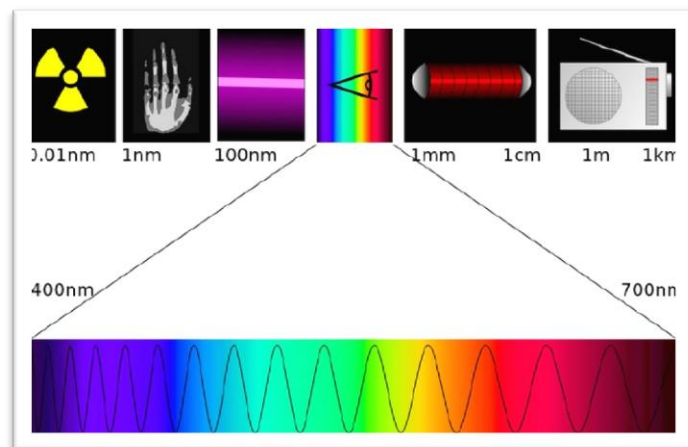
Spektrometrijske tehnike možemo podijeliti na atomske i molekulske (tablica 1).

Tablica 1. Podjela spektrometrije s obzirom na dobivenu informaciju i zračenje koje se mjeri nakon interakcije energije i uzorka [16]

Atomska spektrometrija	Tehnike mjerenja elektomagnetskog zračenja	Spektrometrija apsorpcije EMZ-a: atomska apsorpcijska spektrometrija (UV-VIS) Spektrometrija emisije EMZ-a: atomska fluorescentna spektrometrija rendgenskog zračenja; emisija UV i VIS zračenja
	Tehnike mjerenja zračenja elektrona	
	Tehnike mjerenja zračenja iona	Spektrometrija masa s ionizacijom u plazmi (ICP/MS)
Molekulska spektrometrija	Tehnike mjerenje elektomagnetskog zračenja (EMZ)	Spektrometrija apsorpcije i inducirane apsorpcije: molekulska apsorpcija u UV i VIS, IR spektrometrija, spektrometrija inducirane apsorpcije (NMR)
		Spektrometrija emisije: molekulska luminiscencija (fluorescencija)
		Spektrometrija raspršenja (Ramanova spektrometrija)
	Tehnike mjerenja zračenja iona	Spektrometrija masa
	Tehnike mjerenja toplinskog zračenja	

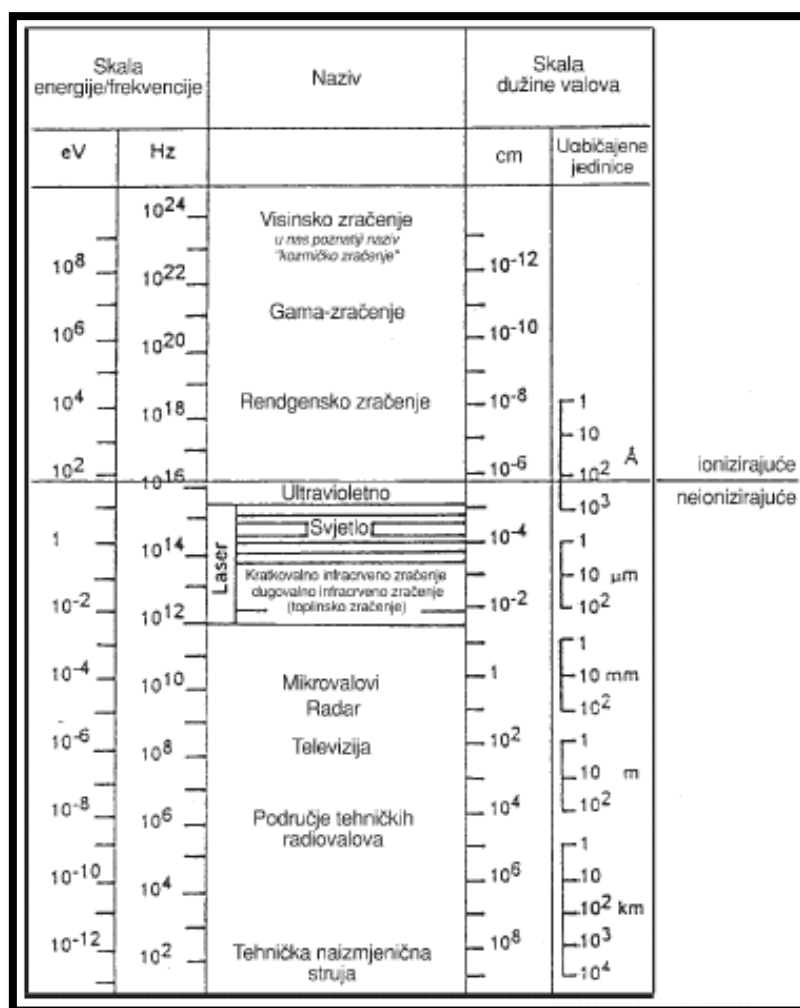
2.4. ELEKTROMAGNETSKI SPEKTAR

Elektromagnetsko zračenje (EMZ) je fizikalna pojava širenja električnih i magnetskih valova koji pokrivaju široko područje od radiovalnog područja, frekvencije oko 100 Hz, do visokoenergetskog γ -zračenja, frekvencije oko 10^{23} Hz (slika 2) [17,18].



Slika 2. Slikovit prikaz EMZ-a [19]

Elektromagnetski valovi ponašaju se slično neovisno o valnoj duljini. Razlika se očituje tek kad elektromagnetski val padne na neku tvar [20].



Slika 3. Elektromagnetski spektar [18]

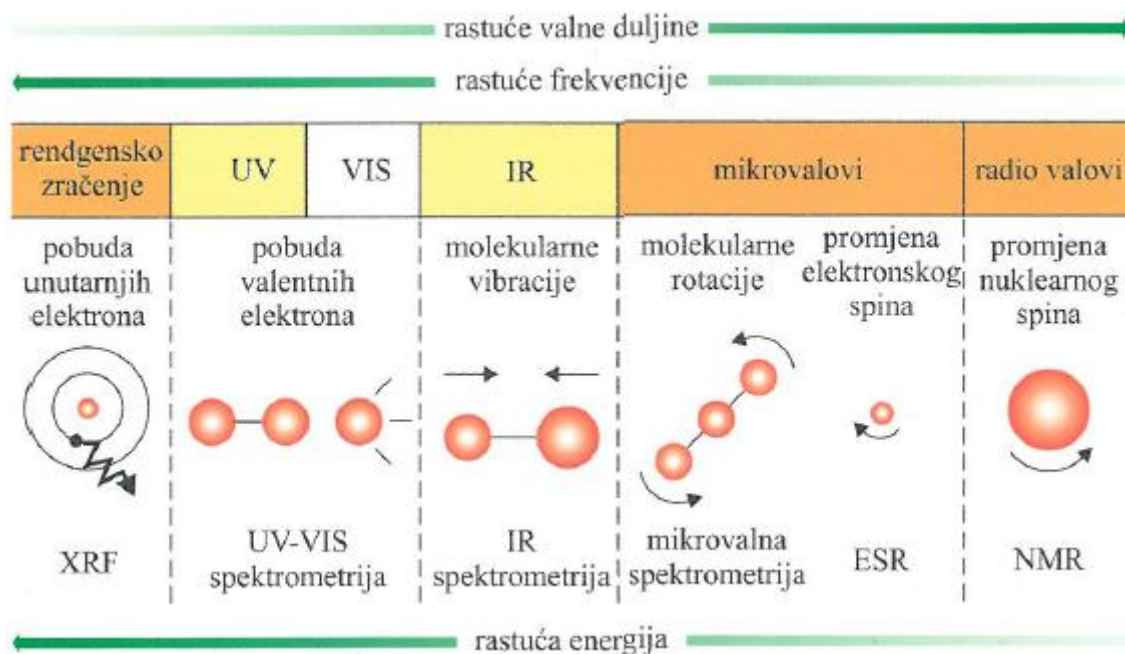
Elektromagnetski spektar se dijeli na ionizirajuće i neionizirajuće zračenje (slika 3). Ionizirajuće zrake, odnosno valovi visoke energije, poput rendgenskih i gama zraka, mogu iz ljuske atoma izbaciti elektrone i time ionizirati atom. Zrake manje energije, radiovalovi, mikrovalovi, zrake vidljive svjetlosti te ultraljubičaste i infracrvene zrake, ne mogu ionizirati atom i zato se zovu neionizirajuće zrake [18].

2.5. INTERAKCIJE ELEKTROMAGNETSKOG ZRAČENJA I TVARI

Ovisno o metodi, koje su navedene u tablici 1., uzorak će apsorbirati energiju i dati povratnu energetska informaciju u obliku elektromagnetskog zračenja, zračenja elektrona ili iona, toplinske energije ili pak trajne fizikalne deformacije. Iz ovog slijedi, da se može mjeriti

apsorpcija, emisija, raspršenje, omjer mase i naboja. Do interakcije, u atomu ili molekulama, dolazi na različitim mjestima što ovisi o energiji zračenja [21].

Kad zračenje dopiye do površine tvari, električni vektor elektromagnetskog zračenja stupa u interakciju s atomima i molekulama. Ukoliko je energija reda veličine rendgenskog zračenja pri interakciji s uzorkom doći će do pobude elektrona na unutarnjim ljuskama atoma, energije UV i VIS zračenja pobudit će valentne elektrone, IR zračenje dovest će do deformacije kovalentne veze u molekuli, mikrovalovi će uzrokovati rotacije molekule, dok će energija radiovalova izazvati promjene spina protona u jezgri (slika 4) [21]. Svaka spektrometrijska metoda mjeri određene energetske promjene do kojih dolazi kada se uzorak podvrgne zračenju.



Slika 4. Pobude pri apsorpciji elektromagnetskog zračenja [21]

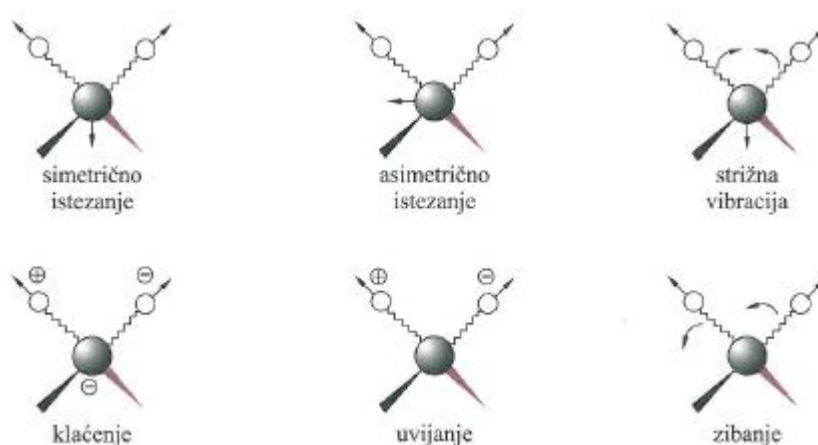
2.6. INFRACRVENA SPEKTROMETRIJA

Spektrometrija infracrvenog zračenja jedna je od značajnijih instrumentalnih tehnika za proučavanje građe molekula i stukture tvari, posebno u analizi organskih spojeva [22].

Infracrveno zračenje može nastati, na svim temperaturama višim od apsolutne nule, kao posljedica sraza čestica pri translacijskom gibanju, pri vibracijama kristalne rešetke

čvrstih tijela te pri vibracijama i rotacijama kemijski vezanih atoma i atomskih skupina u molekulama organskih tvari i plinova [22].

Pri apsorpciji elektromagnetskog zračenja u infracrvenom području moguće su molekulske deformacije istezanjem i savijanjem (slika 5). Duljina veze i kut između atoma u molekuli su promijenjivi, stoga atomi vibriraju oko prosječnog položaja. Deformacije istezanja mogu biti simetrične i asimetrične, dok su deformacije savijanja u ravnini ili izvan nje (klaćenje, zibanje, uvijanje) [21].



Slika 5. Primjeri vibracija istezanja i savijanja [21]

Apsorbiranjem infracrvenog zračenja molekulske vibracije se pobuđuju i molekule počinju jače titrati. Molekule mogu apsorbirati energiju ukoliko postoji promjena dipolnog momenta pri određenoj vibraciji. Svaka molekula ima karakteristične vibracije, koje ovise o čvrstoći veze i masama dijelova molekula koje vibriraju. Zbog te činjenice, infracrvena spektrometrija daje mogućnosti određivanja funkcionalnih skupina od kojih se sastoji molekula [23].

U svakom infracrvenom spektru razvijaju se dva područja: područje *skupinskih frekvencija* i *područje otiska prsta*. U područje skupinskih frekvencija pripadaju frekvencije apsorpcijske vrpce pojedinih funkcionalnih skupina, neovisno o okolini. Za razliku od područja otiska prsta, koje ovisi o okolini [21].

Infracrveno područje može se podijeliti na tri dijela (prikazno u tablici 2.). Apsorpcija u bliskom infracrvenom području korisna je za primjenu u kvantitativnim i kvalitativnim određivanjima uzoraka u industriji (udio vode, fenola..) i analizu plinovitih smjesa [24]. Iz područja srednjeg infracrvenog područja mogu se dobiti informacije o strukturi (identifikacija

funkcionalnih skupina), dok se apsorpcija u dalekom infracrvenom području primjenjuje za ispitivanje fizikalnih svojstava krutina, anorganskih i organometalnih spojeva, za kvalitativnu analizu sličnih spojeva, izomera i polimera te za studij rotacijskih spektara lakih plinova [25].

Tablica 2. Područje infracrvenog zračenja [24]

Područje	Valna duljina (λ), μm	Valni broj (ν), cm^{-1}	Frekvencija (ν), Hz
Blisko IR	0,78 – 2,5	12800 – 4000	$3,8 \times 10^{14}$ – $1,2 \times 10^{14}$
Srednje IR	2,5 – 500	4000 – 200	$1,2 \times 10^{14}$ – $6,0 \times 10^{14}$
Daleko IR	50 – 1000	200 – 10	$6,0 \times 10^{14}$ – $3,0 \times 10^{14}$

2.7. PROCESNE ANALITIČKE TEHNIKE I BLISKO INFRACRVENO PODRUČJE (NIR)

Procesne analitičke tehnike (PAT) primjenjuju se u mnogim fazama industrijskih procesa i uključuju praćenje, kontrolu i pravovremeno utvrđivanje procesnih odstupanja s ciljem osiguravanja kvalitete. PAT omogućuju identifikaciju parametara koji utječu na pojedini proces, praćenje procesa u realnom vremenu, dobivanje rezultata koji se mogu obraditi multivarijantnim metodama analize. Prema mjestu određivanja PAT analize se mogu podijeliti na: *off-line* (provođenje analize u dislociranom laboratoriju), *at-line* (provođenje analize u laboratoriju na mjestu proizvodnje), *on-line* (analiza uključuje uzorkovanje, analizu i vraćanje uzoraka u proces proizvodnje), *in-line* (analiza se odvija u realnom vremenu, omogućava mjerenje *in situ*, bez uzorkovanja). *In-line* analiza, za razliku od ostalih, omogućava praćenje fizikalnih i kemijskih procesa *in situ*, čime dolazi do manjeg izlaganja opasnim tvarima, snimanja u realnim uvjetima i manje mogućnosti kontaminacije i uništavanja uzorka. Regulatorne agencije sve više nameću korištenje analitičkih tehnika *in-line* za praćenje procesa u farmaceutskoj industriji kao tehnike izbora. U procesne analitičke *in-line* tehnike pripada i infracrvena spektrometrija u bliskom infracrvenom području [26].

NIR spektar obuhvaća područje elektromagnetskog spektra između vidljivog i infracrvenog dijela svjetlosti (730 – 2300 nm), gdje se pojavljuju vrpce viših tonova (harmonika) i kombinacijske vrpce. Kako su vrpce viših tonova i kombinirane vrpce mnogo slabije od osnovnih apsorpcijskih vrpca, NIR spektrometrija omogućuje analizu uzoraka od nekoliko milimetara debljine [27]. Koristi se za praćenje i kontrolu kemijskih i fizikalnih

procesa te brzu kvalitativnu i kvantitativnu analizu spojeva koji sudjeluju u procesu. NIR spektrometrija postoji u nekoliko izvedenica, ali najčešća je transmisijska *in-line* [28].

NIR spektrometrija ima brojne prednosti naspram tradicionalnih kemijskih metoda. To je fizikalna, nedestruktivna metoda koja ima visoku preciznost određivanja. Zahtijeva minimalnu ili gotovo nikakvu pripremu uzorka. Za razliku od tradicionalnih kemijskih analiza, NIR spektrometrija ne zahtijeva kemijske reagense te je samim time ekološki iznimno prihvatljiva. Nerijetko se njome može istovremeno odrediti više komponenti [29], a pogodna je i za *on-line* analize [30]. Također, metoda nudi mogućnost određivanja brojnih fizikalnih i kemijskih svojstava, poput: boje, gustoće, veličine zrnaca, udjela vode, koncentracije... [31]. NIR spektri imaju vrlo visok omjer signala i šuma koji iznosi 10000:1, a položaj i intenzitet vrpce može se vrlo točno odrediti, što je osobito važno za kvantitativnu analizu [31].

Glavni nedostaci NIR spektroskopije su ovisnost o vremenu, težak postupak izvođenja umjeravanja i izbor odgovarajućih skupova podataka [31]. Vrpce u NIR-spektrima su manje informativne, stoga je njihova obrada vrlo komplicirana i potrebno je koristiti multivarijatne metode analize podataka.

2.8. MULTIVARIJATNE METODE ANALIZE

Statistička obrada podataka može biti univarijatna, bivarijatna i multivarijatna. Multivarijatne metode analize koriste se za dobivanje informacija iz eksperimentalnih podataka pomoću statističkih postupaka. Za razliku od univarijatnih metoda koje uzimaju u obzir samo jednu varijablu, multivarijatnim metodama istovremeno se analiziraju podatci koji pripadaju različitim varijablama. Multivarijatna metoda analize podataka može biti kvalitativna ili kvantitativna [32, 33].

Za utvrđivanje egzaktnog kvantitativnog odnosa između količine sastojka i mjerenih varijabli potrebna je izrada umjernog modela. Umjerni model može biti linearan ili nelinearan. Najčešći nelinearni modeli su: analiza glavnih komponentata (eng. *principal component analysis*, PCA), višestruka linearna regresija (eng. *multiple linear regression*, MLR), faktorska analiza (eng. *factor analysis*, FA) i analiza najmanjih kvadrata (eng. *partial least square*, PLS).

Umjerni model daje nam matematički odnos između NIR signala i svojstva koje želimo pratiti. Tijekom izrade modela nerijetko je potrebno definirati vrijednosti određenih

parametara koji će nas dovesti do optimalne matematičke ovisnosti između ulaznih i izlaznih varijabli modela.

Jednom kada je pronađen optimalan matematički model, on može biti testiran na neograničenom broju podataka. Ovaj korak se naziva validacijom modela [34].

Umjerni model vrednuje se koristeći parametre poput: korijen srednje vrijednosti pogreške umjeravanja u unakrsnoj validaciji (eng. *root mean square error of calibration in cross validation, RMSECV*), odstupanje predviđenih vrijednosti (eng. *Residual predictive deviation, RPD*), koeficijent determinacije (eng. *determination coefficient, R²*) i korijen srednje vrijednosti pogreške predviđanja (eng. *root mean square error of prediction, RMSEP*) [35]. Jednadžbe za izračunavanje navedenih parametara su:

$$RMSECV = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{nc} (y_j - y_i)^2}{nc}} \quad (1)$$

$$RPD = \frac{std(Y)}{SEP} \quad (2)$$

$$SEP = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(y_j - y_{sr})^2}{n-1}} \quad (3)$$

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{nc} (y_j - y_i)^2}{np}} \quad (4)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - y_j)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - y_{sr})^2} \quad (5)$$

gdje y_i i y_j označavaju stvarnu, odnosno predviđenu vrijednost, nc i np označavaju broj uzoraka, y_{sr} označava srednju vrijednost, $std(Y)$ označava standardno odstupanje, Res označava razliku između stvarnih i predviđenih vrijednosti [36]

2.8.1. METODA NAJMANJIH KVADRATA (PLS)

Metoda je zasnovana na višestrukoj regresiji i analizi glavnih komponenta, čiji je cilj izdvojiti latentne faktore za proračun faktorske varijacije tijekom izrade modela. Prilikom odabira latentnih faktora važno je da prikazuju najbolji odnos proučavanog svojstva i mjerene

varijable. Opći cilj je koristiti faktore za predviđanje ponašanja modela u skupu podataka. [35]

Prema provedenim istraživanjima PLS metoda može se opisati kao metoda koja se temelji na glavnim komponentama matrica nezavisnih (X) i zavisnih (Y) varijabli. [38] Stoga, model najmanjih kvadrata možemo prikazati:

$$X = TP^T + E \quad (6)$$

$$Y = UQ^T + F \quad (7)$$

gdje je X matrica dimenzija $n \times m$ i raščlanjuje se na matricu skorova (eng. *Scores matrix*) T dimenzija $n \times l$, matricu faktorskih opterećenja P veličine $m \times l$ i matricu pogreške E. Y je matrica $n \times x$ i raščlanjuje se na matricu skorova U ($n \times l$), matricu faktorskih opterećenja Q ($p \times l$) i matricu pogreške F [39]. PLS se može smatrati regresijskim oblikom PCA koji linearnim multivarijantnim modelom povezuje podatke smještene u dvije matrice, X i Y. Matrica X, sadrži varijable (primjerice valne duljine) i objekte (primjerice spektre), dok matrica Y, daje informacije o traženom svojstvu, primjerice veličini čestica ili koncentraciji. Svrha PLS analize je opisati odnos između objekata u x-prostoru i njihovog položaja u odgovarajućem y-prostoru uz minimalna odstupanja [38, 39].

2.8.2. PROVJERA IZABRANOG MODELA

Nakon provedbe statističke analize potrebno je provjeriti hoće li numerički rezultati kvantificiranja između zavisnih i nezavisnih varijabli biti prihvatljivi za opis skupa podataka. Provjera se može odraditi regresijskom analizom, provjerom nasumice raspoređenih reziduala, primjenom podataka koji se nisu koristili za izradu modela.

Prikladnost modela može se provjeriti korištenjem regresijskih parametara poput: koeficijenta korelacije, R, koji govori o grupiranju podatak oko regresijskog pravca (što je vrijednost koeficijente bliže 1, rezultati slijede linearan odnos); koeficijenta determinacije, R^2 , koji govori o postotku varijacije koja se može objasniti linearnim odnosom između zavisne i nezavisne varijable.

Procjena prikladnosti modela može se provjeriti korištenje intervala pouzdanosti. Naime, ako interval pouzdanosti sadrži 0, tada postoji linearan odnos između zavisne i nezavisne varijable [37].

2.9. REFERENTNE METODE ZA ODREĐIVANJE DEBLJINE OVOJNICE TABLETA

Neke metode, poput NIR i Ramanove spektroskopije, su neizravne metode za određivanje debljine film ovojnice na tabletama. Referentna metoda je neophodna za izradu umjernog modela koji povezuje spektar s debljinom film ovojnice. U literaturi se spominje puno različitih referentnih metoda, a sve one imaju svoje prednosti i nedostatke. Najjednostavnija mogućnost je da se stavi otopina za oblaganje ili suspenzija na analitičku vagu i izmjeri gubitak težine tijekom postupka oblaganja. Uz poznavanje sredstva za oblaganje i početne mase jezgre teoretski se može izračunati masa film ovojnice oko jezgre tablete. Pogreške u rezultatima mogu se javiti zbog gubitka sredstava za oblaganje koja se mogu zadržati unutar same opreme prilikom oblaganja ili sušenja. Masa ovojnice tablete može se izračunati vaganjem jezgre tablete prije i nakon procesa oblaganja. Budući da sve tablete nemaju identičnu masu potrebno je nasumično odabrati veći broj tableta za mjerenje. Dobivena srednja masa je rezultat koji se može uzeti kao primjer da tablete prikazuju usku raspodjelu mase. Povećanje mase, koje uzrokuje dodavanje same obloge, mora biti veće od razlike u masi tableta. U samom početku postupka oblaganja izračun može biti neprecizan. Abrzivno trošenje tableta, također, tijekom postupka oblaganja može dovesti do netočne vrijednosti. Debljine ovojnice mogu se izračunati kada su gustoća komponenata za oblaganje i geometrija tablete poznate. Izravno mjerenje debljine filma je moguće procjenom dimenzija jednog tabletnog oblika, a to se može učiniti pomoću mikrometarskog mjerača u slučaju tableta. Ovom metodom moguće je razlikovanje debljine filma tablete i ostalog sastava. Potrebno je izmjeriti nekoliko tableta da bi se dobila pouzdana srednja vrijednost.

Još jedan od načina određivanja debljine film ovojnice je procjena debljine ovojnice prerezanih tableta pomoću svjetlosnog ili pretražnog elektronskog mikroskopa (SEM). Ova metoda pruža mogućnost da se uvide varijacije u debljini ovojnice unutar same tablete. Problemi mogu nastati tijekom rezanja tablete jer neki tabletni oblici mogu biti krhki ili mekani. [40]

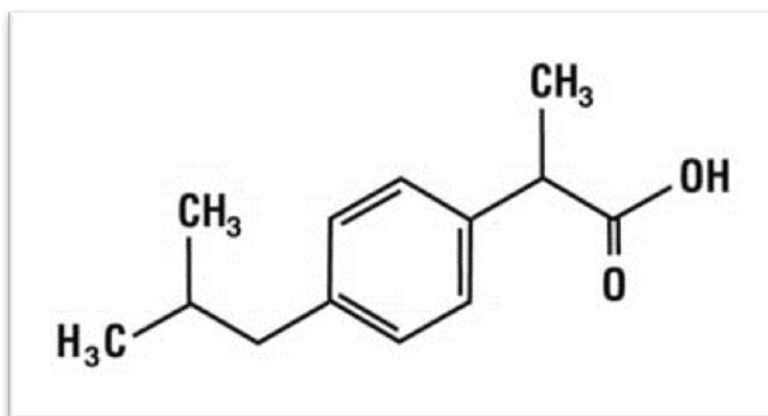
3.EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. UZORCI

U ovom eksperimentalnom radu korišteni su uzorci tableta Neofen od 200 mg te Ibuprofen 400 mg, 600 mg i 800 mg. Neofen je komercijalno ime dok je kao i kod Ibuprofen tableta aktivna tvar ibuprofen. Ibuprofen tablete pripadaju skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova i antireumatika koji ublažavaju bolove.

3.2. FIZIKALNO KEMIJSKA SVOJSTVA IBUPROFEN TABLETA

Ibuprofen je po IUPAC nomenklaturi klasificiran kao (RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil] propanska kiselina (slika 6).



Slika 6. Strukturna formula ibuprofena [41]

Neofen 200 mg tableta sadržava 200 mg aktivne tvari – ibuprofena te pomoćne tvari preželatinirani škrob, laktozu monohidrat, mikrokristaličnu celulozu, boju Eurolake carmoisine (E122) i titan dioksid (E171). [42]

Ibuprofen 400 mg i 600 mg tableta sadrži 400 mg, odnosno 600 mg ibuprofena. U tabletnoj jezgri se nalaze prethodno gelirani škrob, laktoza hidrat, povidon, mikrokristalična celuloza, karmeloza natrij, talk, silicijev dioksid, koloidni bezvodni natrijev stearat. U tabletnoj ovojnici nalaze se talk, makrogel 6000, titanijev dioksid (E171) kao boja, hipromeloza poliakrilat [43].

Jedna filmom obložena **Ibuprofen 800 mg tableta** sadrži 800 mg aktivne tvari dok ostatak tablete čine pomoćne tvari. Jezgra tablete: povidon; karmeloza natrij, umrežena; celuloza, mikrokristalična; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; talk; magnezijev stearat.

Film-ovojnica: talk; makrogel 6000; titanijev dioksid (E171); hipromeloza; poliakrilat, 30-postotna raspršina. [44]

3.3. INSTRUMENTI

Za vaganje uzoraka korištena je analitička vaga Sartorius CPA225D-OEC Data Weighing Systems, Inc., Elk Grove, IL, SAD (slika 7).



Slika 7. Analitička vaga Sartorius CPA225D – OEC [45]

Za određivanje promjera i debljine tableta korišteno je pomično mjerilo Mitutoyo (slika 8.).



Slika 8. Pomično mjerilo Mitutoyo [46]

Spektri uzoraka su snimljeni spektrometrom Multiple Purpose Analyser MPA 122000 (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Njemačka (slika 9)).



Slika 9. NIR spektrometar MPA 122000

3.4. METODE RADA

Prije samog snimanja spektara uzoraka, tablete je bilo potrebno vagati kako bi im se odredila masa (m_1) te im izmjeriti debljinu (d_1) i promjer (r_1), dok je kod Ibuprofen 800 mg tableta mjerena širina (h_1) i duljina tableta (l_1). Postoje dva načina snimanja spektara, a to su transmisijski i refleksijski. Optički parametri kod refleksije su spektralno područje između $3600 - 12500 \text{ cm}^{-1}$ skenirano rezolucijom od 8 cm^{-1} te su korištena 64 skena kod mjerenja spektra za svaki uzorak. Kod postupka transmisije korišteno je spektralno područje između $5800 - 12500 \text{ cm}^{-1}$, skenirano rezolucijom 16 cm^{-1} te su korištena 64 skena. Pozadinski spektar je snimljen svaki puta nakon promjene načina skeniranja. Nakon što su snimljeni spektri obloženih uzoraka, tablete su oguljene, te je ponovljen postupak vaganja (m_2), mjerenja debljine (d_2), širina (h_2) i promjera (r_2) te snimanja spektara.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. IZRADA MODELA

Cilj istraživanja bio je pronaći matematički model po kojem bi se mogla odrediti debljina film ovojnice tableta koje kao aktivnu tvar sadrže ibuprofen, u ovom diplomskom radu to su Ibuprofen i Neofen tablete. Razlog je taj da bi se na ovaj način olakšalo određivanje debljine filma ovojnice time što ne bi bilo potrebno koristiti neke primarne metode poput guljenja tableta, određivanje masenog udjela ili vaganje tableta prije i nakon nanošenja film ovojnice. Primarni način zamijenio bi se NIR spektrometrijom, što je ekonomičnije, brže i jednostavnije.

Prilikom izrade modela kao primarna metoda korišteno je guljenje tableta skalperom. Prije i nakon guljenja, tablete su vagane te su vidljive razlike u masama u rasponu od 15-20 mg, što je unutar granica industrijskog nanošenja ovojnice na jezgru tablete (15 mg). Za ovo istraživanje korišteno je ukupno 150 uzoraka tableta (50 uzoraka Neofen 200 mg tableta, 50 uzoraka Ibuprofen 400 mg tableta, 30 uzoraka Ibuprofen 600 mg tableta i 20 uzoraka Ibuprofen 800 mg tableta). Kao ulazne varijable korišteni su apsorpcijski spektri, a kao izlazne varijable, pri izradi modela, korištena je razlika debljine tableta prije i nakon skidanja ovojnice ($\Delta/2$, mm) što predstavlja debljinu film ovojnice. U tablicama 3 do 6 prikazani su dobiveni rezultati.

Tablica 3. Odvage tableta, debljina i promjer tablete Neofen 200 mg

Broj uzorka	m_1 , mg	m_2 , mg	d_1 , mm	d_2 , mm	r_1 , mm	r_2 , mm	$\Delta/2$, mm
1	361,78	352,59	4,70	4,67	10,62	10,55	0,015
2	359,28	349,19	4,66	4,60	10,61	10,55	0,030
3	352,04	341,69	4,62	4,57	10,61	10,56	0,025
4	361,00	350,02	4,67	4,61	10,62	10,56	0,030
5	359,93	351,14	4,65	4,62	10,59	10,56	0,015
6	359,55	350,50	4,67	4,61	10,59	10,56	0,030
7	358,73	349,62	4,65	4,59	10,62	10,56	0,030
8	356,61	345,49	4,65	4,59	10,62	10,57	0,030
9	353,60	343,69	4,61	4,58	10,60	10,57	0,015
10	358,00	348,97	4,67	4,59	10,62	10,56	0,040
11	361,20	351,51	4,73	4,66	10,66	10,61	0,035

12	355,92	350,10	4,69	4,60	10,64	10,60	0,045
13	360,58	352,86	4,72	4,67	10,67	10,61	0,025
14	358,50	347,40	4,69	4,66	10,64	10,60	0,015
15	365,32	350,50	4,75	4,66	10,66	10,59	0,045
16	359,79	352,08	4,72	4,64	10,56	10,61	0,040
17	362,12	352,22	4,75	4,67	10,63	10,59	0,040
18	361,71	351,41	4,72	4,67	10,63	10,60	0,025
19	359,16	348,41	4,72	4,65	10,67	10,61	0,035
20	359,44	349,04	4,70	4,68	10,65	10,61	0,010
21	360,26	349,98	4,67	4,63	10,59	10,56	0,020
22	360,81	347,43	4,67	4,63	10,62	10,55	0,020
23	361,44	346,72	4,66	4,65	10,60	10,57	0,005
24	358,38	348,37	4,66	4,61	10,60	10,56	0,025
25	361,02	347,94	4,69	4,63	10,59	10,55	0,030
26	362,65	344,36	4,69	4,62	10,61	10,56	0,035
27	363,03	350,50	4,70	4,66	10,61	10,56	0,020
28	366,15	345,68	4,71	4,66	10,61	10,55	0,025
29	358,65	350,26	4,67	4,62	10,61	10,55	0,025
30	356,38	350,28	4,65	4,60	10,61	10,55	0,025
31	362,77	352,06	4,68	4,66	10,65	10,60	0,010
32	363,36	350,64	4,69	4,66	10,65	10,59	0,015
33	358,02	344,85	4,69	4,63	10,63	10,59	0,030
34	359,20	346,57	4,67	4,64	10,64	10,65	0,015
35	357,78	345,57	4,67	4,60	10,65	10,58	0,035
36	359,45	345,39	4,67	4,58	10,68	10,61	0,045
37	358,97	347,66	4,69	4,65	10,65	10,61	0,020
38	356,85	344,80	4,68	4,65	10,64	10,59	0,015
39	358,37	346,50	4,66	4,63	10,64	10,60	0,015
40	355,59	344,66	4,64	4,63	10,64	10,60	0,005
41	360,82	349,81	4,70	4,69	10,61	10,57	0,020
42	358,41	343,23	4,72	4,66	10,62	10,61	0,005
43	358,91	347,99	4,71	4,65	10,62	10,57	0,025
44	360,59	346,75	4,68	4,67	10,62	10,56	0,030
45	358,45	349,75	4,70	4,64	10,61	10,55	0,025
46	357,41	348,54	4,72	4,65	10,62	10,56	0,030
47	360,33	350,54	4,73	4,70	10,61	10,56	0,025
48	357,37	351,39	4,68	4,62	10,62	10,56	0,030
49	361,37	346,26	4,74	4,68	10,62	10,57	0,025
50	362,47	348,15	4,73	4,67	10,61	10,56	0,025

Tablica 4. Odvage tableta, debljina i promjer tablete Ibuprofen 400 mg

Broj uzorka	m_1 , mg	m_2 , mg	d_1 , mm	d_2 , mm	r_1 , mm	r_2 , mm	$\Delta/2$, mm
1	715,89	700,99	6,85	6,77	13,16	13,13	0,015
2	714,88	697,70	6,88	6,79	13,18	13,12	0,030
3	710,37	698,03	6,85	6,77	13,14	13,12	0,025
4	715,21	701,99	6,86	6,83	113,15	13,09	0,030
5	710,47	698,10	6,82	6,80	13,14	13,10	0,015
6	715,26	697,61	6,87	6,78	13,15	13,11	0,030
7	719,18	697,08	6,85	6,78	13,16	13,11	0,030
8	717,35	699,49	6,86	6,82	13,16	13,11	0,030
9	711,17	696,04	6,82	6,75	13,14	13,09	0,015
10	716,14	697,25	6,88	6,79	13,15	13,12	0,040
11	723,34	698,64	6,86	6,77	13,17	13,14	0,015
12	721,06	698,71	6,86	6,79	13,17	13,13	0,020
13	716,90	701,13	6,86	6,81	13,13	13,12	0,005
14	722,18	697,52	6,88	6,77	13,19	13,13	0,030
15	720,24	698,31	6,85	6,78	13,14	13,12	0,010
16	715,24	693,27	6,88	6,80	13,15	13,09	0,030
17	720,03	699,01	6,84	6,81	13,15	13,11	0,020
18	720,42	694,29	6,90	6,79	13,18	13,12	0,030
19	719,81	694,87	6,90	6,79	13,15	13,10	0,025
20	721,93	697,07	6,88	6,75	13,18	13,12	0,030
21	716,93	689,21	6,97	6,81	13,17	13,11	0,030
22	718,06	694,05	6,92	6,80	13,18	13,09	0,045
23	720,55	696,18	6,92	6,87	13,17	13,11	0,030
24	723,17	699,71	6,96	6,86	13,17	13,07	0,050
25	723,13	696,00	6,94	6,91	13,18	13,09	0,045
26	722,57	697,57	6,98	6,88	13,18	13,10	0,040
27	718,89	688,34	6,97	6,84	13,20	13,12	0,040
28	719,86	695,32	6,97	6,84	13,17	13,11	0,030
29	718,03	691,10	6,93	6,87	13,16	13,13	0,015
30	721,52	696,17	6,93	6,85	13,16	13,12	0,020
31	723,22	705,79	6,87	6,80	13,17	13,10	0,035
32	710,50	688,88	6,84	6,78	13,16	13,14	0,030
33	718,70	698,04	6,87	6,83	13,18	13,13	0,020
34	712,90	690,89	6,87	6,73	13,18	13,13	0,070
35	716,79	695,17	6,86	6,84	13,19	13,14	0,010
36	715,99	696,98	6,88	6,79	13,16	13,13	0,045
37	715,87	691,47	6,86	6,75	13,19	13,13	0,055
38	721,69	697,49	6,81	6,79	13,19	13,11	0,015
39	710,26	689,12	6,86	6,73	13,17	13,09	0,035
40	714,16	686,93	6,84	6,77	13,20	13,13	0,035
41	710,62	689,33	7,04	6,92	13,21	13,13	0,060
42	711,64	688,03	7,04	6,97	13,19	13,07	0,035
43	713,63	689,29	7,00	6,87	13,17	13,13	0,015
44	721,66	697,21	6,99	6,89	13,19	13,13	0,050

45	718,28	689,19	7,00	6,86	13,19	13,13	0,020
46	716,46	691,12	7,03	6,97	13,18	13,11	0,030
47	714,80	690,30	6,99	6,97	13,18	13,13	0,010
48	727,63	701,54	7,02	6,96	13,16	13,11	0,030
49	717,98	688,23	7,04	6,96	13,19	13,11	0,040
50	714,16	687,24	7,03	6,96	13,18	13,13	0,035

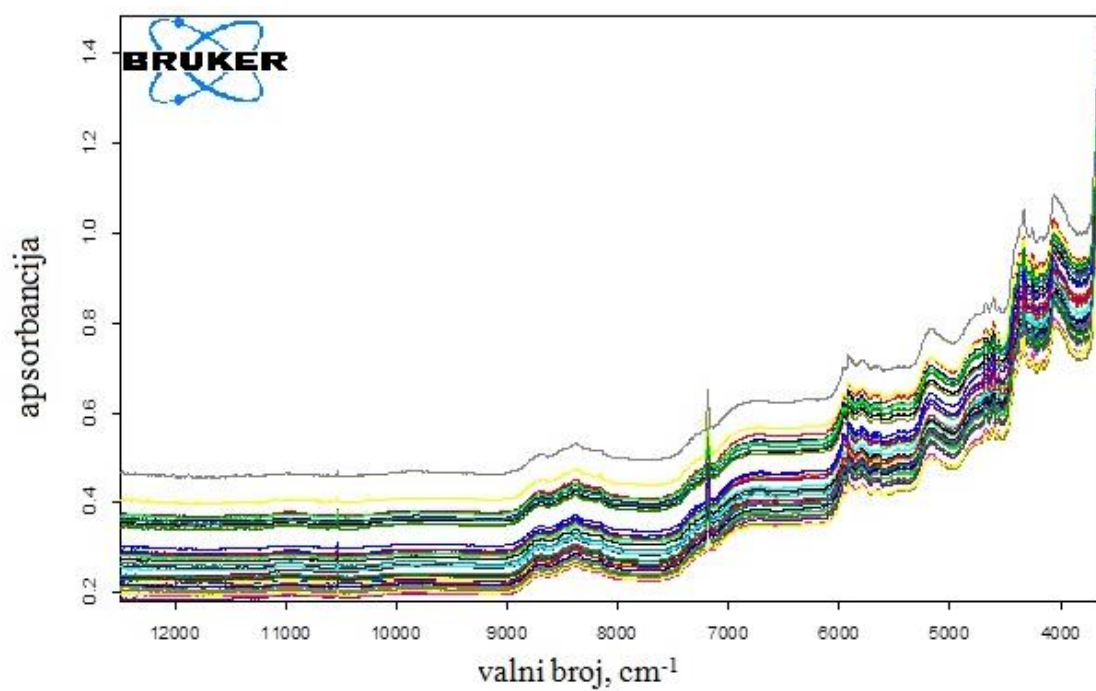
Tablica 5: Odvage tableta, debljina i promjer tablete Ibuprofen 600 mg

Broj uzorka	m_1 , mg	m_2 , mg	d_1 , mm	d_2 , mm	r_1 , mm	r_2 , mm	$\Delta/2$, mm
1	769,66	731,43	7,24	7,15	13,11	13,07	0,045
2	763,27	735,07	7,03	7,02	13,12	13,01	0,005
3	779,54	745,04	7,04	6,94	13,09	13,04	0,050
4	770,88	736,09	7,06	7,04	13,10	13,07	0,010
5	765,03	725,43	7,16	6,99	13,11	13,09	0,009
6	770,91	741,48	7,21	7,09	13,09	13,03	0,060
7	763,83	727,66	6,98	6,94	13,10	13,06	0,020
8	757,60	726,88	7,19	7,09	13,08	13,06	0,050
9	759,86	727,73	7,01	6,92	13,07	13,02	0,045
10	759,77	729,61	6,93	6,90	13,10	12,98	0,015
11	768,42	735,63	7,19	6,92	13,14	12,98	0,135
12	762,53	739,19	7,18	7,00	13,13	12,96	0,090
13	759,22	738,18	7,14	6,97	13,13	12,98	0,085
14	766,06	740,90	7,17	6,96	13,13	13,02	0,105
15	779,64	739,23	7,16	6,97	13,16	12,93	0,095
16	767,56	748,97	7,26	7,05	13,16	13,03	0,105
17	766,08	742,08	7,24	7,03	13,14	12,95	0,105
18	785,04	758,63	7,24	7,04	13,16	12,92	0,100
19	767,67	737,54	7,14	6,96	13,13	12,95	0,090
20	773,16	749,11	7,19	7,04	13,13	12,98	0,075
21	773,86	753,52	7,24	7,19	13,16	13,12	0,025
22	773,18	751,39	7,22	7,19	13,21	13,09	0,015
23	770,29	756,17	7,21	7,19	13,16	13,16	0,010
24	772,26	744,37	7,24	7,18	13,16	13,13	0,030
25	769,76	747,12	7,22	7,12	13,17	13,13	0,050
26	764,78	741,14	7,21	7,12	13,18	13,13	0,045
27	768,93	742,35	7,21	7,14	13,18	13,09	0,035
28	770,80	747,28	7,24	7,18	13,15	13,10	0,030
29	767,24	741,94	7,20	7,15	13,18	13,12	0,025
30	779,42	735,45	7,25	7,19	13,18	13,13	0,030

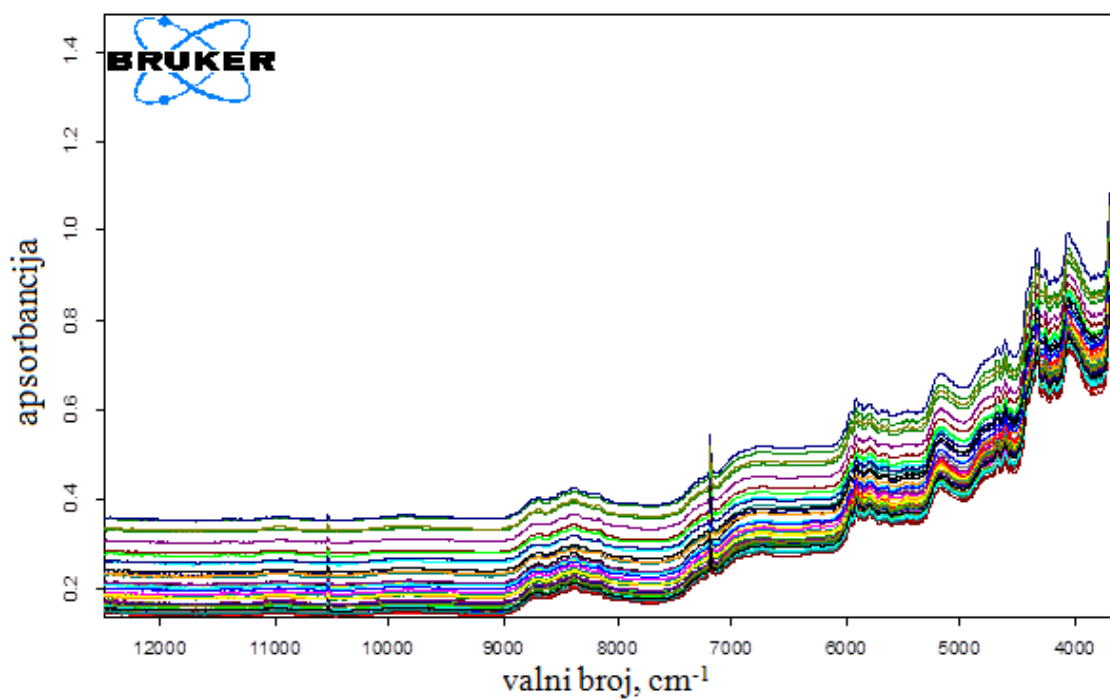
Tablica 6. Odvage tableta, debljina i promjer tablete Ibuprofen 800 mg

Broj uzorka	m_1 , mg	m_2 , mg	d_1 , mm	d_2 , mm	l_1 , mm	l_2 , mm	h_1 , mm	h_2 , mm	$\Delta/2$, mm
1	1132,22	1096,02	8,17	7,98	20,15	19,93	9,63	9,41	0,095
2	1126,42	1094,09	8,14	7,97	20,14	19,94	9,61	9,40	0,085
3	1137,48	1099,09	8,17	7,98	20,14	19,93	9,63	9,40	0,095
4	1131,60	1093,91	8,19	8,02	20,16	19,95	9,63	9,42	0,085
5	1121,33	1090,34	8,14	7,97	20,12	19,94	9,62	9,44	0,085
6	1137,00	1097,91	8,20	8,02	20,14	19,91	9,64	9,42	0,090
7	1122,72	1090,12	8,10	7,94	20,13	19,91	9,59	9,41	0,080
8	1127,72	1088,74	8,12	7,89	20,13	19,93	9,63	9,42	0,065
9	1122,79	1088,50	8,18	8,02	20,12	19,95	9,62	9,43	0,080
10	1124,52	1092,53	8,17	8,00	20,13	19,94	9,61	9,43	0,085
11	1128,78	1092,20	8,31	8,24	20,15	20,09	9,64	9,56	0,035
12	1124,24	1090,08	8,12	8,05	20,15	20,07	9,64	9,58	0,035
13	1134,18	1100,64	8,23	8,15	20,16	20,08	9,62	9,55	0,040
14	1117,38	1085,62	8,09	8,02	20,16	20,08	9,63	9,46	0,035
15	1134,4	1092,80	8,34	8,29	20,16	20,09	9,63	9,49	0,025
16	1109,62	1079,68	8,07	8,03	20,12	20,07	9,63	9,45	0,020
17	1126,43	1096,10	8,14	8,10	20,14	20,08	9,60	9,53	0,020
18	1130,78	1088,31	8,27	8,19	20,14	20,07	9,64	9,54	0,035
19	1132,97	1100,02	8,25	8,20	20,13	20,08	9,63	9,55	0,025
20	1140,25	1092,07	8,35	8,25	20,15	20,08	9,62	9,57	0,050

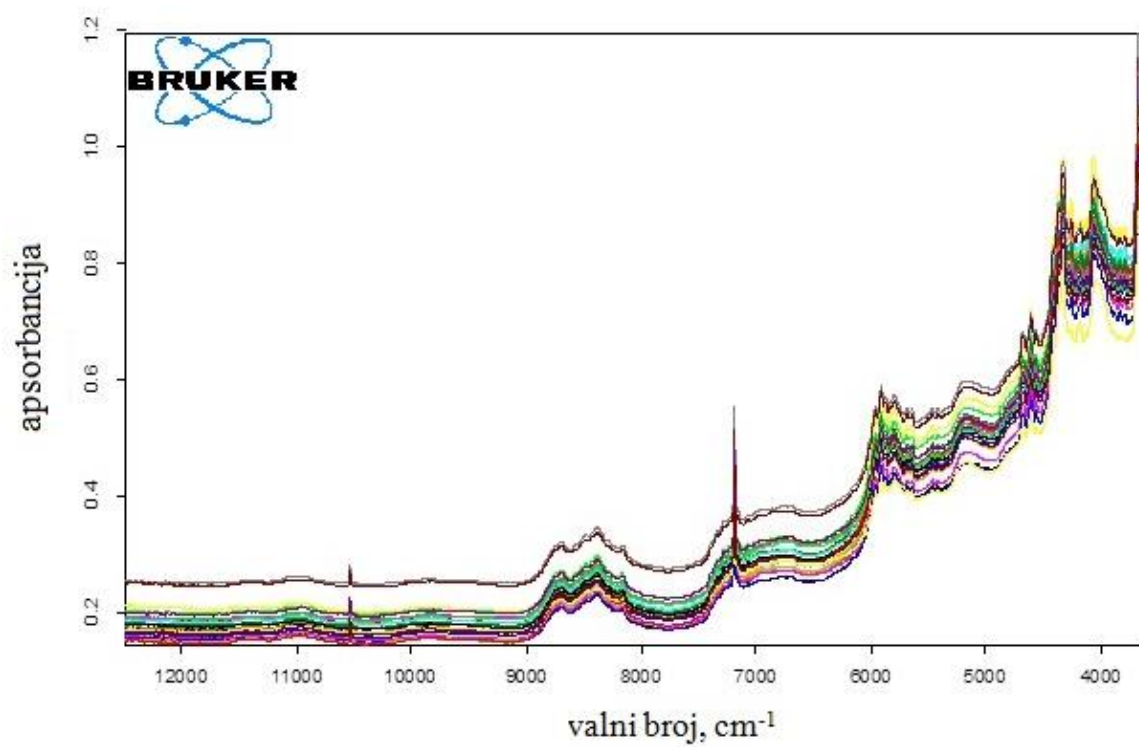
Svih 150 uzoraka snimljeno je NIR spektrometrom u istim uvjetima. Dobiveni spektri prikazani na slikama 10, 11, 12, 13, korišteni su za izradu modela.



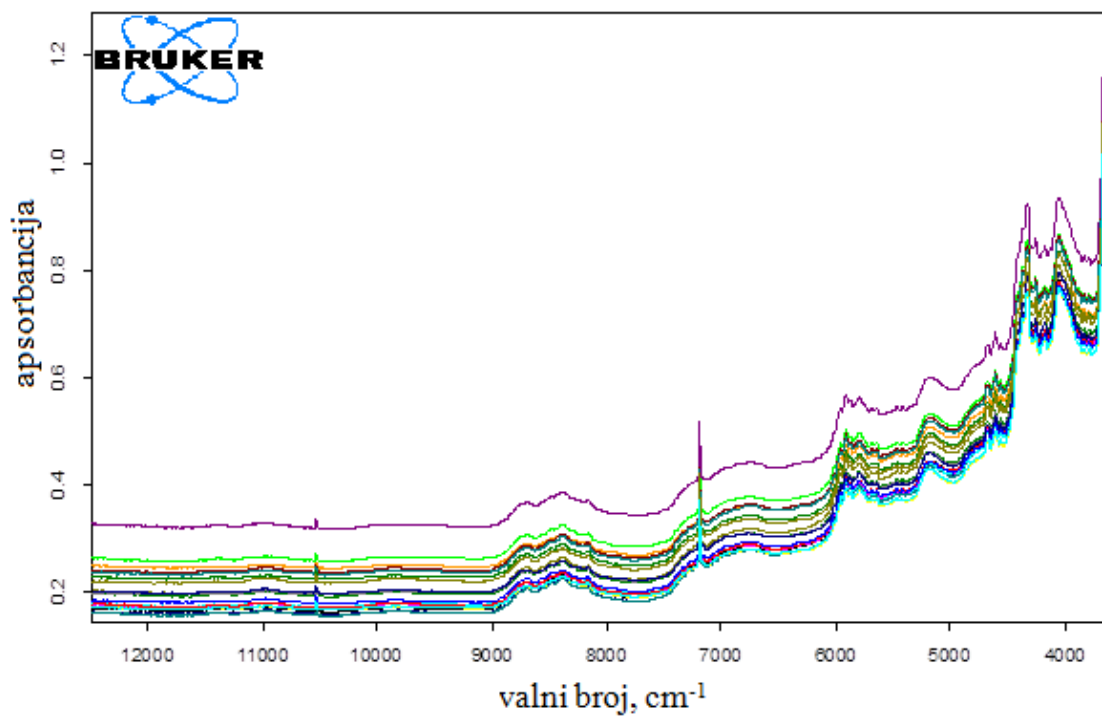
Slika 10. NIR spektri za Neofen 200 mg tablete



Slika 11. NIR spektri za Ibuprofen 400 mg tablete



Slika 12. NIR spektri za Ibuprofen 600 mg tablete



Slika 13. NIR spektri za Ibuprofen 800 mg tablete

Model za određivanje debljine ovojnice tableta izrađen je korištenjem metode Quant 2 u programskom paketu OPUS (Bruker Optik GmbH). Svrha Quant-a je kvantitativna analiza višekomponentnih uzoraka. NIR spektre Quant koristi za izračunavanje umjerne funkcije koja kasnije služi kao model za analizu nepoznatih uzoraka. U ovom diplomskom radu korištena je kvantitativna multivarijatna metoda analize, dok je za statističku obradu NIR *in-line* spektara korištena metoda najmanjih kvadrata. Međutim, model je potrebno provjeriti radi pouzdanosti predviđanja podataka (validacija). Postoje dvije vrste validacije, unakrsna i validacija testnim skupom podataka. Za obradu podataka korištena je validacija s testnim skupom podataka. Pri ovom načinu validacije koriste se dva nezavisna skupa podataka, jedan za izradu modela, a drugi, testni skup, za validaciju, tj. provjeru modela [47]. Na temelju dobivenih spektara potrebno je selektirati podatke za izradu modela i provjeru modela. Od ukupno 150 snimljenih uzoraka, za validaciju je korišteno 69 uzoraka. U skupu za izradu modela mora biti oko 2/3 podataka dok u skupu za testiranje modela 1/3, što znači da je 45 uzoraka korišteno kao skup za izradu modela, a 24 uzoraka za testiranje modela. U tablicama 7. i 8. prikazana su dva skupa podataka.

Tablica 7. Uzorci za izradu modela

Naziv uzorka	Debljina film ovojnice tablete, mm
Ibuprofen 400 mg (1)	0,040
Ibuprofen 400 mg (2)	0,045
Ibuprofen 400 mg (9)	0,045
Ibuprofen 400 mg (10)	0,045
Ibuprofen 400 mg (31)	0,035
Ibuprofen 400 mg (41)	0,035
Neofen 200 mg (45)	0,020
Neofen 200 mg (49)	0,030
Neofen 200 mg (53)	0,025
Neofen 200 mg (63)	0,025
Neofen 200 mg (64)	0,035
Neofen 200 mg (68)	0,045
Neofen 200 mg (69)	0,045
Neofen 200 mg (71)	0,040
Neofen 200 mg (72)	0,040

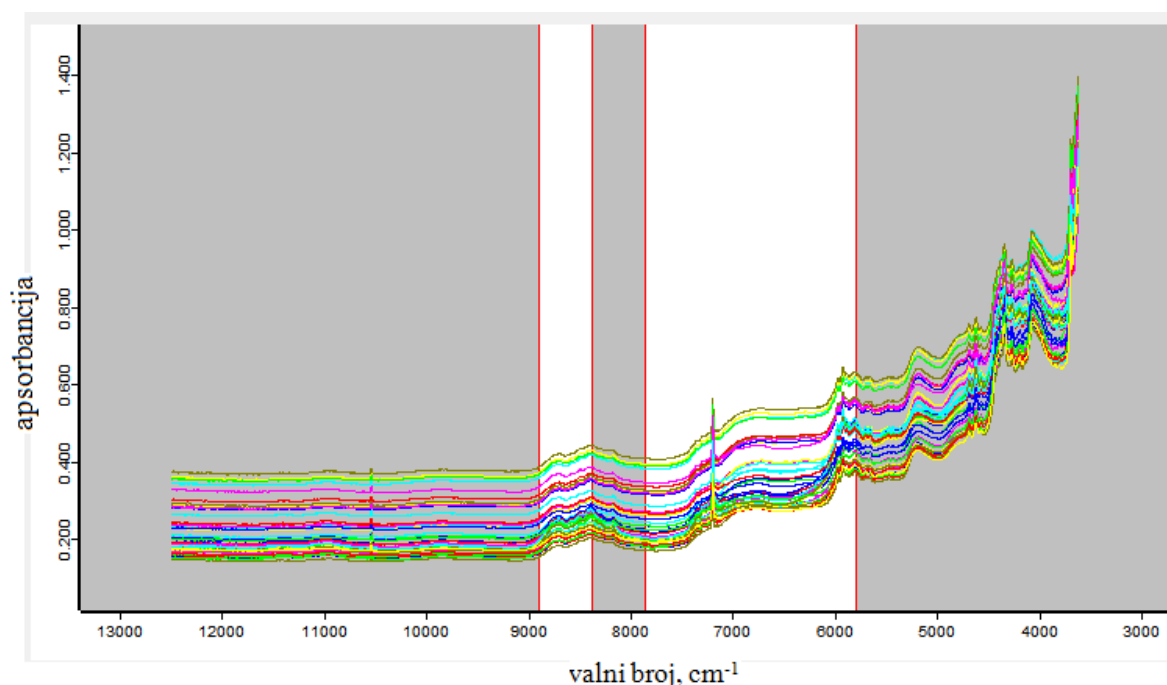
Neofen 200 mg (74)	0,035
Neofen 200 mg (78)	0,010
Neofen 200 mg (79)	0,030
Neofen 200 mg (80)	0,005
Neofen 200 mg (87)	0,015
Neofen 200 mg (89)	0,020
Neofen 200 mg (90)	0,015
Neofen 400 mg (98)	0,020
Ibuprofen 600 mg (115)	0,085
Ibuprofen 600 mg (116)	0,095
Ibuprofen 600 mg (117)	0,105
Ibuprofen 600 mg (119)	0,010
Ibuprofen 600 mg (122)	0,015
Ibuprofen 600 mg (123)	0,010
Ibuprofen 600 mg (124)	0,030
Ibuprofen 600 mg (128)	0,045
Ibuprofen 600 mg (135)	0,030
Ibuprofen 800 mg	0,095
Ibuprofen 800 mg (136)	0,085
Ibuprofen 800 mg (137)	0,095
Ibuprofen 800 mg (139)	0,080
Ibuprofen 800 mg (141)	0,040
Ibuprofen 800 mg (146)	0,035
Ibuprofen 800 mg (147)	0,020
Ibuprofen 800 mg (149)	0,020
Ibuprofen 800 mg (150)	0,035
Ibuprofen 800 mg (151)	0,030
Ibuprofen 800 mg (152)	0,025
Ibuprofen 800 mg (153)	0,005

Tablica 8. Uzorci za provjeru modela

Naziv uzorka	Debljina film ovojnice tablete, mm
Ibuprofen 400 mg (8)	0,035
Ibuprofen 400 mg (12)	0,035
Ibuprofen 400 mg (15)	0,035
Ibuprofen 400 mg (16)	0,040
Ibuprofen 400 mg (29)	0,030
Ibuprofen 400 mg (39)	0,035
Neofen 200 mg (52)	0,030
Neofen 200 mg (54)	0,030
Neofen 200 mg (57)	0,030
Neofen 200 mg (58)	0,030
Neofen 200 mg (62)	0,040
Neofen 200 mg (65)	0,025
Neofen 200 mg (77)	0,030
Neofen 200 mg (81)	0,030
Neofen 200 mg (84)	0,015
Neofen 200 mg (86)	0,015
Neofen 200 mg (91)	0,015
Neofen 400 mg (101)	0,040
Neofen 400 mg (102)	0,035
Ibuprofen 600 mg (118)	0,105
Ibuprofen 600 mg (120)	0,090
Ibuprofen 800 mg (126)	0,085
Ibuprofen 800 mg (130)	0,080
Ibuprofen 800 mg (131)	0,085

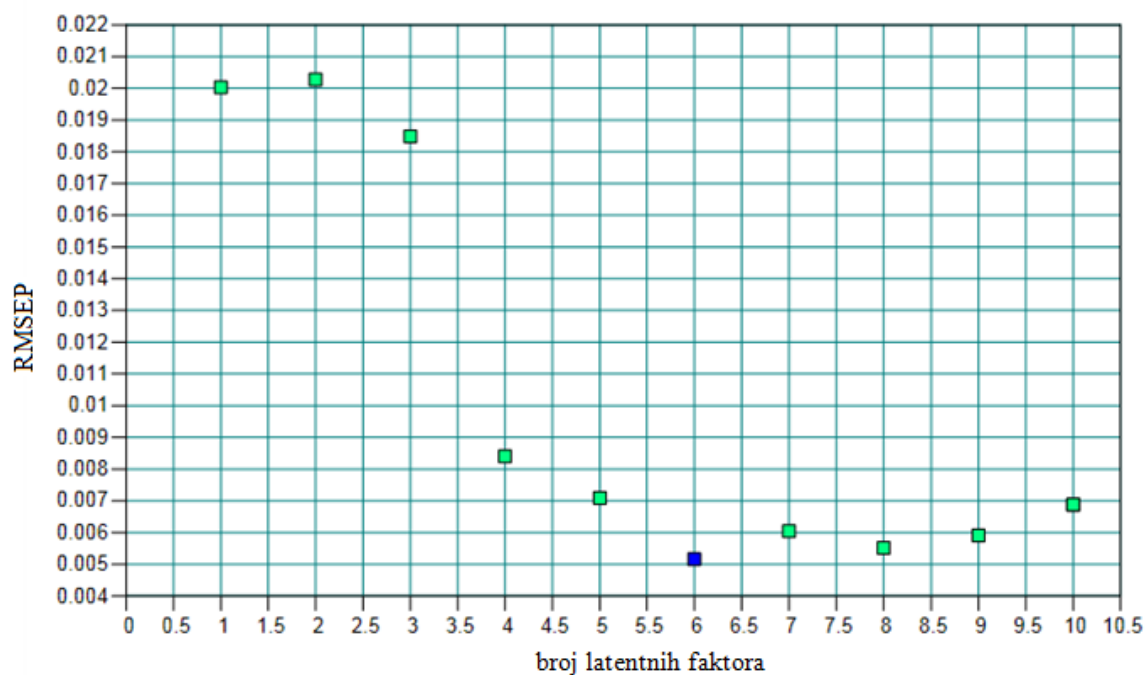
Programski paket OPUS zahtijeva da svi uzorci s podjednakom debljinom ovojnice imaju podudarajuće spektre. Stoga, ukoliko postoje znatne varijacije u spektrima s istom debljinom ovojnice, Quant 2 provodi predobradu podataka ne bi li ujednačio spektre. U kvantitativnim analizama pretpostavlja se da je debljina sloja kroz koji prolazi zračenje jednaka u svim mjerenjima. Manjak ponovljivosti prilikom pripreme uzorka nerijetko dovodi do razlika u debljinama sloja.

Utjecaj razlike u debljinama sloja moguće je minimalizirati normaliziranjem spektara. Svrha ovakve predobrade podataka je osigurati dobru korelaciju između spektralnih podataka i izlazne varijable, u našem slučaju debljinu ovojnice tableta. Stoga je potrebno pronaći i određeni dio spektra koji reprezentativno odgovara vrijednostima debljina ovojnica tableta [48]. Za izradu modela za određivanje debljine ovojnice tableta korištena je PLS metoda. PLS je regresijski model koji, uglavnom, koristi cijeli frekvencijski spektar. Međutim, šumovi ili dodatne komponente u uzorcima mogu uzrokovati da ih PLS model interpretira kao i ostale željene komponente, što dovodi do degradacije modela. Iz tog razloga, potrebno je ograničiti frekvencijski spektar (slika 14).



Slika 14. Djelovi spektra korišteni za izradu kalibracijskog modela (označeni bijelo)

Predobrada podataka važan je korak u izradi modela. Kako bi se osigurala reprezentativnost, potrebno je uzeti nekoliko spektara uzoraka od umjernog skupa. Budući da NIR spektri od korištenih uzoraka nisu identični nužno je koristiti predobradu podataka. Između ponuđenih metoda predobrade podataka, izabrana je druga derivacija. Za potrebe PLS metode potrebno je odrediti broj latentnih faktora. Broj latentnih faktora može se odrediti provođenjem ispitivanja validacijskog seta na uzorcima za izradu modela te računanjem *RMSEP* pogreške. Minimalna pogreška uočena je kada se koristi 6 latentnih faktora, kao što i sam program preporučuje (slika 15.).



Slika 15. Graf ovisnosti *RMSEP* pogreške o latentnim faktorima

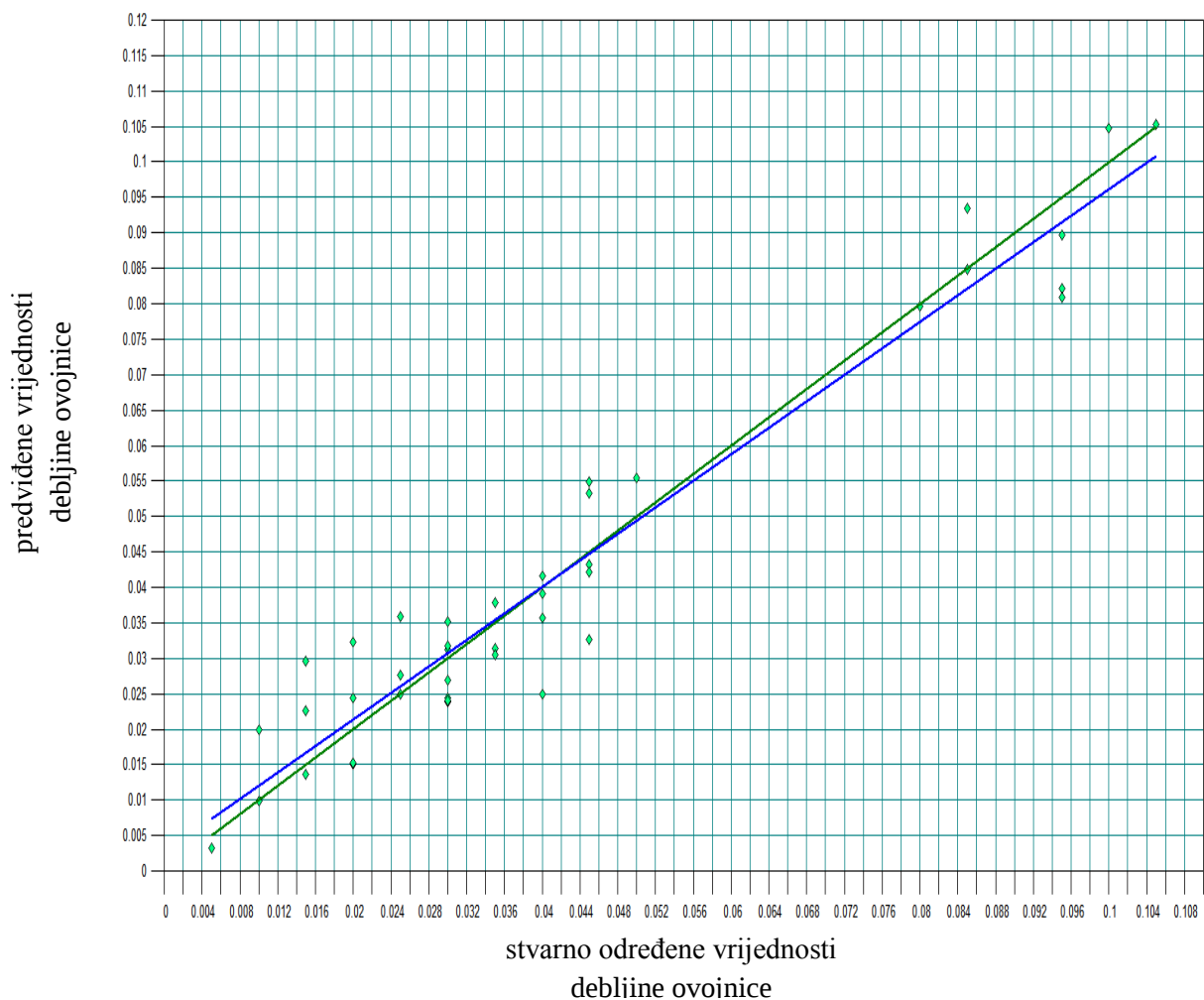
U tablici 9. prikazani su uzorci korišteni za izradu modela, s vrijednostima stvarno dobivene debljine ovojnice tableta i vrijednostima koje je predvidio sam model.

Tablica 9. Razlika između stvarno određenih (d_1) i predviđenih debljina (d_2) ovojnice uzoraka koji su korišteni za izradu modela

Naziv uzorka	d_1 , mm	d_2 , mm	Δ , mm
Ibuprofen 400 mg (1)	0,040	0,0416	-0,0016
Ibuprofen 400 mg (2)	0,045	0,0428	0,0022
Ibuprofen 400 mg (9)	0,045	0,0416	0,0034
Ibuprofen 400 mg (10)	0,045	0,0536	-0,0086
Ibuprofen 400 mg (31)	0,035	0,0295	0,0055
Ibuprofen 400 mg (40)	0,035	0,0280	0,0069
Neofen 200 mg (41)	0,020	0,0167	0,0033
Neofen 200 mg (45)	0,030	0,0291	0,0009
Neofen 200 mg (49)	0,025	0,0396	-0,0146
Neofen 200 mg (53)	0,025	0,0269	-0,0019
Neofen 200 mg (63)	0,035	0,0316	0,0034
Neofen 200 mg (67)	0,045	0,0529	-0,0079

Neofen 200 mg (68)	0,040	0,0362	0,0038
Neofen 200 mg (69)	0,040	0,0245	0,0155
Neofen 200 mg (71)	0,035	0,0374	-0,0024
Neofen 200 mg (72)	0,010	0,0102	-0,0002
Neofen 200 mg (74)	0,030	0,0284	0,0016
Neofen 200 mg (76)	0,005	0,0018	0,0032
Neofen 200 mg (79)	0,015	0,0280	-0,0130
Neofen 200 mg (80)	0,030	0,0231	0,0069
Neofen 200 mg (87)	0,035	0,0504	-0,0154
Neofen 200 mg (89)	0,020	0,0223	-0,0023
Neofen 200 mg (90)	0,015	0,0102	0,0048
Neofen 400 mg (98)	0,030	0,0313	-0,0013
Ibuprofen 600 mg (115)	0,085	0,0839	0,0010
Ibuprofen 600 mg (116)	0,095	0,0892	0,0058
Ibuprofen 600 mg (117)	0,105	0,1053	-0,0003
Ibuprofen 600 mg (119)	0,100	0,1015	-0,0015
Ibuprofen 600 mg (122)	0,095	0,0812	0,0138
Ibuprofen 600 mg (123)	0,085	0,0934	-0,0084
Ibuprofen 600 mg (124)	0,095	0,0811	0,0139
Ibuprofen 800 mg (128)	0,080	0,0803	-0,0003
Ibuprofen 800 mg (135)	0,015	0,0259	-0,0109
Ibuprofen 800 mg (136)	0,010	0,0239	-0,0139
Ibuprofen 800 mg (137)	0,030	0,0243	0,0057
Ibuprofen 800 mg (139)	0,045	0,0325	0,0125
Ibuprofen 800 mg (141)	0,030	0,0309	-0,0008
Ibuprofen 800 mg (146)	0,040	0,038	0,0019
Ibuprofen 800 mg (147)	0,035	0,0324	0,0026
Ibuprofen 800 mg (149)	0,020	0,0327	-0,0126
Ibuprofen 800 mg (150)	0,020	0,0150	0,0049
Ibuprofen 800 mg (151)	0,035	0,0371	-0,0021
Ibuprofen 800 mg (152)	0,025	0,0273	-0,0023
Ibuprofen 800 mg (153)	0,050	0,0541	-0,0041

Jedan od načina provjere pouzdanosti modela je izračunavanje *RMSEP*, tj. korijena srednje vrijednosti pogreške. Unatoč činjenici da se za *RMSEP* očekuju što manje vrijednosti koje označavaju kvalitetu modela, teško je tvrditi da li je neka vrijednost zadovoljavajuća ili ne. Prvo se treba osvrnuti na problematiku koja se analizira. Naime, ukoliko je *RMSEP* vrijednost modela dobivena na skupu za izradu modela znatno manja od *RMSEP* vrijednosti skupa za testiranje, velika je vjerojatnost da je razvijeni model „pretreniran“, tj. da je u stanju opisati ne samo stvarnu funkcionalnu ovisnost zavisne o nezavisnoj varijabli već čak i slučajne varijacije u sustavu. Takav model znatno je kompleksniji od stvarne ovisnosti, te samim time nije pogodan za predviđanje i generira velike pogreške. U obrnutom pak slučaju, kada je *RMSEP* vrijednost na skupu za testiranje bila znatno manja od *RMSEP* vrijednosti skupa za izradu modela, vrlo je izgledno da je počinjena pogreška u izboru podataka koji čine skup za testiranje, odnosno da skup za testiranje nije reprezentativan. Za ovaj slučaj *RMSEP* za izradu modela iznosi 0,00804, dok za provjeru modela iznosi 0,00516. Slijedi da je razlika 0,0029 te da bi izbor podataka za testiranje trebalo proširiti, odnosno uzeti veći raspon vrijednosti debljina ovojnice tableta za provjeru umjernog modela.



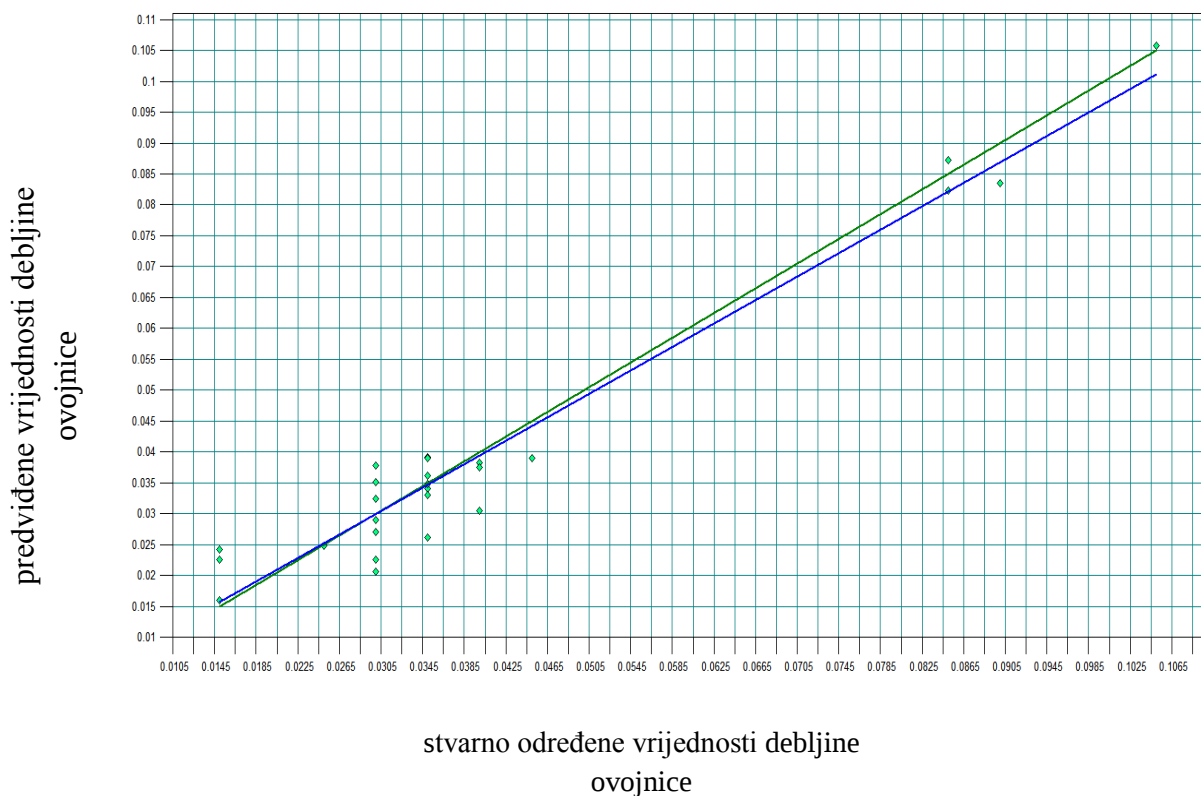
Slika 15. Graf ovisnosti stvarnih i predviđenih vrijednosti debljina ovojnice tableta korištenih za izradu modela

Osim što je moguće, iz slike 15 dobiti vrijednosti za $RMSEP$, također se može zaključiti da stvarno dobivene vrijednosti, prikazane zelenom linijom odstupaju od regresijskog pravca prikazanog plavom linijom. Također, iz grafa prikazanog na slici 15, statističkom obradom može se dobiti vrijednost RPD, odnosno odstupanje od predviđenih vrijednosti. Za ovaj slučaj dobivena RPD vrijednost iznosi 3,53. RPD vrijednost za prihvatljive modele mora biti veća od 3.

U tablici 10 prikazani su rezultati, za testiranje modela, stvarno dobivene vrijednosti debljine ovojnice (d_1) i one vrijednosti koje je predvidio program (d_2) te razlika između tih vrijednosti (Δ).

Tablica 10. Razlika stvarno određenih i predviđenih debljinama ovojnice kod uzoraka koji su korišteni za testiranje modela

Naziv uzorka	d_1 , mm	d_2 , mm	Δ , mm
Ibuprofen 400 mg (8)	0,035	0,0348	0,0002
Ibuprofen 400 mg (12)	0,035	0,0371	-0,0021
Ibuprofen 400 mg (15)	0,035	0,0391	-0,0041
Ibuprofen 400 mg (16)	0,040	0,0371	0,0029
Ibuprofen 400 mg (29)	0,030	0,0193	0,0107
Ibuprofen 400 mg (39)	0,035	0,0369	-0,0019
Neofen 200 mg (52)	0,030	0,0254	0,0046
Neofen 200 mg (54)	0,030	0,0307	-0,0006
Neofen 200 mg (57)	0,030	0,0393	-0,0093
Neofen 200 mg (58)	0,030	0,0355	-0,0055
Neofen 200 mg (62)	0,040	0,0333	0,0067
Neofen 200 mg (65)	0,025	0,0242	0,0008
Neofen 200 mg (77)	0,030	0,0321	-0,0021
Neofen 200 mg (81)	0,030	0,0249	0,0051
Neofen 200 mg (84)	0,015	0,0149	5,56E-005
Neofen 200 mg (86)	0,015	0,0221	-0,0071
Neofen 200 mg (91)	0,015	0,0234	-0,0084
Neofen 400 mg (101)	0,040	0,0338	0,0062
Neofen 400 mg (102)	0,035	0,0324	0,0026
Ibuprofen 600 mg (118)	0,105	0,1047	0,0003
Ibuprofen 600 mg (120)	0,090	0,0835	0,0065
Ibuprofen 800 mg (126)	0,085	0,0880	-0,0030
Ibuprofen 800 mg (130)	0,080	0,0877	-0,0078
Ibuprofen 800 mg (131)	0,085	0,0837	0,0013

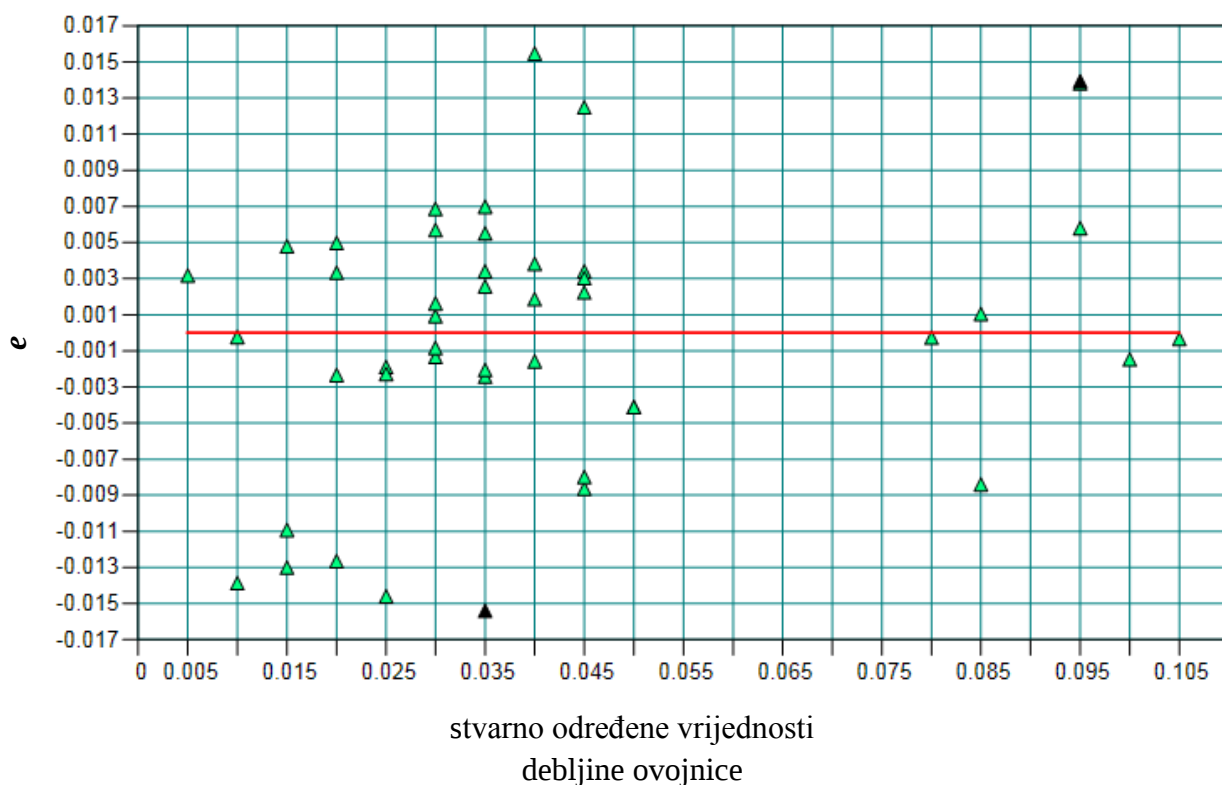


Slika 16. Graf ovisnosti stvarnih i predviđenih vrijednosti debljina ovojnice tableta korištenih za provjeru modela

Isto kao i na slici 15, tako i na slici 16, vidi se nepoklapanje plave i zelene linije. Plava linije je regresijska linija dok zelena linija pokazuje vrijednosti koje je predvidio program. Uz to što je skup za provjeru modela nedovoljno reprezentativan, razlog nepoklapanja ovih dviju linija je i sam izbor primarne metode. Kako guljenjem tableta skalperom zasigurno nije u potpunosti skinuta samo ovojnica već i mali dio jezgre tablete, moguće pogreške pripisuju se istom. Iako RPD vrijednost iznosi 4,87 što pak pokazuje da je ovaj model prihvatljiv.

Idealan slučaj podrazumijeva ovisnost definiranu pravcem nagiba 1, koji prolazi kroz ishodište. Također, koeficijent determinacije (R^2) i koeficijent korelacije (R) trebali bi iznositi 1. Za konkretan slučaj, provedena regresijska analiza dala je $R^2=95,78$, nagib 0,95 i odsječak 0,0006. Koeficijent korelacije ukazuje na činjenicu da se 95,78% varijacije predviđenih vrijednosti debljine ovojnice može pripisati varijacijama stvarno određenih debljina ovojnice tableta. Također, dobivenom vrijednosti odsjeka može se smatrati da regresijski pravac prolazi kroz ishodište. Iz ovog dalje slijedi da u PLS modelu ne postoji apsolutna sustavna pogreška. Slično kao i kod koeficijenta korelacije, nagib pravca je isto blizu 1, što pokazuje odsustvo proporcionalne sustavne pogreške.

Odstupanja, odnosno raspršenje podataka oko regresijskog pravca može se najbolje vidjeti na slici 17 na kojoj je prikazan graf *reziduala*, tj. grafički prikaz ovisnosti odstupanja predviđenih od stvarnih vrijednosti debljina ovojnice tableta, e , s povećanjem stvarno određenih debljina ovojnice tableta. Za idealne rezultate uzorci bi trebali biti grupirani oko crvene linije.



Slika 17. Prikaz odstupanja stvarnih vrijednosti debljine ovojnice od predviđenih

5. ZAKLJUČCI

U ovom diplomskom radu prikazan je još jedan od načina primjene NIR spektroskopije koja pruža brzo i učinkovito mjerenje uzoraka. Izrada umjernog modela nešto je složeniji proces jer zahtijeva određeno vrijeme i predznanje statističke obrade podataka. Unatoč uloženom trudu, rezultati su tek zadovoljavajući i model bi trebao proći još jednu provjeru.

NIR spektri Ibuprofen tableta poslužili su kao ulazna veličina, dok je debljina film ovojnice bila izlazna veličina. Izabrano je 45 uzoraka Ibuprofen tableta za izradu, a 24 uzoraka za testiranje modela.

- Iz dobivenih spektara određene su sljedeće vrijednosti: *RMSEP* (za umjeravanje 0,00804, za validaciju 0,00516), R^2 (za umjeravanje 91,98, za validaciju 95,78), *RPD* (za umjeravanje 3,53, za validaciju 4,87).
- Odstupanje predviđenih vrijednosti, *RPD*, pokazuje da je model usvojiv, odnosno ove vrijedosti ukazuju da bi se trebalo osvrnuti na izbor primarne metode, ali i na izbor skupova podataka za umjeravanje i validaciju.
- Izbor primarne metode, guljenje ovojnice tableta skalperom, zasigurno je prouzročilo pogreške u dobivanju konačnih rezultata.

6. LITERATURA

- [1] <http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=6282>, 13.6.2015
- [2] B. Matijević, M. Blažić, Primjena spektroskopskih tehnika i kemometrijskih metoda u tehnologiji mlijeka, **58** (2) (2008) 151-169.
- [3] S. Glavanović, Primjena NIR spektroskopije u farmaceutskoj industriji, PowerPoint prezentacija, Belupo d.d.
- [4] M. Römer, J. Heinämäki, C. Strachan, N. Sandler, J. Yliruusi, Process Analytical Technology: Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy, Vol.9., 2008. 1047-1053
- [5] <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html>, 29.5.2015
- [6] <http://www.gljz.hr/Default.aspx?sifraStranica=376>, 29.5.2015.
- [7] F. Guth, D. Kriha, Pomoćne tvari i njihove sposobnosti, Pregled tehničke literature i dokumentacije, **63** (2014) 463-465.
- [8] S. Faschio-Bartol, Glasilo Belupo, **139** (2010.) 32-35.
- [9] <http://lijecnickivjesnik.hlz.hr/attachments/article/58/NESTEROIDNI%20PROTUUPALNI%20LIJEKOVI.pdf>, 27.5.2015.
- [10] <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/9792/Nesteroidni-antireumatici-lijekovi-koje-olako-uzimamo.html>, 27.5.2015
- [11] <http://www.ordinacija.hr/zdravlje/preventiva/bol-se-moze-uspjesno-suzbiti/>, 27.5.2015.
- [12] file:///C:/Users/Ivana/Downloads/Ibuprofen_film-tablete-400mg-600mg-U.pdf, 27.5.2015
- [13] <http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=11296> 27.5.2015.
- [14] <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=57380> 25.5.2015.
- [15] D. Maljković, Spektrometrija, Tehnička enciklopedija, sv. 12. Leksiokografski zavod „Miroslav Krleža“, Zagreb, str. 150-178.

- [16] M. Kaštelan-Macan, Kemijska analiza u sustavu kvalitete, Školska knjiga-Zagreb, 2003., str. 37-66.
- [17] <http://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=spektar+elektromagnetskog+zra%C4%8Denj> A, 26.5. 2015.
- [18] http://web.zpr.fer.hr/ergonomija/2004/librenjak/uvod_em.htm, 26.5.2015.
- [19] http://www.phy.pmf.unizg.hr/~dandroic/nastava/diplome/drad_gorna_matonickin.pdf, 26.5.2015.
- [20] <http://www.scribd.com/doc/220123502/Infracrveno-zra%C4%8Denje#scribd>, 26.5.2015.
- [21] A.J.M. Horvat, Tehnike i metode kemijske analize okoliša u: Analitika okoliša (ur. M. Kaštelan-Macan i M. Petrović), Hinus i Fakultet kemijskog inženjstva i tehnologije, Zagreb, 2013., str. 175-181.
- [22] <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=27417>, 27.5.2015.
- [23] <http://hr.wikipedia.org/wiki/Spektroskopija>, 23.5.2015.
- [24] http://www.pmf.unsa.ba/hemija/files/Katedra%20za%20organsku%20hemiju%20i%20bi%20ohemiju/Predmeti%20KOHBI/I_ciklus/III_godina/Organska%20analiza/Predavanja/OA%209%20Infracrvena%20spektroskopija.pdf, 23.5.2015.
- [25] D. Maljković, Spektrometrija, Tehnička enciklopedija, sv. 12. Leksikografski zavod „Miroslav Krleža“, Zagreb, 1992., str. 150-178.
- [26] T. Jednačak, P. Novak, Procesne analitičke tehnike temeljene na vibracijskoj spektroskopiji *in-line* i primjena u industriji, Zavod za analitičku kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, **62**, (2013) 71-78.
- [27] H. Büning-Pfaue, Analysis of water in food by near infrared spectroscopy, Food Chemistry, **82** (2003) 107-115.
- [28] Th. Rohe, W. Becker, A. Krey, H. Nägele, S. Kölle, N. Eisenreich, Journal of Near Infrared Spectroscopy, **6** (1998) 325–332.
- [29] Y. Roggo, P. Chaluz, L. Maurer, C. Lema-Martinez, A. Edmond, N. Jent, Scient direct: A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies, **44** (2007.), 683-700

- [30] J. Luypaert, D. L. Massart, Y. Vander Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis, *Talanta*, **72** (2007) 865-883.
- [31] M. Iwamoto, S. Kawano, Advantages and disadvantages of NIR applications for the food industry. U: Making light work: advances in near infrared spectroscopy (ur. I. Murray i I. A. Cowe), VCH, Weinheim, 1992, str. 367-375.
- [32] D.L.Massart, B.G.M. Vandeginste, L.M.C. Buydens, S.de Jong, P.J.Lewi i J.Smeyers-Verbeke, *Handbook of chemometrics and qualimetrics*, Elsevier, Amsterdam, 1997, 379-381
- [33] T.Jednaček, Razvoj metodologije vibracijske spektroskopije in line za praćenje kemijskih reakcija i kristalizacije biološki aktivnih molekula, Prirodoslovno matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2013.
- [34] R.De Maesschalk, F.Estienne, J.Verdu Andres, A.Candolfi, V.Centner, F.Despaigne, D.Jouan-Rimbaud, B.Walczak, D.L.Massart, S.De Jong, O.E.De Noord, C.Puel, B.M.G.Vandeginste, *Internet J. Chem.* **2**, (1999), 19
- [35] H.Grohgan, M.Fonteyne, E.Skibsted, T.Falck, B.Palmqvist, J.Rantanen, Role of excipients in the quantification of water in lyophilised mixture using NIR spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **49**, (2009), 901-907
- [36] Q. Zhang, Q. Li, G. Zhang, Rapid Determination of Leaf Water Content Using VIS/NIR Spectroscopy Analysis with Wavelength Selection, *Spectroscopy: An International Journal*, **27**, (2012), 93-105
- [37] <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/> 4.6.2015.
- [38] P.Gilladi, B.Kowalski, Partial Least Square Regression: A tutorial, *Analytica Chimica Acta*, **185**, (1986), 1-17
- [39] M. Tennhaus, V. Esposito Vileti, J.M. Chatelenic, C. Lauro, PLS path modeling, *Computational Statistics data analysis*, **48**, (2005), 159-205
- [40] K.Knop, P.Kleinebudde, PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications, **457**, (2013), 527-536
- [41]<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b0dc5e0a-5d9b-48e2-f38a-129b76efc6ed&type=display>, 8.6.2015.
- [42]“Upute o lijeku“, Neofen 200 mg-filmom obložene tablete; Belupo, lijekovi i kozmetika d.d. Koprivnica
- [43]“Upute o lijeku“, Ibuprofen-filmom obložene tablete 400 mg i 600 mg; Belupo, lijekovi i kozmetika d.d. Koprivnica

[44] "Upute o lijeku", Ibuprofen-filmom obložene tablete, 800 mg; Belupo, lijekovi i kozmetika d.d. Koprivnica

[45]<https://certifiedscale.com/product/sartorius-cpa225d-semi-micro-analytical-balance-40100220-g-x-1010100-%C2%B5>, 8.6.2015.

[46] <http://www.trgostal-lubenjak.hr/strojevi.php?s=alati&grupa=31>, 8.6.2015

[49] Bruker, Opus Spectroscopy Software, user manual, version 6

[48] <http://files.nocnt.ru/hardware/science/senterra/opus65-doc-en/quant.pdf>, 5.6.2015

7. POPIS SIMBOLA

EMZ - elektromagnetsko zračenje

UV - ultraljubičasti dio spektra

VIS - vidljivi dio spektra

IR – infracrveno zračenje

NIR – infracrveno zračenje u blisko infracrvenom području

PAT – procesne analitičke tehnike

PCA – analiza glavnih komponenata

MLR – višestruka linearna regresija

FA – faktorska analiza

PLS – analiza najmanjih kvadrata

RMSECV – korijen srednje vrijednosti pogreške umjeravanja u unakrsnoj validaciji

RPD – odstupanje predviđenih vrijednosti

R^2 – koeficijent determinacije

RMSEP – korijen srednje vrijednosti pogreške predviđanja

y_i i y_j – stvarna i predviđena vrijednost

n_c i n_p – broj uzoraka

y_{sr} – srednja vrijednost

$std(Y)$ – standardno odstupanje

Res – razlika stvarnih i predviđenih vrijednosti

X – nezavisna varijabla

Y – zavisna varijabla

U i *T* – matrica skorova

Q i *P* – matrica faktorskih opterećenja

F i *E* – matrica pogreške

R – koeficijent korelacije

m – masa tablete

d – debljina ovojnice tablete

r – promjer tablete

h – širina tablete

l – duljina tablete

Δ – razlika debljine ovojnice prije i nakon skidanja ovojnice tablete

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15. listopada 1990. u Koprivnici, gdje sam pohađala osnovnu školu „Antun Nemčić Gostovinski“, a potom i gimnaziju „Fran Galović“. Tijekom svog osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja pokazala sam interes za prirodoslovnim predmetima, stoga sam 2009. godine upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Kemija i inženjerstvo materijala. Stručnu studentsku praksu izvršila sam u farmaceutskoj tvrtki Belupo d.d. Nakon završene tri godine preddiplomskog studija, stekla sam naziv prvostupnica inženjerka kemijskog inženjerstva. 2013. godine upisala sam diplomski studij na istom Fakultetu i istog smjera. Te iste godine Fakultet mi je dodjelio priznanje za najuspješniju studenticu preddiplomskog studija Kemija i inženjerstvo materijala generacije 2012./2013. Aktivno se koristim engleskim jezikom u govoru i pismu, dok talijanskim jezikom pasivno. Redovito se služim Microsoft Office paketom (Word, Excel, PowerPoint, Outlook). U slobodno vrijeme rekreativno se bavim plesom te ga provodim s obitelji i prijateljima.