

Otpuštanje djelatne tvari iz tableta dobivenih postupkom mokrog granuliranja

Vuković, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:149:926804>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Lucija Vuković

OTPUŠTANJE DJELATNE TVARI IZ TABLETA DOBIVENIH
POSTUPKOM MOKROG GRANULIRANJA

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Doc. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, rujan 2016.

*Diplomski rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta
kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Gordani Matijašić na iskazanom povjerenju, susretljivosti te na stručnim savjetima i sugestijama tijekom pisanja rada.

Također se zahvaljujem asistentu Matiji Gretiću na suradnji, korisnim savjetima i utrošenom vremenu za pomoć pri provedbi eksperimentalnog dijela rada.

Hvala doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na pomoći pri provođenju eksperimenata.

Najveće hvala mojim roditeljima na podršci i povjerenju koje su mi ukazali tokom studija.

Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi bili podrška tijekom studija i zaslužni su za nezaboravne studentske dane, a posebno kolegi i najboljem prijatelju Borni Ferčecu koji me svojim uspjesima motivirao i bez kojeg danas ne bih bila tu gdje jesam,

I na kraju, hvala svim profesorima i asistentima te studentskoj referadi Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu na suradnji, ugodnom boravku i stečenim znanjima iz područja kemijskog inženjerstva.

Otpuštanje djelatne tvari iz tableta dobivenih postupkom mokrog granuliranja

SAŽETAK

Zbog jednostavne primjene i mogućnosti preciznog doziranja djelatne tvari, tablete su najčešće korišteni oblik gotovog lijeka. Kvalitetnim izborom pomoćnih tvari, modifikacijom sadržaja tableta te različitim tehnologijama izrade moguće je oblikovati različite vrste farmaceutskih oblika te utjecati na svojstva gotovih tableta. Cilj ovog rada bio je ispitati kako svojstva mješavina za tabletiranje utječu na svojstva gotovih tableta i na ujednačenost sadržaja djelatne tvari te opisati kinetiku otpuštanja djelatne tvari.

U eksperimentu je korišteno pet komponenata iz kojih su pripremljene mješavine za daljnju obradu i tabletiranje. Kao osnovna komponenta u svim mješavinama korištena je saharoza, kao djelatna tvar korišten je omeprazol, PanExcea kao punilo, a magnezijev stearat korišten je kao sredstvo za klizenje. U svrhu ispitivanja utjecaja svojstava mješavina za tabletiranje priređeno je sedam različitih mješavina u kojima je saharoza modificirana granuliranjem u fluidiziranom sloju i u disk granulatoru. Saharoza je granulirana uz dodatak polivinilpirolidona (PVP) kao veziva. Postupak tabletiranja dobivenih mješavina proveden je pomoću ekscentrične tabletirke s jednim parom klipova.

Na dobivenim tabletama provedeni su testovi u kojima je ispitana masa, debljina, promjer, tvrdoća, rastrošljivost i sadržaj vlage. Osim provedenih standardnih testova karakterizacije, na dobivenim tabletama omeprazola provedeno je ispitivanje ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u 10 nasumično odabranih tableta. Tablete koje su zadovoljile propisane norme kvalitete bile su podvrgnute testu za ispitivanje otpuštanja djelatne tvari.

Na temelju dobivenih rezultata zaključeno je kako pojedini procesi prilikom izrade tableta utječu na karakteristike tablete. Tablete pripremljene od mješavine svih komponenata granuliranih u granulatoru s fluidiziranim slojem pokazale su najujednačeniji sastav djelatne tvari u tableti, manju rastrošljivost te najveću tvrdoću tableta, što za posljedicu ima manju eroziju tablete i sporije otpuštanje djelatne tvari. Higuchijev i Hopfenbergov model pokazali su se najpogodnijima za opis kinetike otpuštanja omeprazola.

Ključne riječi:

Granuliranje, fluidizirani sloj, tabletiranje, omeprazol, kinetika otpuštanja, Higuchijev model, Hopfenbergov model.

Dissolution profile of active ingredient from tablets obtained in wet granulation process

SUMMARY

Due to the simplicity of use and the possibility of precise dosage of the active ingredient, tablets are most commonly used dosage form. Good selection of excipients, modification of content and different process technologies formulate different types of pharmaceutical dosage forms and affect the properties of the tablet. The aim of this study was to investigate the influence of the mixture composition on tablet properties, to ensure that each tablet contains the correct amount of active ingredient – omeprazole and describe the kinetics of drug release.

Several different mixtures were prepared from five components, for further processing and tableting. All mixtures contained sucrose, the active ingredient was omeprazole, PanExcea was used as filler and magnesium stearate was added in each mixture as a glidant. In order to test the impact of mixture properties, seven different mixtures were prepared with sucrose granulated in fluid-bed and disk granulator. Polyvinylpyrrolidone (PVP) was used as a binder in granulation. The tableting process was carried out in an eccentric tableting machine with a pair of pistons.

Obtained tablets were tested on weight, thickness, diameter, hardness, friability and moisture content. In addition to standard characterization test, omeprazole content was determined in 10 randomly selected tablets. Tablets that met the quality standards were subjected to the dissolution test.

Based on the results, it was concluded that certain processes in making tablets affect the characteristics of the tablets. The most uniform composition, lowest friability and greatest hardness were obtained by granulation of all the components together in fluid-bed granulator. That results with less erosion of the tablet and slower drug release. Higuchi and Hopfenberg kinetic models were fitted with experimental data were.

Keywords:

Granulation, fluid-bed, tableting, omeprazole, dissolution profiles, Higuchi model, Hopfenberg model.

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. LJEKOVITI OBLICI	2
2.1.1. Podjela lijekovitih oblika	3
2.2. TABLETE.....	3
2.2.1. Podjela tableta.....	5
2.2.2. Prednosti i nedostaci tableta	8
2.2.3. Pomoćne tvari u tabletama.....	9
2.2.4. Aktivne tvari u tabletama – Omeprazol	14
2.3. SVOJSTVA KRUTIH ČESTICA	16
2.3.1. Veličina čestica	16
2.3.2. Gustoća čestica i poroznost prašaka	17
2.3.3. Miješanje prašaka	17
2.3.4. Reologija prašaka.....	19
2.3.5. Fluidizacija	20
2.3.6. Usitnjavanje	20
2.4. POSTUPCI IZRADE TABLETA	23
2.4.1. Direktno komprimiranje	23
2.4.2. Komprimiranje granulata	24
2.4.3. Tabletiranje	28
2.5. KARAKTERIZACIJA TABLETA	32
2.5.1. Zahtjevi koje tablete moraju zadovoljavati	32
2.5.2. Nedostaci pri izradi tableta	32
2.5.3. Metode ispitivanja tableta	34
2.6. ISPITIVANJE OTPUŠTANJA DJELATNE TVARI.....	36
3. EKSPERIMENTALNI DIO	40
3.1. MATERIJALI	40
3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA TABLETIRANJE	45
3.3. METODE KARAKTERIZACIJE PRAŠAKA	45
3.3.1. Raspodjela veličina čestica	45
3.3.2. Nasipni kut.....	47
3.4. POSTUPAK IZRADE TABLETA	49
3.4.1. Usitnjavanje	49
3.4.2. Granuliranje	50
3.4.3. Miješanje	52

3.4.4. Tabletiranje	53
3.5. METODE KARAKTERIZACIJE TABLETA.....	54
3.5.1. Rastrošljivost	54
3.5.2. Tvrdća i dimenzije tableta.....	55
3.5.3. Ujednačenost mase	56
3.5.4. Sadržaj vlage.....	56
3.5.5. Ujednačenost sadržaja djelatne tvari	57
3.5.6. Ispitivanje otpuštanja djelatne tvari	60
4. REZULTATI I RASPRAVA	61
4.1. KARAKTERISTIKE KOMPONENATA ZA PRIPREMU MJEŠAVINA	61
4.2. KARAKTERISTIKE DOBIVENIH TABLETA.....	64
4.3. KINETIKA OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI	70
5. ZAKLJUČAK.....	76
6. POPIS SIMBOLA	78
7. LITERATURA.....	79

1. UVOD

Tablete su čvrsti oblici lijekovitih preparata koji sadrže pojedinačno doziranu aktivnu tvar, a izrađuju se komprimiranjem praškastih, kristalnih ili granuliranih aktivnih tvari sa ili bez pomoćnih tvari za tabletiranje. Većina tableta primjenjuje se oralno, a apsorbiraju se u usnoj šupljini, želucu ili crijevima. Danas se lijekovi najčešće upotrebljavaju u formi tableta. Razlog tome je što tablete nude mnoge prednosti, kao što su točnost doziranja, jednostavna proizvodnja, praktično rukovanje, mogućnost jednostavnog uvećanja procesa (*scale up*), stabilnost u odnosu na polukrute i tekuće oblike i niske troškove proizvodnje.

Pomoćne tvari su nositelji fizičkih osobina tableta i imaju važnu ulogu u njihovom oblikovanju. Utječu na djelovanje lijekovite tvari (oslobađanje i apsorpciju), stabilnost i osobine gotovog proizvoda. Do 90 % ukupne mase lijekovitog oblika mogu biti same pomoćne tvari.

Proizvodnja tableta počela je u 19. stoljeću, ali se tehnologija za njihovu proizvodnju uvelike razvila u posljednjih nekoliko desetljeća. Posljednjih nekoliko godina, uz razne reforme farmaceutskih GMP (*good manufacturing practice*) normi, proizvodnja tableta narasla je na neviđenu razinu. Postoje dva načina izrade tableta komprimiranjem, a to su direktna kompresija i komprimiranje granulata. Postupci se razlikuju u koracima predobrade mješavine prašaka ili granula, a zajedničko im je zadnji korak, tabletiranje.

Kako se razvijala tehnologija proizvodnje tableta tako su se razvijali i uređaji, tzv. tabletirke. Danas su to suvremeni automatizirani uređaji koji se mogu prilagoditi proizvodnji raznih vrsta i oblika tableta. Postoje dvije vrste tabletirki, ekscentrična i rotacijska. Rotacijske tabletirke se danas više primjenjuju zbog svojih prednosti kao što su ujednačena tvrdoća tableta i veliki kapacitet.

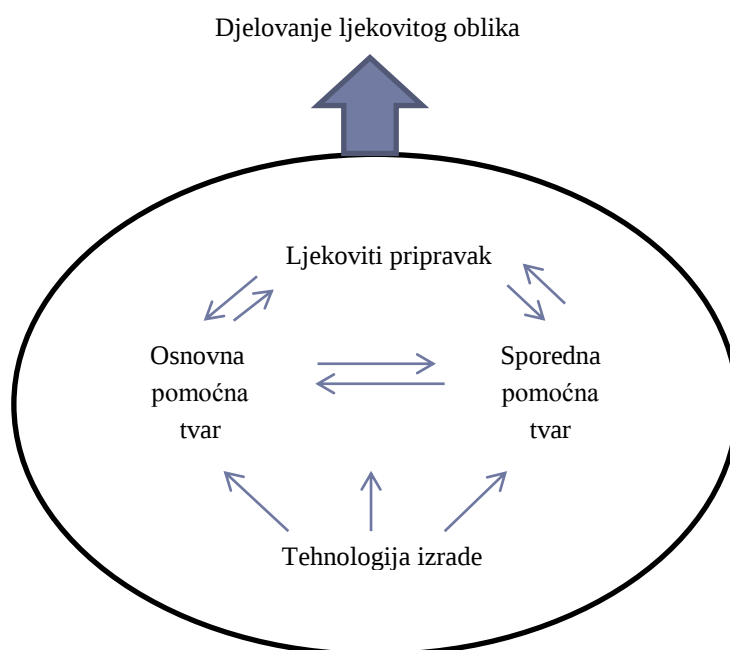
Prije distribucije tableta na tržište, one moraju proći razne tehnološke postupke ispitivanja kakvoće koji su propisani farmakopejom. Zahtjevi kakvoće mogu se u većoj ili manjoj mjeri razlikovati od tablete do tablete, kao i o tržištu na koji će biti isporučene.^{1,2,3}

Cilj ovog rada je ispitivanje utjecaja svojstava mješavina za tabletiranje na svojstva gotovih tableta, ujednačenost sadržaja djelatne tvari i njezino otpuštanje iz tablete.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. LJEKOVITI OBLICI

U terapiji se rijetko primjenjuju same ljekovite tvari (prašci). One se najčešće prikladnim tehnološkim postupcima uz dodatak pomoćnih sredstava pretvaraju u ljekovite pripravke. Dakle, ljekoviti oblik sastoji se od djelatne ili ljekovite tvari (*remedium*), koja je nositelj terapijskog djelovanja, i pomoćnih tvari (*excipientia*), koje su nositelji fizičkih karakteristika lijeka, a pomažu boljem djelovanju i podnošljivosti lijeka (slika 2.1.).



Slika 2.1. Ljekoviti oblik kao sustav

Lijekovi se u organizam mogu unijeti u različitim oblicima. Pritom na izbor oblika utječu vrsta i mjesto bolesti, potreban terapijski učinak, stanje bolesnika i sl. Na nastupanje, trajanje i intenzitet djelovanja lijeka može se, osim izborom pomoćnih tvari i mjesta primjene, utjecati i oblikom lijeka. Tako je djelovanje iste ljekovite tvari različito kada se ona daje npr. kao otopina, suspenzija ili tableta. Naime, ono je ovisno o apsorpciji ljekovite tvari do koje dolazi nakon bržeg ili sporijeg oslobađanja iz oblika. Ljekoviti oblik mora osigurati točnost doziranja kako bi se prije svega postigla terapijska razina lijeka, ali i izbjegla promjena koncentracije lijeka ili nastupanje neželjenog djelovanja lijeka.

Gotovo svi ljekoviti oblici disperzni su sustavi koje se sastoje od najmanje dvije faze: disperzne faze, koja je fino razdijeljena u disperznom sredstvu. Obje faze mogu biti čvrste, tekuće ili plinovite.¹

2.1.1. Podjela Ljekovitih oblika

Ljekovite je oblike jednako teško podijeliti prema primjeni kao i prema disperznim sustavima. Najjednostavnija podjela je ona na tekuće, polučvrste i čvrste Ljekovite oblike kako je prikazano u tablici 2.1.^{1,2}

Tablica 2.1. Ljekoviti oblici

Tekući oblici	Polučvrsti oblici	Čvrsti oblici
Otopine za oči, grlo, uho, usta,	Masti	Sapuni
dermatološke otopine, ...	Paste	Prašci
Kapi	Flasteri	Pilule
Emulzije	Gelovi	Tablete
Suspenzije		Dražije
Sirupi		Kapsule
Losioni		

2.2. TABLETE

„Tablete (*tablettae*) su dozirani komprimirani pripravci u obliku okruglih, elipsoidnih, valjkastih i četvrtastih pločica, ravnih ili ispupčenih površina, oštih ili zaobljenih bridova.“¹

Proizvodnja tableta započela je u 19. stoljeću, ali se tehnologija za njihovu proizvodnju naročito razvila u posljednjih nekoliko desetljeća. Naziv tableta izveden je iz latinske riječi *tabula* što znači pločica.^{1,4}

To su čvrsti oblici lijekova koji sadrže pojedinačno dozirane djelatne tvari, a izrađuju se komprimiranjem praškastih, kristalnih ili granuliranih aktivnih tvari sa ili bez pomoćnih tvari za tabletiranje. Primjenjuju se oralno, a apsorbiraju se u usnoj šupljini, želucu ili crijevima. Lakoća proizvodnje, točnost doziranja i stabilnost u usporedbi s drugim formama, čini tablete vrlo popularnima pa se danas preko 50% lijekova nalazi u formi tableta (slika 2.2.).^{2,5-7}



Slika 2.2. Tablete

Prema sastavu, postoje tri moguća slučaja.

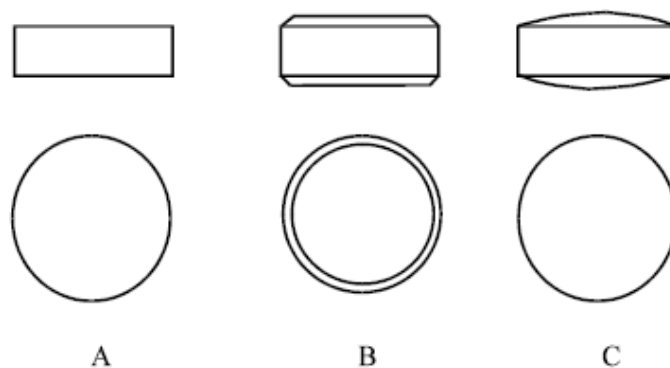
- Sastav tablete čini samo djelatna tvar (ljekovita tvar). Djelatna tvar obično nema dovoljno dobra tehnološka svojstva. Procesiranjem samo djelatne tvari gotovo je nemoguće ispuniti zahtjeve koji se postavljaju za tabletu kao gotov proizvod te osigurati potreban stupanj ujednačenosti proizvedenih tableta i reproducibilnost samog proizvodnog procesa. Osim toga, često je količina ljekovite tvari u tableti vrlo mala (miligramske količine) pa je tek uvođenjem pomoćnih tvari moguća izrada tableta veličine praktične za proizvodnju i primjenu.
- Sastav tablete čine samo pomoćne tvari (u sastavu nema djelatne tvari). U ovom slučaju govorimo o *placebo* tabletama. Izrađuju se samo za određene specifične potrebe poput kliničkih ispitivanja, za potrebe razvoja analitičkih metoda i slično.
- Tablete koje u svom sastavu imaju djelatnu tvar (ili više njih) i pomoćne tvari. Pomoćne tvari kao nositelji točno određenih funkcija u sastavu tablete omogućuju da se ljekovita tvar procesira suvremenim industrijskim metodama. Time se ostvaruje rukovanje materijalom u toku raznih faza proizvodnje, bolja karakterizacija odnosno fizički izgled i prepoznatljivost proizvoda te postizanje željenih svojstava tablete.⁶

Po obliku su tablete najčešće okrugle ili ovalne pločice, ravnih ili ispupčenih glatkih površina, oštih ili ravnih rubova. Najčešće se primjenjuju tablete oblika prikazanih na slici 2.3.²

A – ravna tableta

B – tableta sa zaobljenim rubovima

C – zaobljena tableta



Slika 2.3. Oblici tableta

2.2.1. Podjela tableta

Tablete se kao kruti oblici mogu dijeliti obzirom na mjesto primjene i apsorpcije djelatne tvari. Također se mogu podijeliti i prema načinu izrade i oblikovanju.

Prema primjeni odnosno mjestu primjene tablete se mogu podijeliti u 8 skupina.

- Peroralne tablete – apsorpcija ljekovite tvari odvija se u gastrointestinalnom traktu. Ova vrsta tableta guta se vodom. Toj skupini pripadaju i efervescentne, višeslojne te prevučene tablete.
- Lingvalette – apsorbiraju se u usnoj šupljini putem mukozne sluznice. To su najčešće male, ovalne tablete, ravni ili bikoveksnih površina. Primjenjuju se stavljanjem pod jezik (sublingvalno) ili prema obrazu (bukalno). Na ovaj način primjenjuju se lijekovi čije se aktivne tvari raspadaju ili se ne apsorbiraju u gastrointestinalnom traktu. Osim nekoliko izuzetaka ti su pripravci izrađeni tako da se polagano raspadaju (15 do 45 min) jer bi se u protivnom dio lijeka mogao progutati sa slinom. Ponekad se lingvalette moraju brzo otopiti (u roku od 2 minute) da bi osigurale trenutno olakšanje simptoma bolesti, npr. kod *angine pectoris*.

- Oriblete – namijene su za lokalno djelovanje na sluznicu usta i grla. Najčešće kao djelatnu tvar sadrže dezinficijense, a primjenjuju se sisanjem. Oriblete su poželjne za osobe koje imaju poteškoće s gutanjem cijelih tableta ili za one koje to još nisu naučile (djeca). Osim toga, tim je oblikom omogućeno uzimanje lijeka u bilo koje vrijeme i na bilo kojem mjestu, kada i gdje nije dostupna voda. Koriste se za liječenje bolesti usta, grla i gornjih dišnih putova. Pri komprimiranju se koristi veliki tlak jer djelatne tvari iz ovih tableta trebaju duže djelovati u ustima.
- Solublete – namijenjene su izradi otopina za vanjsku uporabu. Otapanje solubleta u određenoj količini vode vrlo je prikladan način kojim bolesnik sam sebi može pripremiti otopine za obloge, ispiranje, grgljanje i sl. Solublete koje sadrže ljekovite tvari vrlo jakog djelovanja moraju zbog raspoznavanja biti obojene plavo ili omotane crvenim papirom na kojem je bijelom bojom otisnuta mrtvačka glava, riječ „otrov“ te naziv i količina tvari, da se izbjegnu moguće zabune u primjeni.
- Implantati – su čvrsti, parenteralni pripravci za primjenu pod kožu. Obično se izrađuju bez dodataka pomoćnih tvari, a čuvaju se sterilno. Sterilnost se zahtijeva jer se kirurškim zahvatom implantat ugrađuje u tkivo organizma. Apsorpcija lijeka iz implantata je polagana i vrijeme djelovanja mnogo je duže nego kada se on primjenjuje oralno. Implantati se koriste u primjeni hormona i to više u veterinarskoj nego u humanoj medicini.
- Hipodermičke tablete – rabe se za primjenu parenteralnih otopina. Kao i implantati izrađuju se aseptički i čuvaju sterilno. Za uporabu se moraju otopiti pri aseptičkim uvjetima u točno određenoj količini sterilne redestilirane vode, a otopine moraju biti potpuno bistre.
- Vaginalne tablete – uglavnom se primjenjuju s ciljem lokalnih učinaka, ali je moguće i sintetsko djelovanje.
- Tablete za njegu zuba – nove su na tržištu i zamjenjuju klasičnu zubnu pastu. Njihovom se primjenom odstranjuju ostaci hane, sprječava stvaranje naslaga na zubima i zaštićuje od karijesa.^{1,2,4,8}

Tablete za oralnu upotrebu mogu se podijeliti u 9 skupina.

- Neobložene tablete – dijele se na jednoslojne tablete načinjene jednostrukom kompresijom granulata i višeslojne tablete građene od koncentričnih ili paralelnih slojeva načinjenih uzastopnom kompresijom granulata različitih sastava. Promatrane na presjeku pod mikroskopom moraju biti ujednačene teksture (jednoslojne tablete) ili slojevite strukture (višeslojne tablete), bez znakova oblaganja.
- Obložene tablete – obložene su jednim ili više slojeva smjesa različitih tvari, kao što su prirodne i sintetičke smole, gume, želatine, šećeri, voskovi i sl. Glatke su površine, često obojene i polirane. Oblaganje se provodi u cilju zaštite tablete od vanjskih utjecaja kao i poboljšanja svojstava. Ako su prevlake sačinjene od šećera i sličnih tvari, dobivene obložene tablete nazivaju se dražeje. Kada se prevlačenje izvodi specijalnim filmovima dobivaju se film-tablete. Kada se prelome i pogledaju pod mikroskopom, treba se vidjeti jezgra oko koje se nalazi jedan ili više neprekinutih slojeva obloge.
- Šumeće tablete – su neobložene tablete koje sadržavaju kisele tvari i karbonate ili hidrogenkarbonate koji brzo reagiraju u prisutnosti vode uz oslobađanje ugljičnog dioksida. Namijenjene su za otapanje ili raspršivanje u vodi neposredno prije primjene.
- Tablete za oralnu otopinu – topljive neobložene ili filmom obložene tablete. Prije primjene predviđeno je da se otope u vodi.
- Tablete za oralnu suspenziju – tzv. raspršljive tablete, neobložene su ili filmom obložene tablete predviđene da se rasprše u vodi prije primjene.
- Raspadljive tablete za usta – neobložene su tablete namijenjene da se brzo rasprše u ustima prije nego se progutaju.
- Tablete s prilagođenim oslobađanjem – sadržavaju posebne pomoćne tvari ili su pripremljene posebnim postupcima koji omogućuju prilagodbu brzine, mjesta ili vremena oslobađanja djelatne tvari. Tablete s prilagođenim oslobađanjem uključuju tablete s produljenim oslobađanjem, tablete s naknadnim oslobađanjem i tablete s

pulsirajućim oslobađanjem. Mogu se pojaviti kao neobložene i obložene te dvoslojne i višeslojne tablete.

- Želučanootporne tablete – su tablete s naknadnim oslobađanjem, otporne na želučani sok tako da se djelatna tvar oslobađa tek u crijevnom soku. Odgovaraju opisu obloženih tableta zato što se pripremaju iz granula ili čestica koje su obložene želučanootpornim sredstvima za oblaganje ili je cijela tableta obložena.
- Tablete za uporabu u ustima – tzv. tablete za usnu šupljinu. Oblikovane su tako da se ostvari polagano oslobađanje i lokalni učinak djelatne tvari u određenom dijelu usta. Uglavnom se pojavljuju kao neobložene tablete, a mogu se pojaviti i kao žvakače tablete.
- Oralni liofilizati – kruti su pripravci namijenjeni da se stave u usta ili otope u vodi prije primjene. Dobivaju se liofilizacijom, dehidratacijom pri vrlo niskim temperaturama.^{2,8,9}

2.2.2. Prednosti i nedostaci tableta

Kao dozirani lijekoviti preparati, tablete imaju niz prednosti u odnosu na druge oblike, ali također imaju i nekoliko nedostataka.

Prednosti tableta u odnosu na druge lijekovite oblike su:

- Jednostavno se primjenjuju.
- Kao pojedinačni oblici doziranja pružaju najveću preciznost u doziranju djelatne tvari u tabletu prilikom proizvodnje i u liječenju.
- Najmanje je variranje u sadržaju lijeka.
- Od svih peroralnih oblika doziranja najlakše su i najkompaktnije.
- Za izradu tableta mogu se koristiti djelatne tvari u čvrstom ili tekućem obliku te se mogu proizvoditi u velikim količinama, što je ekonomski prihvatljivo. Cijena je niža u usporedbi s ostalim peroralnim oblicima.
- Tablete su pogodan oblik za skladištenje i transport, a kao suhi oblik lijeka mogu se dugo čuvati bez ikakvih promjena.

- Pakiranje tableta je najjeftinije.
- Identifikacija proizvoda je najjednostavnija i najjeftinija ako postoji utisnut monogram.
- Lako se gutaju (osim u izuzetnim slučajevima).
- Mjesto i vrijeme djelovanja lijeka u tableti može se „programirati“ (enterosolubilne ili tablete produženog djelovanja).
- U tabletama se postiže najbolja kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka.

Nedostaci tableta u odnosu na druge oblike su:

- Neke tvari su amorfne prirode ili su voluminozne (male nasipne gustoće) pa ih je vrlo teško komprimirati tako da budu kompaktne.
- Lijekovi koji se slabo otapaju, doze su im prilično visoke ili se apsorbiraju visoko u gastrointestinalnom traktu je dosta teško formulirati u obliku tableta, a da se postigne adekvatna ili potpuna raspoloživost lijeka.
- Postoje lijekovi koji imaju izrazito gorak okus, neprijatan miris, osjetljivi su na oksidaciju ili vlagu u većem stupnju pa se zbog toga zahtijeva prethodna ili naknadna obrada, kapsuliranje djelatne tvari ili oblaganje tablete. Iz tog razloga postoje teškoće u formulaciji i tehnološki postupak je skuplji pa je u tom slučaju kapsula ipak pogodniji i jeftiniji oblik za proizvodnju.^{1,2,4}

2.2.3. Pomoćne tvari u tabletama

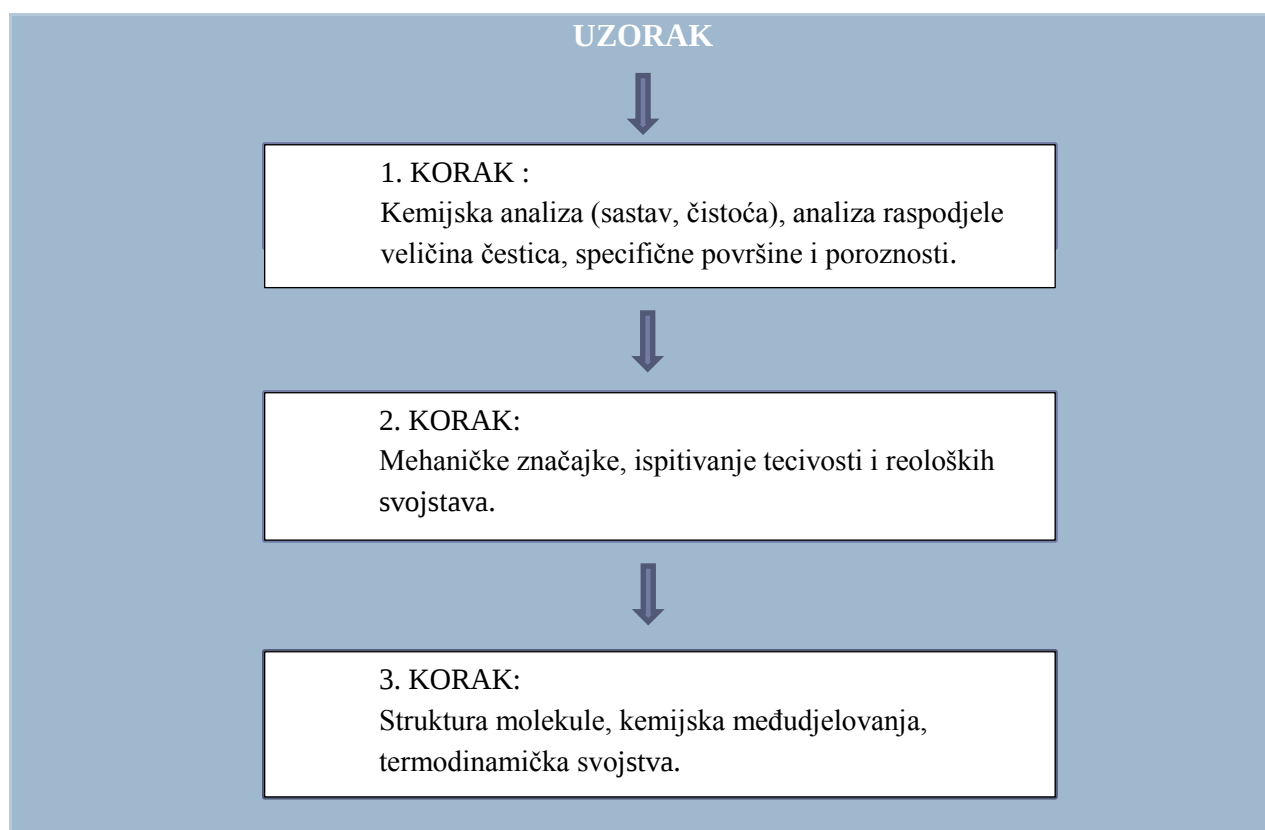
Pomoćne tvari su nositelji fizičkih svojstava lijeka i najčešće su neutralna sredstva za pripremanje tableta koja pomažu pri krajnjem oblikovanju tablete. To može biti bilo koja tvar osim aktivne komponente koja se namjerno dodaje.^{10,11} Kvalitetnim izborom pomoćnih tvari i primjenom tehnoloških postupaka moguće je oblikovati različite vrste farmaceutskih oblika.¹ Pomoćne tvari utječu na oblik lijeka, potpomažu različite funkcije, štite djelatnu tvar i povećavaju njenu postojanost, osiguravaju željenu bioraspoloživost i prihvatljivost za bolesnika, osiguravaju adekvatan pH, točnost doziranja, kemijsku i mikrobiološku stabilnost, kontrolu oslobađanja lijeka i topljivost.^{6,12}

Pomoćne tvari mogu činiti više od 90 % ukupne mase tableta i zadovoljavati različite uvjete, pri čemu moraju biti:

- terapijski indiferentne, tj. u primijenjenim koncentracijama ne smiju imati terapijski učinak,

- fiziološki podnošljive, što znači da na mjestu primjene ne smiju izazivati nadražajne i alergijske pojave,
- mikrobiološki ispravne, tj. prisutnost mikroorganizama mora biti ograničena,
- kompatibilne s djelatnom tvari i drugim pomoćnim tvarima i
- stabilne, kako bi bile prikladne za skladištenje i kako ne bi utjecale na promjene osobina ljekovitog oblika.¹

S kemijskog stajališta inertnost pomoćnih tvari treba prihvatiti s rezervom. Kao i aktivne komponente i pomoćne tvari imaju svoju unutrašnju energiju što rezultira određenom reaktivnošću.¹¹ Kontrola kvalitete pomoćnih tvari (slika 2.4.) vrlo je važna, jer unatoč tome što se smatra da su to neaktivne tvari, ipak mogu pokazati toksične učinke i biti uzrok alergijskih reakcija. Pomoćne tvari moraju biti standardizirane, odnosno obuhvaćene farmakopejskim monografijama što nije uvijek jednostavno s obzirom na velik broj tih tvari prisutnih na tržištu te na njihovo različito podrijetlo i načine izvedbe.^{1,10}



Slika 2.4. Koraci pri kontroli kvalitete pomoćnih tvari

Pomoćne tvari mogu se podijeliti s obzirom na podrijetlo, regulatorni status i funkciju (tablica 2.2.).¹²

Tablica 2.2. Podjela pomoćnih tvari

PODRIJETLO	REGULATORNI STATUS	FUNKCIJA
○ prirodni materijali ○ polusintetski materijali ○ sintetski materijali	○ tvari iz prehrambene industrije i pomoćna sredstva koja se već dugo koriste u farmaceutskoj industriji ○ pomoćna sredstva dobivena strukturnom modifikacijom već postojećih ○ nove molekule	○ osnovne (otapala, tenzidi, sredstva za povišenje viskoznosti, gelovi, veziva, ...) ○ sporedne (stabilizatori, korigensi)

Pomoćne tvari koje omogućuju postizanje procesnih karakteristika i kompresibilnih svojstava nazivamo osnovne pomoćne tvari, a to su:

Sredstva za dopunjavanje

Kada je količina djelatne tvari u tableti vrlo mala, npr. kod onih vrlo jakog djelovanja, sredstva za dopunjavanje (punila, razrjeđivači, konstituensi) povećanjem mase omogućuju izradu tableta praktične veličine kako za komprimiranje tako i za primjenu. Većina tih sredstava organskog su podrijetla (šećeri, šećerni alkoholi, škrobovi, celuloze), a manje su zastupljena ona anorganskog obilježja (npr. dikalcijev hidrogenfosfat, natrijev klorid). Odabir punila ovisi o svrsi primjene, a pritom je najvažnija njegova topljivost koja može utjecati na raspadanje tableta i oslobađanje ljekovite tvari iz oblika.¹

Saharoza je najvažniji disaharid, a sastoji se od glukoze i fruktoze. Ponekad se dodaje kako bi se postigla slatkoća, ali joj je glavna svrha vezivanje jer ima kohezijske sposobnosti koje se iskorištavaju u postupku vlažne granulacije. Lako je topljiva pa pridonosi raspadanju tableta iako su one izvorno vrlo čvrste. Saharoza je higroskopna tvar pa njen udio u tabletama treba biti što manji. Osim toga, sklona je promjeni boje i lako posmeđi u dodiru s kiselim i lužnatim tvarima.^{1,13,14}

PanExcea je komercijalno, direktno kompresibilno punilo koje se koristi u izradi tableta. Omogućuje brzu i učinkovitu izradu tableta izravnom kompresijom. Zbog svoje sposobnosti komprimiranja i ostalih svojstava, PanExcea je dobro prilagođeno punilo za pripremu tableta za žvakanje i tableta koje se brzo otapaju. Dobrog je okusa, čestice su kuglastog oblika, dobre tecivosti i pokazuju visoku kompatibilnost s drugim pomoćnim sredstvima.¹⁵

Vezivna sredstva

Vezivna sredstva (veziva, adhezivi) osiguravaju povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Ona povećavaju mogućnost kohezije čestica i poboljšavaju osobine tečenja i kompresibilnosti. Izbor veziva ovisi o potrebnoj snazi vezivanja i kompatibilnosti s ostalim sastojcima, posebno ljekovitom tvari. Vrsta i količina upotrijebljenog veziva važan je čimbenik kakvoće gotovog oblika, tj. čvrstoće i raspadljivosti tableta. Vezivo je, s obzirom na vrstu ljekovite, tvari nemoguće sistematizirati pa se rješenje pronalazi ovisno o potrebi. Veziva su najčešće makromolekulske tvari prirodnog, polusintetskog ili sintetskog podrijetla, a najčešće se dodaju kao vodene ili alkoholne otopine. U nekim se formulacijama miješaju s lijekom i punilom, a zatim aktiviraju dodavanjem otapala. Otopljena veziva imaju bolje adhezivne osobine, pa je ista količina veziva u otopini djelotvornija od one dodane u suhom mediju.

Polivinilpirolidon (PVP) u novije vrijeme ima sve širu primjenu kao vezivo. Koristi se u koncentraciji od 5% otopljen u vodi, alkoholu ili njihovoj smjesi. Njime se povezuju čestice lijeka i punila osjetljivih na vodu. Prilikom korištenja PVP-a treba imati na umu da on može produžiti vrijeme raspadanja tableta.

Sredstva za raspadanje (dezintegratori)

Sredstva za raspadanje olakšavaju dezintegraciju tableta u dodiru s vodom. Njihova je uloga da se suprotstave učinku vezivanja sredstva i fizičkim silama pri komprimiranju. Većina tih sredstava u prisutnosti vode pokazuje povišenu kapilarnost čime pospješuju adsorpciju vode što opet pospješuje bubrenje, raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje lijeka.

Sredstva za klizenje

Sredstva za klizenje uglavnom su hidrofobne tvari koje poboljšavaju protjecanje granulata kako bi ono tijekom procesa tabletiranja bilo polagano i ujednačeno. Također smanjuju trenje između granulata i dodirnih površina tabletnog stroja (lubrikanti). Ukoliko se ne upotrijebi lubrikant dolazi do naprezanja stroja koji nastoji izbaciti tablete iz matrice i pojave ogrebotina na rubovima izbačenih tableta. U tu skupinu se ubrajaju i tvari koje sprječavaju lijepljenje granulata za žigove i matrice (antikohezivi, glidanti). Neke tvari imaju sve te osobine, ali češće se koriste u kombinacijama jer se njihove osobine ipak međusobno razlikuju. Ta su sredstva djelotvornija što su bolje usitnjena jer je njihova funkcija povezana s površinom, a veći stupanj usitnjenosti omogućuje prekrivanje veće površine. Obično se dodaju prije

komprimiranja jer ih mora biti na površini granulata te između granula i dijelova tabletirke. Vrlo je važan odabir vrste i količine sredstva za klizenje. Moguće je stvaranje nepodnošljivosti s ljekovitom tvari, premala količina sredstva može uzrokovati odvajanje površinskih dijelova tablete (stvaranje kapica), a veće količine uzrokuju produženo vrijeme oslobađanja ljekovite tvari. Magnezijev stearat, stearinska kiselina, talk, natrijev klorid i natrijev acetat najdjelotvornija su sredstva za klizenje, lubrikanti i glidanti.

Magnezijev stearat, ali i ostali metalni stearati u koncentracijama manjim od 1% izvrsni su lubrikanti, ali slabi antikohezivi ili sredstva za klizenje. Morfološke razlike pojedinih magnezijevih stearata uvjetuju njihovo različito ponašanje u procesu tabletiranja. To su pahuljaste čestice koje pri miješanju s drugim sastojcima u tankom sloju prekrivaju njihovu površinu. Magnezijev stearat nije univerzalno sredstvo jer se ne smije koristiti za kisele ljekovite tvari.¹ Magnezijev stearat se naširoko koristi u kozmetici, u proizvodnji hrane i u farmaceutskoj industriji. To je vrlo fini, bijeli prah niske gustoće, ima slab miris i karakterističnog je okusa. Prah je mastan na dodir i lako prianja na kožu.¹³

Boje

Boje se dodaju tabletama zbog estetskih razloga, mogućnosti nadzora tijekom proizvodnje i pomoći u razlikovanju proizvoda. Pastelni tonovi su prikladniji jer oni rijetko uzrokuju pojavu tamnijih mjesta na površini tableta (pjegavost). Primjenjuju se prirodne i sintetske, u vodi topljive i netopljive boje, pigmenti i boje-lakovi. Boje se dodaju ili otopljene u otopini veziva ili se suhe umiješavaju u punila. Prilikom bojenja može doći do problema fotosenzibilnosti i neravnomjerne raspodjele boja, što se može riješiti dodatkom UV-apsorbera, dužim miješanjem i polaganim sušenjem granulata pri nižim temperaturama.

Korigensi okusa

Neki su sastojci tableta slatki: laktoza, saharoza, manitol, sorbitol. No s obzirom na njihovu količinu ili stupanj slatkoće, potrebno je dodavati i umjetna sladila (saharin, ciklamat). Heksaminska kiselina ima slabo kiseli okus i može maskirati neželjeni okus tableta, posebno u kombinaciji s voćnim aromama te vinskom i limunskom kiselinom.

Arome su pretežno eterična ulja. Dodaju se raspršivanjem alkoholnih otopina na suhe granulate ili se ugrađuju u talk.

Adsorbensi

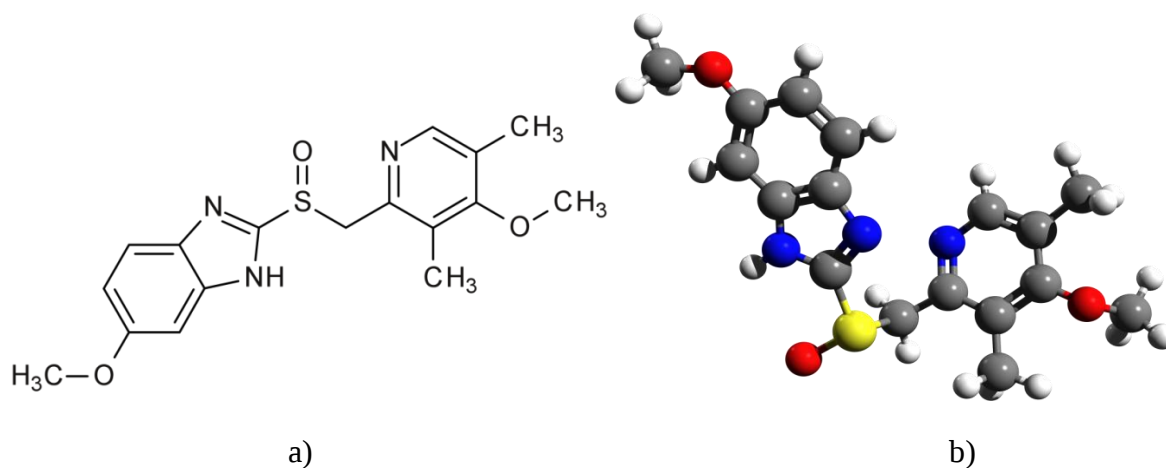
Adsorbensi su tvari koje mogu prihvatiti određenu količinu tekućine. Ljekovite tvari iz tablete adsorbiraju se na takve tvari. Uglavnom su to tvari anorganskog obilježja, a mogu se koristiti pojedinačno ili u mješavini. Najpoznatiji adsorbensi su škrob, visokodisperzni silicijev dioksid, kaolin i magnezij-aluminij-silikat.

Ovlaživači i hidrofilizatori

Ovlaživači (humektansi) se dodaju da se spriječi nastajanje tzv. kapica tableta i kada postoji previše suhih smjesa za tabletiranje. U te se svrhe rabe uglavnom glicerol i sorbitol te druge tvari s izraženim osobinama higroskopnosti. Kao hidrofilizatori se koriste površinski aktivne tvari i visokodisperzni silicijev dioksid. Sporedne pomoćne tvari su odgovorne za dobivanje dodatnih željenih karakteristika tablete, kao što su bolji okus, miris i izgled tableta.¹

2.2.4. Aktivne tvari u tabletama – Omeprazol

Omeprazol pripada skupini lijekova nazvanih „inhibitori protonske pumpe“. To su lijekovi koji smanjuju količinu kiseline proizvedene u želucu. Molekulska formula omeprazola je $C_{17}H_{19}N_3OS$ (slika 2.5.). Sastoji se od bendimidazolnog dijela i piridinskog dijela povezanih –SO-CH₂- mostom. Pokazuje svojstvo polimorfizma.¹⁶



Slika 2.5. Omeprazol

a) Strukturni prikaz b) Prostorni prikaz

Omeprazol je bijela ili prljavo bijela higroskopska krutina koja je osjetljiva na svjetlost (slika 2.6.). Točka taljenja mu je na 156,2 – 157,2 °C. Skladišti se u suhom obliku pri 4 °C, izvan doticaja svjetlosti. Vrlo malo je topljiv u vodi, topljiv je u metilen kloridu te u alkoholima. Stabilnost omeprazola funkcija je pH; brzo se razgrađuje u kiselom mediju, ali ima prihvatljivu stabilnost u alkalnim uvjetima.¹⁷ Tablete omeprazola se uglavnom oblažu, jer tijekom skladištenja može doći do promjena u karakteristikama.¹⁸



Slika 2.6. Praškasti omeprazol

Omeprazol je prolijek. To znači da se u organizmu metabolizira i prelazi u aktivnu formu. U kiselom mediju pretvara se u ciklički sulfonamid koji reagira s protonskom pumpom. Na taj način dugotrajno i gotovo potpuno sprječava izlučivanje kiseline. Zbog male kiselosti želučanog soka umjereno se povisi koncentracija gastrina u serumu.

Koristi se za liječenje simptoma dispepsije, peptičkog ulkusa (ulkus želuca i dvanaesnika, gastroezofagealnog refluksa (GERD), Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih stanja uzrokovanih viškom želučane kiseline. U kombinaciji s odgovarajućim antibioticima djeluje sinergistički pri liječenju protiv bakterije *Helicobacter pylori*. Brzo se metabolizira u jetri. Izlučuje se pretežito mokraćom, vrijeme polueliminacije iznosi pola sata do sat i pol. Jedna doza djeluje 24 sata.¹⁶

2.3. SVOJSTVA KRUTIH ČESTICA

Krutine čine veliki udio materijala koji kao sirovina pristižu u farmaceutske industrije, a iz nje izlaze u gotovom ljekovitom obliku. Poznavanje svojstva čvrstog agregatnog stanja važno je u proizvodnom ciklusu i pri vrednovanju gotovih pripravaka. Većina čvrstog materijala dolazi u praškastom rastresitom obliku. One mogu biti u istom uzorku nejednake veličine, nepravilnog ili pravilnog oblika, raznovrsne kristalne i amorfne strukture. Njihova površina je također različita, kao i gustoće i poroznost te mogućnost ovlaživanja i higroskopska svojstva.²⁰



Slika 2.7. Koraci pri izradi tableta¹⁹

2.3.1. Veličina čestica

U mnogim operacijama rukovanja i pretvorbe čestica, veličina čestica i raspodjela veličina čestica predstavljaju ključnu ulogu u određivanju skupnog svojstva praha.²⁰ Poznavanje veličine čestica početnih sirovina i gotovih pripravaka vrlo je važno za oblikovanje, skladištenje, stabilnost i terapijski učinak lijeka. Na primjer, tableta iste djelatne tvari koja se razlikuje samo u veličini čestica ima različiti učinak. Također, veličina i oblik čestica imaju utjecaj na topljivost, oslobađanje djelatne tvari, bioraspoloživost i tehnološki postupak. Postupci određivanja veličine čestica dijele se na direktne i indirektne. Kod direktnih se mjeri neka stvarna dimenzija čestice (npr. mikroskopom), a kod indirektnih se mjeri neko svojstvo koje ovisi o veličini (npr. specifična površina), a potom se indirektno zaključuje o kojoj bi se veličini radilo.^{9,21} Kada se navodi parametar veličine čestica, nužno je definirati i metodu kojom je on određen.²⁰ U tablici 2.3. prikazane su metode mjerenja raspodjele veličina čestica.

Tablica 2.3. Metode mjerenja raspodjele veličina čestica ^{20,22}

Metoda	Mjerna tehnika	Približno područje veličina čestica, μm	Oznaka finoće
Prosijavanje	Žičana sita	37-4000	Otvor sita
	Mikrosita	< 40	
Pretraživanje slike	Optički mikroskop	1-500	Dužina
	Elektronski mikroskop	0,001-100	Statistički promjer
Sedimentacija	Andreasenova pipeta	2-60	Stokesov promjer
	Sedimentacijska vaga		
	Sedigraf		
	Centrifuge	0,05-5	
Pretraživanje u struji fluida	Coulterov princip	1-100	Volumni promjer
	Raspršenje svjetla	0,3-10	Projicirani promjer
	Laserska difrakcija	0,5-3500	Ekv. laserski promjer

2.3.2. Gustoća čestica i poroznost prašaka

U proizvodnji tableta malobrojni su prašci samo s jednom vrstom čestica, većinom su pomiješani prašci različite veličine čestica i različite gustoće. Za farmaceutsku industriju je važno međusobno pakiranje čestica različitih prašaka, njihova prividna gustoća i poroznost, mješljivost i homogenost mješavine te raslojavanje mješavine. Ako se prašak s česticama manje veličine pomiješa s praškom većih čestica prividna će gustoća smjese ovisiti o udjelu obiju komponenti. Manje se čestice smještaju unutar prostora većih čestica. Navedene karakteristike veoma su važne pri pravilnoj pripremi ljekovitih oblika koji sadrže smjese prašaka, granulata ili sličnog materijala.²¹

2.3.3. Miješanje prašaka

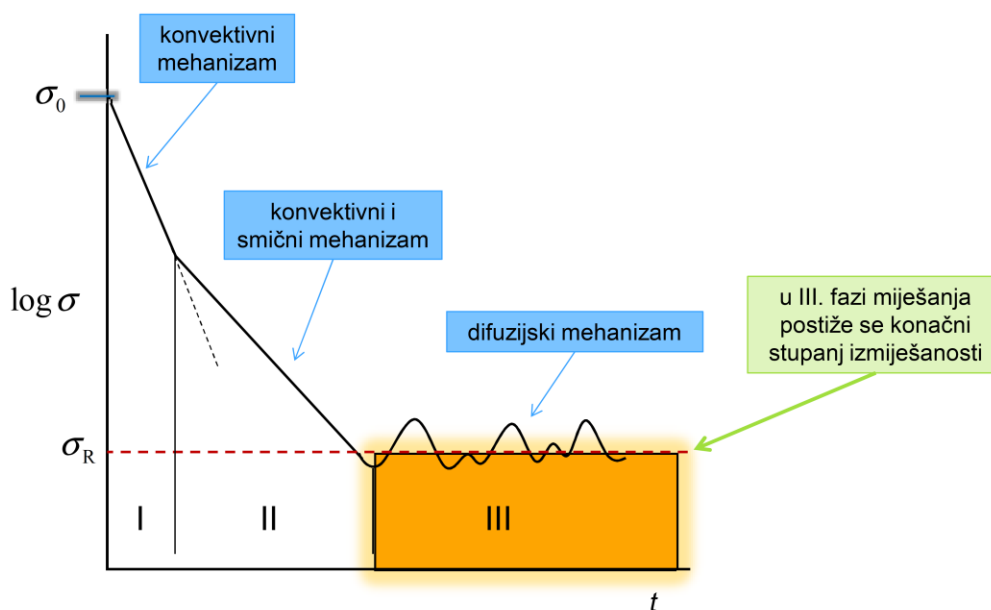
Miješanje je proces kontaktiranja dvije ili više komponenata koji provodimo u svrhu postizanja jednolikosti u sustavu kako bismo poboljšali brzinu kemijske reakcije, brzinu otapanja, apsorpciju plina, ekstrakciju ili prijenos topline.²⁰

Miješanje prašaka provodi se kako bi se osigurala ujednačenost sastava ili jednolika raspodjela veličina čestica. Svi djelatni i pomoćni sastojci ljekovitog pripravka moraju biti homogeno razdijeljeni kako bi se osigurala točnost doziranja lijeka koji pacijent uzima. Homogenost se postiže miješanjem i gotovo da nema lijeka koji u nekoj fazi pripreme nije bio izmiješan. To se osobito odnosi na praške u kojima se homogena mješavina najteže postiže. Prašci se mogu podijeliti u dvije skupine ovisno o gibanju čestica. Jedna je vrsta mješavina koje mogu slobodno teći (slobodno tečljivi), pa je i segregacija čestica veća, a druga je vrsta prašaka s izrazitim kohezivnom djelovanjem između čestica (kohezivni).

Miješanje prašaka je vremenski ovisan i dugotrajan proces u kojemu se komponente na početku operacije relativno brzo miješaju, a nakon toga miješanje sporo napreduje, tako da je gotovo nemoguće pripremiti idealnu homogenu smjesu. Tome pridonosi i tendencija prašaka da se razmještaju zbog razlike u veličini ili gustoći čestica.^{21,23} Mehanizmi miješanja prašaka su (slika 2.8.):

1. Difuzijski mehanizam – uzrokovan je slučajnim gibanjem čestica kada se one nalaze na nagnutoj površini. Brzina ovog mehanizma mala je u odnosu na druge mehanizme miješanja.
2. Smicanje – miješanje se odvija uslijed različitih brzina čestica, a odvija se kada postoji odgovarajući element pomoću kojeg se miješa.
3. Konvektivni mehanizam – odvija se u miješalicama kod kojih postoje elementi za miješanje poput vrpce, lopatica, spirala i sl. Ovim mehanizmom gibaju se veće mase čestica unutar miješalice, brzine miješanja relativno su visoke.²⁰

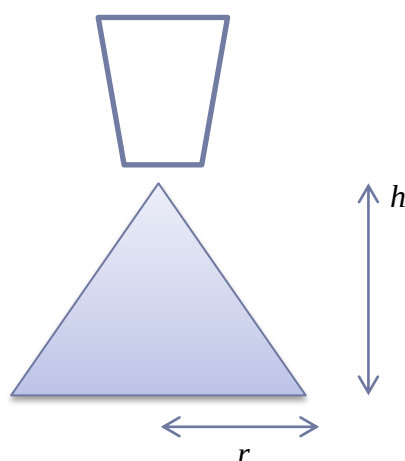
Svojstva prašaka utječu na uspješnost njihove homogenizacije. Za miješanje praškastih materijala koriste se sigma-miješalice i bubnjevi u kojima se prašci miješaju slobodnim padom. Bitna pojava kod praškastih materijala je razdvajanje gotovih smjesa koje se naziva razmješavanje ili segregacija. Izraženo je za smjese čestica različitih veličina i gustoća, te slabih kohezivnih sila između čestica. Smjese se mogu razmješavati pri dužem stajanju (skladištenju) kada manje čestice ili čestice veće gustoće tonu na dno posude.^{21,23}



Slika 2.8. Mehanizmi miješanja prašaka

2.3.4. Reologija prašaka

Prašci pokazuju reološka svojstva pri istjecanju kroz otvore i kanale. Brzina istjecanja dana je omjerom volumena (ili mase) i vremena, a važna je pri punjenju matrice u tabletnom stroju prije komprimiranja. Materijal potreban za izradu tableta dozira se volumenski, tako da je potrebno određeno vrijeme da potrebna masa ispunji matricu. U slučaju da se pri istjecanju smanji brzina tečenja ili dođe do nekog drugog zastoja, masa ne bi bila dovoljna i pripravak ne bi bio točno doziran, što utječe na smanjenje terapijske vrijednosti lijeka.



Slika 2.9. Ispitivanje kuta mirovanja

Brzina tečenja prašaka ovisi o svojstvu tvari, njezinoj gustoći, obliku čestica, dodatku sredstva za klizenje, veličini i dužini lijevka ili otvora kroz koju masa istječe. Ako su ti svi parametri konstantni, brzina ovisi o veličini čestica materijala.

U praksi se tečenje prašaka izražava sipkošću materijala, a ispituje se tako da se točno određena masa ispusti iz lijevka. Masa čini na podlozi stožac, a omjer visine i polumjera stošca (tangens kuta) daje sipkost materijala (slika 2.9.).²¹

2.3.5. Fluidizacija

Strujanje zraka ili nekog drugog pogonskog plina kroz nasuti sloj krutih čestica smanjuje prividnu gustoću sloja i povećava prostor između čestica tj. poroznost. Pri dovoljno velikoj brzini strujanja čestice su u stanju vrtloženja, one počinju lebdjeti u sloju i takvo stanje zove se fluidizacija.^{21,22} Za proces fluidizacije karakteristična je razlika tlaka plina pri prolasku kroz sloj. Razlika tlaka, $p_1 - p_2 = \Delta p$, prije i nakon prolaska kroz sloj, ovisi o brzini strujanja pogonskog plina i svojstvima sloja čestica. Gubitak tlaka jednak je kvocijentu mase čestica u sloju i površine dna fluidizatora i kada se postigne takvo stanje, sve su čestice obložene plinom i ponašaju se kao fluid. Svojstva vrtložnog sloja omogućuju provođenje različitih tehnoloških operacija potrebnih u proizvodnji lijekova. To su sušenje, granuliranje, mikrokapsuliranje i oblaganje čestica od prašaka do tableta. Ako se na vrtložni sloj čvrstih čestica raspršuje otopina veziva u fluidizatoru, granuliranje je mnogo kraće i ekonomičnije od klasične metode vlažnog granuliranja jer se tijekom istog procesa materijal i granulira i suši. Fluidizatori za određene namjene opskrbljeni su posebno konstruiranim sapnicama koje raspršuju otopinu veziva ili izolacijsko sredstvo. Ovisno o položaju sapnice tri su vrste uređaja, tako da raspršena otopina može strujati istosmjerno, protusmjerno ili mješovito s pogonskim plinom. U farmaceutskoj industriji koriste se komercijalni uređaji različitih proizvođača (Glatt, Aeromatic) s brojnim izvedbama, vrstama i modifikacijama.²¹

2.3.6. Usitnjavanje

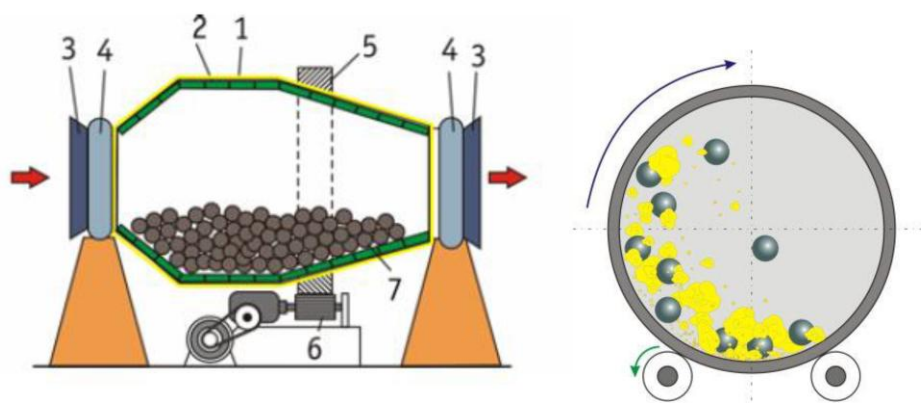
Usitnjavanje je mehanički proces u kojem se pod djelovanjem mehaničkih sila mijenja disperzno stanje čvrstih tvari, odnosno njihov granulometrijski sastav. Proces usitnjavanja je energetski intenzivan i vrlo neučinkovit. Procjenjuje se da energetska učinkovitost za ovaj proces iznosi 4-8%. Cilj svakog procesa usitnjavanja je smanjiti veličinu čestica učinkovito.^{20,23} Usitnjavanje se provodi u svrhu poboljšanja kvalitete postojećeg proizvoda i priprema za daljnje postupke obrade. Može se provoditi šaržno ili kontinuirano, u zatvorenom ili

otvorenom krugu. Proces se provodi u širokom rasponu kapaciteta, a energija utrošena pri usitnjavanju ovisi o količini materijala koji se obrađuje te o veličini i prirodi čestica.^{19,21} Testovi napravljeni na pojedinim česticama pokazuju da se specifična energija loma smanjuje kako se povećava veličina čestica, odnosno da je potrebno utrošiti više energije za usitnjavanje manjih čestica, a samim time raste i energetska neučinkovitost procesa. Također je dokazano da se stopa loma čestica u kugličnom mlinu mijenja s vremenom, što znači da je izbor opreme kao i znanje o uvjetima provedbe procesa najvažnije za učinkovit proces.^{22,25}

U pripremi ljekovitih oblika usitnjavanje ima vrlo važnu ulogu i uobičajeno je u svim aspektima proizvodnje. Glavni razlog provođenja ovog procesa u farmaceutskoj industriji je što smanjenje veličine čestica dovodi do veće specifične površine što ima za posljedicu povećavanje topljivosti lijeka.

Uređaji za usitnjavanje mogu se podijeliti na drobilice (kružne i konusne, čeljusne, drobilica čekićar, drobilica s valjcima) i mlinove (kuglični mlin, dezintegrator, mlin s kotrljajućim elementima, miln čekićar i strujni mlin). U slučajevima kada se zahtjeva veličina čestica manja od 5 μm koriste se visokoenergetski strujni mlinovi ili kuglični mlinovi. Dostupni su u laboratorijskom mjerilu pa su pogodni za usitnjavanje vrlo malih količina materijala. Imaju veliku učinkovitost te mogućnost usitnjavanja materijala velike čvrstoće i tvrdoće. Nakon mljevenja suhi se materijal sijanjem razdjeljuje prema veličinama čestica.^{20,21,26}

Kuglični mlin (slika 2.10.) je vrsta uređaja za usitnjavanje kojim se dobivaju vrlo sitne čestice praška za korištenje u drugim procesima. To je horizontalni bubnjasti mlin koji rotira oko svoje osi. Napunjen je kuglicama koje su medij za usitnjavanje i materijalom koji se usitnjava. Materijal se usitnjava tako što kuglice tijekom rotiranja padaju s vrha komore te tako usitnjavaju materijal. Kuglice mogu biti čelične ili keramičke kao i mlin. Unutrašnjost mlina je obično prekrivena slojem materijala otpornog na abraziju. Ovisno o zahtjevima procesa, kuglični mlin može raditi šaržno ili kontinuirano s pražnjenjem na jednom, a punjenjem na drugom kraju.²⁷



a)

b)

Slika 2.10. Kuglični mlin

a) Presjek mlina **b)** Kretanje kugli u mlinu

(1 - cilindrična posuda, 2- zaštitne ploče, 3 – izlazne cijevi, 4 – klizni ležajevi, 5,6 – zupčnici, 7 – kugle za usitnjavanje)

Učinkovitost usitnjavanja u kugličnom mlinu ovisi o kritičnom broju okretaja iznad kojega više nema usitnjavanja.²⁰

2.4. POSTUPCI IZRADE TABLETA

Granulati (tablete) se mogu izrađivati:

- suhim postupcima (direktno komprimiranje, suha granulacija) i
- vlažnim postupcima (vlažna granulacija, granulacija vrtloženjem).

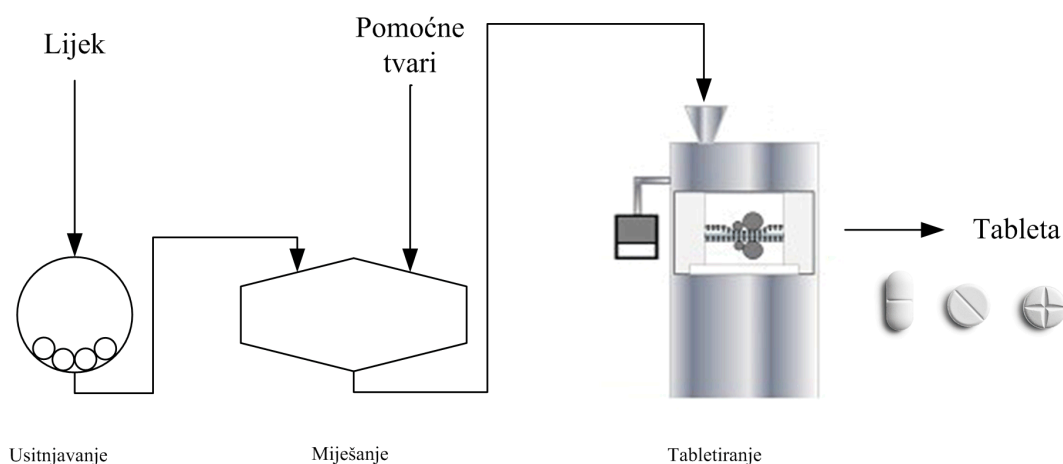
Smatra se da su suhi postupci, osim što su općenito ekonomičniji, zapravo i bolji jer se njima sprečava gubitak aktivnosti djelatnih tvari osjetljivih na vlagu i toplinu.¹

2.4.1. Direktno komprimiranje

Prije se izraz „direktna kompresija“ koristio za kompresiju jedne tvari u kristalnom obliku u kompaktni oblik bez dodatka drugih tvari. Trenutno se uporaba izraza „direktna kompresija“ koristi za definiranje procesa kojim se tablete komprimiraju izravno iz praha smjese aktivnih tvari i prikladnih pomoćnih sredstava, odnosno za procese gdje nije potrebna predobrada. Procijenjeno je da se manje od 20 posto farmaceutskih tvari može komprimirati izravno u tablete. Ova metoda ima veliku prednost pred ostalim postupcima, posebno za manje pogone, jer zahtijeva manje opreme i prostora, a postižu se ušteda na vremenu i energiji te radnoj snazi. Malo je kristaličnih tvari (kloridi natrija, kalija i amonija, heksametilentetramin) koje se mogu tabletirati bez ikakvih dodataka. Osim toga kod većine tableta efektivna je doza tako mala da bi tabletiranje bez ikakvih dodataka bilo neizvedivo. Te se teškoće mogu ukloniti dodatkom kompresibilnih punila. Pomoćne tvari koje omogućuju direktno komprimiranje moraju biti dobrih svojstava tečenja te dobre kompresibilnosti. Kompresibilnost ovisi o mogućnosti plastičnog deformiranja čestica i o kohezivnim osobinama tvari. Plastična deformacija čestica nastaje kao rezultat visokog tlaka kojim se mogu prevladavati intramolekulske sile čestica. Osim toga, utjecajem tlaka mijenja se smicanje u kristalnoj rešetki, pa kristali mijenjaju oblik. Pomoćna sredstva za direktno komprimiranje su inertne tvari bez okusa s izraženim osobinama raspadljivosti. One se pomiješane s djelatnom tvari moraju komprimirati bez teškoća. Nekada se za direktno komprimiranje primjenjivao jednostavni granulati u kojem su laktoza i kukuruzni škrob granulirani s vodenom otopinom želatine. Danas je na tržištu dostupan velik broj punila koja omogućuju oblikovanje tableta dobrih karakteristika direktnim komprimiranjem, npr. raspršivanjem osušena laktoza, mikrokristalična celuloza i dikalcijev fosfat dihidrat. Nudi se još niz do sada manje poznatih sredstava: smjesa prekristalizirane saharoze i modificiranog dekstrina (Di-Pac), smjesa saharoze, invertnog šećera, škroba i magnezijeva stearata (Nu-tub). Kao sredstva za

raspadanje pri direktnom komprimiranju koriste se natrijev karboksimetil škrob, natrijeva karboksimetil celuloza i polivinilpirolidon s isprepletenim nitima.^{1,2,28,29}

Primarna prednost izravnog komprimiranja je to što ovaj proces zahtijeva manje procesnih jedinica (slika 2.11.). To znači manje opreme, manju potrošnju energije, manje prostora, manje vremena i manje rada što dovodi do smanjenih troškova proizvodnje tableta. Izravna kompresija je prikladnija za djelatne tvari koje su osjetljive na vlagu ili toplinu jer eliminira korake vlaženja i sušenja. Također, manja je vjerojatnost da će doći do promjena u topljivosti tableta tijekom skladištenja. Materijali se kraće zadržavaju u procesu pa su i manje šanse za kontaminaciju. Nedostaci ovog postupka su u tome što može doći do segregacije čestica zbog razlika u gustoći aktivne tvari i pomoćnih tvari, udio djelatne tvari (API) u formulaciji je ograničen i nije prikladan za materijale s lošim karakteristikama tečenja i kompresibilnosti.^{9,29,30}



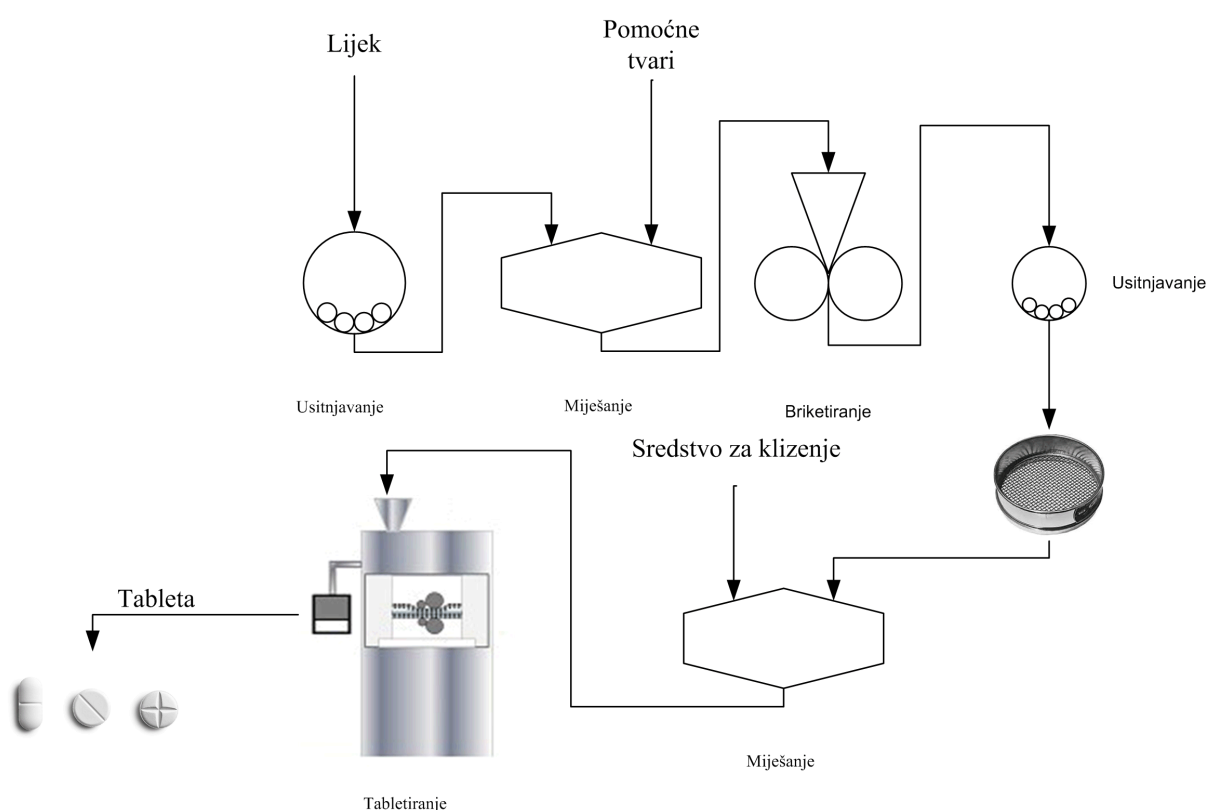
Slika 2.11. Shematski prikaz izrade tableta metodom direktnog komprimiranja

2.4.2. Komprimiranje granulata

2.4.2.1. Suho granuliranje (briketiranje)

Ovaj postupak primjenjuje se već dugi niz godina jer se pokazalo da se određene formulacije opiru komprimiranju ako su dobivene postupkom vlažnog granuliranja. Osim toga, suho granuliranje se primjenjivalo prije pronalaska direktnog komprimiranja za izradu tableta s djelatnim tvarima osjetljivim na vlagu i toplinu. Proces suhog granuliranja započinje tako da se sastojci tablete najprije pod visokim tlakom komprimiraju u velike tablete promjera većeg od 2 cm. Dodavanjem veziva, npr. polivinilpirolidona, oblikovanje u tzv. brikete moguće je i

pri nižem tlaku. Briketi se melju i prosijavaju da bi se dobio produkt sličan granulatu s osobinama jednoličnog protjecanja. Granulati dobiveni tzv. briketiranjem čvršći su i manje porozni od onih dobivenih vlažnim postupcima. Ako se jednokratim briketiranjem ne mogu dobiti odgovarajuće osobine granulata, postupak se ponavlja te se materijal dva ili više puta podvrgava zbijanju pa tako jačaju veze koje tabletu održavaju kompaktnom. Briketiranje zahtijeva manje prostora i opreme nego vlažno granuliranje: nepotrebno je dodavanje otopine veziva i sušenje granulata. Provodi se u uređajima u kojima se prašak zbija između dva valjka (kompaktori), a nakon postupka pločasti čvrsti kompakti se drobe, prosijavaju i tabletiraju (slika 2.12.).^{1,2,23}



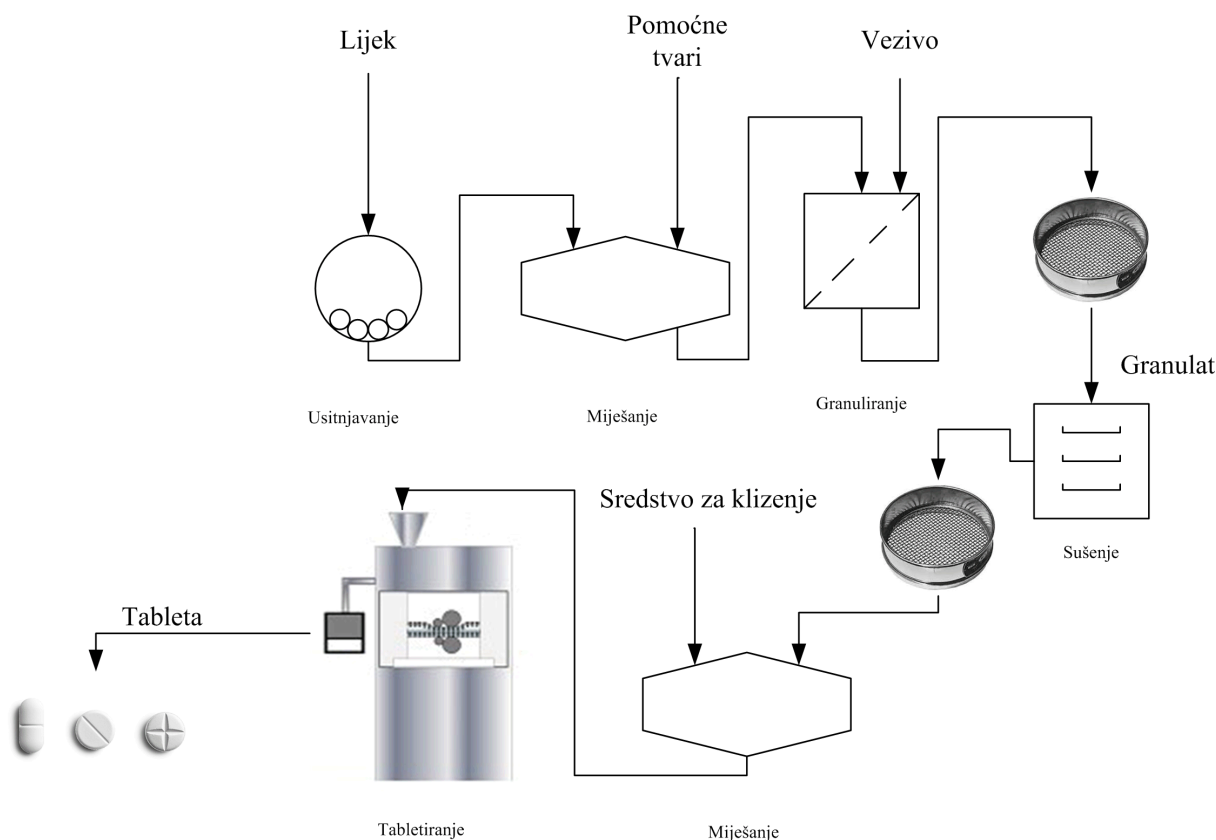
Slika 2.12. Shematski prikaz izrade tableta metodom suhe granulacije

2.4.2.2. Vlažno granuliranje

Vlažno granuliranje isključuje nepovoljne osobine čestica. Prašci nemaju sposobnost da pod tlakom stvaraju dobro kohezivne agregate, tj. tablete. Osim toga, njihove nasipne osobine nisu zadovoljavajuće pa se tablete ne mogu ujednačeno dozirati. Međutim, granulati imaju dobre nasipne, klizne i plastične osobine, količina zraka je smanjena jer su čestice prostorno zbite dodatkom otopine veziva. Vlažno granuliranje sastoji se od mnogo faza i to mu je glavni

nedostatak. Faze procesa su miješanje praškastih sastojaka, priprema otopine veziva, ovlaživanje prašaka, gnječenje, protiskivanje ovlažene smjese kroz sitne otvore, sušenje granulata i njegovo regranuliranje (slika 2.13.). Za manju količinu tableta vlažno granuliranje može se provoditi pomoću sita, dok se uobičajeno koriste granulatori – oscilirajući granulator, granulator s perforiranim rotirajućim vijcima, ekstruderi i tanjuri za granuliranje.¹

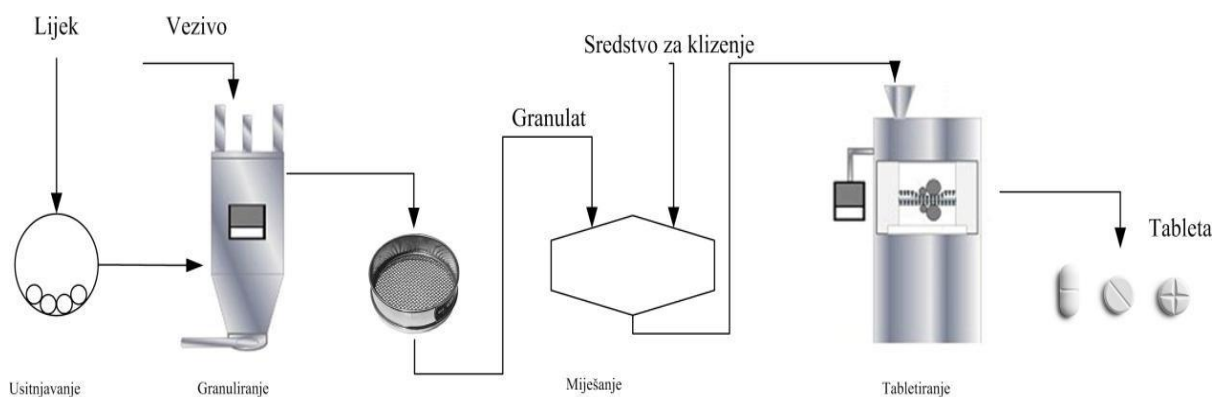
Prednosti vlažnog granuliranja su poboljšanje sposobnosti tečenja i kompresibilnosti, dobiva se uska raspodjela veličina čestica, smanjena je razina prašenja, hidrofobne površine čestica moguće je prevesti u hidrofilne, postiže se odgovarajuća brzina oslobađanja aktivne tvari. Nedostatak je u velikom broju proizvodnih faza, više je procesnih parametara koji se moraju kontrolirati, moguć je utjecaj močenja i povišene temperature na stabilnost djelatne tvari.⁹



Slika 2.13. Shematski prikaz izrade tableta metodom vlažne granulacije

2.4.2.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Pri velikoj brzini strujanja zraka kroz krute čestice one se dovode u stanje vrtloženja pa se ovaj postupak često naziva i granuliranje vrtloženjem. U tom jednom procesu objedinjeno je više tehnoloških operacija: miješanje, vlaženje, aglomeracija i sušenje. Sve te faze odvijaju se u jednom uređaju i to znatno brže nego kod konvencionalnog vlažnog granuliranja (slika 2.14.). Osim toga, gubici sastojaka su mnogo manji, mogućnost pravilne raspodjele i najmanjih količina lijeka vrlo je dobra te je gotovo sasvim isključena opasnost od kontaminacije mikroorganizmima.



Slika 2.14. Shematski prikaz izrade tablete postupkom granuliranja u fluidiziranom sloju

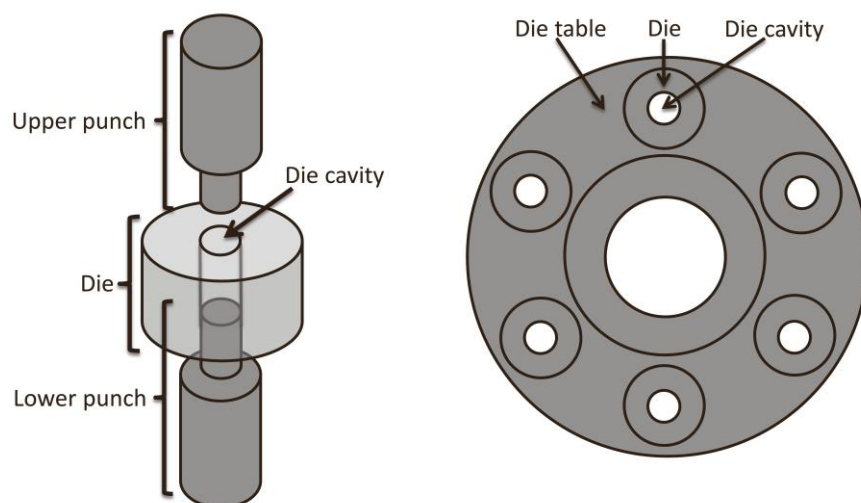
Miješanjem praškastih sastojaka postiže se pravilan stupanj razdjeljivanja. Vlaženjem koje uzrokuje aglomeraciju primarnih čestica, postupno se povećavaju zrna do određene veličine. To je, dakle proces nadogradnje jer se praškasta smjesa pretvara u čestice određene veličine. Pri sušenju se u vrtložnom sloju toplina prenosi na svako zrno, a osušeni je produkt zbog istodobnog miješanja izrazito homogen. Dobiveni granulat ima dobru sposobnost močenja i brže se otapa. Kod granuliranja u fluidiziranom sloju na čestice praška u struji toplog zraka prska se otopina veziva. Mnogobrojim kontaktima poprskane se čestice gomilaju u agregate, a u daljnjem se tijeku procesa zbijaju u granule. Nastale granule istovremeno se klasificiraju: one laganije nošene strujom zraka dopijevaju do mjesta na kojem dolaze u doticaj s fino raspršenim vezivom, a one povećane mase zadržavaju se u nižem dijelu struje zraka i s vremenom padaju na dno. Na dnu komore za granuliranje nalazi se fino sito kroz koje prolazi struja toplog zraka koja izlazi preko filtra smještenog na vrhu komore. Vezivo za granuliranje uvodi se kroz sapnice. Sapnice su jedan od glavnih dijelova uređaja, a mogu biti jednofazne i dvofazne. Strujanja zraka u komori može biti jednostrujno, protustrujno ili mješovito.¹

Tablica 2.4. Usporedba osnovnih koraka pri različitim metodama granuliranja²⁹

Korak	Direktno komprimiranje	Suho granuliranje	Vlažno granuliranje
1	Miješanje API i pomoćnih tvari	Miješanje API i pomoćnih tvari	Miješanje API i pomoćnih tvari
2	Komprimiranje	Komprimiranje u veća zrna	Priprema otopine veziva
3		Usitnjavanje i prosijavanje	Dodavanje vezivne otopine u praškastu smjesu
4		Miješanje granula i farmaceutskih dodataka	Dobivanje vlažnih granula
5		Komprimiranje	Sušenje granula
6			Miješanje osušenih granula s farmaceutskim dodacima
7			Komprimiranje

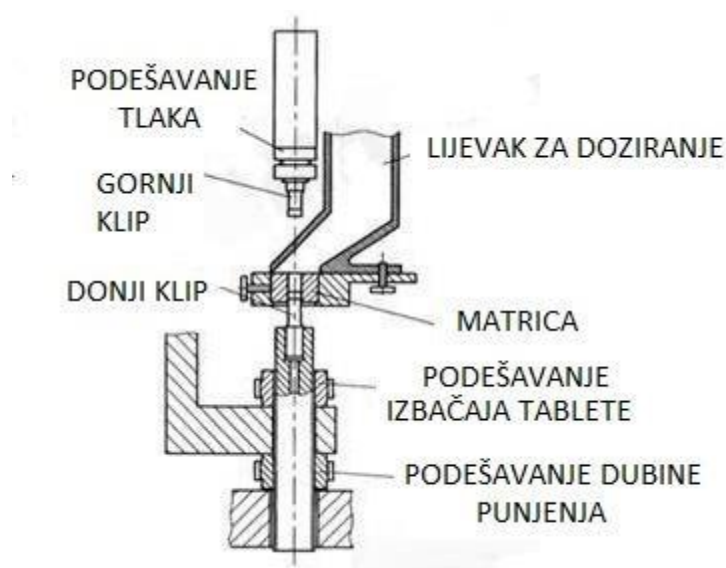
2.4.3. Tabletiranje

Tabletiranje (kompresiranje) podrazumijeva aglomeraciju usitnjenih krutina ili granulata pomoću tlaka. Pritom ukupni tlak u stroju mora na njih djelovati određeno vrijeme: najprije ih jednolično razdjeljuje – primarni tlak, zatim ih oblikuje i istjeruje zrak – sekundarni tlak te im daje oblik i potrebnu čvrstoću – tercijarni tlak. Proces tabletiranja, tj. izradu tableta omogućuju tabletni strojevi – tabletirke (slika 2.15.). Dijelovi tabletirke su: papučica s lijevkom za punjene smjese u matrice, stol s jednom ili više matrica, gornji i donji klipovi te uređaji za postizanje potrebnog tlaka i volumena punjenja, za pokretanje klipovi i uklanjanje gotovih tableta. Matrica je čelični disk sa cilindričnim otvorom čiji promjer odgovara promjeru proizvedene tablete (šupljini kalupa). U cilju povećanja kapaciteta na matrici mogu biti dva ili više otvora. Dodirna površina klipa može biti ravna, udubljena, ispupčena, sa ugraviranim natpisom i sa ispupčenim prorezom koji tabletu dijeli na dva ili četiri dijela.^{1,2} Klipovi su izrađeni od nehrđajućeg čelika.³¹



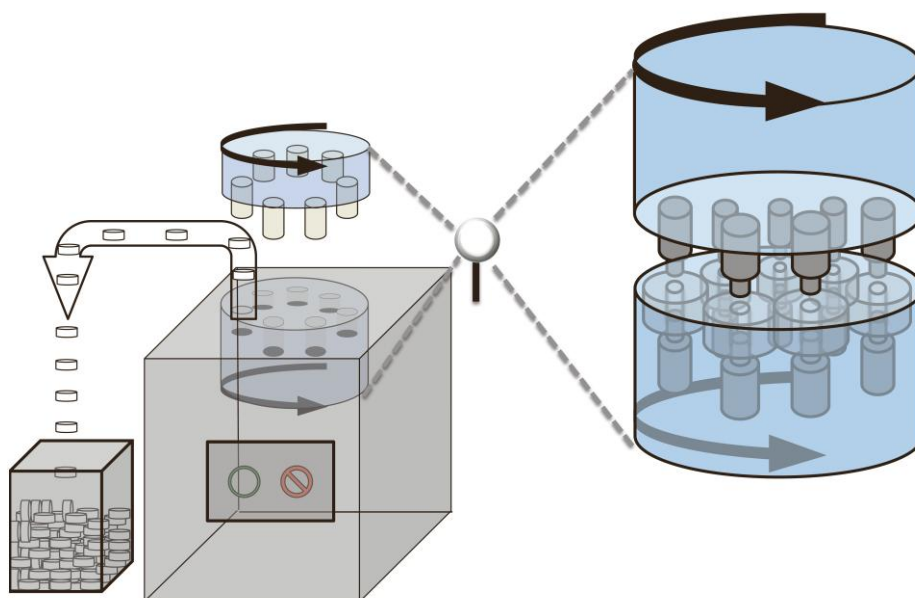
Slika 2.15. Osnovni dijelovi tabletirke i princip rada

Postoje dva tipa tabletirki: ekscentrične i rotacijske. Kod ekscentričnih tabletirki (slika 2.16.) matrica miruje, a pokreće se lijevak za punjenje smjese. To može uzrokovati različitu masu tableta. Kako smjesu komprimira samo gornji žig, tablete su obično čvršće s donje strane. Podešavanjem donjeg klipa određuje se dubina punjenja u matrici mješavinom za tabletiranje o kojoj ovisi debljina tablete, dok se radni tlak podešava gornjim klipom. Osim što daju tablete nejednake čvrstoće, ekscentrične tabletirke imaju mali kapacitet pa se u farmaceutskoj industriji manje koriste.^{1,2}



Slika 2.16. Shematski prikaz ekscentrične tabletirke

Rotacijske tabletirke su važni strojevi u farmaceutskoj proizvodnji tableta. Kao što im samo ime govori, baziraju se na rotirajućem kalupu što omogućuje izradu većeg broja tableta. Rotacijske tabletirke pružaju osnovne funkcije kontrole kako bi se dobile dobre tablete, međutim nedostatak većine njih je što nemaju sustav za mjerenje snage pritiska. U rotacijskim tabletirkama (slika 2.17.) lijevak miruje, a pokreću se matrice. Sastoje se od rotirajućeg diska na kojem je raspoređen velik broj matrica. Smjesu komprimiraju oba žiga, tlak se ravnomjerno prenosi preko gornjeg i donjeg klipa pa se dobiju tablete ujednačene čvrstoće i tvrdoće. Osim toga, radni je ciklus samo polovina ili trećina kruga, pa se s dva, odnosno tri lijevka mogu izradivati dvoslojne i troslojne tablete. Kapacitet rotacijske tabletirke je velik i iznosi 400.000 – 1.000.000 tableta/h, što ovisi o karakteristikama samog uređaja, kao i o veličini tableta koje se proizvode.^{1,2,31,32}

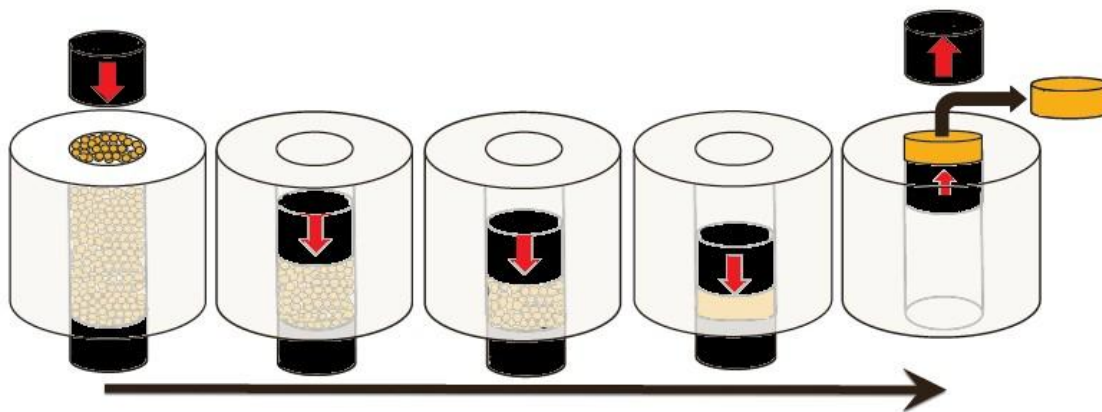


Slika 2.17. Rotacijska tabletirka

Rad stroja za tabletiranje teče u četiri faze (slika 2.18.):

1. Mješavina za tabletiranje istječe iz lijevka za punjenje u matricu u kojoj se nalazi donji klip.
2. Lijevak se pomiče iz prvobitnog položaja kako bi se gornjem klipu omogućilo spuštanje u matricu i komprimiranje mješavine između klipova.

3. Gornji se klip povlači, a donji podiže dok tableta ne dospije na vrh matrice i izbacuje se niz izlazni žlijeb u spremnik.
4. Donji se klip spušta i tabletirka je ponovno spremna za prvu fazu tabletiranja.¹



Slika 2.18. Tijek izrade tableta

Kakvoća tableta, osim o sipkosti i kompresibilnosti mješavina za tabletiranje, u znatnoj mjeri ovisi i o dizajnu tabletirke. Protok mješavine ovisit će o geometriji lijevka. On se može uskladiti pomoću vibracija, ali one mogu uzrokovati neke druge teškoće. Na primjer, ako se mješavina sastoji od čestica različitih veličina, veće se čestice mogu odvojiti od manjih. To se raslojavanje očituje promjenom mase tablete i neujednačenošću sadržaja. Također zbog lošeg protoka mješavine i kod matrice se pojavljuju neželjene posljedice. Zbog vrlo kratkog vremena u kojem se pune, matrice mogu ostati poluprazne što uzrokuje odstupanje u masi tableta.¹

2.5. KARAKTERIZACIJA TABLETA

2.5.1. Zahtjevi koje tablete moraju zadovoljavati

Neovisno o sastavnim komponentama i metodi kojom su proizvedene, tablete moraju udovoljavati brojnim fizikalnim, kemijskim i biološkim standardima. U nastavku su navedene neke od karakteristika koje tablete moraju zadovoljavati.

1. Moraju biti dovoljno čvrste, otporne na mehaničke utjecaje tijekom proizvodnje, pakiranja, transporta i primjene.
2. Moraju biti uniformne u pogledu mase i sadržaja lijeka.
3. Ljekoviti sadržaj tablete mora biti bioraspoloživ. Preduvjet ispitivanja bioraspoloživosti jest postizanje odgovarajuće raspadljivosti tablete.
4. Tablete moraju zadovoljavati u pogledu izgleda i moraju imati karakterističan oblik, boju i druga nužna svojstva za identifikaciju proizvoda. Često uz ove osobine zbog bolje prepoznatljivosti mogu imati u svoju površinu utisnute određene bročane, slovne ili grafičke oznake. Poseban slučaj predstavlja ugravirana razdjelna crta na jednoj ili obje strane, koja upućuje na mogućnost doziranja samo dijela tablete.
5. Moraju odgovarati zahtjevima kvalitete prema specifikaciji za gotov proizvod u cijelom razdoblju roka valjanosti, što se utvrđuje ispitivanjem stabilnosti lijeka.⁶

2.5.2. Nedostaci pri izradi tableta

Pri izradi tableta može se pojaviti nekoliko nedostataka od kojih je šest najbitnijih opisano u nastavku.

Stvaranje kapica

Za stvaranje kapica odgovorni su uglavnom klipovi. Konkavni klipovi ili klipovi s kosim rubovima, tijekom uporabe se iskrivljuju prema unutra. Nastaje tzv. kandža koja može otrgnuti vrh izbačene tablete. Razlog tome može biti i neoprezno pomicanje klipova. U slučaju kad klip nije dobro centriran može udariti o rub šupljine matrice te se oštetiti što za posljedicu ima odvajanje gornjeg dijela tablete. Donji klipovi se moraju podizati na razinu lica matrice jer će se u protivnom odlomiti dno tablete.

Kalanje tableta

Uzrok kalanja tableta u dva ili više slojeva obično je zrak utisnut između granula koji ne izlazi na vrijeme, već nakon komprimiranja. Tom nedostatku skloni su granulati koji su suhi, lagani ili sadrže veće količine praška. Kompaktnost pripravka može se postići dodavanjem higroskopskih tvari. Na rahlost materijala može se utjecati povećanom količinom veziva, promjenom otapala ili dodatkom sredstva za klizenje. Na te načine može se izbjeći kalanje tableta.

Lijepljenje granulata na klipove

Posebno je izraženo ako klipovi imaju ugravirana slova ili simbole. To se osobito pojavljuje kod klipova malog promjera. Problem se rješava izradom tableta većih dimenzija ili klipove treba kromirati kako bi se dobile potpuno glatke površine. Osim toga, pomoćne tvari niskog tališta (npr. stearinska kiselina) pri komprimiranju mogu dosta omekšati od topline i uzrokovati lijepljenje. Rješenje je dodatak tvari visokog tališta ili hlađenje mješavine i tabletirke.

Masa tablete

Masa tablete ovisi o osobinama mješavine. Kada mješavina sadrži veće granule ne dolazi do popunjavanja praznog međuprostora, pa granulati treba protjerati kroz finije sito. Masa tablete također može ovisiti o omjeru velikih i malih čestica, unatoč prividno istom volumenu mješavine u matrici. Ako mješavina ne protječe lagano kroz lijevak, masa tablete također će varirati. Tada treba dodati još sredstva za klizenje.

Tvrdoća tableta

Tvrdoća tableta, kao i točnost mase, ovise o veličini i raspodjeli veličina čestica mješavine, njihovoj gustoći i poroznosti i prostoru između klipova. Također su važni veličina i oblik tablete i tlak tijekom komprimiranja. Zato su bikonveksne tablete na rubovima obično tvrđe nego u sredini. Nadalje, tvrdoća tableta ovisi o trenju među česticama (koheziji) i trenju između čestica i tabletirke (adheziji). Pri velikim trenjima tlak se nejednoliko rasprostranjuje pa tableta nema dostatnu tvrdoću. Zbog toga se i dodaju sredstva za klizenje. Pri normalnim uvjetima skladištenja tvrdoća tableta se povećava. Zato treba obratiti pažnju da tableta ne bude tvrđa nego što je potrebno za adekvatno rukovanje i transport. Isto tako, ako su tablete nedovoljno tvrde, neće izdržati manipulaciju pri pakiranju, transportu i izdavanju.

Raspadanje tableta

Raspadanje tableta ovisi o vrsti i količini sredstva za raspadanje (premalo) i onih za vezivanje (previše) te uvjetima pri komprimiranju (previsok tlak). Također ovisi i o starosti tableta, što su tablete duže pohranjene, sporije se raspadaju. I obilježje djelatne tvari ima značajnu ulogu u procesu raspadanja. Tako na raspadanje tablete povoljno utječe hidrofilnost, a nepovoljno hidrofobnost lijeka.¹

2.5.3. Metode ispitivanja tableta

Na karakteristike tableta utječe niz faktora koji su uvjetovani osobinama djelatne tvari i pomoćnih tvari te tehnologijom izrade. Ispitivanje karakteristika provodi se od samog početka razvitka oblika do konačnog proizvoda. Standardni parametri kakvoće tableta jesu promjer i debljina, zatim masa, tvrdoća, rastrošljivost i raspadljivost. Posebno je važno ispitivanje ujednačenosti sadržaja i oslobađanje djelatne tvari.

Promjer i debljina tableta

Ovi su parametri u neposrednoj vezi s izgledom tablete jer one moraju biti jednolična oblika, veličine i boje, glatke površine i neoštećenih rubova. Promjer tablete uvjetovan je njihovom masom. Debljina tablete, bez obzira na masu tablete, može varirati zbog razlika u gustoći granulata i uporabljenog tlaka pri komprimiranju. Variranje debljine tableta uzrokuje i netočan broj tableta u ambalaži. Debljina tableta često je u izravnoj vezi s njihovom tvrdoćom i zbog toga se može koristiti kao početna kontrola tvrdoće.¹

Tvrdoća

Pod tvrdoćom tableta podrazumijeva se njihova izdržljivost, tj. sposobnost da zadrži integritet nakon komprimiranja. Ta mehanička osobina tableta važna je sa stanovišta otpornosti na udarce i stresove tijekom izrade, pakiranja, transporta i primjene. Tvrdoća tablete ovisi o: primijenjenom tlaku pri tabletiranju, načinu pripreme granulata, pomoćnim tvarima u mješavini za tabletiranje, sadržaju vlage u granulatu te o obliku tablete. Također je ustanovljeno da o tvrdoći ovisi i raspadljivost tablete. Uređaja za određivanje tvrdoće rade na principu mjerenja sile u trenutku loma tablete.^{1,5}

Rastrošljivost

Rastrošljivost se smatra boljom mjerom integriteta tableta od tvrdoće. Trenje i udarci najčešći su uzroci lomljenja kapica i samih tableta. Ispitivanje rastrošljivosti provodi se tako da se tablete podvrgnu rotaciji pri čemu dolazi do trenja i udaranja u stijenke uređaja, odnosno međusobnog trenja tableta. Rezultati ispitivanja izražavaju se uvijek kao postotak gubitka mase tableta zbog abrazije i loma, a ovisi o broju okretaja uređaja i vremenu rotacije. U slučaju da dođe do loma tablete ili kapice tablete, rastrošljivost se ne iskazuje.¹

Raspadljivost

Raspadljivost je pojava dezintegracije tableta na granule ili osnovne sastojke. Dakle, raspadljivost ne uključuje potpuno otapanje tablete i njene djelatne tvari. Potpuna raspadljivost definirana je kao stanje u kojem mogu postojati ostaci tablete koji se mogu sastojati od mekanih dijelova koji ne sadrže opipljivu čvrstu nenavlaženu jezgru ili dijelove ovojnice tablete. Tablete koje se sastoje uglavnom od u vodi topljivih djelatnih tvari i pomoćnih tvari sklonije su otapanju nego raspadanju pa se brzina otapanja *in vitro* može usporediti s biovaljanošću. Vrijeme raspadanja tableta koje sadrže netopljive sastojke rijetko se može usporediti s biološkom valjanošću lijeka. Postupaka za ispitivanje raspadljivosti ima mnogo, ali gotovo da ni jedan u potpunosti ne simulira fiziološke uvjete. Zato su ova ispitivanja samo nadzor jednoličnosti proizvoda od serije do serije.^{1,5}

Ujednačenost sadržaja tablete

Ispitivanje ujednačenosti sadržaja tableta temelji se na pojedinačnom određivanju sadržaja djelatne tvari u uzorcima kako bi se ustanovilo možebitno odstupanje sadržaja pojedinog uzorka od granica postavljenih u odnosu na prosječni sadržaj uzorka. Pogodnim analitičkim postupkom pojedinačno se određuje sadržaj djelatne tvari u 10 slučajno odabranih tableta.⁵

Ujednačenost mase tableta

Masa tablete određena je dimenzijama matrice i volumenom punjenja matrice. Uz pretpostavku ispravnosti tijekom procesa tabletiranja i isključivanja svih uzroka variranja mase tableta, masa tablete može varirati neznatno, tj. u dopuštenim granicama. Neznatno variranje mase upućuje na relativno točno doziranje djelatne tvari u tableti.¹

2.6. ISPITIVANJE OTPUŠTANJA DJELATNE TVARI

U posljednje vrijeme otpuštanje djelatne tvari iz krutih farmaceutskih oblika postaje važan predmet znanstvenog razvoja. Uvijek kada se proizvede novi kruti ljekoviti oblik, nužno je osigurati prikladno otpuštanje djelatne tvari.³³ Prema svojstvima oslobađanja lijeka, tablete se mogu podijeliti na one s trenutnim oslobađanjem i na one s modificiranim oslobađanjem (produženim, ponovljenim ili odgođenim).⁹ Oslobađanje je proces u kojem djelatna tvar „napušta“ ljekoviti oblik i djeluje na čovjeka. Proizvodi s trenutnim oslobađanjem, kao što sama riječ kaže, djelatnu tvar oslobađaju odmah. Pripravci produženog učinka su oni koji pri jednokratnoj medikaciji uz brzo nastupanje terapijskog učinka, produžuju učinak postupnim oslobađanjem lijeka što će povećati trajanje učinka. Pripravci ponovljenog učinka su oni kod kojih se inicijalna doza lijeka oslobađa odmah, a iza nje slijedi sljedeća doza. Pripravci oslobođenog učinka su pripravci kod kojih je oslobađanje odgođeno do dospijeca lijeka u tanko crijevo.^{9,34}

Ljekoviti oblici se mogu ispitati *in vitro* (izvan živog organizma u umjetno stvorenim uvjetima) ili *in vivo* (ispitivanje u živom organizmu). Prva ispitivanja koja se provode su ispitivanja *in vitro* koja pokazuju određena svojstva ljekovitog oblika, ali nikako ne daju pouzdane prognoze o oslobađanju *in vivo* te se zbog toga trebaju provoditi dodatna *in vivo* ispitivanja. Određivanje oslobađanja ljekovite tvari iz oblika *in vitro* nikako nije zamjena za studije bioraspoloživosti, ali može biti korisno za razvitak oblika, a nakon dobivanja usporedbe s pokusima *in vivo* i za nadzor proizvodnje. *In vitro* određivanje oslobađanja lijeka primjenjuje se tijekom razvoja novog pripravka. Ako se nakon zaključenih *in vivo* istraživanja utvrdi da novi pripravak posjeduje traženi produženi učinak, tada se mogu pokušati korelirati rezultati *in vitro* i *in vivo* eksperimenta. Za oslobađanje djelatnih tvari iz oblika često se koristi i termin otapanje. Otapanje, kojim se označava pretvaranje čvrstih čestica u molekularno disperzno stanje, glavni je proces oslobađanja djelatne tvari, ali ne uključuje raspadanje ljekovitog oblika. Mjera otapanja ima važnu ulogu u mehanizmu apsorpcije lijeka u organizmu, ali postoje i drugi biološki činitelji.

Uvjeti ispitivanja oslobađanja ljekovite tvari uključuju prikladnost sastava, volumena i temperature tekućine, način pokretanja sastava, vremenski interval uzimanja uzoraka i metode određivanja sadržaja. Tekućina za ispitivanje mora biti što sličnija fiziološkoj i što prikladnija za jednostavnu i preciznu analitičku metodu određivanja sadržaja. Volumen mora biti takav da se postignu uvjeti osigurane topljivosti lijeka, tj. u njemu ne smije biti postignuta granična

koncentracija topljivosti lijeka. Temperatura tekućine gotovo uvijek je 37 °C. Pokretanje sustava nije strogo definirano, ali mora biti takvo da je na svakom mjestu u tekućini zajamčena ista koncentracija oslobođenog lijeka. Zato se provodi i miješanje. Intenzitet miješanja također nije strogo definiran, ali mora se prilagoditi peristaltici želuca. Vrijeme se odabire u skladu s osobinama pripravka; vremenski interval uzimanja uzorka mora se prilagoditi tako da se dobije dovoljno podataka za grafički prikaz i matematičku obradu. Metode ispitivanja su mnogobrojne, ali ne moraju se uvijek provoditi složenim uređajima. Ako neka metoda dovoljno razlučuje profil oslobađanja djelatne tvari iz paralelnih pripravaka, može se smatrati prikladnom.

Kinetika oslobađanja djelatnih tvari u *in vitro* te *in vivo* ispitivanjima se opisuje različitim metodama koje se mogu svrstati u tri grupe:

1. Statističke metode – zasnivaju se na statističkoj analizi rezultata (ANOVA, MANOVA, itd.).
2. Metode ovisne o modelima – matematički modeli poput modela nultog reda, prvog reda, drugog reda, Higuchijev, Korsmeyer-Peppasov, Hixson Crowellov, Baker-Lonsdaleov, Weibullovo, kvadratni, logistični, Gompertzov, Hopfenbergov.
3. Metode neovisne o modelima – temelje se na usporedbi profila oslobađanja; faktor razlike (f_1) i faktor sličnosti (f_2), RRSW funkcija (empirijska, ne govori o mehanizmu procesa).

Statističke i metode neovisne o modelima su metode za opisivanje koje su dobivene samo statističkim i numeričkim postupcima izrade modela, dok su metode ovisne o modelima dobivene iz empirijskih korelacija sa provedenim eksperimentima u kojima se nalaze parametri koji ukazuju na sama svojstva otpuštanja djelatne tvari i omogućuju procjenu konstante brzine oslobađanja k . U tablici 2.5. prikazani su često korišteni modeli za opis kinetike oslobađanja djelatne tvari.

Tablica 2.5. Prikaz kinetičkih modela³³

MODEL	OPĆA JEDNADŽBA
Nulti red	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Prvi red	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$
Drugi red	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = (Q_\infty - Q_0) K_2 t$
Hixon - Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$
Weibullov	$\log \left[-\ln \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right) \right] = b * \log t - \log a$
Higuchijev	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Baker - Lonsdaleov	$\left(\frac{3}{2} \right) \left\{ 1 - \left[1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right) \right]^{2/3} \right\} - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right) = K t$
Korsmeyer - Peppasov	$\left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right) = K_k t^n$
Kvadratni	$Q_t = 100(K_1 t^2 + K_2 t)$
Gompertzov	$Q_t = A e^{-e^{-K(i-y)}}$
Hopfenbergov	$\left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right) = 1 - (1 - k_0 t / c_0 a_0)^n$

Kinetički model nultog reda može se koristiti za opisivanje otpuštanja djelatne tvari iz oblika s modificiranim otpuštanjem kao što su tablete sa slabo topljivom djelatnom tvari u obloženom obliku, osmotski sustavi i dr. Farmaceutski oblici koji slijede ovaj profil otpuštanju istu količinu lijeka u jedinici vremena i to je idealna metoda za postizanje produljenog djelovanja lijeka. Grafički prikaz otpuštanja djelatne tvari s vremenom prema jednadžbi za kinetiku procesa prvog reda je linearan pa se količina otpuštene djelatne tvari s vremenom smanjuje. Weibullov model može se primijeniti na razne oblike krivulja otpuštanja, a grafički prikaz ovisnosti logaritma otpuštanja o logaritmu vremena je linearan. Higuchijev model

opisuje otpuštanje djelatne tvari kao proces difuzije prema Fickovom zakonu, a koristi se za oblike s modificiranim otpuštanjem lijeka. Hixon-Crowellov model pretpostavlja da je otpuštanje djelatne tvari ograničeno veličinom čestica. Korsmeyer-Peppasov model koristi se kada nije dobro poznat mehanizam otpuštanja ili ako je uključeno više od jednog mehanizma, vrijednost parametra n odabire se ovisno o mehanizmu. Baker-Lonsdaleov model opisuje kontrolirano otpuštanje djelatne tvari iz sferičnih matrica.^{1,33,34,35}

Odabir modela provodi se na temelju R^2 vrijednosti. Kada se uspoređuju modeli koji ne sadrže jednak broj parametara uobičajeno je koristiti prilagođenu vrijednost R^2 koja se izračunava iz izraza:³⁵

$$R_p^2 = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)}(1 - R^2) \quad (2.1.)$$

gdje je n broj eksperimentalnih podataka, a p broj parametara modela.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. MATERIJALI

Za provedbu eksperimentalnog dijela rada kao djelatna tvar korišten je omeprazol, a saharoza, polivinilpirolidon, PanExcea i magnezijev stearat kao pomoćne tvari. Tablica 3.1. prikazuje sve komponente i njihovu ulogu u procesu izrade tableta.

Tablica 3.1. Komponente i njihova uloga

KOMPONENTA	ULOGA
Saharoza	Osnovna komponenta
PanExcea	Punilo
Polivinilpirolidon (PVP)	Vezivo
Magnezijev stearat	Sredstvo za klizenje
Omeprazol	Djelatna tvar

Saharoza

Kao osnovna komponenta prilikom izrade tableta korištena je saharoza p.a. proizvođača Lach-Ner d.o.o. Saharoza nije korištena u svom izvornom obliku, već u obliku granula dobivenih u granulatoru s fluidiziranim slojem te u disk granulatoru. Raspodjela veličina čestica izvorne saharoze i granulirane saharoze određena je metodom laserske difrakcije i prikazana na slikama 3.1. i 3.2.

PanExcea MC200G

PanExcea MC200G proizvod je tvrtke Avantor Performance Materials. Poznata je kao komercijalno direktno kompresibilno punilo, a sadrži 75 % polihidridnog šećernog alkohola i 25 % silikatne soli vlasništva tvrtke Avantor Performance Materials.³⁶ PanExcea MC200G je korištena u svom izvornom i u granuliranom obliku. Granuliranje je provedeno u granulatoru s fluidiziranim slojem. Na slikama 3.3. i 3.4. je prikazana raspodjela veličina čestica izvorne i granulirane PanExcea MC200G.

Polivinilpirolidon K-25

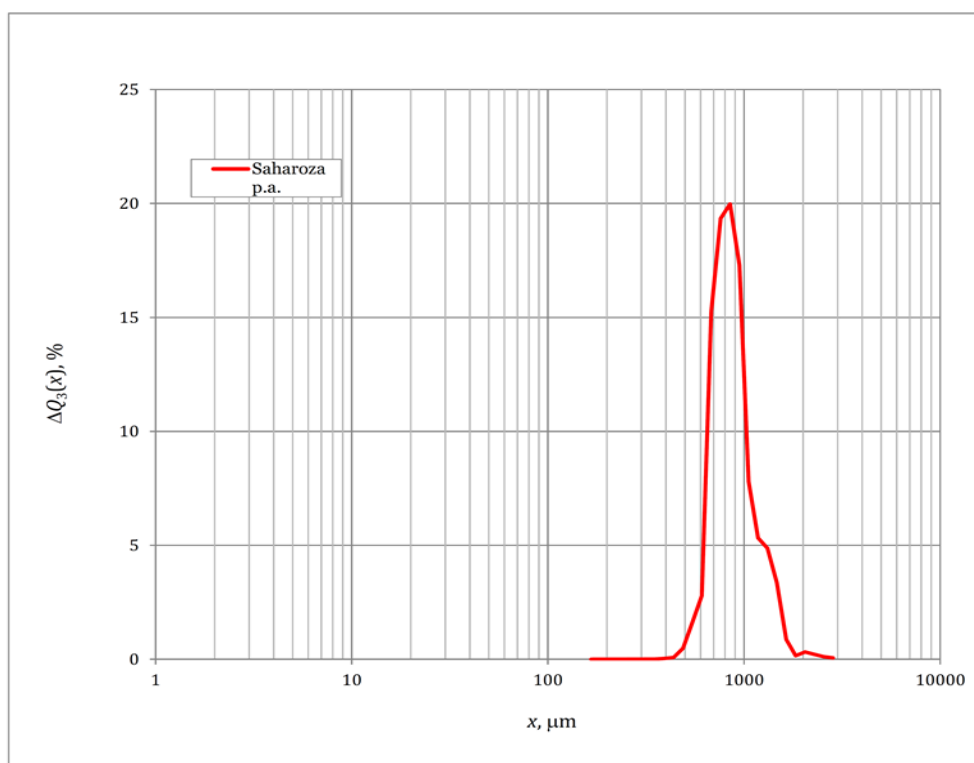
Za provedbu eksperimenta kao vezivo u postupku granuliranja korišten je polivinilpirolidon K-25 (PVP) visoke čistoće, proizvođača Amresco. Raspodjela veličina čestica određena je metodom laserske difrakcije i prikazana na slici 3.6.

Magnezijev stearat

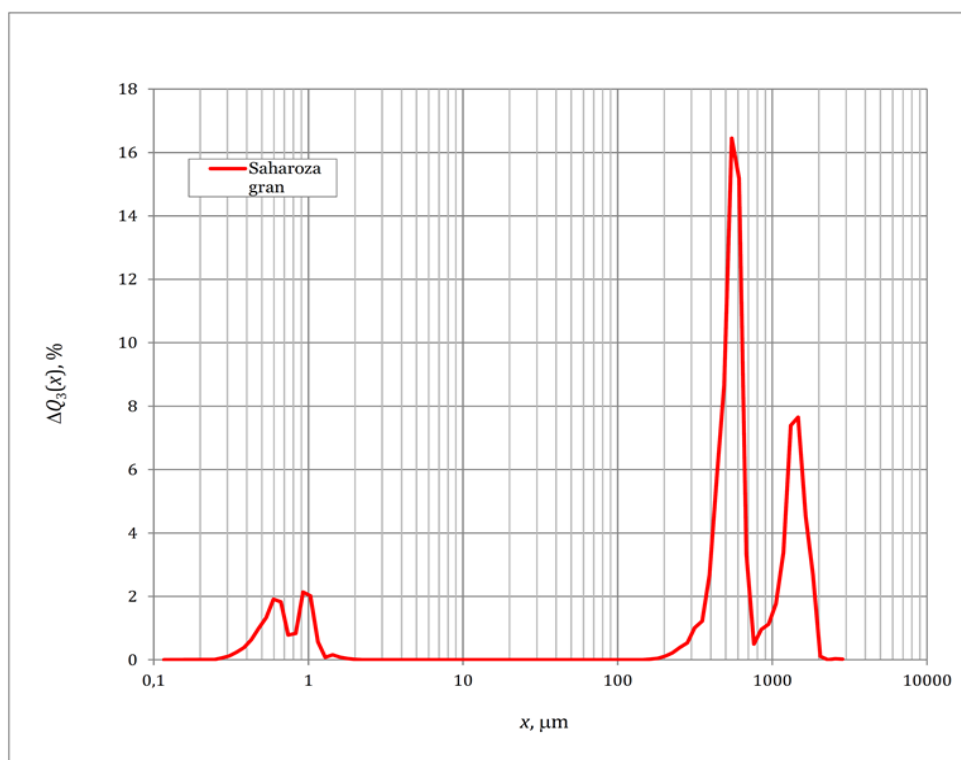
Magnezijev stearat proizvođača ABCR GmbH & CO korišten je kao sredstvo za klizenje u procesu izrade tableta. Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 3.7.

Omeprazol

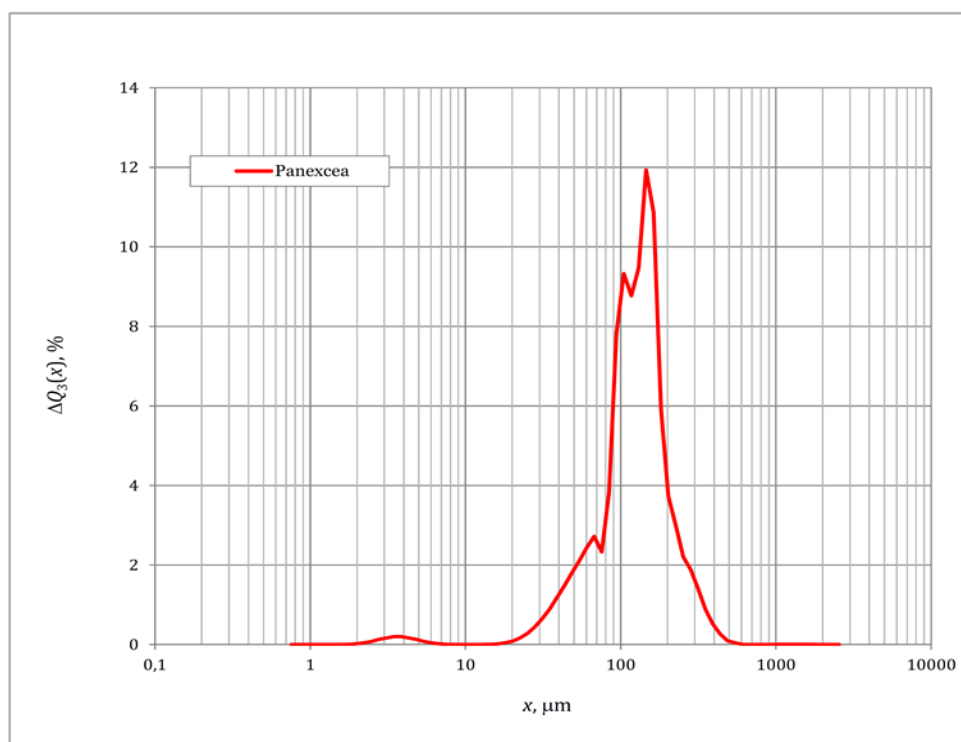
Kao djelatna tvar u tabletama korišten je omeprazol tvrtke Pliva Hrvatska d.o.o., Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 3.8.



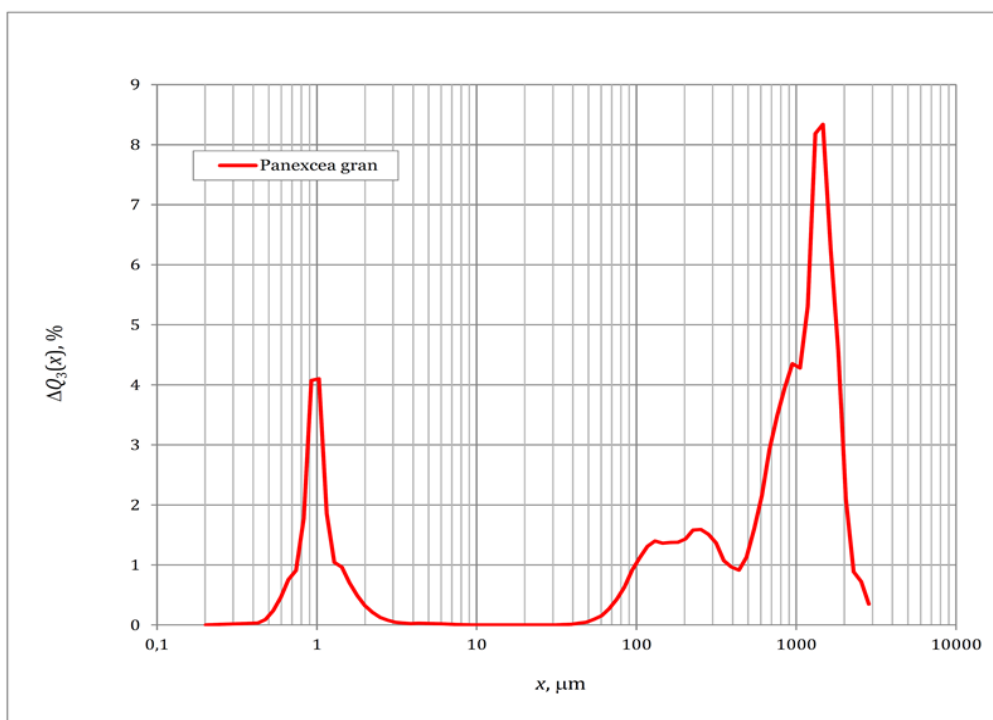
Slika 3.1. Raspodjela veličina čestica izvorne saharoze



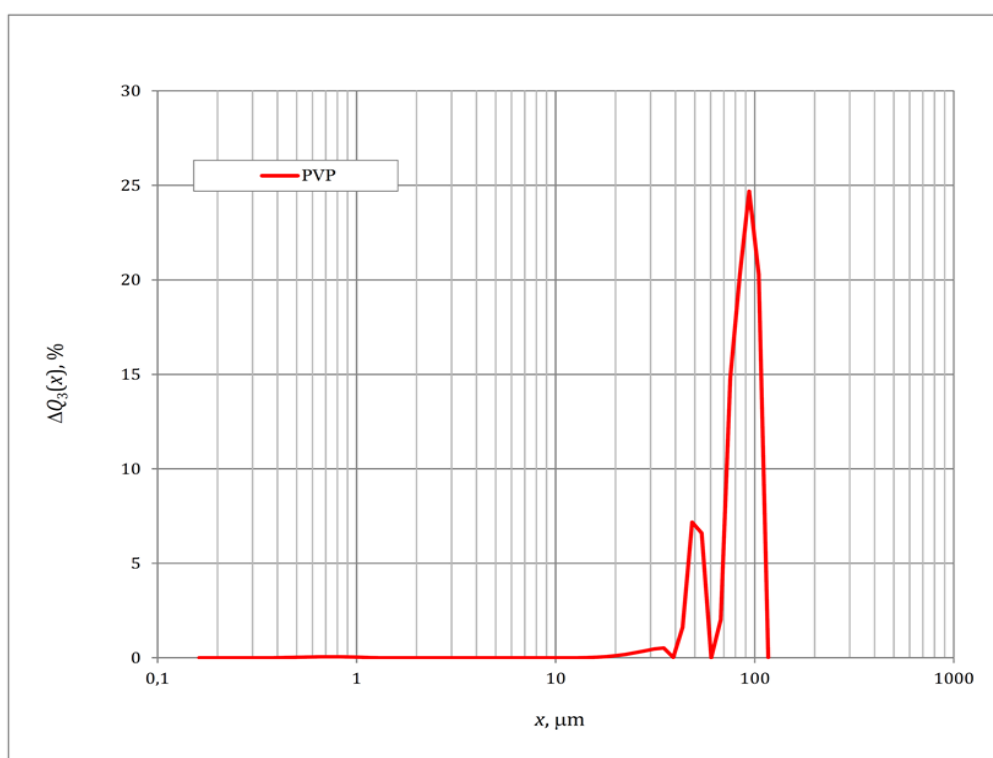
Slika 3.2. Raspodjela veličina čestica saharoze granulirane u fluidiziranom sloju



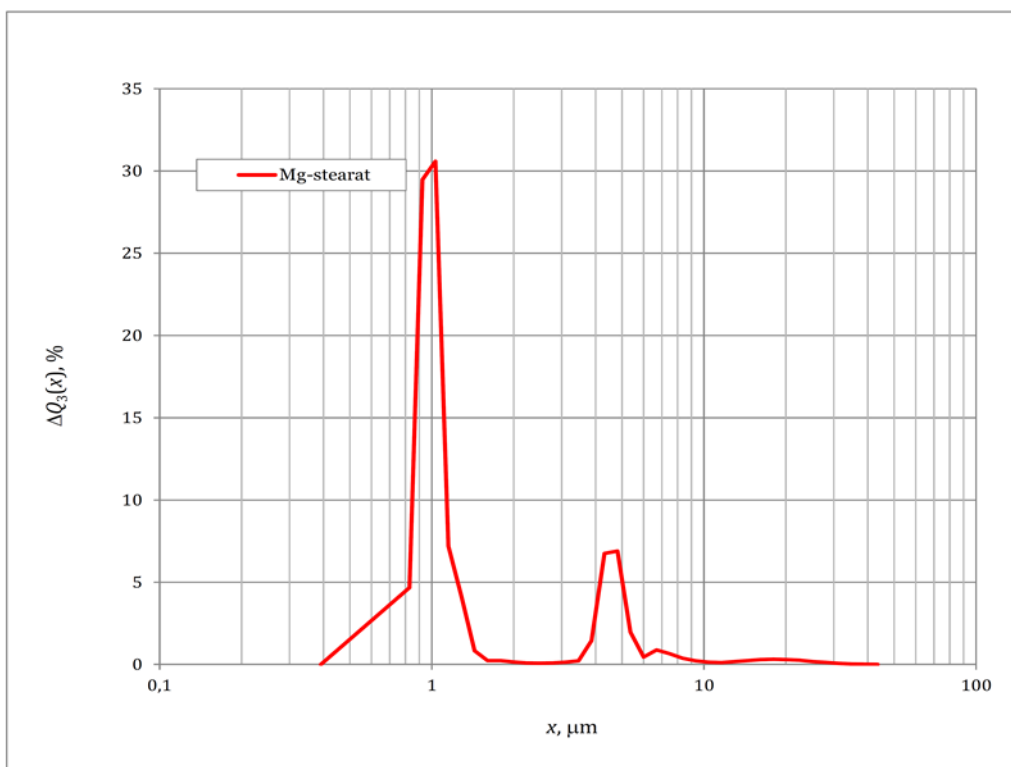
Slika 3.3. Raspodjela veličina čestica izvorne PanExcea MC200G



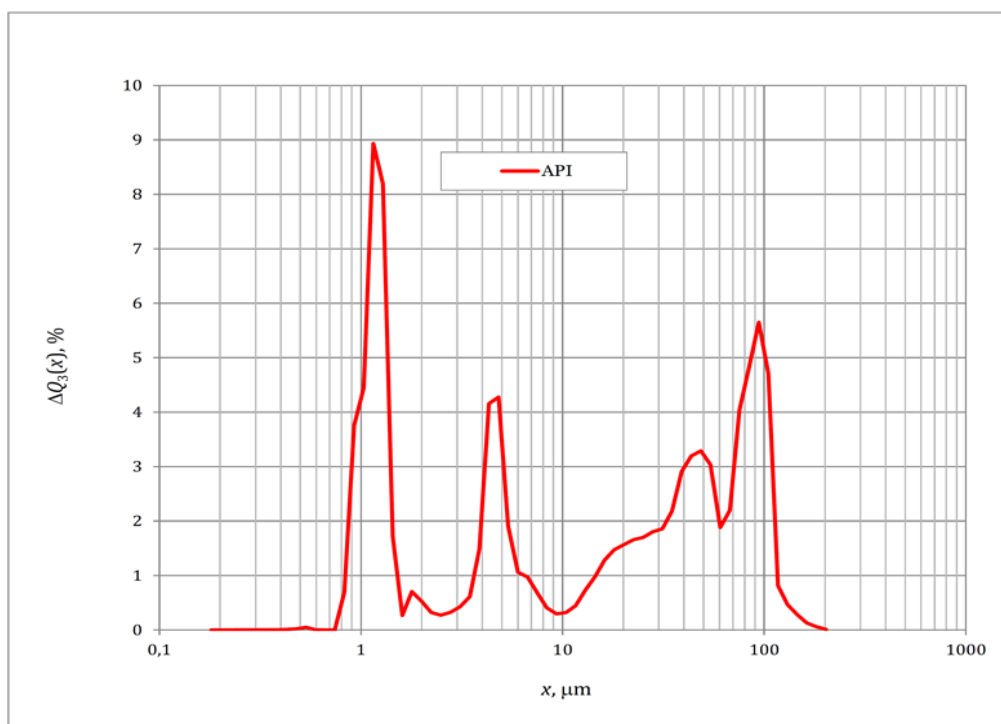
Slika 3.4. Raspodjela veličina čestica PanExcea MC200G granulirane u fluidiziranom sloju



Slika 3.5. Raspodjela veličina čestica polivinilpirolidona



Slika 3.6. Raspodjela veličina čestica magnezijevog stearata



Slika 3.7. Raspodjela veličina čestica omeprazola

3.2. PRIPREMA MJEŠAVINA ZA TABLETIRANJE

Mješavine koje su korištene za tabletiranje pripremljene su na tri načina. Prva mješavina sastojala se od saharoze, PanExcea-e i omeprazola koji su granulirani zajedno u granulatoru s fluidiziranim slojem. Tablete dobivene iz ove mješavine u radu su označene oznakom GAPI. Za pripremu druge mješavine u granulatoru s s fluidiziranim slojem prvo je granulirana saharoza, zatim posebno PanExcea te su na kraju obje granulirane komponente pomiješane s omeprazolom. Tablete dobivene ovim postupkom označene su kao MAPI. Treća mješavina dobivena je na način da je prvo saharoza granulirana u disk granulatoru, a zatim pomiješana s PanExcea-om granuliranom u granulatoru s fluidiziranim slojem te s omeprazolom. Mješavine dobivene na ovaj način označene su kao G4, G23, G24 i G34, ovisno o oznaci granulirane saharoze koja je korištena. U tablici 3.2. prikazani su sastavi mješavina za tabletiranje.

Tablica 3.2. Maseni udjeli pojedinih komponenti u mješavinama za tabletiranje

Komponenta	Maseni udjeli komponenata u tableti, %	
	<i>MAPI, G4, G23, G24, G34</i>	<i>GAPI</i>
Granulirana saharoza (fluidizirani sloj ili disk)	67,35	/
Granulirana PanExcea	17,5	/
Magnezijev stearat	2,65	2,65
Omeprazol	12,5	/
Granulirana saharoza + PanExcea + omeprazol	/	97,35

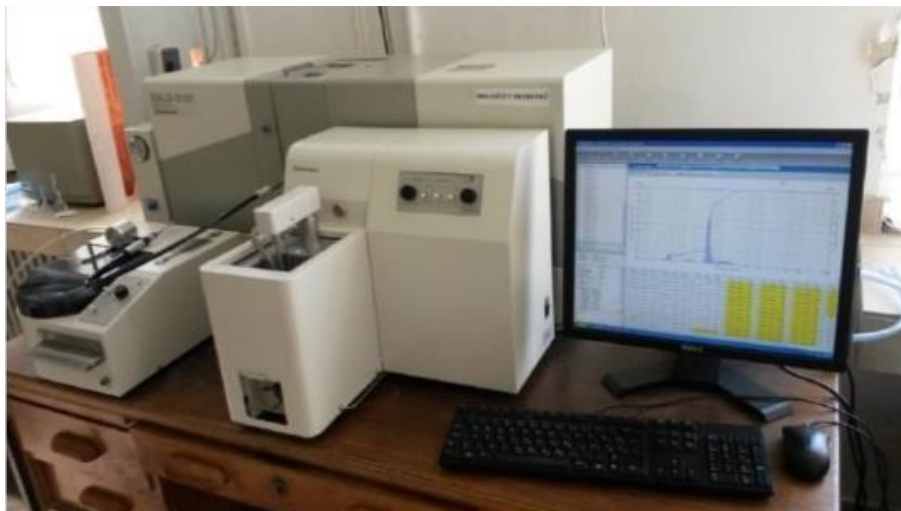
3.3. METODE KARAKTERIZACIJE PRAŠAKA

3.3.1. Raspodjela veličina čestica

Raspodjela veličina čestica određena je metodom laserske difrakcije pri čemu je korišten uređaj na slici 3.8. čije je mjerno područje od 0,4 do 3000 μm . Raspodjele veličina čestica svih komponenata određene su tri puta, a rezultati su prikazani kao srednja vrijednost mjerenja.

Ovim uređajem može se određivati raspodjela veličina čestica čvrstih tvari u struji zraka, a može se koristiti i za određivanje raspodjele veličina čestica dispergiranih u pogodnoj kapljevini.³⁷ Analiza veličina čestica laserskom difrakcijom temelji se na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz izvor svjetlosti (lasersku zraku) raspršuju svjetlost pod određenim

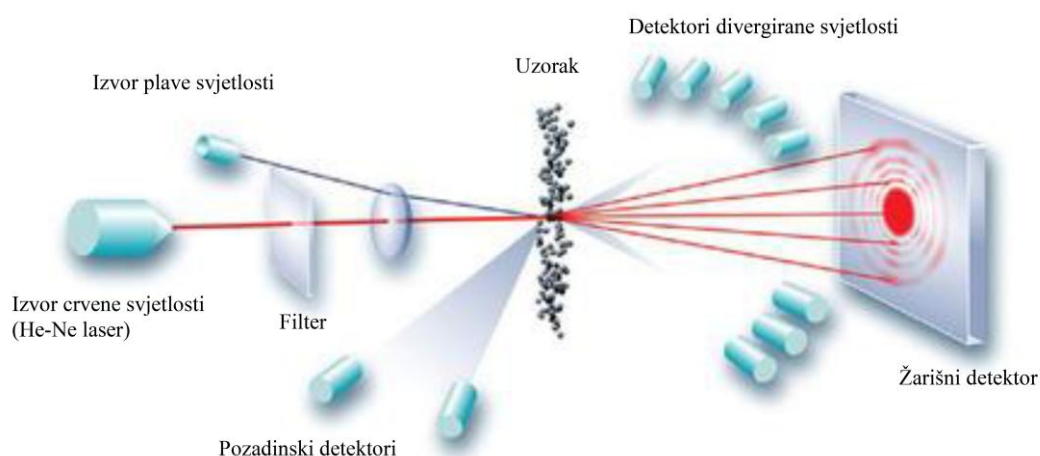
kutovima i s određenim intenzitetom koji izravno ovise o veličini čestica (slika 3.9.). Kut pod kojim čestica raspršuje svjetlost logaritamski raste sa smanjenjem veličine čestica.



Slika 3.8. SALD 3101, Shimadzu

Intenzitet raspršene svjetlosti također ovisi o veličini čestica. Čestice velikih dimenzija raspršuju svjetlost pod malim kutovima, ali s velikim intenzitetom, dok čestice malih dimenzija svjetlost raspršuju pod širim kutovima, ali s manjim intenzitetom.

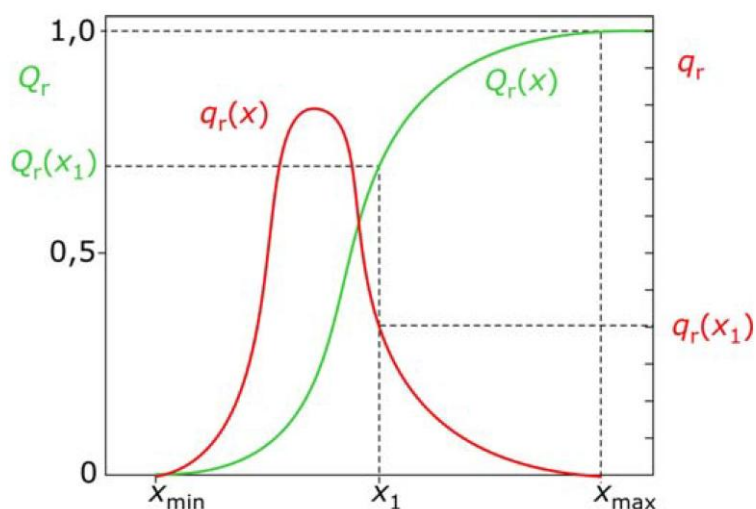
Uređaji za određivanje veličine čestica sastoje se od lasera kao izvora svjetlosti točno definirane valne duljine, detektora koji mjere intenzitet raspršene svjetlosti te jedinice koja je odgovorna za raspršenje i ravnomjernu raspodjelu čestica u mjernoj ćeliji.



Slika 3.9. Princip rada laserskog analizatora čestica

Rezultat analize je volumna raspodjela veličina čestica. Dobivena raspodjela može se prikazati kumulativnom funkcijom raspodjele $Q_r(x)$ koja predstavlja kumulativni udio čestica

manjih od veličine x i funkcijom gustoće raspodjele $q_r(x)$ koja predstavlja udio čestica u intervalu x do $x+dx$ (slika 3.10.).^{20,38}



Slika 3.10. Prikaz raspodjele veličina čestica

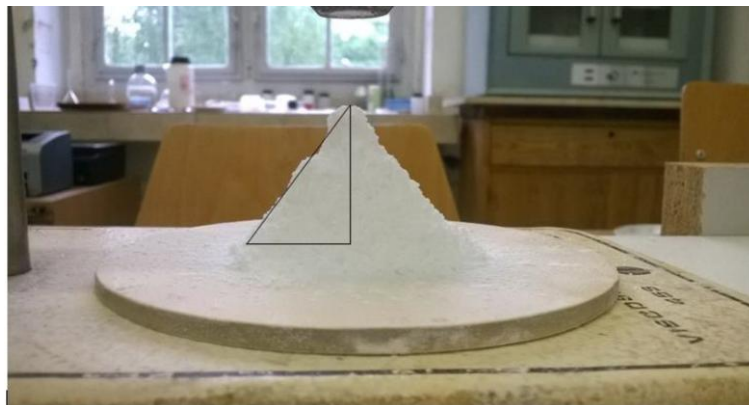
3.3.2. Nasipni kut

Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala dodatno podrazumijeva određivanje tecivosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). Nasipni kut određuje se tzv. metodom lijevka. U lijevak (slika 3.11.) se stavlja volumen praškastog materijala koji zauzima 2/3 lijevka.



Slika 3.11. Lijevak za određivanje nasipnog kuta

Istjecanjem praška kroz otvor lijevka na bazi se formira stožac kako je prikazano na slici 3.12. te se fotografira. Ispitivanje je provedeno na aparaturi izrađenoj u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo.



Slika 3.12. Primjer nasipnog kuta dobivenog ovom metodom

Dobivenom stošcu određuje se kut nagiba odnosno kut mirovanja obradom fotografije primjenom *KLONK Image Measurement* softverskog paketa. Slika se obrađuje tako da se u omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca i na taj način se dobije vrijednost nasipnog kuta, α , za promatrani prašak.

$$\tan (\alpha) = \frac{\text{visina}}{0,5 \text{ baza}} = \frac{a}{b} \quad (3.1.)$$

Pripadajuća tecivost praška prema izračunatom kutu mirovanja kategorizira se prema farmakopeji (tablica 3.2.). U farmaceutskoj industriji optimalna vrijednost kutova je između 40 i 50°. Kada je vrijednost kuta veća od 50°, prašak je rijetko prihvaćeni u daljnjoj proizvodnji.

Tablica 3.2. Vrijednosti nasipnih kutova i kategorija tecivosti

TECIVOST PRAŠAKA	NASIPNI KUT, °
Izvrсна	25 – 30
Dobra	31 – 35
Prolazna	36 – 40
Pogodna (nije potrebna pomoć)	41 – 45
Loša (mora se miješati i dr.)	46 – 55
Vrlo loša	56 – 65
Izrazito loša	> 66

3.4. POSTUPAK IZRADE TABLETA

Postupak izrade tableta sastojao se od četiri koraka – usitnjavanja, granuliranja (na disk granulatoru / u fluidiziranom sloju), miješanja i tabletiranja.

3.4.1. Usitnjavanje

Usitnjavanje uzoraka provedeno je u laboratorijskom kugličnom mlinu (slika 3.13.a) vodoravno postavljenom na valjke koji rotiraju. Kuglični mlin sastoji se od bubnja unutar kojeg se nalaze tijela za usitnjavanje. Tijela za usitnjavanje su kuglice koje mogu biti različitih veličina i od različitih materijala. U ovom eksperimentu korištene su keramičke kuglice (slika 3.13.b). Usljed okretanja bubnja dolazi do udara i trenja što rezultira usitnjavanjem čestica materijala. Kuglični mlin prikladan je za usitnjavanje različitih materijala do vrlo sitnih dimenzija.



a)



b)

Slika 3.13. a) Laboratorijski kuglični mlin **b)** Keramičke kuglice za usitnjavanje

U postupku izrade tableta usitnjavana je saharoza. U tablici 3.3. prikazani su uvjeti usitnjavanja.

Tablica 3.3. Karakteristike mlina i procesni uvjeti

Materijal posude	keramika
Materijal kuglica	keramika
Broj okretaja mlina	105 o/min
Broj kuglica	95
Vrijeme usitnjavanja	15 min

3.4.2. Granuliranje

3.4.2.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Granuliranje u fluidiziranom sloju provedeno je u uređaju s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (*Glatt GmbH, Binzen, Njemačka*) (slika 3.14.) koji se nalazi u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo.



Slika 3.14. Granulator s fluidiziranim slojem

Granulator je konusnog oblika s malim staklenim dijelom pomoću kojeg se može promatrati proces koji se odvija unutar granulatora. U procesni prostor se stavlja tvar koju je potrebno granulirati. Unutar konusa nalazi se dvofluidni raspršivač koji je jednom cijevi spojen na peristaltičku pumpu pomoću koje se dozira vezivno sredstvo, dok je druga cijev spojena na kompresor pomoću kojeg se kontrolira dovod zraka za raspršivanje veziva. Vezivo se dozira s gornje strane (*top spray mode*). U gornjem dijelu konusa nalazi se filter koji onemogućuje odlazak čestica sa strujom zraka izvan procesnog prostora, a donji dio se sastoji od raspodjelne rešetke koja omogućuje ulaz zraka iz kompresora.

Graunulirane komponente su saharoza, PanExcea te mješavina saharoze, PanExcea-e i omeprazola. Kao vezivo je korištena 30 %-tna otopina PVP-a u vodi. Nakon završetka procesa granuliranja, dobivene granule su sušene, a granulati odvojeni sitima. U tablici 3.4. dani su procesni uvjeti.

Tablica 3.4. Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju

Komponenta	Saharoza	PanExcea	Saharoza + PanExcea + Omeprazol
Masa ulaznog materijala, g	200	300	200
Vezivo	30 %-tna otopina PVP-a u vodi		
Ciklusi	30 s doziranja, 30 s sušenja - naizmjenično, do potrošnje cijele količine veziva		
Protok veziva	10 g/min pri sobnoj temperaturi		
Sušenje	20 min pri 40 °C u fluidiziranom sloju		
Odvajanje granulata na sitima, µm	800	710	800

3.4.2.2. Granuliranje u disk granulatoru

Svi eksperimenti mokrog granuliranja prevrtanjem provedeni su na procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, disk granulatoru prikazanom na slici 3.15. Sam procesni prostor je čelične cilindrične konstrukcije s podesivim nagibom diska granulatora čime je optimiran i broj okretaja diska. Disk granulator je putem elektromotora povezan na glavno upravljačko kućište putem kojeg se regulira brzina vrtnje diska dok se sam položaj, nagib diska podešava fizički s njegove stražnje strane. U procesni prostor disk granulatora stavlja se saharoza koju je potrebno granulirati, a pomoću dvofluidnog raspršivača raspršena otopina polivinilpirolidina. Dvofluidni raspršivač je konstruiran od dvije čelične cijevi. Kroz jednu struji vezivo dok kroz drugu struji komprimirani zrak. Spojen je s cijevi na peristaltičku pumpu pomoću koje se dozira vezivo, dok druga cijev ide u kompresor kojim se kontrolira tlak zraka za raspršivanje. Ovisno o tlaku komprimiranog zraka mijenja se veličina kapljica veziva.³⁹

Prilikom granuliranja na disk granulatoru mijenjani su procesni uvjeti: vrijeme doziranja veziva, koncentracija otopine veziva, protok veziva, broj okretaja granulatora, nagib diska granulatora te širina mlaza, a oni su za korištene saharoze GAS4, GAS23, GAS24 i GAS34 dani u tablici 3.5



Slika 3.15. Disk granulator

Tablica 3.5. Uvjeti granuliranja na disk granulatoru za saharoze korištene u eksperimentu

Uzorak	Vrijeme, s	Masa, g	β , (nagib diska), °	Broj okretaja, o/min	Protok veziva, g/min	Kompresor	PVP : voda	Širina mlaza
GAS4	45	100	60	50	7,92	5	30:70	1
GAS23	30	100	60	50	7,92	5	40:60	1
GAS24	45	100	60	50	7.92	5	40:60	1
GAS34	30	200	40	43	17,56	7	40:60	1

3.4.3. Miješanje

Miješanje praškastih komponenata provedeno je u horizontalnom bubnju koji se nalazi u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, a prikazan je na slici 3.16. Do miješanje dolazi zbog prevrtanja komponenti u bubnju koji rotira. Prevladavajući mehanizam miješanja je difuzija.



Slika 3.16. Horizontalni bubanj za miješanje

Za mješavine MAPI, G4, G23, G24 i G34 miješanje se provodilo 3 min. Prve dvije minute miješane su sve komponente, a zadnju minutu dodan je magnezijev stearat. Kod mješavina GAPI miješanje je trajalo samo jednu minutu i provodilo se zajedno s magnezijevim stearatom pri 100 okretaja u minuti.

3.4.4. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je na tabletirci TDP-5T, *Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd* koja se nalazi u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo i prikazana je na slici 3.17. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tablete. Osnovne karakteristike uređaja prikazane su u tablici 3.6. Za tabletiranje je korišteno 40 g uzorka, okrugla matrica te dubina punjenja od 5 mm.



Slika 3.17. Tabletirka TDP-5T (*Zhejiang wisely machinery co. Ltd, Kina*)

Tablica 3.6. Osnovne karakteristike tabletirke TDP-5T⁴⁰

Maksimalni pritisak, KN	50
Maksimalni promjer tablete, mm	20
Maksimalna dubina punjenja, mm	18
Kapacitet tableta, h ⁻¹	4500
Snaga motora, kW	0,75
Težina, kg	120

3.5. METODE KARAKTERIZACIJE TABLETA

Nakon izrade tableta provedena je njihova karakterizacija ispitivanjem njihovih dimenzija, tvrdoće, rastrošljivosti, sadržaja vlage te ujednačenosti mase i sadržaja. Tablete koje su zadovoljile propisane standarde tih ispitivanja, podvrgnute su i daljnjim ispitivanjima otpuštanja djelatne tvari.

3.5.1. Rastrošljivost

Ispitivanje rastrošljivosti tableta provedeno je na uređaju za test rastrošljivosti (*J. Engelsmann, AG, Njemačka*) (slika 3.18.) u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Uređaji za određivanje rastrošljivosti tableta mogu se sastojati od jedne ili dvije plastične komore promjera između 283 i 291 mm i debljine 38 ± 2 mm u koju se smještaju tablete. Tablete se kotrljaju sa svakim okretajem bubnja pomoću zakrivljene projekcije s unutarnjim radijusom između 75,5 i 85,5 mm koji se proteže od sredine bubnja do vanjskog zida. Bubanj je povezan na horizontalnu os uređaja koja se okreće brzinom od 25 ± 1 okretaja u minuti. Time se svakim okretajem tablete kotrljaju, klize i padaju na zid bubnja ili jedne na druge te zbog toga dolazi do abrazije tableta. Nakon svakog okretaja tablete padaju s visine 156 ± 2 mm. Kod tableta čija je ukupna masa veća ili jednaka 650 mg, uzima se uzorak za testiranje od 6,5 g. Kod ukupne mase uzorka koja je veća od 650 mg, za testiranje se uzima uzorak od 10 tableta.⁵



Slika 3.18. Uređaj za test rastrošljivosti

Tablete se izvažu i stavljaju u bubanj. Uređaj se pokrene i mjeri se vrijeme od 4 minute. Nakon 4 minute, odnosno 100 okretaja, tablete se izvade iz bubnja, pažljivo očiste od prašine te se ponovno važu. Rastrošljivost se izražava kao postotni gubitak mase tableta (F):

$$F = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100 \quad (3.2.)$$

Test se provodio jednom za svaku šaržu tableta (MAPI, GAPI, G4, G23, G24 i G34). Važno je napomenuti da, ako su nakon testiranja prisutne ikakve napukle, rascjepkane i polomljene tablete ili tablete s kojih se odlomila kapica, to znači da je testiranje prošlo neuspješno. Ako maksimalan gubitak mase nije veći od 1,00 %, tablete se smatraju prihvatljivim proizvodom. Svaki gubitak mase iznad 1,00 % nije prihvatljiv.

3.5.2. Tvrdća i dimenzije tableta

Ispitivanje tvrdoće i dimenzija tableta provodi su u svrhu dobivanja uvida u ujednačenost svojstava tableta u seriji te kako bi se ispitala otpornost tableta prema drobljenju. Test je proveden na uređaju TBH 30 (*Erweka GmbH, Njemačka*) (slika 3.19.).



Slika 3.19. Uređaj za ispitivanje tvrdoće i dimenzija tablete

Uređaj se sastoji od rotirajućeg diska koji je podijeljen u 12 odjeljaka. Tableta se stavlja u predviđeni prostor i dolazi do mjesta gdje se na nju spušta pločica koja mjeri debljinu. Zakretanjem diska, tableta dolazi do mjesta gdje pokretni škripac mjeri promjer i potiskuje tabletu. Sila u trenutku pucanja tablete izražava se u njutnima, a odgovara vrijednosti tvrdoće tableta.⁵

Ispitivanje je provedeno na uzorku od 10 tableta iz svake šarže, a tvrdoća, promjer i debljina izražene su kao srednja vrijednost svih mjerenja uzoraka sa standardnim odstupanjima.

3.5.3. Ujednačenost mase

Ispitivanje ujednačenosti mase provedeno je vaganjem 20 nasumično odabranih tableta iz svake serije na analitičkoj vagi. Zahtjevi testa prikazani su u tablici 3.7. gdje masa najviše dva pojedinačna uzorka smije odstupati od srednje mase za %-tak naveden u stupcu A, a masa niti jednog uzorka ne smije odstupati od srednje mase za dvostruki postotak (stupac B).⁴¹

Tablica 3.7. Zahtjevi testa za određivanje ujednačenosti mase tableta

Masa tablete	A, %	B, %
80 mg ili manja	± 10	± 20
80 mg - 250 mg	± 7,5	± 15
250 mg i viša	± 5	± 10

3.5.4. Sadržaj vlage

Sadržaj vlage određen je pomoću infracrvenog analizatora vlage KERN MLS-C (slika 3.20.).



Slika 3.20. Infracrveni analizator vlage

Prednost sušenja korištenjem infracrvenog analizatora vlage je kraće vrijeme analize, jednostavno sušenje preko IR grijača te visoka ponovljivost u usporedbi sa sušenjem u pećnici ili mikrovalovima. Analizator vlažnosti sastoji se od grijača, sustava vaganja, pokazivača i kontrolne jedinice. IR zrake prodiru u tabletu bez zapreka, odnosno ulaskom u unutrašnjost uzorka dolazi do njihovog pretvaranja u toplinsku energiju koja stimulira isparavanje vlage tijekom sušenja.

Uzorak je zagrijavan pri konstantnoj temperaturi od 50 °C do konstantne mase, odnosno do trenutka kada je promjena mase u pet minuta manja od 1 mg. Ravnotežni sadržaj vlage izražen je u kilogramima vlage po kilogramu suhog materijala, a izračunava se prema izrazu 3.3.

$$X = \frac{m_{\text{početna}} - m_{\text{konačna}}}{m_{\text{početna}}} \quad (3.3.)$$

3.5.5. Ujednačenost sadržaja djelatne tvari

Određivanje ujednačenosti sadržaja djelatne tvari, omeprazola, u tableti provedeno je na UV/VIS spektrofotometru Lambda 35 (*PerkinElmer, Waltham, SAD*), koji se nalazi u Zavodu za analitičku kemiju, a prikazan je na slici 3.21. Spektrofotometar je instrument koji mjeri količinu svjetla koju uzorak apsorbira. Zraka svjetlosti propušta se kroz uzorak te se mjeri intenzitet svjetlosti koja je došla do detektora. Područje mjerenih valnih duljina je u rasponu od 190 do 1100 nm, a brzina pretrage 10 do 3600 nm/min. Iz dobivenih rezultata može se dobiti uvid u strukturu materijala od kojih se uzorak sastoji. Spektrofotometar ima dva izvora zračenja: deuterijsku lampu i lampu s volframovim jodidom, a detektor je izveden sa silicijevim fotodiodama.

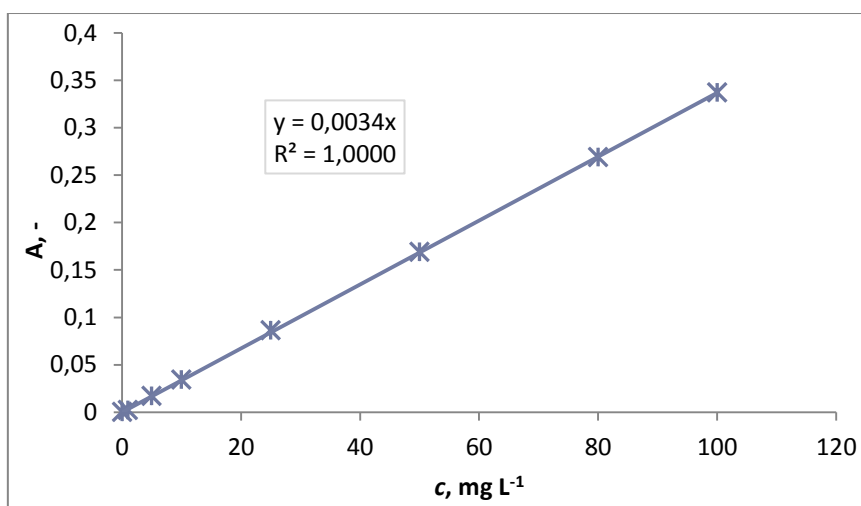


Slika 21. UV/VIS spektrofotometar Lambda 35 (*PerkinElmer, Waltham, SAD*)

UV/VIS spektrofotometar Lambda 35 je dvozračni s kvarcnim zrcalima i holografskom mrežicom. Može se koristiti za mjerenja tekućih, čvrstih i praškastih uzoraka, kao i različitih pasti.⁴²

Priprema standardnih otopina omeprazola

Za ispitivanje ujednačenosti sadržaja tablete bilo je potrebno pripremiti standardne otopine omeprazola u deioniziranoj vodi. Pripremljena je standardna otopina vaganjem točne mase na analitičkoj vagi te otapanjem odvage u određenom volumenu vode. Daljnjim razrjeđivanjem pripremljene su ostale standardne otopine koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg/L kako bi se odredio umjerni pravac iz kojeg se računa sadržaj omeprazola u pojedinoj tableti (slika 3.22.).



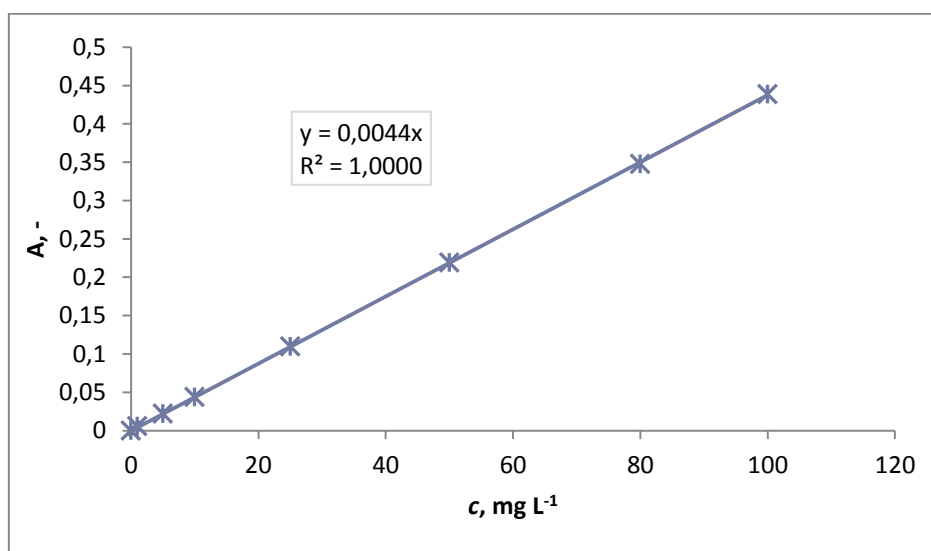
Slika 3.22. Umjerni pravac omeprazola u vodi

Određivanje sadržaja omeprazola u pripremljenim tabletama

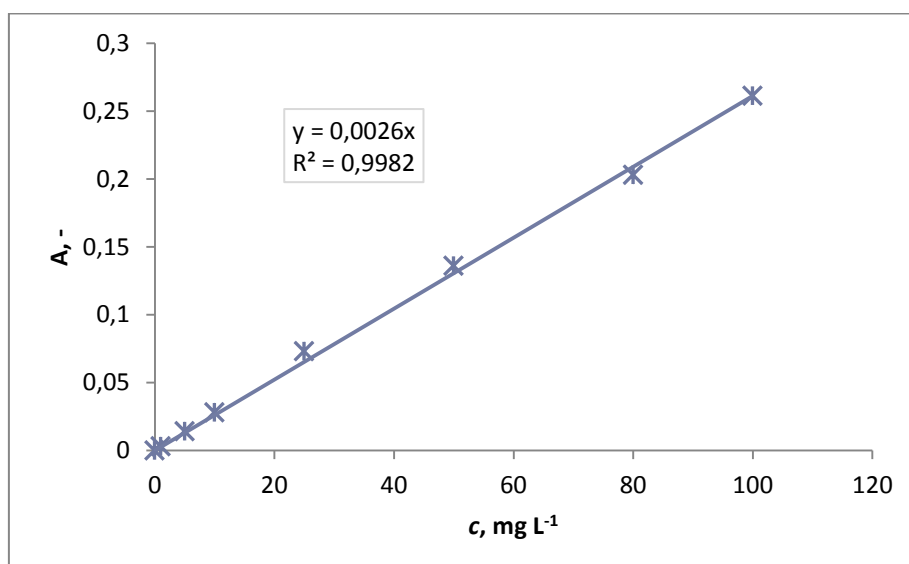
Uređaj je prilikom mjerenja bio podešen na 280 nm što odgovara maksimumu apsorpcije omeprazola.⁴³ Prvo se kroz obje kivete propušta deionizirana voda kako bi se podesila nula na instrumentu. Sljedeći je korak u jednu od kiveta dodati standardnu otopinu te provesti mjerenja redom od najmanje prema najvećoj koncentraciji standardnih otopina, a zatim i uzoraka dobivenih otapanjem tablete u 25 ml deionizirane vode. Tablete je prije mjerenja potrebno razmrviti te otapati u vodi 24 sata u ultrazvučnoj komori. Uzorci su potom filtrirani koristeći Chromafil Xtra PET-120/25 1,2 µm filtre. Apsorbancija je izmjerena i za tzv. matricu – tabletu koja sadrži sve komponente osim omeprazola. Za svaku je šaržu tableta

ispitano nasumično odabranih 10 uzoraka, a rezultati su prikazani kao odstupanje od srednje vrijednosti sadržaja omeprazola.

Ispitivanje otpuštanja djelatne tvari provedeno je u 750 mL 0,1 M HCl u trajanju od dva sata, a potom je dodano 250 mL 0,2 M Na_3PO_4 . Za određivanje promjene koncentracije omeprazola u vremenu izrađeni su umjerni pravci omeprazola u 0,1 M klorovodične kiseline te otopine HCl (0,1 M) i Na_3PO_4 (0,2 M) u volumnom odnosu 3:1 (Slike 3.23 i 3.24.) .



Slika 3.23. Umjerni pravac omeprazola u 0,1 M HCl



Slika 3.24. Umjerni pravac omeprazola u 0,1 M HCl i 0,2 M Na_3PO_4 (3:1)

3.5.6. Ispitivanje otpuštanja djelatne tvari

Otpuštanje djelatne tvari iz tableta provedeno je na uređaju *Dissolution tester RC-6D*, *Zhengzhou Nanbei Instrument*, prikazanom na slici 3.25.



Slika 3.25. Uređaj za ispitivanje otpuštanja djelatne tvari

Kao medij korišteno je 750 mL 0,1 M HCl prvih 120 minuta, a zatim je dodano 250 ml 0,2 M otopine Na_3PO_4 čime je dobivena otopina pH 6,8. Miješanje je provedeno pri 100 o/min pomoću miješalice s lopaticama. Temperatura je održavana konstantnom, a iznosila je $37,5 \pm 0,5$ °C. Uzorkovanje je provedeno u vremenu 120, 130, 140, 150, 165 i 180 min. Pri uzorkovanju uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra Pet-120/25 veličine pora od $1,20 \mu\text{m}$ nakon čega su analizirani na UV/VIS spektrofotometru. Iz dobivenih vrijednosti apsorbancije izračunate su koncentracije omeprazola u određenom vremenu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu ispitan je utjecaj svojstava različitih mješavina za tabletiranje na svojstva gotovih tableta. Načini pripreme mješavina objašnjeni su u poglavlju 3. Za karakterizaciju tableta proveden je test rastrošljivosti, tvrdoće tableta, određene su dimenzije tableta, ispitan je sadržaj vlage, ujednačenost djelatne tvari te njezino otpuštanje iz tablete.

U ovom poglavlju prikazani su rezultati provedenih testova.

4.1. KARAKTERISTIKE KOMPONENATA ZA PRIPREMU MJEŠAVINA

U eksperimentalnom dijelu na slikama 3.1. do 3.7. prikazane su raspodjele veličina čestica izvornih komponenata korištenih u tableti te saharoze granulirane u granulatoru s fluidiziranim slojem. Na slikama 3.1. i 3.2 prikazana je raspodjela veličina čestica saharoze i granulirane saharoze. Usporedbom raspodjela veličina čestica vidljivo je da granulirana saharoza sadrži mali udio čestica u području manjih veličina od 0,2 do 1 μm te veliki udio čestica u području od 200 do 2000 μm , odnosno da se nakon granuliranja raspodjela veličina čestica pomaknula udesno kako je bilo i očekivano. Udio manjih čestica može se pripisati tome što se dio sitnih čestica nije se uspio potpuno granulirati. Veliki udio čestica, odnosno granula u području od 200 do 2000 μm ukazuje na uspješno proveden proces granuliranja. Saharoza sadrži najveći udio čestica u području od 450 do 2000 μm . Slike 3.3. i 3.4. prikazuju raspodjelu veličina čestica izvorne i granulirane PanExcea. Izvorna PanExcea sadrži veliki udio čestica u području od 30 do 400 μm . Granulirana PanExcea sadrži čestice u području manjih veličina od 0,5 do 2 μm i velikih veličina od 70 do 3000 μm . Na slici 3.5. prikazana je raspodjela veličina čestica izvornog polivinilpirolidona (PVP), no s obzirom da je prethodno otopljen u vodi njegova raspodjela veličina čestica ne utječe na karakteristike tableta. Slika 3.6. prikazuje raspodjelu veličina čestica magnezijevog stearata čije čestice su manje od 10 μm .

Izvorna saharoza i PanExcea nisu se pokazale kao pogodne osnovne komponente. Saharoza se lijepi za klipove tabletirke što se može pripisati njenim izrazito kohezivnim osobinama, a PanExcea zbog svoje dobre tecivosti i malih veličina čestica ulazi u prostore između matrice i klipova što ometa rad tabletirke. Zbog toga su ove komponente odbačene kao osnova za izradu tableta.

Saharoza ($C_{12}H_{22}O_{11}$) je bijeli relativno tečiv partikulativni sustav. To je disaharid i u probavnom traktu čovjeka pod djelovanjem enzima razlaže se na glukozu i fruktozu. Koristi kao pomoćna tvar u mnogim ljekovitim formulacijama, tj. kao dopuna uz djelatnu tvar pri procesu tabletiranja. Kod lijekova s malom količinom djelatne tvari, saharoza nadopunjuje matricu tablete i osigurava volumen potreban za izradu tableta. Mnogo je razloga primjene saharoze, a potreba za procesom tehnologijom granuliranja ovog sustava krije se u karakteristikama sustava kao što su poboljšana svojstva tabletiranja i dobivanje tableta dobre čvrstoće, rastrošljivosti i primjenskih svojstava. Kako je već navedeno, zbog svoje praškaste forme saharoza je loših reoloških svojstava i nepogodna je za tabletiranje. Granuliranje jedinki saharoze rezultira traženom funkcionalnošću mješavine za tabletiranje te posljedično i tabletama boljih primjenskih svojstava.

U ovom istraživanju, praškasta saharoza nastoji se okrupniti primjenom mokrog granuliranja prevrtanjem na kosom disku i u granulatoru s fluidiziranim slojem. Svrha ovog istraživanja je okrupnjavanje saharoze kako bi se dobila raspodjela veličina čestica koja će dati bolja reološka svojstva. Ispitan je utjecaj različito okrupnjene saharoze na konačnu kvalitetu dobivenih tableta. Zato su komponente koje su se koristile u mješavinama za tabletiranje prethodno granulirane na način kao što je objašnjeno u poglavlju 3. Prva mješavina sastojala se od saharoze, PanExcea-e i omeprazola koji su granulirani zajedno u granulatoru s fluidiziranim slojem (GAPI). Druga mješavina je dobivena posebnim granuliranjem saharoze i PanExcea-e nakon čega su te komponente pomiješane s omeprazolom (MAPI). Treća mješavina dobivena je na način da je prvo saharoza granulirana u disk granulatoru (GAS4, GAS23, GAS24 i GAS34), pomiješana s PanExcea-om te s omeprazolom, a mješavine su označene kao (G4, G23, G24 i G34). Pripremljene mješavine MAPI, GAPI, G4, G23, G24 i G34 korištene su u pripremi tableta. Udjeli pojedinih komponenata prikazani su u tablici 3.2. Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala dodatno je podrazumijevala određivanje tečnosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). U ovom eksperimentu određen je kut mirovanja (nasipni kut) za granulirane saharoze GAS4, GAS23, GAS24 i GAS34 i GFS (fluidizirani sloj). Praškasta tvar puštena je kroz lijevak za određivanje kuta mirovanja (slika 4.1.) te je okomito fotografiran formirani stožac.



Slika 4.1. Formirani stožac za GAS34

Slika je obrađena tako da se u omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca, što rezultira vrijednostima kutova mirovanja (tablica 4.1.). Pripadajuća tecivost čvrste tvari o dobivenim kutovima mirovanja određena je temeljem američke farmakopeje. Prašci vrijednosti nasipnog kuta od 25 do 45° imaju zadovoljavajuća svojstva tečenja. U farmaceutskoj industriji se granica pomiče do vrijednosti od 50° te se svi prašci manjeg nasipnog kuta smatraju prihvatljivima. Rezultati u tablici 4.1. pokazuju kako granulirana saharoza ima dobru tecivost. Uočeno je kako je tecivost odabranih uzoraka GAS4, GAS23, GAS24 i GAS34 dobiveni granuliranjem u disk granulatoru, dobra, dok je kod inicijalne saharoze tecivost osrednja. Također, saharoza dobivena granuliranjem u fluidiziranom sloju (GFS) pokazuje prolazni stupanj tecivosti. Svi uzorci granulirane saharoze korišteni su za pripravu tableta.

Tablica 4.1. Nasipni kutovi za granuliranu saharozu i ocjena tecivosti

UZORAK	KUT MIROVANJA, °	OCJENA TECIVOSTI
Izvorna saharoza	42,65	Osrednja
GAS4	34,76	Dobra
GAS23	32,00	Dobra
GAS24	31,81	Dobra
GAS34	33,95	Dobra
GFS	35,72	Prolazna

4.2. KARAKTERISTIKE DOBIVENIH TABLETA

Nakon što su pripremljene mješavine za tabletiranje te je provedena njihova karakterizacija, pri čemu su sve pokazale zadovoljavajuća svojstva tecivosti, mješavine su podvrgnute procesu tabletiranja. Sve mješavine su tabletirane pri dubini punjenja od 5 mm, a gotove tablete podvrgnute su standardnim ispitivanjima kakvoće (tvrdoća, dimenzije, ujednačenost mase, sadržaj vlage, rastrosljivost). Gotove tablete prikazane su na slici 4.2.

Ispitivanja tvrdoće i dimenzija provedena su na 10 nasumično odabranih tableta iz svake serije, a razlike u masi na 20 tableta. Rezultati su prikazani u tablici 4.2. te na slici 4.3.



Slika 4.2. Gotove tablete

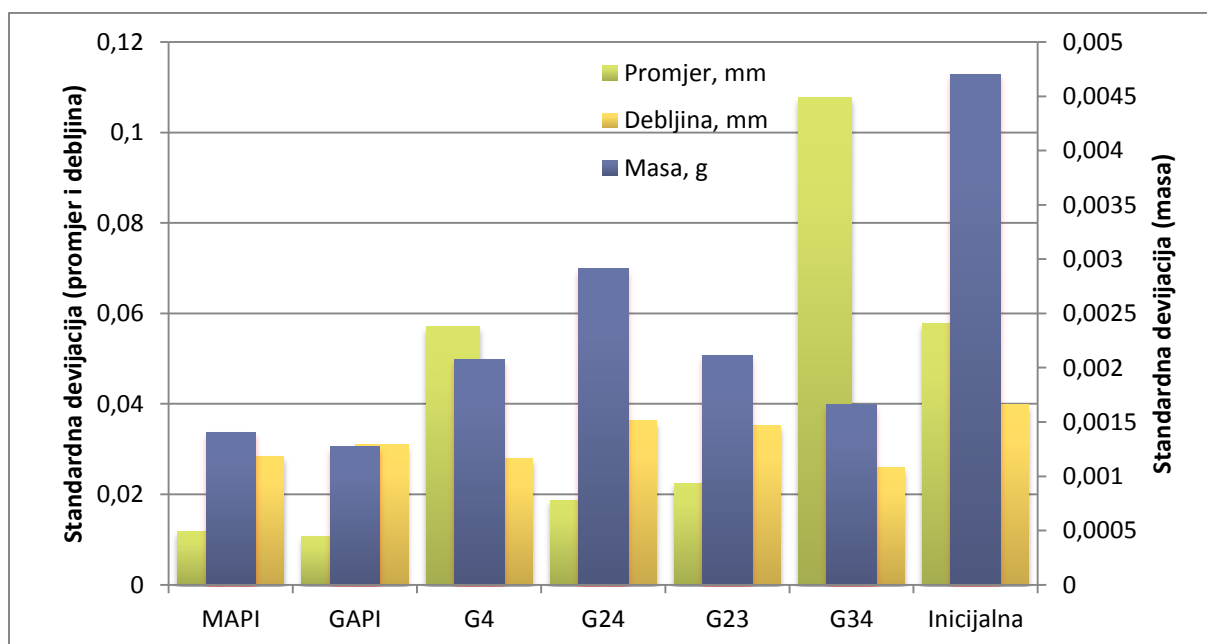
Tablica 4.2. Srednje vrijednosti tvrdoće, promjera, debljine i mase tableta

	MAPI	GAPI	G4	G23	G24	G34	Inicijalna saharoza
Debljina, mm	2,829	2,889	2,707	2,854	2,846	2,815	2,812
Promjer, mm	6,054	6,047	6,057	6,052	6,052	6,086	6,081
Tvrdoća, N	19,9	30,2	1,4	12,1	14	13,7	5,7
Masa, g	0,0937	0,0987	0,0809	0,0911	0,0901	0,0878	0,0883

Tvrdoća tableta kreće se između 1,4 N (G4) i 30,2 N (GAPI). Najveće vrijednosti tvrdoće dobivene su pri ispitivanju GAPI tableta. Prosječna tvrdoća GAPI tableta u prosjeku je za 10 N veća od tvrdoće MAPI tableta. Ta velika tvrdoća tableta GAPI posljedica je boljeg komprimiranja granulata. Sve komponente su granulirane vezivom PVP koje ima izrazita vezivna svojstva. U procesu granuliranja, PVP stvara premoštenja između čestica, ali zaostaje

i na površini granule. Na taj način pri komprimiranju granulata dolazi do stvaranja čvrste veze između granula što rezultira velikom tvrdoćom unatoč manjoj polidisperznosti granulata. Ova činjenica ukazuje na prednosti procesa vlažnog granuliranja u modificiranju pomoćnih tvari tablete. Najmanju tvrdoću pokazale su G4 tablete. Vrijednosti su tvrdoća za G4 tablete vrlo niske i prosječna su vrijednost samo dva mjerenja, jer su se tablete raspale prije nego što je uređaj uspio očitati silu potrebnu za mrvljenje tableta. Pucanje tableta pripisuje se malom stupnju polidisperznosti mješavine za tabletiranje gdje prilikom komprimiranja mješavine ne dolazi do dobrog pakiranja čestica. Dakle, G4 tablete imaju najlošija svojstva.

Iz vrijednosti tvrdoće, promjera, debljine i mase tableta pojedinih mješavina, izračunate su standardne devijacije (slika 4.3.) koje su poslužile kao važan kriterij prilikom odabira najpogodnije tablete. Iz tablice 4.2. i slike 4.3. može se vidjeti da srednje vrijednosti debljine, promjera i mase svih tableta ne odstupaju značajno. Maksimalno odstupanje promjera je manje od 0,11 mm, maksimalno odstupanje debljine je 0,04 mm, a maksimalno odstupanje mase je tek nešto više od 0,0047 g. S obzirom da su ta svojstva direktno povezana s karakteristikama tabletirke, takav rezultat bio je i očekivan jer su korištene jednake mase mješavina za tabletiranje u svakoj seriji tableta s jednakom dubinom punjenja klipa.



Slika 4.3. Standardne devijacije promjera, debljine i mase

Tvrdoća i točnost mase tableta ovise o veličini i raspodjeli veličina čestica mješavine, njihovoj gustoći i poroznosti te o prostoru između klipova. Kada mješavina sadrži veće

čestice neće doći do popunjavanja praznog međuprostora. Također, svojstvo tečenja mješavine značajno je pri punjenju matrice. Ukoliko mješavina ne protječe lagano kroz lijevak može doći do znatnog odstupanja u masi. Na slici 4.3. može se uočiti da je najmanje odstupanje u masi kod tableta GAPI. Od mješavina za čiju je pripremu korištena saharoza granulirana na disk granulatoru, najbolja svojstva pokazuju tablete G34 jer je ova mješavina imala najbolja svojstva tečenja. Dobra tecivost ove mješavine rezultirala je ujednačenim punjenjem matrice i malim odstupanjem u masi i debljini. Ujednačenost mase također je bitna karakteristika tableta jer se može povezati s ujednačenošću sadržaja djelatne tvari u tableti. Ako je ujednačenost mase dobra, velika je vjerojatnost da je i sadržaj djelatne tvari u tableti ujednačen. Najbolje rezultate, odnosno najmanja odstupanja u masi, pokazale su tablete MAPI i GAPI te iz serije tableta sa saharozom granuliranom na disk granulatoru, G34 tablete. Zbog toga su ostali testovi provedeni na tabletama MAPI, GAPI i G34. Gledajući sveukupno, najbolja svojstva tvrdoće, kao i najmanja odstupanja u debljini, masi i promjeru pokazuju GAPI tablete gdje mješavinu za tabletiranje čine saharoza, PanExcea i omeprazol koji su granulirani zajedno u granulatoru s fluidiziranim slojem.

U svrhu karakterizacije tableta proveden je i test rastrošljivosti. Rezultati testa prikazani su u tablici 4.3. u kojoj je prikazana vrijednost mase prije i poslije testa, kao i postotni gubitak mase.

Tablica 4.3. Rezultati testa rastrošljivosti dobivenih tableta

	MAPI	GAPI	G4	G23	G24	G34	Inicijalna saharoza
m_1, g	6,50	6,50	6,53	6,48	6,48	6,48	6,51
m_2, g	6,45	6,46	0	0	0	6,36	0
$f, \%$	0,77	0,62	/	/	/	1,85	/

Test rastrošljivosti korišten je kao jedan od kriterija procjene kvalitete dobivenih tableta. Kao što je opisano u eksperimentalnom dijelu, test rastrošljivosti se smatra uspješnim ukoliko maksimalni gubitak mase nije veći od 1 %. S obzirom da se tijekom mjerenja nisu raspale ni oštetile, a postotni gubitak mase im je manji od 1 %, može se reći da su tablete MAPI i GAPI zadovoljile test rastrošljivosti. Na tom testu najboljima su se ponovno pokazale tablete GAPI što je bilo i očekivano jer je rastrošljivost u direktnoj vezi s tvrdoćom. Tablete G34 pokazuju gubitak mase 1,85 % što je više od dopuštenog te one ne zadovoljavaju propisane kriterije. Međutim, daljnje ispitivanje karakteristika tableta provedeno je osim na tabletama MAPI,

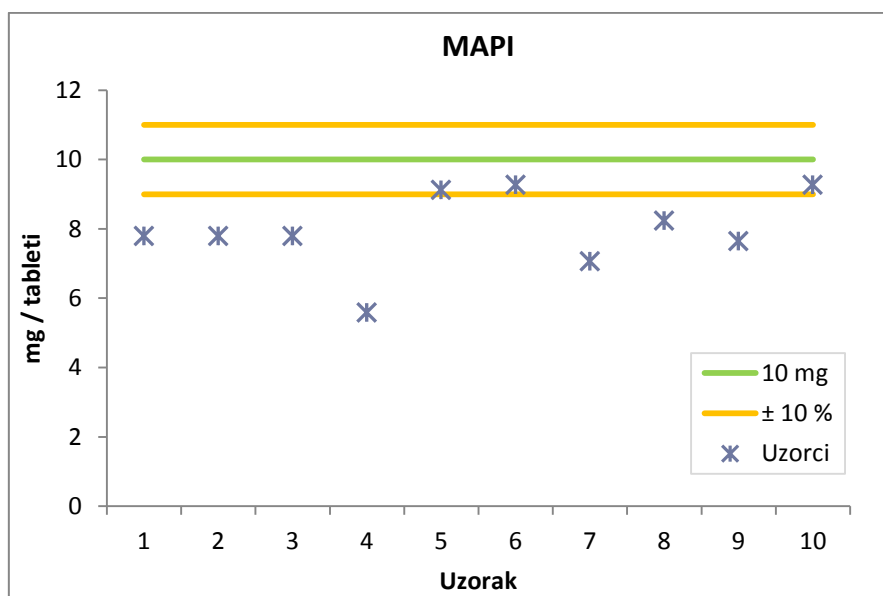
GAPI i na tabletama G34 jer su one jedine iz serije tableta dobivenih iz mješavine sa saharozom granuliranom u disk granulatoru.

Nakon testa rastrošljivosti, tabletama koje su zadovoljile na testu (MAPI i GAPI) te G34 tabletama određen je sadržaj vlage. Sadržaj vlage tableta mjeren je u infracrvenom sušioniku, a rezultati su prikazani u tablica 4.4.

Tablica 4.4. Ravnotežni sadržaj vlage

Uzorak	MAPI	GAPI	G34
Sadržaj vlage, kg vlage / kg suhe tvari	0,0021	0,0019	0,0026

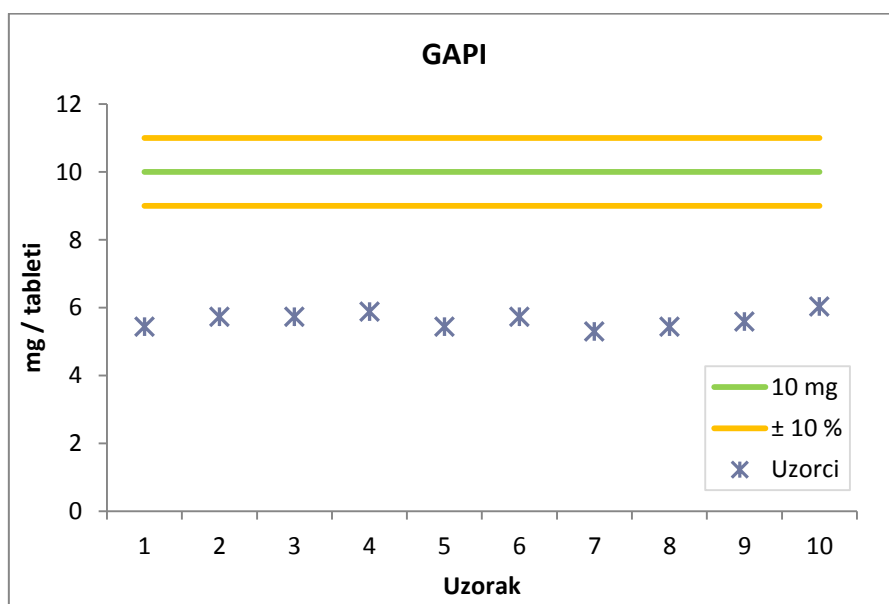
Iz rezultata se vidi da tablete G34 imaju nešto veći ravnotežni sadržaj vlage u odnosu na MAPI i GAPI tablete. Iz toga se može zaključiti da je prednost granulatora s fluidiziranim slojem istovremeno granuliranje i sušenje materijala što nije moguće u disk granulatoru.



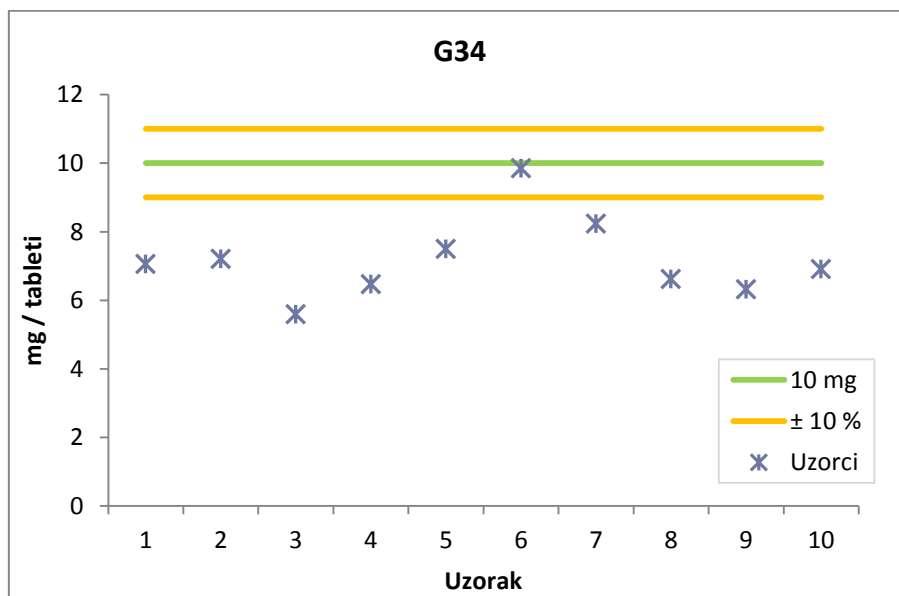
Slika 4.4. Odstupanje sadržaja omeprazola u tabletama MAPI

Nakon provedenih ispitivanja karakteristika tableta, ispitana je ujednačenost sadržaja omeprazola u tabletama. Ciljana vrijednost bila je 10 mg omeprazola po tableti. Ovaj test

proveden je ispitivanjem 10 nasumično odabranih uzoraka iz serije MAPI, GAPI i G34. Na slikama 4.4., 4.5. i 4.6. prikazana je dobivena masa djelatne tvari po tableti, ciljana masa od 10 mg te granice odstupanja omeprazola koje su propisane farmakopejom i iznose $\pm 10\%$. U tablici 4.5. prikazane su srednje vrijednosti mjerenja sadržaja djelatne tvari te standardna devijacija 10 mjerenja.



Slika 4.5. Odstupanje sadržaja omeprazola u tabletama GAPI



Slika 4.6. Odstupanje sadržaja omeprazola u tabletama G34

Tablica 4.5. Srednje vrijednosti mase omeprazola u tabletama i standardne devijacije 10 mjerenja

	<i>m</i> (omeprazol), mg / tableti MAPI	<i>m</i> (omeprazol), mg / tableti GAPI	<i>m</i> (omeprazol), mg / tableti G34
SV	7,96	5,63	8,76
SD, mg	1,127	0,230	1,180

Iz slika 4.4 i 4.6. te tablice 4.5. jasno je vidljivo veliko rasipanje vrijednosti sadržaja omeprazola u tabletama MAPI i G34. Standardna devijacija G34 tableta veća je u odnosu na MAPI tablete. Osim rasipanja oko srednje vrijednosti, odnosno razlika u masi omeprazola u 10 nasumično odabranih uzoraka iz iste serije, vidljivo je kako masa kod nekih tableta značajno odstupa od ciljane vrijednosti omeprazola koja iznosi 10 mg. Navedena odstupanja mogu se pripisati nedovoljnom homogeniziranju mješavine prije tabletiranja te razdvajanju mješavine prilikom doziranja u tabletirku zbog razlike u veličini čestica. Za razliku od tableta MAPI i G34, tablete GAPI (slika 4.5.) pokazale su vrlo ujednačen sadržaj s niskom vrijednosti standardne devijacije (tablica 4.4.) koja iznosi samo 0,230 mg. Malo odstupanje sastava u 10 nasumično izabranih GAPI tableta može se objasniti dobrim homogeniziranjem mješavine s obzirom da se sve komponente miješaju u granulatoru s fluidiziranim slojem, a procesi okrupnjavanja i miješanja provode se istovremeno. Iz ovih rezultata kao i svih ranije provedenih testova, uočava se velika prednost takve vrste granuliranja. Međutim, na slici 4.5. može se uočiti da je kod GAPI tableta veliko odstupanje od ciljane doze omeprazola.

Značajno odstupanje sadržaja omeprazola od ciljane doze može se objasniti odnošenjem sitnih čestica omeprazola pod strujom komprimiranog zraka prilikom granuliranja u granulatoru s fluidiziranim slojem. S obzirom da djelatna tvar u konačnoj formulaciji najčešće predstavlja vrlo mali dio cjelokupne tablete, izazov je osigurati ujednačen sadržaj u svakoj tableti. Samo miješanje sastojaka ponekad nije dovoljno. Djelatna tvar može se odvojiti od drugih sastojaka u procesu miješanja, sastojci mogu biti nekompatibilni zbog veličina čestica, gustoće čestica, razlika u tecivosti, stlačivosti i sadržaja vlage. Ove nekompatibilnosti mogu uzrokovati probleme poput segregacije tijekom miješanja ili tijekom prijenosa mješavine pri komprimiranju. Jedan od najčešćih problema je upravo razdvajanje djelatne tvari pri doziranju u tabletirku. Rješenje problema postiže se granuliranjem djelatne tvari zajedno s ostalim komponentama čime se eliminira razlika u veličini čestica i posljedično segregacija mješavine. Djelatna tvar miješa se sa svim ili većinom sastojaka, a potom se mješavina granulira. Na taj način se postiže bolja raspodjela djelatne tvari. Iako se jasno ističu prednosti granuliranja u fluidiziranom sloju, u procesu tabletiranja treba imati na umu važnost svih

navedenih koraka pripreme i obrade pomoćnih tvari i djelatne tvari. Za dobru provedbu granuliranja treba dobro voditi proces usitnjavanja koji će dati pogodnu raspodjelu veličina čestica.

4.3. KINETIKA OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

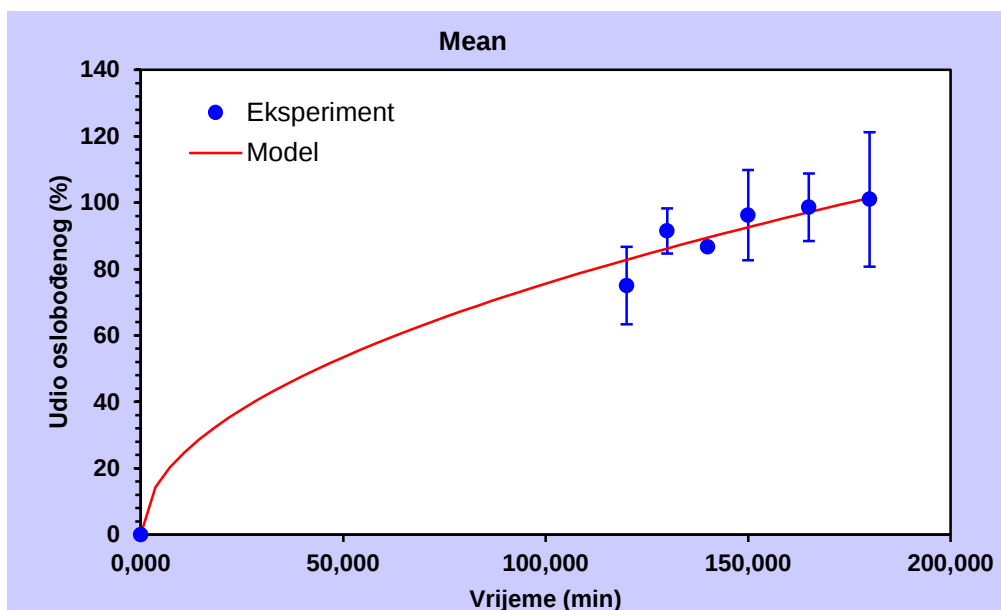
Jedna od najvažnijih karakteristika tableta je upravo oslobađanje djelatne tvari. Tijekom posljednjih nekoliko godina, oslobađanje lijeka iz čvrstih farmaceutskih oblika (tableta) postaje predmet intenzivnih znanstvenih istraživanja. Uvijek kada se proizvede nova tableta potrebno je osigurati odgovarajuće oslobađanje lijeka. Otpuštanje djelatne tvari može se opisati kinetičkim modelima.

Određivanjem udjela oslobođene djelatne tvari određena je kinetika oslobađanja za uzorke iz serije MAPI, GAPI i G34.

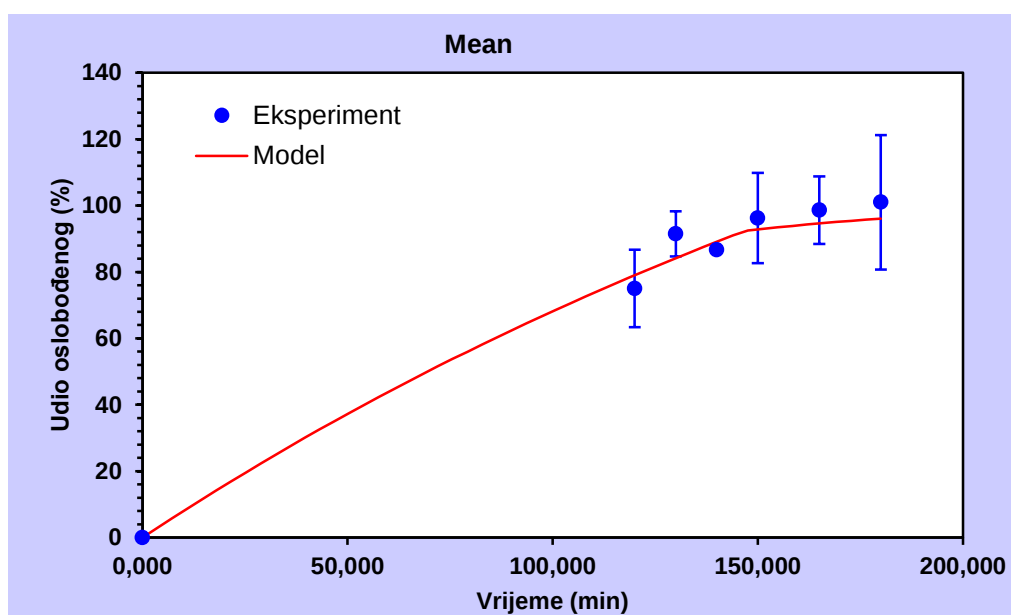
Za svaku vrstu uzorka (MAPI, GAPI, G34) provedena su dva paralelna eksperimenta, a uzorci su uzimani u odgovarajućim vremenskim intervalima (120, 130, 140, 150, 165 i 180 min). Uzorci su filtrirani nakon čega je određena koncentracija otpuštenog omeprazola u vremenu spektrofotometrijskom metodom (UV/VIS) kao što je objašnjeno u poglavlju 3. Koncentracija je izračunata iz vrijednosti dobivenih apsorbancija. Iz omjera koncentracije u vremenu i ukupne koncentracije omeprazola u tableti izračunat je udio oslobođene tvari u određenom vremenu. S obzirom da stvarna koncentracija omeprazola u svakoj pojedinoj tableti nije poznata, a iz ispitivanja ujednačenosti mase je jasno da ona varira, za izračun su uzete prosječne vrijednosti koncentracija dobivene na temelju 10 tableta (tablica 4.5.).

Rezultati su prikazani kao odnos udjela oslobođenog omeprazola i vremena ispitivanja, prikazani su na slikama 4.7. i 4.8. za tablete MAPI, 4.9. i 4.10. za tablete GAPI te 4.11. i 4.12. za seriju G34. Prikazani rezultati predstavljaju srednje vrijednosti dvaju eksperimenta. Provedeno je istraživanje slaganja eksperimentalnih podataka prema svim kinetičkim modelima navedenim u poglavlju 2.6., a najbolje slaganje eksperimentalnih rezultata i modela dobiveno je prema Higuchijevom i Hopfenbergovom modelu pa su upravo ti podaci prikazani na slikama. U tablici 4.6. dane su srednje vrijednosti R_p^2 koji je izračunat prema jednadžbi 2.1. u poglavlju 2.6. za sve modele. Vrijednost R_p^2 pokazatelj je valjanosti modela. Tablica

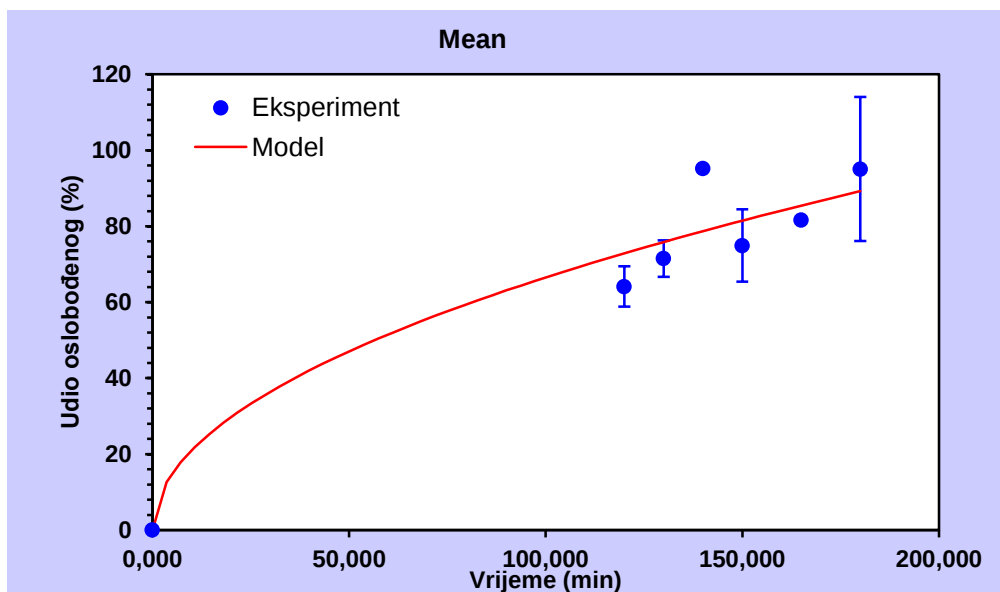
4.7. prikazuje odabrane modele, a osim R_p^2 vrijednosti dane su i srednje vrijednosti konstanti brzine oslobađanja djelatne tvari.



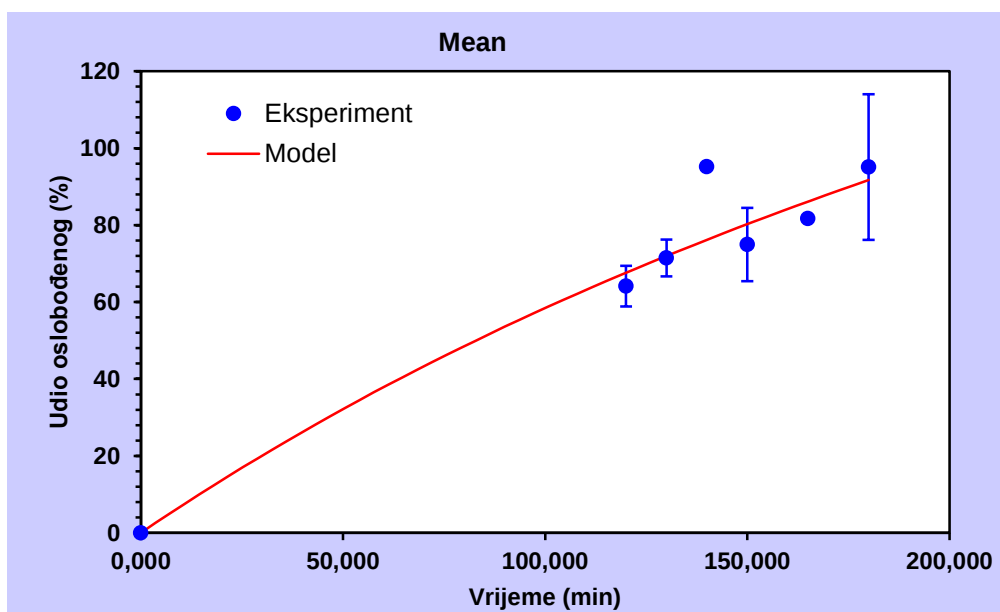
Slika 4.7. Ovisnost udjela oslobođenog o vremenu za MAPI tablete Higuchijevim modelom



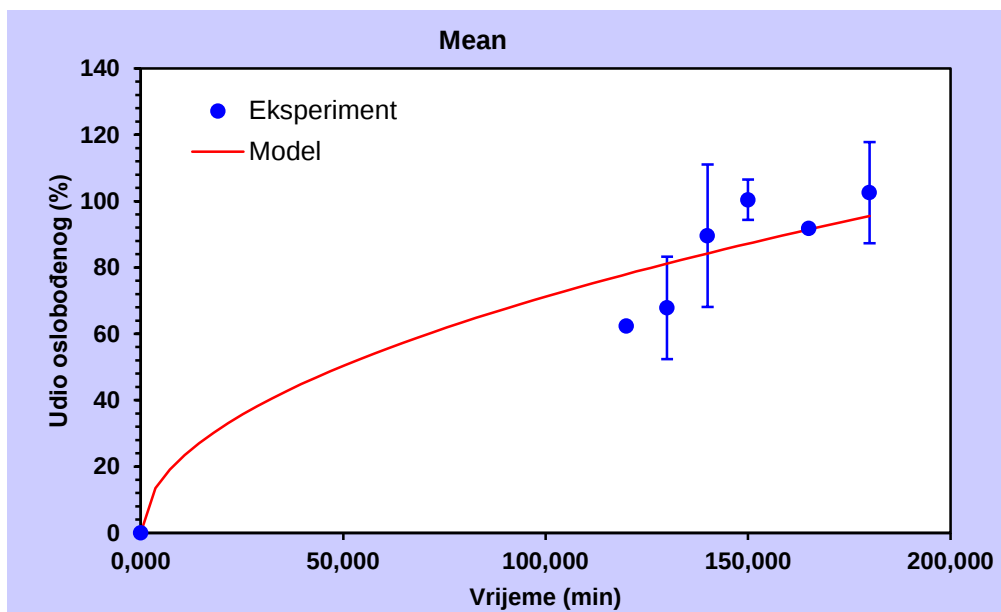
Slika 4.8. Ovisnost udjela oslobođenog o vremenu za MAPI tablete Hopfenbergovim modelom



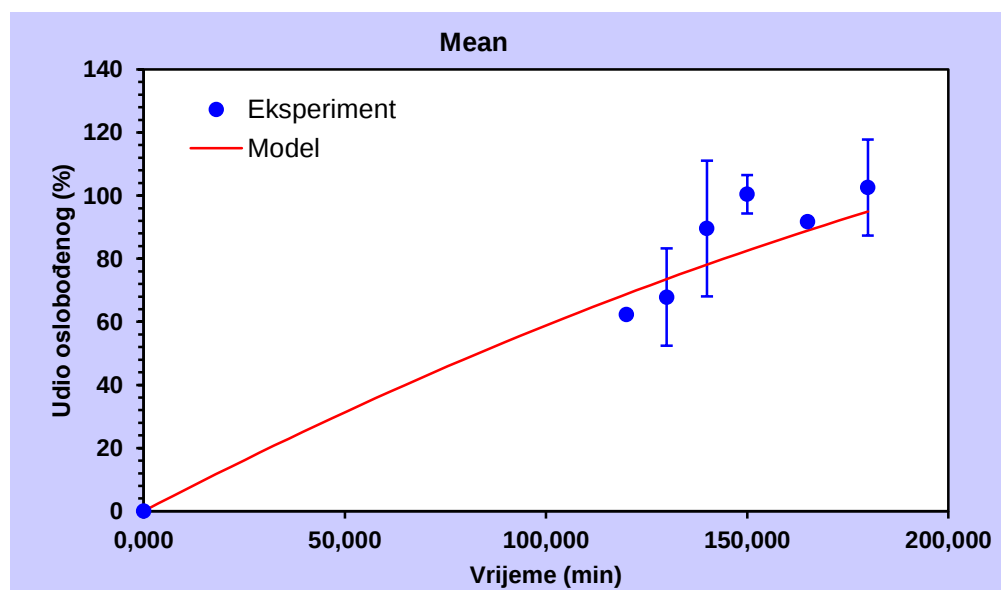
Slika 4.9. Ovisnost udjela oslobođenog o vremenu za GAPI tablete Higuchijevim modelom



Slika 4.10. Ovisnost udjela oslobođenog o vremenu za GAPI tablete Hopfenbergovim modelom



Slika 4.11. Ovisnost udjela oslobođenog o vremenu za G34 tablete Higuchijevim modelom



Slika 4.12. Ovisnost udjela oslobođenog o vremenu za G34 tablete Hopfenbergovim modelom

Tablica 4.6. Kinetički modeli i srednje vrijednosti R_p^2

MODEL	MAPI	GAPI	G34
	R_p^2		
Nultog reda	0,948	0,891	0,901
Prvog reda	0,952	0,889	0,842
Hixon - Cromwellov	0,953	0,898	0,859
Weibullovo	0,918	0,847	0,858
Higuchijev	0,972	0,898	0,867
Baker - Lonsdaleov	0,941	0,863	/
Korsmeyer - Peppasov	0,936	0,879	0,868
Gompertzov	0,933	0,867	0,856
Hopfenbergov	0,954	0,895	0,893

Tablica 4.7. Odabrani modeli, opće jednadžbe, srednje vrijednosti R_p^2 i konstante modela

MODEL		MAPI		GAPI		G34	
		R_p^2	K, min^{-1}	R_p^2	K, min^{-1}	R_p^2	K, min^{-1}
Higuchijev	$Q_t = K_H \sqrt{t}$	0,972	7,561	0,898	6,651	0,867	7,120
Hopfenbergov	$\left(\frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = 1 - (1 - k_0 t)^n$	0,954	$5,0 \times 10^{-3}$	0,895	$3,8 \times 10^{-3}$	0,893	$4,7 \times 10^{-3}$

Iz slika 4.9. – 4.12. te iz vrijednosti R_p^2 prikazanih u tablicama 4.6. i 4.7., vidljivo je da tablete iz serija GAPI i G34 pokazuju relativno dobra slaganja s odabranim modelima. Tablete MAPI, kako je vidljivo iz slika 4.7. i 4.8. te iz vrijednosti R_p^2 pokazuju izrazito dobro slaganje eksperimenta s Higuchijevim i Hopfenbergovim modelom.

Konstanta brzine oslobađanja djelatne tvari iz tablice 4.7. za Higuchijev model pokazuje brzinu oslobađanja iz tableta uz mehanizam otpuštanja difuzijom prema Fickovom zakonu, odnosno otapanjem djelatne tvari iz ljekovitog oblika u okolinu. Higuchijev model primjenjuje se za veći broj ljekovitih oblika i za ljekovite tvari topive u vodi. Higuchijev model bio je prvi primjer matematičkog modela za opisivanje otpuštanja djelatne tvari iz tablete. Kasnije je taj model proširen te se može primijeniti na različite geometrije i poroznosti sustava. Model se temelji na pretpostavkama da je početna koncentracija djelatne

tvori u tableti mnogo veća od topljivosti, difuzija djelatne tvari se odvija samo u jednom smjeru, a rubni efekti su zanemarivi, čestice djelatne tvari su vrlo male, difuzivnost je konstantna, a uvjeti otapanja su uvijek isti.³⁴ Konstante brzine oslobađanja Hopfenbergovog modela ukazuju na mehanizam oslobađanja erozijom, što podrazumijeva raspad tablete.

Dobivene vrijednosti konstanti brzine oslobađanja prema oba odabrana modela, najmanje su za seriju tableta GAPI što se izravno može povezati s njihovim većim vrijednostima tvrdoće u odnosu na tablete MAPI i G34 (tablica 4.2.) što direktno utječe na sporije otpuštanje djelatne tvari.

Što se tiče ostalih spomenutih modela, eksperimentalni podaci za MAPI i GAPI seriju tableta mogli bi se opisati još eventualno Hixon-Cromwellovim modelom, jer slaganje iznosi 0,953, odnosno 0,898. Međutim R_p^2 vrijednost slaganja ovog modela s eksperimentalnim podacima dobivenim za G34 seriju tableta vrlo je niska u odnosu na prva dva modela i iznosi 0,859.

Kinetički modeli razvijeni su kako bi se matematički opisala veza između otpuštanja djelatne tvari i geometrije tablete te drugih parametara. Iz literature je vidljivo kako ne postoji jedinstveni pristup za određivanje i opisivanje otpuštanja djelatne tvari. Primjena modela i statističkih metoda vrlo je složena. Parametri koji mogu utjecati na otpuštanje djelatne tvari su brzina miješanja, temperatura, viskoznost, pH, sastav medija za otpuštanje i dr.

Također je bitno napomenuti da se modeli mogu koristiti zasebno, ali isto tako moguća je kombinacija nekoliko modela za dobro opisivanje mehanizma oslobađanja lijeka.^{34,35}

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu provedeno je ispitivanje utjecaja svojstava mješavina za tabletiranje dobivenih različitim postupcima na svojstva gotovih tableta, na ujednačenost sadržaja djelatne tvari (omeprazola) u tabletama te na kinetiku otpuštanja djelatne tvari iz tableta.

Tablete iz serije GAPI pokazale su najveću tvrdoću. Iz tog rezultata može se zaključiti da je kompresibilnost mješavine GAPI za tabletiranje dobra, a uzrok tome je dodatak PVP-a kao veziva u granulatoru s fluidiziranim slojem. PVP stvara dobra premoštenja i granule pogodne za direktno komprimiranje. Prema provedenim testovima tvrdoće i rastrošljivosti vidljivo je da tablete koje imaju veću tvrdoću imaju manju rastrošljivost. Tako GAPI tablete pokazuju najmanju rastrošljivost, a tablete G34 koje imaju najmanju tvrdoću imaju najveću rastrošljivost. Tablete G4, G23 i G24 nisu zadovoljile test rastrošljivosti.

Najbolju ujednačenost sadržaja omeprazola pokazale su GAPI tablete kojima standardna devijacija od prosječne vrijednosti sadržaja iznosi 0,230 mg. Iako imaju najbolju ujednačenost, količina omeprazola u tabletama je daleko ispod propisanih 10 mg što je posljedica malih čestica omeprazola koje su pri granuliranju u fluidiziranom sloju zaostale u filtarskom sredstvu. Tablete MAPI i G34 pokazuju neujednačeniji sadržaj djelatne tvari, ali je količina omeprazola u tabletama bliža onoj ciljanoj od 10 mg.

Opisivanjem kinetike oslobađanja djelatne tvari dobivena su slaganja rezultata ispitivanja otpuštanja i teorijskih modela prema kojima su odabrani Higuchijev i Hopfenbergov model kao valjani za opis kinetike MAPI, GAPI i G34 tableta. Izbor modela temeljen je na najvećoj R_p^2 vrijednosti. Iz vrijednosti konstanti brzina oslobađanja odabranih modela može se zaključiti da je prevladavajući mehanizam otpuštanja djelatne tvari difuzija (Higuchijev model). Osim difuzije, iz vrijednosti konstante Hopfenbergova modela može se zaključiti da dolazi i do erozije tableta. Podjednake vrijednosti konstanti za MAPI i G34 tablete ukazuju na relativno brzo oslobađanje djelatne tvari, dok manje vrijednosti konstanti za GAPI tablete pokazuju slabiju tendenciju raspadanja tablete i otpuštanja djelatne tvari, što se može povezati s velikom tvrdoćom ovih tableta.

Također je vidljivo da raspodjela veličina čestica ima velik utjecaj na pripremu mješavina za tabletiranje, odnosno na konačne karakteristike tableta, a najboljim postupkom pripreme mješavine pokazao se onaj u kojem je saharoza dobivena u granulatoru s fluidiziranim slojem

pomiješana s PanExcea-om dobivenom u granulatoru s fluidiziranim slojem i sitnim česticama omeprazola. Iz svega navedenog, može se zaključiti da, osim udjela pojedinih komponenata, veliku ulogu u konačnom izgledu i svojstvima tableta imaju procesni uvjeti pri kojima su one dobivene.

6. POPIS SIMBOLA

Q_t – količina djelatne tvari otpuštena u vremenu t , kg

Q_0 – količina djelatne tvari koja je u vremenu $t = 0$ prisutna u otopini, kg

Q_∞ – ukupna količina djelatne tvari, kg

$K_0, K_1, K_2, K_H, K_S, K_K$ – konstante otpuštanja za pojedine modele, s^{-1}

t – vrijeme, s

n – koeficijent otpuštanja / broj eksperimentalnih podataka

a, b – konstante ovisne o geometriji, strukturi

c_0 – inicijalna koncentracija lijeka u matrici, mol/m^3

a_0 – radijus, m

k_0 – konstanta erozije, s^{-1}

p – broj parametara modela

m_1 – masa tableta prije ispitivanja, kg

m_2 – masa tableta nakon ispitivanja, kg

X – ravnotežni sadržaj vlage, kg vode/kg suhe tvari

f – rastrošljivost; postotni gubitak mase, %

SV – srednja vrijednost mase omeprazola u određenoj seriji tableta, kg

SD – standardna devijacija

R_p^2 – prilagođeni R^2

7. LITERATURA

1. R. Senjković, Osnove oblikovanja lijekova, 2. Izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2003.
2. <https://www.scribd.com/doc/110615316/tehnologija-gotovih-lekova-skripta-Zeković> (pristup 24.6.2016.)
3. M. Jirvaj, L. G. Martini, C. M. Thomson, An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, Pharm. Sci. Tech. Today 3 (2000) 58-63.
4. <http://documents.tips/documents/izrada-tableta-.html> (pristup 24.6.2016.)
5. V. Grdinić, Farmaceutski oblici: Opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće, Hrvatska ljekarnička komora, Zagreb, 2012.
6. <http://www.belupo.hr/default.aspx?sid=6282> (pristup 24.6.2016.)
7. M. de O. Bastos, R. B. Friedrich, R. C. R. Beck, Effects of Filler-Binders and Lubricants on Physicochemical properties of Tablets obtained by Direct Compression: A 2² Factorial Design, Lat. Am. J. Pharm. 27 (2008) 578-83.
8. L. V. Allen, Jr., N. G. Popovich, H. C. Ansel, Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
9. S. Mirić, Industrijska farmacija, Nastavni materijali, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2014.
10. M. Šalković-Petrišić, Pomoćne tvari u lijekovima, Medicinska naklada, Zagreb, 2002.
11. G. Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani, Quality and functionality of excipients, Il Farmaco 54 (1999) 1-14.
12. www.pharma.unizg.hr (pristup 27.6.)
13. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006.
14. M. C. Gohel, A review of co-processed directly compressible excipients, J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 8 (2005) 76-93.
15. J. Farina, K. Shahani, Performance Excipients as Tools to Promote Robust Drug Products, Avantor presentation material.
16. <https://www.drugs.com/omeprazole.html> (pristup 27.6.2016.)
17. A. Kandalgaonkar, N. P. Jivani, S. Indrajeet, S. B. Roy, Enteric Coating Formulation Design of Omeprazole Tablets, Int J Pharma Erud, 4(2) (2014) 7- 15.

18. A. El-Sayed, N. A Boraie, F. A. Ismail, L. K. El-Khordagui, S. A. Khalil, Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands marketed in Egypt, *East. Medit. Health J.* 13 (2007) 1427-1437.
19. J. Pajander, *Scale-up of Tablet Manufacturing*, Finland, 2015.
20. G. Matijašić, *Mehaničko procesno inženjerstvo, Predavanja, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije*, Zagreb, 2012.
21. I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, J. Filipović-Grčić, *Farmaceutika, Školska knjiga*, Zagreb, 1998.
22. M. Hraste, *Mehaničko procesno inženjerstvo*, Hinus, Zagreb, 2003.
23. A. M. Twitchell, *Mixing*, u M. E. Aulton, K. M. G. Taylor (ur.), *Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines*, 4th edition, Elsevier Ltd, Amsterdam, 2013.
24. N. Khumalo, D. Glasser, D. Hilderbrandt, B. Hausberger, An experimental validation of a specific energy-based approach for comminution, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 2765-2776.
25. C. C. Kwan, Y. Q. Chen, Y. L. Ding, D. G. Papadopoulos, A. C. Bentham, M. Ghadiri, Development of a novel approach towards predicting the milling behaviour of pharmaceutical powders, *E. J. Pharm. Sci.* 23 (2004) 327-336.
26. B. N. Vatsaraj, D. Gao, L. D. Kowalski, Optimization of the operating conditions of a lab scale Aljet mill using lactose and sucrose: a technical note, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4 (2003) 141-146.
27. M. I. Flores–Zamora, C. A. Martinez–Perez, M. Garcia-Guaderrama, I. Estrada-Guel, F. Espinosa-Magana, R. Martinez-Sanchez, Comparative study of Al-Ni-Mo alloys obtained by mechanical alloying in different ball mills, *Rev. Adv. Mater. Sci.* 18 (2008) 301-304.
28. *Oblikovanje lijekova, Praktikum, Farmaceutsko-biokemijski fakultet*, Zagreb, 2007.
29. M. Marwaha, D. Sandhu, R. K. Marwaha, A review of excipient development for improved tableting performance, *Int. J. App. Pharm.* 2 (2010), 41-47.
30. P. K. Singh, M. Shuaib, A. Iqbal, M. Singh, Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation, *Int. J. Pharm. Res. Dev.* 6 (2014), 49-57.
31. F. Mahmoodi, *Compression Mechanics of Powders and granular Materials Probed by Force Distributions and a Micromechanically Based Compaction Equation*, Doctoral dissertation (2012) 14-17.
32. P. Pimhataivoot, P. Tipduangta, B. Sirithunyalug, J. Sirithunyalug, Versatile Compression Force Measuring System for Rotary tablet Presses, *J. Nat. Sci.* 10 (2011), 243-244.
33. P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001), 123-133.
34. S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* 67 (2010), 217-223.

35. G. Singhvi, M. Singh; Review, In – vitro drug release characterization models, Int. J. Pharm. Studies Res. 2 (2011), 77-84.
36. <https://www.avantormaterials.com/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=4295000973>
(pristup 6.7.2016.)
37. A. Antunović, M. Bokulić, Modificiranje čestica hitozana kao potencijalnog nosača lijeka, Rad za Rektorovu nagradu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014.
38. I. Bauman, Tehnologija prahova, Nastavni materijali, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb, 2010.
39. M. Beloša, I. Petrić, I. Zorić, Mokro granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije prevrtanjem na kosom disku, Završno izvješće za kolegij Kemijsko inženjerske vježbe, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016.
40. M. Gretić, Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016.
41. European Pharmacopoeia 5.0, 2.9.5. Omeprazole Delayed-Release Capsules, (2005) 233.
42. <http://www.perkinelmer.com/Catalog/Family/ID/LAMBDA%2035%20UV%20Vis%20Systems> (pristup 10.7.2015.)
43. European Pharmacopoeia 5.0, Monographs, Omeprazole, 01/2005:0942, (2005) 2146-2148 i U.S. Pharmacopoeia, USP 35, Official Monographs, Omeprazole Delayed-Release Capsules, (2012) 4113-4115.

ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: **Lucija Vuković**
Datum rođenja: 19.05.1992.
Adresa: Stjepana Diklića 1, 10380, Sveti Ivan Zelina
e-mail: lucijaav@gmail.com
Mobilni telefon: (+385) 99 4074804

OBRAZOVANJE

2014. – 2016. **Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**, Sveučilište u Zagrebu
Smjer: Kemijsko inženjerstvo, Modul: Kemijsko procesno inženjerstvo
(diplomski studij, *mag. ing. cheming.*)

2010. – 2014. **Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**, Sveučilište u Zagrebu
Smjer: Kemijsko inženjerstvo
(preddiplomski studij, *Prvostupnica inženjerka kemijskog inženjerstva*)

2006. – 2010. **Prirodoslovna škola Vladimira Preloga**, Zagreb
Smjer: Prirodoslovna gimnazija

DODATNE EDUKACIJE

02/2016 – 03/2016 **Radionica financijske pismenosti**, Ekonomski fakultet u Zagrebu

12/2015 – 02/2016 **Soft skills edukacije**, eSTUDENT
(Komunikacijske vještine, moderiranje)

AKTIVNOSTI TIJEKOM STUDIJA

04/2016 – danas **Shimadzu d.o.o.**, Zagreb
Studentski posao – Odjel analitike
(Prodaja i aplikacije)

07/2015 – 07/2016 **Studentska udruga eSTUDENT**, Zagreb
Voditeljica tima za ljudske potencijale

03/2016 **AWT International**, Zagreb
Studentski posao – Odjel servisa kupaca
(Administrativni poslovi)

09/2014 – 07/2015 **Studentska udruga eSTUDENT**, Zagreb
Članica tima za ljudske potencijale

09/2013 – 10/2013 **Zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar**
Stručna praksa - Odjel za zdravstvenu ispravnost i kvalitetu hrane i predmeta opće uporabe