

# Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta

---

Gretić, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:036459>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Matija Gretić

UTJECAJ SASTAVA MJEŠAVINA NA SVOJSTVA GOTOVIH TABLETA

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Bruno Zelić

Zagreb, srpanj 2015.

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

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Gordani Matijašić na stručnoj pomoći, savjetima i strpljenju pri izradi diplomskog rada.*

*Veliko hvala doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku i Željku Pavlinu na pomoći pri izradi eksperimentalnog dijela rada.*

*Zahvaljujem mami, sestri i prijateljima, te svima koji su mi na bilo koji način pomogli i bili mi podrška tijekom studiranja.*

*Posebno zahvaljujem svojoj zaručnici Zani što mi je bila velika podrška, snaga i što me je poticala da učim kroz cijeli studij.*

*Veliko HVALA svima!*

## Sažetak

Svojstva koja čine tablete jednim od najboljih oblika gotovih lijekova su jednostavan način primjene i mogućnost preciznog doziranja djelatne tvari u tabletu prilikom proizvodnje kao i u liječenju. Kvalitetnim izborom pomoćnih tvari i primjenom tehnoloških postupaka moguće je oblikovati različite vrste farmaceutskih oblika te utjecati na svojstva gotovih tableta. Cilj ovog rada bio je ispitivanje utjecaja sastava mješavina za tabletiranje na svojstva gotovih tableta i ujednačenost sadržaja djelatne tvari, omeprazola.

U eksperimentu je korišteno sedam komponenata iz kojih je pripremljeno pet različitih mješavina za tabletiranje. Kao osnovna komponenta u svim mješavinama korištena je granulirana saharoza dobivena granuliranjem usitnjene saharoze p.a. uz dodatak veziva polivinilpirolidona (PVP). Mikrokristalinična celuloza (MCC), manitol, laktoza te PanExcea MC200G izvorna i granulirana, korištene su kao sredstva za dopunjavanje u mješavinama. U svaku mješavinu kao sredstvo za klizenje dodano je 3 % magnezijevog stearata. Pojedinačnim komponentama i mješavinama određena je raspodjela veličina čestica, kut mirovanja, nasipna gustoća i gustoća nakon sabijanja te su izračunati indeksi kompresibilnosti i Hausnerov omjer. Postupak tabletiranja proveden je na ekscentričnoj tabletirki s jednim parom klipova te je na dobivenim tabletama ispitana raspadljivost, tvrdoća, dimenzije i rastrošljivost. Odabirom najpogodnije mješavine i tablete najboljih karakteristika dobivena je osnova za dodatak djelatne tvari, omeprazola. Omeprazol je dodan na dva načina, u procesu miješanja i u procesu granuliranja u fluidiziranom sloju. Osim provedenih standardnih testova karakterizacije, na dobivenima tabletama omeprazola provedeno je ispitivanje sadržaja djelatne tvari u 10 nasumično odabranih tableta.

Rezultati su pokazali značajan utjecaj raspodjele veličina čestica na svojstva mješavina, a time i na karakteristike tableta. Granuliranje se pokazalo kao ključan korak u procesu izrade tableta jer je postignuta pogodna raspodjela veličina čestica, bolja tecivost mješavina, veća tvrdoća tablete te ujednačeniji sastav omeprazola u tabletama čime se osigurava točnost doziranja djelatne tvari.

**Ključne riječi:** granuliranje, tabletiranje, omeprazol, saharoza, polivinilpirolidon, manitol, laktoza, raspodjela veličina čestica, nasipni kut, nasipna gustoća, gustoća nakon potresanja, rastrošljivost, raspadljivost.

## **Effect of mixture composition on tablet properties**

Tablets are the most suitable dosage forms due to the simplicity of use and the possibility of precise dosage of the active ingredient in the tablet during production as well as in treatment. Good selection of excipients and process technologies formulate different types of pharmaceutical dosage forms and affects the properties of the tablet. The aim of this study was to investigate the influence of the mixture composition on tablet properties and to ensure that each tablet contains the correct amount of active ingredient, omeprazole.

Five different mixtures were prepared for tableting from seven components. All mixtures contained sucrose that was granulated in fluid-bed with a binder polyvinylpyrrolidone (PVP). Microcrystalline cellulose (MCC), mannitol, lactose and PanExcea MC200G, original and granulated, were used as fillers in prepared mixtures. Magnesium stearate (3 %) was added in each mixture as a glidant. The individual components and mixtures were characterized by the particle size distribution, angle of repose, bulk density and tapped density as well as calculated compressibility index and Hausner ratio. The tableting process was carried out in an eccentric tableting machine with a pair of pistons. Obtained tablets were tested on dissolution, hardness, dimensions and friability. The most appropriate mixture and the tablets of best quality were chosen as the basis for the addition of active substance, omeprazole. Omeprazole was added to the mixture in the process of simple powder blending and granulation process in a fluid-bed. Tablets were subjected to standard characterization tests, and additionally, omeprazole content was determined in 10 randomly selected tablets.

The results revealed a significant effect of particle size distribution on the properties of a mixture, and thus the characteristics of tablets. It was shown that the granulation is a crucial step in the tableting process. Granulated materials achieved suitable particle size distribution, better flowability, greater hardness of tablets and more uniform composition of omeprazole in tablets thus ensuring the accuracy of dosage of the active ingredient.

**Key words:** granulation, tableting, omeprazole, sucrose, polyvinylpyrrolidone, mannitol, lactose, particle size distribution, angle of repose, bulk density, tapped density, friability, dissolution.

# Sadržaj

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Tablete.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Podjela tableta.....	3
2.1.2. Pomoćne tvari u tabletama.....	6
<b>2.2. Svojstva krutih čestica .....</b>	<b>10</b>
2.2.1. Veličina čestica .....	10
2.2.2. Gustoća čestica i poroznost prašaka .....	11
2.2.3. Miješanje prašaka .....	12
2.2.4. Reologija prašaka.....	13
2.2.5. Fluidizacija .....	14
2.2.6. Usitnjavanje .....	14
<b>2.3. Postupci izrade tableta.....</b>	<b>16</b>
2.3.1. Direkno komprimiranje.....	16
2.3.2. Komprimiranje granulata.....	17
2.3.2.1. Suho granuliranje .....	17
2.3.2.2. Vlažno granuliranje .....	17
2.3.2.3. Granuliranje u fluidizairanom sloju.....	18
2.3.3. Tabletiranje .....	18
2.3.3.1. Nedostaci pri izradi tableta .....	21
2.3.3.2. Ispitivanje tableta .....	22
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Materijali .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Priprema mješavina .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Metode karakterizacije prašaka .....</b>	<b>33</b>
3.3.1. Raspodjela veličina čestica .....	33
3.3.2. Nasipna gustoća i gustoća nakon potresanja.....	34
3.3.3. Nasipni kut.....	36
<b>3.4. Proces izrade tableta .....</b>	<b>38</b>
3.4.1. Usitnjavanje .....	38
3.4.2. Granuliranje .....	39
3.4.3. Miješanje .....	40
3.4.4. Tabletiranje .....	40
<b>3.5. Metode karakterizacije tableta .....</b>	<b>42</b>
3.5.1. Rastrošljivost .....	42
3.5.2. Tvrdća i dimenzija tableta.....	43
3.5.3. Raspadljivost.....	44
3.5.4. Određivanje specifične površine.....	45
<b>3.6. Dodavanje djelatne tvari u tabletu .....</b>	<b>46</b>
3.6.1. Postupci dodavanja djelatne tvari u tabletu.....	46
3.6.2. Određivanje sadržaja omeprazola u tableti .....	47
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. Karakteristike komponenata i mješavina .....</b>	<b>49</b>
<b>4.2. Karakteristike dobivenih tableta .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3. Dodavanje djelatne tvari u tabletu .....</b>	<b>57</b>

<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>65</b>
<b>6. SIMBOLI .....</b>	<b>66</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>67</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>69</b>



## 1. UVOD <sup>[1-3]</sup>

Tablete su čvrsti, komprimirani pripravci različitih oblika koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari. Većina tableta primjenjuje se oralno, a apsorbiraju se u usnoj šupljini, želucu ili crijevima. Danas se preko 80 % lijekova upotrebljava 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 niski troškovi proizvodnje.

Tablete se izrađuju komprimiranjem praškastih, kristalnih ili granuliranih djelatnih tvari s ili bez pomoćnih tvari za tabletiranje. Pomoćne tvari su nositelji fizičkih svojstava tablete i imaju važnu ulogu u izradi tableta. Budući da je većina materijala u proizvodnji tableta u krutom obliku, poznavanje svojstava čvrstog agregatnog stanja važno je u proizvodnom ciklusu i kasnije pri karakterizaciji tableta.

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*) standarda, 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 farmakopejama. Zahtjevi kakvoće mogu se u većoj ili manjoj mjeri razlikovati ovisno o vrsti tableta.

Cilj ovog rada je ispitivanje utjecaja sastava mješavina za tabletiranje na svojstva gotovih tableta i ujednačenost sadržaja djelatne tvari, omeprazola.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Tablete <sup>[1, 4, 5]</sup>

„Tablete su dozirani komprimirani pripravci u obliku pločica okruglog, elipsoidnog ili nekog drugog oblika, ravnih ili ispupčenih površina, oštih ili zaobljenih rubova, koji se sastoje od jedne ili više djelatnih tvari, s pomoćnim tvarima ili bez njih.“

Ljekoviti se oblik sastoji od djelatne tvari (*remedium*), koja je nositelj terapijskog djelovanja, i pomoćnih tvari (*excipientia*), koje su nositelji fizičkih osobina pripravaka, a pomažu boljem djelovanju i podnošljivosti lijeka.

Postoje tri moguća sastava tableta:

- *Sastav tablete čini samo djelatna tvar.* Djelatna tvar obično nema dovoljno dobra tehnološka svojstva, a obrađivanjem samo djelatne tvari gotovo je nemoguće ispuniti zahtjeve koji se postavljaju za tabletu kao gotov proizvod. Osim toga, često je količina ljekovite tvari u tableti vrlo mala (miligramske količine) i onemogućava izradu tableta odgovarajuće veličine za proizvodnju i primjenu.
- *Sastav tablete čine samo pomoćne 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, omogućavaju da se djelatna tvar obradi suvremenim industrijskim metodama. Na taj način se ostvaruju bolje karakteristike, odnosno fizički izgled i prepoznatljivost proizvoda te se postižu željena svojstva tablete.

Svojstva koja čine tablete jednim od najboljih oblika gotovih lijekova su jednostavan način primjene i mogućnost preciznog doziranja djelatne tvari u tabletu prilikom proizvodnje kao i u liječenju. Za izradu tableta mogu se koristiti djelatne tvari u čvrstom ili tekućem obliku te se mogu proizvoditi u velikim količinama, što je ekonomski prihvatljivo. Osim toga, tablete su pogodan oblik za skladištenje i transport, a kao suhi oblik lijeka mogu se dugo čuvati bez ikakvih promjena.

### 2.1.1. Podjela tableta <sup>[1, 4, 6]</sup>

Tablete se kao kruti oblici mogu dijeliti obzirom na mjesto primjene i apsorpcije djelatne tvari (slika 2.1.), a one koje se uzimaju oralno dijele se kako je prikazano na slici 2.2.



Slika 2.1. Podjela tableta obzirom na mjesto primjene i apsorpcije

*Peroralne tablete* – apsorpcija djelatne tvari odvija se u gastrointestinalnom traktu. Toj skupini pripadaju i efervescentne, višeslojne te presvučene tablete.

*Lingvalete* – apsorbiraju se u usnoj šupljini putem mukozne sluznice, a primjenjuju se stavljanjem pod jezik ili prema obrazu. Osim nekoliko izuzetaka, ti su pripravci izrađeni tako da se polagano raspadaju (15 – 45 minuta) jer bi se u protivnom dio lijeka mogao progutati sa slinom. Ponekad se lingvalete moraju brzo otopiti (u roku od 2 min) da bi osigurale trenutno olakšanje simptoma bolesti, npr. kod angine pectoris.

*Oriblete* – namijenjene su za lokalno djelovanje na sluznicu usta i grla. Najčešće kao aktivnu komponentu sadrže dezinficijense, a primjenjuju se sisanjem. Oriblete su poželjne za osobe koje imaju poteškoće s gutanjem cijelih tableta ili za djecu. Osim toga, tim je oblikom omogućeno uzimanje lijeka u bilo koje vrijeme ili na bilo kojem mjestu.

*Solublete* – namijenjene su izradi otopine za vanjsku upotrebu. 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 supstancije 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 supstancije, 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, jer nije uključen nikakav ekskrecijski mehanizam, pa je vrijeme djelovanja mnogo 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 pripremu pararelnih otopina. Kao i implantati čuvaju se sterilno. Za uporabu se moraju otopiti pod 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 sistemsko djelovanje.

Na tržištu se mogu naći i tablete za njegu zuba kojima se može zamijeniti klasična zubna pasta. Njihovom se primjenom odstranjuju ostaci hane, sprječava stvaranje naslaga na zubima i zaštićuje od karijesa.



Slika 2.2. Podjela tableta za oralnu uporabu

*Neobložene tablete* – odgovaraju općem opisu tablete, a 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 s 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. Kada se prelome i pogledaju pod mikroskopom, treba se vidjeti jezgra oko koje se nalazi jedan ili više neprekinutih slojeva obloge. Dolaze u obliku dražeja, gdje naslaga iznosi 15 – 20 % ukupne mase i kao film tablete kod kojih je jezgra obložena tankom ovojnicom od 5 – 50  $\mu\text{m}$  odnosno 2 – 5 % mase tableta.

*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. Sadržavaju u vodi topljivu djelatnu tvar, a ugljikov dioksid pospješuje resorpciju djelatne tvari i daje napitku ugodan tek.

*Tablete za oralnu otopinu* – topljive su 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 pripravljaju 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.

### **2.1.2. Pomoćne tvari u tabletama** <sup>[1, 4, 5]</sup>

Pomoćne tvari su nositelji fizičkih svojstava lijekova. U pravilu su neutralna sredstva koja se upotrebljavaju za pripremanje i daju konačan oblik različitim vrstama farmaceutskih oblika lijekova. Kvalitetnim izborom pomoćnih tvari i primjenom tehnoloških postupaka moguće je oblikovati različite vrste farmaceutskih oblika. Pomoćne se tvari uklapaju u farmaceutski oblik da bi se omogućilo njihovo oblikovanje, da bi zaštitile djelatnu tvar i povećale njezinu postojanost, osigurale željenu bioraspoloživost i prihvatljivost za bolesnika te zajamčile njegovu sigurnost i učinkovitost tijekom čuvanja, odnosno uporabe.

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

- Terapijski indiferentne (u primijenjenim koncentracijama).
- Fiziološki podnošljive (ne smiju izazivati nadražnja ili alergijske pojave).
- Mikrobiološki ispravne.
- Kompatibilne (s djelatnom tvari i drugim pomoćnim tvarima).
- Stabilne (da ne utječu na promjenu svojstava gotovih proizvoda).
- Standardizirane (obuhvaćene farmakopejskim ili drugim specifikacijama).

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, konstituenti) 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.

#### *Vezivna sredstva*

Vezivna sredstva osiguravaju povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Ona povećavaju mogućnost kohezije čestica i poboljšavaju osobine protjecanja 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.

### *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 usitjenosti 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.

### *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) dodaju se da se spriječi nastajanje tzv. kapica tableta i kada imamo previše suhih smjesa za tabletiranje. U te se svrhe rabe uglavnom glicerol i sorbitol te druge tvari s izraženim osobinama higroskopnosti.

Kao hidrofilizatori koriste se 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.

#### *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 nazočnosti vode pokazuje povišenu kapilarnost čime pospješuju adsorpciju vode što opet pospješuje bubrenje, raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje lijeka.

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 dodaju u punila. Prilikom bojenja može doći do problema fotosenzibilnosti i neravnomjerne raspodjele boja, što se može riješiti dodatkom UV-adsorbera, dužim miješanjem i polaganim sušenjem granulata pri nižim temperaturama.

#### *Korigensi okusa*

Neki su sastojci tableta slatki, a 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.

## 2.2. Svojstva krutih čestica <sup>[7]</sup>

Krutine čine veliki udio materijala koji kao sirovina pristižu u farmaceutsku industriju, a iz nje izlaze u gotovom ljekovitom obliku. Poznavanje svojstva čvrstog agregatnog stanja važno je, ne samo u proizvodnom ciklusu, nego i pri vrednovanju gotovih pripravaka. Taj se materijal najčešće nalazi u obliku čestica. Većina čvrstog materijala dolazi u praškastom rastresitom obliku koji se sastoji od čestica. 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 higroskopna svojstva.

### 2.2.1. Veličina čestica <sup>[7]</sup>

Poznavanje veličine čestica početnih sirovina i gotovih pripravaka vrlo je važno za oblikovanje, skladištenje, stabilnost i terapijski učinak lijeka. Tako, na primjer, tableta iste djelatne tvari koja se razlikuje samo u veličini čestica ima različiti učinak. Kada se govori o veličini čestica, koja može biti u širokom području od 0,5  $\mu\text{m}$  do 3 mm, nije jednostavno definirati što taj pojam znači. Potreban je dogovor o tome kako se definira „veličina“. 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. Kada se navodi parametar veličine čestica, nužno je definirati i metodu kojom je on određen (tablica 1.).

Tablica 1. Metode mjerenja raspodjele veličine čestica <sup>[8]</sup>

METODA	Mjerna tehnika	Mjerno područje ( $\mu\text{m}$ )	Oznaka finoće
Prosijavanje	Žičana sita Mikrosita	37 – 4000 < 40	Otvor očiće sita
Pretraživanje slike	Optički mikroskop Elektronski mikroskop	1 – 500 0,01 – 100	Duljina Statički promjer
Sedimentacijske metode	Andreasenova pipeta Sedimentacijska vaga Sedigraf Centrifuge	2 – 60 0,05 – 5	Stokesov promjer
Pretraživanje u struji fluida	Osjetljivo električno polje (Coulter princip) Raspršivanje svjetla Laserska difrakcija	1 – 100 0,3 – 10 0,5 – 3500	Volumni promjer Projicirani promjer Ekv. laserski promjer

### 2.2.2. Gustoća čestica i poroznost praška <sup>[7]</sup>

Za karakterizaciju praškastih sustava često se rabi tzv. naspina (prividna) gustoća,  $\rho'$ . Određena masa praška nasuta u menzuru daje neki volumen, a njihov omjer predstavlja prividnu gustoću:

$$\rho' = \frac{\text{nasipna masa}}{\text{nasipni volumen}} \quad (1)$$

Nasipni volumen  $V$ , suma je volumena čvrstog tijela,  $V_{\text{č}}$ , i volumena prostora između čestica te volumena pora,  $V_z$ . Ako se menzura s praškom potresa, volumen u njoj će se smanjiti jer će se čestice gušće pakirati, a manje će se čestice smjestiti u prostor između većih. Tako će se i prividna gustoća povećati. Poroznost praška ( $\varepsilon$ ) dana je omjerom:

$$\varepsilon = 100 \cdot \left( 1 - \frac{\rho'}{\rho} \right) \quad (2)$$

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 praška, 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, a maksimalna prividna gustoća dana je jednadžbom:

$$\rho'_{\text{max}} = \rho'_A + \varepsilon_A \cdot \rho'_B \quad (3)$$

Navede karakteristike veoma su važne pri pravilnoj pripremi ljekovitih oblika koji sadrže smjese praška, granulata ili sličnog materijala. Na primjer, pri punjenju matrice stroja za tabletiranje, prije same kompresije, iz pravilno određene nasipne gustoće može se odrediti pravilan nasipni volumen punjenja, a time i točnost doziranja čvrstih oblika.

### 2.2.3. Miješanje prašaka <sup>[7, 9, 10]</sup>

Miješanje se može definirati kao jedinična operacija kojoj je cilj kontaktiranje dvije ili više komponenata, u početku u nemješljivom ili djelomično mješljivom stanju, tako da se svaka jedinica komponente nalazi u što većem kontaktu sa svakom od jedinica ostalih komponenata.

Mješavine se mogu podijeliti u tri skupine ovisno o njihovom ponašanju:

*Pozitivno miješanje* – odnosi se na sustave u kojima, nakon dovoljnog vremena, dolazi do spontanog miješanja, što se može prikazati na primjeru plinova i mješljivih kapljevina.

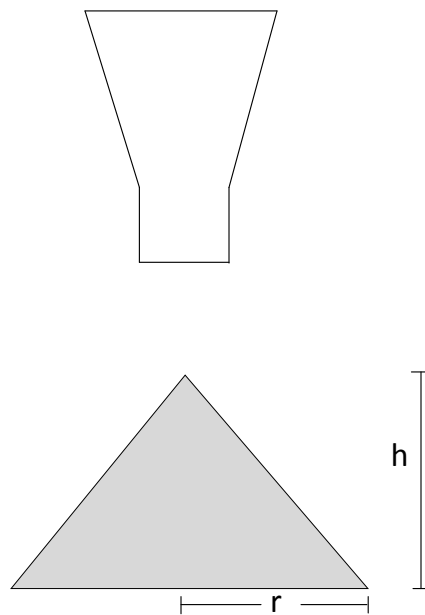
*Negativno miješanje* – miješanje u sustavima kod kojih će doći do odvajanja ukoliko prestane miješanje, npr. suspenzije.

*Neutralno miješanje* – bez dovoda energije ne odvija se niti miješanje niti odmješavanje, a primjer neutralnog miješanja su prašci.

Miješanje prašaka provodi se kako bi se osigurala ujednačenost sastava ili jednolika raspodjela veličina čestica. Svi djelatni i pomoćni sastojci ljekovita pripravka moraju biti homogeno razdijeljeni kako bi se osigurala točnost doziranja lijeka koji pacijent uzima. Homogenost se postiže miješanjem i gotovo da nema ljekovita pripravka 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, pa je i segregacija čestica veća, a druga je vrsta prašaka s izrazitim kohezivnom djelovanjem između čestica. 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. Mehanizam miješanja prašaka uključuje konvekciju (gibanje većih skupina čestica) i difuziju (gibanje pojedinih čestica) unutar sustava. 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.

#### 2.2.4. Reologija prašaka <sup>[7]</sup>

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 ispuni matricu. U slučaju da se pri istjecanju smanji brzina tečenja ili neki drugi zastoј, masa ne bi bila dovoljna i pripravak ne bi bio točno doziran, što utječe na smanjenje terapijske vrijednosti lijeka. Brzina tečenja prašaka ovisi o svojstvu tvari, njezinoј 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 2.3.).



Slika 2.3. Ispitivanje kuta mirovanja

### 2.2.5. Fluidizacija <sup>[7]</sup>

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. Dinamička svojstva vrtložnog sloja čvrstih čestica su analogna svojstvima tekućih fluida te se zbog toga postupak naziva fluidizacija. 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. Zavisno 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.

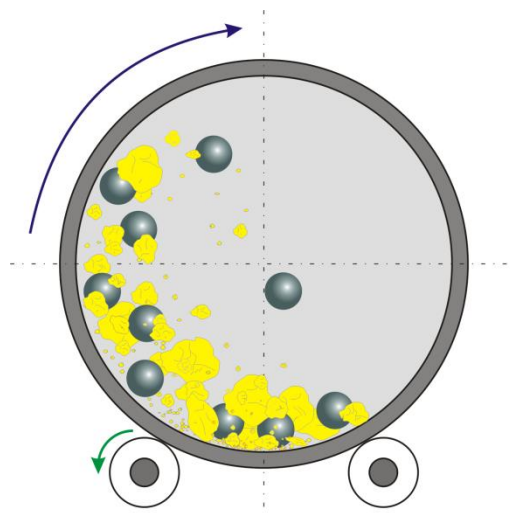
### 2.2.6. Usitnjavanje <sup>[7, 10]</sup>

Usitnjavanje je mehanička operacija smanjenja veličine čestica i ima važnu ulogu u pripremi ljekovitih oblika. Sirovine za pripremu različitih čvrstih ljekovitih oblika rijetko dolaze u proizvodnju s prikladnom veličinom čestica, odnosno raspodjelom veličina čestica.

Usitnjavanje se prema veličini možemo podijeliti na drobljenje i mljevenje. U sklopu farmaceutike usitnjavanjem se postiže: povećanje površine, regulacija tečenja prašaka i homogeno miješanje praškastih materijala. Za usitnjavanje je potrebna određena energija koja ovisi o svojstvima tvari. Zanimljivo je da se za usitnjavanje u industriji troši najviše energije, iako na samo lomljenje materijala otpada svega oko 1 % utrošene energije. Ostatak energije se troši na elastičnu deformaciju čestica, transport materijala unutar mlina, trenje između njegovih dijelova i dr. Osobine materijala uvjetuju vrstu uređaja koji se koristi za usitnjavanje.

Uređaji za usitnjavanje mogu se podijeliti na drobilice (kružne i konusne, čeljusne, drobilica čekićar, drobilica s valjcima) i mlinove (bubnjasti mlin (slika 2.4.), dezintegrator, mlin s kotrljajućim elementima, miln čekićar i strujni mlin).

Nakon mljevenja suhi se materijal sijanjem razdjeljuje prema veličinama čestica.



Slika 2.4. Princip rada kugličnog mlina <sup>[11]</sup>

## **2.3. Postupci izrade tableta** <sup>[1, 2, 9]</sup>

Postoje dva načina izrade tableta komprimiranjem:

1. Direktno komprimiranje
2. Komprimiranje granulata – suho granuliranje,
  - mokro granuliranje,
  - granuliranje vrtloženjem.

Direktno komprimiranje i suho granuliranje nazivaju se suhim postupcima, a mokro granuliranje i granuliranje vrtloženjem nazivaju se vlažnim postupcima izrade tableta. Smatra se da su suhi postupci, osim što su općenito ekonomičniji, zapravo i svrsishodniji jer se njima sprječava gubitak aktivnosti djelatne tvari osjetljive na vlagu i toplinu.

### **2.3.1. Direktno komprimiranje** <sup>[1, 2, 9, 12]</sup>

Postupak izrade tableta direktnim komprimiranjem ima veliku prednost pred ostalim postupcima. Posebno se to odnosi na manje pogone, jer zahtijevaju manje opreme i prostora, a postiže se ušteda na vremenu i energiji te radnoj snazi. Malo je kristaličnih tvari koje se mogu tabletirati bez ikakvih dodataka, kao npr. kloridi natrija, kalija i amonija. 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. Sredstvo za direktno tabletiranje mora ispunjavati osnovni zahtjev, a to je kompresibilnost. Ona 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. Danas je dostupno niz kompresibilnih punila, npr. raspršivanjem osušena laktoza, mikrokristalinična celuloza i dikalcijev fosfat dihidrat. Nudi se još niz do sada manje poznatih sredstva: 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.



## **2.3.2. Komprimiranje granulata**

### **2.3.2.1. Suho granuliranje** <sup>[1, 2, 9]</sup>

Suho granuliranje se primjenjivalo prije otkrića direktnog komprimiranja za izradu tableta s djelatnom tvari osjetljivom na vlagu i toplinu. Ovaj se postupak primjenjuje već mnogo godina jer se pokazalo da se određene formulacije opiru komprimiranju ako su dobivene postupkom vlažnog granuliranja. 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 s nižim tlakom. 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, jačanju 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, a nakon postupka pločasti čvrsti kompakti se drobe, prosijavaju i tabletiraju.

### **2.3.2.2. Vlažno granuliranje** <sup>[1, 2, 9]</sup>

Vlažnim granuliranjem isključuju se nepovoljne osobine čestica, jer granulati u odnosu na praške imaju bolje nasipne, klizne i plastične osobine i na taj način se sprječava, npr. neujednačenost doziranja, raslojavanje tableta, kalanje površine tableta i sl. Kod ove vrste granuliranja znatno se smanjuje količina zraka jer su čestice praška prostorno zbijene dodatkom otopine veziva.

Postupak vlažnog granuliranja sastoji se od miješanja praškastih sastojaka, pripreme otopine veziva, ovlaživanja prašaka, gnječenja, protiskivanja ovlažene smjese kroz sitne otvore, sušenja dobivenog granulata i njegove regranulacije.

Iako ovaj postupak i danas ima široku primjenu, najveći nedostatak mu je veliki broj faza. 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.

### 2.3.2.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju <sup>[1, 6]</sup>

Granuliranje u fluidiziranom sloju često se naziva i granuliranje vrtloženjem. U radnom procesu objedinjene su tehnološke operacije miješanja, vlaženja, aglomeracije i sušenja. Sve operacije odvijaju se u jednom uređaju i to znatno brže nego kod konvencionalnog vlažnog granuliranja. Prednost ovakve vrste granuliranja je mogućnost pravilne raspodjele i najmanjih količina lijeka, a osim toga, gubici sastojaka su mnogo manji. Miješanjem praškastih sastojaka postiže se pravilan stupanj razdjeljivanja. Vlaženjem, koje uzrokuje aglomeraciju primarnih čestica, postupno se povećavaju čestice 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 svaku česticu, a osušeni je produkt zbog istodobnog miješanja izrazito homogen. Kod granuliranja u fluidiziranom sloju se na čestice praška, koje fluidiziraju u struji toplog zraka, prska otopina veziva. Mnogobrojnim 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.

### 2.3.3. Tabletiranje <sup>[1, 2, 6, 9, 12]</sup>

„Pod tabletiranjem (komprimiranjem) podrazumijeva se aglomeracija usitnjenih krutina ili granulata pomoću tlaka.“ <sup>[1]</sup> U procesu tabletiranja ukupni tlak u stroju mora na njih djelovati određeno vrijeme. Ukupni tlak sastoji se od primarnog, sekundarnog i tercijarnog tlaka.

*Primarni tlak* – jednolično razdjeljuje mješavinu za punjenje matrice.

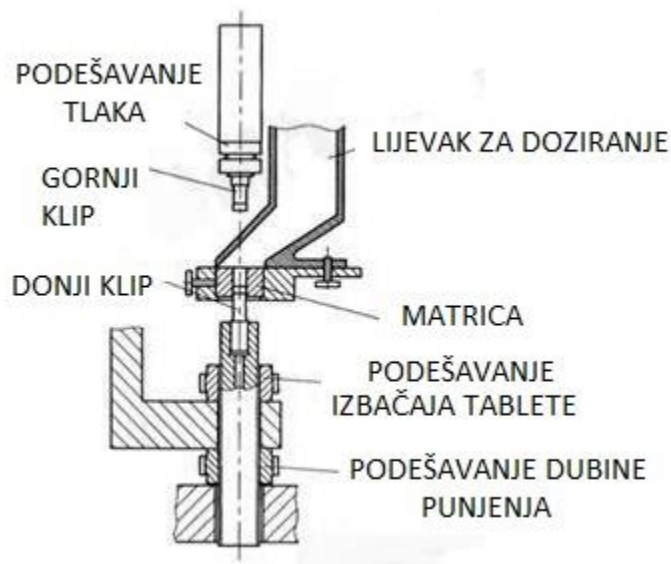
*Sekundarni tlak* – oblikuje punjenje i istiskuje zrak.

*Tercijarni tlak* – daje oblik i potrebnu tvrdoću tablete.

Proces izrade tableta omogućuje tabletni stroj, tzv. tabletirka. Sve tabletirke imaju matricu i dva klipa, gornji i donji, kao što je prikazano na slici 2.5. Matrica je čelični disk sa cilindričnim otvorom čiji promjer odgovara promjeru proizvedene tablete. U cilju povećanja

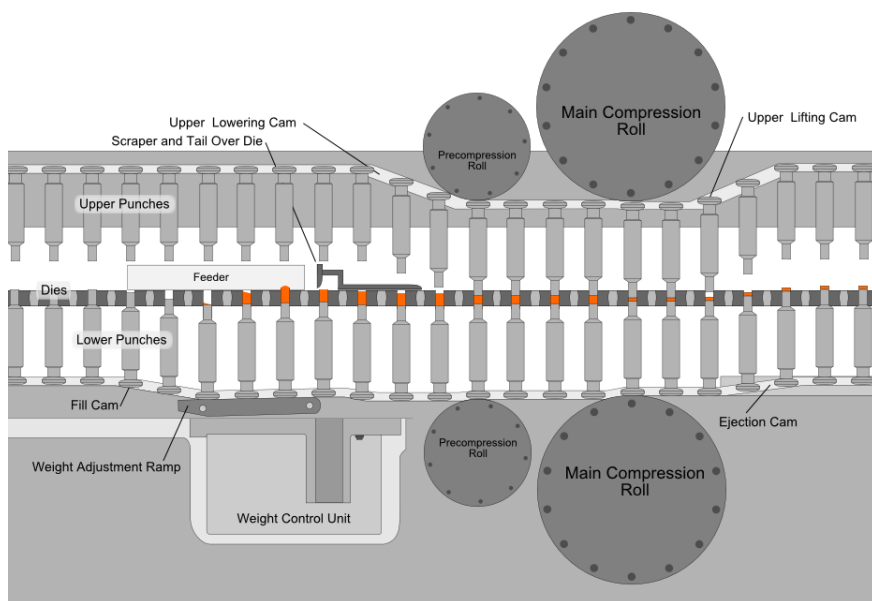
kapaciteta na matrici može biti dva ili više otvora. Dodirna površina klipa može biti ravna, udubljena, ispupčena, sa ugraviranim natpisom i sa ispupčenim prorezom koji tabletu dijeli na dva ili četiri dijela.

Postoje dvije vrste tabletirki: ekscentrične (s jednim parom klipova) i rotacijske. Kod ekscentričnih tabletirki punjač (lijevak u kome je mješavina za tabletiranje) je pokretna, a matrica nepokretna. Podešavanjem donjeg klipa određuje se dubina punjenja u matrici mješavinom za tabletiranje o kojoj ovisi debljina tablete, dok se radni tlak podešava gornjim klipom. Ekscentrične tabletirke se u farmaceutskoj industriji manje koriste, jer daju tablete nejednake tvrdoće i imaju mali kapacitet. Npr. jednim parom klipova kapacitet je 5.000 tableta/h.



Slika 2.5. Shematski prikazana ekscentrična tabletirka <sup>[13]</sup>

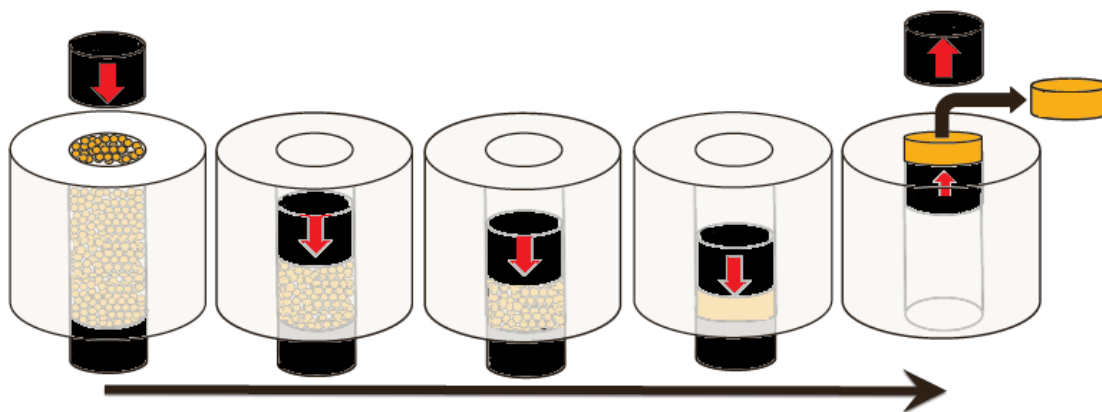
Rotacijske tabletirke se danas masovno primjenjuju. Sastoje se od rotirajućeg diska na kojem je raspoređen veliki broj matrica (do 40 u jednom ili dva reda). Obično sadrži dva punjača koji su nepokretni. Tlak se ravnomjerno prenosi preko gornjeg i donjeg klipa, pri čemu se dobiju tablete ujednačene tvrdoće. Osim toga, radni je ciklus samo polovina ili trećina kruga, pa se s dva, odnosno tri lijevka mogu izrađivati 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. Na slici 2.6. shematski je prikazana rotacijska tabletirka.



Slika 2.6. Mehaniizam rada rotacijske tabletirke <sup>[14]</sup>

Rad stroja za tabletiranje teče u četiri faze (slika 2.7.):

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 klipom omogućilo spuštanje u matricu i komprimiranje mješavine između klipova.
3. Gornji se klip povlači, a donji podiže dok tableta ne dopiže na vrh matrice i izbaci se niz izlazni žlijeb u spremnik.
4. Donji se klip spušta i tabletirka je ponovno spremna za prvu fazu tabletiranja.



Slika 2.7. Prikaz tijeka izrade tableta <sup>[12]</sup>

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.

### **2.3.3.1. Nedostaci pri izradi tableta <sup>[1]</sup>**

U tehnološkom postupku izrade tableta pojavljuje se šest bitnih nedostataka koji ovise o osobinama mješavine za tabletiranje, a to su: stvaranje kapica, kalanje tableta, lijepljenje na žigove i matrice, neujednačenost mase, nedovoljna tvrdoća i nedovoljno raspadanje.

#### *Stvaranje kapica*

Za stvaranje kapica odgovorni su uglavnom klipovi. Konkavni klipovi ili klipovi s nakošenim rubovima se tijekom uporabe iskrivljuju prema unutra te nastala tzv. kandža može otrgnuti vrh izbačene tablete. Uzrok toj pojavi može biti neprecizno pomicanje klipova. U slučaju kada klip nije dobro centriran dolazi do udara gornjeg klipa u rub matrice što ima za posljedicu oštećenje klipa i odvajanje gornjeg sloja tablete. Donji klipovi moraju se podizati na razinu matrice. U slučaju da je klip ispod ruba matrice dolazi do loma dna tablete.

#### *Kalanje tableta*

Uzrok kalanja tableta u dva ili više slojeva obično je zrak utisnut u tabletu koji ne izlazi na vrijeme, već nakon komprimiranja. Mješavine koje su suhe i lagane ili sadrže veće količine prašaka sklone su kalanju. Taj se nedostatak može ukloniti dodatkom higroskopskih tvari, povećanom količinom veziva ili većom količinom sredstva za klizenje.

#### *Lijepljenje mješavine za žigove*

Lijepljenje mješavine na klipove osobito je izraženo ako klipovi imaju ugravirana slova ili simbole. Ta se pojava pojavljuje kod klipova malog promjera. Problem se rješava izradom tableta većih dimenzija ili klipove treba kromirati. Osim toga, pomoćne tvari niskog tališta

(npr. stearinska kiselina) pri komprimiranju se 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 granulatu 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.

#### **2.3.3.2. Ispitivanje tableta** <sup>[1, 4]</sup>

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. Ispitivanja mogu biti subjektivna, kad je u pitanju

izgled pripravka, i klinička, tj. testiranja biovaljanosti. Standardni parametri kakvoće tableta jesu promjer i debljina, zatim masa, čvrstoća, rastrošljivost i raspadljivost. Također se još provode ispitivanja 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. Debljina tableta često je u izravnoj vezi s njihovom tvrdoćom i zbog toga se može koristiti kao početna kontrola tvrdoće.

#### *Tvrdoća*

Pod tvrdoćom tableta podrazumijeva se njihova izdržljivost, tj. sposobnost da zadrži integritet nakon komprimiranja. Ova mehanička osobina tablete 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.

#### *Ujednačenost mase tableta*

Masa tablete određena je dimenzijama matrice i volumenom punjenja matrice. Uz pretpostavku ispravnosti tijekom procesa tabletiranja i isključivanje 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.

#### *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 analitički postupkom pojedinačno se određuje sadržaj djelatne tvari u 10 slučajno odabranih tableta.

### *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.

### *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 mekih dijelova koji ne sadrže opipljivu čvrstu nenavlaženu jezgru ili dijelove ovojnice tablete. 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.



### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali

U procesu izrade tableta korištene su različite kombinacije komponenata koje su uz svoju ulogu u tableti navedene u tablici 2.

Tablica 2. Komponente i njihove uloge u ispitivanim tabletama

Komponenta	Uloga u tableti
Saharoza	Osnovna komponenta
Polivinilpirolidon (PVP)	Vezivo
Mikrokristalinična celuloza (MCC)	Punilo
Manitol	Punilo
Laktoza	Punilo
PanExcea	Punilo
Magnezijev stearat	Sredstvo za klizenje
Omeprazol	Djelatna tvar

##### *Saharoza*

Kao osnovna komponenta u svim mješavinama korištena je granulirana saharoza dobivena granuliranjem saharoze p.a. proizvođača Lach-Ner d.o.o. Raspodjela veličina čestica izvorne i granulirane saharoze prikazana je na slikama 3.1. i 3.2.

##### *Polivinilpirolidon K-25*

Polivinilpirolidon (PVP) proizvođača Molekula korišten je kao vezivo u procesu granuliranja. Raspodjela veličina čestica izvornog PVP-a prikazana je na slici 3.3.

##### *Mikrokristalinična celuloza*

Mikrokristalinična celuloza (MCC) dobivena je iz tvrtke Pliva d.o.o, Farmaceutska tehnologija, Zagreb. Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 3.4.

##### *Manitol*

Manitol je dobiven iz tvrtke Pliva d.o.o., Farmaceutska tehnologija, Zagreb. Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 3.5.

### *Laktoza*

Laktoza je proizvod tvrtke Lach-Ner d.o.o., a na slici 3.6. prikazana je raspodjela veličina čestica laktoze.

### *PanExcea MC200G*

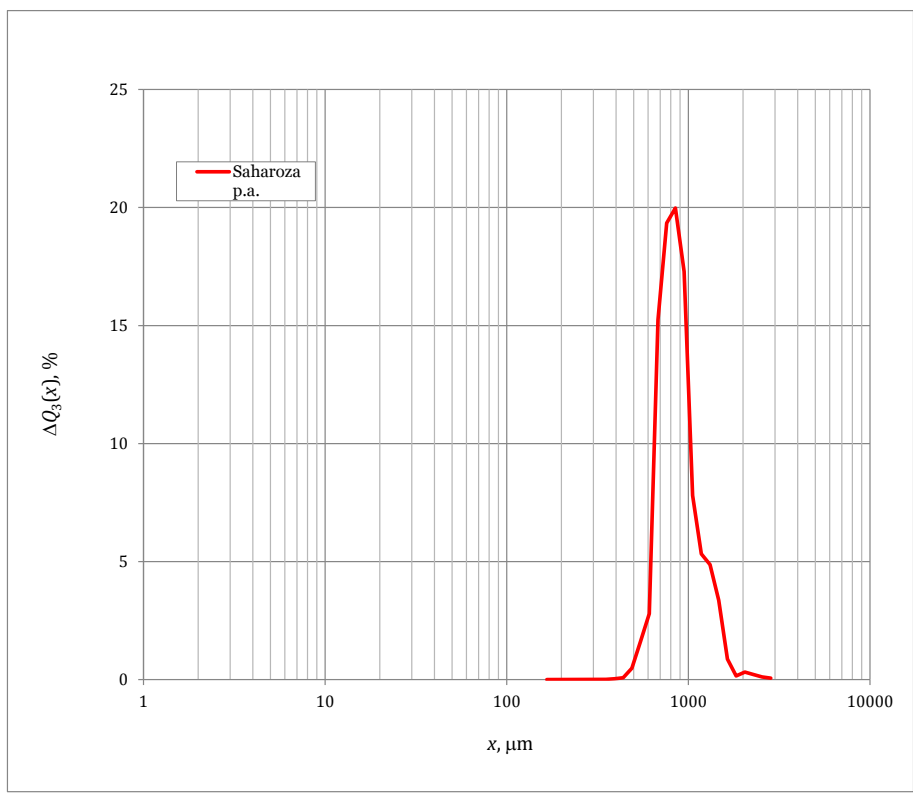
PanExcea MC200G proizvod je tvrtke Avantor Performance Materials. Poznata je kao komercijalno direktno kompresibilno punilo, a sadrži 75% polihidridnog šećernog alkohola i 25 % silikatne soli vlasništva tvrtke Avantor Performance Materials.<sup>[15]</sup> PanExcea MC200G je korištena u svom izvornom i u granuliranim obliku. Na slikama 3.7. i 3.8. je prikazana raspodjela veličina čestica izvorne i granulirane PanExcea MC200G.

### *Magnezijev stearat*

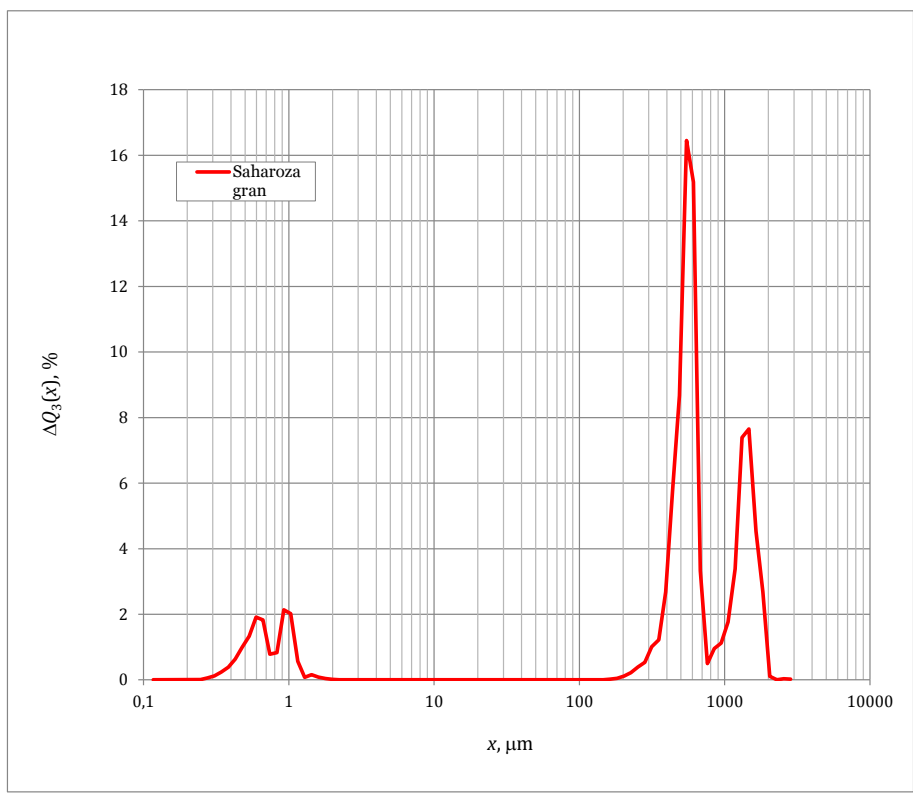
Magnezijev stearat proizvod je proizvođača ABCR GmbH & CO. KG . Raspodjela veličina čestica prikazana je na slici 3.9.

### *Omeprazol*

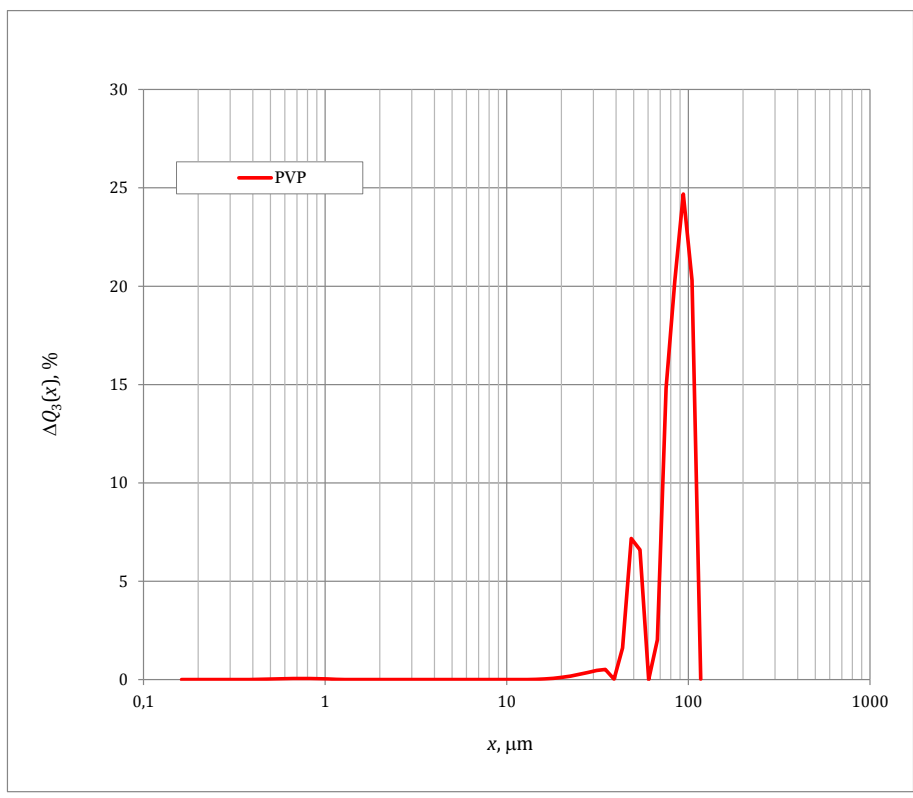
Omeprazol je prvi predstavnik inhibitora protonske pumpe, naprednih lijekova za liječenje peptičkih bolesti. Omeprazol je prolijek, što znači da se u organizmu metabolizira i prelazi u aktivnu formu. Naime, u kiselom mediju pretvara se u ciklični sulfonamid koji reagira s protonskom pumpom, enzimom H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP -aze koji je završni čimbenik u procesu izlučivanja želučane kiseline i ireverzibilno se veže preko disulfidnog mosta te je trajno inhibira. Na taj način dugotrajno i gotovo potpuno sprječava izlučivanje kiseline. Omeprazol je skoro bijeli do bijeli prašak, a proizvodi se u obliku recemične smjese. Omeprazol je dobiven iz tvrtke TAPI, Pliva Hrvatska d.o.o. Raspodjela veličina čestica prikazan je na slici 3.10.



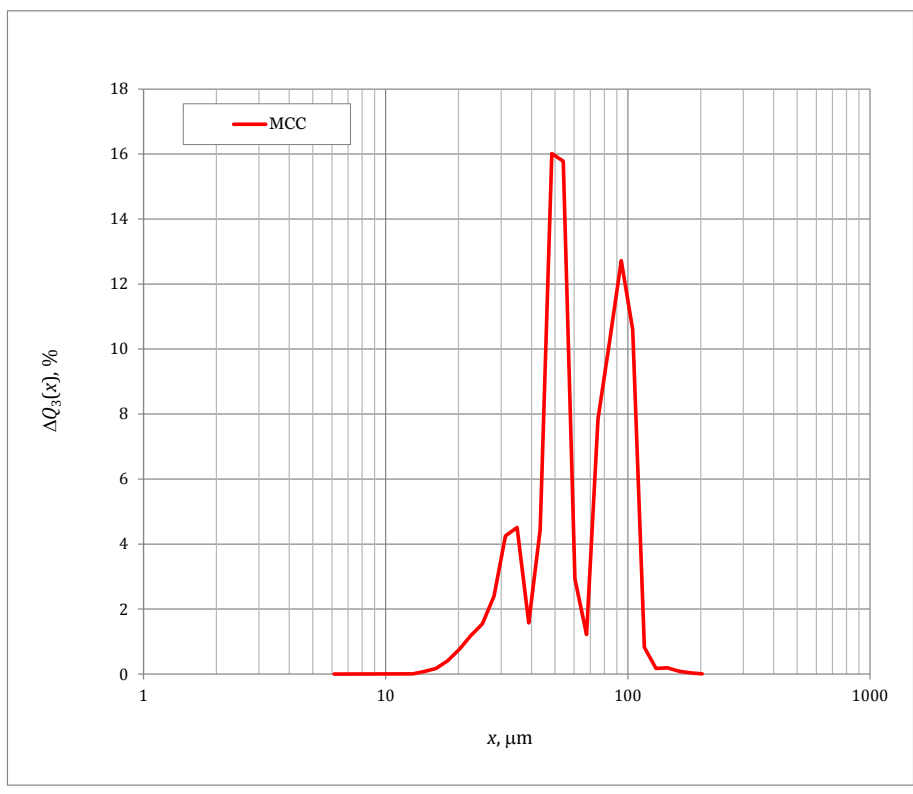
Slika 3.1. Raspodjela veličina čestica izvorne saharoze



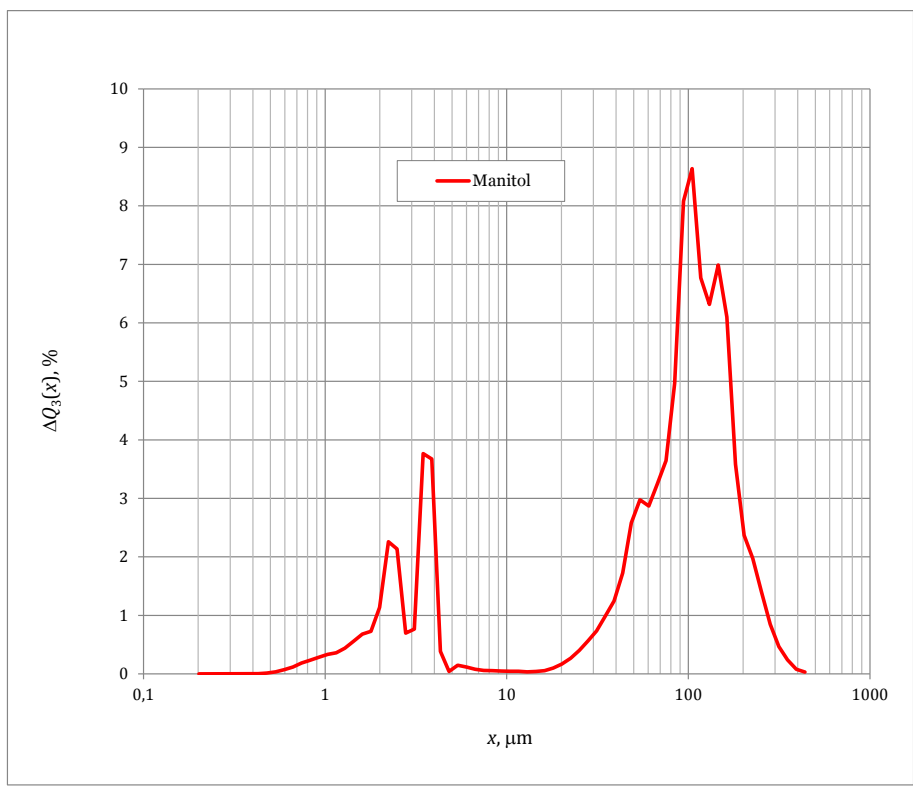
Slika 3.2. Raspodjela veličina čestica granulirane saharoze



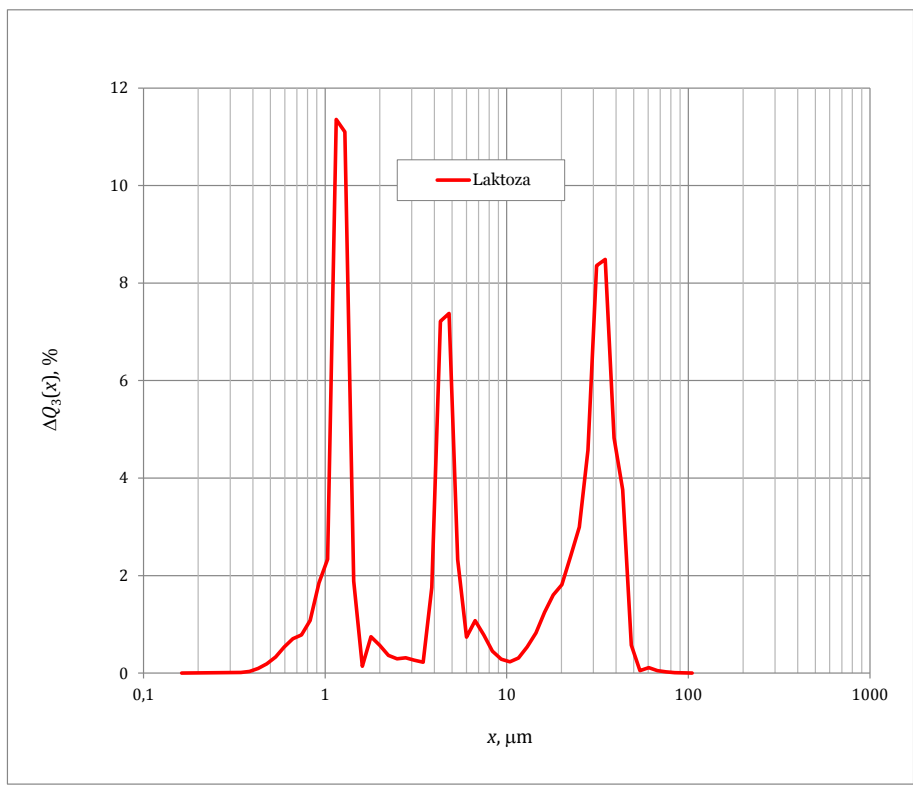
Slika 3.3. Raspodjela veličina čestica izvornog PVP-a



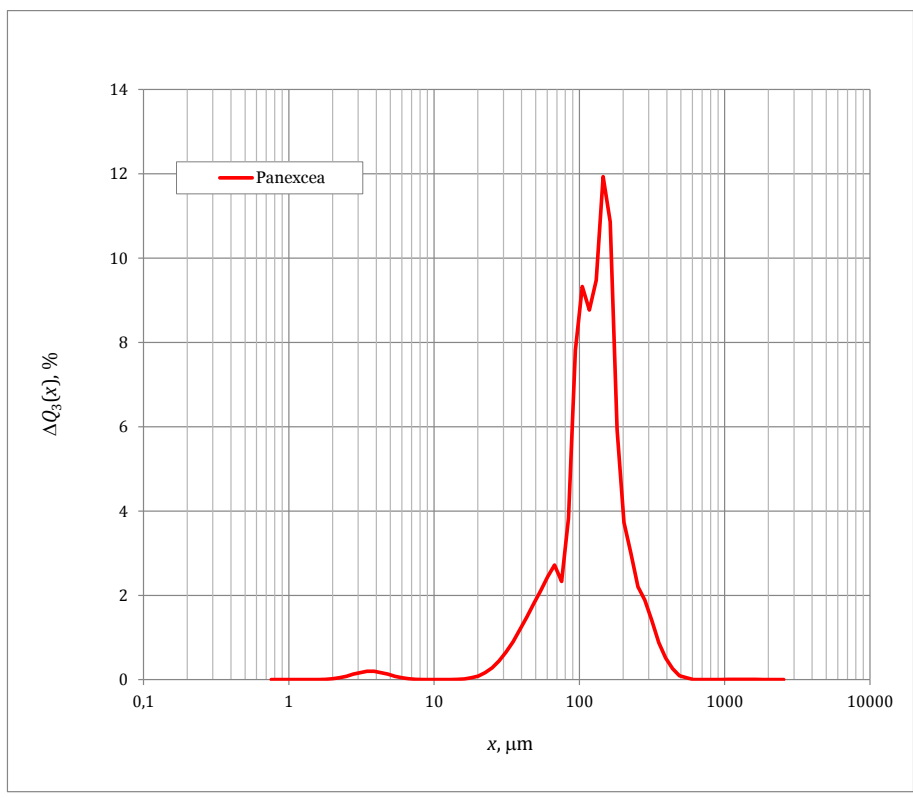
Slika 3.4. Raspodjela veličina čestica MCC-a



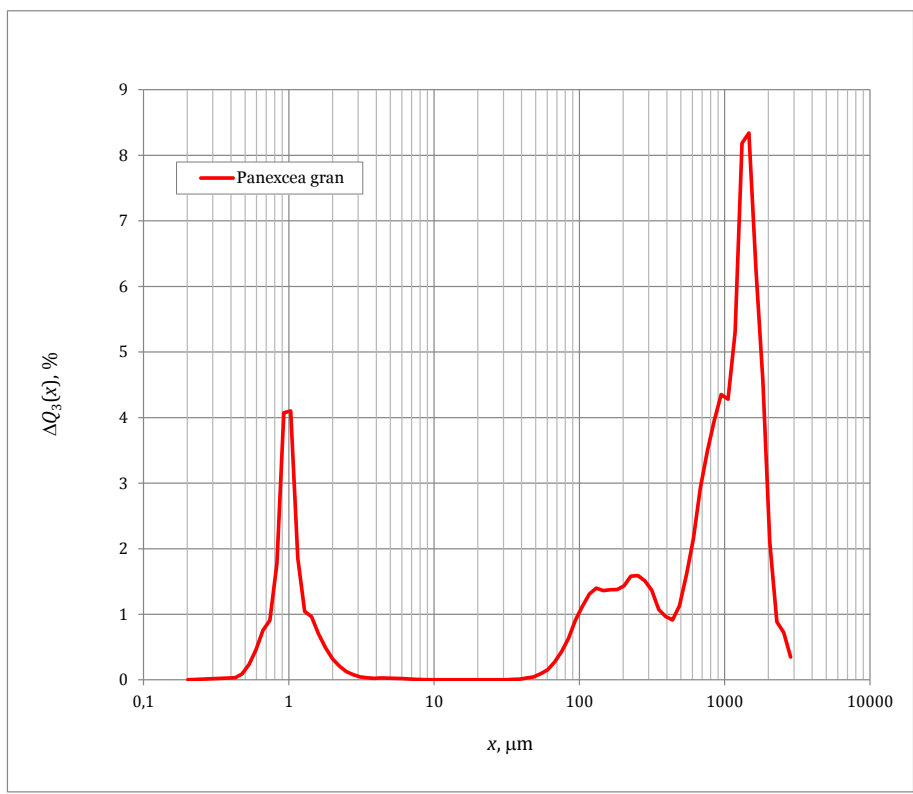
Slika 3.5. Raspodjela veličina čestica manitola



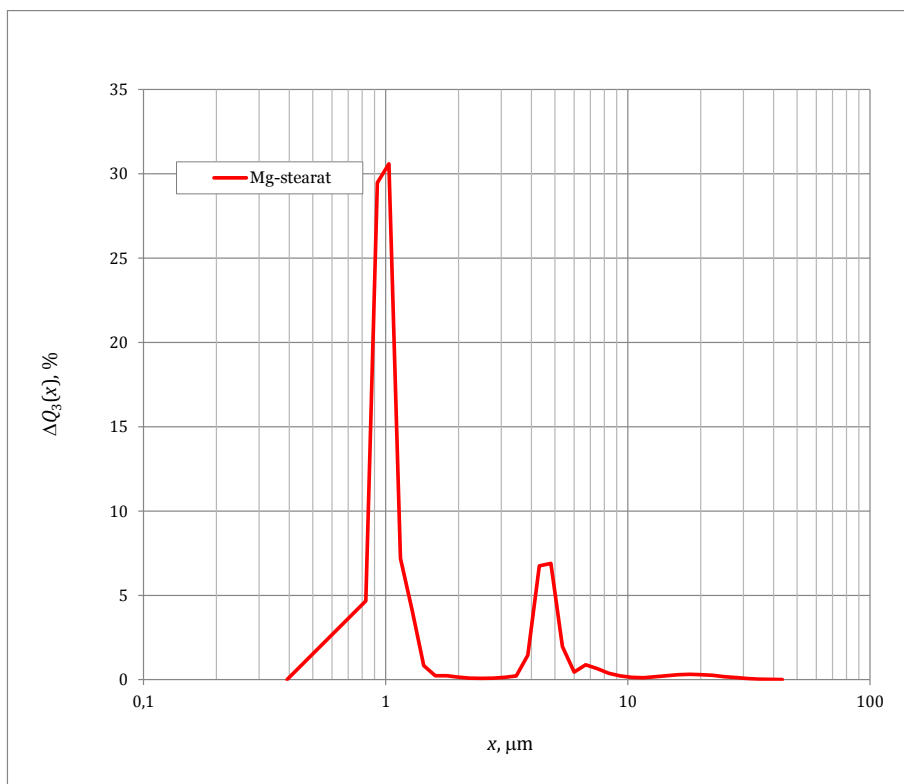
Slika 3.6. Raspodjela veličina čestica laktoze



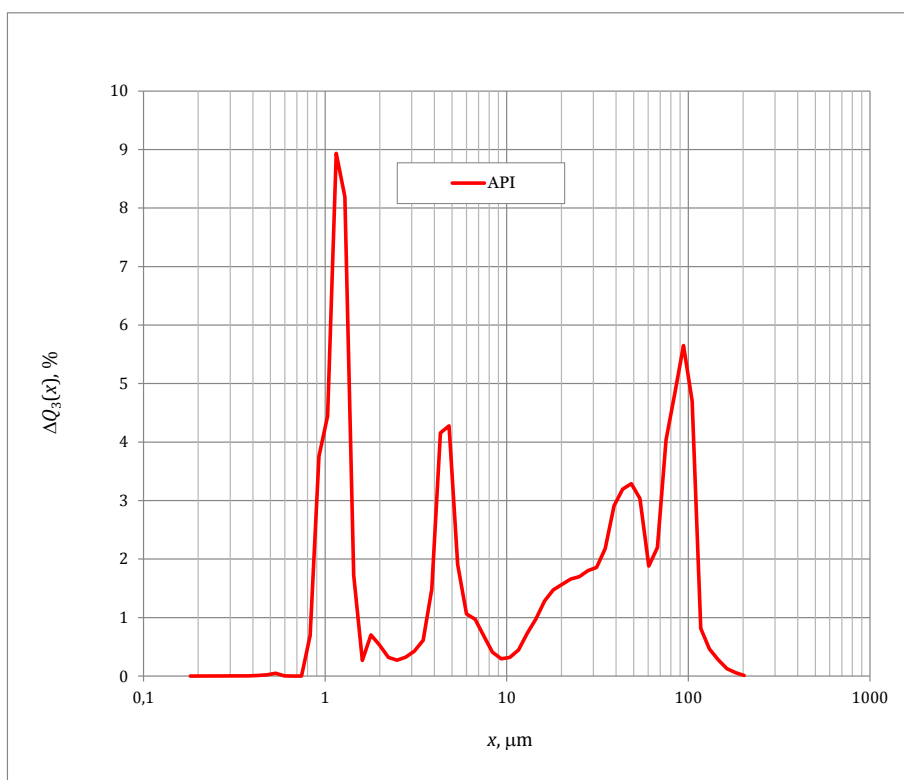
Slika 3.7. Raspodjela veličina čestica izvorne PanExcea MC200G



Slika 3.8. Raspodjela veličina čestica granulirane PanExcea MC200G



Slika 3.9. Raspodjela veličina čestica magnezijevog stearata



Slika 3.10. Raspodjela veličina čestica omeprazola

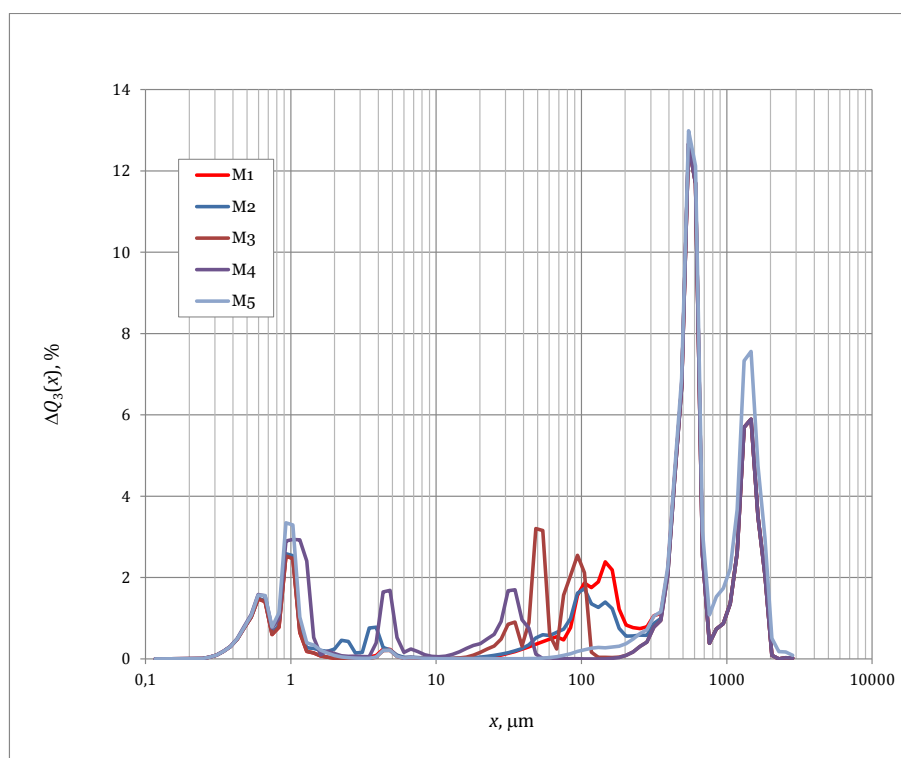
### 3.2. Priprema mješavina

Pripremljeno je pet mješavina praškastih tvari za tabletiranje. U tablici 3. prikazani su udjeli pojedinačnih komponentata u mješavinama.

Tablica 3. Maseni udjeli pojedinačnih komponentata u mješavinama

	Maseni udjeli pojedinačnih komponentata u mješavini, %				
	M1	M2	M3	M4	M5
Saharoza gran.	77	77	77	77	77
PanExcea	20	/	/	/	/
Manitol	/	20	/	/	/
MCC	/	/	20	/	/
Laktoza	/	/	/	20	/
PanExcea gran.	/	/	/	/	20
Mg stearat	3	3	3	3	3

Raspodjele veličina čestica mješavina izračunate su na temelju raspodjele veličina čestica osnovnih komponentata i njihovih udjela u pojedinim mješavinama. Na slici 3.11. prikazana je raspodjela veličina čestica svih 5 mješavina.



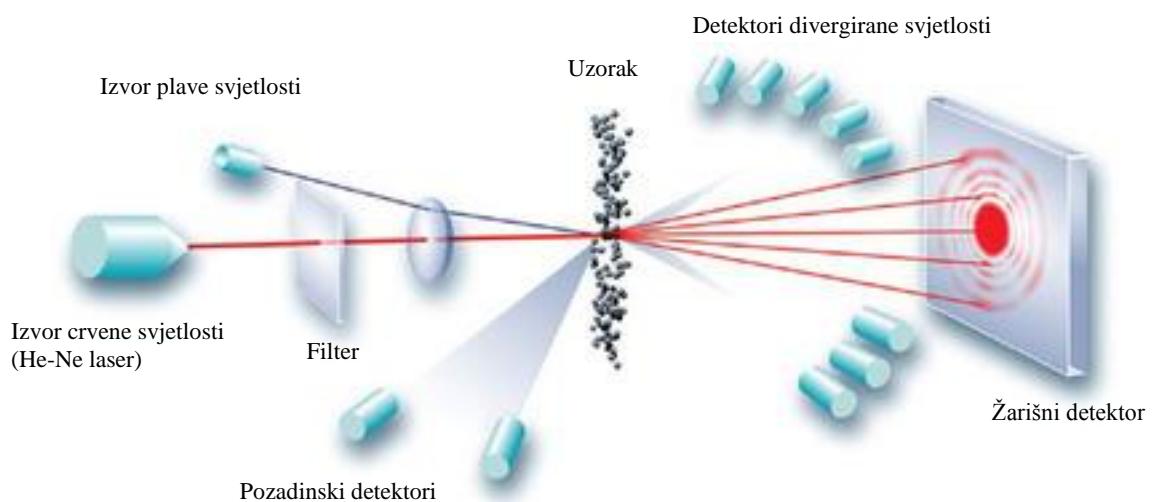
Slika 3.11. Raspodjela veličina čestica svih 5 mješavina



### 3.3. Metode karakterizacije prašaka

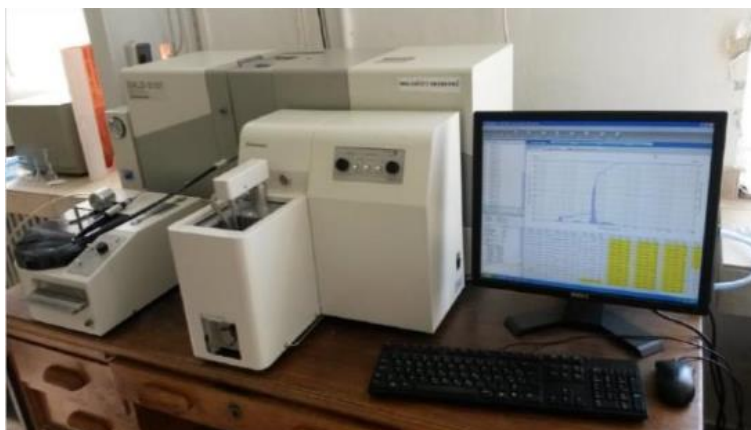
#### 3.3.1. Raspodjela veličina čestica

Analiza veličina čestica laserskom difrakcijom temelji se na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz izvor svjetlosti (lasersku zraku) raspršuju svjetlost pod određenim kutovima koji izravno ovise o veličini čestica (slika 3.12.). Kut pod kojim čestica raspršuje svjetlost logaritamski raste sa smanjenjem veličine čestica. Intenzitet raspršene svjetlosti također ovisi o veličini čestica. Čestice velikih dimenzija raspršuju svjetlost pod malim kutovima, ali sa 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.<sup>[10, 16]</sup>



Slika 3.12. Princip rada laserskog analizatora veličine čestica

Za određivanje raspodjele veličina korišten je uređaj laserske difrakcije SALD-3101 (*Shimadzu, Japan*) čije je mjerno područje 0,4 do 3000  $\mu\text{m}$ , a prikazan je na slici 3.13. Raspodjele veličina čestica svih komponenata određene su tri puta, a rezultati su prikazani kao srednja vrijednost mjerenja.



Slika 3.13. SALD-3101 (Shimadzu, Japan)

### 3.3.2. Nasipna gustoća i gustoća nakon potresanja <sup>[17]</sup>

Pomoću vrijednosti volumena dobivenih mjerenjem nasipne gustoće ( $V_0$ ) i gustoće nakon potresanja ( $V_f$ ) određuje se kompresibilnost mješavine praška. Kompresibilnost praška izražava se pomoću dvije veličine: *indeksa kompresibilnosti* i *Hausnerovog omjera*. Indeks kompresibilnosti i Hausnerov omjer su jednostavne, brze i popularne metode za predviđanje tecivosti praška.

*Indeks kompresibilnosti* – predstavlja omjer između nasipne gustoće volumena i gustoće volumena nakon potresanja. Nasipna gustoća praškastog ili znatog materijala određuje se mjerenjem visine i mase nasutog sloja (volumena). Indeks kompresibilnosti predložen je kao indirektna mjera nasipne gustoće, veličine i oblika, površine, sadržaja vlage i kohezivnosti materijala jer ova svojstva mogu utjecati na indeks kompresibilnosti.

$$\text{Indeks kompresibilnosti} = 100 \cdot \frac{(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (4)$$

gdje je:  $V_0$  – volumen nasipne gustoće,  $m^3$

$V_f$  – volumen gustoće nakon potresanja,  $m^3$ .

*HAUSNEROV OMJER* je omjer volumena nasipne gustoće i volumena gustoće nakon potresanja.

$$\text{Hausnerov omjer} = \frac{V_0}{V_f} \quad (5)$$

Svojstva tecivosti prašaka, izražena indeksom kompresibilnosti i Hausnerovim omjerom prikazana su u tablici 7. <sup>[18]</sup>

Tablica 4. Vrijednosti indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera

TEČLJIVOST PRAŠKA	INDEKS KOMPRESIBILNOSTI (%)	HAUSNEROV OMJER
<b>IZVRSNA</b>	≤ 10	1,00 – 1,11
<b>DOBRA</b>	11 – 15	1,12 – 1,18
<b>POGODNA</b>	16 – 20	1,19 – 1,25
<b>PROLAZNA</b>	21 – 25	1,26 – 1,34
<b>SLABA</b>	26 – 31	1,35 – 1,45
<b>JAKO SLABA</b>	32 – 37	1,46 – 1,59
<b>IZUZETNO SLABA</b>	> 38	> 1,60

Nasipna gustoća mješavina prašaka određena je tako da se u menzuru od 250 ml usipa određena masa uzorka, a zatim se očita volumen koji je zauzeo uzorak ( $V_0$ ). Iz omjera mase i volumena izračuna se nasipna gustoća. Zatim se uređaj uključuje te se određuje volumen koji uzorak zauzima nakon prvotnog sabijanja, odnosno 10 udara ( $V_{10}$ ). Potom se određuje volumen nakon 100 ( $V_{100}$ ) i 1250 udaraca ( $V_{1250}$ ). Volumen koji zauzima uzorak nakon 1250 udaraca temelj je za izračun gustoće nakon potresanja ( $V_f$ ). Nasipna gustoća i gustoća nakon potresanja određene su pomoću istog uređaja koji je izrađen na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu.



Slika 3.14. Uređaj za mjerenje gustoće nakon potresanja

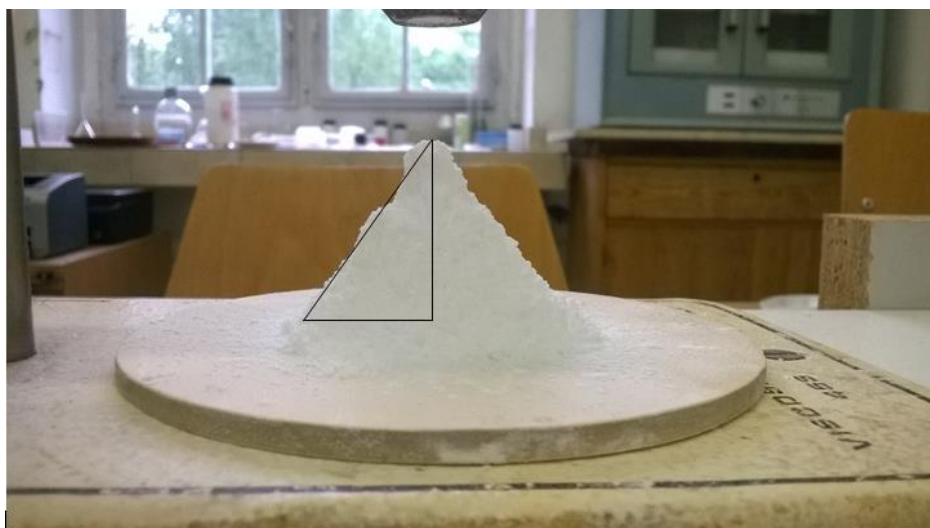
### 3.3.3. Nasipni kut

U farmaceutskoj industriji je optimalna vrijednost kutova između 40 i 50°. Kada je vrijednost kuta veća od 50°, prašak je rijetko prihvaćeni u daljnjoj proizvodnji. U tablici 5. dane su vrijednosti nasipnog kuta i ocjena tecivosti praška.

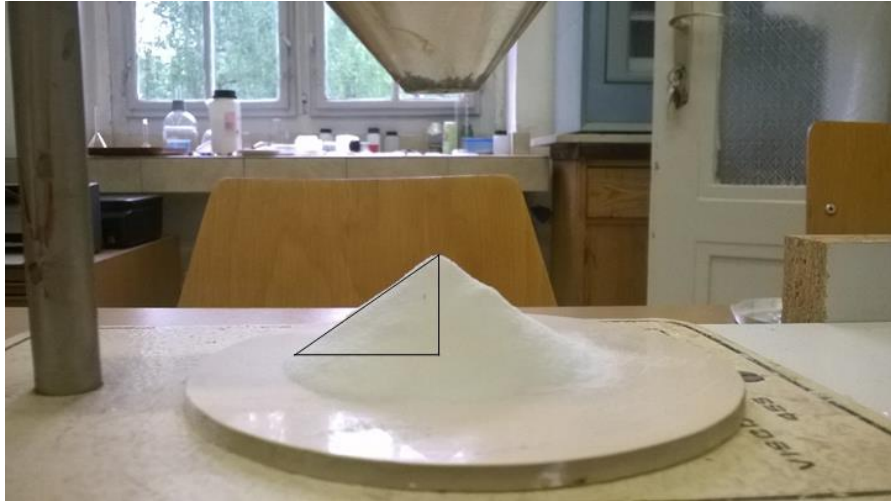
Tablica 5. Svojstva tecivosti praška na temelju nasipnog kuta

TEČLJIVOST PRAŠAKA	NASIPNI KUT, °
<b>IZVRSNA</b>	25 – 30
<b>DOBRA</b>	31 – 35
<b>PROLAZNA</b>	36 – 40
<b>POGODNA (pomoć nije potrebna)</b>	41 – 45
<b>SLABA (mora se miješati, vibrirati)</b>	46 – 55
<b>JAKO SLABA</b>	56 – 65
<b>IZUZETNO SLABA</b>	> 66

Ispitivanje je provedeno na aparaturi izrađenoj u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. U lijevak se stavlja volumen koji zauzima 2/3 lijevka praškastog materijala. Istjecanjem praška kroz otvor lijevka na bazi se formira stožac kako je prikazano na slikama 3.15. i 3.16.



Slika 3.15. Nasipni kut Mg sterata



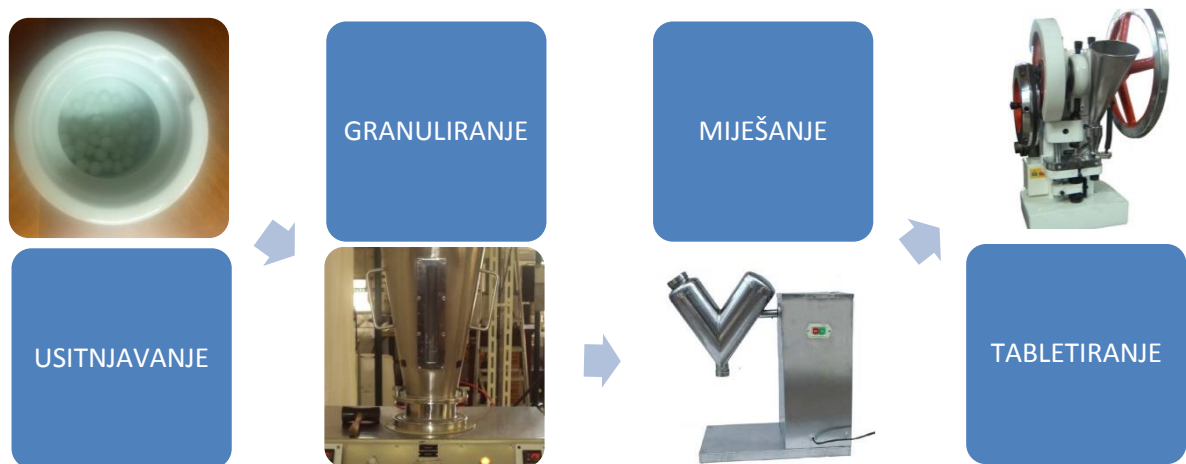
*Slika 3.16.* Nasipni kut PVP-a

Nasipni kut,  $\alpha$ , praškastog stošca određuje se mjerenjem njegove visine (a) i polumjera baze (b) na kojoj se formira stožac prema danoj jednadžbi:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{visina}}{0,5 \times \text{baza}} = \frac{a}{b} \quad (6)$$

### 3.4. Proces izrade tableta

Proces izrade tableta sastoji se od četiri koraka, usitnjavanje, granuliranje, miješanje i tabletiranje, kako je prikazano na slici 3.17.



Slika 3.17. Koraci u procesu izrade tableta

#### 3.4.1. Usitnjavanje

Kuglični mlin se sastoji od bubnja unutar kojeg se nalaze kuglice, a postavljen je na rotirajuće postolje. U posudu se prvo stavljaju kuglice nakon čega se stavlja uzorak. Pri okretanju bubnja kuglice, uslijed udara i trenja, usitnjavaju čestice materijala. U kugličnom mlinu se mogu usitnjavati različiti materijali do vrlo sitnih dimenzija.

Proces usitnjavanja proveden je u kugličnom mlinu koji je izrađen u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo (slika 3.18.). U postupku izrade tableta usitnjavana je saharoza. Usitnjavanje je provedeno u trajanju od 15 minuta pri 105 o/min, a korišteno je 95 kuglica.



*Slika 3.18. Kuglični mlin*

### **3.4.2. Granuliranje**

Granuliranje je provedeno u uređaju s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (*Glatt GmbH, Binzen, Njemačka*) (slika 3.19.). Procesni prostor je konusnog oblika s malim staklenim dijelom. U procesni prostor se stavlja tvar koju je potrebno granulirati. Dvofluidna sapnica je spojena pomoću cijevi na peristaltičku pumpu pomoću koje se dozira vezivno sredstvo dok druga cijev ide u uređaj kojim se kontrolira tlak zraka za raspršivanje. Vezivo je dozirano s gornje strane (*top spray mode*). U gornjem dijelu konusa nalazi se filtar koji onemogućuje odlazak čestica sa strujom zraka izvan procesnog prostora, dok se donji dio sastoji od raspodjelne rešetke koja omogućuje ulaz zraka iz kompresora.



*Slika 3.19. Granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Njemačka)*



Proces granuliranja proveden je s komponentama saharoza i PanExcea. Masa ulaznog materijala iznosila je 200 g, a kao vezivo je korištena 30 %-tna otopina PVP-a u vodi. Granuliranje se provodilo u naizmjeničnim ciklusima od 30 sekundi doziranja i 30 sekundi sušenja pri protoku veziva 10 g/min i sobnoj temperaturi. Postupak je ponavljan tako dugo dok nije potrošena otopina veziva. Nakon što je završen proces granuliranja, dobivene granule sušene su 20 minuta u fluidiziranom sloju pri temperaturi 40 °C. Granulati su odvojeni na sitima, PanExcea 710 µm, a saharoza na 800 µm.

### 3.4.3. Miješanje

Miješanje praškastih komponenata je provedeno u horizontalnom bubnju prikazanom na slici 3.20. Miješanje se odvija uslijed rotiranja posude, a komponente se prevrtanjem miješaju. Prevladavajući mehanizam miješanja je difuzija.

Komponente su miješane 3 minute. Dvije minute su miješane sve komponente osim magnezijeva stearata koji je dodan u miješalicu zadnju minutu.



*Slika 3.20. Horizontalni bubanj*

### 3.4.4. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd, prikazane na slici 3.21. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izadu tablete. Osnovne karakteristike uređaja prikazane su u tablici 6. Za tabletiranje je korišteno 40 g uzorka, okrugla matrica te dubina punjenja od 5 mm.





Slika 3.21. Tabletirka TDP-5T (Zhejiang wisely machinery co. Ltd, Kina) <sup>[19]</sup>

Tablica 6. Osnovne karakteristike tabletirke TDP-5T <sup>[20]</sup>

<b>Maksimalan pritisak, KN</b>	<b>50</b>
<b>Maksimalan promjer tablete, mm</b>	<b>20</b>
<b>Maksimalna dubina punjenja, mm</b>	<b>18</b>
<b>Kapacitet, tableta/h</b>	<b>4500</b>
<b>Snaga motora, kW</b>	<b>0,75</b>
<b>Težina, kg</b>	<b>120</b>

## 3.5. Metode karakterizacije tableta

### 3.5.1. Rastrošljivost <sup>[4]</sup>

Uređaj za određivanje rastrošljivosti tableta može se sastojati od jedne ili dvije plastične komore promjera između 283 i 291 mm i debljine  $38 \pm 2$  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  $25 \pm 1$  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  $156 \pm 2$  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.

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 ( $F$ ):

$$F = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \cdot 100 \quad (7)$$

gdje je:  $m_1$  – masa tableta prije ispitivanja, kg

$m_2$  – masa tableta nakon ispitivanja, kg

Ispitivanje se provodi samo jednom za svaki uzorak. Važno je napomenuti da, ako su nakon testiranja prisutne ikakve napukle, rascjepkane i polomljene tablete ili tablete sa 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. Ispitivanje je provedeno na uređaju za određivanje rastrošljivosti prikazanom na slici 3.22.



Slika 3.22. Uređaj za test rastrošljivosti (*J. Engelsmann, AG, Njemačka*)

### 3.5.2. Tvrdoća i dimenzija tableta

Ispitivanje dimenzija tableta i tvrdoće provodi se kako bi se vidjela ujednačenost svojstava te da bi se odredio otpor tableta prema drobljenju na način da se mjeri sila potrebna da razlomi tabletu pritiskivanjem.

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. Ispitivanje je provedeno na uzorku od 10 tableta, a tvrdoća, promjer i debljina je izražena kao srednja vrijednost svih mjerenja. Uređaj za mjerenje dimenzija i tvrdoće tableta prikazan je na slici 3.23.



Slika 3.23. TBH 30 (*Erweka GmbH, Njemačka*)

### 3.5.3. Raspadljivost <sup>[4]</sup>

Uređaj za raspadljivost se sastoji od posudice sa 6 košarica visine  $149 \pm 11$  mm i unutarnjeg promjera  $106 \pm 9$  mm u kojima je tekućina za otapanje. Košarica se sastoji od 6 otvorenih kiveta, svaka je duga  $77,5 \pm 2,5$  mm, unutarnjeg promjera  $21,85 \pm 1,15$  mm i stijenke debljine  $1,9 \pm 0,9$  mm. Tekućina se grije na temperaturu između 37 i 39 °C koja odgovara temperaturi tijela. Tableta se u posudi s tekućinom podiže i spušta pomoću mreže kroz udaljenost  $55 \pm 2$  mm pri konstantnoj brzini, 29 – 32 ciklusa u minuti (1 ciklus = 1 dizanje i spuštanje). Tekućina zauzima takav volumen da najviši udar žičane mreže ostane najmanje 15 mm ispod površine tekućine i spušta do ne manje od 25 mm od dna posude pri donjem udaru. Ni u jednom trenutku vrh košare ne smije ostati potopljen. Košara se kreće vertikalno duž svoje osi.

Ispitivanje je provedeno sa 6 tableta istovremeno. Tablete se stavljaju u kivete košarice napunjene odgovarajućom tekućinom (destilirana voda ili 0,1 M HCl) temperature  $37 \pm 2$  °C. Košarica se kreće vertikalno duž osi, uranjajući i izranjajući iz tekućine za otapanje. Proces se zaustavlja kada je svih 6 tableta otopljeno što predstavlja konačno vrijeme raspada tableta. Ukoliko se neke tablete ne otope, potrebno je ponoviti ispitivanje s 12 dodatnih krutih oblika doziranja. (Farmaceutski oblici/Pliva materijali) Ispitivanje je provedeno na uređaju Erweka ZT 303 koji je umjeren sukladno sa svim regulatornim zahtjevima.



Slika 3.24. ZT 303 (Erweka GmbH, Njemačka)

### 3.5.4. Određivanje specifične površine

Specifična površina određena je snimanjem adsorpcijsko-desorpcijskih izotermi dušika pomoću uređaja ASAP 2000 (*Micromeritics, SAD*) prikazanog na slici 3.25. Ovom metodom može se odrediti specifična površina, veličina pora i raspodjela veličina pora.

Uzorak je smješten u vakuumskoj komori pri konstantnoj i vrlo niskoj temperaturi, najčešće temperaturi tekućeg dušika ( $-195,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Uzorak se podvrgava širokom rasponu tlakova da bi se dobile izoterme adsorpcije i desorpcije. Mjeri se volumen plina, u ovom slučaju dušika, adsorbiranog u porama u ovisnosti o parcijalnom tlaku i konstantnoj temperaturi. Adsorpcijska izoterma opisuje se najčešće BET jednažbom:

$$\frac{P}{n(P_0 - P)} = \frac{1}{cn_m} + \frac{c-1}{cn_m} \cdot \frac{P}{P_0} \quad (8)$$

gdje je  $P$  tlak adsorpcije,  $P_0$  tlak zasićenja isparavanja,  $c$  konstanta,  $n$  množina adsorbirane tvari,  $n_m$  količina tvari adsorbirana u monosloju.

Volumen adsorbiranog dušika proporcionalan je specifičnoj površini tijela. Specifična površina je realna površina u kojoj su uključene sve mikroskopski male neravnine i pore. Specifična površina određena je pomoću jednažbe:

$$S = N_A \cdot n_m \cdot \sigma \quad (9)$$

gdje je  $N_A$  Avogadrova konstanta. <sup>[21]</sup>



Slika 3.25. Uređaj za određivanje veličina pora, ASAP 2000 (*Micromeritics, SAD*)

### 3.6. Dodavanje djelatne tvari u tabletu

Tablete su izrađene od pet mješavina praškastih komponenata. Potom su ispitane njihove karakteristike na temelju kojih je odabrana tableta najboljih svojstava. Kao najbolja pokazala se mješavina za tabletiranje M5 u koju je dodana djelatna tvar.

#### 3.6.1. Postupci dodavanja djelatne tvari u tabletu

Djelatna tvar je dodana na dva načina:

- Miješanje – djelatna tvar je dodana preostalim komponentama u miješalicu i miješana 3 minute. Magnezij stearat je dodan u zadnjoj minuti miješanja. Mješavina i tablete označene su oznakom MAPI.
- Granuliranje u fluidiziranom sloju – djelatna tvar je zajedno sa saharozom i PanExceom granulirana uz dodatak 30 % PVP-a kao veziva. Dodana masa izračunata je prema masenim udjelima pojedinačnih komponenata u mješavini (tablica 7.), a iznosila je 185,1 g. Uvjeti granuliranja su isti kao i u prethodnim eksperimentima, a granulat je odvojen na situ 850 µm. Mješavina i tablete označene su oznakom GAPI.

Tablica 7. Udjeli pojedinačnih komponenata u mješavinama MAPI i GAPI

Maseni udjeli pojedinačnih komponenata, %		
	MAPI	GAPI
Saharoza gran.	67,35	/
PanExcea gran.	17,5	/
Magnezij sterat	2,65	2,65
Saharoza + PanExcea + Omeprazol gran.	/	97,35
Omeprazol	12,5	/

Dobivene tablete podvrgnute su prethodno navedenim metodama karakterizacije tableta. S obzirom da su korištene dvije metode dodatka djelatne tvari, kao konačan korak provedeno je određivanje sadržaja omeprazola u tabletama.

### 3.6.2. Određivanje sadržaja omeprazola u tableti

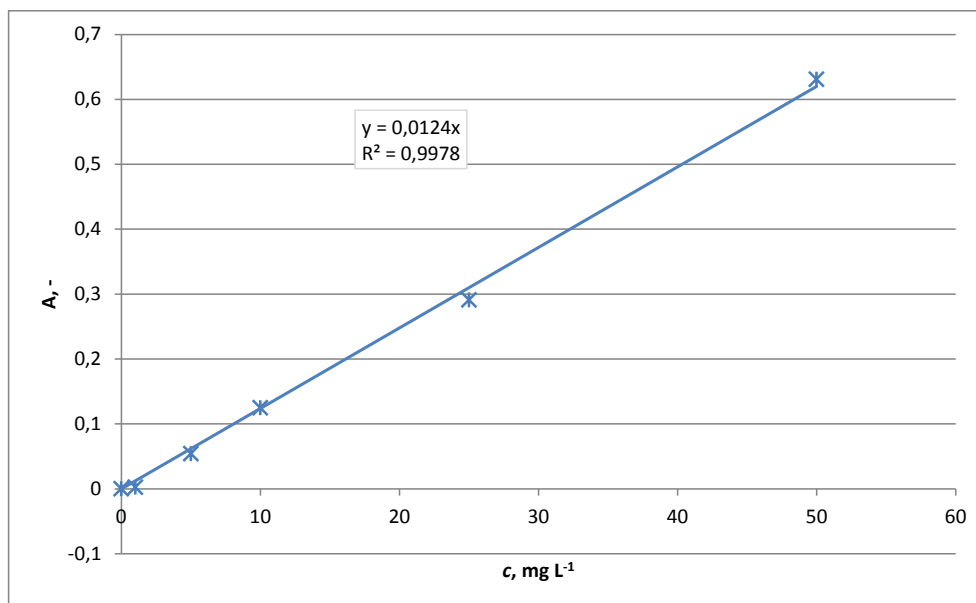
Određivanje sadržaja omeprazola provedeno je pomoću UV/VIS spektrofotometra PerkinElmer, Lambda 35 koji je prikazan na slici 3.26. Spektrofotometar je dvoznačni s kvarcnim zrcalima i holografskom mrežicom. Može se koristiti za mjerenja tekućih, čvrstih i praškastih uzoraka, kao i različitih pasti. Radno područje spektrofotometra je od 190 do 1100 nm, a širina vrpce se kreće od 0,5 do 4 nm. Ima dva izvora zračenja: deuterijevu i volframovu lampu. Karakterizira ga velika brzina snimanja spektara, visoka točnost i rezolucija.



Slika 3.26. UV/VIS spektrofotometar Lambda 35 (PerkinElmer, Waltham, SAD) <sup>[22]</sup>

#### *Priprema standardne otopine omeprazola*

Temeljna standardna otopina omeprazola priprema se točnim vaganjem određene mase na analitičkoj vagi te otapanjem odvaga u određenom volumenu deionizirane vode. Daljnjim razrjeđivanjem pripremaju se ostale radne standardne otopine koncentracija 1, 5, 10, 25 i 50 mg/L. Spomenute standardne otopine su se koristile radi određivanja umjernog pravca (slika 3.27.) na osnovu kojeg je u uzorcima tableta određena masa omeprazola.



Slika 3.27. Umjerni pravac

#### *Određivanje sadržaja omeprazola u pripremljenim tabletama*

Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu uređaja na 280 nm što odgovara maksimumu apsorpcije omeprazola.<sup>[23]</sup> Zatim se u obje kivete ulije deionizirana voda i u programu se pokrene automatsko podešavanje nule. Kada je uređaj podešen u jednoj kiveti ostaje deionizirana voda, a u drugu se ulije uzorak. Mjerenje se započinje sa standardnim otopinama omeprazola koje se izmjenjuju redom od najmanje prema najvećoj nakon čega se u kivetu stavljaju redom uzorci dobiveni otapanjem tablete u 25 ml deionizirane vode. Tablete su prije otapanja usitnjene u tarioniku i otapane u vodi 24 sata. Prije ispitivanja, otopine su filtrirane pomoću filtra Chromafil Xtra PET-120/25 1,2 μm. Osim uzoraka, na snimanje se stavlja i slijepi uzorak koji sadrži sve ostale komponente tablete osim omeprazola kako bi se uzeo u obzir i utjecaj placebo tablete tijekom snimanja. Kiveta se između pojedinih uzoraka mora ispirati s deioniziranom vodom kako omeprazol ne bi zaostao od prethodnog uzorka. Količina omeprazola u svakom pojedinom uzorku tablete se odredi iz prethodno konstruiranog umjernog pravca čime se procjenjuje uspješnost doziranja djelatne tvari u tableti. Sadržaj omeprazola ispitan je u 10 nasumično odabranih tableta, a odstupanje od poznatog sadržaja (10 mg) je izraženo kao standardna devijacija.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu istraživana je utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta. Rezultati i rasprava podijeljeni su u tri kategorije:

1. Karakteristike komponenata i mješavina.
2. Karakteristike dobivenih tableta.
3. Dodavanje djelatne tvari u tabletu.

### 4.1. Karakteristike komponenata i mješavina

U eksperimentalnom dijelu na slikama 3.1. do 3.10. prikazane su raspodjele veličina čestica izvornih komponenata korištenih u tableti. Na slikama 3.1. i 3.2 prikazana je raspodjela veličina čestica saharoze p.a. 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  $\mu\text{m}$  te veliki udio čestica u području od 200 do 2000  $\mu\text{m}$ . Udio manjih čestica može se pripisati procesu usitnjavanja koji je proveden prije granuliranja, odnosno dio sitnih čestica nije se uspio potpuno granulirati. Veliki udio čestica, odnosno granula u području od 200 do 2000  $\mu\text{m}$  ukazuje na uspješno proveden proces granuliranja. Saharoza p.a. sadrži najveći udio čestica u području od 450 do 2000  $\mu\text{m}$ . Na slici 3.3. prikazana je raspodjela veličina čestica izvornog polivinilpirolidona. PVP je korišten kao vezivo za granuliranje komponenata. Prethodno je otopljen u vodi pa njegova raspodjela veličina čestica ne utječe na karakteristike tableta. Na slikama 3.4. i 3.6. prikazane su raspodjele veličina čestica mikrokristalinične celuloze (MCC) i laktoze. Najveći udio čestica ovih komponenata je ispod 100  $\mu\text{m}$ . Na slici 3.5. prikazana je raspodjela veličina čestica manitola. Ovo punilo ima širu raspodjelu veličina čestica od MCC i laktoze. Slike 3.7. i 3.8. prikazuju raspodjelu veličina čestica izvorne i granulirane komponente PanExcea. Izvorna PanExcea sadrži veliki udio čestica u području od 30 do 400  $\mu\text{m}$ . Granulirana PanExcea sadrži čestice u području manjih veličina od 0,5 do 2  $\mu\text{m}$  i velikih veličina od 70 do 3000  $\mu\text{m}$ . Slika 3.9. prikazuje raspodjelu veličina čestica magnezijevog stearata čije čestice su manje od 10  $\mu\text{m}$ .

Osim komponenata navedenih u tablici 3., proces tabletiranja proveden je i sa saharozom p.a. i PanExceom kao osnovama tablete. Saharoza p.a. i PanExcea nisu se pokazale kao pogodne osnovne komponente te su se pojavili određeni problemi u procesu tabletiranja. Naime, saharoza p.a. se lijepila za klipove tabletirke što se može pripisati njenim izrazito kohezivnim

osobinama, dok je PanExcea zbog svoje dobre tecivosti i malih veličina čestica ulazila u prostore između matrice i klipova što je ometalo rad tabletirke. Zbog toga su ove komponente odbačene kao osnova za izradu tableta.

Pripremljeno je pet mješavina čiji su sastavi prikazani u tablici 3. Kao osnova tableta korištena je granulirana saharoza budući da raspodjela veličina čestica izvorne saharoze nije bila zadovoljavajuća te su nastali problemi prilikom tabletiranja. Navedenih pet mješavina razlikuje se u vrsti punila koje je dodano osnovnoj granuliranoj saharozi. Raspodjela veličina čestica korištenih punila (MCC, manitol, laktoza, PanExcea i granulirana PanExcea) razlikuje se kako je prethodno navedeno. Na slici 3.11. prikazana je raspodjela veličina čestica svih pet mješavina koja je izračunata na temelju udjela pojedinih komponenata i njihovih izvornih raspodjela. S obzirom da se radi o malim udjelima komponenata, posebice magnezijevog stearata, na ovaj način eliminirana je moguća pogreška pri mjerenju raspodjele. Kako najveći udio u tabletama čini granulirana saharoza, iz raspodjele veličina čestica mješavina vidljivo je da je najveći udio čestica u području od 200 do 2000  $\mu\text{m}$ . Također, može se uočiti kako je dodatkom različitih punila postignuta razlika u raspodjeli veličina čestica u srednjem području veličina od 2 do 300  $\mu\text{m}$ .

U tablicama 5. i 6. prikazane su vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresanja te izračunate vrijednosti indeksa kompresibilnosti (izraz (4)) i Hauserovog omjera (izraz (5)) izvornih komponenata i mješavina za tabletiranje.

*Tablica 5.* Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresanja, indeksa kompresibilnosti i Hauserovog omjera izvornih komponenata

Uzorak	Nasipna gustoća, $\text{kg/m}^3$	Gustoća nakon potresanja, $\text{kg/m}^3$	Indeks kompresibilnosti, %	Hauserov omjer
<b>Saharoza p.a.</b>	912,7	993,9	8,16	1,089
<b>Saharoza gran.</b>	578,3	674,7	14,29	1,167
<b>PVP</b>	428,7	528,0	18,80	1,232
<b>MCC</b>	320,8	467,4	31,37	1,457
<b>Manitol</b>	662,3	764,6	13,38	1,155
<b>Laktoza</b>	510,4	700,3	27,12	1,372
<b>PanExcea</b>	662,2	770,0	14,00	1,163
<b>PanExcea gran.</b>	454,5	555,6	18,18	1,222
<b>Magnezijev sterat</b>	249,9	338,7	26,23	1,356
<b>Omeprazol</b>	603,8	795,4	24,09	1,317

Tablica 6. Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresanja, indeksa kompresibilnosti i Hauserovog omjera mješavina za tabletiranje

Uzorak	Nasipna gustoća, kg/m <sup>3</sup>	Gustoća nakon potresanja, kg/m <sup>3</sup>	Indeks kompresibilnosti %	Hauserov omjer
<b>M1</b>	806,5	1000,0	19,35	1,240
<b>M2</b>	757,6	961,5	21,21	1,269
<b>M3</b>	735,3	892,9	17,65	1,214
<b>M4</b>	714,3	925,9	22,86	1,296
<b>M5</b>	625,0	714,3	12,50	1,143

Prema vrijednostima indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera prikazanim u tablici 4., tecivost prašaka može se podijeliti u sedam kategorija, od izvrsno do izuzetno slabo tecivih prašaka. Indeksi kompresibilnosti i Hausnerov omjer izvornih komponenata (tablica 5.) pokazuju da je tecivost većine izvornih komponenata pogodna, dobra i izvrsna. Najbolje svojstvo tečenja pokazuje granulirana saharoza čiji je indeks kompresibilnosti 8,16, a što je očekivano budući da prašci koji sadrže velike čestice spadaju u grupu slobodno tecivih prašaka. MCC, laktoza i magnezijev stearat ubrajaju se u kategoriju slabo tecivih prašaka. Razlog tome je veliki udio sitnih čestica čime prašak postaje kohezivniji. Budući da je magnezijev stearat korišten kao sredstvo za klizenje koje sprječava lijepljenje mješavine za klipove tabletirke, te da je dodan u vrlo malom udjelu, njegova svojstva tečenja nisu presudna za tecivost priređenih mješavina. Iz tablice 6. vidljivo je da su mješavine M1, M2, M3 i M4 u kategoriji pogodnih i prolaznih tecivosti dok je mješavina M5 u kategoriji dobre tecivosti prašaka. Takve vrijednosti su i očekivane zato što mješavina M5, za razliku od preostalih mješavina, u sebi sadrži dvije vrste granulata (saharoza i PanExCea) te sadrži veliki udio čestica u područjima većih vrijednosti veličina. Lošija svojstva tečenja ostalih mješavina rezultat su slabije tecivosti izvornih punila.

U tablicama 7. i 8. prikazane su vrijednosti nasipnog kuta izvornih komponenata i mješavina priređenih za tabletiranje. Nasipni kut, koji se često naziva i kut mirovanja, također je veličina koja ukazuje na tecivost prašaka. Vrijednosti su izračunate na temelju izraza (6), odnosno na temelju visine formiranog stošca i polovice njegove baze kako je prikazano na slikama 3.15. i 3.16.

Tablica 7. Vrijednosti nasipnog kuta izvornih komponenata

Uzorak	a, cm	b, cm	KUT, °
<b>Saharoza p.a.</b>	1,80	2,30	38,07
<b>Saharoza gran.</b>	2,30	3,20	35,72
<b>PVP</b>	2,00	2,90	34,61
<b>MCC</b>	2,50	2,50	45,02
<b>Manitol</b>	2,15	4,30	26,58
<b>Laktoza</b>	3,20	3,30	44,14
<b>PanExcea</b>	0,90	2,10	23,21
<b>PanExcea gran.</b>	2,00	2,50	38,68
<b>Magnezij sterat</b>	3,50	2,50	54,49
<b>Omeprazol</b>	3,00	3,30	42,30

Tablica 8. Vrijednosti nasipnog kuta mješavina za tabletiranje

Mješavina	a, cm	b, cm	KUT, °
<b>M 1</b>	2,80	3,70	37,14
<b>M 2</b>	3,20	3,40	43,29
<b>M 3</b>	3,60	3,70	44,24
<b>M 4</b>	4,40	3,80	49,21
<b>M 5</b>	3,80	5,10	36,71

Prašci vrijednosti nasipnog kut od 25 do 45° imaju zadovoljavajuća svojstva tečenja (tablica 4.). U farmaceutskoj industriji se granica pomiče do vrijednosti od 50° te se svi prašci manjeg nasipnog kuta smatraju prihvatljivima. Iz tablice 7. vidljivo je da sve izvorne komponente, osim magnezijeva stearata, imaju zadovoljavajuće vrijednosti. Također, vidljivo je da manitol i PanExcea imaju izvrsna svojstva tecivosti. Vrijednosti nasipnog kuta, prikazane u tablici 8., pokazuju kako se sve mješavine nalaze u kategoriji zadovoljavajuće tecivosti. Najbolja svojstva pokazuje mješavina M5, a najlošija mješavina M4 što je u skladu i s vrijednostima indeksa kompresibilnosti i Hausnerovog omjera.

## 4.2. Karakteristike dobivenih tableta

Nakon što je provedena karakterizacija mješavina te 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, razlike u masi). Ispitivanja tvrdoće i dimenzija provedena su na 10 tableta, a razlike u masi na 20 tableta. U tablici 9. prikazane su srednje vrijednosti mjerenja.

Tablica 9. Srednje vrijednosti tvrdoće, promjera, debljine i mase tableta

	Tvrdoća, N	Promjer, mm	Debljina, mm	Masa, g
M1	22,2	6,187	2,748	0,0978
M2	27,3	6,192	2,720	0,0970
M3	24,2	6,294	2,644	0,0931
M4	26,9	6,380	2,677	0,0944
M5	27,3	6,318	2,333	0,0789

Iz rezultata prikazanih u tablici 9. vidljivo je da srednje vrijednosti promjera tableta ne variraju značajno. Tvrdoća tableta kreće se u rasponu od 22,2 do 27,3 N. Najveće vrijednosti tvrdoće dobivene su kod tableta M2 i M5, dok je tvrdoća tableta M1 najmanja. Veća tvrdoća tableta M2 pripisuje se većem stupnju polidisperznosti manitola što rezultira boljim pakiranjem čestica. S druge strane, tablete M1 dobivene s PanExceom kao punilom, pokazale su najmanju tvrdoću zbog nedostatka sitnijih čestica ( $< 10 \mu\text{m}$ ). Velika tvrdoća tableta M5 može se povezati boljim komprimiranjem granulata. Osim granulirane saharoze, ove tablete sadrže i granuliranu PanExceu. Obje komponente su granulirane vezivom PVP koje ima izrazita vezivna svojstva. Prilikom formiranja granula, 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.

Debljina i masa tableta mogu se povezati s nasipnom gustoćom mješavina. Naime, budući da su dubina punjenja (5 mm) i sila kompresije u svim postupcima tabletiranja bili jednaki,

materijali manje nasipne gustoće, koji sadrže više šupljina između čestica, više su stlačeni što rezultira manjom debljinom i manjom masom tablete. Najveća razlika može se uočiti za tablete M5 čija je debljina i masa najmanja, što je posljedica znatno manje nasipne gustoće ove mješavine ( $625 \text{ kg/m}^3$ ) u odnosu na druge. Ukoliko je ciljane masa tablete 0,1 g, za materijale male nasipne gustoće potrebno je povećati dubinu punjenja.

Dobivenim tabletama određena je specifična površina. Rezultati su prikazani u tablici 10.

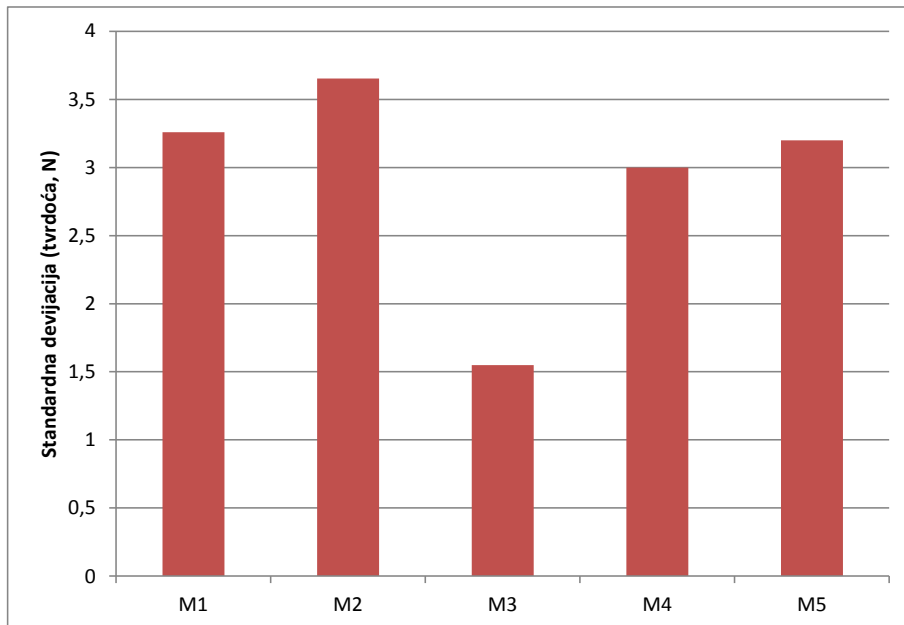
Tablica 10. Specifična površina, volumen pora i srednji promjer pora tableta

	M1	M2	M3	M4	M5
$S_{\text{BET}}, \text{m}^2 \text{g}^{-1}$	1,70	1,67	1,73	1,85	2,06
$V_{\text{pora}}, \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$	0,0039	0,0036	0,0023	0,0027	0,0039
$V_{\text{mikropora}}, \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$	–	–	–	–	–
$d_{\text{sr.}}, \text{nm}$	8,73	8,30	5,32	5,77	7,32

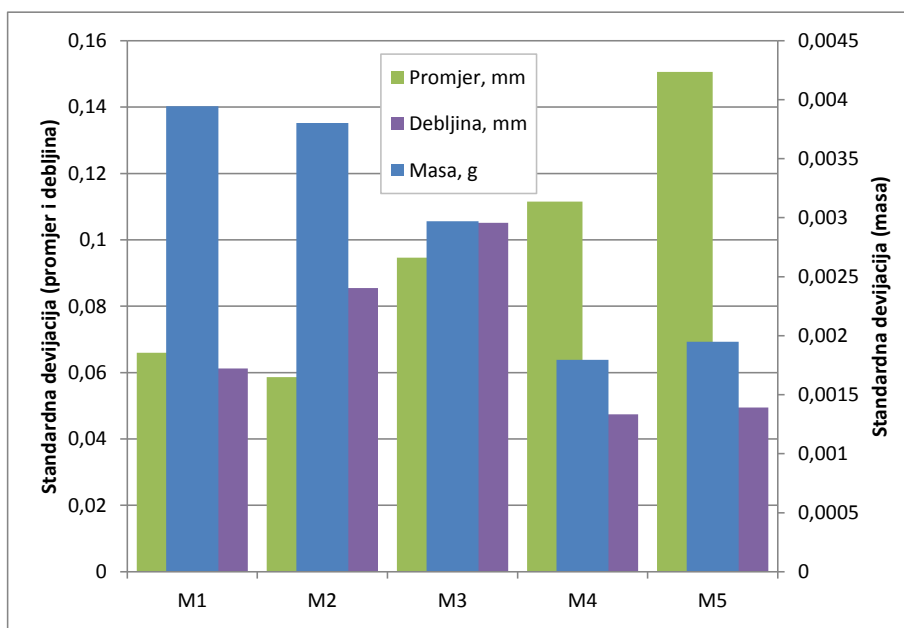
S obzirom na raspodjelu veličina čestica komponenata korištenih u mješavinama, vidljivo je da su mješavine u kojima su punila s manjim česticama (M3 – MCC; do  $200 \mu\text{m}$  i M4 – laktoza; do  $100 \mu\text{m}$ ) rezultirale tabletama koje imaju manji volumen pora, a time i manji srednji promjer pora. U vrijednostima specifične površine značajnije su odskočile tablete M5 što je posljedica većeg udjela granuliranih komponenata. Naime, granule su po svojoj strukturi porozne što doprinosi većem udjelu pora i specifične površine. Nije uočena direktna povezanost volumena pora i specifične površine s tvrdoćom tableta.

Na temelju vrijednosti tvrdoće, promjera, debljine i mase tableta pojedinih mješavina, izračunate su standardne devijacije (slike 4.1. i 4.2.) koje su poslužile kao jedan od kriterija pri odabiru najpogodnije tablete. Tvrdoća tableta, kao i točnost mase, ovise o veličini i raspodjeli veličina čestica mješavine, njihovoj gustoći i poroznosti i 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.<sup>[1]</sup> Na slici 4.2. može se uočiti da je najmanje odstupanje u masi kod tableta M4 čija mješavina sadrži sitne čestice laktoze koje su popunile prostore između čestica. Također, tablete M3 imaju relativno malo

odstupanje mase što je u skladu s dobivenim rezultatima specifične površine. Mješavina M5, koja ima najbolja svojstva tečenja, rezultirala je ujednačenim punjenjem matrice i malim odstupanjem u masi i debljini.



Slika 4.1. Grafički prikaz izračunatih standardnih devijacija tvrdoća tableta



Slika 4.2. Grafički prikaz izračunatih standardnih devijacija promjera, debljine i mase tableta

U tablici 11. prikazane su vrijednosti rastrošljivosti i raspadljivosti dobivenih tableta.

Tablica 11. Vrijednosti rastrošljivosti i raspadljivosti dobivenih tableta

Tablete	Rastrošljivost, %	Raspadljivost, s	
		H <sub>2</sub> O	0,1 M HCl
<b>M1</b>	0,61	356	/
<b>M2</b>	0,76	361	/
<b>M3</b>	0,62	551	723
<b>M4</b>	1,24	265	325
<b>M5</b>	0,46	360	383

Kao što je već opisano u eksperimentalnom dijelu, test rastrošljivosti se smatra uspješnim ukoliko maksimalni gubitak mase nije veći od 1,00 %. Iz dobivenih rezultata rastrošljivosti (tablica 11.) vidljivo je da samo tablete M4, čiji je gubitak mase 1,24 %, ne zadovoljavaju spomenuti kriterij. Ostale tablete imaju zadovoljavajuće svojstvo rastrošljivosti. Najmanji gubitak mase dobiven je za tablete M5. Test rastrošljivosti korišten je kao jedan od kriterija procjene kvalitete dobivenih tableta.

Test raspadljivosti pokazuje ukupno vrijeme potrebno da se istovremeno otopi šest tableta. Testovi su provedeni u vodi i klorovodičnoj kiselini. Kada nije drugačije propisano, test raspadljivosti je prolazan ukoliko se sve tablete otope u određenom mediju za 15 minuta. Iz tablice 11. vidljivo je da je vrijeme otapanja svih tableta manje od deset minuta što znači da su sve tablete zadovoljavajuće. Najveće vrijeme otapanja uočeno je za tablete M3 koje sadrže mikrokristaliničnu celulozu koja je netopiva u vodi. Drugi medij korišten u testu raspadljivosti je 0,1 M HCl. Dodatkom kiseline ubrzava se hidroliza saharaže. Upravo se ovaj proces događa u kontaktu tablete sa želučanom kiselinom. Prema tome, za očekivati je da će se vrijeme otapanja u kiselini smanjiti. Međutim, prisutnost različitih pomoćnih tvari dovela je do povećanja vremena otapanja u kiselini.

Na temelju svojstava mješavina i tableta cilj je bio odabrati najbolju tabletu te u osnovnu mješavinu dodati djelatnu tvar, omeprazol. Kao najznačajniji kriterij odabrano je odstupanje u masi tableta zbog činjenice da će masa tablete značajno utjecati na doziranje djelatne tvari. Iz slike 4.4. vidljivo je kako tablete M4 imaju najmanju standardnu devijaciju mase. Međutim, pregledom rezultata ostalih testova provedenih na tableti M4 vidljivo je da test rastrošljivosti



nije bio zadovoljavajući te stoga ove tablete nisu odabrane kao osnova za dodatak djelatne tvari. Od preostale četiri mješavine, najmanju standardnu devijaciju mase pokazale su tablete M5. Također, rastrošljivost ovih tableta je najmanja (tablica 11.). Iz prikazanih rezultata može se vidjeti da tablete M5 zadovoljavaju sve kriterije kvalitete tableta pa je ova mješavina odabrana kao osnova za izradu tableta s djelatnom tvari.

### 4.3. Dodavanje djelatne tvari u tabletu

Dodatkom djelatne tvari u tabletu cilj je bio postići ujednačenost sadržaja omeprazola u tabletama. Ciljana vrijednost bila je 10 mg omeprazola po tableti. Udio omeprazola izračunat je prema srednjoj masi tableta M5 (0,0789 g). Izračunom je dobiveno da je potrebno dodati 12,5 % omeprazola kako bi tableta navedene mase sadržavala 10 mg djelatne tvari. Udjeli ostalih komponenata u mješavini M5, koja je dodatkom djelatne tvari nazvana MAPI, umanjeni su tako da je njihov odnos ostao isti (tablica 7). Omeprazol je dodan u mješavinu na početku procesa miješanja. Miješanje je provedeno 2 minute, a potom je dodan magnezijev stearat i miješanje je nastavljeno još jednu minutu. Mješavina je tabletirana nakon čega su provedeni svi testovi za određivanje karakteristika gotovih tableta.

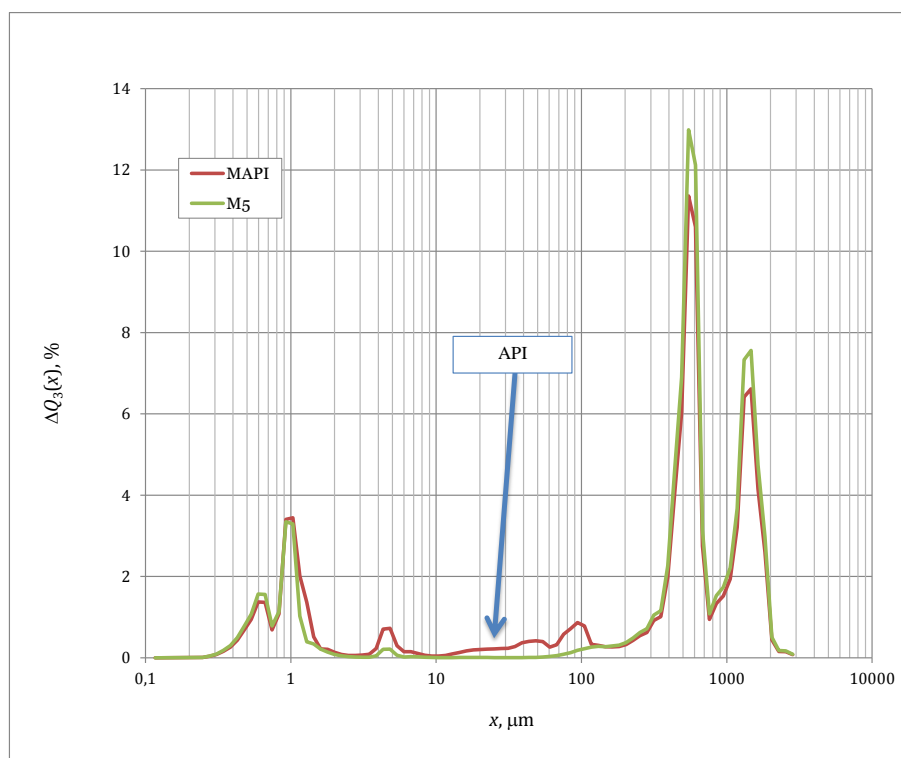
Na slici 4.3. prikazana je izračunata vrijednost raspodjele veličina čestica mješavine za tabletiranje MAPI i osnove tablete M5. U tablici 12. prikazane su vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresanja, indeksa kompresibilnosti i Hauserovog omjera, a u tablici 13. vrijednosti nasipnog kuta mješavine za tabletiranje MAPI.

*Tablica 12.* Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresanja, indeksa kompresibilnosti i Hauserovog omjera mješavina za tabletiranje MAPI

	<b>MAPI</b>
Nasipna gustoća, kg/m <sup>3</sup>	<b>645,2</b>
Gustoća nakon potresanja, kg/m <sup>3</sup>	<b>769,2</b>
Indeks kompresibilnosti, %	<b>16,13</b>
Hauserov omjer	<b>1,192</b>

Tablica 13. Vrijednosti nasipnog kuta mješavine za tabletiranje MAPI

	MAPI
a, cm	2,80
b, cm	3,40
KUT, °	39,49



Slika 4.3. Raspodjela veličina čestica mješavine za tabletiranje MAPI i osnove M5

Iz slike 4.3. vidljivo je kako je najveći udio čestica u području od 200 do 2000  $\mu\text{m}$  što je rezultat osnove tablete koju čine granulirana saharoza i PanExcea. Također, može se uočiti da je dodatkom omeprazola postignuta razlika u raspodjeli u srednjem području veličina 3-100  $\mu\text{m}$ . Upravo ovo područje veličina doprinosi boljem pakiranju čestica, kako su pokazale analize raspodjele veličina čestica mješavina M1 – M5. Vrijednosti iz tablica 12. i 13. ukazuju na smanjenje tečnosti u odnosu na mješavinu M5 što je posljedica dodatka omeprazola i njegovog lošijeg svojstva tečnosti. Kako je prethodno navedeno, nasipni kut do  $50^\circ$  prihvatljiv je u farmaceutskoj industriji pa se smatra da je mješavina pogodne tečnosti. Široka

raspodjela veličina čestica i dobra tecivost mješavine MAPI ukazuju da mješavina zadovoljava kriterije u izradi tableta.

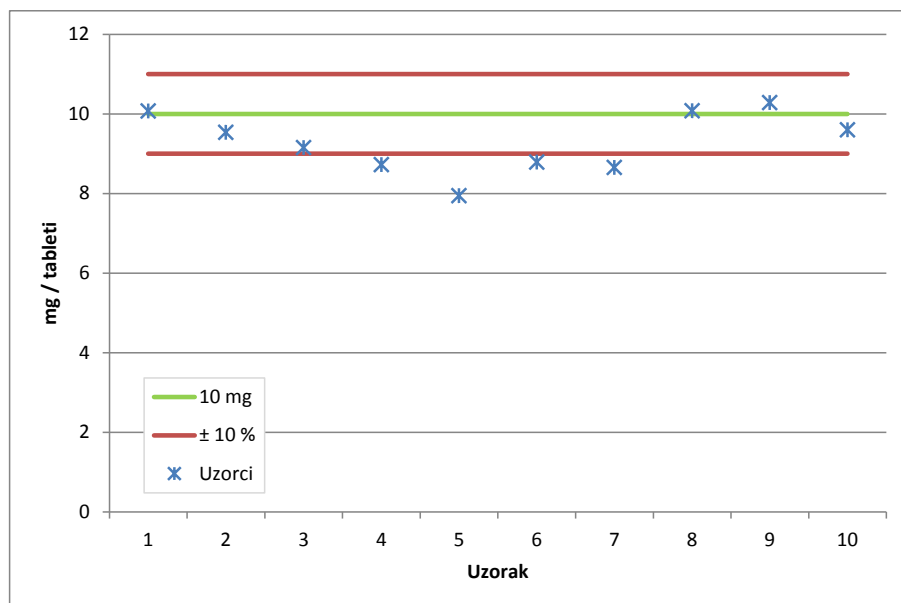
Tablica 14. Srednje vrijednosti testova karakterizacije tableta MAPI

		MAPI
<b>Tvrdoća, N</b>		28
<b>Promjer, mm</b>		6,189
<b>Debljina, mm</b>		1,82
<b>Masa, g</b>		0,08475
<b>Rastrošljivost, %</b>		0,61
<b>Raspadljivost, s</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	402
	<b>0,1 M HCl</b>	319

Rezultati iz tablice 14. pokazuju da su svi parametri kvalitete tableta MAPI zadovoljeni. Vrijeme raspadanja tableta u vodi veće je od vremena raspadanja placebo tablete M5 što se može pripisati omeprazolu koji je teško topljiv u vodi, 0,5 mg/mL.<sup>[24]</sup> Međutim, vrijeme raspadanja u HCl-u se smanjilo što ukazuje na brže raspadanje i oslobađanje omeprazola. Nakon provedenih ispitivanja karakteristika tableta pristupilo se određivanju sadržaja omeprazola u tabletama.

Tablica 15. Masa omeprazola u 10 tableta MAPI

<i>m</i> (omeprazol), mg/tableti	
<b>1</b>	10,07
<b>2</b>	9,53
<b>3</b>	9,15
<b>4</b>	8,72
<b>5</b>	7,95
<b>6</b>	8,79
<b>7</b>	8,66
<b>8</b>	10,07
<b>9</b>	10,28
<b>10</b>	9,60
<b>SV</b>	9,28
<b>SD, mg</b>	1,032



Slika 4.4. Odstupanje sadržaja omeprazola u tabletama MAPI

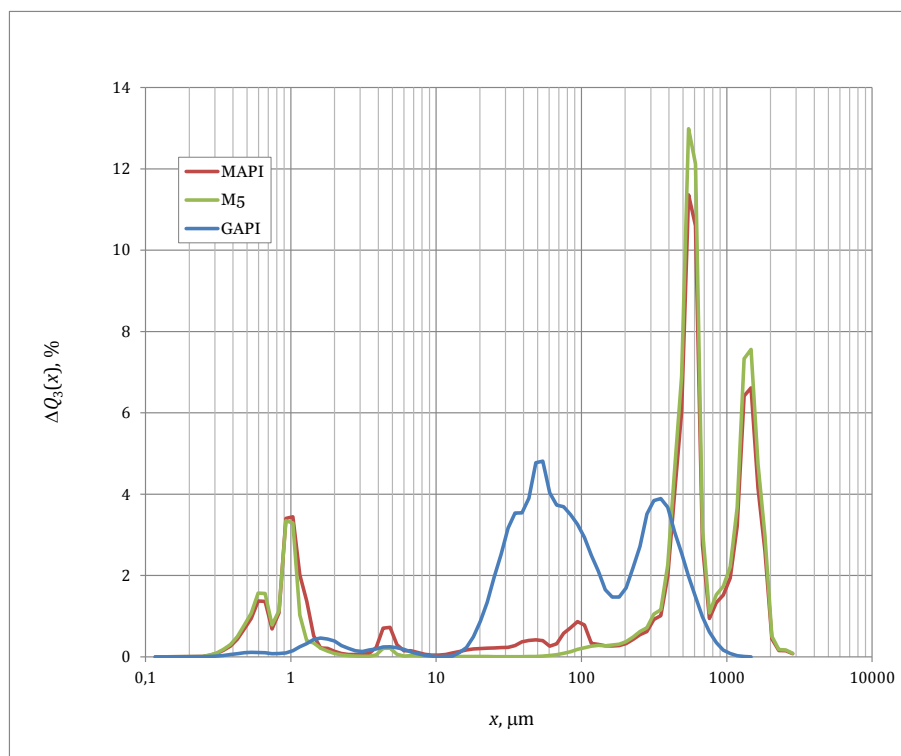
U tablici 15. prikazani su rezultati određivanja sadržaja omeprazola u 10 nasumično odabranih tableta. Izračunata je srednja vrijednost mase (SV) te standardna devijacija (SD). Slika 4.4. pokazuje odstupanje mase omeprazola od tražene vrijednosti (10 mg). Vidljivo je kako masa kod nekih tableta značajno odstupa od tražene vrijednosti 10 mg. Mogući razlog odstupanja je nedovoljno homogeniziranje mješavine te segregacija mješavine zbog razlike u veličini čestica komponenata (slika 4.3.). Neujednačenost doziranja omeprazola u matricu tabletirke pridonosi manjem sadržaju omeprazola u tableti. Prema farmakopeji <sup>[25]</sup>, dozvoljeno odstupanje sadržaja omeprazola je  $\pm 10\%$ . Vidljivo je da 40 % ispitanih tableta ne zadovoljava propisane uvjete.

Kada djelatna tvar u pripravku predstavlja vrlo mali dio cjelokupne tablete, izazov je osigurati ujednačen sadržaj u svakoj tableti. Jednostavno miješanje sastojaka ponekad nije dovoljno. Djelatna tvar može se odvojiti od drugih sastojaka u procesu miješanja. Sastojci mogu biti nekompatibilni zbog veličina čestica, gustoća čestica, karakteristika 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.<sup>[26]</sup>

Budući da su uočena značajnija odstupanja u sadržaju omeprazola u MAPI tabletama, granuliranjem komponenata željelo se postići ujednačavanje sadržaja omeprazola. Pripremljena je mješavina koja je sadržavala 67,35 % usitnjene saharoze, 17,5 % PanExcea i 12,5 % omeprazola. Komponente su miješane u fluidiziranom sloju, a granuliranje je provedeno s 30 %-tnom otopinom PVP-a u naizmjeničnim ciklusima 30 s doziranja i 30 s sušenja u ukupnom vremenu koje je osiguralo isti udio veziva u mješavini kao i kod mješavine MAPI, kako je opisano u eksperimentalnom dijelu. Dobivene granule odvojene su na situ veličine 850  $\mu\text{m}$  nakon čega je granulatu dodan magnezijev stearat, a homogeniziranje je provedeno još 1 minutu u miješalici. Mješavina dobivena na ovaj način označena je kao GAPI.

Na slici 4.5. prikazana je usporedba raspodjela veličina čestica mješavina M5, MAPI i GAPI.



Slika 4.5. Usporedba raspodjela veličina čestica mješavina za tabletiranje M5, MAPI i GAPI

Iz slike 4.5. vidljivo je da se zajedničkim granuliranjem komponenata smanjila širina raspodjele mješavine GAPI u odnosu na MAPI. Najveći udio čestica nalazi se u području

između 20 i 800  $\mu\text{m}$ . Dobivena raspodjela pokazuje dobro svojstvo tecivosti (tablice 16. i 17.). Smanjenje nasipne gustoća mješavine GAPI ( $555,6 \text{ kg/m}^3$ ) u odnosu na MAPI ( $645,2 \text{ kg/m}^3$ ) posljedica je većeg udjela granuliranog materijala, odnosno većeg udjela šupljina u granulama.

*Tablica 16.* Vrijednosti nasipne gustoće, gustoće nakon potresanja, indeksa kompresibilnosti i Hauserovog omjera mješavina za tabletiranje GAPI

	<b>GAPI</b>
Nasipna gustoća, $\text{kg/m}^3$	<b>555,6</b>
Gustoća nakon potresanja, $\text{kg/m}^3$	<b>625,0</b>
Indeks kompresibilnosti, %	<b>11,11</b>
Hauserov omjer	<b>1,125</b>

*Tablica 17.* Vrijednosti nasipnog kuta mješavine za tabletiranje GAPI

	<b>MAPI</b>
a, cm	<b>2,60</b>
b, cm	<b>2,80</b>
KUT, °	<b>42,90</b>

Mješavina GAPI prema indeksu kompresibilnosti i Hauserovom omjeru pripada u kategoriju dobre tecivosti mješavine, a prema nasipnom kutu u kategoriju pogodne tecivosti. U odnosu na MAPI mješavinu nema značajnije promjene tecivosti.

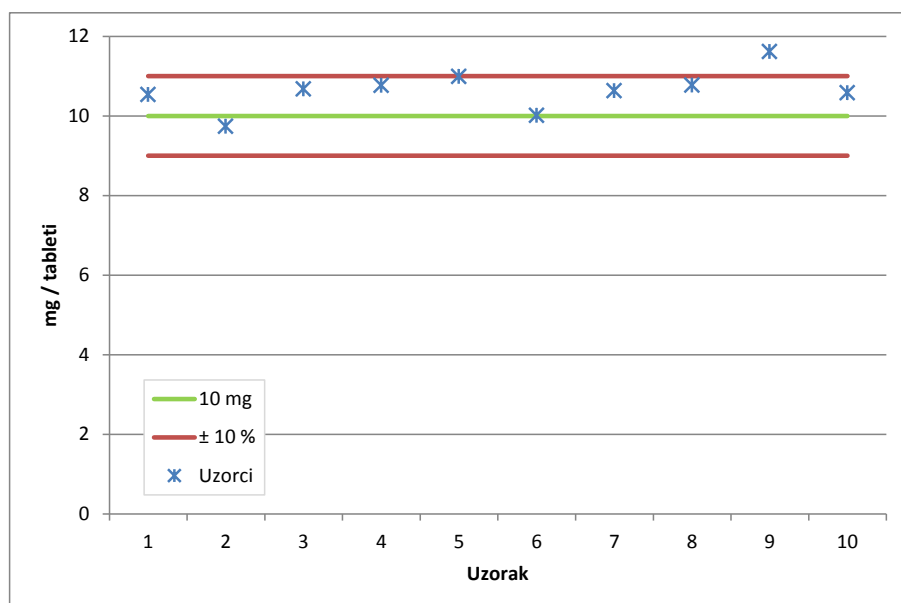
*Tablica 18.* Srednje vrijednosti testova karakterizacije tableta GAPI

		<b>MAPI</b>
<b>Tvrdoća, N</b>		38,3
<b>Promjer, mm</b>		6,519
<b>Debljina, mm</b>		2,322
<b>Masa, g</b>		0,08351
<b>Rastrošljivost, %</b>		0,46
<b>Raspadljivost, s</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	630
	<b>0,1 M HCl</b>	419

U tablici 18. prikazani su rezultati testova karakterizacije tableta GAPI. Prosječna tvrdoća tableta veća je za 10 N od tableta MAPI što potvrđuje da se granulirane komponente bolje komprimiraju te da na tvrdoću utječe PVP u granulama i na njihovoj površini. Također, može se uočiti kako je rastrošljivost manja nego kod tableta MAPI što je i očekivano jer je rastrošljivost u direktnoj vezi s tvrdoćom. Tvrdoća je uzrok i produljenog vremena otapanja tableta u vodi. Kao i kod tableta MAPI, period raspadanja tableta u 0,1 M HCl je kraći zbog manje topivosti omeprazola u vodi.

Tablica 19. Masa omeprazola u 10 tableta GAPI

<i>m</i> (omeprazol), mg/tableti	
<b>1</b>	10,53
<b>2</b>	9,73
<b>3</b>	10,67
<b>4</b>	10,76
<b>5</b>	10,98
<b>6</b>	10,01
<b>7</b>	10,63
<b>8</b>	10,77
<b>9</b>	11,61
<b>10</b>	10,58
<b>SV</b>	10,63
<b>SD, mg</b>	0,625



Slika 4.6. Odstupanje sadržaja omeprazola u tabletama GAPI

U tablici 19. prikazani su rezultati određivanja sadržaja omeprazola u 10 nasumično odabranih tableta GAPI. Standardna devijacija značajno je smanjena što pokazuje manje odstupanje sadržaja omeprazola od tražene vrijednosti (10 mg) u odnosu na MAPI. Slika 4.6. pokazuje odstupanje mase omeprazola. Vidljivo je da samo jedan uzorak ima veći sadržaj omeprazola (11,61 mg) od dozvoljenog farmakopejom. Srednja vrijednost mase omeprazola u tabletama iznosi 10,63 mg što je čak 1,35 mg po tableti više u odnosu na MAPI. Razlog tome je prosijavanje nakon procesa granuliranja kako bi se odvojile prevelike granule. Moguće je da se upravo u tim granulama vezalo manje omeprazola, pa je na granulama koje su prošle kroz sito, a koje su korištene za tabletiranje, preostao veći sadržaj omeprazola. Izuzev toga, pokazalo se da je granuliranje djelatne tvari s usitnjenom saharozom i PanExceom bolji proces pripreme mješavine jer je postignuta bolja tecivosti, a tablete su boljih karakteristika s ujednačenijim sadržajem djelatne tvari u tableti.



## 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu provedeno je istraživanje utjecaja sastava mješavina na svojstva gotovih tableta te raspodjelu sadržaja omeprazola u tabletama.

Raspodjela veličina čestica punila značajno je utjecala na tecivost mješavina i svojstva tableta. Povećanje širine raspodjele i udjela većih čestica dovodi do bolje tecivosti prašaka. Najbolja svojstva tecivosti pokazala je mješavina M5 u kojoj je najveći udio granuliranih komponenata.

Tvrdoća tableta, kao i točnost mase, ovise o veličini i raspodjeli veličina čestica mješavine, njihovoj gustoći i poroznosti. Komprimiranjem granuliranih čestica povećava se tvrdoća tableta, a masa i debljina se smanjuju. Najmanje odstupanje u masi postignuto je za tablete M4 i M5.

Specifična površina pokazala je da komprimiranjem mješavina koje sadrže punila manjih veličina čestica nastaju manje porozne tablete jer sitne čestice popunjavaju međuprostore.

Najmanja rastrošljivost postignuta je za tablete M5 što je posljedica njihove veće tvrdoće. Tablete M4 nisu zadovoljile test rastrošljivosti.

Raspadljivost tableta ovisi o tvrdoći te o topljivosti pojedinih pomoćnih tvari tablete u mediju u kojem se provodi ispitivanje. Tablete koje sadrže omeprazol brže su se otopile u 0,1 M HCl nego u vodi zbog slabe topljivosti omeprazola u vodi.

Granuliranje djelatne i pomoćnih tvari se, za razliku od miješanja, pokazalo kao bolji proces dodatka djelatne tvari u tabletu jer je dobivena mješavina bolje tecivosti, tablete boljih karakteristika i ujednačeniji sadržaj djelatne tvari u tableti.

## 6. SIMBOLI

$c$  – konstanta u BET jednadžbi

$F$  – rastrošljivost, %

$m_1$  – masa tableta prije ispitivanja rastrošljivosti, kg

$m_2$  – masa tableta nakon ispitivanja rastrošljivosti, kg

$n$  – množina adsorbirane tvari, mol

$N_A$  – Avogadrova konstanta, mol<sup>-1</sup>

$n_m$  – množina tvari adsorbirana u monosloju, mol

$P$  – tlak adsorpcije, Pa

$P_0$  – tlak zasićenja isparavanja, Pa

$S$  – specifična površina, m<sup>2</sup>/g

$V_0$  – volumen nasipne gustoće, m<sup>3</sup>

$V_f$  – volumen gustoće nakon potresanja, m<sup>3</sup>

$\rho'$  – nasipna gustoća, kg/m<sup>3</sup>

$\varepsilon$  – poroznost, %

## 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 12.6.2015.)
- [3] M. Jirvaj, L. G. Martini, C. M. Thomson, An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, PSTT 3 (2000) 58-63.
- [4] V. Grdinić, Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće, Hrvatska ljekarnička komora, Zagreb, 2012.
- [5] <http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=6282> (pristup 25.6.2015.)
- [6] L.V. Allen, Jr., N.G. Popovich, H.C. Ansel, Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 9<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
- [7] I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, J. Filipović-Grčić, Farmaceutika, Školska knjiga, Zagreb, 1998., str. 3-13
- [8] K. Žižek, Procesi prijenosa i separacija, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014./2015.
- [9] A. M. Twitchell, Mixing, u M. E. Aulton, K. M. G. Taylor (ur.), Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines, 4<sup>th</sup> edition, Elsevier Ltd, Amsterdam, 2013.
- [10] G. Matijašić, Mehaničko procesno inženjerstvo, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014./2015.
- [11] <http://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=kugli%C4%8Dni+mli> (pristup 22.6.2015.)
- [12] F. Mahmoodi, Compression mechanics of powders and granular materials probed by force distributions and a micromechanically based compaction equation, Upsala University, 2012.
- [13] [http://www.weiku.com/products/4671061/Tablet\\_Compression\\_Machine\\_TDP\\_1.html](http://www.weiku.com/products/4671061/Tablet_Compression_Machine_TDP_1.html) (pristup 27.6.2015.)
- [14] <http://chinapharm-equipment.com/rotary-tablet-press-machine.html> (pristup 3.7.2015.)
- [15] <https://www.avantormaterials.com/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=4295000973> (pristup 13.6.2015.)
- [16] I. Bauman, Tehnologija prahova, Nastavni materijali, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb, 2010.
- [17] A. Subhash Chougule, A. Dikpati, T. Trimbake, Formulation development techniques of co-processed excipients, J. Adv. Pharm. Sci. 2 (2012) 231-249.
- [18] COUNCIL OF EUROPE, European pharmacopoeia 7, Strasbourg, Council of Europe, 2011.
- [19] <http://monsterbolics.com/tablet-press-p-170.html> (pristup 5.7.2015.)
- [20] TDP -5T Single Punch Tablet Press, Users' Instruction, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd.
- [21] S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, Adsorption of Gases in Multimolecular Layers, J. Am. Chem. Soc. 60 (1938) 309-319.

- [22] <http://www.perkinelmer.com/Catalog/Family/ID/LAMBDA%2035%20UV%20Vis%20Systems>  
(pristup 5.7.2015.)
- [23] 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.
- [24] Sigma Aldrich, Material Data Safety Sheet, Omeprazole, Cat. No. O-104
- [25] U.S. Pharmacopoeia, USP 35, Official Monographs, Omeprazole Delayed-Release Capsules,  
(2012) 4113-4115.
- [26] M. D. Tousey, The granulation process 101, Basic technologies for tablet making, Pharm.  
Techn. (2002) 8-13.

## **ŽIVOTOPIS**

Matija Gretić rođen je 4.11.1988. u Zagrebu. 2003. godine upisuje Prirodoslovnu školu Vladimir Prelog, smjer kemijski tehničar. Nakon završetka srednje škole upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij ekoinženjerstvo, koji završava 2013. godine, čime stječe titulu prvostupnik inženjer ekoinženjerstva. Iste godine upisuje diplomski studij na Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij kemijsko inženjerstvo, modul kemijske tehnologije i proizvodi. Za vrijeme studija sudjelovao je u raznim izvannastavnim aktivnostima i sportskim natjecanjima. Četiri godine predsjednik je Studentskog zbora Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije i Sportske udruge Fkit-Tigrovi.