

Faktorski plan pokusa i analiza varijance pri miješanju praška

Vukelić, Ema

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:932151>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-15**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ema Vukelić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ema Vukelić

Faktorski plan pokusa i analiza varijance pri miješanju prašaka

ZAVRŠNI RAD

Voditeljica rada: izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić
doc. dr. sc. Krunoslav Žižek
doc. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, rujan 2016.

SAŽETAK

Farmaceutske industrija ulaže u istraživanja usmjerena na izučavanje i optimiranje proizvodnje tableta i smanjenje troškova. Cilj je ovog rada utvrditi utjecaj brzine miješanja praškastih pripravaka i udjela magnezijeva stearata na kvalitetu tablete.

Miješane su tri komponente: granulirana PanExcea, saharoza i magnezijev stearat. Plan pokusa je proveden pomoću programskog paketa *Design-Expert*[®] 6 (*Stat-Ease Inc.*). Napravljen je faktorski plan s dvije varijable na dvije razine, s dvije serije eksperimenata što je rezultiralo s osam eksperimenata. Kao odziv procesa odabrana je tvrdoća tableta i standardna devijacija mase tableta.

Statistička značajnost svih čimbenika je osnovana analizom varijance (ANOVA) te su dobiveni modeli za procjenu tvrdoće tablete i standardne devijacije mase.

Ključne riječi: tablete, faktorski plan, analiza varijance, tvrdoća, standardna devijacija mase

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is investing in research focused on the optimization of tablets production and reducing costs. The aim of this study was to determine the impact of blending time and magnesium stearate content on the quality of tablets.

Three components were mixed: granulated PanExcea, sucrose and magnesium stearate. The experiment was carried out using the *Design-Expert® 6* software (*Stat-Ease Inc.*). The factorial design with two variables at two levels and two sets of experiments was constructed, which resulted in eight experiments. As a process response the tablet hardness and standard deviation of tablets weight were selected.

The statistical significance of all factors was established using analysis of variance (ANOVA) and models for assessing the hardness of tablets and standard deviation of weight were obtained.

Key words: tablets, factorial design, analysis of variance, hardness, standard deviation of weight

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2. 1. Izrada tableta	2
2. 1. 1. Granuliranje u fluidiziranom sloju	2
2. 1. 2. Tabletiranje.....	4
2. 2. Ispitivanje tableta	6
2. 2. 1. Promjer i debljina tableta.....	6
2. 2. 2. Variranje mase tableta	6
2. 2. 4. Rastrošljivost.....	7
2. 3. Plan pokusa	8
2. 3. 1. Faktorski plan pokusa.....	10
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	13
3. 1. Materijali, priprema i plan pokusa	13
3. 2. Tabletiranje.....	15
3. 3. Ispitivanje svojstava tableta	17
3. 3. 1. Tvrdća i dimenzije tableta	17
3. 3. 2. Ujednačenost mase	18
3. 3. Obrada rezultata	18
4. REZULTATI	21
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK	28
7. POPIS SIMBOLA.....	29
8. LITERATURA.....	30
Životopis.....	31

1. UVOD

Tablete su dozirani komprimirani pripravci u obliku okruglih, elipsoidnih, valjkastih i četvrtastih pločica, ravnih ili ispupčenih površina, oštih ili zaobljenih bridova. Izrađuju se od jedne ili više ljekovitih supstancija, bez ili s dodatkom pomoćnih tvari.¹ Tablete su jedan od najčešće primjenjivanih ljekovitih oblika, a prednost tableta u odnosu prema ostalim oralnim pripravcima jest u točnosti doziranja, fizičkoj i mikrobiološkoj stabilnosti i nakon dužeg skladištenja, zatim kemijskoj stabilnosti djelatne tvari (ljekovite tvari) i prikladnosti aplikacije.

Djelatne tvari (*remedia*) najčešće se komprimiraju uz dodatak pomoćnih sredstava (*excipientia*), koja su nositelji određenih funkcija. To su sredstva za dopunjavanje, vezivanje, klizenje, raspadanje, bojenje, poboljšanje okusa, adsorbiranje te ovlaživanje i hidrofiliranje.¹

Poželjne osobine lijekova su dovoljna čvrstoća da izdrži napore, površina bez defekata, ujednačenost sadržaja, dugi rok trajanja te oslobađanje djelatnih tvari na predvidljiv i reproduktivan način. Stoga farmaceutske tvrtke ulažu u istraživanja usmjerena na izučavanje i optimiranje proizvodnje homogenih čvrstih mješavina.

Cilj farmaceutskih napora jest smanjiti promjenjivost u praškastim mješavinama jer ujednačenost sadržaja ima direktne učinke na kvalitetu i svojstva proizvoda. Otkloni od željenih svojstava dovode do nepotrebnih troškova i popravljanja kako bi se zadržala regularna usklađenost. U tu se svrhu provode mnogobrojna istraživanja, čijim je dijelom i ovaj rad. Njegov je cilj metodom faktorskog plana s dvije varijable na dvije razine i jednom centralnom točkom utvrditi utjecaj brzine miješanja praškastih pripravaka i njihovih udjela na kvalitetu tableta. Rad se stoga temelji na eksperimentalnom pristupu i analizi podataka pomoću programa *Design-Expert*[®] 6 (*Stat-Ease Inc.*) koji je namijenjen planiranju eksperimenata. Statistička značajnost svih čimbenika je zasnovana na statističkoj analizi rezultata ANOVA.

2. TEORIJSKI DIO

2. 1. Izrada tableta

Tablete se mogu izrađivati suhim postupcima (direktno komprimiranje, suho granuliranje) i vlažnim postupcima (vlažno granuliranje, granuliranje u fluidiziranom sloju).

Granuliranjem se poboljšavaju svojstva tečenja te kompresibilnost smjese, a to su svojstva važna za postupak tabletiranja. Postupak granuliranja se sastoji od miješanja prašaka, te dodatka otopine veziva smjesi prašaka kojim se ona ovlažuje.

Granulati dobiveni suhim granuliranjem čvršći su i manje porozni od onih dobivenih vlažnim postupcima. Suho granuliranje zahtijeva manje prostora i opreme nego vlažno granuliranje te je nepotrebno dodavanje otopine veziva i sušenje granulata.

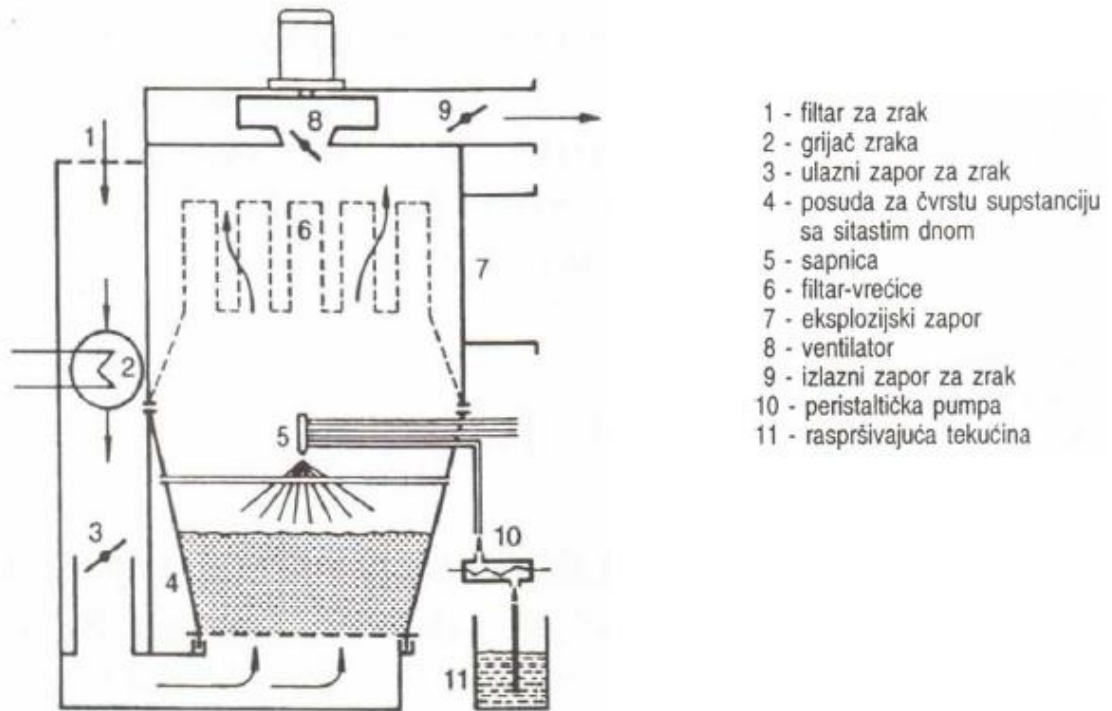
Granulati dobiveni vlažnim granuliranjem se ne mogu ujednačeno dozirati te postoji mogućnost raslojavanja. Zbog primiješanog zraka može doći do kalanja površine tableta.²

2. 1. 1. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Pri dovoljno velikoj brzini strujanja zraka čestice se dovode u stanje fluidiziranosti, odnosno vrtloženja. U tom jednom radnom procesu sjedinjeno je više tehnoloških operacija: miješanje, vlaženje, aglomeracija i sušenje. Sve se te faze odvijaju u jednom uređaju i to znatno brže nego kod konvencionalnog vlažnog granuliranja gdje samo sušenje iziskuje mnogo vremena. Gubici sastojaka su manji, a mogućnost pravilne raspodjele i najmanjih količina lijeka vrlo dobra, što je preduvjet za postizanje ujednačenosti sadržaja. Primjenom ovog postupka, kontaminacija mikroorganizmima je gotovo isključena.³

Miješanjem praškastih sastojaka postiže se pravilan stupanj razdijeljenja. Međutim, miješanje može prouzročiti statički elektricitet, posebno kod hidrofobnih granulata, pa se zrna smještaju na stijenke komore za raspršivanje. Vlaženjem, koje uzrokuje aglomeraciju primarnih čestica, postupno se povećavaju zrna do određene veličine. Pri sušenju se u vrtložnom sloju toplina prenosi na svako zrno, a osušeni je produkt zbog istodobnog miješanja izrazito homogen. Dobiveni se granulati zbog mnogih kapilarnih otvora odlikuju dobrom sposobnošću močenja i povećanom brzinom otapanja.

Kod vrtložnog se granuliranja na čestice praškastih sastojaka raspršuje otopina veziva. Mnogobrojnim srazovima poprskane se čestice gomilaju u agregate, a u daljnjem se tijekom procesa zbijaju u okrugle tvorevine. Nastala se zrna istodobno klasiraju: ona laganija nošena zračnim vrtlogom dopijevaju do mjesta na kojem dolaze u doticaj s fino raspršenom tekućinom za granuliranje; zrna povećane mase zadržavaju se u nižem dijelu vrtložnog sloja i vremenom padaju na dno (slika 1.).



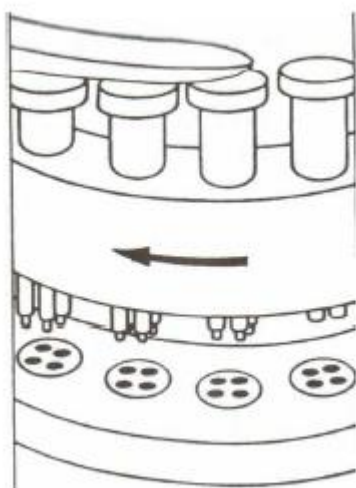
Slika 1. Shema vrtložnog granulatora

Uređaji za vrtloženje rade na hidrodinamskom načelu. Kroz praškasti materijal smješten u odgovarajućoj komori na čijem se dnu nalazi fino sito, prolazi struja toplog zraka koji izlazi preko filtra smještenih na vrhu komore. Vezivo se uvodi kroz sapnice smještene ili pri dnu ili pri vrhu komore. Strujanje zraka može biti istosmjerno, protusmjerno i mješovito. Kod istosmjernog strujanja otopina veziva i vrući zrak dovode se u komoru iz jednog smjera, kod protusmjernog iz suprotnih smjerova, a kod mješovitog na oba načina. Laboratorijski uređaji većinom koriste protusmjerno strujanje zbog konstrukcijskih pogodnosti – znatno su niži. Osim toga, u njima dolazi i do klasiranja zrna: velike čestice padaju na dno, a ostale se raznose strujom zraka, sljepljuju i padaju na dno.²

2. 1. 2. Tabletiranje

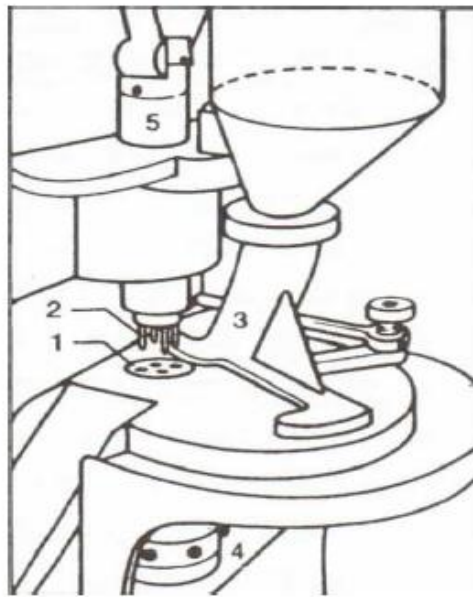
Pod tabletiranjem (komprimiranjem) podrazumijeva se aglomeracija usitnjenih krutina ili granula pomoću tlaka. Pritom ukupni tlak u stroju mora na njih djelovati određeno vrijeme: najprije ih jednolično razdjeljuje (primarni tlak), zatim ih oblikuje i istjeruje zrak (sekundarni tlak) te daje oblik i potrebnu čvrstoću (tercijarni tlak).

Proces izrade tableta omogućuju tabletni strojevi, tabletirke. Sastoje se od papučice s lijevkom za punjenje smjese u matrice, stola s jednom ili više matrica, gornjih i donjih žigova (patrice), te uređaja za postizanje potrebnog tlaka i volumena punjenja, za pokretanje žigova i uklanjanje gotovih tableta. Postoje dva tipa tabletirki: ekscentrične (slika 3.) i rotacijske (slika 2.).³



Slika 2. Shema rotacijske tabletirke

Kod tabletirki na ekscentar matrica miruje, a pokreće se lijevak za punjenje smjese, što može uzrokovati različitu masu tableta. Kako smjesu komprimira samo gornji žig, tablete su obično čvršće s donje strane. U rotacijskim strojevima lijevak miruje, a pokreću se matrice. Smjesu komprimiraju oba žiga pa je čvrstoća tableta podjednaka. Bitna razlika između tih dvaju tipova strojeva jest ta što rotacijski ima mnogo matrica. Osim toga, radni je ciklus samo polovina ili trećina kruga, pa se s dva, odnosno tri lijevka mogu izrađivati dvoslojne i troslojne tablete.¹



- 1 - matrice u stolu
- 2 - gornji žigovi
- 3 - pokretni lijevak za granulatnu smjesu
- 4 - uređaj za namještanje volumena punjenja matrice
- 5 - uređaj za pokretanje žigova

Slika 3. Shema ekscentrične tabletirke

Rad tabletirki teče u nekoliko faza. Granulat iz lijevka istječe u matricu u kojoj se nalazi žig. Lijevak se premješta iz prvobitnog položaja kako bi se gornjem žigu omogućilo spuštanje u matricu i zbijanje smjese između žigova. Gornji se žig povlači, a donji podiže dok tableta ne dospije na vrh matrice i izbaci se niz izlazni žlijeb u spremnik. Donji se žig spušta i tabletirka je spremna za prvu fazu tabletiranja.³

2. 2. Ispitivanje tableta

Na značajke tableta utječe niz činitelja koji su uvjetovani osobinama djelatnih tvari i pomoćnih tvari te tehnologijom izrade. Ispitivanje značajki provodi se od početka razvitka oblika do finalnog proizvoda namijenjenog tržištu.

Standardni parametri kakvoće tableta jesu promjer i debljina, zatim masa, tvrdoća, rastrošljivost i raspadljivost. Posebno je važno ispitivanje ujednačenosti sadržaja i farmaceutska raspoloživost djelatnih tvari iz oblika.

2. 2. 1. Promjer i debljina tableta

Mjerenje promjera i debljine tableta provodi se mikrometarskim napravama na samom početku rada stroja. Ti su parametri u neposrednoj vezi s njezinim izgledom jer tablete moraju biti jednolična oblika, veličine i boje, glatke površine i neoštećenih bridova. Promjer tablete uvjetovan je njihovom masom.

Debljina tableta, bez obzira na masu tablete može varirati zbog razlike u gustoći granulata i uporabljenog tlaka pri komprimiranju. Praktična je važnost tog parametra u strojnom konfekcioniranju tableta u cjevčice. Visina stupca koji se puni tabletama određene debljine odgovara točno određenom broju tableta propisane debljine. Variranje debljine tableta uzrokuje netočan broj tableta u ambalaži. Debljina tablete često je u izravnoj mjeri s njezinom čvrstoćom i zbog toga se može koristiti kao početna kontrola čvrstoće.¹

Mjerenje promjera i debljine tableta se obavlja kao rutinska kontrola. Određuje ih količina punjenja tablete i pritiska stroja. Oni ne bi smjeli varirati više od $\pm 5\%$ predviđene vrijednosti.

2. 2. 2. Variranje mase tableta

Masa tableta ovisi o osobinama granulata te o omjeru velikih i malih zrna. Ona može varirati tek neznatno, tj. u dopuštenim granicama. Neznatno variranje upućuje na relativno točno doziranje djelatne tvari u pripravku.¹

Ispitivanje mase se provodi kod neobloženih tableta ukoliko nije drukčije propisano. Određuje se masa 20 tableta, a potom se izračuna prosječna masa.

2. 2. 3. Tvrdoća

Pod tim pojmom podrazumijeva se izdržljivost tablete tj. sposobnost da zadrži integritet nakon komprimiranja. Ta mehanička osobina tableta važna je sa stanovišta otpornosti na udarce i stresove tijekom izrade, pakiranja, transporta i primjene. U posljednje je vrijeme utvrđeno da o tvrdoći ovisi i raspadljivost tablete.

Nekad je bilo uobičajeno da se tvrdoća tableta ispituje tako da se lomi ručno između drugog i trećeg prsta, a da palac pritom služi kao uporište. Ako je prasak bio oštar, smatralo se da je tableta odgovarajuće tvrdoće. Zbog subjektivnosti takve procjene postala je očitom potreba za uređajima kojima će se tvrdoća tableta mjeriti otporom prema lomu. Ima različitih uređaja za određivanje tvrdoće, od ručnih do aparativnih.¹

Mjerenje tvrdoće se provodi na 10 tableta. Tableta se stavlja u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila potrebna da ju slomi. Tableta se uvijek isto orijentira na ležište. Nakon mjerenja se izračuna prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N).

Tvrdoća tablete ovisi o veličini i raspodjeli veličina zrna granulata, o njegovoj gustoći i poroznosti, o prostoru između žigova, veličini i obliku tablete te o tlaku tijekom komprimiranja.

2. 2. 4. Rastrošljivost

Rastrošljivost se smatra boljom mjerom integriteta tableta od tvrdoće. Trenje i udarci najčešći su uzroci odbacivanja kapica i lomljenja tableta. S debljim se tabletama to manje događa nego s tankim, pogotovo ako su većeg promjera.

Ispitivanje rastrošljivosti provodi se tako da se tablete podvrgnu rotaciji, pri čemu nastaje trenje i udaranje o stijenke uređaja, odnosno međusobno trenje tableta. Rezultati ispitivanja izražavaju se uvijek kao postotak gubitka mase tableta zbog abrazije i loma, a ovise o broju okretaja uređaja i vremenu rotacije.¹



Slika 4. Uređaj za ispitivanje rastrošljivosti tableta

Ispitivanje rastrošljivosti pokazuje da li je površina tableta sklona oštećenju uslijed mehaničkog stresa. To se provodi tako da se uzme 6,50 g tableta i stavi se u rotacijski bubanj koji se vrti 4 minute. Tablete se otpraše mekom četkicom te se važu. Razlika u masi prije i poslije rotiranja je postotak rastrošljivosti.

2. 3. Plan pokusa

Veliki dio istraživanja u znanosti i inženjerstvu, a pogotovo u industriji je empirijski. Upotreba statističkih metoda planiranja pokusa može znatno povećati djelotvornost samog procesa eksperimentiranja i dovesti do boljih i pouzdanijih zaključaka.⁴

Planiranje pokusa (engl. *design of experiments, experimental design*) se odnosi na procedure planiranja istraživanja koja se temelje na statističkom ocjenjivanju rezultata ispitivanja kako bi se donosili zaključci o značajkama procesa ili proizvoda. Postoje razne metode planiranja pokusa te se najčešće primjenjuju u istraživanju utjecajnih faktora na karakteristike procesa ili proizvoda. Primjenom neke od procedura planiranja pokusa postižu se velike uštede ljudskih, vremenskih i finansijskih resursa.

Temeljne odrednice su:

- a) smanjenje/minimiziranje ukupnog broja pokušaja,
- b) usporedno mijenjanje svih faktora koji opisuju eksperimentatorovu aktivnost,
- c) izbor jasne strategije koja omogućuje pouzdana rješenja koja se mogu prikupiti nakon svake serije eksperimenata.⁵

Cilj statističkih metoda planiranja pokusa je pravi izbor plana za odabrani model s maksimalnom osjetljivošću prema procjeni parametara koja time osigurava bolju pouzdanost procjene. Planiranje pokusa je vrlo važan alat u inženjerskom svijetu za poboljšavanje učinkovitosti u proizvodnom procesu, a ima i veliku primjenu u razvoju novih procesa. Primjena tehnika planiranja pokusa u ranom razvoju procesa može rezultirati:

1. Poboľšanim učinkom procesa,
2. Smanjenom varijabilnosti i bližoj usklađenosti s nominalnim ili ciljanim zahtjevima,
3. Smanjenjem vremena razvoja,
4. Smanjenjem ukupnih troškova.

Metode planiranja pokusa imaju i važnu ulogu u djelatnostima projektiranja gdje su razvijeni novi proizvodi dok su postojeći proizvodi poboljšani. Neke primjene planiranja pokusa u projektiranju uključuju:

- a) Procjenu i usporedbu osnovnih struktura planiranja,
- b) Procjenu materijalnih mogućnosti,
- c) Odabir parametara planiranja tako da proizvod radi dobro u vrlo različitim uvjetima, tj. tako da je proizvod robustan,
- d) Određivanje ključnih parametara koji utječu na izvedbu proizvoda.

Korištenje planiranja pokusa u ovim područjima može rezultirati proizvodima koji su lakši za proizvodnju, proizvodima koji imaju poboljšana svojstva i pouzdanost, nižim cijenama proizvoda, kraćim vremenom konstruiranja i razvoja.⁶

2. 3. 1. Faktorski plan pokusa

Manji broj istraživanja pod nazivom planiranje eksperimenata (engl. *design of experiments, experimental design*) bavi se i fazom pripreme eksperimenta u kojoj treba odlučiti o broju ispitivanja, izboru promatranih veličina za pojedini test, vrijednostima varijabli s kojima će se eksperimentirati i sl. Gotovi programi za statističku obradu podataka danas sadrže i dio koji pruža mogućnost generiranja određenog broja poznatih planova eksperimenata i odgovarajuću obradu rezultata dobivenih tako izvedenim eksperimentima.

Bilo da se radi o istraživanju nekog procesa, laboratorijskom testiranju, ispitivanju djelovanja nekog uređaja ili postrojenja prvi je korak izabrati veličinu ili više njih koje najbolje opisuju djelovanje tog postrojenja kao cjeline odnosno sustava. Ta veličina je rezultat rada cijelog sustava i ona se naziva zavisna varijabla. Također treba odrediti i one veličine čije promjene imaju utjecaj na zavisnu varijablu i te veličine se nazivaju nezavisne varijable ili faktori. Nakon toga treba planirati i obaviti eksperimente, ispitivanja, testiranja, mjerenja i dr., te analizom rezultata doći do zaključka koji faktori i njihova međudjelovanja imaju značajan utjecaj na zavisnu varijablu i koliki je taj utjecaj. Općenito se plan eksperimenta u tom slučaju naziva faktorski plan (engl. *factorial design*).⁷

U faktorskom planiranju proučava se utjecaj promjene razina različitih faktora na proces. Svako ponovno ispitivanje ili ponavljanje uzima u obzir sve moguće kombinacije promjena razina faktora. Učinkovito faktorsko planiranje osigurava da se uz najmanji broj provedenih pokusa generira maksimalna količina informacija o tome kako ulazne varijable utječu na izlazne podatke procesa.

Prednosti faktorskih planova su u tome što omogućuju:

- a) utvrđivanje zakonitosti fenomena u cijelom eksperimentalnom području ispitivanjem faktora na $p = 1, 2, \dots, m$ razina;
- b) simultano ispitivanje neograničenog broja faktora;
- c) određivanje veličine međusobnog djelovanje, tj. interakcije faktora.

Najjednostavnija, ali i najviše obrađivana vrsta faktorskih planova je $2k$, odnosno klasa s k faktora na dvije razine. Broj vrijednosti koje dajemo faktoru određuje razinu pokusa:

$$S = p^k \quad (2.1.)$$

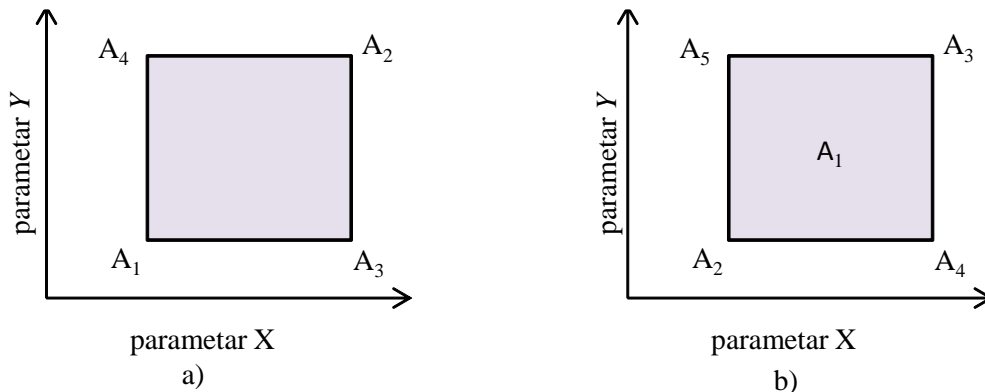
gdje je:

S – broj pokusa;

p – broj razine faktora;

k – broj faktora.⁸

Faktorski plan pokusa s dvije varijable na dvije razine



Slika 5. Faktorski plan: a) dvije varijable na dvije razine b) dvije varijable na dvije razine s centralnom točkom

Faktorski plan s dvije varijable na dvije razine je najjednostavniji faktorski plan. Geometrijski se može prikazati kvadratom (slika 5.). Broj ukupnih pokusa u slučaju kada nema centralne točke iznosi četiri, a u slučaju kada ima, provodi se još jedan pokus uz ta četiri u kojem se istovremeno variraju oba parametra na srednju razinu.

Rezultati u pet pokusa čine jedan ciklus operacija koja će biti zabilježena kao optimalna analiza za koju je potrebno ponavljanje istog eksperimenta najmanje dva puta. Ponavljanje više od dva puta omogućava donošenje boljeg zaključka. Eksperimenti na pet razina s dva parametara donijet će četiri statistička odgovora:

- 1) Učinak parametra X ;
- 2) Učinak parametra Y ;
- 3) Međudjelovanje parametra XY ;
- 4) Promjena u sredini.⁸

Empirijski modeli koji odgovaraju eksperimentalnim podacima imaju linearan oblik ili oblik kvadrata.

Linearni model s dva faktora A (X_1) i B (X_2) i njihovim međudjelovanjem može se prikazati izrazom:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 B + \beta_{12} AB + \text{eksperimentalna greška.} \quad (0.2)$$

Y predstavlja odziv na dane razine glavnih učinaka A i B , a AB se uključuje kada postoji međudjelovanje između faktora A i B . Konstanta β_0 predstavlja odziv Y u slučaju kada su oba glavna učinka 0. Približne vrijednosti konstanti $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_{12}$ dobivaju se proračunom pomoću metode najmanjih kvadrata.⁵

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3. 1. Materijali, priprema i plan pokusa

U ovom radu primijenjen je faktorski plan pokusa s dvije varijable na dvije razine. Miješane su tri komponente: granulirana PanExce-a, saharoza i magnezijev stearat. Miješanje je provedeno u cilindričnoj miješalici prikazanoj na slici 6.



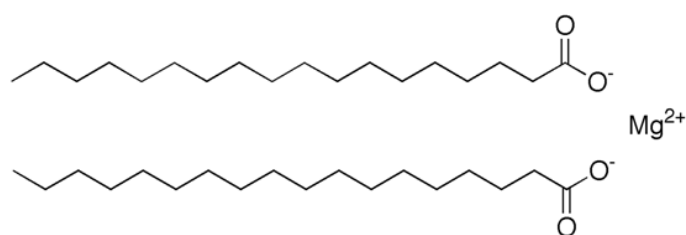
Slika 6. Cilindrična miješalica za praškaste materijale

Broj okretaja u svim je eksperimentima bio konstantan, 90 o/min. Prema dosadašnjim istraživanjima kao varijabilni faktori odabrano je vrijeme miješanja i udio magnezijeva stearata. Napravljen je potpuni faktorski plan s dvije varijable na dvije razine, s dva ponavljanja eksperimenata što je rezultiralo s osam eksperimenata. Iako su na tabletama provedena sva standardna ispitivanja, kao odziv procesa u modeliranju je odabrana tvrdoća tableta i standardna devijacija mase tableta. Tvrdoća tableta direktno utječe na brzinu otpuštanja djelatne tvari, a male razlike u masi tableta osiguravaju točnost njezinog doziranja. Donja vrijednost masenog udjela magnezija stearata iznosila je 1 %, a gornja 3 %. Vrijeme miješanja bilo je 1 ili 3 minute.

	Std	Run	Block	Factor 1 A:Udio MgST %	Factor 2 B:Vrijeme miješanja min
	8	1	Block 1	3.00	3.00
	6	2	Block 1	1.00	3.00
	5	3	Block 1	1.00	3.00
	7	4	Block 1	3.00	3.00
	1	5	Block 1	1.00	1.00
	4	6	Block 1	3.00	1.00
	3	7	Block 1	3.00	1.00
	2	8	Block 1	1.00	1.00

Slika 7. Plan pokusa

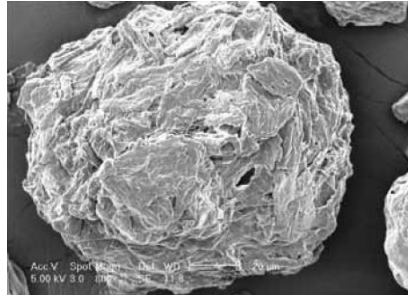
Magnezijev stearat koristi se kao punilo, pigment, sredstvo za sprečavanje grudanja, sredstvo za matiranje proizvoda i poboljšavanje kliznih karakteristika. Lubrikanti su iznimno važni za poboljšanje kvalitete i učinkovitosti tableta te smanjuju trenje između granulata i dodirnih površina tabletnog stroja što rezultira smanjenjem troškova proizvodnje.⁹ Magnezijev stearat, ali i ostali metalni stearati, izvrsni su lubrikanti, ali slabi antikohezivi ili sredstva za klizenje. U načelu su to pahuljaste čestice koje pri miješanju s drugim sastojcima u tankom sloju pokrivaju njihovu površinu.² Na slici 8. prikazana je struktura magnezijevog stearata.



Slika 8. Struktura magnezijevog stearata

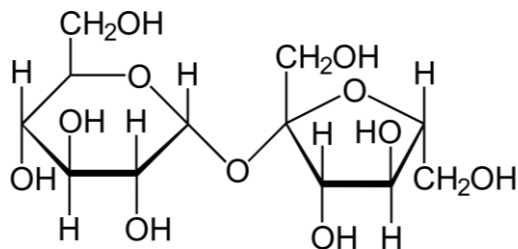
Pomoćno sredstvo **PanExceaTM** proizvođača *AvantorTM Performance Materials* proizvedeno je kako bi se osigurala višenamjenska izvedba koja omogućuje brz i učinkovit razvoj proizvodnje lijekova (slika 9.). Sredstva su optimirana kako bi se olakšala proizvodnja lijekova koristeći se direktnom kompresijom. Sastav spoja uključuje mikrokristalnu celulozu (MCC), hidroksipropilmetil celulozu (HPMC) i povidon (CPVD).¹⁰ U eksperimentima je

PanExcea korištena kao punilo. Punila povećanjem mase omogućuju izradu tableta praktične veličine kako za komprimiranje tako i za primjenu. Moraju biti probavljiva, fiziološki i kemijski indiferentna te stabilna.¹



Slika 9. SEM mikrografija čestice uzorka PanExcea

Saharoza, kao najvažniji disaharid, sastoji se od glukoze i fruktoze (slika 10.). Glavna joj je svrha vezivanje jer ima kohezijske osobine koje se iskorištavaju u postupku vlažnog granuliranja. Kako je lako topljiva, pridonosi raspadanju tablete. Prema tome, može se smjestiti u sredstva za vezivanje, dopunjavanje i raspadanje.¹



Slika 10. Struktura saharoze

3. 2. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je na tabletirci TDP-5T, *Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd* koja se nalazi u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo i prikazana je na slici 11. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tablete. Osnovne karakteristike uređaja prikazane su u tablici 1. Za tabletiranje je korišteno 40 g uzorka, okrugla matrica te dubina punjenja od 5 mm.



Slika 11. Tabletirka TDP-5T (Zhejiang wisely machinery co. Ltd, Kina)

Tablica 1. Osnovne karakteristike tabletirke TDP-5T⁴⁰

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

3. 3. Ispitivanje svojstava tableta

Nakon izrade tableta provedena je njihova karakterizacija ispitivanjem njihovih dimenzija, tvrdoće te ujednačenosti mase.

3. 3. 1. Tvrdoća i dimenzije tableta

Ispitivanje tvrdoće i dimenzija tableta provodi se u svrhu dobivanja uvida u ujednačenost svojstava tableta u seriji te kako bi se ispitala otpornost tableta prema drobljenju. Test je proveden na uređaju TBH 30 (*Erweka GmbH, Njemačka*) (slika 12.).



Slika 12. Uređaj za ispitivanje tvrdoće i dimenzija tablete

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

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

3. 3. 2. Ujednačenost mase

Ispitivanje ujednačenosti mase provedeno je vaganjem 20 nasumično odabranih tableta iz svake serije na analitičkoj vagi. Na temelju dobivenih vrijednosti izračunate su standardne devijacije mase za svaku seriju uzoraka. Cilj je da standardna devijacija mase bude što manja što ukazuje na ujednačenu masu tableta.

3. 3. Obrada rezultata

Plan pokusa proveden je pomoću programskog paketa *Design-Expert*[®] 6 (*Stat-Ease Inc.*) koji je namijenjen planiranju eksperimenata (engl. *design of experiments*). Paket nudi usporedne testove, karakterizaciju, optimiranje i dr.

Kako je opisano u poglavlju 3.1., proveden je faktorski plan pokusa s dvije varijable na dvije razine uz dva ponavljanja. Ulazne varijable su vrijeme miješanja (*A*) i maseni udio magnezijeva stearata (*B*). Kao odziv su odabrane vrijednosti tvrdoće tableta i standardne devijacije mase. Statistička značajnost svih čimbenika je osnovana analizom varijance (ANOVA). Grafički alati pomažu utvrditi utjecaj pojedinog faktora na željene ishode i otkriti abnormalnosti u podacima.

Analiza varijance (ANOVA) je statistička metoda koja se upotrebljava za ispitivanje i modeliranje ovisnosti između odziva i jedne ili više nezavisnih varijabli.

Pri korak ove statističke analize zahtijeva izračunavanje srednjih vrijednosti odziva u slučaju kada su faktori *A* ili *B* na svojim gornjim ili donjim razinama, te ukupne srednje vrijednosti svih odziva.

Srednja vrijednost odziva za faktor na pojedinoj razini može se izračunati prema sljedećem izrazu:

$$\bar{y}_i = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (3.1.)$$

gdje je y_i vrijednost odziva, a n predstavlja broj eksperimenata u slučaju kada je faktor na određenoj razini. Prema izrazu 3.1. mogu se izračunati srednje vrijednosti za A^- , A^+ , B^- , B^+ , A^-B^- , A^-B^+ , A^+B^- i A^+B^+ .

Utjecaj pojedinog faktora na odziv procesa dobije se oduzimanjem ukupne srednje vrijednosti odziva od srednje vrijednosti odziva za pojedini faktor:

$$E = \bar{y}_i - \bar{\bar{y}} \quad (3.2.)$$

Suma kvadrata (SS) za svaki faktor i njihovo međudjelovanje određuje se na temelju izraza:

$$SS = \sum_{i=1}^n n_i (\bar{y}_i - \bar{\bar{y}})^2 \quad (3.3.)$$

gdje je n_i broj eksperimenata donje ili gornje razine pojedinog faktora. Temeljem izraza 3.3. izračunavaju se vrijednosti SS_A , SS_B i SS_{AB} .

Stupnjevi slobode (df) određuju se na temelju broja razina pojedinog faktora. Ukoliko se neki faktor mijenja na p razini tada će njegovi stupnjevi slobode biti $p - 1$.

Srednja vrijednost kvadrata (MS) dobije se na temelju izraza:

$$MS = \frac{SS}{df} \quad (3.4.)$$

Srednja kvadratna pogreška (MSE) određuje se na temelju omjera sume kvadratnih odstupanja (SSE) i stupnjeva slobode pogreške (dfE):

$$MSE = \frac{SSE}{dfE} \quad (3.5.)$$

Srednja kvadratna pogreška (MSE) je mjera varijabilnosti, no MSE udružuje varijabilnosti unutar svake razine. Iako se u literaturi mogu pronaći posebni izrazi za izračun sume kvadratnih odstupanja i stupnjeva slobode, oni se mogu najlakše izračunati oduzimanjem svih ostalih suma kvadrata od ukupne sume kvadrata.

F-vrijednosti za svaki pojedini faktor i model određuju se na temelju izraza:

$$F = \frac{MS}{MSE} \quad (3.6.)$$

Matematička teorija dokazuje da kada postoji točnost određene pretpostavke, F -vrijednosti slijede F razdiobu s dfA (kada je testiran faktor) i dfE stupnjeva slobode.

p -vrijednosti dobivene statističkom analizom daju vjerojatnost pojavljivanja dobivene F -vrijednosti. Dakle, kada je p -vrijednost mala (tj. manja od 0,05 ili 0,1) učinak pojedinog faktora je statistički značajan.

4. REZULTATI

U ovom su poglavlju prikazani rezultati ispitivanja tableta te rezultati plana pokusa i statističke analize varijance (ANOVA). U tablici 2. prikazane su srednje vrijednosti dimenzija tableta, u tablici 3. dane su srednje vrijednosti tvrdoće i mase tableta kao i standardne devijacije mase. Na slici 13. prikazani su uvjeti provedbe eksperimenta i odzivi procesa. U tablici 4. prikazane su vrijednosti utjecaja masenog udjela magnezijeva stearata (*A*) i vremena miješanja (*B*) i na odzive procesa te njihovi doprinosi. Rezultati analize varijance za tvrdoću tableta prikazani su u tablici 5, a za standardnu devijaciju mase u tablici 6. Na slikama 14. i 15. prikazan je odnos eksperimentalnih vrijednosti i onih procijenjenih prema modelu za tvrdoću, odnosno standardnu devijaciju mase.

Tablica 2. Srednje vrijednosti dimenzija tableta

Eksperiment	Promjer, mm		Debljina, mm	
	serija 1	serija 2	serija 1	serija 2
A^-B^-	6,066	6,324	3,077	2,688
A^-B^+	6,067	6,464	3,030	2,628
A^+B^-	6,085	6,175	2,885	2,728
A^+B^+	6,086	6,414	3,049	2,666

Tablica 3. Srednje vrijednosti tvrdoće, mase i standardne devijacije mase

Eksperiment	Tvrdoća, N		Masa, g		St. dev. mase, g	
	serija 1	serija 2	serija 1	serija 2	serija 1	serija 2
A^-B^-	28,5	32,2	0,1065	0,1052	0,00258	0,00262
A^-B^+	24,9	28,8	0,1052	0,1035	0,00339	0,00355
A^+B^-	15,3	17,4	0,0964	0,0953	0,00374	0,00382
A^+B^+	21,7	23,7	0,1077	0,1060	0,00432	0,00441

	Std	Run	Block	Factor 1 A:Udio MgST %	Factor 2 B:Vrijeme miješanja min	Response 1 Tvrdoca tableta N	Response 2 St. dev. mase g
	8	1	Block 1	3.00	3.00	21.7	0.00432
	6	2	Block 1	1.00	3.00	24.9	0.00339
	5	3	Block 1	1.00	3.00	28.8	0.00355
	7	4	Block 1	3.00	3.00	23.7	0.00441
	1	5	Block 1	1.00	1.00	28.5	0.00258
	4	6	Block 1	3.00	1.00	15.3	0.00374
	3	7	Block 1	3.00	1.00	17.4	0.00382
	2	8	Block 1	1.00	1.00	32.2	0.00262

Slika 13. Uvjeti provedbe eksperimenata i vrijednosti odziva

Tablica 4. Utjecaj promatranih faktora i njihovog međudjelovanja

Faktor	Tvrdća		St. dev. mase	
	Ukupni utjecaj	Doprinos, %	Ukupni utjecaj	Doprinos, %
A	-9,075	69,81	0,00104	65,78
B	1,425	1,72	0,00073	32,34
AB	4,925	20,56	-0,00014	1,24

Tablica 5. Rezultati statističke analize za tvrdoću tableta

	Suma kvadrata (SS)	Stupnjevi slobode (df)	Srednja vrijednost kvadrata (MS)	F-vrijednost	p-vrijednosti
Model	217,28	3	72,43	15,53	0,0114
A	164,71	1	164,71	35,32	0,0040
B	4,06	1	4,06	0,87	0,4036
AB	48,51	1	48,51	10,40	0,0321
Ostatak	SSE = 18,66	dfE = 4	MSE = 4,66		
Ukupno	235,94	7			

Tablica 6. Rezultati statističke analize za masu

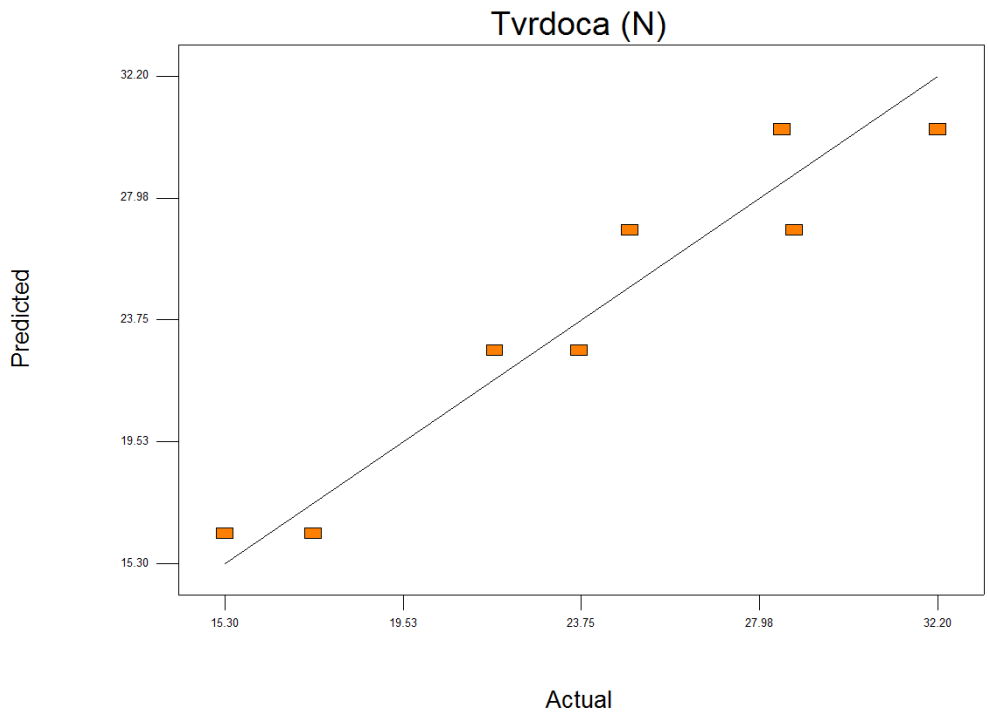
	Suma kvadrata (SS)	Stupnjevi slobode (df)	Srednja vrijednost kvadrata (MS)	F-vrijednost	p-vrijednosti
Model	3,252E-6	3	1,084E-6	207,96	<0,0001
A	2,153E-6	1	2,153E-6	413,01	<0,0001
B	1,059E-6	1	1,059E-6	203,07	0,0001
AB	4,061E-8	1	4,061E-8	7,79	0,0492
Ostatak	SSE = 2,085E-6	dfE = 4	MSE = 5,212E-9		
Ukupno	3,273E-6	7			

Model za procjenu tvrdoće tableta:

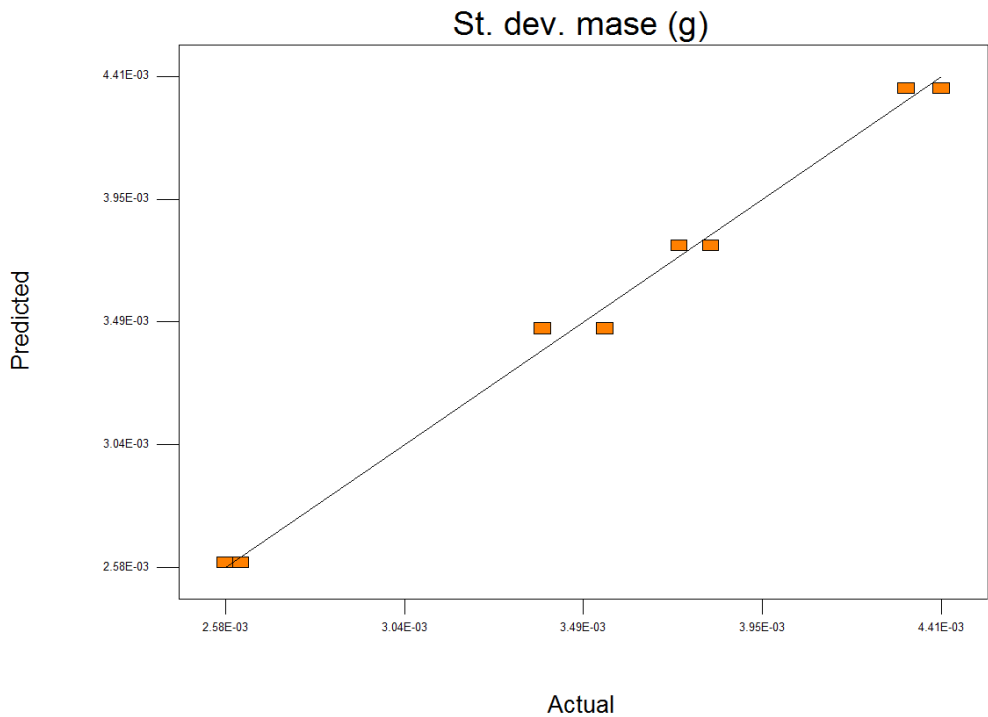
$$\text{Tvrdoća (N)} = 41,56 - 9,46 * A (\%) - 4,21 * B (\text{min}) + 2,46 * A (\%) * B (\text{min}) \quad (4.1.)$$

Model za procjenu standardne devijacije mase:

$$\text{St. dev. mase (g)} = 1,50E-3 + 6,61E-4 * A (\%) + 5,06E-4 * B (\text{min}) - 7,13E-5 * A (\%) * B (\text{min}) \quad (4.2.)$$



Slika 14. Odnos eksperimentalnih vrijednosti i onih procijenjenih prema modelu za tvrdoću



Slika 15. Odnos eksperimentalnih vrijednosti i onih procijenjenih prema modelu za standardnu devijaciju mase

5. RASPRAVA

Tablete su jedan od najčešće primjenjivanih ljekovitih oblika, a prednost tableta u odnosu prema ostalim oralnim pripravcima jest u točnosti doziranja, fizičkoj i mikrobiološkoj stabilnosti i nakon dužeg skladištenja, kemijskoj stabilnosti djelatne tvari i prikladnosti korištenja. Na značajke tableta utječe niz činitelja koji su uvjetovani osobinama djelatnih tvari i pomoćnih tvari te tehnologijom izrade. Ispitivanje značajki provodi se od početka razvitka oblika do finalnog proizvoda namijenjenog tržištu. Standardni parametri kakvoće tableta jesu promjer i debljina, zatim masa, tvrdoća, rastrošljivost i raspadljivost. Posebno je važno ispitivanje ujednačenosti sadržaja i farmaceutska raspoloživost djelatnih tvari iz oblika.

Cilj farmaceutskih istraživanja jest ujednačen sadržaj tableta kako bi im se poboljšala kvaliteta i svojstva te smanjili troškovi proizvodnje. U ovom radu promatran je utjecaj brzine miješanja praškastih pripravaka i njihovih udjela na kvalitetu tableta.

Napravljen je potpuni faktorski plan s dvije varijable na dvije razine, s dva ponavljanja eksperimenata što je rezultiralo s osam eksperimenata. Ulazne varijable su vrijeme miješanja (*A*) i maseni udio magnezijeva stearata (*B*). Kao odziv procesa je odabrana tvrdoća tableta i standardna devijacija mase tableta. Donja vrijednost masenog udjela magnezija stearata iznosila je 1 %, a gornja 3 %, dok je donja vrijednost vremena miješanja bila 1 minuta, a gornja 3 minute.

U tablici 2. prikazane su srednje vrijednosti promjera i debljina, a u tablici 3. srednje vrijednosti tvrdoća, masa i standardnih devijacije masa ispitivanih tableta. Promjer tablete je uvjetovan matricom koja se koristi za tabletiranje, dok su varijacije u debljini tableta uvjetovane isključivo gustoćom granulata te uporabljenim tlakom prilikom tabletiranja. Masa se tableta pri različitim procesnim uvjetima ne razlikuje značajno. Međutim, ono na što treba obratiti pažnju je standardna devijacija mase koja je dobivena kao odstupanje mase 20 uzoraka od srednje vrijednosti mase. Manje vrijednosti standardne devijacije mase tableta rezultirat će ujednačenijim sadržajem djelatne tvari u tableti čime je osigurana i točnost doziranja lijeka. U tablici 3. može se zamijetiti da je najmanja standardna devijacija postignuta kada su obje varijable (vrijeme miješanja i udio magnezijeva stearata) na donjoj razini. Ekvivalentno tome, najveća tvrdoća tableta upravo proizlazi iz te kombinacije faktora. Tvrdoća tableta važna je zbog otpornosti tableta na abraziju, a kontrolira i brzinu otpuštanja djelatne tvari. Na slici 13. prikazan je isječak iz programa *Design-Expert 6* u koji su upisane vrijednosti faktora i odzivi procesa pri pojedinim kombinacijama procesnih uvjeta.

U faktorskom planiranju proučava se utjecaj promjene razina različitih faktora na proces. Prednosti faktorskih planova su u tome što omogućuju utvrđivanje zakonitosti fenomena u cijelom eksperimentalnom području ispitivanjem faktora na $p = 1, 2, \dots, m$ razina, simultano ispitivanje neograničenog broja faktora te određivanje veličine interakcije faktora.

Nakon provedbe statističke analize, rezultati su sumirani i prikazani u tablicama 4. i 5. U tablici 4. prikazan je utjecaj pojedinih faktora (A i B) na odziv procesa te njihov doprinos. Rezultati pokazuju značajan doprinos ($> 60\%$) faktora A (vrijeme miješanja) na tvrdoću i standardnu devijaciju mase. Faktor B (udio magnezijeva stearata) malo doprinosi promjeni tvrdoće tableta ($1,72\%$), a značajniji je u promjeni standardne devijacije mase ($32,34\%$). Međudjelovanje faktora više doprinosi tvrdoći tableta ($20,56\%$) nego standardnoj devijaciji mase ($1,24\%$). Preostali doprinos se pripisuje eksperimentalnoj pogrešci pa je vidljivo da ona iznosi $7,91\%$ za tvrdoću, a samo $0,64\%$ za standardnu devijaciju mase.

Rezultati analize varijance za tvrdoću tableta prikazani su u tablici 5., a za standardne devijacije masa u tablici 6. Prikazane su vrijednosti sume kvadrata (SS), stupnjevi slobode (df), srednje vrijednosti kvadrata (MS), F -vrijednosti i p -vrijednosti na temelju kojih se donosi ocjena o statističkom značaju dobivenog modela za tvrdoću i standardnu devijaciju mase (jedn. 4.1. i 4.2.).

F -vrijednost modela za procjenu tvrdoće iznosi $15,53$. Vjerojatnost pojavljivanja takve vrijednosti je $1,14\%$, odnosno p -vrijednost iznosi $0,0114$ što ukazuje na statistički značaj dobivenog modela.

F -vrijednosti modela za procjenu standardne devijacije mase iznosi $207,96$. Vjerojatnost pojavljivanja takve vrijednosti je zaista malena, odnosno p -vrijednost je manja od $0,0001$ što također ukazuje na statistički značajan ovog modela.

Kada je p -vrijednost mala ($< 0,05$) učinak pojedinog faktora je statistički značajan. Rezultati pokazuju da je u modelu za tvrdoću tableta značajan faktor A i međudjelovanje faktora AB , dok je u modelu za procjenu standardne devijacije mase statistički značajan doprinos svih faktora i njihovog međudjelovanja.

Na slikama 14. i 15. prikazana je usporedba eksperimentalnih vrijednosti i onih procijenjenih prema modelu za tvrdoću, odnosno standardnu devijaciju mase. Pravac nagiba vrijednosti jedan, prikazuje rezultate dobivene modelom dok su prikazane točke eksperimentalne vrijednosti. Može se zaključiti da postoji relativno dobro slaganje eksperimentalnih vrijednosti i onih dobivenih modelom.

Provedena ispitivanja ukazala su na korisnost upotrebe plana pokusa, pogotovo kada se povećava broj faktora i broj njihovih razina. Predviđanje tvrdoće i odstupanja mase značajno je za

farmaceutsku industriju pa navedeni modeli predstavljaju svojevrsan doprinos tome. Daljnja istraživanja trebala bi uključiti i druge parametre u procesu miješanja te mijenjati varijable na više razina. Veliku pažnju treba posvetiti i ponovljivosti rezultata. Nužno je svesti na minimum eksperimentalnu pogrešku tijekom samog procesa i karakterizacije dobivenog uzorka. Pažljivim vođenjem procesa i uključivanjem više parametara, analiza varijance rezultirat će dobrim modelom.

6. ZAKLJUČAK

U ovom radu primijenjen je faktorski plan pokusa s dvije varijable na dvije razine. Ulazne varijable su vrijeme miješanja (*A*) i maseni udio magnezijeva stearata (*B*). Kao odziv su odabrane vrijednosti tvrdoće tableta i standardne devijacije mase.

Statistička značajnost svih čimbenika potvrđena je analizom varijance (ANOVA). Rezultati statističke analize varijance pokazuju značajan doprinos faktora *A* (vrijeme miješanja) na tvrdoću i standardnu devijaciju mase.

Faktor *B* (udio magnezijeva stearata) malo doprinosi promjeni tvrdoće tableta, a značajniji je u promjeni standardne devijacije mase. Međudjelovanje faktora više doprinosi tvrdoći tableta nego standardnoj devijaciji mase.

Doprinos eksperimentalne pogrešci u modelu za tvrdoću tableta iznosi 7,91 %, a samo 0,64 % u modelu za standardnu devijaciju mase.

Dobiveni modeli za procjenu tvrdoće tableta i standardne devijacije mase statistički su značajni i mogu se koristiti za procjenu ovih parametara kvalitete.

7. POPIS SIMBOLA

S - broj pokusa [-]

p - broj razina faktora [-]

k - broj faktora [-]

8. LITERATURA

1. Senjković R., *Osnove oblikovanja lijekova*, Školska knjiga, Zagreb, 147-174, 2003.
2. <http://webhosting-0.core.pbf.hr/content/download/18502/74310/version/1/file/Granuliranje.pdf> (pristup 3. kolovoza 2016.)
3. Bauman, I., *Tehnologija prahova*, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb, 2011.
4. Ukrainczyk M., *Planiranje pokusa u industriji*, Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam, 96-105, 2010.
5. Montgomery, D. C., *Design and Analysis of Experiments*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.
6. Topalušić M., *Šest sigma metodologija i planiranje pokusa*, Diplomski rad, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zagreb, 2014.
7. Pfaff S., Salopek B., *Primjena planiranja eksperimenata u oplemenjivanju mineralnih sirovina*, Rudarsko-geološki-naftni fakultet, Zagreb, 97-106, 2004.
8. Siveri, J., Optimiranje procesa proizvodnje enzima EVOP metodom, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2006.
9. Yüksel N., Türkmen B., Aslihan H. Kurdoğlu, Başaran B., Erkin J., Baykara T., *Fabad J. Pharm. Sci.*, 32, 173-183, 2007.
10. Mîinea L. A., Mehta R., Kallam M., Farina J. A., Deorkar R., *J.T.Baker® PanExcea™ MHC300G - New Engineered Performance Excipient for Solid Dosage Formulation*, Performance Profile, 2012.
11. V. Grdinić, *Farmaceutski oblici: Opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće*, Hrvatska ljekarnička komora, Zagreb, 2012.

Životopis

Rođena sam 15. svibnja 1994. u Rijeci. Odrasla sam u Senju gdje sam pohađala Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića te sam nakon toga upisala Opću gimnaziju u Srednjoj školi Pavla Rittera Vitezovića. Maturirala sam 2013. godine te iste godine upisujem Fakultet kemijskog inženjerstva Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu odradila sam u Vodovodu Hrvatsko Primorje d.o.o. Senj koja je obuhvatila upoznavanje s procesom prerade vode za ljudsku potrošnju, uzorkovanje vode prije i poslije obrade, analizu vode u internom laboratoriju Vodovoda te upoznavanje sa SCADA sustavom.

Završila sam preddiplomski studij Kemija i inženjerstvo materijala 2016. godine obranom završnog rada pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Matijašić s temom „Faktorski plan pokusa i analiza varijance pri miješanju prašaka“ te iste godine upisujem diplomski studij na istom fakultetu.