



Gimnazija Franca Miklošiča Ljutomer

VREDNOTENJE ALTERNATIV LAKTOZI KOT POMOŽNI SNOVI V ZDRAVILIH ZA ZMANJŠANJE VPLIVA NA BOLNIKE Z LAKTOZNO INTOLERANCO

Raziskovalna naloga na področju **farmacije**

Avtorja: Lúcia Halász in David Svetec

Mentor: *Mateja Godec, prof. kem.*

Somentorja: *Iztok Dovnik, mag. farm., asist. Blaž Grilc, mag. ind. farm.*

Ljutomer, 2023/2024

ZAHVALA

Zahvaljujema se mentorici Mateji Godec, prof. kem., za koristne napotke pri izdelavi raziskovalne naloge in predanost pri mentorstvu ter za navdihujoč zgled v najinih srednješolskih letih.

Zahvaljujema se tudi somentorju Iztoku Dovniku, mag. farm., ki nama je omogočil izvedbo eksperimentalnega dela naloge ter nama podal konstruktivne povratne informacije, ki so prispevale k njenemu uspešnemu dokončanju.

Prav tako se zahvaljujema Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, ki nama je za raziskovalne namene omogočila uporabo laboratorijev, ter asist. Blažu Grilcu, mag. farm., in izr. prof. dr. Iliji Germanu Iliču, mag. farm., za usmerjanje v laboratorijih in dodatno pomoč ter razlage med izvajanjem eksperimentalnega dela.

Zahvaljujema se tudi mag. Sašu Pergarju, prof., ki je nalogo lektoriral, ter staršem in prijateljem, ki so naju spodbujali pri delu in najino anketo posredovali veliko ljudem.

IZJAVA

Izjavljama, da sva raziskovalno nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom Mateje Godec, prof. kem., ter somentorstvom Iztoka Dovnika, mag. farm., in asist. Blaža Grilca, mag. farm.

Lúcia Halász in David Svetec

KAZALO

SEZNAM SLIK	5
SEZNAM TABEL	6
POVZETEK	7
ABSTRACT	8
1. UVOD	9
2. TEORETIČNI DEL	11
2.1 Osnovni podatki o laktozi	11
2.2 Encim laktaza	11
2.3 Laktozna intoleranca	12
2.4 Uporaba laktoze	13
2.5. Tablete in tabletiranje	13
2.6 Pomožne snovi	14
2.7 Tipi pomožnih snovi	15
2.8 Laktoza kot pomožna snov	16
2.9 Pogosto uporabljene pomožne snovi	16
2.9.1 Mikrokristalna celuloza	16
2.9.2 Saharoza	17
2.9.3 Škrob	17
2.9.4 Ac-Di-Sol®	18
2.10 Izbira laktozi podobnih pomožnih snovi	18
2.10.1 Sladila	18
2.10.1.1 Izomalt	18
2.10.1.2 Ksilitol	19
2.10.1.3 Manitol	19
2.10.1.4 Sorbitol	20
2.11 Modelne učinkovine	20
2.11.1 Kollidon® VA 64	20
3. METODE DE LA	21

3.1 Iskanje zdravil z vsebnostjo laktoze	21
3.2 Anketa	21
3.3 Eksperimentalne metode	21
3.3.1 Pripomočki	21
3.3.2 Priprava zmesi	22
3.3.3 Izdelava tablet	24
3.4 Analize zmesi	25
3.4.1 Pretočne lastnosti	25
3.4.1.1 Pretočni čas	25
3.4.1.2 Nasipni kot	26
3.4.1.3 Carrov indeks ter Hausnerjevo razmerje	27
3.5 Analiza tablet	29
3.5.1 Masa tablet	29
3.5.2 Določanje krušljivosti tablet	29
3.5.3 Čas razpadnosti tablet	30
3.5.3 Merjenje debeline tablet	31
3.5.4 Ugotavljanje trdnosti tablet	32
5. <i>REZULTATI</i>	33
5.1 Podatki tabele	33
5.2 Rezultati ankete	33
5.3. Rezultati eksperimentalnega dela	39
5.3.1 Pretočni čas	39
5.3.2 Nasipni kot	39
5.3.3 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	40
5.3.4 Izdelane tablete	40
5.3.5 Krušljivost tablet	41
5.3.6 Hitrost razpadnosti tablet	42
5.3.7 Trdnost tablet	43
5. <i>SKLEPI</i>	46
6. <i>VIRI IN LITERATURA</i>	49
7 <i>PRILOGE</i>	53

SEZNAM SLIK

SLIKA 1: OSNOVNI PODATKI O LAKTOZI	11
SLIKA 2: KEMIČNA PRETVORBA, KI JO KATALIZIRA LAKTOZA.....	11
SLIKA 3: PRIMERJAVA POTEKA RAZGRADNJE LAKTOZE V ČREVESJIH DVEH OSEB	12
SLIKA 4: ILUSTRACIJA.....	14
SLIKA 5: STRUKTURNA FORMULA MIKROKRISTALNE CELULOZE	17
SLIKA 6: STRUKTURNA FORMULA SAHAROZE	17
SLIKA 7: STRUKTURNA FORMULA ŠKROBA	17
SLIKA 8: STRUKTURNA FORMULA AC-DI-SOL [®] -A.....	18
SLIKA 9: STRUKTURNA FORMULA IZOMALTA	19
SLIKA 10: STRUKTURNA FORMULA KSILITOLA.....	19
SLIKA 11: STRUKTURNA FORMULA MANITOLA.....	19
SLIKA 12: STRUKTURNA FORMULA SORBITOLA.....	20
SLIKA 13: OSNOVNI PODATKI KOLLIDONA [®] VA 64	20
SLIKA 14: AVTOMATSKI MEŠALNIK INVERSINA IN NAMEŠČANJE ENE OD ZMESI VANJ	23
SLIKA 15: PROCES TABLETIRANJA.....	24
SLIKA 16: TABLETIRKA NA UDAREC	25
SLIKA 17: DIMENZIJE LIJA V MILIMETRIH PO EVROPSKI FARMAKOPEJI	26
SLIKA 18: VIŠINA (H), POLMER (R) IN KOT (α) NASIPANEGA PRAHU	26
SLIKA 19: NAPRAVA ZA DOLOČEVANJE ZBITEGA VOLUMNA VANKEL	27
SLIKA 20: NAPRAVA ZA DOLOČANJE KRUŠLJIVOSTI TABLET	29
SLIKA 21: NAPRAVA ZA UGOTAVLJANJE RAZPADNOSTI ERWEKA	30
SLIKA 22: PODROBNEJŠI IZGLED KOŠARIC S CEVMI IN DISKI	31
SLIKA 23: MERJENJE DEBELINE TABLET.....	31
SLIKA 24: NAPRAVA ZA UGOTAVLJANJE TRDNOSTI KREAMER	32

SEZNAM TABEL

TABELA 1: NAJPOGOSTEJŠE SKUPINE POMOŽNIH SNOVI	16
TABELA 2: KOLIČINE SESTAVIN ZMESI	23
TABELA 3: RAZREDI PRETOČNIH LASTNOSTI, DOLOČENI NA PODLAGI IZMERJENEGA NASIPNEGA KOTA	27
TABELA 4: PRETOČNE LASTNOSTI GLEDE NA VREDNOSTI CARROVEGA INDEKSA IN HAUSNERJEVEGA RAZMERJA	29
TABELA 5: VSEBNOST LAKTOZE V ZDRAVILIH IN PREHRANSKIH DOPOLNILIH	33
TABELA 6: STOPNJE IZOBRAZBE ANKETIRANCEV	35
TABELA 7: PRETOČNI ČASI ZMESI	39
TABELA 8: NASIPNI KOTI ZMESI	39
TABELA 9: CARROV INDEKS IN HAUSNERJEVO RAZMERJE ZMESI	40
TABELA 10: LEGA PEČATOV, SILA TABLETIRANJA IN POVPREČNA MASA TABLET	41
TABELA 11: KRUŠLJIVOSTI TABLET	42
TABELA 12: ČASI RAZPADNOSTI TABLET	42
TABELA 13: DEBELINA, PREMER IN TRDOTA TABLET Z LAKTOZO	43
TABELA 14: DEBELINA, PREMER IN TRDOTA TABLET Z IZOMALTOM	43
TABELA 15: DEBELINA, PREMER IN TRDOTA TABLET S KSILITOLOM	44
TABELA 16: DEBELINA, PREMER IN TRDOTA TABLET Z MANITOLOM	44
TABELA 17: DEBELINA, PREMER IN TRDOTA TABLET S SORBITOLOM	44
TABELA 18: DEBELINA, PREMER IN TRDOTA TABLET S SORBITOLOM IN RAZGRAJEVALOM	45

POVZETEK

V farmacevtski industriji laktozo uporabljamo kot pomožno snov, ki prispeva k stabilnosti in obliki zdravil. Laktoza, znana tudi kot mlečni sladkor, je naravno prisotna v mleku in mlečnih izdelkih. Za njeno razgradnjo je potreben encim laktaza, ki ga naš organizem uporablja za prebavo laktoze. Pomanjkanje tega encima lahko privede do laktozne intolerance, ki se kaže v simptomih, kot so napenjanje, vetrovi, bolečine v trebuhu in driska. Za začetek raziskave sva zbrala čim več zdravil, ki so na trgu v Sloveniji in vsebujejo laktozo kot pomožno snov, da bi ugotovila, v katerih terapevtskih skupinah zdravil je prisotnost laktoze najpogostejša. Nato sva samostojno oblikovala in izvedla anonimno spletno anketo. Želela sva preveriti, ali so osebe z laktozno intoleranco seznanjene s prisotnostjo laktoze v zdravilih, ki jih predpišejo zdravniki, ali jim glede uporabe svetujejo farmacevti in ali ob zaužitju takšnih zdravil doživljajo kakršnekoli neželene simptome laktozne intolerance. V nadaljevanju sva zaradi potencialnih stranskih učinkov, ki jih lahko povzroča laktoza, želela poiskati najboljšo alternativo laktozi v zdravilih. Najprej sva preučevala pretočne lastnosti zmesi, v katerih sva laktozo zamenjala s ksilitolom, manitolom, sorbitolom in izomaltom. Za oceno pretočnih lastnosti sva posameznim pripravljenim placebo zmesem sladkorjev določila nasipni kot, pretočni čas in izračunala Hausnerjevo razmerje ter Carrov indeks. Iz posamezne pripravljene zmesi sva izdelala 400-miligramske tablete ter na njih preverila še hitrost razpadanja, krušljivost in trdnost. Na podlagi rezultatov ugotavljava, da je najoptimalnejša alternativa laktozi sorbitol (primerljiv razpadni čas ob dodatku razgrajevala).

Ključne besede: laktoza, laktozna intoleranca, zdravilo, pomožna snov, izomalt, ksilitol, manitol, sorbitol

ABSTRACT

In the pharmaceutical industry, lactose is used as an excipient, contributing to the stability and shape of medications. Lactose, also known as milk sugar, occurs naturally in milk and dairy products. The enzyme lactase is required for its breakdown, which our bodies use for lactose digestion. Deficiency in this enzyme can lead to lactose intolerance, characterized by symptoms such as bloating, flatulence, abdominal pain, and diarrhea. To initiate our research, we collected as many medications containing lactose as an excipient available in the Slovenian market. Our goal was to determine in which therapeutic groups lactose presence is most common. Subsequently, we independently designed and conducted an anonymous online survey. We aimed to assess whether individuals with lactose intolerance are aware of lactose presence in medications prescribed by doctors or advised by pharmacists. Additionally, we investigated whether they experience any adverse symptoms related to lactose intolerance upon consuming such medications. Continuing our study, we sought the best alternative to lactose in medications due to potential side effects associated with lactose. Initially, we examined the flow properties of placebo mixtures, where we replaced lactose with xylitol, mannitol, sorbitol, and isomalt. To evaluate flow properties, we determined the angle of repose, flow time, and calculated the Hausner ratio and Carr index for each prepared placebo mixture. From these mixtures, we formulated 400 mg tablets and assessed their disintegration rate, friability, and hardness. Based on the results, we found that sorbitol is the most optimal alternative to lactose (with comparable disintegration time when combined with a disintegrant).

Key words: lactose, lactose intolerance, medicine, excipient, isomalt, xylitol, mannitol, sorbitol

1. UVOD

Za izdelavo raziskovalne naloge na področju farmacije sva se odločila, ker naju zelo zanima naravoslovje, razmišljava pa tudi o študiju farmacije oziroma medicine. Raziskovanja zgradbe tablet sva se lotila, potem ko sva se ob mnogih naravoslovnih vprašanjih, ki so naju zanimala, iz povsem osebnih razlogov začela ukvarjati s prisotnostjo laktoze kot pomožne snovi v zdravilih za humano medicino, in njenem vplivu na ljudi z laktozno intoleranco.

Z raziskavo si prizadevava pridobiti globlji vpogled v fizikalno-kemijske lastnosti zdravila ter prispevati k napredku na področju optimizacije strukture zdravil z namenom izboljšanja njihove terapevtske učinkovitosti in varnosti z vidika zmanjšanja možnosti neželenih stranskih učinkov, še posebej tistih, povezanih z laktozo. Upava, da bodo rezultati najine raziskave imeli vpliv na farmacevtsko industrijo ter prispevali k razvoju kakovostnih, varnih in učinkovitih farmacevtskih izdelkov.

Raziskovalne naloge se bova lotila z raziskavo sestave tablet. Podatke bova poiskala v bazi podatkov zbranih tablet, ki spadajo med zdravila farmacevtske oblike za peroralno uporabo, in so na voljo v slovenskih lekarnah. Upoštevala bova zgradbo zdravil iz raznih terapevtskih skupin, na primer protibolečinska zdravila, zdravila za srčno-žilne bolezni, protivnetna zdravila in zdravila za bolezni centralnega živčnega sistema, v katerih je kot pomožna snov prisotna laktoza. V Sloveniji ima laktozno intoleranco 30 % ljudi, zato se bova osredotočila na preverjanje količine laktoze kot pomožne snovi v zdravilih. Pogoste pomožne snovi so laktoza, saharoza, mikroceluloza, škrob itn. Obiskala bova fakulteto za Farmacijo Univerze v Ljubljani in tam bova na podlagi dela v laboratoriju poskusila najti najoptimalnejše nadomestilo za laktozo.

S pomočjo ankete bova ugotovila, ali se pacienti z laktozno intoleranco sploh zavedajo prisotnosti laktoze v zdravilih in ali jih farmacevti ali zdravniki obveščajo o njeni vsebnosti v zdravilu in njenem potencialnem vplivu na zdravje. Pozanimala se bova tudi o tem, ali takim pacientom zdravniki predpišejo zdravila brez laktoze.

Cilj naloge je najti laktozi podobne snovi, ki bi nadomestile njeno funkcijo pomožne snovi v zdravilih. Zastavila sva si spodnje hipoteze.

- 1. Na farmacevtskem trgu v Sloveniji je laktoza kot pomožna snov prisotna v veliko zdravilih.**

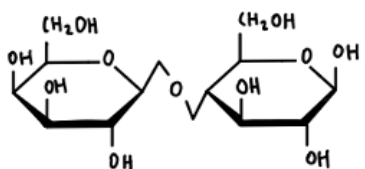
- 2. Ljudje z laktozno intoleranco so o prisotnosti laktoze v zdravilih s strani farmacevtov ali zdravnikov preslabo obveščeni.**
- 3. Pretočne lastnosti zmesi drugih uporabljenih sladil so primerljive ali boljše od zmesi z laktozo.**
- 4. Razpadnost izdelanih tablet iz zmesi drugih uporabljenih sladil je primerljiva s tabletami z laktozo.**

2. TEORETIČNI DEL

2.1 Osnovni podatki o laktozi

Laktoza je mlečni sladkor, disaharid, ki spada med ogljikove hidrate in je sestavljen iz dveh enostavnih sladkorjev: glukoze ter galaktoze. Nahaja se v mleku in mlečnih izdelkih, kot so sir, jogurt, smetana, maslo in sladoled ter v nekaterih drugih živilih, kot so kruh, testenine in piškoti. [1]

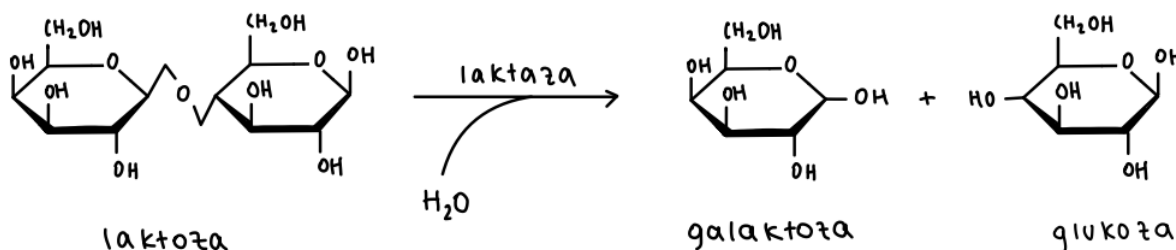
Materino mleko vsebuje od 5 do 8 % laktoze. Predstavlja enega najpomembnejših virov energije za novorojenčke, medtem ko pri odraslih nima posebne prehranske vrednosti. Ko se otrok razvija in raste, laktoza igra ključno vlogo pri njegovem splošnem zdravju. Mlečni izdelki vsebujejo koristna mikrohranila, kot so kalcij ter vitamina B2 in B12 [2]. Strukturna formula laktoze je prikazana na Sliki 1. [1]



Slika 1: Osnovni podatki o laktozi

2.2 Encim laktaza

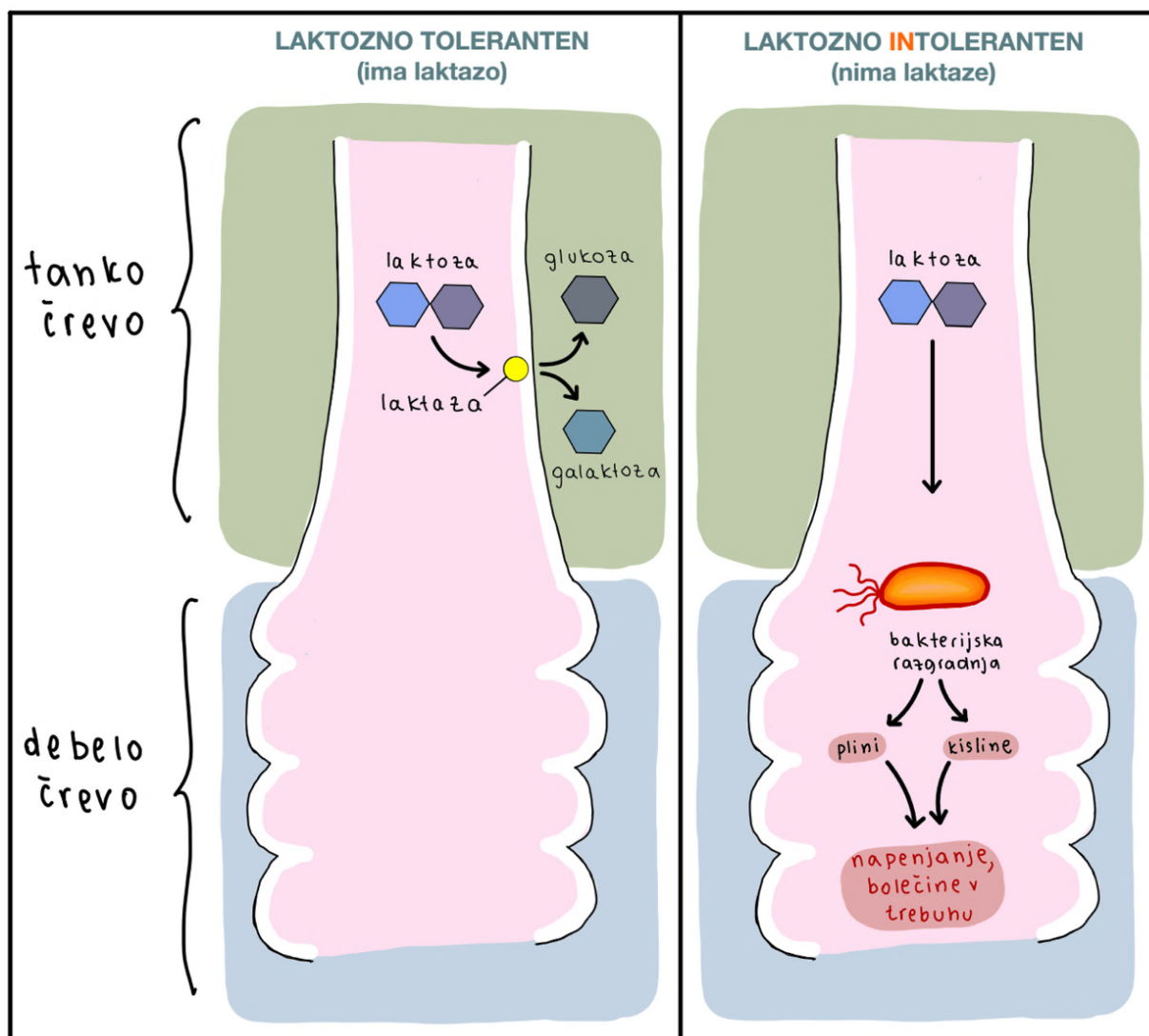
Za razgradnjo laktoze je v telesu potreben encim laktaza, ki ga izloča tanko črevo. Encim v tankem črevesju laktozo s pomočjo vode razcepi na monosaharida, ki se nato vsrkata v kri. Kemična pretvorba, ki jo katalizira laktaza, je prikazana na Sliki 2. [31]



Slika 2: Kemična pretvorba, ki jo katalizira laktoza

2.3 Laktozna intoleranca

Laktozna intoleranca je motnja, pri kateri telo odraslega človeka ne proizvaja zadostnih količin encima laktaze, ki bi moral razgraditi laktozo. Neprebavljena laktoza zato nase veže precej vode in potuje naprej, do debelega črevesja, v katerem se začne bakterijska razgradnja [3]. Bakterije črevesne mikroflore del laktoze sicer razgradijo, a pri tem nastajajo večje količine plinov, kot so ogljikov dioksid (CO_2), vodik, vodikov sulfid (H_2S) in metan (CH_4) ter kratkoverižne maščobne kisline [10]. Rezultat tega procesa so napihnjenost, vetrovi, plini, driska, pretakanje in bolečine v trebuhu, redko pa tudi bruhanje [3]. Primerjava poteka razgradnje/nerazgradnje laktoze v črevesju dveh oseb (ena ima laktozno intoleranco) je prikazana na Sliki 3. [7]



Slika 3: Primerjava poteka razgradnje laktoze v črevesjih dveh oseb

Laktozna intoleranca je pri dojenčkih izjemno redka, ker je laktaza aktivna pri vseh novorojenčkih in majhnih otrocih. Ker naši daljni predniki v odrasli dobi niso pili mleka, je sposobnost razgradnje laktoze po dojenju upadel in privedel do nezmožnosti razgradnje laktoze. Šele ko so živalsko mleko začele uživati tudi odrasle osebe, se je aktivnost laktaze pri ljudeh ohranila tudi v odrasli dobi. Največ ljudi z laktozno intoleranco je zato še danes v krajih, v katerih mleko ne predstavlja pomembnega dela prehrane [2,4,5]. V Sloveniji delež laktozno intolerantnih znaša približno do 30 % prebivalcev.

Laktozne intolerance ne smemo zamenjevati z alergijo na mleko. Intoleranca namreč pomeni poslabšano presnovo ali prebavo določene snovi – v tem primeru laktoze. Alergija na mleko pa pomeni, da ne prenašamo beljakovin v mleku, kar lahko privede do hujših posledic [3].

Osebe z laktozno intoleranco seveda ne smejo uživati izdelkov, ki vsebujejo laktozo. Hranilne vrednosti, ki bi jih pridobili iz mlečnih izdelkov, nadomestijo z alternativami.

Nekateri ljudje lahko kljub temu prebavnemu problemu uživajo mlečne izdelke. To je deloma odvisno od količine zaužite laktoze ter od vrst bakterij v debelem črevesju. Te proizvajajo različne kisline, ki ljudem različno močno dražijo črevesno sluznico [6].

2.4 Uporaba laktoze

Laktozo uporabljajo v različnih vrstah industrije in izdelkih, saj ima pomembno vlogo kot dodatek ali sestavina. Uporablja se predvsem v procesu izdelovanja mlečnih izdelkov, kot so jogurt, kislá smetana, skuta, sir in maslo. Uporablja se tudi v slaščičarstvu, ker je dober stabilizator arome in barvil, in med varjenjem piva, ker se laktoza ne fermentira in tako nastanejo t. i. mlečna piva. Pojavlja se tudi kot sestavina kozmetičnih izdelkov, kot so pudri, kreme ali maskare [1].

Zelo pogosta je uporaba tudi v farmacevtski industriji. Tam jo uporabljajo kot pomožno snov pri proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik, kot so npr. tablete in kapsule [1].

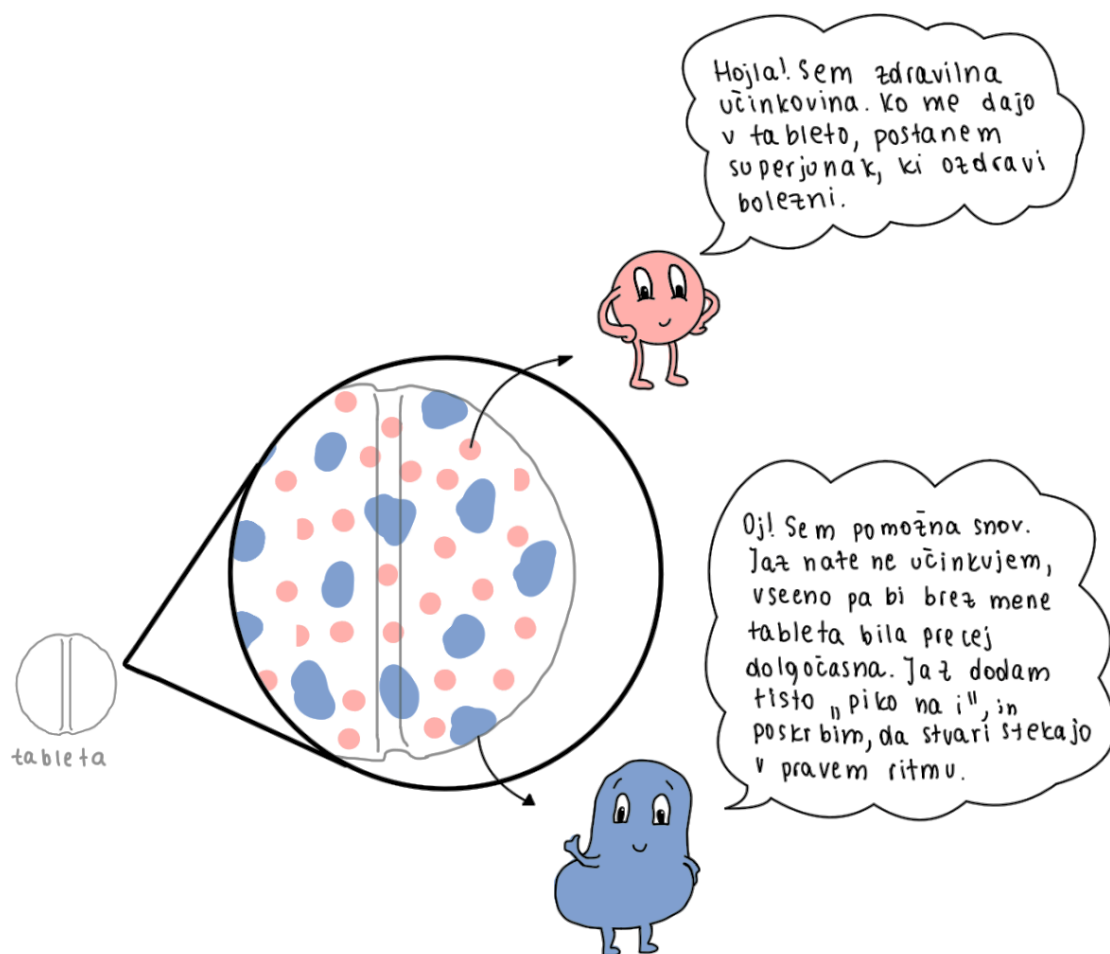
2.5. Tablete in tabletiranje

Tablete so trdne farmacevtske oblike, ki vsebujejo odmerek ene ali več zdravilnih učinkovin s pomožnimi snovmi. So najpogostejša farmacevtska oblika, ker imajo v primerjavi z ostalimi farmacevtskimi oblikami več prednosti. Ponujajo uporabniku prijazno dostavo, njihova izdelava pa omogoča natančno odmerjanje zdravilne učinkovine. Izdelamo jih tako,

da zmes zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi stisnemo. Tablete so lahko opremljene tudi z razdelilno zarezo in različnimi simboli. Razdelilne zareze so namenjene olajšanemu lomljenju tablet na nadzorovan način. Uspešen proces tabletiranja temelji na poznavanju osnovnih fizikalno-kemijskih lastnosti prahov, ki so ključnega pomena pri procesu stiskanja. [8]

2.6 Pomožne snovi

Pomožna snov je vsaka sestavina v zdravilu, ki ni zdravilna učinkovina. Medtem ko je zdravilna učinkovina nosilka farmakokinetičnih lastnosti, je pomožna snov nosilka fizikalno-kemijskih lastnosti končnega zdravilnega pripravka in ne prispeva k terapevtskemu učinku. Vpliva le k boljše prenašanje zdravila v telo, njegovo kakovost in stabilnost. Pomožne snovi so varne, pogosto na razpolago, ekonomične, biološko stabilne, ne reagirajo z zdravilnimi učinkovinami in večini pacientov ne povzročajo nikakršnih težav. Izjema so ljudje z določenimi intolerancami (npr. laktozna intoleranca) [9]. Razlike med zdravilno učinkovino in pomožno snovjo ter njune naloge so na poenostavljen način prikazane na spodnji ilustraciji na *Sliki 4*.



Slika 4: Ilustracija

2.7 Tipi pomožnih snovi

Pomožne snovi se razlikujejo glede na funkcijo v tabletah. V *Tabeli 1* je po abecednem vrstnem redu naštetih le nekaj najpogostejših skupin, v krepkem tisku pa so zapisana polnila, katerih nalogo pogosto opravlja laktoza. [9]

POMOŽNA SNOV	NAMEN UPORABE
Adjuvanti	Sami nimajo farmakokinetičnega učinka, v kombinaciji z zdravilnimi učinkovinami pa lahko spremenijo ali povečajo njihovo farmakološko delovanje.
Antioksidanti	Tableto ščitijo pred oksidativnim kvarjenjem in s tem podaljšajo njeno obstojnost.
Barvila	Izboljšajo organoleptične lastnosti, obarvajo farmacevtske izdelke in jih ščitijo pred svetlobo ter so topna.
Emulgatorji	Z znižanjem medfazne napetosti ustvarijo homogene zmesi snovi, ki se med seboj ne mešajo.
Konzervansi	Zdravila ščitijo pred kvarjenjem.
Ojačevala arome	Ojačajo obstoječi okus ali vonj zdravila z namenom povečanja sprejemljivosti zdravila pri pediatričnih pacientih, lahko pa tudi prekrivajo neprijeten okus ali vonj zdravilne učinkovine ali drugih pomožnih snovi.
Pigmenti	Uporabljajo se za obarvanje in zaščito. So praškasti delci anorganskih snovi in so navadno netopni.
Plastifikatorji	Zmanjšajo trdoto in krhkost polimernih snovi.
Polnila	Dopolnijo maso pri majhnih količinah zdravilne učinkovine oziroma povečajo maso končnega zdravila, npr. laktoza.
Sladila	Izboljšajo okus zdravila.
Snovi za uravnavanje pH	Zagotovijo ustrezen pH, ki je potreben za stabilnost zdravilne učinkovine in optimalno topnost.
Sredstva za glaziranje	Zdravilu dajejo lesk ali tvorijo zaščitno oblogo na zunanji strani.
Stabilizatorji	Vzdržujejo ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti zdravila, lahko pa tudi ohranjajo ali ojačajo obstoječo barvo.
Stabilizatorji emulzij	Olajšajo nastanek ali omogočajo fizikalno stabilnost emulzij.
Veziva	Omogočajo povezovanje praškastih delcev, s čimer omogočajo trdnost mehanskih oblik.

Vlažila	Sposobna so vezati vodo in s tem ohranjajo ustrezno stopnjo vlažnosti zdravila.
Zgoščevala	Dodana so tekočini za povečanje viskoznosti.

Tabela 1: Najpogostejše skupine pomožnih snovi

2.8 Laktoza kot pomožna snov

Laktoza se najpogosteje uporablja kot polnilo, katerega namen je dopolnitev mase pri majhnih količinah zdravilne učinkovine oziroma povečanje mase končnega zdravila in njegove praktične uporabe. Dodaja se tudi kot sladilo v zdravilih za otroke, ker jim daje sladek okus. [9,10]

2.9 Pogosto uporabljene pomožne snovi

Najpogosteje imajo vlogo pomožne snovi laktoza, mikrokristalna celuloza, saharoza in škrob. Poznavanje njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti je ključna za razumevanje vzroka za tako pogosto uporabo prav teh, ne pa katerih drugih snovi pri formulaciji tablet.

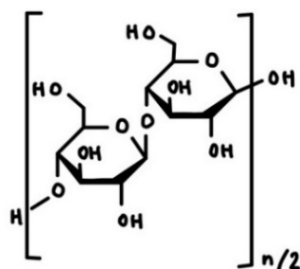
Med pogosto uporabljene pomožne snovi sva dodala še Ac-Di-Sol[®], ki je bil del najine raziskave.

2.9.1 Mikrokristalna celuloza

Mikrokristalna celuloza (MCC) je bel prah, ki se uporablja v prehrambni industriji kot dodatek živilom in v farmacevtski industriji kot pomožna snov (običajno kot vezivo, polnilo). Je naravnega izvora. [11]

Je ena najpogosteje uporabljenih pomožnih snovi. Je netopna v večini polarnih topil, kar zagotavlja, da tableta ohrani svojo strukturo in stabilnost. Ima torej visoko hidrofilnost, vlago pa lahko tudi absorbira in s tem omogoča učinkovito oblikovanje tablete ter preprečuje njeno razpadanje. [12,13]

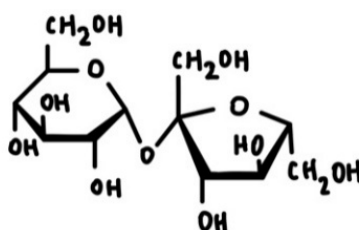
Strukturna formula mikrokristalne celuloze je prikazana na *Sliki 5*. [13]



Slika 5: Strukturna formula mikrokristalne celuloze

2.9.2 Saharoza

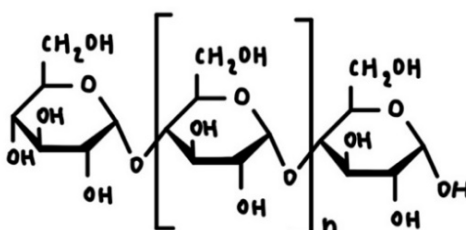
Saharoza je disaharid, v katerem sta povezani glukoza in fruktoza z glikozidno vezjo. Uporablja se kot običajen jedilni sladkor, zdravilom pa se dodaja kot pomožna snov, in sicer sladilo, ki izboljša okus. Prisoten je že v mnogo zdravilih, predvsem v sirupih in v tabletah za pediatrične bolnike (izboljša okus). Deluje kot vezivo, ki pomaga pri oblikovanju tablet in njihovi trdnosti. Uporabna je tudi kot polnilo, ker zaradi svoje kristalne strukture zapolni prostor v tabletah in zagotavlja enakomerno porazdelitev zdravilnih učinkovin. Ohranja tudi konstantno vlažnost [10,14,15]. Strukturna formula saharoze je prikazana na Sliki 6. [14]



Slika 6: Strukturna formula saharoze

2.9.3 Škrob

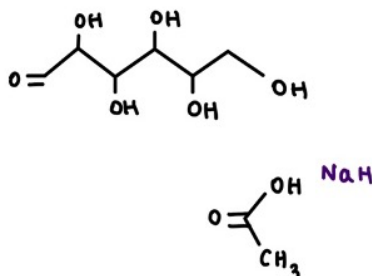
Tudi uporaba škroba je zelo pogosta v farmacevtski industriji in je naprimernejši za stabilnost tablet ter zgoščevanje njenih sestavin. Vpliva lahko na hitrost raztapljanja, je pa tudi sredstvo za zaščito pred vlago [9]. Strukturna formula škroba je prikazana na Sliki 7. [9]



Slika 7: Strukturna formula škroba

2.9.4 Ac-Di-Sol[®]

Ac-Di-Sol[®] je polimerna spojina z odličnimi lastnostmi vpivanja vode in hitrim nabrekanjem. To omogoča hitrejšo razgradnjo in sproščanje zdravila pri nižjih koncentracijah [16,17,18]. Na *Sliki 8* prikazana strukturna formula Ac-Di-Sol[®]-a. [18]



Slika 8: Strukturna formula Ac-Di-Sol[®]-a

2.10 Izbira laktozi podobnih pomožnih snovi

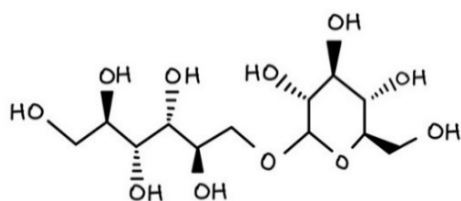
Pri izbiri primerne laktozi podobne snovi za uporabo v farmacevtskih izdelkih je ključno upoštevati njihove fizikalno-kemijske lastnosti, stabilnost in združljivost z drugimi sestavinami zdravil ter predvideti morebitne alergene ali neželene učinke pri pacientih. [19]

2.10.1 Sladila

Sladila so kemikalije ali naravne spojine, ki dajejo sladek okus hrani in pijači brez dodajanja kalorij oziroma s precej manjšo količino kalorij kot običajni sladkor. Ne zvišajo ravni krvnega sladkorja, zato so ustrezni za diabetike. Tudi v farmacevtski industriji je njihova uporaba zaradi dobrih fizikalno-kemijskih lastnosti pogosta, predvsem za direktno tabletiranje. [20, 21]

2.10.1.1 Izomalt

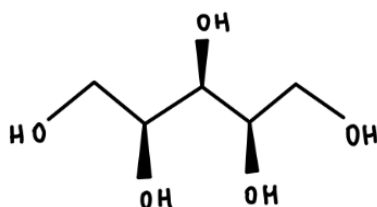
Izomalt je sladilo, ki se pogosto uporablja v slaščičarstvu. Pridobljen je iz rastlinskih virov, vendar ima manjši vpliv na porast krvnega sladkorja kot saharoza in ne spodbuja izločanja inzulina. Izomalt je manj sladek kot sladkor, zato se pogosto meša z drugimi sladili. Na *Sliki 9* je prikazana strukturna formula izomalta. [22]



Slika 9: Strukturna formula izomalta

2.10.1.2 Ksilitol

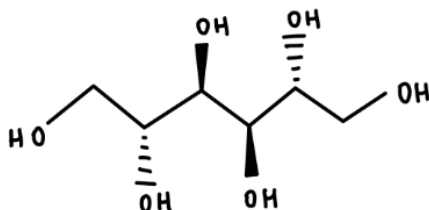
Ksilitol je sladilo, pridobljeno iz rastlinskih virov, kot sta breza ali koruzno olje. Majhno količino proizvaja tudi človeško telo. Po okusu je zelo podoben saharozi in ima nekaj koristi za zdravje zob. V farmacevtski industriji se uporablja kot sladilo v tabletah in sirupih ter kot polnilo pri izdelavi tablet in kapsul. V kozmetičnih izdelkih se uporablja kot konzervans in stabilizator ter kot vlažilno. Molekulska formula ksilitola je $C_5H_{12}O_5$ [9,23,24]. Na Sliki 10 je prikazana strukturna formula ksilitola. [25]



Slika 10: Strukturna formula ksilitola

2.10.1.3 Manitol

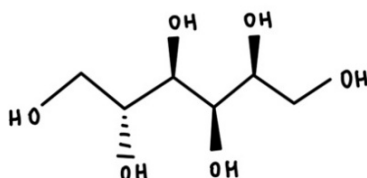
Manitol je sladilo brez vonja in s hladilnim občutkom v ustih. Uporablja se kot nadomestilo sladkorja v živilih in pijačah [26]. Kot pomožna snov je prisoten v nekaterih zdravilih, da se ta lažje absorbirajo v telo. Dodajajo ga tudi zdravilom, ki vsebujejo na vlago občutljive zdravilne učinkovine, ker je tudi manitol sredstvo za ohranjanje vlage, ter diabetičnim zdravilom. Molekulska formula manitola je $C_6H_{14}O_6$ [27]. Na Sliki 11 je prikazana strukturna formula manitola. [27]



Slika 11: Strukturna formula manitola

2.10.1.4 Sorbitol

Sorbitol, prvotno pridobljen iz jerebike, danes pa pretežno iz žitnih škrobov in sadnih plodov, je sladilo, ki se pogosto uporablja kot nadomestilo sladkorja v prehrabnih izdelkih. Uporablja se tudi v proizvodnji žvečilnih gumijev, v sirupih ter v kozmetični in farmacevtski industriji [28,29]. Na *Sliki 12* je prikaza strukturna formula sorbitola. [30]



Slika 12: Strukturna formula sorbitola

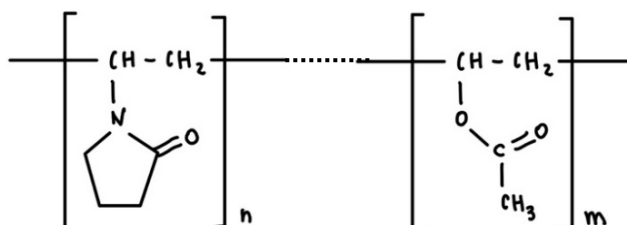
2.11 Modelne učinkovine

Modelne učinkovine so v farmaciji zelo pomembne, saj se uporabljajo za raziskave, testiranje in razvoj farmacevtskih formulacij. So običajno umetno ustvarjene snovi, ki posnemajo lastnosti pravih zdravilnih učinkovin, a ne vsebujejo zdravilne učinkovine. Imenujejo se tudi pravi placebo. [32]

2.11.1 Kollidon® VA 64

Kollidon® VA 64 je kopolimer, ki je topen v hidrofilnih topilih. V farmaciji se uporablja kot suho vezivo pri tabletiranju. Je bel ali rahlo rumenkast prosto tekoč prah z rahlim značilnim vonjem in skoraj brez okusa. [33]

Strukturna formula Kollidona® VA 64 je prikazana na *Sliki 13*. [33]



Slika 13: Osnovni podatki Kollidona® VA 64

3. METODE DE LA

3.1 Iskanje zdravil z vsebnostjo laktoze

Prvo vprašanje, ki sva si ga zastavila, je bilo, ali je laktoza res prisotna v mnogo zdravilih. Zato sva odločila pregledati sklop zdravil na farmacevtskem trgu v Sloveniji in iz te baze podatkov zbrati vsa zdravila, ki vsebujejo laktozo kot pomožno snov, ter jih razporediti v tabelo. Tako sva želela ugotoviti, katere terapevtske skupine zdravil najpogosteje vsebujejo laktozo. Prisotnost laktoze sva se odločila pregledati tudi v nekaterih prehranskih dopolnilih, ki se prodajajo v Sloveniji. [34,35]

Celotna tabela zdravil je v *Prilogi 1*, tabela prehranskih dopolnil pa v *Prilogi 2*.

3.2 Anketa

Raziskovanje sva nadaljevala z zbiranjem podatkov z anonimnim spletnim anketnim vprašalnikom, ki sva ga v celoti sestavila samostojno. Cilj ankete je bil ugotoviti, ali so ljudje z laktozno intoleranco opozorjeni na prisotnost laktoze v zdravilih s strani farmacevtov ali zdravnikov in ali imajo ob zaužitju takih zdravil kakšne neželene učinke (simptome laktozne intolerance).

Anketo sva napisala v slovenskem jeziku.

Celoten vprašalnik je v *Prilogi 3*.

3.3 Eksperimentalne metode

3.3.1 Pripomočki

Materiali:

- Kollidon® VA 64
- ksilitol – Xylitab®
- manitol – Pearlitol 300DC
- izomalt – Izomalt Galeni IQ721
- sorbitol – Neosorb P300 DC
- mikrokristalna celuloza – Avicel® PH-120

- laktoza
- magnezijev stearat
- natrijeva kroskarmeloza – Ac-Di-Sol®

Naprave in pripomočki :

- steklovina (čaše, merilni valj, lij)
- analitska tehcnica Sartorius (AX224)
- precizna tehcnica Sartorius (CPA42025)
- avtomatski mešalnik Inversina
- lij za določevanje pretočnosti po Ph.Eur.
- naprava za določevanje zbitega volumna VanKel
- tabletirka na udarec Kilian SP300
- naprava za merjenje trdnosti Kreamer
- štoparica
- sito Retsch, 2 milimetra
- naprava za ugotavljanje razpadnosti Erweka
- naprava za ugotavljanje krušljivosti Erweka

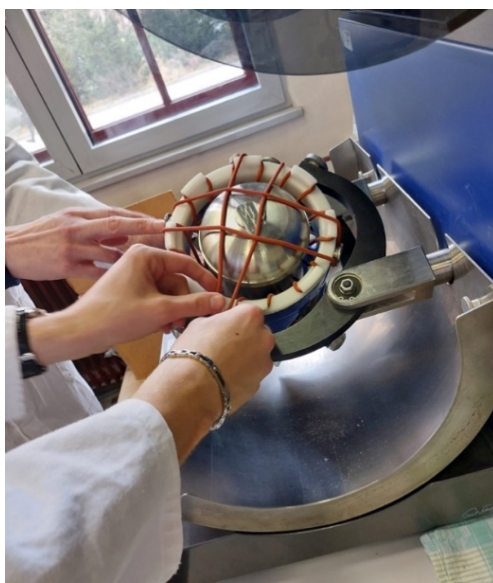
3.3.2 Priprava zmesi

Pripravila sva pet različnih zmesi z laktozo, izomaltom, ksilitolom, manitolom in sorbitolom ter tem dodala Kollidon® VA 64. K zmesem sva dodala še mikrokristalno celulozo in magnezijev stearat kot konstantni spremenljivki. Naredila sva tudi osnovno zmes pomožne snovi sorbitola v kombinaciji z razgrajevalom AC-Di-Sol®. Pri poskusu razpadnosti sva namreč želela ugotoviti, koliko hitreje bo tableta razpadla, če zmesi za tableto dodamo še razgrajevalo. Ta namen ima prav AC-Di-Sol®, ki je razgrajevalo. Razpadni čas tablete je bil krajši. Na zmesi in kasneje tabletah sva se odločila narediti tudi vse ostale poskuse, da bi lahko opazovala, ali vpliva razgrajevalo na še katere od lastnosti zmesi, oziroma tablet.

Končne mase zmesi so znašale 300 g, le zmes s ksilitolom ter zmes s sorbitolom in Ac-Di-Sol®-om sta tehtali 150 g, ker smo količine morali razpoloviti zaradi nižje količine razpoložljivih materialov.

Vsak lonček z zmesjo sladila, Kollidona® VA 64 in mikrokristalne celuloze smo postavili v mešalnik s posebnim tridimenzionalnim gibanjem ter mešali 5 minut na 4. stopnji. Po mešanju smo k vsaki zmesi dodali še magnezijev stearat in mešali še dodatni 2 minuti.

Na Sliki 14 je prikazan avtomatski mešalnik Inversina in nameščanje ene od zmesi vanj.



Slika 14: Avtomatski mešalnik Inversina in nameščanje ene od zmesi vanj

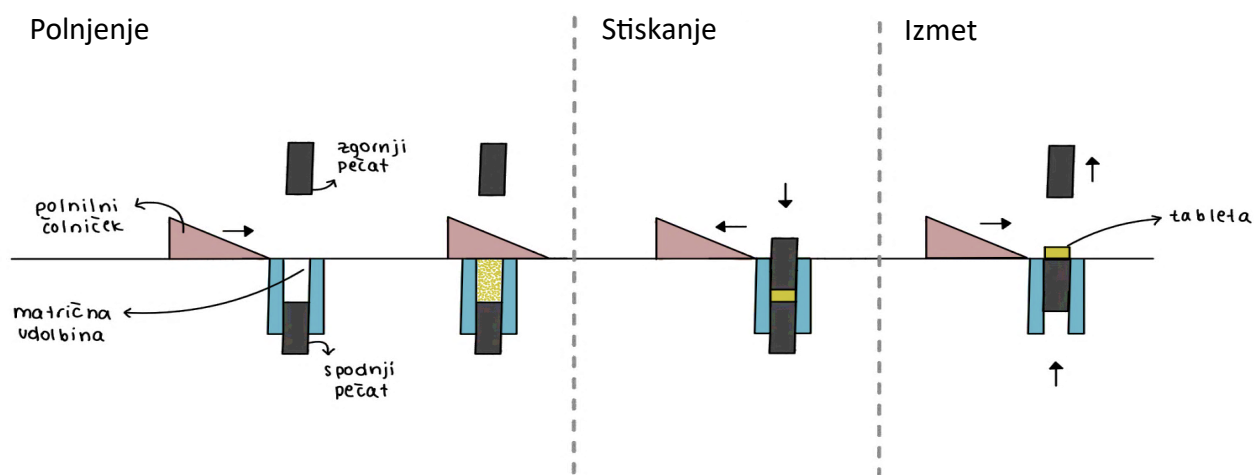
Količine sestavin zmesi so prikazane v Tabeli 2.

	Sladilo	magnezijev stearat	Kollidon® VA 64	Mikrokristalna celuloza	Ac-Di-Sol®	
Zmes z izomaltom	217,5 g	1,5 g	15 g	66 g	/	} 300g zmesi
Zmes z manitolom	217,5 g	1,5 g	15 g	66 g	/	
Zmes s sorbitolom	217,5 g	1,5 g	15 g	66 g	/	
Zmes z laktozo	217,5 g	1,5 g	15 g	66 g	/	
Zmes s ksilitolom	108,8 g	0,75 g	7,5 g	33 g	/	} 150g zmesi
Zmes s sorbitolom in Ac-Di-Sol®-om	104,25 g	0,75 g	7,5 g	33 g	4,5 g	

Tabela 2: Količine sestavin zmesi

3.3.3 Izdelava tablet

Tabletiranje običajno poteka v treh stopnjah: polnjenje zmesi v matrično vdolbino, stiskanje zmesi v trden kompak in izmet tablete. Pri polnjenju se spodnji pečat spusti do nastavljene lege, kar omogoča vnos zmesi v matrično vdolbino. Na tej stopnji se zgornji pečat nahaja v najvišji legi. Med stiskanjem se polnilni čolniček premakne nazaj, zgornji pečat se spusti v matrično vdolbino in zmes se deformira. Globina, do katere se spusti zgornji pečat, lahko vpliva na silo stiskanja in trdnost tablete. Spodnji pečat v tej fazi bodisi miruje bodisi se premika simetrično od spodaj. Izmet tablete se začne z dvigom zgornjega pečata, s tem se dvigne tudi spodnji pečat, ki potisne tableto iz matrične vdolbine. Polnilni čolniček se nato premakne nad matrično vdolbino in odstrani tableto s površine spodnjega pečata [36]. S spustom spodnjega pečata se začne nov cikel tabletiranja. Proces tabletiranja je prikazan na *Sliki 15*. [36]



Slika 15: Proces tabletiranja

Poznamo več vrst tabletirk. Ena od njih je tabletirka na udarec, ki se uporablja predvsem za raziskovalno delo in v fazi razvoja zdravil. Vsebuje en komplet stiskalnega orodja, polnilni čolniček in zalogovnik. Silo stiskanja, maso tablete in hitrost tabletiranja lahko nastavljamo. Silo stiskanja določamo z lego zgornjega pečata, medtem ko maso tablete določamo z lego spodnjega pečata [36]. S tabletirko na udarec lahko dosežemo hitrost tabletiranja do 85 tablet na minuto.

Tablete sva naredila s pomočjo tabletirke na udarec, ki je prikazana na *Sliki 16*. Uporabili smo ravne pečate EU-B premera 12 mm brez zaobljenega roba. Pomembno je bilo upoštevati, da sva nastavila ustrezne lege zgornjega in spodnjega pečata, da ni prišlo do udarca med žigoma, ki bi povzročilo strojelom.

Želela sva dobiti 400 miligramske tablete, kar sva dosegla s prilagajanjem lege zgornjega in spodnjega pečata, pri čemer sva ciljala silo stiskanja 15 kN. Prilagoditve sva morala narediti za vsako zmes posebej zaradi različnih lastnosti zmesi (npr. pretočnost zmesi). Po nekaj poskusih nama je iz vsake zmesi uspelo dobiti 100 tablet s ciljno maso 400 mg, pri nastavljeni hitrosti tabletiranja 30 tablet na minuto.



Slika 16: Tabletirka na udarec

3.4 Analize zmesi

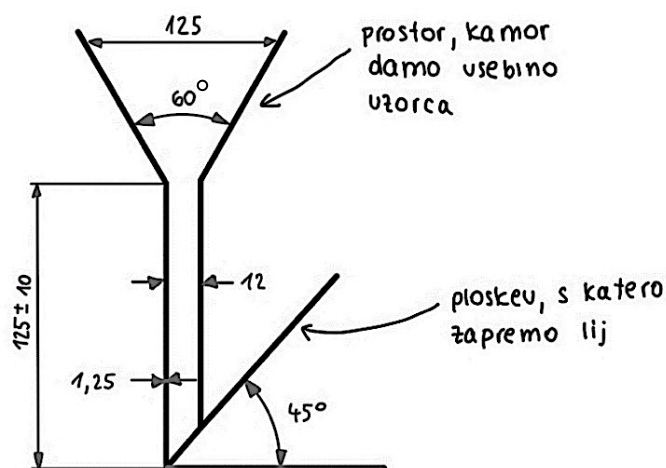
3.4.1 Pretočne lastnosti

Pri izdelavi tablet je ključnega pomena poznavanje pretočnosti zmesi. Pretočnost je odvisna od velikosti, oblike in hrapavosti delcev zmesi ter vpliva na enakomernost mase in enakomernost vsebnosti zdravilne učinkovine v tabletah. Vpliva tudi na hitrost izdelave tablet. Zaželeno je čim hitrejšo polnjenje matrične vdolbine. Pretočne lastnosti lahko prav tako vplivajo na nezaželeno segregacijo zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi. Izmerimo jo lahko s pretočnim časom, nasipnim kotom, Carrovim indeksom in Hausnerjevim razmerjem. [36,37]

3.4.1.1 Pretočni čas

Z merjenjem pretočnega časa merimo čas, ki ga delci potrebujejo, da stečejo skozi pokončno stoječ lij določenih dimenzij. V lij z zaprto spodnjo odprtino vsujemo količino vzorca, nato pa

se odprtina odpre in izmeri se čas, ki ga vzorec potrebuje, da v celoti steče skozi lij. Končni rezultati je podan kot aritmetična sredina treh meritev. Če se rezultati treh meritev razlikujejo za več kot 10 %, rezultat podamo kot interval ali kot neskončen pretočni čas, če vzorec ni v celoti stekel skozi lij. Rezultate podajamo v sekundah in desetinkah sekunde, izražamo pa na 100 g prahu [36,37]. Dimenzije lija po milimetrih po evropski farmakopeji so prikazane na *Sliki 17*. [37]



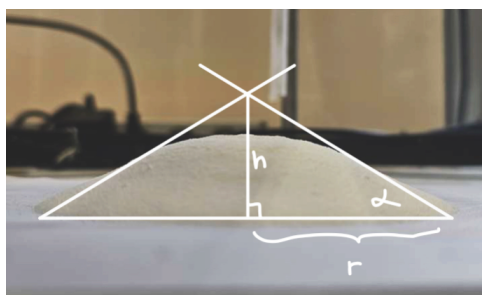
Slika 17: Dimenzije lija v milimetrih po evropski farmakopeji

3.4.1.2 Nasipni kot

Nasipni kot se lahko meri na več načinov. Najpogostejša je metoda merjenja statičnega nasipnega kota, ki sva jo uporabila tudi sama, torej kota med poševno stranico stožca, ki ga nasujejo delci prahu in podlago. Da izračunamo kot (α) moramo izmeriti višino (h) in polmer stožca (r) [36,37]. To je prikazano na *Sliki 18*.

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

(Enačba 1)



Slika 18: Višina (h), polmer (r) in kot (α) nasipanega prahu

Farmakopeja navaja sedem razredov pretočnih lastnosti glede na velikost nasipnega kota. Razredi so prikazani v *Tabeli 3* [37].

Pretočne lastnosti	Nasipni kot [°]
Odlične	25–30
Dobre	31–35
Zmerne	36–40
Sprejemljive	41–45
Slabe	46–55
Zelo slabe	56–65
Zelo, zelo slabe	> 66

Tabela 3: Razredi pretočnih lastnosti, določeni na podlagi izmerjenega nasipnega kota

3.4.1.3 Carrov indeks ter Hausnerjevo razmerje

Metodi določevanja Carrovega indeksa (CI) in Hausnerjevega razmerja (HR) sta si podobni. Gre za določevanje pretočnosti prahov na podlagi razmerja med nasipno in zbito gostoto. Meritve prostornin potekajo v valju, v katerega nasujemo količine snovi. Odčitamo prostornino, nato pa valj stresamo glede na predpisano količino stresljajev (najprej z 10, 500 in 1250 udarcev z aparaturo, ki merilni valj trese) ter ponovno odčitamo prostornino. Uporablja se 250-mililitrski valj, v katerega damo maso zmesi 100 g [36,37]. Midva sva uporabila 100-mililitrski valj, v katerega sva nasula zmes do oznake za 80 ml. Potem sva zmes v valju stehala in jo dala stresat pri 1250 udarcih. Za poskus sva uporabljala napravo za določevanje zbitega volumna VanKel, ki je prikazana na *Sliki 19*.



Slika 19: Naprava za določevanje zbitega volumna VanKel

Nasipna gostota je definirana kot razmerje prahu, ki ga nasipamo v merilni valj, in volumna, ki ga zasede. Izračunamo jo po *Enačbi 4*.

$$r_{nasipna} [g/ml] = \frac{m_{nasipna} [g]}{V_{nasipni} [ml]} \quad (\text{Enačba 2})$$

Pri tem je:

$m_{nasipna}$ = masa nasipnega prahu

$V_{nasipni}$ = volumen nasipnega prahu

$r_{nasipna}$ = nasipna gostota prahu

Zbita gostota je definirana podobno kot nasipna, lahko jo izračunamo po *Enačbi 3*.

$$r_{zbita} [g/ml] = \frac{m_{zbita} [g]}{V_{zbiti} [ml]} \quad (\text{Enačba 3})$$

Pri tem je:

m_{zbita} = masa zbitega prahu

V_{zbiti} = volumen zbitega prahu

r_{zbita} = zbita gostota prahu

S podatki lahko izračunamo Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje po *Enačbah 4 in 5*.

$$\text{Carrov indeks } [\%] = 100 \times \frac{r_{zbita} - r_{nasipna}}{r_{zbita}} = 100 \times \frac{V_{nasipni} - V_{zbiti}}{V_{nasipni}} \quad (\text{Enačba 4})$$

$$\text{Hausnerjevo razmerje} = \frac{r_{zbita}}{r_{nasipna}} = \frac{V_{nasipni}}{V_{zbiti}} \quad (\text{Enačba 5})$$

Iz rezultata sklepamo na pretočnost snovi. Večja je sprememba volumna po stresanju, slabše so pretočne lastnosti. Pretočne lastnosti lahko razporedimo v 7 razredov, kot je prikazano v *Tabeli 4* glede na vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja [37].

Carrov indeks [%]	Pretočne lastnosti	Hausnerjevo razmerje
1–10	Odlične	1,00–1,11
11–15	Dobre	1,12–1,18

16–20	Zmerne	1,19–1,25
21–25	Sprejemljive	1,26–1,34
26–31	Slabe	1,35–1,45
32–37	Zelo slabe	1,46–1,59
> 38	Zelo, zelo slabe	> 1,60

Tabela 4: Pretočne lastnosti glede na vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja

3.5 Analiza tablet

3.5.1 Masa tablet

20 izdelanim tabletam iz posamezne zmesi sva preverila maso s precizno tehtnico Sartorius (CPA42025). Tehtnica nama je avtomatsko izpisala povprečno maso tablet.

3.5.2 Določanje krušljivosti tablet

Za določanje krušljivosti tablet se uporablja boben, z notranjim premerom med 283 in 291 mm, ter širino med 36 in 40 mm, s polirano notranjostjo. Ena stran bobna je odstranljiva. Tablete se mešajo pri vsakem obratu bobna s poševno izboklino. Boben je pritrjen na vodoravno os naprave, ki se vrti pri 25 obratih na minuto. Tako se tablete pri vsakem obratu valjajo ali drsijo in padajo na steno bobna ali druga na drugo [38]. Na *Sliki 20* je naprava za določanje krušljivosti, ki sva jo uporabljala pri poskusu.



Slika 20: Naprava za določanje krušljivosti tablet

Za tablete z maso enako ali manj kot 650 mg se vzame vzorec tablet, ki ustreza čim bliže 6,5 g. Tablete se pred poskusom skrbno očistijo prahu. Ko se boben zavrti 100-krat, tablete

odstranimo, ponovno očistimo nastali prah, in stehtamo. Razlika v masah je merilo za krušljivost. Navadno se poskus izvede enkrat. Največja izguba mase ne sme presegati 1 %. Zaželeno je, da imajo tablete nizko stopnjo krušljivosti. To pomeni, da so trdne, kar pripomore k ohranjanju oblike in kakovosti. Če je krušljivost visoka, lahko pride do težav pri pakiranju ali uporabi tablet. [38]

3.5.3 Čas razpadnosti tablet

Poskus razpadnosti določa, ali se tablete raztopijo v predpisanem času, ko so postavljene v tekoče sredstvo v predpisanih eksperimentalnih pogojih. [38,39]

Razpadnost se šteje za doseženo, kadar:

- a) na mrežici ne ostane noben ostanek,
- b) če ostaja ostanek, sestoji iz mehke mase brez očitno trde, nezmočene notranjosti,
- c) na mrežici ostanejo le koščki tablete ali kapsule.

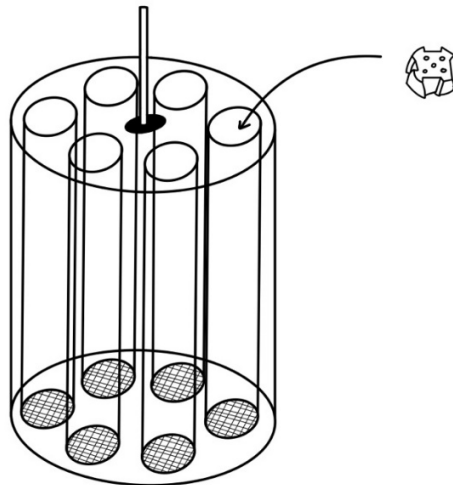
Tablete morajo imeti ustrezen čas razpadnosti. Standardi farmakopeje določajo, da naj bi neobložene tablete razpadle v manj kot 15 minutah. Čas razpadnosti pa je lahko odvisen od vrste tablet. Tablete s takojšnjim sproščanjem morajo razpasti hitro, medtem ko so tablete s podaljšanim sproščanjem zasnovane tako, da razpadejo počasneje. [38,39]

Za poskus sva uporabljala napravo za ugotavljanje razpadnosti Erweka, ki ima 4 nosilne naprave, vsaka pa ima 6 cevi. V vsako nosilno napravo sva dala 6 tablet iste zmesi. Cevi sva nato pokrila z diski in nosilne naprave obesila na mehansko napravo. Zapisala sva si čas razpadnosti za vse vrste tablet. Tablete manitola so se pri prvem poskusu zalepile na diske, zato sva poskus ponovila [38,39]. Naprava za ugotavljanje razpadnosti Erweka, ki sva jo uporabljala, je prikazana na *Sliki 21*.



Slika 21: Naprava za ugotavljanje razpadnosti Erweka

Podrobnejši izgled košaric s cevmi in diski je prikazan na *Sliki 22*.



Slika 22: Podrobnejši izgled košaric s cevmi in diski

Osnovni del naprave je trdna košarica z nosilno napravo, ki podpira 6 valjastih prozornih cevi, vsaka pa je opremljena s cilindričnim diskom, izdelanim iz prozorne plastike. To velja za tablete in kapsule normalne velikosti do 18 mm, naše tablete pa so imele premer 12 mm. Na spodnji strani spodnje plošče cilindrov je pritrjen kos tkanine iz pletene gaze iz nerjavečega jekla. Na sredino zgornje plošče je pritrjena kovinska palica, ki omogoča pritrditev na mehansko napravo, ki je sposobna dvigovati in spuščati s konstantno frekvenco. Naprava je postavljena v tekočino v primerni posodi. Temperatura medija za razpadnost mora znašati med 35 in 39 °C. [38,39]

3.5.3 Merjenje debeline tablet

Zabeležila sva debelino tablet. To sva naredila z digitalnim kljunastim merilom, kakor je prikazano na *Sliki 23*.



Slika 23: Merjenje debeline tablet

3.5.4 Ugotavljanje trdnosti tablet

Pri poskusu ugotavljanja trdnosti tablet ugotavljamo dejansko silo stiskanja, pri kateri se tablete lomijo. [38,39]

Poskus sva izvajala s pomočjo naprave za merjenje trdnosti Kreamer. Naprava sestoji iz 2 čeljusti. Ena se premika proti drugi. Ploski površini čeljusti sta pravokotni na smer premikanja, stiskalne površine pa so večje od območja stika s tableto. Za vsako meritev pri uporabi je treba tablete usmeriti na enak način.

Meritev sva opravila na 10 tabletah, pri tem pa sva pazila, da so bili odstranjeni vsi morebitni prašni delci tablet od prejšnje meritve.

Pri trdnosti tablet je pomembno, da so dovolj trdne, da se ne zlomijo med transportom in uporabo, hkrati pa trdnost ne sme biti previsoka, ker tableta v telesu ne bi razpadla v ustreznem času. [38,39]

Na *Sliki 24* je prikazana slika naprave za ugotavljanje trdnosti (in hkrati premera) Kreamer.



Slika 24: Naprava za ugotavljanje trdnosti Kreamer

5. REZULTATI

5.1 Podatki tabele

Od 185 pregledanih zdravil, jih je laktozo kot pomožno snov vsebovalo kar 105. Od 40 pregledanih prehranskih dopolnil pa jih je laktozo vsebovalo 10. Največ zdravil, ki vsebujejo laktozo, so zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema.

Ugotovitve so prikazane v *Tabeli 5*.



Tabela 5: Vsebnost laktoze v zdravilih in prehranskih dopolnilih

5.2 Rezultati ankete

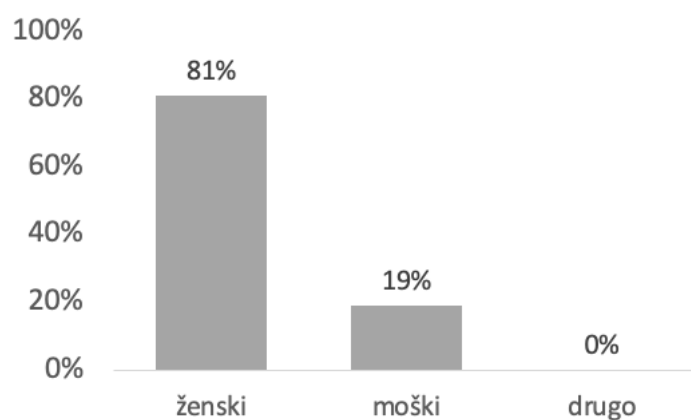
Populacijo v raziskavi so sestavljali prebivalci Slovenije. Anketo sva posredovala sorodnikom, sošolcem in svojim profesorjem ter sodelavcem in znancem najinih staršev. Meniva, da bi dobila več odgovorov, če bi anketo prevedla še v angleščino ali madžarščino.

Anketa je imela 12 vprašanj zaprtega tipa. Anketo je reševalo 155 ljudi. V celoti jo je rešilo 96 oseb, delno pa 59 oseb. Od vseh anketirancev je bilo laktozno intolerantnih 51 oseb, kar sva ugotovila na podlagi 5. vprašanja. Na vprašanja, ki so se nanašala na ljudi z laktozno intoleranco, je v celoti odgovorilo 48 oseb, delno pa 3 osebe.

Frekvenčna porazdelitev odgovorov na anketna vprašanja je navedena v nadaljevanju.

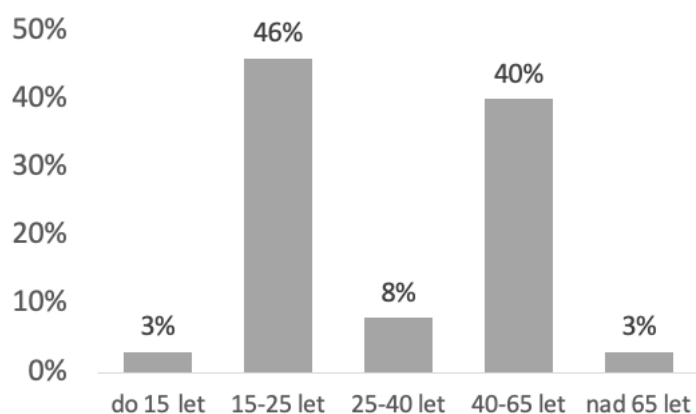
1. Spol:

(n = 156)



2. V katero starostno skupino spadate?

(n = 153)



3. Katero najvišjo stopnjo izobrazbe ste dosegli?

(n = 150)

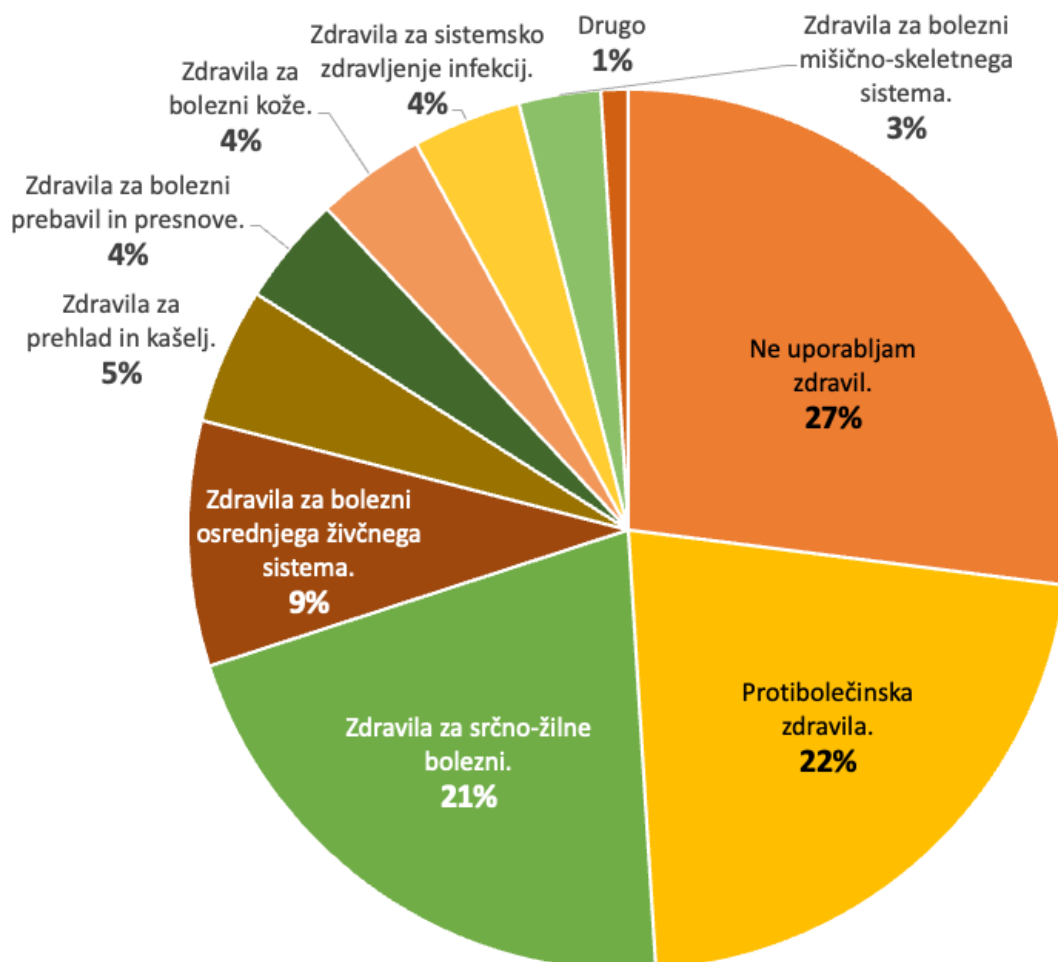
Odgovori	Odstotek	Frekvenca
I. nedokončana OŠ	0,67%	1
II. OŠ	20,67%	31
III. nižje poklicno izobraževanje – 2 letno	0%	0
IV. srednje poklicno izobraževanje – 3 letno	2,67%	4
V. gimnazijsko, srednje poklicno – tehniško izobraževanje, srednje tehniško oz. drugo strokovno izobraževanje	32,67%	49

VI. višješolski program, specializacija po višješolskem programu, visokošolski strokovni programi, PO BOLONJSKIH PROGRAMIH – visokošolski strokovni in univerzitetni program – 1. bol.st.	10,67%	16
VII. specializacija po visokošolskem strokovnem programu, univerzitetni program, PO BOLONJSKIH PROGRAMIH – magisterij stroke – 2. bol.st.	29,33%	44
VIII. specializacija po univerzitetnem programu, magisterij znanosti, doktorat znanosti, po BOLONJSKIH PROGRAMIH – doktorat znanosti – 3. bol.st.	3,33%	5

Tabela 6: Stopnje izobrazbe anketirancev

4. Ali uporabljate zdravila iz navedenih terapevtskih skupin? Možnih je več odgovorov.

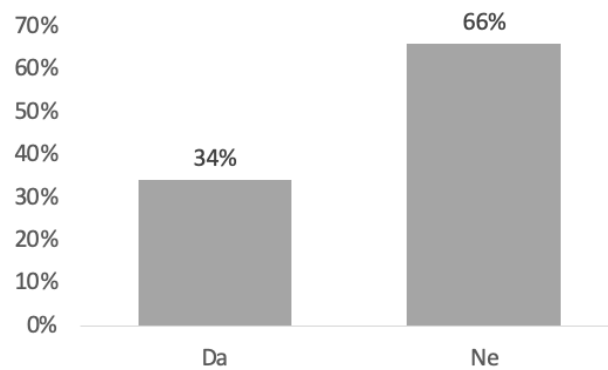
(n = 149)



Pod kategorijo *Drugo*, je deset ljudi še dopisalo zdravila, ki jih ni bilo na seznamu. To so bila zdravila za alergije, zdravila za levkemijo, ter zdravila za epilepsijo.

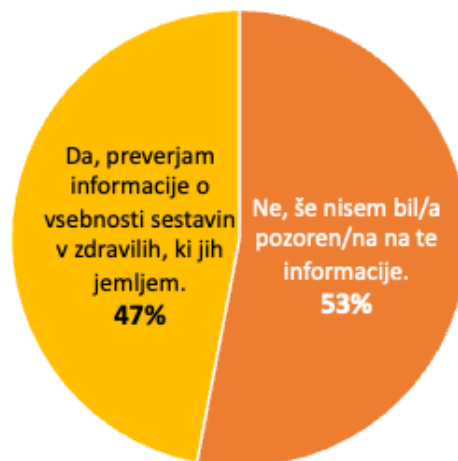
5. Ali ste kdaj opazili, da imate težave po zaužitju živil, ki vsebujejo laktozo?

(n = 148)



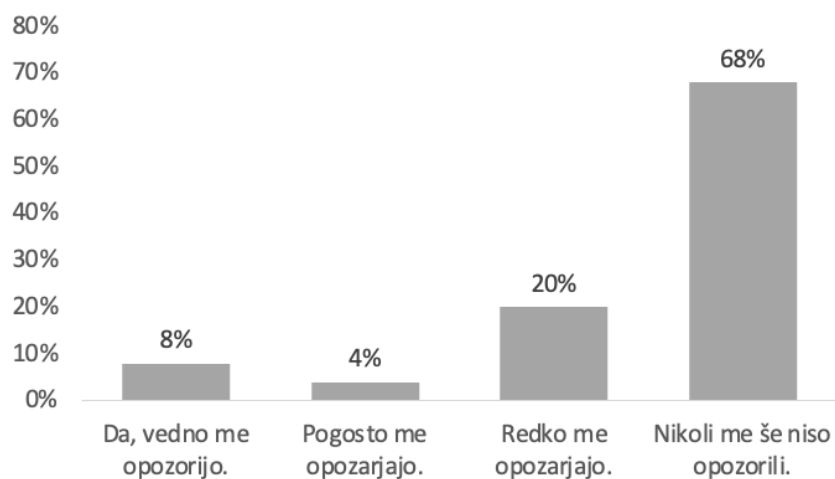
6. Ali ste že kdaj naleteli na informacije o prisotnosti laktoze v zdravilih?

(n = 49)



7. Ali ste običajno obveščeni o prisotnosti laktoze v zdravilih s strani farmacevta ali zdravnika?

(n = 49)



8. Ste že opazili kakršnekoli neželene učinke, ki bi jih pripisali prisotnosti laktoze v zdravilih?

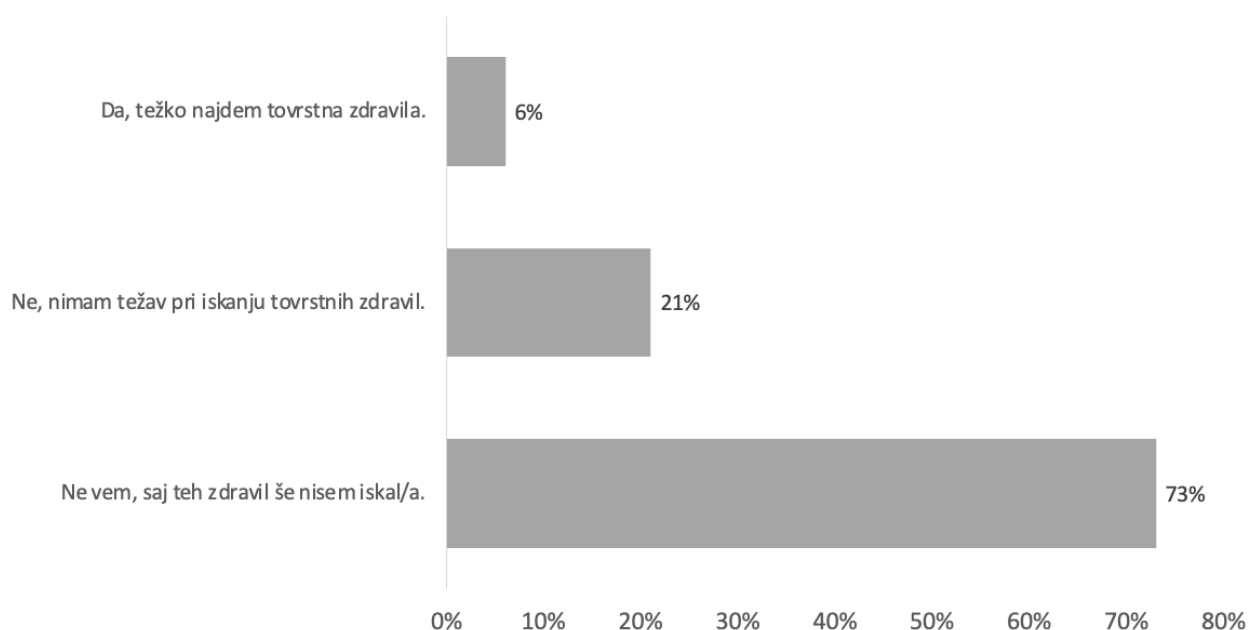
(n = 49)



Odgovori na to vprašanje so tudi ključni za najino raziskavo. Kar 31 % anketirancev je izbralo odgovor *Da, v preteklosti sem imel/a neželene učinke*. Neželenih učinkov ne smemo takoj pripisati laktozi, saj tudi drugi faktorji v tabletah lahko privedejo do stranskih učinkov. Vsekakor pa je mogoče, da je potencialni vzrok laktoza.

9. Ste se že srečali s težavami pri iskanju zdravil, ki ne vsebujejo laktoze?

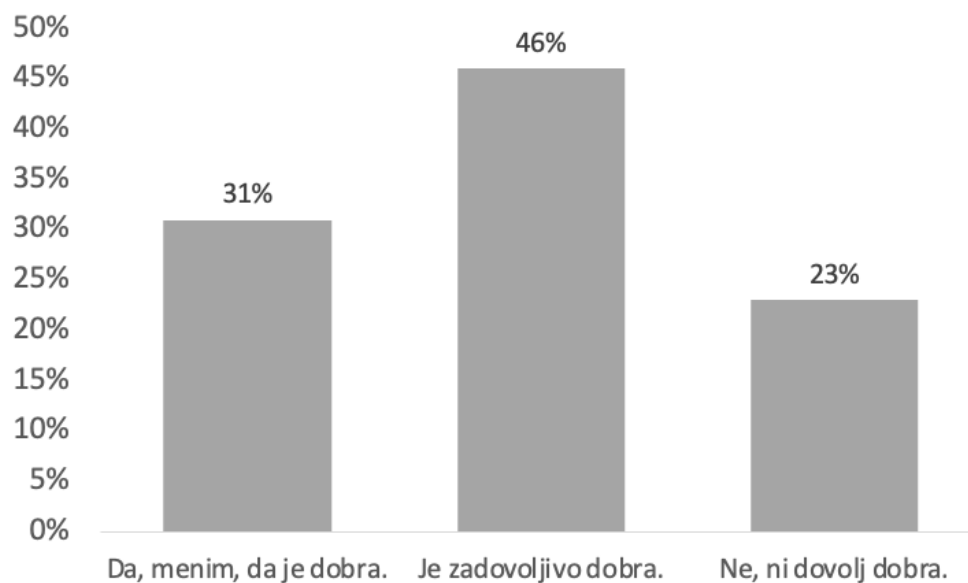
(n = 48)



Pozitivno je, da je 21 % anketirancev izbralo odgovor *Ne, nimam težav pri iskanju tovrstnih zdravil*, 6 % pa je odgovorilo z *Da, težko najdem tovrstna zdravila, kar je rahlo zaskrbljujoče*. Nihče ne bi smel biti prikrajšan potrebnih zdravil zaradi laktozne intolerance.

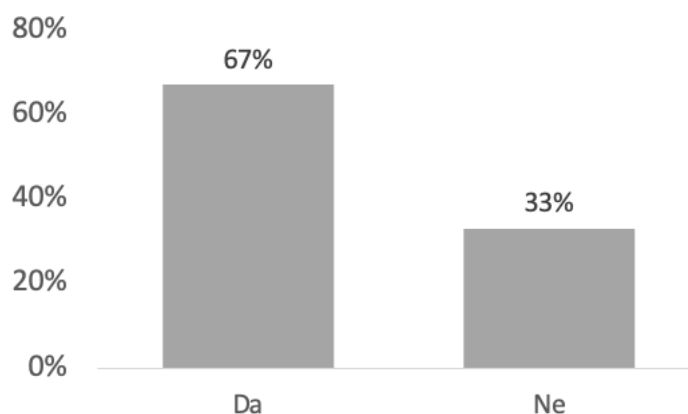
10. Ali menite, da je dostopnost do informacij o vsebnosti laktoze v zdravilih dobra?

(n = 13)



11. Ali poznate koga, ki ima laktozno intoleranco?

(n = 93)



Ljudi, ki so na zadnje vprašanje odgovorili z *Da*, sva prosila, da anketo posredujejo znancu z laktozno intoleranco.

5.3. Rezultati eksperimentalnega dela

Pri analizi rezultatov sva zmes in tablete s sorbitolom in Ac-Di-Sol® obravnavala posebej, le kot dodatno primerjavo z ostalimi zmesmi oziroma tabletami.

Vse meritve in račune sva primerjala z meritvami in izračuni, ki so pripadali zmesi in tabletam z laktozo.

5.3.1 Pretočni čas

Rezultati meritev pretočnega časa so prikazani v *Tabeli 7*, v katero sva vpisala tudi razlike pretočnih časov med sladili in laktozo.

Zmes	Pretočni čas [s]	Razlika med pretočnim časom sladila in laktoze [s]
Zmes z laktozo	6,5	/
Zmes z izomaltom	7,5	+1
Zmes s ksilitolom	6,3	-0,2
Zmes z manitolom	5,3	-1,2
Zmes s sorbitolom	5,7	-0,8
Zmes s sorbitolom in Ac-Di-Sol®	4,8	-1,7

Tabela 7: Pretočni časi zmesi

Iz tabele lahko razberemo, da imajo zmesi s ksilitolom in sorbitolom primerljiv pretočni čas zmesi z laktozo. Dodatek Ac-Di-Sol® je zmesi s sorbitolom še skrajšal pretočni čas.

5.3.2 Nasipni kot

Rezultati meritev nasipnega kota so prikazani v *Tabeli 8*.

Zmes	Nasipni kot [°]	Pretočne lastnosti	Razlika med nasipnim kotom sladila in laktoze [°]
Zmes z laktozo	41	sprejemljive	/
Zmes z izomaltom	47	slabe	6
Zmes s ksilitolom	48	slabe	7
Zmes z manitolom	39	zmerne	2
Zmes s sorbitolom	46	slabe	5
Zmes s sorbitolom in Ac-Di-Sol®	40	zmerne	1

Tabela 8: Nasipni koti zmesi

Iz tabele lahko razberemo, da ima v primerjavi z zmesjo z laktozo najboljši nasipni kot zmes z manitolom. Ta glede na nasipni kot spada v kategorijo zmerne pretočne lastnosti, kar je boljše kot sprejemljive pretočne lastnosti, ki jih ima zmes z laktozo.

Pomožna snov *Ac-Di-Sol*[®] je zmanjšala (izboljšala) nasipni kot zmesi s sorbitolom.

5.3.3 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

Rezultati izračunov Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja so podani v *Tabeli 9*.

Zmes	Carrov indeks [%]	Pretočne lastnosti	Hausnerjevo razmerje
Zmes z laktozo	15	dobre	1,18
Zmes z izomaltom	19	zmerne	1,23
Zmes s ksilitolom	14	dobre	1,16
Zmes z manitolom	12	dobre	1,14
Zmes s sorbitolom	16	zmerne	1,19
Zmes s sorbitolom in <i>Ac-Di-Sol</i> [®]	15	dobre	1,18

Tabela 9: Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje zmesi

Glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje so vse zmesi podobne zmesi z laktozo.

Zelo podobni izračuni so med zmesjo z laktozo in zmesjo s ksilitolom ter s sorbitolom.

Enake izračune sva dobila pri zmesi z laktozo in zmesi s sorbitolom in *Ac-Di-Sol*[®].

Ac-Di-Sol[®] je izboljšal rezultate za zmes s sorbitolom.

5.3.4 Izdelane tablete

V *Tabelo 10* sva vpisala lege pečatov pri določenem tabletiranju, sile, s katerimi je tabletirka stiskala tablete, povprečno maso tablet, 5 % povprečnih mas tablet in največja odstopanja, do katerih je pri masi tablet prišlo.

Tablete	Lega zgornjega pečata	Lega spodnjega pečata	Sila tabletiranja	Povprečna masa tablet	5 % povprečne mase tablet	Največja odstopanja od povprečne mase tablet
Tablete z laktozo	4,1	6,4	15 kN	401,41 mg	20,07 mg	7,79 mg
Tablete z izomaltom	6,5	8,8	15 kN	403,015 mg	20,15 mg	5,59 mg
Tablete s ksilitolom	4,5	6,8	15 kN	402,15 mg	20,12 mg	9,05 mg
Tablete z manitolom	3,3	5,7	15,5 kN	394,21 mg	19,71 mg	5,21 mg
Tablete s sorbitolom	5,0	7,2	14 kN	404,37 mg	20,22 mg	11,83 mg
Tablete s sorbitolom in Ac-Di-Sol®	3,5	5,8	15 kN	391,33 mg	19,57 mg	6,97 mg

Tabela 10: Lega pečatov, sila tabletiranja in povprečna masa tablet

Farmakopeja predpisuje odstotek odstopanja mase tablet ne sme presegati 5 % povprečne mase, kadar se gre za tablete, ki imajo maso enako ali večjo 250 mg. V našem primeru ni prišlo do večjega odstopanja kot 5 %.

5.3.5 Krušljivost tablet

Rezultati meritev krušljivosti tablet so prikazani v Tabeli 11.

Tablete	Masa pred poskusom [mg]	Masa po poskusu [mg]	1 % prvotne mase [mg]	Razlika med masama [mg]
Tableta z laktozo	6411,0	6373,4	64,110	37,6
Tableta z izomaltom	6446,5	6425,1	64,465	21,4
Tableta s ksilitolom	6446,4	6413,8	64,464	32,6

Tableta z <i>manitolom</i>	6686,6	6620,6	66,876	66
Tableta s <i>sorbitolom</i>	6481,9	6468,1	64,819	13,8
Tableta s <i>sorbitolom</i> in <i>Ac-Di-Sol®</i>	6657,0	6642,2	66,570	14,8

Tabela 11: Krušljivosti tablet

V primerjavi s tabletami z laktozo so imele nižjo krušljivost tablete z izomaltom, ksilitolom in sorbitolom.

Tudi tablete s sorbitolom in Ac-Di-Sol® so imele nizko krušljivost, vendar ne nižje kot tablete s sorbitolom brez Ac-Di-Sol®. Ac-Di-Sol® je krušljivost tablet povečal (poslabšal).

5.3.6 Hitrost razpadnosti tablet

V Tabeli 12 so prikazani časi razpadnosti najinih tablet.

Tablete	Čas razpadnosti
Tablete z <i>laktozo</i>	36 s
Tablete z <i>izomaltom</i>	7 min 40 s
Tablete s <i>ksilitolom</i>	6 min 52 s
Tablete z <i>manitolom</i> (1)	neveljavno
Tablete z <i>manitolom</i> (2)	9 min 15 s
Tablete s <i>sorbitolom</i>	7 min 20 s
Tablete s <i>sorbitolom</i> in <i>Ac-Di-Sol®</i>	5 min

Tabela 12: Časi razpadnosti tablet

Vse tablete so razpadle prej kot v 15 minutah. Tablete z manitolom pa so se pri prvem poskusu pripile na diske, zato je bila meritev neveljavna in smo postopek ponovili. Drugič smo poskus izvedli brez diskov in dobili pričakovan rezultat.

V manj kot minuti so razpadle tablete z laktozo. Od preostalih tablet so imele najkrajši čas

razpadanja tablete s ksilitolom, zelo podobnega, le za slabo minuto daljšega, pa še tablete s sorbitolom in tablete z izomaltom.

Najpodobnejši čas razpadnosti tabletam z laktozo so imele tablete s sorbitolom v kombinaciji z *Ac-Di-Sol*[®], kar sva tudi pričakovala, saj je bil namen dodatka *Ac-Di-Sol*[®] kot razgrajevala ta, da pripomore k hitrejšemu razpadanju tablet. *Ac-Di-Sol*[®] je čas razpadnosti zmanjšal za 2 minuti in 20 sekund.

5.3.7 Trdnost tablet

V Tabelah 13, 14, 15, 16, 17, 18 so zapisani podatki o debelini in premeru po 10 izbranih tablet iz vsake skupine tablet. V zadnji stolpec sva zapisala trdoto tablet, podano v Newtonih.

Tablete z laktozo	Debelina [mm]	Premer [mm]	Trdota [N]
1.	2,76	12,03	93
2.	2,78	12,03	88
3.	2,74	12,03	80
4.	2,80	12,03	94
5.	2,77	12,03	85
6.	2,80	12,02	96
7.	2,75	12,02	87
8.	2,77	12,02	81
9.	2,76	12,02	86
10.	2,73	12,02	83

Povprečna trdota: **87,3 N**

Tabela 13: Debelina, premer in trdota tablet z laktozo

Tablete z izomaltom	Debelina [mm]	Premer [mm]	Trdota [N]
1.	2,71	11,99	228
2.	2,72	11,03	216
3.	2,77	11,99	229
4.	2,76	11,02	210
5.	2,73	11,98	219
6.	2,78	11,98	233
7.	2,72	11,96	232
8.	2,69	11,99	218
9.	2,70	11,98	233
10.	2,73	11,98	233

Povprečna trdota: **225,1 N**

Tabela 14: Debelina, premer in trdota tablet z izomaltom

Tablete s ksilitolom	Debelina [mm]	Premer [mm]	Trdota [N]
1.	2,73	12,00	129
2.	2,71	12,00	122
3.	2,70	12,00	136
4.	2,71	12,00	133
5.	2,70	12,00	133
6.	2,72	12,00	125
7.	2,71	12,00	121
8.	2,71	12,00	130
9.	2,69	12,00	130
10.	2,71	12,00	123

Povprečna trdota: **128,2 N**

Tabela 15: Debelina, premer in trdota tablet s ksilitolom

Tablete z manitolom	Debelina [mm]	Premer [mm]	Trdota [N]
1.	2,83	12,05	54
2.	2,87	12,05	53
3.	2,89	12,07	54
4.	2,94	12,03	60
5.	2,88	12,07	52
6.	2,88	12,06	52
7.	2,85	12,06	55
8.	2,88	12,06	52
9.	2,85	12,07	48
10.	2,89	12,09	49

Povprečna trdota: **52,9 N**

Tabela 16: Debelina, premer in trdota tablet z manitolom

Tablete s sorbitolom	Debelina [mm]	Premer [mm]	Trdota [N]
1.	2,74	11,96	322
2.	2,69	11,96	341
3.	2,70	11,95	333
4.	2,70	11,94	342
5.	2,71	11,95	325
6.	2,79	11,95	337
7.	2,71	11,06	323
8.	2,71	11,96	301
9.	2,70	11,95	294
10.	2,70	11,94	314

Povprečna trdota: **323,2 N**

Tabela 17: Debelina, premer in trdota tablet s sorbitolom

Tablete s sorbitolom in Ac-Di-Solom®-om	Debelina [mm]	Premer [mm]	Trdota [N]
1.	2,68	11,98	282
2.	2,65	11,97	282
3.	2,65	11,96	288
4.	2,65	11,97	284
5.	2,62	11,96	289
6.	2,62	11,95	274
7.	2,63	11,96	293
8.	2,63	11,95	291
9.	2,64	11,97	292
10.	2,63	11,97	277

Povprečna trdota: **285,2 N**

Tabela 18: Debelina, premer in trdota tablet s sorbitolom in razgrajevalom

Najbolj primerljivo trdoto s trdoto tablet z laktozo so imele tablete z manitolom in ksilitolom. Pri sili stiskanja 15 kN sva največjo trdnost izmerila tabletam z sorbitolom. To se kaže tudi v najnižji stopnji krušljivosti v primerjavi s tabletami izdelanimi z ostalimi zmesmi.

Prisotnost Ac-Di-Solom®-a je zmanjšal trdoto tablet s sorbitolom.

5. SKLEPI

V svoji raziskavi sva primerjala različna sladila z laktozo. Osredotočila sva se na njihove farmakopejske lastnosti in opazovala, ali je laktoza res najprimernejša snov za funkcijo pomožne snovi v farmacevtski industriji. Spodaj zbrani rezultati so povzetek celotne raziskave, ki prek hipotez ovrednoti možnosti za nadomestitev laktoze.

1. Na farmacevtskem trgu v Sloveniji je laktoza kot pomožna snov prisotna v veliko zdravilih.

HIPOTEZA JE POTRJENA.

V zdravilih na farmacevtskem trgu je laktoza pogosto prisotna kot pomožna snov. Od 185 pregledanih zdravil jih je 105 vsebovalo laktozo. Prav tako je prisotna v nekaterih prehranskih dopolnilih, od 40 pregledanih jih je 10 vsebovalo laktozo. Prehranska dopolnila seveda niso ključna za zdravje, zato njihova uporaba ni obvezna in se jim lahko izognemo. Zdravila pa predstavljajo enega glavnih orodij v boju proti boleznim. Smiselno je, da so že pri snovanju novih zdravil upoštevani tudi ljudje z laktozno intoleranco. Pomembno je, da se problema zavedamo in nenehno iščemo inovativne rešitve za izboljšanje tega področja.

2. Ljudje z laktozno intoleranco so o prisotnosti laktoze v zdravilih s strani farmacevtov ali zdravnikov preslabo obveščeni.

HIPOTEZA JE POTRJENA.

Na osnovi analize ankete sva ugotovila, da se samo 47 % anketirancev zaveda, da je v zdravilih prisotna laktoza. Ljudje z laktozno intoleranco so o prisotnosti laktoze v zdravilih s strani farmacevtov ali zdravnikov preslabo obveščeni, saj 68 % anketirancev ni bilo še nikoli opozorjenih na to, 20% pa jih je bilo o tem redko obveščeni.

Eden od vzrokov slabe obveščenosti bi lahko bil, da za določenega pacienta ni potrebnega zdravila brez laktoze.

Samo opozarjanje na vsebnost laktoze seveda ni nujno, če zdravilo ne vsebuje laktoze, zato je treba pri analizi tega vprašanje upoštevati, da je med temi anketnimi odgovori tudi nekaj ljudi, ki so jim bila predpisana zdravila brez laktoze, zato opozarjanje ni bilo potrebno.

3. Pretočne lastnosti zmesi drugih uporabljenih sladil so primerljive ali boljše od zmesi z laktozo.

HIPOTEZA JE POTRJENA.

Na podlagi eksperimentalnih rezultatov lahko sklepamo, da je najboljšo možno nadomestilo za laktozo kot pomožno snov v tabletah sorbitol. Zmesi s sorbitolom so pokazale dobre rezultate pri pretočnem času, nasipnem kotu, Carrovem indeksu in Hausnerjevem razmerju. Dodatek razgrajevala Ac-Di-Sol® je dodatno izboljšal pretočni čas, kar lastnosti tablet s sorbitolom približuje lastnostim tablet z laktozo.

Lahko sklepamo, da bi bilo ob morebitni industrijski izdelavi teh tablet mogoče uporabiti manjšo silo stiskanja kot pri laktozi, da bi dosegli želeno trdoto. Poleg tega smo dokazali, da je mogoče manipulirati čas razpadanja tablet z dodajanjem razgrajevala.

Vendar pa je treba opozoriti, da so bile tablete s ksilitolom in manitolom prav tako primerne za nadomestilo laktoze, saj so pokazale primerljive rezultate v večini testov. V prihodnosti bi lahko raziskave osredotočili na izboljšanje formulacij tablet s temi sladili, da bi se še bolj približali lastnostim tablet z laktozo.

4. Razpadnost izdelanih tablet iz zmesi drugih uporabljenih sladil je primerljiva s tabletami z laktozo.

HIPOTEZA JE DELNO POTRJENA.

Na podlagi zbranih podatkov lahko postavljeno hipotezo delno potrdimo. V skladu z določili Evropske farmakopeje so vse preizkušene tablete razpadle v manj kot 15 minutah, kar je pozitiven rezultat. Vendar pa nismo popolnoma dosegli časa razpadanja, ki smo ga zabeležili za tablete z laktozo.

Tablete z laktozo so razpadle v manj kot minuti, kar je najkrajši čas razpadanja med vsemi testiranimi tabletami. Med tabletami, izdelanimi z alternativnimi sladili, so imele najkrajši čas razpadanja tablete s ksilitolom (6 min in 52 s), sledile so tablete s sorbitolom (7 min in 20 s) in tablete z izomaltom (7 min in 40 s).

Tablete z manitolom so se po prvem poskusu prilepile na diske, zato je bila meritev neveljavna. Po ponovitvi poskusa brez diskov smo dobili pričakovan rezultat (9 min in 15 s).

Zaradi dobre trdnosti tablet s sorbitolom smo jim dodali še razgrajevalo Ac-Di-Sol[®], s čimer smo želeli čas razpadanja čimbolj približati tabletam z laktozo. Dodatek razgrajevala je čas razpadanja zmanjšal s 7 min in 20 s na 5 minut. Tako lahko sklepamo, da je sorbitol najboljše nadomestilo za laktozo. Nadaljnje raziskave bi lahko vključevale optimizacijo formulacij tablet, da bi še dodatno izboljšali njihovo razpadnost in druge fizikalno-kemijske lastnosti.

6. VIRI IN LITERATURA

[1] Laktoza. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://sl.wikipedia.org/wiki/Laktoza>

[2] Vse o mleku, laktozi in laktozni intoleranci. Pridobljeno iz Prehrana.si:

<https://www.prehrana.si/clanek/217-vse-o-mleku-laktozi-in-laktozni-intoleranci>

[3] Laktozna intoleranca. Diagnostični center Bled. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na

naslovu: [https://www.dc-bled.si/ambulante/ambulantna-](https://www.dc-bled.si/ambulante/ambulantna-dejavnost/alerologija/laktozna_intoleranca/)

[dejavnost/alerologija/laktozna_intoleranca/](https://www.dc-bled.si/ambulante/ambulantna-dejavnost/alerologija/laktozna_intoleranca/)

[4] Lactose intolerance. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

https://en.wikipedia.org/wiki/Lactose_intolerance

[5] Lactose intolerance a to z. Harvard Health Publishing. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na

naslovu: https://www.health.harvard.edu/a_to_z/lactose-intolerance-a-to-z

[6] Kdaj in kakšne težave povzroča laktozna intoleranca? Diagnostični center Bled.

Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: [https://www.dc-bled.si/faq/kdaj-in-kaksne-](https://www.dc-bled.si/faq/kdaj-in-kaksne-tezave-povzroca-laktozna-intoleranca/)

[tezave-povzroca-laktozna-intoleranca/](https://www.dc-bled.si/faq/kdaj-in-kaksne-tezave-povzroca-laktozna-intoleranca/)

[7] Laktozna intoleranca. Koroška lekarna. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://koroskalekarna.si/svetovanje/laktozna-intoleranca/>

[8] Petra Hočevar - Fakulteta za farmacijo. Fakulteta za farmacijo. Pridobljeno 3.3.2024.

Dostopno na naslovu: [https://www.ffa.uni-](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2011/Hocevar_Petra_dipl_nal_2011.pdf)

[lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2011/Hocevar Petra dipl nal 2011.pdf](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2011/Hocevar_Petra_dipl_nal_2011.pdf)

[9] Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu. Fakulteta za

farmacijo. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: [https://www.ffa.uni-](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf)

[lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf)

[10] Sladkor v zdravilih za otroke. Gorenjske lekarne. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na

naslovu: <https://www.gorenjske-lekarne.si/svetovanje-clanek/sladkor-v-zdravilih-za-otroke>

- [11] Mikrokristalna celuloza (MCC 101, 102) Prašek CAS 9004-34-6. fengchengroup.org. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <http://si.fengchengroup.org/excipients/popular-excipients/microcrystalline-cellulose-mcc-101-102-powder.html>
- [12] Mikrokristalna celuloza CAS 9004-34-6. Ahabiochem-ru.com. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <http://si.ahabiochem-ru.com/active-pharmaceutical-ingredients/excipients/microcrystalline-cellulose-cas-9004-34-6.html>
- [13] Pomožne snovi v farmaciji - Fakulteta za farmacijo. Fakulteta za farmacijo. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/e-knjige/Pomozne_snovi.pdf
- [14] Saharoza. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://sl.wikipedia.org/wiki/Saharoza>
- [15] Disaharidi - saharoza. i-Učbeniki. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://eucbeniki.sio.si/kemija9/1951/index5.html>
- [16] AC-DI-SOL® SD-711. Pharma excipients. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://www.pharmaexcipients.com/product/ac-di-sol-sd-711/>
- [17] Ac-Di-Sol® SD-711 Superdisintegrant-Whitepaper. Pharma excipients. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://www.pharmaexcipients.com/organic-chemicals/cmc-croscarmellose-sodium/ac-di-sol-sd-711-whitepaper/>
- [18] Natrijev karboksimetil. Unitech Chemicals Zibo Co., Ltd. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://si.unitechzibo.com/carboxymethyl-cellulose/carboxymethyl-cellulose-in-food/sodium-carboxymethyl.html>
- [19] Definition of Pharmaceutical Excipients. Pharma Excipients. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://www.pharmaexcipients.com/pharmaceutical-excipients-some-definition/>
- [20] Sladila. Prehrana.si. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://www.prehrana.si/sestavine-zivil/aditivi-v-zivilih/sladila>

[21] Sladilo. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://sl.wikipedia.org/wiki/Sladilo>

[22] Izomalt (izomaltuloza) BP EP USP CAS 13718-94-0. Fengchen Group Co., Ltd.

Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <http://si.fengchengroup.org/excipients/popular-excipients/isomalt-isomaltulose-bp-ep-usp-cas-13718-94-0.html>

[23] Ksilitol kot naravni sladkor? Nutriholis.si. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://nutriholis.si/ksilitol-kot-sladilo>

[24] Ksilitol(Xylitol) - Vlažilci. Tovarna Organika. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://www.tovarnaorganika.si/trgovina/vlazilci/ksilitol-xylitol/>

[25] Xylitol. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://en.wikipedia.org/wiki/Xylitol>

[26] Manitol. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <https://wiki.fkkt.uni-lj.si/index.php/Manitol>

[27] Mannitol. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://en.wikipedia.org/wiki/Mannitol>

[28] Sorbitol - Vlažilci. Tovarna organika. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://www.tovarnaorganika.si/trgovina/vlazilci/sorbitol/>

[29] Sorbitol v prahu in sorbitol 70% tekoči raztopini CAS 50-70-4. Fengchen Group.org

Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: <http://si.fengchengroup.org/excipients/popular-excipients/sorbitol-powder-and-sorbitol-70-liquid.html>

[30] Sorbitol. Wikipedija. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://sl.wikipedia.org/wiki/Sorbitol>

[31] Laktaza. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://sl.wikipedia.org/wiki/Laktaza>

[32] Placebo. Wikipedia. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://sl.wikipedia.org/wiki/Placebo>

[33] Kollidon VA 64. Stobec. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/2289~v~fiche-technique.pdf>

[34] Krka:Živeti zdravo življenje. Krka. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://www.krka.si>

[35] Lek, član skupine Sandoz. Lek.si. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

<https://lek.si/sl/>

[36] Anže Štabuc - Fakulteta za farmacijo. Fakulteta za farmacijo. Pridobljeno 3.3.2024.

Dostopno na naslovu: https://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2017/stabuc_anze_mag_nal_2017.pdf?sfvrsn=2

[37] Preučevanje pretočnih lastnosti in stisljivosti trdnih disperzij naproksena s poroznimi pomožnimi snovmi. Univerza v Ljubljani. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

[https://www.ffa.uni-](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/magistrske/2015/Zorko_Katja_mag_nal_2015.pdf)

[lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/magistrske/2015/Zorko_Katja_mag_nal_2015.pdf](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/magistrske/2015/Zorko_Katja_mag_nal_2015.pdf)

[38] Vpliv vrste in količine drsila na pretočne lastnosti zmesi praškov in iz njih izdelanih tablet. Fakulteta za farmacijo. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu:

[https://www.ffa.uni-](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2012/Sifrar_Gregor_dipl_nal_2012.pdf)

[lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2012/Sifrar_Gregor_dipl_nal_2012.pdf](https://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2012/Sifrar_Gregor_dipl_nal_2012.pdf)

[39] Obraba tablet kot funkcija njihove sestave, oblike in natezne trdnosti. Univerza v Ljubljani. Pridobljeno 3.3.2024. Dostopno na naslovu: [https://repozitorij.uni-](https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=156587&lang=slvhttps://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=156587&lang=slv)

[lj.si/Dokument.php?id=156587&lang=slv](https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=156587&lang=slvhttps://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=156587&lang=slv)

7 PRILOGE

Priloga 1: Tabela z bazo pregledanih zdravil, ki vsebujejo laktozo.

Ime zdravila	Ime zdravilne učinkovine	Količina zdravilne učinkovine	Količina laktoze	Učinek
Meaxin	imatinib	400 mg	456,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Atoris	atorvastatin	80 mg	446,29 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Tadalafil Lek	tadalafil	20 mg	335,40 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Atoris	atorvastatin	60 mg	334,72 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	25 mg	333,20 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Zolrix	olanzapin	20 mg	323,50 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Elyrno	ehalapril, lerkandipin	20/10 mg	307,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Metotreksat Ebewe	metotreksat	10 mg	298,70 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	20 mg	265,80 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Candea	kandesartan	32 mg	264,35 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Vasilip	simvastatin	40 mg	258,11 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Abirateron Krka	abirateronacetat	500 mg	253,20 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Zolrix	olanzapin	15 mg	242,70 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Xapimant	memantin	20 mg	230,50 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Entekavir Sandoz	entekavir	1 mg	228,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Atoris	atorvastatin	40 mg	216,20 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Amcandin	cileksetilkardesaratanat, amlodipinijev besilat	8/10 mg	211,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Coupet	rosuvastatin	40 mg	211,70 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Ecytaras	kapecitabin	20 mg	205,29 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Amcandin	cileksetilkardesaratanat,	16/5 mg	203,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni

	amlodipinijev besilat			
Amcandin	cileksetilkardesa rтанat, amlodipinijev besilat	16/10 mg	203,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Virolex	aciklovir	200 mg	202,92 mg	preprečevanje okužb z virusom Herpes simplex tip 1 in tip 2 (HSV-1 in HSV-2)
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	15 mg	199,30 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Diflazon	flukonazol	200 mg	189,20 mg	Protivnetna zdravila
Olivin	enalaprin	5 mg	188,20 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Apripazol Sandoz	Faripriprazol	30 mg	186,68 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ketonal	ketoprofen	50 mg	186,10 mg	Protivnetna zdravila
Desatinib	dasatinib	140 mg	184,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Ravalsyo	rosuvastatin, valsartan	10/160 mg	180,89 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Mirzaten	mirtazapin	45 mg	180,84 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Aryzalera	aripiprazol	30 mg	180,01 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Citafort	escitalopram	20 mg	173,34 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ravalsyo	rosuvastatin, valsartan	20/80 mg	171,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Ravalsyo	rosuvastatin, valsartan	20/160 mg	171,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Klimicin	klindamicin	300 mg	170,23 mg	Protivnetna zdravila
Spasmex	tropsijev klorid	5 mg	170,00 mg	zdravljenje krčev (spazmov) gladkega mišičja prebavnega trakta
Tadalafil Lek	tadalafil	10 mg	167,70 mg	Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.
Sorvasta	bisoprolol	40 mg	167,60 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Atoris	atorvastatin	30 mg	167,35 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Zolrix	elanzapin	10 mg	161,80 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Yasnal	donepezil	10 mg	159,60 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Rolpryna SR	ropinirol	2 mg	156,48 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Olivin	enalaprin	10 mg	155,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni

Deksametazon Krka	deksametazon	8 mg	155,80 mg	Protivnetna zdravila
Moditen	flufenazin	5 mg	154,56 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Rolpryna SR	ropinirol	4 mg	154,32 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Rolpryna SR	ropinirol	8 mg	149,99 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Metotreksat Ebewe	metotreksat	5 mg	149,30 mg	imunosupresiv pri avtoimunih
Telassmo	telmisartan, amlodipin	80/10 mg	144,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Diflazon	flukonazol	150 mg	141,90 mg	Protivnetna zdravila
Olivin	enalaprin	20 mg	140,70 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Coryol	karvedilol	12,5 mg	137,28 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Prenewel	perindopil, indapamid	2,5 mg	134,96 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Prenewel	perindopil, indapamid	8 mg	134,96 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	10 mg	132,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Tulip	atorvastatin	80 mg	132,24 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Candea	kandesartan	16 mg	132,18 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Dasatinib	dasatinib	100 mg	131,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Vasilip	simvastatin	20 mg	129,05 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lexaurin	bromazepam	1,5 mg	126,51 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Xapimant	memantin	10 mg	126,00 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Apripazol Sandoz	aripriprazol	20 mg	125,72 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Sorvasta	bisoprolol	30 mg	125,70 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lexaurin	bromazepam	3 mg	125,09 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Enap - HL	enalapril, hidroklorotiazid	10 mg	123,58 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Ampril HD	rampil, hidroklorotiazid	5/25 mg	122,56 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Ampril HL	rampil, hidroklorotiazid	5/25 mg	122,56 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lexaurin	bromazepam	6 mg	122,01 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Zolrix	olanzapin	7,5 mg	121,30 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema

Mirzaten	mirtazapin	30 mg	120,56 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Lorista HD	losartan, hidroklorotiazid	100/25 mg	119,95 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kventiax SZ	kvetiapin	50 mg	119,44 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Apaurin	diazepam	10 mg	117,10 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Tolura	telmisartan	80 mg	117,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Simvastatin Lek	simvastatin	40 mg	116,40 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Enap - HL	enalapril, hidroklorotiazid	20 mg	116,05 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Entekavir Sandoz	entekavir	0,5 mg	114,40 mg	Protivnetna zdravila
Enap - H	enalapril, hidroklorotiazid	10/25 mg	114,02 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Meaxin	imatinib	100 mg	114,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Telassmo	telmisartan, amlodipin	80/5 mg	114,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Tolucombi	telmisartan, hidroklorotiazid	80/12,5 mg	114,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kvelux SR	kvetiapin	400 mg	113,70 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Propranolol Lek	propranolol	40 mg	110,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Torendo	risperidon	1 mg	110,60 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Sirdalud	tizanidin	4 mg	110,00 mg	mišični relaksant
Torendo	risperidon	2 mg	109,90 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Lorista	losartan	100 mg	109,30 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Torendo	risperidon	3 mg	109,20 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Torendo	risperidon	4 mg	108,40 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Atoris	atorvastatin	20 mg	108,10 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Alopurinol Sandoz	alopurinol	300 mg	106,00 mg	znižanje koncentracije sečne kisline v telesu
Coupet	rosuvastatin	20 mg	105,80 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Desatinib	dasatinib	80 mg	105,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Naprosyn	naproksen	375 mg	104,33 mg	Protivnetna zdravila
Naprosyn	naproksen	500 mg	104,33 mg	Protivnetna zdravila
Moditem	flufenazin	2,5 mg	103,70 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema

Memaxa	memantin	20 mg	102,90 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ecytaras	kapecitabin	10 mg	102,64 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Amcandin	cileksetilkardesa rnatat, amlodipinijev besilat	8/5 mg	101,95 mg	zdravljenje visokega krvnega tlaka
valsaden	valsartan, hidroklorotiazid	320/12,5 mg	100,70 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	7,5 mg	99,70 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Linex	mlečno kislinske bakterije	ne piše	98,28 mg	Protivnetna zdravila
Sulfesta	solifenacin	10 mg	98,09 mg	zdravljenje čezmerno aktivnega sečnega mehurja
Diflazon	flukonazol	100 mg	94,60 mg	Protivnetna zdravila
Apripazol Sandoz	aripiprazol	15 mg	92,86 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Rawel SR	indapamid	1,5 mg	92,70 mg	diuretično zdravilo
Desatinib	dasatinib	70 mg	92,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Helex	alprazolam	1 mg	89,97 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Aryzalera	aripiprazol	15 mg	89,83 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Apaurin	diazepam	2 mg	89,70 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Gliclada	gliklazid	60 mg	88,70 mg	zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2
Cezera	levocetirizin	5 mg	88,63 mg	antihistaminik
Helex	alprazolam	0,5 mg	87,31 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Apaurin	diazepam	5 mg	86,80 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Citafort	escitalopram	10 mg	86,67 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Finpros	finasterid	5 mg	86,40 mg	zdravljenju hipertrofije (povečanja) prostate
Helex	alprazolam	0,25 mg	85,98 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Zolsana	zolpidem	10 mg	85,88 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ravalsyo	rosuvastatin, valsartan	10/80 mg	85,50 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kvelux SR	kvetiapin	300 mg	85,30 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Klimicin	klindamicin	150 mg	85,11 mg	Protivnetna zdravila

Anaton	enalapriljev maleat, hidroklorotiazid	20/12,5 mg	85,10 mg	zdravljenje visokega krvnega tlaka, diuretik
Fluzepam	flurazepan	15 mg	85,00 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Anagrelid Sandoz	anagrelid	0,5 mg	84,60 mg	za zdravljenje trombocitemije , zmanjša št. proizvedenih trombocitov v kostnem mozgu
Edemit	furosemid	500 mg	84,55 mg	diuretik
Lorista H	losartan, hidroklorotiazid	100/12,5 mg	83,98 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Sorvasa	bisoprolol	20 mg	83,80 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Tadalafil Lek	tadalafil	5 mg	83,80 mg	Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških
Monkasta	montelukast	10 mg	81,94 mg	Protivnetna zdravila
Zofran	ondansetron	4 mg	81,88 mg	preprečevanje slabosti in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije raka, radioterapije ali operacije
Zolrix	olanzapin	5 mg	80,90 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Coryol	karvedilol	25 mg	80,75 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Emtricitabin/dizoproksilte nofovirat	emtricitabin, dizoproksiltenofo virat	200/245 mg	80,00 mg	Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1
Sirdalud	tizanidin	2 mg	80,00 mg	mišični relaksant
Yasnal	donepezil	5 mg	79,80 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Doxilek	kalcijev dobesilat	500 mg	79,50 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Deksametazon Krka	deksametazon	4 mg	77,90 mg	Protivnetna zdravila
Kamiren	doksazosin	4 mg	76,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Kventiax SZ	kvetiapin	300 mg	75,15 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Metotreksat Ebewe	metotreksat	2,5 mg	74,70 mg	imunosupresiv pri avtoimunih boleznih
Candea HCT	kandesartan, hidroklorotiazid	16/12,5 mg	72,10 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Letizen	cetirizin	10 mg	72,00 mg	antihistaminik

Coryol	karvedilol	3,125 mg	71,61 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Flonidan	entekavir	10 mg	71,30 mg	Protivnetna zdravila
Terebyo	teriflunomid	14 mg	71,09 mg	zdravljenje multiple skleroze
Kamiren XL	doksazosin	4 mg	70,56 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Candea	kandesartan	4 mg	70,24 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Fluzepam	flurazepan	30 mg	70,00 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Gliclada	gliklazid	30 mg	69,83 mg	zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2
Moditem	flufenazin	1 mg	69,64 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Enplerasa	eplerenon	50 mg	69,00 mg	diuretik
Torecan	tietilperazin	6,5 mg	68,70 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Prenessa	perindopril	4 mg	68,67 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Coryol	karvedilol	6,25 mg	68,64 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Codilek	oksikoton	10 mg	67,90 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Elreptic	eplereron	50 mg	67,80 mg	diuretik
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	5 mg	66,40 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Tulip	atorvastatin	40 mg	66,12 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Candea	kandesartan	8 mg	66,09 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Desatinib	dasatinib	50 mg	66,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Citafort	escitalopram	5 mg	65,07 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Bixodalan	abirateron acetat	500 mg	64,60 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Vasilip	simvastatin	10 mg	64,53 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Sorvitimb	rosuvastatin, ezetimib	5/10 mg	62,86 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Sorvasa	bisoprolol	15 mg	62,85 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Sorvitimb	rosuvastatin, ezetimib	10/10 mg	62,85 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Sorvitimb	rosuvastatin, ezetimib	15/10 mg	62,84 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni

Sorvitimb	rosuvastatin, ezetimib	20/10 mg	62,84 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Apripazol Sandoz	aripiprazol	5 mg	62,67 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Amyzol	amitriptilin	25 mg	61,76 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ampril HD	rampiril, hidroklorotiazid	2,5/12,5 mg	61,28 mg	diuretiki
Ampril HL	rampiril, hidroklorotiazid	2,5/12,5 mg	61,28 mg	diuretiki
Codilek	oksikoton	20 mg	60,30 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Aryzalera	aripiprazol	10 mg	60,00 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ketonal	ketoprofen	100 mg	60,00 mg	Protivnetna zdravila
Lorista H	losartan, hidroklorotiazid	50/12,5 mg	59,98 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Simvastatin Lek	simvastatin	20 mg	58,20 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Amyzol	amitriptilin	10 mg	57,54 mg	antidepresant in za zdravljenje bolečin, recimo migrene
Sanval	zolpidem	10 mg	57,00 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Telassmo	telmisartan, amlodipin	40/5 mg	57,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Telassmo	telmisartan, amlodipin	40/10 mg	57,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Tolucombi	telmisartan, hidroklorotiazid	40/12,5 mg	57,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Tolura	telmisartan	40 mg	57,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni in bolezni centralnega živčnega sistema
Valsacor	valsartan	160 mg	57,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kvelux SR	kvetiapin	200 mg	56,80 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Lorista	losartan	50 mg	54,70 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Atoris	atorvastatin	10 mg	54,05 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Coupet	rosuvastatin	10 mg	52,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Sanval	zolpidem	5 mg	52,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Memaxa	memantin	10 mg	51,45 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ecytaras	kapecitabin	5 mg	51,32 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Kventiax	kvetiapin	300 mg	51,30 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema

Kventiax SZ	kvetiapin	200 mg	50,09 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Sulfesta	solifenacin	5 mg	49,04 mg	zdravljenje čezmerno aktivnega sečnega mehurja
Diflazon	flukonazol	50 mg	47,30 mg	Protivnetna zdravila
Bloxam	metoprolol	100 mg	45,60 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
valsaden	valsartan, hidroklorotiazid	160/12,5 mg	44,41 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kvelux SR	kvetiapin	150 mg	42,60 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Voxin Combo	perindopril	2/0,625 mg	42,40 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Sorvasa	bisoprolol	5 mg	41,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Sorvasa	bisoprolol	10 mg	41,90 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Zolrix	olanzapin	2,5 mg	40,40 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Kamiren	doksazosin	2 mg	38,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kventiax SZ	kvetiapin	150 mg	37,57 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Alopurinol Sandoz	alopurinol	100 mg	35,00 mg	zdravljenje protina
Enplerasa	eplerenon	25 mg	34,50 mg	diuretik
Prelessa	perindopril	2 mg	34,33 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Kventiax	kvetiapin	200 mg	34,20 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Codilek	oksikoton	5 mg	34,00 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Elreptic	eplereron	25 mg	33,90 mg	diuretik
Lenalidomid Sandoz	lenalidomid	2,5 mg	33,20 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Tulip	atorvastatin	10 mg	33,06 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Tulip	atorvastatin	20 mg	33,06 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
valsaden	valsartan, hidroklorotiazid	160/25 mg	32,54 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Bixodalan	abirateron acetat	250 mg	32,30 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Aryzalera	aripiprazol	5 mg	29,94 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Cordipin XL	nifedipin	40 mg	28,50 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Valsacor	valsartan	80 mg	28,50 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Lorista	losartan	25 mg	27,30 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Primotren	sulfametoksazol, trimetoprim	80/400 mg	26,80 mg	Protivnetna zdravila
Coupet	rosuvastatin	5 mg	26,00 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni

Desatinib	dasatinib	20 mg	26,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Kventiax	kvetiapin	150 mg	25,65 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ecansya	kapecitabin	500 mg	25,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Rispolux	risperidon	0,5 mg	23,80 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Calciumfolinat Ebewe	kalcijev folinat pentahidrat	15 mg	21,85 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Miktan	tamsulozin	0,4 mg	17,80 mg	zdravljenje simptomatske benigne hiperplazije prostate
Kventiax	kvetiapin	100 mg	17,10 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
valsaden	valsartan, hidroklorotiazid	80/12,5 mg	16,27 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Dasselta	desloratadin	5 mg	16,15 mg	antihistaminik
Kvelux	kvetiapin	25 mg	16,05 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Ecansya	kapecitabin	300 mg	15,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Kventiax SZ	kvetiapin	400 mg	14,73 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Kvelux SR	kvetiapin	30 mg	14,20 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Lorista	losartan	12,5 mg	13,70 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Ecansya	kapecitabin	150 mg	7,00 mg	Zdravila za zdravljenje raka
Kventiax	kvetiapin	25 mg	4,28 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Duloksetin Sandoz	duloksetin	60 mg	3,70 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Eliskardia	prasugrel	10 mg	3,00 mg	za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov
Todilecto	tadalafil	20 mg	3,00 mg	Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.
Azibiot	azitromicin	500 mg	2,85 mg	Protivnetna zdravila
Duloksetin Sandoz	duloksetin	30 mg	1,85 mg	Bolezni centralnega živčnega sistema
Eliskardia	prasugrel	5 mg	1,50 mg	za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov
Todilecto	tadalafil	10 mg	1,50 mg	Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.
Byol	bisoprololijev fumarat	2,5 mg	1,20 mg	Zdravila za srčno-žilne bolezni
Todilecto	tadalafil	5 mg	0,75 mg	Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Priloga 2: Tabela s prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo laktozo

Ime prehranskega dopolnila	Količina učinkovine	Količina laktoze	Učinek
Panatus Panatus forte	20 mg - butamirat 50 mg - butamirat	299,16 mg 270,75 mg	lajša suh in dražeč kašelj, pomaga pri izkašljevanju, lajša tudi dihanje in bolečine v prsih
Septolete z okusom mentola	1 mg - benzalkonijev klorid	207,20 mg	odpravljajo bolečine in vnetja v grlu
Bilobil	120 mg - suhi ekstrakt ginkgovih listov	188,10 mg	izboljšanje s starostjo povezanega pojetanja kognitivnih sposobnosti in kakovosti življenja pri demenci
Solvolan	30 mg	119,70 mg	zmanjša lepljivost in gostoto bronhialnega izločka, olajša izkašljevanje
Noctiben Mea	15 mg - doksilaminijev hidrogensukcinat	95,00 mg	skrajša čas uspavanja, izboljša kakovost spanja
Letizen S	10 mg - cetirizin	72,00 mg	za preprečevanje in zdravljenje alergijskega nahoda, alergijska vnetja, očne veznice,...
Novolax	5 mg - bisakodil	57,00 mg	za neboleče odvajanje blata, poveča količino skozi črevo izločene vode in elektrolitov, spodbuja črevesno peristaltiko
B-complex	B1, B2, B3, B5, B6, B12	45,30 mg	za zdravljenje pomanjkanja vitaminov skupine B
Dasselta	5 mg - desloratadin	16,15 mg	lajša simptome alergijskega rinitisa pri odraslih

Priloga 3: Anketa

Laktoza v zdravilih

Vprašalnik

Kratko ime ankete: Laktoza v zdravilih

Število vprašanj: 12

Število spremenljivk: 21

Status: Aktivna od: 21.12.2023 Aktivna do: 26.02.2024

Avtor: David Svetec, 04.12.2023

Vaša sodelovanja so ključna za uspeh te raziskave, zato vas vljudno vabimo, da si vzamete nekaj minut in delite svoje izkušnje z nami. Hvala vam že vnaprej za vaš čas in podporo. Anketa je anonimna.

Q1 - Spol:

- Moški
- Ženski
- Drugo

Q2 - V katero starostno skupino spadate?

- do 15 let.
- 15-25 let.
- 25-40 let.
- 40-65 let.
- nad 65 let.

Q33 - Katero najvišjo stopnjo izobrazbe ste dosegli?

- I. (nedokončana OŠ)
- II. (OŠ)
- III. (nižje poklicno izobraževanje - 2 letno)
- IV. (srednje poklicno izobraževanje - 3 letno)
- V. (gimnazijsko, srednje poklicno - tehniško izobraževanje, srednje tehniško oz. drugo strokovno izobraževanje)
- VI. (višješolski program, specializacija po višješolskem programu, visokošolski strokovni programi, PO BOLONJSKIH PROGRAMIH-visokošolski strokovni in univerzitetni program - 1. bol. st)
- VII. (specializacija po visokošolskem strokovnem programu, univerzitetni program, PO BOLONJSKIH PROGRAMIH - magisterij stroke - 2. bol. st.)
- VIII. (specializacija po univerzitetnem programu, magisterij znanosti, doktorat znanosti, PO BOLONJSKIH PROGRAMIH - doktorat znanosti - 3. bol. st.)

Q45 - Ali uporabljate zdravila iz navedenih terapevtskih skupin? Možnih je več odgovorov.

Možnih je več odgovorov

- Ne uporabljam zdravil.
- Protibolečinska zdravila.
- Zdravila za srčno-žilne bolezni.
- Zdravila za bolezni osrednjega živčnega sistema (npr. depresija, tesnoba in napadi panike, shizofrenija, demenca in Parkinsonova bolezen)
- Zdravila za prehlad in kašelj.
- Zdravila za bolezni prebavil in presnove.
- Zdravila za bolezni kože.
- Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij.
- Zdravila za bolezni mišično - skeletnega sistema.
- Drugo:

Q44 - Ali ste kdaj opazili, da imate težave po zaužitju živil, ki vsebujejo laktozo?

- Da.
- Ne.

IF (1) Q44 = [1]

Q5 - Ali ste že kdaj naleteli na informacije o prisotnosti laktoze v zdravilih?

- Da, preverjam informacije o vsebnosti sestavin v zdravilih, ki jih jemljem.
- Ne, še nisem bil/a pozoren/a na te informacije.

IF (1) Q44 = [1]

Q6 - Ali ste običajno obveščeni o prisotnosti laktoze v zdravilih s strani farmacevta ali zdravnika?

- Da, vedno me opozorijo.
- Pogosto me opozorijo.
- Redko me opozorijo.
- Nikoli me še niso opozorili.

IF (1) Q44 = [1]

Q7 - Ste že opazili kakršnekoli neželene učinke, ki bi jih pripisali prisotnosti laktoze v zdravilih?

- Da, v preteklosti sem imel/a neželene učinke.
- Ne, nikoli še nisem imel neželenih učinkov zaradi tega.
- Ne vem.

IF (1) Q44 = [1]

Q8 - Ste se že srečali s težavami pri iskanju zdravil, ki ne vsebujejo laktoze?

- Da, težko najdem tovrstna zdravila.
- Ne, nimam težav pri iskanju tovrstnih zdravil.
- Ne vem, saj teh zdravil še nisem iskal.

IF (2) Q8 = [1, 2]

Q9 - Ali menite, da je dostopnost do informacij o vsebnosti laktoze v zdravilih dobra?

- Da, menim da je dobra.
- Je zadovoljivo dobra.
- Ne, ni dovolj dobra.

IF (3) Q44 = [2]

Q10 - Ali poznate koga, ki ima laktozno intoleranco?

- Da.
- Ne.

IF (4) Q10 = [1]

Q11 - Prosimo vas, če tej osebi posredujete povezavo do te ankete. To bi nam zelo koristilo pri nadaljnjem raziskovanju.