



## Primjena kalcijevog karbonata u medicinske svrhe

*Pregledni rad / Review paper*

*Primljen/Received: 14. 6. 2018.;*

*Prihvaćen/Accepted: 4. 7. 2018.*

**Ivica Brzić**

Sveučilište u Mostaru Medicinski fakultet, izv. prof., dr. sc.

**Martin Kondža**

Sveučilište u Mostaru Farmaceutski fakultet, asistent, mag.pharm.

### **Sažetak:**

Kalcijev karbonat je kemijski spoj sastavljen od tri elementa; kalcija, ugljika i kisika, a možemo ga opisati kemijskom formulom  $\text{CaCO}_3$ . U prirodnom obliku ga nalazimo u stijenama diljem svijeta, te u ljuskama morskih životinja, puževa, jajeta i slično. Čovjek se s kalcijevim karbonatom susreće od prapovijesti, a danas se koristi u različitim granama ljudske djelatnosti, pa tako i medicini i farmaciji.

Kalcijev karbonat danas se koristi kao lijek iz skupine lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari. Koristi se u liječenju simptoma hiperaciditeta, žgaravice i nadutosti, kao i kod liječenja hiperfosfatemije u bubrežnih bolesnika. Koristi se i kao dodatak prehrani, pri čemu najviše služi za suplementaciju kalcija, kod osoba koje imaju niske razine kalcija ili se nalaze u rizičnoj skupini. Često se pronalazi i u hrani, gdje se pojavljuje u obliku prehrambenog aditiva, gdje služi kao bojilo, nutrijens, regulator kiselosti. Osim toga, kalcijev karbonat se danas naveliko upotrebljava u farmaceutskoj industriji kao pomoćna tvar, koja omogućava oblikovanje ljekovitih pripravaka.

U ovom radu obradit će se uloga kalcijevog karbonata u očuvanju ljudskog zdravlja i prevenciji bolesti, kroz prikaz njegove uporabe u različitim pripravcima vezanim za zdravlje ljudi.

**Ključne riječi:** kalcijev karbonat, medicina, farmacija, lijek

## Calcium carbonate use for medical purposes

### **Abstract:**

Calcium carbonate is a chemical compound composed out of three elements; calcium, carbon and oxygen, and we can describe it with the chemical formula  $\text{CaCO}_3$ . In natural form, it is found mostly in rocks in every part of the world, in shells of marine animals, snails, eggshells etc. Humans have used calcium carbonate since prehistory, and it is used today in various branches of human activity, including medicine and pharmacy.

Calcium carbonate is nowadays used as a drug from a group of drugs that affect the alimentary tract and metabolism. It is used in the treatment of hyperacidity, heartburn and flatulence symptoms, as well as in the treatment of hyperphosphatemia in renal patients. It is also used in the form of a dietary supplement, most useful for calcium supplementation, in people with low levels of calcium or in people that are in the risk group. It is often found in food where it appears in the form of a food additive, where it serves as a dye, nutrient, acidity regulator. In addition, calcium carbonate is today widely used in the pharmaceutical industry as an adjuvant, enabling the formation of medicinal preparations.

In this paper, the role of calcium carbonate in the preservation of human health and disease prevention will be elaborated through the presentation of its use in various preparations related to human health.

**Key words:** calcium carbonate, medicine, pharmacy, drug



## 1. UVODNA RAZMATRANJA

Kalcijev karbonat je kemijski spoj sastavljen od tri elementa; kalcija, ugljika i kisika, a možemo ga opisati kemijskom formulom  $\text{CaCO}_3$ . U prirodnom obliku ga većinom pronalazimo u stijenama u svakom dijelu svijeta, te u ljuskama morskih životinja, puževa, ljuskama jajeta i slično (1). Posjeduje molarnu masu od 100.0869 g/mol, javlja se u obliku bijelog praška s okusom krede, bez mirisa. Gotovo je netopljiv u vodi (0.013g/L pri 25 °C), topljiv je i u razrijeđenim kiselinama, a u prirodi se javlja u obliku trigonalne kristalne strukture (2, 3). Zbog takvih fizikalnih i kemijskih osobina, kalcijev karbonat će reagirati s različitim skupinama kemijskih spojeva, poput kiselina s kojima će davati ugljikov dioksid, s vodom zasićenom ugljikovim dioksidom kako bi nastao kalcijev bikarbonat. Prilikom zagrijavanja kalcijevog karbonata na temperaturu višu do 840 °C doći će do reakcije termalnog raspada, pri čemu će nastati kalcijev oksid (živo vapno).

Kalcijev karbonat je rasprostranjen diljem svijeta u obliku vapnenca, krede i mramora. Zavisno od kristalnog sastava i načina kristalizacije, u prirodi ga pronalazimo u obliku kalcita, aragonita i vaterita.

Velike količine primarnoga kalcijeva karbonata nastaju biokemijskim procesima i taloženjem iz morske vode unutar prostranih plićaka tropskih i suptropskih područja, kao što je primjerice područje današnjih Bahama. Stvrdnjavanjem (litifikacijom) tih taloga nastaju karbonatne stijene.

Karbonatne su stijene uglavnom izgrađene od kalcijeva karbonata koji je osnovni sastojak vapnenca, te njegovih magnezijevih inačica koje nalazimo u dolomitu. Uz geološke odrednice vremena i prostora gdje se nastali karbonati mogu smjestiti, nastat će naslage karbonatnih stijena, odnosno *platformi*. U razdobljima mezozoika i kenozoika dolazi do procesa taloženja i izdizanja pri čemu nastaju poznati planinski lanci (Dinaridi).

Čovjek se s kalcijevim karbonatom susreće od prapovijesti, od krede za pisanje, koja se upotrebljava već 10 000 godina, do kasnijih različitih oblika ovog kemijskog spoja. Danas se koristi u različitim granama ljudske djelatnosti, pri čemu je većina njih nezamisliva bez kalcijevog karbonata.

Glavna upotreba kalcijevog karbonata danas je u građevinskoj industriji. Koristi se većinom kao materijal za građenje, kao sastojak cementa, pri gradnji cesta ili u različitim oblicima pripremljenih procesa.

Koristi se za pročišćavanje željeza iz željeznih ruda u visokim pećima. Dodaje se u bazene za kupanje kao sredstvo za održavanje pH vrijednosti, u strojeve u uljnoj industriji, kao sredstvo za zgušnjavanje, te dobivanje šećera iz šećerne trske (4). Iako se jako dugo koristio u obliku krede za ploče, danas se u te svrhe sve manje koristi, pri čemu ga, zbog čistoće, zamjenjuje gips.

Velikim dijelom se koristi pri proizvodnji pisaćeg papira, u proizvodnji boja, lateks maramica, pelena i ostalih vrsta svakodnevnog pribora.

Osim toga, svoje je mjesto pronašao i u poljoprivrednoj industriji, gdje se koristi kao jeftino sredstvo za zaluživanje tla, kako bi bilo pogodno za sadnju.

Ono što je posebno zanimljivo kroz ljudsku povijest je primjena kalcijevog karbonata u medicinske svrhe, odnosno za prevenciju bolesti i očuvanje zdravlja. U medicini i farmaciji kalcijev karbonat pronalazi niz primjena koje se mogu promatrati u nekoliko različitih konteksta. Sa zdravstvenog gledišta,  $\text{CaCO}_3$  se danas primjenjuje kao lijek, dodatak prehrani, prehrambeni aditiv i pomoćna tvar.



Prema Zakonu lijek se definira kao svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprečavanju bolesti kod ljudi. U lijek se ubraja svaka tvar ili mješavina tvari koje se mogu primijeniti na ljudima u svrhu postavljanja dijagnoze, obnavljanja ili modificiranja fizioloških funkcija, te u svrhu postizanja drugih medicinski opravdanih ciljeva (5).

Dodacima prehrani smatra se hrana čija je svrha dopuniti uobičajenu prehranu, a koja predstavlja koncentrirane izvore hranjivih tvari ili druge tvari prehranbenog ili fiziološkog učinka, pojedinačne ili u kombinaciji, na tržištu u doziranom obliku. Dozirnim oblicima smatraju se kapsule, pastile, tablete, pilule i slično, vrećice praha, ampule tekućine, bočice na kapaljku, te ostali slični oblici tekućine i praha. Dodacima prehrani smatraju se pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (vitamini i minerali) ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom. Na tržište se stavljaju isključivo zapakirani i to pojedinačno ili u kombinaciji. Označavanje, reklamiranje i prezentiranje dodataka prehrani mora biti takvo da proizvodu ne pripisuje svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti ljudi ili upućuje na takva svojstva, ne sadrži navode koji upućuju da uravnotežena i raznolika prehrana ne može općenito pružiti primjerene količine hranjivih tvari (6).

Prehranbeni aditiv jest svaka tvar koja se sama po sebi ne konzumira kao hrana, niti je prepoznatljiv sastojak određene hrane, bez obzira na hranjivu vrijednost. U hranu se dodaju zbog tehnoloških razloga u proizvodnji, preradi, pripremi, obradi, pakiranju, prijevozu ili skladištenju, te ima za posljedicu, ili se može očekivati da će imati za posljedicu, da će aditiv ili njegov derivat postati izravno ili neizravno sastojak hrane (7).

Pomoćna tvar jest tvar koja nije nositelj djelovanja gotovog lijeka već pomaže pri farmaceutskom oblikovanju gotovog lijeka, štiti, podupire ili poboljšava stabilnost, biološku raspoloživost ili podnošljivost lijeka, pomaže pri prepoznavanju gotovog lijeka (8).

Iako se, s farmakološkog gledišta, radi o dosta različitim klasifikacijama, kalcijev karbonat danas se naširoko primjenjuje u svim gore navedenim oblicima.



## 2. KALCIJEV KARBONAT U MEDICINI I FARMACIJI

### 2.1. Kalcijev karbonat kao lijek

Kada govorimo o ljekovitim pripravcima, potrebno je naglasiti činjenicu da većina lijekova danas dostupnih na tržištu dolazi u farmaceutskom obliku, koji je spoj jedne ili više djelatne tvari i jedne ili više pomoćne tvari. Djelatna tvar je ona tvar koja izaziva određeni farmakološki učinak, te dovodi do potrebnih promjena u fiziologiji organizma. Ovdje će se govoriti o ljekovitim pripravcima koji sadrže kalcijev karbonat kao djelatnu tvar.

U 2018. godini, u Bosni i Hercegovini registrirano je 7 ljekovitih tvari koje sadrže kalcijev karbonat kao djelatnu tvar, pri čemu je jedan registriran kao homeopatski lijek (9).

Prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj podjeli, kalcijev karbonat (lat. *Calcii carbonas*) spada u skupinu A – Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, te skupinu V – Različito, zavisno od toga u kojoj se indikaciji koristi.

Jedna od indikacija kalcijevog karbonata danas je da se koristi kao antacid, u regulaciji želučane kiselosti.  $\text{CaCO}_3$  dovodi do ublažavanja simptoma hiperaciditeta, žgaravice i nadutosti, epizodnih želučanih bolova, poremećaja probave i dispepsije. Većinom se radi o pripravcima čistog kalcijevog karbonata ili o kombinaciji s magnezijevim karbonatom. Ovi preparati dolaze u farmaceutskom obliku tableta za žvakanje.

U kombinaciji s askorbinskom kiselinom i kalcij-laktat glukonatom koristi se u stanjima povećane potrebe za vitaminima i mineralima, kao dodatak liječenju prehlade i gripe, kod nedostatka kalcija i vitamina C u prehrani. Dolazi u farmaceutskom obliku šumeće tablete. Kao antacid dovodi do neutralizacije želučane kiseline i olakšavanja simptoma bolesti. Koristi se 1 sat nakon obroka ili pred spavanje, u dozi od 680 mg. Može se koristiti više puta dnevno, pri čemu ne bi trebalo prekoračiti najvišu dopuštenu vrijednost od 7 g dnevno.

Kontraindicirana je njegova istovremena primjena s antibiotikom ceftriaksonom (10), a još je 20 lijekova s kojima ostvaruje ozbiljnu interakciju.

Osim uobičajenih neželjenih reakcija koje može imati svaki lijek (reakcije preosjetljivosti što uključuje osip, urtikariju, angioedem, anafilaksiju), zabilježene neželjene reakcije u primjeni kalcijevog karbonata jesu anoreksija, zatvor, nadutost, mučnina, povraćanje, hiperkalcijemija, hipofosfatemija, te mliječno-alkalni sindrom. Radi se o rijetko zabilježenim slučajevima, pri čemu se većina njih može očekivati s obzirom na samu fiziologiju organizma, a učestalost neželjenih reakcija je vrlo mala ili nepoznata. Mliječno-alkalni sindrom nastaje uslijed probavljanja većih količina kalcija i alkalija koje se mogu apsorbirati, što rezultira hiperkalcijemijom (11).

Lijek je kontraindiciran kod preosjetljivosti na kalcijev karbonat ili jednu od drugih djelatnih ili pomoćnih tvari, kod hiperkalciurije, bubrežnih kamenaca, hipofosfatemije i hiperkalcijemije. Tijekom korištenja lijeka valja smanjiti unos hrane koja je bogata oksalatima (soja, zeleno povrće, proteina iz životinjskog izvora).

Bioraspoloživost kalcijevog karbonata je 25-35%, pri čemu hrana potiče apsorpciju za 10-30%, postotak vezanja za proteine iznosi 45%, a izlučuje se putem fecesa, kao neapsorbirani kalcij (80%) i urinom (20%) (12).

Osim kao antacid,  $\text{CaCO}_3$  se primjenjuje i u liječenju hiperfosfatemije (povišena razina fosfata u serumu) u bolesnika sa zatajenjem bubrega koji se liječe dijalizom i u



bolesnika kojima dijaliza nije potrebna. Kod takvih bolesnika lijek se daje oralno, u ukupnoj dozi od 1 do 20 g na dan, u više doza, ovisno o broju obroka. Bolesnici moraju uzeti lijek pri svakom obroku. Pojedina doza se određuje s obzirom na sadržaj fosfora u svakom obroku posebno (13).

Režim izdavanja kalcijevog karbonata je na ponovljivi recept, u ljekarni.

## 2.2. Kalcijev karbonat kao dodatak prehrani

Kao dodatak prehrani, kalcijev karbonat danas se najviše koristi u svojstvu dijetetskog suplementa kojim se želi nadomjestiti manjak kalcija u organizmu. Fiziološki je aktivan samo ionski kalcij. Kao drugi glasnik, regulira brojne stanične funkcije.

Uloga kalcija u organizmu je da je, uz fosfor, osnovni mineralni čimbenik kostiju, regulira propusnost staničnih membrana i kapilara, uz cAMP sudjeluje u prijenosu anorganskih iona kroz stanične membrane, smanjuje neuromuskulatornu iritabilnost, otpuštanjem neurotransmitera sudjeluje u prijenosu neuronskih impulsa, sudjeluje u mišićnim kontrakcijama, važan je čimbenik koagulacije krvi, sudjeluje u regulaciji lučenja hormona, te je aktivator brojnih enzimskih puteva. Uz ovaj element, vrlo često vežemo i važnost vitamina D, a posebice se ističu nove studije, koje pokazuju djelotvornost ovih tvari u borbi protiv raka, dijabetesa i hipertenzije (14).

Nedostatak kalcija dovodi do različitih patofizioloških stanja, od kojih su najizraženiji nedovoljan rast djece i osteoporoza.

Preporučeni dnevni unos kalcija prema najnovijim saznanjima (15) za odrasle iznosi:

- 1 000 mg za muškarce dobi od 19 do 50 godina
- 1 000 mg za muškarce dobi od 51 do 70 godina
- 1 200 mg za muškarce starije od 71 godine
- 1 000 mg za žene dobi od 19 do 50 godina
- 1 200 mg za žene starije od 51 godine.

Budući da naše tijelo ne proizvodi kalcij fiziološki, potrebno ga je unositi prehranom ili unosom ksenobiotika u obliku suplementacijske terapije. Posebno se to preporučuje za ljude koji su vegani, koji unose mliječne proizvode u manjim količinama, konzumiraju veće količine proteina i soli, imaju osteoporozu, na duže vremensko razdoblje koriste kortikosteroide ili imaju određene probavne probleme zbog čega teže apsorbiraju kalcij (16).

Posebne mjere upozorenja i neželjena djelovanja kalcijevog karbonata već su opisane, te vrijede i za dodatke prehrani. Dodaci prehrani većinom imaju dodatne sastojke u obliku u kojem dolaze, stoga se mjere upozorenja i neželjeni učinci mogu proširiti s obzirom na te pojedinačne sastojke.

Kalcijev karbonat kao dodatak prehrani obično sadržava 40% elementarnog kalcija, a koristi se vrlo često zato što predstavlja jeftiniju varijantu u odnosu na druge preparate s kalcijem, poput glukonata i laktata (16).

Dodaci prehrani u Bosni i Hercegovini podliježu važećim zakonskim propisima koji opisuju to područje (6), te se od proizvođača zahtjeva sigurnost i istinitost tvrdnji o proizvodu. Dolaze u farmaceutskom obliku tablete, kapsule, tableta koje se žvakaju, tekućina i prašaka.





### 2.3. Kalcijev karbonat kao prehrambeni aditiv

Vrlo je široka primjena kalcijevog karbonata kao aditiva u hrani, pri čemu se može iskoristiti za regulaciju kiselosti, kao bojilo, žgušnjivač za povrće, nutrijens za kvasce i kao dodatni izvor kalcija (17).

Kao bojilo jako je stabilan, jer ne zahtjeva specifične procese kako bi sačuvao svoje osobine bojenja. Može se koristiti kao konzervans kod organski uzgojenog voća (18).

Kao stabilizator se većinom dodaje mliječnim proizvodima.

CaCO<sub>3</sub> se u obliku aditiva nalazi u gotovo svim vrstama hrane; od sušenog voća do konzervirane ribe, kao i u zamrznutoj hrani, žitaricama, aromatiziranim pićima i mesnim i ribljim proizvodima.

Nuspojave su kod CaCO<sub>3</sub> u obliku prehrambenog aditiva najmanje izražene, budući da se radi o zanemarivo malim količinama kemijskog spoja koji dolazi u kontakt s organizmom.

### 2.5. Kalcijev karbonat kao pomoćna tvar

Iako se pomoćne tvari mogu razgraničiti od ljekovitih tvari, budući da se koriste kako bi omogućili pravilno oblikovanje lijeka, postoje i one dvostrukog obilježja. Kalcijev karbonat je takav primjer, koji se koristi i kao lijek i kao pomoćna tvar u farmaceutskoj industriji. Kalcijev karbonat smatra se pomoćnom tvari samo onda kada se rabe u tako neznatnim koncentracijama da njegov ljekoviti i farmakološki učinak ne dolazi do izražaja. U takve svrhe nije potrebno posebno deklarirati kalcijev karbonat. Međutim, doda li se kalcijev karbonat u većim količinama, to je onda potrebno i naznačiti, na isti način na koji se označuje natrijev benzoat u injekcijama kofeina (19). U tom slučaju natrijev benzoat omogućuje otapanje kofeina i stvaranje molekularnog spoja kofein-natrij-benzoata (lat. *Coffeini et natrii benzoatis injectio*).

Ukoliko se kalcijev karbonat koristi kao pomoćna tvar pri oblikovanju određenih ljekovitih pripravaka, onda ga je, uz ostale pomoćne tvari, potrebno navoditi na popisu pomoćnih tvari u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC).

Kalcijev karbonat koji se upotrebljava kao pomoćna tvar mora biti standardiziran, što znači da mora biti obuhvaćen farmakopejskim monografijama ili nekim drugim normativnim aktima.

Kako bi se koristio kao pomoćna tvar, zahtjevi su da je kalcijev karbonat terapijski indiferentan (da u primjenjenim koncentracijama ne smije imati terapijski učinak), da je fiziološki podnošljiv (na mjestu primjene ne smije izazivati nadražajne i alergijske reakcije), mikrobiološki ispravan, kompatibilan, kako s ljekovitom tvari, tako i s drugim pomoćnim tvarima i materijalom za konfekcioniranje i stabilan kako bi bio prikladan za korištenje.

Osnovne pomoćne tvari jesu one koje omogućuju oblikovanje ljekovitih pripravaka, kao što su otapala, tenzidi, sredstva za povišenje viskoznosti, gelovi kao podloge za izradu masti, podloge za čepiće, te sredstva za dopunjavanje. S druge strane, sporedne pomoćne tvari su tvari odgovorne za mikrobiološku i kemijsku stabilnost, te bolji okus, miris i izgled ljekovitih pripravaka. Iako se kalcijev karbonat u modernoj farmaceutskoj industriji vrlo često upotrebljava kao sporedna pomoćna tvar, nisu rijetke njegove primjene kao osnovne pomoćne tvari. Primjerice, u industrijskoj proizvodnji tvrdih sapuna, koja uključuje i usitnjavanje sapunske osnove, njezino sušenje, a zatim i primješavanje aktivnih sastojaka, često se dodaje i kalcijev



karbonat kao punilo za povećanje mase sapuna. Uz kalcijev karbonat, najčešće se još stavljaju talk i kaolin, te sredstva za premašćivanje, poput lanolina i pčelinjeg voska (20).

### 3. DISKUSIJA

U ovom radu pokušali smo sažeti i opisati primjenu kalcijevog karbonata u svim aspektima koji se mogu vezati za očuvanje ljudskog zdravlja ili sprječavanje bolesti; kao lijeka, dodatka prehrani, prehrambenog aditiva i pomoćne tvari. Unatoč heterogenosti ovih područja, moguće je zaključiti da kalcijev karbonat uspješno pronalazi svoju primjenu u takvim preparatima, kako u terapijskim dozama, tako i u onima koje ne izazivaju farmakoterapijski učinak.

Vjerojatno se zbog cijene i široke prisutnosti radi o jednom od najčešće upotrebljivanih kemijskih spojeva, a u prilog tome ide i visok profil sigurnosti kalcijev karbonata.

Osim već utvrđenih tradicionalnih primjena kalcijevog karbonata u svim područjima ljudske djelatnosti koje se isprepliću sa zdravljem, iznova se sve više javljaju nove uloge koje ima  $\text{CaCO}_3$  u medicini i farmaciji. Naime, sve češće se govori o kalcijevom karbonatu u farmaceutskoj tehnologiji, gdje se primjenjuje kao jedan od novih oblika nosača lijekova ili u obliku nanočestica. Zanimljiva je studija koja uspoređuje primjenu nanočestica kalcijevog karbonata, te hipertermije i zračenja u borbi protiv stanica karcinoma dojke (MCF-7), pri čemu je njegov učinak usporediv s učinkom citostatika doksorubicina (21). U obliku nanočestica,  $\text{CaCO}_3$  može osigurati i bolju bioraspodivnost i djelovanje citostatika (22). Osim u tumorskim, takve rezultate  $\text{CaCO}_3$  pokazuje i u koštanim oboljenjima (23), tuberkulozi (24), kao i ekologiji (25).

Neželjena djelovanja kod lijekovite primjene ili alergijske reakcije u drugim oblicima primjene, vrlo su rijetke i gotovo zanemarive popratne pojave.

Međutim, kao i sa svakim lijekom, tako i s pripravcima koji sadrže kalcijev karbonat treba biti na oprezu zbog učinaka koje može ostvariti, kontraindikacija, kao i interakcija s drugim lijekovima i dodacima prehrani.

Potrebno je naglasiti da je ovo istraživanje provedeno pregledom dostupne objavljene literature, pri čemu nismo imali pristup svim radovima o kalcijevom karbonatu, kao ni neobjavljenim saznanjima. Ovom području potrebno je pristupiti studiozno, kako bi se donijeli zaključci koji imaju snažniji znanstveni autoritet.

### 4. ZAKLJUČAK

Kalcijev karbonat u području je ljudske primjene od prapovijesti, a uspješno se primjenjuje i danas. Posjeduje visok profil sigurnosti, te se uspješno primjenjuje kao lijek, dodatak prehrani, prehrambeni aditiv i pomoćna tvar. Sve više se javljaju studije koje prikazuju nove uloge kalcijevog karbonata u obliku nanočestica ili nosača lijekova. Ovo područje zahtijeva dodatna istraživanja.



## 5. REFERENCE

1. Al Omari MM, i sur. *Calcium Carbonate*. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2016;41:31-132
2. Aylward G, Findlay, T. *SI Chemical Data Book (4th ed.)*. John Wiley & Sons Australia, Sidney, 2008.
3. Rohleder J, Kroker E. *Calcium Carbonate: From the Cretaceous Period Into the 21st Century*. Springer Science & Business Media, Basel, 2001.
4. McGinnis, RA. *Beet-Sugar Technology (2nd ed.)*. Beet Sugar Development Foundation. p. 178., 1971., Denver, SAD
5. Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik BiH", broj 58/08)
6. DIREKTIVA 2002/46/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 10. lipnja 2002. o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani
7. PRAVILNIK O UPOTREBI PREHRAMBENIH ADITIVA, OSIM BOJA I ZASLAĐIVAČA U HRANI („Službeni glasnik BiH“, broj 83/08)
8. Zakon o lijekovima RH – NN 76/13, 90/14
9. Zolak A, Spasojević-Došen T, Cvijanović A, Tubić B. *Registar lijekova Bosne i Hercegovine 2018*. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Banja Luka 2008.
10. Stedman E i sur. *Evaluation of a Potential Clinical Interaction between Ceftriaxone and Calcium*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(4):1534-40.
11. Medarov BI. *Milk-alkali syndrome*. Mayo Clin Proc. 2009;84(3):261-7
12. Svensen BH. *Take tums for your rummy*. Nation Co Inc. 2003;276(19):22-22
13. Francetić I, i sur. *Farmakoterapijski priručnik 7. Izdanje*. Medicinska naklada, Zagreb, 2015.
14. <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/nutrition/calcium-and-vitamin-d-important-every-age> , pristupljeno 30.5.2018.
15. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D*. National Academics Press, Washington (DC), 2011.
16. Straub D. *Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications*. Nutrition in Clinical Practice. 2007;22:286.
17. Current EU approved additives and their E Numbers, Food Standards Agency, 26 November 2010
18. <http://www.ddwcolor.com/history-of-growth-and-innovation/> , pristupljeno 30.5.2018.
19. Senjković R. *Osnove oblikovanja lijekova*. Školska knjiga, Zagreb, 2003.
20. Douek M, Allen LH. *ADSORPTION OF SOAPS ON CALCIUM-CARBONATE - SIGNIFICANCE TO CALCIUM SOAP DEPOSITION IN KRAFT MILL BROWNSTOCK SYSTEMS*. Pulp Pap Can. 1983;84(6):TR48-TR54
21. Jabbari N, Zarei L, Esmaili Govarchin Galeh H, Mansori Motlagh B. *Assessment of synergistic effect of combining hyperthermia with irradiation and calcium carbonate nanoparticles on proliferation of human breast adenocarcinoma cell line (MCF-7 cells)*. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018;4:1-9.





22. Zhao P. *Enhancing anti-tumor efficiency in hepatocellular carcinoma through the autophagy inhibition by miR-375/sorafenib in lipid-coated calcium carbonate nanoparticles.* Acta Biomater. 2018;72:248-255.
23. Diaz-Rodriguez P, i sur. *Mineralized alginate hydrogels using marine carbonates for bone tissue engineering applications.* Carbohydrate polymers. 2018;4:27
24. Miranda MS, i sur. *Development of Inhalable Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs) in Microparticulate System for Antituberculosis Drug Delivery.* Advanced Healthcare Materials, 2018
25. Li Y, i sur. *Enhanced phosphate removal from wastewater by using in situ generated fresh trivalent Fe composition through the interaction of Fe(II) on CaCO<sub>3</sub>.* J Environ Manage. 2018;221:38-44.