

INDUSTRIJSKA PROIZVODNJA LIJEKOVA

IV RAZRED -FARMACUTSKI TEHNIČARI

(Teor4ija i paraksa)

FARMACEUSKO TEHNOLOŠKE OPERACIJE

Proizvodnja pojedinih farmaceutskih oblika sastoji se iz pojedinačnih operacija, tako npr. kod proizvodnje sirupa imamo rastvaranje, mješanje i filtriranje. Kod proizvodnje tableta usitnjavanje, prosijavanje, miješanje, granuliranje, sušenje i presovanje. Kod svih ovih postupaka zajedničko je odnos energije i prenos materijala. Svaka od ovih operacija ima svoje zakonitosti i one su iste i kod odgovarajućih operacija drugih tehnologija. Pri izvođenju osnovnih operacija tvari od kojih se izrađuje preparati podliježu samo fizičkim promjenama. Operacija kod kojih tvari podliježu samo fizičkim i hemijskim promjenama nazivaju se osnovni procesi.

KLASIFIKACIJA ONOVNIH PROCESA

Osnovne operacije se klasifikuju na različite načine. Kod nas je prihvaćeno da se dijele na tri grupe:

1. MEHANIČKE - gdje se primjenjuje mehanička energija.
2. TOPLOTNA - gdje je važna toplotna energija.
3. DIFUZIJE - gdje karakteriše pojava difuzije.

U mehaničke operacije spadaju usitnjavanje, prosijavanje, miješanje, prenos čvrstog materijala, sedimentacija, dekontaminiranje, filtriranje, centrifugiranje, cijeđenje, taloženje, tabletiranje, emulgovanje dispergovanje.

U toplotne operacije spadaju prenos i razmjena toplote, uparavanje, ukuhavanje, kondenzacija, destilacija i toplotna sterilizacija.

U difuzije spadaju sušenje, rastvaranje, kristalizacija, ekstrakcija, apsorpcija, adsorpcija.

USITNJAVANJE

Usitnjavanje je smanjenje čestica. U nekim tehnološki operacija to je početna, a u nekim završna faza, smanjivanjem čestica u isto vrijeme povećava se spoljašnja površina materijala tako da se sve supstance rastvaraju brže kada su usitnjene. Pri ekstrakciji aktivnih principa od velike je važnosti stepen usitnjenosti droga. On je obično tačno propisan tako da je prisustvo usitnjenih čestica nepoželjna. Ovo je u suprotnosti sa izradom suspenzija gdje je potrebno da se čestice što više usitnjene, jer će se sporije taložiti. Fino usitnjavanje naziva se mljevenje, a grubo drobljenje, pa se prema tome uređaji za fino usitnjavanje zovu mlinovi, a za grubo drobljenje. Za usitnjavanje mogu se primjeniti i sječenje, usitnjavanje obično se ne primjenjuje samo jedna vrsta već se sile međusobno kombinuju. Da bi se uspješno izvelo usitnjavanje pored poznavanja metoda i uređaja moramo poznavati i fizičke i hemijske osobine materijala.

DROBILICA NA VALJKE

Drobilica se upotrebljava uglavnom za drobljenje sjemena, droga radi dobivanja estetskog ili masnog ulja. Dužina dva horizontalno postavljena valjka na određenom rastojanju jedan prema drugom. Jedan valjak je fiksiran za nepokretno težište koje se pokreće naprijed – nazad što omogućava podešavanje rastojanja između valjaka. I biva zbog trenja zahvaćen i uvučen pri čemu zbog bočnog pritiska dolazi do drobljenja. Ukoliko između valjaka dospije nesalomljiv predmet postoji mehanizam koji automatski u tom slučaju razdvaja valjke tako da neće doći do lomljenja mašine.

ŽRVNJEVI

Bez obzira što su teške i glomazne građe imaju svoje mjesto u farmaceutskoj industriji. Pomoću njih se drobe biljni materijali kao što je korijen kora i krupni kristali.

Žrvnjevi se sastoje od jednog ili dva teška granita ili čelična valjka montirana na horizontalnom vratilu. Prilikom obrtaja teški valjci prelaze preko materijala i svojom težinom ga drobe. Na žrvnju je ugrađen nož ili strugač koji odvaaja i sakuplja materijal i ponovo ga prebacuje pod valjke.

Žrvnjevi se dijele prema brzini obrtaja valjaka na sporohodne i brzohodne.

Sporohodni se obrću 8-15 puta u minuti, prečnik valjaka je 2m, težina od 5 tona.

Brzohodni se kreću brzinom većom od 150 km, valjci su im znatno lakši.

Žrvnjevi sitne materijal ne samo pritiskom vlastite težine, već je prisutno usitnjavanje materijala. Pogodni su i za gnječenje i homogeniziranje, naročito za tjestaste, ljepljive i vlaknaste tvari. Nedostatak im je mali kapacitet, vučnost i glomaznost.

MLINOVI SA MLINSKIM KAMENJEM

Sastoji se od 2 mlinska kamena:

- gornjeg

- donjeg

Jedan od njih se na podešenom rastojanju obrće, dok je drugi nepokretan. U zavisnosti od toga koji kamen se okreće, dijeli se na mlinove sa donjim i mlinove sa gornjim pogonom. Materijal koji se usitnjava ubacuje se preko lijevka kroz otvor na gornjem kamenu. Dospjeva između dva kamena i zbog centrifugalne sile kreće se iza periferije.

Samljeveni materijal pada u oklop mlina odakle pomoću oluka pada vani. Koriste se za usitnjavanje biljnog materijala. Dobra strana je što je jeftin, a loša što se kamenje troši, pa dijelovi kamenja mogu proći sa samljevenim materijalom.

MLINOVI ČEKIČARI

Rade na principu udara. Sastoji se od nekoliko diskova koji su postavljeni jedan pored drugog. Na njegovoj periferiji vise mašine čelične ploče, tk2 – čekići.

Materijal za usitnjavanje ubacuje se kroz lijevak. U mlinu se izlaže udarcima čekića, a zatim biva bacan na zidove oklopa. Upotrebljava se za usitnjavanje krupnog materijala.

ZVONASTE DROBILICE

Element za usitnjavanje je u obliku zvona, tj. zarubljenog konusa, čija je donja strana šira. Površina konusa kao i oklop u kome se nalazi, izbrazdana je. Oklop u kome se nalazi zvonasti konus napravljen je tako da se rastojanje između njega i konusa, odozgo naniže sve više sužava. Zato u gornjem dijelu mlina dolazi do grubog drobljenja, a u donjem dijelu do finog usitnjavanja. Ovi mlinovi pogodni su za sitnjenje mekanog materijala, biljnog i životinjskog porijekla.

CENTRIFUGALNI MLINOVI

Imaju dijelive koji se okreću velikom brzinom pri kome se stvara centrifugalna sila koja izlaže materijal velikom pritisku, usljed čega se ovaj sitni.

KUGLIČNI MLINOVI

Sastoji se iz horizontalno postavljenih cilindričnih posuda ili tzv. bubnjeva koji su kada miruju polovine ispunjene kuglama. Ove posude rotiraju pri čemu se kugle podižu uz unutrašnje zidove posude do određene visine, a zatim se odvajaju od zida i padaju natrag kotrljajući se jedna preko druge ili padaju na materijal. Izmješani sa kuglama, materijal pored toga što se sitni, dobro se mješa. Ovi mlinovi klasifikuju se prema obliku ili prema vrsti materijala od kojeg su napravljeni. Sastoji se prema veličini, mogu biti različitih prečnika od 2,5cm do 15cm.

Kugle u mlinu mogu biti od kamena, porculana ili stakla, nekog drugog materijala koji ne smije da se troši. Kugle mogu biti čelične, ali se takvi materijali ne koriste u farmaciji. Veličina kugle treba da je 18-24x manja od veličine bubnja, a kugle treba da uspire 40-50% zapreminu bubnja. Za pravilan rad potrebno je podesiti brzinu obrtaja bubnja, jer ukoliko je brzina velika neće doći do odvajanja kuglica od zida zbog centrifugalne sile. U kugličnom mlinu može se vršiti usitnjavanje, mješanje pod aseptičkim uslovima. Usitnjavanje se može vršiti i u prisustvu tečnih komponenata u cilju bolje homogenizacije.

Kuglični mlinovi imaju i nedostatke. U njemu se ne mogu sitniti biljke, droge. Proces usitnjavanja droga traje, te nije ekonomičan.

MIKRONIZERI

Upotrebljava se za dobivanje veličine čestica ispod 5 mikrona. Ovaj mlin sastoji se od plitke komore na čijoj se periferiji nalazi niz otvora.

U ovu komoru ubacuju se pod visokim pritiskom zrak ili neki drugi gas. Materijal koji se sitni takođe se ubacuje u komoru. Tad nastaje vazdušni vrtlog usljed kojeg se čestice međusobno usitnjavaju. Umjesto vazduha može se upotrebiti i pregrijana vodena para koja ujedno i suši materijal (termostabilan materijal).

IZBOR MAŠINE ZA USITNJAVANJE

Proces usitnjavanja zavisi od prirode materije koja izaziva usitnjavanje. Usko sito je odlučujući faktor za izbor mašine, a ovaj izbor zavisi:

1. Od stepena usitnjenosti koji se želi postići kao i homogenosti krajnjeg proizvoda,
2. Od fizičko hemijske osobine materijala koji se usitjava (da li je žilav)
3. Od vrste, odnosno kvalitete proizvoda (sterilan proizvod)
4. Od količine materijala, njegove uloge

U laboratorijskoj praksi koristimo sljedeće načine: usitnjavanje, sječenje, gnječenje, struganje, tucanje itd.

Sječenje se izvodi noževima, a primjenjuje se kod žilavog materijala.

Tucanje se izvodi u avanu, ali samo za dvoje koji neće reagovati sa metalima.

Gnječenje se radi u avanu ili tarioniku.

Za struganje se koristi renide ili mašina za orahe.

Usitnjenje može da se vrši i pomoću tečnih i čvrstih posrednika. Ovi posrednici ne smiju ostavljati nikakve tragove poslije uklanjanja.

PROSIJAVANJE

Prosijavanje je operacija pri kojoj se odvajaju čestice po veličini. U prošlosti puno više se upotrebljavala. U industriji se izbjegava, a u apoteci je zadržala svoje mjesto. Uređaji sa sitima poznati su zbog upotrebe mlinova sa klasifikatorima pomoću kojih se klasificiraju čestice po veličini odmah poslije usitnjavanja. U laboratorijskom radu pri izradi mješanih prašaka i izradi granulata koriste se sita.

Sita su obično izrađena od metalnih žica koje mogu biti čelične, bakarne, bronzane, ali u sve češćoj upotrebi su sita izrađena od sintetskih plastičnih masa. Takođe sito može biti od svile. Sita se karakterišu brojem otvora na jedinicu dužine ili jedinicu površine. Sita sa tačno utvrđenim veličinama otvora nazivaju se standardna sita. Postoji više sistema standardnih sita, tako i kod nas važeća farmakopeja propisuje standardna sita kojih ima 6 i nose oznaku brojanika prema veličini stranice otvora.

UREĐAJI ZA PROSIJAVANJE

U apoteci koriste se mala sita koja se pokreću potresanjem ručno ili mehanički. Na sito se stavi manja količina materijala i u pravilu sije se bez primjene prestanka. Posle upotrebe čiste se četkom ili mlazom vode. U industriji koriste se različiti uređaji koje dijelimo u dvije grupe:

- Uređaji sa nepokretnim sitima,
- Uređaji sa pokretnim sitima.

Uređaji sa nepokretnim sitima imaju sitnu površinu tj., rešetku koja je nepokretna, a materijal se pokreće preko nje, dok uređaji sa pokretnim sitima imaju cilindričan oblik, ali se nalaze u horizontalnom položaju. Tako da imamo uređaje sa horizontalnim sitima i uređaje sa cilindričnim sitima.

Uređaji sa horizontalnim sitima imaju površinu u horizontalnom, nešto kosom položaju. Sito je razapeto na drvenom ili metalnom okviru. Sito se pokreće pomoću elektromotora. Materijal koji se prosijava, kontinuirano se dovodi na sitnu površinu. Sitna frakcija materijala prolazi kroz otvor, dok ne prosijani dio pada u žljeb i ponovo ulazi u sito. Prosijani prah skuplja se u sabirniku ispod uređaja. Treba voditi računa da se sito ne preopteret, jer bi došlo do oštećenja sita.

UREĐAJI SA CILINDRIČNIM SITIMA

Sastoji se iz cilindra sa sitnom površinom. Cilindar se okreće oko svoje uzdužne ose i naget je za oko 5°. Materijal ulazi sa vrha cilindra klizi preko površine sita i usput se neprekidno mješa i prevrće. Cilindrično sito može da posluži i za frakciono prosijavanje gdje imamo više sitnih površina sa različitim veličinom otvora. Kod nekih uređaja urađene su četke koje znatno ubrzavaju prosijavanje. Efikasnost prosijavanja zavisi od oblika otvora sita i od čestice, od debljine sloja materijala, od naelektrisanja čestica, od načina i brzine kretanja čestica.

MJEŠANJE

Mješanje je najvažnija i nezaobilazna farmaceutsko tehnološka operacija u pripremi svih farmaceutskih oblika. Mješanjem se ubrzava rastvaranje, ubrzava difuzioni proces, pri ekstrakciji povećava toplotna razmjena pri zagrijavanju i hlađenju.

Mješanjem se sprečava „obrazovanje“ kore, odnosno sprečavanje pregrijavanja na graničnim mjestima. Sprečava

se taloženje. Mješanjem se pri kristalizaciji dobivaju kristali, a najvažniji cilj mješanja je postići homogenost, tako da svaki uzorak pokazuje potpuno isti sastav.

MJEŠANJE PRAŠKASTIH MATERIJAMA

Ova naizgled jednostavna operacija praćena je nizom poteškoća. Prašci pri mješanju praše posipaju se iz sudova, a u mrtvim uglovima u mješalici ostaje neizmješano. Teškoće nastaju i kad se mješaju prašci različitog stepena usitnjenosti i različitih specifičnih težina.

U apoteci praškaste mješaju se u tarioniku sa pistilom. U industrijskim uslovima najjednostavnija mješalica u obliku kocke. Kocka se obrće oko svoje prostorne dijagonale. Često se koriste bubnjevi koji se okreću oko uzdužne osovine. Slični su kugličnom mlinu sa razlikom što imaju lopatice koje zahvataju materijal. Kod mješanja praškastih tvari mogu poslužiti i kuglični mlinoi.

MJEŠANJE TEČNOSTI

Mehaničko mješanje tečnosti izvodi se u pogodnoj posudi u kojoj može biti ugrađen i uređaj za hlađenje odnosno zagrijavanje. Elementi za mješanje mogu biti različiti, a to su najčešće ploperarne ili izvitopirene loptice. Postoje i turbinske mješalice. To su jake pumpe koje usisavaju tečnost i izbacuju je sa druge strane pod pritiskom. Zahvaljujući prema brznoj cirkulaciji tečnosti dolazi do momentalnog mješanja.

BARBOTIRANJE

Barbotiranje je proces mješanja tečnosti koji se zasniva na uvođenju zraka ili mjehurića nekog internog gasa u tečnost. Ne smije se primjenjivati u slučaju kada bi zrak ili gas nepovoljno djelovali na nadražaj. Samo mješanje nastaje usljed kretanja mjehurića koji kao specifično lakši, ide naniže.

MJEŠANJE VISKOZNIH I ŽILAVNIH MATERIJALA

Viskozne plastične i žilave materije teško se mješaju. Za savladavanje sile trenja jakih kohezivnih sila između čestica mora se upotrebiti vrlo snažna mješalica koja je istovremeno gnječilica. Gnječilica se sastoji iz poduse i 2 elementa za mješanje u obliku slova 'Z'.

FILTRIRANJE

Filtriranje je farmaceutsko tehnološka operacija kojim se čvrste čestice odvajaju od tečnosti i to pomoću poroznog odnosno filtracionog medijuma. Najvažniji dio uređaja za filtriranje je cjedilo koje propušta samo tečnu, a zadržava čvrstu. Vremenom čvrsta masa na cjedilu obrazuje deblji sloj koji se ***, a procjeđena tečnost se zove filtrat. Kad se u toku filtriranja stvori *** tečnost se probija ne samo kroz osnovu *** nego i kroz samu pogaču, tako da i pogača postaje vrlo efikasno cjedilo. Filtriranje se može obaviti samo ukoliko postoji razlika u pritisku sa jedne i druge strane cjedila. Ta razlika postiže se na 2 načina.

Prvi način je stvaranje vakuma ispod filtracionog medijuma ili stvaranje pritiska iznad filtracionog medijuma. Kod filtracionog medijuma najčešće koristimo kod rada na veliko, filtraciona platna azbest, staklena vuna, sinterovano staklo. U radu na malom pored ovih koristi se papir i vata. Platna mogu biti pamučna, vunena i sintetska. Svaki filtracioni medij mora biti hemijski inertan i indiferentan i mehanički dovoljno čist. Papir je indiferentan, ali nema dovoljnu mehaničku čistoću. Staklena vuna je pogodna za korozivne tečnosti. Običnu vatu treba izbjegavati, jer nije pouzdana kao filter. Izbor uređaja za filter zavisi od više faktora, kod suspenzije koja treba

da se razdvaja, temperatura i priroda tečnosti i količina čvrste faze u suspenziji. Vrijednost čvrste odnosno tečne faze od potrebnog pritiska itd.

Uređaje za filtriranje grupišemo u dvije grupe:

- Dekontaminiran i
- Kontaminiran.

Uređaji koji nude dekontaminirani su gravitacioni filteri, vakum filteri i filter prese. Najpoznatiji gravitacioni filter je pješčani filter koji kao cjedilo ima ispran i prosijan pijesak. Upotrebljava se za pročišćavanje vode. Obični laboratorijski ljevci za filtriranje su takođe grantacioni filteri. Mogu biti od stakla, metala ili plastike. Najpoznatiji vakum filter je GUČ. Kod vakum filtera potrebna razlika u pripremi postiže se tako što se sa prve strane cjedila tečnost nalazi pod atmosferskim pritiskom, dok je sa druge strane pod pritiskom manjim od atmosferskog.

GUČ filter stastoji se od periferne ploče koja je prevučena tkaninom. Ispod ploče stvara se vakum pomoću vakum pumpe, a iznad ploče stavlja se suspenzija koja se filtrira. GUČEVI mogu biti od keramike, metala, a rjeđe od drveta. Sa gučeva se lako uklanja pogača pa služe za filtriranja gdje talozi mogu određenu *** vrijednost. Kada razlika u pritisku stvorena vakumom nije dovoljna za filtriranje primjenjuje se filter koji radi sa većim pritiskom, tj. kod koje se vrši pritisak na suspenziju.

Najčešće se upotrebljava prvi od 5-6 atmosfera, a vrlo rijetko do 10 atmosfera. Najpoznatiji od ovih grupa *** su zatvoreni gučevi i filter prese. Kod zatvorenih gučeva umjesto da se tečnost usisava ispod perforirane ploče ona se dovodi pod pritiskom na ploču. Ovdje se radi o zatvorenom *** uklanjanje pogače nije jednostavno. Koriste se u slučaju kada se radi u lako zapaljivim i otvorenim supstancama. Nedostatak ovog zatvorenog guča je mali kapacitet. Filter prese imaju veći kapacitet, a u farmaciji se najčešće koriste za buterenološko filtriranje.

FILTERI SA KONTINUIRANIM RADOM

Dijelimo na:

- Rotacione filter uređaje i
- Doboške filter uređaje.

Ovi filter uređaji neće rade tako što su otklonjeni nedostaci dekontinuiranog filtriranja. To znači da se cjeđenje i ispiranje pogače, sušenje i pranje cjedila obavlja kontinuirano bez prekida. Nezamjenjivi su u proizvodnji antibiotika.

ULTRA FILTRACIJA ILI MIKROFILTRACIJA

Pomoću ultrafiltracije uklanjaju se čestice koloidnih veličina pomoću specijalnih filtracionih medijuma tj. pomoću polupropustljive membrane.

Ova membrana omogućava finu filtraciju kroz sitne pore. Da bi se savladala mala propustljivost ovih membrana mora se upotrijebiti veća razlika u pritisku. Kao posrednici u filtraciji koristi se platno ili filter papir impregniran nitro celulozom ili očvrnutim želatinom.

Ultra filtracija slična je procesu dijalize. Razlika je u tome što se kod ultrafiltracije primjenjuje pritisak.

BAKTERIOLOŠKO FILTRIRANJE

Pomoću bakteriološkog filtriranja odvaja se čvrsta od tečne faze, s tim što se čvrsta faza ovdje sastoji od bakterija. Uslovi u kojima se izvodi moraju biti sterilni kao i sam filtracioni medium. Treba voditi računa o

zasićenosti filtracionog medijuma jer imaju vrlo ograničen kapacitet primjene. Od materijala koriste se azbestne ploče, porculana, sinterovano staklo. I ovdje je neophodno primjenjivati vakum ili povećan pritisak zbog vrlo sitnih pora. Bakteriološko filtriranje je jedno od oficinalnih metoda sterilizacije. Osobito je pogodno za termolabilne supstance, tj. tečnost i kod velikih količina tečnosti.

CENTRIFUGIRANJE

Centrifugiranje je tehnološka operacija kojom se pomoću centrifugalne sile razdvajaju čvrste faze od tečne ili dvije tečnosti različitih specifičnih težina, koje se međusobno ne miješaju.

Centrifugiranje se izvodi na dva načina:

- Na principu filtriranja,
- Na principu taloženja

Kod prvog načina sila se upotrebljava da potisne tečnost kroz cjedilo.

Kod drugog načina centrifugalna sila koristi se da se suspenzija ili emulzija razdvaje na slojeve. Same centrifuge pojavljuje se kao vrlo različita tehnička mješanja. Zajedničko im je da troše mnogo energije, a osnovna podjela je na: kontinuirane i diskontinuirane.

SEDIMENTACIJA I DEKANTACIJA

Pored centrifugiranja, filtriranja i cjeđenja u operaciji koje služe za razdvajanje faza ubrajamo još sedimentaciju i dekantaciju. Ova operacija sastoji se u tome da se tečnost koja sadrži dispregovane čestice ostavi da stoji neko vrijeme kako bi se istaložile čestice iznad taloga ostala bi bistra tečnost.

Posuda u kojima se vrši taloženje zovu se taložnici ili sedimentatori. To su cilindrične posude različitog kapaciteta sa konusnim dnom. Na cilindru mogu biti ugrađena jedna ili više njih u različitim nivoima kroz koje se vrši otakanje bistre tečnosti.

TRANSPORT MATERIJALA

Da bi farmaceutska proizvodnja bila što rentabilnija neophodno je izvršiti mehanizaciju procesa rada. Prenošnje materijala je dovod sirovina do mjesta prerade ili lagerovanja prenošenja poluproizvoda od jednog radnog mjesta do drugog i iznošenje gotovih proizvoda. Sredstva koja nam služe za prenošenje čvrstog materijala zovu se transporter. Koji će se transporter upotrijebiti zavisi od količine materijala, od njegovog oblika i pravca prenosa. Transporter ne smije da mijenja osobine materijala koji prenosi. U farmaciji pogoni najčešće se koristi trakasti transporter koji se sastoji od 2 bubnja oko kojih se okreće beskrajna traka.

TOPLOTNE OPERACIJE

U grupu toplotnih operacija spadaju prenošenja i razmjena toplote, isparavanje, ukuhavanje, hlađenje, kondenzacija, destilacija i toplotna sterilizacija.

Za ove operacije karakteristično je to što će one za svoje izvođenje koristiti toplotu kao osnovni oblik energije. Toplotna energija može se dobiti na različite načine. Može se dobiti sagorjevanjem goriva, ali pretvaranjem električne energije u toplotu. Materijal koji sagorjeva zove se gorivo. Ono može biti različitog porijekla i agregatnog stanja. U farmaceutskoj industriji rijetko se koristi direktan plamen kao izvor toplote jer je tada vrlo teško kontrolisati temperaturu.

VIŠESTRUKO UKUHAVANJE

Para koja nastaje pri ukuhavanju nosi sa sobom velike količine neiskorištene energije. Da bi se ova tzv. sekundarna para iskoristila počeli su se upotrebljavati višestupni uparivači. Princip rada je u tome što se sekundarna para predhodnog uparivača upotrebljava kao para za zagrijavanje sljedećeg uparivača.

HLAĐENJE I KONDENZACIJA

Hlađenje u užem smislu naziva se operacija kojom se bez promjena agregatnog stanja medijuma smanjuje njegova toplota što se manifestuje snižavanjem temperature. Kondenzacija je u širem smislu riječi hlađenje, odnosno hlađenje pri kome se neka zasićena para prevodi u tečno stanje. Hlađenje se najčešće vrši na dva načina. Prirodnom razmjenom toplote pri čemu hladni medijum koji se nalazi oko mase koja treba da se ohladi, zagrijava i sa sobom odnosi toplotu koja otpušta masu koja se hladi. Ovako hlađenje obavlja se u aplikatom kada između njegovih zidova cirkuliše hladna voda. Hlađenje se postiže dodavanjem leda nekom vodenom rastvoru, a to je moguće u slučajevima kada se tečnost mješa sa vodom i kada prisustvo leda nije nepoželjno. Toplotna energija najčešće se pomoću nosilaca toplote prenosi do mjesta upotrebe, a nosioci toplote mogu biti voda, ulje, plameni gasovi, a najčešće vodena para. Vodena para obično je pod pritiskom od 9 atmosfera što odgovara temperaturi oko 175. Ukoliko treba postići visočiju temperaturu od ove, mora se koristiti drugi prenosioac temperature.

RAZMJENA TOPLOTE

Ukoliko želimo da zagrijemo neku masu, tečnost ili gas, moramo omogućiti da toplota pređe od nosioca na masu koju želimo zagrijati. Ovom razmjenom temperature, masa se povećava a nosilac toplote gubi toplotu i pri tome se hladi.

ISPARAVANJE I UKUHAVANJE

Pod pojmom isparavanje podrazumijeva se pojava slobodnog održavanja pare sa površine neke tečnosti i to na temperaturama ispod tačke ključanja. Tehnološki operacija uparavanja bliska je tehnološkoj operaciji destilaciji. Pri isparavanju od bitnog je značaja masa koja ostaje poslije izvršene operacije. A kod destilacije značajna je komponenta koja prvo pređe u paru, a zatim se kondenzuje u destilat. Operacija ukuhavanja najčešće se koristi da bi se isušile kore nekog ekstrakta biljnih droga ili da se pripremi rastvor za kristalizaciju. Postoje različiti tipovi uparivača. Osnovna podjela je na otvorene i zatvorene, a mogu se grijati direktnim plamenom ili preko medijuma. Najčešće je to vodena para. Najpoznatiji uparivač je DUPLIKATOR.

Kondenzatori su aparati u kojima se zasićena para prevodi u tečnost. Kondenzatori su u suštini razmjenjujuće toplote u širem smislu. Najčešće se koriste kondenzatori sa zmioljnim cijevima koji su izrađeni od metala, bakra koji je dobar provodnik toplote. U laboratorijskom radu koristi se stakleni kondenzatori, mada je staklo baš provodnik toplote.

DESTILACIJA

Destilacija je operacija koja se primjenom toplote razdvajaju isparljive tečnosti od neisparljivih komponenata, koje se nalaze u rastvoru. Razlikujemo 2 vrste destilacije:

I Destilacija: u užem smislu je prosta ili u zatvorenom sistemu doći će do povećanja pritiska, a time i do porasta temperature na kojoj voda ključa. Pritisak koji nastaje nema sposobnost sterilizacije. On samo uplavljava povećanje temperature, pare. Isključivo je para nosilac temperature i sterilizacija. Ova metoda postiže se u autoklavu. To je hermetički zatvorena posuda cilindričnog ili pravouglonog oblika, horizontalno ili vertikalno postavljeno. Proces sterilizacije odvija se u etapama: odstranjivanjem vazduha, sama sterilizacija, odstranjivanje vodene pare, hlađenje i sušenje materijala. Svaki autoklav treba da je snabdjeven ventilom, sigurnosti, termometrom, manometrom, ventil za dovod i ventil za odvod pare i grijačem. Izrađuje se od nehrđajućeg materijala: čelik, bakar. Da bi otpočela sterilizacija potrebno je odstraniti vazduh. Uvođenjem pare vazduh se potiskuje prema dole jer je teži i izlazi na otvor na dno autoklava. Ovo traje 2-5 minuta. Zatim se autoklav hermetički zatvori. Potom se zagrijava do temperature sterilizacije uz praćenje pritiska na termometru. Ukoliko se sterilise neka tečnost u staklenim bocama, ne smijemo ih nikada napuniti do vrha. Često dolazi do pucanja boca pri hlađenju ili otvaraju autoklava. Poslije sterilizacije autoklav se hladi dok se pritisak ne izjednači i dok temperatura ne padne na 90°C. Vrijeme hlađenja može trajati i 2 dana, što se može ubrzati raspršivanjem hladne vode ili uvođenjem vazduha pod pritiskom. Za kontrolu sterilizacije koriste se test trake koje mijenjaju boje pri određenoj temperaturi.

STERILIZACIJA U STRUJI VODENE PARE ILI U KLJUČALOJ VODI

Traje 30 min. na temperaturi od 98-100°C. Predmeti moraju biti zaronjeni, a boce veće od 30 ml. Sterilišu se i duže od 30 min. Sigurnost sterilizacije postiže se dodavanjem baktericidnih oksidirajućih sredstava.

STERILIZACIJA PLAMENOM

Predmeti se povlače nekoliko puta kroz neosvjetljen dio plamena u kome se zadržavaju najmanje 20 sekundi. Ovo je ograničena metoda. Koristi se samo za dijelove laboratorijskog pribora od metala.

STERILIZACIJA FILTRACIJOM

Pogodna je za termolabilne supstance i velike količine tečnosti. Filtracioni mediji mogu biti različiti. A filtrag*** se izvodi pod pritiskom ili vakumom. Aparati koji se koriste moraju biti sterilisani nekom od toplotnih metoda sterilizacije, a samo filtriranje izvodi se pod aseptičkim uslovima. Što se tiče filtera to mogu biti tzv. Bekerfelbom svijeće koje mikroorganizmi zadržavaju adsorbicijom. Stakleni filteri, membranski filter koji su izgrađeni od sintetskih i polusintetskih supstanci kao što su celulozni nitrat, želatina, celulozno acetat. Svi oni imaju finu mrežastu, kapilarnu strukturu. Zatim su tu bakteriološki filteri načinjeni od celuloze i azbesta. Imamo EKS i dvije slojnice koje osim mikroorganizama uklanjaju i pirogene.

ASEPTIČNI POSTUPAK

Podrazumijeva izrađivanje lijeka pod uslovima koji isključuju kontaminaciju. Supstance, pribor i posuđe, moraju biti sterilisani nekom od toplotnih metoda. Za aseptički rad upotrebljava se homora. Unutrašnjost komore sterilise se UV lampom i baktericidnim aerosolima. Aseptična komora u industriji neizbježna je u proizvodnji antibiotika.

NOVIJE METODE STERILIZACIJE

UV zračenja, fonizirajući znaci PI i QU zraci, gasna sterilizacija.

ISPITIVANJE NA STERILNOST

Materijal koji se ispituje mora se uzeti u aseptičkim uslovima. Takođe i samo ispitivanje se izvodi pod aseptičkim uslovima. Materijal za ispitivanje sterilnosti koji je sterilisan u autoklavu, uzima se iz najmanje 10 uzoraka, a ako je sterilisan nekom od drugih metoda, onda najmanje 20 uzoraka. Propisana količina materijala zasijava se na tečne hranjive podloge C_1 i C_2 za gljivice i plijesni. Preparat je sterilisan ako u propisnom vremenskom roku ne pojavi rast bakterija ili gljivice na podlogama. Ako se na 1 ili 2 podloge uoči rast ispituje se još 2 puta na istom tipu podloge.

DIFUZIONNE OPERACIJE

U difuzione operacije spadaju: sušenje, rastvaranje, ekstrakcija, kristalizacija, apsorpcija, adsorbacija. Difuzija je prenošenje mase iz područja više koncentrata. U područje niže koncentracije npr. pri sušenju, ulaganju *** difundije, kroz čvrstu masu dospjeva do površinskog sloja, odakle isparava u okolni vazduh.

Pri rastvaranju ekstra oko tjela koje se rastvara *** se u samom početku procesa *** zasićen tako da u daljem procesu molekule moraju pomoću difuzije da prođu kroz ovaj sloj.

Slično, ali obrnuto kod kristalizacije, gdje molekule materije koja kristališe moraju difuzijom prodrijeti kroz granični sloj oko kristala da bi se ugradili u kristalnu rešetku. Difuzija je pojava koja dovodi do spontanog izjednačenja lansa, usljed kritičke aktivnosti čestica.

SUŠENJE

Sušenje je operacija koja ima za cilj uklanjanje vlage iz materijala. U najvećem broju slučajeva to je voda, ali mogu biti i drugi rastvarači. Vlažnost materijala izražava se u gramima ili kilogramima vlage. Vлага ili druge tečnosti na gram ili kilogram suhe materije. Sušenje može biti prirodno. Prirodno sušenje podrazumijeva prisustvo toplote i odgovarajućih uređaja. Izbor uređaja zavisi od fizičko hemijskih osobina materijala, količine prisutne vlage prirode rastvarača.

UREĐAJI ZA SUŠENJE

Uređaji su: komorne sušnice, tunelske sušnice, sušnice sa valjcima, vakum sušnice i još neki načini za sušenje su raspršivanjem, biofibilizacija, sušenje infracrvenim zracima, sušenjem ultrazvukom.

ADSORBCIJA

Adsorbicija je fizičko hemijska pojava koja je vezana za promjene kore na graničnim površinama. Ova operacija najčešće se provodi da bi uklonili boju, miris, koloidne čestice, pinogene bakterije i sl.

Adsorbicija se vrši na 2 načina:

1. Perkolacioni postupak u kome adsorbicija ne mijenja svoj položaj, a rastvor ili gas se kreću preko njega.
2. Kontaktna filtracija primjenjuje se pri adsorbiciji iz tečne faze.

APSORPCIJA

Apsorbicija je operacija koja se provodi da bi smo neki neželjen gas rezali za apsorbciono sredstvo. Apsorbiciona sredstva su siliko gel, aktivan ugalj i zemlja za bjeljenje.

KRISTALIZACIJA

Kristalizacija se sprovodi u cilju prečišćavanja supstanci i dobivanja istih u određenom obliku kristala.

INJEKCIJES - INJEKCIJE

Injekcije su sterilni preparati koji se primjenjuju pomoću hipodermalne igle. Po propisu farmakopeje to su rastvori, suspenzije, emulzije ili čvrsti sterilni lijekovi koji su punjeni u bočice ili ampule, a rastvaraju se i u suspenzije dodatkom sterilnih rastvarača. Aplikacija paraneuralnim putem bila je moguća od 1628. kada je Harvi otkrio veliki i mali krvotok. U početku pokušaji paraneuralne aplikacije nisu bili uspješni. Međutim vremenom uz sticanje saznanja u hematologiji, farmakologiji, mikrobiologiji, ovaj način je postao nezamjenjiv.

Prednosti paraneuralne su što uvijek brzo ispoljava djelovanje, tačno je doziran, izbjegava se razaranje lijeka u digestivnom traktu, izbjegava se neprijatan ukus i miris i na ovaj način se uvijek može dati pacijentu bez svijesti ili pacijentu koji odbija lijek. Injekcije se čuvaju sterilne u ampulama ili bočicama, a preparatima rukuju pretežno medicinsko osoblje. Paraneuralna aplikacija ima i mana. To je bolan način primjene za pacijenta, a ograničena je i mogućnost protivotrova. Prema mjestu aplikacije injekcije možemo podijeliti na intravenske, ***, intradermalne, intravaskularne, intraokularne.

rastvori koji se daju u dozi većoj od 10 ml ***, moraju biti izotonični.

Subkutano apliciraju se potkožno gdje se nalazi spletovi krvnih kapilara a rijetko prelazi volumen od 2 ml.

Intradermalne injekcije služe u dijagnostičke svrhe – alergen test.

Intralumbalne ubrizgavaju se u tačno određene dijelove kičmene moždine u volumen do 20 ml. Moraju biti izotonične i ne smiju sadržavati konzervanse. Takođe vrijednost pH mora biti od 6,5 – 7,5. Supstance za izrade injekcija moraju odgovarati propisima farmakopeja a voda za izradu injekcija propisana za agua proinjekcione. Ulja za injekcije moraju odgovarati propisima za neutralna ulja.

PIROGENI

Pirogenost rastvora za injekcije je problem koji se mora riješiti ukoliko je volumen za aplikaciju veći od 10 ml.

Pirogene materije su endotok bakterije koji uneseni intravenozno u organizam izazivaju febrilne reakcije

groznice, bolove u grudima, glavobolja, povraćanje, gastrointestinalni poremećaj, a nastaju i promjene krvne slike.

Svi ovi simptomi zajedno nazivaju se 'pirogeni šok'.

Pirogeni su veoma kompleksni. Po strukturi i osobinama razlikuju se ovisno o kojoj bakterijskoj vrsti se radi. Neki pirogeni su termolabilni, ali takav mali broj. Većina ih je stabilna na način da obezbjeđuju stabilnost preparata, ne smiju reagovati sa lijekom, ne smiju uticati na djelovanje lijeka, a sami ne smiju imati fiziološko djelovanje. U pomoćne materije ubrajamo antioksidanse, konzervanse, pufere, emulgatore.

Najčešće sredstvo za izotonizaciju Na-hlorid. Ukoliko se iz nekog razloga ne može upotijebiti zamjenjuje se glukozom ili fuktozom. Od *** sistema najčešće se koristi fosfatni pufer, koji je fiziološki najpodnošljiviji. Kod sredstava za konzervisanje izbor je sužen jer je konačno da većina konzervansa ima kancerogeno djelovanje ili su manje ili više toksične.

OBRADA INJEKCIONIH RASTVORA

Proizvodnja sterilnih preparata u koje spadaju i injekcije, zahtjeva specijalne uslove i tehnološke postupke. Sve supstance koje ulaze u proizvodnju moraju biti niskog stepena čistoće ispitane na sterilnost i neškodljivost. Sve supstance i materijali moraju biti sterilisani nekim od toplotnih metoda, a ukoliko su termolabilni onda nekom odgovarajućom i pouzdanom metodom (bakteriološka filtracija) i fonizirajuće zračenje. Pravila za osoblje su stroga. Osoblje ulazi u prostoriju u sterilnoj odjeći sa maskom. Preko usta i nosa i dezinfikovanim rukama. Vazduh koji se ubacuje u prostoriju pomoću posebnih sistema, sterilisan je UV zracima, odgovarajuće je temperature i vlažnost.

AMBALAŽNI MATERIJAL

Po propisu farmakopeje injekcije se pune u staklenim ampulama ili bočice u neutralnoj i prozirnog stakla. Staklo mora odgovarati odgovarajućim propisima ne smije otpuštati jone u rastvor, posude za injekcije treba da očuva sterilnost preparata. Ne smije da utiče na kvalitet pripravka kao i na dejstvo lijeka. Pored ampula injekcioni rastvor pakuje se i u bočice. Bočice mogu biti predviđene kao jednodozna i višedozna pakovanja ili su to boce za infudibile (rastvor za infuzije). Staklo je prirodan materijal, to je amorfna smjesa silikata alkalnih, zemnoalkalnih i drugih metala. Može sadržavati bornu kiselinu, cink, olovo i druge tvari koje mi daju određene osobine. Staklo je tvrdo, prozirno, izdržljivo, sprečava difuziju gasova, lako se čisti, pere, sterilizira.

Staklene bočice, ampule, iznutra se prevlači filmom od silikonskih tvari koj omogućava skoro 100% iskoristivost otopina. Za zatvaranje boca i bočica, koristi se zatvarajući od toplovulkaniziranog prirodnog kaučuka. Za zatvaranje boca za krv i derivata krvi, koloidni rastvor, koristi se zatvarači od gume najboljeg materijala. Najveća mana zatvarača od kaučuka što su termolabilni, tako da kod toplotne sterilizacije dovodi do ljepljenja gume za zidove boce. Radi poboljšanja kvaliteta gume dodaje joj se pjesak, kreč, cink oksid, azbest, a sve u cilju povećanja elastičnosti mehaničke otpornosti.

PLASTIČNE MATERIJE

Od plastičnih materija danas se izrađuju boce, tegle, kutije i vrećice koje služe za pakovanje farmaceutskih preparata. Plastične mase načinjene od polisterima – acetat – celuloze, najlona, polietilene i sličnih stvari. Danas se one više upotrebljavaju jer su jeftini, nelomljivi, hemijski stabilni.

Plastične šprice za injekcije i posude za infuzije, mogu se upotrijebiti samo jednom. Sterilizacija plastičnih stvari je veoma skupa.

PARANTERALNI RASTVOR ZA INFUZIJU

Rastvori za infuzije su lijekoviti oblici koji se aplicira paranteralno (IV) ili nekim sistemom*** pomoću sistema za infuziju. Apliciraju se kap po kap jer bi veća brzina mogla izazvati oštećenje okolnog tkiva ili izbacivanje igle. Kao rastvarač uvijek se koristi aqua pro injekcione, a rastvori moraju biti sterilni, airogeni, neškodljivi, izotonični, izohondrični, imaju isti pH kao pH serima. Kada se infundibilie koriok u terapiji acidoza, alkaloze, tada u izvjesnoj mjeri mogu odstupati.

1. Infuzija za nadoknadu krvi i krvne plazme – dekstroni, želatine alba
2. Infuzije za nadoknadu izgubljene tečnosti i elektrolita
3. Infuzije za ishranu bolesnika

ovi rastvori sadrže glukozu, fruktozu, aminokiselinu. Procenat alkohola u infuzijama za ishranu je od 2,5 do 5%.

4. To su rastvori koji sadrže rastvorenu lijekovitu supstancu. U najvećem broju slučajeva to su antibiotici i citostatici.

MEDICINSKE KAPSULE

[capsulae medicinalis]

Medicinske kapsule su čvrsto elastični oblici koji se primjenjuju peroralno, a resorbuju se u želudcu i crijevima. Sastoji se od čvrstih polutečnih, tečnih supstanci tačno doziranih u dobro zatvorenim čakmama koje se proizvode od fizioloških indiferentnih supstanci koje se lako rastvaraju u vodi i želučanom soku. Farmakopeja propisuje 3 vrste kapsula:

- capsule amilacae,
- capsule gelatinosae,
- capsule geladunal.

CAPSULE AMYLACAE

Zovu se još i skrobne. Okrugle su. Uglavnom različitih veličina i sastoje se od 2 dijela. Gornji dio je uvijek nešto širi, pa se navlači preko donjeg dužeg dijela. Za izradu se koriste različite vrste skroba. Najbolji je kukuruzni skrob, a može se koristiti i krompirov i rižin skrob. Uglavnom skrob mora biti oslobođen glutena i masti. Nedostatak skrobnih kapsula je taj što se u njih ne mogu pakovati higroskopne i teme supstance, tj. tvari koje reaguju sa skrobom. Lako su lomljive te im je danas uloga ograničena. Hostia su skrobne pločice dimenzija 6x6 mm. Služile su za uvijanje lijekova neprijatnog mirisa.

KAPSULE GELATINOSAE

[želatinske kapsule]

Želatinske kapsule su providne ili obojene čahure bez mirisa. Izrađuje se od želatine, vode i glicerola. Od pomoćnih tvari najčešće se dodaje saharoza i dozvoljene boje. Postoji 2 tipa želatinskih kapsula: meke i tvrde.

Capsule GELODURATAE su čahure od želatine. Otporne se prema želučanom soku a rastvaraju se u crijevnom soku. Zatvaraju i dobro očiste od praška.

Kapsule operculatae služi za doziranje čvrstih i tečnih lijekovitih supstanci.

ISPITIVANJE KAPSULA

Kapsule se ispituju prema propisu farmacopeje:

- a) na izgled moraju biti dobro zatvorene, glatke, ne smiju biti zamazane i sl.
- b) ispituje se na variranje težine sadržaja
- c) ispituje se na raspadljivost

Kapsula se mora raspasti u roku 15 minuta na 37°C u čistoj vodi. Dok se gelatura koja se prvo ispituje na raspadljivost u vještačkom želučanom, pa zatim vještačkom crijevnom soku.

Kapsule gelandutea ne smiju se raspasti u roku od 2 sata u vještačkom želučanom soku. A u vodi od 1h moraju se raspasti u vještačkom crijevnom soku.

MIKROKAPSULE

Predstavljaju jedan sasvim novi ljekoviti oblik. Veličina mikrokapsule je od 1-500 mikrona, a to su prašci ili dispergovane tečnosti obavijene filmom. Svrha primjene mikrokapsule je da se lijekovi zaštite od kiseonika i vlage, da se spriječi isparavanje etarskih ulja ili da se odredi brzo otpuštanje lijeka, te se tako mogu koristiti kao depo preparati.

PILULE

Naziv su dobile od latinske riječi pila – lopta. Namjenjene su za personalnu upotrebu, a težina im je 0,1-0,25 gr. Danas su pilule potisnute modernijim i stabilnijim oblicima. Izrađuju se ručno, što je nehigijenski i ne može se postići precizno doziranje. Propisi za izradu pilula daje farmacopeja 2. Rade se tako što se ljekovite supstance iz sredstava za vezivanja, sredstva za bubrenje ili podesnu tečnost, smjeste u čvrsto tjesto koje se izlijeva u lijevak „magdalea“, a ovaj izdijeli na pilularni oblik, a tjesto se mjesi sa suhim ekstraktom kvasca. Indaktiviranjem kvascem te smjesu jednakih dijelova glicerola i vode. Kao sredstvo za bubrenje uzima se aqua, a konspregovanje gotovih pilula vrši se talkom ili sličnim inenferentnim sredstvom kako se ne bi sljepljivale.

IZRADA PILULA METODOM KAPANJA

Metoda kapanja primjenjuje se kod supstanci topljivih u mastima. Ljekovite supstance se suspenduju ili emulguju u biljnim uljima. Pripremljena osnovna masa se stavlja u dio aparata i zagrijava na 65°C. Zatim se rastopljena masa pusta da kapa u sud u kojem se nalazi tečnost koja se ne rastvara osnovnu masu. Vrlo često je to etanol. Kapi padaju u rastvarač, formiraju okrugle pilule koje se dalje mogu dozirati ili posut šećerom.

TABLETE

Tablete su čvrsti tačno dozirani preparati. Dobivaju se presovanjem kristalnih ili usitnjenih prašaka ili granula. Izrađuje se kao čvrste pločice, najčešće okrugle, ravnih ili ispupčenih površina, oštih ili jednolično zaobljenih ivica. Tablete su relativno nov oblik sa vrlo širokom primjenom. Dobre osobije što se lako uzimaju, čuvaju i transportuju, a dobivaju se ekonomičnim industrijskim putem. Tablete se primjenjuju na različite načine:

- a) oralno
- lokalno ili se resorbuju u digestivnom traktu
- b) tablete koje djeluju lokalno na sluznicu usta ili se resorbuju preko sluznice usta
- c) tablete za izradu rastvora

- tablete za injekcije
- tablete za rastvore za vanjsku primjenu, za rastvor koji služi kao reagens
- d) tablete za implantaciju
- tablete koje se stavljaju u tjelesnu šupljinu
- tablete sa produženim djelovanjem

TABLETE EFEREVESCENS **[šumeće]**

Uglavnom se koriste za primjenu lijekova sa neprijatnim okusom. Sadrže alkalno i zemnoalkalno bikarbonate i organske kiseline. Dejstvom organskih kiselina na karbiturate u vodi, oslobađa se CO₂, time se raspada tableta.

TABLETE PRO INJEKCIONES

To su male bikonveksne tablete koje se bistro rastvaraju u vodi za injekcije. Tvari koje se čine trebaju biti sterilne i apirogene. Proces izrade odvija se u aseptičkim uslovima.

IMPLANT TABLETE

One su pločastog oblika, ugrađuju se operacionim zahvatom. Moraju biti sterilne i uglavnom imaju depo djelovanje.

TABLETE PRO OCULIS

Tablete Pro oculis su prečnika 3mm i težina nekoliko mg. Trebaju se brzo rastvoriti u suznoj tečnosti. Moraju biti sterilne i sterilno se pakovati.

VAGINALETE

Mogu biti ovalne, jajaste, štapičaste, bez oštrih ivica, a apliciraju se u vagini i rodnici. U obliku vaginaleta daju se najčešće supstance lokalnog dejstva npr. dezificija.

IZRADA TABLETA

Tablete se izrađuju na 2 načina:

1. Direktno kompriniranjem,
2. Komprinovanjem granulata.

Mali broj ljekovitih supstanci se može direktno komprimirati bez dodataka pomoćnih supstanci (supstanci koja to može je (ad)).

Zato se bez obzira na postupak komprimovanja dodaju pomoćne supstance koje poboljšavaju osobine praška ili granulata. Pomoćne supstance moraju biti kompatibilne sa glavnodjelujućom supstancom hemijski stabilne, fiziološki indiferentne i netoksične.

POMOĆNE MATERIJE

Pomoćne materije farmakopija svrstava u više grupa:

- Sredstva za adsorpciju
- Sredstva za vezivanje
- Sredstva za klizanje
- Sredstva za bubrenje
- Sredstva za raspadanje
- Sredstva za kombinovanje ukusa i mirisa
- Sredstva za oblaganje
- Sredstva za bojenje
- Sredstva za poliranje

Najvažnija sredstva za nadopunjavanje su saharoza, laktoza, sve vrste skrobova, monosaharoza, glukoza.

Sredstva za vezivanje potrebno je kako bi se masa učinila kompresibilnom. To su želatina agar, škrob, polivenil pihidoa.

Sredstva za raspadanje su supstance koje trebaju pomoći da se tableta raspadne u vodi ili digestivnom soku. U te svrhe koriste se sredstva koja bubre, a to su škrob, agar, almirati, benfenit.

Sredstva za korekciju ukusa i mirisa su arome, sladila koji su neizostavni u tabletama za žvakanje. Najčešće se koristi saharoza, laktoza i eterska ulja.

TEHNOLOŠKA OBRADA TABLETA

Može se vršiti na 2 načina:

1. Direktnim komprimovanjem
2. Komprimovanjem granulata

Direktnim komprimovanjem mogu se dobiti tablete aspirina, k-hlorida, Na-hlorida. Ovako dobivene tablete teško se raspadaju pa im se dodaje škrob. U novije vrijeme umjesto skroba dodaje se kristalna celuloza.

Komprimovanjem granulata je postupak kojim se danas dobiva većina tabletnih oblika. Proces granuliranja predhodi komprimovanjem.

OBLOŽENE TABLETE

Oblaganjem tableta jednim spoljašnjim slojem postiže se zaštita lijeka od štetnih, spoljašnjih faktora ili zbog uklanjanja neprijatnog ukusa i mirisa. Obložene tablete se prema vrsti omotača dijele na:

1. Dražeje
2. Film tablete
3. Tablete obduolete entero solubiles

Farmakopeja za oblaganje propisuje saharozu i talk, derivati celuloze, butiran kakao, arapsku gumu, Ca-karbonat, Ca-fosfat.

DRAŽEJE

Proces dražiranja sastoji se od nanošenja više slojeva šećernog sirupa na čvrsta jezgra dražeja u bubnju za dražiranje. Jezgra su bikonveksna, izrađeni pod jakim pritiskom. Trebaju da su suha, a prisutna vlaga može da dovede do hemijskih promjena lijeka ili do pucanja omotača. Tableta u procesu dražiranja povećava svoju težinu 50-100%. Bujnjevci za dražiranje razlikuju se po obliku, pa tako imamo dva tipa bujnjevca:

- Engleski
- Američki

Mogu biti od nehrđajućeg čelika, amajliranog željeza, stakla, plastičnih masa i dr. Na njih je priključen uređaj za dovod toplog zraka, a kod novih uređaja dovoljno je infracrveno zračenje.

1. Pokrivanje

Jezgra se prije stavljanja u bubanj oslobodi prisutnih čestica prašine, a pokrivanje se izvodi tzv. sirupom za poboljšavanje koji će zaštititi jezgro od prodora boje, ali i uticaja vlage. Jezgra se podvrgava sa više slojeva dok se ne postigne naumanjenost.

2. Presvlačenje

se radi nanošenjem šećernog sirupa na temperaturi od 6°C da ne bi došlo do ljepljenja. Dodaje se škrob ili šećer u prahu. Sirup se dodaje postepeno i uvijek na suhe jezgre dopovećaje dežinski do 50%.

3. Bojenje

Boje se nanose rastvoreno u sirupe, a svrha bojenja je da postigne estetski efekt i da se međusobno razlikuju. Za bojenje se koriste samo dozvoljeni pigmenti organskog i neorganskog porijekla.

4. Poliranje

se izvodi u bubnju za poliranje koji se obložen u bubnju u koji se dodaje rastvor za poliranje. Za poliranje nekad se u bubanj ubacuju komadići voska.

FILM TABLETE

Film tablete su tablete obložene tankim slojem prirodnih ili sintetskih prevlaka. Debljina ovog filma je dio 1000 mikrona, tako da one tžinu mjenjaju do 5%. Film prevlake treba da štite tablete od spoljašnjih uticaja. Prikrivaju neprijatan miris i ukus i daju tabletama lijep izgled. Takođe može omogućiti rastvaranje tableta u želučanom soku.

Enterosolventne film tablete prevlače se supstancom koja se ne rastvaraju u kiseloj sredini želučanog soka, a rastvaraju se u alkalnoj sredini crijevnog soka. Postupci izrada ovih baznih tableta slični su dražiranju.

Acidorezistentne prevlake su slabe organske kiseline tako da se rastvaraju u slabo kiseloj i alkalnoj sredini. Pošto je pH želuca 1-1,7, ona suzbija disocijaciju slabe kiseline, te ne dolazi do rastvaranja. Kada enterosolventna tableta dođe u crijeva gdje je pH između 6-7,8, dolazi do disocijacije slabo organske kiseline.

Kod ispitivanja ovih tableta ne smiju se raspasti u vještačkom želučanom soku u vodi, mogu se raspasti u želučanom soku u roku 29.

INHALATIONES

Inhalationes su ljekoviti oblici koji služe za liječenje sluznice nosa, grla, te donjih dišnih puteva u obliku pare, raspršene tečnosti ili čvrste supstance.

Na ovaj način najčešće se primjenjuju vazokonstriktori, adstrogensi, komorni antibiotici.

Inhalacije se dijele u više grupa.

1. PARE VAPORIS
2. NEBULE (raspršene tečnosti)
3. DIMOVI (FUMIGATIONES)
4. AEROSONI

PARE

Pare se uglavnom sastoje od supstanci koje isparavaju na sobnoj temperaturi. Udišu se direktno ukoliko su isparljive ili pomoću vodene pare.

NEBULE (sprej preparati)

One su dispazije čvrstih ili tečnih supstanci u određenom gasu. Kod njih je vrlo važan dio – veličina čestice. Ovisno od toga da li su namjenjeni za liječenje usta ili pluća. Prave se u posebno sudove koji imaju uređaje za raspršivanje 10 baza koriste se fiziološki rastvor, destilovana voda, Ringerov rastvor i sl.

FUMIGATIONES

Fumigationes su suspenzije čvrstih čestica u gasu. Dobivaju se sagorjevanjem biljnih droga i supstanci, pri čemu se udiše dim. Izrađuju se u vidu čajeva i cigareta.

AEROSOLI

Pored primjene u farmaciji imaju široku primjenu i kao kozmetički aparati, ali i u tehnici. Čestice kod aerosola manje su od 50 mikrona. Koriste se kod oboljenja sluznice, gornji i donji disajnih puteva, kod kožnih oboljenja, ginekoloških i hirurških oboljenja.

Svaki aerosol sastoji se iz ljekovite supstance *** pogodi gasa posude i metala. Ljekovita supstanca mogu biti u obliku rastvora, emulzije, praška.

Kao rastvarač upotrebljava se fiziološki pogodna supstanca i kompaktilna s ljekovitim supstancama. Kao pogonski gas koriste se ugljovodonici, hloridni, a nekad azot i CO₂. U prometu su ovi ugljikovodici označavaju kao FREONI (FRIGENI). Posuđe za aerosole izrađuje se od nehrđajućeg čelika, stakla i plastičnih masa. Za farmaceutske svrhe najpogodnije je staklo. Dugo posuđe treba da je konveksno čime se povećava površina posude kako bi izdržala povećani pritisak.

Metalno posuđe je takođe dobro, jer izdržava veliki pritisak, ali sa unutrašnje strane se obavezno prevlači plastičnim tvarima. Plastično posuđe nije poželjno, jer je kroz plastiku moguća difuzija gasova. Ventili su vrlo značajni djelovi aerosola. Služe kao raspršivači ili kao dozeri koji omogućavaju da se stisne određena količina lijeka. Neophodno je da se ventili zaštite plastičnom kapićom. Aerosoli se mogu izrađivati kao dvofazni i trofazni sistem, a punjenje aerosolom moguće je na dva načina:

1. hladnim putem,
2. pod pritiskom.

Hladnim putem primjenjuje se i izvodi na niskim temperaturama. U posudu za aerosol stavlja se ljekovita supstanca, a ohladi na minimalno -20°C ili čak na -40°C. Zatim doda pogonski gas koji je na toj istoj temperaturi u tečnom stanju. Prednost ovog punjenja je u njegovoj brzini, a mogući su izvjesni gubici pogonskog gasa i to što neke supstance ne podnose niske temperature ili se pak radi tečnim ljekovitim supstancama.

Punjenje pod pritiskom podrazumijeva da se u posudu unese lijek i stavi ventil, a zatim pod pritiskom kroz ventil ubacuje po***

- Sitnjenje
- Volumetrija
- Gravimetrija
- Destilacija
- Perkolacija
- Oralne čvrste kapsule
- Antibiotici
- ***
- *** periculat

INDUSTRIJSKA TEHNOLOGIJA

- Paste
 - Čuvanje lijekova
 - Ba***biturati
 - Glicetidi
 - Antibiotici
 - Tabletiranje
 - Analgnantipiretici (acetilsacilna kiselina)
 - ***
 - Ekstrakcija
 - Usitnjavanje
 - Granuliranje
 - Filtriranje
1. Nafta
 2. Fungicidi
 3. Antiseptici i dezinficijensi
 4. Antihelminici
 5. Insekticidi
 6. Analgetici, antipiretici, antireumatici
 7. Narkoanalgetik
 8. Analgoanhipiretic
 9. Lokalni anestetik

10. Sanitetski lokalni antiseptic
11. Hipotonici
12. Antihistaminici

UREĐAJI ZA TABLETIRANJE

Postoje dvije vrste:

1. Ekscentar mašine,
2. Rotacione mašine.

Ekscentar mašine ne služe za omijsku proizvodnju već isključivo za male produkcije. Kod ovih mašina matice su nepokretne, a lijevak u koji se stavlja granulat je pokretan. Kod ove mašine pritisak se prenosi samo gornjim klipom tj. tabletiranje se izvodi udarom gornjeg klipa dok gornji klip miruje. Zato treba povesti računa o načinu pritiska tabletiranja koje se teško raspada.

ROTACIONE MAŠINE

Najvažniji dio ove mašine je disk na kome je raspoređen veliki broj matice u više redova. Ovdje pritisak ravnomjerno raspoređuje između gornjeg i donjeg klipa. Ove mašine rade velikom brzinom i mogu izbaciti u toku jednog sata više od milion tableta.

ISPITIVANJE TABLETE

IV farmakopeja daje propis za ispitivanje tableta:

1. Izgled
2. Variranje težine
3. Ispitivanje raspadljivosti u vodi, želučanom soku i crijevnom soku
4. Mehanička svojstva koja se ispituju pomoću raznih uređaja

Granuliranje je operacija koja ima za cilj da sitan prašak ukupni i da isti dobije kompresibilne osobine.

Granuliranje se vrši na dva načina:

1. Suha metoda, tzv. priketiranje
2. Vlažna metoda

SUHO GRANULIRANJE

Primjenjuje se kod supstanci koje su osjetljive na prisustvo vlage. Ljekovita supstanca se direktno komprimovajem u velike tablete tzv. brikete uz dodatak pomoćnih sredstava. One se potom lome, prosijavaju, a dobiveni granulat koristi za izradu tableta.

VLAŽNO GRANULIRANJE

Izvodi se uz dodatak rastvora vezivnog sredstva, odnosno rastvarača. Rastvarač koji se koristi treba rastvarati ili djelomično rastvarati komponente praška. Kao sredstvo za vezivanje koristi se rastvor želatine u vodi. U procesu granuliranja važno je da su supstance dobro izmješane radi tačnog doziranja. Rastvor vezivnog sredstva dodaje se postepeno, kako masa ne bi pala suviše vlažna.