

După două cicluri suprafața exterioară a rotorului se curăță cu o racletă (3), iar surplusul de pulbere este aspirat. Următoarele două cicluri aduc rotorul în poziția de suprapunere cu orificiul de pe gîtul recipientului (1). Pulberea se toarnă în flacon sub acțiunea unui impuls scurt cu aer comprimat.

17.2.2. Exemple de pulberi compuse

Pulberea compusă de lemn-dulce (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*). Componenta, părți: rădăcină de lemn-dulce și frunze de senă – câte 20, fructe de fenicul și sulf – câte 10, zahăr 40.

Sarea carolină artificială (*Sal. carolinum factitium*). Se prepară, prin amestecarea a 44 părți de natriu sulfat desecat, 36 părți natriu hidrocarbonat, 18 părți natriu clorid și 2 părți de kaliu sulfat.

Gargarisma alcalină (*Gargarisma alcalina*). Este alcătuită din 5 părți natriu clorid, 10 părți natriu hidrocarbonat și 15 părți natriu tetraborat.

Pudra amiazol (*Aspersio amiazoli*) 2 și 5%. Prescripția pentru prima dată a fost inclusă în FS X. Excipient – talc (98 și 95 părți). Remediul antimicotic; lista B.

Galmaninul (*Galmaninum*). În componența acestei pudre intră: acidul salicilic 2 părți, oxidul de zinc 10 părți, amidonul și talcul câte 44 părți.

Pudra pentru copii (*Aspersio puerilis*). Componenta: zinc oxid 1 parte, amidon 1 parte, talc 8 părți.

Dintre pulberile simple industria farmaceutică livrează: magneziu sulfat (*Magnesium sulfas*) în ambalaje câte 5, 10, 30 și 50 g, acid boric (*Acidum boricum*) în pungi din polietilenă și celofan câte 10 g; kaliu permanganat (*Kalii permanganas*) în ambalaje câte 5 și 10 g etc.

Capitolul 18

COMPRIMATE (TABULETTAE)

18.1. DEFINIȚIA ȘI CARACTERISTICA COMPRIMATELOR

Comprimatele sînt forme medicamentoase solide dozate, obținute prin comprimarea mecanică a substanțelor medicamentoase ori amestecului lor cu sau fără adaos de substanțe auxiliare, destinate administrării interne, externe sau parenterale (după dizolvarea în solventul respectiv).

Momentul cel mai principal în tehnologia comprimatelor este presarea. De aici și prima numire a formei date – *Medicamenta compressa*.

Primele informații despre posibilitatea presării pulberilor datează de la mijlocul sec. XIX. În Rusia pentru prima dată a început să livreze comprimate în 1895 uzina de produse semifinite medicale din Petersburg, în prezent Asociația de producție din Sankt-Petersburg. Prima lucrare științifică, închinată acestei probleme, a fost disertația prof. G.F.Iliin (1900). Actualmente comprimatele și-au găsit o largă răspîndire ca formă medicamentoasă. Din numărul total de forme finite produse la uzine și livrate de farmacii comprimatele ating 80%. Din ce în ce mai frecvent comprimatele sînt folosite ca substituenți ai diferitelor componente de pulberi, mixturi, soluții, pilule.

Comprimatele, obținute prin presare, sînt cele mai răspîndite tipuri și reprezintă deseori un cilindru scurt cu suprafețele plate sau concave. O așa formă redă comprimatelor o duritate maximă la o greutate și dimensiuni minime, creează condiții prielnice la ambalare, ușurează administrarea. Diametrul comprimatelor variază de la 3 la 25 mm. Cele cu diametru mai mare se numesc brichete. Înălțimea lor trebuie să fie în limitele 30–40% din diametru. Comprimatele cu diametru mai mare de 9 mm au o incizie la mijloc, de aceea ele pot fi rupte cu precizie mare în două doze. Pe unele comprimate sînt marcate diferite semne, litere sau chiar cuvinte pentru a nu fi confundate de către bolnavi la administrare.

În dependența de prescriere și modul administrării, se deosebesc diferite grupe de comprimate:

Oriblettae – comprimate, destinate administrării perorale.

Solublettae – comprimate utilizate pentru prepararea diferitelor soluții folosite cu scop medical și farmaceutic.

Injectablettae – comprimate produse în condiții aseptice și întrebunțate la prepararea soluțiilor injectabile.

Rezorablettae – comprimate sublinguale.

Implantablettae – comprimate destinate pentru implantare subcutanată.

Dulciblettae – comprimate cu gust dulce, folosite în pediatrie.

Bacili, boli, uteritoria, vagitoria – forme medicamentoase uretrale, vaginale și rectale presate.

Comprimatele pentru uz extern, ce conțin substanțe toxice, sînt neapărat colorate cu albastru de metilen, iar cele ce conțin mercur diclorid – cu soluție de eozină.

Comprimatele, la fel ca și alte forme medicamentoase, posedă un șir de avantaje, cum ar fi:

mecanizarea completă a procesului de producție, care asigură o productivitate mare;

dozarea exactă a substanțelor medicamentoase încorporate în comprimate; portativitatea comprimatelor, care asigură comoditatea livrării, păstrării și transportării medicamentelor;

conservarea (relativ îndelungată) a substanțelor în stare presată. Pentru substanțele ușor labile se pot folosi învelișuri de protecție;

mascarea proprietăților organoleptice neplăcute (mirosul, gustul, culoarea) se atinge prin aplicarea învelișului din zahăr, cacao, ciocolată ș. a.;

posibilitatea de a combina substanțe medicamentoase incompatibile după proprietățile lor fizico-chimice în alte forme medicamentoase;

localizarea acțiunii substanței medicamentoase se atinge prin aplicarea învelișurilor de o componență specială, solubile mai ales în mediu acid (al stomacului) sau bazic (al intestinului);

prelungirea acțiunii substanțelor medicamentoase;

reglarea consecutivă a absorbției substanțelor medicamentoase din comprimate în diferite limite de timp – crearea comprimatelor cu multe straturi;

preîmpinarea greșelilor la livrarea și administrarea medicamentelor, care se atinge prin impresarea în comprimate a diferitelor inscripții.

Însă comprimatele nu sînt lipsite și de unele neajunsuri (care, la rîndul lor, pot fi înlăturate):

fiind conservate, comprimatele pot pierde dezagregarea și se cimentează sau invers, își pierd integritatea;

o dată cu comprimatele, în organism se introduc substanțe, lipsite de efect terapeutic care uneori duc chiar la fenomene secundare (de exemplu, talcul irită membrana mucoasă), însă este posibil de limitat cantitatea lor;

diferite substanțe medicamentoase (natriul bromid și kaliul bromid) formează în zona dizolvării soluții de concentrație mare, care pot duce la o iritare puternică a membranelor mucoase. Acest neajuns poate fi înlăturat: așa comprimate, înainte de administrare, se triturează și se dizolvă într-o cantitate anumită de apă;

nu toți bolnavii, mai ales copiii, pot înghiți liber comprimatele.

18.2. BAZELE TEORETICE ALE COMPRIMĂRII

Comprimatele trebuie să corespundă următoarelor exigențe principale: exactitatea dozării prin care se subînțelege a fi precizia masei comprimatului aparte, precum și a substanțelor medicamentoase care intră în componența

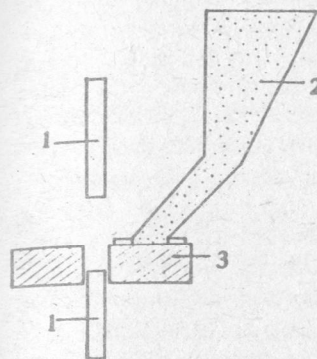


Fig. 116. Părțile principale ale mașinii de comprimat: 1 – poanson; 2 – pîlnie de umplere; 3 – matriță

lui; rezistența mecanică – comprimatele nu trebuie să fie sfărîmicioase și trebuie să fie destul de dure; dezagregarea – proprietatea de a se decompune sau dizolva în termenele stabilite pentru diferite tipuri de comprimate.

Este clar că amestecul pulverulent, supus comprimării, trebuie să poseze un ansamblu de proprietăți care asigură realizarea acestor trei cerințe. Comprimarea propriu-zisă se efectuează cu ajutorul presei speciale, deseori numite mașini de comprimat.

Părțile principale ale mașinilor de comprimat de diferite sisteme sînt pistoanele – poansoane de presat, și matrița cu orificii – cuiburi. Poansonul inferior intră în orificiul matriței, lăsînd deasupra un spațiu oarecare, în care se toarnă masa de comprimat. După

aceasta poansonul superior se coboară și presează masa. Apoi poansonul superior se ridică, iar în urma lui se ridică și cel inferior, împingînd comprimatul gata. Al treilea detaliu principal este buncărul (pîlnia) de umplere, care săvîrșește prin alternanță cu poansonul superior mișcări de du-te-vino și încarcă cuibul matriței (fig. 116).

Mai tîrziu s-a dovedit că buncărul poate fi imobil (fix), iar mișcarea poate fi efectuată de matriță, cuiburile căreia în intervale determinate de timp vor trece pe sub buncăr pentru a se încărca.

Astfel, au apărut două tipuri de mașini de comprimare contrar opuse: cu matrița fixă și pîlnia mobilă; cu matrița mobilă și pîlnia fixă. Primul tip se numesc excentrice ori tip manivelă (după tipul mecanismului ce pune în mișcare poansoanele). Mașinile de tipul al doilea se numesc rotative sau tip carusel (după caracterul mișcării matriței cu sistemul poansoanelor). Cele cu excentric, fiind mai simple, au apărut mai înainte.

18.2.1. Proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase pulverulente. Forma și dimensiunea particulelor

Substanțele medicamentoase pulverulente prezintă sisteme disperse groiere și sînt alcătuite din particule de diferite forme și dimensiuni. Majoritatea lor sînt sisteme cristaline, cele amorfe se întîlnesc mai rar. Unele particule ale

pulberilor cristaline prezintă cristale ori aglutinări de cristale. Majoritatea substanțelor au particule neuniforme. Ele pot fi de formă lungă, în caz că lungimea cu mult depășește lățimea (bețișoare, ace etc.), sau în formă de placă, când lungimea și lățimea sînt cu mult mai mari decît grosimea (plăci, solzi, foițe ș. a.). O parte mai mică de substanțe pulverulente sînt de formă izodiametrică (simetrice, de mărimi egale); acestea sînt sfere, cubușoare etc.

Forma și dimensiunea particulelor pulberilor depind : la substanțele cristaline (substanțele chimico-farmaceutice) – de structura rețelei cristaline și condițiile de creștere a particulelor în procesul cristalizării; la produsul vegetal fragmentat – de particularitățile anatomo-morfologice ale plantelor și de tipul mașinii de fragmentat. Dimensiunile particulelor pot varia în limite mari: cristalele de norsulfazol: în lungime de la 39 pînă la 5 μm și în lățime de la 46 pînă la 3 μm, cristalele de amidopirină: în lungime de la 196 pînă la 31 μm și în lățime de la 143 pînă la 25 μm.

Densitatea pulberii este raportul dintre masă față de volum exprimat în kg/m³. Este foarte necesar de știut densitatea substanțelor medicamentoase pulverulente, deoarece de acest factor depind caracteristicile lor tehnologice.

Suprafața specifică a pulberilor se exprimă prin suprafața sumară a tuturor particulelor (m²), raportată la unitate de masă (kg). Suprafața specifică este funcția directă a gradului de dispersie a pulberilor și poate devia în limite mari. Cunoscînd suprafața specifică, se poate de calculat cantitatea lichidului necesară la procesul granulării.

Densitatea reală. Prin densitatea reală a pulberilor se subînțelege raportul dintre masa substanței față de volumul lui, cînd porozitatea este nulă. Se determină cu ajutorul picnometrului. Se calculează după formula:

$$D_r = \frac{(b - a) \cdot dm}{(b + d) - (a + c)},$$

unde D_r – densitatea reală; dm – densitatea lichidului; a – masa picnometrului uscat; d – masa picnometrului umplut cu lichid; b – masa picnometrului cu 2–5 g pulbere; c – masa picnometrului conținînd pulbere și un lichid.

Fricțiunea internă. După coeficientul de fricțiune indirect se conchide despre abrazivitatea maselor de comprimat (pulberi, materiale granulante). Cu cît este mai mare coeficientul de fricțiune (f), cu afit mai stabil la uzare trebuie să fie instrumentul de presare a mașinilor de comprimat. Cele mai abrazive ($f = 0,2-0,4$) sînt sărurile neorganice, substanțele organice macrocristalice, pulberile vegetale. Cel mai mic coeficient de fricțiune ($f < 0,2$) este la substanțele cu temperatură joasă de topire, cu lanț de hidrocarburi mărit, la masele granulante cu substanțe lubrifiante.

Capacitatea de umectare. Prin capacitatea de umectare a substanțelor medicamentoase pulverulente se subînțelege proprietatea lor de a interacționa cu diferite lichide și, în primul rînd, cu apa (hidrofilitate). Pe suprafața substanțelor medicamentoase solide se află un număr oarecare de grupe polare (–OH, –COH, –COOH ș. a.) sau de atomi de oxigen, care sînt elemente structurale ale rețelei cristaline, de aceea umectarea suprafeței pulberilor are mărimi diferite, în dependență de intensitatea de interacțiune a forțelor intermoleculare. Vizual predispunerea suprafeței pulberilor către umectarea cu apă se manifestă prin: a) umectare completă – lichidul nelimitat se întinde pe suprafața medicamentului; b) umectarea parțială – apa parțial se întinde pe suprafață; c) umectarea deplină – picătura de apă nu se răspîndește (întinde), păstrînd forma apropiată de cea sferică. Substanțele nepolare pot să se umecteze destul de ușor cu alte lichide nepolare (solvenți organici).

Insemnătatea practică a capacității de umectare constă în aceea, că în comprimatul obținut prin presarea substanțelor ușor umectabile cu apă, apa pătrunde ușor în el, se micșorează timpul dezagregării comprimatelor.

Higroscopicitatea. Dacă elasticitatea vaporilor în aer este mai mare decît elasticitatea lor la suprafața particulelor solide, atunci masa pulverulentă, pregătită pentru comprimare, începe să absoarbă vaporii de apă din aer și se răspîndește în apă absorbată. Pe aceasta se bazează condițiile de conservare și pregătire pentru comprimare a acestor preparate.

Apa de cristalizare. Moleculele de apă cristalizată determină proprietățile mecanice (duritatea, plasticitatea) și termice (raportul față de temperatura mediului ambiant) ale cristalului și influențează esențial comportarea cristalului sub presiune. Fenomenul "cimentării" de asemenea este strîns legat de prezența apei de cristalizare în substanțele comprimate.

Proprietățile electrice. Fenomenul electrizării substanțelor medicamentoase pulverulente la prelucrare și comprimare permite, în temei, să conchidem că, studiind natura legăturii particulelor în comprimate, o dată cu caracteristicile de deformare trebuie să le luăm în considerație și pe cele dielectrice. La comprimare se vor polariza toate cristalele asimetrice, ce conțin grupe polare în componența lor sau în pelicula apoasă absorbată. Pentru substanțele nepolare formarea încărcăturilor electrice pe suprafață este exclusă.

18.2.2. Proprietățile tehnologice ale substanțelor medicamentoase pulverulente

Proprietățile tehnologice ale substanțelor medicamentoase pulverulente depind de proprietățile lor fizico-chimice.

Componența fracțiilor. Substanțele medicamentoase, atât cele chimico-farmaceutice, cât și pulberile vegetale, au un grad de dispersie diferit. Cunoașterea componenței lor fracționate ajută la alegerea condițiilor optime de comprimare.

Determinarea componenței fracțiilor (granulometrică) se efectuează prin cernerea a 100 g de substanță printr-un set standard de site, alcătuit din patru site cu orificiile diametrului corespunzător 0,7; 0,3; 0,2; 0,1 mm. Dispozitivul este închis ermetic într-o carcasă. Cernerea se face într-o instalație de vibrație cu un număr de 340-360 oscilații pe min. timp de 5 min.

Substanțele medicamentoase se deosebesc nu numai prin dimensiunile cristalelor (amidopirina aproape în întregime este alcătuită din cristale cu dimensiuni de 0,2 până la 0,3 mm, iar natriul clorid – mai mult de 70% – cristale cu dimensiuni mai mari de 0,7 mm), dar și prin neuniformitatea lor. De obicei, masa pulverulentă este alcătuită din 2-3 fracții, însă poate fi alcătuită și din 4 fracții. Afrit dimensiunile absolute ale particulelor, cât și componența fracționată a masei pulverulente pentru una și aceeași substanță nu sînt constante și pot varia chiar în limitele uneia și aceleiași întreprinderi industriale. În legătură cu aceasta este necesar de controlat fiecare șarjă de substanță.

Porozitatea. Particulele substanțelor medicamentoase pulverulente într-o masă turnată liber contactează între ele doar cu unele compartimente ale suprafeței lor. Suprafața de contact ocupă o parte mică a suprafeței lor totale. Golurile (porii) în pulbere pot ocupa 50-80% din volumul ei. Porozitatea depinde de dimensiunea particulelor și forma lor. Cu cât este mai mică densitatea, cu afrit este mai mare volumul ei, care, la rindul său, cere un volum mai mare al matriței.

Factorul de umplere (densitatea volumetrică) este masa unității de volum a substanței medicamentoase turnată liber, exprimată în kg/m³. El depinde de densitatea reală a pulberilor, porozitatea și umiditatea lor.

Factorul de umplere se determină prin încărcarea liberă a unei pulberi într-un volum bine stabilit (spre exemplu, un cilindru gradat) și o cîntărire ulterioară cu exactitatea de 0,01 g.

Substanțele medicamentoase, de regulă, sînt ușoare și curgătoare, eroarea determinării densității volumetrică este mai mare decît la materialele mai

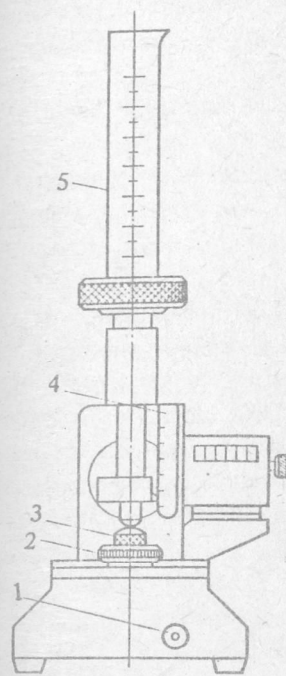


Fig. 117. Schema aparatului pentru determinarea densității volumetrică a pulberilor. Lămurire în text

grele. De aceea prezintă interes determinarea densității volumetrică maximale, și nu minime. Ea se determină cu ajutorul aparatului de tipul 545-P-AK-3 (fig. 117). Se cîntăresc 5 g pulbere cu precizie de pînă la 1 mg și se toarnă în cilindru de măsurat (5) cu capacitatea de 25 ml. Cu ajutorul șurubului de reglare (3) se stabilește amplitudinea oscilațiilor cilindruului și după fixarea pe scară (4) poziția se stabilește prin contrapiuliță (2). Mai apoi se conectează aparatul cu butonul (1) și se urmărește nivelul pulberii în cilindru. Cînd acesta ocupă un volum constant (de obicei după 5-10 min.), aparatul se deconectează.

Factorul de umplere maximal se determină conform relației:

$$f = \frac{m}{V} = \frac{5 \cdot 10^3}{V},$$

unde: f – factorul de umplere, kg/m³; V – volumul ocupat de pulbere, m³; m – masa pulberii, g.

Se consideră că factorul de umplere influențează capacitatea de curgere a pulberilor.

Coeficientul de împachetare. Densitatea volumetrică, porozitatea, densitatea reală sînt caracteristici ale substanței pulverulente, care relatează despre proprietățile ei de a se comprima. O astfel de caracteristică este și coeficientul de împachetare, prin care se subînțelege raportul dintre înălțimea pulberii în matriță (H_1) și înălțimea comprimatului (H_2):

$$K_f = \frac{H_1}{H_2}.$$

Determinarea se face în matriță, înălțimea și diametrul căreia sînt cunoscute. Deoarece comprimatul în direcția laterală este limitat de pereții matriței, la presare se va schimba doar înălțimea. Mărimea presiunii trebuie să fie stabilită. Bunăoară, la presiunea de 120 mN/m² coeficientul de împachetare poate fi pentru amidopirină – 2, pentru glucoză – 3 rutină – 5,2. Aceasta

înseamnă că în cazul înălțimii calculate anterior a comprimatului, de exemplu 4 mm, adâncimea matriței trebuie să fie de 2; 3; 5,2 mm corespunzător mai mare pentru fiecare din substanțele sus-numite.

Capacitatea preparatelor pulverulente de a fi comprimate depinde de forma particulelor, de proprietatea lor de a se deplasa și de a se deforma sub acțiunea presiunii. Coeficientul de împachetare este un factor tehnologic însemnat; de exemplu, cu cât el este mai mare, cu atât mai mult timp se cheltuie la presare. Astfel se cheltuie mai multă energie și la expulzarea comprimatului din matriță.

Fluiditatea. Capacitatea de curgere a substanțelor pulverulente este condiția necesară de bază pentru umplerea regulată a orificiilor matriței. Diferite substanțe posedă o fluiditate variabilă. Gradul de fluiditate a pulberilor depinde de: 1) dispersiunea pulberilor; 2) forma particulelor lor; 3) fenomenele electrice rezultate în urma electrizării particulelor pulberii prin frecțiune (ce apar între suprafețele de contact prin alunecare) ce duc la aderarea particulelor de pereții pînii și una față de alta; 4) umiditatea substanței medicamentoase.

Deoarece puține substanțe naturale posedă o fluiditate necesară, determinarea parametrului tehnologic dat se controlează, de obicei, cu granulatul acestor substanțe. 100 g de granulat se toarnă într-o pînă de sticlă curată, cu unghiul conului de 60°, cu năsuc, tăiat sub un unghi drept la o distanță de 3 mm de la vârful conului pînii. Pînia se instalează pe un suport cu electrovibrator (100 oscilații pe sec.), sub ea se pune un cilindru, se deschide orificiul pînii, concomitent fiind timpul, în care se scurge toată pulberea. Se efectuează 10 determinări. Media, exprimată în grame pe secundă, constituie fluiditatea acestui granulat (pulbere). Cu cât va fi mai mică valoarea acestui indice, cu atât mai mare va fi fluiditatea pulberii date.

Pentru determinarea capacității de curgere, s-au construit aparate standard, spre exemplu, aparatul de modelul GDT al firmei "Erweka" sau aparatul de modelul VP-12 A (vibrator pentru pulberi - fig. 118).

La curgerea pulberii din pînă pe un plan orizontal, ea formează un delușor sub formă de con. Unghiul dintre vârful și baza acestui con se numește unghiul natural de înclinație.

Valoarea acestui unghi, exprimată în grade, poate fi determinată cu ajutorul raportului, măsurând înălțimea pulberii și raza bazei ei, sau prin alte metode.

Unghiul înclinării naturale se schimbă în limite mari - de la 25-35° pentru materialele ușor fluide, până la 60-70° pentru materialele mai puțin fluide.

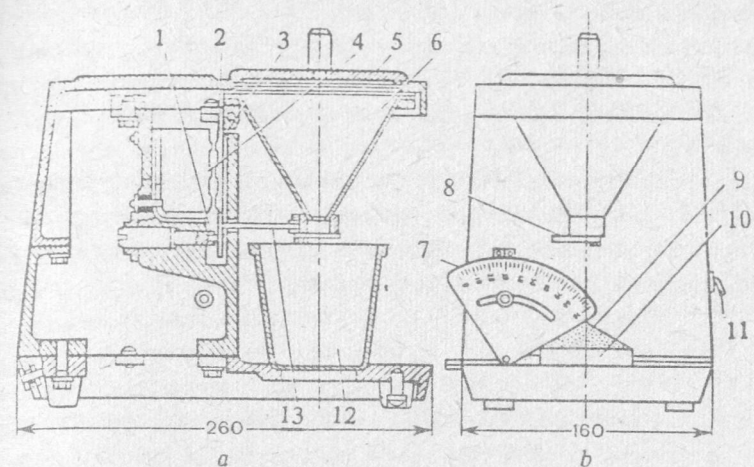


Fig. 118. Schema aparatului VP-12A: a - determinarea curgerii; b - determinarea unghiului de repaus; 1 - amortizor; 2 - șarnieră; 3 - ancoră; 4 - magnet electric; 5 - capac; 6 - pînă; 7 - măsurător de unghi; 8 - tijă; 9 - con; 10 - inel; 11 - întrerupător; 12 - colector; 13 - mecanism de tracțiune

Deci, cu cât este mai mică valoarea acestui unghi, cu atât capacitatea de curgere este mai mare.

Presarea pulberilor. Presarea pulberilor este capacitatea de coeziune a particulelor lor sub presiune. În dependență de gradul manifestării acestei posibilități este și duritatea (tăria) comprimatelor după înlăturarea presiunii. Presarea poate fi exprimată în mărimi absolute prin duritatea comprimatelor în kg/cm² sau prin coeficientul presării.

Coeficientul presării (K_p) se numește raportul dintre masa comprimatului (m) față de înălțimea lui (h):

$$K_p = \frac{m}{h}.$$

Acest coeficient se determină în matrița cu diametrul de 9 mm pentru proba de 0,3 g și 11 mm - pentru 0,5 g la presa hidraulică sub presiunea de 120 MN/m². Înainte de a umple matrița cu substanță, poansonul și interiorul pereților matriței sînt unși cu un tampon de vată, umectat cu soluție de acid stearic în acetonă și uscate.

Pornind de la coeficientul presării, se poate prevedea diametrul matriței cu scopul de a asigura raportul dintre diametru și înălțimea comprimatului.

Forța de evacuare a comprimatelor din matriță. Pentru împingerea comprimatelor presate din matriță este necesar de a aplica o forță, pentru a depăși fricțiunea dintre suprafața laterală a comprimatului și peretele matriței. În funcție de mărirea forței de evacuare se prevede adaosul de substanțe lubrifiante.

Comprimatul se presează la presiunea 120 MN/m^2 ; suprafața laterală a lui este de 1 cm^2 . Efortul de împingere (cu poansonul inferior) se înregistrează pe manometru. Cantitatea de pulbere (P), necesară pentru a obține comprimatul cu suprafața laterală de 1 cm^2 , se calculează din formula:

$$m = \frac{r \cdot S \cdot d}{2},$$

unde r – raza comprimatului, cm ; S – suprafața laterală a comprimatului, 1 cm^2 ; d – densitatea substanței.

Umiditatea prezintă conținutul de apă în materiale, exprimat în procente. Ea influențează mult capacitatea de curgere și de comprimare a pulberilor și granulelor. Umiditatea sporită a materialului diminuează capacitatea lui de curgere din contul formării unor straturi de adsorbție la suprafața particulelor, sporește coeziunea lor una față de alta, cât și față de pîlnia de alimentare și matriță. Uscarea materialului restabilește capacitatea de curgere. La insuficiența de umiditate scade forța de atracție dintre particule și ca urmare scade rezistența comprimatelor. Pentru majoritatea materialelor umiditatea alcătuiește 2–5%, însă pentru unele materiale ea poate varia în limite mari, spre exemplu, pentru natriu salicilat de la 8 la 10%, pentru rădăcinile de revent de la 18 la 22%.

Conținutul de umiditate poate fi determinat prin uscarea unei probe în etuvă la $100\text{--}105^\circ$ pînă la o masă constantă. Metoda este destul de exactă, însă în condiții de uzină este incomodă, deoarece cere mult timp.

Pentru determinarea umidității reziduale este mai comodă metoda de uscare cu raze infraroșii. Un șir de firme străine ("Kett" etc.) produc măsurătoare de umiditate cu raze infraroșii, care timp de cîteva minute permit de a determina umiditatea materialului cu o precizie înaltă.

Conținutul de umiditate se calculează după formula:

$$x = \frac{(a - b) \cdot 100}{c} \%,$$

unde x – conținutul de umiditate, %; $(a - b)$ – pierderea în greutate, g ; c – proba, g .

18.3. MECANISMUL COMPRIMĂRII

Presarea ori comprimarea substanțelor medicamentoase reprezintă un proces foarte complex. Bazele teoretice ale acestui proces nu sînt studiate suficient. Pentru studierea lor s-au inclus nu numai savanți-farmacisti, dar și specialiști din domeniile înrudite ale industriei, deoarece comprimarea substanțelor pulverulente demult a ieșit din ramurile farmaceutice (de exemplu în industria cărbunelui, chimică, alimentară etc.).

După cum se știe, substanțele medicamentoase pulverulente prezintă sisteme grosier dispersate și sînt alcătuite din particule de diferite forme și dimensiuni. Fiind comprimat, acest material slab structurat, ca rezultat al presiunii efectuate asupra lui, se comprimă și se întărește, fiind transformat într-un sistem dispersat legat cu proprietăți fizico-chimice bine determinate.

Procesul comprimării schematic poate fi reprezentat în trei etape:

- 1) îndesarea (tasarea, condensarea);
- 2) formarea unui corp compact;
- 3) contracția după volum a acestui corp compact (fig. 119).

În prima etapă a comprimării sub acțiunea forței exterioare are loc apropierea și tasarea particulelor materialului din contul deplasării particulelor una față de alta și umplerea golurilor. Rezistența care trebuie depășită în acest caz este neînsemnată și îndesarea are loc deja la presiuni mici.

Energia depusă se cheltuie în general la depășirea frecării dintre particule și dintre particule și pereții matriței.

În etapa a doua o dată cu mărirea presiunii are loc o împachetare (compactare) intensă a materialului din contul umplerii golurilor și a diferitelor deformații, care asigură o împachetare mai compactă a particulelor. Deformația care are loc din contul elasticității materialului ajută particulelor de a pă-

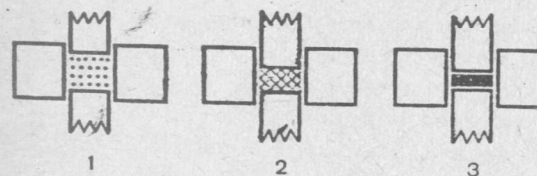


Fig. 119. Fazele comprimării materialelor pulverulente. Lămurire în text

trunde reciproc una în alta, ceea ce mărește suprafața de contact. La aceasta contribuie și deformarea, care are loc din contul proprietăților plastice ale materialului, care forțează particulele să-și schimbe forma și să adere mai compact. Deformația care este determinată de fragilitatea materialului și care se caracterizează prin deformarea, distrugerea materialului de comprimat, are loc numai în cazuri când forțele apărute în materialul presat vor depăși limita de curgere a substanței. În acest caz are loc deformarea mecanică a particulelor în particule mai mici, însoțită de creșterea considerabilă a energiei superficiale libere, ceea ce creează condiții pentru apariția contactelor între particule.

La această etapă (a doua) din materialul curgător se formează un corp compact poros, cu o rezistență mecanică suficientă.

În faza a treia la presiuni mari, când rezistența mecanică a comprimatelor nu se schimbă esențial, are loc o contractare după volum a particulelor și granulelor fără o mărire vădită a suprafețelor de contact.

În realitate între aceste trei faze nu pot fi granițe pronunțate, întrucât procesele care au loc în faza a doua au loc și în prima și a treia faze și s-ar putea vorbi doar despre rolul predominant al unor procese în fiecare fază.

18.3.1. Teoria mecanică a comprimării

La început se considera că legătura dintre particule în comprimate este pur mecanică, condiționată de suprafețele de contact, și, de asemenea, în ansamblu de proeminențele suprafeței și de particulele neregulate (denivelate).

Particulele se împing sub presiune, alunecă una față de alta și aderă într-un contact mai puternic. Astfel particulele izodiametrice alunecă mai ușor decât cele grunțuroase și anizodiametrice, însă ultimele din contra fac un număr mare de legături și de aceea comprimatul devine mecanic mai rezistent.

Apropiată de teoria mecanică este "teoria sinterizării sub presiune". Ea este aplicată numai la substanțele cu punct de topire mic la care sub acțiunea presiunii prin apropierea particulelor are loc nu numai adeziunea, dar și lipirea lor (sub acțiunea încălzirii masei de comprimat) în locurile de contact.

Însă în cazul dat contactul mecanic nu poate fi privit în calitate de mijloc universal. S-a dovedit că la comportarea particulelor sub presiune acționează de asemenea proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase ce se comprimă și acele fenomene, care apar la suprafața particulelor sub presiune.

18.3.2. Teoria capilarocoloidală

Teoria mecanică de adeziune a contactelor se completează cu teoriile capilară și coloidală propuse în timp diferit. Deoarece ele sînt aproape una de alta, le vom lămuri în ansamblu.

Esența teoriei capilarocoloidale constă în aceea că masa ce se comprimă este considerată ca pătrunsă de un șir de pori și capilare, pline cu apă (umiditatea reziduală). Cantitatea și mărimea capilarelor depinde de materialul ce se comprimă. Fiind presate, capilarele se deformează și apa scursă din ele printr-o peliculă fină acoperă suprafața particulelor ori a granulelor, cristalelor, contribuind la alunecarea lor comună și contactul lor vădit (gresarea tensioactivă). Sub acțiunea forțelor intermoleculare crescînde (Van der Waals) particulele aderă între ele. Acțiunea dintre forțele intermoleculare este funcția grosimii stratului de lichid: cu cît el este mai subțire, cu afit mai intense sînt adeziunile dintre particule, dacă stratul de apă este mai gros, forțele moleculare Van der Waals de atracțiune sînt mai slabe. Când presiunea se înalță, capilarele masei, după legea de aspirare a capilarelor, tind să absoarbă apa scursă. Însă lucrul dat nu are loc, deoarece în sistemele capilare cu o rază de 10^{-6} (așa capilare există în comprimate) sub acțiunea ridicată a forței de aspirare (conform datelor lui P.A.Rebinder, circa 150 N/m^2) se creează un vid, care duce la contractarea capilarelor. Ca rezultat apa rămîne pe suprafața particulelor adsorbată sub formă de peliculă fină, care, la rîndul său, contribuie la creșterea forțelor de adeziune dintre particule.

18.3.3. Teoria electrostatică a comprimării

Actualmente este argumentată de asemenea lămurirea adeziunii particulelor pulverulente ale substanțelor medicamentoase din punctul de vedere al forțelor electrostatice. Cercetările în acest domeniu au demonstrat că în procesul comprimării o dată cu orientarea particulelor, fricțiunea suprafețelor, compactarea într-o oarecare direcție are loc polarizarea și apariția sarcinilor electrice pe suprafața lor. La interfață apare o diferență de potențial de contact, cu mărirea căreia crește și forța de adeziune. După datele lui E.E.Borzunov, la unele comprimate sarcina de suprafață atinge 20 v.

Un aport anumit în întrebările teoretice ale comprimării au și cercetările experimentale și teoretice, legate de unirea diferitelor materiale în faza solidă ("sudarea rece").

Mecanismul unirii materialului în faza solidă constă din 3 faze: formarea contactului fizic; activizarea suprafețelor de contact; dezvoltarea unei interacțiuni de volum.

18.3.4. Formarea contactului fizic

Formarea contactului fizic are loc la apropierea atomilor materialelor ce sînt supuse interacțiunii la o distanță cînd se manifestă forțele Van der Waals sau o interacțiune chimică neînsemnată.

Activizarea suprafețelor de contact are loc la deformații, condiționate de proprietățile plastice ale particulelor materialului mai solid.

Interacțiunea după volum survine din momentul apariției centrilor activi. Ea se produce în locurile contactelor fizice cu formarea legăturilor chimice rezistente. În această fază pot avea loc și procese de difuziune.

În toate cazurile parametrilor principali ai procesului sudării la rece sînt: presiunea, temperatura, durata interacțiunii.

În legătură cu aceasta mecanismul interacțiunii particulelor la comprimarea pulberilor este considerat adecvat mecanismului interacțiunii particulelor prin sudarea la rece în faza solidă.

Durata procesului de presare a medicamentelor la mașinile de comprimat rotative chiar la viteze medii de turații ale rotorului (30–40 tur/min.) alcătuiește zecimi de secundă. De aceea, caracterul compactării pulberilor poate fi asemănător în multe privințe celui prin sudare rece. Astfel, procesul comprimării trebuie privit sub toate aspectele de mai sus. Cu alte cuvinte, caracterul de unire a particulelor în comprimate se bazează pe acțiunea complexă dintre forțele intermoleculare (Van der Waals), capilare și electrice ale suprafețelor de contact, și de asemenea pe adeziunea mecanică în cazul blocării lor sub presiune în condiții optime de conținut de umiditate.

Astfel procedînd, se pot stabili unanimitate cauzele (din punct de vedere tehnologic, și de asemenea constructiv al mașinilor), de care depind proprietățile principale ale comprimatelor – exactitatea dozării, rezistența mecanică și dezagregarea lor.

18.4. ASPECTUL ȘI NOMENCLATURA COMPRIMATELOR

Comprimatele, livrate de industria farmaceutică, au de obicei forma unui cilindru plat; se produc de asemenea comprimate cu suprafețele concave. Cu scop medical sînt admise un șir de forme: cilindrice, sferice, ovale, cubice,

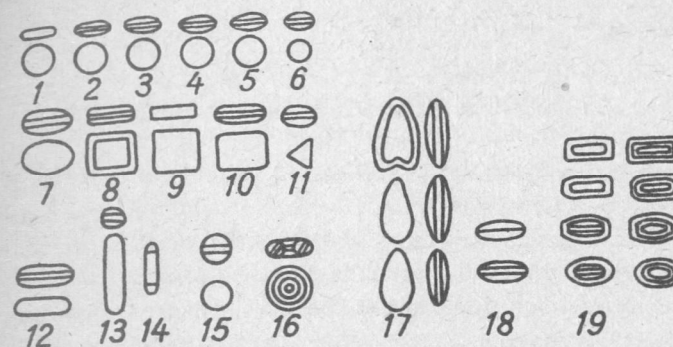


Fig. 120. Forma comprimatelor: 1 – rotundă biplană; 2 – rotundă, plană cu muchie; 3 – rotundă, ușor bombată; 4 – rotundă, bombată normal; 5 – rotundă, bombată accentuat; (nucile pentru draușor bombată); 6 – plană-convex; 7 – ovală bombată; 8 – pătrată, plană cu muchie; 9 – pătrată, cu șanț de rupere; 10 – dreptunghiulară, cu șanț de rupere; 11 – triunghiulară; 12 – oblongă (formă de capsulă); 13 – bastonașe; 14 – formă de mină de creion; 15 – sferică; 16 – inelară; 17 – comprimate vaginale; 18 – cu straturi; 19 – comprimate acoperite cu înveliș simplu sau dublu

triunghiulare, dreptunghiulare etc. Multe comprimate au pe suprafața lor inscripții, litere, striații, desene. Altele sînt colorate diferit. Deseori sînt dozate în dependență de vîrsta bolnavului: pentru copii, adulți. Tot lucrul acesta se face cu scopul excluderii greșelilor la livrare, administrare ș. a. (fig. 120).

Nomenclatura substanțelor medicamentoase în comprimate și a grupelor lor (diferite doze și combinații) este de peste 500 denumiri. În prezent comprimatele ocupă un loc dominant printre formele medicamentoase finite.

18.5. SUBSTANȚELE AUXILIARE ȘI DILUANȚII

Substanțele auxiliare se adaugă cu scopul de a reda materialului de comprimat proprietățile tehnologice necesare, asigurînd dozarea precisă, rezistența mecanică necesară și dezagregarea comprimatelor. În dependență de destinație, ele se clasifică în diferite grupe: aglutinanți, lubrifianți, dezagreganți, coloranți, substanțe macromoleculare ce formează filme.

Asortimentul substanțelor auxiliare oficinale este determinat de FS XI. Se mai folosesc substanțe auxiliare prevăzute în regulamentul de producere. Cantitatea generală de substanțe auxiliare nu trebuie să depășească 20% din masa prescrisă a substanțelor medicamentoase. Unele excepții de la această normă sînt indicate în monografiile corespunzătoare.

Diluanții sînt substanțe solide care se adaugă la comprimate cu scopul completării masei lor la o anumită greutate, mai ales atunci cînd substanțele medicamentoase își manifestă activitatea în doze foarte mici, fiind necesară diluarea lor. Ca diluanți se utilizează zahărul de sfeclă, zahărul lactic, glucoza, natriul clorid etc.

Substanțele aglutinante. Agenții lianți, denumiți și aglutinanți sau adezivi, sînt substanțe care transformă substanțele active pulverulente în mici agregate denumite granulate, care se presează mai bine la comprimare, deoarece se ameliorează curgerea materialului și se asigură umplerea matriței.

Lianții au o structură macromoleculară și se utilizează mai ales sub formă de soluții apoase de anumite concentrații. Aceste soluții coloidale, denumite și lichide de granulare, se adaugă substanțelor active cînd amestecul se transformă într-o masă vîrtoasă din care se prepară particule cu mici dimensiuni ce se supun uscării. În urma uscării la suprafața granulatelor rămîne un strat lipicios cu mare putere de adezivitate. Prezența lianților favorizează integritatea granulatelor în timpul manipulării și reduce presiunea necesară pentru obținerea comprimatelor. În unele cazuri, lianții se adaugă ca atare prin amestecarea cu celelalte componente, după care are loc umectarea lor prin adăugarea apei sau a unui alt lichid. Procedul se aplică mai ales cînd soluția de liant este prea vîscoasă.

Un bun liant trebuie să fie inert, compatibil cu substanțele medicamentoase și să aibă proprietăți adezive suficiente, dar nu excesive, pentru a nu compromite dezagregarea comprimatelor.

Lianții se adaugă în cantități moderate, astfel este necesară o forță mai mare de comprimare și rezultă comprimate dure cu timp de dezagregare prelungit. Pentru comprimatele care trebuie să se desfacă lent se pot adăuga cantități mai mari de lianți (de exemplu: comprimate pentru supt). La comprimatele din care urmează să se prepare soluții se vor adăuga aglutinanți solubili.

Agenții aglutinanți aplicați la granulara pe cale umedă sînt solubili în apă și se folosesc sub formă de soluții. În cazul substanțelor sensibile la acțiunea apei se folosesc soluții alcoolice.

Dintre substanțele auxiliare, prevăzute de FS XI pentru producerea comprimatelor, funcția substanțelor aglutinante o pot îndeplini: apa, alcoolul etilic, soluțiile de zahăr, gelatina, amidonul, alcoolul polivinilic, polivinilpirolidona, metilceluloza, oxipropilmetilceluloza, carboximetilceluloza, carboximetilceluloza-natriu și alte substanțe.

Apa este folosită în toate cazurile, cînd simpla umectare îndestulează o granulare normală a masei pulverulente. Alcoolul se folosește pentru gra-

nularea pulberilor higroscopice, ce formează cu apa masă aglutinantă (cleioasă) care se usucă greu. Concentrația alcoolului, de obicei, este cu atît mai mare, cu cît pulberea este mai higroscopică. Pentru pulberile, care formează cu apa și alcoolul mase friabile ingranulabile, se folosește siropul de zahăr sau soluțiile substanțelor macromoleculare sus-menționate. Într-un timp se considera că efectul aglutinant, bunăoară al soluției de gelatină sau mucilagiul de amidon, se lămurește prin vîscozitatea lor.

E.E.Borzunov și colaboratorii săi au stabilit și au soluționat teoretic întrebarea despre mecanismul aglutinant al soluțiilor macromoleculare. Eficacitatea substanțelor aglutinante se lămurește nu prin vîscozitatea lor, ci prin mărirea masei moleculare. Chiar mucilagiul de amidon concentrat, din cauza autoadeziunii slabe, care se lămurește prin masa mică moleculară și structura neliniară, nu este cu efect.

M.S.Mahkamov a studiat detaliat în calilate de substanță aglutinantă nouă în comprimate, acetilceluloza hidrosolubilă. Această substanță este sintetizată de Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Chimiei și Tehnologiei Celulozei (I.C. Ș.C.T.C.) prin hidroliza adîncă a triacetatului de celuloză. Acetilceluloza hidrosolubilă prezintă un produs alb fibros, care se dizolvă bine în apă, formînd o soluție vîscoasă. Gradul polimerizării 250–300, masa moleculară este 40 500–48 600. Filmele de acetilceluloză hidrosolubilă au o elasticitate mai evidențiată în comparație cu gelatina și carboximetilceluloza-natriu. Substanța este indiferentă față de organism, redă proprietate prelungită substanțelor medicamentoase. Ea se întrebuițează primordial la comprimarea substanțelor cristaline discoidale și cu compactare mică (amidopirina, barbitalul, fenacetina, glucoza, terpinhidratul și multe altele).

Metilceluloza. Hidrogelul de metilceluloză, obținut prin umectare cu porțiuni mici de apă caldă sau fierbinte, răcire și completare cu apă răcită la 5°C, se poate conserva pînă la 24 de ore la frigider.

Are o reacție neutră, este stabil la pH 3–11, la acțiunea microorganismelor și bine tolerat de piele.

Carboximetilceluloza-natriu. Hidrogelurile de NaCMC sînt folosite în concentrații de 2–5% în dependență de gradul de polimerizare a produsului. Vîscozitatea aparentă a gelului depinde de viteza de forfecare, temperatură, gradul de agitare și timpul de repaus după încetarea agitării și modul în care a fost tratată pulberea (uscată sau neuscată, temperatura, timpul) înainte de dizolvare.

Gelurile de NaCMC au o comportare nenevtoniană, sînt pseudoplastice și vîscozitatea lor se schimbă o dată cu viteza de forfecare.

Gelatina. Este un aglutinant eficace în concentrații de 1-3%, raportate la masa uscată de material. Se adaugă sub formă de soluții 5-10% care se obțin prin încălzire pe baia de apă după o prealabilă hidratare la rece. Soluțiile de gelatină se adaugă încălzite peste amestecul de pulberi pentru a se asigura distribuția uniformă în masă. Prin adăugarea soluției reci, gelatina se solidifică și dă naștere la grunji, care apoi se disting pe suprafața comprimatelor. Gelatina poate forma comprimate cu dezagregare lentă. Se folosesc adesea soluții hidroalcoolice de gelatină sau alcooluri de gelatină. Se poate folosi un alcool de gelatină acidulată cu pH=2 preparat cu acid clorhidric sau un alcool de gelatină alcalin cu pH=11 preparat cu natriu hidroxid.

Polivinilpirolidona. Se utilizează în concentrații de 1-5% sub formă de soluții hidroalcoolice în alcool etilic sau alcool izopropilic. Este un liant puternic. Se aplică la comprimatele care conțin coloranți solubili.

Lianți pentru granulara uscată. Granulara uscată și comprimarea directă pot fi favorizate de prezența în amestec, în afara diluanților, a substanțelor grase (ceroase) sau polietilenglicolilor.

Polietilenglicolii sînt utilizați ca agenți aglutinanți la comprimarea directă. În acest scop se utilizează produșii cu vîscozitatea mare - 4000 și 6000. Se adaugă în concentrații de 15-20% sub formă de pulbere fină.

Acidul stearic, parafina, untul de cacao sînt de asemenea recomandați ca aglutinanți, îndeosebi pentru comprimate de supt.

În afara acestora se folosesc: celuloza microcristalină, lactoza anhidră, amidonul cu curgere liberă, calciul fosfat anhidru.

Lubrifianții. Lubrifianții folosiți în procesul de comprimare sînt substanțe care, adăugate granulatelor, asigură umplerea regulată și uniformă a matriței, evită aderarea și lipirea materialului de poansoane și matriță în timpul comprimării și favorizează evacuarea comprimatului.

În tehnică, prin lubrifiere se înțelege o acțiune de ungere, iar lubrifiantul este un material lichid, semifluid sau solid care se interpune între suprafețele a două solide aflate în contact de frecare.

Lubrifianții sînt adjuvanți prețioși care fac posibilă și ușurează operația de comprimare. Prezența lor ușurează efortul mașinii, diminuează uzura poansoanelor și matrițelor, în special cînd se lucrează cu substanțe abrazive.

Lubrifianții formează la suprafața granulatelor un film uniform care diminuează frecarea. Prezența lubrifianților face un aspect mai elegant al comprimatelor, cu suprafețe mai netede și asigură o imprimare mai netă pe comprimat a unor inscripții practicate sub formă de incizii sau reliefuri.

S-a căutat să se stabilească o legătură între acțiunea lubrifianților și structura chimică și modul de acțiune.

Din acest punct de vedere se pot deosebi:

- lubrifianți de tip hidrodinamic sau fluid, care acționează pe baza vîscozității, cînd suprafețele în frecare sînt separate de un film de lubrifiant fluid. În acest mod acționează hidrocarburile, acidul stearic;

- lubrifianți de tip bipolar, care au moleculă amfifilă, a căror acțiune se datorește catenei de atomi de carbon;

- lubrifianți solizi de tip laminar, la care acțiunea rezultă datorită orientării cristaline în timpul presării (talcul).

La lubrifianții de tip lichid există o dependență între eficacitate și vîscozitate, o vîscozitate mai mare fiind avantajoasă. Fiind încorporați prin intermediul unor solvenți organici, acești lubrifianți dificultează procesul tehnologic. Au fost de asemenea observate incompatibilități cu unele substanțe active. Din aceste cauze sînt folosiți rar.

La substanțele amfifile, comportarea depinde de lungimea lanțului de atomi de carbon; lubrifianții de acest tip sînt superiori celor de tip fluid, sărurile metalice ale acizilor grași sînt lubrifianți superiori, dar au proprietăți lubrifiante satisfăcătoare și acizii grași, alcoolii grași, alchilsulfonații.

Dintre lubrifianții laminari cel mai des se folosește talcul.

Lubrifianții pot fi grupați după funcția pe care o îndeplinesc în:

- lubrifianți propriu-zisi, care diminuează frecarea suprafeței laterale a comprimatului de matriță și favorizează expulzarea;

- glisanți, care îmbunătățesc curgerea granulatelor din pîlnia de alimentare în matriță și permit o umplere uniformă a acesteia;

- antiaderenți sau antiadezivi, care micșorează aderarea (lipirea) materialului de matriță și poansoane.

În tab. 10 se demonstrează comportarea unor lubrifianți din punctul de vedere menționat.

De aceea pentru a realiza o lubrifiere corespunzătoare, se recurge adesea la asocieri.

Astfel, o acțiune avantajoasă se poate obține, folosind o asociere între un lubrifiant propriu-zis, un antiadeziv și un glisant, cum este de exemplu amestecul de magneziu stearat, amidon și talc.

În general, lubrifianții trebuie să fie folosiți sub formă de pulbere foarte fină, care să treacă prin sita cu dimensiunea nominală a ochiurilor 0,120 mm. O astfel de pulbere se asociază cu materialul înainte de comprimare, amestecînd cu precauție, astfel, ca granulatele să nu se sfărîme.

Talcul - substanța cea mai folosită, deoarece are un efect antiaderent și în parte ușurează curgerea granulatului în pîlnie. Pentru a se obține o bună

Substanțe	Efect lubrifiant	Efect de curgere	Efect antiaderent
Magneziu stearat	O	I	D
Calciu stearat	O	I	D
Parafină	O	I	D
Acid stearic	B	B	D
Talc	D	B	O
Amidon	I	O	O
Carbowax 4000	E	E	D

O — optim; B — bun; E — eficace; D — discret; I — ineficace

lubrifiere cu talc este necesară o proporție de circa 3%. Această cantitate este admisă de FS XI. Uneori pentru a se obține o eficacitate corespunzătoare este necesară o cantitate de 5–10% talc, acestea fiind cazuri speciale prevăzute în monografia corespunzătoare.

Calitatea de lubrifiant a talcului este o urmare a caracteristicilor cristalelor care, datorită onctuoșității, alunecă între ele. Supuse unor forțe de frecare tangențiale, cristalele de talc se desfac laminar. Această comportare este favorizată de apa absorbată dintre straturile cristalului. Duritatea scăzută a talcului contribuie de asemenea la efectul de lubrifiere. Mărirea particulelor determină efectul de lubrifiere.

Un inconvenient posibil al utilizării talcului îl constituie prezența proprietăților absorbante, datorită cărora pot fi reținute unele medicamente (fenotiazina, alcaloizii, heterozidele).

Talcu nu este totdeauna bine suportat de mucoase și s-a semnalat nocivitatea fiziologică a acestuia, dar în cantități obișnuite poate fi acceptat.

Se utilizează și diferite amestecuri de: talc, aerosil și magneziu stearat în proporție de 8 : 1 : 1, talc cu alcool cetilic (9 : 1), talc cu magneziu stearat (9 : 1), talc cu emulsie de silicon, aerosil (8 : 1 : 1). Aceste amestecuri se folosesc în concentrație de 3%.

Amidonul. Este o substanță care reglează curgerea granulatului în pilnie. Din acest punct de vedere amidonul este de două ori mai activ decât talcul și polietilenglicolul 6000. Amidonul contribuie și la diminuarea lipirii materialului, dar nu reduce forța necesară evacuării comprimatului.

Proprietatea de glisare a amidonului crește o dată cu cantitatea adăugată, în practică folosindu-se proporții de 10–20% amidon care se adaugă granulatelor uscate înainte de comprimare. În aceste condiții amidonul îndeplinește așit funcția de agent de curgere, favorizând totodată exactitatea dozării,

cît și cea de agent dezagregant. Se utilizează mai ales amidonul de cartofi, deși și celelalte tipuri naturale au o comportare apropiată.

Acidul stearic este un lubrifiant bun, folosit în cantitate de 1%, dar are un dezavantaj — mărește timpul de dezagregare al comprimatelor. Se poate adăuga sub formă de pulbere fină sau sub formă de soluție eterică care se dispersează peste granulat. Este recomandat pentru lubrifierea granulelor care conțin o cantitate mare de zahăr.

Magneziul stearat este frecvent utilizat pentru efectul de lubrifiere; se găsește sub formă de pulbere foarte fină, avînd densitatea aparentă 0,25. Se recomandă adăugarea în proporție de 0,5%, cantități peste 2% nefiind indicate. Datorită caracterului hidrofob și proprietăților mecanice, magneziul stearat în proporții ridicate inhibă dizolvarea, mărește timpul de dezagregare și reduce rezistența mecanică a comprimatelor. Forma fizică, mărirea particulelor și conținutul în umiditate influențează comportarea magneziului stearat.

Se folosește, dînd rezultate bune, în amestec constituit din magneziu stearat 1 p și talc 9 p.

Uneori pot să survină incompatibilități datorită alcalinității magneziului stearat care influențează stabilitatea substanțelor medicamentoase (acid acilsalicilic și alte substanțe cu caracter acid).

Uleiuri minerale. Uleiul de vaselină este un aditiv de tip fluid care se folosește în cantități mici 1–2%. Pentru a se asigura o repartiție uniformă la suprafața granulelor, ele se pulverulează peste material sub formă de soluție eterică. Cantitatea de ulei nu trebuie să depășească limitele indicate; deoarece comprimatele au aspect-neuniform, pufînd elibera picături de ulei.

Se pare că acțiunea uleiului mineral este în strînsă legătură cu presiunea exercitată. Uleiul fluid de parafină este eficace în cazul unei presiuni moderate. La presiuni mai înalte este convenabil să se recurgă la uleiuri minerale mai vîscoase sau la parafină.

Grăsimi, uleiuri, ceruri. Lubrifiții grași dau, în general, rezultate bune, dar adăugarea lor necesită dizolvarea în eter, operație dificilă și costisitoare.

Astfel de substanțe prezintă dezavantajul că pot determina o prelungire a timpului de dezagregare, deoarece au tendința să pătrundă în interiorul granulelor. Se folosesc numai în anumite cazuri speciale; unt de cacao, unt de cocos, gliceril tristearat, ceară de albine.

Siliconii se folosesc sub formă de uleiuri sau emulsii. Uleiurile de siliconi în proporții de 1–2% asigură o bună curgere a granulelor, iar dezagregarea este corespunzătoare. Emulsiile de uleiuri siliconice în concentrații de 2% în prezența talcului exclud complet aderarea materialului de poansoane.

Efectul lubrifiant al siliconilor este practic nul, de aceea trebuie să se asocieze cu un bun lubrifiant cum ar fi magneziul stearat. Cel mai important avantaj al siliconilor este inerția chimică, fiind indicați la prepararea comprimatelor în care pot să apară diverse reacții chimice (comprimate cu acid salicilic).

Lubrifianti solubili. Pentru comprimatele care trebuie să se dizolve în apă este necesar să se folosească substanțe solubile. În general, substanțele solubile au o acțiune lubrifiantă mai puțin eficace decât cele insolubile. Pentru comprimate de uz extern se recomandă acidul boric în concentrație de 2%.

Polietilenglicolii cu masa moleculară mare dau rezultate bune. Polietilenglicolul 4000 în concentrație de 4%, adăugat sub formă de pulbere foarte fină, asigură o bună lubrifiere granulatelor. Se pot adăuga și sub formă de soluții 2-10% în solvenți organici.

Prezența polietilenglicolilor poate influența defavorabil dezagregarea și duritatea comprimatelor.

Eficacitatea lubrifiantă se determină prin efortul evacuării comprimatelor din matriță:

$$R = \frac{P_i}{P_s}$$

unde P_i - efortul evacuării poansonului inferior (în MN/m^2); P_s - efortul presării poansonului superior (în MN/m^2).

Cu cât e mai mică mărimea R , cu atât mai mare este efectul lubrifiant.

Substanțele dezagregante. O condiție primordială pentru absorbția substanțelor active din comprimate o prezintă dezintegrarea comprimatelor în particule primare, într-un timp corespunzător, când sînt aduse într-un mediu corespunzător.

Teoretic, comprimatele cu substanțe solubile sînt considerate dezagregate cînd substanțele active s-au dizolvat (în apă sau suc gastric artificial). La comprimatele cu substanțe hidrofobe și insolubile dezagregarea constă în desfacerea în granulate sau în pulberea inițială.

Dezagreganții sînt substanțe sau amestecuri de substanțe care au rolul de a anula eficacitatea lianților și efectele forțelor fizice care au acționat la comprimare. Se consideră că dezagregarea reprezintă un proces invers celui înfîlnit la comprimare (fig. 121).

O cedare cât mai rapidă a substanțelor active din comprimate asigură un ritm de resorbție corespunzător și comprimatele își pot exercita funcția terapeutică în organism. Timpul de dezagregare depinde de compoziția comprimate

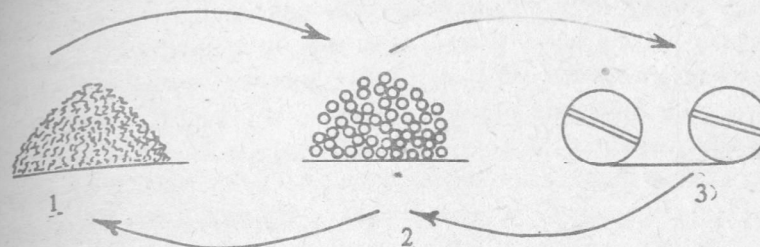


Fig. 121. Schema proceselor de comprimare și dezagregare: 1 - pulbere; 2 - granulate; 3 - comprimate

telor și de duritatea acestora care rezultă în urma aplicării forței de comprimare.

Deoarece structura comprimatului este un agregat de granulate, dezagregarea comprimatelor cu substanțe insolubile trebuie să realizeze în prima fază descompunerea comprimatului în granulate și apoi a acestora în pulberea inițială. În mod teoretic ar fi deci recomandabil să se adauge agenți dezagreganți afiți în amestecul de pulbere, cât și la granulate. În practică, cel mai des agenții de dezagregare se adaugă numai după obținerea granulatelor.

Efectul dezagreganților depinde de: natura și cantitatea de substanță activă, metoda de granulare, caracteristicile celorlalți adjuvanți, presiunea și viteza de comprimare, "îmbătrînirea" comprimatelor după stocare.

S-a presupus că dezagregarea se datorește măririi volumului agenților de dezagregare în contact cu apa. Un factor important este capilaritatea care favorizează pătrunderea apei în interiorul comprimatului, exercitarea unei presiuni hidrostatice și dizolvarea legăturilor interparticulare de liant. Aici se atribuie pectina, gelatina, amidonul, algiinații, celuloza microcristalină, bentonita etc.

Mărirea volumului coloizilor hidrofili nu este suficientă pentru dezagregare. Studiarea amidonului ca dezagregant a dus la concluzia că gonflarea lui începe de fapt la 40° , temperatură care nu se înfîlnește nici în condițiile din organism, nici în probele de laborator. O importanță deosebită în procesul de dezagregare o are penetrarea lichidului prin rețeaua de capilare și pori existenți în comprimat.

Lichidul pătrunde în interiorul comprimatului și dizolvă punțile de agent liant, iar dezagregarea este terminată, cînd liantul este dizolvat în întregime. De aici rezultă că viteza de dizolvare a aglutinantului este determinantă pentru

procesul de dezagregare. Timpul de dezagregare necorespunzător, constatat la comprimatele cu substanțe medicamentoase ușor solubile, se explică la fel datorită capilarității. În aceste cazuri lichidul penetrat dizolvă rapid mari cantități de substanță activă și prin aceasta se astupă capilarele de transport și dezagregarea este prelungită.

Amestecuri efervescente. În prezența amestecurilor efervescente, dezagregarea are loc ca urmare a formării unui gaz, bunăoară carbon dioxid, în prezența apei. Cu acest scop se folosesc amestecuri de natriu hidrocarbonat cu acid tartric sau citric. În unele cazuri prezența natriului hidrocarbonat în comprimat produce dezagregarea, deoarece în contact cu sucii gastrici acizi se formează carbon dioxid. La prepararea comprimatelor de acest fel trebuie să se țină seama de condițiile și precauțiile necesare la prepararea și ambalarea produselor efervescente.

Amestecurile efervescente se folosesc când dezagreganții obișnuiți nu au eficacitate sau când se dorește o dezagregare rapidă.

Substanțele tensioactive au un rol de hidrofilizatori și acționează indirect ca dezagreganți, favorizând desfacerea unor comprimate cu substanțe hidrofobe, deoarece înlesnesc pătrunderea apei în comprimat. Se folosesc natriul laurilsulfat, Tweenuri, Speenuri și altele în cantități de 1%, pentru favorizarea umectării.

Modul de încorporare a lor poate fi diferit. Substanțele tensioactive pot fi adăugate direct în lichidul cu care se face granulara ori sub formă de soluție alcoolică peste amidonul prezent ca dezagregant și se usucă. O asociere de 10% amidon și 0,2% substanță tensioactivă asigură o dezagregare rapidă chiar în formulele în care sînt prescrise substanțe puternic hidrofobe.

Coloranții. Majoritatea comprimatelor sînt de culoare albă sau aproape albă. Anumite comprimate pot fi colorate în funcție de culoarea componentelor active. Există însă cazuri când, din motive speciale, se adaugă un colorant. Astfel se poate recurge la colorare pentru a atrage atenția asupra activității, a evita accidente, pentru a indica o concentrație de substanță medicamentoasă sau din considerente de ordin estetic sau comercial.

Farmacopeea de stat XI prevede colorarea comprimatelor ce conțin substanțe toxice. În general se folosesc substanțe admise în industria alimentară: roșu de amarant, galben de tartrazin, albastru de metilen etc.

Colorantul se poate încorpora sub formă de pulbere la toate comprimatele în amestec ori dizolvat în etanol sau în lichidul aglutinant.

Substanțe auxiliare ce favorizează efect prelungit. Perioada efecă a substanțelor active încorporate în comprimate este de obicei limitată la 3-5 ore.

Din această cauză administrarea comprimatelor trebuie să fie de trei-patru ori în 24 de ore cu scopul de a menține concentrația necesară a medicamentului în albia sanguină a bolnavului. Incomoditatea administrării de multe ori în zi deseori urmată de încălcările neregulate de administrare, au impus savanții să studieze întrebarea producerii comprimatelor cu acțiune prelungită 6-12-24 de ore.

Una din căile de prelungire a acțiunii medicamentelor este încorporarea în componența comprimatelor de substanțe care împiedică dezagregarea lor în organism și astfel prelungesc perioada de absorbție a substanțelor medicamentoase încorporate în comprimat. După mecanismul lor de acțiune ele anulează acțiunea dezagreganților. În acest scop sînt folosite mono- și distearinele, monopalmitatul și trilaurilsulfatul, ceara albă, uleiurile hidrogenizate din sămînța de bumbac, glicerilstearatele etc.

Altă cale de prelungire a acțiunii medicamentelor este prepararea comprimatelor cu multe straturi și comprimate cu suport insolubil.

Influența substanțelor auxiliare asupra eficacității terapeutice a medicamentelor în comprimate. S-a stabilit de acum că nici un factor farmaceutic nu influențează atât de puternic și combinat asupra substanțelor active cum o fac substanțele auxiliare. Fiind o matrice specială a substanțelor active, care este în contact permanent cu ele, substanțele auxiliare propriu-zise singure posedă proprietăți fizico-chimice, care în condiții speciale pot acționa în mod diferit. Substanțele auxiliare nu sînt inerte și în toate cazurile întrebuirii lor ele, într-un mod sau altul, acționează asupra sistemului substanță medicamentoasă - macroorganism.

În prezent s-a stabilit că principalele tipuri de interacțiuni între sistemul substanță medicamentoasă - substanță auxiliară sînt: formarea legăturilor de hidrogen, a substanțelor incluse și altele. Însă, independent de natura legăturii, în majoritatea cazurilor produsul final al interacțiunii în sistemul substanță medicamentoasă - substanță auxiliară sînt reacțiile de complexare și absorbție, inclusiv hemosorbția. În aceste condiții au loc cele mai active transformări ale substanțelor active, ce activează diferite interacțiuni ale substanțelor active și auxiliare.

De altfel au însemnătate și interacțiunile de absorbție dintre substanțele medicamentoase și auxiliare, care pot avea efect pozitiv sau negativ față de rezultatul final farmacocinetic ce depinde în special de viteza și plinitatea absorbției în organism a substanțelor medicamentoase desorbate.

Exemplu obișnuit de formare a combinațiilor complexe ale substanțelor active și ale celor auxiliare ce duc la schimbul farmacocinetic al preparatului

este soluția de insulină zinc-protamină. Acțiunea insulinei poate fi prelungită prin adăugarea la preparat de polivinilpirolidonă. Acțiunea heparinei de asemenea poate fi prelungită considerabil prin adăugarea carboximetilcelulozei.

Calciul stearat și acidul stearic micșorează viteza solubilității acidului salicilic în comprimate, în schimb natriul laurilsulfatul mărește solubilitatea lui. Calciul difosfat micșorează absorbția în intestine a tetraciclinei ca rezultat al formării complexului de calciu-tetraciclină, greu solubil în suc intestinal și practic nu se absoarbe.

Deci tehnologul trebuie, de fiecare dată, să știe bine cum vor interacționa farmacocinetice substanțele auxiliare cu cele active la prepararea comprimatelor, pentru ca ultimele să demonstreze o acțiune biologică maximă în organismul bolnavului.

18.6. CONDIȚIILE NECESARE PENTRU OBTINEREA COMPRIMATELOR EXACT DOZATE, REZISTENTE MECANIC ȘI DEZAGREGATE LA TIMP

18.6.1. Dozarea exactă

Dozarea granulatelor prezintă un procedeu compus. Exactitatea dozării depinde de numeroși factori, unii legați de granulat și alții dependenți de mașină, însă în ansamblu ei trebuie să îndeplinească curgerea liberă a granulatului și umplerea exactă a cavității matriței.

S-a stabilit că dozarea va fi exactă, dacă în cavitatea matriței pe tot parcursul comprimării va nimeri o cantitate anumită de granulat. Aceasta depinde, în primul rând, de volumul exact al cavității matriței, cu alte cuvinte, de poziția poansonului inferior. Ridicându-l sau coborându-l, se pot obține comprimate cu greutate diferită. Fixarea poansonului inferior în poziția necesară tehnic se efectuează diferit, în dependență de tipul și construcția mașinilor de comprimat.

În afară de aceasta, dozarea exactă depinde de viteza și funcționarea continuă la umplerea cavității matriței. Dacă în timpul cât pîlnia s-a aflat deasupra matriței, s-ar scurge mai puțin granulat decât este necesar, comprimatul va fi cu o masă mai mică. Viteza necesară de curgere depinde de forma pîlniei și a unghiului planului înclinat, însă o dată cu aceasta și de faptul dacă sînt destul de luncose particulele granulatului. Deseori forța de frecare dintre unele particule din cauza suprafeței grunțuroase este atât de mare, încît cavi-

tatea matriței nu se umple deplin ori nu se umple deloc din cauza reținerii pulberii în pîlnie.

În acest caz la material se adaugă substanțe lubrifiante, ce micșorează, după cum s-a descris mai sus, frecarea dintre particule datorită obținerii unei suprafețe uniforme. De obicei o curgere slabă posedă pulberile fine (aderă la suprafața pîlniei). În acest caz este nevoie de a mări dimensiunile particulelor pînă la o mărime optimă prin granulara materialului.

Dozarea exactă depinde de asemenea de uniformitatea masei de comprimat. Dacă granulatul este de diferite mărimi, atunci la scuturarea pîlniei de încărcare amestecul se stratifică: particulele grosiere se grămădesc deasupra, cele mici – se lasă în partea inferioară. După cum se știe densitatea volumetrică a uneia și aceleași pulberi, alcătuită din particule de diferite mărimi, este diferită. Stratificarea duce la variații în masa comprimatului. În unele cazuri stratificarea poate fi preîntîmpinată prin instalarea în pîlnie a unui dispozitiv (malaxor), însă măsura cea mai suficientă este uniformizarea particulelor prin granulara masei.

Vorbind despre uniformitatea materialului, se are în vedere de asemenea uniformitatea lui după forma particulelor. E clar că particulele ce au în spațiu o formă diferită, avînd una și aceeași masă, se vor împacheta în cavitatea matriței diferit. Acest fapt de asemenea duce la variația masei comprimatelor. Uniformitatea formei particulelor se atinge prin aceeași granulare. Practic este foarte greu ca să atingem uniformitatea granulelor. De aceea, pornind de la practică, schimbînd raportul dintre fracțiile granulatului, se poate stabili o componență optimă, care ar corespunde la o capacitate de curgere optimă și unei calități înalte a comprimatelor la o presiune bine determinată.

18.6.2. Rezistența mecanică

Rezistența mecanică a comprimatelor este de asemenea o funcție a numeroșilor factori. În cazul substanțelor, comprimate direct, rezistența mecanică a comprimatelor depinde de proprietățile naturale (fizico-chimice) și tehnologice ale substanțelor comprimate, și de asemenea de presiunea folosită.

Pentru obținerea comprimatelor condiția necesară este interdeziunea particulelor. La începutul stadiului de presare substanța se tasează. În acest caz parțial se distrug cristalele, orientate neregulat între ele. Mai departe are loc o apropiere mai puternică a particulelor la mărirea contactului între ele și manifestarea forțelor de adeziune destul de mari. Un rol important îl are

forma cristalelor, apa de cristalizare, structura chimică a substanțelor ce se presează. Fiind presate, majoritatea substanțelor cer o presiune ridicată, care poate influența negativ asupra calității comprimatelor și duce la uzura mașinilor de comprimat. Necesitatea folosirii presiunilor înalte poate fi evitată, folosind substanțe cu dipol moment ridicat ce asigură o adeziune puternică a particulelor la presiuni relativ nu prea mari. În acest caz apa, care posedă un dipol moment însemnat, poate deseori să asigure adeziunea particulelor, având astfel rolul de pod între ele.

În unele cazuri, când se presează substanțe medicamentoase greu sau insolubile, din cauza umectării slabe a suprafețelor de contact apa poate chiar împiedica legătura dintre particule. În asemenea cazuri este necesară adăugarea substanțelor care au o forță de adeziune mai ridicată (soluția de amidon, gelatina etc.). Posibil că în condiții echivalente între gradul de umectare a substanțelor medicamentoase și eficacitatea liantă a substanțelor adăugate este o relație oarecare. Particulele substanțelor medicamentoase în urma umectării cu substanțe liante se unesc între ele. Pe măsura volatilizării umidității acestă legătură se mărește, favorizând apropierea particulelor. În majoritatea cazurilor substanțele, folosite în calitate de lianți (aglutinanți), sînt capabile să formeze geluri.

Substanțele medicamentoase, încorporate în comprimate, posedă capacități individuale de presare. Bunăoară natriul benzoat și cafeina natriu benzoat au proprietăți care posedă un grad înalt de comprimare. Un grad mai mic îl are natriul hidrocarbonat. Aceasta, în principiu, și determină mărimea presiunii pentru obținerea comprimatelor calitative.

Mărirea presiunii la comprimare duce la creșterea rezistenței mecanice a comprimatelor. Însă rezistența mare a comprimatului influențează dezagregarea lor: timpul dezagregării crește, ceea ce acționează negativ asupra calității comprimatului. Pentru fiecare granulat presiunea comprimării trebuie să fie optimă, deci, avînd rezistența mecanică suficientă, trebuie să asigure o dezagregare bună comprimatelor.

Plasticitatea materialului este influențată direct de umiditate. Materialele mai umede, de obicei, sînt mai plastice. Materialele uscate posedă deformații elastice mai mari.

Dependența rezistenței comprimatului de umiditatea granulelor poate fi exprimată în formă de curbă. După cum rezultă (vezi fig. 122), cantitatea umidității în granulat trebuie să aibă o limită necesară. Micșorarea sau umectarea excesivă a granulelor duce la diminuarea rezistenței mecanice.

Cînd umiditatea granulelor va fi mai mare decît cea optimă, materialul se va lipi de poanson, iar cînd conținutul va fi mai jos de optim, se va produce

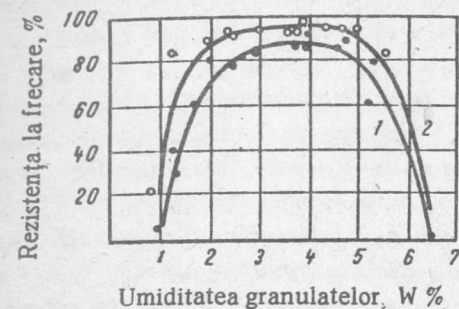


Fig. 122. Influența umidității granulelor asupra rezistenței mecanice a comprimatelor de calciu gluconat la diferite presiuni de comprimare: 1 - $P = 40 \text{ MN/m}^2$; 2 - $P = 90 \text{ MN/m}^2$

desfacerea comprimatului în discuri. Fiecare tip de materie are gradul său optim de umiditate. Comprimatele cele mai rezistente de calciu gluconat se obțin cînd umiditatea granulelor este de 2-5%.

Rezistența mecanică a comprimatelor în mare măsură depinde de modul de creștere a presiunii la comprimare. Presiunea se numește rigidă, dacă ea apare spontan. O astfel de presiune este caracteristică pentru mașinile de comprimat cu excentric. Suprafața comprimatului sub lovitura poansonului se încălzește puternic (energia mecanică trece în cea de căldură), ca rezultat substanțele se topesc și formează un strat continuu dextrinizat.

Presiunea se numește progresivă, dacă ea crește lent. O astfel de presiune este caracteristică pentru mașinile de comprimat rotative.

Presiunea se numește treptată, dacă se folosesc cîteva presări rigide treptate: slabă, mai puternică și maximală. Astfel, presiunea treptată este combinarea primelor două tipuri și se înfilnește la mașinile intermediare. Presiunea progresivă în toate cazurile duce la rezultate mai bune, deoarece asigură acțiunea presiunii mai îndelungate asupra masei de comprimat. Cu cît ea este mai lungă, cu atît mai bine este evacuat aerul din masă, care mai apoi, după anularea presiunii, dilatăndu-se, nu poate distruge comprimatul. Astfel se micșorează considerabil încălzirea suprafeței comprimatului ce exclude acțiunea sa nocivă asupra substanțelor ce intră în componența comprimatului.

Presiunea rigidă nu-i aptă pentru presarea pulberilor voluminoase și pulverulente, de asemenea la produse vegetale elastice, deoarece particulele relativ mari nu reușesc să se aranjeze compact.

Presiunea poate fi unilaterală și bilaterală. În primul caz presează numai poansonul superior, în cazul al doilea - presează în același timp ambele poan-

soane. Presiunea unilaterală, care de obicei este rigidă, se poate folosi numai la masele ușor compresionate. Din masele greu compresionate la presiunea unilaterală se obțin comprimate neuniforme ce se desfac.

Comprimatul va fi rezistent, dacă presiunea va fi destul de mare, însă nu excesivă, după ce se manifestă elasticitatea materialului. Această limită a presiunii se numește presiune critică. Mărind presiunea mai sus de cea critică, rezistența mecanică a comprimatului se micșorează, deoarece se distrug granulele granulatului. Mărirea presiunii critice pentru fiecare material are o însemnătate oarecare; ea depinde de densitatea volumetrică a materialului și umiditatea lui.

În caz că proprietățile naturale ale substanței medicamentoase nu pot asigura rezistența necesară a comprimatelor prin comprimarea obișnuită, ultima se asigură prin granulare. Prin granulare în masa de comprimat se adaugă substanțe liante, cu ajutorul cărora se mărește plasticitatea substanțelor medicamentoase.

Forța de adeziune a moleculelor asemănătoare, ce determină rezistența comprimatului – coeziunea – nu este satisfăcătoare. Adăugând substanțe aglutinante, se manifestă forța de interacțiune a substanțelor neomogene, deci a forței de adeziune, ce condiționează alipirea particulelor una de alta. Este foarte important ca cantitatea de substanțe liante să fie optimă: excesul lor duce la o rezistență crescută a comprimatelor, ce diminuează dezagregarea, iar la insuficiența lor nu se atinge plasticitatea necesară a granulatelor.

Rezistența comprimatelor este influențată de agenți de curgere. Fiind adăugați fără măsură la granulat, se micșorează plasticitatea materialului și, prin urmare, și rezistența comprimatelor.

18.6.3. Dezagregarea comprimatelor

Dezagregarea comprimatelor depinde de mai mulți factori: 1) de cantitatea lianților: comprimatele trebuie să-i conțină atât, încât să atingă rezistența necesară; 2) de mărirea presiunii: o presiune excesivă diminuează dezagregarea comprimatelor; 3) de cantitatea substanțelor dezagregante, ce asigură dezagregarea comprimatului; 4) de proprietățile substanțelor care sînt încorporate în comprimat, de capacitatea lor de a se dizolva în apă, de a se umețta cu ea, de a turgescia; comprimatele ce conțin substanțe ușor solubile se vor dezagrega mai repede, de aceea este necesară o cantitate mai mică de substanțe dezagregante.

Este importantă selectarea substanțelor aglutinante și dezagregante pentru substanțele medicamentoase insolubile în apă. După structura fizică, comprimatele au un corp poros; fiind cufundate în lichid din cauza fenomenelor capilare, lichidul nîmrește în toate capilarele, străpungînd grosimea comprimatului. Dacă în comprimat vor fi substanțe auxiliare ușor solubile sau puternic hidrofile, atunci ele vor înlesni dezagregarea. Bunăoară, amidonul în comprimate mărește porozitatea, micșorează rezistența mecanică și, fiind o substanță ce duce la formarea numeroaselor capilare și puternic hidrofil (căldura de umețtare – 23 cal/g), înlesnește penetrarea comprimatelor și astfel duce la o dezagregare rapidă.

Însă amidonul nu poate fi un dezagregant universal. La comprimarea substanțelor hidrofobe, este mai convenabil de folosit substanțe tensioactive (de exemplu, tween-80), sau alte substanțe hidrofile (H-CMC, acidul alginic și sărurile lui și altele ca atare sau asociate cu amidonul).

Astfel, pentru prepararea comprimatelor exact dozate, ușor dezagregante și suficient rezistente este necesar ca:

- 1) granulatele în afară de substanțele terapeutice de bază să conțină și substanțe auxiliare (aglutinanți, lubrifianți, dezagreganți) în cantități optime;
- 2) granulatul după proprietățile de curgere, uniformitate și omogenitatea granulelor să asigure o dozare exactă maximală;
- 3) presiunea să fie aleasă astfel, încît viteza de dezagregare să rămînă normală în timp ce comprimatul va avea o rezistență suficientă.

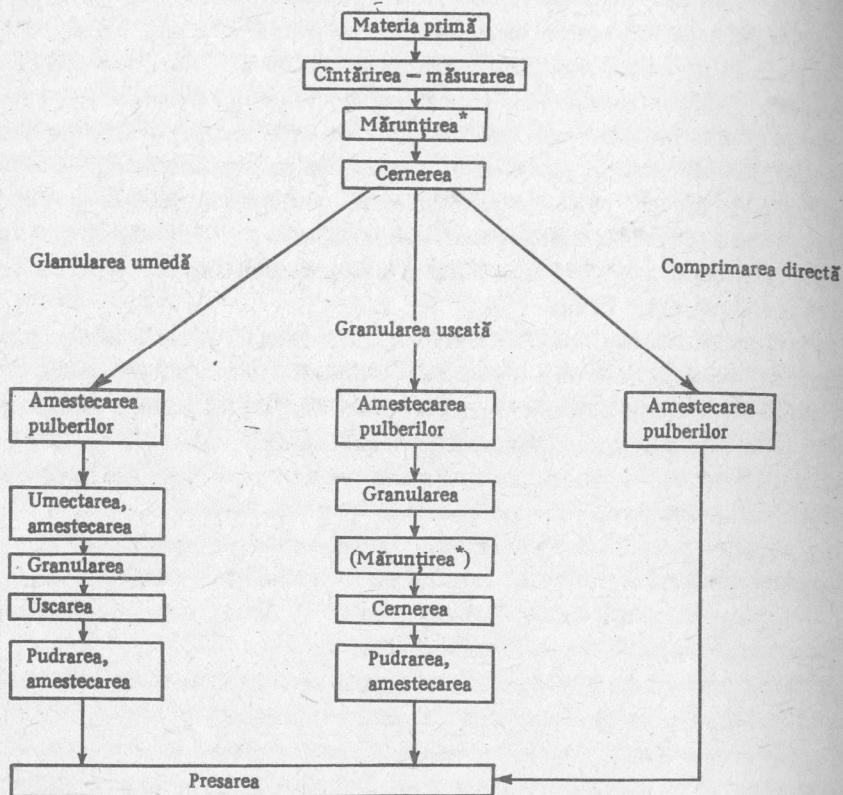
În dependență de proprietățile individuale ale substanțelor medicamentoase, necesitatea folosirii substanțelor auxiliare poate decădea sau pot fi necesare numai unele din ele. La fel și granulara deseori poate fi de prisos.

18.7. PROCESUL DE OBTINERE A COMPRIMATELOR

Sînt răspîndite trei scheme tehnologice de producere a comprimatelor: prin granulare umedă, uscată și prin comprimare directă.

Pregătirea substanțelor medicamentoase către comprimare are loc în dependență de proprietățile naturale ale materialului. După cum am menționat, în majoritatea cazurilor substanțele medicamentoase nu pot fi comprimate fără adaosul unor aditivi care favorizează comprimarea. În consecință este necesar să se elaboreze formule care să permită fabricarea cu mașini ce au viteză mare de lucru, obținerea unor comprimate fidel dozate și asigurarea cedării substanței active după administrare. Direct pot fi comprimate asemenea substanțe ca:

Schema tehnologică de producere a comprimatelor



* Operația poate lipsi

natriul și kaliul clorid, natriul bromid, amoniul bromid, acidul boric etc. Pentru comprimarea lor e necesară o umiditate suficientă, iar dimensiunile particulelor de 0,3–0,6 mm. Umiditatea necesară se atinge prin uscarea în dulapuri de uscare. Principalele procese pentru producerea comprimatelor sînt pulverizarea și amestecarea componentelor, granularea (umedă, uscată, structurată), uscarea granulelor și uniformizarea lor, comprimarea (directă, acoperirea lor), ambalarea.

Cele mai multe produse se obțin prin aplicarea granulării umede care este metoda convențională.

18.7.1. Pulverizarea și amestecarea componentelor

Pe lângă una sau mai multe substanțe active este necesară prezența unor aditivi: diluant, liant, dezagregant, lubrifiant, agent de glisare și agent antiaderent. Aceste componente nu sînt necesare în toate cazurile, unii aditivi pufind îndeplini mai multe funcții.

Pentru a se obține amestecuri cît mai omogene, particulele de substanță ajutătoare trebuie să aibă dimensiuni cît mai apropiate. Această operație are o mare importanță, deoarece asigură un dozaj corespunzător. Mărimea particulelor trebuie să fie aleasă, astfel încît să nu rezulte nici pulberi foarte fine, nici pulberi cu particule mari. Cînd particulele din amestec sînt prea mari, nu se realizează o amestecare satisfăcătoare, iar cînd particulele sînt prea fine, pulberea obținută este mai greu de prelucrat sub formă de granulate, coeziunea dintre particule fiind mai greu de realizat. Pulverizarea substanțelor medicamentoase prezintă și un interes farmacodinamic deosebit, deoarece viteza de absorbție este influențată de mărimea suprafeței particulelor.

De asemenea, modificările polimorfe ale aceleiași substanțe active pot prezenta solubilități și viteze de dizolvare diferite, ceea ce influențează viteza de absorbție. Din acest motiv devine uneori obligatoriu să se precizeze modificarea cristalină care urmează a fi folosită.

Substanțele medicamentoase, ca și adjuvanții, au un grad de pulverizare diferit, care variază de la o substanță la alta. Chiar aceeași substanță se poate prezenta cu particule de mărimi diferite, deoarece materiile prime nu pot fi obținute de producător totdeauna cu proprietăți fizice constante.

Aspectul, densitatea și mărimea particulelor au consecințe asupra prelucrării ulterioare a substanțelor.

Pentru realizarea unor amestecuri omogene, se recurge la pulverizarea materiilor prime prin măcinare. Pulberea obținută se trece prin site mecanice (dimensiunea particulelor 0,150 mm). După cernere urmează operația de amestecare. Pentru a realiza o uniformitate optimă a unui amestec de pulbere, este necesară o amestecare de cel puțin 15 min.

Cu acest scop se utilizează diferite tipuri de tobe mecanice. Se recomandă folosirea de amestecătoare de oțel inoxidabil care nu influențează substanțele active și se curăță ușor. Mărimea acestor aparate se alege în funcție de necesitate. Pentru industria de comprimate sînt indicate tobele care au capacitatea de 50 kg pulbere. Tobe de amestecare sînt folosite nu numai pentru amestecarea pulberilor, ci și pentru amestecarea granulelor cu lubrifianți și alte substanțe care se adaugă înainte de granulare.

Granularea este operația tehnologică care constă în transformarea amestecului de pulberi în granulate. Ea este premergătoare comprimării, înfăptuită la majoritatea de substanțe medicamentoase.

Scopul granularii este de a transforma amestecul de pulberi în particule de o anumită formă care să favorizeze adeziunea acestora între ele. Pulberea este transformată în particule mai mari, granulate, care se pretează mai ușor la comprimare. Materialul sub formă de granulate curge mai ușor din pîlnie în matriță și realizează o umplere uniformă a acesteia. Datorită capacității crescute a granulatelor de a adera între ele, procesul de comprimare este ușurat, energia necesară comprimării fiind mult scăzută.

Granularea poate fi efectuată pe cale uscată, umedă sau prin metode speciale.

Granularea uscată. Granularea uscată, denumită și brichetare, se practică fără a recurge la adaosul de lichide. Procedul constă în comprimarea amestecului de pulberi în comprimate mari și dure, denumite brichete. Ultimile sînt cu diametrul de circa 2,5 cm, în general subțiri și au o greutate care variază între 5–20 g. Pentru obținerea brichetelor se adaugă, de regulă, și un excipient lubrifiant, care uneori este suficient pentru a-și exercita funcțiunea și în faza a doua, de obținere a comprimatului finit. La prepararea brichetelor nu se adaugă aglutinanți. Numai în anumite cazuri, cînd adezivitatea particulelor pulberii este foarte scăzută, se poate adăuga un liant solid, de exemplu, lactoza, zahărul, calciul carbonat, polietilenglicolii. Pentru brichetare se pot folosi mașinile de comprimat obișnuite, dar se recomandă și mașinile cu excentric cu un singur poanson sau chiar prese hidraulice special construite. Unele mașini de comprimat au mecanisme de alimentare speciale care asigură umplerea uniformă a matriței cu ajutorul unei sănii de umplere în care se rotesc două agitatoare în formă de pieptene.

Folosirea de mașini puternice este necesară, deoarece materialul trebuie comprimat cu forță relativ mare, pentru a rezulta comprimate suficient de dure care să dea o cantitate cît mai mică de pulbere la măcinare. După obținerea brichetelor, se trece la măcinarea lor în granuloare mecanice cu ciocane sau de tip oscilant prevăzute cu site. Mărimea granulatelor se alege în funcție de natura materialului și de dimensiunile comprimatului final. Măcinarea se face, de fapt, pînă la obținerea unei pulberi grosicioare.

Comprimatele obținute prin acest procedeu au un termen de dezagregare mai scurt decît cele rezultate după o granulare umedă.

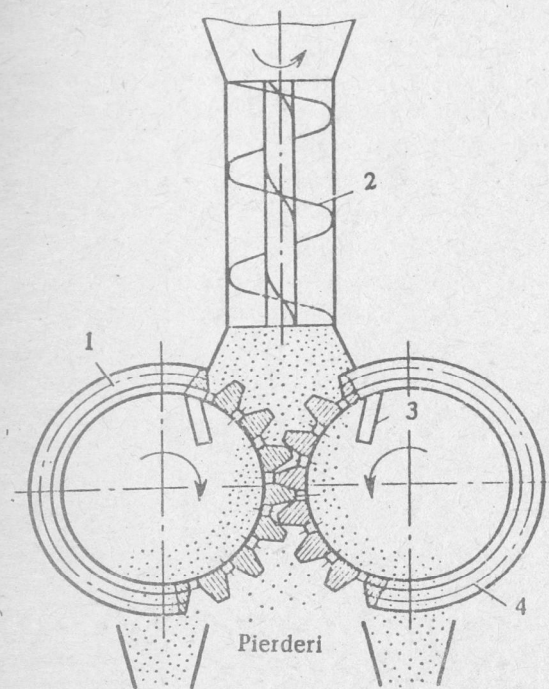


Fig. 123. Granulatorul-presă: 1, 4 — valțuri perforate; 2 — melc; 3 — cuțit

Granularea uscată se aplică la substanțele care se alterează în prezența umidității sau în cazuri speciale cum ar fi prepararea comprimatelor efervescente. Procedul se aplică de asemenea la substanțele medicamentoase cu densitate scăzută, la substanțele cu structură cristalină și la pulberile vegetale care au putere de coeziune scăzută.

În industria contemporană se folosesc pentru granulare utilaje speciale. Un astfel de utilaj, denumit chilsonator, presează materialul între două valțuri care transformă pulberea într-o foaie compactă care se desface în bucăți mari neregulate, echivalente cu brichetele, care apoi se macină și se trec prin sită. Această mașină are un randament mare, un control adecvat al presiunii și nu este necesară lubrifierea materialului.

Tot cu acest scop se folosește granulatorul-presă care constă din două valțuri cu dinți în formă de trapez, iar între dinți sînt orificii prin care se presează materialul granulat. Alimentarea se face cu ajutorul unui melc. Schema utilajului este prezentată în fig. 123.

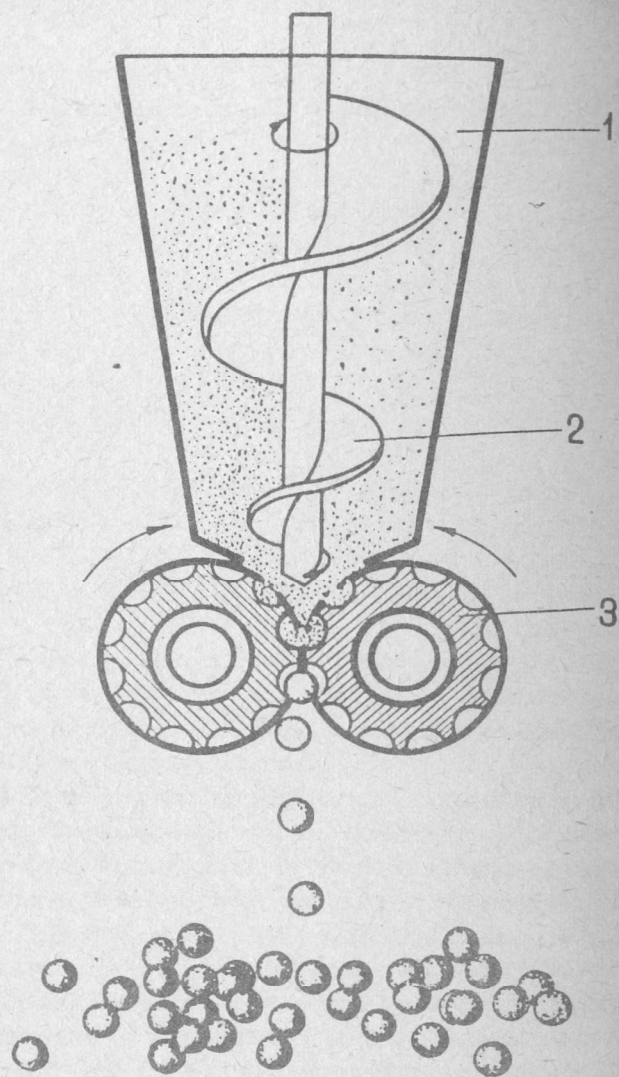


Fig. 124. Schema compactorului pentru granulare uscată: 1 – buncăr; 2 – melc; 3 – valțuri

Un alt aparat pentru granulara uscată este compactorul (fig. 124). Principiul de lucru este analogic celor precedente, numai că suprafața valțurilor prezintă niște semisfere ale viitoarelor granule. Materialul se alimentează prin presiune cu ajutorul melcului.

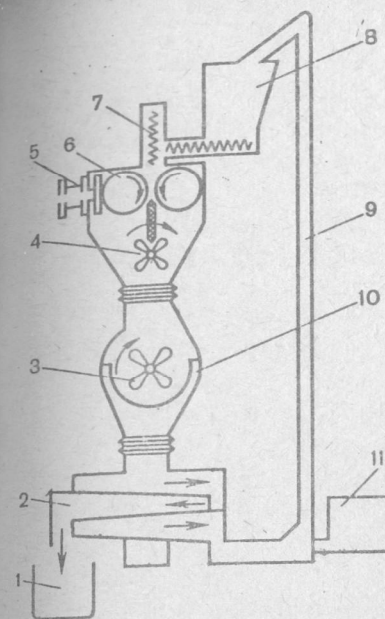


Fig. 125. Schema granulatorului pentru granulara uscată. Lămurire în text

Cele mai cu perspectivă sînt instalațiile combinate, unde se asociază procesele de compactare, mărunțire și cernere a granulelor obținute. Schema unei astfel de instalații e prezentată în fig. 125.

Amestecul de pulberi supus granularii din alimentator (11) se încarcă prin conductă (9) în malaxor (8), unde se amestecă și cu ajutorul șnecului (7) se transmite în presa cu valțuri (6). Trezind printre valțuri, distanța dintre care se reglează cu ajutorul dispozitivului (5), masa se presează sub presiune, apoi se mărunțește preliminar în moara cu ciocane (4). Materialul mărunțit nimereste în granulator (3) și trece prin sită (10). Granulele se cern pe sita vibratoare (2). Cele cu dimensiuni corespunzătoare se colectează în colector (1) și se transmit pentru comprimare, iar celelalte – mai mari și praful – prin conductă se întorc în malaxor.

Deși granulara uscată are avantaj, deoarece scurtează manopera înlăturind prezența umidității și a căldurii, înflinită la granulara umedă, aplicarea este destul de limitată.

Granulara umedă. Utilizînd acest procedeu, amestecul de pulberi este transformat într-o pastă de consistență potrivită prin adaos de lichid. Masa umedă obținută este apoi trecută prin sită pentru a se obține granulele care sînt supuse uscării și uniformizării. Procedeu de granulare umedă cuprinde cinci operații principale de lucru: pulverizarea fină și amestecarea pulberilor; umectarea pulberilor cu lianți; transformarea masei umede în granulate; uscarea granulatelor umede; uniformizarea granulatelor.

Prima operație se face după cum a fost descris mai sus.

Umectarea pulberii. Volumul de lichid, necesar pentru umectare, prezintă o deosebită importanță. Adăugînd lichid în cantități prea mici, se obțin granulate neregulate, friabile care dau comprimate cu rezistență mecanică scăzută. Dacă, dimpotrivă, lichidul este în cantitate prea mare, se obține o masă moa-

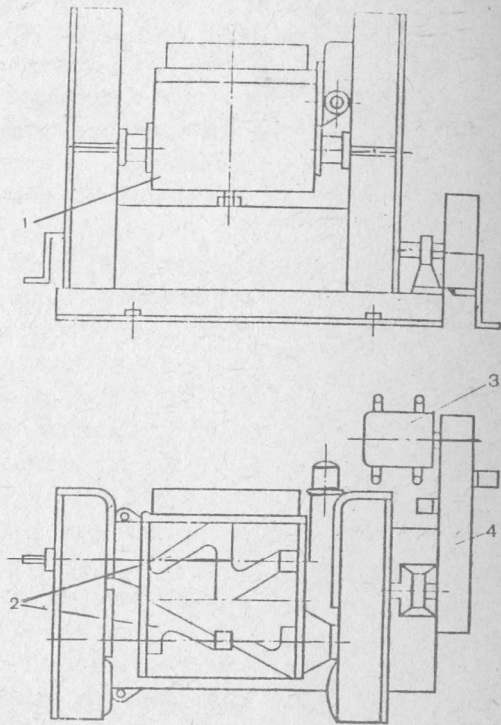


Fig. 126. Tobă cu palete în formă de sigma (malaxor universal): 1 — corp; 2 — palete; 3 — motor electric; 4 — reductor

le, vîscoasă, care înfundă sita, iar granulele obținute sînt inegale, neregulate, aglomerate și necesită un timp îndelungat de uscare. Dacă volumul de lichid depășește o anumită proporție sau dacă amestecarea este de lungă durată, masa nu mai poate fi prelucrată. Volumul de lichid necesar nu poate fi fixat dinainte, de obicei lichidul fiind adăugat treptat, malaxînd de fiecare dată. Masa se consideră bună, dacă la strîngerea în mînă a unei porțiuni ea aderă, iar la încetarea presiunii se sfărîmă între degete. În genere, experimentele se fac de fiecare dată pe cantități mici de material. Chiar aceeași substanță necesită cantități diferite de lichid, dacă mărimea particulelor de pulbere diferă.

Lichidul liant variază în funcție de proprietățile pulberilor. Pentru aglutinarea particulelor se poate adăuga fie un solvent, fie un așa-zis lichid de aglutinare.

Cînd componentele au proprietăți adezive suficiente, se pot adăuga amestecuri de apă și etanol sau de apă, etanol și eter, alcool metilic, alcool izopropilic etc. Se formează o soluție concentrată care are proprietăți adezive. După evaporarea solventului, granulele își păstrează forma. Dizolvantul se alege astfel, încît să nu aibă o putere de dizolvare prea mare, deoarece masa se umezește repede și devine prea moale. Granularea cu ajutorul apei cere anumite precauții. Umețtarea particulelor cu apă trebuie să se facă numai la suprafață, evitîndu-se pătrunderea intimă a solventului cînd rezultă o masă prea umedă.

De asemenea, după uscare se poate forma o crustă la suprafața granulelor care se sfărîmă ușor. Pe de altă parte, folosirea unui lichid, în care materialul de granulat este foarte puțin solubil, nu se recomandă, deoarece este necesară o cantitate mare pentru umețtarea, iar după uscare granulele au o adezivitate slabă. În genere se urmărește folosirea unui dizolvant în care substanța de granulat să aibă o solubilitate medie.

Malaxarea se face în tobe de amestecare cu viteza de rotație mică, uniformă. Timpul de amestecare este 20–60 min. Tobele sînt înzestrate cu palete în formă de sigma (fig. 126), care se rotesc cu viteze diferite: cea din față — 17–24 ture/min.; cea din urmă — 8–11 ture/min.; paletele pot să se rotească și în sens invers. Pentru descărcarea amestecului corpul tobei se răstoarnă și masa se descarcă cu ajutorul paletelor.

Trecerea prin sită. Granularea propriu-zisă constă în transformarea masei umede în granulate cu ajutorul sitelor. Masa este forțată să traverseze ochiurile unei rețele de sită sau orificiile unei plăci perforate cînd se obțin particulele de forme și dimensiuni variate, în funcție de dimensiunea ochiurilor, de forța de presare și de gradul de umețtarea. În mic, operația se execută manual, presînd masa cu podul palmei deasupra unei site atunci cînd rezultă granulate de formă cilindrică ca niște bastonașe. În dependență de utilajul folosit, granulele se obțin prin presare, prin tăiere și prin agitare.

Un alt tip de granulator este prezentat în fig. 127. Într-un cilindru perforat (3) vertical se toarnă masa necesară granulării și se trece cu ajutorul paletelor elastice (4).

Granulele prin presare mai pot fi obținute cu ajutorul granuloarelor mecanice, la care masa se apasă deasupra ochiurilor unor site. Un alt procedeu de obținere a granulelor este agitare masei umede deasupra unei site, cînd datorită mișcării vibratorii și greutatei masei se formează granulele sferice sau elipsoidale. În sfîrșit, cel de al treilea procedeu este cel în care un disc perforat rotitor acționează asupra masei, desprinde particule din masă și rezultă prin tăiere granulate de formă și mărimi variate.

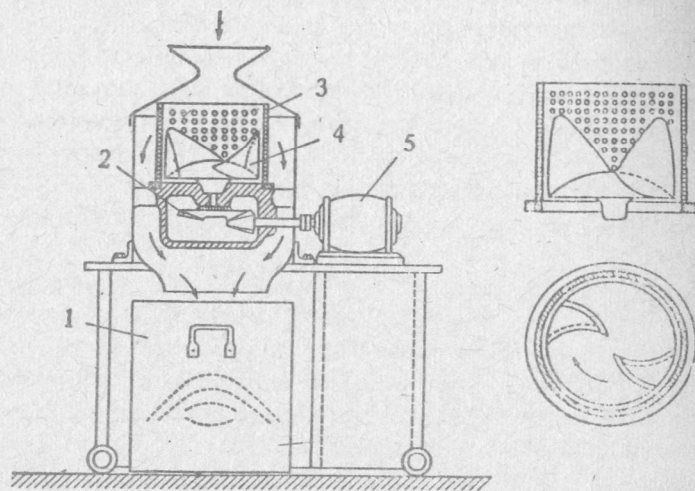


Fig. 127. Schema granulatorului pentru granularea umedă: 1 — colector; 2 — angrenaj conic; 3 — cilindru perforat; 4 — palete elastice; 5 — motor electric

Granulatoarele folosite în industria farmaceutică pot fi de mai multe tipuri.

Granulatorul cu palete realizează granulate datorită unor palete rotative care acționează obligînd masa să traverseze orificiile practicate pe un cilindru perforat. La alte aparate pasta este împinsă de un șurub fără sfîrșit care o silește să treacă printr-o placă perforată. Granularea poate fi obținută și în mori speciale cu ciocane prevăzute cu grătar.

Granulatorul model 3027 (fig. 128) are două instrumente de lucru și se utilizează atît pentru granularea umedă, cît și pentru cea uscată.

Organul de lucru al mecanismului pentru granulare umedă este alcătuit dintr-un cilindru, înzestrat cu trei palete sub formă de spirală (unghiul sub care sînt așezate spiralele alcătuiește 80°). Acest mecanism înlătură aglomerarea materialului și formarea conglomeratelor. Organul de lucru al mecanismului pentru granulare uscată constă dintr-un melc și șase tije de frecare, ceea ce permite deplasarea materialului supus granulării în direcția axului.

Instalația funcționează în felul următor: masa umedă sau brichetele se încarcă în buncăr (5) și, nimerind în zona de lucru cu ajutorul organelor de lucru (4) ale mecanismului care se rotesc în sensuri opuse, se trec prin sita granulatorului (3). Interspațiul dintre organele de lucru și sita granulatorului trebuie să fie optim și să se afle în limitele 1,1–1,5 mm.

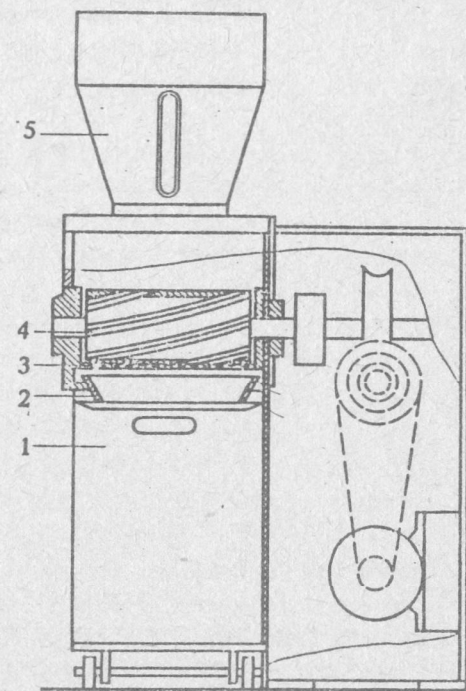


Fig. 128. Schema granulatorului de tipul 3027. Lămurire în text

S-a stabilit că o dată cu creșterea acestui ecartament, sporește procentul pulberii în granulat și ca urmare matrița se va alimenta neuniform, adică va scădea productivitatea mașinii de comprimat și exactitatea dozării comprimatelor.

Granulatul trecut prin sită prin buncărul de orientare (2) cade în colectorul (1), etanșat în procesul de lucru cu corpul granulatorului.

În funcție de diametrul dorit al granulelor, se instalează site cu diametrul corespunzător al ochiurilor cuprins între 1–4 mm (intervalul diametrului ochiurilor — peste fiecare 0,5 mm). În cazul proceselor continue, instalația poate fi folosită cu elevator pentru încărcarea buncărului și înlăturarea granulatului la locul de lucru.

Granulatorul oscilant sau rotativ funcționează datorită unor rulouri sau palete care împing masa peste o placă perforată. Plăcile perforate sînt avantajoase față de sitele obișnuite, deoarece orificiile sînt mai distanțate și granulele nu mai aderă unele la altele. Grătarele sau plăcile perforate sînt confecționate din oțel inoxidabil sau nichel pur și au deschideri conice sau orificii,

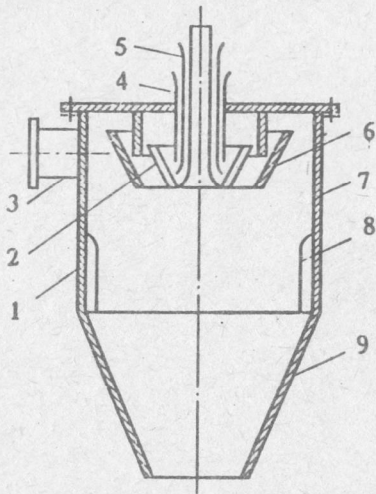


Fig. 129. Schema malaxorului-granulator centripet. Lămurire în text

pulberilor cu substanțe aglutinante și pentru granulara lor.

Malaxorul-granulator centripet (fig. 129) constă dintr-un corp (1), un rotor (2) cu un trunchi de con perforat (6), conducte de intrare a componentelor (4), (5), colector (9), sită (7), protejată de ecran (8), destinat pentru preîntâmpinarea înfundării sitei, conducta pentru intrarea aerului (3). Soluția substanței liante intră prin conductă (5) și se scurge pe suprafața rotorului (2). Pulberea prin conductă (4) nimerește pe stratul de lichid și sub acțiunea forțelor centripete se încorporează în el. E posibilă alimentarea a câtorva componente pulverulente și lichide. În acest caz conductele de alimentare a pulberilor vor fi așezate pe o circumferință pentru o repartizare mai uniformă a componentelor în amestec. Amestecul produs, ajungând la con (6) sub acțiunea forțelor centripete trece prin orificiile lui, se dispersează și este acaparat de un curent de aer (gaz) suflat prin conducta de aer (3).

Granulele obținute se sedimentează în partea conică a corpului, iar aerul (gazul) prin sită (7) este înlăturat din aparat. Dimensiunile granulelor vor depinde de regimul de lucru al rotorului, presiunea aerului și forma perforațiilor trunchiului de con.

Uscarea granulelor. Pe măsura producerii, granulele se culeg pe tave de lemn, metalice sau de rețea metalică. Stratul de granulat trebuie să fie

al căror diametru variază între 0,5–3 mm. Cu un granulator de mărime obișnuită se pot obține randamente de 70–100 kg/oră.

Curgerea granulelor în pilnie și umplerea uniformă a matriței depinde în bună măsură de procedeul de granulare aplicat. Din acest punct de vedere sînt mai avantajoase granulele obținute prin agitare, după care urmează în ordine cele prin tăiere și cele prin presare.

În ultimii ani în industria farmaceutică tot mai mult se utilizează mașini și aparate, în care sînt asociate cîteva operații tehnologice. Astfel, granulara poate fi combinată cu amestecarea și uscarea.

Sînt cu perspectivă malaxoarele-granulatoare destinate pentru amestecarea

destul de subțire (de circa 1 cm) pentru a evita o uscare îndelungată. Timpul de uscare este mai scurt, dacă granulele sînt mai mici și stratul de material mai subțire.

Uscarea granulelor are o importanță deosebită, deoarece materialul umed curge greu și neuniform în matriță, dă comprimate neuniforme care se alterează ușor. De asemenea prezența umidității poate contribui la uzura matriței și poansonelor. Alegerea temperaturii și procedeul de uscare trebuie să se facă ținîndu-se cont de proprietățile fizice și de alterările posibile ale substanțelor active. Uscarea nu trebuie să se facă rapid, deoarece în acest mod granulele pierd umiditatea de la exterior și se formează o crustă care împiedică apoi îndepărtarea umidității de la interior. Deși materialul apare uscat, pot rezulta inconveniente în timpul comprimării prin lipirea acestuia de poansoane și matrițe sau rezultă comprimate moi cu aspect neuniform. Pe de altă parte, uscarea prea rapidă a unor granulate colorate poate duce la o colorație neuniformă a materialului datorită fenomenului de capilaritate.

O serie de substanțe, care se descompun ușor la căldură (fenilsalicilatul, terpinhidratul etc.), se usucă la aer (temperatura camerei), deoarece primul se topește la 42°C, iar terpinhidratul este volatil. Majoritatea granulelor se usucă în etuve sau uscătoare cu circulație de aer în care materialul este supus uniform la acțiunea căldurii.

Principalele avantaje ale metodei de uscare prin suspendare în aer constau în intensitatea înaltă a procesului; micșorarea cheltuielilor energetice specifice; posibilitatea automatizării complete a procesului; păstrarea capacității de curgere a granulelor. În industria farmaceutică se folosesc uscătorii de tipul SP (fig. 130). Ele funcționează în modul următor: curentul de aer, necesar pentru suspendarea granulelor sau a pulberilor, se creează cu ajutorul ventilatorului, montat în partea de sus a aparatului (4), care se pune în funcțiune cu ajutorul motorului electric (5). Aerul aspirat din atmosferă sau din încăpere se încălzește în calorifer (6) pînă la o temperatură stabilită, se curăță prin filtru (7) și nimerește în camera de uscare, unde trece prin rezervor (1) de jos în sus, aducînd materialul în pat fluid. Rezervorul este înzestrat cu o sită perforată în partea de jos, suprafața internă a căruia este acoperită cu o sită foarte măruntă din oțel inoxidabil. În rezervor sînt instalate amestecătoare (2) pentru asigurarea uniformității stratului, și de asemenea pentru o amestecare suplimentară și distrugerea conglomeratelor. Filtrul (3) instalat deasupra rezervorului preîntîmpină antrenarea produsului uscat cu curentul de aer. Filtrul se scutură aîft pe parcursul procesului, cît și la finele lui. Aceasta se face manual sau automat pentru separarea particulelor, care au aderat la

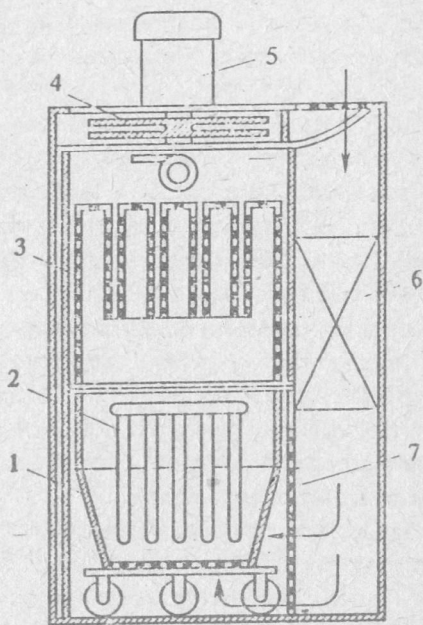


Fig. 130. Schema uscătoriei de tipul SP. Lămurire în text

de Științe din Republica Bielarusi (ITMO) (fig. 131).

Instalația constă dintr-un granulator (6), camera de uscare (4), dispozitivele de încărcare (7) și descărcare (3) (în partea de jos a camerei de uscare), calorifer (2), ventilator (1), dispozitivul de reținere a particulelor mici (5, 8).

Camera de uscare prezintă un cilindru vertical mai larg în partea superioară. Partea inferioară a camerei de uscare se termină cu niște flanșe, între care se plasează o sită, prin care circulă aerul încălzit și are loc pseudolichifierea materialului supus uscării. În partea de sus a camerei de uscare se montează granulatorul – un melc ce forțează masa umedă să treacă prin ochiurile unei site perforate. Sub sită sînt instalate niște cușite, care rotindu-se, taie granulele de pe suprafața externă a sitei. Acestea din urmă nimeresc în camera de uscare (înălțimea 1,5 m) și se usucă într-un curent de aer cald ascendent, iar, nimerind în partea de jos a grătarelor, se usucă definitiv, aflîndu-se într-un strat suspendat în aer. Particulele fine care se produc la uscare, plătîndu-se în partea de sus a camerei de uscare, aderă pe suprafața granulelor umede, astfel se micșorează considerabil antrenarea lor cu curentul de aer.

suprafața filtrului și reîntorcerea lor în rezervor. Aparatajul pentru punerea în funcțiune, pentru controlul și reglarea procesului se află pe un pupitru de comandă. Temperatura aerului și durata uscării se mențin și se controlează pe tot parcursul procesului în mod automatizat.

Uscarea în camere prin încălzire și ventilare este un procedeu economic, iar operația durează 6–12 min.

Uscarea granulelor poate fi efectuată folosind silicagelul, de asemenea razele infraroșii și în sfîrșit curentul de înaltă frecvență.

Uscătorie-granulator. O construcție originală a unui aparat combinat destinat granularii și uscării granulelor a fost propusă de Institutul de schimb al căldurii și maselor "A.V.Likov" al Academiei

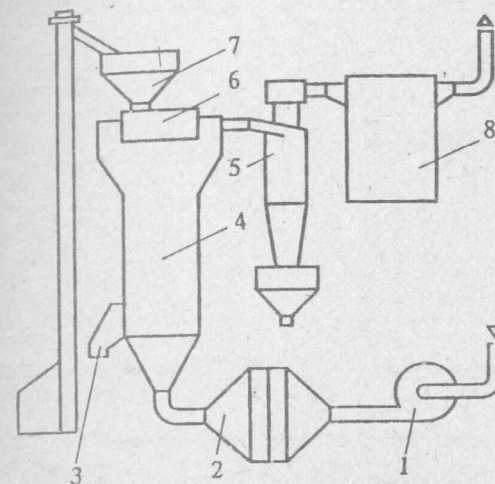


Fig. 131. Schema uscătoriei-granulator SMK. Lămurire în text

Aerul prelucrat prin ciclon (5) și filtru (8) se filtrează și nimereste în atmosferă. Uscarea prealabilă a granulelor prin suspendare în aer în camera de uscare sporește rezistența lor mecanică la frecare, de asemenea permite a folosi mai econom agentul de căldură.

Productivitatea uscătoriei-granulator – 75–100 kg/oră. Dimensiunile granulelor 0,5–2 mm. Durata procesului de uscare 10–15 min. Temperatura aerului la intrare 130–140°C, la ieșire 50–55°C.

Procesul de uscare se caracterizează printr-o uniformitate sporită.

Uniformizarea granulelor. Granulele nu pot fi folosite pentru comprimare după uscare, deoarece materialul nu este uniform, înfilindu-se granule aglomerate și particule mici de pulberi. Excesul de pulbere de asemenea determină un dozaj neuniform, iar comprimatele rezultate sînt nerezistente. Cu toate acestea, o cantitate mică de pulbere poate fi utilă, deoarece prin aceasta se asigură o umplere mai uniformă a matriței, pulberea ocupînd spațiile dintre granule. În general, cantitatea de pulbere nu trebuie să depășească 20%, în această cantitate intrînd și dezagregantul și lubrifianțul, adăugați granulatului. Eliminarea excesului de pulbere și obținerea granulelor de mărime uniformă se face trecînd materialul prin site. Forma și consistența granulelor au o importanță deosebită asupra calității comprimatelor. Granulele de formă sferică dau comprimate care corespund mai bine în ceea ce

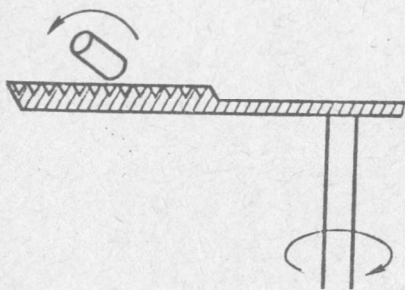


Fig. 132. Mișcarea granulelor pe placă marmerizerului

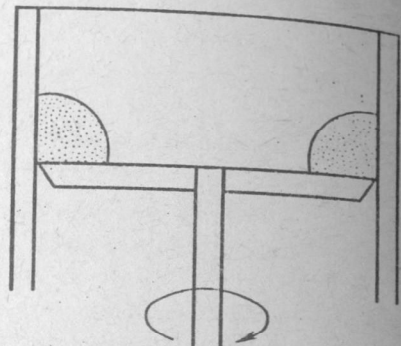


Fig. 133. Schema marmerizerului în secțiune

privește duritatea, rezistența și dezagregarea. Consistența granulelor trebuie să fie suficient de mare pentru a rezista fără să se sfărâme la amestecare, dar nu trebuie să fie prea mare, deoarece în cazul granulelor dure mașina de comprimat este supusă la eforturi excesive.

Sferonizarea granulelor se face cu ajutorul marmerizerului, una din construcțiile cărui este prezentată în fig. 132 și 133.

Cu ajutorul marmerizerelor granulele se șlefuiesc în formă sferică.

Aparatul prezintă un cilindru vertical fix, deschis în partea de sus și are pereții netezi. Înăuntrul cilindrului la baza lui se rotește o placă cu zimți cu viteza de 400–600 rot/min., suprafața căreia are proeminențe de 2–4 mm. Granulele de formă cilindrică, obținute prin presare pe cale umedă, nimeresc în marmerizer. Ele se desfac în particule cu lungimea egală cu diametrul granulelor și se șlefuiesc sub acțiunea forțelor centripete și de frecare pînă la o formă sferică.

Timpul sferonizării durează 2 min., iar randamentul atinge pînă la 20 000 kg/oră.

Pentru preîntîmpinarea aderării granulelor una cu alta în marmerizer se adaugă celuloză microcristalină fin dispersată, amidon sau talc.

Procedee speciale de granulare. În afara metodelor de granulare devenite clasice există metode și aparate moderne care realizează în același aparat umectarea pulberii, formarea și uscarea granulelor.

Granularea și uscarea cu ajutorul patului fluidizat. Principiul patului fluidizat constă în suspendarea particulelor cu ajutorul unui curent de aer ascendent, cînd stratul de pulbere solidă capătă aspectul unui fluid în fierbere.

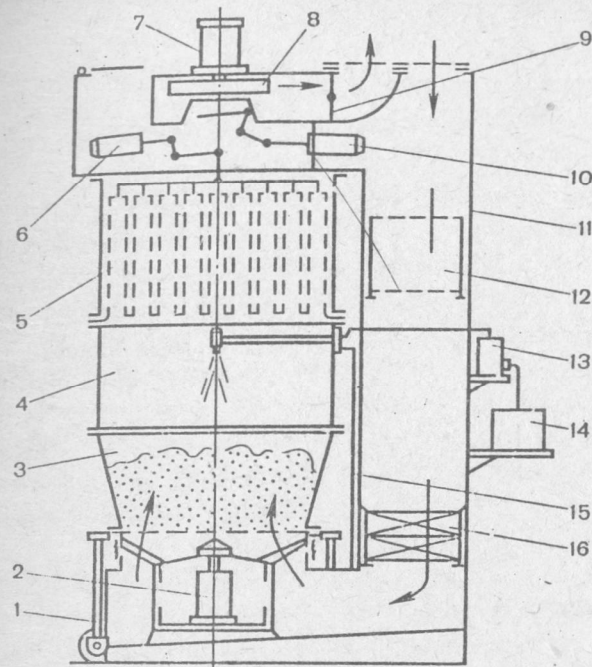


Fig. 134. Principiul de lucru al aparatului SG-30 pentru granularea amestecurilor înainte de comprimare. Lămurire în text

După ce se obține suspendarea pulberii, se introduce lichidul de granulare. Există mai multe procedee de granulare continuă în strat fluidizat. Pentru granulare prin suspendare în aer se folosesc uscătoriile-granulatoare de tipul SG-30 (fig. 134), care au fost construite inițial pentru uscarea pulberilor și granulelor. Aparatul este constituit dintr-o cuvă de amestecare (3), care are în partea inferioară o sită, prin care poate trece curentul de aer destinat să producă agitarea și să mențină în suspensie particulele pulberii de granulat. Această cuvă este montată pe roți pentru a putea fi deplasată, încărcată și descărcată ușor. În interiorul aparatului se găsește conul pe care este montată duza de pulverizare a lichidului de granulare.

La partea superioară se găsește montat un filtru (5) fixat pe un suport (6). Recipientul (14) conține soluția de granulare, care cu ajutorul pompei (13) este transmisă la duza de pulverizare. La partea superioară se găsește un ventilator (8) pentru aspirarea aerului pus în funcțiune cu ajutorul motorului electric (7).

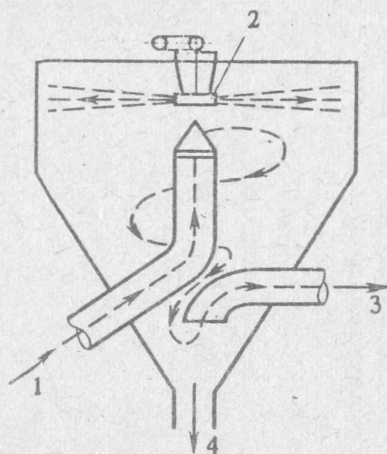


Fig. 135. Schema uscătorii prin nebulizare: 1 — ștuț pentru alimentarea cu aer cald; 2 — duză de nebulizare; 3 — ștuț pentru evacuarea aerului și a pudrei; 4 — evacuarea produsului finit

cantitatea de lichid de granulare, temperatura, poziția dispozitivului de nebulizare.

Granularea în cazanul de drajefiat. Se înfăptuiește în felul următor: substanțele medicamentoase, diluanții și substanțele dezagregante se încarcă în cazan din oțel inoxidabil și se amestecă prin rotirea cazanului cu o viteză de 30 tur/min. La sfârșitul amestecării printr-o duză instalată la gura cazanului se pulverizează apa, care, nimerind pe suprafața masei pulverulente, formează prin contactarea cu ea granule mici. Apoi viteza de rotație a cazanului se micșorează lent până la 3 tur/min., după ce în el se suflă un jet de aer cald pentru uscarea granulatelor. Operația tehnologică se termină prin adăugarea la granulatul uscat de substanțe lubrifiante în pulberi fine.

Granularea prin nebulizare. Producând granulate prin această metodă (fig. 135), operația tehnologică principală este pulverizarea în uscătorie prin nebulizare a unei suspensii, alcătuită din substanțe auxiliare și liante lipsite de substanțele medicamentoase. Deseori se folosesc prescripții de suspensii de tipul următor: Lactoză 50% greutate. Zaharoză 5–10%. Amidon 10–15%. Aerosil 1%. Apă 23–34%.

După o amestecare riguroasă suspensia obținută se introduce într-o uscătorie prin pulverizare și se transformă în ceață printr-o duză de pulverizare

Curentul de aer trece prin filtru (12), se încălzește în calorifer (16) până la o temperatură stabilită și circulă de jos în sus, traversând cuva în care se găsește pulberea.

După un interval de timp stabilit în mod automat sistemul de pulverizare se deconectează și începe faza de uscare a granulatului. Aparatul funcționează în regim automat. Releul timpului asigură consecutivitatea operațiilor. La sfârșitul ciclului de granulare se oprește în mod automat ventilatorul și se deconectează rezervorul, iar granulele se transmit pentru comprimare.

Granulometria și caracteristicile granulatelor depind de mai mulți parametri: cantitatea de pulbere în lucru,

care dă posibilitate de a primi picături de dimensiuni necesare. Uscarea are loc prin pulverizarea picăturilor efectuată la temperatura aerului de 225°C. După uscare picăturile suspensiei au forma și consistența granulatelor destul de rezistente mecanic de dimensiunile 10–70 μm. Mai departe granulele se amestecă cu substanțe medicamentoase. Înainte de amestecare toate ingredientele, cu excepția granulatelor, se cern prin sita cu diametrul 0,25 mm. Curgerea bună și capacitatea de comprimare a granulatelor, ca rezultat al uscării prin pulverizare, permite de micșorat cantitatea lubrifianților în comprimate până la 0,5% din masa lor, ce micșorează considerabil timpul dezagregării.

Producerea granulatelor prin metoda dată este convenabilă, deoarece permite de a folosi unul și același granulat pentru prepararea diferitelor comprimate. Pentru aceasta este destul de amestecat substanța nouă medicamentoasă cu granulatul finit. Se simplifică de asemenea trecerea de la o concentrație a substanței active la alta.

Adăugarea lubrifianților și a dezagreganților la granulate. Substanțele grase și glisante se adaugă în formă de soluție eterică cu care se pulverizează granulele, fiind în amestec continuu, după ce eterul se volatilizează. Substanțele lubrifiante pulverulente se folosesc pe larg, deoarece cele glisante acționează asupra solubilității și stabilității chimice a comprimatelor. Ele se încorporează prin pudrarea granulatelor. După ce s-au adăugat substanțele lubrifiante, dacă este necesar, în granulate se adaugă substanțe dezagregante pentru înlesnirea dezagregării comprimatelor în stomac sau în intestine.

18.9. COMPRIMAREA

Comprimarea este un proces în care un anumit număr de particule solide sînt supuse unor forțe opuse dirijate de la exterior către interior, în urma cărora amestecul își micșorează volumul și se transformă într-un tot compact, care ia forma matriței în care s-a efectuat comprimarea.

Comprimatele se obțin cu ajutorul mașinilor de comprimat, la care piesele principale sînt: o pîlnie sau un distribuitor (buncăr) care alimentează matrița cu materialul de comprimat, o matriță care dă forma și mărimea și două poanșoane care exercită presiunea realizînd comprimatul.

Comprimatul trebuie să aibă o anumită rezistență mecanică, să asigure stabilitatea componentelor și să aibă capacitatea de a ceda medicamentul în mod previzibil și reproductibil. Caracteristicile comprimatului depind de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor auxiliare, de operațiile anterioare la care a fost supus materialul și de mașina de comprimat.

Utilizarea forței este necesară în două faze: pentru presarea masei și formarea comprimatului și apoi pentru evacuarea comprimatului din matriță.

Mașini de comprimat. Pentru comprimarea substanțelor medicamentoase, după cum s-a menționat mai sus, se folosesc mașini de comprimat cu excentric și rotative.

Dispozitivul de presare al mașinilor de comprimat. Prin dispozitiv de presare al mașinilor de comprimat se subînțelege un complex, alcătuit din două poansoane și matriță.

Matrița. Matrița prezintă un disc metalic, în care sînt sfredelite niște orificii cilindrice cu diametrul de 3–25 mm. Diametrul orificiului este egal cu diametrul comprimatului. Matrițele de cele mai multe ori se fac rotunde și se introduc în găurile corespunzătoare ale plăcii mesei. Cu scopul măririi randamentului matrițele pot fi cu două ori trei cuiburi.

Poansoanele – niște cilindri din oțel cromat. Diametrul lor este puțin mai mic decît al canalului matriței, pentru ca ei să se poată deplasa în ele. Suprafețele de presare ale poansoanelor pot fi plate sau cu adîncituri convexe, netede sau cu șanț de rupere ori cu înscrieri. Poansoanele se deosebesc prin metoda de unire a cursorului: ele pot fi întregi sau strînse în ansamblu (fig. 136).

În varianta completă poansonul este confecționat împreună cu cursorul. Metodele de cuplare a poansoanelor cu cursorul, la mașinile diferitelor firme, se deosebesc.

Poansonul întreg este mai simplu pentru confecționare, însă este mai costisitor în exploatare, deoarece durata funcționării lui este cu mult mai redusă decît a cursorului, și la uzarea poansonului sau la frîngerea lui se aruncă și cursorul. Setul unui dispozitiv de presare a mașinii contemporane rotative cu multe poziții costă circa 20% din prețul mașinii întregi.

Pentru confecționarea dispozitivului de presare la mașinile rotative se folosește oțelul de marca X12M, care conține molibden, redîndu-i astfel o rezistență mare la uzare.

Mașini de comprimat cu excentric. Sînt constituite din două poansoane – unul inferior și altul superior, o matriță care are cavitatea în centrul său și un distribuitor. Forma comprimatului depinde de suprafețele celor două poansoane și suprafața laterală a orificiului matriței. Grosimea comprimatului depinde de capacitatea camerei matriței, de presiunea exercitată și de tipul de granulat. Cu alte cuvinte, înălțimea comprimatului este egală cu distanța la care se vor găsi cele două poansoane la sfîrșitul comprimării. Matrița este montată pe o placă orizontală și rămîne totdeauna fixă, în timp ce poziția celor două poansoane poate fi modificată cu ajutorul unor mecanisme. Poan-

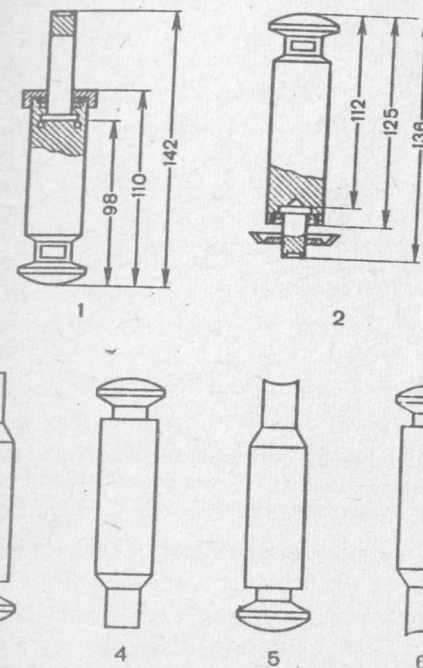


Fig. 136. Poansoane pentru mașini KTM: 1 – inferior; 2 – superior; 3, 4 – cu suprafața plată; 5, 6 – cu suprafața convexă

sonul superior se reglează ținînd seamă de poziția sa cea mai de jos pe care o are cînd se găsește în matriță și care determină presiunea exercitată, grosimea și duritatea comprimatului. Acesta pătrunde la intervale regulate în orificiul matriței și presează materialul. Poansonul inferior se află întotdeauna în orificiul matriței și se reglează în funcție de poziția sa cea mai coborîtă. Modificarea poziției inferioare determină capacitatea matriței și deci volumul de granulat. În poziția sa cea mai de sus, poansonul inferior trebuie să se afle cu cîteva zecimi de milimetru sub nivelul suprafeței matriței pentru a permite alunecarea dispozitivului de umplere și expulzarea comprimatului.

Distribuitorul (pîlnia sau papucul de alimentare) are rolul de a aduce materialul de comprimat deasupra orificiului matriței și de a efectua umplerea printr-o mișcare de du-te-vino.

Realizarea comprimatului la toate tipurile de mașini este făcută în trei faze succesive: umplerea matriței cu material, comprimarea propriu-zisă și expulzarea comprimatului obținut.

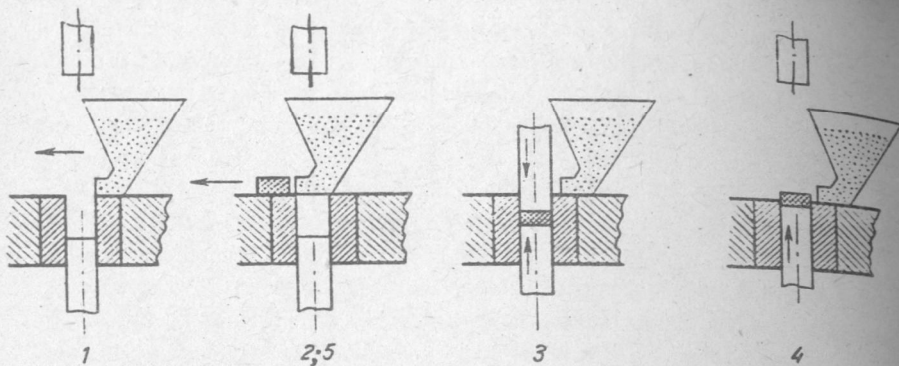


Fig. 137. Schema procesului comprimării la mașinile cu excentric: 1 – poziția inițială de comprimare; 2 – umplerea matriței cu granulate; 3 – presarea granulatelor; 4 – operația evacuării comprimatului; 5 – operația de culegere a comprimatelor (se face în ansamblu cu umplerea matriței)

La mașinile de comprimat cu excentric comprimarea este realizată în 6 timpi (fig. 137):

I – distribuitorul (1) construit dintr-un recipient în formă de pîlnie prevăzut cu o talpă, alunecă înainte și se oprește deasupra matriței (2) pe care o umple cu material; în acest moment poansonul inferior (4) se găsește în poziția cea mai joasă a cursei sale, iar poansonul superior (3) se găsește în poziția cea mai de sus. Matrița se găsește montată în placa matriței (5) care, la rîndul ei, se sprijină pe un soclu. Umplerea camerei matriței se face datorită unui șoc;

II – distribuitorul se retrage și talpa acestuia netezește materialul, dînd la o parte surplusul;

III – poansonul superior acționat de o roată cu excentric coboară și intră în matriță exercitînd presiunea asupra materialului pe care îl comprimă. Această mișcare se face concomitent cu retragerea pîlniei;

IV – după comprimare poansonul superior se ridică;

V – poansonul inferior ridică comprimatul pînă la suprafața matriței;

VI – distribuitorul revine în poziția inițială și prin mișcare de înaintare împinge comprimatul într-un jgheab de descărcare, de unde este cules într-un recipient.

Mașinile cu excentric sînt acționate de un motor care este legat cu o curea de transmisie de arborele mașinii. Pentru a mări randamentul, matrița este dotată cu două sau mai multe orificii (lăcașuri de umplere). În funcție de ori-

ficiile matriței se lucrează cu poansoane multiple corespunzătoare (duble, triple etc.). Numărul de poansoane cu care poate lucra mașina depinde de diametrul comprimatelor. La folosirea de poansoane multiple este necesar să se lucreze cu viteză mai redusă pentru a evita aglomerarea și ruperea comprimatelor o dată cu expulzarea. Dacă se folosesc poansoane multiple, randamentul crește. Presiunea mașinii poate varia între 30–150 kN/m².

Unele mașini sînt prevăzute cu sisteme pentru lubrifierea matriței. La aceste tipuri de mașini presiunea este exercitată concomitent de cele două poansoane pe ambele fețe ale comprimatului, tabletele rezultînd cu o structură mai uniformă. La modele perfecționate comprimarea se face treptat, avînd mai întîi loc o precomprimare, ceea ce duce la îndepărtarea aerului înglobat în granulă.

Acționarea presiunii și de poansonul inferior este avantajoasă, deoarece poziția comprimatului după presare va fi mai sus în matriță, ceea ce scurtează drumul de evacuare, reducîndu-se frecarea și putîndu-se diminua adaosul de lubrifiant.

Mașinile de comprimat cu excentric sînt supuse unei solicitări vibratorii puternice și trebuie să aibă o construcție mecanică solidă. Poansoanele și matrițele trebuie să fie deosebit de rezistente pentru a rezista solicitărilor. Din cauza șocului, mașinile cu excentric lucrează cu zgomot mare, în schimb straturile superioare ale comprimatului sînt mai dure.

Mașinile de comprimat cu excentric automate sînt folosite în producția industrială mică sau medie avînd randamente moderate. Cele cu un singur poanson fabrică 1500–6000 comprimate pe oră. La ele se obțin comprimate de forme speciale, pătrate, triunghiulare, rombice sau comprimate construite din materiale abrazive.

Mașini de tip mixt. Construcția mașinilor de tip mixt este asemănătoare cu construcția mașinilor cu excentric cu deosebirea că pîlnia este fixă, granulatele fiind introduse în matriță datorită unui papuc cu deschidere largă atașat la pîlnie. Această piesă este denumită și cioc sau sabot.

Avantajul acestor mașini este obținerea de comprimate mai omogene și mai exacte, deoarece pîlnia este fixă și nu se produce stratificarea sau sfărîmarea materialului în timpul lucrului.

Mașini de comprimat rotative. La mașinile rotative pîlnia de alimentare este fixă, iar poansoanele și matrițele sînt fixate pe un tambur rotativ, a cărui mișcare este concomitentă cu o mișcare ascendentă și una descendentă a poansoanelor. Ambele poansoane sînt active și exercită o presiune gradată și lentă asupra granulatelor, ceea ce evită includerea de aer în comprimat și

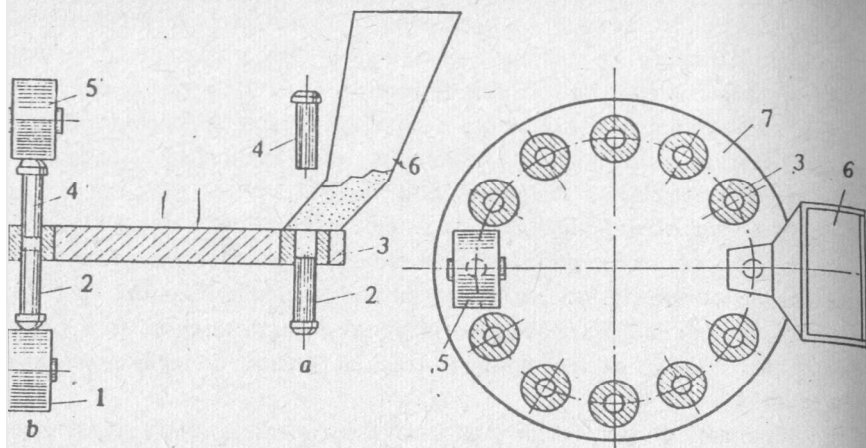


Fig. 138. Schema unui ciclu de comprimare la mașinile de comprimat RTM-12: I – aspect lateral; II – aspect vertical. Lămurire în text

uce la comprimate cu structură uniformă. După obținerea comprimatelor cesta este ridicat de poansonul inferior și împins de un braț oblic lateral în asul de culegere.

În fig. 138 este redată schema unui ciclu de comprimare la mașina de comprimat RTM-12, iar în fig. 139 schema funcționării mașinilor de comprimat rotative.

Să urmărim mișcarea unei matrițe aflate sub pîlnie.

I. Poansonul inferior (2) s-a lansat în jos la nivelul stabilit. Cel superior (4) în momentul dat se află în poziția cea mai superioară, deoarece orificiul matriței (3) a revenit sub pîlnie (6) – operația încărcării.

II. Îndată ce matrița (cu orificiul încărcat) a trecut pîlnia, rotindu-se concomitent cu discul matrițelor (7), începe mișcarea concomitentă a poansoanelor superioare și inferioare prin curba fixă a lor. Poansoanele nimeresc sub rolele presiune (1, 5) și comprimă materialul, obținându-se comprimatul (presarea comprimatului).

III. Poansonul superior se ridică din nou și se desprinde de comprimat. Poansonul inferior este ridicat cu ajutorul șinei de ridicare și împinge în sus comprimatul finit care este împins de către un cuțit și cade de pe discul matriței într-un recipient de colectare prin alunecare de pe jgheab.

O astfel de mișcare concomitentă o desăvîrșesc toate dispozitivele de presare (matrița și perechea sa de poansoane). Pentru a asigura poansoanelor

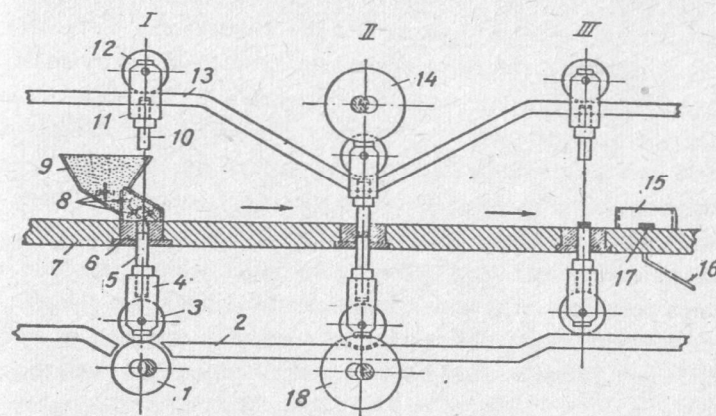


Fig. 139. Schema mișcării poansoanelor la mașina rotativă cu multe matrițe: 1, 3, 14, 18 – role (glisiere); 2 – șablonul inferior; 4 – cursorul inferior; 5 – poansonul inferior; 6 – matrița; 7 – discul matrițelor; 8 – malaxoare; 9 – pîlnia (buncărul); 10 – poansonul superior; 11 – cursor; 12 – rolă; 13 – șablonul fix al poansoanelor superioare; 15 – cuțit pentru înlăturarea comprimatelor; 16 – colector; 17 – comprimate.

mișcarea necesară, ele sînt înzestrate cu glisiere speciale care se mișcă pe șablonul (curba) superior și cel inferior.

În cazul mașinilor de comprimat cu două stadii de comprimare, se prevede numai jumătate de rotație (o semirotație) a discului matriței pentru un singur proces de lucru; la cea de a doua semirotație are loc un alt proces de lucru în aceeași ordine (umplere, comprimare, expulzare).

Poansoanele nu sînt fixate pe pistoane ca la mașinile de comprimat excentrice, ci stau libere. Mișcările sînt dirijate de șine de oțel care conduc forțat poansoanele.

Absența șocului face ca uzura pieselor să fie mai mică. Un inconvenient îl prezintă schimbarea garniturii de poansoane și matrițe și punerea la punct a mașinii, operație greoaie care necesită câteva ore. Mașinile de comprimat rotative au o viteză de funcționare de 5–20 tur/min. Forța maximă cu care acționează aceste mașini este de 50–100 kN/m². Comprimatele obținute sînt cu o structură uniformă datorită umplerii mai omogene a matriței și a presiunii exercitate simultan pe ambele fețe. Productivitatea depinde de numărul de poansoane folosit și de numărul posturilor de umplere. Unele modele au o productivitate foarte ridicată, deoarece sînt construite cu 2–3 stații de alimentare și comprimare, cînd randamentul este practic dublat sau triplat. Mașinile de comprimat rotative se folosesc pentru producția masivă, ele pot realiza 12 000–200 000 de comprimate pe oră.

Exploatarea mașinilor de comprimat și a dispozitivelor de presare. Pentru a obține comprimate corespunzătoare este necesar ca poansoanele să aibă suprafețe perfect lucioase, ceea ce se realizează prin cromarea părților active terminale ale poansoanelor. Poansoanele foarte lucioase se folosesc și pentru produsele care au tendința de lipire. Se practică de asemenea siliconizarea poansoanelor, iar pentru anumite cazuri speciale, folosirea unor poansoane de teflon (material plastic foarte dur) care nu permite aderarea granulatului.

Matrițele trebuie să fie perfecte, riguros cilindrice și foarte bine lustruite. Calibrarea poansoanelor și a matrițelor trebuie să ducă la o ajustare perfectă a dimensiunilor. Spațiul dintre poanson și matriță este în mod obișnuit de 0,01 mm. Când ultimul este mai mare, se poate produce o aglomerare de pulberi în spațiul liber.

Poansoanele și matrițele sînt componentele cele mai delicate ale mașinii de comprimat. De calitatea lor și de montarea corespunzătoare depinde buna funcționare a mașinii.

După montarea poansoanelor și matriței se controlează punerea la punct a mașinii, imprimîndu-i-se o mișcare cu mîna. Se fac încercări umplîndu-se perfect matrița și acționînd mașina cu volanul de mîna, după care se controlează rezistența comprimatului și în funcție de aceasta se ajustează presiunea. Se prepară un număr de comprimate acționînd mașina manual și se controlează greutatea și duritatea lor, apoi se acționează mașina mecanic și se verifică primele comprimate obținute. Dacă acestea corespund, operația de comprimare poate începe.

Cadența de funcționare a mașinii este reprezentată de numărul de comprimări pe minut. Ea este un factor important de care trebuie să se țină seama. Mărirea vitezei de lucru atrage după sine dificultăți importante în ceea ce privește uniformitatea comprimatului și uzajul mașinii.

O atenție deosebită trebuie acordată funcționării mașinii. Pîlnia trebuie controlată pentru ca să conțină o încărcătură potrivită de material. Se constată o modificare a proprietății comprimatelor dacă încărcarea pîlniei este mică. Pentru asigurarea uniformității produselor se recomandă controlul comprimatelor la intervale regulate de 15-30 minute în ceea ce privește greutatea, duritatea și dezagregarea.

După terminarea unei șarje sau a zilei de lucru mașina se curăță cu atenție.

Inconveniente în procesul de comprimare. În timpul lucrului, datorită unor factori tehnici sau tehnologici, pot surveni o serie de dificultăți care au drept consecință obținerea unor comprimate necorespunzătoare sau diminuarea randamentului obișnuit.

Sursele care pot provoca astfel de inconveniente sînt de două feluri: unele depind de materialul de comprimat, iar altele sînt determinate de modul de funcționare a mașinii. Cunoașterea cazurilor care provoacă dificultăți este de mare însemnătate pentru a interveni la timp spre înlăturarea lor. Pornind de la modul de manifestare a acestor dificultăți, se examinează cauzele care le-au produs și se iau măsuri de remediere.

Dintre cele mai importante dificultăți de lucru se pot cita: mersul necorespunzător al mașinii, aderarea materialului de comprimat de poansoane, defacerea comprimatului în straturi, rezistența insuficientă a comprimatului, dezagregarea necorespunzătoare, variații în greutate.

Impiedicarea funcționării libere a poansonului duce la înțepenirea mașinii care se numește gripare. Griparea mașinii poate să ducă la deteriorarea mecanismelor ei. Este inconvenientul care poate avea urmări din cele mai grave și de aceea, cînd apar zgomote neobișnuite, mașina se deconectează.

Înțepenirea mașinii poate surveni din cauze mecanice sau datorită unui granulat necorespunzător.

Aderarea materialului de suprafețele de presare ale poansonului superior duce la obținerea unor comprimate cu suprafața rugoasă sau face chiar imposibilă operația de comprimare. Este posibilă apariția simultană a aderării de matriță și de suprafața de presare a poansonului. Cînd aderarea se observă numai pe suprafața de presare a poansonului și nu pe peretele matriței, defecțiunea se datorește de obicei granulatului.

O umiditate accentuată a materialului provoacă totdeauna lipirea.

O altă cauză a lipirii materialului este coeziunea prea mică a materialului.

O sursă de dificultăți este efectul de lubrifiere insuficient care se explică prin folosirea unei cantități prea mici de lubrifiant sau prin folosirea unui lubrifiant neadecvat.

Variațiile de greutate depind de granulat și pot fi generate de următoarele cauze: mărirea neuniformă a granulelor, umiditatea ridicată, proporția prea mică de agent de reglare a curgerii.

18.10. INFORMAȚII GENERALE DESPRE NOMENCLATURA MODERNĂ A DIFERITELOR COMPRIMATE ȘI PARTICULARITĂȚILE TEHNOLOGIEI UNOR GRUPE APARTE

În prezent industria livrează o cantitate numeroasă de prescripții de comprimate. De exemplu, FS X propune o listă mai mare de 150 de numiri de comprimate produse numai dintr-o substanță activă. Numărul comprimatelor compuse din două, trei și mai multe substanțe active este și mai mare.

FS XI include 163 monografiile particulare pentru comprimate, celelalte sînt reglementate de altă documentație tehnică de normare.

Toate prescripțiile comprimatelor, în primul rînd, pot fi împărțite în două grupe principale: 1) substanțe comprimate direct; 2) substanțe comprimate după granulare.

Substanțele comprimate direct. Densitatea relativă a substanțelor medicamentoase, comprimate fără granulara preliminară, este relativ mică. Cum s-a menționat, condiția principală pentru comprimarea directă este prezența la pulberea substanței medicamentoase sau a complexului substanțelor medicamentoase a unor caracteristici tehnologice optime (date cristalografice, curgere, comprimare etc.).

Astfel de caracteristici posedă natriul și kaliul bromid, natriul și kaliul clorid, kaliul iodid, acidul acetilsalicilic, bromcamforul, hexametilentetramina, Na-PASK-ul și altele.

Preparatele sus-menționate în dozele prescrise de FS XI se comprimă direct, fără adjuvanți. Este suficient ca produsele inițiale să fie uscate și cernute pentru înlăturarea impurităților.

Pentru stabilizarea kaliului iodid se adaugă 1% kaliu carbonat. Pentru presarea directă a bromcamforului, hexametilentetraminei și Na-PASK-ului se cere adăugarea dezagreganților și a lubrifianților.

Dacă în calitate de diluanți se folosesc substanțe ușor comprimate ca atare, atunci comprimarea directă o permit unele substanțe toxice și cu acțiune puternică. Așa, de exemplu, se presează comprimatele de pantocidă (0,0082/0,12^{*}) și furacilină (0,02/0,8), unde în calitate de diluant se folosește natriul clorid. Această metodă de comprimare directă se folosește la substanțele medicamentoase în doze mici, bunăoară, rezerpina (0,0001 g), care mai înainte se granula împreună cu diluantul și gelul de amidon. Pentru alcaloizi un diluant apt este amestecul de glucoză și amidon, presați cu lubrifianțul calciu stearat.

Direct poate fi comprimat și dimedrolul (0,05/0,1), folosind amestecul de zahăr de sfeclă, amidon și talc cu acid stearic, precum și cafeina și benzoatul de natriu (0,1/0,2) adăugînd conform prescripției o cantitate relativ mică de amestec de lactoză, talc și calciu stearat. Astfel comprimatele se obțin cu o masă mai mică decît după granulare.

* Aici și mai departe prima cifră indică masa substanței după prescripție, a doua — masa comprimatului cu substanțe auxiliare.

Metoda comprimării directe a început să se folosească și pentru comprimarea amestecurilor compuse. Bunăoară, astfel se comprimă amestecul de amidopirină și analgină (0,25+0,25/0,6), adăugînd o cantitate neînsemnată de amestec de amidon, zahăr, natriu clorid, magneziu carbonat, talc și acid stearic. Comprimatele nu se dextrinizează în tot termenul valabil.

Caracterele granulometrice ale materialului de comprimat exercită o influență apreciabilă asupra posibilității de comprimare directă a pulberilor substanțelor active.

Tendința materialului de a se deforma și de a se rupe, dînd naștere la noi suprafețe de contact, este un factor major.

În unele cazuri, cînd pulberea de substanță activă nu se pretează pentru a fi supusă comprimării ca atare, este utilă asocierea unui aglutinant solid, care acționează tocmai prin formarea unor noi suprafețe datorită comprimării. Obținerea unor comprimate corespunzătoare depinde în acest caz de unele proprietăți ale substanțelor respective cum ar fi sistemul de cristalizare, dimensiunea particulelor și densitatea. În general, substanțele care cristalizează în sistemul cubic se pretează mai bine la comprimarea directă. La fel cristalele de formă paralelipipedică sau cele care conțin fețe plane sînt mai ușor de comprimat decît particulele de formă apropiată de cea sferică. Apa de cristalizare din moleculă favorizează adezivitatea dintre particule acționînd ca un fel de liant. Apa de cristalizare sau de incluziune favorizează repartiția forțelor de presiune exercitată asupra masei de pulbere care se comprimă. De aceea este contraindicată uscarea substanțelor cu apă de cristalizare, cînd se folosește comprimarea directă. Densitatea aparentă a materialului, care depinde de caracterele granulometrice, constituie un factor care poate indica asupra comportării substanțelor la comprimare. În special contează neregularitățile suprafețelor particulelor care determină o densitate aparentă mai mică. În majoritatea cazurilor, pulberile cu densitate aparentă mare sînt dificile de comprimat. În cazul natriului clorid o densitate aparentă peste 1 este nefavorabilă pentru aplicarea comprimării directe.

Un rol important îl are structura materialului de comprimat. Substanțele cu caractere plastice sînt deformatate ireversibil prin presare. Această deformare plastică, care este utilă, dacă se presează la presiuni relativ mici, determină creșterea suprafețelor și favorizează comprimarea.

Pentru realizarea forței de adeziune la pulberile negranulate este necesară o anumită presiune mai mică sau mai mare, în dependență de caracteristicile substanței. În plus, substanțele de comprimat trebuie să aibă particule de o anumită mărime (0,5–1,5 mm). Particulele prea fine se comprimă mult

mai greu, deoarece din cauza aerului absorbit este necesară o forță prea mare pe care mașinile de comprimat nu o pot dezvolta. O altă dificultate este curgerea dificilă a materialului și umplerea neuniformă a matriței.

În afară de preparatele descrise mai sus, o altă serie de substanțe, care pot fi presate direct, sînt acidul acetilsalicilic, antipirina, amidopirina, diuretina etc. La aceste preparate se adaugă în prealabil anumite cantități de substanțe auxiliare.

Cercetarea și punerea la punct a unor substanțe inerte, care se comprimă fără dificultăți, a permis extinderea comprimării directe. Aceste substanțe sînt: lactoza anhidră, calciul fosfat, sorbitolul, manitolul și celuloza microcristalină.

Substanțe comprimate după granulare. Majoritatea substanțelor medicamentoase se comprimă după granulara umedă. În dependență de lichidul aglutinant, comprimatele se clasifică în grupe, ce se deosebesc prin particularitățile tehnologice.

Umectarea cu apă. Se folosește la substanțele hidrofili, care se umectează moderat, granulează, granulele se usucă pînă la optim, se trec prin site și se comprimă, pudrînd amestecul cu amidon, talc și calciu stearat. Astfel se obțin, bunăoară, comprimatele de glucoză (0,5/0,6; 1,0/1,2) și calciu gluconat (0,5/0,53). Alte substanțe cer asocieri de substanțe auxiliare diferite. De exemplu, cu ajutorul diluanților hidrofilii se comprimă morfina hidrocloridă (0,01/0,3), unde se adaugă 0,25 zahăr. Masa obținută se umectează moderat și se granulează. Granulatul se pudrează cu lubrifianți în cantități optime.

Umectarea cu etanol. Umectînd cu etanol de 90%, are loc granulara fitinei (0,25/0,275). La comprimatele ce conțin extract de beladonă și natriu hidrocarbonat (0,015 + 0,25/0,28) sau hexametilentetramină (0,015 + 0,25/0,32) lichidul aglutinant este extractul diluat cu un amestec din părți echivalente de etanol și apă.

În comprimatele de pentalgină (analgină 0,3 g, amidopirină 0,3 g, cofeină și natriu benzoat 0,05 g, codeină 0,015 g și fenobarbital 0,01 g) toți componenții, în afară de codeină, se amestecă riguros cu amidon și talc. Apoi la amestecul obținut se adaugă codeină în soluția alcoolică. Amestecul umectat se usucă la 35–40°C, se granulează, se pudrează cu calciu stearat și se presează. Comprimatele de aeronă (scopolamină camforată 0,0001 + hiosciamină camforată 0,0004 + zahăr 0,08/0,1) se prepară cu diluanți. Pentru aceasta 0,04 părți de scopolamină camforată și 0,16 părți de hiosciamină camforată se dizolvă în 4 părți de etanol. Cu soluția alcaloizilor se umectează 33 părți de zahăr și

se granulează. Granulatul se usucă la 40–50°C, se adaugă 4 părți de amidon, 3 părți de talc și se comprimă.

Cu diluanți se comprimă de asemenea substituenții sintetici ai hormonilor. Bunăoară, comprimatele de metiltestosteronă (0,005/0,1) se triturează cu amestecul de zahăr lactic și de sfeclă. Amestecul se granulează cu etanol de 30%. Granulele uscate se pudrează cu acid stearic 1%.

Pentru prepararea comprimatelor de sublimat coroziv (0,5/1,0; 1,0/2,0) se amestecă mercurul diclorid cu o cantitate echivalentă de natriu clorid, după ce amestecul se umectează cu soluția alcoolică de eozină 1%.

Umectarea cu gel de amidon. Majoritatea comprimatelor se obțin prin intermediul gelului de amidon. Fără diluanți se prepară, bunăoară, comprimate de amidopirină (0,25/0,3). Amidopirina și amidonul uscat se amestecă și se umectează cu mucilagiul de amidon de 5%. Masa se usucă la temperatura 50°C timp de 10–12 ore. Se granulează, se pudrează cu amidon, talc și acid stearic, apoi se comprimă.

Comprimate de cărbune activat (0,25/0,3; 0,5/0,6): cărbunele activat se amestecă cu 12 părți amidon și 5 părți zahăr, după ce se umectează cu mucilagiul de amidon și se granulează. Adăugarea la granulate a amidonului și a zahărului sporește rezistența și înlesnește dezagregarea comprimatelor. **Comprimate de chinină hidrocloridă** (0,25/0,3; 0,5/0,6): chinina se usucă la 50°C, se mărunțește, se amestecă cu amidon luat în cantitate echivalentă pierderii umidității la uscare, după ce se umectează cu mucilagiul de amidon, se usucă la 60°C, se trec prin granulatoarele, se pudrează cu amestec de amidon, talc, calciu stearat și se comprimă. **Comprimatele de streptocidă** (0,3/0,33; 0,5/0,55) se prepară analogic, însă pudrarea se face cu amestec de amidon și talc.

Cu diluanți se comprimă toate substanțele sau asocierile lor prescrise în doze mici. Bunăoară, în comprimatele de dimedrol (0,05/0,15; 0,1/0,2) în calitate de diluant servește zahărul lactic în amestec cu amidonul bine uscat (umiditate 2%). După umectarea cu mucilagiul de amidon se granulează și în procesul comprimării se pudrează cu amestec de amidon, talc și calciu stearat.

Umectarea cu sirop și gel. Cu scopul măririi forțelor aglutinante într-un sir de prescripții gelul de amidon se asociază cu sirop de zahăr. Aceasta se cere, bunăoară, la prepararea comprimatelor de natriu hidrocarbonat (0,3/0,36; 0,5/0,6).

Granulara natriului salicilat (0,25/0,36) se face de două ori. Mai întîi se umectează cu etanol de 96%, apoi granulatul uscat se umectează cu sirop de zahăr și mucilagiul de amidon.

Umectarea cu soluție de gelatină. Se folosește pentru aglutinarea maselor greu liante așa, bunăoară, ca sulfadimezina (0,25/0,3; 0,5/0,6). Sulfadimezina

se comprimă mai greu decât toate celelalte sulfanilamide. Preparatul se amestecă cu amidonul bine uscat (umiditate 3%) și se umectează cu soluție de gelatină 2,5%. Pentru pudrarea granulatului se folosește amestecul de amidon, acid stearic, calciu stearat și talc.

Cu gelatină se comprimă hexamidina (0,125/0,2; 0,25/0,4), oxafenamidina (0,25/0,3; 0,5/0,6) și multe alte preparate.

Comprimat de uz special. *Comprimat orale.* În afara comprimatelor obișnuite administrate peroral, se folosesc și alte tipuri de comprimate cu administrare diferită: vaginale, efervescente etc.

Comprimatele orale sînt administrate astfel încît să se dezagregheze sau să se dizolve în contact cu mucoasa bucală. Denumirea de comprimate orale le deosebește de comprimatele perorale care se administrează prin înghițiri și pun în libertate substanțele active în stomac sau intestin. Comprimatele care cedează substanța la nivelul mucoaselor bucale sînt: bucale sau pentru supt și de mestecat.

Comprimatele bucale sînt destinate să se dizolve lent în gură în contact cu secreția salivară. Substanțele medicamentoase conținute au în general o acțiune locală, dar pot determina și o acțiune generală. De obicei, comprimatele bucale dezvoltă o acțiune locală în gură și la nivelul căilor respiratorii superioare.

Afecțiunile sau infecțiile locale pot fi tratate cu astfel de comprimate care conțin antiseptice, dezinfectanți, antibiotice, anestezice locale, vitamine, emoliente, antiinflamatoare etc. Acțiunea generală a substanțelor active din atare comprimate este posibilă dacă medicamentele pătrund în sistemul de irigare sanguină al mucoasei bucale unde ajung în circulația generală.

Comprimatele bucale trebuie să aibă o formă adecvată, un gust plăcut și să lase o senzație agreabilă în gură. Sînt plate, subțiri, formă care asigură o suprafață de contact mărită pe mucoasa bucală. Se preferă de asemenea comprimatele cu margini rotunjite pentru a nu provoca iritații, trebuie să aibă un gust plăcut, de aceea conțin îndulcitori și aromatizanți.

În calitate de diluant se folosește cel mai des zahărul, alături de manitol, sorbitol, lactoză. Zahărul duce la comprimate care se dezagregă greu, deoarece este o substanță ușor solubilă. În jurul comprimatului se formează o soluție concentrată, care oprește pătrunderea apei în interior. În plus, zahărul determină creșterea vîscozității salivei, ceea ce permite o cedare treptată a substanțelor medicamentoase.

Pentru a asigura o dizolvare cît mai lentă se folosesc aglutinanți energici cum ar fi guma arabică, tragacantă, gelatina sau metilceluloza și nu se adaugă dezagreganți.

Ca lubrifianți se folosesc ceara, parafina, grăsimi care se adaugă sub formă de soluții eterice peste materialul granulat. Acestea, avînd proprietăți lipofile, duc de asemenea la o desfacere lentă.

La comprimare se folosește o presiune mare. Comprimatele bucale se sug fără a fi mestecate sau sfărîmate. Se recomandă de asemenea să nu se înghită saliva, deoarece rolul lor este să activeze local.

Comprimate sublinguale. Puse în contact cu mucoasa sublinguală, acest tip de comprimate cedează medicamentul rețelei capilare existente, de unde trece direct în circuitul general fără să mai sufere acțiunea sucului gastric sau a sucurilor intestinale, sau o eventuală degradare hepatică, așa cum se înîmplă în cazul unei administrări perorale.

Comprimatele sublinguale introduse sub limbă sau între obraz și gingii, trebuie să se dizolve încet, pentru a putea da o absorbție gradată a medicamentului. În general se consideră că un comprimat sublingual corespunzător trebuie să se dezagrege într-un interval de timp cuprins între 20–60 min. Există și excepții cum este cazul comprimatelor cu nitroglicerină care trebuie să se dizolve cît mai rapid.

Comprimatele sublinguale au formă lenticulară sau plată și suprafața netedă.

Ca substanțe auxiliare, la prepararea acestor comprimate, se folosesc, în general, aceleași substanțe ca și în cazul comprimatelor de supt. Timpul de dezagregare variază în dependență de substanța activă.

Comprimate de mestecat. Acest tip de comprimate a fost preconizat pentru administrarea unor medicamente antiacide cum ar fi, de exemplu, gastrofarmul. Prin mestecare începe umectarea compușilor de aluminiu și magneziu folosiți de obicei în aceste comprimate și se facilitează dezagregarea. Trecerea sub formă de suspensie antiacidă prin mucoasa esofagului și apoi în stomac calmează mai rapid arsurile sau durerile. Alte comprimate de mestecat au fost introduse pentru a ușura administrarea unor medicamente copiilor sau persoanelor care manifestă dificultăți de înghițire. În plus, comprimatele de mestecat pot fi mai mari decât comprimatele perorale.

Folosirea pe larg a comprimatelor de mestecat a început după introducerea manitolului ca diluant. Manitolul este dulce, dă o senzație plăcută de răcorire datorită căldurii negative de dizolvare și nu produce senzația "nisi-poasă" comună altor îndulcitori. Manitolul poate fi înlocuit parțial sau total cu lactoză, sorbitol, glucoză, deoarece el este mai costisitor. În afară de îndulcitori, se adaugă și aromatizanți. Ca lianți se adaugă substanțe cu capacitate de aglutinare moderată pentru a nu se ajunge la comprimate prea tari. În general nu se încorporează aglutinanți, comprimatele fiind sfărîmate cu dinții.

Comprimate vaginale. Comprimatele vaginale sînt destinate a fi introduse în vagin, în scopul tratării unor afecțiuni ginecologice. Se utilizează și denumirea de comprimate ginecologice care se referă atît la comprimatele vaginale propriu-zise, cît și la comprimatele care se dizolvă în apă pentru a obține lichide folosite ca spălături vaginale.

Comprimatele ginecologice au avantaje, deoarece sînt preparate stabile care cedează ușor medicamentele încorporate și au o administrare convenabilă.

Vaginul este supus la diferite infecții cu gonococi, streptococi, colibacili și în special cu *Trichomonas vaginalis*. De asemenea, vaginul poate fi sediul diverselor micoze, *Candida albicans* fiind microorganismul cel mai important în etiologia vulvovaginitelor de origine micotică.

Comprimatele vaginale sînt întrebuițate într-un scop terapeutic local. Ele trebuie să se dizolve într-un volum foarte mic de lichid și să difuzeze, să pătrundă și să umezeze toate vilozitățile mucoasei vaginale.

Pot fi administrate sub formă de comprimate vaginale toate medicamentele care au acțiune locală și combat diferite maladii. Principalele substanțe sînt: antiseptice, antitricomonazice, antimicotice, contraceptive.

Pe această cale se pot administra și medicamente care, pe lîngă acțiunea locală, se absorb în circuitul sanguin, evitînd bariera hepatică cum sînt produsele hormonale (progesterona, foliculina, testosterona, vitaminele) care au rol important în combaterea afecțiunilor ginecologice. Se recomandă ca administrarea medicamentelor să se facă concomitent cu acidularea mediului vaginal cu ajutorul acizilor lactic, tartric, boric, alginic la care se asociază eventual și estrogen. Comprimatele ginecologice pot fi de forme variate, cilindri plați sau ușor bombați cu grosimea variabilă, deseori sînt alungite, rotunjite la extremități, efilate la una din extremități sau la ambele, uneori cu extremitatea concavă și alta convexă. Se impune ca forma acestor comprimate să fie deosebită de cea a comprimatelor obișnuite. Aceste comprimate au fețele rotunjite fără muchii pentru a nu produce iritații sau leziuni ale mucoasei.

În dependență de modul de desfacere comprimatele se pot clasifica în cele cu dezagregare obișnuită, cu dezagregare datorită efervescenței sau care se desfac cu producere de spumă.

Tehnica de preparare a comprimatelor ginecologice variază după cum produsele sînt comprimate obișnuite, normale, efervescente sau spumogene.

Lactoza care se adaugă ca diluant se transformă în acid lactic, ceea ce oprește dezvoltarea micozelor vaginale. Alături de lactoză se pot cita ca diluanți: zaharoza, glucoza și galactoza.

Aglutinanții și lubrifiantii sînt în general aceiași care se folosesc la comprimatele obișnuite.

Pentru micșorarea pH-ului comprimatelor se adaugă acizii: adipic, succinic, glicolic, glicerosforic, citric, ascorbic, glutamic, sorbic, tartric, boric.

Comprimatele efervescente sînt preferate uneori celorlalte obișnuite, căci ele se dezagregă mai repede și mai sigur. Efervescența acestor comprimate poate fi amplificată prin adăugarea de magneziu peroxid care degajă oxigen în prezența acizilor ce se află în comprimat, cît și în contact cu aciditatea mucoasei vaginale.

Comprimatele spumogene produc o spumă abundentă în prezența unor mici cantități de lichid. Aceasta se obține prin adăugarea de agenți tensioactivi. Formarea de spumă este indispensabilă în special în cazul comprimatelor anticoncepționale, cînd se asigură penetrarea rapidă a ingredientelor în toate vilozitățile vaginului.

Cel mai bun agent spumogen este natriul laurilsulfat care prezintă, alături de calitățile sale de detergent, și proprietăți antiseptice specifice.

Comprimate efervescente. Comprimatele efervescente au evoluat, pornind de la pulberi din care se prepară limonade efervescente, cunoscînd în ultimii ani o răspîndire din ce în ce mai mare. O serie de medicamente se administrează curent în acest mod: acidul acetilsalicilic, vitamina C, polivitaminele, calciul gluconat etc.

Comprimatele efervescente conțin carbonați alcalini sau alcalino-terozii și acizi organici ca acizii citric și tartric, care în contact cu apa reacționează cu degajare de carbon dioxid, ce provoacă desfacerea, împrăștierea și deseori dizolvarea particulelor care constituie comprimatul.

Comprimatele efervescente trebuie să dea o soluție clară, din acest motiv este necesar să se utilizeze numai substanțe complet solubile.

Efervescența poate fi utilă în cazul comprimatelor din diferite motive:

– pentru a ajuta dezagregarea unor anumite comprimate care fără dezvoltarea gazului (carbonului dioxid sau oxigenului) ar reclama un timp deosebit de lung pentru dezagregare (în cazul comprimatelor ce se administrează per os);

– pentru a masca gustul neplăcut (în cazul comprimatelor care se dizolvă în prealabil în apă și care sînt destinate uzului intern);

– pentru a obține în timp scurt o soluție sau o dispersie în apă a medicamentului în așa fel, încît acesta să poată avea o acțiune terapeutică rapidă după administrare;

– pentru a produce spumă, care are rolul să vehiculeze substanța activă.

Mai rar se obține efervescența prin includerea în comprimate a magneziului peroxid care elimină oxigenul în prezența acidului clorhidric conținut în suc gastric. Magneziul peroxid se utilizează foarte rar, atât pentru eficacitatea sa mai redusă, cât și pentru faptul că nu este complet inert din punct de vedere fiziologic.

În general, se utilizează natriul bicarbonat și acidul tartric, care corespund foarte bine scopului cerut și au un preț scăzut.

Se pot utiliza și alți carbonați (de natriu, de calciu, de magneziu etc.) sau alți acizi (citric, alginic, fumaric).

Pentru ameliorarea gustului se adaugă edulcoranți și aromatizanți.

Prepararea comprimatelor efervescente. Problema principală care se pune la prepararea comprimatelor efervescente este evitarea umidității în tot cursul procesului tehnologic și al conservării. Astfel apa de cristalizare conținută în unele comprimate, apa adăugată pentru granulare, apa absorbită după uscare sau chiar umiditatea atmosferică provoacă modificări rapide ca urmare a declanșării reacției dintre componentele acide și natriul bicarbonat cu degajare de carbon dioxid.

Substanțele active se usucă fiecare separat prin încălzirea la etuvă cu ventilație la temperatura pe care o suportă, un anumit timp. Pentru substanțe termolabile uscarea se va face la etuve sub vid la circa 40°C. Amestecul efervescent trebuie să fie granulat, deoarece numai astfel va avea o curgere liberă, pentru umplerea cavității matriței mașinii de comprimat. Se poate aplica granulara uscată sau granulara umedă. Granulara pe cale uscată (prin brichetare) este dificil de realizat, deoarece manipulările fac ca substanțele să se umecteze. Aplicarea acestui procedeu cere condiții de lucru foarte riguroase, utilaje și amenajări care sînt costisitoare.

Granulara pe cale umedă poate fi făcută în două moduri: granulara amestecului în totalitate și granulara separată a substanțelor cu caracter acid de o parte și cele cu caracter bazic de altă parte.

Se recomandă granulara amestecului componentelor (substanțe active și substanțe auxiliare în afară de lubrifianti și aromatizanți) cu alcool concentrat.

Metoda dublei granulari. Acest procedeu constă în prepararea de granule de carbonați sau bicarbonați alcalini prin umectarea amestecului cu o soluție de agent liant, zahăr, gumă arabică, gelatină sau lactoză, apoi trecerea prin sită a amestecului umed pentru a obține granulele. O granulare separată se face în mod asemănător în cazul amestecului de substanțe cu caracter acid. Ingredientele active sau aromatizante sînt încorporate fie în granulele acide, fie în cele alcaline, după caracteristicile proprii.

Astfel se obțin două granulate care se amestecă în proporții corespunzătoare.

În timpul lucrului trebuie să se evite contactul cu aerul înconjurător. Este indicat ca operațiile să se execute în spații cu grad higrometric redus. Umiditatea tolerantă este de 25–28%, dar uneori este obligatoriu să se lucreze în umiditate și mai redusă de 12–15%.

Astfel de condiții necesită încăperi rigurose etanșe, un echipament pentru absorbția umidității și condiționarea aerului.

Se folosesc și metode speciale cum sînt fuziunea la cald sau granulara prin injectare de vapori de apă.

Comprimarea se face în atmosferă controlată cu o umiditate relativă de circa 25%. Încălzirea ușoară a granulatului cu un curent de aer cald uscat, folosirea de poansoane cromate sau teflon facilitează operația.

Comprimatele efervescente trebuie să fie condiționate în tuburi de aluminiu sau de material plastic, ale căror pereți sînt impermeabili pentru aer. Aceste tuburi se închid etanș cu dopuri prevăzute eventual cu capsule deshidratante care conțin silicagel.

18.11. ACOPERIREA COMPRIMATELOR

Deseori comprimatele se acoperă cu diferite învelișuri. Acoperirea comprimatelor urmărește scopurile: 1) apărarea conținutului comprimatelor de acțiunea factorilor nefavorabili exteriori; 2) ameliorarea gustului (îmbunătățirea gustului substanțelor medicamentoase); 3) înzestrarea lor cu un aspect frumos; 4) localizarea acțiunii substanțelor medicamentoase (în intestine, comprimate enterosolubile). Toate învelișurile, cu care se acoperă comprimatele, pot fi divizate în trei grupe principale: drajefiate, cu pelicule, prin comprimare.

18.11.1. Drajefierea

Cea mai veche și mai răspîdită metodă de acoperire este drajefierea cu zahăr. Procedeele de bază pentru acoperirea nucleelor sînt: acoperirea în turbină, acoperirea prin imersare, acoperirea prin suspendare în aer și acoperirea prin comprimare.

Acoperirea cu zahăr sau drajefierea propriu-zisă este o metodă convențională aplicată pe scară largă în industrie. Produsele obținute sînt denumite

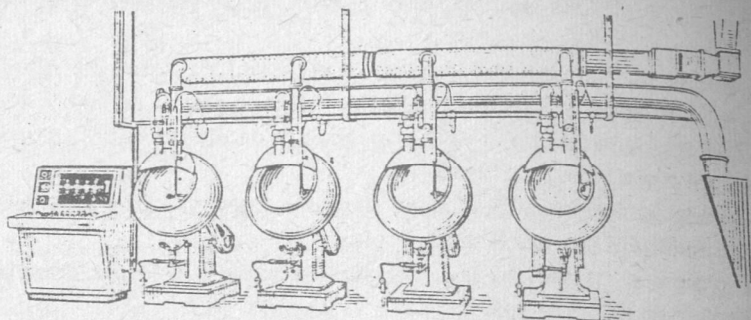


Fig. 140. Aspectul general al instalației de drajefiere

drajeuri. Drajeurile sînt forme medicamentoase alcătuite dintr-un nucleu presat care conține diferite substanțe medicamentoase, acoperit cu un strat înconjurător care formează un înveliș compact și uniform. Sînt preparate de uz intern administrate prin înghițire.

Drajeurile reprezintă o formă medicamentoasă des folosită, deoarece oferă avantaje importante. Mirosul și gustul unor medicamente este mascat, iar substanțele active sînt protejate de acțiunea agenților externi: umiditate, aer, lumină. Aceste preparate au un aspect plăcut și o administrare mai ușoară, datorită formei lenticulare cu margini rotunjite și suprafețe netede. Forma și structura drajeurilor determină rezistența mai bună la diferite solicitări mecanice. În sfîrșit, se diferențiază ușor, deoarece se pot colora. Uneori în straturile de acoperire sînt incluse diferite substanțe care formează un înveliș gastrorezistent. De asemenea, prin procedee speciale se pot obține drajeuri cu mai multe straturi la care cedarea substanțelor active se face treptat.

Drajefierea propriu-zisă constă în acoperirea unor nuclee obținute prin comprimare cu un strat constituit în principal de zahăr. Peste nucleu se aplică treptat o soluție de zahăr (sirop de acoperire) care conține o serie de substanțe ce favorizează aderența straturilor, coloranți etc. Aceste substanțe se pot adăuga și sub formă de pulbere (pulberi de acoperire) alternativ cu soluția de acoperire. Operația are loc în instalații în care temperatura, umiditatea și praful sînt controlate automat (fig. 140).

Nucleele sînt introduse în cazane denumite și turbine sau tobe de drajefiere. Cazanul de drajefiere este rotativ și prevăzut cu sisteme de încălzire și ventilație. Nucleele se rotesc în interiorul cazanului și se acoperă treptat pînă

cînd ajung la grosimea cerută. În acest timp se produce și uscarea realizată prin diferite procedee. Operația de drajefiere este destul de delicată și durează un timp apreciabil.

Turbina de drajefiere este construită din cupru cositorit sau din fier galvanizat. Cuprul permite o bună transmitere a energiei calorice, este ieftin, dar are dezavantajul că poate reacționa cu diverse substanțe organice. Mai avantajos este oțelul inoxidabil, care are o mai mare inerție chimică și permite să se obțină coroane de formă regulată solide și rezistente.

Forma cazanelor este elipsoidală (mandarină). În S.U.A. se folosesc cazane de formă mai alungită (lalea). O importanță deosebită prezintă dimensiunile cazanului. Diametrul de la 0,7–1,5 m. Turbinele de drajefiere sînt fixate pe un ax înclinat. Înclinarea este cuprinsă între 15–50°, dar poate varia și în afara acestor limite.

Cazanul de drajefiere se rotește cu anumită viteză care este de circa 30 rotații pe minut.

Cazanele moderne au dispozitive ce permit reglarea vitezei în timpul funcționării. Viteza de rotație poate fi micșorată sau mărită, în dependență de mărimea sîmburilor sau de fazele de lucru. Pentru sîmburi de dimensiuni mici viteza se reduce. În timpul fazelor de uscare viteza de rotație este mai mică, iar în timpul lustruirii viteza este mai mare. Încălzirea cazanelor se face direct prin suflarea aerului cald (60–70°) în interiorul cazanului sau pe alte căi.

Suflarea aerului cald în timpul rotației mărește viteza de evaporare a apei sau a solvenților din soluțiile de acoperire. Datorită circulației aerului cald și uscat, se îndepărtează aerul încărcat cu umiditate de la suprafața comprimatelor. Cînd se lucrează cu solvenți volatili, se recomandă introducerea de aer ceva mai rece pentru a nu produce o uscare rapidă. Pentru a activa ventilația sînt prevăzute dispozitive de aspirare a aerului, care au rolul de a absorbi aerul umed și de a aspira pulberea care se formează înăuntrul bazinului datorită frecării sîmburilor. Viteza de absorbție a aerului trebuie să fie mai mare decît a insuflării lui. Tuburile de aspirare au partea terminală lărgită, ceea ce mărește suprafața de acțiune.

Încărcarea cazanului trebuie făcută optim. O cantitate prea mică de sîmburi face ca frecarea să fie redusă cînd nu se obțin învelișuri uniforme. Umplerea aproape completă a cazanelor poate duce la deformarea și sfărîmarea unor sîmburi, datorită greutății excesive a masei, sau la revărsarea materialului. Prin rotirea cazanului pe plan înclinat masa de sîmburi este mișcată pînă la punctul maxim, după care întreaga cantitate se răstoarnă și cade, operația

repefindu-se încontinuu. Soluțiile de acoperire se găsesc în bacuri prevăzute cu manta prin care circulă aer cald. Ele sînt unite cu cazanele de drajefiere prin țevi speciale. Acoperirea șimburilor în procesul de drajefiere, obișnuit, se face în mai multe faze de lucru: acoperirea sau predrajefierea, stratificarea sau drajefierea propriu-zisă, colorarea, uniformizarea și lustruirea.

Acoperirea sau predrajefierea. Primele 2-3 straturi se lipeșc pe șimburi cu amestec de mucilagiul de gumă arabică și sirop de zahăr (1 + 1 părți), rotind încontinuu cazanul, apoi șimburii se presară cu talc. După verificarea calității membranei continuă acoperirea treptată cu sirop și pulbere de zahăr, cazanul fiind rece, insuflîndu-se aer rece. În mod obișnuit acoperirea șimburilor se face cu 4-8 straturi pînă cînd nucleele sînt bine acoperite, mai ales marginile. Comprimatele care conțin substanțe higroscopice se tratează mai întîi cu o soluție hidrofobă care conține, de exemplu, acetofalal de celuloză, șerlac, zeină.

Stratificarea. Este faza de lucru următoare care constă în aplicarea unui strat compact de zahăr rezistent care formează "corpul drajeului". În această fază se produce îngroșarea și se ajunge la rotunjirea conturului comprimatului. În acest scop se adaugă un sirop concentrat de zahăr care conține eventual și metilceluloză în care se poate găsi sub formă de suspensie calciu carbonat, talc, aerosil, amidon.

Șimburii conspergați, uscați și calzi (după faza de acoperire) se introduc în turbina de drajefiere încălzită, care se rotește cu viteză mare, și se adaugă siropul, în fir subțire, în mai multe etape.

Uscarea se face treptat.

După ce se realizează o umezire uniformă, șimburii încep să se lipească, se presară pulbere pentru ca rostogolirea să se facă liber. După conspergare se lasă cazanul să se rotească cu viteză medie. Excesul de pulbere se îndepărtează prin aspirare. Operația se repetă de 20-40 de ori. Ultimele straturi se realizează prin aplicarea de sirop sau suspensie fără conspergare, pentru a se obține o suprafață mai netedă. La sfîrșit nucleele se usucă bine timp de cîteva ore la 40-50°. La sfîrșitul acestei operații șimburii sînt acoperiți cu un strat gros, greutatea lor apropiindu-se de cea finală încă neuniformă.

Colorarea. Este o fază de lucru în care se introduc peste șimburii din turbina soluții colorante. Uneori colorarea se face în același timp cu faza de uniformizare. Siropul de colorare nu se aplică pe drajeuri uscate.

O umiditate pronunțată duce la colorarea neuniformă. Cantitatea de sirop de colorare se determină cu atenție deosebită. O cantitate mare de sirop duce la drajeuri colorate neuniform și necesită o uscare îndelungată, iar o cantitate

mică de sirop poate lăsa porțiuni decolorate. În această fază se evită o temperatură ridicată, deoarece căldura poate influența colorantul. Drajeurile care nu sînt uniform colorate, nu pot fi remediate prin adăugarea unui surplus de colorant. Se procedează, de obicei, la îndepărtarea stratului colorant prin spălare și reluarea operației.

Pentru colorare se folosește o singură soluție. Se utilizează coloranți hidrosolubili în proporție de 3-5%, care se dizolvă în apă alături de zahăr, metilceluloză cu adaos eventual de pulberi, aerosil, talc, amidon etc.

Siropul pentru colorare se adaugă încălzit la 40-50°C. După colorarea drajeurilor se usucă la 40-50°C timp de cîteva ore.

Uniformizarea. Este faza prin care se urmărește să se dea suprafeței drajeurilor un aspect neted regulat. Șlefuirea suprafeței este necesară pentru a se obține un drajeu uniform cu suprafața foarte netedă. Se lucrează cu sirop diluat, adăugat în cantități mici. Viteza de rotație a cazanului este mică și poziția aproape orizontală. În timpul operației de șlefuire șimburii nu trebuie lăsați să se usuce complet, deoarece prin rostogolire suprafața lor se deteriorează. De asemenea, se evită rotirea pînă la formarea de pulbere.

Cazanul trebuie să aibă pereții uniformi, de aceea este necesar a curăți pereții interiori astfel încît să fie perfect netezi.

Lustruirea. Este ultima fază de lucru care are drept scop de a da drajeurilor un aspect lucios, plăcut, suprafața lor devine perfect netedă și strălucitoare. Pentru șlefuire se folosesc soluții sau emulsii care conțin grăsimi, ceruri și lacuri, cum ar fi ceara albă, parafina, ceara carnaubă, cazeina, untul de cacao etc.

Lustruirea se poate face în cazanul de drajefiere, obișnuit, în prealabil spălat. Operația se realizează în același cazan. Pentru aceasta, cînd are loc uniformizarea cu ultimele straturi, cazanul se încălzește pînă la 37°C. Membrana fiind încă umedă, se toarnă unt de cacao topit din raportul 2 kg la 1 kg de comprimate și, răcind cazanul, continuă rotația pînă la obținerea luciului.

Un luciu și mai rezistent se obține cu ajutorul emulsiei de spermăcet, care se prepară din 40% de mucilagiul de gumă arabică, sirop de zahăr și melasă de amidon. La 1 kg de comprimate calde se iau 5 kg de emulsie și continuă rotația pînă se obține luciu. Luciul poate fi obținut și în cazanul "cerat". Pentru aceasta comprimatele calde se scot din cazanul de zahăr și se trec în altul, pereții căruia sînt unși cu ceară. Comprimatele se presară cu o cantitate minimă de talc și cazanul se rotește pînă se obține luciu. Luciul poate fi întărit și astfel: deschizătura cazanului se acoperă cu un țesut umectat - luciul dispare; țesutul se înlătură și cazanul din nou se rotește pînă apare luciu puternic.

Acoperirea cu suspensie. P.D.Paşnev (1975) a propus o tehnologie de drajefiere a comprimatelor, folosind cu acest scop o suspensie, mediul de dispersie a căreia este siropul de zahăr concentrat 70%. În sirop se introduc substanțe pulverulente pentru acoperire și, de asemenea, adaosul de plastifcător și substanțe, ce reduc higroscopicitatea învelișului. Forțele de coeziune a particulelor aflate în faza lichidă sînt mai mari decît din aer, de aceea acoperișul se deosebește printr-o rezistență și stabilitate sporită.

Componentele suspensiei sînt: zahăr 58%, apă 24,85%, polivinilpirolidonă (plastifcător) 0,75%, magneziu carbonat bazic 13,4%, talc 1%, titan dioxid (colorant) 1%, aerosil (stabilizator) 1%.

Procedeul tehnic este alcătuit din trei operații: 1) prepararea suspensiei; 2) acoperirea comprimatelor; 3) lustruirea comprimatelor drajefiate. Pentru prepararea suspensiei se dizolvă PVP în apă la temperatura camerei. În soluția obținută în cazanul cu cămașă se prepară obișnuit siropul, se răcește și prin amestecare continuă se încorporează aerosilul, titanul dioxid, magneziul carbonat bazic și talcul. Apoi deasupra comprimatelor în prealabil aspirate în cazanul ce se rotește se introduce suspensia în cantitate de 4–5% față de masa comprimatelor încărcate. După repartizarea uniformă a suspensiei continuă șlefuirea timp de 3–5 minute fără de insuflarea aerului, apoi cu insuflarea de aer cald (40–50°C) timp de 2–4 min. Operațiile se repetă pînă se obțin comprimate cu masa necesară. Amestecul de lustruit este compus din 45% ceară, 45% ulei de vaselină și 10% de talc. Acest amestec se adaugă în cantitate de 0,05%. După rotația de 30–40 min. comprimatele devin bine lucioase.

Prin metoda de drajefiere cu suspensie se prepară comprimatele de anetină, metionină, raunatină, extractul de valeriană etc.

18.11.2. Acoperirea cu pelicule

Acoperirea comprimatelor cu pelicule prezintă avantaje însemnate față de drajefierea cu zahăr; procesul este de scurtă durată, creșterea în volum sau greutate este foarte mică, comprimatele învelite își păstrează forma inițială, preparatele sînt stabile, eliberarea substanțelor active poate fi dirijată.

Peliculele (filmele) de substanțe macromoleculare își găsesc aplicație din ce în ce mai largă în practica farmaceutică.

Coeziunea peliculelor de nucleee este influențată de un șir de factori tehnologici. Printre aceștia se pot menționa: temperatura de contact, presiunea de contact, timpul de contact, grosimea stratului, concentrația soluției de acoperire, gradul de solvatare a polimerului și vîscozitatea.

În calitate de învelișuri de filme farmaceutice pentru comprimate se folosesc de obicei două grupe de substanțe: 1) solubile în apă și suc gastric; 2) insolubile în apă și suc gastric, dar solubile în intestine (învelișuri enterosolubile).

Pentru obținerea învelișurilor hidrosolubile s-au propus un șir de substanțe, îndeosebi esteri de celuloză: metil-, etil- și acetilceluloza (MC, EC, AC), oxetilceluloza și oxipropilmetilceluloza (OEC și OPMC și NaCMC). Pentru obținerea învelișurilor ușor solubile, la aceste substanțe se adaugă plastifcănți hidrosolubili (polietilenoxidul – PEO, tween–80, polivinilpirolidonă–PVP ș. a). Mai larg utilizat este OPMC, datorită solubilității ridicate și colorării ușoare, ca să nu mai vorbim de filmul ce are un aspect frumos. În calitate de plastifcănți la OPMC se folosesc tween–80 și uleiul de ricin (sau vaselină). Ca înveliș hidrosolubil se folosește de asemenea PVP, alcoolul polivinilic (APV), soluțiile de gumă arabică și alte gume, gelatina.

Pentru acoperișuri enterosolvente de obicei se utilizează substanțe macromoleculare cu proprietăți de polielectrolit și cu un număr mare de grupe carboxile, solubile în solvenți organici, după volatilizarea cărora se obține un film elastic întreg, rezistent și nepenetrant. Grupele carboxile în mediu acid nu disociază și în legătură cu aceasta nu hidrolizează. În mediul neutru sau bazic ele disociază, formînd săruri solubile, ca rezultat în aceste locuri se formează numeroși pori microscopici, prin care suc gastric nimereste în interiorul comprimatului. Astfel filmul comprimatului se rupe și substanța medicamentoasă trece în suc gastric.

Cel mai des în calitate de substanțe ce formează pelicule enterosolvente trebuie de menționat metilftalil- și acetilftalilceluloza (MFC și AFC), folosiți cu adaos în calitate de plastifcănți tween–80 (12,5%) și ulei de ricin (12,5%). În mediul acid al stomacului grosimea stratului rămîne stabilă timp de 2 ore, deși ea este mică (nu mai mare de 60 μm).

În calitate de acoperișuri enterosolvente sînt răspîndite de asemenea și unele lipide (uleiuri vegetale, hidrogenate, unii acizi grași și sărurile lor). Învelișuri bune se obțin și cu ajutorul șerlacului. Ultimul este un produs natural care se întrebunțează în practica farmaceutică pentru obținerea învelișurilor enterosolvente. Numeroase cercetări făcute la Institutul Chimico-Farmaceutic din Sankt-Petersburg au demonstrat că învelișul din șerlac se desface în suc intestinal timp de 60–100 min., iar prin adăugare de plastifcănți (PEG–600 sau PVP) în cantitate de 1% – timp de 15–25 min.

Procedeul acoperirii cu film poate fi făcut prin diferite mijloace: în turbine de drajefiat și prin suspendare în aer.

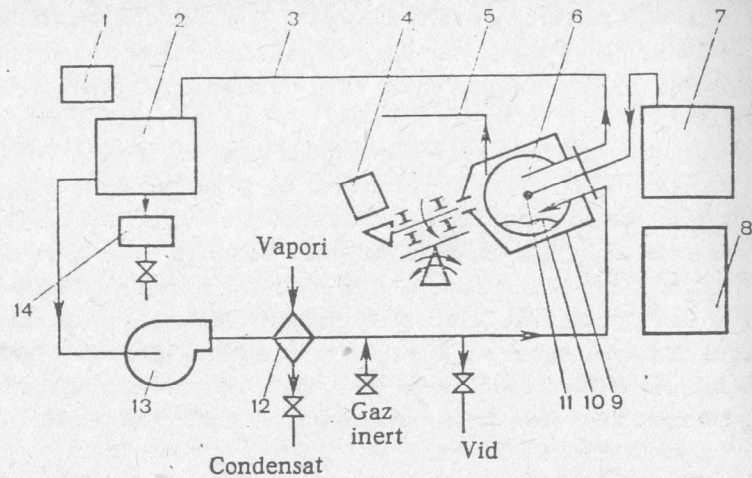


Fig. 141. Schema instalației de tipul UZȚ-25 pentru acoperirea comprimatelor. Lămurire în text

Acoperirea în turbină. În dependență de caracteristicile comprimatelor, de tipul de material și de metoda de aplicare a soluției de acoperire, se pot utiliza diferite forme de turbine pentru a asigura o mișcare potrivită a comprimatelor. De exemplu, turbinele convenționale în care se montează șicane prevăzute cu sisteme perfecționate de admisie și evacuare a aerului. Soluțiile de acoperire pot fi turnate treptat sau cu ajutorul unor duze de pulverizare sau altor dispozitive de atomizare. Componența acestor soluții poate fi diferită, spre exemplu: soluții de 3% etilceluloză și 1% tween-80 în alcool etilic de 95% ori în amestec de alcool cu toluolă (2 + 8); soluția de 3% etilceluloză și 1,5 PEG în amestecul de toluolă și alcool (6 + 4); acetilfitalceluloză 10,0 g, etilfitalat 3,0 g, benzol 43,5 g, alcool izopropilic 43,5 g.

Pentru acoperirea comprimatelor cu film din soluții în baza solvenților organici se folosește instalația UZȚ-25, care are un sistem izolat de sesizare și regenerare a solventului. Instalația funcționează în modul următor (fig. 141). În turbina de drajefiere (6) se încarcă comprimatele supuse acoperirii, care se pune în funcție de motor (4). Sistemul se izolează.

În blocul (7) care are două aparate cu malaxoare se prepară soluția pentru acoperire. Sistemul de comunicație (3) se încarcă cu azot. La pultul de comandă (8) se indică parametrii procesului: temperatura aerului și timpul de pulverizare a soluției; iar la pompă – cantitatea de soluție. Ventilatorul (13) asigură

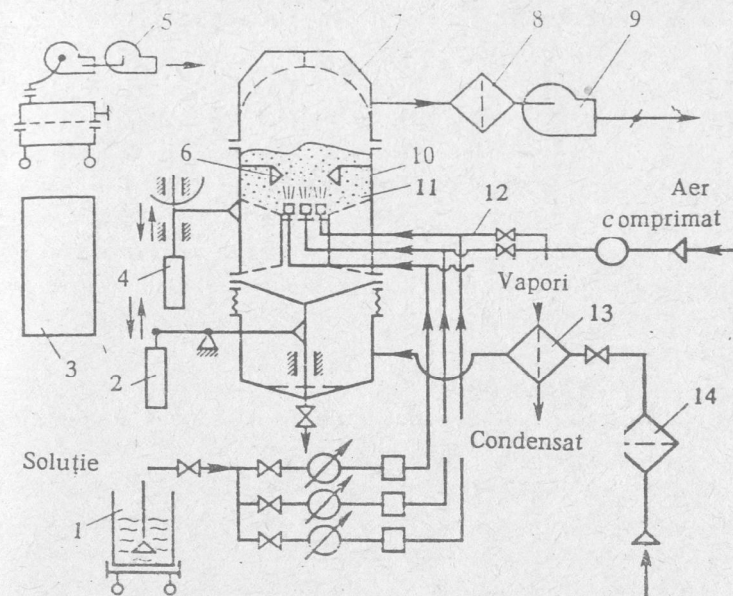


Fig. 142. Principiul de lucru al aparatului pentru acoperirea comprimatelor în pat fluidizat dispersii apoase de polimeri. Lămurire în text

circulația azotului în calorifer (12), unde se încălzește pînă la temperatură stabilă, apoi se suflă în turbină (6) peste comprimate (10), unde prin dispozitivul de pulverizare (11) se pompează soluția substanței pelculogene. Azotul cu vaporii de solvent nimeresc în condensator (2), unde are loc condensarea solventului, care se colectează în recipient (14). În caz de necesitate la condensator se conectează sistemul de răcire (1). Azotul nimereste din nou în ventilator. Acest ciclu se repetă de mai multe ori pînă la acoperirea comprimatelor. La sfîrșitul procesului se deschide cămăsa turbinei de drajefiere (9). Pentru aceasta din sistem în prealabil se înlătură cu ajutorul vidului azotul și vaporii de solvent. Cazanul se deschide și restul amestecului de vapori și gaze se înlătură din cazan printr-un dispozitiv (5). Comprimatele se descarcă prin răturnarea turbinei.

Masa comprimatelor în turbină pentru un ciclu-25 kg. Durata procesului – nu mai mult de 4 ore.

Acoperirea se face din soluții alcool + acetonă sau din acetonă.

Acoperirea prin suspendare în pat fluidizat. Dispozitivele pentru acoperirea comprimatelor în pat fluidizat sînt asemănătoare celor pentru obținerea granulelor.

Pentru aplicarea filmelor din soluții apoase Asociația Științifică și de Producere "Progress" din Sankt-Petersburg a construit un aparat, schema căruia este prezentată în fig. 142.

Comprimatele supuse acoperirii se încarcă în rezervor (10), care cu ajutorul ascensorului (4) se instalează în aparat. La pultul de comandă (3) se indică parametrii tehnologici ai procesului (timpul de acoperire, temperatura aerului). La pompele de dozare a sistemului pentru pulverizarea soluției peliculogene (12) se indică cantitatea soluției. Aparatul se etanșează cu ajutorul cilindrului pneumatic cu garnitură (2). Ventilatorul (9) creează în aparat vid, aerul aspirat din atmosferă se filtrează prin filtru (14), se încălzește în calorifer (13) și nimereste în camera de lucru, suspendând în aer comprimatele supuse acoperirii. După aceasta aerul se curăță de praf în filtru (8) și este aruncat în atmosferă. Peste 1-2 min. se conectează sistemul de pulverizare a soluției (11) în camera de lucru (6) peste comprimate.

Antrenarea comprimatelor cu curentul de aer se preîntâmpină cu o umbrelă (7), care în același timp servește pentru înlăturarea sarcinilor electrostatice de pe suprafața comprimatelor. La sfârșitul procesului aparatul se deconectează cu pneumocilindrul (2), camera de lucru coboară și este scoasă din aparat. Comprimatele acoperite se descarcă cu un dispozitiv (5).

Într-un ciclu de lucru pot fi acoperite 60 kg comprimate. Temperatura aerului 18-75°C. Timpul de acoperire - 3 ore. În asemenea aparate pot fi acoperite comprimate cu diametrul 7-9 mm.

Aplicarea filmelor în instalații cu acțiune centrifugă. Acest proces se efectuează prin mișcarea materialelor prelucrate într-un strat subțire pe suprafețele rotative de lucru (în câmpul forțelor centripete). Avantajele principale ale lor sînt suprafața mare de contact al fazelor amestecate și cheltuielile energetice relativ mici. Principiul de lucru și construcția instalației cu acțiune centrifugă este prezentată în fig. 143. Instalația este alcătuită dintr-un corp (2) cu dispozitiv de încărcare (5) și descărcare (9), ștuțuri pentru alimentarea și ieșirea agentului de caldură (10, 1). În interiorul corpului sub dispozitivul de încărcare (5) pe axul vertical (6), unit cu mecanismul de acționare (4), este instalat un colector perforat de forma unui con tăiat, instalat în interiorul unei băi (3). Ultima este unită printr-un tub cu un rezervor (8) situat exterior. Comprimatele care se acoperă cu film, se încarcă într-un dispozitiv special (5), de unde cad liber în colectorul perforat (7), și se mențin nivelul cerut al soluției de acoperire, care pătrunde din vas (8) în baie (3). Sub acțiunea forței centrifuge comprimatele după cufundarea în soluție împreună cu lichidul se ridică pe pereții înclinați ai captorului și se aruncă din

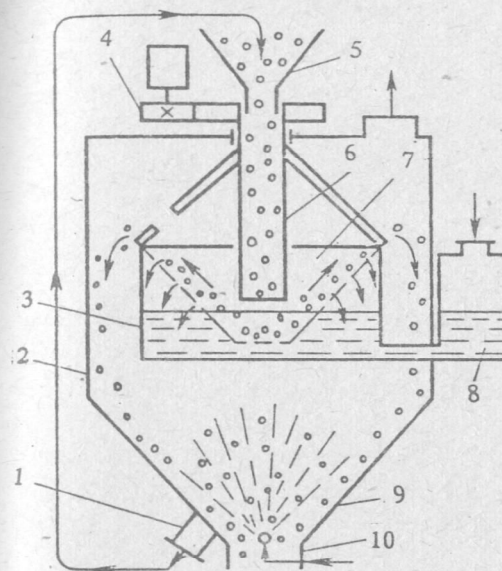


Fig. 143. Principiul de lucru al aparatului cu acțiune centrifugă pentru acoperirea comprimatelor. Lămurire în text

ei. Între corp și baie are loc uscarea comprimatelor într-un curent de aer cald ascendent.

Invelișurile cu film sînt cele mai perspective. Acoperirea cu pelicule subțiri prezintă următoarele avantaje față de drajefierea clasică:

- scurtează mult durata de acoperire și reduce consumul materialului de acoperire, deci sînt mai eficiente din punct de vedere economic;

- creșterea mică a greutatei (doar cu 3-5%) și a volumului prezintă un avantaj la administrare și reduce prețul de cost al ambalajului;

- comprimatele acoperite cu film își păstrează forma originală, se pot menține chiar și gravurile inițiale, ceea ce reduce posibilitățile de eroare la expediere.

Industria livrează următoarele comprimate cu învelișuri subțiri: Na-PASC, acid glutamic, antibiotice din grupa tetraciclinei etc.

La rîndul său, acoperirea comprimatelor cu film nu e lipsită de unele dezavantaje. În cea mai mare parte peliculele sînt realizate din soluții în baza solvenților organici, care sînt inflamabili și explozibili. Aceasta cere folosirea utilajului antiinflamabil și antiexplozibil, neutralizarea amestecului de aer folosit de solvenți organici, înainte de a fi lansat în atmosferă.

18.11.3. Acoperirea prin comprimare

Acoperirea prin comprimare prezintă avantaje față de drajefierea clasică în turbine prin faptul că operația este de scurtă durată și se evită prezența umidității. Procedul complicat al acoperirii în turbină este înlocuit prin presarea învelișului în jurul nucleului.

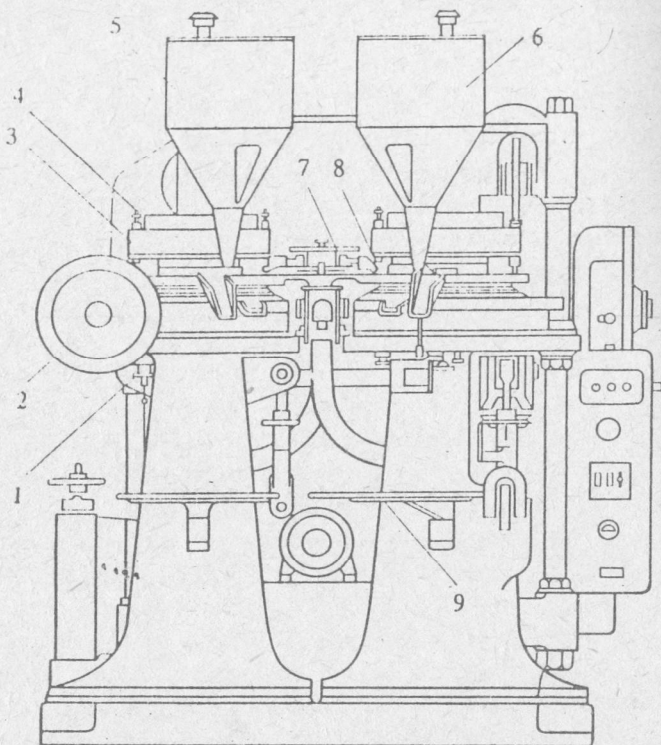


Fig. 144. Schema mașinii de comprimare dublă a comprimatelor. Lămurire în text

În aceste condiții se pot include și în înveliș diverse substanțe medicamentoase și pot fi excluse incompatibilitățile dintre substanțe prin separarea lor, unele fiind încorporate în nucleu, altele în înveliș.

Acoperirea prin comprimare, denumită și drajefiere prin presare sau drajefiere uscată, este eficace, deoarece prezintă o mare ușurință de fabricație și precizie față de acoperirea umedă în turbina de drajefiere.

Începând cu 1960, o serie de producători au prezentat mașini perfecționate pentru obținerea de comprimate cu înveliș sau cu mai multe straturi.

Astfel firma Manesty a prezentat mașina denumită Drycota, care este formată din două prese rotative cuplate între ele printr-un ax de ghidare cu dispozitiv de transfer special, astfel încât nucleele sînt comprimate și acoperite într-un singur ciclu continuu.

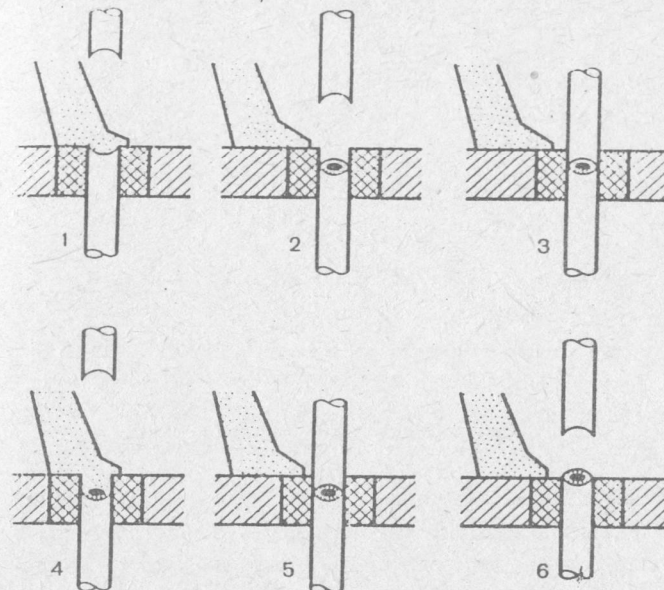


Fig. 145. Schema acoperirii nucleelor prin comprimare. Lămurire în text

Nucleele comprimate în mod obișnuit sînt transferate spre un așa-numit cap-revolver de acoperire cu ajutorul unui sistem de aspirare cu vid, care îndepărtează în același timp și praful de pe suprafață.

Mașina lucrează astfel. La rotorul din stînga are loc comprimarea nucleelor, pentru ce granulatul se toarnă în buncăr (5), de unde trece în matrițe aflate în rotor (3). Comprimarea are loc cu ajutorul poansonelor (4) și rolelor (2). Masa comprimatelor se reglează cu un șurub (1). În mașina din dreapta (fig. 144) are loc presarea învelișului. Principiul este indicat în fig. 145. Masa pentru înveliș se încarcă în buncărul (6) al rotorului din dreapta, de unde ea nimereste în matriță (poziția 1), umplînd-o cu granulatul pentru stratul din partea inferioară a comprimatului. În acest timp sincron de la rotorul din stînga, cu ajutorul dispozitivului de transfer (7, 8), nucleul comprimatului se pune în matriță (poziția 2). Mai apoi are loc presarea parțială a nucleului în granulatul cu ajutorul poansonului superior (poziția 3). În următoarea poziție (4) matrița trece pe sub buncăr, cînd peste comprimat se introduce o nouă cantitate de material de înveliș. În poziția 5 are loc presarea definitivă, iar apoi în poziția 6 poansonul inferior împinge comprimatul, acoperit cu înveliș, pe suprafața mesei. Comprimatele gata se culeg în colector (9).

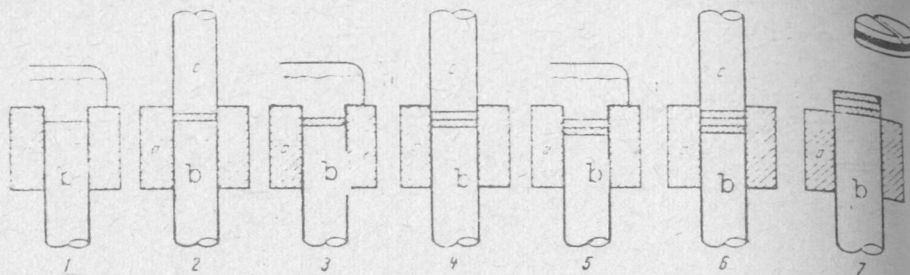


Fig. 146. Schema obținerii comprimatelor cu mai multe straturi. Lămurire în text

18.12. MODERNIZAREA COMPRIMATELOR

Comprimate cu multe straturi. Comprimatele cu multe straturi dau posibilitate de a combina substanțe medicamentoase incompatibile după proprietățile lor fizico-chimice, de a prelungi acțiunea substanțelor medicamentoase, de a regula ritmul efectului terapeutic și absorbția substanțelor medicamentoase în timpul necesar.

Cunoaștem comprimate cu două sau trei straturi. Răspîndirea lor devine din ce în ce mai largă pe măsura modernizării utilajului. Pentru producerea lor se folosesc mașini de comprimat rotative cu turnare multiplă. În aceste mașini se poate efectua o alimentare triplă, efectuată cu diferite granulate. Lucrul unei astfel de mașini este demonstrat în fig. 146. În poziția 1 în matriță se toarnă granulatul. În poziția 2 se formează stratul primei substanțe medicamentoase. În poziția 3 poansonul inferior se lasă în jos împreună cu comprimatul, lăsînd loc pentru o alimentare repetată a unui alt medicament. În poziția 4 are loc presarea acestui granulat concomitent cu comprimarea lui cu primul strat. Deoarece suprafața este necizelată, ambele straturi se obțin compacte. Acest procedeu se repetă și a treia oară în pozițiile 5 și 6 cu granulatul altei substanțe medicamentoase. În poziția 7 poansonul inferior împinge din matriță comprimatul gata, alcătuit în cazul dat din trei straturi. De obicei, fiecare granulat are culoarea sa cu scopul unui control vizual ușurat.

Drajefierea uscată a permis de asemenea de a separa substanțele incompatibile, încorporînd bunăoară o substanță medicamentoasă în nucleu, iar alta – în învelișul comprimatului (bunăoară, vitaminele B₁ și B₂ de vitamina C). Stabilitatea comprimatelor față de suc gastric se poate mări, adăugînd la granulatul ce formează învelișul 20% de acetilftalilceluloză.

Cu ajutorul comprimatelor cu multe straturi se poate de prelungit acțiunea substanțelor medicamentoase. Evident, că la început va acționa doza acelei substanțe, care se află în înveliș, apoi, de exemplu, peste 4 ore, începe să-și manifeste acțiunea doza acelei substanțe medicamentoase, care se află în mijlocul comprimatului. Dacă în straturile comprimatului se vor afla substanțe medicamentoase diferite și acțiunea lor se va manifesta diferențiat, treptat, în funcție de dizolvarea straturilor.

Comprimate cu matriță inertă. În acest caz substanța activă este inclusă într-o rețea inertă cu canalicule foarte fine care constituie matrița. Substanța inertă formează un suport sau un schelet care își menține structura în tractul gastrointestinal. Principiul activ difuzează lent și regulat timp de câteva ore. Efectul inițial este realizat prin dizolvarea mai rapidă a substanței active aflate la exteriorul matriței care are forma unui comprimat. În final matrița suport se elimină ca atare.

Comprimatul se obține prin comprimarea directă a amestecului de substanță activă cu o substanță formatoare a matriței sau prin granulare pe cale umedă.

Se disting trei feluri de matrițe în funcție de caracterele substanței care o formează: hidrofobe, plastice și hidrofile.

Matrițele hidrofobe sînt construite din materii grase, ceruri care înglobează pînă la 60% substanță activă. Eliberarea are loc prin difuziunea lentă, dar și printr-o eroziune datorită variației de pH și a enzimelor din sucurile digestive (fig. 147).

Exemple de produse din această categorie sînt: cerurile, acizii grași, esterii acestora, alcoolii grași, uleiurile hidrogenate, gliceridele.

Matrițele din material plastic eliberează substanța activă, independent de pH și de prezența enzimelor. Materiile plastice cele mai folosite sînt: polietilena de presiune joasă, derivații vinilici, polimetacrilatul de metil, polistirenul, polivinilcloridul, siliconii.

Matrițe hidrofobe. S-a observat că anumiți lianți solubili în apă inhibă dezagregarea comprimatelor prin formarea unui gel în contact cu apa. Pe baza acestei constatări s-au folosit pentru obținerea de comprimate polimeri hidrofili nedigerabili. Imbibarea și gelificarea polimerului antrenează o scădere a vitezei de eliberare a principiului activ.

Rezultate bune s-au obținut cu derivați de celuloză ca: metilceluloza, carboximetilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza și compuși vinilici cum sînt polivinilpirolidona și, mai ales, derivați carbovinilici (carbopoli).

Comprimate cu compuși complecși. Acțiunea prelungită a medicamentului poate fi atinsă prin mărirea moleculei lui cu formarea unor complecși între



Fig. 147. Cedarea substanței active dintr-un comprimat cu matriță inertă: 1 — comprimatul în starea inițială (negru — substanța activă solubilă; hașurat — matrița inertă nedigerabilă); 2 — o parte de substanță a fost cedată; 3 — matrița inertă după ce substanța activă a difuzat complet

substanța activă și o substanță inertă când eliberarea are loc în urma hidrolizei complexului și schimbului de ioni. Viteza de eliberare a principiului activ se schimbă în dependență de gradul triturării rezinelor (mai des sînt folosite granule cu dimensiuni 300–400 μm), și de asemenea de cantitatea catenelor lui ramificate. Substanțele, ce formează mediu acid (anioniți), bunăoară, derivații acidului barbituric, se unesc cu anioniții, iar în comprimatele cu alcaloizi (efedrina, atropina, rezerpina ș. a.) se folosesc cationiți (substanțe cu mediu bazic). Comprimatele cu ioniți mențin un nivel înalt al substanței medicamentoase în circuitul sanguin, de obicei, timp de 12 ore.

Comprimate friabile. Comprimatele friabile, spre deosebire de cele obișnuite, se produc nu prin presare, ci prin modelarea unei mase aglutinante în niște cilindri cu greutatea mai mică de 0,05 g. După uscare cilindrii obținuți se deosebesc de comprimatele presate prin tărie și rezistență mecanică mai mici.

Pentru prepararea comprimatelor friabile substanța medicamentoasă se amestecă cu o substanță inertă, bunăoară, zahăr lactic. Cu ajutorul apei sau a altui lichid liant amestecul se transformă într-o cașiță, care apoi se apasă într-un sistem de orificii cilindrice, aflate într-o placă plastică. Mai apoi cu un sistem de poansoane comprimatele cilindrice se scot din orificii și pe niște țevi speciale se trec la uscare.

Prin această metodă se prepară comprimatele de nitroglicerină (*Tablettae Nitroglycerini*), care nu pot fi preparate prin presare, deoarece prin presiune poate avea loc explozia substanței date. Producerea lor se face conform regulamentului în acțiune în felul următor:

Componența:	Nitroglicerină	0,0005 g
	Zahăr	0,00948 g (31,40%)
	Glucoză	0,00963 g (35,69%)
	Amidon	0,00889 g (32,91%)
	Alcool 40%	cantitate satisfăcătoare

Zahărul, glucoza, amidonul se amestecă riguros, amestecul se umectează cu alcool 40% (5% din masa amestecului) și la el se adaugă o cantitate cîntărită exact de nitroglicerină. După amestecare masa de consistența smîntînii se toarnă în cristalizator în strat nu mai mare de 2 cm. Uscarea se face la temperatura nu mai mare de 4°C, pînă masa devine fragilă (circa 2 ore). După aceasta masa transferată în mojar se umectează cu alcool 40% (5% din masa totală), se amestecă și masa umectată se modelează cu ajutorul mașinii de comprimat. Comprimatele umede se usucă la 40–45°C. Diametrul comprimatelor este de 4 mm, înălțimea 2 mm, masa 0,027–0,028 g. Lucrul se efectuează în respirator, respectînd regulile securității, deoarece nitroglicerina este capabilă să se absoarbă chiar prin pielea intactă. Ambalarea comprimatelor se face în tuburi de sticlă cîte 40 de bucăți.

Comprimatele de nitroglicerină se administrează sublingual. Modul de preparare și componența comprimatului permite obținerea unui corp poros, care repede și ușor se absoarbe în spațiul sublingual.

Tot din această cauză și, de asemenea, din cauza absenței depline a substanțelor lubrifiante și a altor substanțe auxiliare insolubile, comprimatele friabile sînt cu perspectivă pentru unele componente de picături oftalmice și soluții injectabile. Aceasta este o formă comodă, dozată, care permite de măsurat cantitatea necesară de substanță prin numărarea cilindrilor și dizolvarea lor în condiții aseptice în apă sterilă.

18.13. CONTROLUL CALITĂȚII COMPRIMATELOR (STANDARDIZAREA)

Comprimatele sînt supuse la numeroase probe calitative. Aceste probe se referă la caracteristicile organoleptice privind: aspectul, variațiile în greutate, dezagregarea, rezistența mecanică, controlul microbiologic etc.

Aspectul. Suprafața comprimatului trebuie să aibă o culoare uniformă, fără pete, asperități sau crăpături. Eventualele inscripții trebuie să fie nete. Omogenitatea poate fi remarcată cu ochiul liber. Comprimatele nu trebuie să aibă pete de ulei, margini fărîmate, striații etc. Calitatea se determină prin examinarea a 20 comprimate cu ochiul liber, luate pentru probe în corespundere cu monografia farmaceutică "Luarea probei medii".

Determinarea exactității dozării. Variațiile în masă ale diferitelor comprimate (cu excepția celor cu învelișuri) se permite în următoarele limite: $\pm 10\%$ din masa medie pentru comprimatele cu masa mai mică de 0,10 g; $\pm 7,5\%$ — masa

0,10–0,30 g; $\pm 5\%$ – masa mai mare de 0,30 g. Masa medie a comprimatelor se determină prin cîntărirea a 20 comprimate. Variațiile în masă ale diferitelor comprimate se determină prin cîntărirea a 20 comprimate aparte cu exactitatea de 0,01 g. Astfel două comprimate pot avea variații de la masa medie, ce depășește procentul indicat, însă nu mai mult decît de două ori.

Pentru determinarea conținutului substanțelor medicamentoase în comprimate este necesar de luat proba pulberii din 20 comprimate triturate.

Determinarea dezagregării. Efectul curativ al formelor medicamentoase depinde nu numai de conținutul principiilor active încorporate în ele, dar și de biodisponibilitatea lor (gradul de absorbție și perioada de absorbție). Biodisponibilitatea substanțelor active în comprimate depinde de un șir de factori farmaceutici, cum sînt proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active, proprietățile fizico-chimice și cantitatea substanțelor auxiliare, modul granulării, mărimea presiunii de comprimare, învelișurile utilizate ș. a. De obicei procesul de comprimare constă din mai multe faze, fiecare din ele fiind aptă să modifice viteza și plinitatea eliminării substanțelor active din comprimate, și ca rezultat – eficacitatea lor terapeutică.

Datele cele mai exacte despre biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase pot fi obținute în experiențele *in vivo*, însă aceste cercetări nu pot fi efectuate pentru aprecierea în serie a calității formelor medicamentoase. Pentru o apreciere asemănătoare sîntem nevoiți de a folosi un test trainic, prin experiențele căruia *in vitro* s-ar putea presupune disponibilitatea formelor medicamentoase.

Timpul dezagregării trebuie să fie indicat în monografiile corespunzătoare. Cînd aceste indicații lipsesc, comprimatele trebuie să dezagregheze într-un timp nu mai mare de 15 min., comprimatele acoperite cu învelișuri – nu mai mult de 30 min.

Comprimatele enterosolubile nu trebuie să dezagregheze într-o oră în soluția de acid clorhidric (0,1 mol/l) și după spălarea lor cu apă trebuie să dezagregheze în soluția de natriu hidrocarbonat (pH de la 7,5 pînă la 8,0) nu mai mult de o oră, dacă nu sînt alte indicații în monografiile speciale.

Analiza se efectuează în identificatorul procesului dezagregării de laborator (FS XI, vol.2, p.158) prezentat în fig. 148.

Acest aparat de tipul 545 AK–1 este construit și funcționează în modul următor: pe temelia corpului (1) se instalează termostatul (3) și coloana (7). În termostat se introduce recipientul de sticlă (4) pentru lichid cu capacitatea 1 l, înăuntru cărui pe bară (6) se așază coșulețul cu tuburi (5) pentru comprimate. Coșului i se imprimă mișcări de du-te-vino în plan vertical cu ajutorul

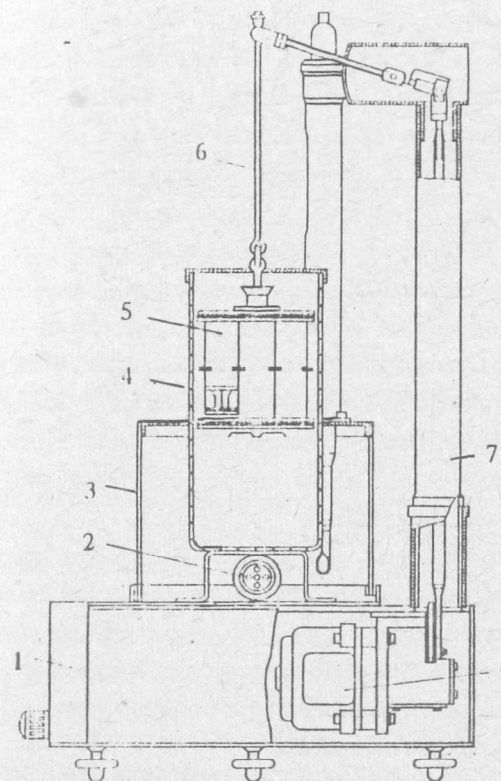


Fig. 148. Identificatorul procesului de dezagregare de laborator. Lămurire în text

mecanismului bielă-manivelă de la motorul electric (8). Numărul de oscilații ale coșului alcătuieste 28–32 cicluri pe minut.

Coșul este alcătuit din două discuri de masă plastică cu diametrul de 90 mm și șase orificii cu diametrul de 24 mm și care sînt dispuse la o distanță egală unul față de altul. În orificiile discului se așază șase tuburi de sticlă cu lungimea $77,5 \pm 0,025$ mm și diametrul interior 21,5 mm, grosimea pereților 2 mm.

La suprafața externă a discului inferior se întărește o sită din oțel inoxidabil cu diametrul ochiurilor de 2 mm. Coșul este înzestrat cu șase discuri din masă plastică, care se introduc în tuburile de sticlă. Masa unui disc 1,8–2,1 g, diametrul – 20 mm, înălțimea – 10 mm. Folosirea discurilor se indică în monografiile particulare.

Termostatul reprezintă un vas, în partea inferioară a căruia se află un element de încălzit electric (2). În termostat se instalează un vas în care se efectuează dezagregarea comprimatelor. Camera termostatului se umple cu apă și ocupă 2/3 din volumul ei. În vas se ia apă purificată (soluție 0,1 mol/l de acid clorhidric sau soluție de hidrocarbonat de natriu cu pH 7,5–8,0) cu temperatura 30°C și se conectează elementul. Temperatura necesară $37 \pm 2^\circ\text{C}$ se instalează și se menține pe tot parcursul experimentului cu un termometru de contact, introdus în termostat. La atingerea temperaturii stabilite se încep determinările. Pentru experiment se iau 18 comprimate. Concomitent se poate determina timpul dezagregării pentru 6 comprimate. Coșul ce coboară în paharul chimic cu lichidul respectiv se instalează astfel, încît prin mișcare să nu se atingă de pereții vasului, apoi se conectează aparatul. Procesul dezagregării se urmărește vizual, comprimatul se consideră dezagregat, dacă toate particulele comprimatului ce s-a desfăcut au trecut prin sita discului inferior (cu excepția resturilor filmelor).

Determinările se fac conform timpului indicat de farmacopee. Toate 6 comprimate trebuie să dezagregheze complet. Dacă unul sau două comprimate n-au dezagregat, se repetă experiența cu cele 12 comprimate rămase. Nu mai puțin de 16 comprimate din 18 trebuie să dezagregheze complet.

Comprimatele trebuie să dezagregheze în timpul prevăzut de farmacopee, dacă monografiile particulare nu indică altfel.

Comprimatele sublinguale se dezagregă pînă la 30 min. în apă, iar cele pentru soluții – tot în apă în 5 min.

Determinarea vitezei de dizolvare a substanțelor active în comprimate. Dezagregarea nu ne dă închipuire despre eliberarea principiilor active din forma medicamentoasă dezagregată și nu permite de făcut concluzii despre biodisponibilitatea lor.

O metodă mai precisă de control este "testul dizolvării". El se efectuează de obicei într-un aparat automat de determinare a dezagregării formelor medicamentoase, însă la intervale egale de timp se analizează cantitatea substanței medicamentoase, ce difuzează din comprimatele întregi sau dezagregate în lichidul dizolvant (apă, 0,1 mol/l soluție de acid clorhidric, 0,1 mol/l soluție de natriu hidroxid, soluții-tampon, sucuri digestive artificiale ș. a.).

Pentru determinarea vitezei de dizolvare au fost propuse diferite aparate. Partea principală a lor este un vas, în care are loc dizolvarea. El poate fi un balon cu fundul plat sau sferic, balon special, chiuvete de dializă, eprubetă etc. Volumul lor variază de la cîțiva mililitri pînă la 20 l (cînd se determină solubilitatea substanțelor greu solubile).

Amestecarea în aparate se atinge prin rotația vaselor aparte, folosirea malaxoarelor speciale (cu palete, cilindrice) sau prin mișcarea obiectelor cercetate în lichidul dizolvant. Aceasta se atinge prin amplasarea obiectelor în regiunea în mișcare a aparatului, care reprezintă un cilindru perforat, așa-numitul "coș", sau un tub cu fundul perforat, care se mișcă rotativ sau du-tino.

Viteza amestecării influențează puternic viteza de dizolvare. De aceea este necesar de controlat numărul rotațiilor malaxorului. Se consideră optim acel număr de rotații, care atinge o corelație bună între cercetările *in vitro* cu cele *in vivo*.

Viteza de dizolvare a substanțelor medicamentoase se determină la temperatura de 37°C. Acesta, probabil, este unicul parametru *in vivo*, care poate fi ușor reprodus în laborator. Vasul de dizolvare aproape în toate aparatele se cufundă într-o baie de apă unde cu ajutorul diferitelor tipuri de termostate se menține temperatura constantă în limitele de $37 \pm 1,0^\circ\text{C}$.

Un neajuns însemnat al "testului dizolvare" este timpul îndelungat de măsură. Timpul necesar pentru efectuarea acestor determinări, desigur, depinde de solubilitatea substanței medicamentoase și de metoda de analiză, folosită pentru determinarea cantitativă în soluție. De obicei, pentru determinarea vitezei de dizolvare a unui comprimat se cere nu mai mult decît o oră.

Însă pentru fiecare serie se analizează nu mai puțin de 5 comprimate aparte. În corespundere cu DTN seria se consideră satisfăcătoare, dacă în medie nu mai puțin de 75% de substanță activă pe care o conține comprimatul se va dizolva în apă timp de 45 min. fiind amestecat cu 100 rotații/min.

Pentru determinarea vitezei de dizolvare a substanțelor active din comprimate se folosește aparatul "coșul rotitor" (CT-64-7-298-78) sau al firmei "Erweka" (fig. 149).

Aparatul este alcătuit dintr-un vas cu mediul de dizolvare (5) confecționat din sticlă neutră. Înălțimea vasului 16 cm, diametrul interior 10 cm, volumul nominal 1000 ml. Vasul se acoperă cu capac (1), înzestrat cu 4 deschizături: prin cea centrală trece axul motorului cu coșul (6), în alta se introduce termometrul (2), iar altele două sînt folosite pentru luarea probelor la analiză și împlinirea adecvată a cantităților mediului dizolvant,

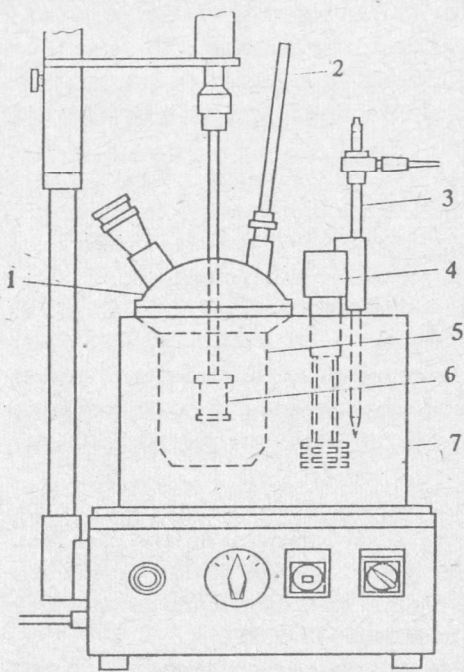


Fig. 149. Schema aparatului "coșul rotitor" al firmei "Erweka". Lămurire în text

ziz, care se unește cu ajutorul clemelor cu partea sa superioară și mecanismul de rotație al motorului electric. Coșul cu comprimatul ce se studiază se afundă în vasul cu lichidul dizolvant, astfel încât distanța pînă la fundul vasului va fi 20 ± 2 mm. Vasul se acoperă cu capacul, apoi se pornește rotația coșului, regimul căreia este indicat în monografia corespunzătoare sau este egală cu 100 tur/min.

Peste 45 min. sau peste timpul indicat în monografia concretă se ia cu pipeta proba pentru analiză. Soluția se filtrează prin filtrele "Vladipor" de marca "MFA-2A-Nr. 2 (CT 6-05-221-483-79) ori "Milipor" cu diametrul porilor $0,45 \mu\text{m}$. În filtrat se determină cantitatea substanței, ce a trecut în soluție, prin metode analitice prevăzute pentru determinarea cantitativă a substanței active în forma medicamentoasă sau pe altă cale, care este destul de exactă.

Determinarea rezistenței mecanice. Solicitățile la probele de rezistență pot fi clasificate în dependență de modul de aplicare a forței: tracțiune, compresie, lovire, rostogolire, forfecare, încovoiere, abraziune etc.

Vasul se umple cu lichidul ales și se introduce în termostatul (7), înzestrat cu un element electric de încălzire a apei (4), malaxor și termometru de contact (3), care menține în timpul experienței temperatura constantă de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Înainte de lucru termostatul se umple cu apă purificată. Temperatura necesară se menține cu ajutorul termometrului de contact. Aparatul se conectează; turația axului motorului și becul indicator roșu arată că are loc încălzirea. Conectarea periodică și deconectarea becului regulator arată că termostatul lucrează bine. Temperatura lichidului dizolvant se controlează după termometrul (2) introdus în locașul standard.

Comprimatul ce se studiază se introduce în coșul propriu-

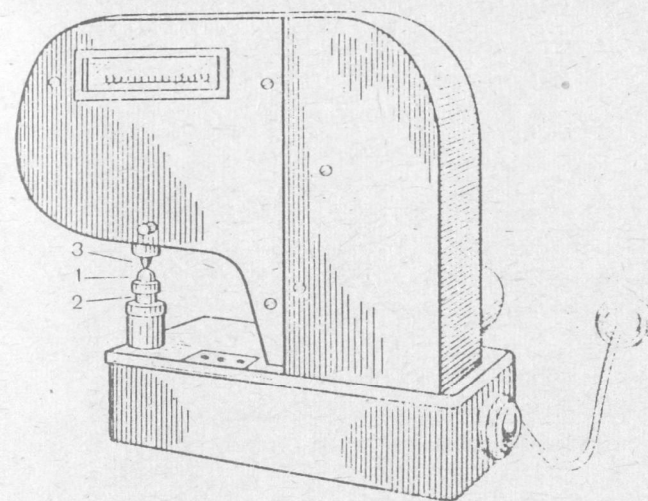


Fig. 150. Aparatul "Erweka" tip 1VT. Lămurire în text

Comprimatele trebuie să aibă o coeziune suficientă pentru a-și păstra integritatea la manipulările din timpul fabricației, ambalării, transportului sau stocajului.

Rezistența nu poate depăși anumite limite, deoarece s-ar compromite proprietățile de dezagregare a comprimatului, cedarea substanțelor active și însăși eficacitatea produsului. De aceea, proprietățile de rezistență și dezagregare trebuie interpretate simultan, deoarece sînt antagoniste.

Nici o farmacopee nu prevede probe normate pentru rezistența mecanică a comprimatelor. Aceasta este și o urmare a faptului că există o serie de caracteristici diferite ale comprimatelor grupate sub denumirea generală de rezistență.

Rezistența mecanică sau duritatea comprimatelor se apreciază prin metode numeroase și diferite.

O metodă empirică este aceea de a lăsa comprimatul să cadă de la o înălțime de circa 1 metru pe o suprafață de lemn. Comprimatul trebuie să-și păstreze integritatea.

Datele obținute cu ajutorul aparatelor sînt mai acceptabile. Există numeroase aparate destinate acestui scop. În general, duritatea este determinată în baza greutății suportate la rupere, exprimată în kg.

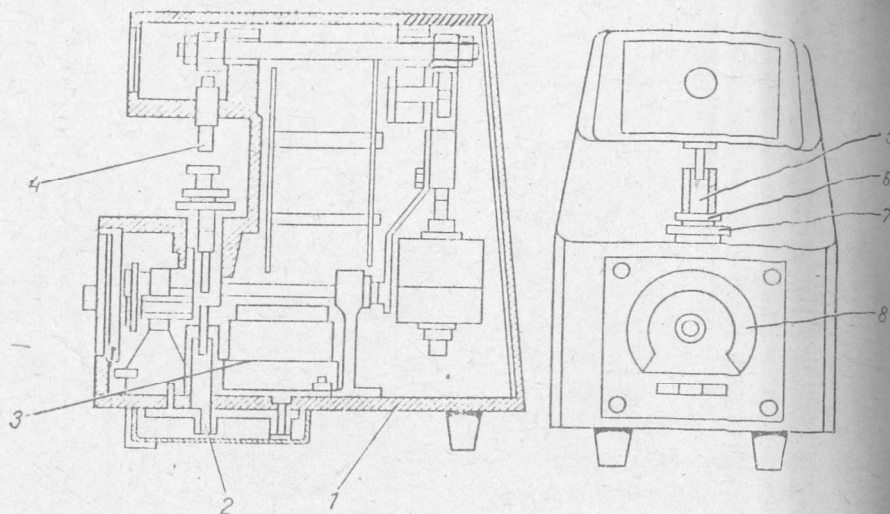


Fig. 151. Aparatul PIT-20: 1 - corp; 2 - șurub; 3 - motor electric; 4 - tijă; 5 - riglă; 6 - masă; 7 - contrapiuliță; 8 - panou

Prin rezistența la rupere se înțelege rezistența pe care o opune comprimatul pe un suport în timp ce asupra lui activează o bară, care îl presează pînă la rupere. Forța mecanică necesară ruperii este măsurată cu dinamometrul.

Au fost inventate diferite dispozitive care exercită și înregistrează presiunea de rupere în condiții normale. Trei tipuri de asemenea aparate diferă între ele în dependență de modul în care se exercită presiunea necesară pentru ruperea comprimatului. Unele diferențe apar ca rezultat al direcției în care se exercită presiunea care poate fi radială, cînd comprimatul este presat pe părțile laterale diametral opuse, sau axială, cînd forța este perpendiculară pe fața comprimatului.

Aparate cu greutate. Cu aceste dispozitive se determină greutatea suportată la rupere, exprimată în kg.

Dispozitivul "Erweka" tip TVT este un aparat semiautomat ușor de manevrat (fig. 150). Datorită unei greutăți cursor, un piston cu extremitatea sferică (3) presează comprimatul (1) așezat vertical într-un lăcaș scobit interșarjabil (2), fixat pe un suport. Presiunea este exercitată de o greutate cursor generată de un motor. Creșterea presiunii se face lent și uniform. Cînd se produce ruperea, motorul se întrerupe. Un ac indicator solidar cu mișcarea indică pe scară presiunea. Scara este de la 0 pînă la 15 kg și subdivizată din 250 în 250 g. Două

butoane comandă pornirea aparatului și revenirea la poziția 0, iar al treilea, oprirea dacă este necesară.

Acest dispozitiv perfecționat este mult utilizat atît în producție, cît și în cercetarea științifică.

Aparate cu resort. Dintre aceste dispozitive face parte aparatul IC ȘCFH. Presiunea în el este exercitată de un arc. Comprimatul se așază într-un suport fix "pe o coastă" și asupra lui se acționează pe direcție radială cu un șurub, care este acționat manual pînă la ruperea comprimatului. Șurubul este comandat de un arc și în legatură cu o scară pe care se înregistrează presiunea de la 0 pînă la 15 kg.

În dispozitivul PIT-20 (fig. 151) sfărîmarea comprimatului are loc în poziția "pe o coastă" pe masa aparatului. Presiunea este exercitată de o greutate, care este instalată pe o pîrghie. Cînd comprimatul se sfărîmă, greutatea se abate de la poziția verticală.

Aparatul fixează forța distrugătoare pînă la 200 N.

Indicele rezistenței mecanice se calculează din relația:

$$K = \frac{P}{d \cdot h} \text{ MPa,}$$

unde K - indicele rezistenței; P - greutatea care sfărîmă comprimatul, kg; d - diametrul, m; h - înălțimea comprimatului, m. Indicele rezistenței trebuie să fie în limitele 0,45-1,20 MPa.

Determinarea friabilității. Friabilitatea comprimatelor este proprietatea de a rezista la manipulare, frecare, rostogolire. Friabilatorul se compune dintr-o tobă rotativă de plexiglas, cu diametrul de 30 cm și o grosime de 4 cm, în care rostogolirea și căderea comprimatelor sînt realizate de niște spatule. Toba se rotește acționată de un motor sincron cu 20 tur/min. Toba în aparatul 545-P-AK-8 (fig. 152) și firmei "Erweka" are 12 spatule.

Rotindu-se, spatulele tobei ridică comprimatele astfel încît ele se freacă de pereții tobei și la fiecare turație a tobei cad de la o înălțime de cîțiva centimetri. Aparatele lucrează semiautomat.

Pentru determinarea friabilității 10 comprimate desprăfuite se cîntăresc exact (0,001 g) și se introduc în tobă, se închide capacul și conectînd motorul electric, toba se rotește 4-5 min. (100 de turații). După aceasta motorul se oprește. Comprimatele mai puțin rezistente se sparg sau se uzează la margini. Uzura se exprimă în procente.

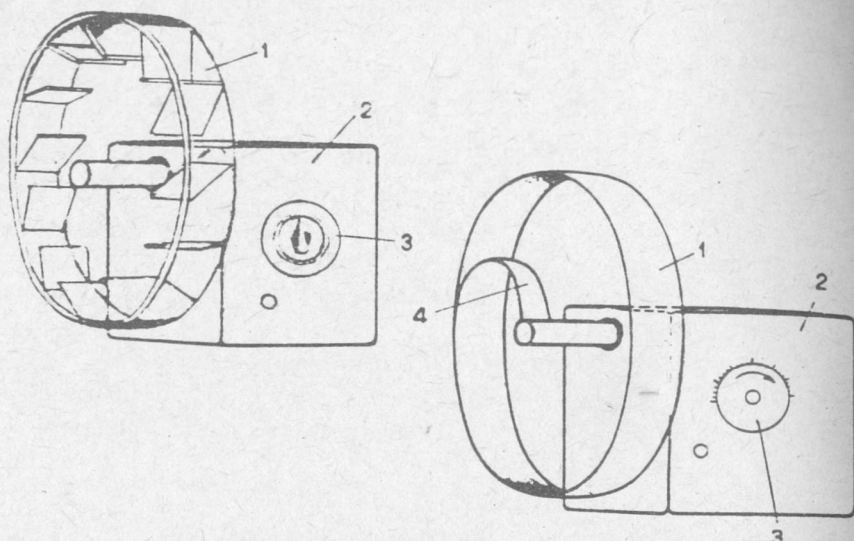


Fig. 152. Friabilatoare: 1 - tobă; 2 - motor electric; 3 - releu al timpului; 4 - disc în formă de arc

$$F = \frac{P_{in} - P_{fin}}{P_{in}} \cdot 100\%,$$

unde F - friabilitatea (duritatea la frecare); P_{in} - masa comprimatelor inițial, kg; P_{fin} - masa comprimatelor după cercetare, kg.

Experimentările au demonstrat că limita maximă de friabilitate admisă este 3% (FS XI). Peste aceste cifre rezistența comprimatelor este nesatisfăcătoare.

18.14. AMBALAREA ȘI CONSERVAREA COMPRIMATELOR

Comprimatele se ambalează în flacoane și tuburi de sticlă, flacoane de material plastic, tuburi metalice și în folii de celofan, material plastic sau aluminiu (staniol) impregnate prin sudură, fiecare comprimat având astfel un ambalaj propriu. Ambalarea între două foi este mult mai igienică decât cutiile, sînt destul de estetice și, în unele cazuri, de exemplu, la folosirea foliilor de aluminiu, asigură o bună protecție a substanțelor active de agenții atmosferici.

Ambalarea în folii poate fi de tip diferit și din diferite foi. Actualmente, comprimatele deseori sînt presate în două folii de cositor sau una din polivinilclorid, iar alta din cositor.

Numărarea comprimatelor în flacoane și tuburi. Numărarea este mecanizată. Principiul de lucru al mașinilor constă în aceea că comprimatele din buncăr printr-un vibrator nimeresc pe un disc cu un număr determinat de perforații aranjate în rînd radial și se umplu. Aceste cuiburi aranjate pe disc au sub ele un suport care menține comprimatele în cuib. Pe măsura rotirii discului, la un moment dat suportul inferior devine abrupt și comprimatele cad pe un jgheab de unde nimeresc în flacon sau în tubul de culegere.

Ambalarea (blister) în contur de fag. Ambalarea comprimatelor în contur de fag se efectuează cu ajutorul a două folii: pelicula din care prin formarea termică se obțin cuiburile și alta de cositor - cu care se închid cuiburile după completarea lor cu comprimate.

Dintre mașinile străine în acest scop se folosesc automatele de ambalare ale firmelor "Hassia" și "Hofliger-Harg" (Germania).

Toate aceste automate, avînd detalii constructive diferite, funcționează pe același principiu.

Materiaul cel mai răspîndit, folosit pentru efectuarea ambalajului blister, este polivinilcloridul rigid (slab plastifiant). Grosimea foliilor trebuie să fie în limitele 0,2-0,35 mm. Această peliculă ușor se prelucrează și se încheie prin sudarea termică cu diferite materiale (cositor, hîrtie, carton etc.). Este materialul cel mai răspîndit, folosit pentru ambalarea comprimatelor nehigroscopice, drajeurilor și capsulelor.

Asociația Științifică și de Producere "Progress" a elaborat și livrează cîteva tipuri de mașini pentru ambalarea comprimatelor în pelicule de polimeri și foi de staniol.

Aceste mașini au același principiu de funcționare: formează cuiburile în pelicule, în care se așază comprimatele, apoi sudează termic pelicula cu foaia de staniol, tipărește prin imprimare termenul de valabilitate și taie ambalajele finite, mărunțește rebutul.

Se deosebesc aceste mașini prin metoda de formare termică a peliculei. Există metoda continuă și metoda în ciclu.

La formarea continuă (fig. 153) pelicula (1) continuă nimereste pe toba de formare a cuiburilor prin vid (2), unde mai întîi se încălzește cu raze infraroșii sau electrice pînă la o stare plastică (3), apoi cu ajutorul vidului este aspirată în cuiburile tobei, luînd forma lor. Mai departe are loc încărcarea cuiburilor cu comprimate din buncăr (4). Pelicula se acoperă cu altă peliculă

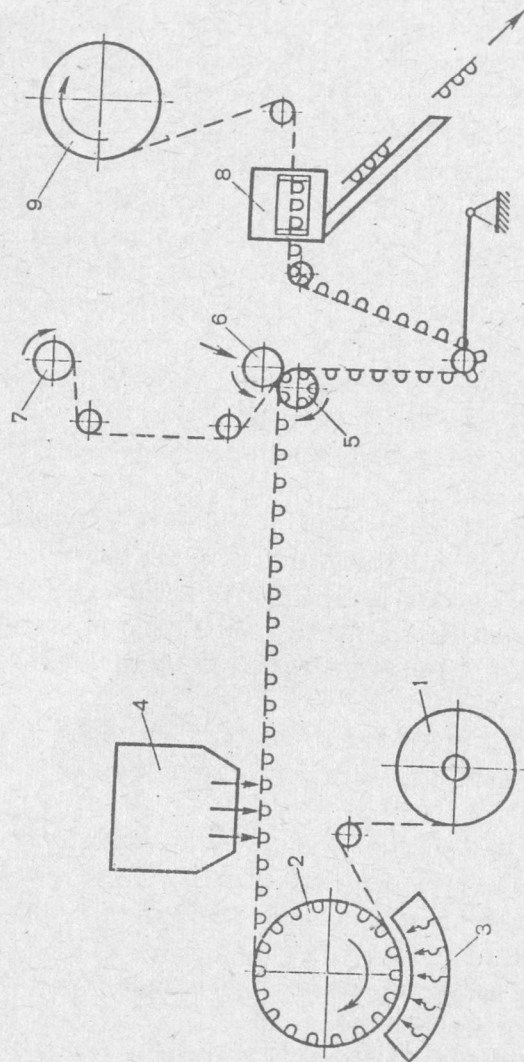


Fig. 153. Principiul de lucru al automatului de ambalare continuă a comprimatelor în pelicule de polimer și cositor. Lămurire în text

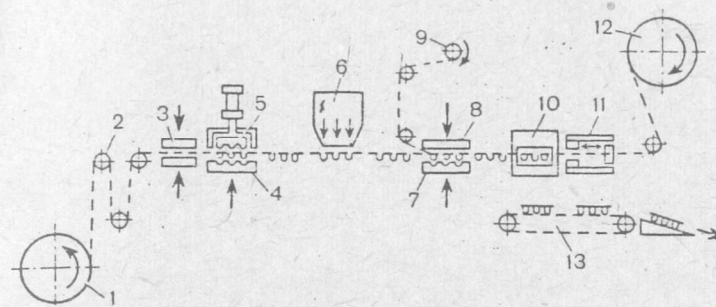


Fig. 154. Principiul de lucru al automatului de formare ciclică a conturului de fag. Lămurire în text

din staniol, care se deapănă de pe rulou (7) și cu ajutorul a două tobe de sudare termică – rece (5) și fierbinte (6) – se încheie cu ea. Fișia obținută se taie cu un dispozitiv (8) prin presare. Ambalajele finite curg pe jgheab din automat, iar fișia cu creștături rămasă se deapănă pe ruloul (9) care se înlătură din automat.

La formarea cuiburilor (fagurilor) prin metoda în ciclu (fig. 154) pelicula (1) se mișcă periodic din contul dispozitivului de acționare (2) și nimerește în sectorul de încălzire (3). Pelicula încălzită trece mai departe într-un dispozitiv, alcătuit dintr-o presă cu matrițe (4) și camera cu poansoane (5). Procesul de formare are loc astfel: camera se închide cu matrițele și pelicula se fixează la perimetru. Dacă forma cuiburilor este adâncă, mai întâi se obțin cuiburile cu poansoane mecanice, apoi în cameră se suflă aer comprimat, care fixează pelicula pe pereții matriței. Matrițele se răcesc cu apă. Venind în contact cu ele, pelicula se răcește și reia forma matrițelor. În ciclul următor cuiburile se încarcă cu comprimate din buncăr (6). Pelicula se acoperă cu staniol sau hîrtie de pe rulou (9) și se sudează termic între placa superioară fierbinte (8) și cea inferioară rece (7). Placa inferioară susține pelicula doar în locurile de sudare. Din banda obținută se taie ambalajele la presă (10). Banda se trage prin dispozitiv (11), resturile, ca și în cazul automatului precedent, se înfășoară pe rulou (12). Ambalajele tăiate trec pe transportor (13) și sînt evacuate din automat.

Ambalajele fără contur reprezintă o bandă dublă sudată termic sub formă de grătare, în locurile nesudate ale căreia se află comprimatele. În calitate de material servește celofanul, acoperit cu lacuri, care se sudează sub acțiunea temperaturii, și pelicula laminată. Pentru ambalarea comprimatelor în pelicule de celofan se folosesc automate de tipul A1-AU3-T și A1-AU4-T. Ran-

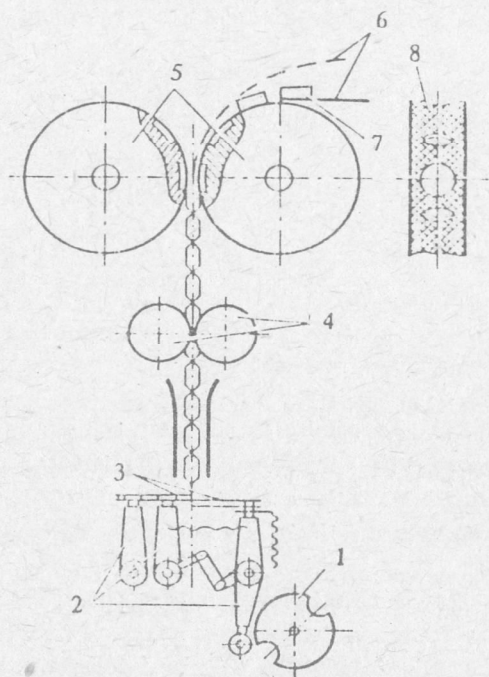


Fig. 155. Principiul de lucru al automatului de ambalare a comprimatelor în ambalaj fără contur de fag (model A1-AU2-T): 1 - camă; 2 - sistemul de pîrghii pentru acționarea foarfecelor; 3 - foarfece; 4 - cursor; 5 - tobe de sudare; 6 - foi de celofan; 7 - comprimat; 8 - suprafața striată a tobelor de sudare

damentul automatelor constituie 615-1000 comprimate pe minut. Dimensiunile comprimatele: diametrul nu mai mare de 12 mm, înălțimea 4 mm. Al doilea model de automate se deosebește de primul prin faptul că conține un dispozitiv pentru numărarea ambalajelor. Automatul de tipul A1-AU2-T (fig. 155) funcționează în modul următor. Comprimatele din buncărul supus vibrațiilor se transmit la un dispozitiv cu distanță, care aranjează comprimatele în două rînduri la un anumit interval pe banda de celofan inferioară. Deasupra benzii de celofan se așază banda a doua. Trecînd printre tobele de sudare, benzile de celofan se sudează, apoi se taie în ambalaje cu un anumit număr de comprimate. Atît ambalarea în contur de fag, cît și ambalajele fără contur nu asigură o etanșeitate completă.

Conservarea comprimatele. Comprimatele se conservează în ambalajul corespunzător, în loc uscat, și dacă este nevoie în loc rece, ferit de lumină.

Capitolul 19

CAPSULE GELATINOASE (Capsulae gelatinosae)

Capsulele gelatinoase prezintă învelișuri de gelatină care servesc pentru administrarea prin înghițire a medicamentelor. Ele constituie una din formele cele mai răspîndite pentru administrarea medicamentelor pe cale orală. În mediul gastrointestinal capsulele se dizolvă și pun în libertate conținutul. Invelișul de gelatină poate conține plastifianți inerți, agenți tensioactivi, conservanți, coloranți și pigmenți. Actualmente deosebim de asemenea și capsule rectale, vaginale etc.

Spre deosebire de drajeuri și comprimate, în capsule substanța activă și eventual aditivii sînt neaglomerați, ceea ce permite punerea în libertate a conținutului imediat după dizolvarea sau înmuierea învelișului.

Scopul inițial al utilizării capsulelor a fost mascarea gustului neplăcut și ușurarea administrării. Astăzi prevalează opinia că biodisponibilitatea medicamentelor sub formă de capsule este superioară celorlalte preparate solide de uz oral. Capsulele prezintă avantajul unei dozări exacte a substanțelor corespunzătoare și o posibilitate agreabilă de administrare.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereților. Se disting două grupe: capsule gelatinoase elastice sau moi și capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

Forma capsulelor gelatinoase este prezentată în fig. 156. Capsulele gelatinoase moi au o formă sferică, ovalară, alungită sau cilindrică și au dimensiuni diferite, capacitate de pînă la 1,5 ml, cu sau fără îmbinări. În ele pot fi încapsulate substanțe medicamentoase lichide sau sub formă de pastă. Capsulele cu capacitatea 0,1-0,2 ml cu soluții uleioase sînt numite uneori perle (*perla gelatinosae*), iar cele cu gît alungit - tubatine (*tubatinae*), din care este ușor expulzat conținutul tăind capătul (sînt destinate pentru copii).

În funcție de modul de preparare, capsulele gelatinoase pot fi clasificate în: capsule obținute prin scufundare (imersie); capsule ștanțate; capsule obținute prin picurare.