

PREGLLED

TEHNIČKE LITERATURE I DOKUMENTACIJE

Uređuje: Domagoj Vrsaljko

ANORGANSKA KEMIJSKA INDUSTRIJA

B. Hinsch:

Kontrolne tehnike staklenih injekcija

(Inspektionstechnologien für Glasspritzen)

Zahtjevi za kvalitetu farmaceutskih staklenih injekcija visoki su i neprestano se povećavaju, a nalaze se u području ppm-a ili su čak niži. Postavljeni standardi iz prakse danas su ispod granica koje postavlja *Acceptable Quality Limits* (AQL). Kako bi se postavljeni zahtjevi za kvalitetu mogli ispuniti i dugoročno osigurati te održati na zadanoj razini, moraju biti ispunjeni određeni preduvjeti. Prvi preduvjet odnosi se na točnu definiciju pogrešaka koje se pojavljuju i njihov točan uzrok nastajanja. Na temelju ovog preduvjeta optimiraju se primijenjeni proizvodni procesi, kako bi se što više smanjio broj nastalih pogrešaka u proizvodnji. Za identifikaciju i izdvajanje injekcija s pogreškama u praksi se primjenjuje kombinacija vizualnih i automatiziranih kontrolnih tehnologija baziranih na kamerama. Obje tehnologije daju pouzdane rezultate ako su svi relevantni ulazni faktori poznati i obuhvaćeni u modelu međusobnih interakcija. U napisu su dane definicije i klasifikacija pogrešaka. Proces proizvodnje staklenih injekcija može se podijeliti u tri osnovne faze. Prva faza je formulacija koja podrazumijeva rezanje staklenih cijevi, oblikovanje (konus, rub i dr.) i tlačenje. U drugoj fazi montira se igla, a u trećoj se provode pranje, silikoniranje, sterilizacija i pakiranje. U svakoj fazi proizvodnje može doći do pogreške, a uzroci njihova nastajanja kao i mogućnosti njihova sprječavanja opisani su u radu. Date su i smjernice vezane uz ocjenu vizualne inspekcije kao i ocjenu kontrole s kamerom.

(P.48/2014 – Orig. 5 str., prij. cca 10 str.)

ORGANSKA KEMIJSKA INDUSTRIJA

E. O. Akala i O. Okunola:

Nove nanočestice pripremljene disperzijskom polimerizacijom za dopremanje bioaktivnih tvari (II. dio)

(Novel stealth nanoparticles prepared by dispersion polymerization for the delivery of bioactive agents. Part II)

U radu su opisane disperzijske polimerizacije bez emulgatora kojima se dobivaju nanočestice poli(etilen-glikol-co-metil-metakrilata) (PEG-PMMA): (a) toplinska metoda pri kojoj se upotrebljava inicijator AIBN; (b) metoda s organskim inicijatorskim sustavom sastavljenim od benzoil-peroksida i *N*-fenildietanolamina na sobnoj temperaturi. Hidrolizabilne nanočestice umreženog PEG-MMA različitih veličina mogu se pripremiti umrežavajućom kopolimerizacijom primjenjujući različite omjere poli(etilen-glikola), monoetil-eter-monometakrilata, MMA i *N,O*-dimetakrioloil-hidroksilamina (umreživač). Analiza varijancije statističkog dizajna eksperimenta podataka

iz eksperimenta s toplinskom metodom polimerizacije pokazuje ovisnost svojstava nanočestica o koncentraciji umreživala i monomera te interakcije tih dvaju faktora. FTIR-spektre, učinkovitost punjenja i dostupnost aktivne tvari *in vitro* pokazuju da su nanočestice sposobne oviti paklitaksel i 2-klor-3-diacetilamin-1,4-naftokinon. Istraživane razgradljive umrežene polimerne čestice sposobne su održati otpuštanje dvaju antitumorskih lijekova različitih fizikalno-kemijskih svojstava tijekom dugog razdoblja. Nanočestice su pogodne za razvoj sredstava za kontrolirano dopremanje bioaktivnih tvari.

(P.49/2014 – Orig. 7 str., prij. cca 13 str.)

F. Guth i D. Kriha:

Pomoćne tvari i njihove posebnosti

(Hilfsstoffe und ihre Besonderheiten)

Farmaceutske pomoćne tvari daju znatan doprinos djelotvornosti farmaceutskog proizvoda iako one same nemaju farmakološko djelovanje. Pod pojmom "pomoćna tvar" podrazumijeva se velik broj supstancija, koje se razlikuju kemizmom, porijeklom, fizikalno-kemijskim karakteristikama kao i ulogom. Često se radi o polimerima ili smjesama ugljikovodika, čija karakterizacija zahtijeva velike napore tijekom razvoja novog lijeka. Karakteristike pomoćnih tvari koje su navedene u farmakopeji često su nedostatne za opis funkcionalnih karakteristika pomoćne tvari u ljekovitoj formulaciji odnosno lijeku. Prema zakonskoj regulativi razlikujemo etablirane pomoćne tvari koje se upotrebljavaju u dozvoljenim lijekovima i nove pomoćne tvari za koje na postoje standardi kvalitete. U radu je opisan postupak karakterizacije pomoćnih tvari s naglaskom na nove pomoćne tvari kod kojih veliku ulogu ima klasifikacija nečistoća prilikom njihove specifikacije. Opisana je klasifikacija novih pomoćnih tvari na modificirane, koprocirane i nove pomoćne tvari. U radu su dane upute za provedbu specifikacije novih pomoćnih tvari, za definiranje njihove funkcionalnosti kao i karakterističnih značajki kao npr. veličina čestica, sadržaj vlage ili reaktivnih nečistoća. Područje primjene kao i odabir

God. LXIII • Broj 11-12 • Zagreb, 2014.

Ispod s v a k o g referata naznačen je broj originalnih stranica.
C i j e n a

fotokopija 18 × 24 cm, 3 kune po snimku
cijena prijevoda, 75 kuna po kartici

U narudžbi molimo da se – uz naslov članka – **navede i P-broj**.
Izrađujemo prijevode i fotokopije referirane literature i drugih stručnih članaka.

Navedene cijene važe za narudžbe prispjele dva mjeseca nakon objavljivanja.

Uredništvo

novih pomoćnih tvari ovisi o zahtjevima na konačni proizvod i o zakonskoj regulativi koja se razlikuje ovisno o vrsti proizvoda (kozmetički, prehrambeni ili farmaceutski). U radu su dane i smjernice vezane uz zahtjeve na sadržaj i klasifikaciju nečistoća kao i njihove granične vrijednosti i posljedice.

(P.50/2014 – Orig. 8 str., prij. cca 16 str.)

M. Dyballa i sur.:

Djelovanje obrade fosfatom na Brønstedovu kiselost i aktivnost zeolita ZSM-5 u pretvorbi metanola u olefin

(Effect of phosphate modification on the Brønsted acidity and methanol-to-olefin conversion activity of zeolite ZSM-5)

Obrada kiselih zeolita kao što su H-ZSM-5 i H-MCM-22 impregnacijom ortofosforom kiselinom ili amonijevim fosfatom često je primjenjivan pristup kada se žele poboljšati njihova svojstva u reakcijama kataliziranim kiselinom. Ove obrade utječu i na difuziju reaktanata unutar pora zeolita čime se utječe i na selektivnost produkata. Fosfatna modifikacija zeolita postala je važna tema istraživanja u području heterogene katalize zbog poboljšane selektivnosti ovih mikroporoznih katalizatora prema lakim alkanima u kiselinom kataliziranim pretvorbama metanola u olefin (*methanol-to-olefin*, MTO). Od otkrića u 1970-ima MTO-konverzija na mikroporoznim čvrstim kiselinama dobiva na važnosti kao alternativni put pri zamjeni rafinerijskih postupaka. Kako bi se dobili visokoselektivni MTO-katalizatori, u međuvremenu su istraženi različiti zeoliti i postupci obrade ovih molekularnih sita. Uglavnom je općeprihvaćeno da MTO-činak zeolita ovisi o njihovoj strukturi, arhitekturi pora i Brønstedovoj kiselosti. U radu su istraženi zeoliti ZSM-5 obrađeni fosfatima. Istraženi su uobičajenim tehnikama karakterizacije, ali i nuklearnom magnetskom rezonancijom čvrstog stanja te pretvorbom MTO. Što se tiče fizikalno-kemijskih svojstava ZSM-5 zeolita, najvažniji učinci fosfatne obrade su pozicija polifosfata u sustav pora te smanjenje gustoće kiselih mjesta, ali ne i jakosti kiselog mjesta. Znatno porast selektivnosti na C₂-C₄ alkene i smanjenje nastanka C₅+ tijekom reakcije MTO za 5 %-tno prekrivanje fosfatima objašnjava se dodatnim fosfatnim grupama u blizini križanja sustava pora ZSM-5 koje sprječavaju nastajanje velikih međuprodukata i produkata.

(P.51/2014 – Orig. 7 str., prij. cca 16 str.)

PROCESNO INŽENJERSTVO

G. Kutz i D. Kamke:

Temelji sterilizacijske filtracije u farmaceutskoj industriji

(Grundlagen der Sterilfiltration in der pharmazeutischen Industrie)

Sterilizacijska filtracija tekućina i plinova pomoću membranske filtracije sigurna je metoda uklanjanja mikroorganizama. Kvalifikacija sterilizacijskih filtara kao i naknadna validacija procesa nužne su aktivnosti u farmaceutskoj industriji. Isto vrijedi i za kontinuirano praćenje važnih procesnih parametara i provedbu integriranih kontrolnih testova prije i poslije sterilizacijske filtracije. Sterilizacijska filtracija, kao i filtracija općenito, jest fizikalno-mehanički postupak faznog odjeljivanja tvari. Kod membranske filtracije tekućina struji kroz porozni membranski sustav pod utjecajem uspostavljenog vanjskog gradijenta tlakova. Pod pojmom membrane podrazumijevaju se porozni sustavi iz organskih ili anorganskih materijala čija veličina pora ne prelazi 1 μm, koji imaju homogeni spektar pora i čija debljina aktivne površine razdvajanja nije deblja od 0,5 mm. Kod mikrofiltracijskih membrana debljina aktivne površine razdvajanja iznosi oko 0,05 – 1 μm, dok se kod ultrafiltracijskih membrana

ona nalazi između 5 i 100 nm. Mikrofiltracijske membrane su u stanju, uz čvrste čestice i kapljice, zadržati bakterije, kvasce i ostale mikroorganizme, dok se pomoću ultrafiltracijskih membrana uklanjaju i virusi i koloidne tvari. Membranska filtracija danas predstavlja uobičajenu tehniku sterilizacijske filtracije. Sterilizacijska filtracija primjenjuje se kada se primjenom drugih sterilizacijskih metoda ugrožava kvaliteta krajnjeg produkta, npr. kod osjetljivosti ljekovite tvari na visoku temperaturu. Primjenjuje se za daljnje smanjenje izlaznog broja klica, tzv. biološkog opterećenja u konačnom produktu, kao i za uklanjanje klica iz plinova. Učinkovitost odvajanja sterilizacijskih filtara prati se pomoću redukcijskog titra mikroorganizama, pri čemu se određuje redukcijski titar (T_R) koji predstavlja omjer broja mikroorganizama prije (ulazni) i nakon (izlazni) filtracije. U radu su opisane filtracijske tehnike, različite vrste filtara kao i njihov odabir, provedba filtracije, validacija metode i metode provjere učinkovitosti filtriranja kao što su *Bubble-Point-Test* i *Forward-Flow-Test*.

(P.52/2014 – Orig. 9 str., prij. cca 15 str.)

S. Chatterjee i sur.:

Povećanje reaktivnosti molekularskom kontrolom prometa u zeolitima

(Strong reactivity enhancement through molecular traffic control in zeolites)

Zeoliti su mikroporozne kristalne čvrste tvari s vrlo raznolikom industrijskom primjenom. U kemijskoj i petrokemijskoj industriji zeoliti se često upotrebljavaju kao katalizatori u procesima poput izomerizacije ili kreiranja ugljikovodika. Pore zeolita u kojima se događa kataliza molekularnih su dimenzija i često se molekule koje uđu u pore ne mogu mimoći. Molekulski transport unutar takvih pora se zbog toga odvija tako da se molekule kreću jedna za drugom u jednoj koloni. Kada se dogodi kemijska reakcija, molekule reaktanata i produkata se međusobno blokiraju te na taj način usporavaju izlazak produkata iz zrna katalizatora. Da bi se uklonila ova štetna nuspojava difuzije molekula u jednoj koloni, *Kärger i sur.* predložili su koncept poboljšanja reakcije molekularskom kontrolom prometa (*molecular traffic control*, MTC). Osnovna ideja MTC-a je da unutar zrna katalizatora molekule reaktanata i produkata difundiraju različitim kanalima te na taj način izbjegavaju međusobno potiskivanje difuzije. Postojanje MTC-a dugo se smatralo kontroverznim. U prošlosti se ispitivanje poboljšanja katalitičke reaktivnosti molekularskom kontrolom prometa dinamičkom simulacijom katalize Monte Carlo izvodilo na jednostavnim, idealiziranim mrežama zeolitskih mikrokanala. U ovome se radu daje pregled tih rezultata, s naglaskom na novije radove, uvjeti poboljšanja reaktivnosti MTC-om ispitani su za realnu topologiju kanala na osnovi strukture pora zeolita TNU-9. Za široki raspon reakcijskih brzina može se uočiti vrlo jak utjecaj MTC-a, a osim toga, primijećeno je da utjecaj raste s veličinom zrna.

(P.53/2014 – Orig. 9 str., prij. cca 20 str.)

POLIMERI

M. Banovec i sur.:

Mehanika i adhezijska svojstva filmova HPMC – utjecaj sastava prevlake (I. dio)

(Mechanical and adhesive properties of HPMC films – Influence of different coating compositions (Part I))

U farmaceutskoj industriji prevlake u obliku filma upotrebljavaju se u funkcionalne i nefunkcionalne svrhe. Primarna

funkcionalna svrha prevlaka je kontrolirati kinetiku, mjesto i mehanizam otpuštanja lijekova. Nefunkcionalne prevlake upotrebljavaju se za zaštitu osnovnog materijala od utjecaja vanjskih faktora, da bi se poboljšala mehanička svojstva, da bi se olakšalo razlikovanje različitih jačina proizvoda s istom aktivnom tvari, da bi se uklonili neugodni okusi i mirisi te da bi se omogućile veće brzine pakiranja smanjenjem trenja. Jednoliko kvašenje jezgre tablete otopinom za prevlačenje i dobra adhezija prevlake na površini tablete nužni su za pouzdan proces prevlačenja tablete. Osnovna komponenta prevlake je polimer koji se na jezgru nanosi u obliku otopine ili emulzije u kojoj su ostale pomoćne tvari otopljene, emulgirane ili suspendirane. Uz polimer, prevlaka u obliku filma uglavnom sadrži čvrste aditive kao što su plastifikatori, inhibitori lijepljenja i pigmenti kojima se poboljšavaju svojstva. Nakon isparavanja otapala polimer i ostale pomoćne tvari zaostaju na jezgri kao koherentni, neprekinuti film. Glavni cilj ovoga istraživanja bio je ispitati utjecaj različitih aditiva na fizikalna svojstva disperzija polimernih prevlaka (površinska napetost, kvasivost i viskoznost) kao i adheziju završne prevlake na jezgru tablete sastavljene od mikrokristalne celuloze (MCC), laktoze (Tabletose 80), natrijeve kroskarmeloze (Ac-Di-Sol) i magnezijeva stearata.

(P.54/2014 – Orig. 7 str., prij. cca 13 str.)

M. Banovec i sur.:

Mehanika i adhezijska svojstva filmova HPMC – utjecaj sastava prevlake (II. dio)

(Mechanical and adhesive properties of HPMC films – Influence of different coating compositions (Part II))

U radu su pripremljene i istražene različite disperzije prevlaka na osnovi istog udjela hidroksipropil-metilceluloze (HPMC) s različitim udjelima odabranih dodatnih pomoćnih tvari. Obložene su jezgre tableta te je sila adhezije određena upotrebom modificiranog uređaja za analizu teksture. Rezultati ispitivanja pokazali su da se sila adhezije ne mijenja značajno mijenjanjem svojstava disperzije prevlake, već prirodom dodanih pomoćnih tvari koje su utjecale na vrstu i broj veza stvorenih između polimera u prevlaci i jezgre tablete, što je dovelo do unutarnjih naprezanja u prevlaci. Vjeruje se da tlak i titanijev dioksid povećavaju broj međupovršinskih veza, što povećava silu adhezije. Najveća adhezija je postignuta kada su u pripravak dodane površinski aktivne tvari. Kao što je bilo i pretpostavljeno na početku istraživanja, površinski aktivne tvari osigurale su smanjenje unutarnjih naprezanja i time omogućile jače interakcije između prevlake i tablete.

(P.55/2014 – Orig. 6 str., prij. cca 13 str.)