

U približno istom vremenskom razdoblju stavljeno je u pokusni pogon vozilo Transrapid 04 (sl. 35 i sl. 2) s elektromagnetskim uređajima koji su imali integriranu funkciju nošenja i vođenja vozila. Lebdeće pružno vozilo Transrapid 04 sa zagon-skim asinhronim linearnim elektromotorom kratkog statora postiglo je potkraj 1977. godine na specijalnoj pruzi (sl. 3 b) brzinu



Sl. 35. Lebdeće pružno vozilo Transrapid 04 tvrtke Krauss-Maffei. Dimenzije: duljina 15,0 m, širina 3,4 m, visina 2,8 m. Masa 18,5 t. Lebdenje pomoću elektromagnetskog statičkog uređaja. Zagon asinhronim linearnim elektromotorom maksimalne vučne sile 35 kN. Brzina 253 km/h



Sl. 36. Lebdeće pružno vozilo Transrapid 05 tvrtke Krauss-Maffei. Dimenzije: duljina 26,3 m, širina 3,1 m, visina 3,5 m. Masa 36 t. Kapacitet 72 putnika. Zagon sinhronim linearnim elektromotorom maksimalne vučne sile 25,2 kN. Brzina 90 km/h

od 253 km/h. U okviru Internacionalnog simpozija i izložbe o prometu i prometnim vozilima 1979. godine u Hamburgu, SR Njemačka, izvršena je prva praktična demonstracija lebdećeg pružnog vozila Transrapid 05 s elektromagnetskim statičkim uređajima za lebdenje i zagonom s linearnim elektromotorom (sl. 36).

LIT.: A. L. Jaumotte, A. Kiedrzyński, Statique des véhicules à coussin d'air. Institut de Mécanique appliqué et Institut d'Aéronautique de l'Université de Bruxelles, N.T.1, 1965. — W. A. Ribich, H. H. Richardson, Dynamic analysis of heave motion for a transport vehicle fluid suspension. Massachusetts Institute of Technology, January 1967, U. S. Department of Commerce, Contract No. C-85-65 (PB 173 685). — G. H. Elsley, A. J. Devereux, Hovercraft design and construction. David & Charles Newton, Abbot 1968. — L. Giraud, A preliminary design study for a tracked air cushion research vehicle, Modification 3. U. S. Department of Transportation, PB 183 319, 1969. — R. L. Trillo, Marine hovercraft technology. Leonard Hill, London 1971. — N. Dujmović, Untersuchungen über die statische und dynamische Stabilität des Gaskissens. M.A.N. Forschungsbericht NT-13/73, München 1973. — C. Albrecht, Elektrodynamische Trag-Führungssysteme. ETZ 96(1975). — P. Appun, H. J. Thum, Ein elektromagnetisches Trag- und Führungssystem für schienengebundene Hochgeschwindigkeitsfahrzeuge. Elektrische Bahnen, 46(1975). — R. McLeavy, Jane's surface skimmers 1975-76. Jane's Yearbooks Edition, London 1976.

N. Dujmović

LIJEKOVI, sredstva za koja je znanstvenim postupkom utvrđeno da se u određenim količinama i na određen način mogu upotrebljavati radi otkrivanja, suzbijanja i liječenja bolesti, odnosno radi drugih medicinski opravdanih ciljeva.

Upotreba ljekovitih tvari i njihovo oblikovanje u gotove lijekove u neku su ruku nerazdvojivi od historije čovječanstva, jer ispunjavaju jednu od najosnovnijih potreba, zaštitu zdravlja. Autentični podaci o liječenju, odnosno izradbi lijekova oko — 3500 godine našli su se u Kini, Indiji, Perziji, Babilonu, Egiptu, Grčkoj i Rimu. Tako su, npr., Babilonci i Egipćani proizvodili male glinene tablete. Iz staroegipatskih tekstova o medicini (Papyrus-Ebers) može se zaključiti da su Egipćani poznavali i proizvodili, doduše na vrlo primitivni način, i mnoge druge pripravke: inhalacije, vode za grgljanje i pilule. Pri tome su kao izvorne ljekovite tvari upotrebljavali bilje, životinjske dijelove i mineralna sredstva. Takav način proizvodnje i iz sličnih sirovina zadržao se praktički sve do početka naše ere. Središta za proizvodnju lijekova bile su ljekarne, a kasnije i laboratoriji u samostanima, jer su oni bili središta intelektualnog života. Znatniji napredak proizvodnje lijekova ostvaren je od XVI do XIX stoljeća, kad se iz ljekovitih biljaka uspjelo izolirati djelatne tvari (npr. alkaloidi). Tako su dobivene mnoge važne ljekovite tvari (kofein, morfin, kinin, atropin i dr.). Istodobno su se počeli upotrebljavati i proizvoditi različiti farmaceutski preparati na bazi sintetski dobivenih kemijskih supstancija. Naglim napretkom kemije i gotovo svakodnevnim otkrićima novih supstancija, laboratoriji pri ljekarnama postali su tijesni za ozbiljniju proizvodnju, tim više što su ta otkrića bila popraćena usavršavanjem i uvođenjem novih i specijaliziranih uređaja i strojeva za proizvodnju lijekova. Tako je postepeno izradba lijekova u ljekarnama prešla u industrijsku proizvodnju, u za tu svrhu predviđenim pogonima. Posljednjih nekoliko desetljeća ostvarena su naročito važna otkrića na polju znanosti vezane uz proizvodnju lijekova, pa je, zahvaljujući posebnom interesu tržišta za te proizvode, omogućen i izvanredno snažan razvoj farmaceutске industrije.

Danas se proizvodnja lijekova nalazi na trećem mjestu u ukupnoj svjetskoj proizvodnji kemijske industrije, tj. iza derivata nafte te boja i lakova. S obzirom na veliku važnost tih proizvoda, jer im je osnovno zaštititi zdravlje, posvećuje im se posebna pažnja (s obzirom na sastav, tehnologiju izradbe, kvalitetu, dozu), pa su u skladu s time doneseni i posebni zakonski propisi. Jugoslavija se svrstala u red vrlo naprednih zemalja s relativno dugom tradicijom u donošenju zakonskih propisa o lijekovima, prema kojima se oni tretiraju kao proizvodi općedruštvenog značenja. Danas se općenito prihvaćeni osnovni principi zakonske regulative na području lijekova sastoje u prvom redu u zahtjevu da lijekovi budu što djelotvorniji i neškodljiviji, te da su propisane kvalitete.

PODJELA LIJEKOVA

Jugoslavensko zakonodavstvo svrstava lijekove u nekoliko grupa. Prema načinu proizvodnje razlikuju se gotovi lijekovi, te magistralni i galenski pripravci. Gotovim lijekovima smatraju se proizvodi prirodnoga, biološkoga ili sintetskog podrijetla, koji se proizvode industrijski ili laboratorijski, a upotrebljavaju se u obliku i pakovanju u kojem ih proizvođač stavlja u promet. Magistralni i galenski pripravci jesu proizvodi koji se izrađuju u ljekarnama. Za njihovu pripremu služe ljekovite supstancije prirodnoga (biljnoga, životinjskoga) ili kemijsko-sintetskog podrijetla. Prema djelovanju, odnosno namjeni, jugoslavenska klasifikacija lijekova svrstava lijekove u 19 osnovnih skupina: 1) lijekovi koji djeluju na imunološke mehanizme (serumi, vaccine, dijagnostici, proizvodi ljudske krvi koji djeluju na imunološke mehanizme, imunosupresivi); 2) lijekovi koji djeluju na uzročnike infektivnih i parazitarne bolesti (antibiotici, npr. penicilini, polusintetski penicilini, cefalosporini, tetraciklini, kloramfenikoli i dr., antituberkulotici, sulfonamidi, antiprotozoici, anthelmintici, antivirusna sredstva); 3) lijekovi za liječenje neoplazmi (citostatici, alkilancije, citostatski antibiotici, antimetaboliti); 4) lijekovi koji djeluju na endokrine bolesti (hormoni tireoideje i paratireoideje; inzulini, oralni antidijabetici, hormoni hipofize, mineralokortikoidi, glukokortikoidi, spolni hormoni); 5) lijekovi koji djeluju na metabolizam i prehranu (vitamini, minerali, enzimi, roboransi, tonici, anabolni hormoni, nutrijencije, antihistaminici); 6) lijekovi koji djeluju na bolesti krvi i krvotvornih organa (lijekovi protiv anemije, antikoagulansi, fibrinoliti, hemostiptici, otopine aminokiselina); 7) lijekovi koji se primjenjuju protiv duševnih poremećaja, psihofarmaci (neuroplegici, trankvilizatori, antidepresivi, psihostimulansi, lijekovi protiv alkoholizma, lijekovi protiv neurocirkulatornih distonija); 8) lijekovi koji djeluju na živčani sustav (anesteti, hipnotici, sedativi, antikonvulzivi,

antiepileptici, antiparkinsonici, analgetici i antipiretici, simpatolitici, parasimpatomimetici); 9) lijekovi koji djeluju na bolesti oka i uha (antimikrobnici i glukokortikoidi, vazokonstringensi, vazodilatatori, miotici, midrijatici, anestetici); 10) lijekovi koji djeluju na bolesti cirkulatornog sustava (kardiotonici, kardio-moderatori, antihipertenzivi, lijekovi protiv angine pektoris, hipolipemici, simpatomimetici, analeptici, antihemoroidna i anti-varikozna sredstva); 11) lijekovi koji djeluju na bolesti dišnih organa (rinologici, sekretolitici i sekretomotorici, bronhospazmolitici, antitusici); 12) lijekovi koji djeluju na bolesti probavnih organa (amara, stomahici, digestivi, eupeptici, probavni enzimi, antiacidi, spazmolitici, antiemetici, laksativi, karminativi, sredstva za zaštitu jetre); 13) lijekovi koji djeluju na bolesti urogenitalnog sustava (diuretici, uroantiseptici, sredstva za liječenje bolesti prostate, sredstva za kontracepciju, sredstva protiv fluora); 14) lijekovi koji se primjenjuju pri porođaju i komplikacijama trudnoće, porođaja i puerperija (uterotonici, uterostiptici, antidismenoroici); 15) lijekovi koji djeluju na bolesti kože i potkožnog tkiva (antibiotici, kemoterapeutici, antimikotici, antiparazitici, dezinficijensi, glukokortikoidi, antihistaminici, specijalni dermatici); 16) lijekovi koji djeluju na bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (nesteroidni antireumatici, antiurici); 17) sredstva za nadomještanje krvi i različita otapala (dekstrani, polividon, glukoza, fruktoza, natrij-klorid, Ringerova otopina, redestilirana voda); 18) antidoti i antagonisti (antagonisti heparina, morfina, prilikom trovanja teškim metalima); 19) dijagnostici i kontrastna sredstva (laboratorijski dijagnostici koji se ne unose i dijagnostici koji se unose u organizam, rendgenski kontrasti za probavni trakt, za kolecistografiju, za urografiju, za bronhografiju).

Prema načinu davanja lijekovi mogu biti oralni, parenteralni i lokalni. *Oralni lijekovi*, tj. oni koji se uvode u organizam kroz usta, nalaze se u obliku tableta, kapsula, dražeja, šumećih tableta, lingvaleta, zrnaca, prašaka, sirupa, kapi, oralnih ampula ili čajeva. *Parenteralni lijekovi*, tj. oni koji se uštrcavaju injekcijom u venu, u mišić, pod kožu ili u kožu, proizvode se kao sterilni prašci, liofilizati, otopine ili suspenzije punjene u ampule ili bočice, te kao infuzijske otopine. *Lokalni lijekovi* upotrebljavaju se direktno na oboljelom dijelu tijela, tj. mazanjem na kožu, inhalacijom, ukapavanjem u oči, nos ili uho, grgljanjem, ponekad gutanjem, je ošosenjem u rodnicu i u crijevo. U prometu se nalaze uglavnom u obliku krema, masti, pasta, gelova, posipa, losiona, suspenzija, otopina, pjena, aerosola, čepića (supozitorija), tableta, vaginaleta i globula.

Osim navedenog, pojam lijeka u pravnom smislu obuhvaća još i krv, krvnu plazmu i srodne proizvode, zavojni materijal i sredstva za šivanje rana, te neke druge proizvode.

D. Batinić

DOBIVANJE LIJEKOVITIH TVARI

Proizvodnji lijekovite tvari prilazi se nakon svestranog i dugotrajnog istraživanja. Svaka tvar, dobivena kemijskom sintezom ili izolacijom iz prirodnih sirovina, za koju se pretpostavlja da ima lijekovito djelovanje, mora se potanko ispitati da bi se utvrdila njena poželjna, ali i nepoželjna svojstva. Nakon određivanja fizikalno-kemijskih svojstava i strukture, u preliminarnim pretkliničkim ispitivanjima (tzv. farmakološko rešetanje) utvrđuju se njena osnovna toksikološka i farmakodinamička svojstva nizom jednostavnih pokusa na izoliranim organima, tkivima ili stanicama, a moguće kemoterapijsko djelovanje na mikroorganizmima (ispitivanje *in vitro*) ili na životinjama (ispitivanje *in vivo*). Tim se ispitivanjima određuju parametri primarnog djelovanja, sekundarnog djelovanja, toksičnosti i ostalog, te se na temelju toga prosuđuje o podobnosti tvari i potrebi i opravdanosti daljih ispitivanja. Tvar se zatim ispituje na što više eksperimentalnih modela. Iscrpno se istražuje djelovanje na pojedine sustave u organizmu, toksičnost, kancerogenost i teratogenost uzorka, njegova resorpcija, distribucija, pretvorba i eliminacija. U svim tim ispitivanjima tvar se uspoređuje s već priznatim lijekovima sličnog djelovanja. Zadovolje li rezultati uobičajene kriterije, ispituje se tvar oblikuje u lijekoviti pripravak, te se ispituje na ljudima. Zbog delikatnosti zadatka,

ta se klinička ispitivanja provode u samo za to ovlaštenim znanstvenomedicinskim ustanovama. Utvrđuje se djelotvornost lijeka, istražuje se optimalna terapijska doza, terapijski učinak i nuspojave, utvrđuje se sudbina lijeka u ljudskom organizmu itd. Pri očekivanim pozitivnim rezultatima ispitivanje se proširuje na više ustanova. Podaci svih ispitivanja upućuju se tada s drugom potrebnom dokumentacijom određenoj instituciji, u našoj zemlji Komisiji za lijekove, nadležnog saveznog organa uprave, koji izdaje odobrenje za proizvodnju i upotrebu lijekova.

Priprema za konačnu proizvodnju lijekovite tvari provodi se u nekoliko faza: laboratorijskim pokusima utvrđuju se sirovine, osnovni proces i najpovoljniji uvjeti za njegovu provedbu, a lijekovita se tvar pripravlja u količinama od nekoliko grama do nekoliko kilograma. Slijedi faza poluindustrijske pripreve, u kojoj se proizvodi nekoliko desetaka, a katkad i do nekoliko stotina kilograma tvari. U toj se fazi osim bilance materijala i energije traže najpogodnija tehnološka rješenja, utvrđuju najbolji uvjeti proizvodnje, odabiru strojevi i uređaji. Na temelju svih skupljenih pokazatelja i iskustava prilazi se proizvodnji u industrijskom mjerilu u prikladnim postojećim ili novoizgrađenim industrijskim postrojenjima.

Prema načinu dobivanja razlikuju se tri vrste lijekovite tvari. To mogu biti biološki preparati (serumi i cjepiva), pripravi iz prirodnih tvari (sirovi ili polupreradeni lijekoviti produkti biljnoga, životinjskoga ili mineralnog podrijetla) te proizvodi kemijske sinteze. Granice ove podjele nisu oštre, jer su i biološki preparati prirodni produkti, a mnogo tvari, dobivenih izolacijom iz biljnih ili životinjskih sirovina, moguće je pripremiti kemijskom sintezom ili se kemijskim promjenama na njima mogu pripremiti preparati drugačijeg djelovanja.

Dobivanje lijekovite tvari iz prirodnih sirovina

Izolacijom morfina iz opijuma 1803—1806. godine uspjelo je njemačkom ljekarniku F. W. Sertürneru dobiti prvu lijekovitu tvar iz prirodne sirovine. Od tog se vremena istražuju biljni i životinjski materijali radi lijekovite sastojaka. Nakon uspješne izolacije neke lijekovite tvari i utvrđivanja njene kemijske građe, nastoji se ta tvar pripremiti i kemijskom sintezom. Da li će se ona zatim dobivati izolacijom iz prirodnih sirovina ili kemijskom sintezom, ovisi najčešće o sirovinskoj bazi i rentabilnosti jednoga ili drugoga načina proizvodnje. I danas se atropin, kinin, kokain, morfin, papaverin (da se spomenu samo neke poznate lijekovite tvari) dobivaju izolacijom iz prirodnih sirovina. Nasuprot tome vitamin C, vitamin B₆ ili kloramfenikol, iako su prvotno izolirani iz prirodnih sirovina, dobivaju se danas isključivo kemijskom sintezom.

Iako su tehnološki postupci dobivanja lijekovite supstancije iz prirodnih izvora često specifični, općenito se služi uobičajenim jedničnim operacijama kemijske industrije (usitnjavanje, separacija, ekstrakcija, destilacija, filtracija, taloženje, liofilizacija itd.), te modernim laboratorijskim i analitičkim metodama razdvajanja kao što su protustrujna razdjelna ekstrakcija, kromatografija, elektroforeza, odjeljivanje na ionskim izmjenjivačima, koje se sve više upotrebljavaju i u industrijskom mjerilu, pogotovo kad se radi o skupim ili vrlo osjetljivim preparatima. Od mnogobrojnih fiziološki aktivnih prirodnih tvari opisan će se dobivanje samo nekih predstavnika iz skupine enzima, hormona i glikozida. O ostalima v. *Alkaloidi*, TE 1, str. 202; v. *Antibiotici*, TE 1, str. 302; v. *Vitamins*.

Dobivanje enzima. Enzimi (fermenti) su biokatalizatori; proizvod su živih biljnih ili životinjskih stanica, a ubrzavaju i usmjeravaju promjene tvari u organizmu. To su visokomolekularne bjelancevine kompleksne građe sa specifičnim djelovanjem na određeni supstrat. Unatoč širokoj rasprostranjenosti u prirodi i ogromnom značenju u životinjskim procesima, samo mali broj enzima upotrebljava se u terapiji. Razlozi tome su često nizak sadržaj enzima u sirovinama, njihova velika osjetljivost i s tim u vezi otežana izolacija. U medicini služe uglavnom u liječenju nekih upalnih procesa, za uklanjanje krvnih ugrušaka, hematoma i edema, a posebno treba istaknuti upotrebu želučano-crijevnih enzima za uklanjanje probavnih smetnji (amilaza razgrađuje ugljikohidrate, proteaza bjelancevine, a lipaza masti).

Kao primjer za dobivanje enzima opisano je dobivanje streptokinaze, bromelaina i pepsina (više o enzimima v. *Enzimi*, TE 5, str. 334).

Streptokinaza je proteolitički enzim, produkt metabolizma β -hemolitičkih streptokoka, a posjeduje sposobnost razgradnje krvnih ugrušaka. Dobiva se uzgojem tih bakterija u hranilištima, iz kojih se nakon ubijanja bakterija izdvaja adsorpcijom na krutom adsorbensu, magnezij-silikatu. Nakon filtracije enzim se ispire (eluiru) s adsorbensa otopinom sode, kojoj je dodano 15% acetona. Kiselost dobivene otopine podese se solnom kiselinom na pH 7,5 i otopina kromatografira na dietilaminoetilcelulozi. Višestrukim pročišćivanjem kromatografijom ili kolonskom elektroforezom dobivaju se konačno visokoaktivni enzimski preparati.

Bromelain je ime za proteolitičke enzime biljke ananasa. Djeluju protuupalno i protuedematozno na taj način što vjerojatno uklanjaju fibrinsku barijeru, koja se stvara u toku upale na stijenkama krvnih i limfnih žila. Ti se enzimi dobivaju iz zrelih plodova ananasa. Plodovi se očiste, razrežu i prešaju, a dobiveni žuti kisel sok neutralizira se amonijačnom vodom i zasićuje dodatkom amonij-sulfata. Istaloženi enzim mora se što brže centrifugiranjem odvojiti i ponovnim taloženjem iz 80%-tnog alkohola ili acetona pročititi, te osušiti u vakuumu. Iz 500 cm³ svježeg soka ananasa može se tako dobiti 3-4 grama praškastog enzima.

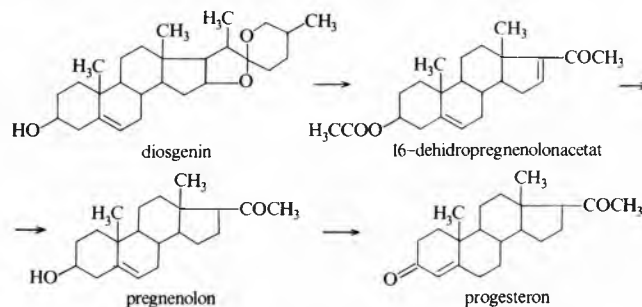
Pepsin je najvažniji želučani enzim, koji razgrađuje bjelancevine u manje proteinske dijelove. Dobiva se iz sluznice svinjskog želuca. Sluznica se odjeljuje od želuca i može se konzervirati debokim smrzavanjem. Nakon usitnjavanja dodaje se u 0,5%-tnu solnu kiselinu, a dobivena tkivna kaša digerira se više sati na temperaturi od 37 °C. Nakon odjeljivanja tkivne materije centrifugiranjem taloži se pepsin iz otopine dodatkom amonij-sulfata, natrij-klorida ili otapala kao što su metanol, izopropanol, etanol ili aceton. Drugi način dobivanja sastoji se u tome da se vodenokisel ekstrakt direktno prevodi u praškaste produkte liofilizacijom, a aktivniji se preparati dobivaju daljim pročišćivanjem adsorpcijom i dijalizom.

Dobivanje hormona. Hormoni, regulatori životnih procesa, nastaju u organizmu u žlijezdama s unutrašnjim lučenjem. Krvotokom dopijevaju u pojedine izvršne organe odnosno tkiva gdje sudjeluju u reguliranju njihovih funkcija. Nedostatkom hormona nastaju teški poremećaji u organizmu.

Prema žlijezdama u kojima nastaju postoje hormoni prednjeg i stražnjeg režnja hipofize, hormoni žlijezde štitnjače, gušterače, nadbubrežne žlijezde i hormoni testisa i ovarija. Prema kemijskoj građi razlikuju se proteohormoni (bjelancevine, v. *Bjelancevine*, TE 2, str. 50), steroidni hormoni, te grupa hormona različite kemijske građe (npr. tiroksin, adrenalin). Kao primjer za dobivanje proteohormona poslužit će inzulin. To je bjelancevina u kojoj su dva peptidna lanca povezana na dva mjesta disulfidnim vezama. Stvara se u gušterači (pankreasu), pa ta žlijezda služi za njegovo dobivanje. Taj organ producira još glukagon (hormon) i pankreatični sok, što sadrži brojne probavne enzime i kojima je funkcija razgradnja masti, ugljikohidrata i bjelancevina. Kako 1 kg govedeg pankreasa sadrži samo 0,1 g inzulina, a oko 40 g probavnih enzima, to se za vrijeme skladištenja i preradbe mora spriječiti razgradno djelovanje tih enzima na prisutni inzulin. Zbog toga se pankreas (uglavnom govedu ili svinjski) u klaonicama odmah zamrzava i tako čuva do preradbe. Nakon usitnjavanja žlijezda se ekstrahira razrijeđenim zakiseljenim alkoholom u kojem je inzulin — za razliku od ostalih bjelancevina, uključujući i proteolitičke enzime — topljiv. Neotopljeni ostatak odijeli se centrifugiranjem, a filtrat se neutralizira dodatkom amonijačne vode i neaktivni dio istaloži dodatkom smjese alkohola i etera. Ponovnom filtracijom dobivena otopina blago se zakiseli, doda joj se smjesa alkohola i etera i uz hlađenje na -10 °C izdvoji inzulinski koncentrat. On se otopi u vodi, zakiseli i sirovi se inzulin istaloži dodatkom kuhinjske soli. Dalje pročišćivanje provodi se višekratnim taloženjem pomoću kuhinjske soli ili, suvremenije, pročišćuje se adsorpcijom na ionskim izmjenjivačima ili kromatografijom. Na kraju se inzulin kristalizira iz razrijeđenog acetona.

I mnogi drugi proteohormoni dobivaju se na sličan način. Tako se, npr., gonadotropini dobivaju izolacijom iz hipofize ovaca i svinja, tireotropin iz govede hipofize itd. Neki proteohormoni, npr. kortikotropin i hormoni stražnjeg režnja hipofize, mogu se, osim izolacijom iz organizama životinja, dobiti i kemijskom sintezom.

Među *steroidnim hormonima* razlikuju se kortikosteroidni hormoni (hormoni kore nadbubrežne žlijezde), koji reguliraju pretvorbu ugljikohidrata, masti, bjelancevina i sadržaj mineralnih tvari u organizmu, te spolni hormoni koji reguliraju spolne funkcije. Gotovo svi steroidni hormoni i njihovi mnogobrojni sintetski derivati dobivaju se danas isključivo sintezom iz osnovnih steroidnih sirovina dobivenih iz biljnog ili životinjskog materijala. Jedna od takvih steroidnih sirovina je diosgenin, sastojak alkaloida sapogenina iz južnoameričkih biljaka roda *Dioscorea*. Njegovom kemijskom razgradnjom nastaje 16-dehidropregnenolonacetat, ključna supstanca za dobivanje važnih hormona: estradiola, progesterona, testosterona, hidrokortizona i niza drugih steroidnih derivata. Progesteron se, npr., dobiva iz diosgenina na slijedeći način: diosgenin se zagrijavanjem s acetalhidridom, oksidacijom krom(III)-oksidom i konačno razgradnjom u otopenoj kiselini prevodi u 16-dehidropregnenolonacetat. Taj se spoj selektivno hidrira uz katalizator (paladij), a dobiveni prenenolonacetat hidrolizira i oksidira u progesteron.



Za razliku od proteohormona i steroidnih hormona, *hormoni žlijezde štita* (tiroksin i trijodtironin) i *hormoni nadbubrežne žlijezde* (adrenalin i noradrenalin) imaju relativno jednostavnu kemijsku strukturu. Zbog toga se danas pripremaju isključivo sintetski. U upotrebi su, međutim, još uvijek preparati štitnjače dobiveni iz očišćenih, osušenih i pulveriziranih životinjskih žlijezda.

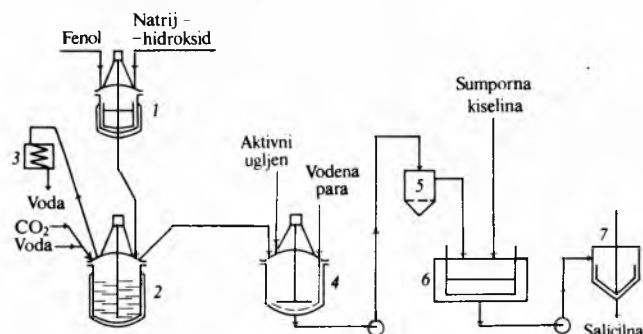
Dobivanje kardi-toničnih glikozida. Među prirodnim spojevima specifičnog djelovanja na srčani mišić naročitu vrijednost u medicini pokazali su glikozidi biljaka rodova *Digitalis*, *Strophantus* i morskog luka (*Scilla maritima*). Sastoje se od steroidnog skeleta povezanog s laktonskim prstenom i šećernim ostatkom. Šećerna komponenta ne pokazuje fiziološko djelovanje, ali daje steroidnom dijelu (aglukonu) neka specifična svojstva i povećava topljivost molekule. Glikozidi iz biljaka roda *Digitalis* dobivaju se ekstrakcijom lišća biljaka *Digitalis purpurea* i *Digitalis lanata*. Pri izolaciji izvornih glikozida treba spriječiti hidrolitičko djelovanje prisutnih enzima, koji otepljuju glukozu vezanu na krajevima šećernog dijela molekule. Zato se biljni materijal samelje uz dodatak amonij-sulfata i odmah ekstrahira etilacetatom. Međutim, glikozidi slobodni od glukoze dobivaju se na taj način da se navlaženi usitnjeni materijal ostavlja prije ekstrakcije neko vrijeme stajati, kako bi se djelovanjem prisutnih enzima glukoza odvojila. Iz tako dobivenih ekstrakata uparivanjem se ukloni otapalo, zaostali se materijal otopi u vodi i prisutni se tanini istalože olovnom solima. Ponovnom ekstrakcijom kloroformom uz dodatak etanola dobivaju se sirovi glikozidi, koji se dalje pročišćuju kristalizacijom, protustrujnom razdjelnom ekstrakcijom ili kromatografijom. Na sličan se način dobivaju i glikozidi strofantusa i morskog luka.

Dobivanje lijekovitih tvari kemijskom sintezom

Većina lijekovitih tvari dobiva se kemijskom sintezom. Tako je pripravljeno na tisuće različitih lijekova, koji se danas nalaze

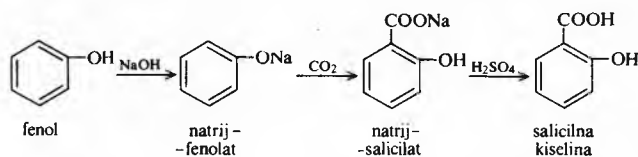
u upotrebi ili su ranije upotrebljavani, te zamijenjeni boljima. Gotovo da i nema područja u navedenoj podjeli lijekova u kojem nema preparata dobivenih kemijskom sintezom. Doda li se tome da se pojedine ljekovite tvari dobivaju različitim sintetskim postupcima prilagođenim sirovinskoj bazi i tehnologiji pojedinih proizvođača, bit će razumljivo što će se ovaj prikaz ograničiti samo na primjere sinteza nekih najpoznatijih grupa ljekovitih tvari.

Sinteza nekih ljekovitih tvari koje djeluju na središnji živčani sustav. Industrijskom proizvodnjom salicilne kiseline 1874. godine iz fenola i ugljik-dioksida, prema postupku H. Kolbea, započinje razdoblje dobivanja ljekovitih tvari kemijskom sintezom. Salicilna kiselina, koja je našla primjenu kao antiseptik, dezinficijens i konzervans, ubrzo postaje osnovna sirovina za dobivanje još i danas nezamjenljivih lijekova protiv boli, vrućice i reumatizma.

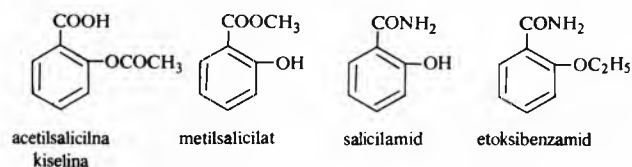


Sl. 1. Proizvodnja salicilne kiseline prema Kolbeovu postupku. 1 reaktor, 2 autoklav, 3 hladilo, 4 reakcijski kotao, 5 filtar, 6 taložnik, 7 centrifuga

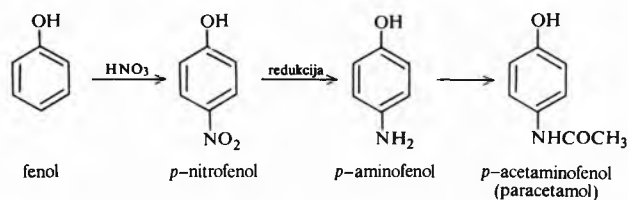
Danas se salicilna kiselina dobiva prema nešto poboljšanom Kolbeovu postupku (sl. 1). Natrij-fenolat, priređen iz fenola i natrij-hidroksida, zagrijava se s ugljik-dioksidom pod tlakom 0,4...0,7 MPa (4...7 at) na temperaturi 130...135 °C dok ne prestane apsorbirati CO₂. Tada se reakcija završi zagrijavanjem na 175 °C, dobivena se masa ohladi, otopi u vodi, otopina se filtrira uz dodatak aktivnog ugljena i zakiseljavanjem sumpornom kiselinom istaloži se salicilna kiselina u gotovo čistom stanju (čistoće 99,6%):



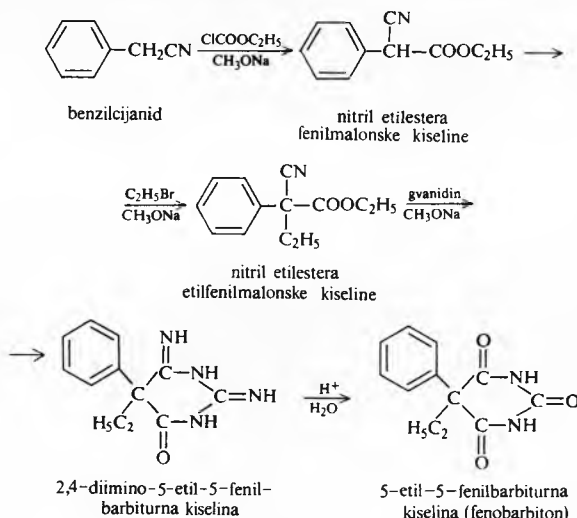
Četverosatnim zagrijavanjem sa suviškom acetanhidrida u benzenskoj otopini nastaje iz nje acetilsalicilna kiselina, sastojak poznatih lijekova Acisala, Aspirina i Andola. Esterifikacijom salicilne kiseline s metanolom dobiva se njen metilni ester, metilsalicilat, koji služi kao antireumatik, te za pripravu važnih analgetika salicilamida i etoksibenzamida.



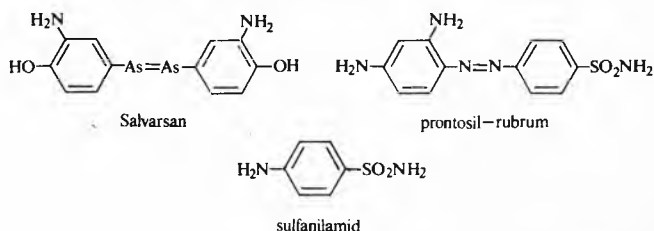
Fenol služi kao polazna sirovina za proizvodnju danas ne manje važnih lijekova s analgopiretskim djelovanjem. Tako se, npr., paracetamol, sastojak popularnog Plivalgina, Parafona i Renofona, dobiva nitriranjem fenola s razrijeđenom dušičnom kiselinom. Dobivena smjesa *orto*-nitrofenola i *para*-nitrofenola razdvoji se destilacijom s vodenom parom, izolirani *p*-nitrofenol prevede se redukcijom u *p*-aminofenol, koji se konačno acetilira u *p*-acetaminofenol (paracetamol).



Početkom ovog stoljeća otkriveni su barbiturati, skupina lijekova koji pokazuju opće sedativno, hipnotičko i anestetičko djelovanje, te su ušli u upotrebu kao sredstva za umirenje, za spavanje i za narkozu. Neki su od njih i izraziti antiepileptici (npr. fenobarbiton). Upotrebljavaju se i u kombiniranim preparatima protiv boli, jer, iako nisu analgetici, ublažuju psihičke reakcije koje bol uzrokuje. Sinteza jednog od najviše upotrebljivanih barbiturata, fenobarbitona, polazi od benzilcijanida, koji reagira s etilesterom klornjavlje kiseline u prisutnosti natrij-metilata. Dobiveni nitril etilestera fenilmalonske kiseline alkilira se s etilbromidom i nastali nitril etilestera etilfenilmalonske kiseline ciklizira se s gvanidinom. Produkt ciklizacije jest 2,4-diimino-5-etil-5-fenilbarbiturna kiselina, koja hidrolizom u kiselom mediju prelazi u fenobarbiton.

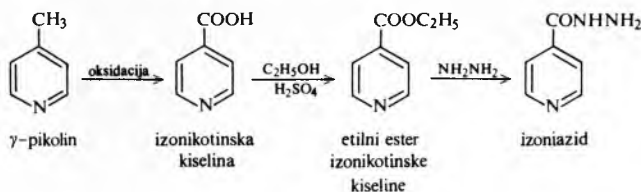


Dobivanje nekih kemoterapeutika. Otkrića L. Pasteura da infekcijske bolesti uzrokuju mikroorganizmi, R. Kocha i drugih znanstvenika da se mikroorganizmi mogu uzgajati u čistim kulturama, da se dadu obojiti itd., omogućila su P. Erlichu početkom ovog stoljeća postavljanje temelja za liječenje tih bolesti. Erlich, osnivač moderne kemoterapije, zaključio je da moraju postojati kemijske supstancije koje će biti toksične za mikroorganizme (kemoterapeutici), a da pri tom ne štete višem organizmu (princip selektivne toksičnosti). Njegovom zaslugom pronađeni su prvi lijekovi protiv tropskih bolesti uzrokovanih protozoama, a veliki uspjeh u liječenju sifilisa postignut je Salvarsanom. Godine 1935. otkriven je prvi bakteriostatik, prontosil-rubrum, bazična azo-boja sa sulfonamidskom skupinom. Uskoro se pokazalo da je djelotvorni dio molekule prontosil-rubrura upravo sulfanilamid, najjednostavniji predstavnik važne skupine sulfonamidskih kemoterapeutika (v. Sumpor).



Poslije drugoga svjetskog rata uspjelo je nakon dugotrajnog istraživanja pronaći lijekove protiv uzročnika tuberkuloze. Godine 1944. otkriven je antibiotik streptomycin, a antituberku-

lotsko djelovanje prvih sintetskih supstancija otkriveno je 1946. godine. Tada su gotovo istodobno pronađeni tuberkulostatici iz reda tiosemikarbazona, te *p*-aminosalicilna kiselina. Isoniazid, lijek koji je znatno nadmašio djelovanje dotadašnjih spojeva, uveden je u terapiju tuberkuloze 1952. godine. Sintetizira se polazeći od γ -pikolina. Njegovom oksidacijom nastaje izonikotinska kiselina, koja se esterificira etanolom ili metanolom i dobiveni ester podvrgne reakciji s hidrazinom. Provodi li se reakcija uz žešće uvjete, može se isoniazid pripraviti i izravnim zagrijavanjem izonikotinske kiseline s hidrazinom.



Proizvodnja bioloških preparata

U ovu skupinu ljekovitih tvari ubrajaju se imunizirajući preparati, tj. serumi i cjepiva. Njihovo se djelovanje osniva na reakciji između antigena i antitijela. Organizam se brani od štetnog djelovanja stranih tvari (antigena) pomoću obrambenih supstancija (antitijela), koje specifično reagiraju samo s tim ili sa skupinom srodnih antigena i čine ih neškodljivim. Razlikuje se pasivna imunizacija, pri kojoj se pomoću životinjskog serum-antitoksina ili humanih gama-globulina dovode organizmu već stvorena antitijela, te aktivna imunizacija, u kojoj se pomoću cjepiva davanjem specifičnih antigena stimulira stvaranje određenih antitijela u organizmu.

Serumi-antitoksini dobivaju se iz krvi ranije imuniziranih životinja. Najpogodnija životinja za pripremu seruma je konj, ali se upotrebljavaju i serumi dobiveni od goveda, ovaca i drugih životinja. Životinji se apliciraju postupno i u sve većoj dozi pripravci antigena, toksina, bakterija ili virusa, sve dok se u krvi ne postigne visok sadržaj stvorenih antitijela. Krv se uzima iz vena životinja, a nakon odjeljivanja krvnih tjelešaca centrifugiranjem dobiva se tzv. nativni serum. Osim željenih antitijela, taj serum sadrži i životinjske bjelančevine, koje u čovjeku djeluju antigeno i prilikom ponovnog uzimanja seruma uzrokuju nepoželjne reakcije. Zbog toga se danas nativni serum gotovo i ne upotrebljava nego se dalje prerađuje da se uklone nespecifične bjelančevine. Funkcija antitijela, tj. stvaranje specifičnog imuniteta, vezana je uz određenu bjelančevinu gama-globulin, (v. *Bjelančevine*, TE 2, str. 50), pa se ona posebnim postupcima odjeljuje od ostalih bjelančevina u serumu. Uobičajeni su postupci odjeljivanja frakcijsko taloženje neutralnim solima (npr. amonij-sulfatom) i fermentacija. Taložnim postupkom najčešće se ne dobiva dovoljno čista i stabilna frakcija gama-globulina, pa se danas sve više upotrebljava enzimatski način čišćenja. U tom se postupku nespecifične bjelančevine razgrađuju dodatkom enzima pepsina (v. *Enzimi*, TE 5, str. 334). Preostali gama-globulin, iako mu je tim postupkom molekularna masa smanjena za jednu trećinu, ne gubi na svojoj aktivnosti i čak se bolje podnosi. Na kraju procesa koncentriranjem ili taloženjem dobivaju se tekući ili kruti proizvodi, koji se po potrebi konzerviraju dodatkom fenola ili drugih konzervansa. U upotrebi su mnogi serumi-antitoksini dobiveni iz krvi životinja, a najpoznatiji su serumi protiv tetanusa, difterije, bjesnoće, botulizma, zmijskoga i paukova otrova itd.

Humani imunoglobulini jesu imunizirajući preparati dobiveni iz seruma ljudske krvi. To su također antitijela gama-globulinske frakcije, a njihova je velika prednost pred životinjskim serumima što ne sadrže čovjeku strane bjelančevine. Dobivaju se iz seruma zdravih ljudi, u kojima su antitijela nastala tijekom mnogobrojnih infekcija različitim uzročnicima, ili namjernom imunizacijom davalaca krvi (hiperimunoglobulini).

Imunoglobulini se pripravlja frakcijskim taloženjem krvnog seruma pomoću amonij-sulfata ili dodatkom alkohola. Tim postupkom dobiva se i za imunizaciju neaktivan protein albumin,

koji služi u medicini kao sredstvo za nadomještanje krvi, odnosno plazmenih bjelančevina.

Cjepiva (vakcine) su ljekovite tvari koje sadrže imunizirajući antigen u obliku sterilne suspenzije živih ili mrtvih mikroorganizama ili njihovih sterilnih ekstrakata, derivata ili produkata. Za vrijeme pripreme cjepiva moraju se bakterije ili virusi umrtviti ili se mora smanjiti njihova virulentnost, a toksini inaktivirati. Razlikuju se jednostavna cjepiva, koja sadrže samo jedan antigen, te kombinirana cjepiva s više antigena. Prema podrijetlu to mogu biti bakterijska cjepiva, bakterijski anatoksini, te virusna i rikecijska cjepiva.

Bakterijska cjepiva dobivaju se uzgojem određenih uzročnika na hranjivoj podlozi, najčešće u tzv. fermentorima. Sastav hranilišta, pH-vrijednost, aeracija, temperatura, brzina miješanja i drugi najpovoljniji uvjeti rasta bakterija utvrđuju se ranijim pokusima. Razmnožene bakterije odjeljuju se tada filtracijom ili centrifugiranjem i umrtvljuju kemijskim ili fizikalnim metodama, najčešće pomoću formaldehida, živinih spojeva ili zagrijavanjem. Uobičajena su takva cjepiva protiv tifusa, paratifusa i kolere. Poznato cjepivo BCG sadrži žive, nepatogene uzročnike tuberkuloze.

Bakterijski anatoksini (toksoidi) jesu toksini proizvedeni od bakterija kojima je toksičnost smanjena, ali je njihova imunizirajuća sposobnost sačuvana. Uzgojem bakterija na način kao za bakterijska cjepiva stvaraju se u hranilištu njihovi produkti metabolizma, toksini. Kad se postigne dovoljna koncentracija toksina u hranjivoj podlozi, bakterije se odjeljuju, a toksini sadržani u filtratu podvrgavaju se posebnim fizikalnim i kemijskim postupcima da bi im se smanjila otrovnost. Na kraju postupka specifičnim metodama odjeljuje se nastali anatoksin od drugih metabolita i supstancija. Poznata su toksoidna cjepiva protiv tetanusa i difterije.

Virusna i rikecijska cjepiva pripremaju se od kultura virusa ili rikecija uzgojenih u oplodjenim kokošjim jajima, u životinjskom tkivu (npr. mozgu) ili u stanicama kulture tkiva. Za pripremu cjepiva upotrebljavaju se živi ili mrtvi mikroorganizmi, te kemijskim ili fizikalnim metodama dobiveni fragmenti i derivati tih mikroorganizama. Stanice kulture tkiva za uzgoj virusa ili rikecija ne smiju biti denaturirane, a podloga ne smije sadržavati serum ni druge mikroorganizme. Sojevi virusa za cjepiva moraju posjedovati određenu antigenost, a za cjepiva sa živim mikroorganizmima ne smiju biti patogeni.

Za pripremu virusnog cjepiva protiv bjesnoće kunići se intracerebralno inficiraju, a razmnoženi se virus kasnije izolira iz mozga životinje. Na tkivnim kulturama proizvode se danas mnoga virusna cjepiva, npr. cjepivo protiv poliomijelitisa i ospica, a na oplodjenim jajima cjepivo protiv gripe. Sirove virusne suspenzije podvrgavaju se daljem pročišćivanju, odjeljivanju i frakcijskom taloženju u strogo sterilnim uvjetima i najčešće na niskim temperaturama. Za izradbu cjepiva koja sadrže mrtve viruse, oni se ubijaju ultravioletnim zračenjem ili toplinom, upotrebom formaldehida, β -propiolaktone, fenola i dr.

1. Butula

INDUSTRIJSKA PROIZVODNJA GOTOVIH LIJEKOVA

Ljekovita tvar obično se ne primjenjuje direktno, već u obliku određenog ljekovitog pripravka (lijeka), u koji se ona ugrađuje u tako podešenoj koncentraciji i uz primjenu prikladnog načina pripreme da se osigura što bolji terapijski učinak. Mnogo ljekovitih tvari već je u vrlo malim količinama djelotvorno, pa ne mogu biti sami oblikovani u ljekoviti pripravak određenog oblika i veličine. Zbog toga se moraju pomiješati s pomoćnim sredstvima, koja su uglavnom nosioci fizikalnih svojstava ljekovitih pripravaka, a mogu pomoći i u terapijskom učinku lijeka i pridonijeti njegovoj boljoj podnošljivosti. Ona ne smiju biti u upotrijebljenoj količini škodljiva, niti smiju štetno utjecati na ljekovitu tvar. Pomoćna sredstva u ljekovitom pripravku služe za razrjeđivanje, vezanje, raspadanje, klizanje, oblaganje, poliranje, otapanje, adsorpciju, stabiliziranje, emulgiranje, bojenje, korigiranje okusa itd.

Magistralni i galenski preparati izrađuju se najčešće na temelju liječničkog recepta u ljekarnama. Međutim, zbog naglog

razvoja industrijske proizvodnje lijekova, potreba njihove izradbe u ljekarnama sve se više smanjuje, to više što ni mnoge ljekarne s obzirom na radni prostor i opremljenost nisu u mogućnosti da slijede i zadovolje vrlo stroge zahtjeve pri izradbi ljekovitih pripravaka. Od preparata, koji se izrađuju u ljekarnama, najčešće su to kapljice, sirupi, losioni za utrljavanje u kožu, dekolti, macerati, tinkture, vodice za grgljanje, zatim masti, kreme te neki čepići, a u bolje opremljenim ljekarnama ponekad se izrađuju tablete i kapsule. Pribor i uređaji za njihovu pripravu relativno su jednostavni: točne vage, različita sita, pribor za filtriranje, tarionici s pistilima, uređaj za punjenje u kapsule ili za izradbu tableta i dr.

Većina lijekova jesu tzv. *gotovi lijekovi*, koji se industrijski proizvode u velikim tvorničkim postrojenjima. Razlikuju se gotovi lijekovi u čvrstom (kapsule, tablete), tekućem (otopine, suspenzije, injekcije, infuzije) i u polučvrstom obliku (masti, paste, čepići).

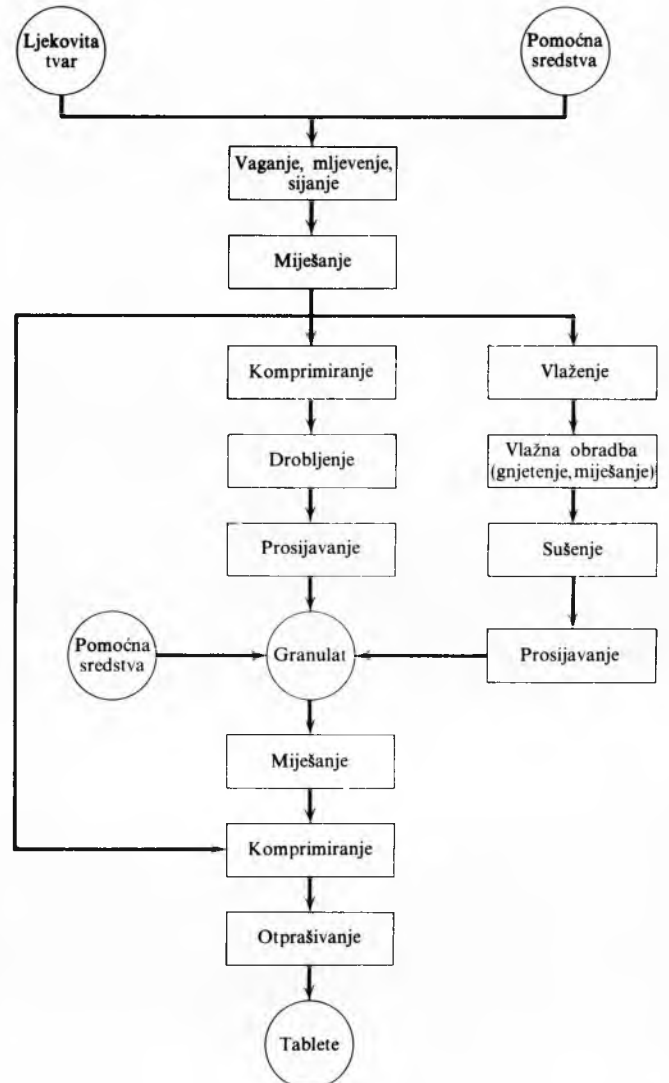
Tablete su dozirani čvrsti oblici lijekova pripremljeni komprimiranjem praškastih, kristalnih ili granuliranih ljekovitih tvari, samih ili pomiješanih s pomoćnim sredstvima. To je najrašireniji oblik među proizvodima namijenjenim za oralnu primjenu. Izrađuju se najčešće kao okrugle ili ovalne pločice ravnih ili ispupčenih, glatkih površina te oštih, odnosno jednolično zaobljenih bridova. Mogu se sastojati od nekoliko slojeva ako sadrže više međusobno inkompatibilnih ljekovitih tvari, ili se pripremaju pripravci s produljenim djelovanjem. U posebne oblike tableta ubrajaju se i lingvalette (za resorpciju ljekovite tvari kroz sluznicu stavljanjem pod jezik), oriblete ili tablete za sisanje (za lokalno djelovanje na sluznicu usta i grla, a ponekad u istu svrhu kao lingvalette), šumeće tablete (prije upotrebe otapaju se uz pjenjenje u vodi, pa se uzimaju u obliku napitka), te vaginalne tablete.

Od pomoćnih sredstava, koja se uz ljekovite tvari nalaze u tabletama, najčešće se upotrebljavaju sredstva za dopunjavanje, vezivanje, bubrenje, adsorpciju, raspadanje, klizanje, odvajanje inkompatibilnih komponenata, korigiranje okusa i za bojenje. Sredstva za dopunjavanje obično su različite vrste škroba, laktatoza, kalcij-hidrogenfosfat, kalcij-sulfat, natrij-klorid, saharoza, glukoza, manitol i mikrokristalna celuloza. Za vezivanje se upotrebljava želatina, škrob, šećeri, produkti na bazi celuloze, polietilenglikoli, polivinil-pirolidon, natrij-alginat i agar. Ako je u tabletu potrebno ugraditi ulja, masti ili slične supstancije, one se prije tabletiranja miješaju s adsorbensima poput kaolina, bentonita, silicij-dioksida, kalcij-fosfata i dr. Za brži raspad tableta u vodi i na mjestu primjene, te brže oslobađanje ljekovite tvari dodaju se sredstva za raspadanje. U tu se svrhu najčešće upotrebljavaju različite vrste škroba, agar, tragakant, celulozni derivati, alginati, silicij-dioksid, površinski aktivne supstancije, natrij-hidrogenkarbonat i kalcij-karbonat. Kao sredstva za klizanje i sprečavanje lijepljenja tabletna masa za alat (žigove) tijekom tabletiranja dodaju se magnezij-stearat i kalcij-stearat, stearinska kiselina, talk, tekući parafin, kakaovo maslo i dr.

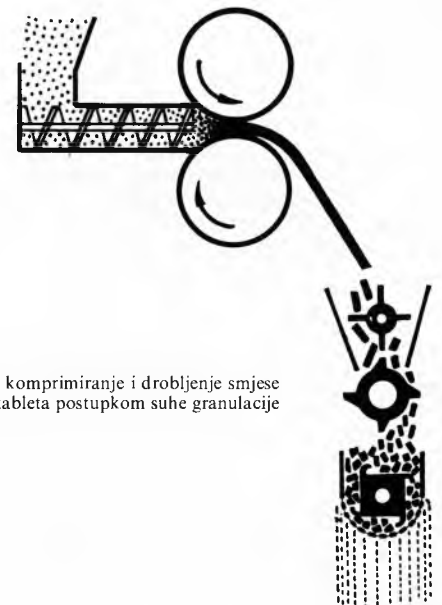
Proizvodnja tableta. Način tehnološke izradbe tableta ovisi o svojstvima ljekovitih tvari, pomoćnih sredstava, o proizvodnim mogućnostima i zahtjevima na gotov ljekoviti oblik. U proizvodnji tableta uglavnom se primjenjuju tri osnovna postupka (sl. 2). Najprikladniji i najekonomičniji postupak jest *direktno komprimiranje* bez ranije granulacije. To se, međutim, može samo rijetko primijeniti, jer ljekovita tvar mora imati primjeren kristalni oblik ili oblik granulata, a doza u tableti mora biti relativno velika. Ako tablete sadrže malu količinu aktivnih tvari, miješaju se s ranije pripremljenim temeljnim granulatom i zatim komprimiraju.

Suha granulacija primjenjuje se u obradi tvari osjetljivih na vlagu i povišenu temperaturu. Sastojci, koji se upotrebljavaju za pripravu granulata, izmiješaju se u homogenu smjesu i komprimiraju u tablete većih dimenzija, tzv. brikete. Briketi se drobe i protjeruju kroz sito propisane veličine otvora (sl. 3). Praškasti se dio odsije, komprimira, drobi i ponovno odsije. Tako dobiveni granulati pomiješaju se s pomoćnim sredstvima i komprimiraju.

Najčešći postupak za obradu tabletna mase jest *vlažna granulacija*. Sastojci, koji ulaze u sastav tableta, moraju imati propisanu veličinu čestica da bi se mogli homogeno miješati i naj-



Sl. 2. Proizvodnja tableta. 1 direktno komprimiranje, 2 suha granulacija, 3 vlažna granulacija

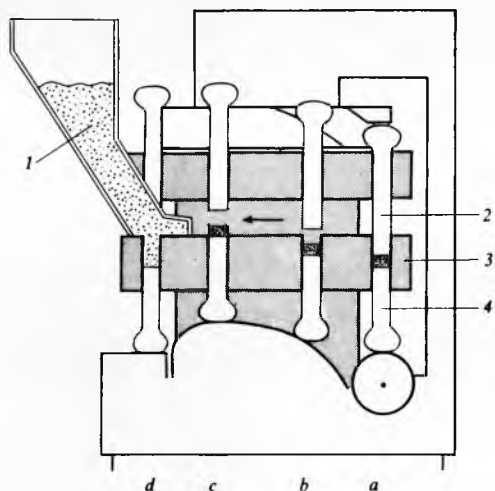


Sl. 3. Miješanje, komprimiranje i drobljenje smjese za proizvodnju tableta postupkom suhe granulacije

bolje dozirati. Zbog toga se sastojci često melju i prosijavaju, a moraju se i osušiti do propisanog sadržaja vlage. Homogeno izmiješana smjesa granulira se gnječenjem ili vrtložnom granulacijom. Prije gnječenja smjesa se jednakomjerno navlaži priklad-

nom tekućinom za granuliranje, kojoj se najčešće dodaje sredstvo za vezivanje. Smjesa se prognječi u prikladnom stroju (v. *Miješanje i gnjetenje*) i još vlažna protjera kroz sito propisane veličine otvora. Suši se u prikladnom uređaju (v. *Sušenje*) u struji toplog zraka na temperaturi na kojoj se karakteristike ljekovitih tvari i pomoćnih sredstava ne mijenjaju.

Vrtložna granulacija postaje u industrijskoj proizvodnji tableta sve važnija, a uključuje i manje operacija nego gnjetenje. Prosijani sastojci smjese u prikladnom se stroju homogeniziraju, granuliraju raspršivanjem tekućine za granuliranje i suše u vrtložnoj struji toplog zraka, koji prolazi kroz smjesu i održava je u stanju lebđenja u toku cijelog postupka. S obzirom na vrstu granuliranog materijala može se u stroju prema potrebi podešavati brzina dodavanja tekućine za granuliranje, te volumen, temperatura i brzina protoka zračne struje. Prosijani granulat pomiješa se zatim s pomoćnim sredstvima i komprimira na rotacijskom stroju ili stroju s ekscentrom. Uređaj za komprimiranje sastoji se iz para žigova (gornji i donji) i matrice. Žigovi su tako podešeni da točno ulaze u matricu u kojoj se uzdužno pokreću. Donji se žig uvijek nalazi u matrici, a gornji ulazi u određenom ritmu u njen otvor. Rotacijski strojevi rade s mnogo žigova. Kad se gornji žig nalazi u najvišem položaju, a donji žig se spusti, oslobađa se otvor matrice, pa se matrica puni masom potrebnom za oblikovanje jedne tablete. Gornji žig se zatim spušta i masa komprimira u tabletu. Nakon toga se gornji žig vraća u gornji položaj, donji se podiže i istiskuje tabletu iz matrice, zatim se spušta i oslobađa otvor matrice za novo punjenje. Cijeli se postupak neprestano ponavlja (sl. 4).



Sl. 4. Proizvodnja tableta na rotacijskom tabletnom stroju. a komprimiranje, b otvaranje žigova, c oblikovana tableta prije istiskivanja iz stroja, d punjenje matrice masom za proizvodnju sljedeće tablete, 1 masa za tabletniranje, 2 gornji žig, 3 matrica, 4 donji žig

Oblaganje tableta ovojnicom. Da bi se zaštitile ljekovite tvari osjetljive na želučani sok, utjecaj vlage ili kisika iz zraka, te prekrrio neugodan miris i okus ili postigla resorpcija lijeka u određenom dijelu probavnog trakta, tablete se oblažu zaštitnim slojem: ovojnicom u obliku vrlo tankog sloja (film-tablete), šećernom ovojnicom (dražeje) ili tabletnom ovojnicom, tj. tableta se oblaže i komprimira sa smjesom tvari za oblaganje u obliku praha ili granulata.

Prema namjeni razlikuju se *film-tablete* s ovojnicom topljivom u želučanom soku i topljivom u crijevnom soku. Kao sredstva za izradbu ovojnica topljivih u želučanom soku najčešće se upotrebljavaju hidroksipropilmetilceluloza, metilhidroksietilceluloza, etilceluloza, polivinil-pirrolidon, natrij-karboksietilceluloza i polietilenglikoli. Za izradbu ovojnica topljivih u crijevnom soku za zaštitu ljekovitih tvari, koje se razgrađuju i inaktiviraju u želučanom soku ili iritiraju sluznicu želuca, najčešće se upotrebljavaju celulozni acetat-ftalat i anionski polimeri sintetizirani iz metakrilne kiseline i njenih estera. Osim tih temeljnih supstancija, u sastav ovojnica ulaze i drugi dodaci:

omekšivači, pigmenti, korigensi, punila. Da bi se mogle jednako-mjerno nanijeti na površinu tablete (jezgre), obično u debljini 5–50 μm , te se supstancije najčešće otapaju u organskim otapalima, a zatim nanose na jezgre u kotlovima za dražiranje ili u uređajima s vrtložnom strujom zraka. U kotlovima za dražiranje supstancije se pomoću uređaja za raspršivanje nanose na rotirajuće tabletno jezgre uz dovod toplog zraka. U uređaju s vrtložnom strujom zraka štrca se na jezgre, koje lebde u struji toplog zraka, otopina sa sredstvom za oblaganje. Nakon otparivanja otapala na jezgri zaostaje ovojnica u obliku tankog sloja (filma).

U *dražejama* temeljnu supstanciju ovojnice, kojom se oblažu jezgre, čini šećer. Postupak oblaganja (dražiranje) obuhvaća nekoliko faza: izoliranje jezgara, pokrivanje, odnosno oblikovanje do propisane težine i poliranje. Svaka faza uključuje nanošenje više slojeva (ukupno 40–60). Jezgre se prvo izoliraju da bi se zaštitile od utjecaja vlage tijekom dalje obrade. Za izolaciju se upotrebljavaju šelak, arapska guma, celulozni acetat-ftalat i dr. Na izoliranu jezgru najprije se, uz posipavanje čistim talkom, nanosi tzv. talk-suspencija, koja služi za pokrivanje i osnovno oblikovanje dražeje. Ona se sastoji od šećera, talka, te arapske gume, kaolina, želatine, polivinil-pirrolidona ili silicij-dioksida, te boje (ako se preparat želi obojiti). Konačno oblikovanje do propisane težine postiže se nanošenjem šećerne suspencije, koja se uglavnom sastoji od koncentriranog šećernog sirupa i boje.

Poliranjem dobije se visoki sjaj, za što se najčešće upotrebljavaju smjese različitih voskova. Dražiranje se provodi u kotlovima u kojima se na jezgre, koje rotiraju, ručno ili automatizirano polijeva ili štrca tekućina za dražiranje. Slojevi se suše toplim zrakom, a zatim se dražeje poliraju smjesama različitih voskova da bi se na njihovoj površini postigao visoki sjaj.

Kapsule su čvrsti ljekoviti pripravci u obliku cilindričnih, jajolikih ili okruglih čahurica, koje su napunjene točno određenom dozom ljekovitih tvari. Primjenjuju se kroz usta (per os). S obzirom na konzistenciju, a što je u neposrednoj vezi s oblikom i svojstvima ljekovitih materijala koji se u njih pune, danas se u industrijskoj proizvodnji uglavnom primjenjuju dvije osnovne vrste kapsula: tvrde i meke želatinske kapsule. Tvrde želatinske čahurice sastoje se od tijela i kape, a služe za punjenje čvrstih, suhih tvari. Meke želatinske kapsule izrađuju se u jednom dijelu, a u njima se nalaze tekuće i pastozne mase. Glavnu industrijsku proizvodnju čine tvrde želatinske kapsule, pa se dalji tekst odnosi na njihovu proizvodnju.

Masa za punjenje u kapsule najčešće se sastoji iz smjese jedne ili više ljekovitih tvari i pomoćnih sredstava, a rjeđe je to sama ljekovita tvar. Ljekovita tvar mora imati određenu veličinu čestica što se, s obzirom na vrstu tvari, postiže prosijavanjem, mljevenjem ili granuliranjem. Tako pripremljenoj ljekovitoj tvari ili njihovoj smjesi dodaje se propisana količina pomoćnih sredstava, npr. sredstva za razrjeđivanje, za klizanje i druga, pri čemu se upotrebljavaju prikladni strojevi za miješanje suhih tvari. Za razrjeđivanje smjese najčešće se upotrebljava škrob, laktoza, kalcij-fosfat i drugo. Sredstva za klizanje vrlo su važna u postizavanju dobre klizavosti smjese, što je bitno pri punjenju u čahurice.

Čahurice se najčešće izrađuju od želatine kao temeljne sirovine, a u promet dolaze u 8 različitih veličina. Prazne čahurice isporučuju se proizvođaču lijekova uvijek zatvorene. Postupak punjenja odvija se u 3 faze: otvaranje praznih čahurica, punjenje i zatvaranje napunjenih čahurica. Industrijska proizvodnja raspolaže nizom poluautomatskih i automatskih strojeva i proizvodnih sustava. Prazne čahurice stavljaju se u kružnu prijenosnu ploču gdje se tijelo rastavi od kape pomoću vakuuma. Punjenje se provodi volumno ili pomoću posebno konstruiranih uređaja za doziranje. Nakon punjenja tijelo kapsule ponovno se sjedinjuje s kapom pomoću komprimiranog zraka. Poslije punjenja kapsule se u posebnim uređajima otprašuju (poliraju), a zatim sortiraju, pri čemu se izdvajaju sve oštećene, nedovoljno napunjene ili nepravilno proizvedene kapsule. Da bi se osobito osjetljive smjese zaštitile od utjecaja vlage iz zraka ili spriječilo eventualno otvaranje, često se kapsule na mjestu preklapanja tijela s kapom obavijaju trakom od želatine ili specijalnih ljepljiva, koja se nanose pomoću posebnih strojeva. U novije se vrijeme pri-

mjenjuju i specijalno oblikovane (tzv. Snap-Fit) kapsule, koje se mogu besprijeckorno zatvoriti, pa se ne moraju obavijati trakom.

Otopine su tekući pripravci koji sadrže jednu ili više ljekovitih tvari otopljenih u prikladnom otapalu sa dodatkom pomoćnih sredstava ili bez njih. Primjenjuju se kao lijekovi za unutrašnju primjenu (oralne kapi, sirupi, miksture) ili vanjsku primjenu (kapi za uho, kapi za nos, kapi za oči, losioni za premazivanje kože). Kao otapala najčešće se upotrebljavaju voda, etanol, biljna i mineralna ulja, glicerol, propilenglikol i drugo. Pomoćna sredstva dodaju se za stabilizaciju, konzerviranje (očuvanje od mikrobnog zagađivanja), korigiranje okusa i mirisa, bojenje, te povećanje topljivosti.

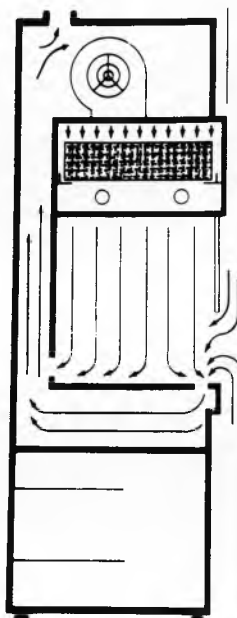
Prilikom pripreve otopina treba paziti na kemijska i fizikalna svojstva ljekovitih tvari, otapala i pomoćnih sredstava, te na zahtjeve na gotov proizvod. To se posebno odnosi na očne preparate, gdje su zahtjevi s obzirom na čistoću osobito strogi, redovito kao u proizvodima za parenteralnu primjenu. Proizvodnja započinje odmjeravanjem otapala u proizvodni kotao (najčešće iz nerđajućeg čelika), u kojem se zatim redom uz miješanje otope ranije odvagane ljekovite i pomoćne tvari. Teškotopljive tvari otapaju se u maloj količini vrućeg otapala i tako dobivena otopina sjedinjuje se s preostalim dijelom otopine. U proizvodnji sirupa sastojci se otapaju u vrućem šećernom sirupu ili vrućoj otopini sorbitola. Pri proizvodnji vodenalkoholnih otopina zasebno se otapaju supstancije koje su topljive u vodi, i one koje su topljive u alkoholu, nakon čega se otopine pomiješaju. Pri tom posebnu pažnju treba posvetiti redosljedu dodavanja i režimu proizvodnje, da ne bi došlo do taloženja već otopljenih supstancija. Nakon pripreve otopine se filtriranjem razbistruju i odstranjuju mehaničke nečistoće.

Suspencije su tekući pripravci lijekova koji sadrže fino usitnjene krute ljekovite tvari suspendirane uz dodatak pomoćnih sredstava u pogodnoj tekućoj fazi (tzv. vehikulu). Sa suspenzijama se, za razliku od otopina, često može postići produljeno djelovanje ljekovite tvari. Namijenjene su za unutrašnju (oralne kapi, sirupi) i vanjsku (kapi za oči, kapi za uho) upotrebu, a kao vehikul najčešće se upotrebljavaju voda, te različita biljna i mineralna ulja.

Pomoćna sredstva dodaju se za korigiranje okusa i mirisa, konzerviranje, vlaženje, odnosno bolje razdjeljenje čestica u vehikulu, poboljšanje suspendiranja i stabilizaciju suspenzija, tj. sprečavanje taloženja. To su obično alkohol, glicerol, polisorbitati, površinski aktivne tvari, metilceluloza, karboksimetilceluloza, bentonit, lecitin i dr. Za pripremu kvalitetne suspenzije potrebno je da sve krute supstancije budu vrlo fino usitnjene (najpovoljnija veličina čestica 10-30 μm). Iako proizvodnja svake suspenzije zahtijeva zaseban, specifičan tehnološki pristup, proizvodni postupak općenito obuhvaća suspendiranje fino usitnjenih krutih supstancija uz dodatak sredstava za vlaženje u maloj količini vehikula, u koji su ugrađena potrebna pomoćna sredstva. Da bi se zadržali aglomerati, smjesa se procijedi kroz sito od nerđajućeg čelika, a zatim se razrijedi uz miješanje s preostalim dijelom vehikula u homogenu suspenziju. Na kraju se suspenzija još jednom homogenizira pomoću miješalice s velikom brzinom vrtnje ili na drugi način (koloidni mlinovi, djelovanje ultrazvuka i dr.).

Injekcije su sterilni dozirani pripravci lijekova, punjeni u ampule ili bočice, koji se primjenjuju parenteralno pomoću štrcaljke. Proizvode se u obliku otopina, suspenzija ili emulzija, ili kao kruti lijekovi koji se neposredno prije injiciranja otapaju ili suspendiraju dodatkom sterilnog otapala ili vehikula. Pri proizvodnji injekcija moraju se poštivati neki osnovni zahtjevi. S obzirom na način primjene (intravenski ili intramuskularno) injekcije moraju ispunjavati sve ili samo neke od sljedećih uvjeta: one trebaju biti sterilne, apirogene, bistrice, stabilne, bez onečišćenja, izoacidne s krvlju, izotonične, tj. jednakog osmotskog tlaka kao i krvni serum, te ne smiju prouzrokovati hemolizu. Mogu sadržavati i pomoćna sredstva kao što su konzervansi, stabilizatori, emulgatori, puferi i dr. Sva pomoćna sredstva u primijenjenim količinama moraju biti fiziološki indiferentna. Kao otapalo, odnosno vehikul, najčešće se upotrebljava voda, biljna ulja i sintetski esteri viših masnih kiselina.

Osnovni zahtjev, kojemu je praktički podređen cijeli tehnološki tok u proizvodnji injekcija, jest sterilnost, odnosno aseptičan rad. Zbog toga je prijeko potrebno eliminirati sve moguće izvore bakterijske kontaminacije, koje treba tražiti u polaznim sirovinama (ljekovitim tvarima, pomoćnim sredstvima, otapalima, odnosno vehikulima), zraku, radnim površinama (strojevima, uređajima, zidovima, podovima), osoblju i ambalažnim materijalima (ampulama, bočicama, gumenim čepovima). Pri izradbi injekcijskih preparata sve supstancije moraju biti posebno čiste u bakteriološkom i kemijskom pogledu; voda mora uvijek biti svježe destilirana. Zahtjevi na čistoću zraka izuzetno su strogi; bakterije i čestice prašine moraju biti svedene na minimum, što se postiže ugradnjom specijalnih filtera u radne prostorije. Filtrirani zrak mora ulaziti u prostorije pod malim pretlakom da bi se tako spriječilo ulaženje izvanjskog zraka pored filtra. Za aseptičan rad upotrebljavaju se i uređaji (tzv. laminar flow-uređaji, tj. s laminarnim strujanjem, sl. 5) u kojima se sterilna struja zraka najpovoljnijom brzinom usmjerava u određenom smjeru unutar jedne ograničene zone i time omogućuje kontaminacija. Filtri ugrađeni u te uređaje zadržavaju 99,97% čestica veličine 0,3 μm . Osim toga, smanjenje bakterijske flore postiže se i ultravioletnim zračenjem. Radne prostorije moraju se povremeno dezinficirati kemijskim postupcima, najčešće fumigacijom formalinom. Strojevi i uređaji, tj. kotlovi za otapanje, miješanje, suspendiranje, homogeniziranje, sustavi za filtriranje, cjevovodi, sustavi i pribor za doziranje i sve ostale posude moraju se nakon temeljitog čišćenja sterilizirati, najčešće pomoću vodene pare u autoklavima. Nad tjelesnom higijenom i zdravstvenim stanjem osoblja provodi se redovan i strog nadzor, a primjerenim higijenskim mjerama predostrožnosti, kao čišćenjem i dezinfekcijom ruku, nošenjem sterilne odjeće, obuće i maski za lice, mogu se bakterije evidentno reducirati.



Sl. 5. Uređaj za asepticni rad s okomitom strujom zraka (laminar flow-uređaj)



Sl. 6. Kotao za proizvodnju lijekova u tekućem obliku

Kontaktna ambalaža (ampule i bočice izrađene iz vrlo kvalitetnog stakla otpornog prema vodi i kemikalijama, te gumeni čepovi) mora se prije upotrebe temeljito očistiti i sterilizirati jednim od prikladnih postupaka. Ampule i bočice steriliziraju se vrućim zrakom u sterilizatorima (npr. 2 sata na 180 °C), a gumeni čepovi parom pod tlakom u autoklavima (npr. 20 minuta na 120 °C). Ako je ambalaža za očne pripravke (koji podliježu jednakom režimu proizvodnje kao i injekcije) izrađena od plastičnih materijala, sterilizira se radijacijom pomoću beta-zraka i gama-zraka ili plinom, najčešće smjesom etilenoksida i ugljik-dioksida.

U proizvodnji injekcija prvo se ispita kvaliteta sirovina koje se po potrebi i steriliziraju. Krute supstancije otapaju se u

svježe destiliranoj vodi ili nekom drugom otapalu, odnosno suspendiraju u prikladnom vehikulu, te se dalje tehnološki obrađuju sve do finalizacije otopine ili suspenzije, obično u kotlovdima iz nerđajućeg čelika. Kotlovi su s unutrašnje strane polirani i opremljeni miješalicama i ostalim uređajima koji omogućuju primjenu tlaka ili vakuuma, provođenje inertnih plinova, zagrijavanje ili hlađenje (sl. 6). Dobivena se otopina neposredno nakon pripreme sterilno filtrira kroz prikladan filtracijski medij, kojim se postiže bistrenje i bakteriološka čistoća. Danas se sterilna filtracija najvećim dijelom provodi pomoću membranskih filtara izrađenih od celuloznih estera, koji se za filtriranje većih količina otopina umeću, npr., u filtracijske preše.

Sterilno filtrirana otopina, suspenzija ili emulzija puni se u sterilne ampule ili bočice, najčešće uz primjenu inertnog plina (ugljik-dioksid ili dušik). Nakon punjenja na istim se strojevima ampule zataljuju, odnosno bočice se zatvaraju sterilnim gumenim čepovima, te pritegnu aluminijskim zatvaračima. Kad god je to moguće, injekcijski se preparati nakon zataljivanja ili zatvaranja dodatno steriliziraju u autoklavu vrućom parom. Preparati koji ne podnose sterilizaciju u autoklavu, a ne mogu se proizvesti aseptički, priređuju se uz dodatak baktericida, te se nakon punjenja u ampule i zatvaranja zagrijavaju na 98–100 °C u pari koja slobodno struji. Prije označavanja i opremanja proizvedeni se preparati makroskopski pregledaju da bi se odstranili primjerci koji su eventualno onečišćeni krhotinama stakla ili drugim mehaničkim onečišćenjima. Pregledavaju se u mračnom prostoru pomoću posebnih uređaja s jakim izvorom svjetla koje prolazi kroz prikladne leće.

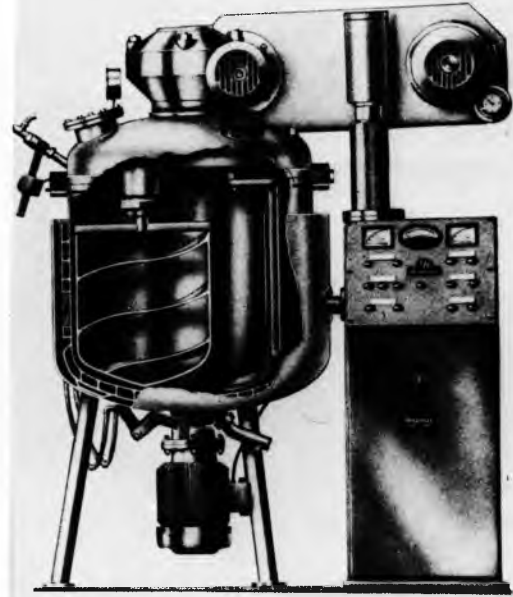
Kruti injekcijski preparati pripravljuju se na dva načina. Jedan je od njih punjenje sterilnog praha (npr. antibiotika) u sterilne bočice na prikladnim strojevima, te zatvaranjem sterilnim gumenim čepovima uz pritezanje aluminijskim zatvaračima. Drugi postupak za pripravu krutih injekcijskih preparata jest liofilizacija. U tom se postupku pripremljene vodene otopine ljekovitih supstancija sterilno filtriraju kroz prikladan filtracijski medij, pune u sterilne ampule ili bočice i smrzavaju pri vrlo niskim temperaturama. Nakon toga se primjenom vakuuma sublimira led uz dovod topline. Proces je završen kad je produkt suh, tj. kad sadrži < 1% vlage.

Infuzije su pripravci velikih volumena koji se vrlo polagano apliciraju intravenski. Upotrebljavaju se za reguliranje elektrolitske ravnoteže i nadoknadu izgubljene tekućine u organizmu, za dohranjivanje organizma, kao nadomjestak za krv, i kao podloga u koju se dodaju ljekovite tvari. Zahtjevi s obzirom na kvalitetu tih proizvoda i tok tehnološke pripreme istovjetni su onima za injekcije.

Masti su pripravci s ljekovitim tvarima otopljenim, emulgiranim ili suspendiranim u prikladnoj podlozi. Prema potrebi mogu sadržavati pomoćna sredstva kao što su emulgatori, konzervansi, stabilizatori i dr., koji u upotrijebljenim količinama moraju biti fiziološki indiferentni. Izbor podloge ovisi o očekivanom terapijskom učinku pripravka, mjestu aplikacije, topljivosti i podnošljivosti ljekovitih tvari. S obzirom na podlogu u praksi se primjenjuju četiri tipa pripravaka u obliku masti: pripravci s masnom podlogom, emulzije vode u ulju, emulzije ulja u vodi i pripravci s podlogom koja je topljiva u vodi. Za izradbu masnih podloga najčešće se primjenjuju vazelin, lanolin, voskovi, kruti parafin i dr. Za omekšavanje im se po potrebi dodaje tekući parafin, biljna ulja i sl. Masti-emulzije vode u ulju izrađuju se dodatkom emulgatora topljivih u ulju: lanolin, kolesterolin, kalcijev sapun, cetilni i stearilni alkohol, pčelinji vosak, sorbitan-monostearat ili monooleat i dr. Masti-emulzije ulja u vodi (kreme) izrađuju se uz dodatak emulgatora topljivih u vodi: natrij-laurilsulfat, natrijevi i kalijevi sapuni, trietanolamin, alkalni stearati i dr. Za pripravu podloga topljivih u vodi upotrebljavaju se polietilenglikoli viših molekularnih težina, pektin, derivati celuloze, natrij-alginat itd.

Tehnološka obrada ovisi najviše o fizikalnim karakteristikama ljekovite tvari, tj. o tome da li se ona suspendira, otapa ili emulgira u podlozi. Masti, u kojima se ljekovita tvar *suspendira u podlozi*, izrađuju se tako da se krute tvari, usitnjene na < 60 μm, izmiješaju s jednim dijelom rastaljene i profilirane podloge kojoj je temperatura oko 70 °C. Nakon toga se tako

pripremljeni koncentrat miješa s preostalom količinom rastaljene podloge i obradi u homogenu mast. To se provodi u uređaju iz nerđajućeg čelika (sl. 7). Masti s ljekovitim tvarima *otopljenim u podlozi* pripremaju se tako da se u prikladnim strojevima supstancije otope u jednom dijelu rastaljene podloge, a zatim se koncentrat pomiješa s preostalim dijelom rastaljene podloge, te uz dalje miješanje ohladi na sobnu temperaturu. Može se postupiti i tako da se ljekovite tvari otope u podesnom otapalu, otopina izmiješa prvo s jednim dijelom podloge, a zatim s preostalom podlogom obradi u homogenu mast. U proizvodnji masti s ljekovitim tvarima *emulgiranim u podlozi* odvojeno se pripreme vodena i masna faza, koje se zatim na povišenoj temperaturi sjedinjuju uz snažno miješanje u homogenu mast.



Sl. 7. Uređaj za proizvodnju masti, pasta i sl.

Nakon pripreme masti se još dodatno homogeniziraju u prikladnom uređaju. Masti za oči pripremaju se na isti način aseptičkim postupkom.

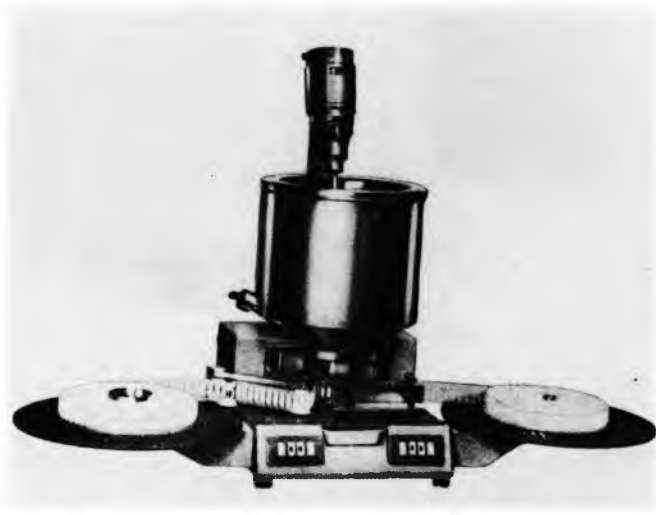
Paste su pripravci s velikim količinama fino usitnjenih praškastih supstancija, jednolično suspendiranih u prikladnoj podlozi. Prema konzistenciji su čvršće od masti, a pripremaju se kao masti suspenzije.

Čepići (supozitoriji) su dozirani pripravci lijekova namijenjeni za rektalnu aplikaciju, najčešće u obliku šiljastog valjka ili konusa. Na sobnoj su temperaturi kruti, dok se na tjelesnoj temperaturi rastale ili se otope u crijevnom soku. U njima su ljekovite tvari otopljene, suspendirane kao vrlo sitne čestice ili emulgirane u prikladnoj podlozi. Za izradbu podloge najčešće se upotrebljavaju polietilenglikoli, kakaovo maslo, hidrogenirana biljna ulja i polusintetski spojevi koji sadrže smjesu monoglicerida i diglicerida. Prema potrebi podloga može sadržavati pomoćna sredstva, kao emulgatore, konzervanse, boje itd., koja u upotrijebljenim količinama moraju biti fiziološki indiferentna.

Čepići se najčešće proizvode lijevanjem. Ljekovite se tvari uz miješanje otope, suspendiraju ili emulgiraju u rastaljenoj podlozi, koja se na prikladnim strojevima lijeva pri najpovoljnijoj temperaturi u ohlađene metalne kalupe prikladne veličine. Nakon toga masa se u kalupima ohladi pri niskim temperaturama (0 do +8 °C) do potpunog skrućivanja. U posljednje vrijeme sve se više upotrebljavaju strojevi (sl. 8) na kojima se rastaljena masa lijeva direktno u oblikovanu plastičnu ili aluminijsku foliju, tj. u pakovni materijal u kojem se proizvod šalje na tržište.

Ambalaža za lijekove. Osnovni je zadatak ambalaže da sačuva kvalitetu proizvedenog ljekovitog pripravka koji se u nju

oprema, tj. njegove fizikalne i kemijske karakteristike i terapijsku vrijednost. Da bi se to postiglo, lijekove treba zaštititi od utjecaja vlage i svjetlosti te od prodiranja plinova i prašine iz okolice. Osim toga, materijal za pakovanje ne smije biti inkompatibilan s ljekovitim i pomoćnim supstancijama. Materijali koji se najčešće upotrebljavaju za pakovanje ljekovitih pripravaka jesu staklo, aluminij, plastika, papir, celofan i karton. Od stakla oblikuju se bočice, ampule i cjevčice. Aluminij se kao pakovni materijal upotrebljava u različitim oblicima, npr. kao folija (kombinirano s polietilenom koji omogućuje termičko zavarivanje), tuba (sa zaštitnim lakom na unutarnjoj površini da ljekoviti pripravak ne dođe direktno u kontakt s aluminijem) i limenka. Od mnogih raspoloživih plastičnih materijala za pakovanje ljekovitih pripravaka najčešće se upotrebljavaju polietilen, polipropilen, polivinilklorid i polistiren. Od njih se oblikuju folije, bočice, cjevčice, tube, zatvarači i dr. Dok staklo, aluminij i plastični materijali čine kontaktnu ambalažu, tj. onu koja se nalazi u direktnom dodiru s ljekovitim pripravcima, papir, celofan i karton služe za izradbu tzv. vanjskog pakovanja, npr. za etikete s osnovnim podacima o produktu, upute s opisom načina djelovanja i primjene, za složive kutije, omotne folije i transportnu ambalažu.



Sl. 8. Uređaj za proizvodnju supozitorija lijevanjem u oblikovan pakovni materijal

Razlikuju se dvije grupe strojeva za opremu lijekova: temeljni i pomoćni strojevi, odnosno uređaji koji se obično povezuju u jedinstvenu liniju za pakovanje. Među temeljne strojeve ubrajaju se strojevi za punjenje, zatvaranje, etiketiranje, kartoniranje, izvlačenje i oblikovanje folija, zavarivanje folija u stripove (trake) i sastavljanje skupnih pakovanja. Pomoćni strojevi i uređaji jesu kontrolne vage, tanjuri za dovod ambalaže i otpremu pakovanih proizvoda, strojevi za njihovo označivanje, uređaji za otprašivanje, zatim uređaji koji se upotrebljavaju pri pakovanju: kontrolni uređaji, transportne trake i uređaji za dovod pripravaka na liniju.

Za pakovanje čvrstih oblika lijekova (kapsula, tableta, film-tableta i dražeja) najčešće se upotrebljavaju tri tipa ambalažnih materijala: bočice ili cjevčice (staklene, plastične, aluminijske); tzv. strip-pakovanje od aluminijske, celofanske ili kombinirane folije, u kojem se ljekoviti pripravak pojedinačno oprema u nizu od po dva komada gotovog lijeka između dvije trake folije, koja se zatim oko cijele površine preparata zavari i time tvori zatvoreni sustav; tzv. blister-pakovanje, koje se sastoji od dvije vrste folija: od temeljne folije (polivinilklorid, često kombiniran s drugim prikladnim plastičnim nanosom), koja se oblikuje toplinski uz primjenu vakuumu ili pritiska, tvoreći udubine kojima su dimenzije jednake dimenzijama lijeka koji se u njih oprema, te od pokrovne aluminijske folije koja se toplinski zavaruje na temeljnu foliju. Oblikovane trake (strip ili blister) strojno se režu u odreske primjerene veličine i ulažu u kartonske kutije.

Tekući oblici lijekova (otopine i suspenzije) najčešće se opremaju u staklene ili plastične bočice. Injekcijski se preparati nakon punjenja u ampule etiketiraju i dalje opremaju u sigurno pakovanje (na pedesan način oblikovan karton ili folija od polivinilklorida), koje ih štiti od lomljenja prilikom transporta. Sigurno pakovanje umeće se zatim u kartonske kutije te dalje oprema u transportnu ambalažu.

Polučvrsti oblici lijekova (masti, kreme, paste) uglavnom se opremaju u metalne (najčešće aluminijske) ili plastične tube. Čepići se opremaju najčešće poput čvrstih oblika u strip-pakovanje od aluminijske ili celofanske folije ili tvrde folije od polivinilklorida.

D. Batinić

KONTROLA I ISPITIVANJE TE NADZOR NAD PROIZVODNJOM I PROMETOM LIJEKOVA

Osnovni zadatak ispitivanja i kontrole lijekova jest utvrđivanje metoda, mjera i odgovornosti da bi se potvrdilo kako su svi lijekovi koji se stavljaju u promet djelotvorni, pouzdani i neškodljivi, da je njihova kvaliteta primjerena i standardizirana, te da su objavljene informacije i podaci o načinu primjene, indikacijskom području, nuspojavama, kontraindikacijama i sl. provjereni i istiniti. Provođenje tih zadataka i ciljeva temelji se na suodgovornosti nadležnih organa Federacije te niza drugih ovlaštenih radnih organizacija i službi, koje su u širem smislu angažirane u zdravstvenoj zaštiti stanovništva. Uspješan sustav temelji se, dakle, na povezanoj suradnji državnih organa, zdravstva i institucija za ispitivanje i kontrolu lijekova s posebnim ovlaštenjima, s farmaceutskom industrijom i njenim stručnim službama.

Svaki lijek koji se u našoj zemlji stavlja u promet bilo prema vlastitom proizvodnom postupku, bilo u suradnji sa stranim partnerom, bilo da se uvozi, mora biti odobren od Saveznog komiteta za zdravstvo i socijalnu zaštitu prema posebnom postupku koji se temelji na literarnim i eksperimentalnim podacima. Za to su potrebni slijedeći elementi: a) naziv, zaštićeno ime, deklaracija cjelokupnog sastava lijeka, farmakološka kategorija, indikacije i doze za različite uzraste, podaci o medicinskim iskustvima primjene u drugim zemljama; b) cjelokupni podaci o kemijskim, fizikalnim i farmaceutskim karakteristikama i svojstvima aktivnih supstancija i aditiva s elementarnim karakteristikama tehnološkog procesa i proizvoda; definirana i specificirana kvaliteta i čistoća sastojaka, priloženi eksperimentalno dobiveni rezultati o stabilnosti, roku valjanosti i načinu čuvanja; metodologija za ispitivanja koja omogućuju reproducibilnu provjeru rezultata; c) rezultati ispitivanja farmakološke aktivnosti i toksičnosti na pokusnim životinjama uključujući i rezultate farmakodinamičkih ispitivanja, primarnog efekta, rezultate ispitivanja akutne, subakutne i kronične toksičnosti za različite vrste životinja, rezultate i podatke o reprodukciji, među koje se ubraja embriotoksičnost, teratogenost, plodnost, itd., zatim podatke o kancerogenom i mutagenom efektu, te druge podatke specifične za različite terapijske grupe lijekova; d) prikaz literature, koji mora korektno rezimirati sve publicirane negativnosti lijeka, te verificirane vrijednosti i prednosti.

Do sada opisano prikupljanje podataka, rezultata i informacija jest tzv. pretkličičko vrednovanje novog lijeka. Na temelju procjene osmišljenosti i potpunosti tih podataka donosi se mišljenje o tome da li postoji proporcionalan ili nepredvidiv rizik pri prelasku na ispitivanje tog lijeka na ljudima u kliničkim pokusima. Ako je ocjena prethodnih ispitivanja pozitivna te isključen ili poznat svaki mogući rizik, provode se specifična kliničko-farmakološka ispitivanja preparata na ljudima dobrovoljcima. Konačni zaključak temelji se na podacima farmakokinetičkih ispitivanja, na podacima iz oblasti farmakodinamike i interakcije lijekova, na kliničko-farmakološkim podacima, te podacima o terapijskom efektu na ljudima različite uzrasta i spola. Osim ovih najvažnijih, potrebno je prikupiti i sva ostala zapažanja i promjene na dobrovoljcima. Sve vrste ispitivanja (kemijskih, bioloških, mikrobioloških, farmakoloških, toksikoloških) provode se jedino u specijaliziranim i za to ovlaštenim institucijama. Ispituje se onaj oblik lijeka koji ima definitivno

utvrđenu tehnologiju i sirovinski sastav, tako da prijelaz na velikoserijsku proizvodnju ne unosi u kvalitetu lijeka i njegovo djelovanje ni jednu novu varijablu koja nije već ranije procijenjena.

Ukratko, svaki lijek koji se proizvodi, mora imati prijavljen i poznat kompletan sastav aktivnih i svih pomoćnih supstancija, farmaceutski doziran oblik i veličinu u kojoj se proizvodi, način i materijal za pakovanje i definirane standardne metode za provjeru kvalitete. U to nisu uključene norme ni metode za osiguranje higijenskih, sanitarnih, proizvodnih i administrativnih elemenata, koje su također veoma važne.

Svi se ti elementi mogu i moraju održati primjenom *Dogovora o uvjetima za proizvodnju i kontrolu lijekova*, a provode se pod nadzorom specijalizirane kontrolne službe prema Saveznom zakonu, na svim razinama. U načelu je kontrola proizvoda i proizvodnje zakonska obveza proizvođača lijekova, koji preuzima rizik, a i odgovornost da je svaka serija lijeka, koju stavlja u promet, identična registriranom sastavu i tehnologiji proizvodnje, pakovanju itd., da je serija uniformna i da su isključene slučajne pogreške koje u proizvodni proces unosi tzv. ljudski faktor.

Iz definicije lijeka prema našim i internacionalnim propisima jasno je da su u pitanju proizvodi vrlo različitih karakteristika, namjene i tehnologije, pa je logično da primjena i provedba kontrole lijekova i dobre proizvodne prakse u pripremi lijekova moraju biti organizacijski i metodološki prilagođeni i u skladu s vrstom, tipom i opsegom proizvodnje i tehnologijom, što je za pojedine grupe lijekova sasvim specifično i različito. U okviru toga predviđaju se složeni elementi koji osiguravaju kvalitetu, a koji se kontroliraju. Ti elementi moraju biti unaprijed planirani i ugrađeni u kvalitetu produkta studijom i razvojnim istraživanjima, te je jasno da se ispitivanjem gotovih produkata, osim konstatacije, ništa u kvaliteti ne može izmijeniti. S tim u vezi ispitivanje i kontrola lijekova imaju određenu obvezu i zadatke u osiguranju kvalitete lijeka u fazi proizvodnje, u toku razvoja racionalnog lijeka i nabavci sirovina, u toku proizvodnog procesa i konačno u tzv. konačnoj kontroli lijeka.

Konačna kontrola obavlja se na reprezentativnom uzorku serije prema metodologiji i specifikaciji koje su unaprijed utvrđene, služeći se pri tome nalazima i podacima o utrošenim sirovinama i materijalima za pakovanje. I najsuvremenije organizirana konačna kontrola lijeka može samo konstatirati neispravnost ili nedostatke, koji se u najviše slučajeva više ne mogu eliminirati (npr. parcijalna kontaminacija parenteralnih proizvoda, nehomogenost sadržaja aktivne supstancije, neujednačena raspadljivost ili otpuštanje aktivne supstancije, zamjena ili miješanje lijekova različitih indikacija, doza ili sl., kao posljedica ukrštavanja proizvodnih linija). Zato kontroli prije i u toku proizvodnje lijeka pripada velika važnost i odgovornost u proizvodnji lijeka standardne i ispravne kvalitete.

Naša je zemlja bila među prvima u Evropi koja je suvremenim zakonima regulirala podjelu u odgovornosti između nadležnih državnih organa i proizvođača s obzirom na kvalitetu i ispravnost lijekova u interesu javnog zdravstva i građana. Zbog mogućih suprotnosti između ekonomskih interesa proizvođača lijekova i interesa zdravstva, uvedena je i posebna zakonska kontrola nekih lijekova, npr. hormona, antibiotika, lijekova biološkog podrijetla i nekih drugih s vitalnom indikacijom, a povjerena je ovlaštenim zdravstvenim radnim organizacijama, koje ispunjavaju propisane uvjete s obzirom na kadrovsku, tehničku i prostornu opremljenost. Njima je također zakonski povjerena kontrola lijekova u prometu kako bi se povremeno provjeravale kvaliteta, ispravnost, stabilnost i ostale karakteristike lijekova koji podliježu redovnoj kontroli proizvođača i njihovih stručnih službi. I pored mogućih neispravnosti i zamjena, do kojih može povremeno doći (1-2%), postoji i mogućnost da se lijekovi na otvorenom tržištu, kojima je vrijednost znatno umanjena, kojima je rok trajnosti istekao i sl., namjerno upućuju u predjele za koje se smatra da je rizik otkrivanja vrlo malen, a dobit velika. Mnogi regulativi Svjetske zdravstvene organizacije posljednjih godina potaknuti su tim problemom.

U cijelom kompleksu kontrole i ispitivanja lijekova kemijski aspekt vrednovanja i ispitivanja najčešće rješava samo jedan

dio problema, jer se pored toga mora vrednovati i niz drugih karakteristika nekog lijeka. One su često jednako važne ili čak i presudne za zdravstvenog gledišta, a moraju se realizirati drugim tehnikama i metodama evaluacije, kao npr. biološko ispitivanje i određivanje inzulina, hormona paratireoideje, hormoničkih gonadotropina, heparina itd., zatim metodama mikrobioloških određivanja, npr. antibiotika, antimikotika, vitamina, lijekova i proizvoda za aktivnu imunizaciju (bakterijske i virusne vakcine) ili za pasivnu imunizaciju (antitoksini, imunizirani serum životinjskoga i humanog podrijetla) i sl. To također vrijedi za metode i principe vrednovanja radioaktivnih izotopa za liječenje i dijagnostiku i za sustav izvođenja pretkliničkih i kliničkih metoda i analiza. Ispitivanje i kontrola lijekova bitno su specifični i ovisni o farmaceutskom aplikacijskom obliku preparata i tehnologiji, a s tim u vezi poseban je problem ocjena stabilnosti lijeka i biološke raspoloživosti i bioekvivalencije istovjetnih preparata s obzirom na kemijski karakter aktivne supstancije, upotrebu ambalažnog materijala, tehnologiju i način čuvanja. U mnogo slučajeva veoma je važna mikrobiološka čistoća, enzimatski efekti i čitav niz, odnosno sustav toksikoloških ispitivanja.

Kemijske, odnosno fizikalno-kemijske metode namijenjene su ispitivanju kemijskih svojstava, specifičnoj i nespecifičnoj identifikaciji termičkim, kemijskim i drugim reakcijama, određivanju konstanti kao što su indeks loma, sniženje krutišta, talište, vrelište, viskoznost, specifično zakretanje, hidroksidni, peroksidni, esterski, jodni broj i sl., te identifikaciji pomoću spektroskopskih metoda. Prema usvojenim metodama ispituje se stupanj čistoće ljekovitih supstancija i lijekova da se utvrdi ne sadrže li lijekovi nedopuštene količine toksičnih anorganskih ili organskih onečišćenja ili nedopuštene količine neaktivnih intermedijera, izomera i razgradnih produkata iz proizvodnog procesa u pripremi sirovina, odnosno u pripremi gotovog oblika lijeka. Najčešća su ispitivanja dokazivanje kationa i aniona iz različitih skupina, posebno teških metala, zatim organskih onečišćenja i razgradnih produkata u organskim spojevima, dokazivanje dozvoljenih i nedozvoljenih boja, konzervansa i aditiva u lijeku ili ambalaži, itd. Dozvoljene granice onečišćenja određuju se uspoređivanjem s pripremljenim standardima pomoću gravimetrijskih, kolorimetrijskih, turbidimetrijskih, kromatografskih, spektralnih i drugih poznatih metoda analitičke kemije (v. *Instrumentalne metode analitičke kemije*, TE 6, str. 494; v. *Kemijska analiza*). Metode i tehnike fizikalno-kemijskih ispitivanja sastavni su dio i ostalih ispitivanja, npr. farmakoloških, biokemijskih, toksikoloških, te su kodificirane i normirane u općem dijelu jugoslavenske i u općim metodama drugih svjetskih farmakopeja, u standardnim propisima Svjetske zdravstvene organizacije itd.

Dalja velika grupa kemijskih određivanja odnosi se na određivanje sadržaja aktivne supstancije i na određivanje pratećih aktivnih, inaktivnih, razgradnih i toksičnih produkata. U te se svrhe upotrebljavaju vrlo različite metode koje se razlikuju po tehnici izvođenja i instrumentalnoj opremljenosti, a njihov izbor ovisi o karakteru ispitivanog materijala, dostupnosti i količini, o kemijskoj stabilnosti i sl. Gravimetrijska analiza, koja traži skromnu tehničku opremljenost, ali dugotrajan postupak, upotrebljava se sve rjeđe. Nju ipak predviđaju i propisuju u kontroli *materialiae primae* gotovo svi službeni propisi i normative metode. Znatno se češće upotrebljavaju metode volumetrijske analize, a posebno elektrometrijske metode. Acidimetrija i alkalimetrija u vodenom i nevodnom mediju mnogo se primjenjuju u kontroli lijekova za određivanje slabih kiselina, npr. 4-aminosalicilne, nikotinske, merkaptospojeva kao metiltiouracil, derivata ksantina i antipirina kao što su teofilin i fenilbutazon, derivata karboksilnih kiselina kao dietilstilbestrol, za određivanje slabih baza i njihovih soli kao npr. alkaloida, anestetika, alifatskih i aromatskih amina i heterocikličkih spojeva s dušikom. Taložne, kompleksometrijske i redoks-titracije imaju ograničenu primjenu i važnost s obzirom na instrumentalne mikrometode, ali se također primjenjuju, najčešće u analizi farmaceutskih sirovina, npr. metionina, askorbinske kiseline, Fe(II)-spojeva i dimerkaprola. Primjenom elektrometrijskih metoda za utvrđivanje titracijskog ekvivalenta u vodenoj i nevodenoj sredini zadovoljeni

su zahtjevi za ponovljivošću i većom osjetljivošću titracijskih postupaka. Te metode u prvom redu jesu potenciometrija, diazo-titracija, određivanje vode metodom K. Fischera itd.

Za kontrolu i ispitivanje lijekova najviše i najčešće se upotrebljavaju optičke i spektroskopske metode: refraktometrija, polarimetrija, kolorimetrija, fotometrija, apsorpcijska spektrofotometrija u vidljivoj, ultraljubičastom i infracrvenom svjetlu, apsorpcijska i emisijska plamena spektrometrija, fluorometrija, densitometrija, koje su navedene u svim suvremenim farmakopejama i standardima. I spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije, te spektrometrija masa uvode se u rutinsku praksu kao standardne metode za potvrdu konstitucije, čistoće i konfiguracije. Međutim, prije ispitivanja pomoću tih metoda, bilo da se radi o gotovim lijekovima, intermedijerama ili biološkom materijalu, treba komponente i frakcije razdvojiti i pročistiti, što se danas skoro redovito provodi jednom od kromatografija: papirnom, tankoslojnom, plinskom, visokotlačnom tekućinskom, afinitetnom, gel-kromatografijom ili kromatografijom u stupcu.

Područje primjene kromatografije u kontroli lijekova vrlo je veliko i pokriva sve kemijske grupe lijekova. Tu se ubraja ispitivanje čistoće, identiteta, steričkih karakteristika, kvalitativna i kvantitativna utvrđivanja sastava višekomponentnih smjesa, praćenje toka kemijske sinteze, praćenje toka kemijske razgradnje prilikom stajanja i čuvanja lijekova, studij farmakokinetike, ispitivanje procesa vezanih uz djelovanje enzima i sl.

Kontrola lijekova opisanim kemijskim metodama, te posebnim metodama vrednovanja farmaceutske-tehnoloških karakteristika, o kojima ovdje nije bilo riječi, može i mora potvrditi uniformnost i podudarnost sastava i kvalitete s istim lijekom verificiranim u registracijskom postupku.

M. Grims

PROIZVODNJA I POTROŠNJA LIJEKOVA

Usporedno s otkrićem mnogih novih djelotvornih supstancija za medikamentno liječenje i razvojem farmaceutske industrije raste i potrošnja lijekova u svijetu i u nas. Tako se u mnogim zemljama oko 1% nacionalnog dohotka i više od 10% svih sredstava za zdravstvenu zaštitu troši na lijekove i ljekovita sredstva. Dok je 1939. godine vrijednost ukupne proizvodnje lijekova u svijetu iznosila oko 857 milijuna američkih dolara, danas ona iznosi oko 25 milijardi dolara. U SAD su u posljednjih 20 godina troškovi za zdravstvo porasli za 145%, a u Sovjetskom Savezu, prema nekim ocjenama, za 300%. Godine 1950. u SAD je po stanovniku utrošeno 1,5, a u 1971. godini 7,5 recepata. Slično je zabilježeno i u Saveznoj Republici Njemačkoj, gdje je od svih troškova za liječenje na troškove za lijekove u 1962. godini otpalo 17,7%, u 1968. godini 19,8% i u 1975. godini 20%.

U Jugoslaviji postoji tendencija stalnog povećanja potrošnje lijekova, no ona danas još nije dosegla razinu visokorazvijenih industrijskih zemalja. Godišnji porast potrošnje lijekova u našoj zemlji iznosi 30-40%, što je djelomično i odraz tehnološkog razvoja u poslijeratnom razdoblju. Naime, prije drugoga svjetskog rata u Jugoslaviji su prevladavala poduzeća inozemnog kapitala, koja su domaće tržište opskrbljivala inozemnim gotovim proizvodima ili poluproizvodima. Poslije oslobođenja pristupilo se reorganizaciji, modernizaciji i proširenju tvorničkih kapaciteta i gradnji novih tvornica. Osnovni je cilj bio smanjenje uvoza i ovisnosti o inozemstvu, povećanje proizvodnje postojećih domaćih lijekova i uvođenje novih lijekova. Industrijski

proizvođači gotovih lijekova u našoj zemlji danas su Alkaloid (Skopje), Bayer-Pharma (Ljubljana), Belupo (Ludbreg), Bosnalijek (Sarajevo), Farmakos (Prizren), Galenika (Beograd), Hemo-ljek (Vršac), Isis (Novo Mesto), Jugoremedija — Servo Mihalj (Zrenjanin), Krka (Novo Mesto), Lek (Ljubljana), Pliva (Zagreb), Srbolek (Beograd), Šumaprodukt (Sarajevo), Zdravlje (Leskovac) i Zorka (Šabac). Neke od tih tvornica danas se sve manje služe licencama, a više se oslanjaju na bazičnu kemijsku industriju. Udjel troškova za lijekove izdane na temelju recepata zdravstvenog osiguranja, u ukupnim troškovima zdravstvene zaštite sve je veći (tabl. 1). Promatrano sa stanovišta pojedinih farmakodinamskih skupina, može se uočiti da su troškovi najveći za lijekove koji djeluju na infektivne i parazitarne bolesti (37%), zatim slijede lijekovi koji djeluju na bolesti cirkulatornog sustava (10%), pa lijekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sustava i lijekovi koji djeluju na živčani sustav (po 6,5%). Troškovi za lijekove iz ostalih farmakodinamskih skupina nisu veći od 5% ni u jednoj skupini.

D. Batinić

LIT.: G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, Entwicklung, Wirkung, Darstellung, Band 1 i 2. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1968. — G. D. Chase, R. A. Deno, A. R. Gennaro, M. R. Gibson, S. C. Harvey, J. E. Hoover, R. E. King, A. N. Martin, E. A. Swinyard, C. T. Van Meter, B. Wilin, Remington's pharmaceutical sciences. Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania *1970. — Farmakopeja SFRJ. Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd *1972. — Priručnik zakonskih propisa o lekovima, Zagreb 1975. — L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig, The theory and practice of industrial pharmacy. Lea & Febiger, Philadelphia *1976. — Zakon o stavljanju lijekova u promet. Službeni list SFRJ od 31. prosinca 1976, broj 58.

D. Batinić I. Butula M. Grims

LINEARNE INTEGRALNE TRANSFORMACIJE

osobite vrste preslikavanja jednog skupa funkcija u drugi skup funkcija. Pri tom se preslikavaju i matematičke operacije koje se izvode nad funkcijama. U području slika dobiveni matematički problem obično se može lako riješiti. Iz tog rješenja, primjenom dovoljno bogatih tablica upotrijebljene transformacije, pročita se rješenje originalnog problema. U suštini, većinu matematičkog posla koji valja uložiti za rješavanje postavljenog problema već je ranije obavio matematičar koji je sastavio dovoljno opširne tablice primijenjene integralne transformacije.

U skladu sa suvremenom praksom u matematičkoj literaturi, u članku je proveden sljedeći način označavanja. Svaki važniji matematički objekt: definicija, teorem, uvjet ili formula iz definicije ili teorema, a isto tako primjeri koji služe za ilustraciju teorije odnosno odjelci članka koji čine logičku cjelinu, označeni su prirodnim brojevima onim redom kojim dolaze u tekstu.

Neka je \mathcal{O} skup funkcija definiranih na intervalu $\langle a, b \rangle$ realnih brojeva. Funkcije $f \in \mathcal{O}$ zvat će se *originalima*, a njihova nezavisna varijabla označivat će se sa t , jer ona u primjenama često ima značenje vremena. Vrijednosti $f(t)$ obično su realni, a rjeđe kompleksni brojevi. Originali će u raznim posebnim slučajevima morati zadovoljavati neke uvjete koji osiguravaju postojanje promatranih matematičkih objekata. U najopćenitijem slučaju originali su *distribucije* (poopćene funkcije), definirane na $\langle a, b \rangle$. Fiksira se funkcija $K(s, t)$ dviju varijabli, koja će se zvati jezgrom transformacije. Integralna transformacija definira se izrazom

$$F(s) = \int_a^b K(s, t) f(t) dt, \quad (1)$$

pri čemu se uzima da su definicije i uvjeti tako odabrani da za svaki $f \in \mathcal{O}$ postoji neprazan podskup S_f skupa kompleksnih brojeva tako da integral konvergira za svaki $s \in S_f$. Integral može biti u smislu Riemanna, Lebesguea ili neki još općenitiji, kao što je integral distribucije. Funkcija F kompleksne varijable s definirana na S_f izrazom (1) naziva se *slikom originala* f . Za to pridruženje upotrebljavaju se različite oznake: $F = \mathcal{F}[f]$, $f(t) \rightarrow F(s)$ itd. Transformacijom (1) funkcije (originali) preslikavaju se u funkcije (slike). Budući da se takve transformacije

Tablica 1

TROŠKOVI ZA LIJEKOVE S OBIZROM NA UKUPNE TROŠKOVE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE U JUGOSLAVIJI (u milijunima dinara)

Godina	1965	1967	1969	1970	1971	1972	1973	1974
Ukupni troškovi zdravstvene zaštite	2928	3482	4297	5540	7194	9106	10922	14918
Troškovi za lijekove izdane na temelju recepata zdravstvenog osiguranja	406	471	736	951	1244	1645	1978	2589