

Małgorzata Sznitowska

Rozdrabnianie (proszkowanie) ciał stałych i analiza wielkości cząstek

1.1. Właściwości proszków

Rozdrabnianie ciała stałego do postaci proszku jest jedną z najczęściej stosowanych czynności wstępnych przy sporządzaniu różnych preparatów leczniczych. Etap ten pozwala uzyskać substancję w formie sproszkowanej. W tej formie występują zarówno substancje lecznicze, jak i pomocnicze. Forma proszku jest wymagana nie tylko wtedy, gdy wykonuje się proszki (postać leku) lub tabletki, ale także w czasie rozpuszczania. W farmacji praktycznie nie używa się substancji grubo rozdrobnionych, które nie mają charakteru proszku, chyba że poddaje się je topieniu (np. woski). Czasami nie proszkuje się substancji krystalicznych – gdy stosowane są do roztworów i są łatwo rozpuszczalne.

Substancje sproszkowane mogą mieć różną wielkość cząstek. Według farmakopei wyróżnia się proszki: grubo rozdrobnione, średnio rozdrobnione, miało rozdrobnione i bardzo miało rozdrobnione, co zaprezentowano w tabeli 1.1. Wyróżnia się również proszki zmikronizowane, które nie są jednak sklasyfikowane w Ph. Eur./FP (patrz str. 11).

Sproszkowane substancje, pojedynczo lub w mieszaninie, mogą stanowić postać leku (*Pulveres* – ta postać leku scharakteryzowana jest w rozdz. 8). Jednak znacznie częściej jest to półprodukt wykorzystywany do sporządzania takich preparatów farmaceutycznych, jak: granulaty, tabletki, zawiesiny, maści i pasty czy roztwory.

Duży stopień rozdrobnienia proszków związany jest z dużą powierzchnią w stosunku do masy. Wpływa to na szybkość rozpuszczania i w konsekwencji na dostępność biologiczną (patrz str. 70). Ma to decydujące znaczenie szczególnie w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych.

Tabela 1.1. Określenia stopnia rozdrobnienia proszków w analizie sitowej (według FP XI: 2.9.12) – numer sita jest wymiarem oczka w mikrometrach

Numer sita (wymiar otworu w mm)	Proszek	Wymagania
1400 (1,4)	grubo rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 1400 i nie więcej niż 40% przez sito nr 355
355 (0,355)	średnio rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 355 i nie więcej niż 40% przez sito nr 180
180 (0,18)	miało rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 180 i nie więcej niż 40% przez sito nr 125
125 (0,125)	bardzo miało rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 125 i nie więcej niż 40% przez sito nr 90
	zmikronizowany ¹	80% cząstek nie większych niż 10 μm , pozostałe nie większe niż 50 μm (wg FP V) 90% cząstek nie większych niż 10 μm (wg BP ²)

¹ Brak klasyfikacji w *Farmakopei Polskiej/Farmakopei Europejskiej*.

² Według *Farmakopei Brytyjskiej – superfine powder*.

Ważna jest znajomość oddziaływań i zjawisk fizycznych, które występują w materiale sproszkowanym, ponieważ mogą one przyczynić się do problemów technologicznych przy produkcji leków. Należy przede wszystkim uwzględnić skłonność cząstek proszku do łączenia się w większe skupiska (agregaty), adsorpcję gazów i pary wodnej, obecność na powierzchni cząstek ładunku elektrycznego i możliwość zmiany sypkości proszku. Dla wszystkich tych zjawisk znaczenie ma nie tylko rozmiar cząstek, ale także charakter chemiczny substancji, warunkujący właściwości powierzchniowe cząstek. Ważną cechą substancji sproszkowanych jest kształt oraz porowatość cząstek.

Agregacja cząstek. Im większy jest stopień rozdrobnienia ciała stałego, tym większe jest dążenie poszczególnych cząstek do łączenia siłami kohezji (van der Waalsa) w skupiska zwane agregatami lub aglomeratami. Ciało stałe, ulegając rozdrobnieniu, zwiększa swoją powierzchnię, z czym wiąże się zwiększenie energii powierzchniowej. Układ staje się więc bogatszy w energię, a tym samym nietrwały. Poszczególne cząstki proszku, dążąc do uboższego stanu energetycznego, przyciągają się wzajemnie i tworząc agregaty, kompensują znaczną część energii powierzchniowej. W praktyce można zapobiec temu zjawisku, dodając do sproszkowanej substancji drugą substancję, o znacznie większym stopniu rozdrobnienia. Najczęściej korzysta się w tym celu z koloidalnego dwutlenku krzemu (koloidalna krzemionka, Aerosil), który zaadsorbowany

na powierzchni cząstek proszku uniemożliwia ich wzajemne przyciąganie, tworząc warstwę ochronną. Zbyt duża ilość użytej koloidalnej krzemionki jest niekorzystna, gdyż ta substancja może sama ulegać agregacji.

Można też zlikwidować powstałe agregaty, przesiewając proszek lub umiarkowanie go rozcierając. Pomocne jest czasami zwilżenie proszku cieczą, która w stosunku do substancji sproszkowanej ma bardzo małe napięcie powierzchniowe.

Wymienione wyżej możliwości likwidowania zjawiska agregacji nie zapobiegają ponownemu powstawaniu agregatów cząstek w przypadku dłuższego przechowywania proszku.

Adsorpcja powierzchniowa. Rozwinięcie powierzchni ciała stałego przyczynia się również do wzmożonej sorpcji z otoczenia gazów, par oraz adsorpcji cząsteczek z roztworu. Duża skłonność sorpcyjna niektórych sproszkowanych substancji stałych jest praktycznie wykorzystywana. Na przykład węgiel leczniczy (*Carbo medicinalis*) stosowany jest w lecznictwie jako adsorbent substancji toksycznych (powierzchnia 1 g węgla leczniczego wynosi około 700 m²). Szczególnie dużą sorpcją gazów oraz cząsteczek z roztworu charakteryzują się proszki, których cząstki wykazują porowatą strukturę. Substancją o bardzo silnie rozwiniętej powierzchni jest wspomniana już wyżej krzemionka koloidalna, co wynika z bardzo małej wielkości cząstek (około 15 nm) – 1 g koloidalnej krzemionki ma powierzchnię 130–400 m² (patrz str. 902).

W aspekcie trwałości leku, rozwinięta powierzchnia proszku może być niekorzystna, gdyż zwiększona jest sorpcja pary wodnej lub tlenu z powietrza, co prowadzi do reakcji chemicznych (hydroliza, utlenianie). Nadmierna zawartość wilgoci stanowi również przyczynę zbrylania proszków. W szczególnych przypadkach ogranicza się higroskopijność, dodając substancji pomocniczych.

Ładunek elektryczny. Ładunek elektryczny może być przyczyną wielu trudności technologicznych. Najczęściej silnie obdarzone ładunkiem elektrycznym są cząstki sproszkowanych substancji krystalicznych. Zetknięcie się proszku z innym materiałem powoduje przeciwstawne naładowanie cząstek i przyciąganie. Jest to przyczyną przyczepności proszków do ścian urządzeń rozdrabniających i powierzchni sit podczas przesiewania. Powstanie ładunku elektrycznego na powierzchni cząstek proszku może również nastąpić podczas mieszania. W tym przypadku proszki mają tendencję do rozpraszania się wskutek wzajemnego odpychania jednoimiennie naładowanych cząstek.

Można skutecznie zapobiec powstawaniu ładunku elektrostatycznego na powierzchni cząstek dzięki dodaniu do proszków składnika o tym samym stopniu rozdrobnienia, elektrycznie obojętnego lub o przeciwnym ładunku elektrycznym (antystatyku). Ten sam efekt można uzyskać, stosując zwilżanie mieszanego proszku, lecz nie zawsze jest to możliwe.

Sypkość. Ta ważna cecha substancji rozdrobnionych ma szczególne znaczenie wówczas, gdy zachodzi konieczność dokładnego objętościowego dawkowania sproszkowanego środka leczniczego (napełnianie kapsułek lub matryc w tabletkarce). Na ograni-

czenie sypkości proszku może wpływać wiele czynników, np. wielkość i kształt cząstek, tarcie między cząstkami, siły kohezji, absorpcja wilgoci, siły elektrostatyczne. Często dokładne wysuszenie wystarcza, aby sypkość proszku uległa poprawie. W niektórych przypadkach konieczne jest częściowe usunięcie z proszku cząstek o zbyt dużym rozdrobnieniu (poniżej 10 μm). Najczęściej stosuje się dodatek substancji pomocniczych (poślizgowych), które regulują właściwości zsypane proszków (patrz str. 272).

1.2. Urządzenia służące do rozdrabniania ciał stałych

Proces rozdrabniania jest to operacja pozwalająca na zwiększenie powierzchni ciała stałego w stosunku do jego masy. Rozdrabnianie prowadzi się najczęściej w młynach, które są przystosowane do rozdrabniania substancji twardych, półtwardych lub włóknistych, kruchych albo miękkich. W zależności od typu użytego młyna rozdrobnienie materiału następuje na skutek rozcierania, rozgniatania, uderzania lub cięcia. Operację rozdrabniania w młynach nazywa się **mieleniem**. Moździerz służy do rozdrabniania niewielkich ilości substancji.

Maksymalne rozdrobnienie z reguły osiąga się dopiero po długotrwałym lub kilkakrotnym mieleniu. Zbyt silna redukcja rozmiarów cząstek podczas mielenia (poniżej 5 μm) może skutkować ponownym ich wzrostem, na skutek aglomeracji najmniejszych cząstek (zbyt duża energia powierzchniowa sprzyja temu procesowi). Zwykle mielenie poprzedzone jest odsiewaniem fragmentów mniejszych, których obecność może znacznie przedłużyć czas mielenia. Z tego też względu większe młyny mają w obudowie sita, co umożliwia usuwanie mniejszych fragmentów w sposób ciągły. W przypadku niektórych surowców (np. roślinnych) może zachodzić konieczność użycia dwóch typów młynów. W pierwszym młynie uzyskuje się maksymalne rozdrobnienie i przenosi się materiał do drugiego młyna, który umożliwia jeszcze większe rozdrobnienie.

Podczas mielenia dochodzi do wzrostu temperatury, ponieważ około 99% pracy włożonej w ten proces przekształca się w energię cieplną, a tylko 1% w energię powierzchniową. Podwyższona temperatura może niekorzystnie wpływać na właściwości mielonego materiału, powodując mięknienie, topnienie, spiekanie lub przyklejanie się substancji do ścian młyna. Należy dobierać tak parametry procesu, aby nie doprowadzać do tego typu zmian. Materiał zawierający substancje lotne lub termolabilne najlepiej mielić z chłodzeniem. Czasami mielenie prowadzi się w ciekłym azocie (kriomielenie). Również zwiększona wilgotność powietrza to czynnik niesprzyjający skutecznemu rozdrabnianiu.

Przy doborze techniki mielenia uwzględnia się właściwości materiału rozdrabnianego, takie jak: kruchość, twardość, kleistość, włóknistość, elastyczność. Najłatwiej ulegają rozdrabnianiu ciała stałe kruche, do których należy większość substancji o budowie krystalicznej. Łatwość ich rozdrabniania wynika najczęściej z błędów w strukturze przestrzennej, rzadko spotyka się bowiem kryształy o idealnej siatce krystalicznej. Miejsca, w których nastąpiło rozluźnienie ciągłości siatki krystalicznej, wykazują małą wytrzymałość mechaniczną na przyłożoną siłę. Jeszcze słabsze

siły spójności występują w miejscu styku dwóch lub więcej kryształów. Większość substancji krystalicznych może ulec dużemu rozdrobnieniu już w móżdżerzu, przy rozdrabnianiu ręcznym.

Czasami mieleniu poddaje się nie materiał suchy, ale jego zawiesinę w cieczy. Mielenie „mokre” może być zastosowane na przykład do surowców łatwopalnych lub topiących się. W porównaniu z mieleniem na sucho, metoda ta pozwala również na pracę bezpyłową, uzyskanie znacznie większego stopnia rozdrobnienia oraz na skrócenie czasu operacji. Rozdrabnianie w środowisku płynnym zapobiega przede wszystkim agregacji cząstek. Zwilżanie nowo powstałych podczas mielenia powierzchni skutecznie zmniejsza napięcie powierzchniowe oraz elektrostatyczne naładowanie cząstek. W przypadku bardzo dużego rozdrobnienia (kilka mikrometrów) stosuje się dodatek tenzydu w celu uniknięcia agregacji. Ze względów praktycznych celowe jest przy dalszych operacjach korzystanie z mokrego proszku, ponieważ jego suszenie może spowodować zlepianie się poszczególnych cząstek. Mielenie na mokro pozwala uzyskać rozmiary cząstek nawet poniżej 1 μm (nanocząstki, nanozawiesiny).

Należy zaznaczyć, że zmiana skali produkcyjnej w procesie mielenia jest trudna do osiągnięcia bez zmiany parametrów pracy młynów, co utrudnia badania rozwojowe produktu. W czasie walidacji procesu konieczna jest ocena zanieczyszczeń, które mogą pochodzić z tworzywa, z jakiego zbudowany jest młyn lub z materiałów używanych do jego czyszczenia i konserwacji. Z powodu działających sił mechanicznych niebezpieczeństwo uwalniania takich zanieczyszczeń jest większe podczas mielenia niż na przykład w czasie mieszania proszków w mieszalnikach.

1.2.1. Młyny

Młyn tarczowy. Ten typ młyna (ryc. 1.1) jest wykorzystywany do rozdrabniania materiałów niezbyt twardych, elastycznych, do których zalicza się liczne surowce roślinne. Rozdrabnianie następuje między dwiema stalowymi tarczami o nierównej powierzchni (karbowana, ząbkowana), z których jedna jest najczęściej stała (stator), a druga się obraca (rotor). Stopień rozdrobnienia reguluje się, zmieniając odległości między tarczami. Porywane szybkimi obrotami rotora powietrze chłodzi rozdrabniany materiał. Niekorzystne jest, że powietrze, opuszczając młyn, unosi ze sobą subtelnie rozdrobnione cząstki, zapyłając otoczenie. Można temu zapobiec, umieszczając u wylotu młyna odpowiedni filtr. Młyny tarczowe mogą być wykorzystywane również do mielenia na mokro oraz do homogenizowania zawiesin i emulsji.