

Produktami końcowymi metod łączenia substancji są roztwory, emulsje, zawiesiny, pasty, aerozole i wiele innych złożonych mieszanin.

Prasowanie zostanie omówione w części poświęconej stałym formom leków – granulatom i tabletkom (rozdz. 14, podrozdz. 3.1 i 4.3).

3.1. Mieszanie

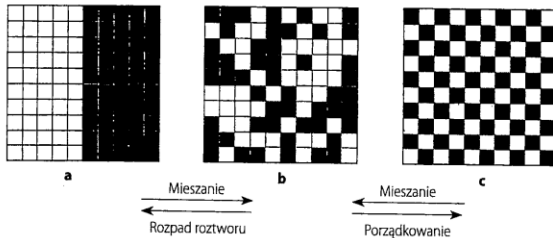
Formy leków to na ogół układy wieloskładnikowe o różnej konsystencji, takie jak roztwory, emulsje, zawiesiny, maści, pasty, ale również mieszaniny stałe, czyli proszki, granulaty lub tabletki. Łączenie komponentów następuje w wyniku **operacji mieszania**. Operacje te realizuje się na drodze turbulentnego ruchu wzajemnie przenikających się składników operacji mieszania. Zasadą, na której opiera się przebieg każdej operacji mieszania, jest proces wzajemnej dyfuzji składników mieszaniny w sobie. Zgodnie z tym kinetykę procesu mieszania, dla stałej intensywności ruchu, można opisać za pomocą prawa dyfuzji Ficka (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.5, równanie 37). Współczynnik dyfuzji D zawiera w sobie intensywność ruchu turbulentnego. Fakt ten jest oczywisty, jeśli będziemy rozpatrywać powstawanie mieszanin dwóch cieczy zdyspergowanych na poziomie molekularnym, w którym to przypadku do wzajemnego wymieszania się substancji wystarczą już uwarunkowane termicznie turbulენტne ruchy Browna wykonywane przez cząsteczki. Stała procesu dyfuzji zawiera temperaturę wyrażoną w skali bezwzględnej. W przypadku mieszania wymuszonego mechanicznie, np. mieszania cząstek substancji sproszkowanych, stała procesu dyfuzji musi zawierać również odpowiednie dane mechaniczne dotyczące ruchu. Zasadniczo wszystkie wersje przebiegu procesu mieszania są do siebie zbliżone.

3.1.1. Mieszanie jako proces o naturze entropowej

Wraz z postępującym stanem wymieszania substancji rośnie stopień przypadkowości rozproszenia cząstek składników mieszaniny. Proces mieszania dobiega końca wówczas, gdy jest osiągnięty odpowiedni dla stopnia rozdrobnienia substancji stan maksymalnego nieuporządkowania, tj. o największej entropii. Zgodnie z tym proces mieszania można nazwać procesem entropowym. O tak zwanych **składnikach idealnie mieszających się** mówimy wówczas, gdy składniki mieszaniny nie różnią się między sobą kształtem, wielkością oraz właściwościami mechanicznymi oraz gdy są do siebie podobne. W takim przypadku w trakcie procesu wzajemnego mieszania składników nie dochodzi do zmiany entalpii (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.3). Mieszanina idealna podlega regule czystych składników, zgodnie z którą stan energetyczny materii nie ulega zmianie wtedy, gdy cząstki składników mieszaniny zamieniają się miejscami. W takim stanie spełnione są równania (23) i (24) z rozdz. 4, podrozdz. 2.3.3. Składniki mieszaniny zasadniczo dążą w każdym ruchu do stanu optymalnego, **przypadkowego wymieszania**. Niemożliwe jest rozdzielenie na drodze mechanicznej idealnych składników procesu mieszania.

Na rycinie 5.24 przedstawiono stan całkowitego rozdzielenia składników (a), mieszaninę przypadkową (b), oraz stan idealnego wymieszania (c). Mieszanina idealna (c), podobnie jak stan całkowitego rozdzielenia (a), dąży z powodów entropowych występujących w każdym rodzaju ruchu do osiągnięcia stanu mieszaniny przypadkowej.

Stan układu nazywamy homogenicznym wtedy, gdy każda, dowolna część mieszaniny ma identyczny skład i tę samą budowę. Z łatwością można zrozumieć, że pojęcie homogeniczności jest ściśle zwią-



Ryc. 5.24. Schematyczny obraz stanów mieszanin a – całkowite rozdzielenie lub stan niewymieszany, (mieszanie/rozdzielanie), b – mieszanina przypadkowa, (mieszanie/uporządkowanie), c – mieszanina uporządkowana

zane z wielkością wzmiankowanych powyżej części mieszaniny. Homogeniczność i stopień wymieszania nie mają zatem charakteru bezwzględnego, ale są pojęciami względnymi, których stosowanie ma sens tylko wtedy, gdy wielkość rozważanych części mieszaniny pozostaje w logicznym związku z technologicznymi wymaganiami technologicznymi stawianymi danej mieszaninie.

3.1.2. Ocena stopnia wymieszania

Stopień wymieszania, czyli homogeniczność sproszkowanej mieszaniny zawierającej substancję czynną, można opisać za pomocą wielkości, jaką jest odchylenie standardowe σ %, które określa, jak silnie rozdrabniana jest substancja czynna podczas dzielenia mieszaniny na części o równej wielkości. Wielkość cząstek mieszaniny powinna odpowiadać odpowiedniej do danego zastosowania ilości substancji sproszkowanej. W przypadku przykładowej mieszaniny substancji sproszkowanych, przewidzianej do wykorzystania w produkcji tabletek oznacza to, że wielkości cząstek tworzących sproszkowaną mieszaninę powinny odpowiadać temu konkretnemu zastosowaniu, czyli użyciu do wytworzenia tabletki.

Odchylenie standardowe odpowiadające rozproszeniu substancji czynnej w stochastycznym (uporządkowanym w sposób przypadkowy) proszku, można obliczyć po przyjęciu odpowiednich założeń upraszczających za pomocą rozkładu dwumianowego. Przy założeniu, że rozważamy mieszaninę dwuskładnikową złożoną z substancji czynnej i substancji pomocniczej, posiadającą kuliste ziarna o identycznej jednostkowej wielkości, odchylenie standardowe stochastycznego rozproszenia substancji można opisać następująco:

$$\sigma_{s(\text{abs})} = \sqrt{n \cdot p \cdot q}, \quad (9)$$

gdzie p oznacza procentowy udział substancji czynnej w mieszaninie, q – procentowy udział substancji pomocniczej w mieszaninie, n zaś – liczbę cząstek obecnych w każdej z części mieszaniny.

Względne odchylenie standardowe dla substancji czynnej rozproszonej w stochastyczny sposób można określić poprzez liczbę cząstek substancji czynnej w danej części mieszaniny. Wielkość ta opisana jest wzorem:

$$\sigma_{\text{sn}} = 100 \cdot \frac{\sqrt{n \cdot p \cdot q}}{n \cdot p} = 100 \sqrt{\frac{q}{n \cdot p}}. \quad (10)$$

W przypadku, gdy zawartość substancji czynnej jest niewielka, wzór ten można w przybliżeniu uprościć do rozkładu Poiseuille'a, a po uwzględnieniu masy cząstek substancji czynnej m oraz całkowitej masy substancji czynnej G w części mieszaniny (dawka) otrzymujemy równanie Johnsona–Egermanna (równanie 11).

Jeśli nie mamy do czynienia z warunkami izochorycznymi, wówczas masę cząstki m można zastąpić średnią masą cząstki, reprezentatywną dla danego stopnia rozdrobnienia.

Równanie (11) przedstawia ważne zależności:

$$\sigma_{\text{sn}} = \frac{100}{\sqrt{p \cdot n}} \quad (11a); \quad \sigma_{\text{sn}} = 100 \sqrt{\frac{m}{G}}. \quad (11)$$

Zgodnie z tymi zależnościami, aby względne odchylenie standardowe dawki substancji czynnej w przypadku optymalnego, tj. stochastycznego wymieszania substancji, nie przekraczało dopuszczalnego zakresu, masa cząstek substancji czynnej musi być tym mniejsza, im mniejsza jest również zawartość substancji czynnej, a co za tym idzie – i dawka. Równanie (9) pozwala zatem na oszacowanie, jakiej wielkości cząstek substancji czynnej nie można przekroczyć, zgodnie z normami określonymi w farmakopei.

Wymagane przez farmakopeę badanie jednorodności kształtu zawartości leku za pomocą próby losowej opisano w rozdz. 2, podrozdz. 6.2. Badanie to ma na celu stwierdzenie, że odchylenia zawartości w poszczególnych próbkach x_i od wartości średniej $|\mu - x_i - \mu|$ przekracza wartość 15% tylko w wyjątkowych sytuacjach. W przypadku normalnego rozkładu prawdopodobieństwa, zgodnie z tak zwaną regułą 3σ , trzykrotna wartość odchylenia standardowego obejmuje w zasadzie wszystkie – dokładnie 99,7% – poszczególne odchylenia od wartości średniej. Stwierdza się również, że odchylenie rzędu 15%, czyli dopuszczalna granica odchylenia, występuje w 0,3% części całkowitej ilości mieszaniny, co oznacza, iż stwierdzono, że maksymalne dopuszczalne względne odchylenie standardowe zawartości substancji czynnej wynosi 5%. Ogólnie w procesach otrzymywania sproszkowanych mieszanin dąży się do tego, aby wielkości cząstek substancji czynnej odpowiadały wielkościom cząstek obecnych w mieszaninie składnika, co odpowiada stochastycznej homogeniczności z wartością odchylenia standardowego równą 1–2%. Oznacza to, że w przypadku dawkowania masy substancji 2 mg są dopuszczalne jeszcze cząstki o wielkości 100 μm . Dla wielkości cząstek równej 200 μm i większych nawet w ideal-

nych warunkach i przy zupełnie przypadkowym rozmieszczeniu cząstek niespełniane są już wymagania farmakopei.

Równanie (11) można wyprowadzić z równania (10), dokonując odpowiednich uproszczeń. Jeśli stężenie substancji czynnej jest bardzo małe w stosunku do stężenia substancji pomocniczej, przy takim założeniu słuszne jest stwierdzenie, że o jednorodności poszczególnych dawek decyduje tylko dozowanie substancji czynnej, a nie wielkość tabletek. Tak więc w przypadku dawkowania substancji czynnej rzędu 1 mg w tabletkę nie ma absolutnie żadnego znaczenia, czy tabletkę ta ma masę 20 mg, czy jest tabletką musującą o masie kilku gramów.

Mieszanki niecałkowicie cechują się znacznie większymi względnie odchyleniami standardowymi w porównaniu z idealnymi mieszaninami stochastycznymi. Do opisu tego, w jakim stopniu w sproszkowanej mieszaninie ustalili się stan mieszaniny idealnej, służy **współczynnik mieszania** I_m . Podobnie można zadać pytanie: w jakim stopniu są rozdzielone składniki sproszkowanej mieszaniny? Opis taki uzyskujemy, wykorzystując **współczynnik segregacji**.

Istnieją najrozmaitsze definicje zarówno współczynnika mieszania, jak i współczynnika segregacji. Zrozumiałe jest, iż względne odchylenie standardowe zbliża się zwykle w trakcie mieszania przypadkowego do wartości przypadkowego odchylenia σ_p , różniące się od odchylenia standardowego σ_0 , które można wyznaczyć, dzieląc całkowicie przygotowaną, sproszkowaną mieszaninę na części i analizując je. W przypadku niewielkiej zawartości substancji czynnej spełnione jest równanie:

$$\sigma_0 = \frac{100}{\sqrt{p}}. \quad (12)$$

Uwzględniając fakt, iż proces mieszania podlega kinetyce pierwszego rzędu, celowe jest wprowadzenie wartości logarytmów odchylen standardowych do odpowiednich wzorów. Współczynnik mieszania I_m można wówczas zdefiniować zgodnie z równaniem (13):

$$I_m = \frac{\lg \sigma_n - \lg \sigma_r}{\lg \sigma_0 - \lg \sigma_r}. \quad (13)$$

Odpowiedni wzór definiujący współczynnik segregacji ma postać:

$$I_s = \frac{\lg \sigma - \lg \sigma_r}{\lg \sigma_0 - \lg \sigma_r}. \quad (14)$$

Zgodnie z przedstawionymi równaniami wartość współczynnika mieszania równą 1 obserwujemy dla mieszania czysto przypadkowego, a wartość współczynnika segregacji równą 1 – dla stanu całkowitego rozdziału obu składników. Jeśli chodzi o mieszanie niecałkowite, współczynnik mieszania przyjmuje wartości w zakresie od 0 do 1.

W przybliżeniu funkcję współczynnika mieszania może również pełnić iloraz względnego odchylenia standardowego σ_n mieszaniny oraz idealnego stanu stochastycznego σ_{st} , czyli:

$$I_m = \frac{\sigma_n}{\sigma_{st}}. \quad (15)$$

Zgodnie z taką definicją współczynnika mieszania wartość współczynnika w stanie całkowitego wymieszania jest równa 1, w przypadku zaś mieszaniny niecałkowitej przyjmuje on wartość większą od 1.

3.1.3. Odmieszanie

Zjawiska odmieszania mogą podlegać najróżniejszym mechanizmom. Ich występowania należy się spodziewać wtedy, gdy w przebiegu mieszania czynniki entropowemu przeciwdziałają równowagę zmian entropii, dodatni czynnik entalpowy (rozdz. 4, podrozdz. 3.1.2). Stan materii znajdującej się w ruchu wewnątrz mieszalnika można porównać do stopu mieszanych substancji w takim sensie, że materia ulega intensywnym turbulencjom będącym wynikiem ruchów termicznych. Masa w mieszalniku znajduje się w stanie nieuporządkowania, w którym cząstki nieustannie zmieniają swe położenia, jednocześnie w znacznym stopniu pozostając we wzajemnej styczności. Podobnie rzecz się ma z cieczami amorficznymi. Jeśli spowolnimy ruch powodujący mieszanie, intensywność ruchów turbulentnych maleje – co odpowiada osłabieniu obserwowanych w cieczach termicznych ruchów Browna w przypadku obniżenia temperatury cieczy. Poniżej pewnej określonej intensywności tych ruchów nie można już tego przekompensowania zrównoważyć przez dostarczanie energii mechanicznej w trakcie mieszania, co powoduje ponowne rozdzielanie się składników mieszaniny. Procesy odmieszania mają zatem taką samą naturę, co przejścia fazowe.

Wystarczy na przykład, że oba składniki wykazują nieodpowiedni rozrzut wielkości cząstek, aby doszło do odmieszania. Obserwuje się przy tym następujące zjawiska.

Jeśli średnica ziaren jednego ze składników jest bardzo mała w porównaniu ze średnicą ziaren drugiego składnika, ziarna te spływają pomiędzy duże cząstki drugiego składnika i opadają w dolnej części zbiornika. Powoduje to obniżenie położenia zarówno środka ciężkości układu, jak i energii potencjalnej układu. Czasami ziarna wykazujące tego typu zachowanie są opisywane jako ziarna ślizgające się.

Jeśli jeden ze składników, obecny w mieszaninie w niewielkiej ilości, składa się z bardzo dużych cząstek, w trakcie odmieszania cząstki te wypływają na powierzchnię, zwiększając masę granicy faz (podobnie jak duże kamienie wydostają się na powierzchnię gleby na polu, a duże granulki – na powierzchnię granulatora talerzowego w procesie granulowania).

Jeśli jeden z dwóch składników mieszaniny występuje w niej w postaci jednorodnych, kulistych ziaren, wówczas tworzy się stan uporządkowania, którego strukturę można opisać za pomocą sieci Bravais (rozdz. 4, podrozdz. 2.2.1). Badanie tych struktur z reguły prowadzi do rozpoznania jednej ze struktur największego upakowania kul w przestrzeni, czyli dwóch form o tej samej energii – struktury heksagonalnej i sześcienniej, ściennie centrowanej. Podczas powolnych ruchów cząstek tworzą się one w sposób czysto przypadkowy, w postaci małych wysepek (ziaren). Obszary uporządkowane łączą się i sedimentują z powodu zwiększonej gęstości, obniżając jednocześnie energię potencjalną całego układu. Im mniejszy jest rozrzut wielkości cząstek sferycznych, tym większe jest ryzyko wystąpienia zjawisk typu odmieszania w przypadku mieszanin składnika, którego kształty cząstek lub nawet rozrzut wielkości cząstek nie odpowiada cząstkom drugiego komponentu. Jeśli składniki dążą do tworzenia stanów o większym stopniu uporządkowania, to składniki te będą wypychać ku górze każdą obcą substancję próbującą zakłócić stan wysokiego uporządkowania tak, aby utworzyć stan o większej gęstości i umożliwić osadzenie środka ciężkości całego układu jak najniżej.

Substancje sproszkowane jako składniki mieszanin mają tę zaletę, że mogą tworzyć wyłącznie nieuporządkowane (amorficzne) złoża sproszkowane, ponieważ wykazują szerszy, pozbawiony luk rozkład drobin, ewentualnie również nieznaczny anizotropię. Mieszaninami idealnymi są takie, których składniki tworzą wspólną, pozbawioną luk strukturę drobin z jednym, wspólnym maksimum.

Wreszcie, istnieje również możliwość, że jeden ze składników w trakcie mieszania lub przechowywania może zmieniać właściwości warstwy po-

wierzchniowej, np. w wyniku wiązania wody sorpcyjnej, co prowadzi również do wzrostu kohezji tej warstwy. W związku z tym tego typu składniki mogą tworzyć wzmocnione aglomeraty nawet już podczas procesu mieszania. Jeśli składnikiem takim jest substancja czynna, mieszanie daje efekt identyczny co proces powodujący zwiększanie cząstek substancji czynnej. Jednocześnie w trakcie mieszania zwiększają się wartości odchylenia standardowego od stochastycznego stanu wymieszania składników. Rezultat jest taki, że stopień wymieszania mieszaniny przechodzi przez wartość maksymalną właśnie w trakcie mieszania.

3.1.4. Mieszanki uporządkowane

Na podstawie dotychczasowych rozważań należałoby oczekiwać, że możliwy jest taki stan układu po wymieszaniu składników, dla którego homogeniczność jest lepsza niż w przypadku idealnego, przypadkowego rozkładu cząstek. Prowadzi to do osiągnięcia stanu uporządkowania charakteryzującego się tym, że oba składniki mieszaniny występują w korzystnej, naprzemiennej konfiguracji. Stan taki można osiągnąć na przykład dzięki obecności silnych i różnych ładunków elektrostatycznych na powierzchniach cząstek, przy czym cząstki tego samego składnika będą się wzajemnie odpychać, a cząstki różnych składników – przyciągać (mieszanie interaktywne). Taki efekt można zaobserwować nawet gołym okiem w złożach mieszanych złożonych z żywic jonowymiennych – zwłaszcza gdy substancje te barwi się na różne kolory pozwalające na odróżnienie znaku ich ładunku. Jeżeli żywice jonowymiennie poddamy regeneracji i wkrótce potem zmieszamy, dochodzi do wytworzenia się stanu uporządkowania, w którym bez trudu można rozpoznać naładowanie składników dzięki przemiennej kolejności, w jakiej układają się obie żywice.

Zjawisko to próbowano wykorzystać do otrzymywania odpowiednich form leków. Uporządkowane mieszaniny o mniejszej wartości odchylenia standardowego niż w przypadku rozkładu przypadkowego cząstek tworzą się wyłącznie w bardzo ekstremalnych warunkach i, jak dotąd, nie udało się jednoznacznie potwierdzić ich powstawania na drodze eksperymentalnej.

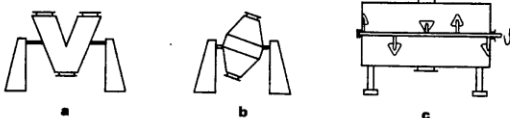
- 1) Cząstki powinny mieć kształt sferyczny.
- 2) Rozkład wielkości cząstek powinien być tak wąski, jak to tylko możliwe – najlepiej jeśli średnice ziaren są identyczne.

- 3) Obydwa składniki procesu mieszania muszą występować w mieszaniu w porównywalnych stężeniach.
- 4) Powierzchnie obydwu składników są trwałe przygotowane na działanie odpowiednich sił przyciągania i odpychania.

Pierwsze dwa warunki są warunkami koniecznymi, umożliwiającymi weryfikację geometrii uporządkowanego upakowania sproszkowanej mieszanki. Trzeci warunek gwarantuje wystarczający stopień naprężoności struktury. Nawet jeśli spełnione są trzy pozostałe warunki, w niskich stężeniach substancji czynnej nie należy oczekiwać znaczącej poprawy homogeniczności. Ponieważ proste mieszanki zawierające niewielkie ilości substancji czynnej stwarzają problemy natury statystycznej, korzyści płynące z ich wykorzystania do otrzymywania form leków będą widoczne tylko w szczególnych przypadkach. W rozważaniach uwzględniono jedynie siły odpychania i przyciągania, czyli oddziaływania elektrostatyczne dalekiego zasięgu. Zaletą jest natomiast to – podobnie jak w przypadku żywic jonowymiennych – że znajdujące się w warstwie powierzchniowej jony powodują, iż ładunki jednoimienne są trwałe, w przeciwieństwie do ładunków elektrostatycznych wytwarzanych w wyniku tarcia.

3.1.5. Mechanizmy procesów mieszania

W przypadku mieszanin stałych mamy do czynienia z jednoczesnym działaniem trzech mechanizmów. **Konwekcja** polega na przemieszczaniu się względem siebie grup cząstek. Początkowo istniejące w stanie rozdzielenia składniki są stopniowo dzielone na mniejsze cząstki i mieszają się ze sobą. Na drodze **dyfuzji** może dojść do wzajemnego przenikania się grup cząstek jednego składnika i pojedynczych cząsteczek drugiego. Warunkiem zachodzenia konwekcji i dyfuzji jest odpowiednio silne **ścianianie**. W przypadku spójnych mas do rozdzielenia zlepków sproszkowanej mieszanki konieczne jest przyłożenie znacznych sił ścinających. Jeśli zaś chodzi o swobodnie płynące ciała stałe, wystarcza działanie siły ciężkości.



Ryc. 5.25. Mieszalniki obrotowe do mieszania surowców; a – mieszalnik w kształcie litery V, b – skośny mieszalnik dwustozkowy, c – mieszalnik lemieszowy

3.1.6. Zmniejszenie objętości w trakcie mieszania

Często w celu modelowania procesu mieszania punktem wyjścia jest mieszanina dwóch substancji sproszkowanych, składających się z monodispersyjnych, kulistych cząstek. W mieszaninach rzeczywistych występują polidispersyjne, anizometryczne cząstki sproszkowanych składników, które różnią się również średnią wielkością drobin. Jeśli zmieszamy dwie sproszkowane substancje, drobno- i gruboziarnistą, zaobserwujemy zjawisko kontrakcji (zmniejszenia) objętości. Otrzymana objętość sypkiej (rozdz. 14, podrozdz. 2.1.4) mieszaniny jest mniejsza niż suma objętości poszczególnych składników. Fakt, że małe cząstki wypełniają stosunkowo duże puste przestrzenie między dużymi cząstkami powoduje, że dopiero po wypełnieniu tych przestrzeni wzrasta objętość całej mieszaniny. Ponieważ substancje sproszkowane są dawkiowane objętościowo, zjawisko to należy uwzględnić, przygotowując pojedyncze dawki.

Kontrakcja objętości ma znaczenie na przykład przy zgodnym z recepturą otrzymywaniu lub napełnianiu kapsułek wykonanych z twardej żelatyny (rozdz. 14, podrozdz. 6.1). Żądana masa leku jest wprowadzana wraz z wypełniaczem do napełnianych kapsułek. W sytuacji, gdy nie kontrolujemy objętości po zmieszaniu leku i wypełniacza, kontrakcja objętości pozostaje niezauważona. Powoduje to z kolei odchylenia i błędy w dozowaniu objętościowym, ponieważ łączna objętość sproszkowanej mieszaniny nie wystarcza do całkowitego napełnienia kapsułki. Prowadzi to również do otrzymywania kapsułek zawierających zbyt dużą dawkę leku.

3.1.7. Mieszalniki

Zgodnie z informacjami zawartymi we wstępie (podrozdz. 3.1) mieszalniki są tak konstruowanymi urządzeniami, aby w złożu substancji powodowały intensywny ruch turbulentny. Charakteryzują się

one tym, że sąsiadujące ze sobą cząstki przemieszczają się w różnych kierunkach w przestrzeni oraz z różnymi szybkościami ułatwiającymi osiągnięcie przypadkowego ułożenia wszystkich cząstek względem siebie. W wielu przypadkach jest pożądane, aby utrzymać energię kinetyczną cząstek w pewnych granicach, dzięki czemu unika się wymiany dużych ilości energii w nieuniknionych zderzeniach. W każdym zderzeniu nieelastycznym zostaje uwolniona energia, która może z kolei prowadzić do pęknięcia cząstek lub do innych zmian w cząstkach.

Istnieje wiele typów mieszalników przeznaczonych do mieszania ciał stałych, które mają rozmaite konstrukcje i opierają się na różnych zasadach działania. Urządzenia powszechnie stosowane w technologii farmaceutycznej można podzielić na trzy grupy w zależności od oddziaływań ścinających.

Mieszalnik walcowy znany jest również pod innymi nazwami, np. mieszalnik obrotowy, mieszalnik bębnowy lub mieszalnik przesypowy. Materiał porusza się głównie w wyniku ruchu obrotowego oraz oddziaływania siły ścinającej. Funkcję mieszadła pełni obracające się, puste w środku ciało sztywne o różnych kształtach geometrycznych. Aby utrudnić zachodzenie odmieszania, wymiary mieszadła we wszystkich trzech kierunkach w przestrzeni powinny być zbliżone. W celu dobrego wymieszania materiału w dalszym ciągu konieczny jest ruch materiału we wszystkich trzech kierunkach. Cel ten jest osiągnięty dzięki ustawionym ukośnie ścianom bocznym, podobnie jak w przypadku mieszalników w kształcie litery V oraz mieszadła skośnego (ryc. 5.25). We współczesnych procesach farmaceutycznych coraz częściej stosuje się mieszalniki kontenerowe lub beczkowe. Wykorzystywane do produkcji kontenerów mają taki kształt, że mogą one pełnić również funkcję zbiornika do mieszania. Beczki są osadzone pod

pewnym kątem w ramie kolistej (mieszalnik kolisty) lub skośnej (mieszalnik skośny). Skośne ruchy są wykonywane dzięki obrotowi beczki wokół biegnącej po jej przekątnej osi obrotu.

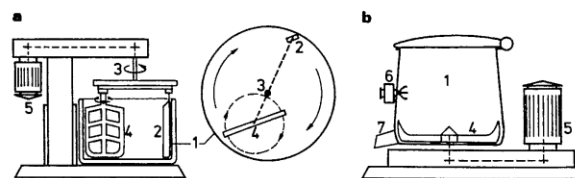
Ta grupa mieszalników jest szczególnie odpowiednia do mieszania swobodnie płynących i mniej spójnych substancji. Jeśli przesiewanie surowca prowadzi do zniszczenia istniejących w nim aglomeratów, wówczas dobre rezultaty można osiągnąć nawet w przypadku bardziej spójnych substancji czynnych. Napełnienie tych mieszalników musi być o ok. 30–40% mniejsze niż w przypadku mieszalników innych typów.

Mieszalnik wstrząsający powoduje wytworzenie nieco większych sił ścinających. Urządzenie wykonuje wstrząsy wymiennalnego zbiornika mieszającego we wszystkich trzech kierunkach. Jest to typ mieszadła przeznaczony do nieco bardziej spójnych substancji sproszkowanych.

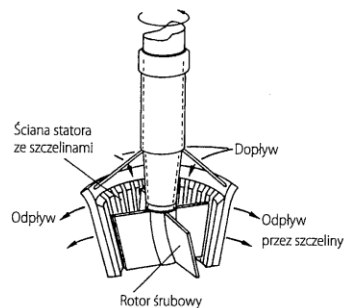
Mieszalniki ścinające, czyli **mieszalniki wymuszające** są stosowane do mieszania bardzo spójnych substancji. Wewnątrz stacjonarnego zbiornika są umieszczone bardzo szybko obracające się, różnego kształtu mieszadła. Ten typ mieszadeł jest nieco mniej odpowiedni w przypadku większych średnic drobin oraz skłonności do spływania cząstek. Duże przyspieszenia działające na cząstki mogą również prowadzić do odmieszania, zbyt duże siły ścinające zaś – do rozdrabniania cząstek. Należy zwracać uwagę na takie procesy, pod kątem dalszej obróbki materiałów.

Mieszalnik lemieszowy składa się z umieszczonego poziomo cylindra, w którym obracają się mieszadła w kształcie lemieszów (ryc. 5.25c).

Kolejnym urządzeniem umożliwiającym wymieszanie cieczy jest **mieszalnik – ugniatarka planetarna**. Planetarne ramię mieszające, poruszające



Ryc. 5.26. Mieszalnik – ugniatarka planetarna (a) oraz intensywny mieszalnik do płynów (b); 1 – zbiornik mieszający, 2 – zgarniacz, 3 – oś centralna, 4 – mieszadło, 5 – napęd, 6 – falownik wibracyjny, 7 – odpływ surowca



Ryc. 5.27. Przykład głowicy mieszadła szybkoobrotowego typu rotor-stator (turbiny)

się wokół osi głównej po okręźnie poprowadzonej szynie, przeciwnie do własnej osi, jest zainstalowane od góry w zbiorniku mieszającym. Mieszadło to jednocześnie miesza i ugniata. Po drugiej stronie planetarnej komory mieszającej porusza się po okrężnej szynie, wzdłuż głównej osi urządzenia, zgarniacz, zawracający do środka mieszalnika mieszany materiał, wyrzucony na zewnątrz komory w wyniku działania siły odśrodkowej (ryc. 5.26a). Do ugniatania lepkiej masy są stosowane **ugniatarki typu Z lub sigma**. Mają one zbiorniki w kształcie koryta, umieszczone na ogół poziomo. Znajdują się w nich dwa związane ze sobą ramiona w kształcie litery Z lub S, które wywierają duże siły ścinające, powodując jednocześnie bardzo nieznaczną konwekcję. Charakteryzują się one silnym działaniem ugniatającym, natomiast ich działanie mieszające jest zaakcentowane wyraźnie słabiej.

W przypadku **intensywnych mieszalników do płynów**, nazywanych również mieszalnikami szybkimi, na dnie zbiornika w kształcie kotła znajduje się szybko poruszające się mieszadło, które fluidyzuje mieszany surowiec. Na ścianach zbiornika jest umieszczony obracający się falownik wibracyjny powodujący silną dezaglomerację cząstek (ryc. 5.26b). Z powodu znacznych sił ścinających występujących w tego typu mieszalnikach niekiedy nazywa się je **mieszalnikami granulującymi**. Powodująca granulowanie ciecz jest dodawana po wymieszaniu substancji sproszkowanej.

3.2. Mieszanie (mechaniczne)

W technologii farmaceutycznej znajdują zastosowanie różnego typu mieszadła. W zależności od kształtu właściwego mieszadła noszą one nazwy: **mieszadła śrubowe, mieszadła tarczowe, mieszadła łopowe, mieszadła łopatkowe lub mieszadła siatkowe**. Ich szybkość obrotową należy regulować ze względu na różną konsystencję mieszanego materiału. Najsilniejsze działanie mieszające mają szybko obracające się mieszadła typu **rotor-stator (turbiny)** (ryc. 5.27).

Wymienione powyżej typy mieszadeł są odpowiednio wyłącznie do mieszania układów ciekłych. Zewnętrzną część głowicy mieszającej stanowi stator wyposażony w szczeliny. Wewnątrz statora obraca się idealnie dopasowany rotor w kształcie śruby, oddziaływujący w kierunku szczelin statora podobnie jak noże. Tego typu śrubowe rotory powodują zasysanie mieszaniny przez otwory dopływowe znajdujące się po zewnętrznej stronie głowicy mieszadła. Pomiędzy krawędziami rotora a statorem (boczna ściana głowicy mieszadła) mieszany materiał jest ucierany, dyspergowany i wyrzucany z głowicy mieszadła przez znajdujące się w ścianach statora szczeliny. Tego typu szybkoobrotowe mieszadła rotor-stator noszą również nazwę mieszadeł turbinowych.

Operacje szczególnie intensywnego mieszania, w których dochodzi również do znacznego rozdrobnienia poszczególnych cząstek mieszających się ze sobą składników, noszą nazwę **homogenizacji**. Operacja homogenizacji jest zatem czasami wykorzystywana w mieszaninach typu ciało stałe – ciało stałe przed rozpoczęciem homogenizacji, ale również w koloidalnych formach leków. Do tego typu operacji należą również operacje obróbki stanu wstępnego maści za pomocą ultra-turrax lub koloidalnej fazy

Tabela 5.9. Zanieczyszczenia wody jako surowca

Zanieczyszczenia rozpuszczalne

- 1) sole mineralne,
- 2) organiczne produkty przemiany materii oraz obumarłe komórki organizmów,
- 3) gazy (np. CO₂.)

Zanieczyszczenia w postaci cząstek

- 1) cząstki składające się z substancji nieorganicznych,
- 2) cząstki składające się z substancji organicznych:
 - substancje tworzące obumarłe komórki,
 - mikroorganizmy zdolne do namnażania się

lamelarnej, ewentualnie multilamelarnej dyspersji pęcherzykowej, w celu ostatecznego uzyskania jednolamelarnych pęcherzyków za pomocą ultradźwięków (m.in. homogenizacja wysokociśnieniowa, rozdz. 15, podrzdz. 3.1).

4. Uzdatnianie wody

Woda jest najważniejszą z ilościowego punktu widzenia substancją niezbędną do otrzymywania leków, substancji czynnych oraz pomocniczych. Ponadto woda jest niezbędna do czyszczenia zbiorników, instalacji produkcyjnych i napełniających, a także hal produkcyjnych. Wymagania jakościowe dotyczące wody zależą od jej konkretnego zastosowania i są określone w monografiach wchodzących w skład farmakopei lub odpowiednich specyfikacji. Do otrzymywania wody o określonej jakości służą odpowiednie instalacje do jej uzdatniania. Woda może zawierać wiele zanieczyszczeń (tab. 5.9). Szczególnie wysokie wymagania dotyczą wody używanej do celów farmaceutycznych. Jest ona otrzymywana z wody gruntowej.

4.1. Woda pitna

Jakość wody pitnej jest regulowana przez odpowiednie zarządzenia dotyczące tego zagadnienia. Pod kątem zastosowań farmaceutycznych szczególne znaczenie mają parametry mikrobiologiczne wody. Woda pitna musi być pozbawiona drobnoustrojów chorobotwórczych, w tym również i bakterii *Escherichia coli* (tab. 5.10).

Liczba kolonii mikroorganizmów stanowi niekorygowany obraz stanu wody w momencie pobrania jej próbki, przy założeniu, że próbkę zbadano niezwłocznie po jej pobraniu. Długie odstępy czasu między pobraniem próbki a jej badaniem mogą zafałszować wynik, gdyż następuje wzrost mikroorganizmów. Ich wpływ na wodę pitną może również być zafałszowany w wyniku działania środków odkażających wodę, np. chloru lub ozonu. Środki te prowadzą wprawdzie do zmniejszenia się liczby zarodków kolonii, ale nie zawsze działają na produkty przemiany materii drobnoustrojów, które mogą mieć z kolei wpływ na leki, np. toksyny, pirogeny i enzymy. Szczególnie w trakcie magazynowania wody o dowolnej jakości, w temperaturze pomiędzy 25 a 38°C, należy liczyć się z szybkim namnażaniem się drobnoustrojów. Dotyczy to wszystkich mikroorganizmów z wyjątkiem wirusów. Należy wspomnieć, że niektórych bakterii namnaża-

Tabela 5.10. Wymagania mikrobiologiczne dotyczące wody pitnej

Parametr	Wymagania dotyczące wody pitnej
Drobnoustroje chorobotwórcze	nw.
<i>E. coli</i> (forma pałeczki występującej w fekaljach)	nw. w 100 ml
Pałeczki	nw. w 100 ml
Liczba kolonii	
W temperaturze 37°C	≤ 100/ml
W temperaturze 22°C	≤ 100/ml
nw. – niewykrywalne, <i>E. coli</i> – <i>Escherichia coli</i> .	

jących się w wodzie pitnej, np. z rodzajów *Caulobacter* i *Seliberia*, nie udało się wyhodować w sztucznych warunkach. Nie możemy zatem oszacować ich namnażania się, wykorzystując powszechnie stosowane do tego celu pożywki. Kontrola liczby jednostek tworzących kolonie (KBE/ml – jednostki tworzące kolonie/ml) należy do najważniejszych wymogów dotyczących wody we wszystkich specyfikacjach związanych z tą substancją.

4.2 Woda do celów farmaceutycznych

Farmakopea rozróżnia następujące stopnie czystości wody.

1. **Woda oczyszczona** (łac. *aqua purificata*). Jest ona otrzymywana z wody pitnej przez destylację lub dzięki innej odpowiedniej do tego celu metody, np. wykorzystującej środki jonowymienne. Woda ta nie osiąga kryteriów czystości mikrobiologicznej określonych przez farmakopeę.
2. **Woda do iniekcji** (łac. *aqua ad iniectionem*). Pochodzi z wody pitnej lub oczyszczonej przez destylację. Musi być pozbawiona pirogenów. Farmakopea rozróżnia wodę do iniekcji otrzymywaną w dużych ilościach (produkt w masie), która powinna być tak magazynowana, aby nie dochodziło w niej do namnażania się zarodków, oraz wodę do iniekcji sterylizowaną w zbiorniku zrzutowym – musi być sterylna i w ilości powyżej 15 ml nie może zawierać mierzalnych ilości pirogenów.