

# Mikronizacja kluczem do współczesnej farmacji

Marian LEGUTKO\*, Gabriela TOMANEK, Łukasz GIERAK, Jerzy KROPIWNICKI – Instytut Nawozów Sztucznych, Oddział Chemii Nieorganicznej „IChN” w Gliwicach, SITPChem

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2014, 68, 3, 224–226

Jakość od zawsze jest ważnym zagadnieniem w różnych gałęziach przemysłu. Szczególne znaczenie ma w przemyśle farmaceutycznym, gdzie w grę wchodzi zdrowie człowieka. Obok bezpieczeństwa, powinna stanowić główny cel dla producentów leków czy żywności. Przemysł farmaceutyczny, spośród wielu gałęzi przemysłu, wyróżniają ostrzejsze normy, które należy spełnić. Zapewnienie jakości, a co za tym idzie bezpieczeństwa produktów farmaceutycznych, jest wyjątkowo istotną kwestią.

Mikronizacja materiałów wyjściowych do produkcji leków ma bezpośredni wpływ na jakość wytwarzanych produktów leczniczych. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zainteresowania technologiami mechanicznego rozdrabniania, mającymi na celu otrzymanie produktów o następujących cechach uziarnienia:

- bardzo drobnych (10–100  $\mu\text{m}$ )
- superdrobnych (1–10  $\mu\text{m}$ )
- ultra drobnych (0,1–1  $\mu\text{m}$ ).

Zainteresowanie suchymi technologiami mielenia związane jest z zaostrzającymi się wymaganiami i uwarunkowaniami prawnymi o charakterze ekologicznym [1]. Podejmowane działania zmierzają głównie do poszukiwania takich warunków pracy przemysłowych urządzeń rozdrabniających, które z jednej strony zapewnią gwarantowane parametry (stopień uziarnienia) i czystość uziarnienia otrzymanych produktów mielenia, a z drugiej strony – umożliwią zmniejszenie energochłonności procesu i poprawę wymagań dotyczących ochrony środowiska naturalnego [2, 3].

Wielkość ziarna decyduje np. o szybkości rozpuszczania, o przyswajalności leków, o zapotrzebowaniu na energię niezbędną do zmielenia danego surowca lub produktu, decyduje o sposobie odwadniania zawiesin oraz wpływa na wybór warunków transportu ciała stałego.

Praca urządzenia, systemu związanego z przetwarzaniem substancji czynnych dla farmacji wymaga stworzenia i utrzymania specjalnych, specyficznych warunków związanych z czystością i higieną pomieszczeń, sprzętu i personelu. Ważne jest zapewnienie warunków bezpiecznej pracy ludzi i bezpieczeństwa produktu przed zanieczyszczeniem, a także ochrony środowiska.

Instytut Chemii Nieorganicznej, a obecnie Oddział Chemii Nieorganicznej „IChN” w Gliwicach, Instytutu Nawozów Sztucznych zajmował się rozdrabnianiem, mikronizacją, mieleniem i separacją już w latach 70. ub. w. Oddział Chemii Nieorganicznej „IChN” dysponuje urządzeniem mieląco-oddzielającym, służącym do mikronizacji i separacji substancji dostarczanych przez zleceniodawców, głównie firmy farmaceutyczne.

Sercem instalacji wykorzystywanej w IChN jest młyn przeciwstrumieniowy 100 AFG, będący częścią urządzenia mieląco-oddzielającego firmy Hosokawa Alpine. Przeznaczony jest on do mielenia substancji i wydzielania ze zmielonego materiału pożądaną frakcję cząstek [4].

Istotą mikronizacji powietrzno-strumieniowej jest wprowadzenie do wysokoenergetycznego strumienia powietrza lub gazu cząstek nadawy, które następnie, unoszone z dużą prędkością, są uderzane o nieruchomą lub ruchomą ścianę, bądź są wzajemnie zderzane w wyniku działania na siebie naprzeciwbieżnych lub koncentrycznych strumieni dwufazowych [1]. W procesie tym, zależnie

od energii czynnika nośnego i sposobu uderzenia (zderzenia centralne i niecentralne), jak również budowy i wytrzymałości pojedynczych cząstek (monokryształy, polikryształy, aglomeraty i agregaty) są one ocierane, rozcierane lub rozbijane.

Do najważniejszych parametrów wpływających na stopień rozdrobnienia substancji mikronizowanej należą:

- ciśnienie powietrza mielącego
- prędkość obrotowa separatora pneumatycznego
- szybkość dozowania materiału.

Ciśnienie gazu mielącego można zmieniać w znacznym zakresie – zazwyczaj stosuje się ok. 6 bar nadciśnienia [4]. Praktyczny zakres prędkości obrotowej separatora wynosi 2000–22000 obr/min [4].

Urządzenie wraz z całym systemem łączy w sobie najwyższą technikę rozdrabniania, z zachowaniem bardzo wysokich wymagań dotyczących prac z substancjami czynnymi dla farmacji, w warunkach sterylnych lub niemal sterylnych.

Aby zapewnić wysoką jakość procesu mikronizacji i separacji, zmikronizowany materiał poddawany jest analizie wielkości cząstek. Analiza ta pozwala kontrolować spełnianie wymagań odnośnie do rozkładu wielkości uziarnienia stawianych przez zleceniodawcę.

Najbardziej efektywną metodą określania rozkładu wielkości uziarnienia jest współcześnie dyfrakcja laserowa. Wielkość cząstek wyznaczana jest z zależności między kątem ugięcia światła, a wielkością cząstki, która spowodowała to ugięcie. Kąt ugięcia światła jest odwrotnie proporcjonalny do wielkości cząstki, tzn. im mniejsza cząstka znajdzie się na drodze wiązki światła laserowego, tym większy jest kąt, pod jakim wiązka ta zostaje ugięta. Zalety tej techniki odzwierciedlają krótki czas pomiaru, automatyczny przebieg analizy, dużą dokładność i powtarzalność wyników pomiarowych.



Urządzenie LS 13320 firmy Beckman Coulter mierzy rozkład wielkości cząstek w zawiesinach, emulsjach i suchych proszkach, wykorzystując zasadę dyfrakcji światła. Jest to podstawowy aparat pomiarowy, stosowany w IChN, służący kontroli procesu mikronizacji substancji farmaceutycznych. Analizator pozwala na badanie próbek w bardzo szerokim zakresie pomiarowym – od 0,04  $\mu\text{m}$  do 2000  $\mu\text{m}$  [5]. Urządzenie LS 13320 jest tak zaprojektowane, aby było całkowicie zgodne z wymaganiami ISO odnośnie do pomiaru wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej (ISO/DIN 13320-1 Particle size analysis – Laser scattering methods – Part 1: General principles) [5, 6]. W przypadku substancji farmaceutycznych, wielkość cząstek określana jest także mikroskopowo.

Autor do korespondencji:  
Mgr inż. Marian LEGUTKO, e-mail: marian\_l@ichn.gliwice.pl

Wachlarz realizowanych tematów jest bardzo szeroki. Przede wszystkim jednak obejmuje przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny. Mikronizowane są głównie: molsidomina; letrozol; cilostazol; olanzapina; genisteina; metronidazol; kwas salicylowy; wodorowęglan sodu; węglan wapnia farmaceutyczny.

#### Literatura

1. Korzeń Z., Rink R.: *Powietrzno-strumieniowa technologia mikronizacji ciał twardych – tendencje rozwojowe i propozycje nowych wdrożeń*. Mechanika 1999, Tom 18, Zeszyt 11, 1999.
2. Zbroński D., Górecka-Zbrońska A.: *Wpływ prędkości obrotowej wirnika klasyfikatora przepływowego na osiagi młyna strumieniowo-fluidyzacyjnego*. Górnictwo i Geoinżynieria, 2006, 30, Zeszyt 3/1.
3. Zbroński D.: *Analiza mechanizmu rozdrabniania ziaren w młynie strumieniowo-fluidyzacyjnym*. Górnictwo i Geoinżynieria, 2007, 31, Zeszyt 4.
4. Instrukcja obsługi. Urządzenie mielące/ oddzielające. Hosokawa Alpine, 2006.
5. Tomanek G., Łuczowska D.: *Zastosowanie laserowej analizy ziarnowej jako metody kontroli jakości surowców i produktów*. Chemik 2002, 55, 4, 102.
6. Instrukcja obsługi. Particle Size Analyzer LS 13320.

\* Mgr inż. Marian LEGUTKO ukończył studia na Wydziale Inżynierii Środowiska i Energetyki Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Jest asystentem i kierownikiem Laboratorium Mikronizacji w Instytucie Nawozów Sztucznych, Oddziale Chemii Nieorganicznej "IChN" w Gliwicach. Specjalność – technologia chemiczna, ochrona środowiska.  
e-mail: marian\_l@ichn.gliwice.pl

Mgr inż. Gabriela TOMANEK ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Jest asystentem w Instytucie Nawozów Sztucznych, Oddziale Chemii Nieorganicznej "IChN" w Gliwicach. Specjalność – dyfrakcja laserowa, mikronizacja, inżynieria chemiczna i procesowa.

Łukasz GIERAK jest absolwentem Górnośląskiego Centrum Edukacyjnego w Gliwicach. Od 2012 r. jest pracownikiem Instytutu Nawozów Sztucznych, Oddział Chemii Nieorganicznej "IChN" w Gliwicach. Specjalność – analityka chemiczna, mikronizacja.

Mgr inż. Jerzy KROPIWNICKI – absolwent Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej, specjalizacja: technologia kwasu siarkowego i nawozów fosforowych. Wieloletni dyr d/s technicznych w Gliwickich Zakładach Chemicznych „CARBOCHEM”, a w ostatnich latach, do dnia 31.12.2013, dyr. d/s technicznych w Instytucie Chemii Nieorganicznej w Gliwicach. Specjalista technologii, zastosowania, granulacji i badań sadz technicznych oraz rozdrabniania/mikronizacji substancji farmaceutycznych, kosmetycznych, spożywczych i in. Autor lub współautor 12 patentów (w tym 9 wdrożonych), kilkunastu publikacji i wielu opracowań. Od wielu lat związany z SITPChem. Aktualnie Prezes Zarządu Oddziału w Gliwicach i Wiceprezes Zarządu Głównego w Warszawie.

## The micronization as a key to modern pharmacy

Marian LEGUTKO\*, Gabriela TOMANEK, Łukasz GIERAK, Jerzy KROPIWNICKI – Fertilizers Research Institute, Inorganic Chemistry Division "IChN" in Gliwice, Poland, Polish Association of Chemical Engineers (SITPChem)

Please cite as: CHEMIK 2014, 68, 3, 224–226

The quality is always a key factor for various industry sectors. It plays especially important role in pharmacy, where it has impact on human health. Aside safety, it shall be main goal for manufacturers of medicines and foods. The pharmacy from all industry sectors has most strict standards that have to be met. Assurance of quality, and thus assurance of pharmaceutical products safety is particularly important.

The micronization of starting materials for manufacturing of pharmaceuticals has direct effect on the quality of manufactured products. In the last years, there is growing interest of comminution technologies that are aimed at obtaining products of following granulation characteristics:

- very fine (10–100  $\mu\text{m}$ )
- superfine (1–10  $\mu\text{m}$ )
- ultrafine (0.1–1  $\mu\text{m}$ ).

The growing interest in dry milling techniques is related to the growing environmental requirements and legal regulations [1]. Undertaken actions seek mainly to look for such operating conditions of industrial comminuting machines that on the one hand would ensure guaranteed parameters (granulation degree) and granulation fineness of obtained milling products, while on the other hand – allow to reduce energy consumption and improve compliance with environmental requirements [2, 3].

Granulation determines e.g. dissolution rate, drug availability, energy demand for milling specific material or product, it also determines suspension dewatering method and affects choice of transportation for solid products.

The operation of device – system used for processing active substances for pharmaceutical purposes requires establishing and maintaining special and specific conditions concerning cleanliness and hygiene of rooms, equipment and personnel. It is also important to ensure safety work conditions for personnel and securing product from contamination, while protecting environment.

Former Institute of Inorganic Chemistry and currently Inorganic Chemistry Division "IChN" in Gliwice, Fertilizers Research Institute worked on comminution, micronization, milling and separation already in 1970s. Division of Inorganic Chemistry IChN has multi-processing system for micronization and separation of materials delivered by customers, mainly pharmaceutical companies.



Corresponding author:  
Marian LEGUTKO – M.Sc., e-mail: marian\_l@ichn.gliwice.pl