

ΛΕΙΟΤΡΙΒΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΜΕΙΞΗ ΚΟΝΕΩΝ



- **Ελάττωση μεγέθους:** τρόποι με τους οποίους κόβονται ή σπάζονται τα στερεά σε μικρότερα κομμάτια.
- **Σκοπός:** η ελάττωση μεγέθους στερεών γίνεται κυρίως για να αυξηθεί η ειδική επιφάνειά τους → η ταχύτητα των περισσότερων ετερογενών αντιδράσεων απευθείας ανάλογη με την διαθέσιμη διεπιφάνεια επαφής. Το μέγεθος των τεμαχιδίων επηρεάζει σημαντικές ιδιότητες των υλικών.
- **Παράδειγμα:** κατά την ξήρανση των πορωδών στερεών: ελάττωση μεγέθους → αύξηση στη επιφάνεια και μείωση στην απόσταση που θα πρέπει να διανύσει η υγρασία μέσα στα σωματίδια ώστε να φθάσει στην επιφάνεια και να απομακρυνθεί.

Λειοτρίβηση : γενικός όρος για την ελάττωση του μεγέθους

- Μια ιδανική συσκευή/ μηχανή λειοτρίβησης θα πρέπει να πληροί τα παρακάτω:
 1. Να έχει μεγάλη δυναμικότητα (να διαχειρίζεται μεγάλες ποσότητες στερεών υλικών ανά ώρα λειτουργίας).
 2. Να καταναλώνει μικρή παροχή ισχύος ανά μονάδα προϊόντος.
 3. Το προϊόν να έχει το επιθυμητό (ενιαίο και ομοιόμορφο) μέγεθος ή την επιθυμητή κατανομή μεγέθους.
- Η ελάττωση μεγέθους επιτυγχάνεται με τη βοήθεια εξωτερικών μηχανικών δυνάμεων, ώστε η επίδρασή τους να υπερνικά τις ισχυρές δυνάμεις συνοχής.

Εφαρμογή στην Φαρμακευτική

Το μέγεθος των τεμαχιδίων των πρώτων υλών για την παρασκευή των φαρμάκων παίζει κυρίαρχο ρόλο:

- στον τρόπο παραγωγής τους
- στην ποιότητα του τελικού προϊόντος. Το μέγεθος των τεμαχιδίων επηρεάζει σημαντικές ιδιότητες των υλικών.

Παραδείγματα:

1. Η ροή και η διευθέτηση των τεμαχιδίων είναι δύο παράγοντες που εξαρτώνται από το μέγεθος τους και παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή δισκίων. Κατά την παραγωγή των δισκίων, η ροή των κόνεων από τη χοάνη προς τη μήτρα της δισκιοποιητικής μηχανής πρέπει να είναι ικανοποιητική και ομοιόμορφη για να έχουν την απαραίτητη ομοιομορφία βάρους όλα τα δισκία που θα παραχθούν.
2. Η ελάττωση μεγέθους των δραστικών ουσιών προκαλεί αύξηση της ειδικής επιφάνειας, δηλαδή της επιφάνειας των τεμαχιδίων ανά μονάδα βάρους του υλικού. Αυτό έχει σημαντική επίδραση στο ρυθμό διάλυσης, *in vitro* και *in vivo*, των δυσδιάλυτων ουσιών που λαμβάνονται ως μορφές χορηγούμενες από το στόμα π.χ. ασπιρίνη. Επομένως το φάρμακο βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στο αίμα καθώς και αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητά του.



3. Ελάττωση μεγέθους της δραστικής ουσίας είναι απαραίτητη για τα αερολύματα και τις εισπνοές, λόγω του ότι μόνο τεμαχίδια ορισμένης περιοχής μεγέθους, από 0,1 έως 5 μ m, μπορούν να εισχωρήσουν στους πνεύμονες. Εάν το μέγεθός τους είναι >5 μ m τότε προσκρούουν και παραμένουν στα τοιχώματα της στοματικής κοιλότητας, ενώ εάν είναι <0,1 μ m, εισπνέονται μεν, αλλά, λόγω του μικρού τους μεγέθους δεν προλαβαίνουν να κατακαθίσουν στα βρογχιόλια και εκπνέονται με τον αέρα εκπνοής.
4. Η ξήρανση φυτικών δρογών και η εκχύλιση από αυτές των δραστικών συστατικών γίνεται ταχύτερα και περισσότερο αποτελεσματικά εάν προηγουμένως υποστούν κατάτμηση.

★ Υπάρχει ένα όριο κατά την ελάττωση των τεμαχιδίων μιας σκόνης, το οποίο αν ξεπεράσουμε ενέχει κίνδυνος ανάφλεξης.

• Στο Φαρμακείο: η ελάττωση του μεγέθους των τεμαχιδίων γίνεται με τη βοήθεια ιγδίου (γουδί) -πορσελάνινα και γυάλινα. Τα πορσελάνινα είναι προτιμότερα επειδή έχουν πιο τραχιά επιφάνεια, γι' αυτό και είναι πιο ακριβά.

Στη βιομηχανία: γίνεται σε ειδικά μηχανήματα που ονομάζονται **μύλοι**.

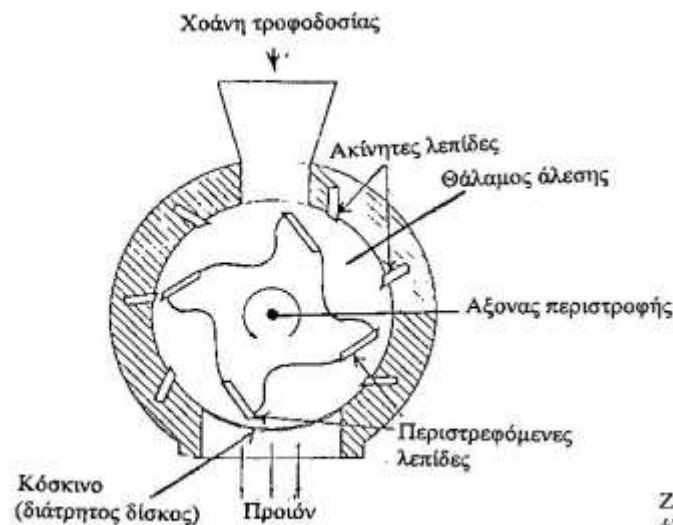
• Κατηγορίες μύλων ανάλογα με τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας που πρόκειται να λειοτριβηθεί.

• Διακρίνονται ανάλογα με τον κύριο μηχανισμό ελάττωσης μεγέθους και τον τρόπο λειτουργίας τους

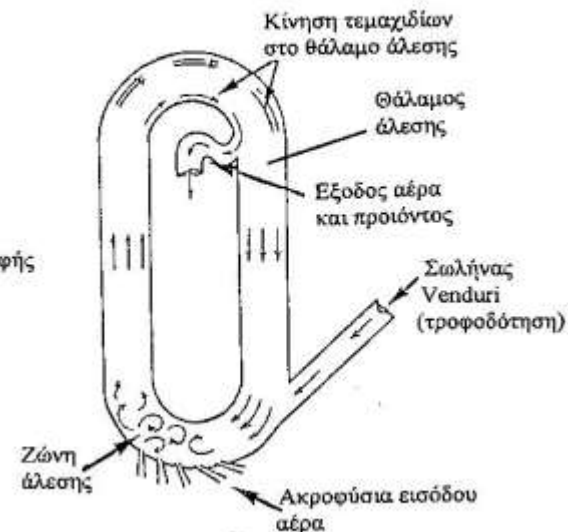
1. Μύλος κοπής: Η χρήση τους είναι σχετικά περιορισμένη και επιτυγχάνεται κοπή μεγάλων σωματιδίων (ή ινών φυτικής προέλευσης) σε μικρότερα.
2. Μύλος συμπίεσης: π.χ το ιγδίο, το οποίο είναι η βασική συσκευή κατάτμησης ποσοτήτων μερικών γραμμαρίων στα φαρμακεία και ο κυλινδρόμυλος, ο οποίος δεν χρησιμοποιείται τόσο στην Φαρμακευτική.
3. Μύλος κρουστικού τύπου: π.χ ο σφυρόμυλος
4. Σφαρόμυλος: Η μέθοδος αυτή είναι οικονομική και δίνει κόνη με σωματίδια σφαιρικά και με επιθυμητές ρεολογικές ιδιότητες.
5. Μύλος ενέργειας ρευστού: Η μέθοδος ενδείκνυται για την άλεση θερμοευαίσθητων ουσιών όπως βιταμίνες και τα αντιβιοτικά αφού αποφεύγεται η υπερθέρμανση του υλικού.

Οι μύλοι αποτελούνται από τα βασικά μέρη :

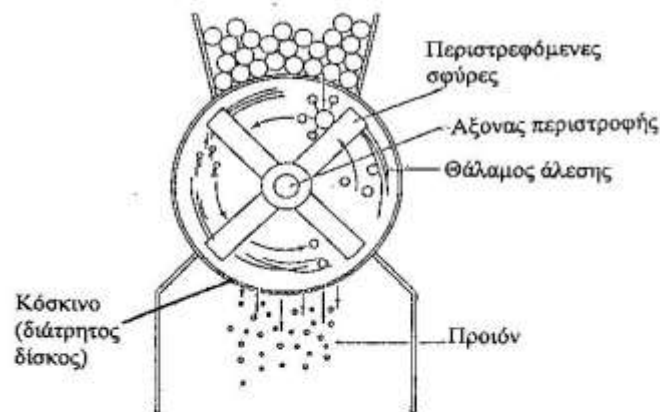
- τη χοάνη τροφοδότσης,
- το θάλαμο άλεσης
- δοχείο συλλογής του αλεσμένου προϊόντος.



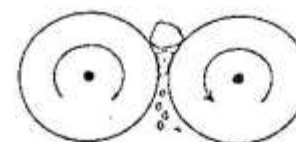
Μύλος κοπής



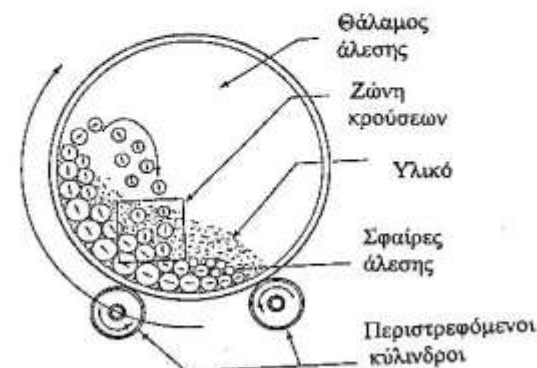
Μύλος ενέργειας ρευστού



Μύλος κρουστικού τύπου



Κυλινδρόμυλος



Σφαιρόμυλος

Γιατί τα τεμαχίδια να υποστούν λειοτρίβηση στις φαρμακοτεχνικές μορφές;

1. Στην επικάλυψη δισκίων. Η ομοιομορφία του χρώματος στα έγχρωμα επικαλυμμένα δισκία εξασφαλίζεται όταν η χρησιμοποιούμενη για την επικάλυψη λάκα βρίσκεται σε όσο το δυνατόν λεπτότερο καταμερισμό.
2. Στην επίτευξη ικανοποιητικής κατανομής του φαρμάκου μέσα σε ένα δισκίο αφού όσο μικρότερο είναι το μέγεθος τεμαχιδίων (πιο λεπτόκοκκα), τόσο πιο ικανοποιητική είναι η κατανομή του φαρμάκου μέσα στο δισκίο.
3. Στις αλοιφές. Μεγαλύτερη διάχυση φαρμάκου προς το δέρμα όσο μικρότερο το μέγεθος των τεμαχιδίων.
4. Στην επίτευξη μεγάλης ταχύτητας διάλυσης. Τα μικρότερα σε μέγεθος τεμαχίδια διαλύονται ταχύτερα στον διαλύτη (μέσο διασποράς) που έχει ως αποτέλεσμα πολλές φορές και την ταχύτερη απορρόφηση του φαρμάκου από τον οργανισμό.

- **Ανάμειξη:** είναι η διεργασία εκείνη κατά την οποία ένα υλικό διασπείρεται μέσα σε ένα άλλο (ίδιας ή διαφορετικής φάσης) ώστε να επιτευχθεί εν τέλει μια ομογενής διασπορά. Η διεργασία αυτή είναι σχετικά δύσκολη και διαφέρει από την διάλυση μιας ουσίας σε έναν διαλύτη.

**Ερ.72 + τα
μειονεκτήματα της
μεθεπόμενης
διαφάνειας**

- **Σκοπός:** ο κατά δυνατόν σωστότερος καταμερισμός των τεμαχιδίων των ουσιών με διαφορετικές ιδιότητες μέσα στο μίγμα που παρασκευάζεται ώστε να επιτύχουμε με ακρίβεια την δοσολογία και ομοιομορφία βάρους (ειδικά στις περιπτώσεις που οι δραστικές ουσίες βρίσκονται σε μικρές ποσότητες σε σχέση με την μεγάλη ποσότητα των εκδόχων συστατικών).



Μηχανισμός ανάμειξης (για ρευστά) :

- μέσω διάχυσης : αργός και μη πρακτικός.
- μέσω επιμήκυνσης (stretching) και αναδίπλωσης (folding): εξαναγκασμός του ρευστού σε κίνηση ώστε να επιτευχθεί η ομογενοποίηση.

- Η ευκολία ανάμειξης μιας σκόνης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά ροής της (πόσο εύκολα μετακινούνται τα σωματιδία ώστε να διασκορπιστούν σε όλη την μάζα του υλικού). Π.χ οι σκόνες που σχηματίζουν συσσωματώματα (σβωλιάζουν) αναμιγνύονται κατά κανόνα δύσκολα, σχηματίζουν όμως σταθερά μίγματα όταν αναμιχθούν.

- Πως επιτυγχάνεται η ανάμειξη;

- ανατάραξη όλης της μάζας της κόνεως
- συγχρόνως τοπικές δυναμεις περιστροφής και συστροφής με α) με περιστροφή του περιέκτη που περιέχει τη μάζα της κόνεως γύρω από σταθερό άξονα και β) με τη βοήθεια του μηχανικού αναδευτήρα ή με ρεύμα αέρα.

Απαραίτητες προϋποθέσεις- συνθήκες κατά την ανάμειξη:

- Η ύπαρξη διαθέσιμου χώρου μέσα στον αναδευτήρα.
- Η δημιουργία περιστροφικών δυνάμεων.
- Η πρόκληση κίνησης των σωματιδίων προς τις τρεις διαστάσεις.
- Ο κατάλληλος για την ανάμειξη χρόνος.

Οι ιδιότητες των κόνεων, που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία της ανάμειξης, είναι οι εξής:

- Οι δυνάμεις που δρουν επιφανειακά, π.χ. τυχόν ηλεκτρικά φορτία.
- Η διαφορά μεγέθους των σωματιδίων (ανεπιτυχής κατανομή μεγέθους των τεμαχιδίων). Τα λεπτόκοκκα σωματίδια πάνε στον πυθμένα της δεξαμενής και τα αδρομερή (π.χ μεγάλα, χοντροκομμένα τεμαχίδια) είναι από πάνω.
- Σημαντική διαφορά στην πυκνότητα των προς ανάμειξη σωματιδίων. Τα βαρύτερα κατευθύνονται στον πυθμένα της δεξαμενής.
- Το σχήμα των σωματιδίων. Σωματίδια με ακανόνιστο σχήμα και ισοδιάστατα (ίδιες διαστάσεις) αναμειγνύονται ευκολότερα και καλύτερα σε σχέση με αυτά που έχουν κανονικό σχήμα και διαφορά στο μέγεθος.



- Στο φαρμακείο: μικρές ποσότητες σκόνης αναμειγνύονται με σπάτουλα ή με γουδί. Π.χ όταν η δραστική ουσία είναι σε μικρότερη ποσότητα σε ένα μίγμα αναλογικά με την ποσότητα των εκδόχων, αρχικά αναμειγνύουμε ίσες ποσότητες φαρμάκου και εκδόχων και στην συνέχεια προσθέτουμε ποσότητα εκδόχων ίση με την ποσότητα του πρώτου μίγματος και ακολουθεί νέα ανάμειξη. Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται έως ότου προστεθεί όλη η ποσότητα εκδόχων στο μίγμα. → "γεωμετρική ανάμειξη"
- Σε βιομηχανική κλίμακα:
 1. Τα αναμικτήρια με εσωτερικά περιστρεφόμενα μηχανικά στοιχεία.
 2. Τα περιστρεφόμενα αναμικτήρια: με περιστροφή του στρώματος κόνεως.
Διακρίνονται σε: κυβικά, διπλού κώνου, τύπου V, κυλινδρικά

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι αναμικτήρων για πολτούς και πλαστικές μάζες είναι:

- Αναμικτήρες περιοδικής εναλλαγής δοχείου
- Ζυμωτήρες - διασκορπιστές - μασητές

Οι παραπάνω μηχανές είναι συνήθως ασυνεχούς λειτουργίας, δηλαδή μετά την κατεργασία κάποιας ποσότητας πρέπει να αδειάζουμε τον κάδο, για να κατεργαστούμε νέα ποσότητα, και σε ορισμένες περιπτώσεις που η θερμοκρασία του μείγματος μπορεί να αυξηθεί, είναι εφοδιασμένες με κατάλληλο σύστημα ψύξης του μείγματος.