

# Granulation

Dr. Isra Dmour

Credit: Prof. Nizar Al-Zoubi

**Granulation** هي عملية تجميع جزيئات Powder لصنع مركب متعدد الجسيمات (granules)

Granulation is the process in which the primary powder particles are made to adhere to form larger, multiparticulate entities called granules.

Granules are either used in their own right as a dosage form or as an intermediate product in the production of tablets or capsules. -



Fine Powder

granules

1- اما نستعملها كمنتج نهائي  
2- او نمر عليها كمرحلة  
من مراحل انتاج ال  
tablets او capsules.

# Granulation

## Reasons for granulation

ليش بنعمل ←

The main aims of granulation are:

1. To prevent segregation and thereby improve homogeneity. ١- عشان نمنع تفكك المكونات عن بعضها ونحسن التجانس.
  2. Improve the flowability of mix to ensure complete and uniform filling of tablet dies, capsules etc. This lead to less weight and dose variations. ٢- تحسين الـ flow بحيث انها ما تعلق في ماكينة الكبس وبتصيرنا اختلاف في الوزن والجرعة.
  3. Improve the compactability of powder. ٣- انما كانت الـ granules صغرة من مواد القاطع ببعض قوى يكون حجم الـ granule اكبر والهم نفس الـ diameter.
- ٣- بعض الادوية بالصيغة بتكون دايميا capsule و table و صان يكون حسب قابلية المادة للضغط (الكبس) ف الـ granule بتحسنه بحيث انه ممكن نسوي منها capsule

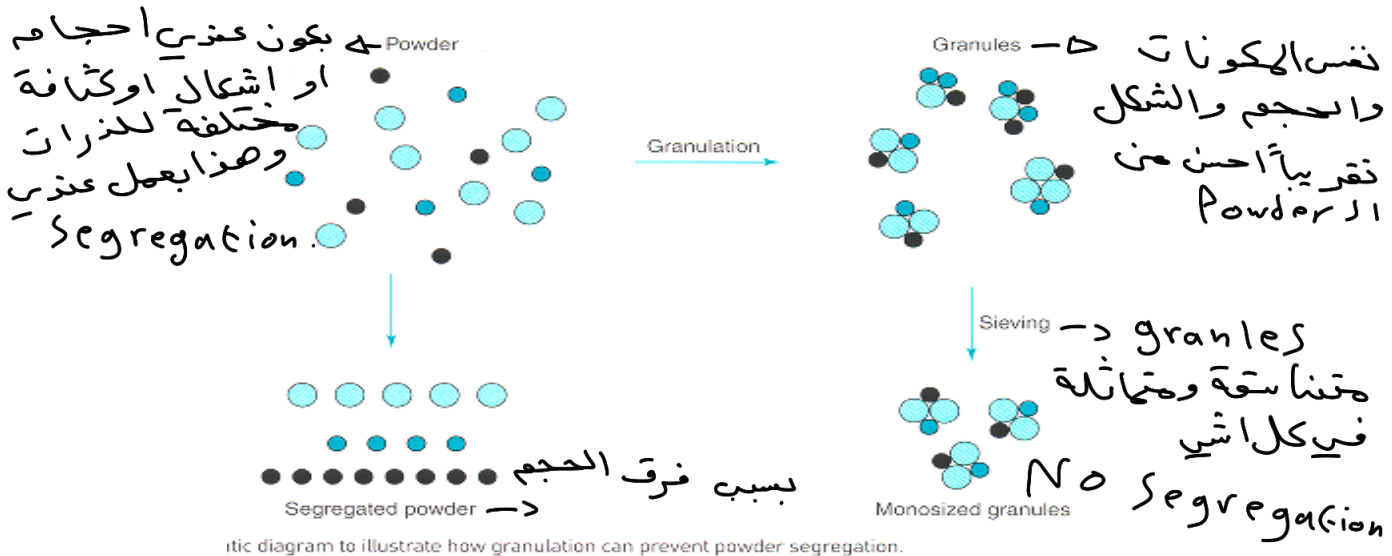


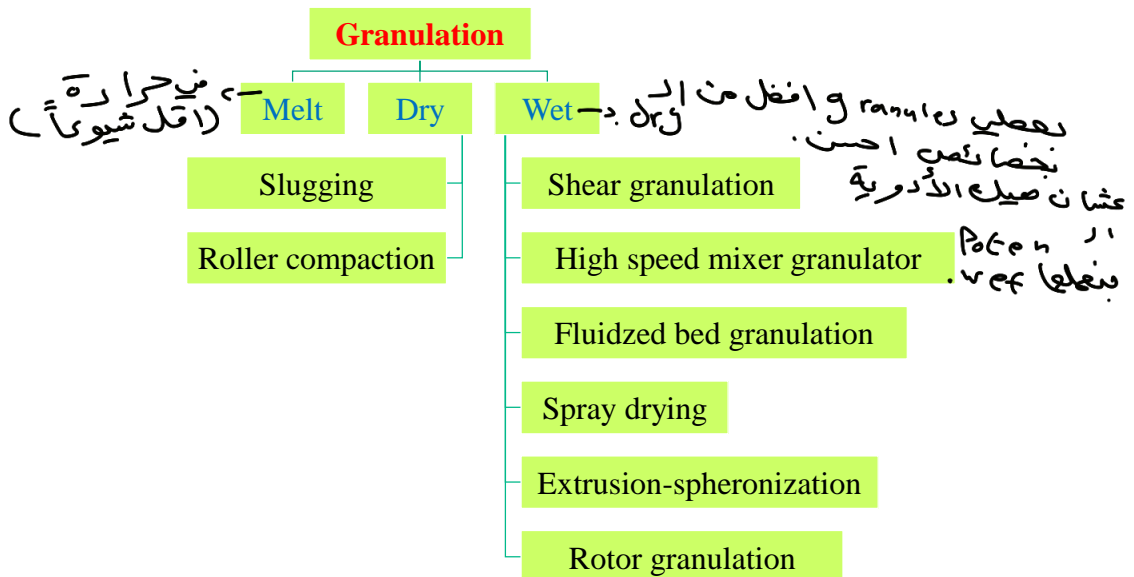
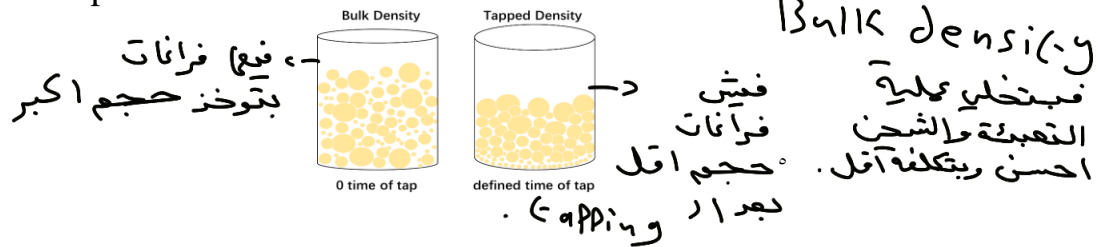
Diagram to illustrate how granulation can prevent powder segregation.

# Granulation

## Reasons for granulation

٤- بلغي عنا جميع المشاكل الناتجة عنا من  
تناثر الغبار الي جاي من ال Formula .

4. Eliminate problems due to dust (e.g. toxic materials).  
٥- ينهل بعض المضادات على شكل Granules عشان نقتل
5. To reduce the problem of caking of hygroscopic materials.  
التكتلات وخاصة للمواد اللي بتجفط رطوبه
6. Increase bulk density of the powder mixture making them more convenient for storage or shipment.  
٦- بتزيد ال Bulk density



# Granulation methods

## Dry granulation:-

- Other term used to describe the process is compression granulation.

- It converts the powders into granules by application of pressure without the intermediate use of liquid.

بنحوه ال Powder, Granules بدون وجود السوائل

- This method is used mainly with heat and moisture sensitive materials like aspirin and many vitamins.

يستعملها للمواد التي تكون حساسة من الحرارة أو من السوائل زي aspirin و vitamins

- There are two main processes of dry granulation:

### Slugging & Roller compaction

عزبي محليتين

1-

2-

Active ingredient

دائما اختيار الطريقة يعتمد على

## Dry granulation methods

### Slugging:-

#### Procedure:

- Powders (drug and additives like diluent, binder and disintegrant) are mixed and compressed on high capacity tableting machine.

العملية بنحو الخليط جوا الجهاز يتم خلطه و ضغطه و يطبع على شكل (large tablet) slug

- The compacted masses (slugs) are subsequently comminuted and screened into smaller granules.

(Screening ثم milling) لتقطع من الجهاز و ينطحن و ينخلون dry granules

فيسفهم لا heat ولا moisture



الناج

large tablet

فتقة

large tablet

dry granules



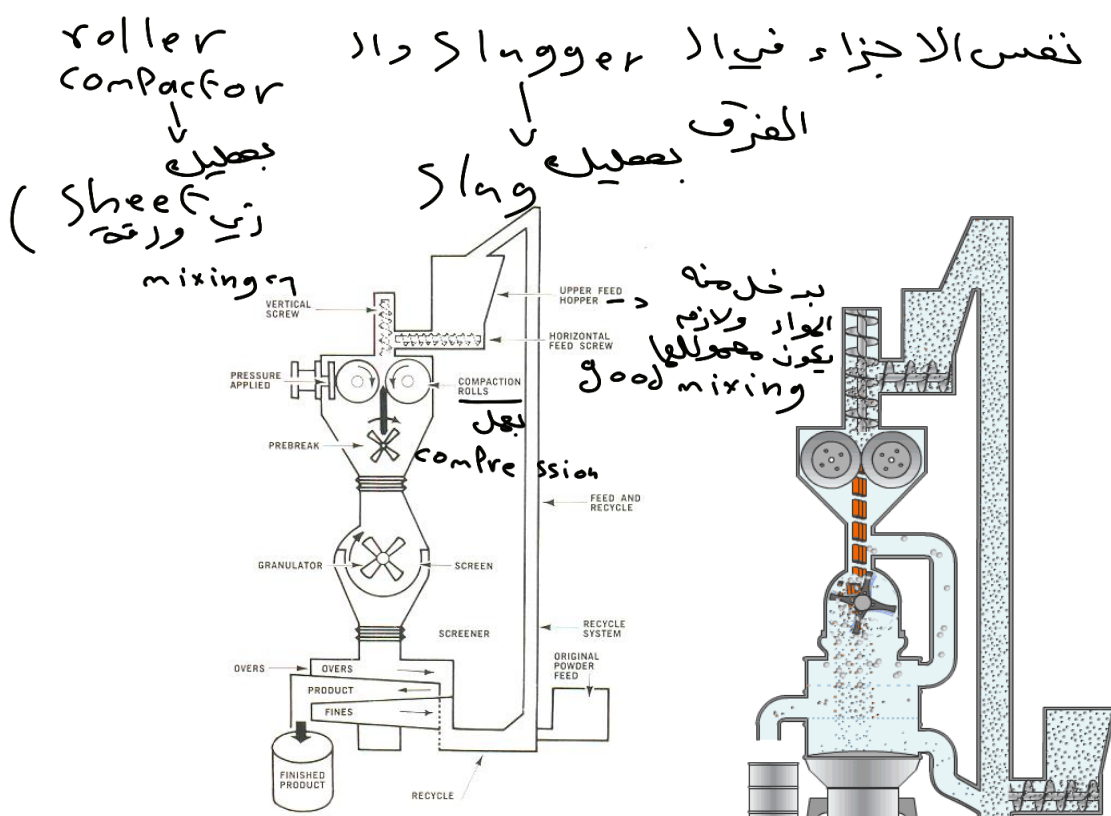


FIG. 11-13. Schematic diagram of a Chilsonator roller compactor in a granulation production system. (Courtesy of the Fitzpatrick Company, Elmhurst, IL.)

## Dry granulation methods

### Roller compaction

- On large scale, dry granulation can be performed on a specially designed machine called **roller compactor**.

بيتم ضغط Powder بين عجالتين بلفوا عكس بعض ويعطو له المنتج عشكل ورقه (Sheet) واي بعد ما قطع بصير لها نفس لاي صادر ال Sling

The powder is squeezed between two rollers to produce a sheet of material which is then comminuted and screened to small granules.

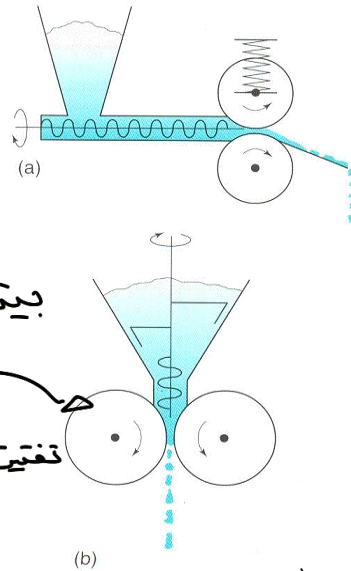


Fig. 29.12 Roller compaction: (a) Alexanderwerk and (b) Protec types.

## اشكال ١ Compactor



١١

## فوائد ١ Dry Dry granulation methods

Advantages of the roller compaction process: عملية رخيصة وغير مكلفة مقارنة

1. The process is economical.
2. There are relatively low investment costs compared with alternative granulation processes using multiple, and more expensive equipment.   
 مع مواد كثيرة بس  
 مثل كل المواد  
 - بنقدر نستعملها للمختبر او نكبرها ونستعملها لمصنع
3. It can cope with a wide range of materials, particle size, bulk density and flowability (But not all materials)   
 صفات المواد Granulation  
 - بنطلع من ناحية قابلية الكبس (compressibility)
4. The process is easily scaled up.
5. The product has uniform properties with respect to its mechanical strength.   
 لتعطينا قابلية تكون  
 متشابهة.
6. Additionally, the more gentle 'squeeze' of roller compactors leaves the resulting granules capable of further compaction into tablets without the work-hardening problems encountered with slugging.   
 roller compactor  
 يعمل ضغط خفيف  
 للمواد ويطلعها على شكل ورقة وبالتالي ممكن افقتها بسهولة واضغطها بعد ينشأ الحلق (tablets) بعكس (slugging) الى بطلع كتلة مضغوطة، قاسية كثير فبتكون عملية التفيتين والكبس اصعب لانها بتكون (compaction)

المواد ويطلعها على شكل ورقة وبالتالي ممكن افقتها بسهولة واضغطها بعد ينشأ الحلق (tablets) بعكس (slugging) الى بطلع كتلة مضغوطة، قاسية كثير فبتكون عملية التفيتين والكبس اصعب لانها بتكون (compaction)

# Dry granulation methods

## Advantages of dry granulation:

- Utilizes less equipment and space than wet granulation.   
 • يستعمل ادوات اقل من ال wet وبتوخز   
 • مساحة اقل للشغل وما يحتاج الي binder ولا لعملية تشفيف .
- Eliminates the need for binder solution and drying process.

١٣

## Granulation methods

### Wet granulation :- استخداماً بسبب الجودة العالية

- This is the main method for preparation of pharmaceutical granulation and the granules prepared are of good quality.   
 • صحه بتغلب اكثر راعن ولكن احسن من ال dry .

### Disadvantages :-

- A. High cost
- B. Long operation procedure
- C. The use of binding liquid and heat creates problem for heat and moisture sensitive drugs. Sometimes alcohol is used in binding liquid instead of water if the drug is sensitive to moisture.

مشاكلها :-  
١ - فالية ٢ - بتوخز وقت طويل  
٣ - ما دام في عنا استخدام binder خاصا بننا head والموار الي عندها حساسية من السوائل او الحرارة ما بتزجج نغلمها يعني الطريقة .  
⊗ احياناً يستعملوا بدل الماء كحول  
⊗ binder للمواد الي بتتفاعل مع الماء .

## Granulation methods

### Procedure :-

1. The ingredients to be granulated are mixed to achieve good homogeneity. *المزج الجيد*
2. In addition to the active drug, the mixture may contain a diluent, disintegrant, binder. *يمكن أن يكون هناك مواد مضافة أخرى مثل المواد المذيبة، المواد المذيبة، المواد المذيبة.*
3. The binder (adhesive) is either mixed with powders or dissolved in the granulation liquid. *المادة اللاصقة إما يتم مزجها مع المسحوق أو إذابتها في السائل المذيبة.*

١٥

## Granulation methods

- 1- Granulation liquid is prepared (Volatile solvents are used such as water, ethanol and isopropanol, so that they can be removed by drying). *السائل المذيبة يتم تحضيره باستخدام مذيبات متطايرة مثل الماء، الإيثانول، والإيزوبروبانول، بحيث يمكن إزالتها بالتجفيف.*
2. The granulation liquid is added to the powder mixture and mixing continues until uniform dispersion (wet mass) is obtained. This process is termed **wet massing**. (Kneading). *السائل المذيبة يضاف إلى مسحوق الدواء ويخلط حتى نحصل على توزيع متجانس (كتلة رطبة). هذه العملية تسمى التخمير (التعجن).*
3. The wet mass is screened to obtain the desired coarse particle size and the particles are then tray-dried. Alternatively fluid-bed drying is applied. *الكتلة الرطبة يتم غربتها للحصول على حجم الجسيمات المطلوب، ثم تجفف في صينية التجفيف. بديلًا، يمكن تطبيق التجفيف في سرير سائل.*
4. Size reduction of granules may be done using a hammer mill. *يمكن تقليل حجم الحبيبات باستخدام مطاحن المطرقة.*

(اركانه ← Liquid bridging)

## Granulation mechanisms

### Particle bonding mechanisms

(خمس طرق للربط بين الجزيئات)

There are five primary bonding mechanisms between particles:

1- بتصير اول ما نضيف الـ (binding agent) لما صار تفاعل بين الجزيئات نفسه

1) Adhesion and cohesion forces in the **immobile** liquid films

between **individual primary powder particles**. — بين جزيئات الـ Powder لما صار دونه granule

- An immobile layer (thin film) around particles will increase the diameter and decrease interparticulate distance, therefore it increases van der Waals forces.

1- تلاصق وتماسك بين الجزيئات بسبب ما صار تفاعل بيني ولهيلى بتعطيل Van der Waals forces. حجم اكبر وبثقله الهامة بين الجزيئات وبتعطيل روابط

2) Interfacial forces in **mobile** liquid films within the granule.

مقطر اكبر

- During wet granulation, sufficient liquid is added to produce a mobile film.

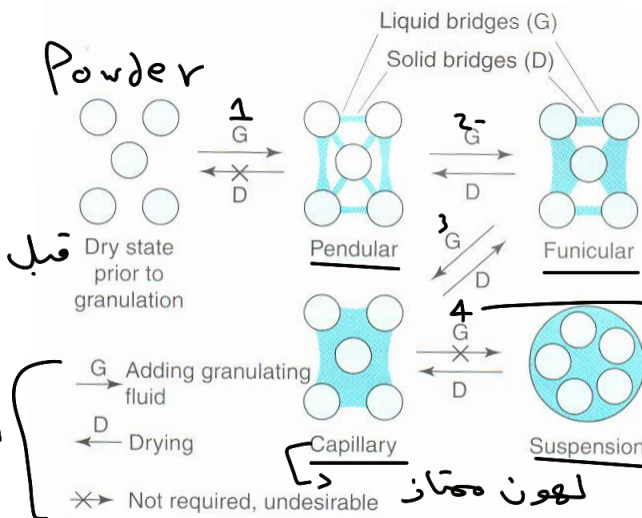
- There are different states of liquid distribution between particles according to moisture content:

2- صون صار Granule وصار تفاعل بين الجزيئات وصار فيه روابط بين نفس الجزيئات ونوكم الاطار صون متحرك الما به (كان ثابت)

- Pendular
- Funicular
- Capillary
- Droplet (Suspension)

صاير المراحل بتصير حسب توزيع السوائل وحسب عدد وقوة الـ Liquid bridges

مش مقبولة بار Granules



كل ما هشيا مع اد (G) بتزيد السوائل وبتزيد الـ Liquid bridges كل ما

الاختصارات

Fig. 29.2 Water distribution between particles of a granule during formation and drying.

(acceptable texture)

excessive additions (اضافة بزيادة بدناش ايضا)

الهدن انه تكون الـ Particle ملزقة صنيح وبنفس الوقت مود قاسية كثير عشان نقدر نكسبها وبتفعل بالهدة

# Granulation

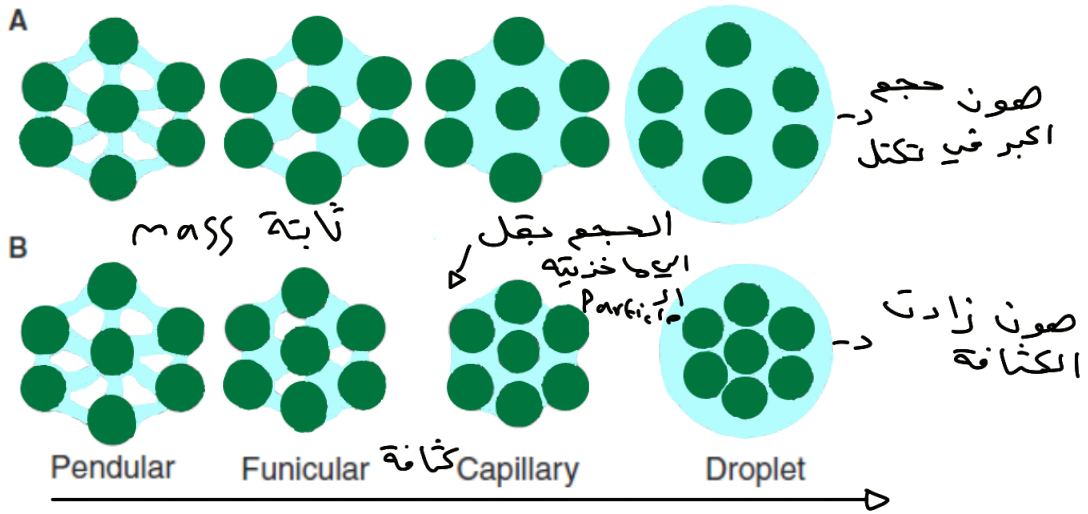


Fig. 2 Liquid-bridging state of agglomerates undergoing (A) binding liquid addition and (B) densification.

(بزياد الكثافة)

## Particle bonding mechanisms

Liquid

الماء لي يصير تبخر بروح  
Solid Bridging  
ويصير جاف

3) The formation of solid bridges after solvent **evaporation(drying)**.

These can be formed by:

- Partial melting ذوبان جزئي
- Hardening binders -> بتزيد الصلابة
- Crystallization of dissolved substances

(Physical Changes)

يمكن يصير عندي روابط اقوى  
ويتكون cross

4) Attractive forces between solid particles

- Electrostatic forces
- Van der Waal forces

5) Mechanical interlocking

٤- قوة جذب بسبب :-

- ١- فرق الشحنة (- و +)
- ٢- قرب المساحة

٥- يعني الذرة تطبق على الذرة الثانية



⊗ اغلب أجهزة الصيدلة الصناعية التقليدية تم اخذها من صناعة الحلويات

## Pharmaceutical granulation equipment

### Wet granulators

#### 1) Shear granulators (جمعاً زبعللنا عجينة)

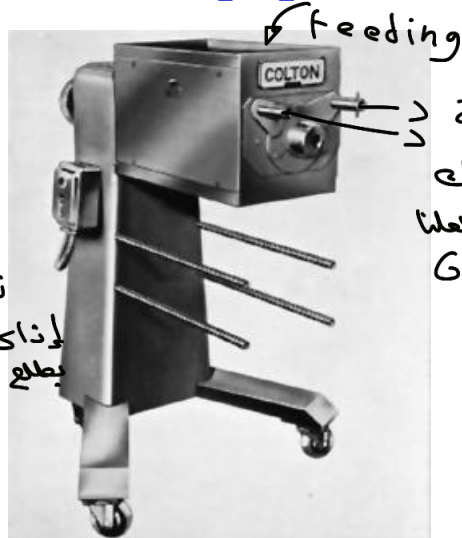
- This is a **traditional method** of granulation. - تقليدية
- It often uses a **planetary mixer** for wet massing of the powders.
- Mixing of powders is either done in a separate mixers or in the same planetary mixer.
- The liquid is added as the paddles of mixer agitates the powder.
- The moist mass is then transferred to a granulator (such as **oscillating granulator**)

المزج Planetary mixer هو ما يستخدم في حالة للمزج والمزج  
ولما نضيف الماء يصبح يعمل Kneading (عجينة) فيه نفسه ويمكن نخلطهم بنفس  
الجهاز أو كل Powder لحال ولما نضيف السائل بنغير قطعة بالجهاز لتصير  
الكفة وتخلطها مع Powder أو Liquid وتكون عينا العجينة ونخلطها Granulator  
بإستعمال Oscillating granulator

## Pharmaceutical granulation equipment

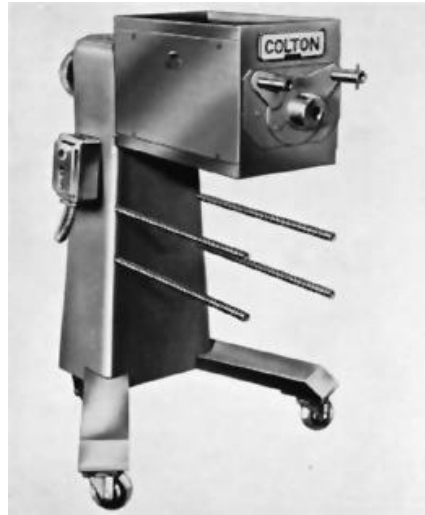
- The rotor bars of this granulator oscillate and force the moist mass through the sieve screen.
- The mass should be sufficiently moist to form discrete granules:
  - If excess liquid → strings of material will be formed زيادة سائل بطلع خيط
  - If too dry → the mass will be sieved to powders and not granules إذا خففنا فيه بطلع Powder برجع بنكسر

The granules can then be collected on trays and transferred to a drying oven or dried using fluidized-bed drier.



Feeding  
عواصير متحركة  
صبي اي يتحرك  
Sieve  
ربتطلعنا  
Granules

• wet granules تكون في منخل ويهزق العجينة منه عشان تكون  
وبعد يجمعهم وينشفهم زي ما حكمنا سابقاً. oscillating granulator



*planetary mixer*

سموه صيل غشان دا  
بتحرك زين الكواكب

*oscillating granulator*

دا  
سموه صيل غشان  
بتحرك شكل متذبذب  
يعني بندول الساعة  
يعني يسار و يمين

If excess liquid → strings of material will be formed

If too dry → the mass will be sieved to powders and not granules

ماي زياده بعطيل

خيوط

ماي قليل بقتكر السيم granules و بتبصر

Powder

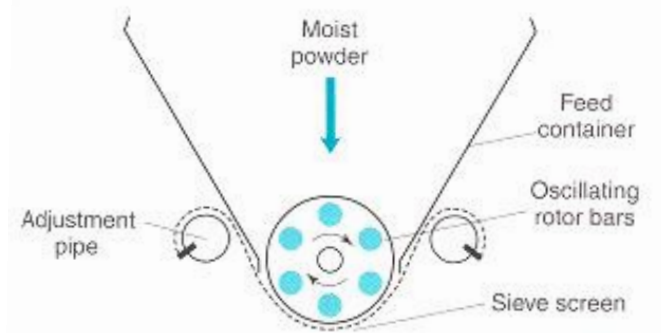


Fig. 29.6 Oscillating granulator.



مماثل طريقة التجفيف بالصواني جوا الفرن :-

### Disadvantages of tray drying:

- ١- يتخذ وقت طويلا (يطول السطح)  
• The drying time is long
  - ٢- المادي لما تطلع من جوا المارة للسطح عثمان تتبخر  
• Dissolved material may migrate to the upper surface of the bed on the tray
  - ٣- ممكن يصير عندي تكتل لأنه دار mixing  
• Granules may aggregate due to bridge formation at the points of contact of granules  
• Granules قريبين بعض كثير
- To deaggregate the granules and remix them a sieving stage is necessary after drying  
⊗ عثمان نتخلص من مشكلة (م) Sieving بعمل

٢٥

### Advantages of the traditional method (shear granulation)

فوائد استخدام طريقة العجينة التقليدية.

- ١- ما بتأثر كثير بتغير صفات دار granules.  
1. The process is not very sensitive to changes in the characteristics of the granule ingredients.
- ٢- بقدر واحد متى لازم اوقف عن طريق الفحص inspection  
عطول سوارا كان الجهاز شغال اوحبيت اوقفه. (الاجهزة الحديثة فيها sensor) لحالة بفحص

### Disadvantages of traditional granulation

مماثل كلها :-

- ١- يتخذ وقت طويلا  
1. Too long duration
- ٢- العملية بتحتاج اجهزة  
2. The need for several pieces of equipment
- ٣- خلال عملية نقل المواد بين الاجهزة بنخسر جزء كبير من المادة  
3. High material loss because of the transfer stages

٢٦

أطلع بالصورة تحت (أثناء قرادة الشرح) بشأن تتخيل العلة أو احضر الفيديو للتمييز.

الشرح: - الجهاز في impeller ثلاثي الأبعاد يتحركوا بشكل انقباض والعاء chopper (قصافة) يتكون على طرفي البين يتحرك انقباض أو عامودي أو لأشياء بنقط powder وينصلطه mixing بال impeller جبردين بنضيف السا على wet Granule بشأن يعملان chopper شأن يعملان wet Granule (wet mass)

تحت التسمية

## Pharmaceutical granulation equipment

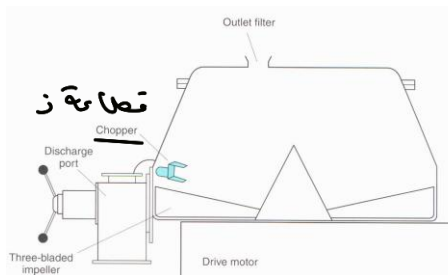
### 2) High-speed mixer/granulators (High shear granulators) (بنعملهم بجهاز واحد)

- This machine have a three-bladed main impeller, which revolves in the horizontal plane, and a three-bladed auxillary chopper which either revolves in the vertical or horizontal plane.
- The unmixed dry powders are placed in the bowl and mixed by the rotating impeller for a few minutes.
- The granulating liquid is then added via a port in the lid of the granulator while the impeller is turning.
- The chopper is usually switched on when the wet mass is formed to break up the wet mass to produce a bed of granular material.

٢٧

Bottom-driven

impeller جاية من تحت

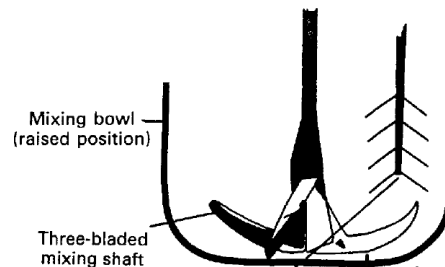


Top-driven

chopper



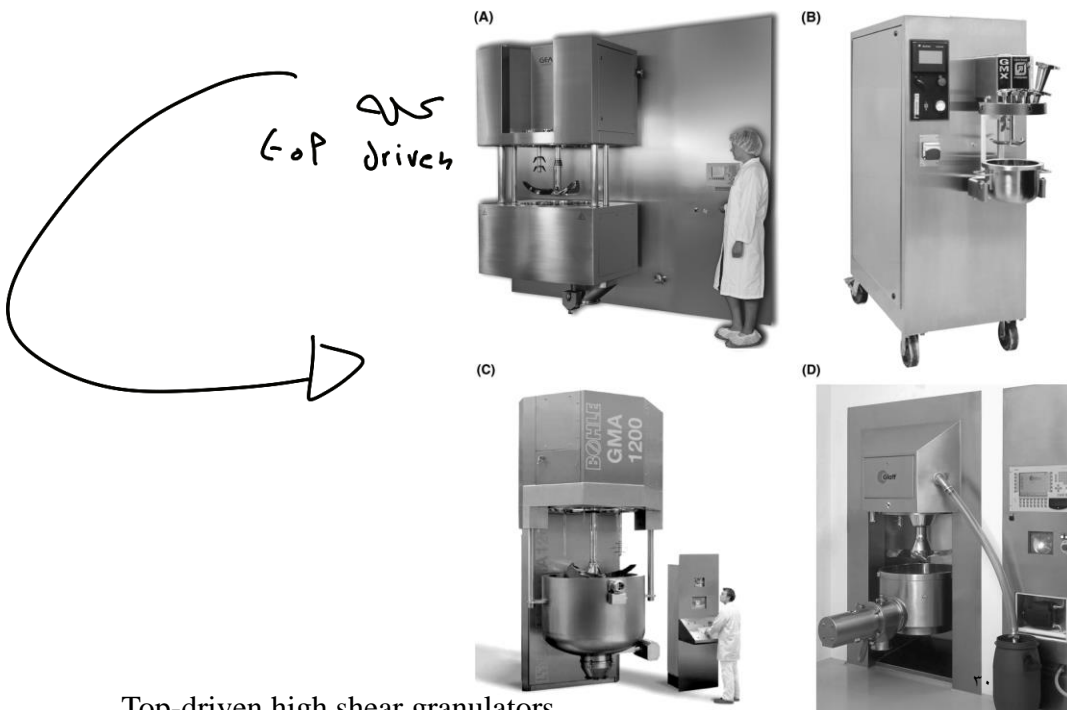
impeller نازلة من أعلى



مكان ضيق (small clearance) (high shear) فية قطاعة



Bottom-driven high shear granulators

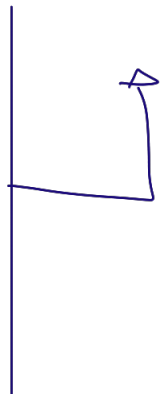


Top-driven high shear granulators

التجربة: لما نعمل ال Granules بنا اياها بنوقف الجهاز ونبطلها ونبرد على شبكة ( mesh ) عشان نكسر اي كتل متكونة ونبشغلها بطريقة ال Fluid bed dryer ويعدى بنعملها Sieving كمان حصة .  
 لانها العملية كثير سريعة فممكن تصير عشان ال Granulation زي كره الخلع وتبطل قابلة للإستعمال فلازم نعمل Control لإضافة ال binder وناضيه بشكل كبير حصة عشان ما يصيرنا over massing .  
 \* لصاد الجهاز بتأثر بصفات الهوار موزي الي قبليه .  
 \* فوائده :- سريع الخلط والعجن وال Granulation يصير بدقائق .  
 \* وما عندي خسارة للهوار بسبب النقل .

### High-speed mixer/granulators

- Once a satisfactory granules has been produced, the granular product is discharged , passing through a wire mesh that breaks up any large aggregates, into the bowl of a fluidized-bed drier.
- Granulation proceeds rapidly and controlling with care is necessary as granules can proceed very rapidly to unusable, overmassed system.
- The process is sensitive to variations in raw material.
- Advantage:** Mixing, wet massing and granulation are done in few minutes.



## Pharmaceutical granulation equipment

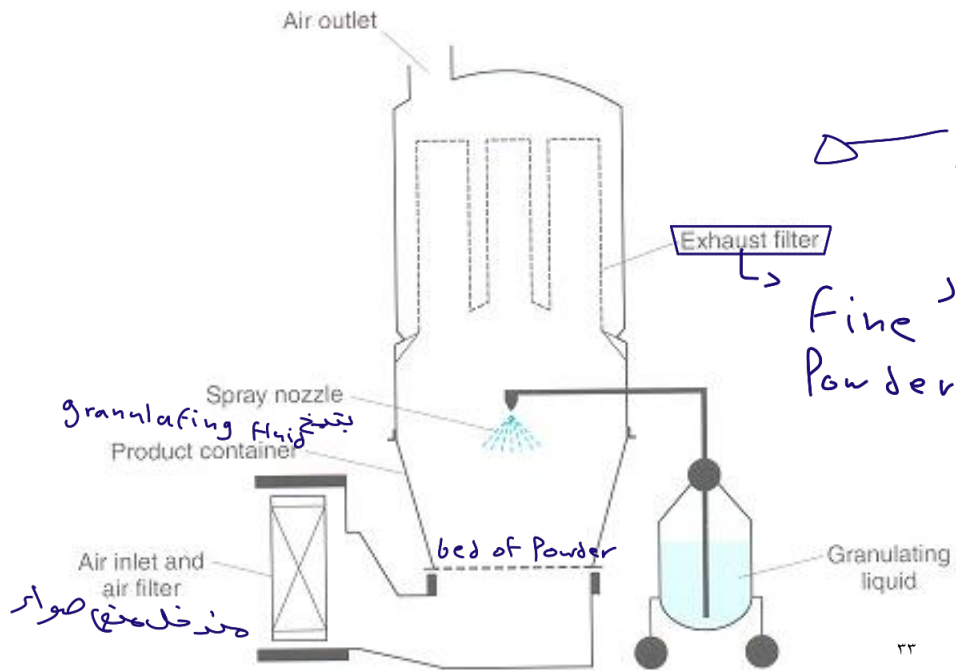
### 3) Fluidized-bed granulators :-

يعتبر من الاجهزة المتقدمة ( All in one )

• حنخل Powder  
منخلها Fluidization  
حنخل صواء وعند التفتيف  
حنخل صواء ساخن

- Fluid-bed granulators are similar in design and operation to fluid bed dryers, but in addition fluid is sprayed from a nozzle on to the bed of powder.
- Heated and filtered air is blown through the bed of unmixed powders to fluidize the particles and mix the powder.
- Exhaust filters allow the prevent the escape of bed of powder powders.
- Granulating fluid is pumped over the bed of powder which cause particles to adhere and form granules.
- After formation of granules, the spraying is stopped and the fluidizing hot air continues to dry them.

الشرح :- تصميم  
 بنسج تصميم جهاز ال drying ولكن فيه عذير اضافة بخاخ بطلع منه ال binder الهوار الساخن يدخل الهوار الساخن من خلال bed of powder والفلتر من خلا powder بيتصير كل ذرة تتحرك لخالها ويخلطهم مع بعض ولكن ال powder يدخل ال CO2 او N2 وفيه عذير ال Filter حكيما بجمع ال Fine powder ومنبع خروج البودرة بشكل عام اما البخاخ فيبعد الخلط ليجري عذير ال binder ويكون عذير wet granules بس تتكون عذرا بوقف البخاخ والهوار الساخن يمشي ال Granules لخاله ويصير عذير dry granules .



٣٣



يعني كل Particle راح تتحرك  
 لحال وصاير ميزة بتفيد بعملية التشفيف ومنع التكتلات بسبب الهواء.  
 فيه فلترة لمنع الـ (loss and ignition).

٣٤

## Fluidized-bed granulators

### Advantages

1. The performance of many steps (mixing, granulation and drying) in one equipment. *في جهاز واحد كل الخطوات وضايح للمادة اقل وقت اقصر.*
2. The Process can be automated once the conditions affecting the granulation have been optimized. *يعني ممكن كل العملية تصير بدون الحاجة للبدا العاملة بشرط كل الظروف المناسبة لتكون ال Granules موجودة ومزبوبة.*

### Disadvantages

- A. Expensive instrument
  - B. Optimization needs extensive work *عشان نطلع معاين المنتج زي ما بدي في الظروف المناسبة بده اشهر.*
- المسببات: زي السرعة والحرارة الخ... (Parameters) بيدينا ايما نحدد صا ونفرقها*
- 1- الجهاز غالي*  
*2- عشان نقدر نفرض شوصي الظروف*  
*3- عشان نطلع معاين المنتج زي ما بدي في الظروف المناسبة بده اشهر.*

### عوامل بتأثر على العملية

Apparatus, process and product variables influencing fluidized-bed granulation

Apparatus parameters	Process parameters	Product parameters
Air distribution place	Bed load	Type of binder
Shape of granulator body	Fluidizing air flow rate	Quantity of binder
Nozzle height	Fluidizing air temperature	Binder solvent
Positive or negative pressure operation	Fluidizing air humidity	Concentration of granulating solution
	Atomization	Temperature of granulating solution
	• Nozzle type	Starting materials
	• Spray angle	• Fluidization
	• Spraying regime	• Powder hydrophobicity
	• Liquid flow rate	
	• Atomizing air flow rate	
	• Atomizing air pressure	
	• Droplet size	

- 1- نوع الفوصة (البخاخ)*  
*2- زاوية البخاخ*  
*3- تيار البخاخ كم حدة*  
*4- نفس مبدأ الهواء كم يدخل حجم كل دقيقة.*
- 5- فاز بيخ السائل كم حصة*  
*6- ضغط الغاز*  
*7- حجم القطرة للسائل*  
*8- اي يطلع منها.*
- اي اشي فيه بخاخ يكون فيه كثير عوامل (Aerosol)*



اشهر مثال عليه حليب الأطفال يتسوق بهما الطريقة وصا الطريقة يعطينا amorphous  
 وهو شكل سريع الذوبان  
 ثم انه في صون ولكن  
 سريع الذوبان بالخاص.

## Pharmaceutical granulation equipment

### 4) Spray driers :- جفرك عن ال fluid bed

- This differs from other methods of granulation in that granules are formed from a solution or a suspension rather than initially dry powder particles. لازم احضر المادة بشكل Suspension داخل احركها عشان ما يصير عندي تكتلات

- The components (drug, diluent) are suspended in a liquid that may contain a dissolved binder. لازم نسبة ال لزيادة اعلى من ال Liquid بار Suspension

- The solid percentage should be relatively high. —

- The suspension is pumped under continuous agitation in a stream of hot air. — و حكي لازم يضل متحرك و ينفخه لجوا و ينفخه للهوا الساخن

- The liquid evaporates leaving the solid in form of free-flowing hollow spherical granules with uniform size. — يتبخر السائل بثواني لانه يستغل بكل drop ع شكل و يعطي Spherical granule

- ❖ Used mainly for the preparation of direct compression diluents. بجمع متناسق

يستخدم بشكل عام  
 للمواد الخفيفة الي بتضغط بشكل مباشر.

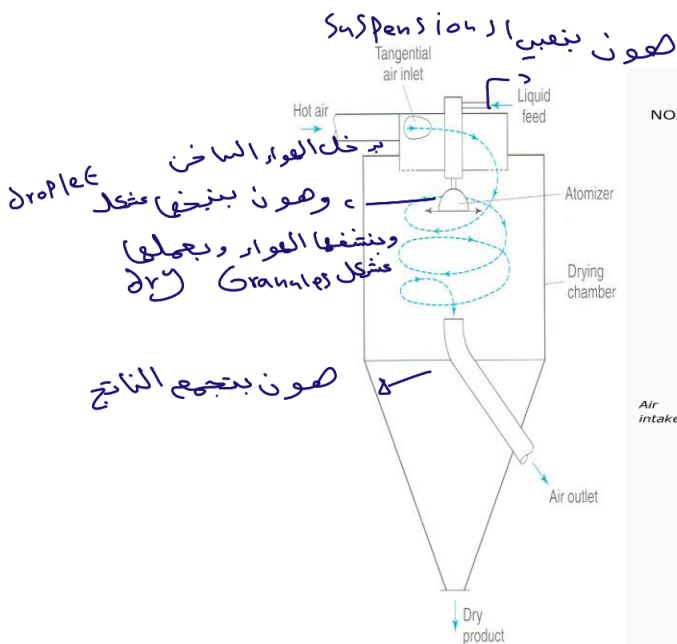
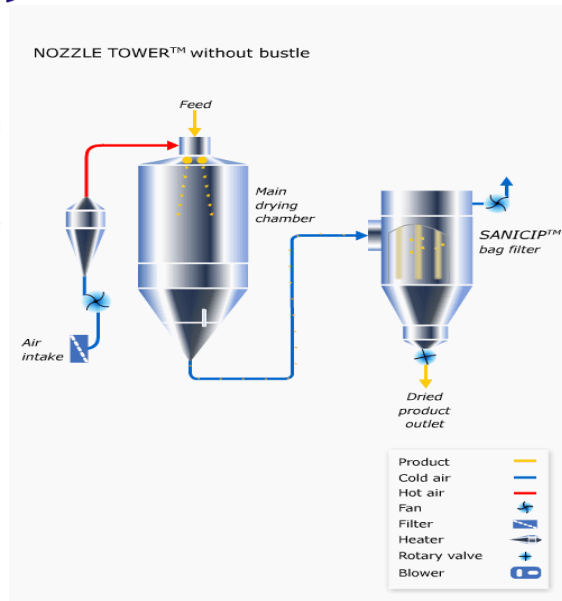


Fig. 30.7 Spray dryer.



الشرح :- القطرة مع التفتيش بصير الماء الى في تطلع والسطح وتبخر فيتسحب معها الماء ويزيد تركيزه بالسطح وبصير في فراغ بنص القطرة يكون فيه هواء وبصير بشكل Hollow وهذا الى بدنا اياه الى drying بعد صيل بخرب القطرة وبصير في تهررب Sphere ويتنكش ويتخرب وهذا بدنا اياه.

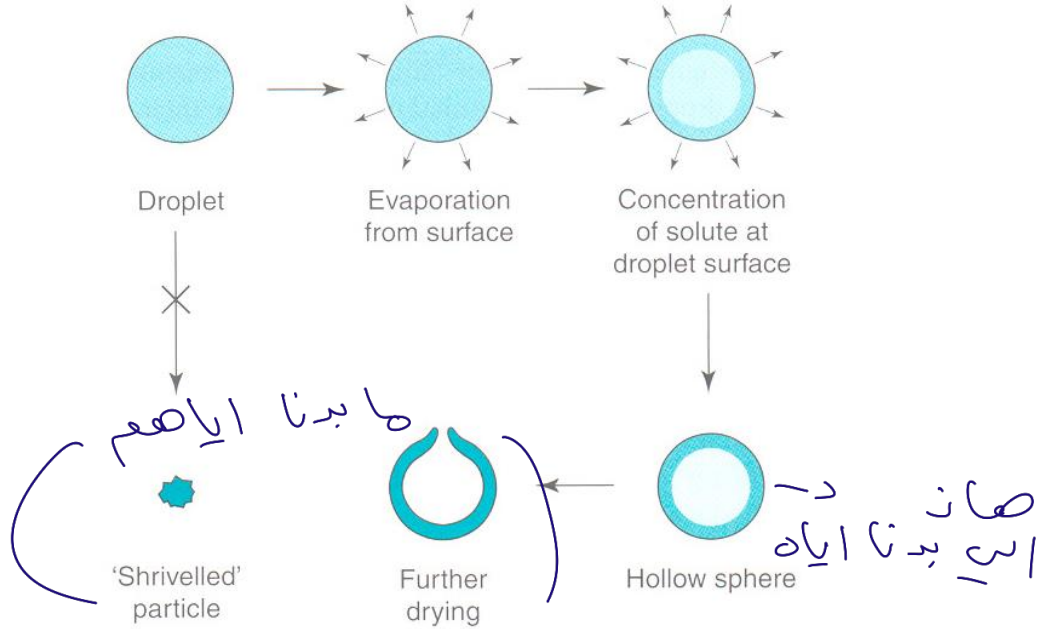


Fig. 30.9 Formation of product in spray drying.

١- وقت تشيف سريع (بض كيلو بدقيقة)  
٢- الموارد الى يتخرب بالحرارة ما بتتاثر  
زي البروتين الى بالحليب لانه وقت تعرض القطرة للحرارة قصير.  
٣- ١- Granules تطلع Spherical و Amorphous  
وبالتالي على surface area و ندان سريع  
٤- الحجع بطلع نفسه لكل  
٥- ١- Flow وقابلية الكبس  
بتكون ممتازة للمنتج  
٦- اجود الحالة قليلة

### Spray driers

#### Advantages:-

- Short drying time
- Minimal exposure of the product to heat → little deterioration of heat-sensitive materials.
- The characteristic particles have large surface area and so rapid dissolution.
- The powder has a uniform and controllable particle size.
- The product formed has excellent flow and compaction properties.
- Labor costs are low.

#### Disadvantages:-

- It is costly process and the machine is expensive.
- The overall thermal efficiency is low.

١- عملية التصنيع غالية والمachine غالية كمان.  
٢- توزيع الحرارة  
كل الجهان  
٣- توزيع الحرارة  
٤- Overall thermal efficiency:-  
كانتقال الحرارة بشكل كامل  
سيء

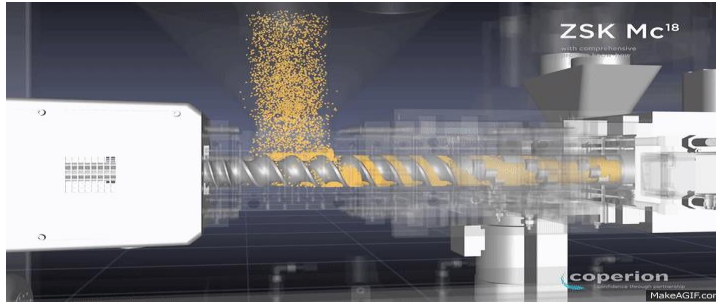


# Pharmaceutical granulation equipment

Spherical Particles

## 5) Extruders/Spheronizers

- Extrusion/spheronization is a multistep process used to make uniformly sized spherical particles.
- It is used mainly to produce multiparticulates for controlled drug release applications.



يعطيل كبسولة  
في (Sustained Release)  
ويستخدم لإنتاج أدوية  
Controlled release

٤١

الخطوات :-

١- بخلط المكونات برا (ويصاحبا في احدى من الباقية)

## Extruders/Spheronizers

- The main steps of the process are:

### 1. Dry mixing of ingredients

### 2. Wet massing

- More amount of liquid is used than other methods.
- Uniform dispersion of liquid is necessary

### 3. Extrusion (Forcing)

- The wet mass is forced through dies to form rod-shaped particles of uniform diameter.

٤٢

زيب البريني ببتون

بلف طول المحور  
C

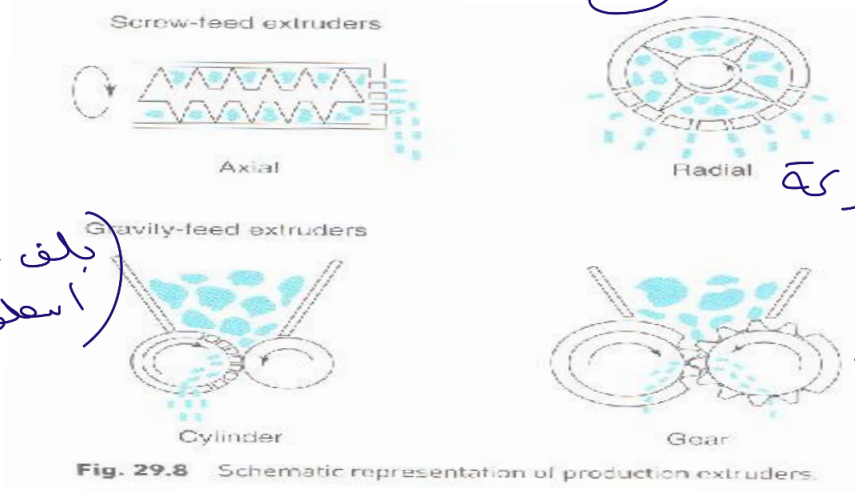
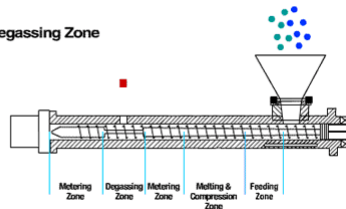


Fig. 29.8 Schematic representation of production extruders.

Extruder with Degassing Zone

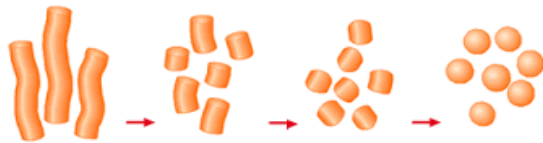


في - بنحطها باشي اسمه friction wheel و Spinning بصير ببتون و بيجعلها sphere عن طريق  
الاحتكاك - Attrition

#### 4. Spheronization (انه اعمل الخيط شكل دوائر)

- To round off the rods into spherical particles
- This is done in a simple apparatus with fixed side walls and rapidly rotating bottom plate with grooved surface.
- The rounding is done by particle-particle and particle-surface frictions.

Extruded product    Breaking up    Spheronizing    Pellets



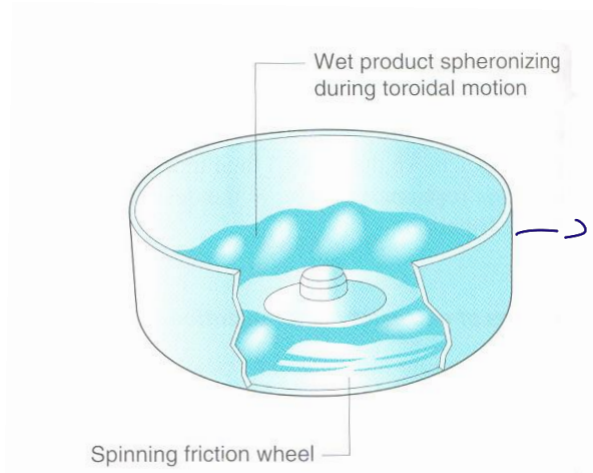
شكل الخيط  
مع الوقت في  
عملية رقم 4  
كيف يتحول لـ  
Sphere

5. **Drying:** Either fluidized-bed or tray drying.

6. **Screening:** To obtain suitable narrow particle size

5 - تنشيف  
7 - بيفله  
Screening

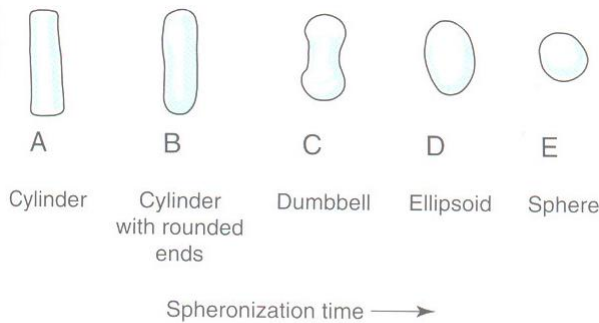
عنا نطلع الحجم المناسب



سفرنيزين (بجعل خبي)

**Fig. 29.9** A spheronizer showing the characteristic toroidal (rope-like) movement of the forming pellets in the spheronizer bowl during operation.

بتحرك  
مشكل توربين  
(حركة دائرية)



**Fig. 29.10** Representation of a mechanism of spheronization. The diagram shows a transition from cylindrical particles (a) into cylindrical particles with rounded edges (b), then dumbbells (c), to ellipsoids (d) and finally spheres (e).

## Pharmaceutical granulation equipment

### 6) Rotor granulation

- This process allows the direct manufacture of spheres from dry powder.

يصنع Sphere بشكل مباشر من البودرة

- In the Freund granulator, the powder mix is added to the bowl and wetted with granulation liquid from a spray.

البودرة جوا

الحهاز ينحطها داخل الوعاء و يربطها على السائل لي يعل

- The baseplate rotates at high speed and centrifugal force keeps the moist mass at the edges of the rotor.

القاعدة بتلف

بشكل دائري فالتالي العجينة بتضل على جوانب الوعاء بفعل قوة الطرد المركزي

- The velocity difference between the rotor and the static walls, combined with the upward flow of air around rotor plate, causes the mass to move in a toroidal motion, resulting in the formation of discrete spherical pellets.

فرق السرعة

بين الجزيء و يلف

والجدار الثابت

مع حركة الهواء الى

طالع فوق بتخفي العجينة تتحرك بشكل دائري و تغطى بالنيارة

Spheres

## Pharmaceutical granulation equipment

### 6) Rotor granulation

- These spheres are dried by the heated inlet air from the air chamber, which acts also as a positive pressure seal during granulation.

الهواء الساخن

يفشف ال granules

و يغطي (Positive Pressure)

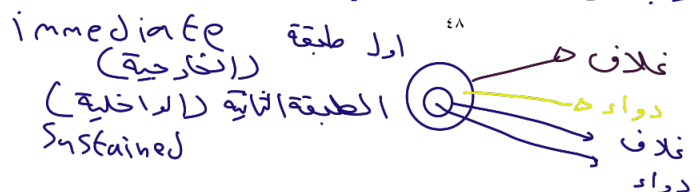
- Using this technique, it is possible to continue the process and coat the pellets by subsequently spraying coating solution on the rotating dried pellets.

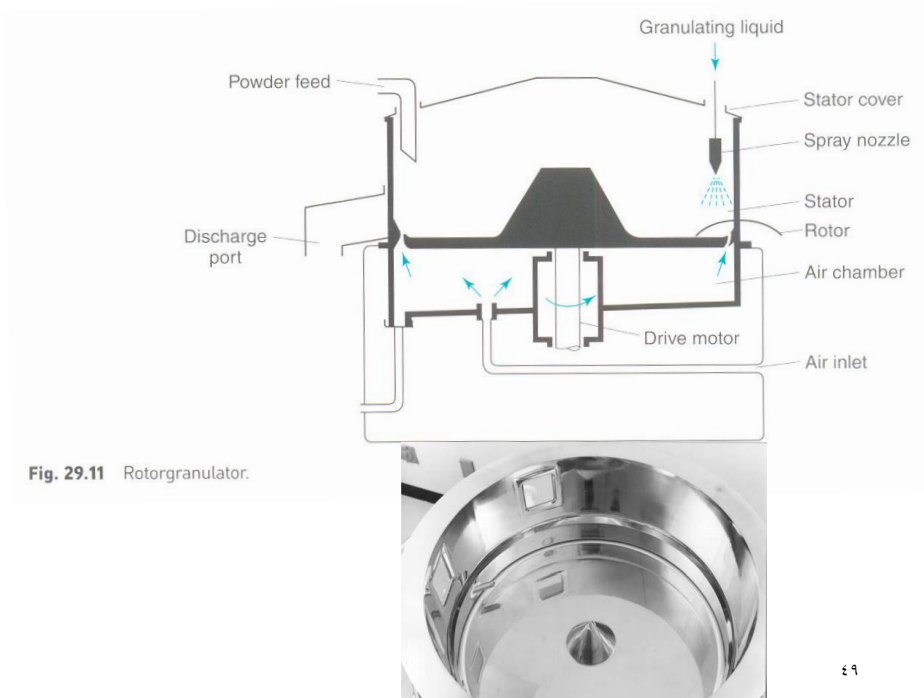
يمكن اخلف

المنتج واستعماله

- In addition, layered pellets can be formed by using uncoated pellets as nuclei in a second granulation with a powder mix of a second ingredient.

او يغطي على شكل طبقات



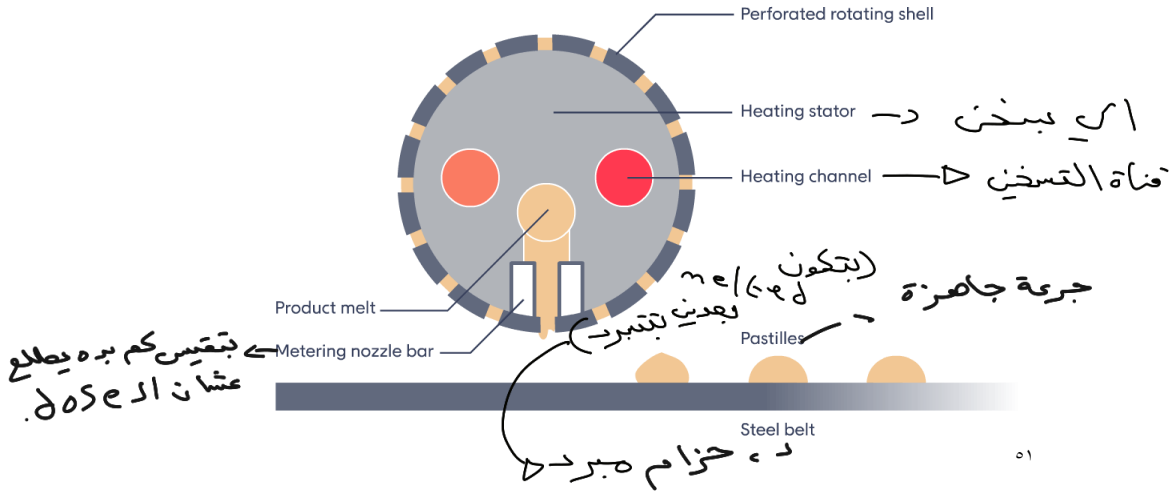


## (لارم يكون في صادة يصير لها ذوبان) Melt granulation

- Melt granulation and melt pelletization processes that have gathered increasing interest in the pharmaceutical industry. حالياً شاي استعمالهم.
- Unlike the conventional use of aqueous or organic solutions of binders, a molten liquid which remains as a constituent of the formulation is utilized as a binder. ما عندي solvent binder ارجع صلبه بعد ذوبان و يرجع صلبه بعد التبريد ما عندي تشييف بس ذوبان.
- However, the basic principles in melt granulation processes are relatively similar to those of wet granulation processes with solvents except that the interpretation of the melt agglomeration processes is not complicated by an evaporation of the molten binding liquid. الاشترار بين wet granulation melt granulation انه في عندي عجينة ولكن في ال melt Solvent ولا drying بل عندي binder يصير له melting و يرجع بيرده ثمان يرجع Solid.

(Solvent evaporation) (Solidification) ٢٥

# Melt granulation and melt pelletization



## Melt granulation

## Hot melt binders

- Hot melt binders**
- Hydrophilic:
    - Polyethylene glycols (PEGs): Grades between 2000 - 6000
  - Hydrophobic (water insoluble)
    - Carnauba wax
    - Hydrogenated castor oil (Saturated vegetable oil)
    - Hydrogenated cotton-seed oil
    - Stearic acid
    - Fatty acids derivatives (glyceryl behenate, glyceryl monostearate, glyceryl trilaurate, glyceryl tripalmitate, glyceryl tristearate, hexadecyl palmitate)
- Handwritten notes:
- محبية للماء (Water loving)
  - محب الماء (Water loving)
  - (molecular weight) وزن جزيئي
  - أقل من 1000 Liquid
  - 1000 - 2000 Semiliquid
  - أكثر من 2000 Solid
  - صالح للذوبان في الماء (Soluble in water)
  - غير قابل للذوبان في الماء (Insoluble in water)
  - المزيج المنصهر عند درجة الحرارة (Mixture melting at temperature)
  - يصير ليعمل مelling ودرجة الحرارة (Becomes workable at temperature)
  - بصيرة صلبة (Solidification)
  - عمره الجاف (Drying time)

# Melt granulation

## Hot melt processes

- The following methods (machines) have been adapted for melt granulation:
  1. Shear granulation
  2. High speed mixer granulators
  3. Spray drying
    - 1. Spray congealing is similar to spray drying. However a molten sample is sprayed and subjected to cold air for congealing.
  4. Fluidized bed granulation
  5. Extrusion/spheronization

هكر بأول شاتير  
إذا بدنا نهل فوار عشكل granules عند خبارن في solvent  
Preparation of effervescent granules  
dry فوش solvent

## Wet Granulation Methods minimum water

- The acid and carbonate parts of the effervescent formulation can be granulated either separately or as a mixture with water (crystal water of citric acid, liquid water, or water vapor), ethanol (possibly diluted with water), isopropanol, or other solvents.

## Dry Granulation

- Granulation by slugging or roller compaction is suitable for active ingredients that cannot be wet granulated.

فوش أي ساثل  
صون  
بار  
Slugging  
ادار roller compaction  
للوار أي جدر اعملها wet granulations