Industrial pharmacy

Saef dawwas

Artery

Particle Size Reduction

Dr. Isra Dmour

Credit: Prof. Nizar Al-Zoubi 2021

١

1

Particle Size Reduction

- Other terms used to describe the operation: milling, grinding, crushing, chopping, comminution, micronizing.

- Most materials used in pharmaceuticals must be milled at some stage during the production of raw material or dosage form

٢

2

Particle Size Reduction

- ***Objectives of particle size reduction:***
  1. Facilitating drug release (dissolution rate)
  2. Exposing cells prior to extraction
  3. Reducing the bulk volume of material
  4. Facilitating drying
  5. Helping good mixing
  6. Increasing adsorption capacity
  7. Some excipients need to be in very fine powder to do well their function (lubricants, colors)

كثير من الادوية احنا بنعملها من مصادر طبيعية (خلايا حيوانية /الجذور والاخشاب) فبنطحنها فبنسهل استخراج المادة الفعالة من هاي الخلايا

حتى نسهل دخول ال solvent لما نذوب المادة عشان نقلل المساحة الي بتغطيها الجزيئات داخل السائل (زي الشاي)

نسهل عملية التنشيف من خلال الطحن لانه ايضا التنشيف بده تبخر المي داخل ال particles فبنسهل ال diffusion

القطع لما تكون صغيرة بتكون اسهل انو تنخلط مع بعض

بيعتمد على مساحة السطح (لما تصغر الجزيئات بكون انتشارها احسن) وبأثر عل ال surface area

انتشار على السطح

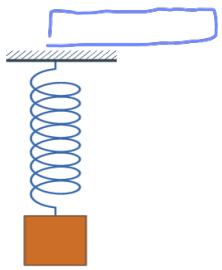
عشان يعطو تأثير للون العينة مثلا لازم يكون حجمهم صغير جدا عشان يتوزعوا بين ال particles مزبوط ويغيروا لونهم

3

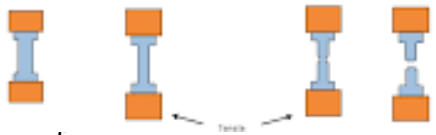
Theory of Size Reduction

يحتاج طاقة ميكانيكية

Fracture mechanics



- Reduction of the particle size requires application of mechanical stress to the material.
- Materials respond to stress by **yielding**, with consequent generation of strain.
- **Hooke's law.**



- **Stress**: force
- **Strain**: deformation or elongation of a solid body due to applying a strs/force
- **Elastic**: reversible قدرة المادة انها ترجع لوضعها الطبيعي بعد ما نشدها زي المطاط مثلا
- **Plastic**: permanent , irreversible

علاقة القوة بالاستطالة للمواد المرنة مثل الزنبرك كل ما شديته او مطيته بقوة اكبر وكل ما زاد طوله بشكل اكبر

بعد قوة معينة المادة ما بتقدر ترجع لوضعها الطبيعي فبتنكسر

4

كل المواد بتمر بهاي التلات مراحل
لكن شكل ال curve بيختلف من مادة لمادة

شديت كثير
بيفقد قابليته
انه يرجع لوضع الطبيعي
مثلا معجونة الاطفال

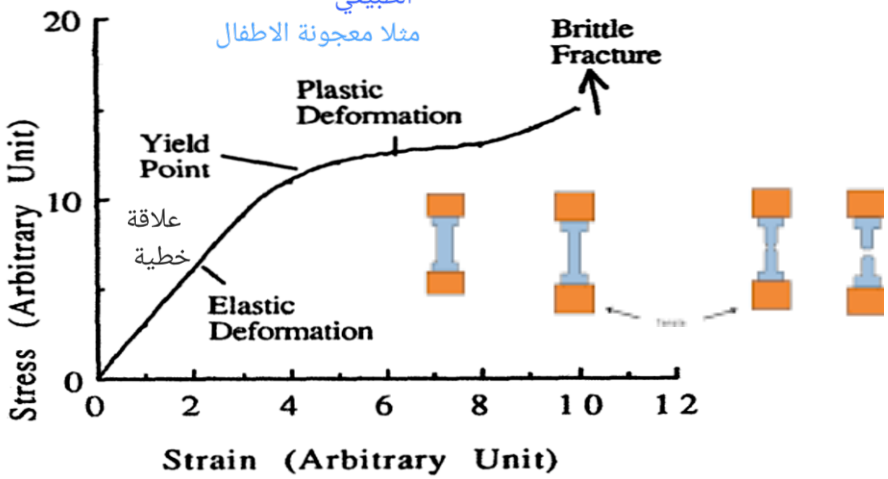


Fig. 19.1 Stress–strain diagram for a solid.

the yield point is the point on a stress-strain curve that indicates the limit of elastic behavior and the beginning of plastic behavior

٥

5

Theory of Size Reduction

Fracture mechanics

١:١

- The initial portion of the stress-strain diagram is linear and is defined by Hooke's law.

الأجسام المرنة

- In this portion the deformation is reversible (elastic deformation), i.e. the particle retains its shape if the stress is removed.

النقطة الحرجة

- After a certain point (yield point) the relation becomes nonlinear and the deformation becomes irreversible (plastic deformation).

٦

6

Theory of Size Reduction

Fracture mechanics

نقاط الضعف في الجزيء بتكون عبارة عن شقوق صغيرة بنعرضها لقوة بتزيد بتصير cracks بعدين بتفتح بتأدي انو تنكسر المادة وتنفصل عن بعض

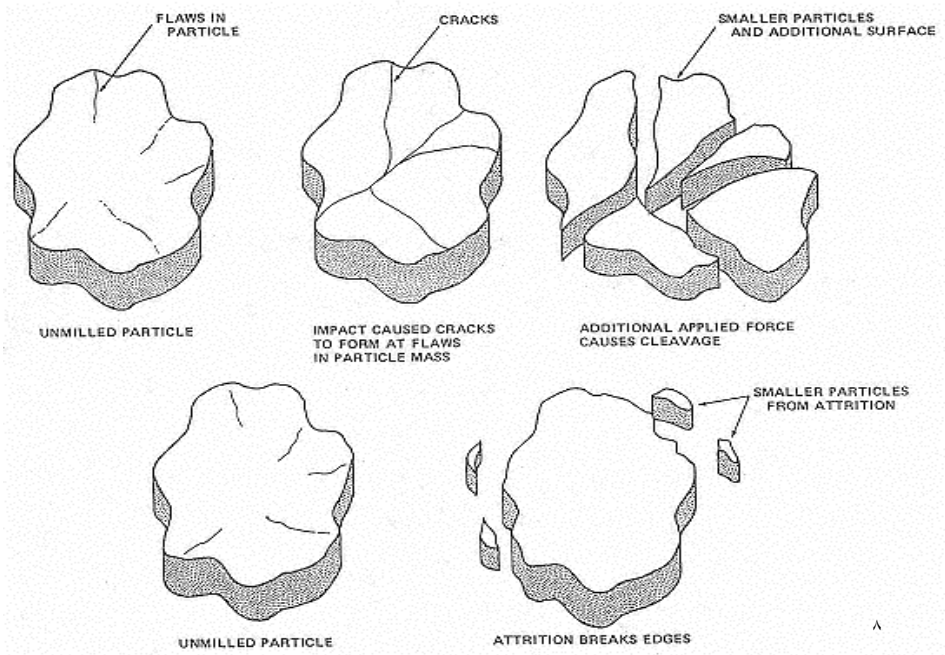
Crack propagation

- Size reduction begins with the opening of any small cracks that were initially present.
- Flaws (defect)
- Larger particles fracture more readily than small particles as they contain more cracks.

زي شجرة بدي اقطعها بننشار كل ما كان فيها شقوق اكثر بتقل الطاقة المبذولة

٧

7



٨

8

Influence of material properties on size reduction

هوه scale ببين قدرة المواد على خدش بعضها

Surface hardness (Mohs' scale)

كل ما كانت المادة رقمها اكبر راح يكون طحنها اصعب

- The hardness of material can be described qualitatively by its position in Mohs' scale.
  - Materials from 1-3 are described as soft
  - Materials from 8-10 are described as hard
- Hardness is related to <u>abrasiveness</u>. تأكل
- Hard materials may cause <u>abrasion</u> to the mill. كل ما كانت المادة اقسى مع الوقت رح تستهلك مسننات آلة الطحن والوعاء تاعها

9

Influence of material properties on size reduction

طبيعية ترتيب الوحدات البنائية

Material structure

وحدات مرتبة على شكل مستويات منتظمة متماثلة (زي عمارة مثلا) بس بكون فيها مستويات اضعف من غيرها

- **Crystalline materials** fracture along crystal cleavage planes; noncrystalline materials fracture at random.

- ***Fibrous materials*** (e.g. crude drugs) need <u>cutting</u> or <u>chopping</u> action and can not be milled effectively by compression or impact.

لما تنكسر المادة بجوز الروابط الموجودة ما بين هاذ الجزء اللي عاليمين والجزء اللي عالشمال تعتبر نسبيا ضعيفة اضعف من لو اجي احاول اكسر المادة بهاذ الشكل (اعلى واسفل) ممكن اقطعه بالسكينة لكن مش بسهولة اني اطحنه من خلال الضغط او الخبط

10

Influence of material properties on size reduction

رطوبة المادة

Moisture content

- The presence of more than 5% water hinders comminution and often produces a sticky mass upon milling.

مثلا انو تطحن رمل لحال افضل من انو تطحن طين لانو الطين بمكوناتتا في مي اكثر فالجزيئات بتكون اقرب لبعض

بنحل المشكلة انو نجمد المادة

Stickiness

- Sticky materials may adhere to the surface of milling machine or the screen
- This is a problem of gummy and resinous materials.

الها دخل بالحرارة

Toxicity and harm

Potential of explosion (fine)

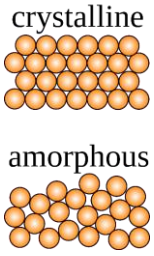
في ظروف معينة

١١

11

Effect of size reduction on material properties

Milling of material may lead to:



1. Change of the polymorphic form
2. Dehydration of hydrates
3. Development of amorphous structure وحدات بنائية مش مرتبة
4. Damage of thermolabile drugs due to heat involved. بتخرب بالحرارة
5. Development of free static charge

بتعمل شحنات كهربائية واللي هي في الغالب نتائجها بتكون سلبية لانها تؤدي الى انه ينجذبوا الحزيئات مع بعض

١٢

12

معظم المطاحن ما بتستهلك اكثر من اثنين بالمية من الطاقة المبذولة في عملية الطحن

Energy requirements

The most efficient mills utilize as little as 2% of the energy input to fracture particles.

- The rest of energy is lost in: باقي طاقة المطحنة بتنتقل الى شكل ثاني وما بتستهلك

1. elastic deformation of unfractured particles
2. transport of materials within the milling chamber
3. friction between particles احتكاك
4. friction between particles and mill
5. heat
6. vibration and noise

انت عم تطحنها هي بضلها تتحرك وهادا جزء من الطاقة الضائع على شكل طاقة حركية

١٣

13

Energy requirements

المساحة الي بتشغلها المادة كاملة بعد طحنها

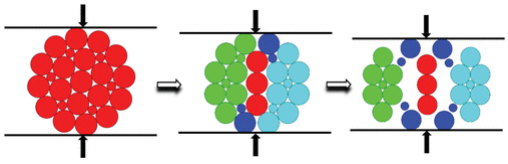
Rittinger's theory

$$E = K_R(S_n - S_i)$$

S_i: the initial surface area,

S_n: new surface area الاسطح الناتجة او اللي ظاهرة جديد بعد ما صار عندي عملية الطحن

K_R = Rittinger's constant of energy per unit area



١٤

14

Energy requirements

Kick's theory

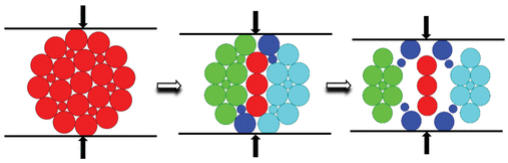
$$E = K_K \log \frac{d_i}{d_n}$$

قطر كل جزيء جديد بعد ما طحنا الجزيئات الي كانت بالاول قبل الطحن

d_i: the initial particle diameter,

d_n: new particle diameter

K_K = Kick's constant of energy per unit mass



١٥

15

Energy requirements

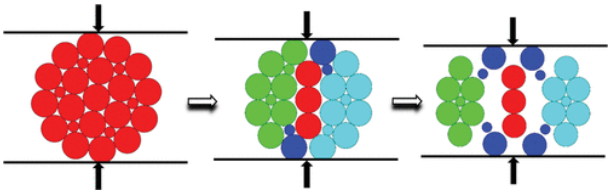
Bond's theory

$$E = 2k_B \left[\frac{1}{d_n} - \frac{1}{d_i} \right]$$

K_B : Bond's work index,

d_i: the initial particle diameter,

d_n: new particle diameter



١٦

16

في البداية الطحن بكون بالبداية بتكون خشنة و عندي موتور عم بخبط خبط ما عم بطلع لي الا كله خشن مع الوقت رح يصير عندي خمسين بالمية خشن وخمسين بالمية ناعم الخبطة رح تخبط ناعم

Influence of milling on size distribution

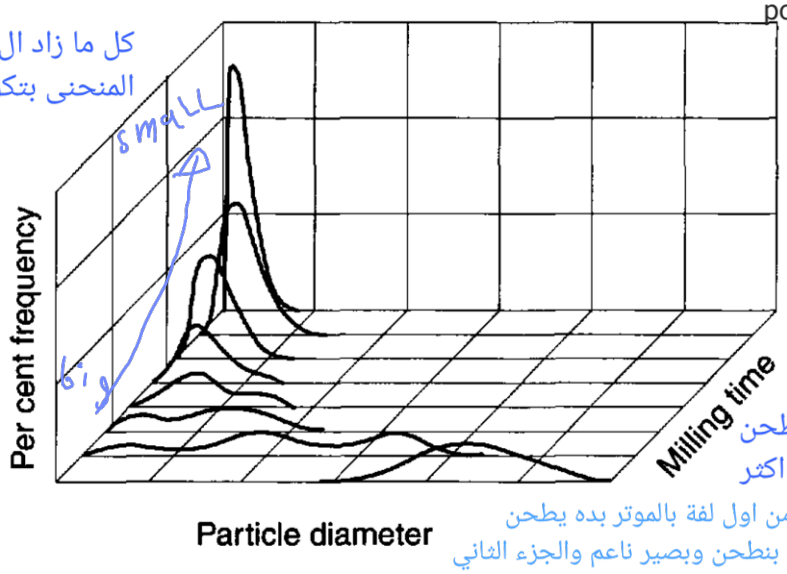
- As milling progresses, the mean particle size decreases, and a material with initially a monomodal size distribution develops a bimodal size distribution.
- The primary component gradually decreases in weight and the secondary component increases in weight.
- Continued milling tends to eliminate the primary component to give a positively skewed (log normal) distribution with narrow size range.
- Milling rate follows first order kinetics

بتعتمد على عدد الجزيئات الكبيرة الى لازمها طحن (زي الادوية الي بتعتمد على التركيز كل ما زاد التركيز بكون التأثير اقوى)

17

بنبلش ب bimodial distribution
وبنخلص ب positive skewed

كل ما زاد ال frequency تاع المنحنى بتكون الجزيئات اصغر



الجزيئات الكبيرة بتحتاج طحن اكثر من الصغيرة وبتطول اكثر

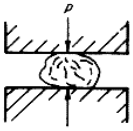
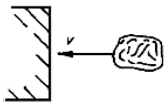
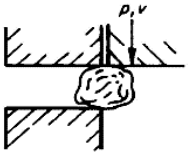
مش من اول خبطة بالموتر او من اول لفة بالموتر بده يطحن كل الباودر اللي عندي في جزء بنطحن وبصير ناعم والجزء الثاني ما بيوصل الطحن وبضله خشن

Fig. 11.2 Changes in particle size distributions with increased milling time.

١٨

18

Mechanisms of size reduction

Force	Schematic diagram	Principle	Example of equipment
Compressive		Nutcracker	Crushing rolls
Impact		Hammer	Hammer mill
Attrition		File	Disc attrition mill
Cut		Scissors	Rotary knife cutter

19

Mechanisms of size reduction

- There are four different mechanisms of size reduction:

أجيب المادة اللي بدي أطحنها وأقطعها تقطيع، ب miles أو سكاكين أو شفرات حادة، أقطع المادة تقطيع مثال عليها مطحن المنزلية هاي تاعت القهوة اللي بيكون فيها شفرات

a) Cutting

The material (particle) is cut by means of sharp blades or knives.

قوة شد على العينة بنضغط عليها

b) Compression عشان نفتتها

The particle is crushed by application of pressure. like morter and pistel

٢٠

20

Mechanisms of size reduction

بخبطوا باشي او اشي بنخبط فيه إنه الخبط فيه طاقة حركية للجسم المتحرك

c) Impact بسرعة معينة تنتقل منه للبارتيكل اللي بيخبطه

The particle is hit by an object moving at high speed, or a moving object strikes a stationary surface.

طحن الناتج عن الاحتكاك أو التآكل واللي هي المادة تنطحن نتيجة مرورها ما بين سطحين بتحركوا بالنسبة لبعض بسرعة مختلفة بالنسبة لبعض

D) Attrition

This involves breaking down of the material by rubbing between two surfaces that are moving relative to each other.

٢١

21

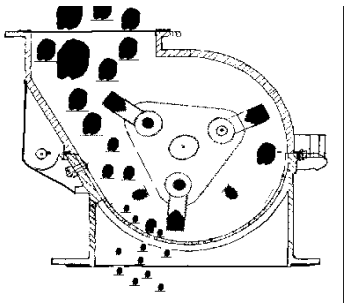
Size reduction methods

A mill consists of three basic parts:

1) Feed chute مدخل المطحنة

2) Grinding part المطحنة المسؤولة عن عملية الطحن

3) Discharge chute جزء من المطحنة اللي بيخرج المادة منه



بتعتمد على الكميةَ

- The manner (way and rate) in which an operator feeds a mill affects the product.
- In most cases the grinding effect is a combination of different mechanisms.

٢٢

ما بصير انو نعبيها زيادة عن الزوم او ندخل مادة بيطحنها فيها بكميات كبيرة جداً

22

بدخل الكميات ورا
بعض متتالي من غير
ما اوقف زي الآلة الي
بتقطع الورق
بضلي افوت وبطلعلي
من غير ما يوقف

بدخل المادة على المطحنة بتنطحن وبعد ما
تنطحن بفضيها بعد بحط كمية تانية بطحن خلص
الطحن بفضيها وهذا بيشبه المطحنة المولنكس

Size reduction methods

- There are two ways of feeding: choke feeding and free feeding.
- In open-circuit milling, the operation is carried out so that the material is reduced to a certain size by passing it once through the mill.
- In closed-circuit milling, the discharge from the milling is passed through a classifier and the over-size particles are returned to the grinding chamber.
- closed-circuit milling is most valuable in reduction to fine and ultrafine size.

الي بنطحن بطلع وما برد يرجع
بفوت من مكان بطلع من مكان والي ما بنطحن برد
ارجعوا على الآلة

بحط classifier يصنف لي المادة
اللي انطحنت هيها نزلت واللي ما
انطحنت بترجع بتمر بالمطحنة مرة تانية

٢٣

23

Cutting methods

- Cutter mill

بشتغل على فكرة المقص بتكون مسننة ثابتة بتخبط فيها مسننة متحركة
زي مفرمة اللحمة
المادة بتطحن عند
نقطة الالتقاء

  - Principle of operation: It consists of a feed, a series of knives attached to a rotor which act against a series of knives attached to the mill casing, and a screen fitted in the base which control the particle size.
  - **Uses**:
    - Coarse degree of size reduction of dried granulations
    - Grinding of crude drugs such as roots and barks before extraction

٢٤

24

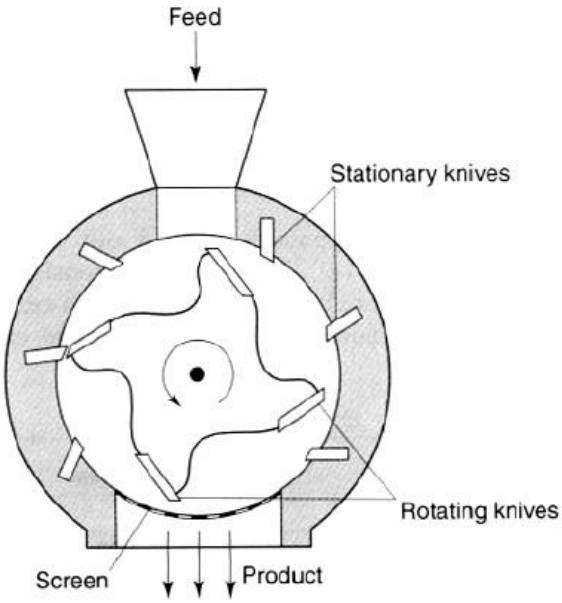


Fig. 11.6 Cutter mill.

٢٥

25

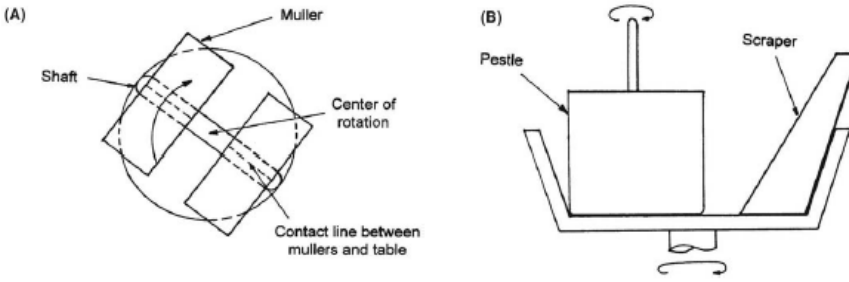
أسطوانة أو أسطوانتين بهالشكل طبعا هو هون.
بدور حوالين الجوانب تبعت الأسطوانة والمادة الموجودة تحت بتنطحن
نتيجة أنها بتنضغط ما بين الأسطوانة وما بين الوعاء.
وزمان كانت معاصر الزيتون
القديمة تعتمد على هذا المبدأ

Compression methods

- Size reduction by compression can be carried out on a small scale by pestle and mortar.

- End runner and edge runner mills are mechanized forms of mortar and pestle-type compression.

26



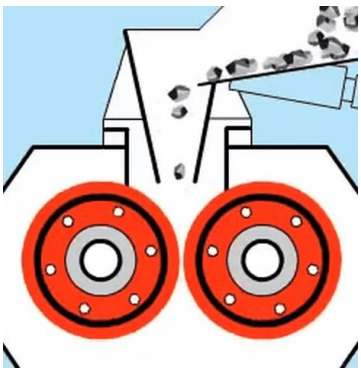
٢٧

FIGURE 12.3 (A) Edge runner mill and (B) end runner mill.

27

Compression methods

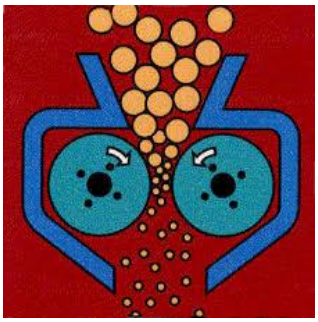
Roller mills



- Roller mills use two cylindrical rolls, mounted horizontally, and rotating about their longitudinal axis
- One of the rolls is driven directly while the second is rotated by friction as material is drawn through the gap between the rolls.
- Compression and attrition

٢٨ بتكون two rollers واحدة منهم بتكون راكبة على الموتور والثانية بتتحرك نتيجة احتكاك بدخول المادة بيناتهم والثنتين بدوروا بنفس السرعة. المادة بتدخل هون وبتنفعص بالفراغ ما بين ال rollers

28



Roller mill (compression method)

٢٩

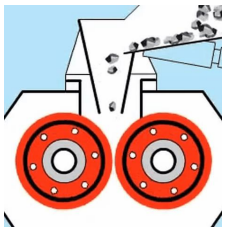
29

بكونوا بتحركوا بنفس الاتجاه مع بعض اذا تحركوا عكس بعض بصير في احتكاك واصلا سرعة الحركة بتختلف من مادة الى ثانية حسب قديش بتحتاج طحن

Compression methods

Roller mills

- The *gap* between the rolls can be adjusted to control the degree of size reduction.
- Roller mills are used for crushing such as cracking seeds prior to extraction.
- This form should not be confused with the type used for milling ointments and pastes where both rolls are driven but at different speeds, so that size reduction occurs by attrition.



بستخدم لطحن الحبوب او البذور لاستخدام الزيوت منها عادة.

30

مكون من جدار خارجي معدني بيحتوي على محور هذا راكب عليه مجموعة من المطارق بتتحرك بسرعة معيتة والمحور هو بيثبت المطارق وبيدور داخل هاد الجهاز المادة بتنطحن نتيجة ان المطارق وهيه بتتحرك بتخبط فيها والآلة بتحتوي على اشي بشبه المنخل اسمو screen الجزيئات المطحونة بتمر منو لما توصل لحجم اصغر من فتحة ال screen

Impact methods

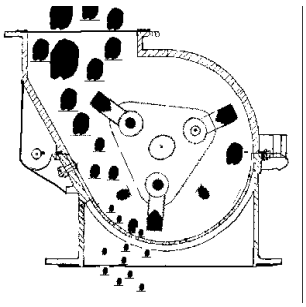
- Hammer mills

–Principle of operation:

•It consists of a strong metal case enclosing a central shaft , to which a series of four or more hammers are attached.

•The material is ground by impact of the hammer or against the plates around the periphery casing.

•The material is retained until it is small enough to pass through the screen that forms the lower portion of the casing.



٣١

31

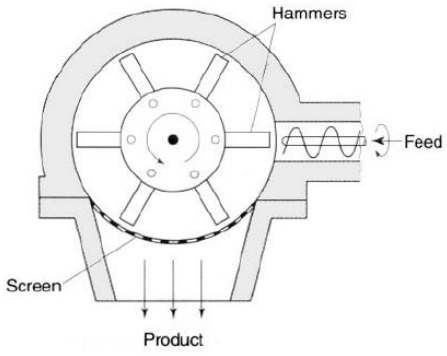
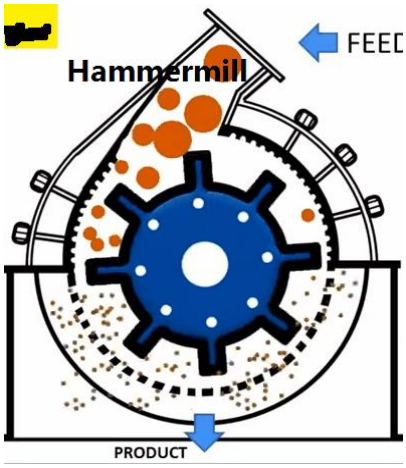


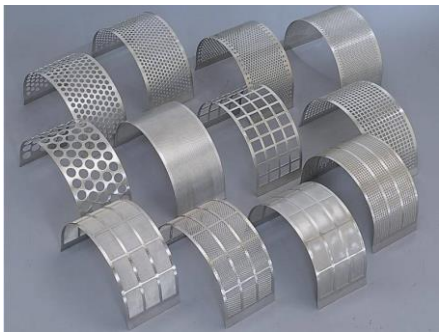
Fig. 11.9 Hammer mill.

٣٢

Hammer mill

32





Screens for hammer mill

٣٣

33

Impact methods

- Hammer mills بتكون بأحجام فتحات مختلفة وحتى أشكال مختلفة
  - Various shapes of hammers may be used.

معدل دخول المادة للمطحنة لازم نتحكم فيه لانو لو دخلنا مادة بكمية كبيرة وعبت الفراغات بين المطارق ما رح يصير عنا طحن

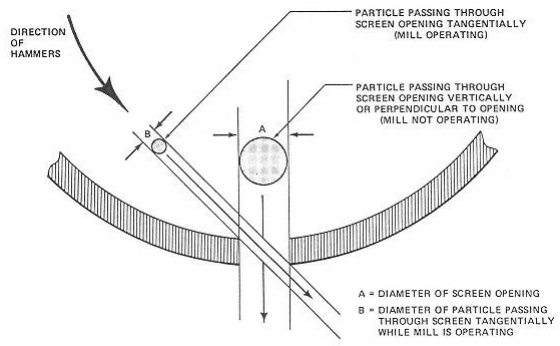
  - The rate of feed must be controlled.
  - The speed of hammer is crucial. Low speed gives mixing rather than grinding while with higher speed, no enough time for the material to fall in the screen.

سرعة الدوران بطيئة رح تعمل عندي خلط وليس طحن بينما بسرعة الدوران عالية جداً رح نواجه مشكلة إنه المادة بتنطحن لكن ما في معها وقت تنزل من السكرين. يعني المادة موجودة هون تنطحن لكن المطارق عم بتدور تتحرك بسرعة كبيرة ما بتعطيها مجال إنها تنزل من المنخل.

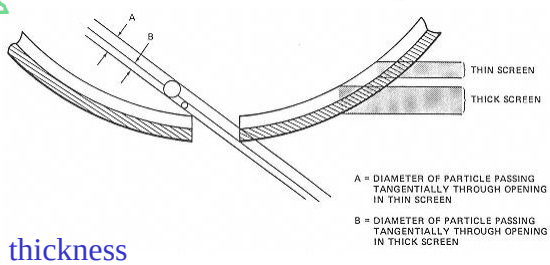
  - Thickness of screen affects the size of product

34

Effect of exiting particle angle through mill screen on exiting particle size.



لو تخيلنا ال screen فقط هي الجزء ال thin اللي هي الشفاف فقط.
بهالحالة ممكن يمر ال partcal الكبير هاد. لكن لو كانت السكرين هي الجزئين الأبيض والمخطط فقط ال partical الصغير اللي ممكن يمر.



Effect of mill screen thickness on exiting particle size.

لو ما فيه أنا عندي أي حركة دورانية يعني الhammer مش عم بتحركو فال partical عادة بتسقط بشكل عامودي من خلال فتحة السكرين لكن هذا ال partical لما رأيته بشكل جانبي ممكن يدخل؟ لا رح يخبط وبالتالي هذا الpartical ممكن يسقط عامودي لكن مش ممكن بشكل مائل إنه يمر من خلال هاي الفتحة. طب ليش بصير عندي بشكل مائل؟ لأنه فيه عندي سرعة أو تجاه الحركة بتحكم فيه قوتين. قوة الجاذبية وهي قوة عامودية. وقوة الدوران أو الطرد المركزي وهي قوة افقية أو مماسية. فالمحصلة بتكون بزاوية. كل ما كان عندي الحركة الدورانية أسرع رح يكون عندي زاوية أقرب لصفر أو أبعد عن العامودية كل ما بتكون الحركة الدورانية قريبة من الصفر رح يكون سقوط عامودي كل ما عم بزيد كل عم بروح من العامودي بتجاه الجانبي. الجانبي ممكن يمر من خلال هون.

Impact methods

- Hammer mills
  - ***Advantages***:
    1. Rapid in action.
    2. Can be used almost for any type of milling (dry material, ointments and slurries).
    3. The size of product can be controlled by controlling the rotor speed, type and number of hammers, and screen size and thickness.

بتكون عبارة عن انبوب كبير بكون مثبت على قواعد زنبرك (spring) متبتة بموتور وداخل الانبوب في كرات لما يشتغل هذا الموتور بحرك الزنبرك فبيعمل اهتزاز للكرات (بتكون steel أو بورسلين) وبتكون المادة موجودة بيناتهم وهذا الاهتزاز بيخلي الكرات يتخابطوا في بعض. وأي مادة موجودة ما بين الكرات بتدخل بين الكرات لحظياً بتدخل المادة وبيخبطوا الكرات فيها بطحنوها
طبعا هاي بتختلف عن الي استخدمناها بالمختبر هذيك حركة دورانية(ball mill) اما هاي حركة اهتزازية هون طبعا في عنا screen الي حكينا عنها

Impact methods

- Vibration mills هاي تعتبر free feeding فال process تعتبر مستمرة
  - Principle of operation
    - The vibration mills are filled to about 80% total volume with porcelain or steel balls.
    - During milling the whole body of the mill is vibrated and size reduction occurs by repeated impactions.
    - Comminuted particles fall through a screen at the base of mill.

٣٧

37

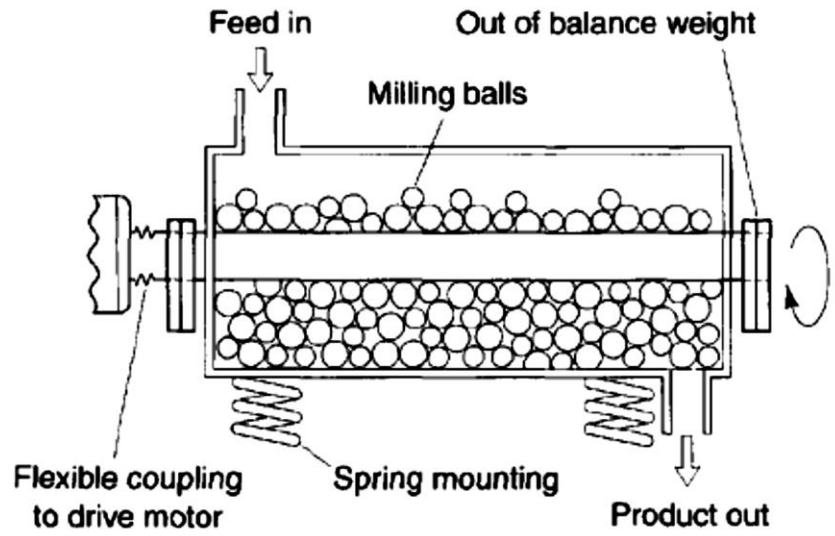
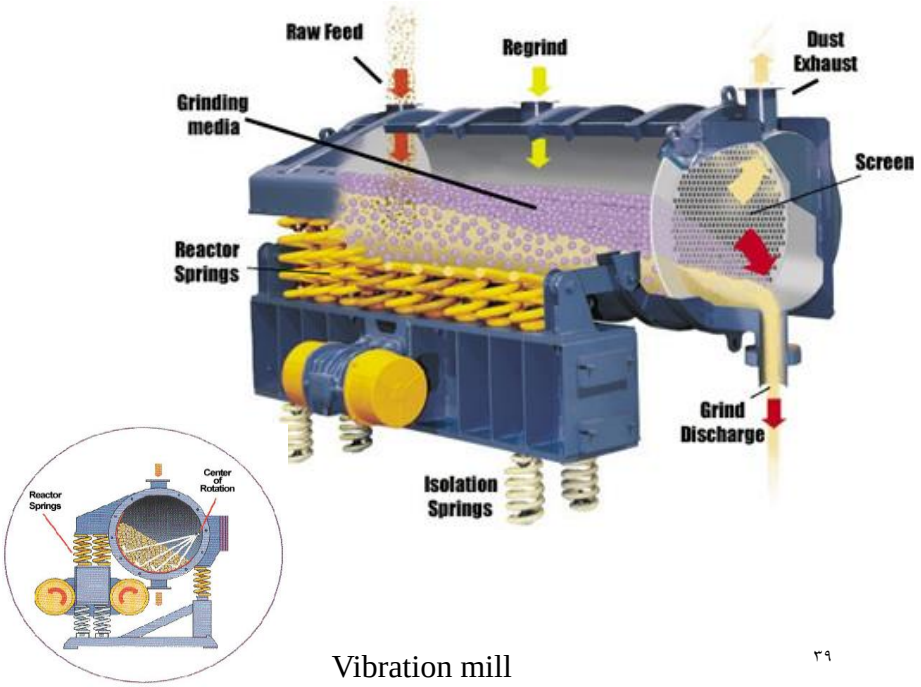


Fig. 11.10 Vibration mill.

٣٨

38



Vibration mill

٣٩

آخر سلايد بالمحاضرة

بالتوفيق للجميع

لاتنسوا الدعاء لاخواننا
في غزة

Artery Academy