Mixing

Dr Nizar Al-Zoubi

Mixing

- Mixing may be defined as a unit operation that aims to treat two or more components, initially in an unmixed or partially mixed state, so that each unit (particle, molecule etc.) of the components lies as nearly as possible in contact with a unit of each of the other components.

- This may be:

1) Mixing of Powdered materials (e.g. tablets, capsules, dry powder inhalers).
2) Mixing of miscible liquids (e.g. solutions) or immiscible (e.g. emulsions).
3) Mixing of insoluble solid and liquid (e.g. Suspensions).
4) Mixing of semisolids or dispersion of particles in semisolids (e.g. pastes and ointments).

بسم الله الرحمن الرحيم

Mixing

chapter 3

ربِّ اشرح لي صدري ويسر لي أمري ♡

ال mixing بهدف ليصير عندي توزيع عشوائي للوحدات هاي الوحدات تكون اما particle (زي لما أخلط ملح مع فلفل) . ممكن تكون molecules (زي الميّ H_2O لما اخلطها مع ethanol هاي تكون على مستوى جزيئات).

* هلأ هاي ال Component الي بخلطها ممكن تكون عبارة عن ..

[1] powderd material وهاي بنستخدمها في صناعة ال [1] tablet وال [2] capsules ، وال [3] dry powder inhalers

[2] ممكن ال Component الي بدي أخلطها mixing تكون miscible Liquids ومن الأمثلة عليها ال (*) solution أو ممكن يكون ال mixing ل immiscible Liquid زي (*) emulsions.

[3] ثالث نوع من ال Component هو ال insoluble Liquide and Solid زي ال suspensions (هون ال solid ما بكون ذائب في ال liquid).

[4] ورابع نوع وهو الأخير بكون ال mixing ل semisolid أو dispersion of particle in semisolid ومن الأمثلة عليه ال pastes وال Ointment.

* وهيك [redacted] بنلاحظ إنه معظم الأدوية (الأشكال الدوائية) لتصير فيها عملية ال mixing لأنه زي ما بنعرف الأدوية ما بتكون فقط عبارة عن ال active ingredient بل بتكون more than one ingredient.

Mixing

- Types of mixtures:

1) ***Positive mixtures***: Mixtures that form spontaneously (do not need energy) and irreversibly (when formed do not tend to separate).

   (e.g. gases and miscible liquids)

2) ***Negative mixtures***: Mixtures that need energy input (work) to form and keep. Once the energy input is stopped they tend to separate.

   (e.g. Suspensions, emulsions and creams)

3) ***Neutral mixtures***: Mixtures that do not form spontaneously (i.e they need energy input) but once formed they do not tend to separate.

   (e.g. Powder mixtures, pastes and ointments)

The mixing Process

Perfect mixture: The situation in which particles of one component lay as closely as possible in contact with particles of other component.

- It is an ideal situation which is practically impossible.

Random mixture: A mixture where the probability of sampling a particular type of of particle is the same at all positions and is proportional to the number of such particle on the total mix.

* ال Types of mixture ممكن نقسمهم ل ٣ أقسام:
كه والتقسيم حسب احتياجهم للطاقة (حسب ال spontaneity
للتركيبين الهم)

① positive mixture → * هي ال mixture اللي بتكون بشكل تلقائي ما تحتاج
اي اشي طاقة لحتى تتكون ، وهي irreversibly يعني بمجرد ما تكونت مستحيل انها
تنفصل زي ال gases وال miscible liquids .
لو فتحت جرة الغاز دايرلحت رح أشم ريحة الغاز حتى وانا بغرفة
تانية بدون ما أبذل طاقة.
وال miscible liquid لو ضفت H_2O مع ethanol رح يختلطوا مع بعض
بدون طاقة ، وبعدين بصير صعب اني افصلهم.

② negative mixture → * هدول بحاجة لطاقة عشان يتكونوا ولازم أحافظ
على وجود الطاقة عشان يضل ال mixture موجود لأنه أول ما أوقف الطاقة رح يرجعوا
ويفصلوا زي ال suspensions (طول ما انا عم أعمل ال suspension تحريك shaking
بكون ممزوج تمام وأول ما أوقف عن التحريك بفصل وبترسب ال particle لتحت.
(ومثلا ال emulsion وال cream اللي بتكون من semisolid).

③ Neutral mixture → * هدول بين حالة وسط
كه بشتركوا مع ال positive بأنهم اذا تكونوا بكونوا irreversible (ما بنفصلوا).
وبشتركوا مع ال negative بأنهم ما بصيروا بشكل تلقائي وبحتاجوا لطاقة.
ومن الأمثلة عليهم ال powder mixture وال paste وال ointment.

الآن بدنا نحكي عن عيوب الخلط وبدنا نحكي عن مفهومين Random mixture، perfect.
① perfect mixture → ال perfect تعتبر ال ideal يعني مثالية ، وهي
و practically بتكون impossible ما بتكون بالواقع.
② Random mixture → ← هي أفضل شي ممكن بتكون عنا بشكل عام
وهو يلي عنا بحد بين ،

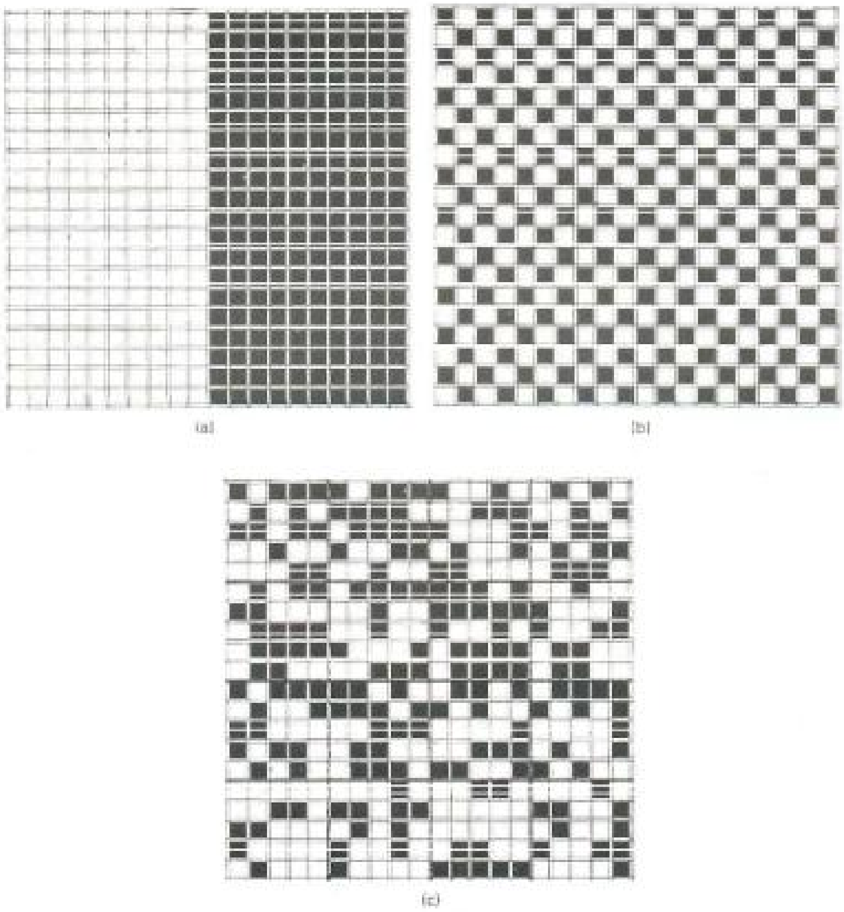


Fig. 32.1 Powder mixing: (a) segregated particles (b) ideal mixing (c) random mixing

The mixing Process

- It is the weight/volume of the dosage unit that dictates how closely the mix must be examined/analyzed to ensure it contains the correct dose/concentration.

- This weight/volume is known as the scale of scrutiny and it is the amount of material within which the quality of mixing is important.

* هذه هي المفاهيم بالرسمة الثالثة 3

* لنفترض إنه هاي المربعات هي تمثل particle (ملح وفلفل أسود) على سبيل المثال.

ـــ الرسمة الأولى تمثلنا حالة عدم خلط نهائياً mixing بين المواد).

ـــ الرسمة الثانية هي الـ perfect mixture وتمثل الوضع الـ ideal وهو مستحيل إني أوصله.

ـــ الرسمة (C) هي أفضل وضع ممكن إني أوصله في حالة الـ mixing (generally).
(تقريباً الأسود والأبيض موزعين بالتساوي (تقريباً مش 100%) يعني ما في ~~مسـ~~ ماطلها أسود أو ~~ز~~ زاوية كلها أبيض. (Randomly).
كـ (أفضل وضع ممكن أوصله في حالة الـ powder mixture)

* هل في حالة انا عندي miscible mixture زي الـ water والـ ethanol الجزيئات ممكن تعطيني وضع قريب جداً من الوضع (B) ينخلطوا مع بعض بشكل جيد جداً عشان هيك أي محلول عادة تجربة تركيز المادة في كامة الأجزاء تقريباً نفسه.

* في تجربة الـ mixing اللي أخذناها بالمختبر كنا نخلط الـ powder مع بعض وناخذ عينات بالـ spatula ونحط هاي العينات بـ solvent مناسب وحللنا هاي التراكيز وشفنا كم هاي العينات متقاربة مع بعض أو متباعدة.

يعني the weight / volume of dosage هو اللي بحدد اديش حجم العينة اللي لازم أخذها
وهذا الـ weight / volume بنعبر عنه بـ the scale of secutiny
واللي هو تعريفه ←

The amount of material within which the quality of mixing is important.

كمية المادة اللي، يعني إنه ما بين عينة وعينة من هاي المادة لازم الخلط جيد.

على سبيل المثال إذا كانت الـ unit dose of tablet is 200 mg وفيها 100 mg من الـ active ingredient ← المفروض إنه العينات اللي بدي آخذها من الـ powder تكونه 200 mg مشان أحللها.

The mixing Process

- For example, if the unit dose of tablets is 200 mg (containing 100 mg active drug) then 200 mg sample from the mix needs to be analyzed.
- The number of particles in scale of scrutiny depends on sample weight, particle size and particle density.

Number of particles of a minor active constituent present in samples taken from a 1:1000 random powder mix with different numbers of particles in the scale of scrutiny

Sample number	Number of particles in scale of scrutiny		
	1000	10 000	100 000
1	1	7	108
2	0	10	91
3	1	15	116
4	2	8	105
5	0	13	84
6	1	10	93
7	1	6	113
8	2	5	92
9	0	12	104
10	1	13	90
Mean	0.9	9.9	99.6
Standard deviation	0.78	3.38	11.18
% CV	86.86	34.17	11.23
Deviation from theoretical content	±100%	±50%	±16%

* ال scale of scrutiny هو عبارة عن كمية فعدد ال particle فيها بعتمد على وزن العينة (الجيد مثلاً 100 mg فيها particles أقل من عينة ال 1000 mg) ويعتمد كمان على ال particle size (100 mg من powder ناعم حتكون فيها particle أكثر من 100 mg من powder خشن) وأيضاً تعتمد على ال particle density (كل ما كانت كثافة المادة أعلى كل ما كانت عدد ال particles أقل).

⟸ عشان نوضح هاد المفهوم بدنا نشرح عدد من الامثلة.

الجدول الأول table 13.1

هاد الجدول عبارة عن 10 عينات مأخوذين من mixture ونسبة الخلط في هاد ال mixture هي من 1 ل 1000 (يعني زي كأني دخلنا 1 mg من مادة 999 mg من مادة ثانية)

كم في هاي الحالة بدي أفترض انو ال mixture هو عبارة عن 1000000 (مليون) particle من ال active ingredient مع ال inactive ingredient ويعني بعبر العدد الي عندي مليار (مليون من ال active + الباقي من المليار وهي 999 مليون inactive (مليون من ال active + الباقي من ال inactive = المادة الي بدي اياها).

مليون لمليار = 1 ل 1000.

هلا هدول حطيتهم في ال mixer . شغلته وبعدين بلشت آخذ عينات مثلاً 10 عينات.

(هلا لو آخذ 1000 particle من هاد ال mixture نظرياً كم فيهم؟

← 1) particle واحد. لأنو النسبة عندي 1 ل 1000.

لكن لأنو هاد عبارة عن Random mixture حيكون في عندي شوية اختلاف ممكن يطلع 2 من ال active وممكن 0 بس إحنا نحاول ان أكثرها تكون 1.

وذلك لأنو هاد الاختلاف أنا ما بحاول ألغيه بس بحاول إني أخففه.

* تمام لو إجى شخص ثاني وقال انا بدي آخذ العشر آلاف (10000) كم نظرياً رح يكون منهم active ingredient ؟ ← للفرض 10 (بس هو نظرياً بس بيطلع معي 10 والباقي يطلع أكثر أو أقل. ولو آجى شخص ثالث وقال أنا بدي آخذ عينات فيهم مئة ألف 100000 particle نظرياً لازم حيكون فيهم 100 من ال active ingred ، ولو كان الرقم 100 بقسمه ع طلع

* طيب هلأ لو لوحدا سألنا في أي نوع من العينات بتكون أكبر إشي؟!

⟸ الجواب الأولى لما تكون العينة عبارة عن 1000.

كيف أو ليه؟!

* بال 1000 حكينا الطبيعي لازم تكون 1 بس مثلاً طلع مرات معنا 2 فال 2 بالنسبة لل واحد هي عبارة عن زيادة 100% (زي لما تكون حبة حب لازم تكون فيها واحد ملي غرام وحطينا فيها 2mg فهون حطينا فيها زيادة 100% ولما طلع معنا 0 (صفر) فهون لكان نقصان 100%.

* أما في حالة العشر آلاف فال 15 هي عبارة عن زيادة 50% (لأنه هي لازم تكون 10) وال 5 هي عبارة عن 5% نقصان.

* وفي حالة ال 100000 فال 116 هي عبارة عن 16% زيادة فقط وال 84 (هو أقل رقم) هي عبارة عن نقصان 16%.

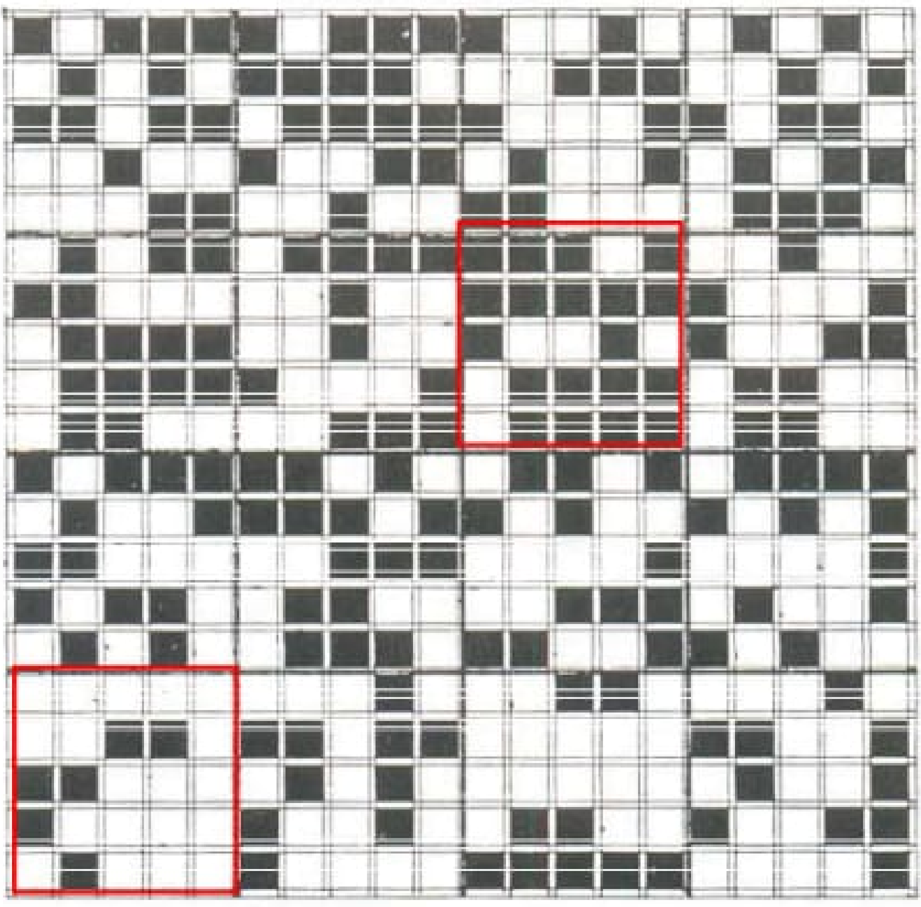
* طيب كيف ممكن أعبر عن إنه ال Variation عندي أعلى هو ال SD ولكن هون ال standard deviation هو مقياس غير دقيق, standard deviation فالحل هو إني أطلع إشي اسمه relative standard deviation والتي هي standard deviation على ال mean فبطلع عندي قيمة تعبر عن ال Variation.

ليه؟ ← لأنه ال SD ما بنفع أقارن بين عينات ال average إلهم مختلف.

* كيف أطلع ال relative SD؟ عن طريق إني أقسم ال SD على ال mean.
وال relative SD بسموه Coefficient of Variation.

* الفكرة إنه ال relative SD مناسب لأقارن بين عينات ال average إلهم مختلف أما ال SD فلم يكن مناسب.
وبالمثال اللي عندي طلع ال SD لل 100000 أقل إشي ^^

* لما نزيد حجم العينة الاختلاف ما بين العينات بقل ولما يقل حجم العينة الاختلاف ما بين العينات بزيد. وأثبتنا هاد الإشي من خلال حساب لل relative SD.



Theoretical percentage of white particles is 50 %

In the total 400 particles (20 * 20) the percentage of white is 51 % (= 102 % of theoretical)

If divided to 16 blocks of 25 particles (5 * 5) the percentage of white is 24-76 % (= 48 – 152 % of theoretical)

The mixing Process

- Another factor to consider in mixing is the proportion of the active component in the dosage form/scale of scrutiny.

Subject : .... / /

بالرسمة في صفحة 4 سلايد 8

هاد المثال (المربعات السود والبيض) الـ Theoretical percentage of
الـ white particles هي 50% وهاد الاشي تقريبية، واقع عندي انه النسبة
بين البيض والسود متكافئة نسبياً. وهاد اللي لازم يكون واضح

* هل في حالة كان عندي 400 particle لما عدينا البيض طلعوا أكثر من 50%
طلعوا 51% طلع عندي 204 بيض وهاد بشكل 102% من الـ
theoretical.

25 400

هلا لو اجيت وقسمت هاي العينة لعينات أصغر بدل 20*20 تصير 5*5
فبلاحظ انه (بالمربع الأحمر) طلع عندي 6 بيض ... فنسبته من أصل 25 هاي
بتشكل 24%.

بينما بالمربع الأصفر اللي تحت على اليسار نسبة البيض بتشكل 76% وهون
الاختلاف صار كثير كبير بين نسبة 24% وبين الـ 76%.

طيب لو أخذت 2*2 يعني بس أربع مربعات فهون الفرق رح يكون
كثير كبير وممكن يكون كله أبيض أو كله أسود، ولو أخذت 1*1
يعني مربع واحد رح يكون إما 100% أبيض، 0% أسود أو العكس.
(لأنه المفروض هاد المربع ما يكون نص أبيض نص أسود).

* من خلال الجدول والرسمة اكتشفنا إنه كل ما صغرت العينة كل
ما زاد الاختلاف بين العينات اللي فيها. (مع انه بيكونوا العينات لنفس
الـ mixture).

طيب شو اللي بيعبر لي عن العينات في هاد الـ mixture هاد السؤال جداً
مهم؟

لتوضيح المثال ⇐ في عندي مصنع أدوية بده يعمل مليون حبة panadol وكل
الوحدة فيها 500 mg من paracetamol وفيها 200 mg من مادة ثانية مثلاً لاكتوز.
فالمصنع رح يطلب 500 x مليون ويجيب 500 Kg من الـ paracetamol، ويجيب
〃 200 x مليون ويجيب 200 Kg من الـ Lactose (تقريباً)

* طيب إجى ، معلم في جهاز خلط فلازي الـ cube mixer اللي اشتغلنا عليه
فبعديها إجى المدير وقال ما بده يعمل granulation إلا بس يتأكد إنه الـ mixing منيح .

آجى أحد الموظفين الجداد ، وصار يقول ما بحتاج آخذ عينات كبيرة فإجى آخذ
عشر عينات لـ 70 mg وحللهم . (وهون بين الاختلاف كبير) .
وإجى شخص ثاني ، آخذ عشر عينات لـ 700 mg وحللهم ، وإجى شخص ثالث
، أخذ ~~[illegible]~~ 7000 mg (لما آخذ 7 الاف بين الاختلاف زي الـ 100000) ما الاختلاف
بين قليل ، قال إنه الـ paracetamol رخيص وبده يبيض وجهه قدام المدير !!)

حل : شو الفرق ؟
اللي آخذ عشر عينات لـ 70 mg كل العينات مع بعض ما رح يعادلو حبة وحدة من
الـ 700 mg . وهل هادا إشي صحيح ؟ أكيد لا لأنه كأنه قسم حبة الـ 700 لـ 10
أقسام ، فهادا الإشي ما بدي إياه .
، والشخص اللي آخذ عينة الـ 7000 عشانه يبيض وجهه كأنه آخذ العينة الوحدة
عبارة عن 10 حبات .
، الشخص الأول ما حكالي الفرق بين حبة وحبة هو فرجاني الفرق بين أجزاء الحبة وهادا
الإشي ما بهمني أما الشخص الثالث فرجاني الفرق بين شريط واحد ، وشريط وكأنه
هادا الإشي ما بدي إياه .
اللي اشتغل شغل صح هو اللي أخذ الـ 700 لأنه هي اللي بتعبر عن جرعة الدوا
وهون قارنا بين حبة وحبة وهادا الإشي اللي بدي إياه .
وهادا هو مفهوم الـ scale of scrutiny .

المهم إني آخذ عينة تعبر عن الجرعة اللي بحكي عنها .

* ما تنسونا عالدعاء ولكم بالمثل
Naale