The mixing Process

- The variation in component percentage between different samples taken from a mixture increases:

1. as the amount (number of particles) in scale of scrutiny decreases.

اللي هي اول نقطة شرحناها ، ف لو عندي نفس الدوا وعملت mixture بعدين اجيت بدي اعمل منه جرعتين مختلفات ، وحدة 500 ووحدة 250 ، رح الاقي انه الحبة اللي جرعتها 250 فيها variation اعلى ، مع انها نفس المادة ، صارلهم خلط بنفس الطريقة وبنفس المدة بس اللي اختلف هون هو عدد الـ particles في الـ scale of scrutiny

2. as the proportion of a component in mixture decreases.

The mixing Process

- This indicates that:
  - the lower the percentage of active ingredient in mixture, the more difficult it is to achieve an acceptably low deviation in active content.

بالتالي كل ما كان تركيز المادة الفعالة قليل بيكون صعب نوصل لمرحلة يكون فيها الـ deviation قليل ، ولاحظوا هون انه الـ deviation حيكون موجود دايما بس احنا بنحاول يكون ضمن الرينج المقبول -

وهاي المشكلة بنواجهها اكثر شي في الادوية اللي جرعتها قليلة ، ادوية زي البنادول ، ميتفورمين ، المضادات الحيوية هدول كلهم تركيز المادة الفعالة فيهم كبير فما بيعمل مشاكل

لكن دوا زي الـ digoxin ، تركيزه بيكون 0.25 mg

وصعب نعمل حبة وزنها صغير هالقد ، حيكون الموضوع مش عملي لانها ما حتكون مبينة منيح والمريض مارح يعرف اذا هو بلعها او لا ، خاصة الكبار بالسن .

ف اصغر حجم مقبول لحبة دوا هو 50 mg ، ف تخيلوا هون اني بدي اضيف excipients على الـ digoxin لحتى يصير وزن الحبة من 0.25 mg لـ 50 mg ، يعني نسبة المادة الفعالة 1/200 ☺ !

  - The more particles are present in dose (scale of scrutiny) the lower the deviation of content → The number of particles can be increased by decreasing particle size (This can be done by milling).

زيادة عدد الـ particles بيقلل الـ deviation ، ف ممكن 200 g نفسهم يكون فيهم particles اكثر اذا طحنتهم ويقل الـ variation مقابل لو خليتهم coarse

Mathematical treatment of mixing process

- There will be always some variation in the composition of samples taken from random mixtures.
- The aim during formulation and processing is to minimize this variation to <u>acceptable</u> <u>levels</u> by selecting appropriate :
  - scale of scrutiny

    هاد مرتبط الى حد ما بالدوز نفسها ف مش كثير بقدر اتحكم فيه
  - particle size

    ممكن اقلل الحجم وازيد العدد
  - mixing procedure

    نوع الجهاز المستخدم ، مدة الخلط ...

Mathematical treatment of mixing process

- For random mix, if we consider that particles are all of same size, shape and density then:

اذا ثبت الحجم والشكل والكثافة ، بيصير الـ SD معتمد على عاملين فقط :

P ، نسبة المادة الفعالة

n ، عدد الـ particles في الـ scale of scrutiny

$$SD = \sqrt{\frac{p\,(1 - p)}{n}}$$

•As p increases, %CV decrease Example:

n = 100 000, p = 0.5 ⇒ SD = 1.58×10^{-3}, %CV = 0.32%

n = 100 000, p = 0.001 ⇒ SD = 9.99×10^{-5}, %CV =10 %

العلاقة عكسية بين p و CV ، كل ما زادت P بيكون الـ variation اقل

- The scale of scrutiny can be increased by increasing the amount of additives in the mixture but this will lead to a decrease in *p*

هلا حكينا كل ما كان الـ scale of scrutiny اكبر بيقل الـ variation ، ف ممكن ازيد الـ excipient
بدال ما احط 100 mg ، احط 1000 mg ، هيك انا بكون زدت n صح ، لكن بالمقابل قللت p ، لانه اذا هم 100 mg مادة فعالة ، ف نسبتهم كانت 50% لكن لما حطيت 1000 mg من الـ excipient صارت نسبتهم 10%
ف ما تغير شي وما حليت المشكلة ☺

Mixing

Dr Nizar Al-Zoubi

Evaluation of degree of mixing

Needs for monitoring of mixing:

بناخذ عينات على اوقات مختلفة وبنشوف قديش صار mixing

- To follow a mixing process:
  - To indicate the degree of mixing
  - To indicate when sufficient mixing has occurred and determine the suitable mixing time
- To assess the efficiency of a mixer

ممكن برضو اقارن بين الاجهزة واحدد مين بيعطيني mixing افضل لهاد النوع من الـ particles

Sampling

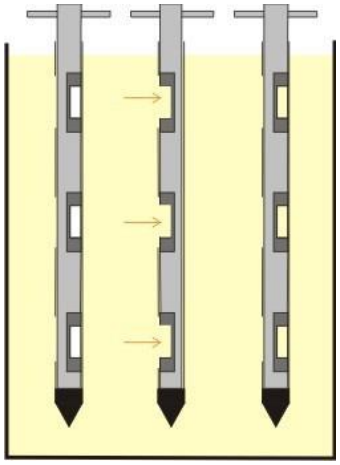
طريقة اخذ العينة بتكون اما بواسطة scoop او thief

- Scoop sampling

شبه الـ spatula بس حجمها اكبر

- Thief sampling

Unit dose thief sampler



هاي هي الـ thief sampler ، بتكون شبه المسمار ، هي عبارة عن 2 tubes
ممكن يكون فيها فتحة وحدة ، وممكن تكون multi-level فيها اكثر من فتحة
بندخلها و هي مسكرة ، بعدين لما نلف الاشي اللي فوق بتفتح وبتاخذ العينة ، وبعدين بنرجع نسكرها ونسحبها لبرا ، و هيك بتكون اخذت عينات من المكان اللي حطيتها فيه
و هاي ميزة الها عن الـ scoop sampling ، بالـ scoop انت ممكن تكون بدك تاخذ العينة من تحت ، بس وانت بترفع بالـ scoop عشان تطلعه يوقع اللي عليه ويتبدل بعينة ثانية من مكان ثاني
فالـ thief بتضمن انه العينة ما تبدلت وانت بتطلعها لانك سكرت عليها خلص ف ما رح توقع يعني
اذا الها فتحة وحدة بتقدر بتتحكم بالارتفاع ، اما اذا فيها اكثر من فتحة ف هي تلقائيا حتاخذ من فوق ومن الوسط ومن تحت ، انت بس بتغير مكانها بالعينة

Evaluation of degree of mixing

Mixing Index (M)

$$M = \frac{S_R}{S_{ACT}}$$

قيمة S actual ، بتكون اما اكبر او بتساوي SR ، لانه حكينا الـ random mixture هو افضل حالة ممكن نوصلها ، ف SD للعينة حيكون اكبر من SD للـ random الا اذا انا وصلت بعملية الخلط للـ random هون حتتساوى القيم ، طبعا هاد بشكل عام ، لقدام حنحكي عن حالة بيكون فيها SD للـ actual اقل من الـ random

S_R : Content standard deviation of random mixture S_{ACT} : Content standard deviation of mixture under investigation.

- In some cases, it is possible to achieve an acceptable variation in content before obtaining a random mix

مو ضروري دايما اوصل لقيمة الـ SR ممكن اكتفي بقيمة اعلى واوقف mixing

*** عشان نركز بس ، كل ما خلطت اكثر بيقل الـ variation بالتالي قيمة SD بتكون اقل ، ف لما نحكي انه الـ actual اله SD اعلى معناها هو لسه فيه variation اكثر من الـ random

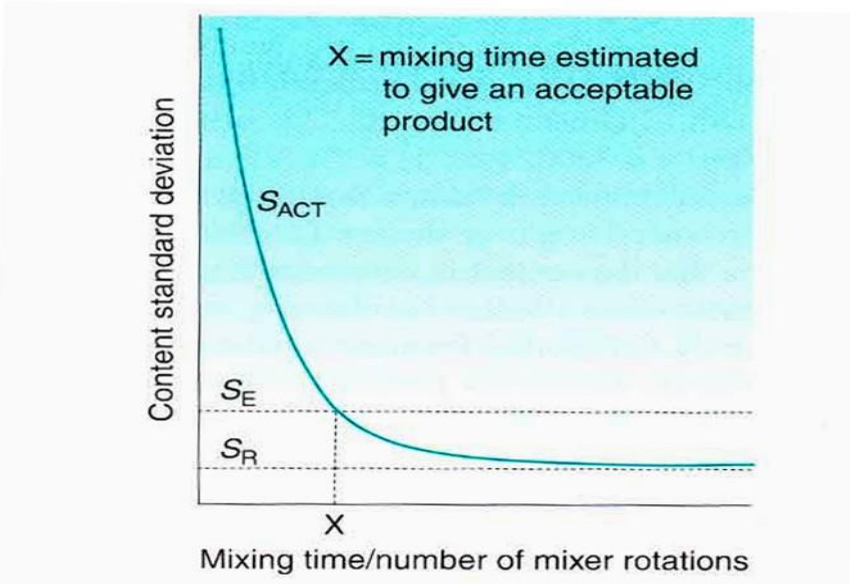


Fig. 12.4 The reduction in mixing time possible if a random mix is not required. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix. S_E the estimated acceptable standard deviation and S_R the standard deviation expected from a random mix.

هون بتبين عنا العلاقة بين mixing time والـSD
القراءات بناخذهم كل دقيقة تقريبا ، وفي اجهزة حديثة بتطلع القيم بدون ما نضطر نوقف الجهاز وناخذ عينة ونحللها بالـ UV ، هو لحاله الجهاز بيحلل درجة الـ mixing وبيعطينا القيم من خلال IR or Raman spectroscopy

هلا بالبداية عند t=0 ، بتكون قيمة SD كثير عالية لانه لسه المواد مفصولين ، مع الوقت بتبدأ تقل القيمة ، بالنهاية ما حنوصل لصفر لانه الـ random mixture بيضل فيه variation ، افضل قيمة ممكن نوصلها هي الـ SR
وزي ما حكينا قبل شوي ، مش ضروري دايما اوصل لـ SR احيانا بيكفي اوصل للـ SE
واكتفي بـ10د خلط مثلا بدل ما اخلط ساعة كاملة واضيع وقت وطاقة
نقطة ثانية مهم نضل متذكرينها ، قيمة SR بتختلف بناء على n و p ، ف مش دايما بتكون نفسها

Mechanisms of mixing

Powders

There are three main mechanisms for powder mixing:

a) ***Convection*** (the transfer of large amount of particles from one part of the powder bed to another).

على سبيل المثال ، لو حطيت كاسة فيها حليب وسكر وحركتهم بالمعلقة ، المعلقة بتحرك مجموعة particles مع بعض بنفس الوقت ، ف بتنقل مجموعة حليب لعند السكر والعكس

This may occur when a mixer blade or paddle moves through the mix.

الاجهزة اللي بيكون فيها blade or paddle بتكون بتخلط بهاد الـ mechanism

This mechanism contributes mainly to macroscopic mixing of powders, but mixing does not occur within the group of particles moving together.

مجموعة الـ particles اللي بتتحرك سوا بالمعلقة ما بينخلطوا مع بعض ، هم فقط بيتحركوا لمكان ثاني

Mechanisms of mixing

Powders

b) ***Shear*** (Layer of powder flows over another layer)

او layers of powder بتتحرك بسرعات مختلفة بالنسبة لبعض

This may occur when some of the material is removed (ex. by convective mixing) causing powder bed to collapse.

من الامثلة عليه ، cube mixer ، الباودر بتكون داخل الـ cube ، وخلال دورانه بتوصل

الـ particles لزاوية معينة بعدها بصيرلها flow بتأثير الجاذبية ، طالما الدوران مستمر بتضل هاي العملية مستمرة

لو كان عندي انواع مختلفة من الـ particles رح تتحرك بسرعات مختلفة بالنسبة لبعض ف هاد حيساعد بعملية الخلط

** هاد برضو بنشوفه بالـ convection ، اذا جبت معلقة ووشلت باودر من الوسط ، اللي ع الاطراف حيسقطوا على شكل layersعشان يعبوا الفراغ

Mechanisms of mixing

Powders

c) ***Diffusion*** (mixing of individual particles)

هون عملية الخلط بتكون على مستوى الـ particles

This mechanism is necessary to form true random mixture.

When a powder bed is forced to move or flow it will dilate (the particles become less tightly packed and the voids between them increase). This allows particles to fall under gravity trough the voids created.

هلا لو حطيت powders لمادتين مختلفات ، مارح اجي بعد فترة القاهم انخلطوا سوا ، مش زي

الـ miscible liquid لانه م عندي driving force تخلطهم – بحالة الـ liquid الـ driving force هي concentration gradient وحركة الجزيئات المستمرة في الـ liquid state –

ف لازم عشان يصير diffusion اعمل dilation للـ particles – ركزوا مش dilution –

عن طريق انه الفراغات بين الـ particles بتزيد وهاي الفراغات بتسقط فيها particles ثانية نتيجة الجاذبية

نفس فكرة انه احط الـ particles بوعاء واعمل الهم shaking ، بتزيد الفراغات بينهم وبتصير الـ particles تدخل بين بعض

Mechanisms of mixing

Liquids

a) Bulk transport

شبه الـ convection لكن هون بنحكي عن liquids

- The movement of a large portion of the material being mixed from one position in the system to another.

لو حطيت عسل وماء وخلطتهم رح تشوف انه العسل بيتحرك مع بعض كاجزاء خلال عملية الخلط

صعب تشوفها في حالة المواد اللي الها viscosity قليلة ، لكنها موجودة

مثلا لو خلطت ماء وايثانول سوا ، حيصير bulk transport لما احركهم لكن ما رح اشوفها لانه الـ viscosity قليلة ، وهم اصلا لونهم شفاف و miscible ف حينخلطوا سريعا

Mechanisms of mixing

Liquids

b) Turbulent mixing

-The haphazard movement of molecules when forced to move in turbulent manner, which means random fluctuation of the fluid speed and movement direction, so that the fluid has different instantaneous velocities at different locations at the same time.

المقصود بـ fluid هون هو الـ liquid ، ماله شكل ثابت لهيك لما احركه بشكل turbulent قطرة المادة السائلة حيتغير شكلها خلال عملية الخلط بالتالي السرعة ما بتكون ثابتة في جميع اجزاء الـ droplet

-It can be seen as a composite of different eddies (small portions of fluid moving as a unit) of various sizes. The large ones tend to break into smaller and smaller sizes until they are no longer distinguishable.

لو حطيت ماء وزيت بعلبة ، حيكونوا بالبداية مفصولين كطبقات ، هل من اول مرة باعمل فيها shaking بيتكون emulsion ؟ لا ، اول مرة حيتقسم الزيت والماء الى اجزاء –eddies –

كل ما بعمل shaking اكثر هاي الـ eddies بتصغر اكثر حتى اوصل للـ emulsion

هلا لو عندي كرة صلبة وحركتها بشكل عشوائي ، السرعة في اي نقطة على الكرة بتكون نفسها ، اما في حالة الـ liquid لانه شكلهم مو ثابت ف السرعة بتختلف من نقطة للثانية على نفس القطرة ، ف هاد المقصود بجملة :

the fluid has different instantaneous velocities at different locations at the same time

-Turbulence is a highly effective mechanism for mixing.

*** turbulence + bulk transport مسؤولين عن الـ macroscopic mixing لكنهم ما بيعملوا mixing على مستوى الجزيئات

Mechanisms of mixing

Liquids

c) Molecular diffusion

-The molecular diffusion is the primary mechanism responsible for mixing at the molecular level.

-This mechanism produces well mixed liquids if there is sufficient time.

لما احط ماء وايثانول سوا ، مش من اول دقيقة حيصيرلهم complete mixing ، لانه العملية بتحتاج وقت ، وهاد الوقت بيعتمد على حركة الجزيئات والمسافة اللي لازم تقطعها

-Considerable time is needed if this is the only mixing mechanism.

لو حطيت الماء والايثانول بـ turbulent mixer حتصير العملية اسرع ، لانه الـ shaking حيزيد من مساحة الاتصال بينهم

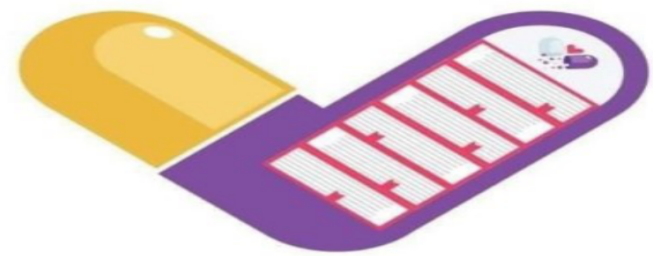
اللي حيصير هون شبه حالة الماء والزيت ، حيتكون عنا eddies وحتصغر مع الوقت ، الفرق الوحيد انه الماء والايثانول miscible ف حيكملوا ويعملوا diffusion ف النتيجة حتكون emulsion مش solution

*** بالتالي الـ molecular diffusion بتحتاج لوقت اقل اذا كانت بمساعدة الـ turbulent او الـ bulk transport ، اما اذا كانت لحالها ف رح نحتاج لوقت اطول

** طيب حكينا عن 3 طرق لخلط الـ powder و3 للـ liquid ، هيك بنكون خلصنا حكي عن الـ liquid وحنرجع بباقي السلايدات نحكي عن الـ powder

آخر سلايد بالمحاضرة

بالتوفيق للجميع



Artery Academy