Artery

Industrial pharmacy

Saef dawwas

وهاد معناه انه الـ particles قاعدة بتفصل عن بعضها طالما SACT بيزيد ف الـ variation بيزيد

Powder segregation (demixing)

- Segregation is the opposite effect to mixing, i.e. components tend to separate out (S_{ACT} increases).

- It may cause a random mixture to change to non-random or may be responsible that a random mixture never occurs.

نتيجة الـ segregation الـ mixture حيرجع من الـ random لـ random-non أو ممكن ما نوصل الـ random من الاساس

- Segregation is more likely to occur if powder bed is subjected to vibration and when the particles have greater flowability.

non-random mixture has a higher SD than the random one

٢٧

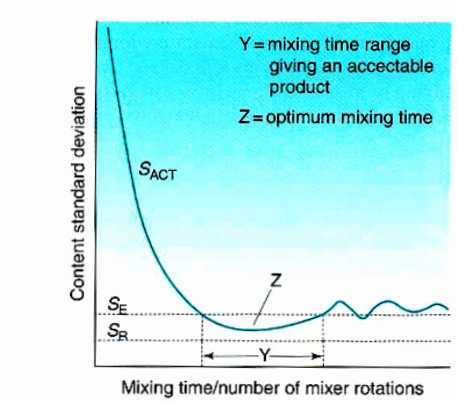


Fig. 12.5 Possible effect of extended mixing time on the content standard deviation of samples taken from a mix prone to segregation. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix, S_E the estimated acceptable standard deviation and S_R the standard deviation expected from a random mix.

هاد منحنى بيمثل monitoring لعملية mixing ، وين مافي ارتفاع للـ SACT معناها صار segregation هون صار الـ segregation قريب من الـ mixture random ، لكن ممكن بحالات ثانية يصير قبل ما نوصله بكثير في المثال اللي قبل هاد ، كنت بعد ما اوصل للـ SR ، ما بيفرق لو ضليت اخلط غير اني بكون ضيعت وقت وطاقة لكن هون اذا بخلط بعد الـ random بيصير عندي segregation ، فلازم اضل ضمن رينج معين – Y بالرسمة فوق – الـ time optimum للخلط هو اقل قيمة بالمنحنى – Z بالرسمة فوق -

Segregation can be due to difference in :

1. Particle charge 2. Particle density
3.Particle shape 4. Particle size and size distribution

٢٨

Powder segregation (demixing)

Factors affecting segregation:

1. Particle size

Percolation segregation

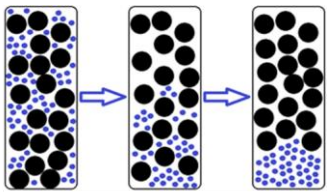
(small particles tend to fall through voids between large particles)

Trajectory segregation

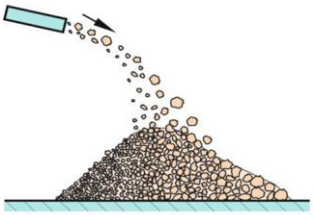
(large particles tend to have greater kinetic energy)

Elutriation segregation (dusting out)

(Air-blown small particles sediment and form a layer over coarse particles

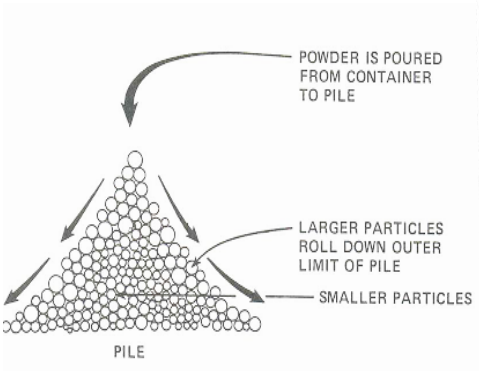


Percolation segregation:



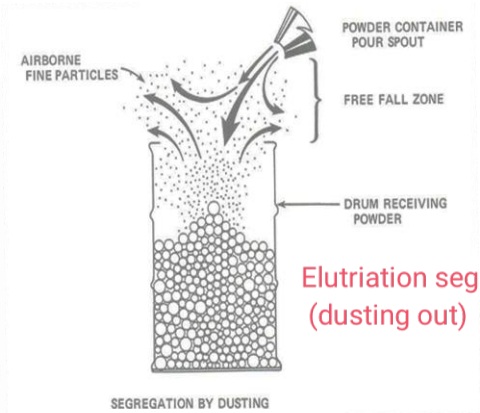
Trajectory segregation

٢٩

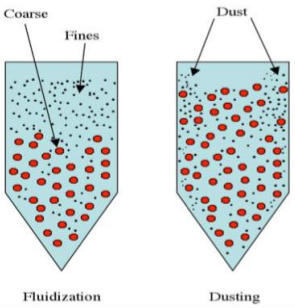


Trajectory segregation

اللي حجمهم Particles الـ
صغير متجميعن في الوسط ،
اما اللي حجمهم كبير راحوا
مسافة ابعد ، وهاد بسبب
اختالف الطاقة الحركية



Elutriation segregation (dusting out)



٣٠

Percolation segregation

1.particle size :

تلات اليات عن اختلاف الحجم ما بين المادتين يكونوا الثنتين الكبار ما عندي مشكلة يكونوا الثنتين صغار نوعا ما ما عندي مشكلة اما واحد كبير واحد صغير هون المشكلة واحد خشن وواحد ناعم هون المشكلة

Percolation segregation

الجزيئات الصغيرة بالسهولة بنزلوا بين الفراغات في الجزيئات الكبيرة وبتجمعوا تحت مثلا صندوق بطاطا فبجي بشوف انو في قاع الصندوق في عندي كمية كبير من التربة ليش؟ لانه التربة ببساطة ممكن تمر ما بين حبات البطاطا وتتجمع تحت

Trajectory segregation

لانو كانت الهم طاقة حركية اعلى وبالتالي بتمشي مسافة اطول يعني لو صار عندي انهيار صخري في قمة جبل وفي عندي صخرتين موحدة اه مثلا عشر اطنان وواحدة مثلا كيلو اللي بتتوقعوا انها تمشي مسافة اكبر والكبيرة مجرد ما سقطت مش سهل اي اشي يعيقها مجرد ما اخدت التسارع تبعها من الصعب انه اشي يوقف بطريقها اما الحجر اللي وزنه كيلو اي اشي ممكن يوقفه حجر بالطريق ممكن يوقفه شجيرة صغيرة ممكن توقفه الاحتكاك ممكن يوقفه

Elutriation segregation (dusting out)

حركة الـparticles عكس اتجاه الـ sedimentation ، مثال عليها الـ mixer cube اللي استخدمناه باللاب المادة ما بتكون معبية كل الـ cube ، بيكون في جزء فاضي وهاد الجزء بيتكون فيه dust من المادة اللي عادة بيكون حجمها صغير ، ف لما نوقف عملية الخلط وهدأت التيارات الهواء الناتجة عن الدوران بتقعد ترجع او بتتجمع على السطح هدول الـ particles اللي حجمهم صغير بيسقطوا فوق الـ particles اللي حجمهم كبير

Powder segregation (demixing)

Factors affecting segregation:

لو خلطت مادة اه كثافتها عالية مثلا زي برادة حديد مع مادة كثافة تقليلة كثافة عالية بتعني كتلة اكبر حتى لو كانوا نفس الحجم كثافة خمس اضعاف معناته كتلة خمس اضعاف معناته طاقة حركية ايضاخمس اضعاف انه الطاقة الحركية بتعتمد عالكتلة

2. Particle density

Segregation occurs due to density differences.

3. Particle shape

Spherical particles are easier to be mixed but also to segregate than irregular or needle shaped particles.

ال spherical اسهل للخلط لانو الـ interaction بين كرتين بيكون في نقطة وحدة فقط فما بيكون في تماسك كبير بين الـ particles ، و كل particles حيتصرف بشكل منفصل عن الباقي ، ما رح يكتلوا على بعض وهاد بيساعد بعملية الخلط ، لكن بنفس الوقت الهم اعلى segregation فعشان نقللوا لازم تكون الـ particles الها نفس الحجم والكثافة تقريبا الـ needle و بشكل عام من الاشكال اللي بتكون irregular ، عملية خلطهم صعبة ، لكن بمجرد ما انخلطوا ما بيعملوا segregation ، لانو بيكون عليهم نتوءات من برا ف صعب انه particle صغير يطلع او يدخل من بينهم

Approaches to solve the problem of segregation

1. Selection of particular size fractions to achieve drug and excipients of the same particle size range.

2. Milling of the components so that there size becomes small and same.

3. Controlled crystallization during production of drug or excipient to give particles of particular size or shape. engineering crystal

اللي هي العملية اللي انا من خلالها بتحكم بالـ crystals مش فقط عشان احصل على مادة pure ، برضو عشان اوصل للشكل او الحجم المطلوب

4. Selection of excipients which have similar density to the drug.

صعب اغير الـ ingredient active ، لكن بقدر اتحكم بالـ Excipient واختارهم بحيث تكون كثافته قريبة للـ active ، ف مثال المواد اللي بتكون inorganic عادة الها كثافة عالية .

Approaches to solve the problem of segregation

- 5. Granulation of powder mixture.

- 6. Reduce the extent to which the powder mass is subjected to vibration or movement after mixing.

الـ vibration بيساعد ف عملية الـ sieving ف بنحاول نتجنبه ، لانو مش بس حيساعد ف حركة الـ particles الصغيرة بين الفراغات ، هو كمان حيبعد الـ particles الكبيرة عن بعضها وبالتالي الفراغات بتصير اكبر

- 7. Using equipments where several processes can be carried out without transferring the mix.

- 8. Production of an ordered mix.

٣٣

Ordered mixing

- It is termed also adhesive or interactive mixing.

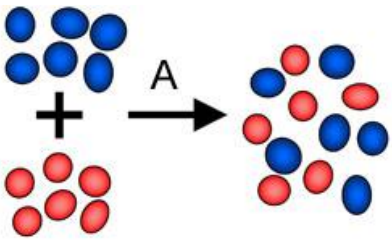
- In this case, very small particles may become adsorbed onto the active sites of large particles.

- This minimizes the segregation between small (adsorbed) particles and large (carrier) particles.

- Ordered mixing is most likely to occur when the adsorbed particles are very small so that the adsorption force is higher than the gravitational force trying to separate the components.

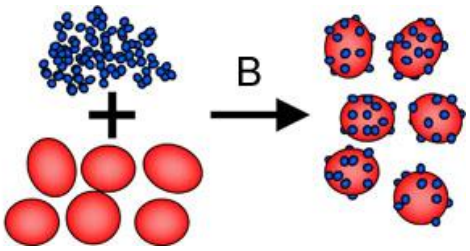
٣٤

ف بحالة الـmixing ordered ، الفرق بالحجم بيكون كبير لدرجة انه قوة الـ adsorption بتتغلب على قوة الجاذبية وبالتالي ما بيصير عنا segregation



Random mixture

حجمهم قريب من بعض مافي اي interaction
بينهم بعد الخلط عملية الخلط بتتبع االحتماالت فقط



Interactive mixture

لازم يكون في فرق كبير بالحجم ، لو كان حجم
الـ particles اللي لونهم ازرق اكبر شوي ،
حتتغلب قوة الجاذبية على الـ adsorption وما
حيصير ordered mixture بيصير
interaction بينهم ، الـ particles اللي حجمهم
صغير بيعملوا adsorption

اختلاف الحجم ما بين المادتين يكونوا الثنتين الكبار ما عندي مشكلة
يكونوا الثنتين صغار نوعا ما ما عندي مشكلة اما واحد كبير واحد صغير هون المشكلة
واحد خشن وواحد ناعم هون المشكلة

Application of ordered mixing

1. Dry antibiotic formulations (fine antibiotic powder is blended with and adsorbed onto the surface of large sucrose or sorbitol particles.
2. Dry powder inhaler formulations
3. Direct compression formulations
4. Formulation of potent drugs

٣٦

Dry antibiotic formulations

الـ powder biotic-anti اللي بنحله بالماء عشان يعطينا suspension بيكون بيحتوي على كل المكونات ولازم
يكون حجم ال (powder(active + excipient صغير عشان ما يصير segregation او sedementation
وبكون اسهل للخلط بس ال flow سيء فبنستخدم order mixing فلما نذوبوا بالماء ال excipient حيذوب وال
active رح يضل معلق

Dry powder inhaler formulations

هال هون الـ particle fine للمادة الفعالة حيكون الهم flow سيء وحيكتلوا على بعض ويكون صعب انه المريض يستنشق
الجرعة المطلوبة بالزبط فبنآلجأ لل order mixing عشان ينخلطوا الجزيئات كويس وال flow جيد وبعدين الـ carrier
بيعلق بالـ tract respiratory upper وبيذوب بالـ membrane mucous ، والمادة الفعالة بتوصل لـ tract lower حتى
تعطي المفعول تبعها

Direct compression formulations

المقصود اني اخلط الباودر واكبسوا مباشرة معظم الادوية اللي منصنعها زي البانادول بحاجة لعملية منسميها ال
granulation نقصد فيها عملية تعجين يعني الباودر بضطر اني اخلطه مع مع مواد تانية واضيف عليه سيليوشن واعمل
عجينة وهاي العجينة احولها لجرانيول وبعدين بنشفها وبعديها بكبسها هاي العملية بتاخد وقت طويل الاسهل طبعا اني
اجي اخلط الباودر مع بعضه واكبسوا الان من شروطها شغلتين يكون ال flow منيح وبنفس الوقت قابلية المادة للكبس
انه تكون جيدة حتى ينخلط بشكل منيح بالعادة انا بدي المادة ناعمة لكن الناعمة بتواجه مشكلة بايش؟ بالباودر ال flow
بكون قليل معناته انا عندي مشكلة بامكاني اقلل منها بانو اخلي ال particle اكبر بس ما رح تذوب
واذا بدي استخدم particles خشنة رح يكون ال flow عالي جدا فبنعمل order mixing للجزيئات الصغيرة

Formulation of potent drugs

بالمقابل الـ mixture ordered عملية الخلط حتكون سهله لانو في interaction بين الـ particles، وكمان لانو
تركيز المادة الفعالة قليل ف حتعمل adsorption على السطح بدون مشاكل ، ف بشكل عام الـ ordered مناسب
للادوية اللي نسبتها قليلة

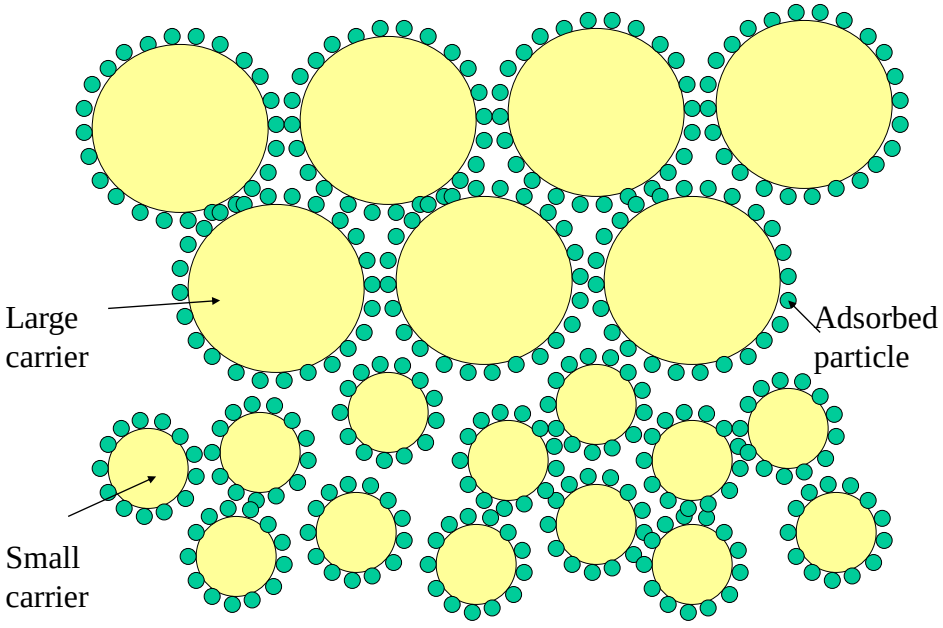
Segregation in ordered mixes

ordered unit segregation

- The carrier particles vary in size.

- In this case segregation occurs within the carrier particles according to size.
- The small particles <u>have higher specific surface</u> area than the large and so higher content of adsorbed material.

هون الـ carrier small مع الـ drugs adsorbed حينزلوا تحت ، وال large مع الـ drug حيتجمعوا فوق بنلاحظ انه كمية الـ drug اللى على الـ carries small اكبر من كميته على large carrier وهاد بسبب انه مساحة السطح اكبر بالـ carrier small بالتالي كمية اكبر من الـ particles drug بتعمل adsorption على السطح فبنحمي حجم واحد من carriers large بيساوي تقريبا 5 من الـ carriers small لكن بالمقابل كمية الـ drug على ال small particles 5 اكبر من كميته على الـ 1 large carrier صار segregation ف الـ بين الـ particles carrier لكنه بيأدي لسوء في توزيع الـ particles drug لانه صارت كميتهم تحت على ال carriers small اكثر بكثير من كميتهم فوق على ال particles large



٣٨

Ordered-unit segregation

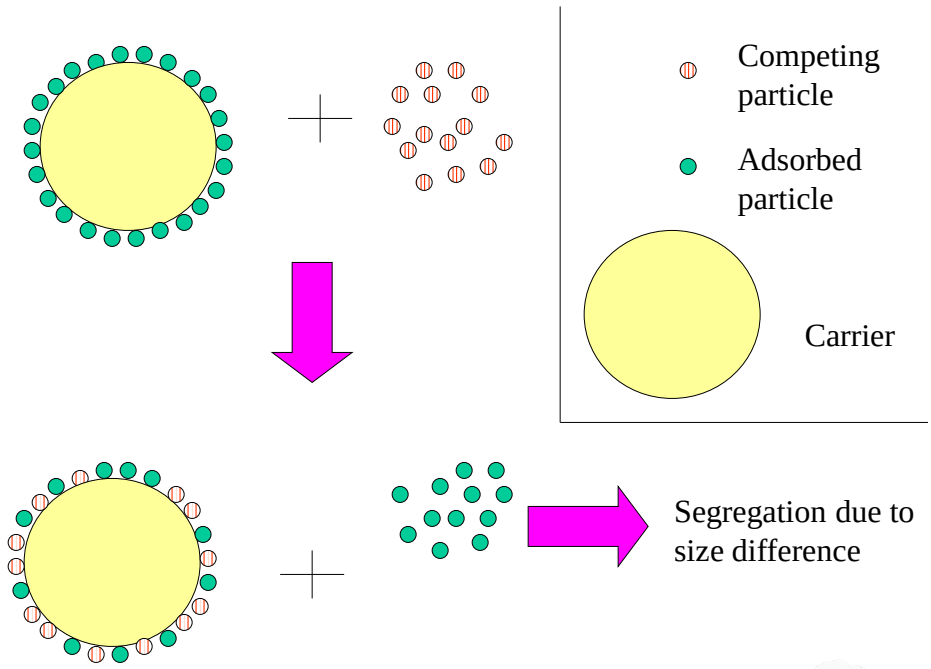
Segregation in ordered mixes

displacement segregation

- There is competition for the active sites on the carrier.

- This occurs when a component is added to an ordered mixture that competes with the adsorbed material for the site on the carrier and displaces it

بعد ما حضرت mixture ordered ، ضفت excipient حجمه صغير ، وهاد الـ excipient طلع اله حجم ال drug نفسه ، ف هون رح يحل محله ويطلع الـ drug اكثر من الـ carrier
وبمجرد ما انفصل الـ particles drug عن الـ carrier مباشرة حيصير عنا segregation نتيجة للاختلاف الكبير بالحجم بينهم



Displacement segregation

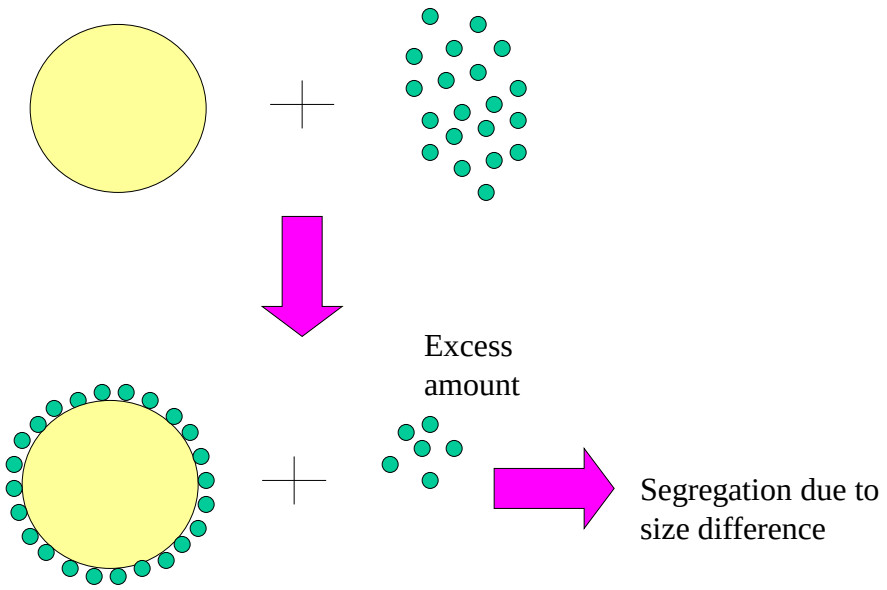
Segregation in ordered mixes

Saturation segregation

- There are insufficient carrier particles

- If the added amount of small-sized material is higher than the capacity of the carrier particles then the excess amount will be free (not adsorbed) and it segregate due to size difference.

صار adsorption على سطح الـ carrier وخلص تعبى السطح بالمقابل لسه عندي drug ماله مكان ،
ف هاد زي ما حكينا حيصيرله segregation مباشرة بسبب اختلاف الحجم هلا بالمحصلة اسباب الـ segregation هى
نفسها سواء random او order بالنهاية اللي حياثر هو الحجم ، الكثافة ، والشكل لكن فى ال ordered حالات خاصة مش
موجودة بال random ، اللى هم unit ordered, saturation, displacement



Saturation segregation

آخر سلايد بالمحاضرة

بالتوفيق للجميع

Artery Academy