EXPERIMENT (2)

MIXING OF POWDERS

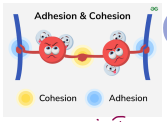
INTRODUCTION:

Aim of Mixing:

The main aim of powder mixing in pharmaceutical practice is to achieve dose uniformity within the solid dosage form (tablets, capsules & powders), particularly so important in case of very potent drugs like Digoxin.

Factors affecting mixing of solids:

- Parameter related to the particles : like particle size, particle shape, size distribution, particle density, Cohesive forces and Hygroscopic properties

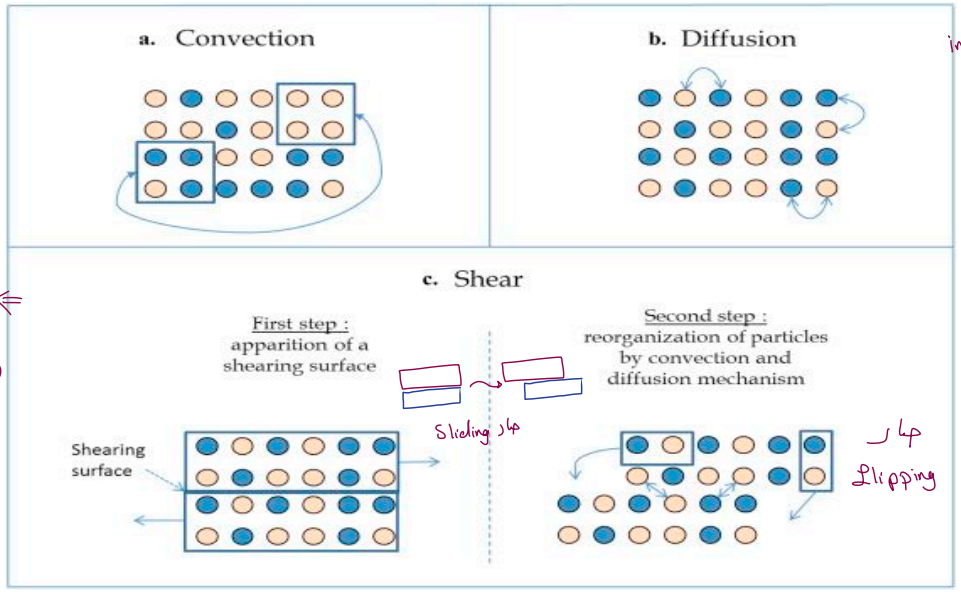


- Mixer type and properties: Movement type of mixer, Presence of Blades The addition of baffles or rotating bars will also cause convective mixing, for example the V-mixer with agitator bar.
- Speed of mixing (Agitation Speed): Too high a rotation speed will cause the material to be held on the mixer walls by centrifugal force, and too low a speed will generate insufficient bed expansion and little shear mixing.
- Filling Volume
- Segregation tendency of individual components (based on density difference).

Mechanisms of Mixing:

1. Diffusion: It is redistribution of particles by random movement of particles relative to each other.
2. Convection: Movement of a group of adjacent particles from one place to another within the mixture.
3. Shear: It is the change in configuration of ingredients through the formation of slip planes in the mixture (Layer of powder flows over another layer) or (Sliding of particles in planes over each other).

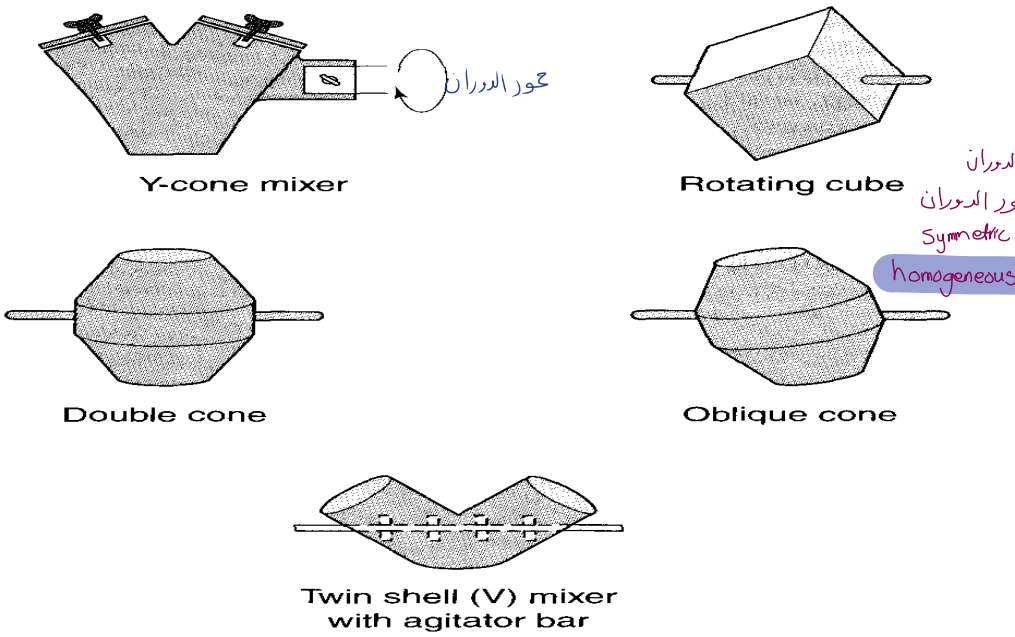
عبارة عن حركة الـ powder على شكل block مع بعضها ف تتحرك مجموعة من الـ particle relative لمجموعة ثانية من الـ particle



تتحرك الـ particle بشكل individual relative to each other

Shear surface هنا ⇐ powder وتتعامل مع الـ Layers كأنها مقسمة وهيحصل الطبقات تعمل sliding to each other

(في تنزلهم حوه بعض) Slide relative to the other Slide



* لو تتبع على أشكالهم كلهم a symmetric حسب محور الدوران يعني ما يكونو متماثلين على محور الدوران يلي يليفو انبه - لأنه لو كانو symmetric ما رح يصير عندي homogeneous mixture

Fig. 13.6 Different designs of tumbling mixers.

(tumbling movement) الأجهزة يلي تعمل mixing مبدأ أغلب الأجهزة مع اختلاف الأشكال تابعها هو إنه يخلط الـ powder داخلها تعبير تلقائي تسمى الحركة (واسم كل واحدة حابي من شكلها)

(نتيجة rotational يعني mixing of powder)

Tumbling mixers are rotating vessels of variable shapes. The container is designed in a way to avoid symmetry (symmetry gives poor mixing) ?!

(مقارنة بسيطة)

(وضعت صور مشابهة لما بني اللاب مشابهة لما بني اللاب)

(توحين منهم مقطع بدرس)

In this Experiment Cube mixer or V-mixer will be used:-

- **Cube mixer**:

(عادة تكون زجاج وشفافة)

- motor drive mixer (تحتوي على ماتور يحركها على سرعة)
- The housing in the Cube Mixer is manufactured from glass. (عادة ما تكون زجاج وشفافة)
- Equipped with Baffles but not Blades (عيران) (مجهزة بالحواجز ولكن ليس الشفرات)
- Tumbling movement (اسم حركة الجهاز), in which ingredients are tilted by the rising side of the drum until they exceed their normal angle of repose, hence they will fall over their selves. (تسمح بحركة الـ powder داخل الـ mixer بطريقة أفضل)

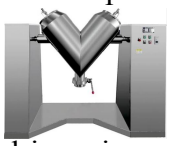
حركة السقوط، حيث يتم إمالة المكونات بواسطة الجانب الصاعد من الأسطوانة حتى إنهم يتجاوزون زاوية الراحة الطبيعية، وبالتالي سيسقطون على أنفسهم.

- Cube mixer provides the three mechanisms of mixing, but in different ratios … shear is the predominant. (Why? (لأن الـ powder يزل الـ mixer (Slide relative to each other شكل)) (يوفر خلاط المكعب الآليات الثلاث للخلط، ولكن بنسب مختلفة ... القص هو السائد.)

(اي لما ترتفع الـ powder عند حركة الـ mixer تميل وبالتالي تتم عملية الـ mixing)

- Cube mixer is problematic due to the presence of corners, why? (خلاط المكعب يمثل مشكلة بسبب وجود زوايا و لأنه ممكن الـ powder تتجمع في الزوايا وما يصير لها (Sufficient mixing)!)

- **V- mixer:**



فلذلك ننتبه كلوات إضافة المواد داخل الـ Cube mixer عشان أمنع تجمع المواد الفعالة في زوايا الـ Cube.

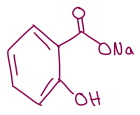
- motor drive mixer (يتركل على سرعة Fixed)
- The housing in the V- Mixer is manufactured from stainless steal
- The function is based on a special 3D blending effect in the pant-leg region, which is generated through a combination of: dividing, cascading and an intermeshing mixing mechanism. (خلال حركته تطوي الـ powder من داخل حرف الـ V لفوق)
- During blending, materials tumble periodically towards the apex and the legs, while they move along the horizontal rotation at the same time. (حركة دورانية بجمع اتجاهات)

عندها الـ three mechanism of mixing (Convection, Diffusion, Shear)

OBJECTIVE: (الهدف من التجربة؟)

1. To study the efficiency of "Revolvo-Cube Mixer or V- Mixer" in preparation of 5% wlw mixture of Sodium Salicylate (active) in Lactose (inactive) (Particle Size < 1mm), when operated at 25 rpm. (Fixed rotational speed.)
2. To study the Effect of time on the homogeneity of 5% wlw mixture of Sodium Salicylate in Lactose (Particle Size < 1mm) prepared using Revolvo-Cube Mixer V- Mixer operated at 25 rpm. (رح نشوف وما تأثير الوقت على تجانس الـ mixture يلي رح نحضره)
3. To estimate the "Optimal Mixing Time" for 5% wlw mixture of Sodium Salicylate inLactose (Particle Size < 1mm) prepared using Revolvo-Cube Mixer or V- Mixer operated at25 rpm. (رح نشوف بحد الـ Calculations تحت)

($C_7H_5NaO_3$) (نشوف أفضل وقت احقه من خلاله أفضل تجانس بين الاكتوز مع)



EXPERIMENTAL PART :

a. Materials:

Lactose, Sodium Salicylate,

b. Apparatus:

Cube Mixer or V- mixer, UV/VIS Spectrophotometer.

c. Method:

NB: all equipment and tools should be cleaned prior to use.

1. Prepare 500gm of 5% w/w Na-Salicylate in Lactose (25 gm Na-Salicylate(500gm*5 % w/w) with 475 gm Lactose (500gm -25gm)).

N.B.: Pass all powders before weighing using 1mm pore size sieve, why? because the powder of Lactose is sticky & Clumps

2. Place the powders in the mixing chamber of the Revolvo-Cube Mixer (placepowder of the largest quantity (lactose) first then Na-Salicylate) (to avoid Losing of the ingredient of the Smallest quantity & trapping in th corner of mixer)

3. Start mixing (operating speed = 25 rpm), commence mixing and timing simultaneously.

4. Take 5 samples (200 mg = 0.200 gm each) at 5, 10, 20 & 30 minutes, (such that 5 samples at each time).

   a. Samples should be taken randomly from 5 different places of the powdermixture → Random Spot Samples.

   b. The weights of samples should be close to each others (±10% → 0.200±0.02gm) otherwise results will be affected, why? Explain.

5. Determine the content of Na-Salicylate in each sample at each time (all samples will be analyzed at each time interval. Follow the analytical technique described below:

   a. Put each sample in 100 mL Volumetric Flask.

   b. Add 10 - 15 mL of distilled water and mix until all powders are completelydissolved.

   c. Complete the volume by D.Water up to the 100 mL mark then mix well.

   d. Measure the samples absorbance using UV/VIS spectrophotometer:

- Blank should be 0.20% w/v Lactose in D.Water (200 mg Lactose in 100 mL V.Flask, dissolve lactose in 10 - 20 mL of D.Water, then complete up to the100 mL mark using D.Water.

(200 mg + upto Volume of water in 200 mL V-Flask)

λmax for absorbance measurement is 254 nm

NOTE: ***Absorbance linear range is (0.200 - 1.200), solutions of absorbance out of this range should be diluted.***

NOTE: Sampling is an integral part of mixing because at anytime, spot samples generate the data necessary to evaluate the quality of the mixture. The data for statistics are generated by assaying the active ingredient(s) in a number of random samples taken from the blend at a specified time.

The mean assay value of a group of random samples taken from the mixture is a measure of the central tendency of the batch population (active ingredient content).

In addition of the mean, the spread or dispersion of individual samples about the mean can be calculated by using the Standard Deviation or the Variance.

⇒ Standard Deviation can be calculated by using the following equation:

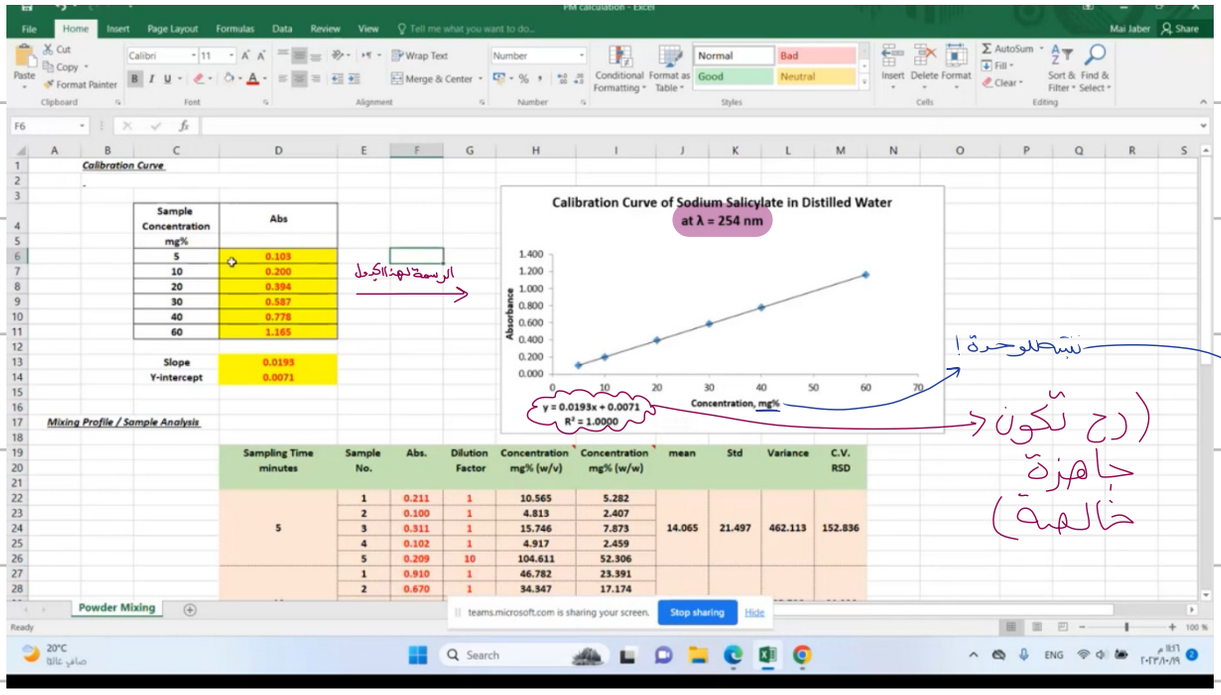
$$S = \sqrt{\frac{\sum_1^n (Y_i - \hat{Y})^2}{n-1}}$$

⇒ Variance: s^2

$$V = \sum_1^n \frac{(Y_i - \hat{Y})^2}{n-1} = S^2$$

⇒ Coefficient of Variation (C.V.) (Relative Standard Deviation, RSD):

$$C.V. = \frac{Standard\ Deviation}{mean} * 100\%$$



Calibration Curve

Sample Concentration mg%	Abs
5	0.103
10	0.200
20	0.394
30	0.587
40	0.778
60	1.165
Slope	0.0193
Y-intercept	0.0071

Mixing Profile / Sample Analysis

Sampling Time minutes	Sample No.	Abs.	Dilution Factor	Concentration mg% (w/v)	Concentration mg% (w/w)	mean	Std	Variance	C.V. RSD
5	1	0.211	1	10.565	5.282	14.065	21.497	462.113	152.836
	2	0.100	1	4.813	2.407				
	3	0.311	1	15.746	7.873				
	4	0.102	1	4.917	2.459				
	5	0.209	10	104.611	52.306				
10	1	0.910	1	46.782	23.391	14.453	9.263	85.796	64.086
	2	0.670	1	34.347	17.174				
	3	0.000	1	-0.368	-0.184				
	4	0.789	1	40.513	20.256				
	5	0.456	1	23.259	11.630				
20	1	0.725	1	37.197	18.598	19.899	2.144	4.596	10.774
	2	0.689	1	35.332	17.666				
	3	0.811	1	41.653	20.826				
	4	0.900	1	46.264	23.132				
	5	0.751	1	38.544	19.272				
30	1	1.001	1	51.497	25.749	13.545	11.147	124.266	82.302
	2	0.251	1	12.637	6.319				
	3	0.101	1	4.865	2.433				
	4	0.203	5	50.751	25.376				
	5	0.310	1	15.694	7.847				

Solution الـ 100 mL من الدواء كم mg يعني mg ⇐ mg %

إذا ما عملت dilution اسجل رقم 1 = عملت = الرقم يلي جوا العمود اللي هو d.f

مثلا كم

(عن طريق المعادلة)

Samples 5 at each time point

حكينا فوق إنه إذا كانت قراءة الـ Sample تاعتي

اعلى من 1.2 و أنا محتاج اعملها dilution عشان الـ A يلي طلع للـ Sample كم جهاز الـ UV/VIS

يصير الـ A تاعها تقع ضمن الـ Linear range (0.2 - 1.2)

و في بعضهم يحتاجو لـ dilution بغرض ...

و مثلا الـ Sample رقم 5 على 5 دقائق لما قسنا الـ A طلع اعلى من 1.2 فلازم نعمل dilution و

الـ dilution factor = 20 ⇐ يعني أنا أخذت 10mL من الـ Sample اللي أنا ذوبتها بالأول و حطيتها بـ V-flask و كملت 100mL

الـ Volume لـ 100 و معادلة الـ d.f. [Final Volume / initial Volume] و 100/10 = 10)

y = absorbance
x = concentration ← Concentration من absorbance الآن ⇐ رح أحول

مثال

$$Conc = \frac{(0.211 - 0.0071)}{0.0913}$$

$$= 2.233 \text{ mg\%}$$

dilution factor ⇐ d.f لازم هيدا الـ dilution ولكن لما أعمل

مثال العينة اكامة بـ عم دقامه

$$Conc = \frac{(0.209 - 0.0071) * d.f.}{0.0193}$$

$$= \frac{(0.209 - 0.0071) * 10}{0.0193} = 104.611 \text{ mg\%}$$

وهكذا على كل الـ Samples ...

* mg% (w/v) ⇐ أي أن 1 mg لكل 100 mL من الـ Solution.

بدنا نحولها لـ w/w

تذكير حتى mg لكل 100 mg

حلول → من العيار

200 mg sample was dissolved in up to 100 ml distilled water
↓ UV spectrophotometer
Absorbance
↓ Calibration curve equation
Concentration in mg% w/v was calculated
(x mg of Sodium Salicylate in 100 ml of the solution)
↓
Concetration mg% w/w

Conc. mg% (w/w) = ((C mg% w/v) / Amount of the sample in the final concentration volume) * 100 %

← تقسم على وزنة الـ Sample يلي أنا ذوبتها وأميزه بـ 100

* لازم تنتبه لشغلة هيدا انه أنا لو كانت الـ Sample ناعتي 200 mg وذوبتها بـ 200mL مثلاً 100 و لازم احسب كمية الـ Sample في 100mL من 200mL

وهاي الوزنة يلي رح اقسم عليها عشان الطلع الـ Conc. w/w

مثال: حتى وزنة 500mg وذوبتها بـ 200mL من الـ D.W لما آجي بدي أحول من mg% w/w لـ mg/ w/w الحجة يلي رح اقسم عليها مش 500 كاملين لأن 500 موجودين بـ 200mL لأنه أنا لما حبيت تذكير حتى بـ 100mL رح أخلي 250 mg

ن لحالا حوّل ، ح اتسم على 250 بدل 500

ن هنا حيانا ني الدبا جا هيزان بـ 200 mL

مثال على أول عينة $Conc.\ W/W = \frac{Conc\ W/V}{\text{وزن العينة Sample}}$

$$= \frac{2.233}{200} * 100$$

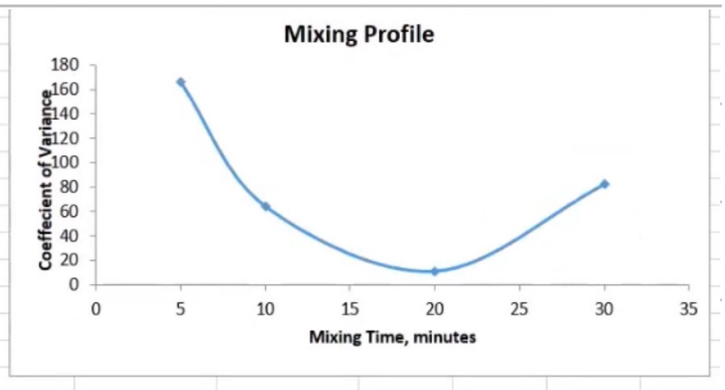
$$= 1.117\ mg \times W/W$$

- وبعد ها نطلع الـ Mean كل Time point
- ثم نحسب الـ S.d. كل Time point
- ثم نحسب الـ $(S.d)^2 = V.$

- العينة الجهة أكثر والي تعبر عن الـ homogeneasty بالحيان هي الـ R.S.D. أو C.V. $= \frac{S.d.}{Mean} * 100$

وكمية كل Time point.

Sampling Time minutes	C.V. RSD
5	166.2407
10	64.08629
20	10.77384
30	82.30223



نمثل هذا الـ Curve ←

من هذا الـ Curve ح نطلع Mixing profile اسمه

الـ Optimal Mixing Time هو أقل وقت استطيع من خلاله أحصل أقل C.V. أو أقل S.d. (RSD) أو homogeneous mixture

ح نحسبه على حسب الـ Curve يلي طلعت معي اكرم تحت

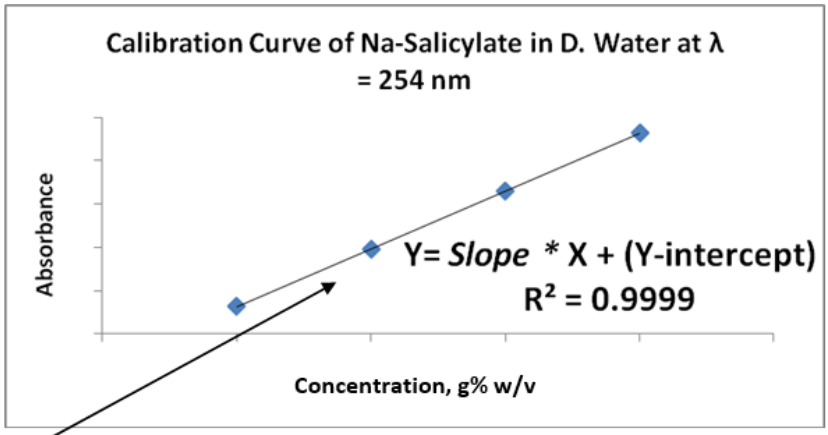
Results and Data Analysis

Results - Mixing Sample

Mixing Time minutes	*Sample Absorbance*				
	1	*2*	*3*	*4*	*5*
5					
10					
20					
30					

Data Analysis

A) Calibration Curve Equation:



ال C.C.E هي معادلة تربطني ال absorbance مع ال Concentration تاع ال Sample.

Example:

Absorbance read of the first sample at 5 minutes is equal to **0.200**, calculate this solution concentration.

- Using the calibration curve equation:
  $Y = Slope * X + (Y - intercept)$
  Which means:
  $Absorbance = Slope * Concentration\ (gm\%\ w/v) + (Y - intercept)$
- Substitute:
  $0.200 = Slope * Concentration\ (gm\%\ w/v) + (Y - intercept)$
- Now:

$$Concentration\ (gm\%\ w/v) = \frac{0.200 - (Y - intercept)}{Slope}$$

2) Mixing Samples Analysis

1. Use calibration curve equation to calculate the concentration of each sample in mg% w/v
2. Calculate the concentration of each sample in mg% w/w.

   e.g. Sample no. 1 concentration mg% w/w = $\frac{mg\%\ w/v}{200\ mg} * 100\%$

   200 mg is the sample weight
3. Calculate: mean, Standard Deviation (S), Variance (V) ($V= S^2$), and Coefficient of Variation (C.V.) (Relative Standard Deviation, RSD) of the samples concentrations in mg% w/w at each sampling time.

$$C.V. = \frac{Standard\ Deviation}{mean} * 100\%$$

Always use Excel tables and equations

Mixing Time minutes	Sample Number	Absorbance	Concentration		Mean	Standard Deviation	Variance	Coefficient of Variation, %
			mg% w/v	mg% w/w				
5	1	A_1						
	2	A_2						
	3	A_3						
	4	A_4						
	5	A_5						

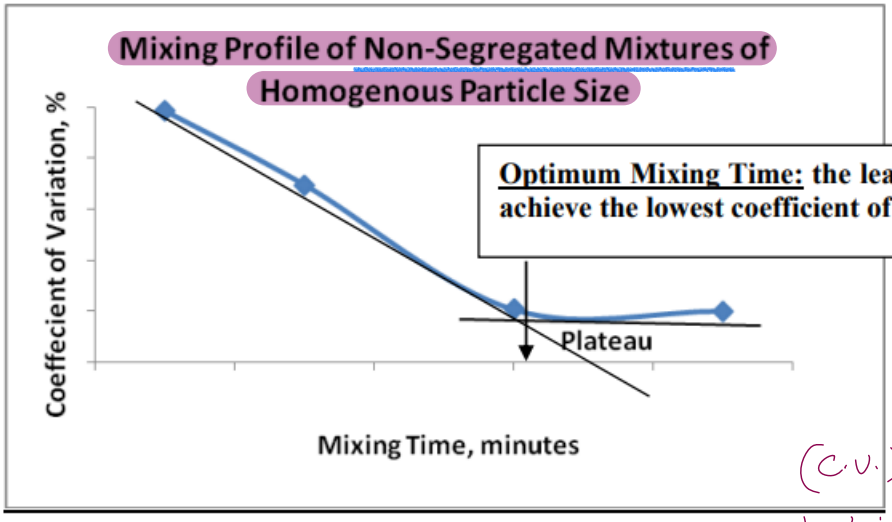
4. Construct the Mixing Profile by plotting Coefficient of Variation vs Mixing Time in minutes.

Mixing Time minutes	Coefficient of Variation CV
5	CV_5
10	CV_{15}
20	CV_{30}
30	CV_{45}

Use Excel sheets, tables, and equations to perform all required data analysis

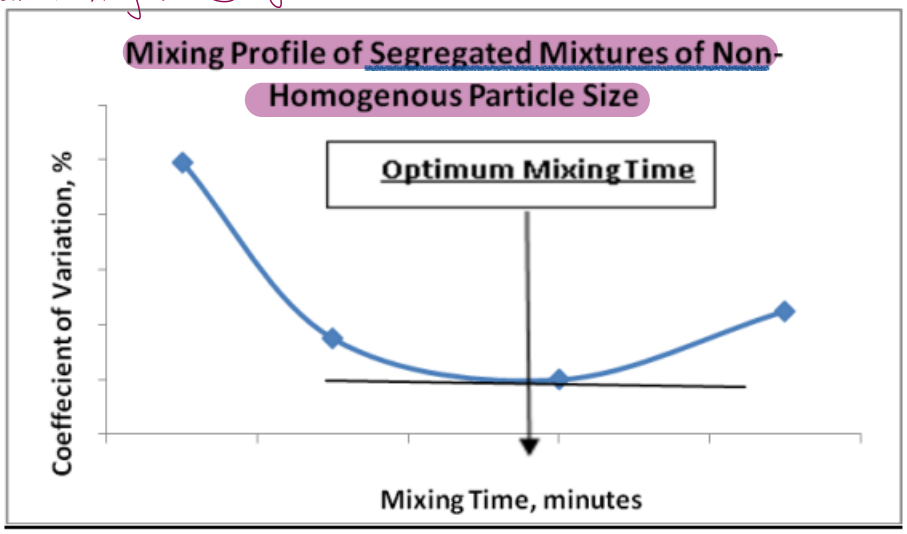
Examples on Mixing Profiles:

Case 1:



هذا ال Curve يكون عبارة عن انه كل ما زاد الـ mixing time يقل الـ Coefficient Variation (C.V.) حتى عيناتي تصير قراءاتها أقرب متشابهة كمان الـ Time المعين هو الـ optimal mixing time ال

Case 2:



هذا ال Curve في بداية كل ما زاد الـ mixing يقل الـ R.S.D وال C.V. كمان معين Time ال optimal mixing time لحتى أكمل الـ mixing بحيث يكون الـ powder تبعي صار أسود بحيث الـ C.V. يرتفع ... يعني الـ Time اللي يكون عنده أقل (C.V.) هو الـ optimal mixing time ⇐

* بناءً على هذا الـ Mixing profile أقدر أحدد :-

① optimal mixing time

② أقدر أحدد الـ powder or Segregated / Non-Segregated

* يعطيكم العافية *

ما تنسونا من صالح دعائكم ... وما تنسوا أهل غزة والقدس والمسجد الأقصى من دعواتكم .. وما تنسوا الطالبة أريج من دعواتكم ... دمتم بخير.

Areej Lawwar.