تفريغ صيدلة صناعية 1

المحاضرة: mixing

الصيدلاني/ة: Rahaf Zyoud

Seul Academy

لجان الدفعات

active pharmaceutical Ingredient ← API الـ

تهدف هاي العملية لخلط api مع الadditive او خلط api مع apiمع additive لحتى تطلع الdose المكتوبة على العلبة خصوصا انه احنا بالمصانع بنصنع كميات كبيرة بعدين بنحطه بالعلب الصغيرة فبدي لضمن انه الجرعة تكون نفسها بكل الcontinar

نفترض انه بدنا نعمل دوا قوي و اله theraputic index قليل زي الdigoxin
بنعرف انه dose اله قليلة بالمصنع بحط الapi مع ال exipient وبحطهم
بالاله عشان تعمل الهم mixing فاذا ما كنت مراقب العملية ممكن يصير
اخطاء مثلا ال mixing كان سريع فهذا يعني انه ما صار متجانس فبلاقي
حبة فيها كلها digoxin وحبه مافي digoxin وفيها بس exipient
عشان هيك بهمني كثير انه الخليط يكون متجانس

تبعو على التيلجرام اذا عدلت على اشي عشان تنتبهو

Mixing

Dr. Isra Dmour

Credit: Prof. Nizar Al-Zoubi

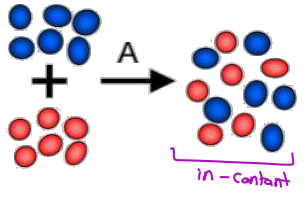
1

Mixing

عملية اساسية بالتصنيع

- 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.

بعملية الـ Mixing نهدف انه الـ Particels [من مكونين او اكثر] تكون (متقاربة اكثر ما يمكن) in contact



-

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).

من الامثلة اللي اعطاني اياها بيشوف انه ا بحض كل الاشكال الصيدلانية فبتأكد انها عملية مهمة .

2

كيف بدي اصنف الـ mixture

1. هل احتجت work عشان الـ particels يصير الـ mixing؟
2. هل بعد ما وقفت الـ work المواد رح ترجع تنفصل

بناءً على هذا بصنف الـ mixture إلى 3 type

natural mixtur	negative mixture	Posativ mixture
ماخذين صفة من الـ (+) وصفة من الـ (−)	عكس الـ (+) بشكل اشي	بتكون بشكل تلقائي
تفترض انه في توحيد بعارات حطيتم عن بعض هل رح يخلطوا لحالهم؟ الجواب لا، لازم احركهم [energy] إذا ما في energy بس لما اخلص التحريك رح يفصلوا [هاي من الـ +]	افترض انه بدي اعمل emolusion [water & oil] مثلاً رح اخذ احرك واحرك وبس ابطل تحريك رح يرجعوا ينفصلوا	ما بحتاج energy - وما رح يرجع irreversabile
eg: Powder, Past and ointment	eg: suspension emulsion cream بس اوقف التحريك الـ solid particls رح ينزلو للحت و ينفصلوا w/o o/w	eg: gases, miscible Liquid miscible دائماً وعشان هيك دائماً مخلوطين مع بعض وما رح ينفصلوا إذاً دائماً + mixture هون محدد الـ miscible زي ethanol + water بقدر يعلو A-B ع بعض بشكل سهوله وعشان سهل انهم ينفصلوا

خليني في كمان نوعين بس التصنيف مختلف

① Perfect mixture

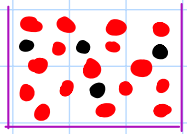
الحالة المثالية الـ mixing حيث الـ particels رح تكون موزعة بنمط معين زي لوح الشطرنج بالـ gas هو الوحيد اللي بقدر احكي عنه Perfect اما باقي الأشكال الصيدلانية ← Impossible

② Random mixture.

إذا بدي اعمل mixture من مادتين A / B حيث:

A → 20% → من الـ mixture

B → 80% → من الـ mixture



المفروض إذا اخذت 10 particels من الـ mixture لازم يطلع عندي 2 particels من A و 8 particels من B والمفروض انه إذا اخذت العينة من اي مكان يطلع تقريباً نفس الأشياء

عدد الـ particel المأخوذة بتناسب مع النسبة اللي انا حطيتها

Particel is proportional to the number of such particels on the total Mix

والحالة هاي هي اللي انا بدي اوصلها بالمجال الصيدلاني

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)

3

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.

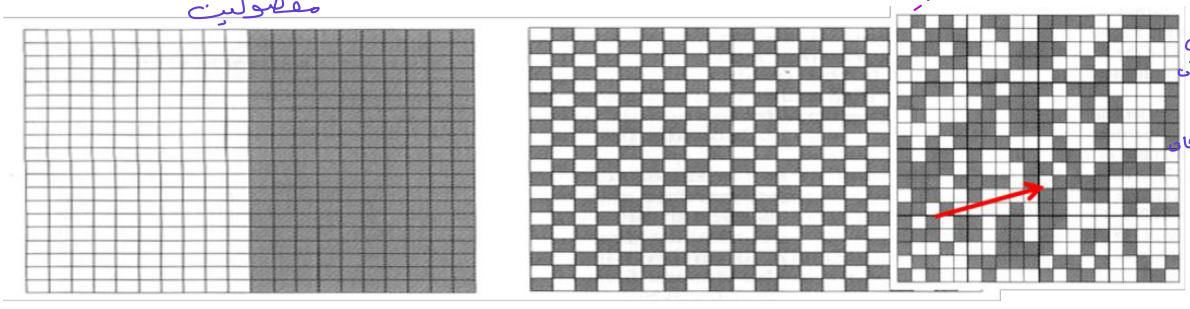
- It is an ideal situation which is practically impossible.

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.

4

هاي رقعه الشطرنج
شايفين كيف متشابهين
نمط متكرر

The mixing process



مفصولين

التوزيع صح random بس
الصعب اذا اخذت عينه من مكان
اغلبي لا Particels الي لونهم احمر
مثلا عددهم تقارب عدد الـ
Particel الي لونهم احمر بس من مكان
تاني

Unmixed system
Complete segregation

Mixed Ordered system
Perfect (ideal) mix

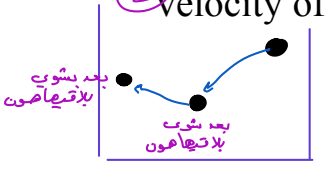
Mixed random system

نمط متكرر

- **Ordered system**: particles are arranged in **iterative** rule (**repetitive pattern**) (not random)
- We can consider mixing as vector quantity (spatial orientation and translational velocity of the particles)

كمية متجهة

ال Mixing يعتمد
(2) (1) OR



خلال عمليه الـ mixing موقع الـ Particels رح يتغير موقعها
وسرعة الـ Particels تتغير وهذا يعتبر الـ vector quantity

5

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.

كيف اتاكد انه الmixing تمام؟
باخذ عينة weight or volum وبحللها بطرق التحليل الي اخذناها قبل وبشوف اذا الconc صح او لا

- 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.

هذا الweigt or voluum الي اخذته عشان اشيك على الconc يسمى the scal of scrutiny
مثلا الdose بحبه الدوا الي بدي اعمل الها تحليل 500mg كم رح اخذ من الbulk (الكمية
الكبيرة الي عملت الها mixing(رح اخذ 500

6

هون نقس الاشي بحكي اذا الحبة وزنها 200mg وفيها 100 mg من الapi كم رح اخذ العينه؟
اكيد رح اخذ 200mg واحللهم واشوف هل فيها 100mg من ال api؟

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.

Scale of scruting ال number of Particel اد يحدد على شو رح

Sample weight ① ← inc weight ← inc Particel number

Particel size ② ← dec P.Z ← inc Particel number

Particel density ③ ← عبارة عن Mass / Volum اذا رح تأثر على ① و ②

هون بدي اشوف اذا اخذت Scale of scrutiny كبيرة او صغيرة وبين رح يكون الـ Variation الاختلاف اكثر وهي بدي اشوف مين رح يعبر عن الـ Scale باسهل طريقة

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 ← مفروض 1 Particel بالعينة	10 000 ← 10 api Particel	100 000 ← 100 api Particel
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
SD ← Standard deviation	0.78	3.38	11.18
% CV رح تعدها	86.86	34.17	11.23
Deviation from theoretical content	±100%	±50%	±16%

هيك مثال بحكي انه نسبة الـ api بالـ Mixture ← 1 ل 1000 يعني الفروض من كل 1000 Particel من الـ Scale اخذ 1 Particel api ويعدها اخذ اكثر من الـ Scale الاي ألف

1000 10000 100000

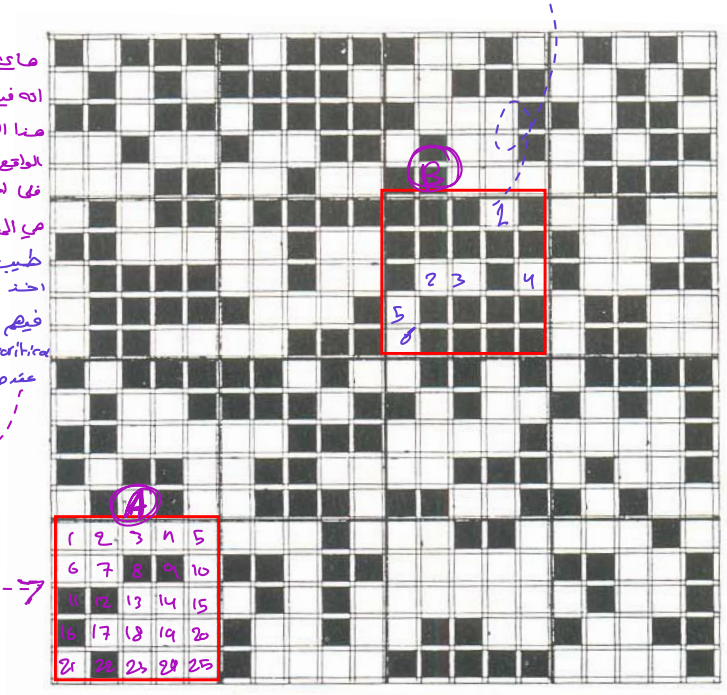
ومن كل Scale اخذو 10 عينات وشافوا كم الـ api فيهم وبعدها اخذوا العدد Mean الـ api Particel بالعشر عينات وبعدها رح آخذ الـ SD لملاحظة انه الـ Scale الصغيرة فيها Variation اقل وبس هذا الحكي لما اشوف بالـ Particel Number بس إحنا بمجالنا بنشوف النسبة فمثلا اخذت من الـ Scale الي 1000 يساوي 1 api: فيها 1 يشوف العينة 1 فيها 1 api: فيها 1 يشوف العينة 1 اذا النسبة صح لانها 1/1000 بعدها بروح العينة 2 فيها 1 api: فيها 2 يشوف العينة 2 اذا الـ zero api: فيها 2 بروح للعينة 2 بلاقي 100% Variation يساوي 100% لانه لازم تكون في 1 بس هو ساعتها 0 بروح للعينة 2 بلاقي فيها 2 api اذا زادت بنسبة 100% و Variation 100 طبيعي بروح الـ Scale الـ 100000 يساوي 1000

الفروض يطلع 100 api: فيها 1 بروح للعينة 1 بشوف انه في 108 api: فيها 1 Particel 8 اذا في زيادة بس اذا الـ Variation بهاي الحالة 8% اذا الـ SD صار اقدر استعمله عشان اقارن اكثر من Scale لانه رح يعطي mean اقل

كمان هيك رح استخدم الـ CV الي رح يعبر عن النسبة ورح اشوف انه الـ Scale inc وعكس الـ CV الـ dec Variation اقل

Variation الـ كيف اقل يزيد عدد الـ Particel كيف؟؟ بفعل milling

اذا عندي صار نتيجة انهم نفس الـ Scale بقدر استخدم الـ SD عشان اعبر عن الـ Variation بس اذا كان الـ Scale مختلفة بستخدم الـ CV



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)

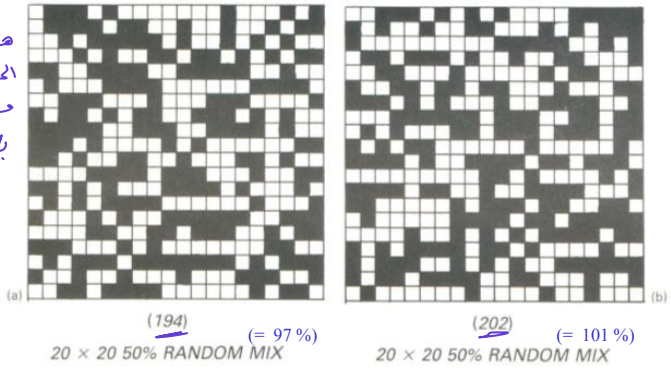
24%*200

48%*200

The mixing Process

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

هون اخذت 3 عينات عشوائية
الحاوية نسبة الـ API فيها عالية
وطلعت النسب ←
97%
101 %
99 %
بلاحظ انه الـ Variation قليل



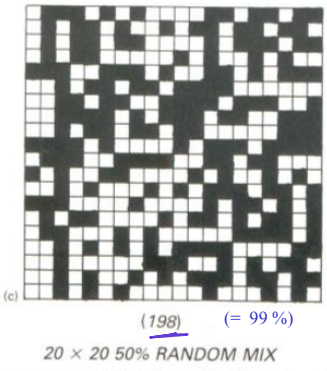


Fig. 32.2 Computer generated mixtures of nominal 50% active ingredient. The numbers in parentheses refer to the number of

البيف هو الـ API ونسبة

Ratio: 50 %

Total number = 400

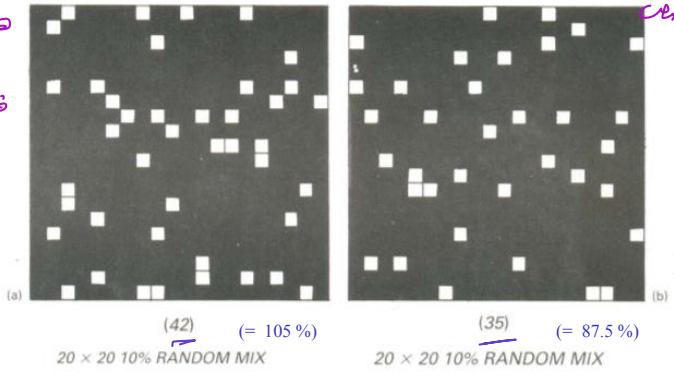
Theoretical number of white particles = 200

194/200=97%

202/200=101%

198/200=99%

هون اخذت 3 عينات
وطلعت نسب الـ API
105 % Variation فيلاحظ انه الـ
87.5%
107.5%
عالي



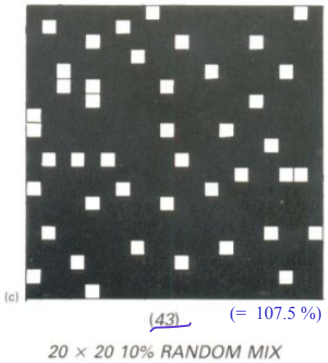


Fig. 32.3 Computer generated mixtures of nominal 10% active ingredient. The numbers in parentheses refer to the number of 'white' particles in each mix, theoretically 40

هون نسبة البيف
الي هو الـ API قليلة

Ratio: 10 %

Total number = 400

Theoretical number of white particles = 40

42/40=105%

35/40=87.5%

43/40=107.5

متى يزيد الـ Variation
حكيناهم -

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

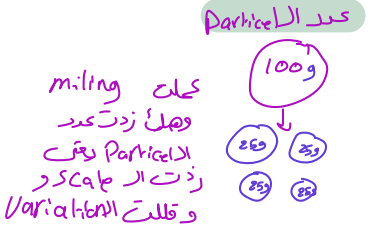
13

The mixing Process

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

كل ما كانت النسبة الـ API قليلة كانت صعبة الـ Mixing اصعب

كل ما كان الـ scale اعلى قل الـ Variation



milling كمان وهيك زدت عدد الـ Particle يعني زدت الـ scale و قللت الـ Variation

14

دائما في varation بس الpharmacopia تسمح انه يكون في varation بسيط يعني الحبة لازم تكون 100mg بس لما احلل كل الحبوب الي بشريط الدوا رح الاقي حبه 101 وحبة 99 وهكذا بس اذا كان الدواء potant (قوي كثير تكون اي زيادة عن الdose تسبب toxicity) رح الاحظ انه لvaration المسمرح كثير بسيط

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 acceptable levels by selecting appropriate :
  - scale of scrutiny
  - particle size
  - mixing procedure

انه الآله ال بتعمل Mixing
ممكن تعمل Milling

SD / Mean = CV ال

نفس ال P بصير القانون

Mathematical treatment of mixing process

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

API نسبة ال ← Propation
mixture بال

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

n ← عدد ال particel ← Scale ال

إفترض انه ال particel الحم نفس ال density, size, shap فعمل هذا القانون لل Random mixing عشان يعبر عن ال Variation هشال ال SD اللي حكينا عنه فوق هذا خاص بال Random mix

- P is the proportion of a component in total mix
- As p increases, %CV decrease

Example:

مقارنة نفس ال n بس ال P مختلفة

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

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

كوضو ا المحضرات بالقانون رح يطلع A انه CV اقل يعني Variation اقل و انه نسبة ال API اعلى

- 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*.

بقدر ازيد الscale حيث اني اضيف additive بس بهاي الحاله الvariation مارح يقل لانه هيك مثلا بدل ما اخلي نسبة الapi 1:100 خليتها 1:500 عشان هيك ما بزيد الscale بهاي الطريقة فالطريقة الافضل اني اطحن

Evaluation of degree of mixing

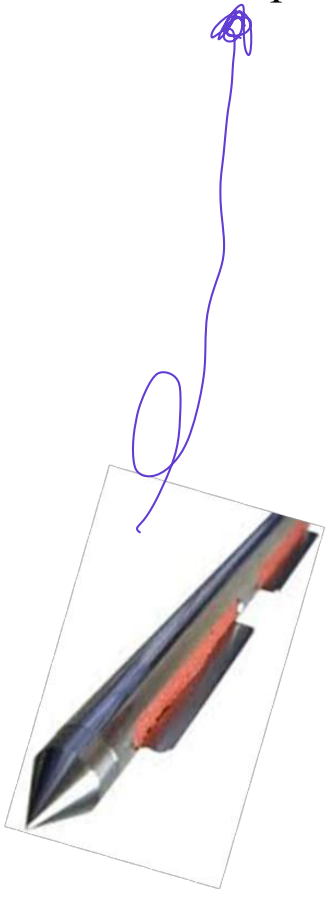
Needs for monitoring of mixing: ليش لازم اضل اتابع الmixing

- To follow a mixing process:
  - To indicate the degree of mixing عشان نعرف متى رح نوصل لدرجة الmixing
  - To indicate when sufficient mixing has occurred and determine the suitable mixing time مش كل المواد كل ما زدت الmixing النتيجة رح تكون افضل mixture في مواد بس تزيد للوقت الافضل للmixing رح ترجع تفصل عشان هيك مهم اراقب شو الوقت المناسب لانهي ال mixing
- To assess the efficiency of a mixer
  عشان اشوف الاله الي بستخدمها للmixing شغاله ولا لا

Sampling → Sample كيف اخذ الـ

- Scoop sampling
- Thief sampling → ممكن تكون مع Vacum

17



Unit dose thief sampler

18

Evaluation of degree of mixing

يستخدمه عشان اعرف اذا وصلت درجة الـ mixing اللي بدي اياها

Mixing Index (M)

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

S_R → SD الـ random → هو الـ SD اللي بدي اوصله

S_{ACT} → هو الـ SD الحقيقي اللي عشان اعرفه طلعناها عشان اعرف كمان الـ SD إلها

S_R : Content standard deviation of random mixture

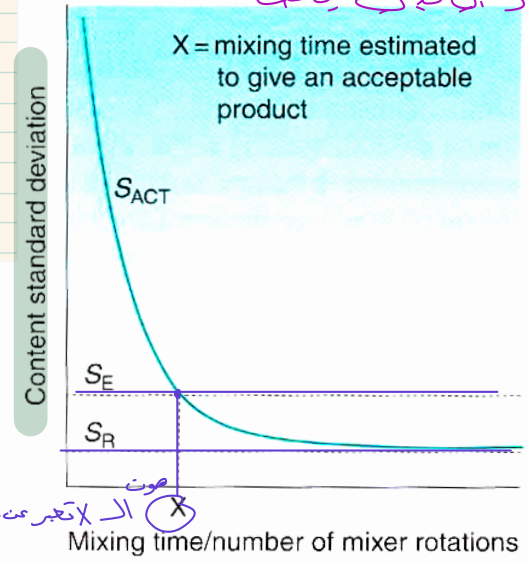
S_{ACT} : Content standard deviation of mixture under investigation. خلال عملية الـ mixing

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

في استثناء بعض المواد بتوصل لـ mixing أفضل قبل ما توصل لـ acceptable variation وبسميه الـ SDrandom و بسميه estimated SD ↙ S_E

ليش استخدمت الـ SD عشان اقارن SD بـ SD كانه لتفس الـ scale

الـ mixing index فقيمته بين (0 - 1) كل ما كانت اقرب للـ 1 يعني قوت اوصل لقيمة الـ SD اللي بدي اياها



الـ X تعبر عن الـ time عشان الخلطة توصل لـ S_E هون

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.

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).

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

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

21

Mechanisms of mixing

Powders

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

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

22

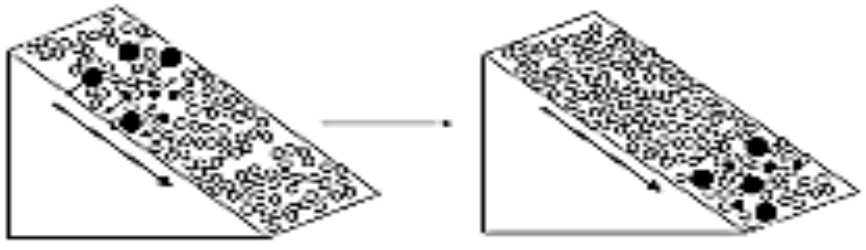
Mechanisms of mixing

Powders

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



23

Mechanisms of mixing

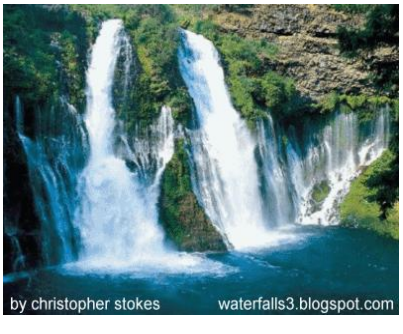
Liquids

a) Bulk transport

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

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.



24

Mechanisms of mixing

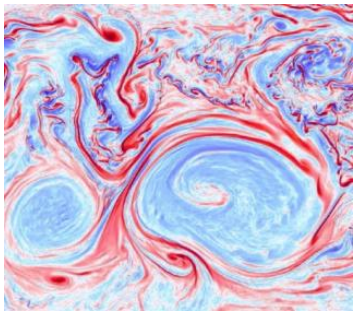
Liquids

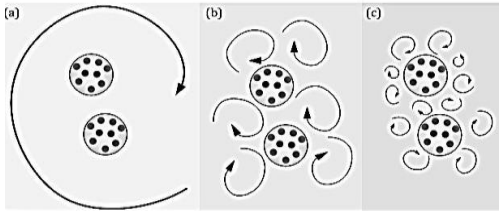
b) Turbulent mixing

- 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.

- Turbulence is a highly effective mechanism for mixing.





25

Mechanisms of mixing

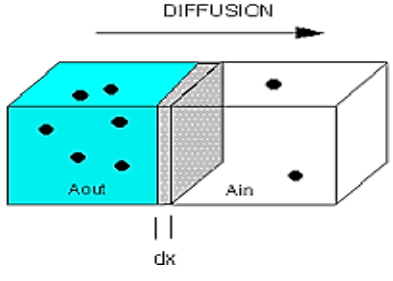
Liquids

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.

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



26

تبلش نحكي عن الـ Mechanism of mixing بس لازم نميز الـ Mechanism بين الـ Liquid و الـ Powder [خلونا نبلش بالـ Powder]

1- Convection

نقل كمية كبيرة من الـ Particel الثاني طيب شو الـ Powderbed هي Powder bed كميطانة اي رح اعطيها بالعالمية بس هون انا رح انقدم نقل وصار رح تعد الـ mixing و الـ convection رح يصيرلها الباكتيه يكون فيها Paddled blade الـ mixing سيء لدرجه انه بس اشوفهم بعرف انهم مادتس اعتبر انه حاطيت الحاوية بخلاط مين بالبايه بيكون اطوار تتحرك بس و مارح تنخلط مثلا دقيقه

Macroscopic Mixing

2- Shear

بتيجي غالباً بعد الـ Convention وبيكون الـ mixing احسن شوي بس مارح يوصلوني للـ Random mixing

3- Diffusion

هي الـ Particels هون بعضهم تحركوا

لما يتحركوا رح تشكل سطوح فوق فراغ عينات صارلك الطبقة اي فوق رح تنزل مطاطها Collapse وصيرلي عملية الـ mixing صارت على شكل تحرك الـ Layers

Mixing of individual Particel

كانت تحكي عن مستوى الـ Convection و الـ shear في الـ group من الـ Particel الوحدة الطريقة اي رح تحطي الـ Random mixture

الـ Particels صارلي بينها فراغات وهيك اي ادخل المواد اي بدي اعمل الها mixing صاي الـ Particels بيت هاي الفراغات

الـ Machen رح تقلب و الـ Particles رح تعد صلبة

طيب هسا دور الـ Liquid بدي اشوف شو الـ Mechanism of mixing الها!

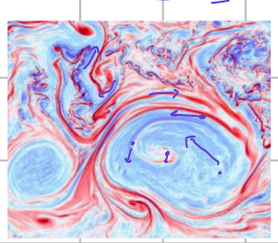
1- Bulk transport

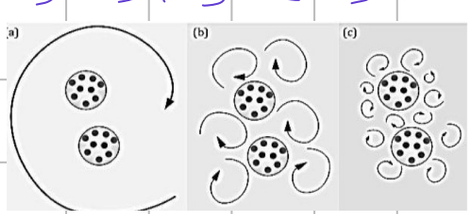
عملية نقل كمية كبيرة من مكان لمكان ثاني - تواجدي الـ Convection بالـ Powder - ومثال عليها امواج البحر حيث الموجه رح تنقل المواد الي بالبحر من البحر للشاطئ.

2- Turbulent of mixing

عملية نقل عشوائية حيث الـ molecule الها اتجاه و سرعه مختلفه عكس الـ molecules الثانيه. زي الشلال هيك رح يصير الـ mixing ورح تسمى الحركة الحشوائية هاي Haphazard movment

لما اشوف العلبه هاي رح الاحظ انها تشبه الدوامات [eddies] حيث الدوامات الكبار رح تنقسم لدوامات اصغر و الدومات الصغيرة اي رح تطلع برضه تعس الاشي الـ Particels فيها رح تتحرك بسرعات واتجاهات مختلفه





عملية الخلط كويسة effective

4- Molecular diffusion

انتقال الـ solute الي بالـ liquid من high conc لـ low conc ورح تحل الـ molecule الواحد و بس مشكلتها انها بطيئة، فممكن استخدم معها الـ bulk و الـ turbulent و اذا استنيت وقت طويل بدي استنى in sufficient time لـ well mixing بس بدي استنى وقت طويل

مع تمنو زميلنا ايهم الله يرحمه من دعائكم

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

27

Segregation can be due to difference in :

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

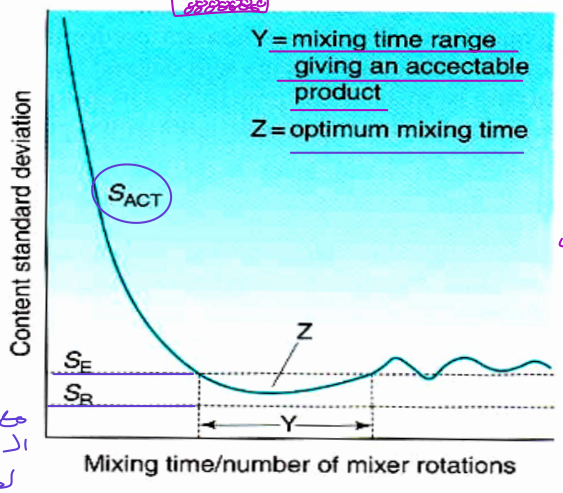


Fig. 12.5 Possible effect of extended mixing time on the content standard deviation of samples taken from a mix prone to segregation. S_{ACT} represents the content standard deviation of samples taken from the mix, S_E the estimated acceptable standard deviation and S_R the standard deviation expected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

28

14

Powder segregation (demixing)

Factors affecting segregation:

1. Particle size

Percolation segregation

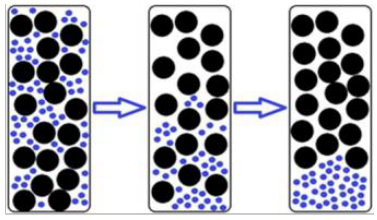
(small particles tend to fall through voids between large particles)

Trajectory segregation

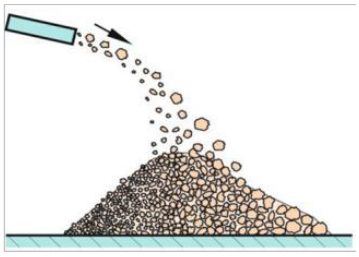
(large particles tend to have greater kinetic energy)

Elutriation segregation (dusting out)

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

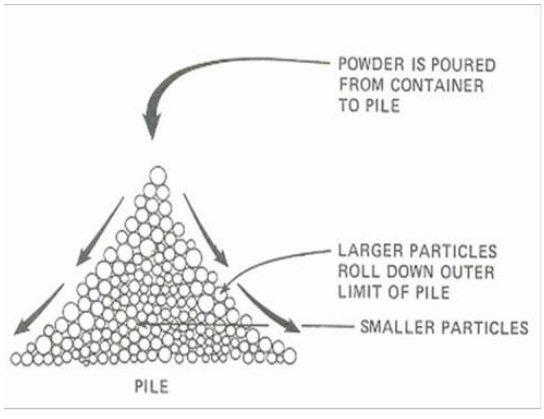


Percolation segregation:

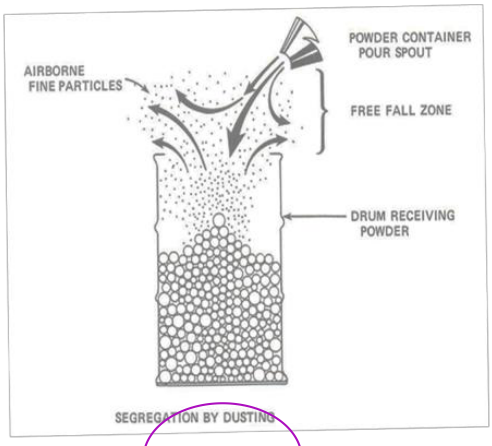


Trajectory segregation

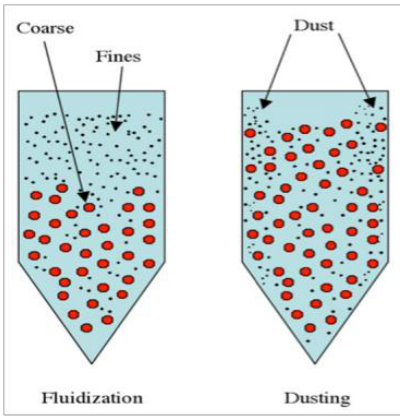
29



Trajectory segregation



(Elutriation)



30

Powder segregation (demixing)

Factors affecting segregation:

2. Particle density

حكينا عنها

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 particel ال شكلهم كروي(spherical) سهل يصير الهم mixing لانه الهم flowability عالية ولنفس السبب رح يصير ال segregation لانه الflowability عالية فسهل ترجع

ال particels الي شكلهم غير منتظم او needle صح صعب يصير الهم mixing بس اذا shape انخلطو صعب جدا يصير الهم segregation

تفصل 31

Approaches to solve the problem of segregation

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

   اخلي الrang لل particel ولل api و exceipient متقارب

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

   اذا مافي excipient حجمها يقارب حجم الapi بعمل milling لل particel الاكبر

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

   بتحكم بشكل ال particel عن طريق اني اتحكم بعملية crystalization ال

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

   بختار excipient الها density قريبه للapi مش العكس

32

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.
- 7. Using equipments where several processes can be carried out without transferring the mix.
- 8. Production of an ordered mix.

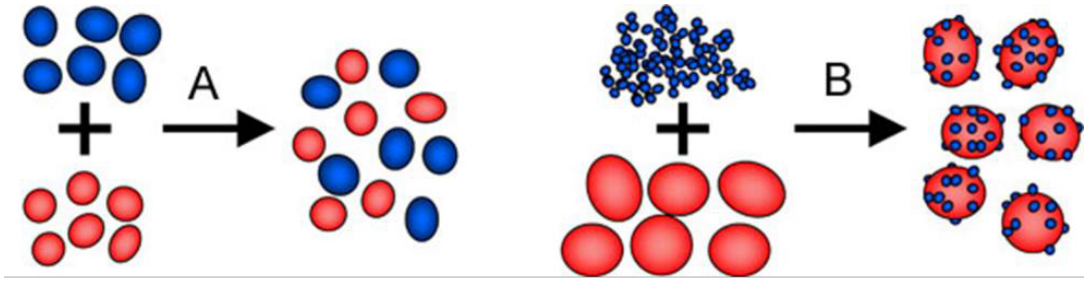
33

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.

34

الفرق بين حجم الـ excipient والـ api مشاكيير عشان هيك رح اختار الـ random mixture



Random mixture

Interactive mixture

الفرق بالـ interactive mixture كبير قوة الجاذبية رح تكون اعلى من الـ adsorption force ورح يصير segregation عشان هيك ما رح الجأ إليها

35

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

ال dry antibiotic حجمهم كتيير صغير (api)

2- بحتاج api تكون صغيرة عشان تدخل الـalveoli بس بنفس الوقت بدي حجم كبير عشان اقدر استنشقها وتدخل للرئتين عشان هيك رح اخلي الـexcipiant كبيرة واخلي الـapi صغيرة واعمل الهم adsorption

3- ال direct compression formulation عملية لكبس الـtablet ورح احتاج legging عشان يمسك ال particels اثناء الـtableting

4- بال potant drugs بتكون الـapi كميتها قليلة عشان هيك بدي اياها تتنوزع بشكل مثالي بالـformula فبستخدم هالطريقة

36

Segregation in ordered mixes

ال segregation ممكن يصير بهاي الطريقة بسبب اختلاف الsize للcarrier يعني وحدة كبيرة ووحدة صغير فالمشكلة انه الparticels الاصغر رح يصير عليها adsorption اكثر لانه عندهم Surface area اعلى عشان هيك رح يصير variation بالdose بس هون اسوء لانه ما رح اقدر اشوف انه varation بالsizeحيث بالطرق الي قبل الparticels الكبار والصغار بكونوا مفصولين بشكل واضح

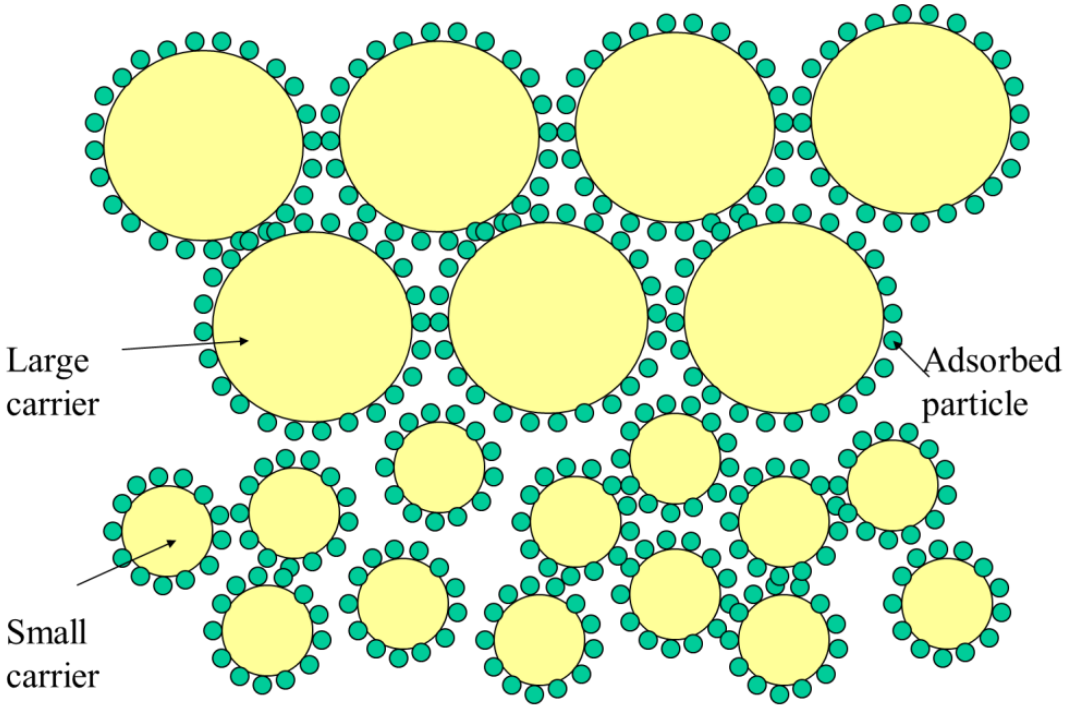
Ordered unit segregation

- The carrier particles vary in size.

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

لانه نستخدم هاي الطريقة للpotant drugs اختلاف الsize for carrier بكون في toxicity عالية

37



Ordered-unit segregation

38

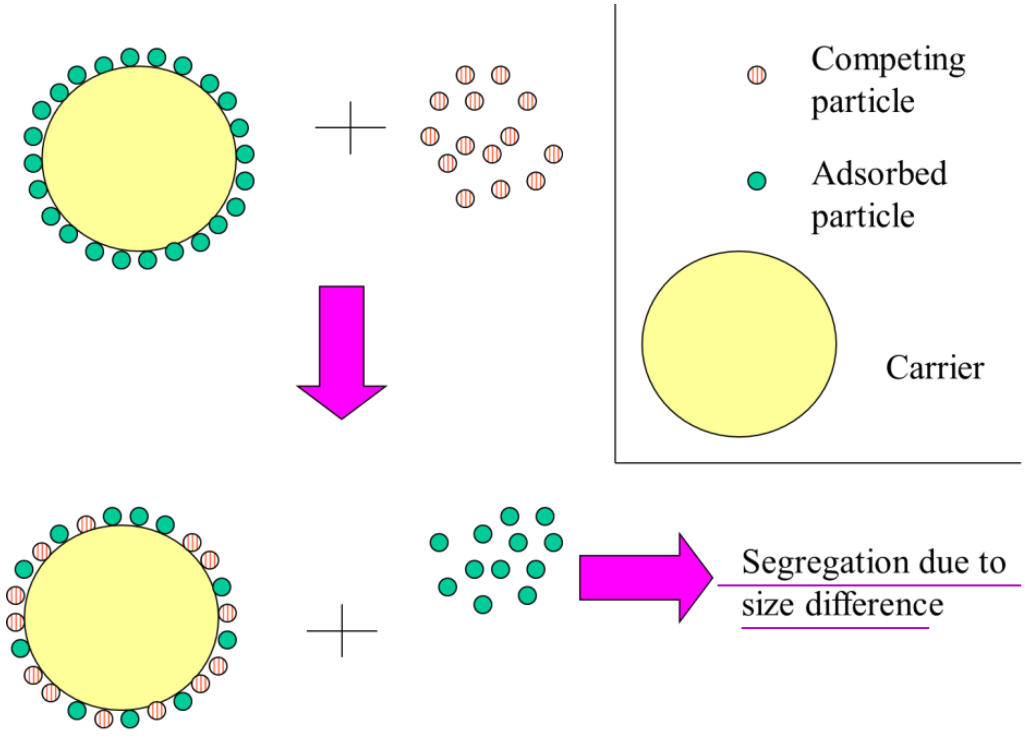
Segregation in ordered mixes

Displacement segregation

بكون في اكثر من نوع من الexcipient واحجامهم مختلفين رح الاحظ انه الexcipient الاصغر رح تنافس الapi
بadsorption على الexceipent الي حجمهم اكبر وهيك رح يصير في api مش لاقيه مكان تعمل adsorption ورح
تصير لحالها وبصير اختلاف بين حجمها وبين حجم ال exiepient الكبار وهيك صار 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

39



Displacement segregation

40

Segregation in ordered mixes

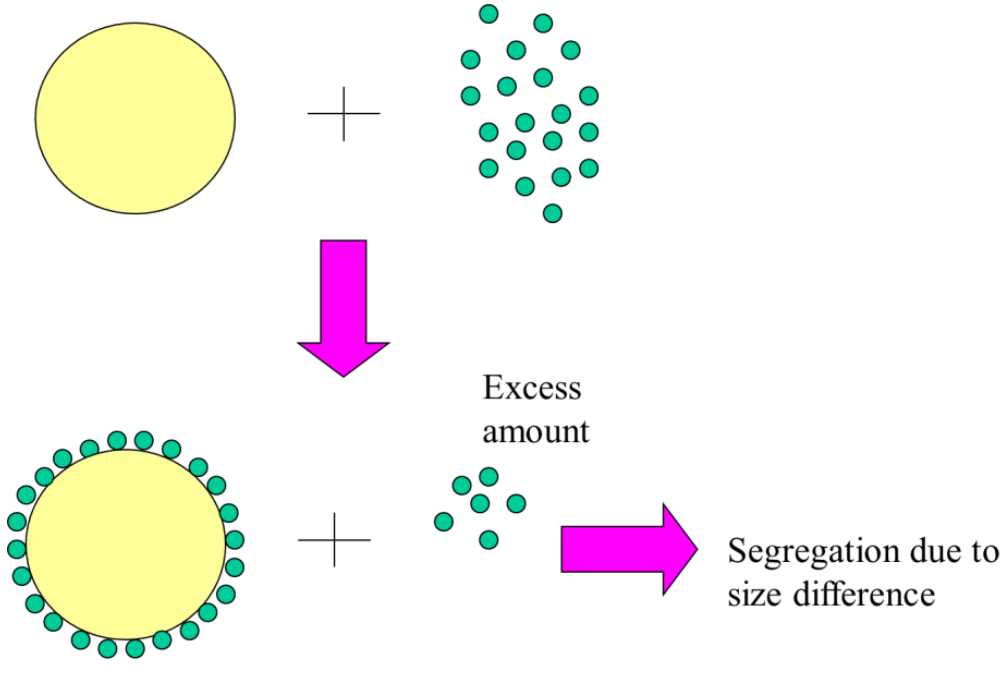
Saturation segregation

- 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.

بتصير لما يكون في خطأ في الحسابات فمثلا بشوف ال excipient كم الsurface area الها وكم تتحمل api ؟
فاذا حسبت انها مثلا ال10kg من الexcipientبدهم 15kg من ال apiبس بالحقيقة بدي 12kg
بس لانه خربطت بالحسابات حطيت زيادة apiعشان هيك ال 3kg مارح يلاقو مكان يعملو عليه adsorption ورح يضلو بالشكل free الصغير وهيك رح يصير segregation

41



Saturation segregation

42

42

اذا كان ال potant drug (small amount of api) بدي اخلطهم مع ال excipient اكبر. اذا خلطتهم خلط عادي هي رح يصير عشان هيك بجيب ال api وال exipient اللي الهم نفس ال size وبخلطهم سوا وبعدين بحط ال excipient اللي ضلت بالاله وبحط عليهم خلطة ال (excipient+api) زي كاني عملت dilution وهيك صار ال distribution احسن وهاي الطريقة اسمها Geometrice.

Practical considerations in Powder mixing

- When mixing formulations where the proportion of active drug is low, a more even distribution may be obtained by building up the amount of material in the mixture sequentially (geometric dilution).

- The volume of powder mixture in the mixer should be appropriate. Both overfilling and underfilling may reduce mixing efficiency.

مش لازم اعبي ال mixture اكثر من اللازم (overfilling) لانه ال particels ما رح تلاقي مكان كافي عشان يصير الها mixing وما بصير
اعبيه باقل من اللازم (underfilling) رح يبطل mixing رح يصير convection (تحريك بس)

- The mixer should produce the mixing mechanism appropriate for the formulation:
  - Potent drugs: diffusion is necessary
  - Cohesive material: shear mixing

43

Practical considerations in Powder mixing

1. In order to determine suitable mixing time, the mixing process should be checked by removing and analyzing representative samples after different mixing intervals.

خلال ال mixing لازم اضل اسحب عينات بعد فترة محددة من الوقت عشان اشيك على mixing وواتاكد انه ماصار segregation اذا زدت الوقت زيادة عن اللازم

2. Static charges may be generated during mixing that result in reduction in diffusive mixing.

ممكن تتكون ال static charge بسبب ال mixing وحكيت عنها فوق
كيف بتتكون

3. This is enhanced by low humidity in atmosphere. The mixer should be suitably earthed to dissipate the static charge.

4. Vibrations may cause segregation in normal mixes and dislodging of adsorbed particles in ordered mixes.

هاي حكيناها حيث انه vibration رح يخلي ال particels بال normal mix(random mix) يصير الها sgregation وبال order mix ال adsorbed يفصل عن ال carriar

كيف احل مشكله ال charge؟
بزيد الرطوبة حيث ال particels لما تكون ناشفة سهل يصير عليها charg
بس مرات ال mixer نفسه هو الي يعطي الشحنه بسبب حركة ال particel جوا فكيف اتخلص منها ؟بعتبره زي الغسالة او الثلاجة
مش فيهم بشبكهم بخط ارضي عشان ما يكهربو نفس الاشي mixer بشبكله خط ارضي (بعمل earthed)

44

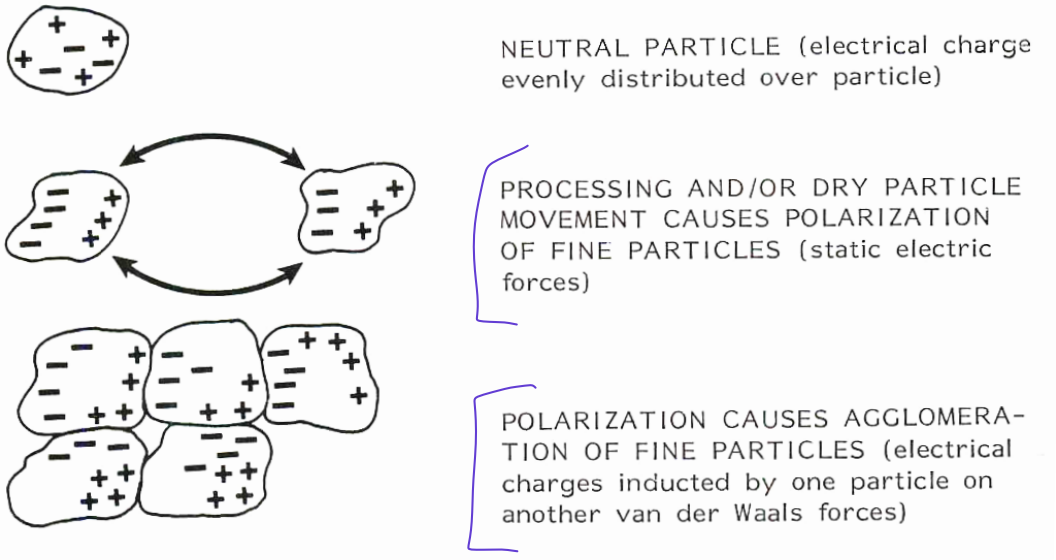


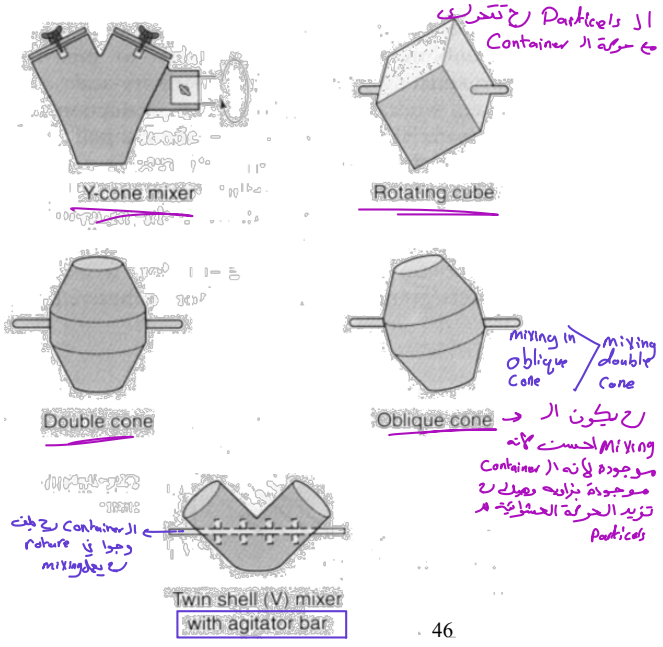
Figure 22 Effect of electrical forces on fine particles.

45

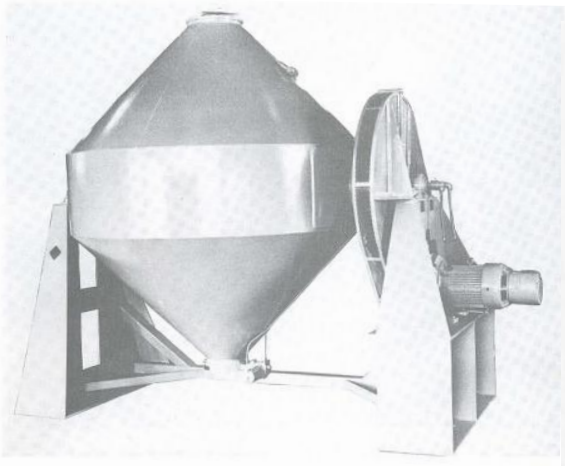
Powder mixing equipment

Tumbling mixers

- Mixing containers are mounted so that they can rotate about an axis.
- Commonly used for mixing of free flowing powders and are not suitable for cohesive powders.
- Commonly used for mixing granules with lubricant, glidant and external disintegrant.



46



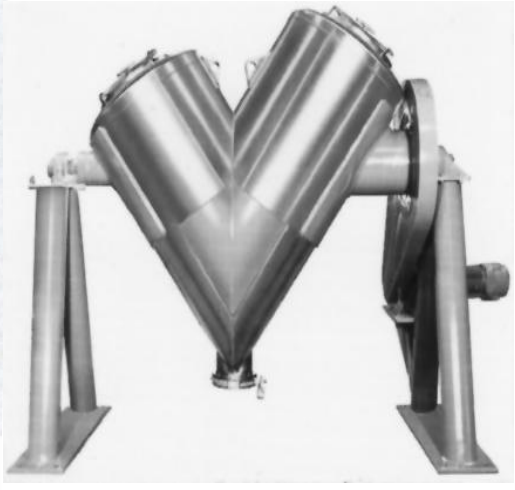
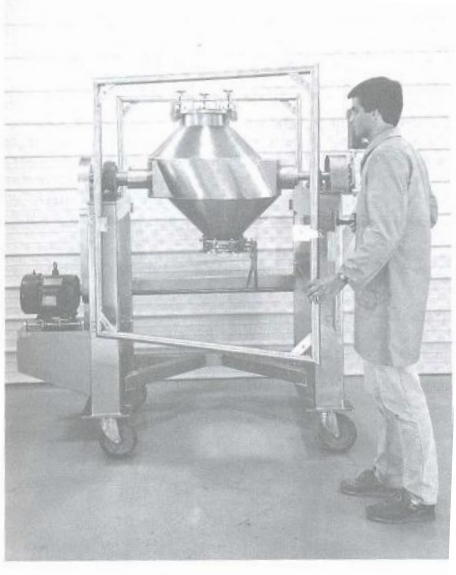


Figure 28 Double-cone blender. (Courtesy of Patterson-Kelley Company, Division of HARSCO Corporation, East Stroudsburg, Pennsylvania.)

47



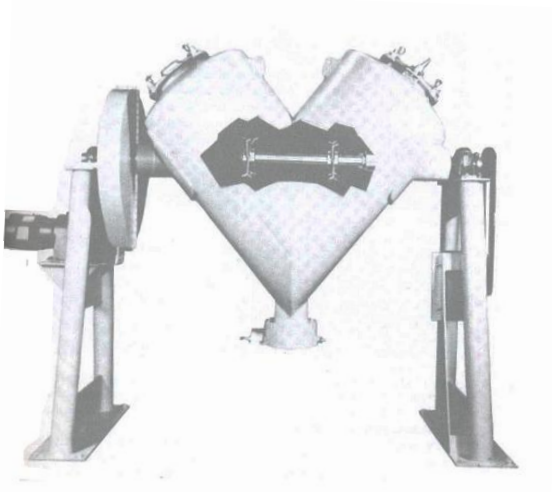


Figure 29 Slant double-cone mixer. (Courtesy Gemc Jersey.)

oblique نفس ال

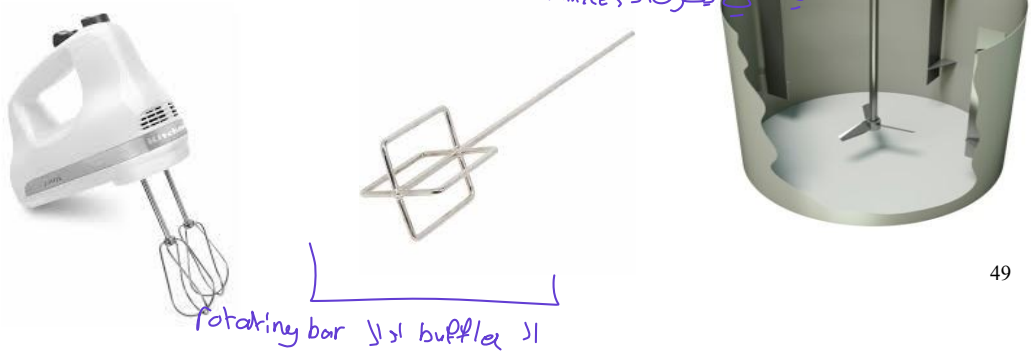
Figure 31 V-shaped blender with agitator mixing assembly. (Courtesy of Gemco, Middlesex, New Jersey.)

48

Powder mixing equipment

Tumbling mixers

- The shear mechanism occurs because of velocity gradient produced while diffusion occur through voids produced during powder flow.
- The addition of prongs, baffles or rotating bars helps convective mixing.
- Care about segregation is necessary.



49

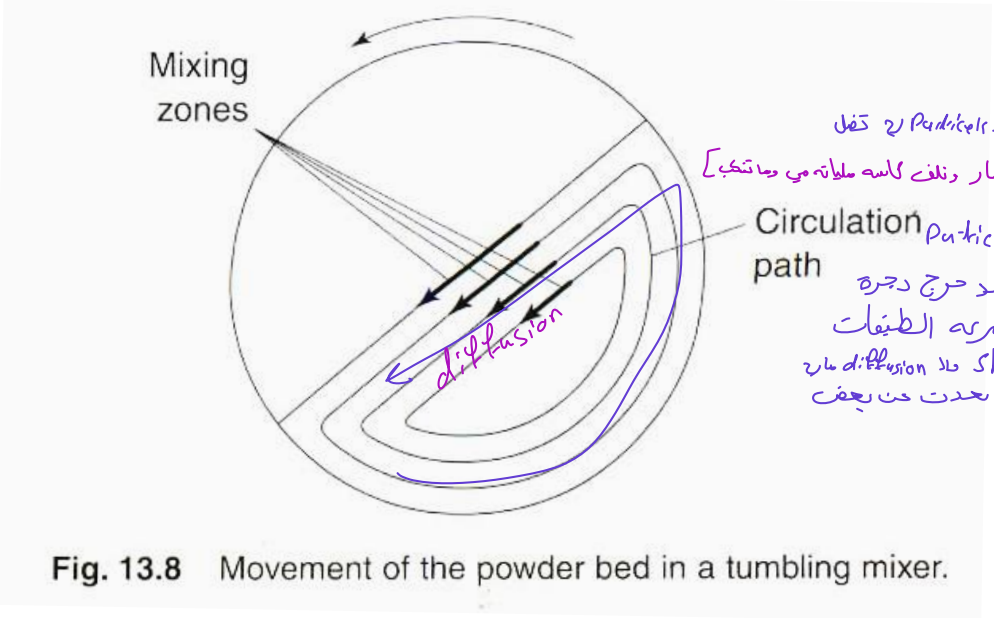


Fig. 13.8 Movement of the powder bed in a tumbling mixer.

50

Powder mixing equipment

Tumbling mixers

- Capacity ranges from 50 g to 100 kg.
- The material typically occupies 1/2 to 2/3 of the mixer volume.
- The mixing efficiency depends on speed of rotation. Speed of rotation should be suitable:
  - Very high speed will cause the powder to be held on the mixer walls by centrifugal force.
  - Very low speed will generate insufficient bed expansion and little shear mixing.

51

Table 9 Effect of Powder Fill on Blending Time of Double-Cone Blenders[a]

Volume percent of blender filled with powder charge	Approximate blend time (minutes) in production-size blenders
50 %	10
65 %	14
70 %	18
75 %	24
80[b] %	40[b]

[a] Blending done in double-cone blenders and times measured to obtain comparable blends.

[b] Uniform blend not attainable with this fill level.

Source: Sweitzer, G. R., Blending and Drying Efficiency Double Cone vs. V-Shape, GEMCO, Newark, New Jersey.

52

Powder mixing equipment

Tumbling mixers

Intermediate bulk containers (IBCs) are containers used both as mixing bowl and to either feed the hopper of a tablet or capsule machine or as the hopper itself.

- ***The Turbula shaker mixer (WAB, Switzerland)*** is a more sophisticated form of tumbling mixer that uses inversional motion in addition to the rotational motion leading to more efficient mixing.

53

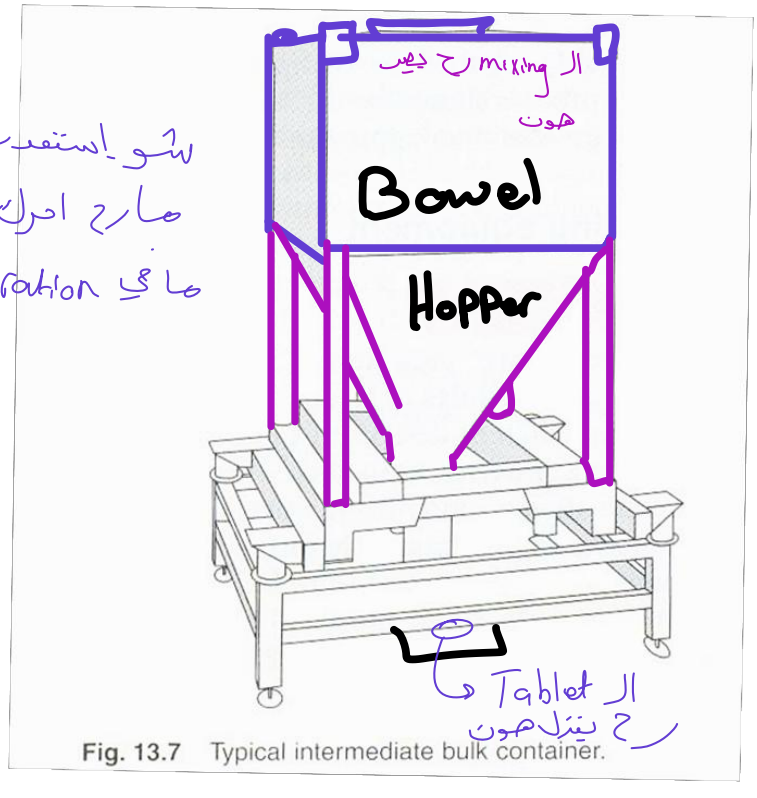


Fig. 13.7 Typical intermediate bulk container.

54

Powder mixing equipment

2- High speed mixer granulators

- They are used both for mixing and granulation.
- It contains centrally mounted impeller blade that rotate at high speed throwing the material towards the mixing bowl.
- The side-mounted chopper blade helps in granulation.
- Care if material fractures easily.
- Not normally used for blending lubricants.

55

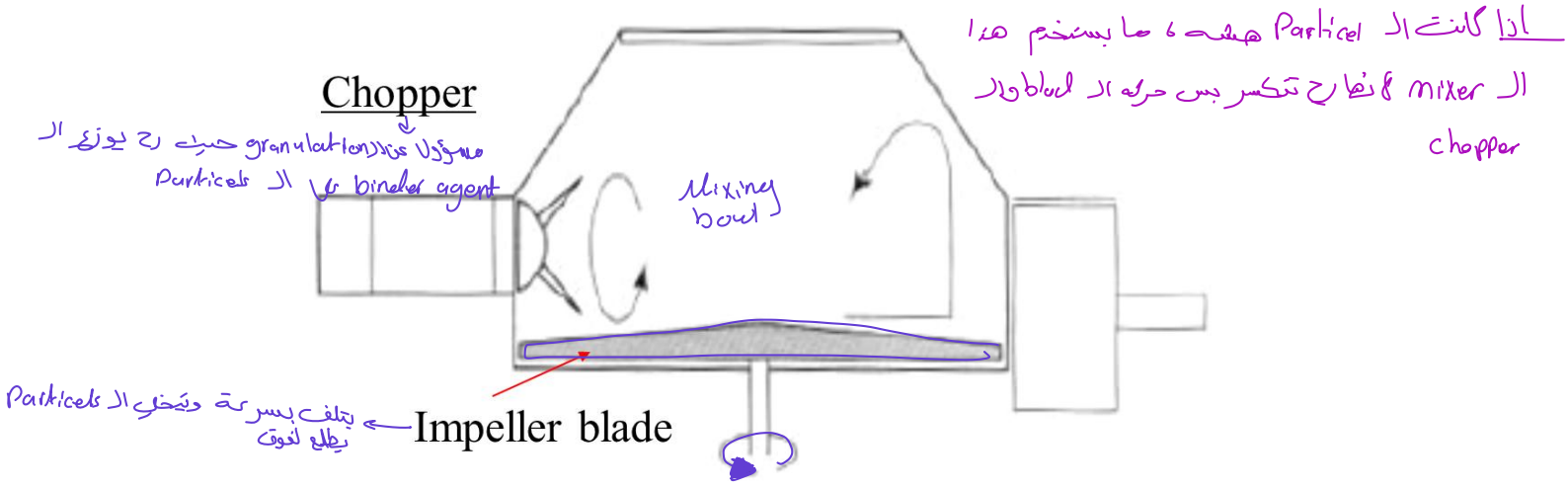


Fig. 13.9 Diagrammatic representation of a high-speed mixer–granulator.

56

Powder mixing equipment

3- Agitator mixers

- These types of mixers depend on the motion of a blade or paddle though the product, and hence the main mixing mechanism is convection.

- There are three main designs of agitator mixers:
  - Ribbon mixer
  - Planetary (Orbital) mixer
  - Nautamixer

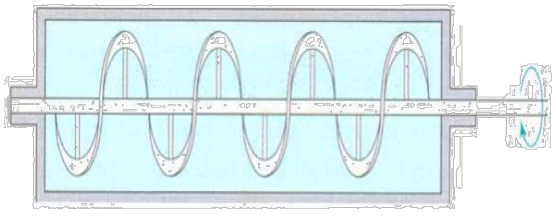


Fig. 12.10 Ribbon agitator powder mixer.

Powder mixing equipment

Ribbon mixers

- Mixing is achieved by the rotation of helical blades in a cylindrical tank.

Advantages

- Suitable for mixing of poorly flowing materials.
- Segregation is less likely to occur than in tumbling mixer

Disadvantages

- Dead spots are difficult to eliminate.
- The shearing action caused by movement of the blades may be insufficient to break up drug aggregates.

Powder mixing equipment

تشبه الحجانه

planetary mixers حركتهم تشبه حركة الكوكب Planet

- The rotational path of paddle is similar to that of a planet.
- It is used:
  - for mixing powders and semisolids
  - Wet massing (granulation)

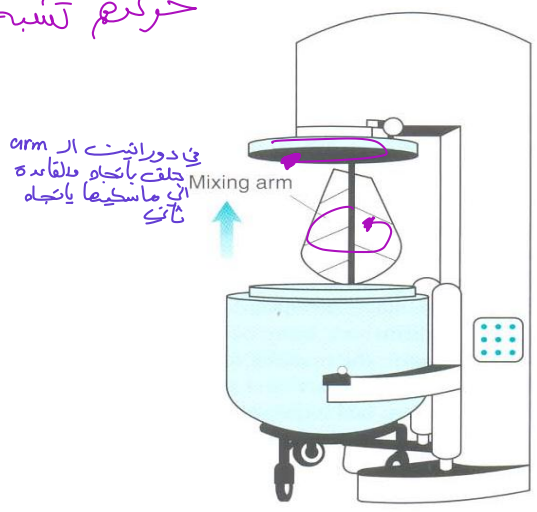


Fig. 12.11 Planetary mixer for powders and semi-solids.

59

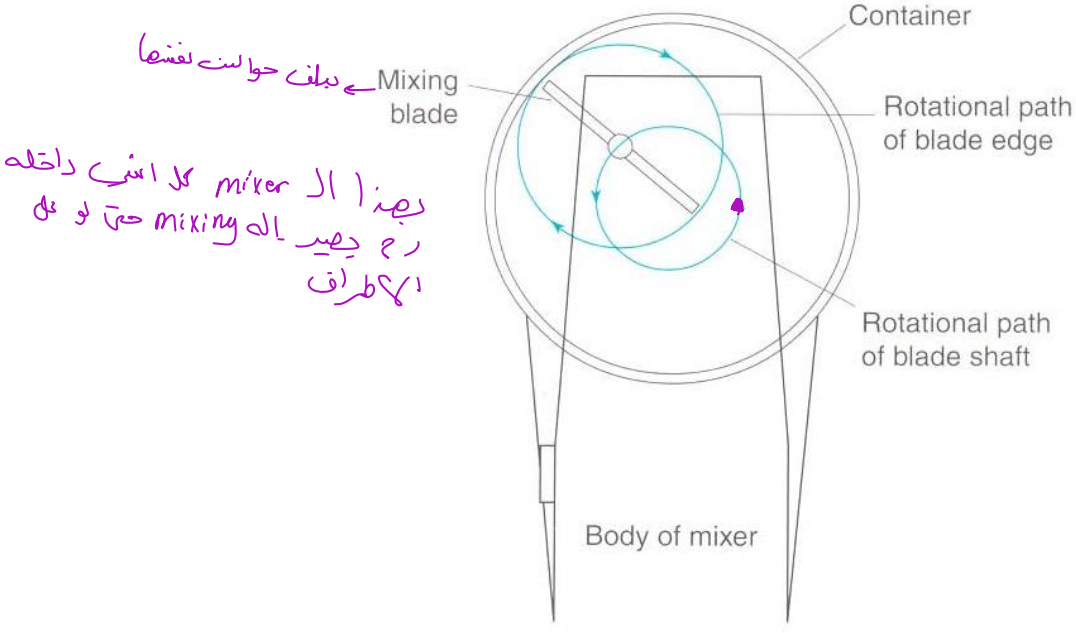


Fig. 12.12 Planetary mixer – top view, showing path of paddle.

60

Powder mixing equipment

Nautamixer

- It consists of a conical vessel that contains inside a helical conveyor that conveys the material up to near the top where it cascades back into the mass.
- This mixer combines convective, shear and diffusion mixing

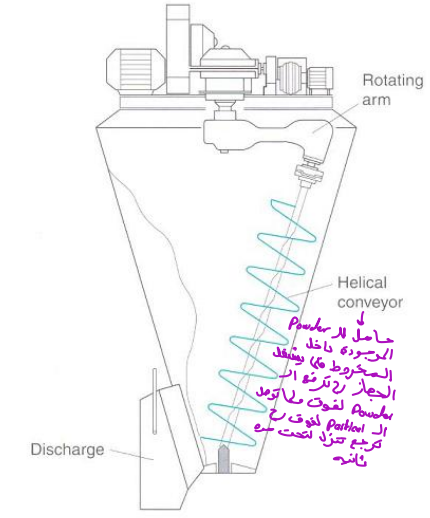
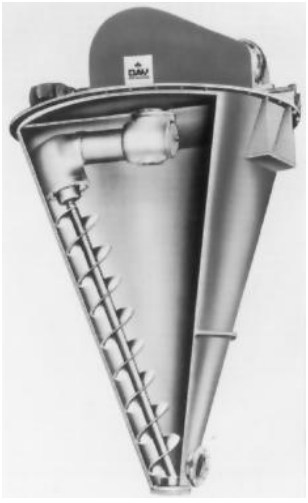
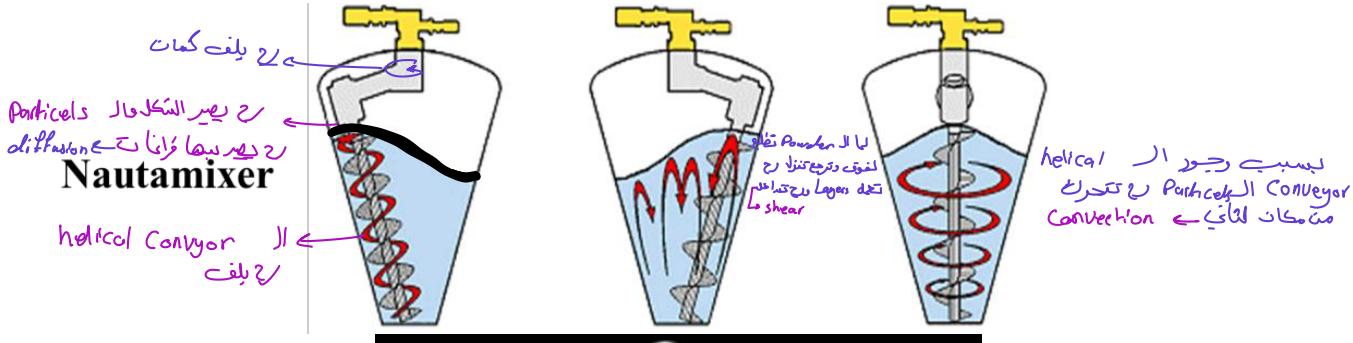
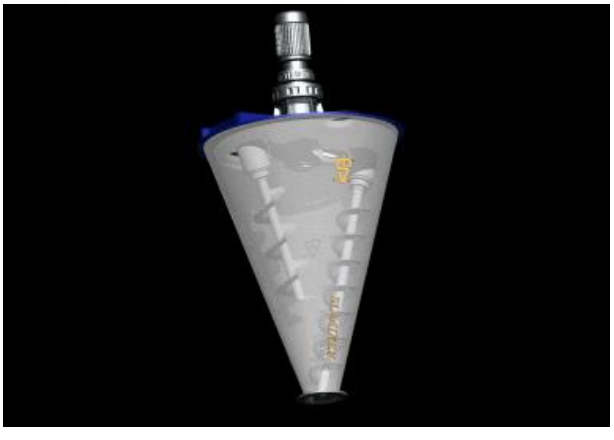


Fig. 12.13 Nautamixer (courtesy of Nautamixer Ltd).



61





62

Powder mixing equipment

4- Fluidized bed mixers → all in 1

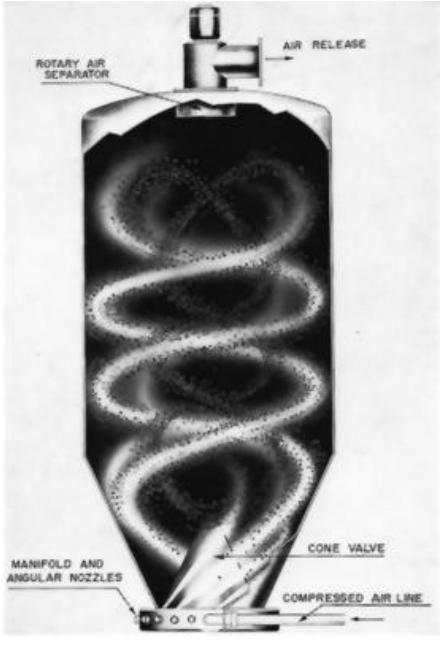
- The fluidized bed equipment is used mainly in:
  - Drying
  - Granulation
  - Coating
  - Mixing
- However it can be used for mixing of powders before granulation.
- Blown air fluidized and mixes the powder.
- Fluidization is very efficient mixing process.
- Diffusion of particles occur.

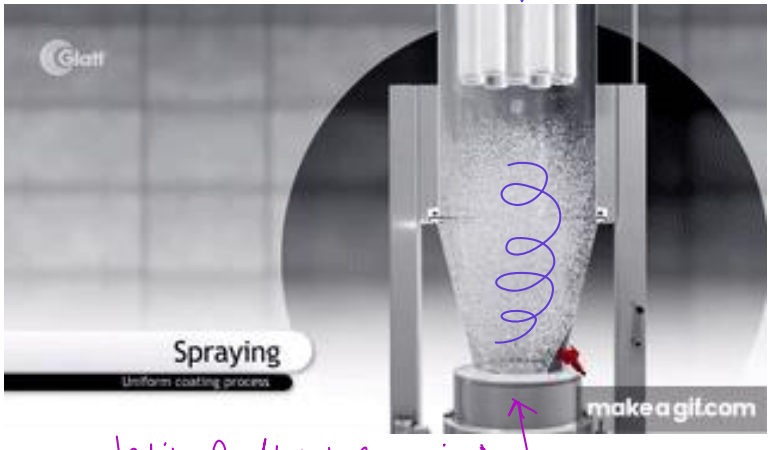
Mixing → granulation → drying → Coating

diffusion عن طريق الـ لانه رح يصير في تراكمات

هاي الفتحات بقدر ادخل فيها اي بدي اياه مثلا
1- Binder agent → granulation
2- Coating agent → Coating
3- hot air → drying

Fluidized bed mixers





بفتح هوا كمان وبخليها Particles تتحرك

Powder mixing equipment

5- Continuous mixers

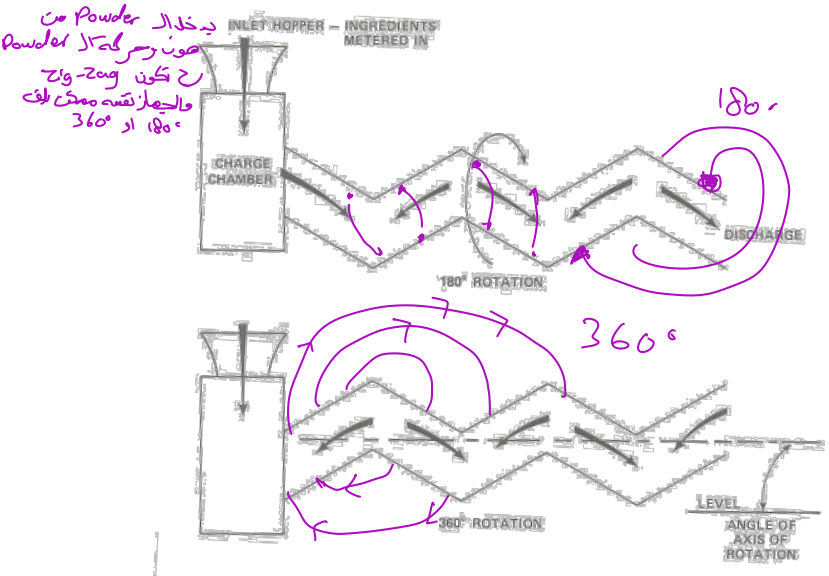


Figure 41 Schematic of "Zig Zag" continuous blender. (Courtesy of Patterson-Kelley Company, Division of HARSCO Corporation, East Stroudsburg, Pennsylvania.)

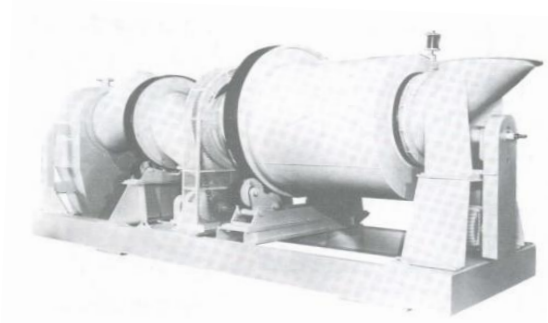


Figure 42 The "Zig Zag" continuous blender. (Courtesy of Patterson-Kelley Company, Division of HARSCO Corporation, East Stroudsburg, Pennsylvania.)

65

Scale-up of powder mixing

- The extent of mixing achieved at a small laboratory scale during development work may not necessarily be mirrored when the same formulation is mixed at a full production scale, even if the same mixer design is used for both.
- Often, mixing efficiency and the extent of mixing is improved on scale-up owing to increased shear forces.
- This is likely to be beneficial in most cases, although when blending lubricants care is needed to avoid overlubrication.

66

تعمل الvalidation (التقييم)على الproduction scale(larg scal)حيث اضمن انه صارmixing منيح وما صار segregation او over lubrcation او damage to componaent particels

Scale-up of powder mixing

- The optimum mixing time and conditions should therefore be established and validated at a production scale, so that the appropriate degree of mixing is obtained without segregation, overlubrication or damage to component particles.
- Minimum and maximum mixing times that give a satisfactory product should be determined if appropriate, so that the 'robustness' of the mixing process is established.

اشي اساسي لانه رح يوضح للتصنيع اي ممكن يمشي وما
عليها المصنع، فحتى لو تغيروا الماشين الاليه رح تضل نفسها

Types of mixers used for liquids and suspensions → اي قبل كانوا لل solid

Propeller (Impeller) mixers → نفس مبدأ ضرب السكافيه

- Three basic types of flow may be produced: radial, axial and tangential.

ممكن يكون type واحد او
اكثر من type مع بعض

- Angled blades cause fluid to circulate in both an axial and a radial direction.

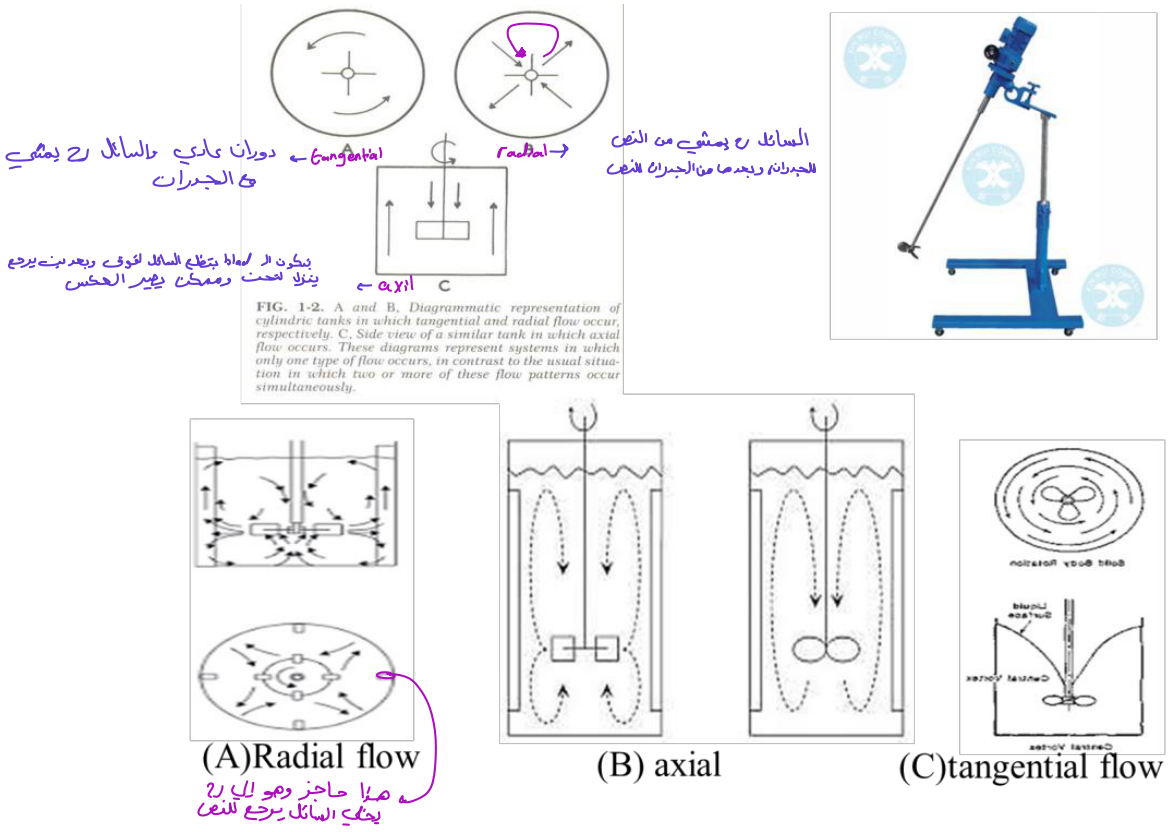
عشان احصل على ال type الدورات بال axial حلال لازم blade ال radial
يكون مائلة [بزاوية]

- The ratio of the diameter of propeller to that of the vessel is 1:10 - 1:20 and it typically rotates at speeds of 1 - 20 rps.

ال shaft تلفت من (٤٥٠-١٩٠) دورة بكل ثانيه حسب السرعة

ال diameter للimpeller ال بدي احطها بالcontainer الي رح يصير في الmixing،لازم
يكون 1:10او 1:20 من الdiameter للcontainer (vessel)
مثلا ال dimeter للcontainer متر ال diameter impeller يكون 10cm

الimpeller بستخدمها بتكونلل low viscosity لانه لو طيت عسل الي اله الviscosity عالية مارح يصير
mixing غير للمنطقة القريبة للblad اما الي عند الجدران ما رح بصير الهم mixing



69

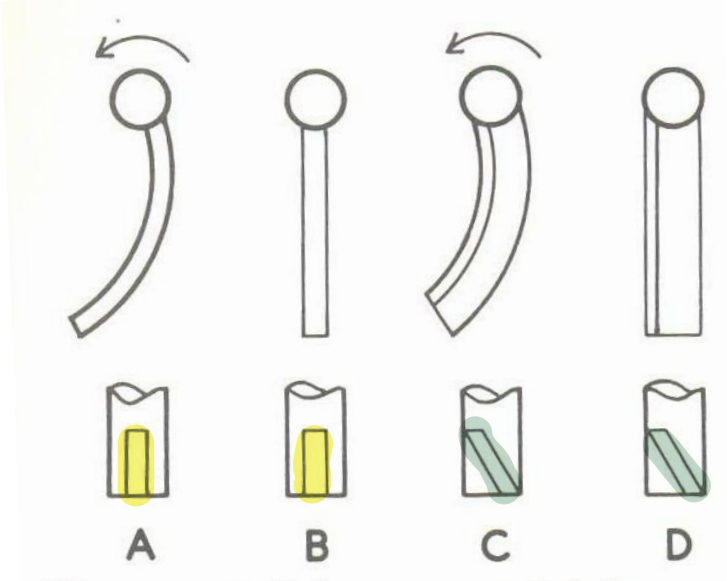


FIG. 1-3. *Impeller blade types (only one blade shown), top and side views. A and B, Radial flow design: C and D, mixed radial-axial flow design. For axial pumping, the blade must be set at an incline to the axis of the shaft.*

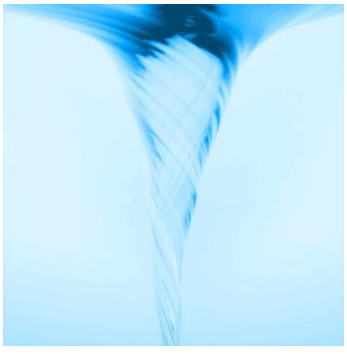
70

لما السائل يلف رح يروح للاطراف والنص
بكون في هوا زي كاني بتفرج على دوامة
vortex
هاي الvortex تعمل رغوة وممكن تخرب
الدوا عشان هيك ما بفضل انها تصير
طيب شو الحل؟
ما بخلي الblad موجودة بالنص وبشكل
عامودي
يا بخليها مائلة بزاوية او بخليها تلف من
الجنب بشكل افقي او بخليها قريبة من
الاطرف وهاي الطريقة اسمها off-center

Types of mixers used for liquids and suspensions

Propeller (Impeller) mixers

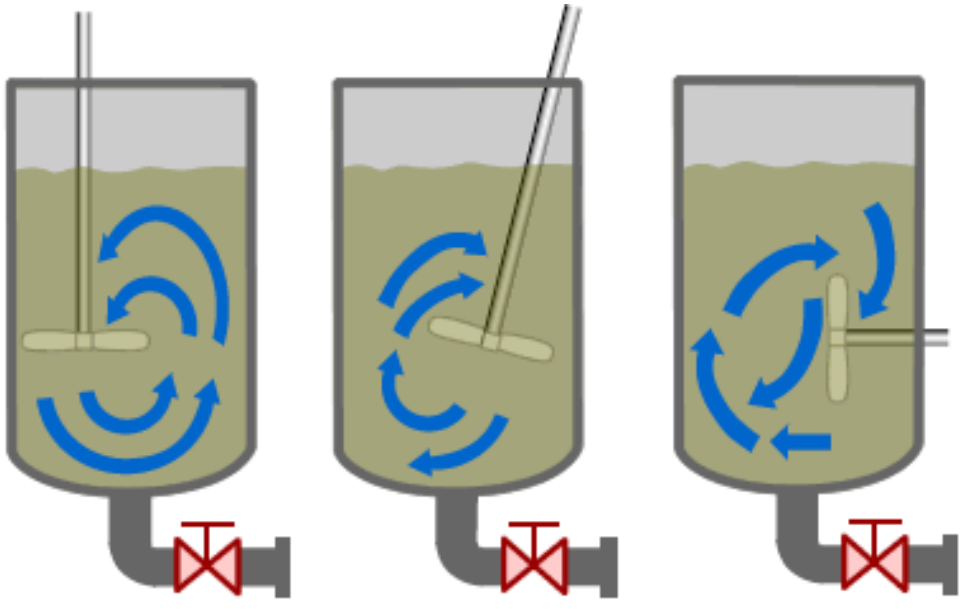
- A vortex forms when the centrifugal force imparted to the liquid by the propeller blades causes it to back up around the sides of vessel and create a depression at the shaft.



- An off-center mounting of propeller and vertical baffles discourage the formation of vortex.

- Propellers are more efficient when they run at high speed in liquids with low viscosity.

71



72

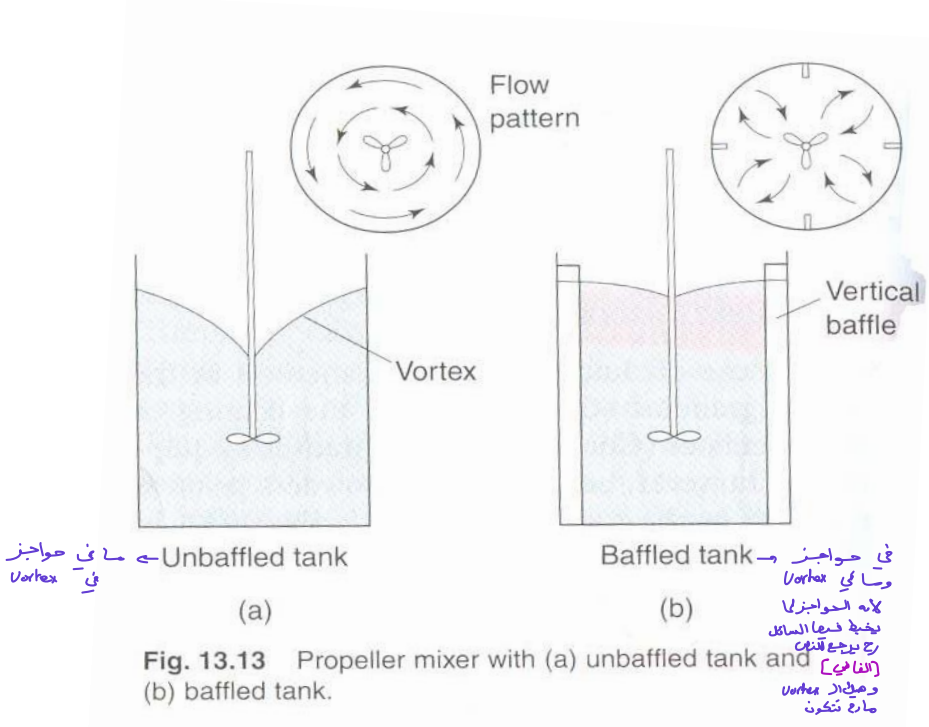


Fig. 13.13 Propeller mixer with (a) unbaffled tank and (b) baffled tank.

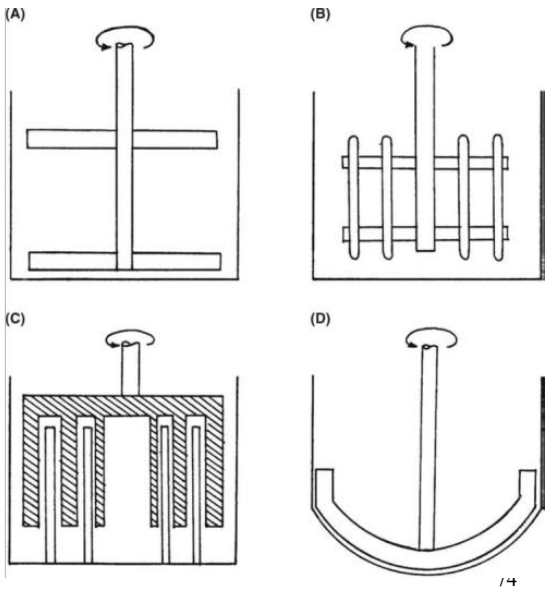
73

Types of mixers used for liquids and suspensions

Paddle mixers

- The mixing element is large in relation to the vessel and rotates at low speeds (10–100 rpm).

Paddle mixers



74

Types of mixers used for liquids and suspensions

Turbine mixers

للسوائل اللي إلها viscosity عالية

- Turbine mixers may be used for more viscous liquids than those mixed by propeller.

- The impeller has four flat blades surrounded by perforated inner and outer diffuser ring.

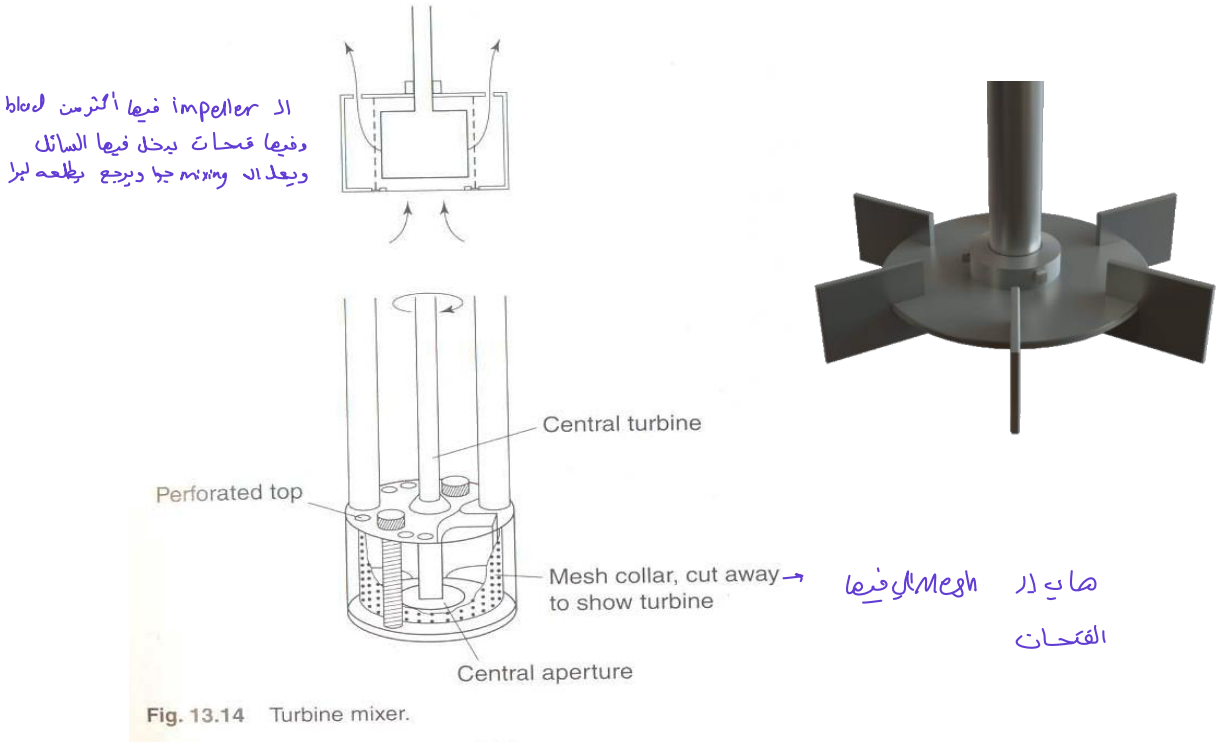
- The rotating impeller draws the liquid into the mixer head and forces the liquids through the perforations

الـ impeller هو الفتحات اللي فيه

- They can produce stable emulsions.

لما الـ droplet بتدخل بالفتحات بيصير لها mixing حيوا وبعدين ترجع تتفتح / لما

75



الـ impeller فيها أكثر من blade وفيها فتحات بيدخل فيها السائل وبعدين الـ mixing حيوا وبيرجع بيطلعه لبرا

هاي الـ Mesh اللي فيها هاي الـ الفتحات

Fig. 13.14 Turbine mixer.

76

Types of mixers used for liquids and suspensions

Air jet mixers → low viscosity للسائل اللي ليه

- These mixers utilize jets of air or some other gases. الخضايك اللي لازم تكون موجودة بالسائل عشان اقدر استخدم هاي الطريقة
- The liquid must be of low viscosity, non-foaming, unreactive with the gas employed and reasonably nonvolatile.

لازم الـ Viscosity تكون عالية عشان الهوا ما يقدر يحرك السائل ويخلق Foam ويعد Formula لـ تخرب

لـ ممكن اقل بنسبه بسيطه من الـ Volatile

هاي الباسورة بـ تدخل هوا بضغط عالي وبـ تخلي السائل كيتحرك بشكل حلقات وهيك بـ يصير الـ mixing

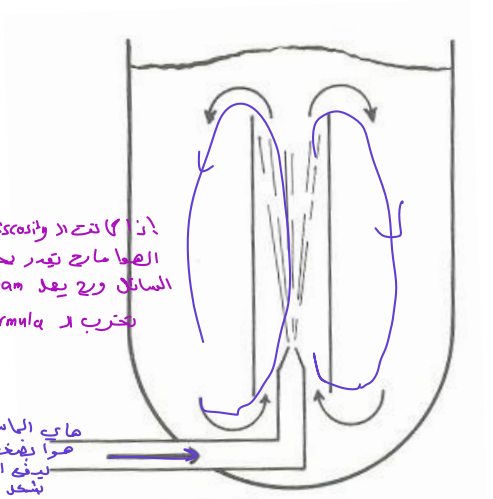


FIG. 1-4. *Vertical tank with centrally located air jet and draft tube. Bubbles confined within the draft tube rise, inducing an upward fluid flow in the tube. This flow tends to circulate fluid in the tank, bringing it into the turbulent region in the vicinity of the jet.*

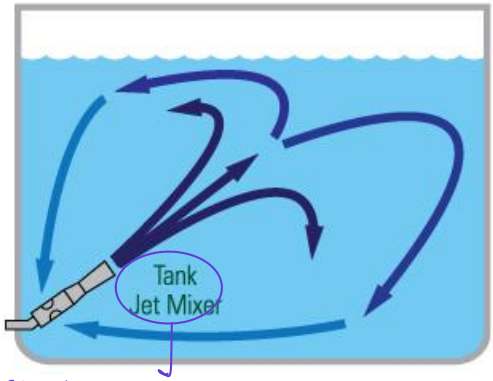
77

Types of mixers used for liquids and suspensions

بستخدم فيها الـ Fluid اللي ما بنقدر بالـ mixing

Fluid jet mixers → ما في جهاز يعمل mixing بس بدخل السائل بضغط عالي وبـ يصير فيه دوامات وتعمل mixing

- When liquids are to be pumped into a tank for mixing, the power required for pumping is often used to accomplish the mixing.
- The fluids are pumped through a nozzle arranged to permit good circulation of the material through the tank.
- It is also possible to pump the liquid from the tank through the jet into the tank.



بسحب من السائل وبرجع بضخه مرة تانية بضغط عالي

78

Types of mixers used for liquids and suspensions

Inline mixers (Continuous mixing)

- In this case, mobile, miscible components are fed through an inline mixer designed to create turbulence in a flowing fluid stream.
- It can be accomplished essentially in two ways: in a tube (pipe) through which the fluids flow,or in a chamber in which a considerable amount of hold up and recirculation occur.
- Controlling the feeding rate of raw materials is necessary to ensure uniform mixtures.

79

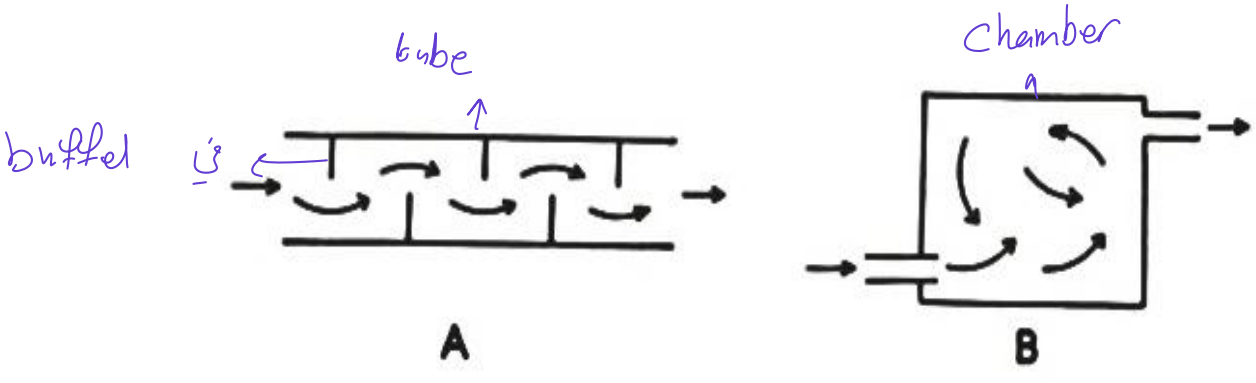


FIG. 1-5. *Continuous fluids mixing devices. A, Baffled pipe mixer; B, mixing chamber with flow induced recirculation.*

80

Types of mixers used for liquids and suspensions

•On an industrial scale, solutions are prepared in large mixing vessels with ports for mechanical stirrers.

•When heat is desired, thermostatically controlled mixing tanks may be used.

FIGURE 13.1 Large-scale pharmaceutical mixing vessels. (Courtesy of Schering Laboratories.)

81

بالتأكيد، توضح هذه النقاط المقتطفة كيفية تحضير المحاليل **على نطاق صناعي**:

- يتم تحضير المحاليل في **أوعية خلط كبيرة** تحتوي على فتحات (منافذ) لتركيب **مقلبات ميكانيكية** لضمان الخلط الفعال.
- عند الحاجة إلى **تسخين** المحلول أثناء التحضير، يتم استخدام **خزانات خلط مضبوطة حرارياً (ثرموستاتياً)** للتحكم الدقيق في درجة الحرارة.

كل ما زادت الحرارة زادت الـ Solubility و
والـ Mixing رح يصير احسن

Mixing of semisolids

- Semisolids, unlike liquids and powders, do not flow easily.

- The suitable mixers must have rotating elements with narrow clearances between them selves and the mixing vessel to avoid dead spots

لازم يكون الجزء الي بلف قريب كثير للجدران narrow
clearance وهيك رح يقسم المادة لطبقات ويسهل الmixing

82

Types of mixers for semisolids

1) Planetary mixers → اي زي العجانه!
2) Sigma blade mixer → فيها blad بتكلها صلب
3) Vessels (tanks) with counter-rotating mixing bars

- It is very difficult using primary mixers to completely disperse powder particles in a semisolid base so that they are invisible to the eye.
- The mix is usually subjected to the further action of a roller mill or colloid mill, so as to 'rub out' these particles by the intense shear generated by rollers or cones set with a very small clearance between them.

→ الشرح من الآلة

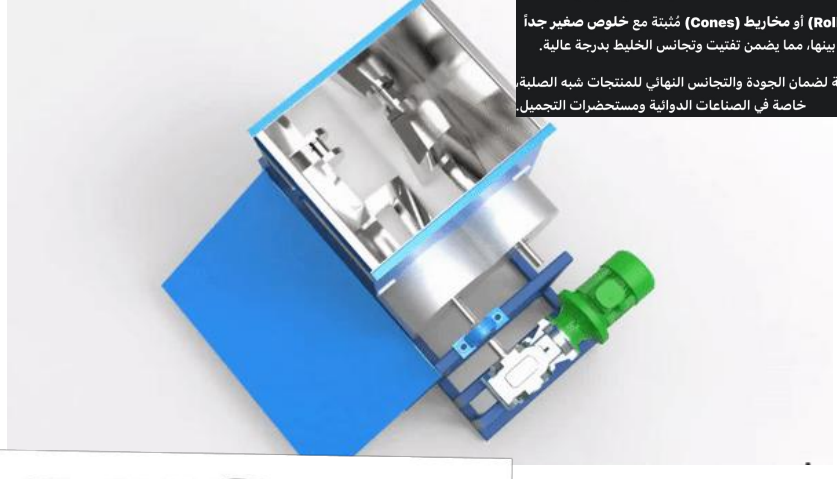
التحدي في الخلط الأولي

- من **الصعب جداً** استخدام الخلاطات الأولية (Primary Mixers) **لتشتيت** جزيئات المسحوق بالكامل ضمن قاعدة شبه صلبة (مثل الكريم أو الجل).
- يجب أن يكون الهدف هو جعل هذه الجزيئات **غير مرئية للعين**، مما يتطلب تفتيت المسحوق إلى جزيئات دقيقة جداً وموزعة بالتساوي.

الحل باستخدام المطاحن المتخصصة

- عادةً ما يُخضع المزيج لعملية إضافية باستخدام **مطحنة دحروجات (Roller Mill)** أو **مطحنة غروانية (Colloid Mill)**. * تُستخدم هذه المطاحن لـ **"فرك"** أو تكسير هذه الجزيئات الصلبة عن طريق **قص (Shear)** شديد ومكثف.
- يتم توليد هذا القص بواسطة **دحروجات (Rollers)** أو **مخاريط (Cones)** مُثبتة مع **خلوص صغير جداً** بينها، مما يضمن تفتيت وتجانس الخليط بدرجة عالية.

باختصار، المطاحن المتخصصة هي خطوة ضرورية لضمان الجودة والتجانس النهائي للمنتجات شبه الصلبة، خاصة في الصناعات الدوائية ومستحضرات التجميل.



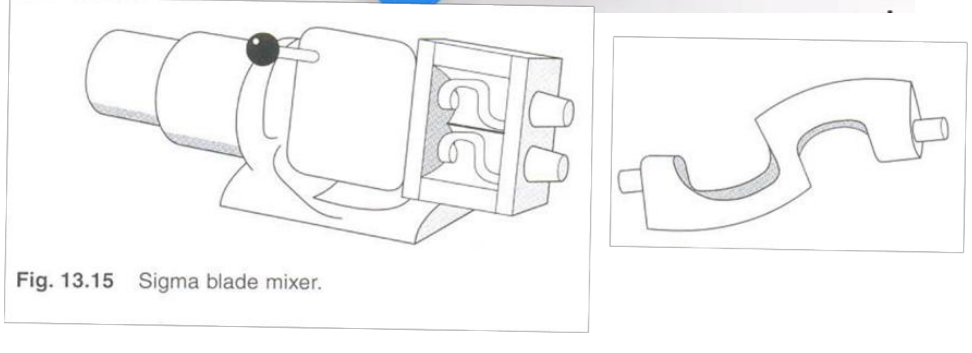


Fig. 13.15 Sigma blade mixer.

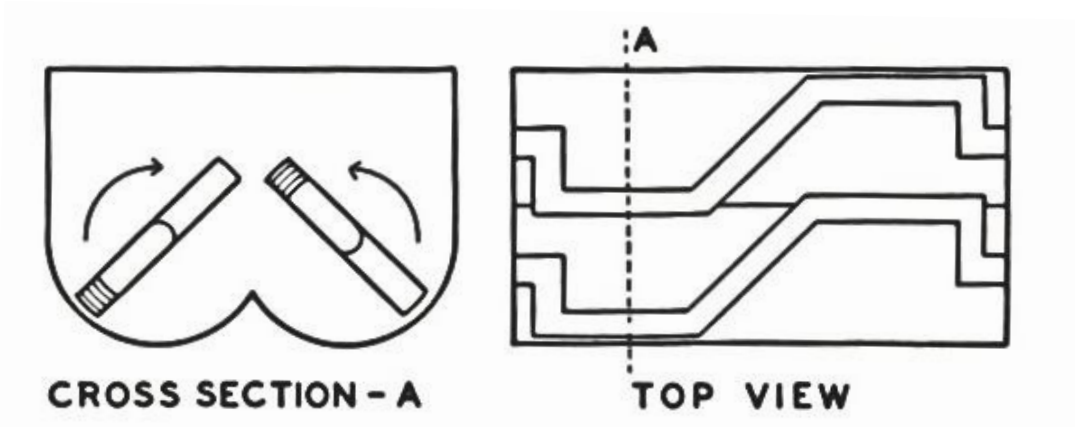


FIG. 1-8. *Schematic drawing of a top-loading sigma-blade mixer with overlapping blades. The top view shows the relationship of the counter rotating blades to the overall geometry of the mixer.*

- **خزان من الفولاذ المقاوم للصدأ (Stainless Steel Tank):** * يُظهر الصورة خزانًا صناعيًا كبيرًا يتميز بـ **تحريك كاسح عكسي** (counter sweep agitation) للمساعدة في إزالة المواد من جدران الوعاء.
- يحتوي هذا الخزان أيضًا على **مُجنِّس مدمج** (built-in homogenizer)، والذي يستخدم قوى قص عالية جدًا لتقليل حجم الجسيمات أو قطرات الزيت إلى الحد الأدنى لضمان استقرار المنتج النهائي.

2. ✨ **تحدي تشتيت المساحيق في القواعد شبه الصلبة (Dispersing Powders in Semisolids)**
- **التحدي الأولي:** من **الصعب جداً** استخدام الخلاطات الأولية (Primary Mixers) **لتشتيت** جزيئات المسحوق بالكامل ضمن قاعدة شبه صلبة بحيث تصبح **غير مرئية للعين**.
- **الحل عبر القص المكثف:** يُخضع المزيج عادةً لعملية إضافية باستخدام **مطحنة دحروجات (Roller Mill)** أو **مطحنة غروانية (Colloid Mill)**.
- **آلية العمل:** تعمل هذه المطاحن على تفتيت هذه الجزيئات الصلبة عن طريق **"فركها" (rub out)** من خلال **قص شديد ومكثف**. يتم توليد هذا القص بواسطة دحروجات أو مخاريط مضبوطة مع **خلوص صغير جداً** بينها.

باختصار، يتم استخدام أوعية خلط كبيرة ومتقدمة (مثل Tri-mix) في المرحلة الأولية، ثم يتم استخدام مطاحن القص العالية (مثل Roller أو Colloid Mills) في مرحلة لاحقة لضمان التجانس والجودة النهائية للمنتج شبه الصلب.

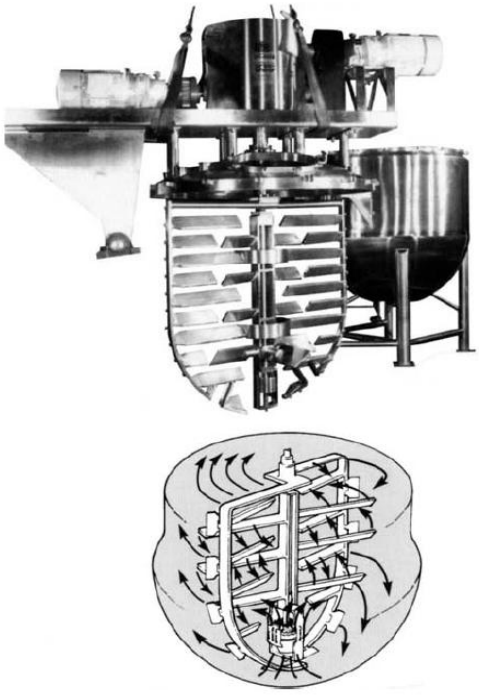


Fig. 5 Large-scale manufacturing unit (Tri-mix Turboshear) with counter-rotating mixing bars. (Courtesy of Lee Industries, Inc., Philipsburg, Pennsylvania.)

Stainless steel tank, which has counter sweep agitation and a built-in homogenizer.

1. ⚙️ **معدات الخلط والتجنيس الصناعية (Industrial Mixing & Homogenization)**

تُظهر الصور نوعين من معدات الخلط المتقدمة المستخدمة في المصانع:

- **وحدة تصنيع كبيرة متعددة الخلط (Tri-mix Turboshear):** * يُظهر الشكل جهازًا للخلط على نطاق كبير يتميز بـ **قضبان خلط تدور عكسيًا** (counter-rotating mixing bars).
- هذا النوع من التصميم يوفر حركة خلط قوية ومعقدة داخل الوعاء، وهو ضروري لتحضير المستحلبات والمحاليل عالية اللزوجة.