بدنا نحكي هسا عن الdryingلماده suspensionاو solution عشان تطلع powder واشهر مثال عليها هو الحليب الناشف (هو كان حليب سائل وعملت الهdryingعن طريق هاي الاجهزة وصار ناشف)
طريقة عملهم اني اجيب هالسائل وافرده على مساحة سطح عاليه عشان يصير عندي heat and mass transfer تتبخر الماده السائله وبطلع عندي الdry powderلحالها

Dryers for dilute solutions and suspensions

The objective of these dryers is to spread the liquid to a large surface area for heat and mass transfer and to provide an effective means of collecting the dry solid.

Drum dryer

- The drum dryer consists of a drum 0.75-1.5 m in diameter and 2-4 m in length, heated internally by steam or hot water, and rotated on its longitudinal axis.

drumال بحط جواها ماء ساخن او بخار ساخن عشان يسخن سطح ال drum

- The liquid is applied on the surface of drum and spread to a film, simply by dipping into a feed pan.

بجيب الdrum(الي سطحها بكونوساخن)وبغمرها بالخزان الي في الliqiud(feed

- Drying rate is controlled by manipulating the speed of rotation of the drum and its temperature.
- The product is scraped from the surface by means of a knife.

31

شو الي رح يتحكم بالrate of dryingدرجة حرارة سطح الdrum؟
والspeed of rotationوخصائص السائل نفسه
هسا اخر اشي الpowder رح يكون ملزق على الdrum طيب رح اشيله ؟عن
طريق اني اكشطه(scrap) بواسطه سكين

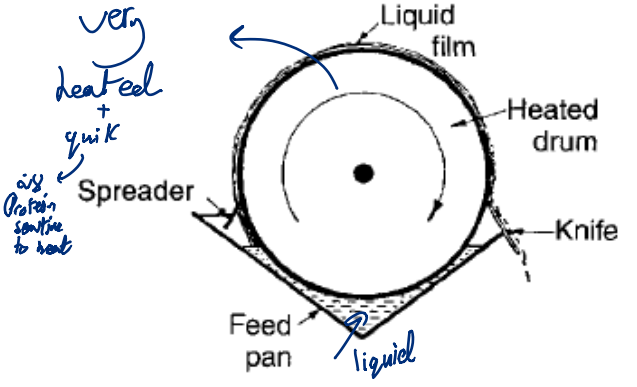


Fig. 26.10 Drum drier.

32

Dryers for dilute solutions and suspensions

Drum dryer

Advantages

a) The method gives rapid drying, the thin film spread over a large area resulting in rapid heat and mass transfer.

رح تعطي *rapid drying* ليش طيب؟
لانه الاىً الي رح تطلع رح تكون طبقه *thin* وكل ما كانت *thinner* كان الdring اسرع

ما رح ياخذ مساحة كبيره بالمصنع

b) The equipment is compact, occupying much less space than spray dryer.

c) Heating time is short (few seconds).

دوره وحده من الdrumبتكون كافيه لتعطي *powder*

d) The drum can be enclosed in a vacuum jacket.

e) The product is obtained in flake form, which is convenient for many purposes .

الpowder الي رح يطلع رح يطلع على شكلflack(كسور)لانه
كشطتها كشط وبقدر اغير شكلهم

Disadvantage

The only disadvantage is that operating conditions are critical and its necessary to make careful control on feeding rate, film thickness, speed of drum rotation and drum temperature.

33

الحوامل الي ره تأثر على ← 1, 2, 3, 4
drying الـ

اذا سرعة الdrum عاليه مارح يكون في وقت لتنشف واذا كانت السرعة بطيئه رح يتكون طبقة على الdrum
اذا كانت الvicousity عالية رح تعمل طبقة thick

Dryers for dilute solutions and suspensions

هذا الجهاز نستخدمه لما نصنعحليب الاطفال على شكل *amorphous* يعني الsolubilityرح تكون عاليه

Spray dryer

- The spray dryers provide a large surface area for heat and mass transfer by spraying the liquid as small droplets into a stream of hot air.

رح اضخ الحليب على تيار هواء ساخن وهذا الهواء الساخن رح يعمل heat and mass transfer منيح على مستوى الparticel

- There are many forms of spray dryers.

عندنه اشكال مختلفه حسب الاستخدام

- The character of the particles is controlled by the droplet size.
- Spray-dried products are uniform in appearance.
- The particles are in the form of hollow spheres.

خصائص الparticel رح تتحدد بالdroplet size(ضخ السائل) اذا ضخيت السائل بضخ عالي رح انتج particel بحجم صغير والsolubility ممتازة

34

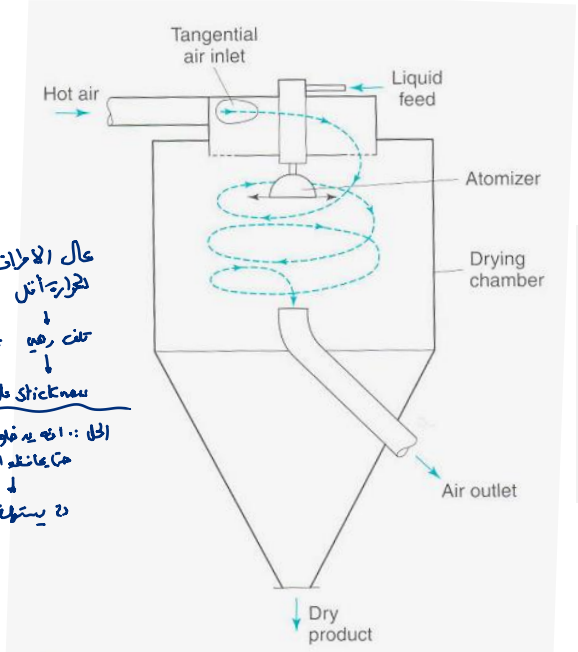


Fig. 30.7 Spray dryer.

عال الاطراف
الحرارة أقل
↓
تلف رهيب
↓
wall thickness
الحل: اخفيه فوا البرد الساخن
هتبعانظه ال الحرارة جوا
↓
ده بيستهلك كهربا ء

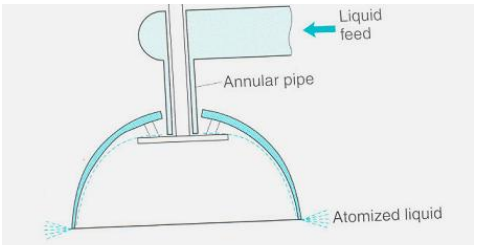
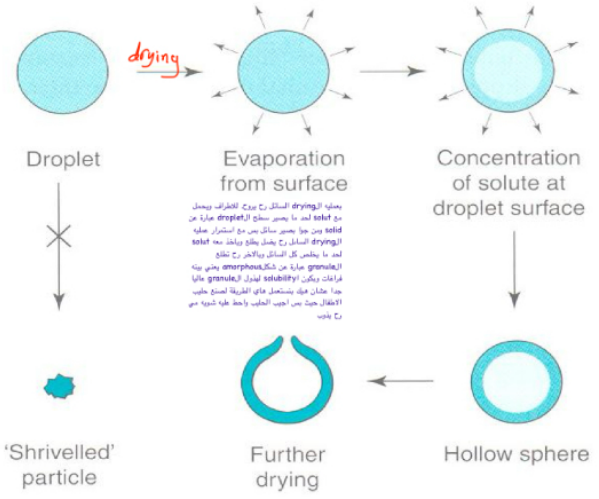


Fig. 30.8 Rotary atomizer.

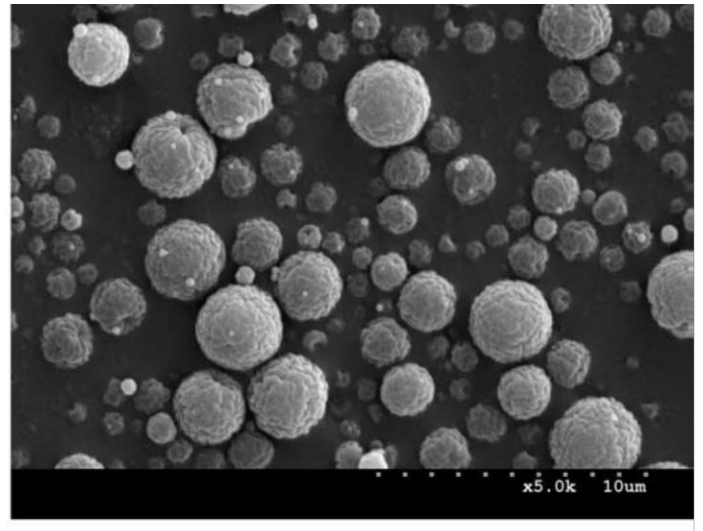
35

big + expinsive

36



37



Scanning electron micrograph (SEM) for spray dried particles

38

Dryers for dilute solutions and suspensions

Spray dryer

Advantages

- Millions of small droplets are formed and so evaporation is very rapid (The overall time in the dryer is a few seconds).
- The characteristic particles have large surface area and so rapid dissolution.
- The powder has a uniform and controllable particle size.
- The product formed has excellent flow and compaction properties.
- Labor costs are low.

39

Dryers for dilute solutions and suspensions

Spray dryer

Disadvantages

- The equipment is very bulky and expensive (may be as much as 15 m in height and 6 m in diameter).
- The overall thermal efficiency is low, as the air must still be hot enough when it leaves the dryer to avoid condensation of moisture. Also a large volume of heated air pass through the chamber without contacting a particle.

40

Dryers for dilute solutions and suspensions

Pharmaceutical uses of spray drying

- The spray drying can be used for drying almost any substance, in solution or in suspension.
- It is possible to operate spray dryers aseptically using heated filtered air to dry sterile products.
- There are three major uses for spray drying

1) Drying heat sensitive materials
2) Changing the physical form of the materials for better properties (flowability and compressibility)
3) Encapsulating solid and liquid particles

Freeze drying (lyophilization)

- Freeze drying is a process used to dry extremely heat-sensitive materials (proteins, blood products and microorganisms).

- In this process, the initial liquid solution or suspension is frozen, the pressure is reduced and the water is removed by sublimation (liquid to solid then solid to vapor).

Freeze drying (lyophilization)

عسان افهم مبدأ الfreez dryin لازم افهم

- The theory and practice of freeze drying is based on understanding of the phase diagram of water and the following practical problems:
  - The depression of the freezing point caused by the presence of dissolved materials.
  - Sublimation can only occur at the frozen surface and is a slow process.
  - At low pressure large volumes of water vapor are produced which must be rapidly removed to prevent pressure rising above the triple point.
  - The dry material often needs to be sterile, and it must also be prevented from regaining moisture prior to final packing.

اذا الماده كان فيها solute كثير رح تقل الfreezing point

بطيييئه وبتصير فقط من الfreezing surface

غالبا للstril product وبكون بدي اياهم ما يفوت عليهم اي نسبه رطوبة

Type your text

43

في حالات الماده ال3

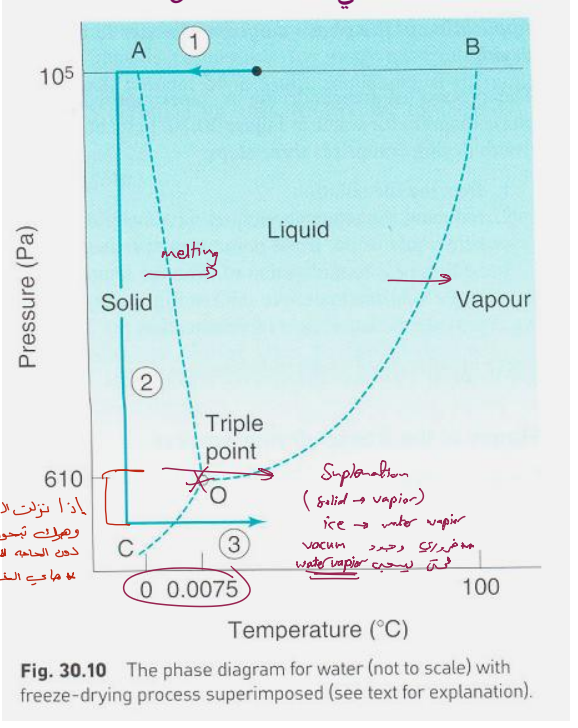


Fig. 30.10 The phase diagram for water (not to scale) with freeze-drying process superimposed (see text for explanation).

44

Pressur قليل او عالي
مع حرارة قليله soild
اذا رفت الحرارة رح يتحول للliqiud واذا رفعتها اكثر مع ضغط اكبر بكون gas

Stages of the freeze drying process

1. Freezing stage
2. Vacuum application stag
3. Sublimation stage
4. Secondary drying
5. Packaging

A benchtop manifold freeze-dryer 45

Stages of the freeze drying process

Freezing stage

- To avoid frothing, the liquid material is frozen before the application of vacuum and to increase the rate of sublimation, several methods are used to produce a large frozen surface.
- Two common techniques are used:
  - Shell freezing
  - Centrifugal evaporative freezing

بفرد السائل على سطح عشان هيك الfrezzing بكون ب thin layer وهيك التجميد اسرع

بستخدم جهاز في vacuume. بسحب الlatent heat
ورح الاقيها تجمدت فجأه
ممكن السائل ينسحب معه ويعمل foam عشان هيك
بستخدم جهاز في centrifugal عشان يفرد السائل ويخليه لتحت

Answer: التجميد القشري

يتم تطبيق طريقة التجميد القشري (Shell freezing) على الأحجام الكبيرة نسبيًا مثل منتجات الدم. تتضمن العملية تبريد المادة السائلة إلى درجة حرارة التجمد، حيث تفقد الجزيئات طاقتها الحركية وتتحول من الحالة السائلة إلى الحالة الصلبة.

- **العملية:** يتم تدوير الزجاجات ببطء وبشكل أفقي تقريبًا في حمام مبرد.
- **النتيجة:** يتجمد السائل في قشرة حول المحيط الداخلي للزجاجة.

تعتبر عملية التجميد تحويلاً للمادة من الحالة السائلة إلى الحالة الصلبة عند درجة حرارة معينة تعرف بنقطة التجمد.

Stages of the freeze drying process

Shell freezing

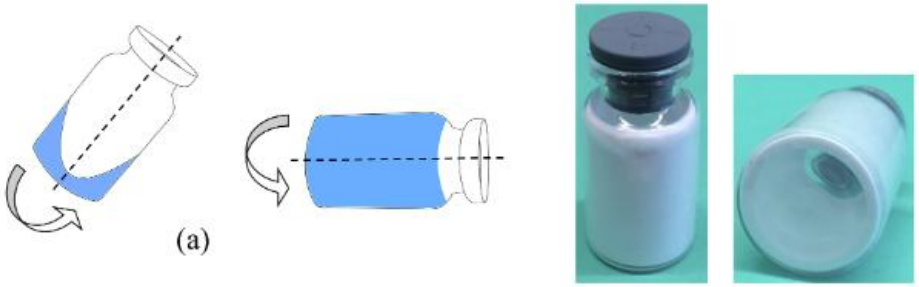
- This is applied for fairly large volumes such as blood products.
- The bottles are rotated slowly and almost horizontally in a refrigerated bath. The liquid freezes in a shell around the inner circumference of the bottle

Disadvantages:

- Freezing is slow → Centrifugal ابطأ من
- large ice crystals form which may damage blood cells and reduce the viability of microbial cultures

بال*shell freezing* رح يكون في *ice crystal* اله اطراف حاده
ففمكن يجرح الخلايا ويخرب ال*product*

47



(a) Spin-freezing of a vial along its longitudinal axis and (b) Spin-freeze-dried vials. Reprinted from (De Meyer et al., 2017).

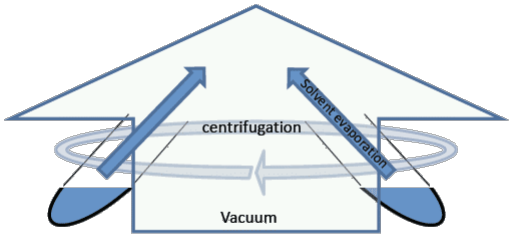


Figure 1

48

Stages of the freeze drying process

Centrifugal evaporative freezing

- The solution is spun in small container within a centrifuge. This prevents foaming when vacuum is applied.
- The vacuum causes boiling at room temperature and this removes so much latent heat so that the solution cools quickly and snap freezes.
- About 20 % of the water is removed prior to freeze drying and there is no need for refrigeration.
- Ampoules are usually frozen in this way.

تتجمد المحاليل عن طريق التجميد التبخيري بالطرد المركزي. تتضمن هذه المرحلة الخطوات التالية:

- يتم غزل المحلول في حاوية صغيرة داخل جهاز طرد مركزي لمنع تكون الرغوة عند تطبيق التفريغ (الضغط المنخفض).
- يسبب التفريغ غليان المحلول في درجة حرارة الغرفة، مما يؤدي إلى إزالة الكثير من الحرارة الكامنة، وبالتالي يبرد المحلول بسرعة ويتجمد فورًا.
- تتم إزالة حوالي 20% من الماء قبل التجفيف بالتجميد، ولا حاجة للتبريد الإضافي.
- تُستخدم هذه الطريقة عادةً لتجميد الأمبولات.

يتم التجفيف بالتجميد عبر مرحلتين رئيسيتين: التجفيف الابتدائي (إزالة الجليد بالتسامي) والتجفيف الثانوي (إزالة الماء المتبقي). تحافظ هذه العملية على بنية المادة وتمنع تلف النكهة أو القوام.

Stages of the freeze drying process

Vacuum application stage

- The containers and the frozen material must be connected to a vacuum source sufficient to drop the pressure below the triple point and remove the large volumes of low-pressure vapors formed during drying.
- An excess vacuum is normal in practice to ensure that the product in question is below its triple point.
- Commonly a number of bottles or vials are attached to individual outlets of a manifold, which is connected to a vacuum.

بدي انزل الpressure لحت الtriplepoint
اول اشي بجمد السائل بعدها بنزل الpressure عن طريق الvacuum لحتى تصير اقل من الtriple point
وهو بستفيد من الvacuum بشغلتين
الاولى قنزل الpressure لتحت الtriple point
والثاني انه بسحب اي بخار بطلع لحتى ما يرفع الpressure
نرات بنزل الpressureلتحت الtriple point بكثير للاحتياط اذا كان الproduct بغلب
بحافظ على الvaccum حيث بخليه مربوط بvial

50

Industrial-scale lyophilizer

51

Stages of the freeze drying process

Sublimation stage (primary drying)

هون الdrying بصير على درجات حرارة قليلة

- Heat of sublimation must be supplied. Under these conditions the ice slowly sublimes leaving a porous solid which still contains about 0.5 % moisture.

الpowder الي بطلع من الsunlimation stage بكون porous لانه المي الي رح تطلع رح يصر مكانها فراغلات لانه رح تضل بنفس الvolum والpowder بتضل محتفظه ب5%moisture

- Heat transfer is critical insufficient heat input prolongs the process, which is already slow, and excess heat will cause melting.
- The vapor formed must be removed continually and efficiently to prevent the pressure within the container rising above the triple point pressure.
- The drying rate is very slow (1 mm depth per hour) which is at constant rate during most of the time.

كل ساعة رح ينتج من الpowder طبقه سمكها 1mm(thin)

52

الdrying rate بكون ثابت معظم الاوقات

Stages of the freeze drying process

ما بحتاجها دائما

Secondary drying

اذا ضل نسبه رطوبه وبدي اخلص منها رح استخدم الsecondary drying عن طريق انى ارفع درجة حرارة

- The removal of residual moisture at the end of primary drying is performed by raising the temperature of the solid as high as 50 or 60 °C.

درجه حرارة اعلى من primary drying

Packaging

- Attention should be paid to packaging freeze-dried products to ensure protection from moisture

لازم تكون بنفس drying محكان ال

لانه steril لازم اسكرها كويس(selead)عشان تمنع الرطوبه والmicrobial growth

ما بتخرب الheat sensitive product
اذا العينه كان فيها enzyme(عينه دم مثلا) بستخدم هاي الطريقة لانه مارح يصيرmetabolism يخرب العينه

Advantages of freeze drying

- Drying takes place at very low temperatures, so that enzyme action is inhibited and chemical decomposition is minimized.
- The final dry product occupies the same volume as the original solution. Thus the product is light and porous which enhances dissolution.

حجمه زي حجمها

porous ال بسبب

- Oxidation is minimized as there is little contact with air.

مافي oxidation لانه مافي هوا لانه شفطت الهو بالvacuum

Disadvantages of freeze drying

- The porosity, ready solubility and complete dryness yield a very hygroscopic product. اي غلطة بسيطه رح ترجع الرطوبه
- The process is very slow and uses complicated and expensive plant.

55

Uses of freeze drying

- Freeze drying is used mainly for products that cannot be dried by any other heat method. These include biological products such as:
  - Blood products
  - Vaccines
  - Enzyme preparations
  - Microbial cultures

sensitive to heat

56

انتقال الماده الwater soluble من الpowder bed لسطح الgranul او
الtablet خلال عمليه الdrying بال tablet وورح الاحظ انه الactive
ingrediant تركزت على السطح
اذا كانت granul ممكن اللون هو الي بتركز بالطريقة هاي

Intergranular

Intragranular

Solute migration during drying

Type your text

- Solute migration is a phenomenon which can occur during drying and results from the movement of a solution within the wet system. The solvent moves towards the surface of a solid, taking any dissolved solute with it.

- Migration associated with the drying of granules can be of two types, ***intergranular*** (between granules) and ***intragranular*** (within individual granule).

granul بين granul

granul جوا الـ granul نفسها

in static bed

Solute migration during drying

Intergranular migration

- Intergranular migration can occur during the drying of static beds of granules (e.g. tray drying), when the solvent and accompanying solute(s) move from granule to granule towards the top surface of the bed where evaporation takes place.

oven

- This results in variation in drug content between granules at surface and those in the bottom

active ingrediant

الحل انه بعد الdrying ارجع اعمل mixing

بالطرق الي بصير فيها *drying* على ال*indiviual particel*

Solute migration during drying

Intragranular migration

- Drying methods based on fluidization and vacuum tumbling keep the granules separate during drying and so prevent the intergranular migration that may occur in fixed beds.
- However, intragranular migration may occur in fluidized bed systems, where the solute moves towards the periphery of each granule.

59

Consequences of solute migration

1) Bad distribution or loss of active drug

- In case of intragranular migration,, the periphery of each granule may become enriched with the interior suffering a depletion. ← enriched الاطراف بينما solut بالوسط حاي صلبة
- If the outer layer is abraded(scraped) and lost as may happen in fluid bed dryers, the granules will suffer a net loss of drug.

خلال ال*processing* ممكن تتكسر الاطراف وهيك فقدت كميه *api* عالية لانها متركزه على الاطراف فقط

- In case of intergranular migration, the surface will be rich in drug and therefore mixing is important after drying.

60

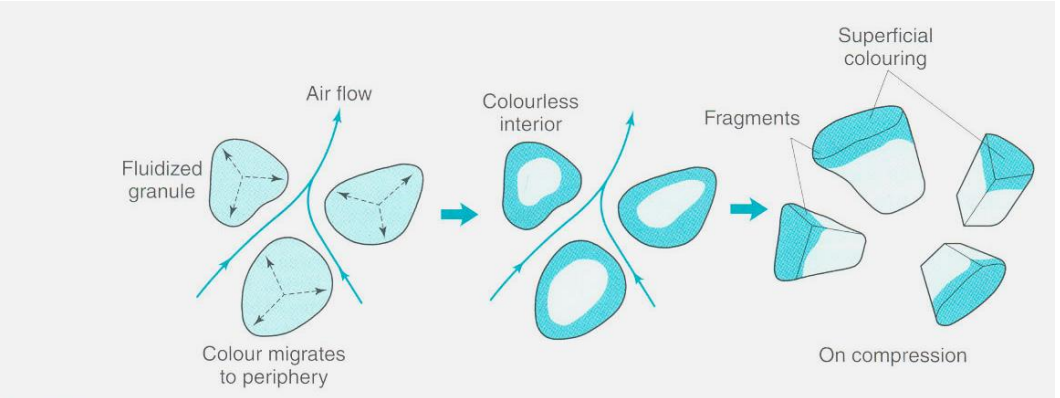


Fig. 30.12 Diagram of mottling caused by intragranular migration.

Dynamic

Static
evaporate
heat

61

Consequences of solute migration

اللون ما بمون ثابت

2) Mottling of colored tablets

- Colored tablets may be made by adding soluble colors during wet granulation.

In case of intergranular color migration, the granules at the surface will be highly colored. احنا بنضيف الcolor خلال مرحله الwet granulation

ح الاقي اللون متركز على سطح الgranul

- Intragranular migration of colors may lead to dry granules with a highly colored outer zone and a colorless interior.

During compaction, granules are fractured and the interior is exposed. The eye then sees the colored fragments against a colorless background and the tablets appear mottled.

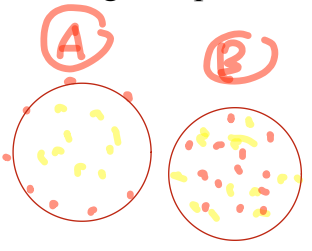
طيب اذا شفت تباين هذا الاوان هل اشي عاذي؟اكيد لا لانه مأثر على الappearance فالحبه بتبين مرقعة (mottled)

62

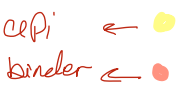
Consequences of solute migration

3) Migration of soluble binders

- Intragranular migration may deposit a soluble binder at the periphery of the granules which is sometimes beneficial due to:
  - making the granules harder and more resistant to abrasion.
  - increase the bonding process between granules during compression as a result of binder-binder contact,



63



The influence of formulation on solute migration

Nature of the substrate

- If the granule substrate has an affinity to the solute then migration will be impeded.
- It is likely that the presence of adsorbent materials such as starch and microcrystalline cellulose will minimize solute migration.
- The use of water insoluble aluminum lakes (pigments) reduces mottling compared with water soluble dyes

64

2. العوامل والمواد المضافة
   - **كمية السائل:** كلما زادت الرطوبة الأولية، زادت حركة المادة المذابة (علاقة طردية).
   - **المواد المازّة (Adsorbents):** إضافة النشا **(Starch)** أو السليلوز **(MCC)** يقلل الهجرة لأنها تمتص المادة وتثبتها في مكانها.

The influence of formulation on solute migration

بستخدم *granulation liqiud* اله *viscosity* عاليه عشان لو طلعت المي ما تقدر تسحبه معها لانه ثقيل(بتزيد الfluid friction)

Viscosity of granulating liquid

- The viscosity impedes the movement of moisture by increasing fluid friction.

- Increasing the viscosity of PVP solution has been shown to slow the migration of drugs in fixed beds of wet granules.

اذا استخدمت granulation liqiud مع الPVP(اعتبروه الApi)
وخليتvicosity عاليه الها ساعتها المي بطلت تقدر تحمل الPVP

حراحه زهقت
رح احطلكم الشرح من
الـ Ai

The influence of process factors on solute migration

Drying method

- Intergranular solute migration will occur whenever a particular method of drying creates a temperature gradient which results in greater evaporation from hotter zones.
- In slow fixed-bed convective drying, the maximum concentration of migrated solute will occur in the surface of the drying bed.
- Drying by microwave radiation results in uniform heating and so minimizes solute migration.
- Fluid-bed drying reduces intergranular migration but intragranular migration can still occur. Vacuum tumbling methods remarkably reduce migration

The influence of process factors on solute migration

Initial moisture content

- The greater the initial moisture content the greater will be the moisture movement and the greater the migration

Practical means of reducing solute migration

- Use the minimum quantity of granulating liquid and ensure that it is well distributed.
- Prepare the smallest satisfactory granules to reduce mottling.
- Avoid tray drying if there is a better alternative method.
- If tray drying is used, the dry granules should be remixed before compression.
- If intragranular migration is likely to be troublesome use vacuum or microwave drying instead of fluid-bed drying.

لا تنسوا زميلنا اهم
الله يرحمه من دعائكم

1. تأثير طريقة التجفيف (Drying Method)

تعتمد هجرة المادة (انتقال الدواء أو اللون من مكان لآخر داخل الحبيبات) بشكل أساسي على كيفية توزيع الحرارة:

- **تدرج الحرارة (Temperature Gradient):** تحدث الهجرة "بين الحبيبات" (Intergranular) عندما تخلق طريقة التجفيف فرقاً في درجات الحرارة؛ حيث يتبخر السائل من المناطق الساخنة ويسحب معه المادة المذابة إلى السطح.
- **التجفيف الحراري الثابت (Slow fixed-bed convective):** في هذه الطريقة التقليدية، تتركز المادة المذابة بشكل أكبر عند **سطح طبقة التجفيف** لأن السائل يتبخر من الأعلى ويسحب المادة معه.
- **التجفيف بالميكروويف (Microwave radiation):** يعتبر من أفضل الطرق لتقليل الهجرة؛ لأنه يوفر تسخيناً منتجاً ومتساوياً في كل أجزاء الكتلة، مما يمنع انتقال السوائل من مكان لآخر.
- **التجفيف بالهواء المسيّل (Fluid-bed drying):** يقلل من الهجرة "بين الحبيبات" بسبب الحركة المستمرة، لكن الهجرة "داخل الحبيبة الواحدة" قد تظل موجودة.
- **التجفيف بالتفريغ الهوائي مع التقليب (Vacuum tumbling):** فعال جداً في تقليل الهجرة بشكل ملحوظ.

2. تأثير الرطوبة الأولية (Initial moisture content)

هناك قاعدة بسيطة هنا:

- **كلما زادت كمية السائل (الرطوبة) في البداية، زادت حركة السوائل أثناء التجفيف، وبالتالي زادت هجرة المادة المذابة.** * بمعنى آخر، السائل الزائد يعمل كـ "ناقل" يحمل جزيئات الدواء أو اللون لمسافات أبعد.

3. الوسائل العملية لتقليل هجرة المادة المذابة

لضمان جودة المنتج ومنع مشاكل مثل **التنميش (Mottling)** (وهو عدم انتظام اللون في الأقراص)، ينصح بالآتي:

- **تقليل سائل التحبيب:** استخدام أقل كمية ممكنة من السائل وتوزيعها بشكل جيد جداً.
- **تصغير حجم الحبيبات:** إنتاج أصغر حجم حبيبات مقبول يساعد في تقليل ظاهرة التنميش اللوني.
- **تجنب تجفيف الصواني (Tray drying):** إذا وجد بديل أفضل (مثل الميكروويف أو Fluid-bed) فيفضل استخدامه لأن تجفيف الصواني هو الأكثر تسبباً في الهجرة.
- **إعادة الخلط (Remixing):** في حال اضطررنا لاستخدام تجفيف الصواني، يجب إعادة خلط الحبيبات المجففة جيداً قبل عملية الكبس لضمان توزيع المادة بالتساوي.
- **اختيار البديل المناسب:** إذا كانت الهجرة "داخل الحبيبة" (Intragranular) هي المشكلة، يفضل استخدام **الميكروويف أو التجفيف بالتفريغ** بدلاً من الـ Fluid-bed.

الخلاصة:
الهدف من فهم هذه العوامل هو ضمان أن كل قرص دواء يحتوي على نفس كمية المادة الفعالة (Content Uniformity) ولضمان مظهر لائق للمنتج (بدون بقع لونية).

خلصنا مناعيه 1 ✅✅✅✅✅