

..... الاسم:

..... السنة:

..... العنوان:

..... رقم الهاتف:

..... البريد الإلكتروني:

مع تمنياتنا لكم بالتوفيق

VOCATIONAL TRAINING CORPORATION (VTC)

**TECHNICAL OPERATIONS IN THE PHARMACEUTICAL
PRODUCTION UNITS
(LEVEL 3)**

A COMPETENCY BASED APPROACH

**Principles of
Pharmaceutical Processing:
Sifting, Granulation, Drying
Milling and Mixing**

(P107)

LEARNER GUIDE



مؤسسة التدريب المهني (VTC)

شهادة فني تشغيل وحدات انتاج الادوية
من إطار مؤهلات التدريب المهني الوطنية
(المستوى ٣)

مبادئ المعالجة الدوائية
غريلة، خميب، جفيف
طحن، خلط

(P107)

دليل الطالب



Acknowledgment

This publication has been made possible with the invaluable contribution by many stakeholders including competitive inputs and leadership by the pharmaceutical industry in Jordan, instructors, and consultants.

The Ministry of Labour and ETVET Council through Vocational Training Corporation (VTC) and the European Union with technical assistance from GOPA Worldwide Consultants have partnered with the following industry experts, the Jordanian Association for Pharmaceutical Manufacturers (JAPM) to develop the curriculum framework and the resulting learning materials.

The VTC would like to thank particularly the following Consultants and Members of the Curriculum Development Panel for their works in research, developing the content, review and finalising these materials.

Dr. Hanan Sboul	JAPM
Mr. Rami Dari	Ram Pharma
Eng. Sana' Abbas	JPM
Dr. Ayyad Rumman	Ayyad Rumman Pharma Consulting Centre
Mrs. Suzanne Grigoleit	VTC
Dr. Judy Saleh	PCOE - VTC
Eng. Hussain Zuhairi	PCOE - VTC
George Kolath	Lead ISTE, GOPA

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopy and recording or otherwise, without the written permission of Vocational Training Corporation.

The publishers have made every effort, where required, to acknowledge copyright holders, but if any have been overlooked, the necessary arrangements will be made at the first opportunity. We welcome any information that will enable us to correct, in subsequent edition, any inaccurate or omitted credit.

No liability is assumed with respect to the information contained in.

Published by

Vocational Training Corporation
Amman - Jordan

With financial and technical assistance by the European Union and GOPA Worldwide Consultants respectively.

© Vocational Training Corporation
2014

All rights reserved.



This Project is Funded by the European Union

شكر وتقدير

يتقدم المؤلفون بخالص الشكر والتقدير للإسهامات الهامة التي قام بها العديد من أصحاب المصلحة لإنتاج هذه النشرة بما في ذلك المدخلات التنافسية، والقيادة التي تضطلع بها الصناعة الدوائية في الأردن. والمدرسين. والمستشارين.

وقد اشترك كل من وزارة العمل، ومجلس التشغيل والتعليم والتدريب المهني والتقني ETVET من خلال مؤسسة التدريب المهني (VTC)، والاتحاد الأوروبي بمساعدة فنية من قبل جوبا للاستشارات مع خبراء الصناعة التالي ذكرهم: الاتحاد الأردني لمنتجي الأدوية (JAPM) لوضع إطار المنهج الدراسي وما نتج عن ذلك من المواد التدريبية.

تود مؤسسة التدريب المهني أن تتقدم بجزيل الشكر بصفة خاصة لكلا من المستشارين والأعضاء التالي ذكرهم. ضمن فريق تطوير المناهج الدراسية للجهود التي بذلوها في مجال البحث، وتطوير المحتوى. ومراجعة هذه المواد واستكمالها:

د.حنان السبول

الاتحاد الأردني لمنتجي الأدوية (JAPM)

السيد رامي الداري

رام الدوائية

م. سناء عباس

الأردنية لإنتاج الأدوية

د. عياد رمان

مركز عياد رمان للاستشارات الصيدلانية

السيدة سوزان جريوليت

مؤسسة التدريب المهني

د. جودي صالح

مركز التميز للصناعات الدوائية / مؤسسة التدريب المهني

م. حسين الزهيري

مركز التميز للصناعات الدوائية / مؤسسة التدريب المهني

السيد جورج كولاث

جوبا للإستشارات، Lead ISTE

لا يجوز استنساخ أي جزء من هذه النشرة، أو تخزينها في نظام استرجاعي، أو تحويلها إلى أي شكل أو بأي وسيلة سواء كانت إلكترونية، أو تصوير ميكانيكي، أو تسجيلها، أو بأي صورة أخرى دون الحصول على إذن خطي من مؤسسة التدريب المهني.

لقد بذل الناشر كل جهد ممكن. عندما اقتضت الحاجة. للاعتراف بأصحاب حقوق الطبع والإشارة إليهم. ولكن في حال تم إغفال أي منهم، سيتم إجراء الترتيبات اللازمة في أول فرصة ممكنة. نرحب بأي معلومات من شأنها أن تمكننا من تصحيح - في طبعة لاحقة - أي حقوق ملكية غير دقيقة أو محذوفة.

يفترض عدم حمل أي مسؤولية فيما يتعلق بالمعلومات الواردة هنا.

تم النشر من قبل:

مؤسسة التدريب المهني

بمساعدة مالية وتقنية من قبل الاتحاد الأوروبي ومؤسسة جوبا للاستشارات على التوالي.

© مؤسسة التدريب المهني ٢٠١٤

جميع الحقوق محفوظة.



Contents

- 10** **Overview of the Module**
- 14** **The Principles of Sifting**
- 22** **Principles of Granulation**
- 34** **Preparation of Granulation Solutions**
- 56** **Principles of Drying**
- 72** **Drying Wet Granules**
- 76** **Principles of Milling and Sizing**
- 84** **Principles of Mixing**

جدول المحتويات

نظرة عامة على الحقبة التدريبية	11
مبادئ التنخيل	15
مبادئ التحثير	23
تحضير الحثيرات ومحلول التحثير	35
مبادئ التجفيف	57
مبادئ الطحن والتحجيم	73
مبادئ الخلط	77
خلط المواد	85

Overview of the Module

Beginning with this Module, you are beginning with the core areas of processing and manufacturing pharmaceutical finished products. You will learn the fundamental principles of initial stages of pharmaceutical processing including sifting, granulating, drying, milling and mixing various powders and granules in preparation for tablet production.

You will note that many of the topics discussed in this Module are closely related to Modules 104 and 106, where we discussed on handling, storing and

dispensing raw materials and various machines or tools used in the production processes. You will develop that knowledge and skills through systematic application of various procedures for granulation, drying, milling and mixing of various powders and granules in order to prepare them for manufacturing various finished products.

This Module has 7 Units.



نظرة عامة على الحقيبة التدريبية

التدريبين ١٠٤ و ١٠٦، حيث ناقشنا مناولة وتخزين وصرف المواد الخام والآلات أو الأدوات المختلفة المستخدمة في عمليات الإنتاج. ستتمكن من تطوير تلك المعرفة والمهارات من خلال التطبيق المنهجي لمختلف الإجراءات لتحثير وجفيف وطحن وخلط مختلف المساحيق والحثيرات إعداداً لها لتصنيع مختلف المنتجات النهائية.

تتكون هذه الحقيبة التدريبية من ٧ وحدات.

تعتبر هذه الحقيبة التدريبية مدخلاً إلى المجالات الأساسية الجوهرية لمعالجة وتصنيع المنتجات الصيدلانية النهائية. ستتعلم في هذه الحقيبة التدريبية المبادئ الأساسية للمراحل الأولية من المعالجة العمليات الصيدلانية بما في ذلك تنخيل، حثير وجفيف وطحن وخلط مختلف المساحيق والحثيرات في مرحلة إعداد إنتاج الأقراص.

ستلاحظ أن العديد من الموضوعات التي يتم مناقشتها في هذه الحقيبة التدريبية ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالحقيبتين



These Units, when completed, will provide you with the necessary competencies to apply theoretical and practical concepts on the formulation process of tablet manufacturing: sifting, granulation, drying, milling and mixing.

Learning outcomes

When you complete the Module, you will have the following specific competencies:

1. Demonstrate operational procedures as per SOPs in sifting/sieving.
2. Demonstrate operational procedures as per SOPs in the preparation of granules.
3. Demonstrate operational procedures as per SOPs in the drying process.
4. Demonstrate operational procedures as per SOPs in milling and sizing powders or powder mixtures.
5. Demonstrate operational procedures as per SOPs in mixing various components for tablets and capsule manufacturing.

Credit Value

The credit value of this Module is 7 credits which equals to 145 hours of nominal learning time. This includes theory lesson (face-to-face), supervised and self-directed practice sessions, and continuous and summative assessment (learning controls).

Assessment

At the end of every Unit there are learning and self-assessment activities. The learning and assessment activities provide you with the opportunity to apply knowledge and skills you have acquired. You should successfully complete all the learning and assessment activities as evidence that you actually master the skills and related knowledge in this module.

Your Instructor too will carry out a formal assessment as evidence of your certification. As before, the mode of assessment will be both continuous (formative assessment) and summative (external assessment).

In this mModule, your continuous assessment, both theoretical and practical consisting of 30% of all units, will be considered for the final grading.

The final assessment of the entire Module will be an examination of both theory (30%) and demonstration or practicals (40%), which will be carried forward for the purpose of certification.

ستزودك هذه الوحدات عند اكتمالها بالكفاءات اللازمة لتطبيق المفاهيم النظرية والعملية لعملية صياغة مركب تصنيع توليف / تصنيع الأفراس. والتي تتكون من: التنخيل. التحيير والتجفيف والطحن والخلط.

أهداف التدريب مخرجات التعلم

عند استكمال هذه الحقيبة التدريبية، سيكون لديك الكفاءات المحددة التالية:

1. تمثيل الإجراءات التشغيلية وفقاً لإجراءات العمل القياسية في التنخيل.
2. تمثيل الإجراءات التشغيلية وفقاً لإجراءات العمل القياسية في إعداد الحثيرات.
3. تمثيل الإجراءات التشغيلية وفقاً لإجراءات العمل القياسية في عملية التجفيف.
4. تمثيل الإجراءات التشغيلية وفقاً لإجراءات العمل القياسية في طحن وحقيم المساحيق أو خلطات المساحيق.
5. تمثيل الإجراءات التشغيلية وفقاً لإجراءات العمل القياسية في خلط المكونات المختلفة الداخلة في تصنيع الأفراس والكبسولات.

النقاط المعتمدة

أعطيت هذه الحقيبة التدريبية ٧ نقاط معتمدة التي تعادل ١٤٥ ساعة من زمن التعلم الحقيقي. ويشمل هذا الدروس النظرية (وجها لوجه) وجلسات الممارسة الخاضعة للإشراف والموجهة ذاتياً، والتقييم المستمر والنهائي (ضوابط التعلم).

التقييم

وضع في نهاية كل وحدة أنشطة تعلم وأنشطة للتقييم الذاتي. تتيح أنشطة التعلم والتقييم المذكورة الفرصة للمتدرب لتطبيق المعرفة والمهارات التي اكتسبها. يجب عليك كمتدرب استكمال جميع أنشطة التعلم والتقييم بنجاح وبشكل كامل كدليل على أنك قد أتقنت جميع المهارات والمعارف ذات الصلة بهذه الوحدة. سيقوم مدريك أيضاً بإجراء تقييم رسمي لنحك شهادة اجتيازك للدورة. كما ذكر من قبل، فإن طريقة التقييم تكون من خلال التقييم المستمر والتقييم النهائي (التقييم الخارجي).

في هذه الحقيبة التدريبية، يشكل التقييم المستمر، سواء النظري أو العملي ٣٠٪ من جميع الوحدات. وسيؤخذ بعين الاعتبار في وضع الدرجات النهائية.

يمثل التقييم النهائي للحقيبة التدريبية بأكملها اختباراً للجزء النظري (٣٠٪). والتطبيق العملي (٤٠٪). ويتم ترحيل النتائج لغرض منح الشهادة.

Unit 1

The Principles of Sifting



Learning Outcomes

At the end of this unit, you will:

1. Describe the reasons and principles of sifting.
2. Identify various screen sizes as per BMR.
3. Demonstrate correct procedures for sifting.

1.1 Introduction

About 70% of all pharmaceutical products you see in the market are solid-dosage forms such as tablets, capsules, oral powders and powders for solutions or suspensions. Before solid dosage forms are converted, their raw materials are primarily in bulk or powder form. It is in this context, sifting and the granulation process play an increasingly important role in production as they provide the primary physical modification of the bulk ingredients leading to all downstream processes.

In this Module, we discuss various processes including sifting, mixing, granulation, drying, grinding, and mixing. In Modules 109 and 110 you will further advance to tableting and encasulation processes.

Keep in mind that each of these processes are interlinked as you can see from Figure 2.1. Granulation is only one of the interlaced processes, which is the focus of this Unit.

Before we understand the process of sifting or sieving, let us understand the importance of particle

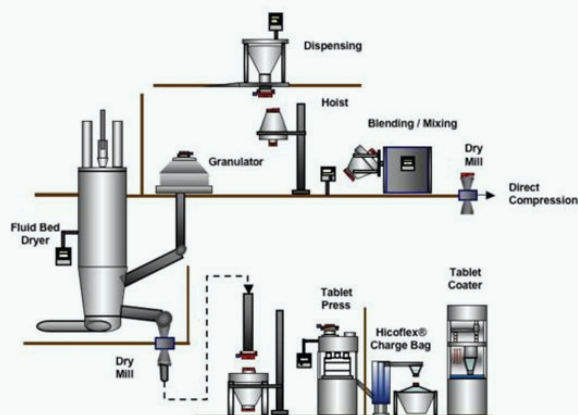


Fig 1.1: Pharmaceutical Manufacturing Process Courtesy: Scienceinfoworld

size and analysis which underscores the importance of sifting and other related processes in the pharmaceutical industry.

1.2 Particle Size and Analysis

The particles of pharmaceutical powders and granules may range from being extremely coarse (about 10 mm (1 cm) in diameter, to extremely fine approaching dimensions of 1 μm or less (Refer to Box 1.1 below on classification of powder sizes). While, granules typically fall within the range of 4 to 12 size sieve, granulations of powders prepared in the 12 to 20 sieve ranges are sometimes used in tablet making.

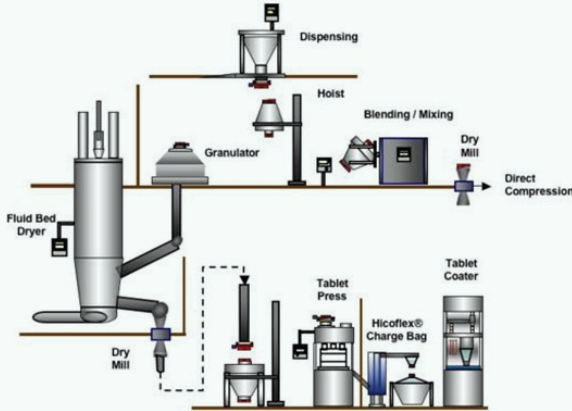
The purpose, therefore, of particle size and analysis in pharmaceutical manufacturing is to obtain

أهداف التدريب



ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:

١. وصف مبررات ومبادئ التنخيل.
٢. تحديد أحجام الشاشة المنخل المختلفة وفقاً لأمر العمل (سجل تصنيع التشغيل).
٣. تمثيل الإجراءات الصحيحة للتنخيل عملياً.



الشكل ١.١: عمليات تصنيع المستحضرات الصيدلانية:
Science InfoWorld

حجم وتحليل الجزيئات الذي يؤكد على أهمية التنخيل والعمليات الأخرى ذات الصلة في مجال الصناعات الصيدلانية.

٢.١ حجم وتحليل الجزيئات

قد تتراوح جسيمات وحثيرات مساحيق المستحضرات الصيدلانية من خشنة جداً (حيث يكون قطرها حوالي ١٠ ملم (١ سم). إلى أبعاد دقيقة جداً تقترب من ١ ميكرون أو أقل (أنظر المربع ١.١ أدناه: تصنيف أحجام المسحوق). في حين أن الحثيرات تقع عادة ضمن نطاق يتراوح من ٤ إلى ١٢ بالنسبة لحجم طقم التنخيل. ويستخدم حثير المساحيق باستخدام أطقم التنخيل التي يتراوح حجم فتحاتها من ١٢ إلى ٢٠ أحياناً في صنع الأقراص.

وبالتالي فإن الغرض من حجم وتحليل الجزيئات في تصنيع المستحضرات الصيدلانية يكمن في الحصول

1.1 مقدمة
ينضوي حوالي ٧٠٪ من جميع المنتجات الصيدلانية المتاحة في السوق تحت فئة الأشكال الصيدلانية الصلبة مثل الأقراص. والكبسولات والمساحيق المتناولة عن طريق الفم ومساحيق الحمايل أو مساحيق المستحضرات الصيدلانية الوريدية المعلقة. قبل تحويل تلك المواد إلى أشكال صيدلانية صلبة فإنها تكون على شكل مواد خام سائبة أو على شكل مسحوق. وفي هذا السياق، تلعب عمليات التنخيل والتحثير دوراً متزايد الأهمية في الإنتاج. حيث أنها تعمل على التعديل المادي الأساسي للمكونات السائبة وصولاً إلى العمليات اللاحقة.

سنناقش في هذه الحقبة التدريبية مختلف العمليات بما في ذلك التنخيل، والخلط، التحثير، والتجفيف، والطحن، والخلط. سنتوسع في الحقائق التدريبية ١٠٩ و ١١٠ في عمليات كبس الأقراص وتعبئة الكبسولات.

تذكر أن هذه العمليات مرتبطة ببعضها كما يظهر من الشكل ١.١. حيث أن التحثير ليس إلا عملية واحدة من العمليات المتداخلة وهي العملية التي سنركز عليها في هذه الوحدة.

قبل أن نفهم عملية التنخيل، دعونا نفهم أهمية

quantitative and qualitative data on the size, distribution, and shapes of the drug and other components to be used in the pharmaceutical formulations.

You should, therefore, be mindful of the fact that particle size can influence a variety of important factors, including the following:

- Dissolution rate of particles intended to dissolve; drug micronisation can increase the rate of drug dissolution and its bioavailability.
- Suspendability of particles intended to remain undissolved but uniformly dispersed in liquid vehicle.
- Uniform distribution of a drug substance in a powder mixture or solid dosage

Box 1.1 *Powders of vegetable and animal origin drugs are officially defined as follows* (US Pharmacopoeia):

Very coarse (No. 8): all particles pass through the No 8 sieve and not more than 20% pass through a No.60 sieve

Coarse (No 20): All particles pass through a No 20 sieve and not more than 40% pass through a No. 60 sieve

Moderately coarse (No.40): All particles pass through a No.40 sieve and not more than 40% pass through a No. 80 sieve.

Fine (No 60): All particles pass through a No 60 sieve and not more than 40% pass through a No. 100 sieve.

Very fine (No 80): All particles pass through a No. 80 sieve. There is no limit to greater fineness.

- Penetrability of particles intended to be inhaled (respiratory tract)
- Lack of grittiness of solid particles in dermal ointments, creams etc.

A number of methods exist for the determination of particle size including sieving. Other methods are microscopy, sedimentation, laser holography and light scattering among others.

We shall discuss in detail only the sifting or sieving method in this Unit.

1.3 The Process of Sifting or Sieving

Sieving is the most widely used method for particle size analysis because it is inexpensive, simple and rapid with little variation between operators. Sieving or sifting is a **process by which different grades of powders are separated from each other.**

Most of the sieves used are of the wire mesh type, the number of the sieve indicates the number of meshes included in a length of 25.4 mm (1 inch) in each direction parallel to the wires, it is the number of meshes that is specified and not the number of wires. Thus a No. 10 sieve has 10 meshes per inch in each direction.



Fig 1.2 Sifter and sieves

- نفاذية الجزيئات المراد استنشاقها (عبر الجهاز التنفسي).
- عدم وجود تكتلات حبيبية من الجزيئات الصلبة في المراهم و الكريمات الجلدية الخ....

هناك عدد من الطرق لتحديد حجم الجزيئات بما في ذلك التنخيل. وهناك أساليب أخرى مثل التنعيم الميكروسكوب، الترسيب، التصوير الليزري الهولوجرام، والتشتيت الضوئي وغيرها. في هذه الوحدة سنناقش بالتفصيل طريقة التنخيل فقط.

٣,١ عملية التنخيل

التنخيل هو الأسلوب الأكثر استخداماً على نطاق واسع لتحليل حجم الجزيئات حيث أن هذا الأسلوب غير مكلف وبسيط وسريع مع اختلاف بسيط بين المشغلين. التنخيل هو العملية التي يتم من خلالها فصل الدرجات المختلفة من المساحيق عن بعضها البعض. من أكثر المناخل المستخدمة هي المناخل من نوع النسيج السلك الشبكي. يشير رقم المنخل إلى عدد الفتحات المدرجة في طول ٢٥,٤ ملم (١ بوصة) في كل اتجاه مواز للأسلاك، وهو عدد الفتحات المحدد وليس عدد الأسلاك. وعليه فإن المنخل رقم ١٠ يحتوي على ١٠ فتحات لكل بوصة في كل اتجاه.



الشكل ٢,١ أشكال مختلفة من المناخل

على البيانات الكمية والنوعية حول حجم وتوزيع المادة الدوائية الفعالة والمكونات الأخرى التي سيتم استخدامها في صياغة المستحضر.

يجب بالتالي، أن تضع في الاعتبار حقيقة أن حجم الجزيئات يمكن أن يؤثر على مجموعة متنوعة من العوامل الهامة، بما في ذلك ما يلي:

- معدل ذوبان الجزيئات التي ينبغي أن تذوب: يمكن أن يزيد تنعيم المستحضر من معدل الذوبان والتوافر البيولوجي الحيوي / قابلية الاستفادة منه .
- قابلية تعلق الجزيئات التي ينبغي ألا تذوب بل تتوزع بانتظام دون ذوبانها في المحاليل السائلة.
- التوزيع المتساوي للمادة الدوائية الفعالة في خليط المسحوق أو الأشكال الصيدلانية الصلبة.

المربع ١,١ تعرف المساحيق الدوائية النباتية والحيوانية المنشأ رسمياً على النحو التالي (دستور الأدوية الأمريكي):

الخشنة جداً (رقم ٨): تمر جميع الجسيمات من خلال منخل رقم ٨ ولا يمر أكثر من ٢٠٪ من خلال منخل رقم ٦٠.

الخشنة (رقم ٢٠): تمر جميع الجسيمات من خلال منخل رقم ٢٠ ولا يمر أكثر من ٤٠٪ من خلال منخل رقم ٦٠.

متوسطة الخشونة (رقم ٤٠): تمر جميع الجسيمات من خلال منخل رقم ٤٠ ولا يمر أكثر من ٤٠٪ من خلال منخل رقم ٨٠.

الدقيقة (رقم ٦٠): تمر جميع الجسيمات من خلال منخل رقم ٦٠ ولا يمر أكثر من ٤٠٪ من خلال منخل رقم ١٠٠.

الدقيقة جداً (رقم ٨٠): تمر جميع الجسيمات من خلال منخل رقم ٨٠. ليس هناك حد لمزيد من الدقة.

A sieve or screener is an essential part of every pharmaceutical production process. The use of sieve eliminates all oversized particles and contamination. It ensures that ingredients and finished products are quality assured during production and before use or dispatch.

The basic principle in Pharmaceutical Mixing or blending is more uniform if ingredients are of similar size.

There are two main types of sieving: Safety screening and grading. In the safety screening of

powders, sometimes also called check screening, is carried out to ensure the correct product quality. The sieve removes any oversized contamination from the powder. These could be accidentally found its way into the process line, such as packaging, a piece of PPE or extraneous particles within the material. By removing these contaminations, we ensure quality of the powder and thus the final product.

Grading or sizing of powders or granules, on the other hand, is carried out to separate different ranges of particle sizes. For instance, primary and intermediates need to be sieved to remove oversized and undersized particles in order to ensure uniform and correct particle size distribution, ready for granulation and subsequent tablet pressing.

The critical importance of sifting is highlighted below:

- Powder may be mixed by passing them through sifters.
- To remove lumps or large particles before feeding materials to granulation machine or to powder mixers.
- Resulting in a light fluffy powder.

1.4 Different Methods of Sifting

There are primarily three established sifting methods:

a. Agitation method

Sifting is achieved by electrically induced oscillation, mechanically induced vibration of the sieve meshes or by gyration in which sieves are fitted to flexible mounting which is connected to an out-of-balance flywheel.

b. Brushing method

A brush is used to re-orientate particles on the surface of a sieve and prevent apertures becoming blocked.

Opening of Standards Sieves

<i>Sieve number</i>	<i>sieve opening</i>
2.0	9.50 mm
3.5	5.60 mm
4.0	4.75mm
8.0	2.36mm
10.0	2.00 mm
20.0	850.00 µm
30.0	600.00 µm
40.0	425.000 µm
50.0	300 µm
60.0	250.00 µm
70.0	212.00 µm
80.0	180.00 µm
100.0	150.00 µm
120.0	125.00 µm
200.0	75.00 µm
230.0	63.00 µm
270.0	53.00 µm
325.0	45.00 µm
400.0	38.00 µm

تلوث بالجزيئات كبيرة الحجم من مسحوق، والتي يمكن أن تصل بطريق الخطأ الى خط المعالجة، مثل أثناء عملية التعبئة والتغليف، أو مثل وجود قطعة من معدات الوقاية الشخصية أو الجزيئات الغريبة. من خلال إزالة هذه الملوثات، فإننا نضمن جودة المسحوق وبالتالي جودة المنتج النهائي.

من ناحية أخرى، تتم عملية فرز درجات أو التحجيم المساحيق أو الحثيرات لفصل النطاقات المختلفة من أحجام الجزيئات، على سبيل المثال، تحتاج المواد الأولية والمنتجات الوسيطة إلى تنخيل لإزالة الجزيئات ذات الأحجام غير الملائمة من أجل ضمان توحيد حجم وتوزيع الجزيئات، بحيث تكون جاهزة للتثخير وكبس الأقراص لاحقاً.

فيما يلي، نسلط الضوء على الأهمية البالغة للتنخيل:

- قد تختلط المساحيق خلال تمريرها عبر المناخل.
- لإزالة الكتل أو الجزيئات الكبيرة قبل وضع المواد في آلة التثخير أو خلطات المسحوق.
- ينتج عن ذلك مسحوق رقيق وزغب.

٤.١ طرق التنخيل المختلفة

هناك ٣ طرق أساسية للتنخيل:

أ. طريقة الاهتزاز

يتم التنخيل وفق هذه الطريقة من خلال الاهتزاز المحفز كهربائياً، أو الاهتزاز الميكانيكي لفتحات المنخل أو عن طريق الدوران حيث يتم تركيب المناخل على منصة مرنة يتم وصلها بحدّافة (عجلة دوارة) غير متوازنة.

ب. طريقة التفريش

تستخدم فرشاة لإعادة توجيه الجزيئات على سطح المنخل ومنع انسداد الفتحات.

ج. طريقة الطرد المركزي

يعتبر المنخل جزءاً أساسياً في كل عملية إنتاج للمستحضرات الصيدلانية. يعمل استخدام المنخل على إزالة الجزيئات ذات الحجم غير الملائم والتلوث، بالإضافة إلى أنه يضمن جودة المكونات والمنتجات النهائية خلال الإنتاج وقبل الاستخدام أو الصرف. إن المبدأ الأساسي في خلط أو مزج المستحضرات الصيدلانية هو أن تكون تلك المكونات أكثر اتساقاً إذا كانت متشابهة من حيث الحجم.

هناك نوعان رئيسيان من التنخيل: تنخيل السلامة وفرز درجات الخشونة. يتم إجراء تنخيل السلامة للمساحيق، والذي يسمى أحياناً تنخيل التحقق. لضمان حق الجودة المطلوبة للمنتج، يزيل المنخل أي

فتحات المناخل القياسية

رقم المنخل	فتحة المنخل
٢,٠	٩,٥٠ ملم
٣,٥	٥,٦٠ ملم
٤,٠	٤,٧٥ ملم
٨,٠	٢,٣٦ ملم
١٠,٠	٢,٠٠ ملم
٢٠,٠	٨٥٠,٠٠ ميكرون
٣٠,٠	٦٠٠,٠٠ ميكرون
٤٠,٠	٤٢٥,٠٠ ميكرون
٥٠,٠	٣٠٠ ميكرون
٦٠,٠	٢٥٠,٠٠ ميكرون
٧٠,٠	٢١٢,٠٠ ميكرون
٨٠,٠	١٨٠,٠٠ ميكرون
١٠٠,٠	١٥٠,٠٠ ميكرون
١٢٠,٠	١٢٥,٠٠ ميكرون
٢٠٠,٠	٧٥,٠٠ ميكرون
٢٣٠,٠	٦٣,٠٠ ميكرون
٢٧٠,٠	٥٣,٠٠ ميكرون
٣٢٥,٠	٤٥,٠٠ ميكرون
٤٠٠,٠	٣٨,٠٠ ميكرون

c. Centrifugal method

In this type of equipment, particles are thrown outwards on to a vertical cylindrical sieve under the action of a high-speed rotor inside the cylinder.

1.5 Operational Procedures for Sifting

1. Before starting the operation of the sifter, ensure that it is cleaned as per the SOP for Cleaning Sifters.
2. Assemble and operate the equipment as per SOP.
3. Bring one of the dispensed materials which is to be pre-sifted in the pre-sifting area.
4. Put appropriate sieve and check its integrity before and after sifting operation. Record the same in pre-sifting document.
5. Weigh and reconcile the sifted material quantity. Record the same in pre-sifting document.
6. Put "sifted" labels of original containers on drums containing sifted materials, along with two in-process labels (one inside and one outside) having weights recorded on it and duly signed by the concerned production officer.
7. Check for any retention and destroy it after taking proper authorisation from the unit head.
8. Repeat step 1 to 8 for pre-sifting of same material. Otherwise, clean the equipment and after giving line clearance start pre-sifting of next material
9. Some of the following materials (for examples only) are taken for pre-sifting:

Material	Sieve Size
Sodium Lauryl Sulphate	100
Starch	100
Talc	200
Magnesium Stearate	40
Gelatin	12



Learning Activities

List all the tools and equipment used in the sifting process.



Test Yourself

1. What is the relevance of sifting in pharmaceutical manufacturing?

في هذا النوع من المعدات، يتم طرح الجزيئات خارجاً إلى منخل عمودي أسطواني مثبت على عجلة سريعة الدوران داخل الاسطوانة.

1.5 الإجراءات التشغيلية للتنخيل

1. قبل البدء في تشغيل جهاز التنخيل، تأكد من نظافته وفقاً لإجراءات العمل القياسية لتنظيف أجهزة التنخيل.
2. قم بتجميع وتشغيل المعدات وفقاً لإجراءات العمل القياسية.
3. قم بإحضار أحد المواد المرصوفة التي سيتم إخضاعها للتنخيل المسبق في منطقة التنخيل المسبق.
4. ضع منخلاً مناسباً وتحقق من سلامته قبل وبعد عملية التنخيل. قم بتسجيل ذلك في وثيقة التنخيل المسبق.
5. قم بتوزين وتوفير كمية المواد المنخلة. قم بتسجيل ذلك في وثيقة التنخيل المسبق.
6. قم بوضع ملصقات «تم تنخيله» للحاويات الأصلية على البراميل التي تحتوي على المواد التي تم تنخيلها. بالإضافة إلى ملصقين «قيد المعالجة» (واحد في الداخل وواحد في الخارج). حيث ينبغي أن تظهر تلك الملصقات الأوزان المسجلة وأن تكون موقعة من قبل مدير الإنتاج المسؤول حسب الأصول.
7. تحقق من المواد المحتجزة وقم باتلافها بعد أخذ التصريح اللازم من رئيس الوحدة.
8. كرر الخطوات 1-8 لمرحلة التنخيل المسبق للمادة ذاتها. بخلاف ذلك، قم بتنظيف المعدات وبعد إجازة المواد قم ببدء التنخيل المسبق للمواد القادمة.
9. تؤخذ بعض المواد اللاحقة (على سبيل المثال) لمرحلة التنخيل المسبق:

حجم المنخل	المادة
١٠٠	كبريتات لوريل الصوديوم
١٠٠	نشاء
٢٠٠	مسحوق تالك
٤٠	المغنيسيوم الإستياريث
١٢	الجيلاتين

أنشطة التعلم



أذكر جميع الأدوات والمعدات المستخدمة في عملية التنخيل.

اختبر نفسك



ماهي أهمية عملية التنخيل في تصنيع المستحضرات الصيدلانية؟

Unit 2

Principles of Granulation



Learning Outcomes

At the end of this Unit, you will:

1. Interpret the principles of granulation.
2. Explain wet and dry granulations methods.

2.1 Introduction

This Unit is one of the most important topics during your study. This is one of the operations that you will be directly working within the pharmaceutical production processes.

In this Unit, we discuss the two granulation methods: **Wet and Dry Granulations**.

2.2 What is Granulation?

Granulation is defined as a **size enlargement process which converts small particles into physically stronger and larger particles**.

The granulation process combines one or more powder particles and forms a granule that will allow tableting process to be within required limits. This way predictable and repeatable process is possible and quality tablets or pellets can be produced using tableting equipment.

Granulations are formed by compression or by using a binding agent. Pharmaceutical granules typically have a size range between 0.2 and 5.0 mm, depending on the required use of granules.



In the Pharmaceutical Industry, **Granulation** is the process in which primary powder particles are made to follow to form larger multi-particle objects called **granules**.

Granulation is extensively used in the manufacturing of tablets and capsules, where the granules will be made as an intermediate product, and in other cases, larger granules (above 5.0 mm) are used as a dosage form in their own right.

Primarily, as you will be discussing in detail later, there are two granulations methods: **Dry Granulation** and **Wet Granulation**.

In some cases, a third method is also used as dry granulation incorporating bound moisture.

2.2.1 Granulation is carried out for various reasons:

1. Prevents the segregation (separation) of the constituents of powder mix

Segregation is due to differences in the size or density of the component of the mix. Normally, the smaller and/or denser particles tend to concentrate at the base of the container with the larger and/or less dense ones on the top. An ideal granulation will contain all the constituents of the mix in the correct proportion in each granule and segregation of granules will not occur.



مخرجات التعلم

- ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:
١. تفسير مبادئ التحثير.
 ٢. شرح طرق التحثير الرطب والجاف.

٢,١ مقدمة

تعتبر هذه الوحدة أحد أهم الموضوعات خلال دراستك. فهي تمثل أحد العمليات التي ستنفذها أنت بشكل مباشر في عمليات الإنتاج الصيدلانية. سنناقش في هذه الوحدة اثنتين من طرق التحثير: التحثير الرطب والجاف.

٢,٢ ما هو التحثير؟

يعرف التحثير بوصفه عملية تكبير الحجم الذي يحول الجزيئات الصغيرة الى جسيمات أقوى فيزيائياً وأكبر مادياً حجماً.

تجمع عملية التحثير بين واحد أو أكثر من جسيمات المسحوق لتشكل حثيرة من شأنها أن تضمن الجاز عملية صنع الأقراص ضمن الحدود المطلوبة. وفي هذه الحالة، فإنه يمكن التنبؤ بالعملية وتكرارها ويمكن إنتاج أقراص أو كريات (Pellets) عالية الجودة باستخدام معدات صنع الأقراص.

يتم التحثير بواسطة الضغط أو باستخدام عامل ربط كيميائي. يتراوح حجم حثيرات المستحضرات الصيدلانية عادة ما بين ٠,٢ و ٥,٠ ملم. اعتماداً على

يعرف التحثير في صناعة المستحضرات الصيدلانية بالعملية التي تخضع لها جسيمات المسحوق الأصلية لتشكل حبيبات أكبر حجماً مكونة من عدة جسيمات تسمى الحثيرات.

الاستخدام المطلوب للحثيرات.

يستخدم التحثير على نطاق واسع في تصنيع الأقراص والكبسولات. حيث يتم استخدام الحثيرات كمنتج وسيط. وفي حالات أخرى، يتم استخدام حثيرات أكبر (أكثر من ٥,٠ ملم). كشكل صيدلاني بحد ذاتها. في المقام الأول، كما سيتم مناقشته بالتفصيل لاحقاً. هناك طريقتان للتحثير: التحثير الجاف والرطب.

في بعض الحالات، تستخدم طريقة ثالثة كالتحثير الجاف المدمج بالرطوبة الرابطة.

١,٢,٢ يتم التحثير لأسباب مختلفة:

١. يمنع انفصال مكونات مزيج المسحوق يحدث الانفصال نتيجة لإختلافات في حجم أو كثافة مكونات المزيج. عادة تتركز الجزيئات الأصغر و/ أو الأكثر في قاعدة الحاوية في حين تطفو الجزيئات الأكبر أو الأقل كثافة في الأعلى. يفترض أن يحتوي التحثير المثالي على جميع مكونات المزيج في النسب الصحيحة في كل حثيرة ولا يحدث انفصال.

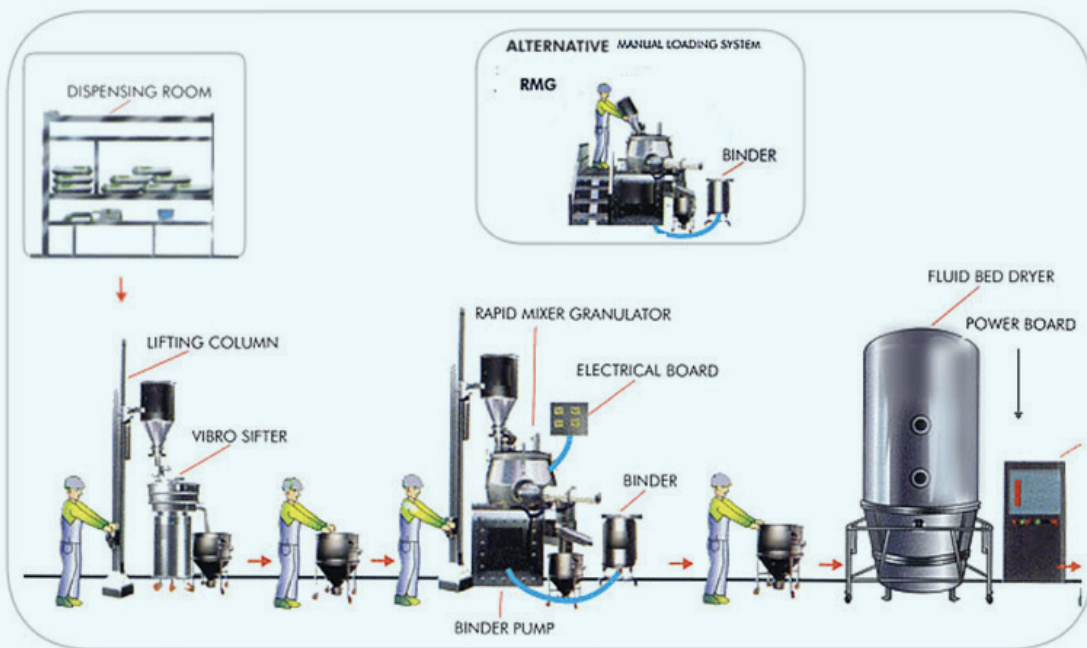


Fig 2.1: A complete Granulation Line- from Dispensing, Granulation, Handling and Drying

2. Improves flow properties of the mix by size enlargement

Many powders, because of their small size, irregular shape or surface characteristics, are cohesive and do not flow well. Granules produced from such a cohesive system will be larger and more isodiametric, both factors contributing to improved flow properties.

3. Improves compression properties of the mix

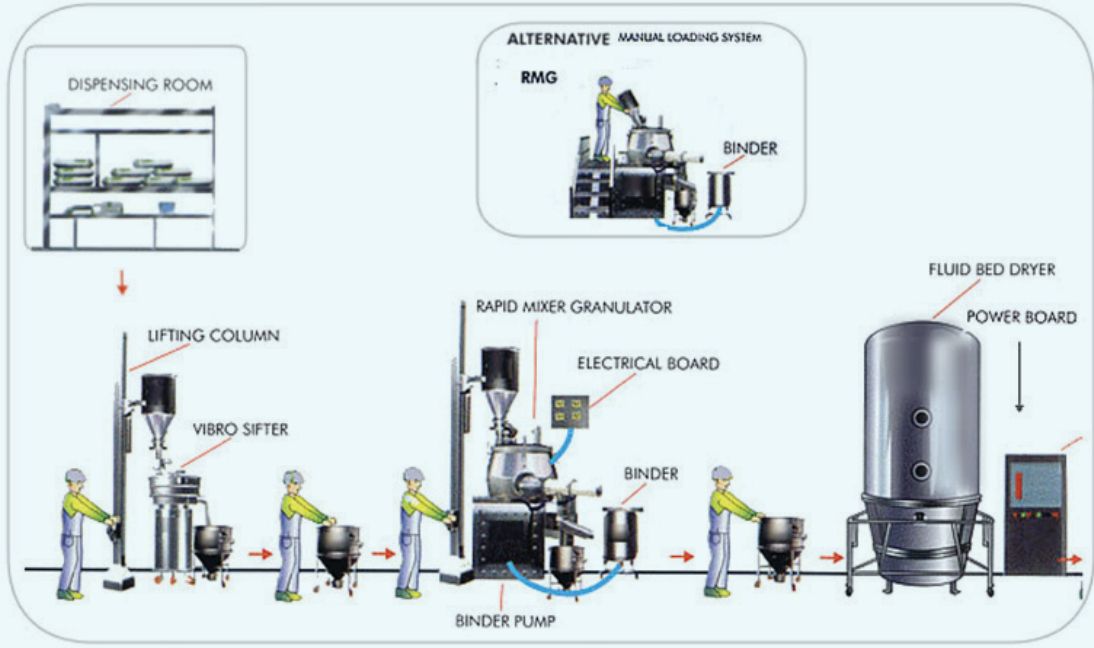
Some powders are difficult to compact even if a readily compactable adhesive is included in the mix, but granules of the same powders are often more easily compacted and produce stronger tablets. This is associated with the distribution of the adhesive binder within the granule and is a function of the method employed to produce the granule. For example, if one were to make tablets from granulated material versus powdered

material, powdered material would be difficult to compress into a tablet and granulated material would be easy to compress. Powdered material's small particles have poor flow and compression characteristics. These small particles would have to be compressed very slowly for a long period of time to make a worthwhile tablet. Unless the powdered material is granulated, it could not efficiently be made into a tablet that has good tablet characteristics such as uniform content or consistent hardness.

4. Reduces the production of dust during powder handling.

5. Reduces the possibility of cake formation for slightly hygroscopic materials:

Granulation may reduce this hazard as the granules will be able to absorb some moisture and yet retain flowability because of their size.



الشكل ١,٢ خط التحثير الكامل - من صرف المواد إلى التحثير إلى المناولة والتجفيف

الصعب ضغطها في الأقراص بينما سيكون من الأسهل ضغط المواد المحتررة. إن الجزيئات الصغيرة للمواد المسحوقة ضعيفة التدفق.

لذا فإنه يجب ضغط هذه الجزيئات الصغيرة ببطء شديد ولفترة طويلة من الوقت لتحويلها إلى أقراص جيدة. ما لم يتم تحثير المواد المسحوقة فلا يمكن تحويلها وبكفاءة إلى أقراص تحتوي على خصائص أقراص جيدة مثل توحيد المحتوى أو الصلابة المتسقة.

٤. يقلل من إنتاج الغبار خلال معالجة المسحوق.

٥. يقلل من إمكانية تشكل الانتفاخات التكتل (caking): للمواد بسيطة الاسترطاب قد يقلل التحثير من هذا الخطر حيث يمكن للحثيرات امتصاص بعض الرطوبة مع احتفاظها بقدرتها على التدفق بسبب حجمها.

٢. يحسن خصائص التدفق للمزيج من خلال تكبير الحجم تلتصق العديد من المساحيق. بسبب صغر حجمها أو شكلها غير المنتظم أو خصائصها السطحية. وبالتالي فإنها لا تتدفق بشكل جيد. ستكون الحثيرات المنتجة من مثل هذا النظام متماسكة وأكبر حجماً ومتساوية الأقطار مما يسهم في تحسين خصائص التدفق.

٣. يحسن خصائص الانضغاطية للمزيج يصعب ضغط بعض المساحيق حتى إذا تم تضمين مادة لاصقة قابلة للانضغاط بسهولة في هذا المزيج. ولكن حثيرات نفس المساحيق غالباً ما تكون قابلة للانضغاط بسهولة أكبر وتنتج أقراصاً أقوى. ويرتبط هذا مع توزيع المادة الرابطة اللاصقة داخل الحثيرة ويعتمد ذلك على الطريقة المستخدمة لإنتاج الحثيرات. على سبيل المثال. إذا أردنا إنتاج أقراص من مادة حثيرات مقابل مواد مسحوقة. فإن المواد المسحوقة يكون من

6. **Increases convenience of transport** by being denser than the parent powder mix and occupy less volume per weight.

2.3 Ideal Characteristics of Granules

As we have seen above, the ideal characteristics of granules include uniformity, good flow and compatibility. The effectiveness of granulation, therefore, depends on the following features:

- Particle size of the drug and excipients
- Type of blinder
- Volume binder
- Wet massing time
- Amount of force applied to distribute drug, binder and moisture
- Drying rate

2.4 Methods of Granulation

Granulation methods can be divided, as discussed earlier, into two types: **wet** methods, which apply a liquid in the process and **dry** methods in which no liquids is used.

Let us now briefly understand the two granulations techniques: Wet Granulation and Dry Granulation.

2.5 Wet Granulation

Wet granulation is the most widely used process in pharmaceutical industry. Its essence is that particles of active ingredient, with a diluent if necessary, are stuck together using an adhesive, the latter usually being water-based. The result is a granular product which flows more readily and has an improved ability to cohere during compression.

Wet granulation involves massing of a mix of **dry powder particles**, using a granulating fluid. The granulating fluid contains a solvent that must be

volatile, so that it can be removed on drying, and non-toxic.

Typical liquids used in wet granulation include water, ethanol and isopropanol either alone or in a combination. The granulation liquid may be used alone or, more usually, as a solvent containing a dissolved adhesive (you will also hear the term a binder or binding agent etc.) which ensures particle adhesion once the granule is dry.

Water is commonly used for economical and ecological reasons. Water is also non-flammable which means that expensive safety precautions are not required.

However, using water as a solvent has some marked disadvantages too which may include that this may adversely affect the drug stability, causing hydrolysis of susceptible products, and secondly, it requires longer drying time than organic solvents. The longer drying time increases the length of the process and again, may affect the stability because of the extended exposure to heat.

In wet granulation, granules are formed by the addition of a granulation liquid onto a powder bed which is under the influence of an impeller (in a High shear granulator, screws (in a twin screw granulator) or air (in a fluidized bed granulator). The agitation resulting in the system along with the wetting of the components within the formulation results in the aggregation of the primary powder particles to produce wet granules.

2.6 Advantages of Wet Granulation

The popularity of wet granulation is because it can be applied to all drugs, and for many formulators it is the method of choice for drugs with a high dose and a very low dose. However, the most important advantages in wet granulation are:

٦. يزيد من سهولة النقل: من خلال كونها أكثر كثافة من مزيج المسحوق الأصلي وحتل حجماً أقل لكل وزن.

٢.٣ الخصائص المثالية للحثيرات

كما رأينا أعلاه، فإن الخصائص المثالية للحثيرات تشمل التوحيد التجانس، التدفق الجيد والتوافق. وبالتالي فإن فعالية التحثير تعتمد على الميزات التالية:

- حجم الجزيئات المادة الدوائية والسواغ.
- نوع المادة الرابطة.
- حجم المادة الرابطة.
- وقت التكتل الرطب.
- مقدار القوة الموضوعة لتوزيع المادة الدوائية والمادة الرابطة والرطوبة.
- معدل التجفيف.

٢.٤ طرق التحثير

يمكن تقسيم طرق التحثير، كما نوقش سابقاً، إلى نوعين: طرق التحثير الرطب، التي تضيف سائلاً في العملية وأساليب التحثير الجاف التي لا يستخدم فيها أي سوائل. لنحاول أن نفهم سوية باختصار طريقتي التحثير: التحثير الرطب والتحثير الجاف.

٢.٥ التحثير الرطب

التحثير الرطب هو العملية الأكثر استخداماً في صناعة المستحضرات الصيدلانية. جوهرها هو أن جسيمات المادة الفعالة، مع مخفف (diluent) إذا لزم الأمر، ترتبط معاً باستخدام لاصق (adhesive) والذي يكون في الغالب مائي القاعدة، ينتج عن ذلك مادة حبيبية تتدفق بسهولة أكبر ولديها قدرة أكبر على التماسك خلال الكبس.

ينطوي التحثير الرطب على تكتيل مزيج من جسيمات المسحوق الجاف، وذلك باستخدام سائل التحثير. يحتوي

سائل التحثير على مذيبات طيارة، بحيث يمكن إزالتها عند التجفيف على أن تكون غير سامة.

تشمل السوائل المعتادة المستخدمة في التحثير الرطب المياه، والإيثانول والأيزوبروبانول إما وحدها أو في مركب منها. يمكن استخدام سائل التحثير وحده أو في الغالب كمذيب يحتوي على مادة لاصقة ذائبة (سيرد أيضاً مصطلح «المادة الرابطة») التي تضمن التصاق الجزيئات عند جفاف الحثيرة.

تستخدم المياه عادة لأسباب اقتصادية وبيئية. الماء هو مادة غير قابلة للاشتعال ما يعني أن لا حاجة لاحتياطات السلامة المكلفة.

إلا أن استخدام الماء كمذيب ينضوي على بعض العيوب الملحوظة جداً والتي قد تشمل تأثيره سلباً على استقرار المستحضر، ما يسبب تحلل المنتجات الحساسة للماء وثانياً، فإنه يتطلب وقتاً أطول للتجفيف من المذيبات العضوية. إن طول فترة التجفيف يزيد من طول العملية وقد يؤثر ذلك على الاستقرار الثباتية بسبب التعرض الطويل للحرارة.

في التحثير الرطب، تتشكل الحثيرات بإضافة سائل حثير في حوض المسحوق فيما يخضع المسحوق للتقليب في دولاب الدفع (في جهاز حثير عالي الشفارات، المقلب الدوار) (في جهاز حثير ثنائي المقلب الدوار) أو الهواء (في جهاز التحثير ذو الطبقة المميعة). تؤدي الإثارات الناتجة في النظام جنباً إلى جنب مع ترطيب المكونات ضمن التركيب إلى جميع جسيمات المسحوق الأولية لإنتاج الحثيرات الرطبة.

٢.٦ مزايا التحثير الرطب

تعود شعبية التحثير الرطب لكونه قابلاً للتطبيق على جميع المستحضرات الصيدلانية، وعلى العديد من المركبات ولهذا فهو الأسلوب المفضل للأدوية ذات الجرعات العالية والجرعات المنخفضة للغاية، ومع ذلك، فإن أهم مزايا التحثير الرطب هي:

- a) The wetting properties are better for tableting. The addition of (often) hydrophilic binder makes the surface easier for disintegration and dissolution of tablets.
- b) The content uniformity is better achieved in wet granulation. Ideally, all the granules contain the same amount of drug substances, so that the only cause for lack of uniformity can come from addition of the disintegrant and lubricant at the end.
- c) The particle sizes and share are optimised through wet granulation.

2.7 Disadvantages of Wet Granulation

No process is perfect as in the case of wet granulation. Some of the disadvantages of wet granulation process are:

- It is an expensive process because of high labour, time, equipment, energy and space requirements.

- Loss of materials during various stages of processing.
- Not suitable for moisture sensitive and thermo labile drugs.
- Multiple processing steps add complexity and make validation and control difficult.

2.8 Equipment used in Wet Granulation

Traditional equipment used for wet granulation is very labour intensive and time consuming. The equipment used for granulation does not have provisions of dry mixing and therefore, a different mixer is used for dry mixing prior to granulation.

New generation equipment used in wet granulation processed now-a-days have both dry mixing and wet granulation components and these contribute high speed mixing and even assist in the process of sieving (sifting).

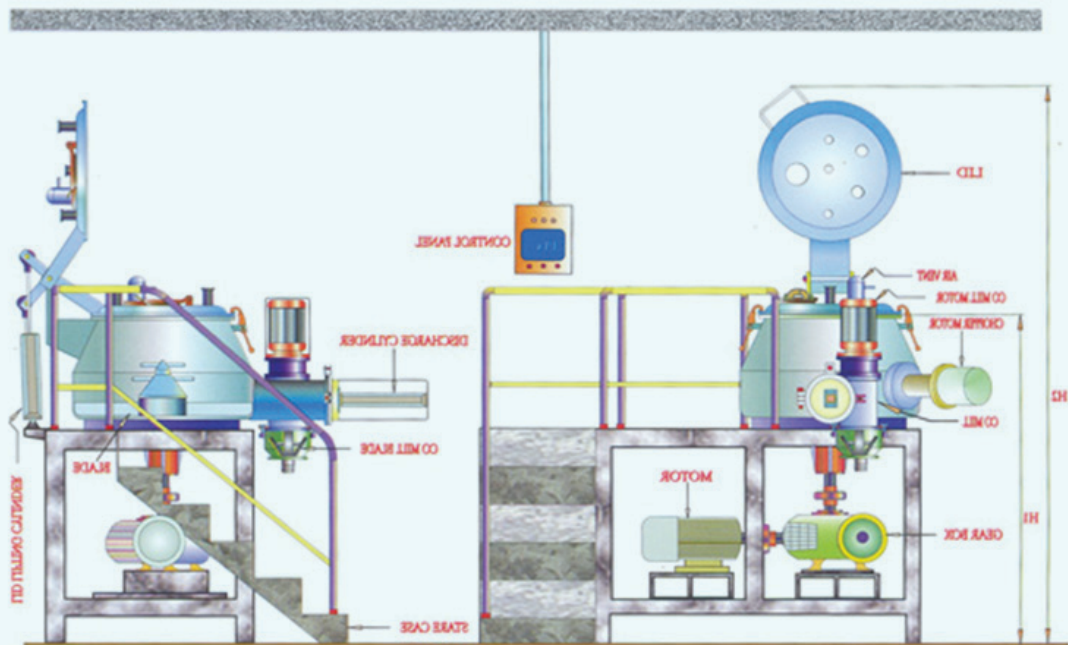


Fig 2.2 Technical Details of Rapid Mixer Granulator (Source: Champion Pharma)

(i)

خصائص الترطيب أفضل لصنع الأقراص .
إن إضافة المادة الرابطة المائية القاعدة (غالباً)
يجعل السطح أسهل للتفكك والأقراص
أسهل الذوبان.

(ب)

يتم تحقيق جانس المكونات على نحو أفضل
في التحيير الرطب. مثالياً، كل الحثيرات تحتوي
على نفس كمية المواد الدوائية. لذا فإن
السبب الوحيد لعدم الاتساق يمكن أن يأتي من
إضافة مفتت ومواد تلزيج في النهاية.
يتم تحقيق الحجم والخصص المثلى للجسيمات
من خلال التحيير الرطب.

(ت)

٢.٧ مساوي التحيير الرطب

ليس هناك عملية مثالية وهذا ينطبق على التحيير
الرطب. من بعض مساوي عملية التحيير الرطب مايلي:
• هي عملية مكلفة بسبب التكاليف العالية
للعمال. وطول الوقت وتكلفة المعدات
والطاقة ومتطلبات المساحة.
• فقدان المواد خلال مراحل مختلفة من

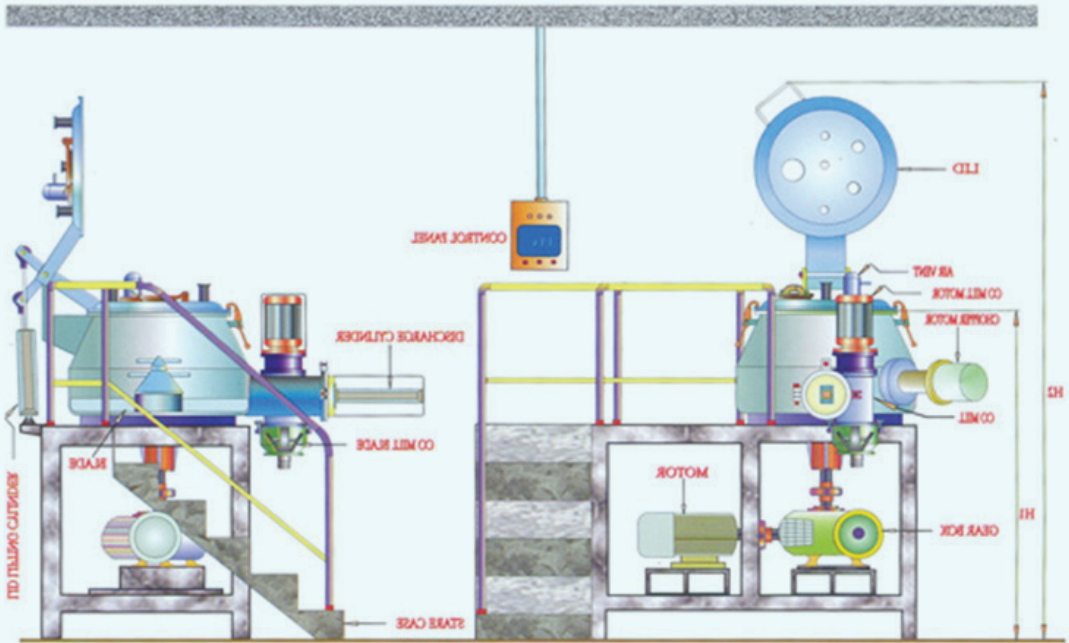
التجهيز.

- غير ملائمة للمواد الحساسة للرطوبة
- والمستحضرات التي يمكن أن تتلف بالحرارة.
- خطوات المعالجة متعددة إضافة إلى التعقيد
ما يجعل التحقق والمراقبة صعباً.

٢.٨ المعدات المستخدمة في التحيير الرطب

يتطلب تشغيل المعدات التقليدية المستخدمة
للتحيير الرطب جهداً عمالياً مكثفاً ووقتاً طويلاً. لا
تحتوي المعدات المستخدمة للتحيير خواص الخلط الجاف
وبالتالي، يتم استخدام خلاط مختلف لخلط المواد الجافة
قبل التحيير .

تحتوي المعدات الجديدة المستخدمة في التحيير الرطب
إمكانية الخلط الجاف والرطب لمكونات التحيير والتي
تساعد على سرعة الخلط العالي وحتى في عملية
التنخيل.



الشكل ٢.٨ التفاصيل الفنية لجهاز التحيير الخلاط السريع (المصدر: Champion Pharma)

2.9 Dry Granulation Method

Dry Granulation or sometimes called as Compression Granulation has been used for many years and been a valued technique in tablet productions. Dry granulation is effective in situations when dose of drug is too high for direct compaction, and the drug is sensitive to heat, moisture, or both, with precludes wet granulation.

Many tablet formulations such as those of aspirin and vitamin are prepared by dry granulation.

Forming granules without moisture requires compacting and densifying the powders. In this process the primary powder particles are aggregated under high pressure. Swaying granulator or high shear mixer-granulator can be used for the dry granulation.

Dry granulation can be conducted under two processes: either a large tablet (slug) is produced in a heavy duty tableting press (sluggers); or the powder is squeezed between two counter-rotating rollers to produce a continuous sheet or ribbon of materials (roller compactor).

Slugs

When the initial blend of powders is forced into the dies of a large-capacity tableting press and is compacted by means of flat-faced punches, the compacted masses are called **slugs**.

2.10 Advantages of Dry Granulation

The main advantages of drying granulation or slugging are that it uses less equipment and spaces. It eliminates the need for binder solution, heavy mixing equipment and the costly and time consuming drying steps required for wet granulation. Slugging can be used for advantages in the following situations:

- For moisture sensitive material
- For heat sensitivematerial
- For improved disintegration since powder particles are not bonded together by a binder.

2.11 Disadvantages of Dry Granulation

- It requires a specialised heavy dry tablet press to form slug.
- It does not permit uniform colour distribution.
- More dust is formed than wet granulation.
- Increased the chances of contamination.

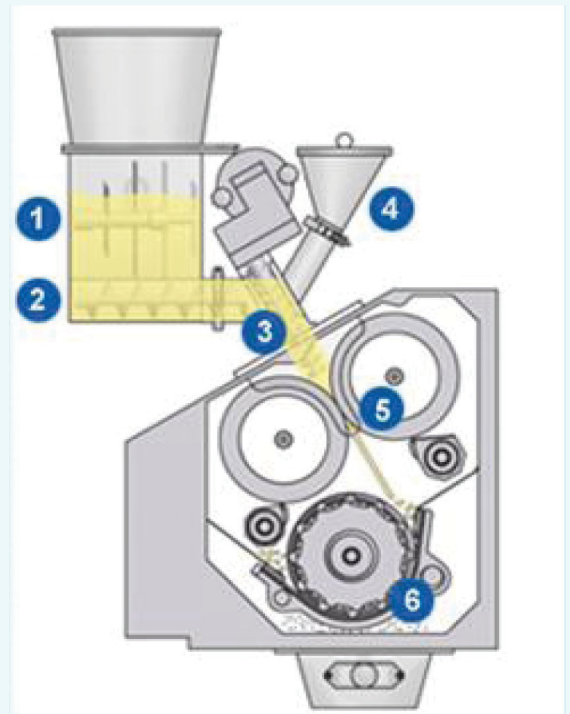


Fig 2.3: Schematic diagram of a Roller Compactor
(Courtesy: GERTEIS)

1. Inlet funnel with agitator
2. Feed auger
3. Tamp auger
4. Small quantity inlet funnel
5. Press rollers with ribbon
6. Rotor with desired granules

٢.٩ طريقة التحثير الجاف

استخدم التحثير الجاف أو كما يسمى أحياناً حثير الكبس لسنوات عديدة وقد اعتبر تقنية قيمة في إنتاج الأقراص. إن التحثير الجاف فعال عندما تكون الجرعة الدوائية عالية جداً لتتحمل الكبس أو الضغط المباشر. بالإضافة إلى المستحضرات الحساسة للحرارة أو الرطوبة أو كليهما مما يحول دون التحثير الرطب.

يتم إعداد العديد من المستحضرات الدوائية مثل الأسبرين والفييتامينات عن طريق التحثير الجاف. يتطلب تشكيل حثيرات دون رطوبة ضغط وتكثيف المساحيق. في هذه العملية يتم تجميع جسيمات المسحوق الأولية تحت ضغط عال. ويمكن استخدام جهاز التحثير الهزاز أو عالي الشفرات (المقلب الدوار) للتحثير الجاف.

يمكن إجراء التحثير الجاف في عمليتين: يتم إنتاج إما الأقراص الكبيرة (slug) والتي تنتج في جهاز كبس أقراص عالي الجهد؛ أو يتم ضغط المسحوق بين بكرتين متعاكستي الدوران لإنتاج شريط مستمر من المواد (بكرة ضاغطة).

مضغوطة (slug)

عندما يتم حشو الخليط الأولي للمساحيق في قالب ماكينة كبس أقراص عالية القدرة وتم كبسها باستخدام أطقم الكبس مسطحة الوجه، فإنها الكتل المكبوسة تسمى مضغوطة (slug).

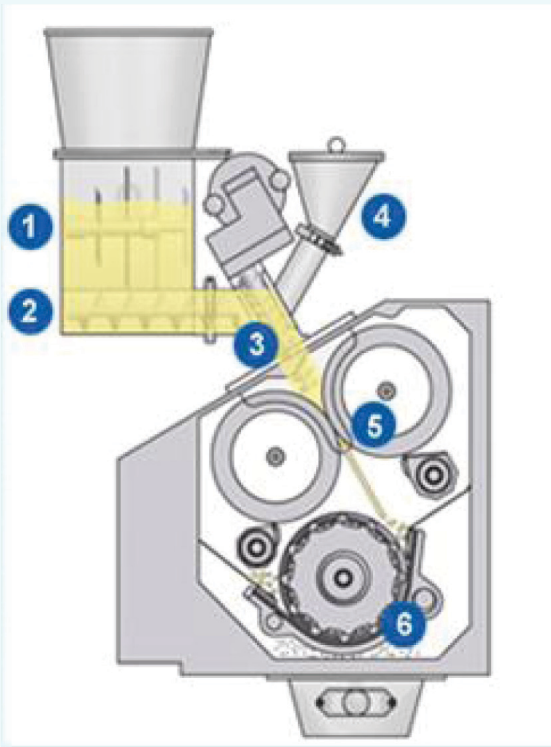
٢.١٠ مزايا التحثير الجاف

تتمحور المزايا الرئيسية للتحثير الجاف أو كبس الأقراص الكبيرة في أنه يستخدم معدات ومساحات أقل. وبالإضافة إلى ذلك فإنه يستبعد الحاجة للمحلول الرابط ومعدات الخلط الثقيلة وخطوات التجفيف المكلفة والتي تستغرق وقتاً طويلاً. يمكن استخدام الأقراص المسطحة للحصول على مزايا في الحالات التالية:

- للمواد الحساسة للرطوبة.
- للمواد الحساسة للحرارة.
- لتحسين التحلل بما أن جسيمات المسحوق غير مربوطة ببعضها بواسطة مادة ربط.

٢.١١ سلبيات التحثير الجاف

- يتطلب آلات ثقيلة متخصصة لكبس الأقراص الجاف لتشكيل الأقراص المسطحة.
- لا يسمح بتوحيد اللون.
- يتم تشكيل المزيد من الغبار أكثر من التحثير الرطب. ويزيد من فرص التلوث.



الضاغطة (المصدر: GERTEIS)

١. قمع تعبئة مع هزاز.
٢. برمة التغذية.
٣. برمة الرص.
٤. قمع تعبئة للكميات الصغيرة.
٥. الأسطوانات الضاغطة مع الأشرطة.
٦. الدوار مع الحثيرات المطلوبة.

2.12 Dry Granulation Equipment

Dry granulation is carried out mostly through a specially designed machine called Roller Compactor. Roller compactors are capable of producing as much as 500 kg per hour or more of compacted ribbon like materials, which can then be screened or milled into granules suitable for compression into tablets.

Roller compactors have two rollers that revolve toward each other as shown in Figure 2.3. By means of a hydraulic ram forcing one of the rollers against the other, the machine is capable of exerting known fixed pressures on any powdered materials that flows between the rollers.

A standard procedure for testing compaction uniformity and machine capacity is to select a hydraulic pressure in the mid-ranges of the equipment. Set the compaction rill at the slowest speed and set the feed screw at the highest speed. If the powders are compactible in the first pass, the machine will overload. When this happens, the compaction speed should be increased until the loading is constant. If no overload occurs, powder should be passed through a second time, using the same procedure. The roller compactor offers the advantages of over the slugging process of increased production capacity, greater control of compaction pressure and dwell time, and no need for excessive lubrication of the powder.

You might have already noted that the dry or compression granulation method requires less equipment and space than wet granulation, and eliminates the addition of moisture and the application of heat, as found in the wet massing and drying steps of the wet granulation method.



Learning Activities

Carry out further research, with the assistance of internet, on wet granulations and dry granulations. Your Instructor will ask you to present specific individual assignments on granulation processes.



Test Yourself

1. Analyse the advantages and disadvantages of wet and dry granulations with appropriate examples.

٢.١٢ معدات التحثير الجاف

يتم التحثير الجاف في الغالب من خلال آلة مصممة خصيصاً تسمى الأسطوانة الضاغطة. إن آلة الأسطوانة الضاغطة قادرة على إنتاج ما يصل إلى ٥٠٠ كجم في الساعة أو أكثر من المواد المشابهة للشريط المضغوط. والتي يمكن عندئذ تنخيلها أو تحويلها إلى حثيرات مناسبة لكبسها على شكل أقراص.

حتوي آلة الأسطوانات الضاغطة على بكرتين متعاكستين الدوران كما هو مبين في الشكل ٣,٢. عن طريق الرص الهيدروليكي للبكرات على بعضها الآخر. فإن الآلة قادرة على وضع مقدار ضغط معروف وثابت على أي مواد مسحوقة تتدفق بين البكرات.

من الإجراءات القياسية لاختبار اتساق الكبس وقدرة الجهاز اختبار الضغط الهيدروليكي في النطاقات المتوسطة من الآلة. من خلال ضبط مجرى الكبس على أبداً سرعة وضبط رفاص التغذية على أعلى سرعة. إذا كانت المساحيق قابلة للانضغاط في المرور الأول فإن الحمل على الآلة سيكون زائداً. وعندما يحدث ذلك ينبغي زيادة سرعة الضغط لتثبيت التحميل. إذا لم يحدث الحمل الزائد، فيجب تمرير المسحوق للمرة الثانية. وذلك باستخدام نفس الإجراء. تقدم آلة الأسطوانات الضاغطة مزايا في عملية الكبس المسطح من حيث زيادة الطاقة الإنتاجية، وزيادة السيطرة على ضغط الكبس ووقت الانتظار، ولا يكون هناك حاجة للتزييت المفرط للمسحوق.

قد تلاحظ أن طريقة التحثير الجاف أو تحثير الضغط يتطلب معدات ومساحة أقل من التحثير الرطب. ويجنبنا إضافة الرطوبة واستخدام الحرارة، كما هو الحال في التكتيل الرطب وخطوات التجفيف في طريقة التحثير الرطب.

أنشطة التعلم



قم بإجراء مزيد من البحوث بمساعدة الإنترنت حول التحثير الرطب والتحثير الجاف. سيطلب منك مدربك تقديم عرض حول عمليات التحثير.

اختبر نفسك



١. قم بتحليل سلبيات وإيجابيات كل من التحثير الرطب والجاف مع إعطاء الأمثلة المناسبة.

Unit 3

Preparation of Granulation Solutions



Learning Outcomes

At the end of this Unit, you will:

1. Differentiate between various processes for Wet and Dry Granulation techniques.
2. Prepare different granulation solutions.
3. Interpret the granule preparation process.
4. State safety risks and hazards in the granulation process and how to minimise them.
5. Demonstrate SOP for granulation preparation.

3.1 Introduction

In Unit 2, you have learnt on various granulations methods including wet granulation, dry granulation and direct compression. In Unit 3, we will focus on various steps involved in wet and dry granulation procedures.

Let us now, briefly categorise the unique features of each of these granulation solutions.

3.2 Granule Preparation Mechanisms/ Principles

In order to form granules, bonds must be formed between powder particles so that they adhere and bonds must be appropriately strong to prevent breakdown of the granule to powder in various handling operations including compression.

There are five primary bonding mechanisms between particles:

- a. Adhesion and cohesion forces in the immobile liquid films between individual primary powder particles.
If sufficient liquid is present in a powder to form a very thin, immobile layer, there will be an effective decrease in interparticulate distance and consequent increase in contact area between particles.
- b. Interfacial forces in mobile liquid films within the granules.
During wet granulation liquid is added to the powder mix and will be distributed as films around and between the particles, which create an immobile layer and produce a mobile film.
- c. The formation of solid bridges after solvent evaporation.
Solid bridges are formed by partial melting, hardening binders and crystallisation of dissolved substances. Partial or low melting is caused by the high pressures used in dry granulation. During the wet granulation, liquid will form liquid bridges, and the adhesive will harden or crystallise on drying to form solid bridges to bind the particle.
- d. Attractive forces between solid particles
Electrostatic forces may be of importance in causing powder cohesion and the initial formation of agglomerates (during mixing).
- e. Mechanical interlocking of particles.



مخرجات التعلم

ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:

١. التمييز بين العمليات المختلفة للتحثير الرطب والجاف.
٢. إعداد محاليل التحثير المختلفة.
٣. تفسير عملية إعداد الحثيرات.
٤. توضيح المخاطر التي تهدد السلامة في عملية التحثير وكيفية التقليل منها.
٥. توضيح إجراءات العمل القياسية لإعداد التحثير.

٣.١ مقدمة

كنت قد تعلمت في الوحدة ٢ مختلف أساليب التحثير بما في ذلك التحثير الرطب والتحثير الجاف والكبس المباشر. سنركز في الوحدة ٣ على مختلف الخطوات المتبعة في إجراءات التحثير الرطب والجاف. سنقوم الآن باختصار بتصنيف الخصائص الفريدة لكل من محاليل التحثير هذه.

٣.٢ آليات / مبادئ إعداد الحثيرات

من أجل تشكيل حثيرات، يجب تشكيل روابط بين جسيمات الطاقة بحيث تلتصق ببعضها البعض. ويجب أن تكون الروابط قوية بما يكفي لمنع تفتت الحثيرة إلى مسحوق في مختلف عمليات المعالجة المانولة بما في ذلك الكبس.

هناك خمس آليات أولية للربط بين الجزيئات:

(أ)

قوى الإلتصاق والتماسك في الأغشية الرقيقة السائلة غير المتحركة بين جسيمات المسحوق الأساسية الفردية. إذا كان هناك ما

يكفي من السائل في المسحوق لتشكيل طبقة غير متحركة رقيقة جداً، فإن ذلك سيقلل بفعالية المسافة ما بين الجزيئات ما يزيد من مسافة الترابط بين الجزيئات.

(ب)

القوى البينية في الأغشية الرقيقة السائلة المتحركة ضمن الحثيرات. خلال التحثير الرطب يضاف السائل إلى مزيج المسحوق بحيث يوزع على شكل أغشية رقيقة حول وبين الجزيئات، ما يكون طبقة غير متحركة وينتج غشاءً متحركاً.

(ت)

تشكيل روابط صلبة بعد تبخر المذيب . تتشكل روابط متينة نتيجة للذوبان الجزئي وتصلب مواد الربط وتبلور المواد الذائبة. ينتج الذوبان الجزئي أو المنخفض بفعل الضغوط

العالية المستخدمة في التحثير الجاف. خلال التحثير الرطب، يكون السائل روابطاً سائلة و تصلب المادة اللاصقة أو تتبلور عند التجفيف لتشكيل جسر متينة لربط الجزيئات.

قوى التجاذب بين الجزيئات الصلبة. قد تكون القوى الكهربائية الساكنة ذات أهمية في تماسك المسحوق والتشكيل الأولي للككتل (خلال الخلط).

(ج)

التشابك الميكانيكية للجسيمات. في

In the dry methods, adhesion of particles takes place because of applied pressure. In wet granulation, liquid added to dry powders has to be distributed through the powder by the mechanical agitation produced in the granulator. There are primarily three stages of granulation mechanism:

Nucleation: granulation starts with particle-particle contact and adhesion due to liquid bridges.

Transition: At this stage, the nuclei grow by two particles added together or by two or more nuclei combined. This is characterised by the presence of a large number of small granules with a fairly wide size distribution.

Ball growth: Further granule growth produces large, spherical granules through coalescence, breakage, abrasion, transfer or layering.

3.3 Wet Granulation Procedures

There are various steps involved in the wet granulation stage. They are briefly outlined below, which gives you, step-by-step unit operations.

A. Agglomeration

Droplets of solvent, such as water or alcohol or binding solution contact the powder particles that build up around the periphery of the droplet. As the powder is wetted by the liquid, the liquid migrates by capillary action into the particle interstices and form large powder-liquid agglomerates.

B. Agglomeration break-down

After the initial large agglomerate formation, mixing shear breaks down the large agglomerates down such that the liquid is now carried throughout the mixture via smaller agglomerate which continues to diminish in size and the liquid is distributed over the powder particle surface as the small agglomerate contact dry solid particle. At this point the wet mass makes weak mass and easily crumbles to a powder

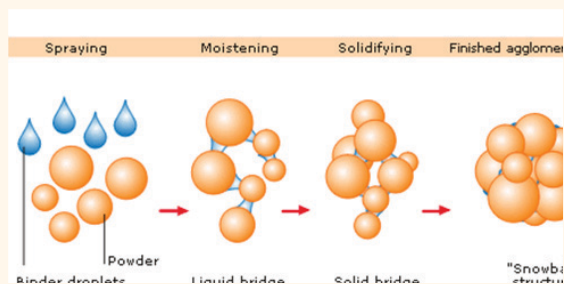


Fig 3.2 Granule Formation

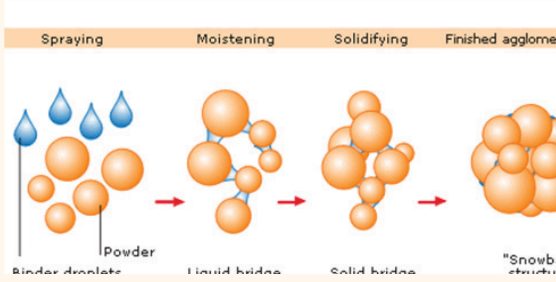
if compacted by the grip of a hand.

C. Re-agglomeration

As more liquid is added, re-agglomeration happens and the above two processes are repeated. However, as more liquid is mixed, the powder bed becomes wetter and more resistant to shear. This is a result of displacement of air by liquid, liquid viscosity and partial solubilization of some of the more soluble ingredients that may be present in the formula. This solubilization creates even more resistance to the high shear mixing, because it usually increases the viscosity of the liquid phase. Accordingly, liquid-solid mixing require high-shear mixer. Granulation end point (GEP) can be tested by compacting powder mass by hand, and is shown by the formation of coherent mass. The mass should be breakable with smooth surface, otherwise undesirable paste formation would have resulted.

D. Paste formation

If mixing continued beyond the normal granulating end point, which is different for each formula, a thick wet mass resembling a paste begins to form as a result of solubilization and salvation. This paste, unlike the end point, is difficult to break up for drying (can cause clogging of the screen), will dry to extremely hard granules which will be difficult to mill, and usually forms poor compaction in the tablet machine.



الشكل ٣,٢ تشكل الحثيرة

(ت) إعادة التكتيل

عند إضافة المزيد من السائل، حدث إعادة التكتيل وتكرر العمليتان المذكورتان أعلاه. ولكن عندما يتم خلط المزيد من السائل، يصبح حوض المسحوق أكثر رطوبة وأكثر قدرة على مقاومة شفرات الخلط. ينتج ذلك عن إزاحة الهواء بالسائل، ولزوجة السائل والذوبان الجزئي لبعض العناصر الأكثر قابلية للذوبان التي قد تكون موجودة في الصيغة. لأنّه عادة ما يزيد من لزوجة المقاومة لشفرات الخلط. لذا فإن الخلط السائل - الصلب يتطلب خلطاً عالي الشفرات. يمكن اختبار نقطة نهاية التثخير من خلال الضغط على كتلة المسحوق باليد، ويظهر من تشكل كتلة متماسكة. وينبغي أن تكون الكتلة قابلة للكسر بسطح أملس، وإلا فإن عجينة غير مرغوب بها ستتشكل.

(ث) تشكيل العجينة

إذا استمر الخلط بعد نقطة نهاية التثخير العادية، والتي تختلف باختلاف الصيغة، تبدأ كتلة رطبة سميكة تشبه العجينة بالتشكل نتيجة الإذابة والخلص. ويكون من الصعب تفتيت هذه العجينة على عكس نقطة النهاية للتجفيف (يمكن أن يسبب انسداد المنخل). مما سيؤدي إلى جفافها إلى حثيرات صلبة للغاية والتي سيكون من الصعب طحنها، مما يؤدي بدوره إلى سوء جودة الكبس في الغالب.

التثخير الجاف، يحصل الالتصاق بين الجزيئات بسبب الضغط الموضوع عليها. في التثخير الرطب، ينبغي أن يتوزع السائل المضاف إلى المساحيق الجافة خلال المسحوق باستخدام الإثارة الميكانيكية المنتجة في جهاز التثخير. هناك ثلاث مراحل أساسية لآلية التثخير:

التنوي: يبدأ التثخير باتصال والتصاق الجزيئات ببعضها نتيجة الروابط السائلة. **الانتقال:** في هذه المرحلة، تنمو النوية بإضافة جسيمين أو أكثر أو بارتباط عدة نويات. وتتميز هذه المرحلة بوجود عدد كبير من الحثيرات الصغيرة الحجم بتوزيع واسع إلى حد ما. **نمو الكرة:** ينتج عن نمو الحثيرات حثيرات كروية من خلال الالتحام والكسر والكشط والنقل أو تصفيف الطبقات.

٣,٣ إجراءات التثخير الرطب

هناك العديد من الخطوات المتبعة في مرحلة التثخير الرطب. فيما يلي تلخيص لتلك الخطوات والذي يوضح طريقة تشغيل الوحدة خطوة بخطوة.

(أ) التكتيل

تتصل قطرات المذيبات مثل الماء أو الكحول أو محلول الربط بجسيمات المسحوق التي تتراكم حول المحيط الخارجي للقطرة. وفيما يتم ترطيب المسحوق بالسائل، ينتقل السائل من خلال الممرات الشعيرية إلى داخل فجوات الجزيئات مشكلاً كتلاً كبيرة من المسحوق والسائل.

(ب) تفتت الكتل

بعد تشكيل الكتل الكبيرة الأولية، تقوم شفرات الخلط بتفتيت الكتل الكبيرة بحيث يدخل السائل في جميع أجزاء الخليط عبر أصغر الكتل والتي تستمر في التفتت ويتوزع السائل على سطح جسيمات المسحوق فيما تلتقي التكتلات الصغيرة مع الجزيئات الصلبة الجافة. في هذه المرحلة تكون الكتلة الرطبة كتلة ضعيفة يمكن أن تفتت بسهولة إلى مسحوق إذا ضغط عليها بواسطة قبضة اليد.

3.4 Steps Involved in Wet Granulation

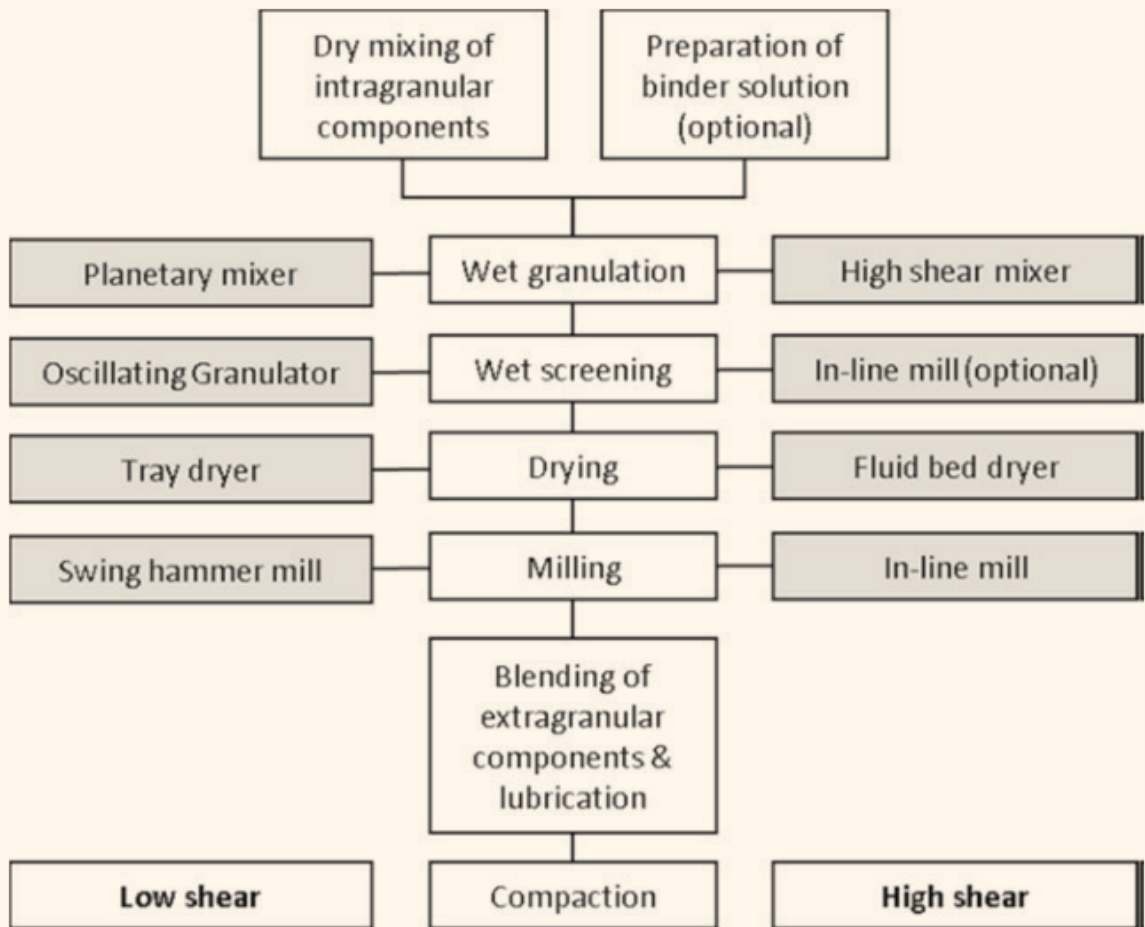


Fig 3.3 Schematic flow diagram of Wet Granulation Method

3.5 Excipients in Wet Granulation

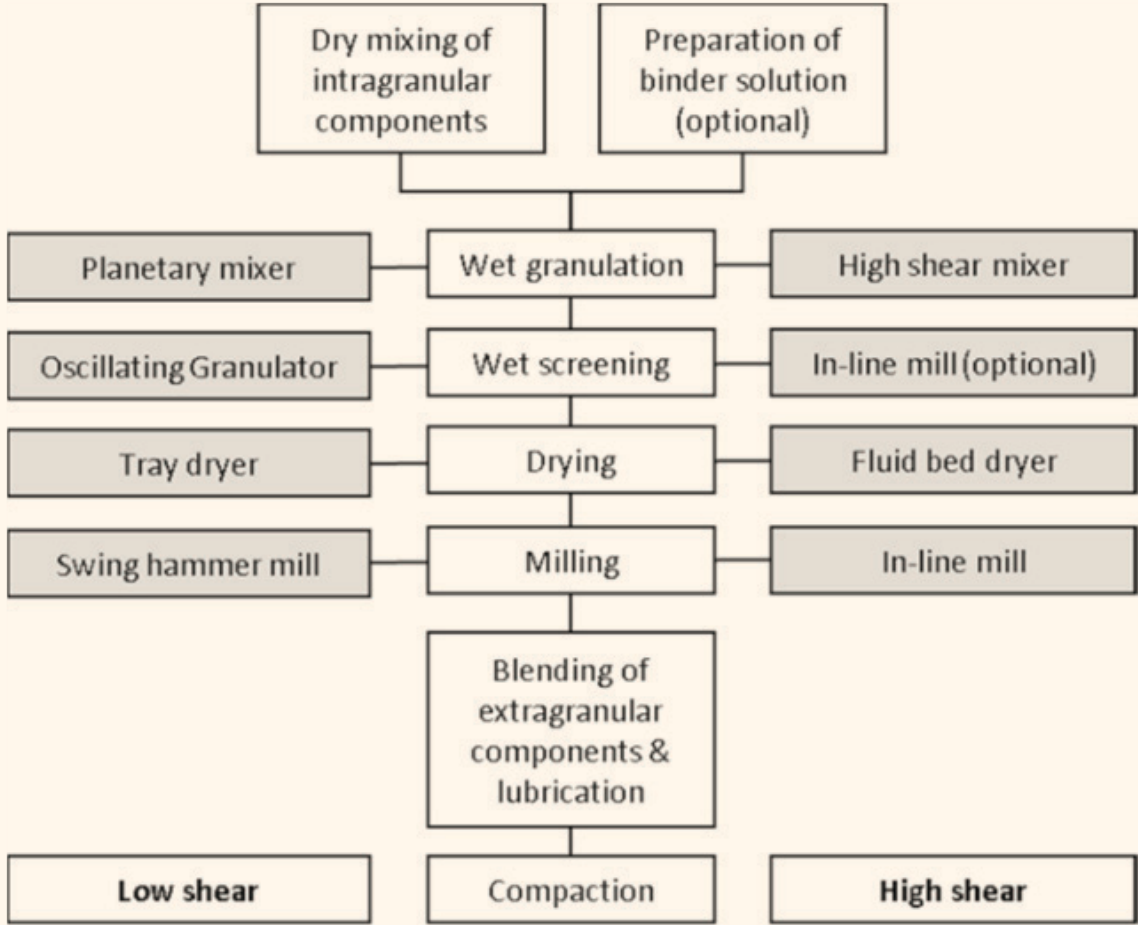
Typically a wet granulated formulation will contain one or more diluents for bulk or to aid processing, a binder to facilitate granule growth and to aid compaction into hard tablets, a disintegrant and a lubricant.

Additionally wetting agents, stabilising agents and colourants are used as required.



Binders are generally natural or synthetic water soluble polymers which may be used as solutions. In high or low shear granulation they may also be added to the dry powder mix and granulation using water only.

٣.٤ خطوات التحثير الرطب



الشكل ٣.٣ رسم تخطيطي لعملية التحثير الرطب

٣.٥ المضافات غير الفعالة (المسوغات) في التحثير الرطب

عادة تحتوي المواد المشكلة بالتحثير الرطب واحدة أو أكثر من المحففات للمواد السائبة أو لمساعدة المعالجة، أو على مادة رطب لتسهيل تكوّن الحثيرة وللمساعدة في كبس المواد إلى أقراص صلبة، أو على مفتت أو مواد تلزيح. بالإضافة إلى ذلك تستخدم عوامل الترطيب أو التثبيت أو الملونات وفقاً للحاجة.

تتكون مواد الرطب في الغالب من بوليمرات طبيعية أو صناعية قابلة للذوبان في الماء والتي يمكن استخدامها كمحلول. ويمكن إضافة مواد الرطب في التحثير عالي الشففات أو منخفض الشففات على خليط المسحوق الجاف أو التحثير باستخدام الماء فقط.

Table 3.1: Commonly used excipients in wet granulation

Function	Excipient	Typical Level (approximate)
Diluent	Microcrystalline cellulose	10%-30%
	Lactose monohydrate	Upto 90%
	Dibasic calcium phosphate	Upto 90%
	Mannitol	Upto 90%
Binder	Pregelatinised starch	2%-5%
	Povidone	1%-3%
	Hydroxypropyl cellulose	1%-3%
	Hypromellose	1%-3%
Disintegrant	Partly pregelatinised starch	5%-20%
	Sodium starch glycolate	2%-6%
	Croscarmellose sodium	2%-6%
	Crospovidone	2%-6%
Lubricant	Magnesium stearate	0.5%-1%
	Sodium stearyl fumarate	0.5%-1%
	Talc/stearic acid	3%-1%/ 1%-2%
Glidant	Colloidal silicon dioxide	01%-0.3%

3.6 Wet Granulation Process Parameters

You should know some of the procedural factors during granulation which will affect the quality of the granulation process. They are listed below.

1) Impeller Speed

Higher Impeller speeds generally results in denser and smaller granules. Low impeller speeds generally result in more porous, large granules.

2) Chopper Speed

Generally Chopper speed has no significant effect on granule size and density but in cases where the chopper is large, it may function as a secondary impeller.

3) Water Addition Rate and Method

Water Addition Rate is critical to granule quality. Generally water addition rate is chosen such that local over-wetting of the powder mass is not a concern and at the same time the addition rate is fast enough to accommodate processing times (2 –5 minutes for water addition).

4) Massing Time

Massing time is normally in the order of 1 to 10 minutes. Long massing times (about 20 minutes) may lead to decreased dissolution rates due to decreased disintegrant function or due to the formation of denser granules.

5) Load of the Mixer

Generally, the load of the mixer is less than two-thirds the volume of the mixer.

الجدول ٣,١: المضافات غير الفعالة (المسوغات) الشائعة الاستخدام في التحثير الرطب

الوظيفة	سواغ	مستوى نمونجي (تقريباً)
مخفف	سيللوز دقيق البللورات	١٠٪ - ٣٠٪
	اللاكتوز أحادي الكلوهيدرات	تصل ٩٠٪
	فوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة	تصل ٩٠٪
	مانيتول	تصل ٩٠٪
مادة ربط	نشأ Pregelatinised starch	٢٪ - ٥٪
	البوفيدون	١٪ - ٣٪
	هيدروكسي بروبيل السليلوز	١٪ - ٣٪
	هايبروميلوز	١٪ - ٣٪
مفتت	نشأ partially pregelatinised starch	٥٪ - ٢٠٪
	غلوكونات الصوديوم النشا	٢٪ - ٦٪
	كروسكارميلوز الصوديوم	٢٪ - ٦٪
	كروسبوفيدون	٢٪ - ٦٪
المواد المزلفة	استيبار المغنيسيوم	٠.٥٪ - ١٪
	فوماتات ستيريل الصوديوم	٠.٥٪ - ١٪
	التلك / حامض ستيريك	١٪ - ٣٪ / ١٪ - ٢٪
منظمة الانسيابية	ثاني أكسيد السيليكون الغروي	٠.١٪ - ٠.٣٪

٣- معدل إضافة المياه والطريقة

يعتبر معدل إضافة المياه أمراً بالغ الأهمية لجودة الحثيرة. عموماً يتم اختيار معدل إضافة الماء بحيث لا يتم الإفراط في ترطيب الموضوعي لكتلة المسحوق، وبحيث يكون معدل الإضافة في فترة سريعاً بما يكفي لاستيعاب فترات المعالجة (إضافة الماء من ٢ - ٥ دقائق).

٤- فترة التكتيل

تكون فترة التكتيل عادة من ١ إلى ١٠ دقائق، قد تؤدي فترات التكتيل الطويل (حوالي ٢٠ دقيقة) إلى انخفاض معدلات الذوبان بسبب انخفاض فعالية المفتت أو بسبب تشكيل حثيرات أكثر كثافة.

٥- حمولة من الخلاط

عموماً، تكون سعة الخلاط أقل من ثلثي حجم الخلاط.

٣.٦ معلمات معايير عملية التحثير

الرطب

يجب أن تكون على دراية ببعض العوامل الإجرائية خلال التحثير والتي قد تؤثر على جودة عملية التحثير. سوف يتم سردها أدناه.

١- سرعة المقلب الدوار

تؤدي سرعة دولا ب دفع الضاغط العالية عموماً إلى تكوّن حثيرات أكثر كثافة وأصغر حجماً. فيما تؤدي سرعة دولا ب دفع الضاغط المنخفضة عموماً إلى تكوّن حثيرات أكبر حجماً وأكثر مسامية.

٢- سرعة القاطع المتناوب

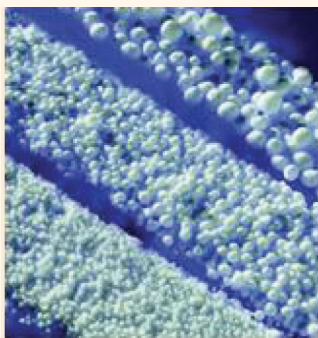
ليس لسرعة القاطع المتناوب تأثير كبير على حجم وكثافة الحثيرات ولكن عندما تكون شفرات التقطيع كبيرة، فإنها قد تعمل عمل دولا ب دفع الضاغط.

3.7 Granules Preparation

Granules are prepared agglomerates of smaller particles of powder. They are usually in the 4-12 mesh sieve size range.

As already seen, granules are prepared by wet methods and dry methods.

One basic method, wet method, is to moisten the powder or powder mixture and then pass the resulting paste through a screen of the mesh size to produce the desired size of granules (i.e., in order to increase the surface area). The granules are placed on drying trays and are dried by air or under heat. The granules are periodically moved about on the drying trays to prevent adhesion into a large mass.



Another type of wet method is fluid bed processing (you will learn of fluid bed drying in Unit 4). In this method, particles are placed in a conical piece of equipment, and vigorously dispersed and suspended while a

liquid excipient is sprayed on the particles and the product dried, forming granules, or pellets of defined particle size.

The dry granulation method is performed in two ways. By one method, the dry powder is passed through a roll compactor and then through a granulating machine. A roll compactor, also called roll press, processes a fine powder into dense sheets of forms by forcing it through two mechanically rotating metal rolls running counter to each other.

An alternative dry method, is slugging. It is carried out through compression of powder or powder mixture into large tablet or slugs on a compressing machine under 8000 to 12,000 lb of pressure. The slugs, thereafter, are granulated into the desired particle size, generally, for use in the production of tablets.

The dry methods often results in the production of fines, that is, powder that has not agglomerated into granules. These fines are separated, collected, and reprocessed.

You should be aware that granules flow well compared to powders. This is known as the **flow property** of granules. Also, their surface area is less than of a comparable volume of powder, granules are usually more stable to the effects of atmospheric humidity and are less likely to cake or harden upon standing.

3.8 Safety Risks and Hazards - Granulation

Many worker health and safety hazards are posed by synthesis operations in mixing, milling, granulation and sifting. They include safety hazards from moving machine parts, pressurized equipment and pipes; heavy manual handling of materials and equipment; steam, hot liquids, heated surfaces and hot workplace environments; confined spaces and hazardous energy sources (e.g., electricity); and high noise levels.

Acute and chronic health risks may result from worker exposures to hazardous chemicals during synthesis operations. Chemicals with acute health effects can damage the eyes and skin, be corrosive or irritating to body tissues, cause sensitization or allergic reactions or be asphyxiants, causing suffocation or oxygen deficiency.

Health and safety hazards may be controlled by implementing appropriate control measures (e.g., process modifications, engineering controls, administrative practices, personal and respiratory protective equipment).

There are also some very specific safety risks or hazards related to the granulation process. Dry and wet solids are granulated to change their physical properties. Granulators have different designs and features with varying containment and control of mechanical hazards and airborne dusts and vapours. Enclosed granulators can be vented to

٣.٧ إعداد الحثيرات

عموماً لاستخدامها في إنتاج أقراص. تؤدي الأساليب الجافة غالباً إلى إنبعاثات جزيئات متطايرة وهي جزيئات المسحوق التي لم تتكثف إلى حثيرات. يتم فصل هذه الجزيئات وجمعها وإعادة معالجتها. اعلم بأن الحثيرات تندفق بشكل جيد بالمقارنة مع المساحيق. هذا ما يعرف بخاصية تدفق الحثيرات. وأيضاً، فإن مساحة أسطحها أقل كمية المسحوق المساوية لها. وتعد الحثيرات أكثر استقراراً في مواجهة عوامل رطوبة الجو وأقل عرضة للانفخاض أو التصلب.

٣.٨ مخاطر السلامة - التحثير

هناك العديد من المخاطر الصحية ومخاطر السلامة المهنية المرتبطة بعمليات المعالجة من الخلط والطحن والتحثير والتنخيل. وتشمل مخاطر السلامة احتمالية انفلات قطع الآلات المتحركة ومعدات الضغط والأنابيب. والمناولة اليدوية الثقيلة للمواد والمعدات: البخار والسوائل الساخنة. والأسطح الساخنة وبيئات العمل الساخنة: مناطق العمل الضيقة ومصادر الطاقة الخطرة (مثل الكهرباء)؛ ومستويات الضوضاء العالية.

قد تنجم مخاطر صحية حادة ومزمنة عند التعرض للعوامل الكيميائية الخطرة خلال عمليات المعالجة. يمكن أن تؤدي المواد الكيميائية ذات الآثار الصحية الحادة إلى تلف العينين والجلد. أو تؤدي إلى تآكل أو تهيج أنسجة الجسم. أو تسبب حساسية خائفة ما تسبب في نقص الأكسجين أو الاختناق.

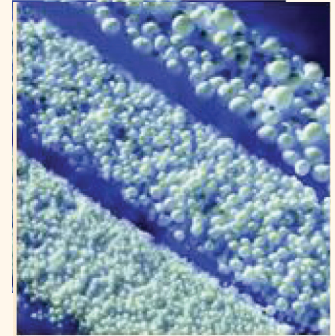
يمكن السيطرة على مخاطر الصحة والسلامة من خلال تنفيذ تدابير المراقبة المناسبة (على سبيل المثال. التعديلات الإجرائية. الضوابط الهندسية. والممارسات الإدارية والشخصية وأجهزة الوقاية التنفسية (المعدات).

وهناك أيضاً بعض المخاطر التي تهدد السلامة بشكل كبير أو المخاطر المتعلقة بعملية التحثير. يتم خنير المواد الصلبة الجافة والرطبة لتغيير خواصها الفيزيائية. وتختلف تصاميم آلات التحثير وخصائصها لتختلف معها قدرات الاحتواء والسيطرة على المخاطر الميكانيكية والأغبرة والأبخرة المحمولة جواً. يمكن تصريف الحثيرات المغلقة إلى أجهزة التهوية. ما يحد من انبعاثات أبخرة المذيبات أو الغبار في مكان العمل والهواء. تنشأ مخاوف المناولة المادية عند تحميل وتفريغ الحثيرات. تساعد المعدات الميكانيكية (على سبيل المثال،

الحثيرات هي الكتل المركبة من جسيمات المسحوق الأصغر منها. ويتم ذلك عادة باستخدام المناخل النسيجية التي تتراوح نطاقها بين ٤ - ١٢. كما رأينا بالفعل. يتم إعداد الحثيرات من خلال التحثير الرطب والجاف.

تنضوي طريقة التحثير الرطب على ترطيب المسحوق أو خليط المسحوق ومن ثم تمرير العجينة الناجمة من خلال مرشح بحجم ملائم لإنتاج الحجم المطلوب من الحثيرات (أي من أجل زيادة مساحة السطح). يتم وضع الحثيرات على أحواض التجفيف ويتم جفيفها عن طريق تعريضها للهواء أو الحرارة. يتم خريك الحثيرات دورياً على أحواض التجفيف لمنع التصاقها وتحولها إلى كتلة كبيرة.

من الأنواع الأخرى للتحثير الرطب طريقة معالجة القعر المسيل (سنتطرق إلى جفيف القعر المسيل fluid bed process في الوحدة ٤). في هذه الطريقة. يتم وضع الجزيئات في آلة مخروطية الشكل ويتم تشتيتها



بحرص وتعليقها في حين يتم رش المسوغ السائل على الجزيئات ويترك المنتج ليحجف مشكلاً حثيرات أو كريات ذات حجم محدد.

يتم التحثير الجاف بطريقتين. في الطريقة الأولى يتم تمرير المسحوق الجاف من خلال الأسطوانة الضاغطة ثم من خلال آلة التحثير. تقوم الأسطوانة الضاغطة وتسمى أيضاً الأسطوانة الكابسة. بمعالجة المسحوق الناعم وتحويله إلى أشربة كثيفة عن طريق ضغط المادة بين الأسطوانتين المعدنيتين متعاكستي الدوران.

من الطرق البديلة للتحثير الجاف. وهي طريقة التسليج slugging. ويتم ذلك من خلال كبس المسحوق أو خليط المسحوق إلى أقرص كبيرة على جهاز الكبس تحت ضغط يتراوح وزنه من ٨٠٠٠ إلى ١٢٠٠٠ رطلاً. يتم بعد ذلك خثير السلجات إلى حجم الجزيئات المطلوب.

air-control devices, reducing emissions of solvent vapours or dusts to the workplace and atmosphere. Material-handling concerns arise when loading and unloading granulators. Mechanical equipment (e.g., elevated platforms, lift tables and pallet jacks) assist workers to perform heavy manual tasks. Eyewashes and safety showers are needed, if workers accidentally contact solvents or irritating dusts.

3.9 Importance of Monitoring the Granulation Process

The granulation process is to be monitored regularly and the operators should be familiar with the need to test run it and continuously process check the machine. Some of the critical reasons for continuous monitoring of the Granulator is based on the following:

1. Changes in the moisture content of the granulation will make the machine sound differently. A tough and abrasive granulation makes the press sound harder and rougher compared with the sounds produced when using a softer granulation.
2. Granulation varies within each batch and from batch-to-batch. Therefore, one should recognise this and adjust the machine accordingly. Proper monitoring and frequent checking will provide more continuous operation. The efficiency and continuous running of the machine can be accomplished if initial cleaning, proper set up and keeping the dust and fines to a minimum.
3. In order to avoid overly wet or dry areas within the batch- this will lead to improper compression and mechanical problems of the tablet press.
4. Excess granulation can also lead excessive fine particles and thus reduce friability of the tablet.
5. Capping is also another problem if proper granulation is carried out.
6. If higher the percentage of fines, the more likely

weight variations, hardness variations, capping, picking, sticking, and content uniformity issues.

7. Fines also may absorb the lubricating properties of oils and greases that keep mechanical component moving freely on the press.
8. Also, higher the fines, the more need to focus on dust collection, component lubrication and final yields.

3.10 Cleaning and Preparing Granulator and Granulation Room

Note: You are now experts in granulation processes and you will find below two SOPs, very real examples, which you will be performing in small groups.

SOPs for Cleaning and Preparing Granulator and Granulation Room for Production

1.0 PURPOSE

This procedure provides instructions for the cleaning of the Granulator and the Room.

2.0 SCOPE

This procedure applies to the cleaning of the Granulator and Wet Granulation Rooms

3.0 RESPONSIBILITY

It is the responsibility of a Production Operator to clean the Granulator in accordance with this procedure.

4.0 PROCEDURE

NOTE: A fresh cloth must be used for each cleaning agent. i.e. if a cloth is used with the soapy water, it cannot be used with the purified water or with methylated spirits. Also, different cloths must be used for internal, external surfaces and the top/lid of the Bowl.

المواد المزلقة من الزيوت والشحوم التي تحافظ على القطع الميكانيكية متحركة بحرية. أيضا، كلما ارتفعت نسبة الجزيئات الدقيقة المنبعثة كلما زادت الحاجة إلى التركيز على جمع الغبار. تزييت الآلة والمواد المتبقية النهائية. الغرامات. والمزيد من الحاجة إلى التركيز على جمع الغبار. تزييت العنصر والعوائد النهائية.

٣,١٠ تنظيف وإعداد جهاز التحثير وغرفة التحثير

ملاحظة: أنت الآن خبير في عمليات التحثير وسوف تجد أدناه اثنين من إجراءات التشغيل الموحدة، مثال حقيقي جدا، والذي سوف تنفذه في مجموعات صغيرة.

إجراءات العمل القياسية لتنظيف وإعداد جهاز التحثير وغرفة التحثير للإنتاج

١,٠ الغرض

يوفر هذا الإجراء تعليمات لتنظيف جهاز وغرفة التحثير.

٢,٠ النطاق

ينطبق هذا الإجراء على تنظيف جهاز التحثير وغرفة التحثير الرطب.

٣,٠ المسؤولية

يقع على عاتق مشغل الإنتاج مسؤولية تنظيف جهاز التحثير وفقا لهذا الإجراء.

٤,٠ الإجراءات

ملاحظة: يجب استخدام قطعة قماش جديدة لكل مادة تنظيف. أي إذا تم استخدام قطعة قماش بالماء والصابون، فإنه لا يمكن أن تستخدم مع الماء النقي أو مع الكحول الميثيلي. أيضا، يجب أن تستخدم قطع أقمشة مختلفة للأسطح الداخلية والخارجية ولغطاء الوعاء.

المنصات المرتفعة والطاولات المرتفعة ورافعات الطابالي العمال على أداء المهام اليدوية الثقيلة. وهناك حاجة لوجود أدوات غسل الأعين ودشات السلامة. وإذا لامس العمال عن طريق الخطأ المذيبات أو الأغبرة المنبعثة المهيجة للأعين والجلد.

٣,٩ أهمية رصد عملية التحثير

يجب رصد عملية التحثير بانتظام ويجب أن يكون المشغل على دراية بالحاجة لإجراء اختبار التشغيل والتحقق من الآلة بشكل مستمر. تستند بعض الأسباب الهامة لضرورة الرصد المستمر لآلة التحثير على ما يلي:

١. ستؤدي التغييرات في محتوى الرطوبة عملية التحثير إلى تغير صوت الآلة. إن التحثير الصعب والجلخ يجعل صوت الآلة أخشن مقارنة مع الأصوات التي تنتج عند استخدام التحثير اللين.
٢. يتفاوت التحثير لكل دفعة ومن دفعة لدفعة لأخرى. لذلك، ينبغي معرفة ذلك وضبط الجهاز وفقا له. إن من شأن الرصد السليم والتحقق المتكرر أن يطيل العمر التشغيلي للآلة. ويمكن تحقيق كفاءة التشغيل المستمر للآلة من خلال التنظيف الأولي. الإعداد السليم والتقليل من الغبار والمواد المترسبة الدقيقة إلى أدنى حد ممكن.
٣. من أجل تجنب الإفراط في الرطوبة أو جفاف بعض المناطق ضمن الدفعة - هذا سوف يؤدي إلى كبس سيء ومشاكل ميكانيكية في آلة كبس الأقراص.
٤. يمكن أن يؤدي التحثير الزائد إلى انبعاث جسيمات دقيقة زائدة وبالتالي الحد من قابلية تفتيت القرص.
٥. الانسداد هو أيضا مشكلة أخرى إذا لم يتم تنفيذ التحثير السليم.
٦. كلما ارتفعت نسبة الجزيئات الدقيقة المنبعثة كلما زادت احتمالية اختلافات الوزن واختلافات الصلابة الالتصاق في الترميز والالتصاق ومشاكل التوحيد المحتوى.
٧. قد تمتص الجزيئات الدقيقة المنبعثة خصائص

5.0 The Production Operator shall prepare Granulation machine and room for cleaning as follows:

- 5.1 Disconnect all electrical equipment except for the granulator.
- 5.2 Remove all mobile equipment to the washing bay, breather filter and return air filter.
- 5.3 Wash the return air filter and the breather filter in soapy water.
- 5.4 Rinse the return air filter in clean water and leave to dry in the washbay drying room.
- 5.5 Rinse the breather filter in clean water; sanitise using methylated spirits and a dry clean cloth and leave to dry in the washing drying room.
- 5.6 Obtain the cleaning records from the cleaning file.
- 5.7 Enter details of previous product and type of cleaning (i.e. Full or Provisional) into cleaning records.
- 5.8 Remove all labels pertaining to the previous product.

6.0 On completion of step 1, the Production Operator shall clean the Granulator as follows:

- 6.1 Fill the bowl approximately one third full with water and a minimum of 200 mL of general purpose detergent.
- 6.2 Lift the bowl and run the machine (mixer and chopper) for approximately 5-10 minutes.
- 6.3 Hose the exterior of the Granulator (except for any electrical components), with the hose and spray gun located in the room, while the machine is running.
- 6.4 The top lid of the Granulator is to be cleaned using soapy water and a clean cloth. It is then rinsed using purified water and a clean cloth, then sanitised using methylated spirits and a different clean

cloth. To be included in the clean are the inspection window, hinges and the silicone sealing ring. The silicone seal needs to be removed and cleaned and the groove it sits in needs to be cleaned. Please note that none of the cloths used for the top-lid of the Granulator can be used in any other area of the process. So, please dispose of them.

- 6.5 Switch the control discharge valve to remove water from bowl.
- 6.6 Unscrew the pneumatic discharge valve locking mechanism and swing it away from the body of the machine.
- 6.7 While the discharge valve is in this position, close the valve to extend the cylinder piston.
- 6.8 Thoroughly hose the area around the piston, seal and discharge area.
- 6.9 Ensure that the bowl interior, mixer and chopper have been sufficiently cleaned. Use soapy water and a clean cloth.
- 6.10 Rinse the bowl interior, mixer and chopper using purified water. Dip the cloth in the water and squeeze out. The water is used to wipe the interior, not to shower/hose it. As you move around the bowl, by the time you return to the start point, it should be dry enough for the following step.
- 6.11 Sanitise the bowl interior using methylated spirits and a new clean dry cloth. Once dry, ensure that the bowl is up and any other openings are covered before continuing to clean the rest of the room.
- 6.12 Wipe the outlet valve with a clean cloth and purified water. Then sanitise using methylated spirits and a new clean cloth.
- 6.13 Switch the machine off at the control panel.
- 6.14 Wipe the control panel with a damp cloth and then wipe down using methylated spirits and a new clean cloth.

٥,٠ يجب على مشغل الإنتاج إعداد آلة وغرفة التحثير للتنظيف على النحو التالي:

٥,١ فصل جميع الأجهزة الكهربائية باستثناء جهاز التحثير.

٥,٢ نقل جميع المعدات المنقولة إلى منطقة الغسل. ونضح الفلتر وإعادة فلتر الهواء.

٥,٣ غسل فلتر الهواء العائد وفلتر التهوية في الماء والصابون.

٥,٤ شطف فلتر الهواء العائد في مياه نظيفة وتركه ليحجف في غرفة جفيف منطقة الغسل.

٥,٥ شطف مرشح التهوية في مياه نظيفة. التطهير باستخدام الكحول الميثيلي وقطعة قماش نظيفة وجافة ويترك لتجف في غرفة جفيف منطقة الغسل.

٥,٦ الحصول على سجلات التنظيف من ملف التنظيف.

٥,٧ ادخال تفاصيل المنتج السابق ونوع التنظيف (أي كامل أو مؤقت) في سجلات التنظيف.

٥,٨ إزالة جميع الملصقات والبطاقات التعريفية المتعلقة بالمنتج السابق.

٦,٠ عند الانتهاء من الخطوة ١. يجب على مشغل الإنتاج تنظيف جهاز التحثير على النحو التالي:

٦,١ تعبئة ثلث الوعاء تقريباً بالمياه و ٢٠٠ مل على الأقل من منظف للأغراض العامة.

٦,٢ رفع الوعاء وتشغيل الجهاز (الخلاط والقاطع المتناوب) لحوالي ٥ - ١٠ دقائق.

٦,٣ رش خارج جهاز التحثير بالماء (باستثناء المكونات الكهربائية). باستخدام خرطوم المياه ومسدس الرش الموجود في الغرفة على أن تكون الآلة قيد التشغيل.

٦,٤ يجب تنظيف الغطاء العلوي لآلة التحثير باستخدام الماء والصابون وقطعة قماش نظيفة. ثم يتم شطفه

باستخدام الماء النقي وقطعة قماش نظيفة. ثم تطهيره باستخدام الكحول الميثيلي وقطعة قماش نظيفة مختلفة. يجب أن تشمل عملية التنظيف أيضاً نافذة الكشوف الحسني والفصالات وحلقة السيليكون العازلة. يجب إزالة حلقة السيليكون وتنظيفها ويجب تنظيف الأخدود الذي توضع عليه. يرجى ملاحظة أن أياً من المواد المستخدمة لتنظيف الغطاء العلوي لآلة التحثير لا يمكن استخدامها في أي منطقة أخرى من العملية. لذلك، يرجى التخلص منها.

٦,٥ تشغيل صمام التفريغ لإزالة الماء من الوعاء.

٦,٦ فك القفل الآلي لصمام التفريغ وأبعده عن جسم الآلة.

٦,٧ عند كون صمام التفريغ في هذا الوضع. ينبغي إغلاق الصمام لتمديد مكبس الاسطوانة.

٦,٨ يجب رش المنطقة المحيطة بآلة الكبس بدقة، وإغلاق وتفريغ المنطقة.

٦,٩ تأكد من أن داخلية الوعاء والخلاط والقاطع المتناوب تم تنظيفها بما فيه الكفاية. استخدام الماء والصابون وقطعة قماش نظيفة.

٦,١٠ ينبغي شطف (الوعاء من الداخل) والخلاط

والقاطع المتناوب باستخدام ماء نقي. قم بغمس قطعة القماش في الماء وعصرها. ويجب استخدام الماء لمسح المناطق الداخلية وليس باستخدام خرطوم الرش. أثناء حركك حول الوعاء، وبحلول الوقت الذي تعود فيه إلى نقطة البداية، يجب أن يكون الوعاء جافاً بما فيه الكفاية لاتخاذ الخطوة التالية.

٦,١١ تطهير (الوعاء من الداخل) باستخدام الكحول الميثيلي وقطعة قماش جديدة وجافة ونظيفة. عندما جف، تأكد من أن الوعاء مركب في مكانه وأن أي فتحات أخرى مغلقة قبل الاستمرار في تنظيف بقية الغرفة.

٦,١٢ امسح صمام التفريغ بقطعة قماش نظيفة وماء نقي. ثم قم بالتطهير باستخدام الكحول الميثيلي وقطعة قماش نظيفة جديدة.

٦,١٣ قم بإطفاء الآلة من لوحة التحكم.

٦,١٤ قم بمسح لوحة التحكم بقطعة قماش مبللة ومن

6.15 If the table/bench is to be used to place clean parts on it, it must be cleaned first. To do this hose the table/bench down, wash it using soapy water, then rinse it using purified water and a clean cloth. Sanitise it using methylated spirits and a clean cloth. The underneath of the table/bench needs to be sanitised using methylated spirits and dried.

7.0 On completion of cleaning the Granulator, the Production Operator shall clean the room as follows:

7.1 Ensure that all the power outlets are switched off.

7.2 Hose the windows, walls and stand with the hose and spray gun located in the room. Wash with doodlebug and soapy water if necessary.

7.3 Dry with a squeegee.

7.4 Wipe the power points with a dry cloth and mop the floor.

7.5 Clean the doors and frames with a clean, damp cloth and dry with a clean, dry cloth.

7.6 Dry the stand and table with a clean dry cloth.

7.7 Replace the clean, dry return air filter and breather filter.

7.8 Mop the floor with clean water.

8.0 The Production Operator shall clean the Purified Water outlet as per SOP for Cleaning Purified Water Outlet.

9.0 On completion of cleaning the Room the Production Operator shall:

9.1 Complete the cleaning records and a 'Cleaned' label.

9.2 Apply the 'Cleaned' label to the door of the room.

10.0 Immediately prior to use the Production Operator shall:

10.1 Request an Authorised Person to check for cleanliness.

11.0 The Authorised Production Person shall clean-check the room and equipment to the following standards:

11.1 For a Full Clean in all departments:

- All product contact surfaces must be free of residue
- And all areas that can harbour contamination above product contact surfaces must be free of residue.

NOTE: The Authorised Production Person shall pay particular attention to checking the following areas of the Granulator:

- Using an intrinsically safe torch check the location bolt, lower side of mixer and chopper blades, discharge valve, top pump valve and breather filter.
- While checking blades rotate 360° to ensure all areas of the blades are cleaned.
- Turn the mixer and chopper on at high speed for 30 seconds to confirm water has not affected the machine.
- Check the piston and seal.
- Check the bowl cover, inspection window and sealing ring.
- Check the inside of the bowl.

11.2 For a Provisional Clean in granulation:

- There are no critical areas.

12.0 If the granulator and room are clean the Authorised Person shall:

12.1 Cross out the 'NOT' on the clean check label.

12.2 Sign and date the 'Cleaned' label.

ثم قم بمسح أسفل اللوحة باستخدام الكحول الميثيلي وقطعة قماش نظيفة جديدة.

٦,١٥ إذا كان يتوجب عليك استخدام المنصات لوضع الأجزاء النظيفة عليها. فإنه يجب تنظيفها أولاً. للقيام بذلك. قم برش الطاولات والمنصات بخراطوم المياه. وغسلها باستخدام الماء والصابون. ثم شطفها باستخدام الماء النقي وقطعة قماش نظيفة. ثم قم بالتطهير باستخدام الكحول الميثيلي وقطعة قماش نظيفة جديدة. ينبغي تطهير ما تحت المنصات باستخدام الكحول الميثيلي ومن ثم جفیفها.

٧,٠ عند الانتهاء من تنظيف جهاز التحثير. يجب على مشغل الإنتاج تنظيف الغرفة على النحو التالي:

٧,١ تأكد من أن جميع مصادر الطاقة مفصولة.
٧,٢ قم برش النوافذ والجدران باستخدام خراطوم المياه ومسدس الرش الموجود في الغرفة. قم بغسل العربة بالصابون والماء إذا لزم الأمر.

٧,٣ قم بتجفيفها بمسحة مطاوية.

٧,٤ امسح نقاط توصيل التيار الكهربائي بقطعة قماش جافة وقم بمسح الأرضية.

٧,٥ قم بتنظيف الأبواب والإطارات باستخدام قطعة قماش مبللة نظيفة وجفیفها بقطعة قماش نظيفة وجافة.

٧,٦ قم بتجفيف الطاولة والمنصة بقطعة قماش جافة ونظيفة.

٧,٧ قم بإعادة فلتر الهواء الجفیف وفلتر التهوية النظيفة إلى أماكنها.

٧,٨ قم بمسح الأرض بمياه نظيفة.

٨,٠ يجب على مشغل الإنتاج تنظيف منفذ المياه النقية وفقاً لإجراءات العمل القياسية لتنظيف منفذ المياه النقية.

٩,٠ عند الانتهاء من تنظيف الغرفة يتعين على مشغل الإنتاج مايلي:

٩,١ تعبئة سجلات التنظيف ووضع بطاقة التعريق «نظيفة».

٩,٢ إلصاق بطاقة التعريف «نظيف» على باب الغرفة.

١٠,٠ مباشرة قبل الاستخدام يجب على

مشغل الإنتاج مايلي:

١٠,١ الطلب من الشخص المخول التحقق من نظافة الغرفة والآلة.

١١,٠ يتعين على المسؤول المخول التحقق من نظافة الغرفة والمعدات وفقاً للمعايير التالية:
١١,١ التنظيف الكامل لجميع الأقسام:

▪ خلو جميع الأسطح الملامسة للمنتج من أي بقايا.

▪ خلو جميع المناطق التي يمكن أن تؤوي الى التلوث فوق الأسطح الملامسة للمنتج وخالية من بقايا المستحضر.

ملاحظة: يجب على مسؤول الإنتاج الخول إيلاء اهتمام خاص لفحص المناطق التالية من آلة التحثير:

▪ باستخدام طرش (شعلة) أمن التحقق من برغي الموقع، والجانب السفلي ومن شفرات الخلاط والقاطع المتناوب، وصمام التفريغ، والصمام العلوي وفلتر التهوية.

▪ عند التحقق من الشفرات، قم بالدوران ٣٦٠ درجة للتأكد من تنظيف جميع أجزاء الشفرات.

▪ قم بتشغيل الخلاط والقاطع المتناوب بسرعة عالية لمدة ٣٠ ثانية للتأكد من أن الماء لم يؤثر على الآلة.

▪ تحقق من المكبس والاعلاق.

▪ تحقق من وجود غطاء الوعاء، نافذة الكشف الحسي والحلقات العازلة.

▪ تحقق من داخل الوعاء.

١١,٢ بالنسبة للتنظيف المؤقت في عملية التحثير:

▪ لا توجد مناطق حرجة.

١٢,٠ إذا كانت آلة وغرفة التحثير نظيفتين، يتعين على الشخص المخول:

١٢,١ شطب كلمة «ليس» على ملصق «نظيف».

١٢,٢ توقيع وتاريخ البطاقة التعريفية «نظيف».

12.3 Sign and date cleaning records.

12.4 Inform the Production Operator that the cleanliness check is complete.

13.0 If the granulator and room are not clean, after check, the Authorised Person shall request the Production Operator to clean the unsatisfactory areas.

14.0 When the cleanliness check is complete and the cleaning records have been signed, the Production Operator shall return cleaning records to the file.

15.0 Room used only, fixed equipment not used as part of processing

15.1 After the room and fixed equipment has been cleaned, checked by the Authorised Production Person and is approved for use, the Production Operator will retrieve the batch manufacturing document of the next incoming batch and adhere the 'Quarantine Hold' label to the room door.

15.2 Close the top lid of the Granulator.

15.3 Close the discharge valve to seal up the discharge outlet area and bowl.

15.4 Lift the Granulator bowl up until it has completely sealed off.

15.5 Switch the machine off at the control panel.

15.6 Seal up the machine with a plastic bag liner or shrink-wrap to minimise dust exposure whilst not in use.

15.7 Upon completion of setting up the room, request an Authorised Production Person to perform the process approval to allow processing to commence.

15.8 Upon completion of batch processing, if a (Provisional) clean is required then refer to step 4.

NOTE: During the (Provisional) clean or clean checking process, removal of the plastic bag liner or shrink-wrap covering the equipment is not required.

15.9 If a (Full) clean is required then proceed with step 6.0 of this procedure.

15.10 When the Authorised Production Person has completed the (Provisional or Full) clean check, the Authorised Production Person shall complete the room clean record in the following manner:

- Signed and date in the 'checked by' column
- Tick column 'rooms used'
- Enter N/A in the column 'fixed equipment used'.

3.11 SOPs for Operation of Rapid Mixer Granulator (RMG)

1.0 Procedure

Caution:

Ensure that the main switch is in 'off' position before dismantling the RMG.

Note: Use latex gloves, elbow size during loading and unloading materials

Check and certify that area and equipment are clean and suitable for starting the operations

2.0 Assembling

Assemble Clean and Dry accessories in the following manner:

١٢,٣ توقيع وتاريخ سجلات التنظيف.

١٢,٤ إعلام مشغل الإنتاج بانتهاء اختبار النظافة.

١٣,٠ إذا كانت آلة وغرفة التحثير ليستا

نظيفتين بعد التحقق، فينبغي على المسؤول

المحول أن يطلب من مشغل الإنتاج تنظيف

المناطق غير المطابقة لمعايير النظافة.

١٤,٠ عند انتهاء اختبار النظافة والتوقيع على سجلات

التنظيف، يجب على مشغل الإنتاج إعادة سجلات

التنظيف إلى الملف.

١٥,٠ الغرفة المستخدمة فقط، والمعدات

الثابتة غير المستخدمة في المعالجة

١٥,١ بعد تنظيف الغرفة والمعدات الثابتة، والتحقق

من النظافة من قبل مسؤول الإنتاج المحول وإجازتها

للاستعمال، فإن على مشغل الإنتاج استرداد سجل

التشغيل من الدفعة القادمة المقبلة والصاق البطاقة

«الحجر/العزل» على باب الغرفة».

١٥,٢ أغلاق الغطاء العلوي لآلة التحثير.

١٥,٣ أغلاق صمام التفريغ لعزل منطقة منفذ التفريغ

والوعاء.

١٥,٤ ارفع وعاء آلة التحثير حتى تثبت في مكانها تماماً.

١٥,٥ قم بإطفاء الآلة من لوحة التحكم.

١٥,٦ قم بتغليف الآلة باحكام باستخدام كيس

بلاستيكي مطن أو لفافات بلاستيكية للحد من

تعرضها للغبار عندما لا تكون قيد الاستعمال.

١٥,٧ عند الانتهاء من إعداد الغرفة، أطلب من المسؤول

المحول أداء عملية الموافقة للسماح ببدء المعالجة.

١٥,٨ عند الانتهاء من تجهيز الدفعة، إذا كان التنظيف

(المؤقت) مطلوباً فينبغي الرجوع إلى الخطوة ٤.

ملاحظة: خلال التنظيف (المؤقت) أو عملية التحقق من

النظافة، لا يلزم إزالة الكيس البلاستيكي أو اللفافات

البلاستيكية التي تغطي الآلة.

١٥,٩ إذا كان التنظيف (الكامل) هو مطلوب، فاستمر

إلى الخطوة ٦,٠ من هذا الإجراء.

١٥,١٠ عند انتهاء المسؤول المحول التحقق من

التنظيف (المؤقت أو الكامل). يجب عليه تعبئة سجل

نظافة الغرفة على النحو التالي:

• التوقيع والتاريخ في خانة «تم التحقق»

• التأشير على خانة «غرفة مستخدمة»

• أدخل «لاينطبق» في عمود «المعدات الثابتة

المستخدمة».

٣,١١ إجراءات العمل القياسية لتشغيل

آلة تحثير الخلاط السريع

١,٠ الإجراءات

المحاذير:

التأكد من أن المفتاح الرئيسي في وضع «مطفأ» قبل

تفكيك الآلة.

ملاحظة:

استخدم قفازات اللاتكس، وواقيات الكوع أثناء التحميل

وتفريغ المواد.

قم بفحص والتأكد من أن المنطقة والمعدات نظيفة

ومناسبة لبدء المعالجة.

٢,٠ التجميع

قم بتجميع القطع النظيفة والجافة على النحو التالي:

1. Open the lid and place the agitator blade inside the bowl in a diagonal slanting direction. Place it on its base and rotate it till the No 8 mark on the agitator base matches with the No 8 mark on the agitator blade. Fix the six locking nuts one by one and thread them in clockwise direction. Tighten these locking nuts in diagonally opposite in pairs with the help of allen key bar provided in the tool box.
2. Fix the agitator dome by keeping it on its base and rotate it in the anti-clockwise direction. Tighten it by hand do not over-tighten.
3. Fix the chopper blade by fixing key bar on granulator motor drive shaft. Place the chopper water into the key bar and push in the chopper blade. Put the locking bolt with SS washer. Rotate in anti-clockwise direction to tighten. Tighten upto required to torque with a 199 mm ring spanner (caution: Tighten in anti-clockwise direction only).
4. Ensure that the agitator and granulator chopper are assembled properly. Rotate the blades with hand to see if it rotates freely.
5. Ensure that the discharge valve is in close position
6. Ensure the cleanliness of lid and open it for loading the material.
7. Open the compressed air inlet valve and check the compressed air pressure on the gauge

3.0 Loading Materials

1. Load the materials from the containers/drums into the bowl as per the sequence specified in the individual product batch manufacturing record
2. Close the lid. Lock the three locking clamps. Close the observation window and tighten the ring nuts
3. Tie a clean cloth/muslin on to the vent of the mixer on the lid. (Caution: do not load any material unless the compressed supply is on).

4.0 Operation

1. Put the main switch on.
2. Ensure that 'Mixer Ready' has lit upon the instrument panel/
3. Put the main switch on the instrument panel on 'HAND' (Manual) or 'AUTO' as desired. Auto Operation will be controlled by setting the timer to the specified time. The mixer will go 'OFF' or go to the next step according to the time set on the timer dial. In the 'HAND' (manual) position, all the starting and stopping procedures will have be done manually by the operator.
4. Start the dry mixing. The display shows 'MIXER LOW SPEED'. Shift for high speed. Now the display will show the 'MIXER HIGH SPEED'.
5. Raking is to be done if required, and mainly in the centre of the bowl.
6. Add the binder paste/binder solution by opening the observation lid
7. Start the wet mixing at agitator low speed and then shift for high speed. Selection of low or high speed depends on what is specified in eh individual BMRs.
8. Start the granulator at low speed and then shift for high speed. Judge the granulation end point by manual checking. Add additional water if required and do the further mixing.

5.0 Unloading

1. After the wet granulation discharge the wet mass into the FBD bowl kept under discharge port by turning discharge switch to 'OPEN' position.
2. Keep the agitator and granulator at low/high speed while discharging the wet mass.
3. Stop the agitator and granulator. Open the lid and remove the remaining mass by scrapping it with Teflon Scrapper. Ensure that all material has been unloaded.

١. قم بفتح الغطاء ووضع شفرة التحريك داخل الوعاء في اتجاه مائل قطري. قم بوضعه على قاعدتها وتدويرها حتى تتطابق العلامة رقم ٨ على قاعدة الخلاط مع العلامة رقم ٨ على الشفرة. قم بشد صواميل التثبيت الستة واحدا تلو الآخر وعزقها في اتجاه عقارب الساعة . قم بشد الصواميل بشكل معاكس قطرياً في أزواج باستخدام مفتاح ألين الموجود في صندوق الأدوات.
٢. قم بتركيب قبة المقلب الدوار (الخلاط) عن طريق وضعها على قاعدتها وتدويرها في عكس اتجاه عقارب الساعة. قم بشدها باليد ولا تبالغ في الشد.
٣. قم بتركيب شفرة القاطع المتناوب عن طريق تثبيت التجويف الرئيسي على عمود محرك آلة التحثير. قم بوضع مياه القاطع المتناوب في الشريط الرئيسي. وقم بدفع شفرة القاطع إلى الداخل. قم بوضع صواميل التثبيت على البراغي وشدها في اتجاه عقارب الساعة. قم بالشد لتصل لعزم الدوران المطلوب. نطاق الدوران ١٩٩ ملم (الحذر: شد الصواميل يكون في عكس اتجاه عقارب الساعة فقط).
٤. تأكد من أن الرفاص وآلة التحثير والقاطع المتناوب تم جميعها بشكل صحيح. قم بتدوير الشفرة باليد لترى ما اذا كان تدور بحرية.
٥. تأكد من أن صمام التصريف موجود في مكان قريب.
٦. تأكد من نظافة الغطاء وقم بفتحه لتحميل المواد.
٧. قم بفتح صمام الهواء المضغوط الداخل والتحقق من ضغط الهواء على المؤشر.

٤.٠ التشغيل

١. قم بتشغيل المفتاح الرئيسي.
٢. تأكد من أن «الخلاط جاهز» قد أضاء على لوحة التحكم
٣. قم بوضع المفتاح الرئيسي على لوحة التحكم على وضع «يدوي» أو «آلي» كما تريد. تخضع العملية الأوتوماتيكية للفترة الزمنية محدد . سيتوقف الخلاط أو ينتقل إلى الخطوة التالية وفقاً للفترة المحددة على لوحة المؤقت. في وضعية التشغيل «اليدوي» قد يتعين على المشغل القيام بجميع إجراءات الايقاف والتشغيل يدوياً.
٤. بدء الخلط الجاف. سيظهر على الشاشة «سرعة الخلاط منخفضة». قم بالتحويل إلى السرعة العالية. الآن سوف يظهر على الشاشة «سرعة الخالط عالية».
٥. يمكن القيام بالتقليب إذا لزم الأمر. على أن يكون ذلك في وسط الوعاء.
٦. قم بإضافة محلول/معجون المادة الرابطة / المثبت عن طريق فتح نافذة المراقبة.
٧. ابدأ بالخلط الرطب على سرعة منخفضة للرقاص ومن ثم حول إلى السرعة العالية . يعتمد اختيار السرعة المنخفضة أو العالية على تعليمات أمر العمل (سجل التشغيل).
٨. شغل آلة التحثير على سرعة منخفضة ومن ثم حول إلى السرعة العالية. حد نقطة نهاية التحثير عن طريق التحقق اليدوي. قم بإضافة كميات إضافية من الماء إذا لزم الأمر والقيام بمزيد من الخلط

٥.٠ التفريغ

١. بعد تفريغ التحثير الرطب قم بتفريغ الكتلة الرطبة إلى الوعاء الموجود تحت مخرج التفريغ من خلال فتح صمام التفريغ.
٢. أبقى سرعة المقلب الدوار وجهاز التحثير منخفضة / عالية أثناء تفريغ الكتلة الرطبة.
٣. قم بإيقاف المقلب الدوار وجهاز التحثير. افتح الغطاء وقم بإزالة الكتلة المتبقية عن طريق كشطها بكاشط التفلون. تأكد من أن جميع المواد تم تفريغها.

٣.٠ تحميل المواد

١. تحميل المواد من الحاويات / البراميل في الوعاء وفقاً للتسلسل المحدد في سجل التشغيل.
٢. قم بإغلاق الغطاء وقفل المشابك الثلاثة وقم بإغلاق نافذة الكشف وشد الصواميل.
٣. قم بربط قطعة قماش نظيفة / شاش على مروحة تهوية الخلاط على الغطاء. (تنبيه: لا تقم بتحميل أي مادة ما لم يكن مزود المواد المكبوسة مفعلاً).

Caution

Always start mixing/granulating at slow speed and then at fast speed. Never Start directly at fast speed. Switch over from slow speed and mixing/granulating mode to fast speed mixing/granulating mode with slight pause. Always start mixing operation with a FBD bowl kept under the discharge port.

6.0 Dismantling

1. Open the lid and remove the agitator dome by rotating the dome wings in the clockwise direction by the hands and lift it up.
2. Unlock all the six locking nuts on the agitator base by rotating in anti-clockwise direction.
3. Lift the agitator blade out of the bowl in a diagonal/slanting position.
4. Unlock the locking nut of the chopper by using 19

mm ring spanner in clock-wise direction. Remove SS bolts and washers and chopper blade out of the motor drive shaft.

5. Remove the chopper washer and key bar and take all accessories tighter for washing.

7.0 Cleaning

Clean the equipment and the dismantled parts as per the SOP for Cleaning Rapid Mixer Granulator.

7.0 Re-assembling

Re-assemble all the parts and accessories as given under the heading "ASSEMBLINMG".



Learning Activities

1. With the assistance of your instructor, locate a compounding formulation for granulation and using appropriate terms and procedures, demonstrate the steps in its preparation.
2. Demonstrate the exercises as per SOPs (3.10 and 3.11) above.



Test Yourself

1. State the importance of setting the correct speed and monitoring of the granulator.
2. List the precautionary steps which you will apply in order to avoid hazardous exposure during granulation process.
3. Distinguish various granulation solutions, their similarities and differences
4. Describe the steps involved in wet granulation formulation.

المحاذير

باستخدام مفتاح مناسب في اتجاه عقارب الساعة. قم بإزالة جميع الأجزاء وشفرات القاطع المتناوب عن عامود المحرك. إزالة غسالة القاطع المتناوب وشريط المفتاح. واخذ جميع الملحقات للغسيل.

٧,٠ التنظيف

قم بتنظيف المعدات والأجزاء المفككة وفقاً لإجراءات العمل القياسية لتنظيف آلة خثير الخلاط السريع.

٧,٠ إعادة التجميع

قم بإعادة تجميع كل قطع الغيار والملحقات على النحو الوارد تحت عنوان «التجميع»

ابدأ دائماً بالخلط / التحثير في سرعة بطيئة ثم انتقل إلى السرعة العالية. لا تبدأ أبداً مباشرة على السرعة العالية. حول من السرعة البطيئة ووضع الخلط / التحثير إلى السرعة العالية ووضع الخلط / التحثير السريع مع وقفة طفيفة. ابدأ دائماً بعملية الخلط بوجود وعاء احتواء تحت مخرج التفريغ.

٦,٠ التفكيك

١. قم بفتح الغطاء وإزالة قبة المقلب الدوار من خلال تدوير أجنحة القبة في اتجاه عقارب الساعة يدوياً ورفعها.
٢. قم بحل جميع صواميل التثبيت الستة على قاعدة المقلب الدوار عن طريق تدويرها في عكس اتجاه عقارب الساعة.
٣. قم برفع شفرة المقلب الدوار لإخراجها من الوعاء بشكل مائل.
٤. قم بحل صواميل شد القاطع المتناوب

اختبر نفسك

١. بيّن أهمية تعيين السرعة الصحيحة ورصد جهاز التحثير.
٢. أذكر الخطوات الاحترازية التي ستطبقها لتجنب التعرض للمواد الخطرة أثناء عملية التحثير.
٣. فرّق بين محاليل التحثير المختلفة. وأوجه التشابه والاختلاف بينها.
٤. صف الخطوات المتبعة في صياغة التحثير الرطب.



أنشطة التعلم



١. بمساعدة معلمك. حدد صيغة مركبة للتحثير واستخدام الشروط والإجراءات المناسبة. وإظهار الخطوات في إعدادة.
٢. قم بتنفيذ التمارين (٣,١٠ و ٣,١١) أعلاه.



Learning Outcomes

At the end of this unit, you will:

1. Explain the significance of drying granules in pharmaceutical manufacturing.
2. Distinguish various drying techniques employed at pharmaceutical industry.

4.1 Introduction

In this Unit, we discuss the theoretical aspects of drying and various types of drying methods used in the manufacturing of pharmaceutical products.

4.2 Why Drying?

Drying is used mostly in pharmaceutical manufacturing as a unit process in the preparation of granules, which can be dispensed in bulk or converted into tablets or capsules.

Drying is applied to processing of materials, e.g. the preparation of dried aluminium hydroxide, spray during lactose and preparation of powdered extracts. Drying can also be used to reduce bulk and weight, thereby lowering the cost of transportation storage.

As in your life experiences, dried products often are more stable than moist ones. This is because drying reduces the chemical reacting of the remaining water, which is known as 'reduction in the water activity of the product'.

In pharmaceutical technology, drying is carried out

for one or more of the following reasons to:

- Avoid or eliminate moisture which may lead to corrosion and decrease the product or drug stability.
- Improve or keep the good properties of a material, e.g. flowability, compressibility.
- Reduce the cost of transportation of large volume materials (liquids).
- Make the material easy or more suitable for handling.
- Preserve pharmaceutical final products.

4.3 What is Drying?

Drying is the removal of a liquid from a material by the application of heat, and is accomplished by the transfer of a liquid from a surface into an unsaturated vapour phase.

In simpler terms, **drying is removal of all or most of the liquid associated with a wet pharmaceutical product.**

Desiccants for specialized purposes may be in forms other than solid, and may work through other principles, such as chemical bonding of water molecules. They are commonly encountered in foods to retain crispness. Industrially, desiccants are widely used to control the level of water in gas streams.

الوحدة ٤ مبادئ التجفيف



مخرجات التعلم

ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:

١. شرح أهمية جفاف الحثيرات في تصنيع المستحضرات الصيدلانية .
٢. التمييز بين تقنيات التجفيف المختلفة المستخدمة في صناعة المستحضرات الصيدلانية.

٤,١ مقدمة

سنناقش في هذه الوحدة الجوانب النظرية للتجفيف والأنواع المختلفة من طرق التجفيف المستخدمة في تصنيع المنتجات الصيدلانية.

٤,٢ الغرض من التجفيف

يستخدم التجفيف غالباً في تصنيع المستحضرات الصيدلانية كوحدة من وحدات عمليات إعداد الحثيرات، والتي يمكن صرفها كمواد سائبة أو تحويلها إلى أقراص أو كبسولات.

يتم تطبيق التجفيف لتجهيز رذاذ المواد. على سبيل المثال إعداد هيدروكسيد الألومنيوم الجفف، خلال التلييس وإعداد مستخلصات المسحوق. ويمكن أيضاً أن يستخدم التجفيف للحد من الحجم والوزن. وبالتالي تخفيض تكاليف التخزين والنقل.

من واقع الحياة ترى أن المنتجات الجففة أكثر استقراراً من تلك الرطبة في كثير من الأحيان. وذلك لأن التجفيف يقلل من التفاعل الكيميائي من المياه المتبقية، والذي

يعرف باسم «انخفاض التفاعل المائي للمنتج». في التكنولوجيا الصيدلانية، يتم التجفيف لواحد أو أكثر من الأسباب التالية إلى:

- تجنب أو استبعاد الرطوبة التي قد تؤدي إلى التآكل وتقليل استقرار المنتج أو المستحضرات.
- تحسين أو الحفاظ على الخصائص الجيدة للمواد، على سبيل المثال سيولنتها، انضغاطيتها.
- خفض تكلفة نقل المواد كبيرة الحجم (السوائل)
- تسهيل مناولة المواد.
- الحفاظ على المنتجات النهائية الصيدلانية.

٤,٣ ما هو جفاف؟

التجفيف هو إزالة السائل من المادة بتعريضها للحرارة. ويتم إتمام ذلك نقل السائل من السطح إلى مرحلة بخار غير مشبعة.

بكلمات بسيطة، التجفيف هو إزالة كل أو معظم السائل المرتبط بالمنتج الصيدلاني الرطب .

قد تكون مزيلات الرطوبة للأغراض المتخصصة في أشكال أخرى غير صلبة، ويمكن أن تعمل من خلال مبادئ أخرى. مثل الروابط الكيميائية لجزيئات الماء. ترى مثل هذه الجففات عادة في الأطعمة للاحتفاظ بهشاشتها، صناعياً، تستخدم مزيلات الرطوبة (الجففات) على نطاق واسع للتحكم بمستوى المياه في مجاري الغاز.

Drying can be defined depending upon the mechanism of drying into: a) Thermal definition; b) Non-thermal one.

In **thermal mechanism**, drying is defined as the removal of a liquid from a material by the application of heat, and this is achieved by the transfer of liquid from a surface into an unsaturated vapour phase, the only difference between drying and evaporation depends upon the quantity of moisture to be removed from the wet material, in the case of evaporation it is much more than drying.

In the **non-thermal mechanism**, no heat is applied and the removal of liquid from a wet material is achieved by different methods such as:

- Expression of a solid to remove liquid (e.g., squeezing of a sponge).
- Extraction of a liquid from a solid using certain solvents.
- Absorption of water from a solvent by the use of desiccants.
- Removing moisture from a Solid by placing it in a sealed container (e.g., Silica Gel).

4.4 Drying of Wet Solids

In order to understand the operation of drying, you must be familiar with some of the concepts of moisture, and humidity which you have already discussed in Module 106.

The moisture content of a wet solid is expressed as **kg** of moisture associated with 1 Kg of the moisture-free or bone-dry solid. Thus, a moisture content of 0.4 means that 0.4 kg of water is present per kg of the bone-dry solid that will remain after complete drying. This can also be represented in percentage as 40% moisture content.

Total moisture content is associated with a wet solid. Some of the moisture can be removed by the simple evaporative process (*as you might have observed vapours when water is boiled on fire*). The amount of easily removable water is known as the **free moisture content** and the water content that is difficult to be removed by simple methods is known as the **equilibrium moisture content**. Thus, the total moisture content of a solid is equal to both its free moisture content plus its equilibrium content.

4.4.1 Moisture Content of air

We have discussed that solid contain water. So is the air. The moisture content of the air is expressed kg of water per kg of bone-dry dry air.

One should be aware that the moisture content of the air is not altered by changes in its temperature alone.

4.4.2 Relative Humidity (RH) of Air

The amount of water vapour found in air can vary dramatically, from close to zero to the point of saturation. Insufficient or excessive humidity, or swings between the two, as we have already discussed earlier, can damage sensitive materials and objects especially the pharmaceutical products.

In Module 106, Unit 3, we discussed critical environmental factors that affect pharmaceutical production processes including Relative humidity (RH) and temperature. In drying process, the principle of RH is very central as drying, as you have already seen, is removal of moisture (condensed RH) from a solid or liquid.

When RH is high, it is quite uncomfortable for us.

يمكن إزالة بعض الرطوبة عن طريق عملية التبخر البسيطة (كالأبخرة المتصاعدة عند الماء المغلي على النار). تعرف كمية المياه القابلة للإزالة بسهولة بالمحتوى الخالي من الرطوبة في حين يعرف محتوى المياه التي يصعب إزالتها بأساليب بسيطة بمحتوى توازن الرطوبة. وعليه، فإن محتوى الرطوبة الكلي للمادة الصلبة يساوي المحتوى الخالي من الرطوبة مضافاً إليه محتوى توازن الرطوبة.

٤.٤.١ محتوى الرطوبة في الهواء

لقد ناقشنا بأن المادة الصلبة تحتوي على المياه والهواء كذلك. يتم التعبير عن محتوى الرطوبة في الهواء بالكيلوغرام من الماء لكل كيلوغرام من الهواء الجاف. جدر الملاحظة بأن محتوى الرطوبة في الهواء لا يتغير بالتغيرات في درجة الحرارة وحدها.

٤.٤.٢ الرطوبة النسبية في الهواء

يمكن أن تختلف كمية بخار الماء الموجودة في الهواء بشكل كبير. من قريبة من الصفر إلى درجة التشبع. إن الرطوبة غير الكافية أو المفرطة أو المتذبذبة بينهما كما نوقش في وقت سابق. يمكن أن تتلف المواد والأشياء الحساسة وخاصة المنتجات الصيدلانية.

في الحقبة التدريبية ١٠٦، الوحدة ٣، ناقشنا العوامل البيئية الحرجة التي تؤثر على عمليات الإنتاج الصيدلانية بما في ذلك الرطوبة النسبية (RU) ودرجة الحرارة. في عملية التجفيف، يعتبر مبدأ الرطوبة النسبية أساسياً جداً حيث أن التجفيف كما رأينا مسبقاً هو إزالة الرطوبة (الرطوبة النسبية المكثفة) من المواد الصلبة أو السائلة.

عندما تكون الرطوبة النسبية عالية، فإن الجو يكون غير مريح للغاية بالنسبة لنا.

ويمكن تصنيف التجفيف تبعاً لآلية التجفيف إلى: (أ) التعريف الحراري. (ب) التعريف غير الحراري. في آلية التجفيف الحراري يعرف التجفيف على أنه إزالة السائل من المادة من خلال تعريضها للحرارة. ويتم تحقيق ذلك من خلال نقل السائل من السطح إلى مرحلة البخار غير المشبع. والفرق الوحيد بين التجفيف والتبخير يعتمد على كمية الرطوبة المطلوب إزالتها من المواد الرطبة، ففي حالة التبخير تكون الرطوبة أكثر بكثير مما هي عليه في التجفيف. في آلية التجفيف غير الحراري، لا يتم تعريض المادة إلى أي حرارة ويتم إزالة السائل من المواد الرطبة عن طريق وسائل مختلفة مثل:

- عصر الحالة الصلبة لإزالة السائل مثل (عصر الإسفنجة).
- استخراج السائل من المادة الصلبة باستخدام مذيبات معينة.
- امتصاص الماء من المذيب عن طريق استخدام مزيلات الرطوبة (المجففات).
- إزالة الرطوبة من الحالة الصلبة عن طريق وضعها في حاوية مغلقة (مثل جل السيليكا).

4.4 تجفيف المواد الصلبة الرطبة

لفهم عملية التجفيف، يجب أن تكون على دراية ببعض مفاهيم البلل والرطوبة التي قد نوقشت في الحقبة التدريبية ١٠٦.

يتم التعبير عن محتوى الرطوبة لمادة صلبة رطبة بالكيلوغرام من الرطوبة المرتبطة بـ ١ كغم من المواد الصلبة الخالية من الرطوبة أو الجافة تماماً. وعليه، فإن محتوى الرطوبة ٠.٤ يعني أن ٠.٤ كغم من المياه موجودة لكل كيلوغرام من المادة الصلبة الجافة التي ستبقى بعد التجفيف الكامل. ويمكن أيضاً تمثيل هذا نسبة مئوية ٤٠٪ من محتوى الرطوبة.

يرتبط محتوى الرطوبة الإجمالي بالمادة الصلبة الرطبة.

Table 5.1 Human perception of RH levels

Dew Point Temperature	RH at 90°F	Human Perception
>75°F	>62%	Extremely uncomfortable
70°F–74°F	52%–60%	Quite uncomfortable
65°F–69°F	44%–50%	Somewhat uncomfortable
60°F–64°F	37%–42%	Comfortable but humid
55°F–59°F	31%–35%	Comfortable
50°F–54°F	26%–30%	Very comfortable
<49°F	<25%	A bit dry

Humidity can be quantified in a number of ways, but the most important measurement for maintaining atmospheric quality is **relative humidity (RH)**. This is the ratio of the actual water vapour present in air to the amount of water vapour present in saturated air, which cannot absorb any more moisture. Absolute humidity is defined as the mass of water vapour dissolved in a total volume of moist air at a given temperature and pressure.

Relative humidity is measured, therefore, as the ratio of two pressures: $\%RH = 100 \times p/ps$, where, **p** is the actual partial pressure of the water vapour present in the ambient and **ps** the saturation pressure of water at the temperature of the ambient.

4.5. Effect of Temperature and Pressure on %RH

Let us briefly understand the general impact of **RH** and temperature in various situations.

Saturation vapour pressure depends only on temperature. There is no effect of total pressure and there is no difference between the situation in an open space and that in a closed container.

From the above it follows that:

- in an open space, at constant moisture level and temperature, **%RH** is directly proportional to the total pressure. However, the value of **%RH** is limited to 100% as **p** cannot be greater than **ps**.
- in an open space, at constant moisture level and pressure, **%RH** decreases strongly as temperature increases.
- in a closed container of fixed volume, **%RH** decreases as temperature increases, however not quite as strongly as in the situation of the open space.

4.5.1 Some Examples

- Office Building

An office building can be considered as an open environment. A localized increase in temperature created by a heater or an office machine does not modify the value of the partial pressure of water vapour. Therefore, the local vapour pressure is the same as elsewhere in the building. However, the saturation vapour pressure is locally increased. Consequently, relative humidity in the immediate vicinity of the heat source is lowered.

الجدول ٥.١ حمل البشر لمستويات الرطوبة النسبية

نقطة درجة الحرارة	الرطوبة النسبية في الشعور البشري	٩٠ ° فهرنهايت
< ٧٥ ° فهرنهايت	< ٦٢ %	غير مريحة للغاية
٧٠ ° فهرنهايت - ٧٤ ° فهرنهايت	٥٢ % - ٦٠ %	غير مريحة جداً
٦٥ ° فهرنهايت - ٦٩ ° فهرنهايت	٤٤ % - ٥٠ %	غير مريحة إلى حد ما
٦٠ ° فهرنهايت - ٦٤ ° فهرنهايت	٣٧ % - ٤٢ %	مريحة ولكن الأجواء رطبة
٥٥ ° فهرنهايت - ٥٩ ° فهرنهايت	٣١ % - ٣٥ %	مريح
٥٠ ° فهرنهايت - ٥٤ ° فهرنهايت	٢٦ % - ٣٠ %	مريح جداً
> ٤٩ ° فهرنهايت	> ٢٥ %	الأجواء جافة قليلاً

في مكان مفتوح. على مستوى رطوبة ودرجة حرارة ثابتة. فإن الرطوبة النسبية تتناسب طردياً مع الضغط الكلي. ومع ذلك، فإن قيمة الرطوبة النسبية تقتصر على ١٠٠٪ حيث أن p لا يمكن أن تكون أكبر من PS . في مكان مفتوح. على مستوى رطوبة ودرجة حرارة ثابتة. تقل الرطوبة النسبية بشكل كبير مع تزايد درجات الحرارة. في حاوية مغلقة بحجم ثابت. تقل الرطوبة النسبية بشكل كبير مع تزايد درجات الحرارة. ولكن ليس بشدة التناقص كما في حالة المكان أو الفضاء المفتوح.

٤.٥.١ بعض الأمثلة

أ. مبنى مكاتب

ويمكن اعتبار مبنى المكاتب كبيئة مفتوحة. لا تؤثر الزيادة الموسمية في درجات الحرارة الناتجة عن المدفأة أو أحد معدات المكتب بتعديل قيمة الضغط الجزئي لبخار الماء. لذلك، فإن ضغط البخار الموضعي هو نفسه كما في أماكن أخرى في المبنى. إلا أن ضغط البخار المشبع يزداد موضعياً. ونتيجة لذلك، تنخفض الرطوبة النسبية في المنطقة المجاورة مباشرة لمصدر الحرارة. إذا افترضنا أن درجة الحرارة في مكان آخر في المبنى هي ٢٥ درجة مئوية والرطوبة النسبية ٥٠٪، تخفض الزيادة

(أ) ويمكن قياس الرطوبة كميّاً بعدد من الطرق، ولكن القياس الأكثر أهمية للحفاظ على نوعية الغلاف الجوي هي الرطوبة النسبية. وهي تمثل نسبة بخار الماء الفعلي الحالي في الهواء إلى كمية بخار الماء الموجودة في الهواء المشبع الذي لا يمكن أن يمتص رطوبة أكثر. تعرف الرطوبة المطلقة بأنها كتلة بخار الماء المذاب في إجمالي حجم الهواء الرطب في درجة حرارة وضغط معينين. وعليه تقاس الرطوبة النسبية كنسبة ضغطين: الرطوبة النسبية % = $\frac{p}{PS} \times 100$. حيث p هو الضغط الجزئي الفعلي لبخار الماء الموجود في الجو المحيط و PS هو ضغط التبخر للماء في درجة الحرارة المحيطة.

4.5. تأثير درجة الحرارة والضغط على الرطوبة النسبية

لفهم باختصار الأثر العام للرطوبة النسبية ودرجة الحرارة في مختلف الظروف. يعتمد ضغط البخار المشبع فقط على درجة الحرارة. لا يوجد أي تأثير للضغط الكلي وليس هناك فرق بين الوضع في فضاء مفتوح أو في حاوية مغلقة. ما سبق نستنتج مايلي:

If we assume that elsewhere in the building temperature is 25°C and relative humidity 50 %, a localized increase of temperature to 30°C lowers relative humidity as follows:

ps at 25°C = 3.17 kPa

ps at 30°C = 4.24 kPa

p = 0.5 x 3.17 kPa = 1.585 kPa, corresponding to 50 %**RH**

Localized %**RH** = 100 x 1.585/4.24 = 37.4%

b. Compression in a Closed Chamber

If the total pressure inside a closed chamber is increased from one to one and a half atmospheres and temperature is maintained constant, the partial pressure of water vapour is increased 1.5 times. Because temperature is maintained constant, the saturation pressure **ps** is not changed.

If we assume that we had a condition of 50%**RH** and 25°C before the compression, the condition after compression is 75%**RH** and 25°C.

These sum up for us one clear scenario: The **RH** of air decreases as the air is heated; when moist air is cooled, its capacity to absorb moisture decreases, causing the **RH** to increase.

4.6 The Theory of Drying

Drying involves both heat and mass transfer operations. In this process, heat must be transferred to the material to be dried in order to supply the latent heat required for vaporisation and moisture.

4.6.1 Drying of Wet Solids

When considering how to dry a material, some of the following factors are to be considered:

- Heat sensitivity of the material being dried
- Physical characteristics of the material

- Nature of the liquid to be removed.
- The scale of the operation.
- The necessity of asepsis (free of contamination).
- Available sources of heat (steam, electrical).

And therefore, **general principles of efficient drying** can be summarised as:

- Large surface area for heat transfer.
- Efficient heat transfer per unit area (in order to provide sufficient latent heat of vaporisation or heat of sublimation in the case of freeze drying, which we shall discuss in the following sections later).
- Efficient mass transfer of evaporated water through any surrounding boundary layers.
- Efficient vapour removal (low relative humidity air at adequate velocity).

4.7 Types of Pharmaceutical Dryers

You will come across a variety of pharmaceutical dryers used in the pharmaceutical production units. They are mostly categorised according to the heat transfer method that they employ: convection, conduction or radiation. Dryers are also categorised as per the solid handling, where special attention is to be given to the nature of the material to be dried. We shall, however, discuss the dryers based on the heat transfer methods.

4.7.1 Convective Drying of Wet Solids

4.7.1.1 Fluidised-Bed Dryer

Fluidised bed dryer provides an excellent method of good contact between the warm drying air and wet particles. The fluidisation technique is efficient for the drying of granular solids because each particle is completely surrounded by the drying gas. In addition, the intense mixing between the solid and gas results in uniform conditions of temperature, composition and particle size distribution through the bed.

- الموضعية في درجة الحرارة إلى ٣٠ ° مئوية الرطوبة النسبية على النحو التالي:
- ps عند ٢٥ ° مئوية = ٣,١٧ كيلو باسكال
- ps عند ٣٠ ° مئوية = ٤,٢٤ كيلو باسكال
- $p = ٣,١٧ \times ٠,٥ = ١,٥٨٥$ كيلو باسكال
- باسكال، يكفي ذلك ٥٠٪ من الرطوبة النسبية.
- الرطوبة النسبية الموضعية = ٣٧,٤
- $١٠٠ \times ١,٥٨٥ / ٤,٢٤$
- ب. الضغط في حجرة مغلقة
- إذا زاد الضغط الكلي داخل غرفة مغلقة من واحد إلى واحد ونصف في البيئة، وبقيت درجة حرارة ثابتة، فإن الضغط الجزئي لبخار الماء يزداد ١,٥ مرة. لأن درجة الحرارة تبقى ثابتة، فإن ضغط التبخر لا يتغير.
- وإذا افترضنا أن الرطوبة النسبية ٥٠٪ و ٢٥ درجة مئوية قبل الضغط. فإن الوضع الرطوبة النسبية بعد الضغط تصبح ٧٥٪ و درجة الحرارة تبقى ٢٥ درجة مئوية.
- تلخص هذه الأمثلة لنا سيناريو واحداً واضحاً: إن الرطوبة النسبية للهواء تتناقص عندما يسخن الهواء. عندما يبرد الهواء الرطب تقل قدرته على امتصاص واستيعاب الرطوبة. ما يزيد الرطوبة النسبية.
- ب. ضغط في حجرة مغلقة
- إذا زاد الضغط الكلي داخل غرفة مغلقة من واحد إلى واحد ونصف في البيئة، وبقيت درجة حرارة ثابتة، فإن الضغط الجزئي لبخار الماء يزداد ١,٥ مرة. لأن درجة الحرارة تبقى ثابتة، فإن ضغط التبخر لا يتغير.
- وإذا افترضنا أن الرطوبة النسبية ٥٠٪ و ٢٥ درجة مئوية قبل الضغط. فإن الوضع الرطوبة النسبية بعد الضغط تصبح ٧٥٪ و درجة الحرارة تبقى ٢٥ درجة مئوية.
- تلخص هذه الأمثلة لنا سيناريو واحداً واضحاً: إن الرطوبة النسبية للهواء تتناقص عندما يسخن الهواء. عندما يبرد الهواء الرطب تقل قدرته على امتصاص واستيعاب الرطوبة. ما يزيد الرطوبة النسبية.
- ب. ضغط في حجرة مغلقة
- إذا زاد الضغط الكلي داخل غرفة مغلقة من واحد إلى واحد ونصف في البيئة، وبقيت درجة حرارة ثابتة، فإن الضغط الجزئي لبخار الماء يزداد ١,٥ مرة. لأن درجة الحرارة تبقى ثابتة، فإن ضغط التبخر لا يتغير.
- وإذا افترضنا أن الرطوبة النسبية ٥٠٪ و ٢٥ درجة مئوية قبل الضغط. فإن الوضع الرطوبة النسبية بعد الضغط تصبح ٧٥٪ و درجة الحرارة تبقى ٢٥ درجة مئوية.
- تلخص هذه الأمثلة لنا سيناريو واحداً واضحاً: إن الرطوبة النسبية للهواء تتناقص عندما يسخن الهواء. عندما يبرد الهواء الرطب تقل قدرته على امتصاص واستيعاب الرطوبة. ما يزيد الرطوبة النسبية.

٤,٧ أنواع المجففات الصيدلانية

سيمر بك مجموعة متنوعة من المجففات (مزيلات الرطوبة) الصيدلانية المستخدمة في وحدات الإنتاج الصيدلانية. تصنف هذه المجففات في الغالب وفقاً لطريقة نقل الحرارة التي تستخدمها: الحمل الحراري التوصيل أو الإشعاع. وتصنف المجففات أيضاً وفقاً لطريقة مناولة المادة الصلبة. حيث يجب إيلاء اهتمام خاص لطبيعة المادة المراد جففيها. ومع ذلك يجب علينا مناقشة المجففات على أساس أساليب نقل الحرارة.

٤,٧,١ جففي المواد الصلبة الرطبة بالحمل الحراري

Convective Drying of Wet Solids

٤,٧,١,١ مجفف الطبقة المميعة Fluidised-Bed Dryer

يوفر مجفف الطبقة المميعة وسيلة ممتازة للاتصال الجيد بين هواء التجفيف الدافئ والجزئيات الرطبة. تعتبر تقنية التسييل فعالة لتجفيف المواد الصلبة المحترقة لأن كل جزيء محاط تماماً بغاز التجفيف. وبالإضافة إلى ذلك، فإن خلط المكثف بين الصلب والغاز يؤدي إلى توحيد

٤,٦ نظرية التجفيف

ينطوي التجفيف على نقل للحرارة والكتلة. في هذه العملية، يجب نقل الحرارة إلى المادة المراد جففيها من أجل تزويد الحرارة الكامنة اللازمة لتبخير الرطوبة.

٤,٦,١ جففي المواد الصلبة الرطبة

عند النظر في كيفية جففي المواد، ينبغي أخذ العوامل التالية في عين الاعتبار:

- حساسية المواد التي يجري جففيها للحرارة.
- الخصائص الفيزيائية للمادة.

There are fundamentally two types of fluidised dryers available for the pharmaceutical industry:

Vertical and **Horizontal**.

4.7.1.2 Advantages of Fluidised Bed Drying

1. Efficient heat and mass transfer give high drying rates, so that drying time is short
2. The fluidised state of the bed ensures that drying occurs from the surface of all the individual particles. Hence, most the drying occurs at a constant.
3. The temperature of fluidised bed is uniform throughout and therefore, it can be controlled precisely.
4. The turbulence in a fluidised bed causes some attrition to the surface of the granule. This produces a more spherical free-flowing product
5. The free movement of individual particle reduces the risk of soluble materials migrating during drying.
6. Keeping the granules separate during drying also reduces the problems of aggregation and reduces problems of aggregation and reduces the need for a sieving stage after drying.
7. The fluidisation containers can be mobile, making handling and movement around the production area simple, thus reducing labour costs.
8. Short trying times mean that the unit has a high product output from a small floor space.

4.7.1.3 Disadvantages of Fluidised Bed Drying

Some of the most noticeable disadvantages are the following:

1. The turbulence of the fluidised state may cause excessive attrition of some materials, with damage to some granules and the production of too much dust.
2. Fine particle may become entrained in the fluidising air and must be collected by bid filters

with are to avoid segregation and loss of fines.

3. The vigorous movement of particles in hot dry can lead to the generation of charges of static electricity, and suitable precautions must be taken.



NOTE: A mixture of air with a find dust of organise materials such as starch and lactose may explode violently by sparking caused by static charges. The danger is more when the fluidised material contains a volatile solvent. Ensure adequate electric earthing is fitted with the equipment.

4.7.2 Conductive Drying of Wet Solids

In the conductive drying, wet solid is in a thermal contact with a hot surface and the bulk of heat transfer occurs by conduction.

4.7.2.1 Vacuum Oven

Vacuum oven is a good example of conduction dryer. This consists of a jackets vessel sufficient strong in construction to withstand a vacuum with the oven and possible steam pressure in the jacket. The oven must be closed by a door that can be locked tightly to give an airtight seal.

The main advantage of a vacuum dryer is that drying takes place at a lower temperature since there is little air present, there is minimum risk of oxidation. They are mostly used to dry thermolabile or oxygen-sensitive materials. They are also used for drying small development samples in the laboratory set up.

4.7.3 Radiation Drying Of Wet Solids

Heat transmission by radiation differs as this can crossempy space ort travel through the almost-here virtually without loss.

نتجنب العزل وفقدان الجزئيات.

٣. الحركة النشطة للجسيمات في البيئة الجافة الساخنة يمكن أن يؤدي إلى توليد شحنات كهرباء ساكنة، ويجب اتخاذ الاحتياطات المناسبة.



ملاحظة: يمكن لمزيج الهواء وأغبرة المواد المقننة مثل النشا واللاكتوز قد تنفجر بعنف نتيجة لشرارة قد تنجم عن الكهرباء الساكنة. ويكون الخطر أكبر عندما تحتوي المواد المميعة مذيباً متطياراً. تأكد من وجود التأريض الكهربائي الكافي للألات.

٤.٧.٢ التجفيف الموصل للمواد الصلبة الرطبة

في التجفيف الموصل، يتم تعريض المادة الصلبة الرطبة لحرارة من سطح ساخن. ويحدث الانتقال الأكبر للحرارة عن طريق التوصيل.

٤.٧.٢.١ فرن التجفيف بالتفريغ الهوائي

فرن التفريغ الهوائي هو مثال جيد على مجفف التوصيل. يتكون هذا الفرن من أوعية تلبس قوية البنية بما يكفي للصدوم أمام التفريغ الهوائي وضغط البخار المحتمل. يجب أن يكون الفرن مغلقاً بأبواب يمكن قفلها بإحكام لتوفير عزل محكم.

الميزة الرئيسية لمجفف التفريغ الهوائي أن التجفيف يحدث درجة الحرارة أقل من غيرها حيث أن هناك القليل من الهواء؛ وبالتالي أدنى خطر للأكسدة. تستخدم هذه الأفران في الغالب لتجفيف المواد الحساسة للحرارة أو للأكسجين. وتستخدم أيضاً لتجفيف عينات التطوير الصغيرة في المختبر.

٤.٧.٣ التجفيف الإشعاعي للمواد الصلبة الرطبة

يختلف انتقال الحرارة عن طريق الإشعاع عن غيره. حيث يمكن أن تعبر الحرارة في مساحة فارغة أو الانتقال إلى أي مكان من دون خسارة.

درجة الحرارة، وتكوين وتوزيع حجم الجزئيات عبر الحوض. هناك أساساً نوعان من المجففات المسيلة المتاحة في صناعة المستحضرات الصيدلانية: العمودي والأفقي.

٤.٧.١.١ مزايا التجفيف بالطبقة المميعة

١. يسمح نقل الحرارة والكتلة الفعّال بمعدلات تجفيف العالية، بحيث تصبح فترة التجفيف قصيرة.
٢. تضمن الحالة المميعة للطبقة بالتجفيف من السطح لكل الجزئيات الفردية. وبالتالي يكون التجفيف متنسقاً.
٣. درجة الحرارة الطبقة المميعة موحدة، وبالتالي فإنه يمكن السيطرة عليها بدقة.

٤. تؤدي الاضطرابات في الطبقة المميعة بعض انسجام سطح الحثريات. وهذا يعطي منتجاً كروياً حر التدفق.

٥. تقلل حرية حركة الجزئيات الفردية من مخاطر انتقال المواد القابلة للذوبان أثناء التجفيف.

٦. إن فصل الحثريات أثناء التجفيف يقلل أيضاً من مشاكل التكتل ويقلل من الحاجة لمرحلة تنخيل بعد التجفيف.

٧. يمكن لحاويات التميع أن تكون متحركة، مما يجعل مناولتها ونقلها سهلاً في منطقة الإنتاج، مما يقلل من تكاليف العمالة.

٨. فترات التجفيف القصيرة تعني زيادة القدرة الانتاجية للوحدة من مساحة أرضية صغيرة.

٤.٧.١.٢ مساوي التجفيف بالطبقة المميعة

من المساوي الأكثر ملاحظة كما يلي:

١. قد يسبب الاضطراب في الحالة المميعة الاستنزاف المفرط لبعض المواد، مع حدوث أضرار لبعض الحثريات وإنتاج الكثير من الغبار.
٢. قد تعلق الجزئيات الدقيقة في الهواء المميع ويجب جمعها من المرشحات محاولة مع أن

4.7.3.1 Microwave Drying

Microwave drying is such a radiation drying method. In this, the heating effect is produced by the interaction of a rapidly oscillating electric field (915 or 2450 megahertz) with the polarised molecules and ions the materials. The penetration of microwaves into the wet product is so good that heat is generated uniformly within the solid.

In microwave drying, the mass transfer is primarily the result of a pressure gradient due to rapid vapour generation inside the materials, that is, most of the internal moisture is vaporised before leaving the sample.

Industrial microwave dryers are usually of the static bed continuous type. Materials to be dried are placed on conveyor belts and conveyed through the microwave applicator.

4.7.3.2 Advantages of Microwave Drying

The following advantages are stated for microwave drying:

1. It provides rapid drying at fairly low temperatures
2. Thermal efficiency is high since the dryer casing and the air remain cool.
3. The bed is stationary, avoiding problems of dust and attrition.
4. Solute migration is reduced as there is uniform heating of the wet mass.
5. Equipment is highly efficient and refined. All the requirements of product and operator safety have been incorporated (cGMP requirements).
6. Granulation end point is possible by measuring the residual microwave energy.

4.7.3.3 Disadvantages of Microwave Drying

The batch size of commercial production microwave dryers is smaller than the batch sizes available for fluidised bed drying.

Care must be taken to shield operators from the microwave radiation.

4.8 Dryers for Solutions and Suspensions (Pneumatic Dryers)

They generate a large surface area in the liquid for heat and mass transfer and to provide an effective means of collecting the dry solid.

4.8.1 Spray Dryer

These handle only fluid materials such as solutions, slurries and thin pastes.

The spray dryer provides a large surface area for heat and mass transfer by atomising the liquid to small droplets. These are sprayed into a stream of hot air, so that each droplet dries to an individual solid particle. Thus particle formation and drying occur in the one process.

Spray drying finds great utility in the pharmaceutical industry because of the rapidity of drying and the unique form of the final product. There are three major uses for the spray drying process:

- a) drying heat sensitive materials
- b) changing the physical form of materials for use in tablet and capsule manufacture
- c) encapsulating solid and liquid particles.

Spray drying is valuable in the coating and encapsulation of both solids and liquids.

The spray drying can be used for drying almost any substance, in solution, or in suspension. Some of the examples of spray dried include citric acid, sodium phosphate, gelatin, starch, barium sulphate and calcium phosphate. Also, note that spray drying is capable of producing spherical particles in the respirable range of 1-7 μm that are necessary for the delivery of drugs from dry powder inhalers.

يجب توخي الحذر لحماية المشغلين من أشعة الميكروويف.

٤,٨ المجففات للمحاليل وأنظمة التعليق

والمعلقات (مجففات الهواء المضغوط)

تولد سطحاً كبيراً في السائل لنقل الحرارة والكتلة وتوفر وسيلة فعالة لجمع المادة الصلبة الجافة.

٤,٨,١ مجففات الرش Spray Dryer

تستخدم فقط للتعامل مع المواد الهلامية مثل المحاليل. العجائن والمعاجين الرقيقة.

توفر مجففات الرش سطحاً كبيراً لنقل الحرارة والكتلة من خلال تحويل السائل إلى قطرات صغيرة. يتم رش هذه القطرات في تيار من الهواء الساخن. بحيث تجف كل قطرة ملتصقة بجسيم صلب وحيد. وبالتالي فإن تشكيل الجزيئات والتجفيف يحدث في عملية واحدة. يستخدم التجفيف بالرش بشكل كبير في صناعة المستحضرات الصيدلانية نظراً لسرعة التجفيف والشكل الفريد للمنتج النهائي. هناك ثلاثة استخدامات رئيسية لعملية التجفيف بالرش:

(أ) جفيف المواد الحساسة للحرارة.

(ب) تغيير الشكل المادي للمواد مثل تصنيع الأقراص والكبسولات.

(ت) تغليف الجزيئات الصلبة والسائلة.

يعتبر التجفيف بالرش مفيداً في عملية التلبس وتعبئة الكبسولات لكل من المواد الصلبة والسوائل. يمكن استخدام التجفيف بالرش لتجفيف أي مادة تقريباً. سواء في المحاليل، أو في التعليق. من بعض الأمثلة من المواد الجففة بالرش حمض الستريك، فوسفات الصوديوم، والجيلاتين، والنشا، كبريتات الباريوم وفوسفات الكالسيوم. أيضاً، لاحظ أن التجفيف بالرش قادر على إنتاج جسيمات كروية في نطاق الاستنشاق من ١-٧ ميكرون والتي تعتبر ضرورية لإيصال المستحضرات من أدوات استنشاق المسحوق الجاف.

٤,٨,١,١ مزايًا عملية التجفيف بالرش

٤,٧,٣,١ التجفيف بالميكروويف

التجفيف بالميكروويف هو من طرق التجفيف الإشعاعي. في هذه الطريقة، ينتج تأثير التسخين عن طريق تفاعل حقل كهربائي متأرجح بسرعة (٩١٥ أو ٢٤٥٠ ميغاهرتز) مع جسيمات الاستقطاب وأيونات المواد. إن تغلغل موجات الميكروويف في المنتج الرطب جيدة جداً بحيث تتولد الحرارة بشكل موحد داخل المادة الصلبة.

في التجفيف بالميكروويف، يعتبر نقل الكتلة في المقام الأول نتيجة لتدرج الضغط بسبب التولد السريع للبخر داخل المواد، بحيث تبخر أكثر الرطوبة الداخلية قبل أن تغادر العينة.

عادة ما تكون مجففات الميكروويف الصناعية من نوع الحوض الثابت المستمر. توضع المواد المراد جففيها على سيور ناقلة ويتم تمريرها من خلال الميكروويف.

٤,٧,٣,٢ مزايا التجفيف بالميكروويف

فيما يلي سرد لمزايا التجفيف بالميكروويف:

١. توفر التجفيف السريع في درجات حرارة منخفضة إلى حد ما.

٢. عالية الكفاءة الحرارية حيث أن غلاف المجفف والهواء يبقيان باردين.

٣. الحوض ثابت، مما يستبعد مشاكل الغبار والاستنزاف.

٤. يتم تخفيض هجرة المذاب حيث أن التسخين موحد لكامل الكتلة الرطبة.

٥. المعدات ذات الكفاءة العالية ومعايرة. حيث تدرج جميع متطلبات المنتج وسلامة المشغل ضمن برمجيتها (متطلبات ممارسات التصنيع الجيد الحالية).

٦. يمكن تحديد نقطة نهاية التحثير من خلال قياس طاقة الميكروويف المتبقية.

٤,٧,٣,٣ مساوئ التجفيف بالميكروويف

القدرة الانتاجية لمجففات الميكروويف المتوفرة تجارياً أصغر من الاحجام المتاحة للمجففات بالطبقة المميعة.

4.8.1.1 Advantages of Spray Drying Process

1. There are millions of small droplets which give a large surface area for heat and mass transfer, so that evaporation is very rapid. The actual drying time of a droplet is only a factor of second, and the overall time the dryer only a few seconds. This saves considerable time and energy.
2. Because evaporation is very rapid, the droplets do not attain a high temperature.
3. The products attain a high bulk density. It also leads to rapid dissolution because of the large surface area.
4. Provided that a suitable atomizer is used, the resulting powder will have a uniform and controllable particle size.
5. The product is free-flowing, with almost spherical particles and is convenient for tablet manufacture as it has excellent flow and compaction properties.
6. In many cases, spray drying will increase the dissolution rate and bioavailability of poorly water soluble drugs.
7. Labour costs are low, the process yielding a dry, free flowing powder from a dilute solution, in a single operation with no handling.

4.8.1.2 Disadvantages of Spray Drying

The equipment is very bulky and with the ancillary equipment, is expensive.

The overall thermal efficiency is rather slow since the air must still be hot enough when it leaves the dryer to avoid condensation of moisture.

4.8.2 Freeze Drying

Freeze drying is a process used to dry extremely heat-sensitive materials. It can allow the drying, without excessive damage, of proteins, blood products and even microorganisms. In some

instances, freeze drying is also referred to as lyophilisation, gelsiccation, or drying by sublimation.

In this process, the initial liquid solution or suspension is frozen, the pressure above the frozen state is reduced and the water removed by sublimation. The freeze drying works on the principle of sublimation, which consists of three separate areas of water- vapour, liquid or solid. In this process, water passes directly from the solid state to the vapour state without passing through the liquid stage.

4.8.2.1 Stages of Freeze Drying

1. **Pre-freezing stage:** Material is frozen by keeping the material below or at -20 C.
2. **Vacuum stage:** Rotary pumps on small scale, ejector pumps on large scale are used to reduce the pressure sufficiently.
3. **Primary drying stage:** During primary drying the latent heat of sublimation must be provided and the vapour removed. This also removes unbound water.
4. **Secondary drying stage:** It is used to remove bound water or traces of water left after primary drying, the temperature is raised (upto 50 C) or desiccant is used to carry secondary drying.

The freeze drying method is used for those products which could not be dried by any other heat method. These include biological products which include some antibiotics, blood products, vaccines (such as BCG, yellow fever etc.) enzyme preparations, and microbiological nature.

4.8.2.2 Advantages of Freeze Drying

Freeze drying, has certain special advantages:

1. Drying takes place at very low temperatures.

التسامي .
في هذه العملية، يتم تجميد المحلول السائل الأولي.
يتم تقليل الضغط فوق الحالة المتجمدة ويتم إزالة
المياه بالتسامي. يعمل التجفيف بالتجميد على مبدأ
التسامي، والذي يتألف من ثلاث مجالات منفصلة من
بخار الماء أو السائل أو الصلب. في هذه العملية، يمر الماء
مباشرة من الحالة الصلبة إلى حالة البخار دون المرور
بالمرحلة السائلة.

٤.٨.٢.١ مراحل التجفيف بالتجميد بالتجميد بالتجميد

- ١ . مرحلة ما قبل التجميد: يتم تجميد المواد
عن طريق ابقائها في درجة حرارة أقل من أو
تساوي ٢٠ درجة مئوية.
- ٢ . مرحلة التفريغ: تستخدم مضخات الطرد
المركزي على نطاق صغير، وتستخدم مضخات
القاذف على نطاق واسع لتقليل الضغط بما
فيه الكفاية.
- ٣ . مرحلة التجفيف الأولي: خلال التجفيف
الأولي يجب توفير الحرارة الكامنة للتسامي وإزالة
البخار. وهذا يزيل أيضاً الماء غير المرتبط.
- ٤ . مرحلة التجفيف الثانوي: تستخدم لإزالة
المياه المرتبطة أو آثار المياه المتبقية بعد
التجفيف الأولي. يتم رفع درجة الحرارة (لتصل
إلى ٥٠ درجة مئوية) أو تستخدم المجففات
لقيام بالتجفيف الثانوي.
يتم استخدام طريقة التجفيف بالتجميد
على المنتجات التي لا يمكن أن تجفف
بأي طريقة حرارية أخرى. وتشمل
هذه المنتجات البيولوجية التي تشمل بعض
المضادات الحيوية، منتجات الدم واللقاحات
(مثل BCG، والحمى الصفراء وغيرها) وإعداد
الأنزيمات، والمنتجات ذات الطبيعة
الميكروبيولوجية.

٤.٨.٢.٢ مزايا التجفيف بالتجميد

يتمتع التجفيف بالتجميد ببعض المزايا الخاصة:
١. جفاف يحدث في درجات حرارة

١. هناك الملايين من القطرات الصغيرة والتي تعطي
سطحاً أكبر لانتقال الحرارة والكتلة. بحيث يكون التبخر
سريع جداً. فترة التجفيف الفعلي للقطرات لا تتجاوز
أجزاء من الثانية. في حين أن الفترة الكلية للتجفيف لا
تتجاوز بضع ثوان. وهذا يوفر الوقت والطاقة.
٢. لأن استحضارها سريع جداً، فإن القطرات لا تحتفظ
بدرجة حرارة مرتفعة.
٣. تحتفظ المنتجات بكثافة عالية. كما أنه يؤدي إلى ذوبان
سريع بسبب السطح الكبير.
٤. شريطة أن يتم استخدام رشاش مناسب، فإن
المسحوق الناتج سيكون موحداً حجم الجزيئات والتي
يمكن السيطرة عليها.
٥. المنتج حر الحركة. بحيث تكون الجزيئات كروية تقريباً
ومريحة لتصنيع الأقراص حيث أنها تتمتع بخصائص
تدفق وانضغاطية ممتازة.
٦. في كثير من الحالات، يزيد التجفيف بالرش معدل
التفكك والتوافر الحيوي للمستحضرات ضعيفة الذوبان
في الماء.

٧. تكاليف العمالة منخفضة، فهذه العملية
تنتج مسحوقاً جافاً وحر التدفق من محلول
مخفف. في عملية واحدة مع عدم وجود
مناولة.

٤.٨.١.٢ مساوي التجفيف بالرش

المعدات ضخمة جداً ومع المعدات المساعدة، مكلفة.
الكفاءة الحرارية الإجمالية بطيئة نوعاً ما حيث يجب أن
يكون الهواء لا يزال ساخناً بما فيه الكفاية عندما يخرج
من الجفف لتجنب تكاثف الرطوبة.

٤.٨.٢ التجفيف بالتجميد Freeze Drying

التجفيف بالتجميد هو العملية المستخدمة لتجفيف
المواد الحساسة للحرارة للغاية. تسمح هذه العملية
بالتجفيف دون الضرر المفرط للبروتينات ومنتجات الحقن.
وحتى الكائنات الحية الدقيقة. في بعض الحالات يشار
إلى التجفيف بالتجميد باسم (lyophilisation)
(التجفيد). (gelsiccation). أو التجفيف عن طريق

2. The solution is frozen such that the final dry product is a network of solid occupying the same volume as the original solution. Thus the product is light and porous.
3. The porous form of the product gives ready solubility of the freeze dried product.
4. There is no concentration of the solution prior to drying. Hence, salts do not concentrate in the wet state.
5. Since the process takes place under high vacuum, there is little contact with air and oxidation is minimised.

4.8.2.3 Disadvantages of Freeze Drying

1. The porosity, ready solubility and complete drying of the product result in one with a very hygroscopic nature. Hence, packaging requires special consideration.
2. The process is very slow and use complicated plant that is very expensive.



Learning Activities

Develop in groups, a step-by-step procedure for operating a fluidised bed drying machine.



Test Yourself

1. Explain how humidity and temperature affect the drying process.
2. Distinguish various types of drying employed in pharmaceutical manufacturing with stated examples.

منخفضة للغاية.

٢. الحل هو ان جَميد المنتج النهائي الجاف عن شبكة من مادة صلبة تحت نفس اعلى للحجم الاصلي وبالتالي فإن المنتج ضعيف ويسهل اختراقه
٣. شكل يسهل اختراقه من المنتج يعطي الذوبان استعداد للمنتج جَميد المجفف
٤. ليس هناك تركيز للحلول قبل التجفيف. وبالتالي، الأملاح لا تركز في حالة رطوبة.
٥. منذ عملية جَري تحت فراغ عالية، وهناك يتم التقليل اتصال قليل مع الهواء والأكسدة.

٤,٨,٢,٣ مساوئ التجفيف بالتجميد

١. المسامية، والذوبان الجاهز والتجفيف الكامل للمنتج يؤدي إلى منتج ذو طبيعة استرطابية للغاية. وبالتالي، تتطلب التعبئة والتغليف اهتماما خاصا.
٢. العملية بطيئة جدا وتستخدم محطة معقدة مكلف للغاية.

أنشطة التعلم



في مجموعات قم بتطوير إجراء مفصل خطوة بخطوة لتشغيل آلة التجفيف بالطبقات المميعة.

اختبر نفسك



١. اشرح كيف تؤثر الرطوبة ودرجة الحرارة على عملية التجفيف؟
٢. فرّق بين الأنواع المختلفة من التجفيف المستخدمة في تصنيع المستحضرات الصيدلانية مع ذكر أمثلة.

Unit 5

Drying Wet Granules



Learning Outcomes

At the end of this Unit, you will:

1. Understand the reasons of controlling air flow and temperature while drying.
2. Interpret and apply the SOPs on drying wet granules on a drying machine.

5.1 Introduction

This Unit continues the discussion on various procedures of drying wet granules. In this Unit, you will focus on the importance of managing air flow and correct temperature; how to operate and monitor a drying machine including application of granulation.

5.2. Importance of Airflow, Temperature and Process Duration

Because heated air is used to dry the product during the drying, agglomerating, and coating processes, the drying capacity of the air must be carefully monitored.

During fluid bed drying, the product passes through three distinct temperature phases (as shown in Figure 5.1). At the beginning of the process, the material heats up from the ambient temperature to approximately the wet-bulb temperature of the air in the dryer. This temperature is maintained until the material's moisture content is reduced to the critical level. At this point, the material holds no free surface

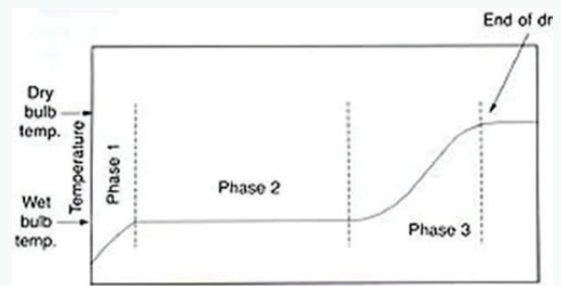
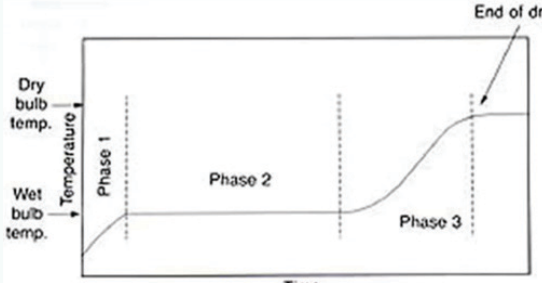


Fig 5.1 Temperature phases in the drying process

water, and the temperature starts to rise further. In some cases, the temperature continues to rise until it equals the temperature of the air in the dryer, but in most processes the drying is stopped before the material reaches this terminal temperature.

The drying capacity of the air depends upon the relative humidity (RH) of the incoming air. At 100% RH, the air is holding the maximum amount of water, but if the temperature of the air is raised, the relative humidity drops and the air can hold more moisture. If air is saturated with water vapor at a given temperature, a drop in temperature will force the air mass to relinquish some of its moisture through condensation. The temperature at which moisture condenses is the dew point temperature. Dew point and vapor pressure are directly related.

Thus, the drying capacity of the air varies significantly during processing. By dehumidifying the air to a preset dew point, one can maintain constant drying capacity and, hence, a constant process time.



الشكل ٥.١ مراحل درجة الحرارة في عملية التجفيف

الحالات. تستمر درجات الحرارة في الارتفاع حتى تساوي درجة حرارة الهواء في آلة التجفيف. ولكن في معظم العمليات يتوقف التجفيف قبل أن تصل هذه المواد إلى درجة الحرارة النهائية.

تعتمد قدرة جفيف الهواء على الرطوبة النسبية للهواء الداخل. عندما تكون الرطوبة النسبية ١٠٠٪، يكون الهواء مشبعاً بالمياه، ولكن إذا ارتفعت درجة حرارة الهواء فعندها تقل الرطوبة النسبية ويمكن للهواء أن يحمل رطوبة أكثر. إذا كان الهواء مشبعاً بخار الماء عند درجة حرارة معينة، فإن انخفاض الحرارة سيجبر الكتلة الهوائية على طرح بعض المحتوى من الرطوبة من خلال التكثف. تعرف درجة الحرارة التي تتكثف الرطوبة عندها بما يسمى درجة حرارة نقطة التكثف. نقطة التكثف وضغط البخار مرتبطة ببعضها ارتباطاً وثيقاً. وهكذا، فإن قدرة جفيف الهواء تختلف بشكل ملحوظ خلال المعالجة. من خلال إزالة الرطوبة من الهواء إلى نقطة تكثف محددة مسبقاً، يمكن الحفاظ على قدرة جفيف ثابتة. وبالتالي، فترة معالجة ثابتة. إن هذا الوضع مكلف، ولكن المزيد والمزيد من الشركات يختارون هذا

مخرجات التعلم



1. ستمكن في نهاية هذه الوحدة من: فهم أسباب السيطرة على تدفق الهواء ودرجة الحرارة أثناء التجفيف.
2. تفسير وتطبيق اجراءات العمل القياسية على جفيف الحثيرات الرطبة باستخدام آلة التجفيف.

5.1 مقدمة

تستطرد هذه الوحدة في مناقشة الإجراءات المختلفة لتجفيف الحثيرات الرطبة. سنركز في هذه الوحدة على أهمية إدارة تدفق الهواء ودرجة الحرارة الصحيحة؛ كيفية تشغيل ومراقبة آلة التجفيف بما في ذلك تطبيق التحثير.

5.2 أهمية تدفق الهواء ودرجة الحرارة مدة العملية

لأن الهواء الساخن يستخدم لتجفيف المنتجات أثناء عمليات التجفيف والتكتيل والتليبس، فإنه يجب مراقبة قدرة الهواء على التجفيف بعناية.

خلال جفيف الطبقات المميعة، يمر المنتج عبر ثلاث مراحل حرارية مختلفة (كما هو موضح في الشكل ٥.١). في بداية هذه العملية، تسخن المواد من درجة حرارة البيئة المحيطة إلى ما يقرب من درجة حرارة الميزان اللبلل للهواء في آلة التجفيف. يتم الحفاظ على درجة الحرارة هذه حتى يتم تقليل محتوى الرطوبة في المواد إلى مستوى حرج. عند هذه النقطة لا تحمل المواد أي مياه سطحية حرة وتبدأ درجة الحرارة بالارتفاع أكثر. في بعض

This is an expensive proposition, but more and more companies are opting for this to ensure product quality and process consistency.

When low-temperature fluidizing air is used, climatic conditions can play a significant role in the fluid bed process. In geographic locations where the absolute humidity varies during the year, its effect on the relative humidity of the heated, fluidized air becomes pronounced. One approach, raising the inlet-air temperature, is limited by the product's heat sensitivity. Each degree of increase in the inlet temperature is less beneficial than is a corresponding decrease in the outlet-air temperature.

In a typical drying process, suspended particles in a concurrent airstream are kept relatively cool by evaporation. Thus, inlet-air temperature can be much higher than the product degradation point. However, if powder clings to equipment surfaces, it may scorch. Finding and maintaining the optimum difference ($^{\circ}\text{T}$) between the inlet-air temperature and the wet-bulb temperature is cost-effective, especially for dryers with small $^{\circ}\text{T}$ (21 ~ 35 $^{\circ}\text{C}$).

Yet another approach is to reduce the out-let-air temperature. A unit volume of the cooler outlet stream carries more air by weight than does the warmer inlet airstream. Thus the outlet temperature has greater influence on energy use and productivity per degree of change. The lowest practical setting of outlet temperature significantly benefits energy and productivity and usually product quality. However, cooler outlet air raises humidity significantly, and this

may restrict the allowable $^{\circ}\text{T}$ if product moisture is increased.

With certain resins and other heat-sensitive materials, longer residence time in the drying zone permits a lower outlet temperature without increased product moisture. Using a longer residence time has an effect similar to that of raising the outlet temperature. Uniform particle size has the same effect. When particles are nonuniform, larger ones need a higher temperature, a longer time to dry, or both.



Learning Activities

As guided by your Instructor, test-run a granulation machine.



Test Yourself

Describe the procedures of operating a granulation machine including running machine, adjusting the temperature, air flow and drying process, and documentation.

الأسلوب لضمان جودة المنتج واتساق العملية.

عند استخدام الهواء المسيل منخفض الحرارة. يمكن للظروف المناخية أن تلعب دوراً هاماً في عملية المعالجة بالطبقات المميعة. في المواقع الجغرافية التي تتفاوت فيها نسبة الرطوبة المطلقة خلال العام، فإن تأثيره على الرطوبة النسبية للتسخين، والهواء المميعة يصبح واضحاً.. من أحد الطرق المستخدمة رفع درجة حرارة الهواء الداخل يكون محدوداً بسبب حساسية المنتج للحرارة. كل درجة زيادة في حرارة الهواء الداخل هي أقل فائدة من الانخفاض المماثل في درجة حرارة الهواء الخارج.

في عملية التجفيف النموذجية، تبقى الجزيئات المعلقة في تيار الهواء المتزامن باردة نسبياً عن طريق التبخر. وهكذا، يمكن أن تكون درجة حرارة الهواء الداخل أعلى بكثير من نقطة تدهور المنتج. ومع ذلك، إذا التصق المسحوق بسطوح المعدات فقد حترق. إن إيجاد والحفاظ على الفارق الأمثل (T°) بين درجة حرارة الهواء الداخل ودرجة الحرارة الميزان المبلل فعالة من حيث التكلفة، وخاصة بالنسبة للمجففات ذات الفارق البسيط (من ٢١ درجة إلى ٣٥ درجة مئوية).

ومن الطرق الأخرى تقليل درجة حرارة الهواء الخارج. حمل وحدة حجم التيار الخارج الأبرد المزيد من الهواء من حيث الوزن مما يفعل تيار الهواء الداخل الدافئ. وبالتالي فإن درجة حرارة الخارج لها تأثير أكبر على استخدام الطاقة والإنتاجية لكل درجة من التغيير. إن الضبط العملي الأدنى لدرجة حرارة الهواء الخارج من شأنه أن يفيد بشكل كبير الطاقة والإنتاجية وعادة جودة المنتج. إلا أن الهواء الخارج الأبرد يرفع الرطوبة بشكل ملحوظ. وهذا قد يحد من فارق الحرارة التقريبي المسموح به إذا زادت رطوبة المنتج.

مع الراتنجات وغيرها من المواد الحساسة للحرارة، يسمح وقت الإقامة الأطول في منطقة التجفيف بانخفاض درجة حرارة المخرج دون زيادة رطوبة المنتج. إن لاستخدام وقت الإقامة الأطول تأثير مشابهها في رفع درجة حرارة المنفذ. إن لحجم الجزيئات الموحد نفس التأثير. فعندما تكون الجزيئات غير منتظمة، فإن الكبيرة تحتاج إلى درجة حرارة أعلى. ووقتاً أطول لتجف. أو كليهما.

أنشطة التعلم

كما يرشدك مدريك، قم
باجراء تشغيل تجريبي
لآلة التحثير .



اختبر نفسك

صف إجراءات تشغيل
آلة التحثير بما في ذلك
تشغيل الآلة، وتعديل
درجة الحرارة، وتدقق
الهواء وعملية التجفيف،
والوثائق.



Unit 6

Principles of Milling and Sizing



Learning Outcomes

In this Unit, you will:

1. Define the meaning and significance of milling and particle sizes
2. Apply the procedure for milling as per BMR

6.1 Introduction

In Unit 1, we discussed briefly on particle size and analysis and why it is important in tablet pharmaceutical manufacturing. **Particle Size Reduction (PSR)** also known as **comminution** is an important critical step in the manufacturing process of pharmaceutical finished products.

Most of the drugs and excipients used in the manufacture of dosage forms necessitate size reduction to a great extent. Size reduction of a drug may include one or more of the operations: cutting, slicing, micronising etc.

In this Unit, we will be discussing the significance of particle size reduction and various milling methods.

6.2 Pharmaceutical significance of size reduction

The particle size, as we have already seen in Unit 1, and surface area of a substance influences its physical, chemical and biological properties.

The increase in the specific surface of powder is of profound significance so far as its flow properties, compressibility, modification in viscosity of suspension, chemical stability and above all, the rate of absorption are concerned. The mixing or blending

(which we shall further discuss in Unit 7) of solid ingredients of a pharmaceutical preparation is more uniform, reliable and easier when the ingredients are of same size range. This ensures uniform dosage later.

Size reduction enhances the surface area and hence the drying of wet masses is facilitated because the distance and ultimately the time required for the moisture to travel within the particle to reach the outer surface is reduced.

In brief, some of the following objectives, among others, are achieved through size reduction:

- a. Size reduction leads to increase of surface area.
- b. Pharmaceutical capsules and insufflations (such as powders inhaled directly) and other solid dosage forms require particle size to be lower than 60 μ m size.

Micromeritics is the science of small particles; a particle is any unit of matter having defined physical dimensions. The physical state of particles can be altered by physical manipulation (such as milling) and particle characteristics can alter therapeutic effectiveness.

Micromeritics studies various characteristics including particle size distribution, shape, angle of repose, porosity, true volume, bulk volume, apparent density, and bulkiness.



أهداف التدريب

١. ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:
٢. تحديد معنى ومغزى الطحن وأحجام الجزيئات.
٣. تطبيق إجراءات الطحن وفقاً لأمر العمل (سجل تصنيع التشغيل).

٦.١ مقدمة

ناقشنا في الوحدة ١، باختصار حجم الجزيئات وتحليلها ولم يعتبر ذلك مهماً في تصنيع الأقراص الصيدلانية. يعتبر تقليص حجم الجزيئات المعروف أيضاً باسم السحق خطوة هامة في عملية تصنيع المنتجات الصيدلانية النهائية.

تستوجب معظم المواد الدوائية الفعالة والمضافات غير الفعالة (المسوغات) المستخدمة في تصنيع الأشكال الصيدلانية تقليص حجم الجزيئات إلى حد كبير. ويمكن أن يشمل خفض حجم المستحضر واحد أو أكثر من العمليات التالية: القطع، التقطيع، أو التحويل إلى جزيئات ميكروية والخ....

سنناقش في هذه الوحدة أهمية تقليص حجم الجزيئات وطرق الطحن المختلفة.

٦.٢ الأهمية الصيدلانية لتقليص الحجم

كما رأينا بالفعل في الوحدة ١ فإن حجم الجزيئات والمساحة السطحية للمادة يؤثران على الخصائص البيولوجية والفيزيائية والكيميائية.

تؤثر الزيادة في التدفق المحدد للمسحوق تأثيراً كبيراً بما في ذلك تأثيره على خصائص التدفق، الانضغاطية، وتعديل اللزوجة للمحلول والاستقرار الكيميائي وقبل كل شيء معدل الامتصاص. تعتبر عملية الخلط أو المزج (والذي سنناقشه في الوحدة ٧) للمكونات الصلبة

للمستحضر الصيدلاني عملية أكثر اتساقاً وموثوقية وسهولة عندما تكون المكونات من نفس نطاق الحجم. وهذا يضمن توحيد الشكل الصيدلاني لاحقاً. يعزز تقليص الحجم من مساحة السطح، وبالتالي تسهيل جفيف الكتل الرطبة نتيجة لتقليل المسافة والوقت اللازم لانتقال الرطوبة عبر الجزيئات للوصول إلى السطح الخارجي.

وباختصار، يمكن تحقيق الأهداف التالية، من بين أمور أخرى، من خلال تقليص الحجم:

- (أ) يؤدي تقليص الحجم إلى زيادة مساحة السطح.
- (ب) ينبغي أن تكون جزيئات الكبسولات الصيدلانية وأدوية النفخ (مثل مساحيق الاستنشاق المباشرة) و الأشكال الصيدلانية الصلبة الأخرى بحجم أقل من ٦٠ ملم ميكروميتر.

ميكروميتريكس: هو علم الجزيئات الميكروية. ويعرف الجزيء بأنه الوحدة الأصغر من أي مادة وذات أبعاد مادية محددة. يمكن تغيير الحالة المادية للجزيئات عن طريق المعالجة المادية (مثل الطحن) ويمكن أن تغير خصائص الجزيء من الفعالية العلاجية.

يدرس علم الجزيئات الميكروية الخصائص المختلفة بما في ذلك توزيع حجم الجزيئات والشكل والزوايا والمسامية والحجم الحقيقي والحجم الإجمالي والكثافة الظاهرية، والسائبية.

- c. To increase the therapeutic effectiveness of certain drugs by reducing the particle size
- d. Size reduction produces particles in narrow size range. Mixing of powders with narrow size range is easier.
- e. The mixing of several solid ingredients is easier and more uniform if the ingredients are reduced to same particle size.
- f. The rate of absorption of drug depends on the dosage form, route of administration and particle size. The smaller the particle size, quicker and greater will be rate of absorption.

6.3 Factors Affecting Size Reduction

1. The Selection of the mill- which is related to feed, milled product, safety and economic reasons (low cost).
2. Factors related to nature of raw materials affecting size reduction
 - Hardness- It is easier to break a soft material than hard material
 - Fibrous- e.g., for iodine, hammer mill is used
 - Friable- brittle substances can be easily converted into fine particles
 - Elastic/sticky – to become soft during milling
 - Melting point- waxy substances, fats etc. are softened during size reduction.
 - Thermolability- certain substances are degraded by hydrolysis and oxidation, due to moisture and atmospheric oxygen.
3. Other factors affecting size reduction
 - Purity required- the size reduction of such hard substances leads to the abrasive wear of milling parts, causing contamination. Hence, the mills should be thoroughly cleaned between different batches.
 - Flammability- under certain conditions fine dust such as dextrin, starch, or sulphur are

potential explosive mixtures. All electrical switches should be explosive proof and mill should be well grounded.

- Particle size- the feed should be of proper size and enter the equipment at a uniform rate to get fine powder.
- Moisture content- presence of more than 5% moisture influences hardness, toughness, stickiness of substance. In principle, materials with moisture content below 5% are suitable for dry grinding and above 5% for wet grinding.

6.4 What is Milling?

Milling is the mechanical process of reducing the particle size of solids. You will also come to hear that 'Milling' through size reduction which is also termed as **comminution, crushing, disintegration, grinding and pulverisation** depending on the product, equipment, and the process.

Although fine particles can be produced directly by controlled precipitation, crystallisation, or drying, in most cases material is powdered in some kind of mill.

Milling equipment is generally classified as coarse, intermediate, or fine according to the size of the milled product. Size is conventionally expressed in terms of mesh (number of openings per linear inch of a screen).

6.5 Mechanisms of Milling and Size Reduction- Equipment

There are four different mechanisms involved in Milling and Size Reduction:

6.5.1. Oscillating Granulator

Solids size-reducer in which particles are broken by a set of oscillating bars arranged in cylindrical form over a screen of suitable mesh, particle size is controlled through mill-screen size, rotor speed, and the rotor's rotation angle.

الكبريت خليطاً متفجراً محتملاً. يجب أن تكون جميع المفاتيح الكهربائية مضادة للحريق وأن تكون آلة الطحن محمية بالشكل الملائم.

- حجم الجزيئات . يجب أن تكون التغذية بالحجم المناسب وأن تدخل الى الآلة بمعدل موحد للحصول على مسحوق ناعم.
- محتوى الرطوبة - تؤثر الرطوبة التي تزيد نسبتها عن ٥٪ على الصلابة والمتانة والتصاق المواد الدوائية. من حيث المبدأ، فإن المواد التي يقل محتوى الرطوبة فيها عن ٥٪ مناسبة للطحن الجاف. أما فوق ٥٪ فاللطحن الرطب.

١.٤ ما هو الطحن؟

الطحن هو عملية ميكانيكية لتقليص حجم جزيئات المواد الصلبة. سيمر بك أيضاً أن «الطحن» من خلال تقليص الحجم يسمى أيضاً باسم السحق، والتفكيك وغيرها من الأسماء اعتماداً على المنتج، والمعدات، والعملية.

وعلى الرغم من الجزيئات الدقيقة يمكن أن تنتج مباشرة من خلال التكثيف المراقب أو التبلور أو التجفيف، ففي معظم الحالات يتم تحويل المواد إلى مسحوق من خلال الطحن.

وتصنف معدات الطحن عموماً إلى خشنة، وسيطة، أو دقيقة وفقاً لحجم المنتج المطحون. يتم التعبير عن الحجم تقليدياً من حيث شبكة (عدد الفتحات لكل انش خطي من المنخل).

١.٥ آليات الطحن وتقليص الحجم - المعدات

هناك أربع آليات مختلفة تدخل في عملية الطحن وتقليص الحجم:

١.٥.١ آلة الطحن بالتأرجح oscillating granulator

وهي آلة لتقليص حجم المواد الصلبة والتي يتم فيها تكسير الجزيئات من قبل مجموعة من القضبان المتأرجحة المرتبة في شكل أسطواناني على منخل بفتحات مناسبة، ويتم التحكم بحجم الجزيئات من خلال حجم منخل المطحنة وسرعة الدوران وزاوية دوران الدوالب الدوّار.

(ت) زيادة الفعالية العلاجية لبعض المستحضرات الصيدلانية عن طريق تقليص حجم الجزيئات.

(ث) ينتج عن تقليص الحجم حجم hg الجزيئات في نطاق الحجم الصغير. إن خلط المساحيق صغيرة الحجم أسهل.

(ج) يعتبر خلط العديد من المكونات الصلبة أسهل وأكثر تجانساً في حالة تقليص المكونات لنفس حجم الجزيئات.

(ح) يعتمد معدل امتصاص الدواء على الشكل الصيدلاني. طريقة أخذ الدواء وحجم الجزيئات. كلما كان حجم الجزيئات أصغر، كلما كان معدل الامتصاص أسرع وأكبر.

١.٣ العوامل المؤثرة في تقليص الحجم

١. اختبار آلة الطحن - والذي يرتبط بالتغذية، والمنتج المطحون والسلامة وأسباب اقتصادية (التكلفة المنخفضة).
٢. العوامل المتصلة بطبيعة المواد الخام التي تؤثر على تقليص الحجم
 - الصلابة - من الأسهل تفتيت المواد اللينة مقارنة بالمواد الصلبة.
 - الليفية fibers - على سبيل المثال، اليود يتم استخدام مطحنة المطرقة.
 - المواد الهشة القابلة للتفتت - يمكن تحويلها بسهولة إلى جسيمات دقيقة.
 - المطاطية / اللاصقة - لتصبح لينة أثناء الطحن.
 - نقطة الذوبان - المواد الشمعية والدهون والخب.... تلين خلال عملية تقليص الحجم.
 - العمود العطوبة بالحرارة - تتفكك بعض المواد بالتميؤ والتأكسد نتيجة للرطوبة والأكسجين في الغلاف الجوي.
٣. العوامل الأخرى التي تؤثر على تقليص الحجم
 - النقاء المطلوب - يؤدي تقليص حجم المواد الصلبة إلى الاستنزاف حتى لقطع الطحن، مما يتسبب بالتلوث. وبالتالي، فإنه يجب تنظيف آلات الطحن بين الدفعات المختلفة.
 - قابلية الاشتعال - في ظروف معينة تعتبر بعض الأغبرة الناعمة مثل المواد النشوية، والنشا، أو

6.5.2. Comil

The Comil is an attrition-type mill and performs size reduction using a rotating-shaped impeller inside a conical screen. Particle size can be changed and control with screen size and impeller speed.

6.5.3. Comminutor Hammer Mill

Comminutor hammer mills are also considered attrition-style mills and reduce the particle size with several rotating hammers or knives or a rotor bar. Comminution has evolved into more than hammer milling or grinding. Four equipment variables affect process results. The feed throat design, blade type, blade speed, and screen size are the important variables that influence the milling process.

In the following subsections, you will find 2 model SOPs: SOP for operating IBC Milling Machine, and SOP for Operation of a Multimill. During your practical sessions, your Instructor will take you systematically through these SOPs.

6.6 SOPs- Operating the Milling System

The IBC (Intermediate Bulk Container) milling system will be operated in the following manner:

1. Place an empty bin in the docking station.
2. At the control panel turn the main power switch to the 'ON' position.
3. At the control panel turn the cone clamp switch to the 'ON' position.
4. Position the comil over the bin.
5. Using the bowl tipper, position the bowl over the comil (Refer to SOP for operation of the bowl tipper).
6. Before starting the comil ensure that the impeller nominated in the BMD is fitted.
7. To start the comil, ensure the Emergency Stop Button is in the out position.

8. Set the speed control dial to the speed required for the product to be crushed as stated in the BMD.
9. Open the flow valve on the bowl tipper.
10. Push the Start button on the comil.
11. Ensure that the granule feeding remains constant through the crushing process.

6.7 SOPs for operation of multimill

ASSEMBLING

12. Fix knives in rotor as per requirement of sizing i.e. 'Impact edge' or 'Kind edge' forward.
13. Ensure that blades fixed in the rotor are in 4,3,4,3 sequence and none of the blade are missing. Fix the key to the central shaft.
14. Fix the rotor with blades to the central rod of multi mill with the rotor fixing screw.
15. Fit the required intact screen base plate on multimill properly tightening two side nuts.
16. Fix the belt on the appropriate wheel of the pulley so as to get required speed fast, medium or slow. Give proper tension to the belt by moving movable pulley apart and lock it in position.
17. Check that knives on the rotor are not touching the screen by turning the belt by hand.
18. Close and lock the milling chamber guards
19. Fix the feeding hopper and cover it with lid.

OPERATION

1. Place a new polythene bag in a clean plastic container and tie to the bottom of the multi-mill chamber.
2. Load the material to be milled into feeding hopper by means of a clean SS scoop with handle.
3. Switch on the main switch and start milling

السرعة المطلوبة للمنتج لسحقه وفقاً لسجل التشغيل.

٩. قم بفتح صمام التدفق على قلابه الوعاء.
١٠. اضغط على زر التشغيل على.
١١. تأكد من أن تغذية الحثيرات متسقة طوال فترة عملية السحق.

٦.٧ إجراءات العمل القياسية لتشغيل آلة الطحن المتعددة

٦.٥.٢ الكوميل comil

الكوميل هو آلة طحن بالاستنزاف تقوم بمهمة تقليص الحجم باستخدام دولاب دفع الضاغط على شكل دورية داخل منخل مخروطي. يمكن تغيير حجم الجزيئات والتحكم به من خلال حجم المنخل وسرعة دولاب الدفع الضاغط.

٦.٥.٣ مطحنة مطرقة السحق

Comminutor Hammer Mill

تعتبر مطحنة مطرقة السحق أيضاً مطاحن بالاستنزاف وتقلص من حجم الجزيئات من خلال مطارق دوارة أو سكاكين أو قضيب الدوار. وقد تطور السحق إلى أكثر من مطرقة طحن. حيث تؤثر أربعة متغيرات في الآلة على نتائج العملية. تصميم حلق التغذية ونوع الشفرة وسرعة الشفرة. وحجم المنخل هي المتغيرات الهامة التي تؤثر على عملية الطحن. في الأقسام الفرعية التالية . وسوف نجد نموذجين لإجراءات العمل القياسية: إجراءات العمل القياسية لتشغيل آلة طحن حاويات المواد السائبة الوسيطة. وإجراءات العمل القياسية لتشغيل آلة الطحن المتعددة. وخلال الجلسات العملية. سيستعرض مدريك معك إجراءات التشغيل القياسية هذه بشكل منهج. ٦.١ إجراءات العمل القياسية - تشغيل نظام الطحن ينبغي تشغيل نظام الطحن لحاويات السوائب الوسيطة (IBC) على النحو التالي:

١. قم بتركيب السكاكين في الدوار وفقاً لمطلبات التحجيم أي «الحافة» أو «نوع الحافة» إلى الأمام.
٢. تأكد من أن الشفرات المثبتة في الدوار في تسلسل ٤,٣,٤,٣ وأن جميع الشفرات موجودة . قم بتركيب المفتاح على العمود المركزي.
٣. قم بتركيب الدوار مع الشفرات على العمود المركزي للمطحنة المتعددة مع صواميل تثبيت الدوار.
٤. قم بوضع صفيحة قاعدة المنخل المطلوبة على المطحنة المتعددة وقم بشد الصواميل من جانبيين.
٥. قم بتركيب الحزام على العجلة المناسبة للبكرة وذلك للحصول على السرعة المطلوبة . قم بشد الحزام بالشكل المناسب بتحريك البكرة وقم بتثبيته.
٦. تأكد من أن السكاكين المركبة على الدوار لا تلامس المنخل من خلال الحزام يدوياً.
٧. قم بإغلاق حاميات حجرة الطحن.
٨. قم بتركيب قادوس التغذية وتغطيته بالغطاء.

التشغيل

١. قم بوضع كيس جديد من النايلون في وعاء بلاستيكي نظيف وقم بربطه بأسفل حجرة المطحنة المتعددة.
٢. قم بتعبئة المواد التي سيتم طحنها في قادوس التغذية باستخدام مغرفة نظيفة مع مقبض.
٣. قم بتشغيل المفتاح الرئيسي وبدء الطحن.

١. قم بوضع وعاء فارغ في محطة الإرساء.
٢. في لوحة التحكم أدر مفتاح التشغيل الرئيسي إلى وضع «تشغيل».
٣. في لوحة التحكم أدر المفتاح المحروطي إلى وضع «تشغيل».
٤. ضع الكوميل فوق الوعاء.
٥. باستخدام قلابه الوعاء. ضع الوعاء على الكوميل (أنظر إلى إجراءات العمل القياسية لتشغيل قلابه الوعاء).
٦. قبل تشغيل الكوميل تأكد من أن دولاب الدفع الضاغط المحدد في سجل التشغيل تم تركيبه.
٧. لتشغيل الكوميل. تأكد من زر الإيقاف الطوارئ في وضع الإطفاء.
٨. قم بضبط لوحة التحكم بالسرعة على

NOTE: When the container is full, switch off the mill and untie the polybag from mill chamber. Tie the bag and fix appropriate 'label' to the containers. Repeat the process as often as required, always fixing the container in similar manner to the discharge chamber of the mill.

4. At the end of the milling operation, switch off the mill and disconnect the electrical mains.

NOTE: The dismantled parts should be cleaned on the same day of the operation. If the mill is to be used for the same product, do not dismantle but tie a fresh polybag on bottom of milling chamber, awaiting a new load for milling. If any unusual noise is heard during the milling operation, stop the machine to remove the receiving container. Dismantle the mill and note the cause of the noise. Inform the maintenance department of the problem, Quarantine the mill as well as the container pending further packing.

DISMANTLING

1. Remove feed hopper and lid
2. Unlock milling number guards
3. Unscrew two side nuts to remove screen and base plate.
4. Remove the rotor with blades and the key
5. Clean the equipment and dismantled parts as the SOP Cleaning Multi mill.



Learning Activities

Carry out a milling exercise as per the guidance of your Instructor.



Test Yourself

What is the relevance of particle size reduction in Pharmaceutical Industry?

ملاحظة : عندما امتلاء الحاوية، قم بإيقاف تشغيل المطحنة وفك الكيس البلاستيكي عن حجرة المطحنة. قم بإغلاق الكيس ووضع البطاقة التعريفية المناسبة على الحاويات. كرر العملية على النحو المطلوب. ودائماً قم بتركيب الحاوية بطريقة مائلة بحجرة تفريغ المطحنة. ٤. في نهاية عملية الطحن، قم بإيقاف المطحنة وفصل التيار الكهربائي.

ملاحظة : يجب تنظيف الأجزاء المفككة في نفس يوم العملية. إذا كان سيتم استخدام المطحنة لنفس المنتج، فلا تقم بتفكيك الآلة بل قم بوضع كيس بلاستيكي جديد على الجزء السفلي من حجرة الطحن. بانتظار حمولة جديدة للطحن. في حالة سماع أي ضجيج غير عادي أثناء عملية الطحن، أوقف الآلة لإزالة حاوية الاستقبال. قم بتفكيك المطحنة وقم بتدوين سبب الضوضاء. قم بإبلاغ قسم الصيانة عن المشكلة، وقم بوضع الطاحونة تحت الحجر/العزل وكذلك الحاويات المنتظرة للتعبئة والتغليظ.

الفك

١. قم بإزالة قادوس التغذية والغطاء.
٢. قم بفتح ملاقط حماية الطحن.
٣. قم بفك الصامولتين الجانبيتين لإزالة صفيحة قاعدة المنخل.
٤. قم بإزالة الدوار مع الشفرات والمفتاح.
٥. قم بتنظيف الآلة والأجزاء المفككة للمطحنة وفقاً لإجراءات العمل القياسية لتنظيف المطحنة المتعددة.

أنشطة التعلم

قم بتنفيذ عملية الطحن وفقاً لتوجيهات مدربك.



اختبر نفسك

ما هي أهمية تقليص حجم الجزيئات في صناعة المستحضرات الصيدلانية؟





Learning outcomes

At the end of this Unit, you will:

1. Explain the reasons for mixing materials.
2. Able to distinguish various mixers and their applications in mixing different dosage forms
3. Apply procedures with respect to correct mixing of materials as per BMR.

7.1 Introduction

By now, you have learnt that there is hardly any pharmaceutical product that contains only one component. In the example of producing a tablet dosage form containing a drug which is active at a dose of 1 mg, other components (such as diluent, binder, disintegrant and lubricant) will be needed to manufacture the product and for it to be handled by the patient.

Mixing is also known as 'blending' in the industry.

Whenever a product contains more than one component, a mixing or blending stage will be required in the manufacturing process. The following products utilise mixing processes of some kind:

- Tablets, capsules, sachets and dry powder inhalers
- Linctuses—mixtures of miscible liquids

- Emulsions and creams - mixtures of immiscible liquids
- Pastes and suspensions- dispersions of solid particles.

7.2 What Is Mixing?

Mixing may be defined as a unit operation that aims to treat two or more components, initially in an unmixed 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.

There are, generally, agreed three types of mixtures:

- a. **Positive mixtures:** Mixtures formed from materials such as gases or miscible liquids which mix spontaneously and irreversibly. In general, materials which mix by positive mixing do not present problems during product manufacture.
- b. **Negative mixtures:** In this, components tend to separate out. Negative mixtures are generally more difficult to form and to maintain and required a higher degree of mixing efficiency than do positive mixtures.
- c. **Neutral mixtures:** Neutral mixtures are static in behaviour, i.e. the components have no tendency to mix spontaneously or separate. Examples of such mixtures include powders, pastes and ointments.

الوحدة ٧ مبادئ الخلط



مخرجات التعلم

١. شرح أسباب خلط المواد.
٢. القدرة على التمييز بين مختلف الخلاطات وتطبيقاتها في خلط الأشكال الصيدلانية المختلفة.
٣. تطبيق الإجراءات فيما يتعلق بخلط المواد الصحيح وفقا لأمر العمل (سجل التشغيل).

٧,١ مقدمة

لغاية الآن قد علمت أن هناك بالكاد أي منتج صيدلاني يحتوي على عنصر واحد فقط. في مثال إنتاج أقراص تحتوي على مادة دوائية فعالة بجرعة ١ ملغ، وستكون هناك حاجة للمكونات الأخرى (مثل الخفف، الرابط، المفتت والمواد المزلقة) لتصنيع المنتجات وليتمكن المريض من حملها.

يعرف الخلط باسم «المزج» في هذه الصناعة. عندما يحتوي المنتج على أكثر من عنصر واحد، ستكون هناك حاجة إلى مرحلة الخلط أو المزج في عملية التصنيع. تستخدم المنتجات التالية عمليات الخلط من نوع ما:

- أقراص، كبسولات، الأكياس وأدوات استنشاق المسحوق الجاف.
- أدوية الشراب - خليط من السوائل غير القابلة للامتزاج.

- المستحلبات والكريمات - خليط من السوائل القابلة للامتزاج.
- المعاجين والحاليل والمعلقات - تفريق الجزيئات الصلبة.

٧,٢ ما هو الخلط؟

يمكن تعريف الخلط كأحد عمليات الوحدة التي تهدف لعلاج اثنين أو أكثر من المكونات. في البداية في حالة غير مخلوطة. بحيث تتحد كل وحدة (الجسيمات، الجزيئات، الخ...) من المكونات بأقصى حد ممكن وحدة من كل من المكونات الأخرى.

هناك ثلاثة أنواع من الخلائط متفق عليها:

- (أ) الخاليط الإيجابية: مخاليط تشكلت من مواد مثل الغازات والسوائل القابلة للامتزاج التي تمتزج من تلقاء نفسها وبصورة نهائية. بشكل عام، إن المواد الناتجة عن الخلط الإيجابي بشكل عام لا تتسبب في مشاكل أثناء تصنيع المنتج.
- (ب) الخاليط السلبية: في هذا، تميل المكونات إلى الانفصال. عادة ما تكون الخاليط السلبية صعبة التشكيل والحفاظ عليها وتتطلب درجة عالية من كفاءة الخلط من الخاليط الإيجابية.
- (ت) الخاليط المحايدة: تتميز الخاليط المحايدة بأنها مستقرة السلوك، أي أن مكوناتها لا تميل إلى الامتزاج من تلقاء نفسها أو الانفصال. ومن الأمثلة على هذه الخلائط: المساحيق والمعاجين والمراهم.

Mixing can be divided into three categories, which we shall discuss briefly later:

- a) Fluid mixing
- b) Solid mixing
- c) Semisolid mixing

7.3 The Purpose of Mixing

As we have seen above, mixing is a fundamental step in most process sequences and is normally carried out:

- a. To control heat and mass transfer
- b. To secure uniformity of composition so that small samples withdrawn from a bulk material represent the overall composition of the mixture
- c. To improve the single phase and multi-phase systems
- d. To promote physical and chemical reactions, such as dissolution, in which natural diffusion is supplemented by agitation.

7.4 Mixing Mechanisms for Liquid Mixing

The mixing mechanisms for liquid mixing can be categorised generally into four streams:

- i. **Bulk transport:** The movement of a relatively large portion of the material being mixed from one location (in a system) to another constitutes bulk transport. This is usually accomplished by means of paddles, revolving blades, and other devices within the mixture.
- ii. **Turbulent Mixing:** Turbulent mixing is characterised by random fluctuation of the fluid velocity with great intensity.
- iii. **Laminar mixing:** Laminar flow is frequently encountered when highly viscous fluids are being processed.
- iv. **Molecular Diffusion:** This kind of mixing happens

through diffusion at the molecular level, resulting from the thermal motion of the molecules.

7.5 Liquid Mixing Equipment

A system for liquid mixing commonly consists of two primary components:

- a. A tank or other container suitable for holding the material being mixed; and,
- b. A means of supplying energy to the system so as to bring about reasonably rapid mixing.

Power may be supplied to the fluid mass by means of an impeller, air stream, or liquid jet. Besides providing power, they also direct the flow of material within the vessel.

Liquids are most commonly mixed by impellers rotating in tanks. These impellers are classified as i) **propellers**, ii) **turbines** and iii) **paddles**. The flow pattern may be analysed in term of three components: radial (perpendicular to the impeller shaft), axial or longitudinal.



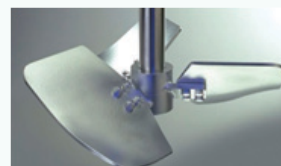
A. Propellers

Propellers of various types and forms are used. They are essentially a segment of a multithreaded screw. Propellers may be either right or left handed depending on the direction of slant of their blades.

B. Turbines

Turbines differ from propellers mainly on the blades which are tilted.

They are more useful to mix liquids of high viscosity



٧,٥ معدات خلط السوائل

يتكون نظام خلط السوائل عادة من عنصرين أساسيين:

أ- خزان أو حاوية أخرى مناسبة لاحتواء المواد التي يجري خلطها.

ب- وسيلة لتزويد الطاقة للنظام وذلك لإحداث خلط سريع معقول.

يمكن التزود بالطاقة لكتلة السوائل عن طريق دواليب الدفع الضاغطة، أوتيار الهواء، أو مضخات السائل. وإلى جانب توفير الطاقة، كما وإنها توجه تدفق المواد داخل الحجر.

يتم خلط السوائل غالباً من خلال دواليب دفع ضاغطة تدور في خزانات، وتصنف هذه الدواليب كما يلي: (١) المراوح (٢) التوربينات (٣) البدالات. يمكن تحليل نمط التدفق من حيث ثلاثة عناصر: الشعاعي (عمودي على قضيب الدواليب)، محوري أو طولي.

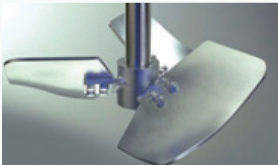
(أ) المراوح



تستخدم المراوح من مختلف الأنواع والأشكال. وهي أساساً جزء من صمولة متعددة الأسنان. قد تكون المراوح ينى أو يسرى اعتماداً على اتجاه ميلان ريشها.

(ب) التوربينات

تختلف التوربينات عن المراوح أساساً بشفراتها المائلة. فهي أكثر فائدة لخلط السوائل ذات اللزوجة العالية والتي عادة لا يمكن خلطها بالمرائح.



ويمكن تقسيم الخلط إلى ثلاث فئات، والتي سنتطرق إليها بإيجاز في وقت لاحق:

(أ) خلط السوائل.

(ب) خلط المواد الصلبة.

(ت) خلط المواد شبه الصلبة.

٧,٣ الغرض من الخلط

كما رأينا أعلاه، يمثل الخلط خطوة أساسية في معظم تسلسلات العمليات، وعادة ما جرى للأغراض التالية:

(أ) للسيطرة على انتقال الحرارة والكتلة.

(ب) لضمان اتساق المركبات بحيث تمثل العينات الصغيرة المسحوبة من المواد السائبة

التشكيل العام للخليط.

(ت) لتحسين الأنظمة أحادية المرحلة و متعددة المراحل.

(ث) لتعزيز التفاعلات الفيزيائية والكيميائية، مثل

الذوبان، والتي يستحث فيها التشتيت

الطبيعي عن طريق الإثارة أو التحريك.

٧,٤ آليات خلط السوائل

يمكن تصنيف آليات خلط السوائل عموماً إلى أربعة مسارات:

(أ) النقل السائب: نقل جزء كبير نسبياً من

المواد التي يجري خلطها من مكان

(في النظام) إلى آخر موقع نقل بالجملة آخر.

عادة ما يتم ذلك عن طريق وسائل المجاذيف،

الشفرات الدوارة، والأجهزة الأخرى داخل

الخليط.

(ب) الخلط المضطرب: يتميز الخلط المضطرب

بالتقلب العشوائي لسرعة السائل بكثافة

كبيرة.

(ت) الخلط الصفحي: كثيراً ما نرى التدفق

الصفحي عندما يتم معالجة سوائل اللزجة

للغاية.

(ث) التشتيت الجزئي: هذا النوع من الخلط يحدث

من خلال التشتيت على المستوى الجزئي

الناجئة عن الحركة الحرارية للجسيمات.

which normally propellers cannot mix.

C. Paddles

Paddles are also employed as impellers and are normally used for low speeds of $u \leq 50$ rpm or less. Their blades have a large surface area as compared to the tank in which they are employed.



7.6 Semi-Solid Mixing

The mechanism involved in mixing semisolids depends on the characteristics of the material which may show a considerable variation. When a powder and a liquid are mixed, they are likely to resemble closely the mixing of powders, however, at later stages of mixing mechanisms of liquids become predominant.



7.7 Semi-Solid Mixing Equipment

7.7.1 Sigma-Blade Mixer

Sigma-blade mixer has counter-rotating blades or heavy arms that work the plastic mass. The blades rotate tangentially with a speed ratio of about 2:1.

The shape and difference in rotational speed of the blades facilitate lateral pulling of the material and impart kneading and rolling action on the material.

7.8 Solid Mixing

Solid mixing can be through a combination of convective mixing, shear mixing or diffusive mixing. All these mechanisms follow the general theory that when a bed of solid particles at rest, the influence of gravity will pack the particles as closely together as possible. In order to mix the powder, a bed shuffling process must occur where the particles move and change places. This requires the application of force to the particles.

Convective Mixing: This is similar to the bulk transport as discussed in liquid mixing. This happens through an inversion of the powder by means of blades, paddles, a revolving screw or by any other method of moving a relatively large mass of materials from one part of powder bed to another. This is one of the fastest and most efficient mixing mechanisms.

Shear Mixing: A shear basically cuts or crops or shaves. In this mechanism, the shear reduces the scale of segregation by thinning the dissimilar layers. The shear occurring in a direction normal to the interface of such layers is also effective, since it too reduces the scale of segregation. Through 'shear induced migration', large or irregular grains of powder tend to be expelled.

Diffusive mixing: This happens when random motion of particles within a powder bed causes them to change position relative to one another. Diffusive mixing occurs at the interfaces of dissimilar regions that are undergoing shear, and can take hundreds to thousands of revolutions to act.

(ت) البدالات

تعمل المجاذيف أيضاً كدواليب دفع وتستخدم عادة للسرعات المنخفضة ٥٠ دورة في الدقيقة أو أقل. تتميز شفراتها بمساحتها السطحية الكبيرة مقارنة مع حجم الخزانات التي تعمل فيها.



٧,٨ خلط المواد الصلبة

يمكن إجراء خلط المواد الصلبة من خلال مزيج من خلط الحمل الحراري، الخلط بالشفرات أو الخلط بالتشتيت. كل هذه الآليات تتبع النظرية العامة أنه عندما يكون حوض الجزيئات الصلبة راكداً، فإن تأثير الجاذبية الأرضية سيجمع الجسيمات معاً بشكل وثيق. من أجل خلط المسحوق، يجب تحريك الحوض بحيث تتحرك الجزيئات وتغير أماكنها. وهذا يتطلب قوة موجهة على الجزيئات.

خلط الحمل الحراري: وهو مائل للنقل السائب كما نوقش في خلط السوائل. يحدث هذا من خلال عكس المسحوق من خلال الشفرات، المجاذيف، واللولب الدوار أو أي طريقة أخرى لتحريك الكتل الكبيرة نسبياً من المواد من جزء من مسحوق إلى الحوض إلى آخر. ويعتبر هذا الأسلوب أحد أسرع وأجح آليات الخلط.

الخلط بالشفرات: تقوم الشفرات بالقطع أو التقطيع أو الحف. في هذه الآلية، تقلل الشفرات من حجم الفصل من خلال ترقيق الطبقات المتباينة. ويعتبر القص الذي يحدث في اتجاه طبيعي مع واجهة هذه الطبقات فعالاً أيضاً لأنه يقلل من حجم الفصل. من خلال «الهجرة الناجمة عن القص»، يتم طرد الحبيبات الكبيرة أو غير المنتظمة من المسحوق.

الخلط بالتشتيت: يحدث هذا عندما تسبب الحركة العشوائية للجسيمات داخل حوض المسحوق بتغيير مواقعها بالنسبة إلى بعضها البعض. يحدث الخلط بالتشتيت في واجهات المناطق المتباينة التي تتعرض للقص. ومن الممكن أن يستغرق مئات إلى آلاف الدورات ليكون فعالاً.

٧,٦ خلط المواد شبه الصلبة

تعتمد آلية خلط المواد شبه الصلبة على خصائص المواد التي قد تظهر تبايناً كبيراً. عند خلط مسحوق وسائل معاً، فمن المرجح أنها ستشبه خلط المساحيق، إلا أن آليات خلط السوائل تصبح الغالبة في مراحل لاحقة.

٧,٧ معدات خلط المواد شبه الصلبة

٧,٧,١ خلاط سيغما-بليد

يحتوي خلاط سيغما بليد على شفرات متعاكسة



الدوران أو أذرع ثقيلة والتي تعمل على الكتلة البلاستيكية. تدور الشفرات بشكل عرضي بنسبة سرعة حوالي ٢:١. إن الشكل والفرق في سرعة دوران الشفرات يسهل من سحب الجانبي للمواد ونقلها والبدء بعجن وفرد المادة.

7.9 Factors Affecting the Mixing of Solids

The most important factors that affect mixing of dry solid are:

a. Particle size:

- Large and small particles of the same material tend to segregate when an attempt is made to blend them. The same thing may occur when two different materials of different sizes are to be mixed.
- Large particles will roll and flow over each other, while small particles will tend to dust out.
- Segregation due to differences in particle size can be minimized by allowing the mixer to rotate slowly and the method is to operate under vacuum.

b. **Density differences:** Density differences among particles of the same size tend to promote segregation heavy particles settle to the bottom of the mixer, while light ones rise and dust out.

c. **Electrostatic charges:** Electrostatic charges on the particles are responsible for the phenomenon known unblending. Unblending segregation of particles due to the accumulation of electrostatic charges on the surface of solids this phenomenon can be prevented by:

- stopping mixing when a satisfactory blend has been obtained;
- Introducing a surfactant in order to wet the particles and neutralize surface charges.

The addition of small amount of water removed after drying may be helpful.

7.10 Different Types of Mixers Used for Solid Mixing

We have already seen that different mixers are used

for mixing liquids, solids and semi-solids. Selection of the appropriate mixer is made based on the following considerations:

- a. The physical properties of the materials to be mixed such as density, viscosity, and miscibility.
- b. Economic considerations regarding processing, for example, time required for mixing and power expenditures
- c. Cost and maintenance of the equipment.

The following mixers are available in the market.

7.10.1 Tumbler Mixer

This consists of a container of one of several geometric forms which is mounted so that it can be rotated about an axis to cause movement of the material in all planes. This is the simplest equipment for mixing of powder.

Various types of tumblers with different geometric shapes such as twin-shell, double cone, drum, cube and tetrahedral blenders are commercially available in the market. We discuss very briefly the V-Type and Double Cone Type Blenders.

7.10.2 The V-Type Blender

- The unit is formed from two cylindrical sections cut at an angle and joined to form a V-shaped one, this mixer provides a non-symmetrical shape about the axis of rotation
- This blender is considered as fastest blender. Internal baffles may be installed inside the blender in order to increase the shear.
- It can be cleaned easily since all internal surfaces can be reached through the charge and discharge openings.



٧,٩ العوامل المؤثرة على خلط المواد

الصلبة

أهم العوامل التي تؤثر على خلط المواد الصلبة الجافة هي:

أ. حجم الجزيئات:

- تميل الجزيئات الكبيرة والصغيرة من نفس المادة إلى الانفصال عند محاولة المزج بينها. قد يحدث نفس الشيء عند محاولة خلط مادتين مختلفتين من أحجام مختلفة. ستندفق الجزيئات الكبيرة فوق بعضها البعض. في حين أن الجزيئات الصغيرة سوف تتطاير على شكل غبار.
- يمكن الحد من الانفصال الناجم عن الاختلافات في حجم الجزيئات من خلال السماح للخلط بالتدوير ببطء وأن يعمل في بيئة مفرغة من الهواء داخل الآلة.

ب.

- اختلافات الكثافة: تعزز اختلافات الكثافة بين الجسيمات ذات الحجم المماثل الانفصال. حيث تترسب الجزيئات الثقيلة في قاع الخلاط. بينما ترتفع تلك الخفيفة ووتتطاير على شكل غبار.
- الشحنات الكهربائية الساكنة: إن تعرض الجسيمات لشحنات كهرباء ساكنة هو السبب في ظاهرة تعرف بـ «فشل الخلط».

- فشل الخلط هو انفصال الجزيئات نتيجة لتراكم الشحنات الكهربائية الساكنة على سطح المواد الصلبة. يمكن الوقاية من هذه الظاهرة عن طريق:

- وقف الخلط عند الحصول على مزيج مرضٍ؛
- إضافة مادة مقللة للتوتر السطحي لترطيب الجزيئات وتحييد الشحنات السطحية.

من المفيد إضافة كمية صغيرة من الماء والتي ينبغي إزالتها بعد التجفيف.

٧,١٠ أنواع المختلفة من الخلاطات

المستخدمة لخلط المواد الصلبة

لقد رأينا بالفعل أنه يتم استخدام خلاطات مختلفة لخلط السوائل والمواد الصلبة وشبه الصلبة. يتم اختيار الخلاط المناسب على أساس الاعتبارات التالية:

(أ) الخصائص الفيزيائية للمواد التي يجري خلطها مثل الكثافة، اللزوجة، والامتزاج.

(ب) الاعتبارات الاقتصادية بشأن المعالجة، على سبيل المثال، الوقت اللازم للخلط وتكاليف الطاقة الكهربائية.

(ت) التكلفة وصيانة المعدات. تتوفر الخلاطات التالية في السوق.

٧,١٠,١ خلاط البهلوان

يتكون هذا الخلاط من وعاء من عدة أشكال هندسية مركب بحيث يمكن تدويره حول المحور لتحريك المواد في جميع المناطق. وتعتبر هذه الآلة أبسط المعدات اللازمة لخلط المسحوق.

تتوفر تجارياً في السوق أنواع مختلفة من خلاطات البهلوان بمختلف الأشكال الهندسية مثل ثنائي الغلاف، مزدوج المحرّوط، البرميل، المكعب والخلاطات رباعية الأسطح. سنناقش باختصار الخلاطات من نوع V والخلاطات مزدوجة المحرّوط.

٧,١٠,٢ الخلاط من نوع V



- تتكون الوحدة من قسمين أسطوانيين مقطوعتين بزاوية معينة ومجمعتين لتكونا شكل الحرف V.

-V-. يوفر هذا الخلاط شكلاً غير متناظر حول محور الدوران

- يعتبر هذا الخلاط أسرع الخلاطات. قد يتم تثبيت مصدات ساكنة داخلية داخل الخلاط من أجل زيادة القص.
- ويمكن تنظيفه بسهولة حيث يمكن الوصول إلى جميع الأسطح الداخلية من خلال فتحات الشحن والتفريغ.

7.10.3 Double Cone Blender



- Consists of two cones joined together to a relatively short cylindrical section and the axis of rotation is centrally located on the cylindrical portion.
- This blender is easy to clean because it is normally free of baffles.

7.11 Risks and Safety Precautions while Mixing Materials

Worker health and safety risks are unavoidable during pharmaceutical manufacturing including the various processes we discussed including mixing, sizing, drying and granulation. Let us briefly outline all the risks involved and in the last section; we shall specifically outline risks associated with mixing materials. This is yet a reminder to you that you should always be aware of your health and safety risks, and how to protect yourselves through correct application of PPEs and strict adherence to other safety procedures as demanded by your workplace.

We have seen that they are mostly created by moving machine parts (e.g., exposed gears, belts and shafts) and hazardous energy sources (e.g., electrical, pneumatic, thermal, etc.); manual handling of material and equipment; high-pressure steam, hot water and heated surfaces; flammable and corrosive liquids; and high noise levels. Worker exposures to airborne dusts may occur during dispensing,

drying, milling and blending operations. Exposure to pharmaceutical products is a particular concern when mixtures containing high proportions of active drug substances are handled or processed. Wet granulation, compounding and coating operations may create high worker exposures to solvent vapours.

Process safety issues primarily relate to the risks of fire or explosion during pharmaceutical manufacturing of dosage forms. Many of these operations (e.g., granulation, blending, compounding and drying) use flammable liquids, which may create flammable or explosive atmospheres. Since some pharmaceutical dusts are highly explosive, their physical properties should be examined before they are processed. Fluid bed drying, milling and slugging are a particular concern when they involve potentially explosive materials. Engineering measures and safe work practices reduce the risks of explosive dusts and flammable liquids (e.g., vapour- and dust-tight electrical equipment and utilities, grounding and bonding of equipment, sealed containers with pressure relief and inert atmospheres).

Fire and explosion prevention and protection; process containment of hazardous substances, machine hazards and high noise levels; dilution and local exhaust ventilation (LEV); use of respirators (e.g., dust and organic vapour masks and, in some cases, powered air-purifying respirators or air-supplied masks and suits) and personal protective equipment (PPE); and worker training on workplace hazards and safe work practices are workplace control measures applicable during all of the various pharmaceutical manufacturing operations discussed in this Module. Specific issues involve substituting less hazardous materials whenever possible during drug development and manufacturing. Also, minimizing material transfers, unsealed or open processing and sampling activities decrease the potential for worker exposures.



الساخنة. بالإضافة إلى السوائل القابلة للاشتعال والتآكل. ومستويات الضوضاء العالية. قد يتعرض العامل لذرات الغبار المحمولة جواً خلال عمليات الصرف والتجفيف أو الطحن والخلط. يعتبر التعرض للمنتجات الصيدلانية خطراً خاصة عندما يتم التعامل مع الخلائط المحتوية على نسب عالية من المواد الصيدلانية الفعالة أو معالجتها. وقد تؤدي عمليات التحثير الرطب والتركيب والتلبس إلى تعريض العامل لأبخرة المذيبات.

تتعلق قضايا سلامة المعالجة في المقام الأول بمخاطر الحريق أو الانفجار أثناء تصنيع المستحضرات الصيدلانية. تستخدم العديد من هذه العمليات (على سبيل المثال. التحثير والخلط. والتركيب والتجفيف) سوائل قابلة للاشتعال. والتي قد تخلق أجواء قابلة للاشتعال

أو الانفجار. وحيث أن بعض أبخرة المستحضرات الصيدلانية شديدة الانفجار. فينبغي دراسة خواصها الفيزيائية قبل أن يتم معالجتها. وتعد عمليات التجفيف بالطبقات المميعة والطحن وكبس الأقراص المسطحة خطرة عندما تنطوي على مواد قابلة للانفجار. تقلل التدابير الهندسية وممارسات العمل الآمنة من مخاطر الأغبرة المتفجرة والسوائل القابلة للاشتعال (على سبيل المثال. المعدات الكهربائية المقاومة أو المعزولة عن الأبخرة والغبار والمرافق العامة. التأريض وربط المعدات والحاويات المغلقة باحكام مع تخفيف للضغط وبيئة خاملة كيميائياً).

الوقاية من الحرائق ومنع الانفجار: احتواء العملية على مواد خطرة. ومخاطر الآلات ومستويات الضوضاء العالية: التخفيف وتهوية العادم المحلية (LEV): استخدام أجهزة التنفس (على سبيل المثال. الأقنعة الواقية من الغبار والأبخرة العضوية و في بعض الحالات. الكمادات المنقية للهواء أو الكمادات المزودة بالهواء والبدلات الواقية) ومعدات الوقاية الشخصية: وتدريب العمال على المخاطر في مكان العمل وممارسات العمل الآمنة وتدابير الرقابة في مكان العمل المطبقة خلال جميع عمليات تصنيع المستحضرات الصيدلانية المختلفة كلها موضع أدناه. تشمل بعض المسائل امكانية استبدال المواد الخطرة بمواد أقل خطورة إذا كان ذلك ممكناً خلال تطوير وتصنيع المستحضرات الدوائية. أيضاً. فإن التقليل من نقل المواد وأنشطة المعالجة وأخذ العينات غير المعزولة أو المفتوحة تقلل من احتمالات تعرض العامل للخطر.

- يتألف من مخروطين مثبتان معا إلى جزء أسطوانتي قصير نسبياً وويقع محور الدوران بموقع مركزي على الجزء اسطوانتي.
- يسهل تنظيف هذا الخلاط لأنه يخلو عادة من المصدات الداخلية.

7.11 المخاطر واحتياطات السلامة أثناء

خلط المواد

لا يمكن تجنب المخاطر على صحة العمال وسلامتهم خلال تصنيع المستحضرات الصيدلانية بما في ذلك مختلف العمليات التي ناقشناها من الخلط والتجفيف والتجفيف والتحثير. دعونا نضع الخطوط العريضة باختصار لجميع المخاطر المترتبة وفي القسم الأخير. سنضع الخطوط العريضة على وجه التحديد للمخاطر المترتبة بمواد الخلط. نذكرك مجدداً بأن عليك أن تكون دائماً على بينة بالمخاطر الصحة والسلامة التي قد تتعرض لها. وكيفية حماية نفسك من خلال الاستخدام الصحيح لمعدات الوقاية الشخصية والالتزام الصارم بإجراءات السلامة الأخرى المفروضة في مكان عملك.

لقد رأينا أن تلك المخاطر تنجم في الغالب عن تحريك قطع الآلات (على سبيل المثال. التروس المكشوفة والأحزمة والقضبان) ومصادر الطاقة الخطرة (مثل الكهرباء والطاقة الهوائية والحاربية. الخ): والمناولة اليدوية للمواد والمعدات: ارتفاع ضغط البخار. والمياه الساخنة والأسطح

The engineering design and features of facilities, utilities and process equipment can prevent environmental pollution and reduce worker exposures to hazardous substances. Modern pharmaceutical manufacturing facilities and process equipment are reducing environmental, health and safety risks by preventing pollution and improving the containment of hazards. Worker health and safety and quality control objectives are achieved by improving the isolation, containment and cleanliness of pharmaceutical facilities and process equipment. Preventing worker exposures to hazardous substances and pharmaceutical products is highly compatible with the concurrent need to prevent workers from accidentally contaminating raw materials and finished products. Safe work procedures and good manufacturing practices are complementary activities.

Very specifically, while **compounding or mixing** you should be aware of the following risks and precautions:

- Buffering agents, detergents and germicides that are neutralizing, cleaning and biocidal agents may be hazardous to workers. Eyewashes and safety showers reduce injuries, if workers accidentally contact corrosive or irritating substances.
- Due to the wet surfaces in compounding areas, workers need to be protected from electrical hazards of equipment and utilities.
- Thermal hazards are posed by steam and hot water during compounding and cleaning activities. Worker injuries from burns and falls are prevented by installing insulation on hot surfaces and maintaining dry non-slip floors.



Learning Activities

List the procedures, on a step-by-step basis, as to mixing of materials as per BMR.



Test Yourself

1. Distinguish various types of blenders and their applications.
2. What are the implications for not maintaining correct procedures in mixing materials? Demonstrate with examples?

يمكن للتصميم الهندسي وخصائص المباني والمرافق العامة والمعدات منع التلوث البيئي والحد من تعرض العامل للمواد الخطرة. تقلل مرافق تصنيع المستحضرات الصيدلانية والمعدات الحديثة من المخاطر الصحية ومخاطر السلامة والبيئة من خلال منع التلوث وتحسين احتواء المخاطر. تتحقق أهداف صحة العمال وسلامتهم ومراقبة الجودة من خلال تحسين العزل والاحتواء ونظافة المرافق والمعدات المستخدمة في المعالجة. يتوافق الحد من تعرض العامل للمواد الخطرة والمنتجات الصيدلانية إلى حد كبير مع الحاجة الحالية لتجنب تلوث العمال بطريق الخطأ للمواد الخام والمنتجات النهائية. وتعد إجراءات العمل الآمنة وممارسات التصنيع الجيدة أنشطة تكميلية.

على وجه الخصوص، خلال عمليات التركيب أو الخلط يجب أن تكون على بينة بالمخاطر والاحتياطات التالية:

- قد تكون عوامل حفظ الحموضة والمنظفات ومبيدات الجراثيم المحيطة ومواد التنظيف ومبيدات العضويات الحية الخطرة للعمال .
- تقلل مغاسل الأعين ودشات السلامة من الإصابات في حال تعرض العامل عن طريق الخطأ لاتصال مباشر للمواد المسببة للتآكل أو تهيج.

- بسبب الأسطح الرطبة في مناطق التركيب، يحتاج العمال إلى الحماية من المخاطر الكهربائية للمعدات والمرافق العامة.
- تنتج المخاطر الحرارية عن البخار والماء الساخن أثناء التركيب والتنظيف. يمكن تجنب إصابات العمال بالحروق أو السقوط عن طريق العزل الحراري للأسطح الساخنة والحفاظ على جفاف الأرضيات وعدم امكانية الانزلاق.

أنشطة التعلم



أذكر الإجراءات، خطوة بخطوة، المتبعة لخلط المواد وفقاً لأمر العمل (سجل التشغيل)

اختبر نفسك



1. ميز بين الأنواع المختلفة من الخلاطات وتطبيقاتها.
2. ما هي الآثار المترتبة على عدم اتباع الإجراءات الصحيحة عند خلط المواد؟ وضح بالأمثلة.

Suggested Readings

1. ALLEN, L.V; POPOVICH N.G & ANSEL, H.C: **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems** (9th Edition), Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
2. AULTON, M.E (Editor): **Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines** (3rd Edition), Elsevier Limited, 2011.
3. DFE PHARMA: **Introduction to Tableting by Wet Granulation**, www.dfepharma.com, 2011.
4. GAD, C.S (Editor): **Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes**, John Wiley and Sons Inc. 2008.
5. KHAR, R.K; VYAS, S.P; AHMAD, F.J & JAIN, G.K (Editors): **Lachman & Lieberman's Theory and Practice of Industrial Pharmacy** (4th edition), CBS Publishers and Distributors (2013).
6. KOHLI, JPS: **Pharmaceutical Facility Management: The Plant Manager's Handbook** (2nd Edition): Business Horizons Pharmaceutical Publishers, 2014.
7. POTADAR. M. A: **cGMP- Current Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical**: PharmaMed Press, 2009.
8. RAJU S. M (Editor): **Achieving Quality and Compliance Excellence in Pharmaceuticals, A Master Class GMP Guide**: Business Horizons Pharmaceutical Publishers, 2012.
9. SHAH, D.H: **SOP Guidelines: Electronic Data Management**: Business Horizons, 2007.
10. SUD, S. & KAMATH A: **Methods of Size Reduction and Factors Affecting Size Reduction in Pharmaceutics**, International Research Journal of Pharmacy, 2013, 4 (8).
11. www.mokshaph.com
12. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
13. www.japm.com
14. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
15. http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson_money.htm

قائمة المراجع:

1. ALLEN, L.V; POPOVICH N.G & ANSEL, H.C: **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems** (9th Edition), Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
2. AULTON, M.E (Editor): **Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines** (3rd Edition), Elsevier Limited, 2011.
3. DFE PHARMA: **Introduction to Tableting by Wet Granulation**, www.dfepharma.com, 2011.
4. GAD, C.S (Editor): **Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes**, John Wiley and Sons Inc. 2008.
5. KHAR, R.K; VYAS, S.P; AHMAD, F.J & JAIN, G.K (Editors): **Lachman & Lieberman's Theory and Practice of Industrial Pharmacy** (4th edition), CBS Publishers and Distributors (2013).
6. KOHLI, JPS: **Pharmaceutical Facility Management: The Plant Manager's Handbook** (2nd Edition): Business Horizons Pharmaceutical Publishers, 2014.
7. POTADAR. M. A: **cGMP- Current Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical**: PharmaMed Press, 2009.
8. RAJU S. M (Editor): **Achieving Quality and Compliance Excellence in Pharmaceuticals, A Master Class GMP Guide**: Business Horizons Pharmaceutical Publishers, 2012.
9. SHAH, D.H: **SOP Guidelines: Electronic Data Management**: Business Horizons, 2007.
10. SUD, S. & KAMATH A: **Methods of Size Reduction and Factors Affecting Size Reduction in Pharmaceutics**, International Research Journal of Pharmacy, 2013, 4 (8).
11. www.mokshaph.com
12. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
13. www.japm.com
14. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
15. http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson_money.htm

