Pharmaceutical Operations الأعمال الصيدلانية

- ألآلية Mechanical
- الفيزيائية Physical
- الكيميائية Chemical
- الحيوية Biological

- ألآلية Mechanical
  - الطحن Milling
  - النخل Sieving
  - المزج Mixing

الطحن Milling التجزئة والتفتيت تصغير أبعاد الأجزاء Particle-size Reduction

النخل Sieving الفصل نخب الأبعاد Separation

المزج Mixing المجانسة Homogenizing

الأشكال الصيدلانية الناتجة عنها :

الأنواع Species المساحيق Powders الرزم Packets

المحافظ Capsules المضغوطات Tablets

تفتيت المواد الدوائية الصلبة
Particle size Reduction
تصغير أبعاد أجزاء المواد الدوائية

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

إن تصغير أجزاء المواد يؤدي إلى :

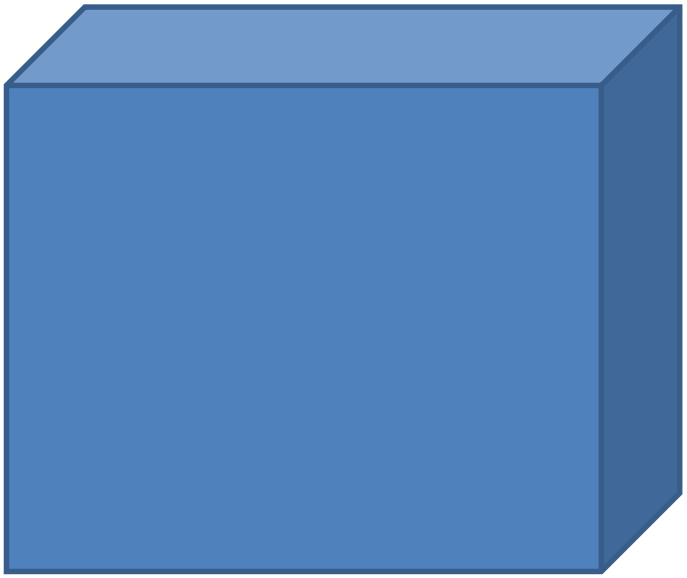
زيادة السطح العام surface area لهذه الأجزاء

وسواء كانت المواد ذات منشأ نباتي أو حيواني أو معدني

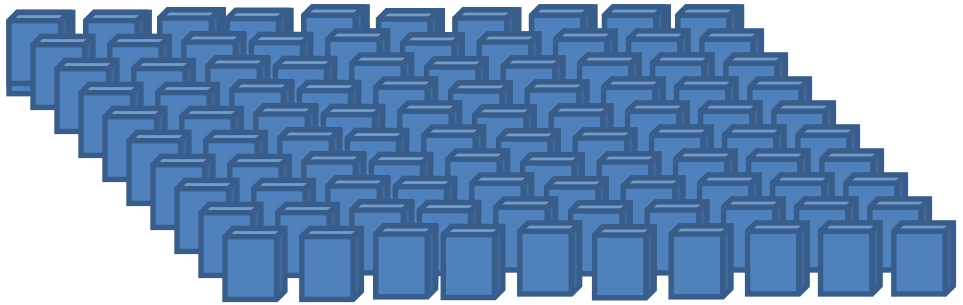
فإن **الحصول على سطح اكبر** هو الهدف الأساسي من عملية لتفتيت.

ويوضح الجدول التالي

تزايد السطح العام للأجزاء بدلالة تزايد عددها لمكعب حجمه ١ سم^{٣}



طول ضلع المكعب الواحد
1سم
السطح العام 6 **سم**^{٢}
المكعب حجمه ١ سم^{٣}



طول ضلع المكعب الواحد (١ ملم)
السطح العام 6 **ملم**^{٢}
عدد الأجزاء 1000 (10 X 10 X 10)
السطح العام للأجزاء 6000 **ملم**^{٢}
السطح العام للأجزاء 60 **سم**^{٢}
حجم جميع المكعبات ١ سم^{٣}

تزايد السطح العام للأجزاء بدلالة تزايد عدد الأجزاء لمكعب حجمه ١ سم^{٣}

طول ضلع المكعب الواحد	عدد الأجزاء	السطح العام للأجزاء سم^{٢}
١٠٠٠٠ ميكرون (١ سم)	١	٦
١٠٠٠ ميكرون (١ ملم)	١ × ١٠^{٣}	٦٠
١٠٠ ميكرون	١ × ١٠^{٦}	٦٠٠
١٠ ميكرون	١ × ١٠^{٩}	٦٠٠٠
١ ميكرون	١ × ١٠^{١٢}	٦٠٠٠٠ = ٦ م^{٢}
٠,١ ميكرون	١ × ١٠^{١٥}	٦٠٠٠٠٠ = ٦٠ م^{٢}

تزايد السطح العام للأجزاء بدلالة تزايد عدد الأجزاء لمكعب حجمه ١ سم٣

عندما كان المكعب قطعة واحدة كان له سطح عام يعادل (٦ سم٢)

عندما أصبح طول الضلع (١ ملم) حصلنا على (١٠٠٠ جزء)

سطحها العام يعادل (٦٠ سم٢)

وهكذا حتى نصل إلى سطح عام مقداره (٦٠ م٢)

عندما يكون طول ضلع المكعب الواحد (٠,١ ميكرون)

وهذا ما يفسر عملية التفتيت وغايتها.

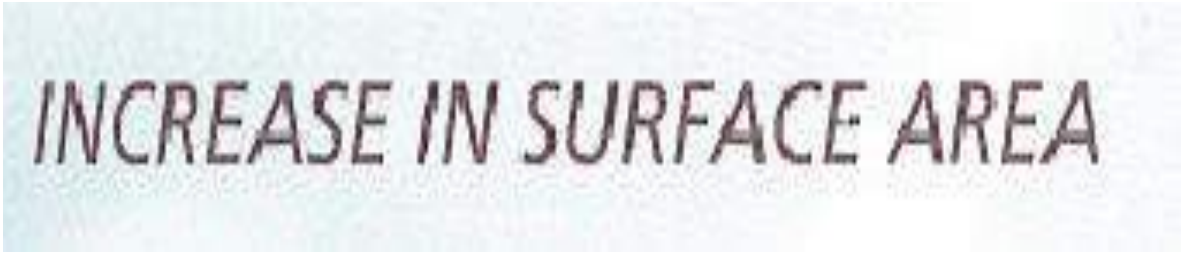
أهداف عمليات التفتيت
(تصغير أبعاد أجزاء المواد الدوائية)
Particle size Reduction

الهدف الرئيسي هو زيادة السطح العام للأجزاء

١ـ أهداف فيزيائية كيميائية

٢ـ أهداف دوائية

٣ـ أهداف تكنولوجية



أهداف فيزيائية كيميائية

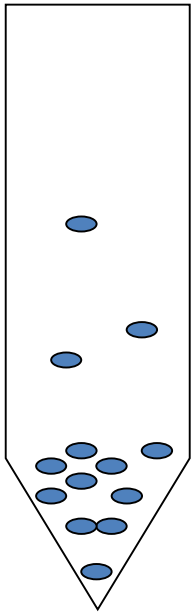
- زيادة السطح النوعي
- تسهيل عمليات حل المركبات الدوائية كيميائية المنشأ
- تسريع عمليات استخلاص الخامات النباتية بالمذيبات المناسبة
- تسريع التفاعلات الكيميائية
- تسهيل عمليات مزج المواد الدوائية
- تسريع عمليات تجفيف المواد الدوائية ا لصلبة

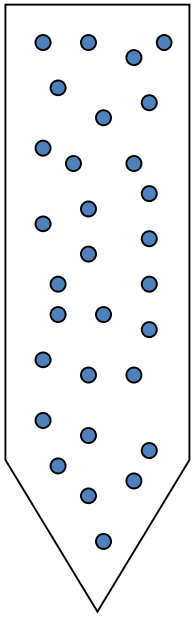
أهداف دوائية

- زيادة سطح الأجزاء يؤدي إلى
تسريع الانحلال من ثم تسريع امتصاص الدواء و الحصول على تأثير فيزيولوجي سريع للعقار (انطراح سريع).
- التحكم بسرعة وزمن التأثير الدوائي.

أهداف تكنولوجية

- ادخال الدواء في الأشكال الصيدلانية حسب الطلب :
- الأشكال الصيدلانية الصلبة: محافظ .. مضغوطات ...
- الأشكال الصيدلانية اللينة: مراهم .. تحاميل ....
- الأشكال الصيدلانية السائلة : معلقات ... سوائل ..
- الأشكال الصيدلانية الغازية ..





أهداف عمليات التفتيت (تصغير أبعاد أجزاء المواد الدوائية)
Particle size Reduction

الهدف الرئيسي هو زيادة السطح العام للأجزاء

ويؤدي ذلك بالدرجة الأولى

لتسهيل عمليات الحل أو الاستخلاص باستعمال محل مذيب مناسب ولتسريع التفاعلات الكيميائية ولتسهيل مزج المواد الدوائية بغيرها ولتحضير الأشكال الصيدلانية المختلفة مثل المعلقات .

إن زيادة سطح الأجزاء الذي يؤدي إلى تسريع الانحلال

ويؤدي من ثم إلى الحصول على تأثير فيزيولوجي سريع للعقار

العوامل المؤثرة في سرعة التجفيف

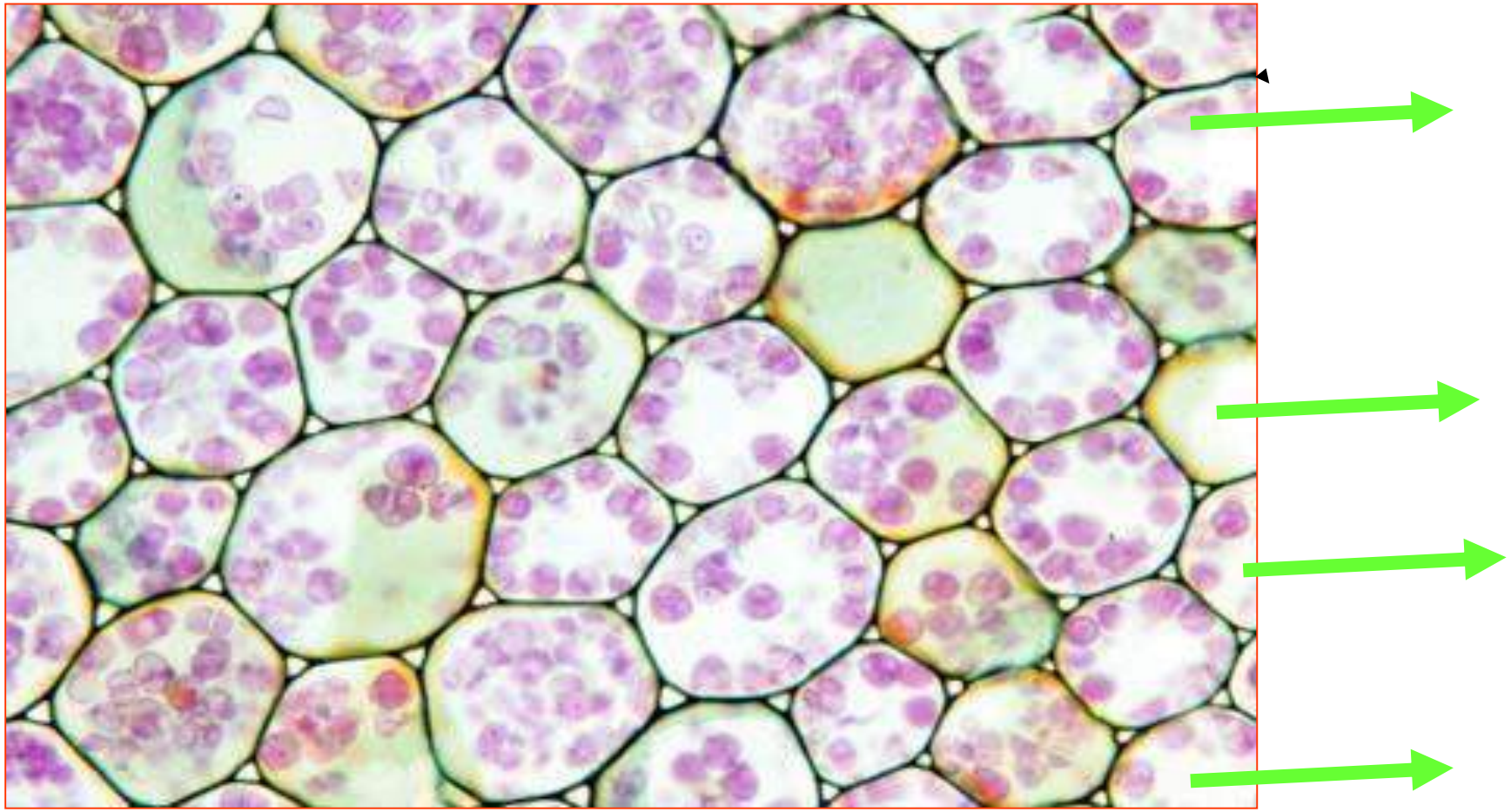
- سرعة تطاير الماء من الطبقات السطحية للمادة
- سرعة نزوح الماء من الطبقات العميقة للمادة الى السطحية
- سرعة تجديد الهواء فوق المادة
- الضغط الجوي
- الرطوبة النسبية في الجو فوق المادة
- مقدار الحرارة المصروفة على التجفيف
- مساحة سطح تماس المادة مع الوسط الخارجي
- زمن التجفيف

الاستخلاص من المواد النباتية يتم بوجود جدار خلوي :

١ – دخول المذيب الى المادة الخام يليه ترطيب و انحلال المركبات داخل الخلايا .

٢ – انتشار المركبات من المادة الخام الى المذيب .

٣ – انتشار جزيئي حر داخل المذيب .



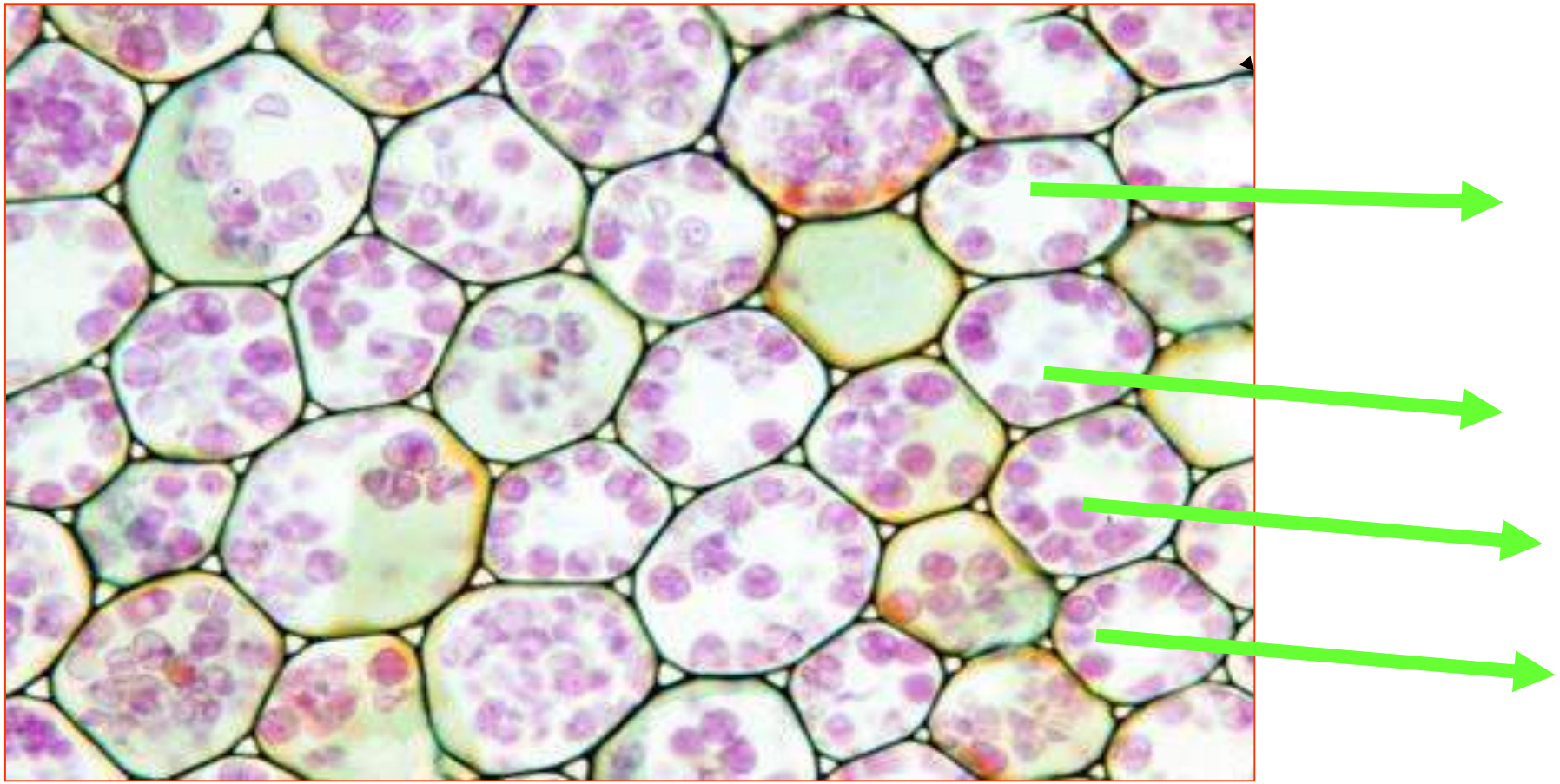
A- خلايا مهشمة (غسل الخلايا)

الاستخلاص من المواد النباتية يتم بوجود جدار خلوي :

١ – دخول المذيب الى المادة الخام يليه ترطيب و انحلال المركبات داخل الخلايا .

٢ – انتشار المركبات من المادة الخام الى المذيب .

٣ – انتشار جزيئي حر داخل المذيب .



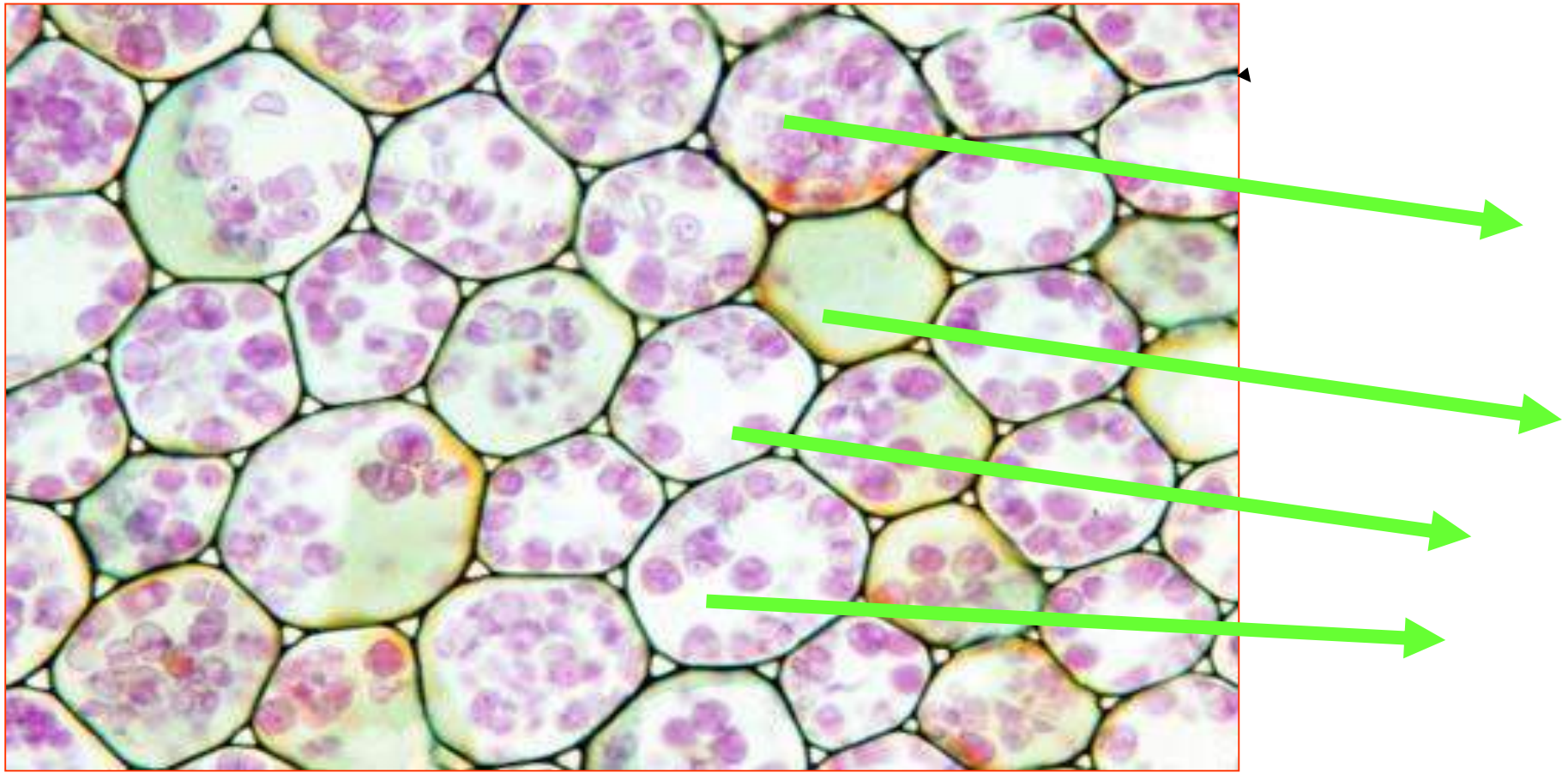
B- انتشار قصير

الاستخلاص من المواد النباتية يتم بوجود جدار خلوي :

١ – دخول المذيب الى المادة الخام يليه ترطيب و انحلال المركبات داخل الخلايا .

٢ – انتشار المركبات من المادة الخام الى المذيب .

٣ – انتشار جزيئي حر داخل المذيب .



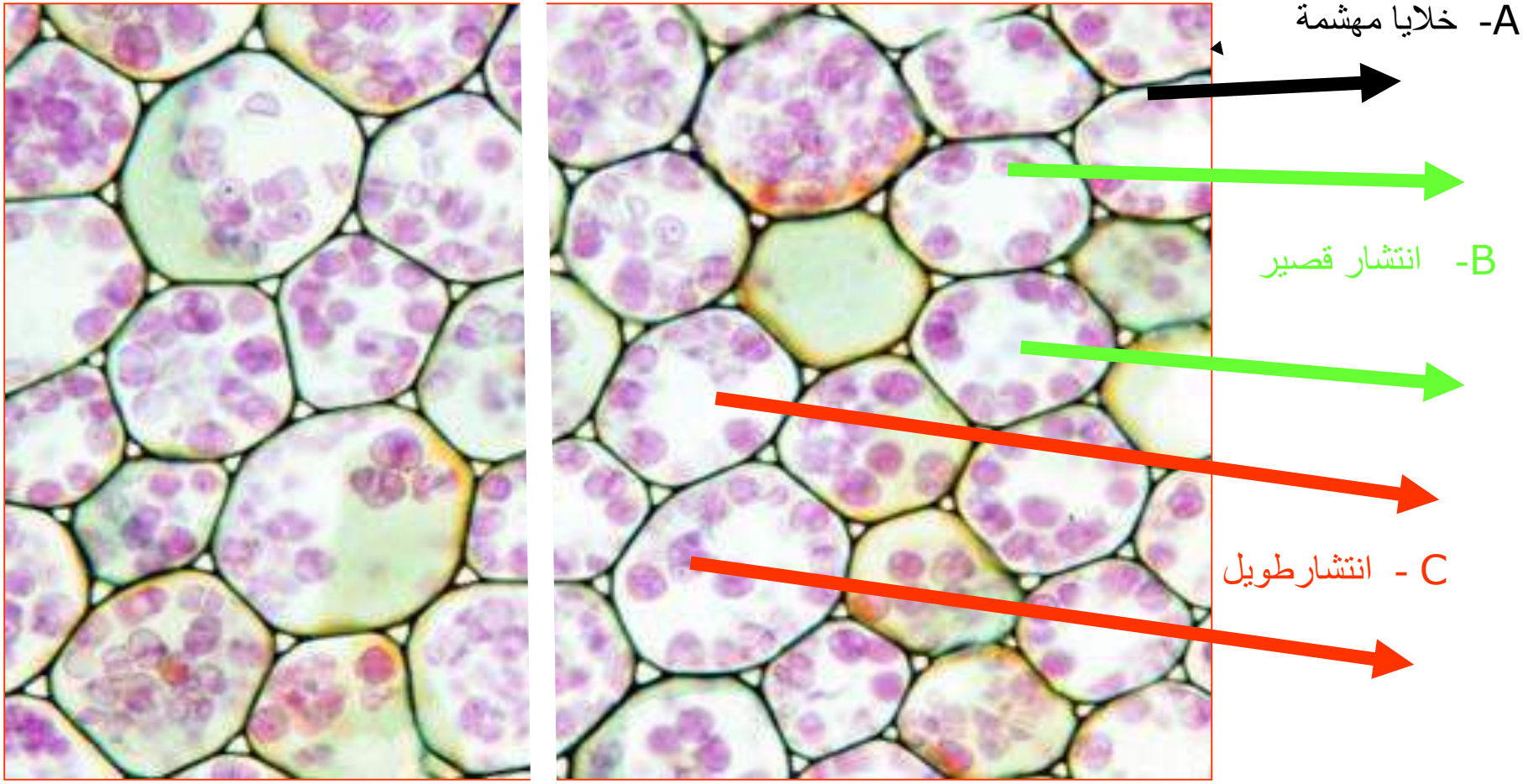
C - انتشار طويل

الاستخلاص من المواد النباتية يتم بوجود جدار خلوي :

١ – دخول المذيب الى المادة الخام يليه ترطيب و انحلال المركبات داخل الخلايا .

٢ – انتشار المركبات من المادة الخام الى المذيب .

٣ – انتشار جزيئي حر داخل المذيب .



تصغير أبعاد أجزاء المواد الدوائية– تفتيت المواد الدوائية الصلبة

Particle size Reduction

- يجري تفتيت المواد الدوائية الصلبة بأعمال آلية بسيطة تتلخص بتجزئة العقاقير كبيرة الحجم إلى قطع صغيرة أو صغيرة جداً حسب الحاجة، وإن عملية تصغير حجم المواد الصلبة هذه تتم بأحد نمطين رئيسين:
الأول هو الجرش Grinding والثاني هو الطحن Milling.
- إن النسبة بين أبعاد الأجزاء قبل التفتيت D وأبعادها بعد التفتيت d هي ما يسمى بدرجة التنعيم أي

$$\frac{D}{d}$$

بالوقت ذاته يمكن القول عن درجة التنعيم الحجمية بأنها النسبة بين حجم الأجزاء قبل التفتيت وحجم الأجزاء بعد التفتيت

$$\frac{V}{v}$$

تصغير أبعاد أجزاء المواد الدوائية– تفتيت المواد الدوائية الصلبة
Particle size Reduction

تعد الطاقة اللازمة لعملية الطحن من الأمور الهامة ، وان القسم الأعظم من هذه الطاقة هو طاقة ضائعة حيث تشكل الطاقة المفيدة للطحن كمية قليلة هي ٢ % من إجمالي الطاقة المستهلكة ،

ونحتاج عادة المزيد من الطاقة المصروفة لإنجاز عملية الطحن ، حيث تصرف الطاقة الضائعة على التشوهات المطاطية للمادة والتشوهات اللدنة دون تكسرها .

كما تصرف الطاقة الممتصة من آلات الطحن ،

إضافة إلى الإهتزازات والضجيج وغيرها .

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

إن المواد المنعمة تبدي قساوة محددة توضح خواص هذه المواد ومقاومتها للتشوه والتخريب تحت تأثير القوى الخارجية،

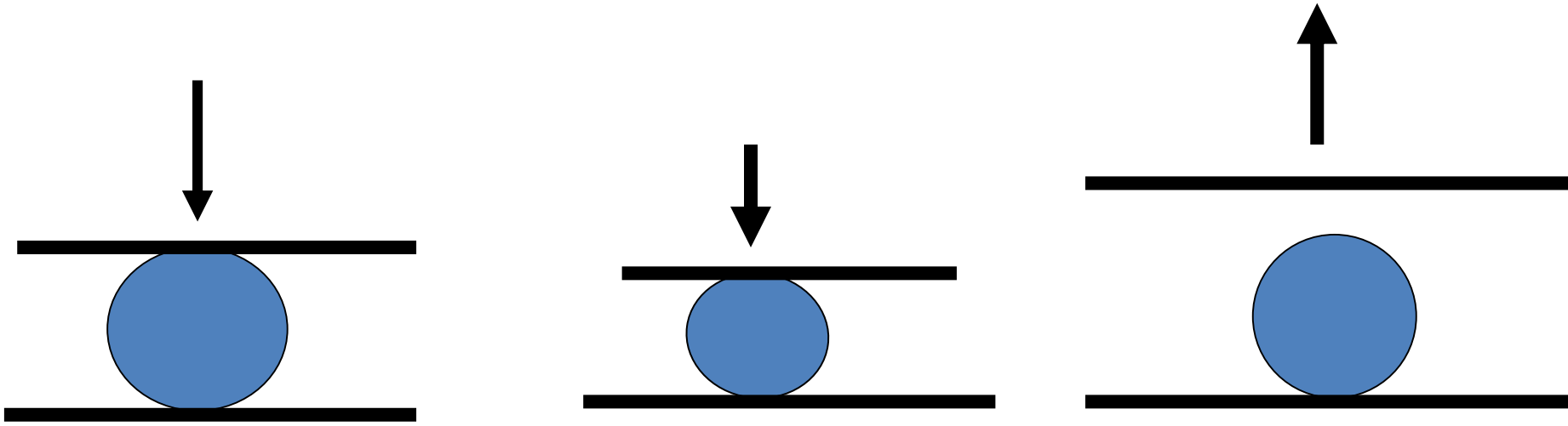
كما وأن طبيعة المادة الصلبة المتعرضة لتأثير القوى الخارجية تحدد نوع التشوهات التي يمكن أن تمر بها المادة وهي إما أن تكون

تشوهات مرنة Elastic deformation تزول بعد نزع القوة المطبقة دون ظهور قساوة في المادة،

أو أن تكون تشوهات طيعة لدنة Plastic deformation حيث لا يعود حجم وشكل المادة إلى وضعها السابق بعد نزع القوة المطبقة عليها

والنتيجة العملية لهذه التشوهات الطيعة غير القابلة للعكس هي تخرب قساوة المادة المترافق مع تغيرات في شكلها.

تشوه المواد الصلبة بتأثير الضغط
Deformation التغير بالشكل

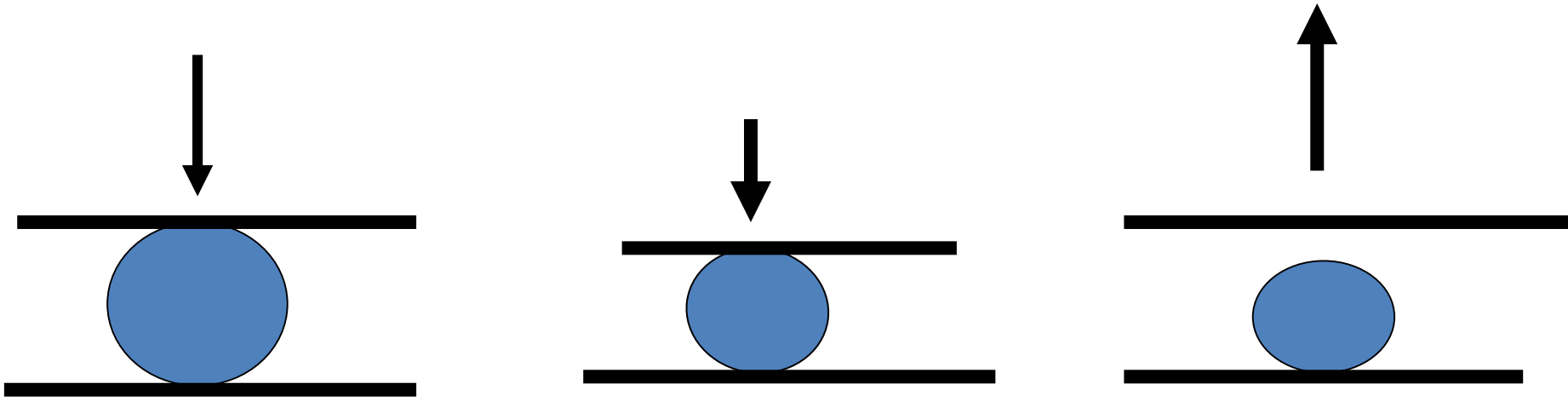


التشوهات المرنة

Elastic deformation

تشوه المواد الصلبة بتأثير الضغط

Deformation التغير بالشكل



التشوهات اللدنة

Plastic deformation

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

عند تفتيت المواد تجري قبل كل شيء التشوهات Deformation المؤدية إلى تخرب المادة بالتشقق السطحي.

ولهذا فإن القدرة المصروفة في الطحن تصرف بالدرجة الأولى على تشكيل الشقوق،

أما في حال المواد الخشنة

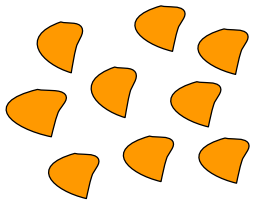
فإن عملية الطحن لا تتم دفعة واحدة بل على دفعات متتالية

والقدرة الرئيسة تصرف على عملية التشوهات المذكورة،

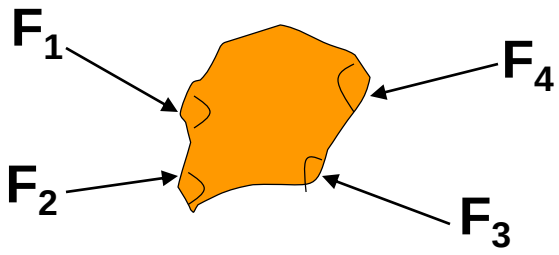
أما في المراحل التالية حيث تتحول المادة إلى أجزاء أكثر عدداً

فيتدخل دور عامل السطح الذي وصلت له المادة المنعمة

وينمو بسرعة دور هذا العامل في تحديد مقدار القدرة المصروفة.



يتدخل دور عامل السطح الذي وصلت له المادة المنعمة
وينمو بسرعة دور هذا العامل في تحديد مقدار القدرة المصروفة



القدرة الرئيسة تصرف على عملية التشوهات

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

إن طحن العناصر الصلبة بما في ذلك العضوية منها يؤدي إلى خلل في البنية البلورية للطبقات السطحية لهذه المواد.

كما أن تخريب البنية الشعرية يترافق بتشكل تكافؤات غير متوازنة على السطوح الجديدة الجرداء أو ما يسمى جذور حرة.

إن طحن العناصر الدوائية يؤدي إلى تشكل طبقات عديمة الشكل البلوري على سطوح الأجزاء

مما يقود لتنشيط الخواص الفيزيائية والكيميائية للأجسام الصلبة مثل الفعالية الادمصاصية (الامتزازية) وقابلية الانحلال.

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

مع زيادة درجة البعثرة تزداد المساحة النوعية
ويصبح لدى المسحوق الناعم فعالية دوائية أكثر مع زيادة النعومة
ويصبح امتصاص الأجزاء المنحلة أسهل وأسرع
وخاصة بالنسبة إلى المواد الدوائية صعبة الانحلال.

أما المواد غير القابلة للانحلال كالفحم الفعال و التالك
ونترات البزموث الأساسية،
فعندما تكون بحالة مسحوق ناعم متوزع فإنها تبدي
خاصتها الادمصاصية (الامتزازية) العظمى
وتبدي فعالية عازلة ومطهرة.

تفتيت المواد الدوائية الصلبة

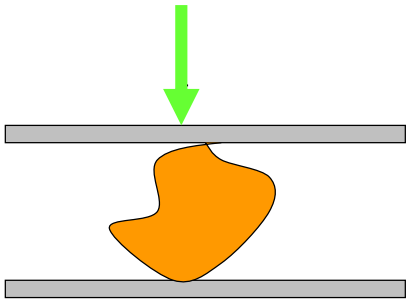
- إن عملية التفتيت منتشرة في كثير من الصناعات، وهناك آلات كثيرة تحقق عملية تنعيم المواد، والشيء الأساسي في عملية التفتيت هو تحديد القدرة المصروفة على العملية، فالقدرة المصروفة في الطحن تتناسب طرداً مع السطح الجديد الذي تأخذه المادة المسحوقة.
- إن مصروف القدرة عند الطحن يزداد مع نقص حجم الأجزاء الناعمة ومن المهم دوماً في عملية التفتيت أن نعرف الحجم المطلوب أن تصل إليه المادة حتى لا تصرف قدرة زائدة.
- ان الطاقة (القدرة) اللازمة لعملية الطحن تتناسب طردا مع درجة التنعيم في حال الطحن الخشن وطردا مع تزايد السطح العام للأجزاء في حال الطحن الناعم أي :

$$E = K \log \frac{D}{d}$$

$$E = K (S_2 - S_1)$$

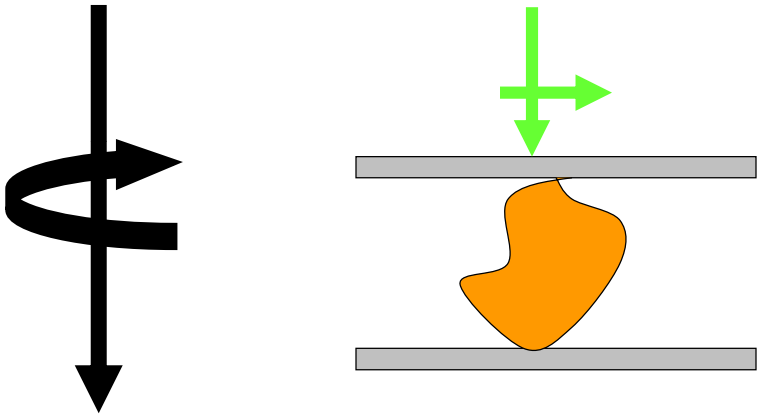
المبادئ الرئيسة لعملية التفتيت

- السحق: Trituration
- وهو تطبيق قوة آلية تقدمية من الأعلى على المادة المراد تفتيتها وتكون السطوح للعنصر الساحق مصقولة عادة، وبذلك تتخرب المادة حجمياً تحت تأثير هذه القوة، فعندما يزداد الضغط الداخلي عن حدود الصلابة في المادة المعدة للسحق فإن المادة تتخرب وتتحول إلى أجزاء بحجوم وأشكال مختلفة



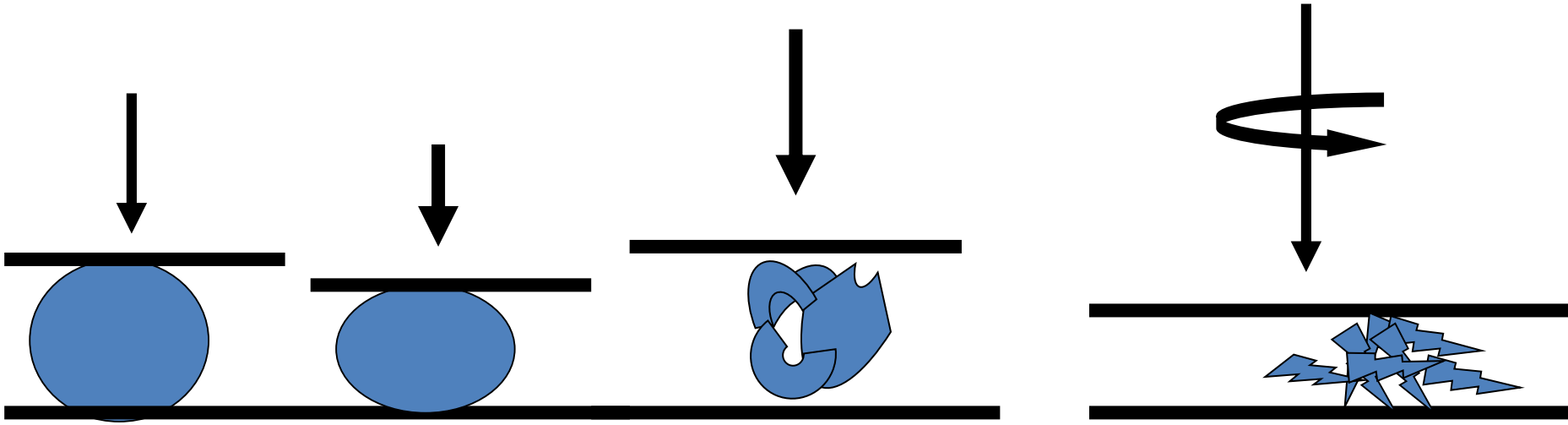
المبادئ الرئيسة لعملية التفتيت

- المهك: Levigation -
- تطبق القوة من الأعلى والجانب بحركة تقدمية كما وأن سطح الأدوات المستعملة هو كروي وناعم، نسحق المادة تحت تأثير قوى الضغط والتمدد والتقطيع وبالنتيجة نحصل على مواد ناعمة.

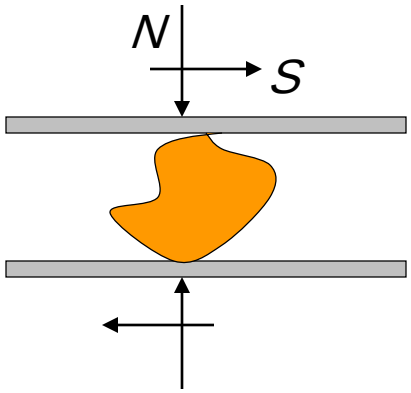


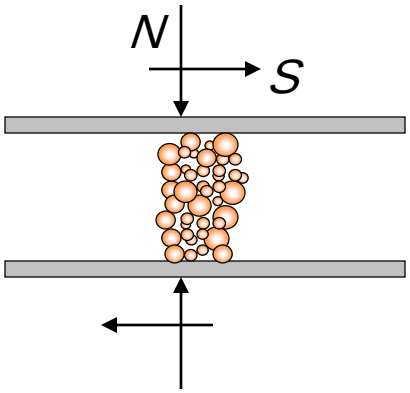
التفتيت بالسحق والمهك

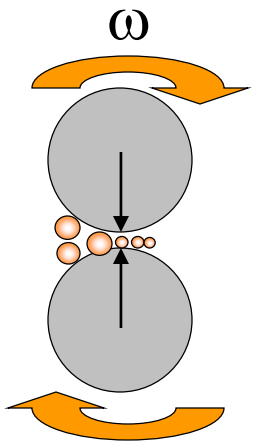
يتضح من الرسم أن القوة المتزايدة فقط من الأعلى لا تؤدي إلى تفتيت المادة وفي المرحلة الأخيرة يحدث تمدد للمادة فقط،لذلك لا بد من دوران للأداة الضاغطة في مرحلة الطحن الأخيرة، والقوة الناشئة عن هذا الدوران تسبب تشقق المادة.



تم الحصول على المهك نتيجة دوران أحد السطوح الضاغطة نسبياً فوق السطح الآخر


N
S


N
S


ω

المبادئ الرئيسة لعملية التفتيت

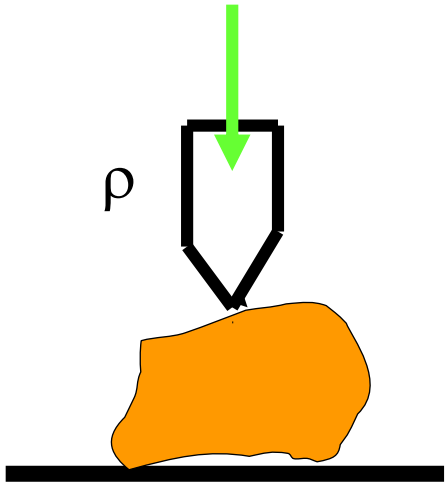
- ـ الصدم: Collision
- تتحطم المادة إلى أجزاء تحت تأثير القوة الفاعلة حركياً ويمكن أن يكون الصدم على أحد النمطين الآتيين:
- الصدم المقيد حيث تطرق المادة المجزأة بالأداة المتحركة المستعملة للتجزئة سواء **وتكون المادة ثابتة** ويتعلق الصدم بقدرة الصدمة المطبقة.
- الصدم الحر حيث تطرق المادة المجزأة بالأداة المستعملة للتجزئة سواء كانت هذه المادة ثابتة أو متحركة ويكون تأثير العملية هنا متعلقاً بسرعة الجسم المنطرق وسرعة أجزائه وسرعة أداة الصدم.

المبادئ الرئيسة لعملية التفتيت

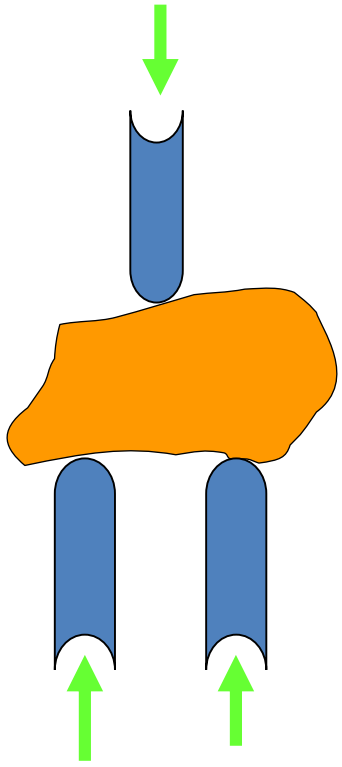
- ـ الشق:
- تطبق القوة التقدمية من الأعلى بواسطة مثقب خاص، وتقسم المادة المعدة للسحق إلى أجزاء وذلك في مكان التركيز الكبيرة للقوة فقط، وإن القطع الناتجة يمكن أن تكون متجانسة بالحجم لكن ليس بالشكل

ـ القصم:

- حيث تتفتت المواد وتحت تأثير قوى ملتوية تؤثر مواجهة لبعضها البعض فتتوضع القوة المطبقة من الأعلى بين القوتين المؤثرتين في الأسفل ونحصل بالنتيجة على أجزاء للمادة قريبة من الناتجة عن الشق.



الشق



القصم

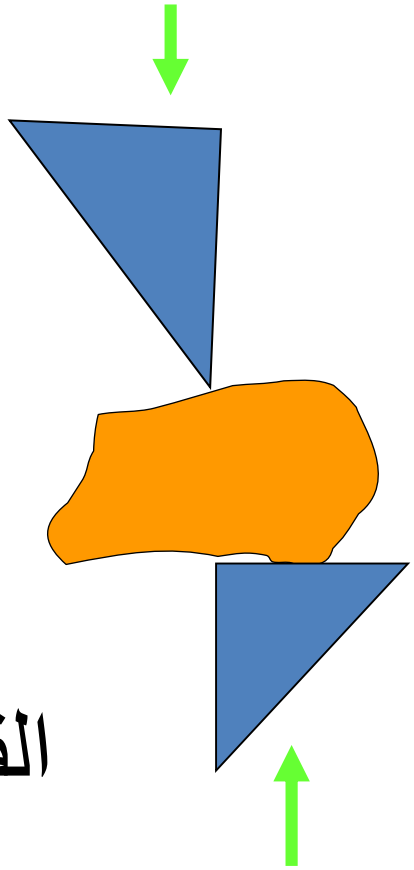
المبادئ الرئيسة لعملية التفتيت

- القص:

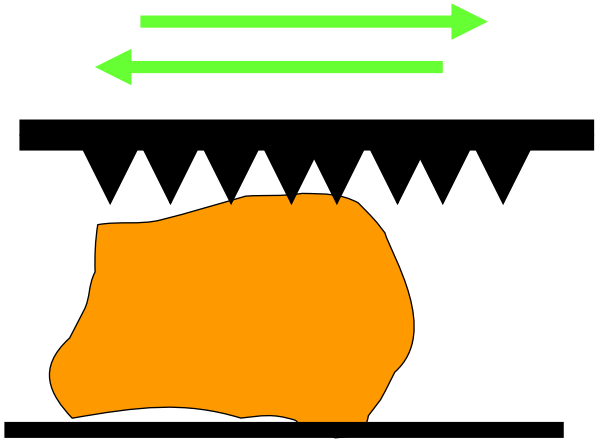
- تطبق القوة الآلية من الأعلى وعادة بدفعة واحدة، وتتميز الأدوات المستعملة بكونها حادة قاطعة، وهذه العملية تسمح بتجزئة المادة إلى أجزاء لها الحجم المطلوب وعند الضرورة لها الشكل المطلوب.

- النشر:

- وهو تطبيق القوة من الجانب وهي حركة تقدمية تراجعية، كما وأن الأدوات المستعملة هي حادة ومسننة السطح وكذلك مثل عملية القص يمكن الحصول على قطع بالحجم والشكل المطلوبين.



القص



النشر

العوامل التي تتدخل باختيار الآلة المستعملة للتفتيت

- الحالة الفيزيائية للمواد المراد طحنها
- صفات المواد هل هي مرنة مطاطية elastic أم إنها هشة fragile أم لدنة طيعة plastic
- درجة النعومة المطلوبة
- شكل الأجزاء المراد الحصول عليها

- المواد ذات الصلابة العالية تفتت بأدوات تعمل على مبدأ السحق أو الصدم
- المواد اللزجة والليفية فيمكن تفتيتها بأدوات تعمل على مبدأ المهك،
- المواد طويلة الألياف فبالقص
- المواد الخشبية والقاسية بالنشر
- المواد الهشة بالشق وهكذا

التفتيت المبدئي والتفتيت النهائي للمواد الدوائية

- التفتيت المبدئي: يستعمل التفتيت المبدئي للمواد الخام الواردة إلى المعامل الصيدلانية بقطع كبيرة بهدف الحصول على مواد بشكل تصبح به موافقة للعمليات التالية، والتفتيت المبدئي ضروري للجذور والقشور التي تصل للصناعة بشكل الجذر الكامل أو الجذمور أو النبات الكامل. إن هذه الخامات النباتية يجب أن تكسر بحيث تصل إلى أبعاد معقولة بحدود الجرش الوسط أو الناعم ويتم ذلك بواسطة آلات وأدوات القص والنشر والشق والقصم.
-

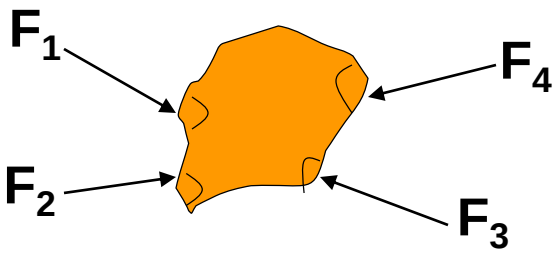
إن قص ونشر الخامات النباتية الدوائية يجري بواسطة آلات خاصة تكون السكاكين هي الأداة القاطعة الرئيسة وهي إما بشكل أقراص أو أسطوانات دوارة ويكون عملها يدوياً وآلياً .

التفتيت النهائي: إن عملية التفتيت الأولى تسمح بالحصول على خامات نباتية مجزأة إلى قطع صغيرة، أما التفتيت النهائي فيعطي مساحيق بدرجة النعومة المطلوبة ويتم ذلك بمطاحن ذات أنواع متعددة تختلف حسب مبادئ عملية التفتيت.

التفتيت بالصدم

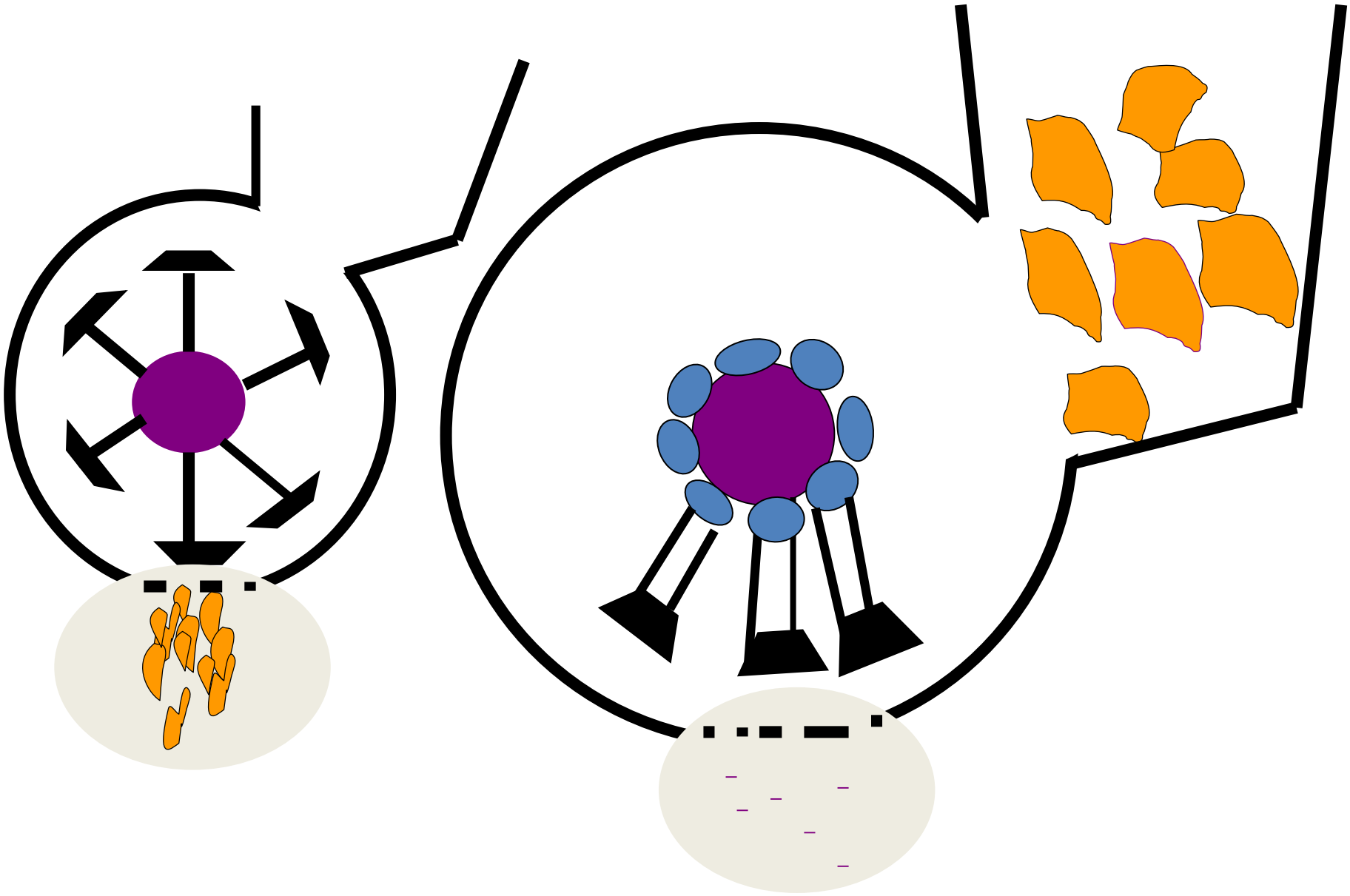
- يستعمل الصدم لطحن المواد القاسية والكبيرة نسبياً ويكون الصدم مقيداً حيث تفتت المادة بين سطحين أحدهما ثابت ويتعلق بالفعل المفتت الناتج بكتلة العنصر الصادم وسرعة حركته ولحظة الصدم.
ومن الواضح أن القدرة الحركية المعطاة للمادة المفتتة يجب أن تكون كافية للتغلب على القوى الداخلية وإحداث تفتت الأجزاء داخل جسم المادة، وهنا نرى أن التفتت يحدث في أماكن تركيز القوة الأكبر.
كما أن الصدم يمكن أن يكون حراً حيث يحدث التفتت بشكل رئيس في الطبقات الضعيفة. وإن الفعل المفتت الناتج يتعلق بسرعة اصطدام أجسام المادة بغض النظر عن كون أي من الأجسام يتحرك هل هو المفتت أو المتفتت. ومن بين الآلات العاملة بهذا المبدأ نذكر مطاحن المطارق والمطاحن المفتتة desintegrator والمطاحن المقشرة والمطاحن التيارية النفاثة

التفتيت بالصدم



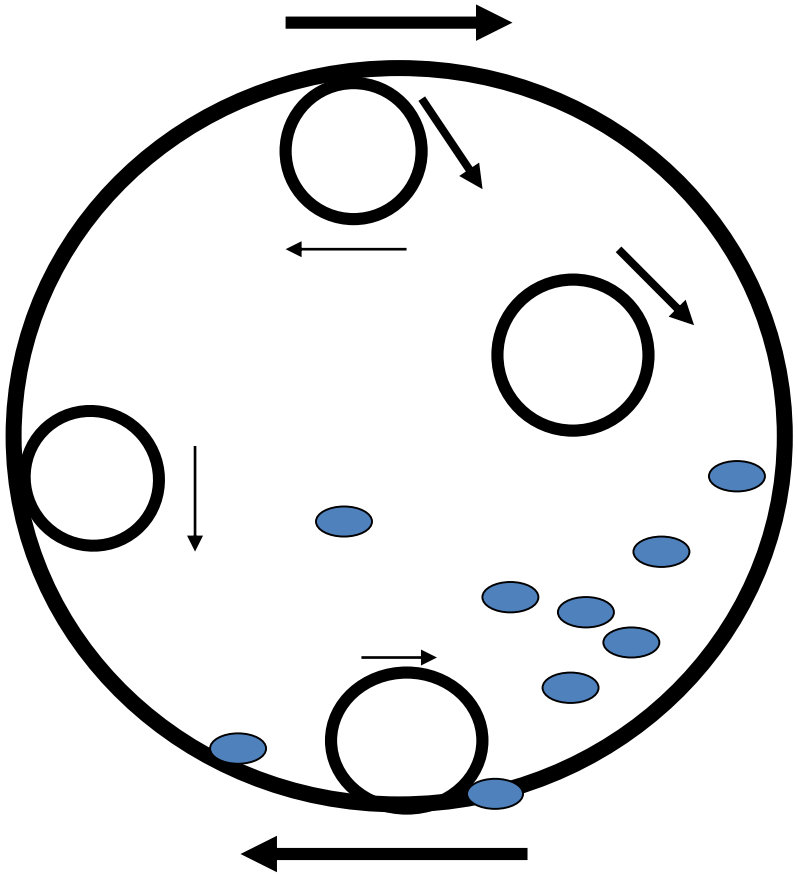
مطاحن المطارق

- تتألف من محور مركزي دوار يرتبط به عدد من الأقراص الواحد بعد الاخر ويعلق بهذه الأقراص مطارق متمفصلة على القرص بشكل حر. والمطارق هذه عبارة عن صفائح فولاذية. إن الدوار المركزي يدور مع المطارق داخل هيكل مدعم الجدران من الداخل بالصفيح الفولاذي وقعر الهيكل عبارة عن شبكة مثقبة بشكل المنحل، مع السرعة الكبيرة للدوران (٥٠٠ – ١٥٠٠) دورة / دقيقة، وبتأثير القوة النابذة المتشكلة فإن المطارق تتفرد إلى الجوانب على محاور الدوار المركزي. إن المواد الداخلة من القمع العلوي تقع تحت تأثير المطارق والقطع الناتجة تصدم بجدران الهيكل وعلى الشبكة وتصطدم ببعضها البعض ومن ثم تتفتت إلى حجم معين وتمر من الشبكة.

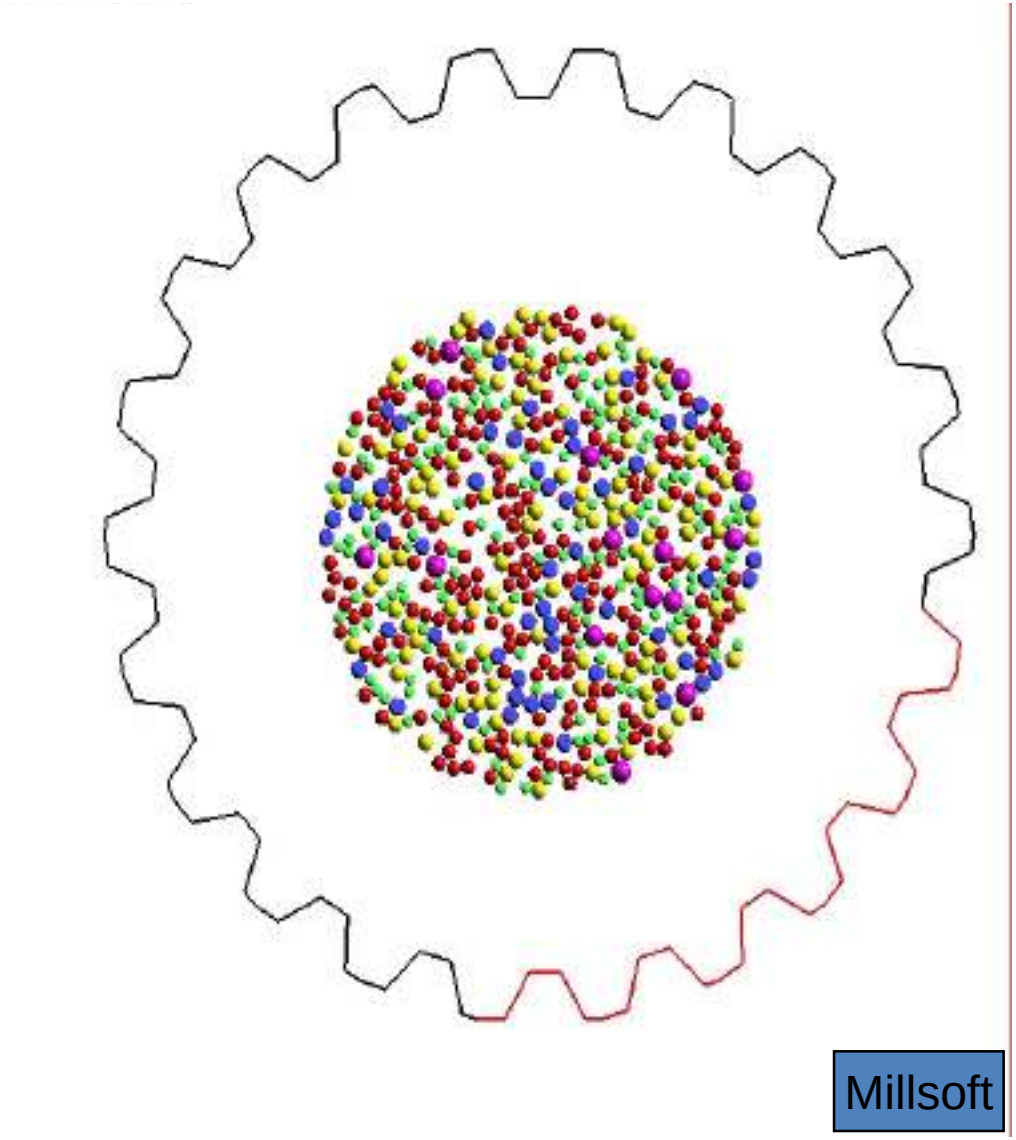


التفتيت بالصدم والمهك

- هناك عدد من المطاحن التي تعمل وفق مزج هذين المبدأين نذكر مثالاً عليها:
- مطاحن الكرات: إن هذه المطاحن بسيطة من حيث بنيتها وهي عبارة عن علبة أسطوانية توضع فيها المادة المراد تفتيتها إلى جانب أجسام كروية تساهم في عملية الطحن. وتتميز مطاحن الكرات بأن العملية تجري فيها بجو مغلق وهي لا تلوث الوسط المحيط وهذا شيء هام بالنسبة إلى تفتيت المواد السامة.
- عند دوران الطبلة الأسطوانية وبتأثير القوى النابذة تدور بداخلها المادة المراد تفتيتها. كما أن الكرات الموجودة في الطبلة تصعد إلى علو محدد على جدار الطبلة ومن ثم تسقط إلى الأسفل نتيجة الصدمات ودوران الكرات وسقوطها على المادة فإن الأخيرة تمهك وتطحن.



SAG mill charge motion

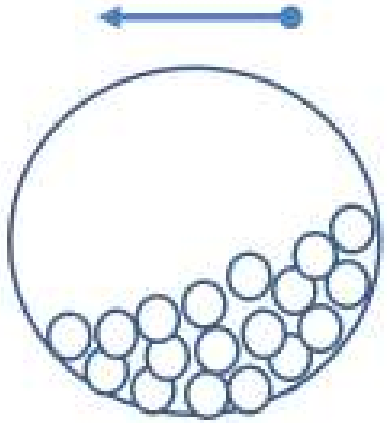


مطاحن الكرات

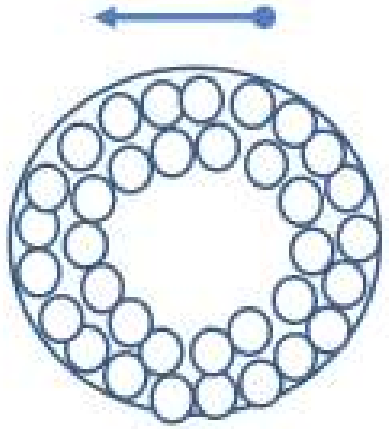
- لا بد أن نأخذ بعين الاعتبار أنه عند دوران الطبلة الأسطوانية فإن سلوك الكرات يتغير تبعًا لسرعة دوران الأسطوانة، ففي حال الدوران البطيء فإن الكرة تضغط على جدار الطبلة بفعل وزنها وتتحرك عكس دوران الطبلة نحو الأسفل لأن قوى الاحتكاك ووزن الكرة يزيدان عن رد الفعل الناتج بالقوة النابذة. أما إذا ازدادت السرعة فتنضغط الكرات على الجدار بشدة أكبر، بحيث لا تستطيع الانفلات عن الجدار أو تدور مع الأسطوانة ومن ثم لا تحدث عملية التفتيت.
- لذلك لا بد من انتقاء سرعة دوران تسمح تحت تأثير القوة النابذة أن تصعد الكرة إلى الارتفاع الأعظمي وأن تسقط عن الجدار وتنقض على المادة. أي أن وزن الكرة عندئذ يجب أن يكون أكبر من القوى الضاغطة على سطح الأسطوانة ومن ثم فإن عدد الدورات أو السرعة التي يتوقف عندها انقباض الكرة بالدوران مع الطبلة هو ما نسميه بالسرعة الحرجة، ومن ثم فإن عدد الدورات أثناء الدوران المجدي يجب أن يكون أقل من عددها أثناء السرعة الحرجة.

مطاحن الكرات

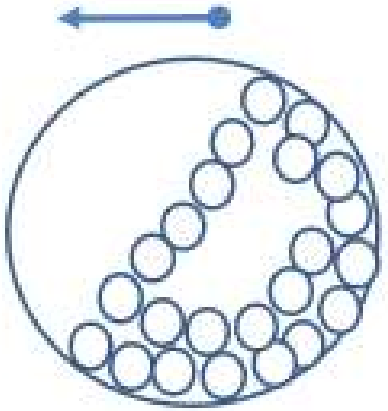
- إن الكرات التي توضع داخل الطبلة الأسطوانية يجب أن تكون ذات حجم موحد، لأن الكرات الصغيرة فيما إذا وجدت مع الكرات الكبيرة فإنها ستعيق عملها لأنها ستدور بينها وبين المواد المفتتة. إن حجم الكرات يتعلق بالتركيب الآلي وبقساوة ولدونة المادة المفتتة، وعادة تستعمل كرات ذات أقطار بين (٥٠ – ١٥٠)ملم.
- أما عن عدد هذه الكرات فإنه يجب اختيار عدد معين يوافق إنتاجية المطحنة التي ترتبط بعدد الكرات وقوة صدماتها وتزداد هذه الإنتاجية مع زيادة قطر الكرات.
- إن أنماط هذه المطاحن عادة فولاذية الكرات ذات جدار حديدي وتدور بسرعة (٢٠ – ٤٠) دورة/ دقيقة، بينما نرى أن المطاحن المخبرية بورسلانية ويمكن أن تعطي مساحيق ناعمة حيث تتعلق درجة النعومة بزمن الطحن. ولا بد أن نذكر أخيراً أن هذه المطاحن المخبرية إلى جانب الحصول على مساحيق ناعمة تفيد في الحصول على المساحيق المركبة المؤلفة من أكثر من مادة دوائية واحدة، نظراً لما تمتاز به من تحقيق مزج جيد للعناصر المنعمة بداخلها.



الدوران البطيء



الدوران السريع



الدوران بالسرعة الحرجة