

Capsules

Dr. Isra Dmour

Credit: Prof. Dr Nizar Al-Zoubi



1

1

Capsules

الcapsul تعتبر solid dosage form لانه الغلاف الخارجي صلب حتى لو داخله liquid or semisolid

- Capsules are solid dosage form in which medication is contained in gelatin shell
- Hard and soft gelatin capsules differ from each other in:
 - the shell composition
 - manufacturing and filling methods.

المكونات التي يصنع منها الhard رح تختلف عن الsoft

بالhard يصنع الغلاف لحال بعدين بعينه وبعدين بسكره. بينما الsoft كل الخطوات بعملها مرة وحده

- The medication to be filled may be **solid, semisolid** or **liquid**.
- There are two types of capsules:
 - **Hard capsule:** two pieces, a cap and a body
 - **Soft capsule:** one piece

بقدر افضل الpart 2 عن بعض واخذ الpowder التي حواتها زي ال gelatin tablet

Hard-shell capsules



Cap

Body



Soft-shell capsules

2

2



Capsules (حبة)

Hard Capsules

Soft Capsules

- Two pieces, a cap and a body ^{ال diameter} ^{ال diameter} ^{مغلف وبطون} ^{لهوديل}
- For filling of solids, semisolids or liquids. ^{لانه قطعتين السائل ممكن يتسرب منها}
- Fixed shape and standard sizes ^{سبح يتلاقى اكثر من حجم ال hard capsule} ^{مع قاطن مع هوية يكون بالحجم} ^{مغلفه فقط لانه ال machine الي} ^{تصنع ال hard capsule ما تصنع ال} ^{حجم ثابتة}
- Manufactured empty and then filled with product ^{بصنع الغلاف بعدين بعبيه}
- No drug is added in the shell formulation ^{مستحيل تلاقى بالغلف للcapsule لانه} ^{وظيفته فقط بحمي ال drug الي جواه}

- One piece ^{اكثر اشبه بنسخته}
- For filling of solids, semisolids or liquids, ^{هون الشكل والsize}
- Various shapes and sizes ^{مش ملازمين باشي} ^{standard}
- Manufactured and filled with product in the same process ^{بصنع الغلاف وبعبيه بنفس الوقت}
- Drug can be added in the shell formulation

ممكن الاقي ال gelatin shell في

3

3

Capsules

Advantages of capsules

1. They are elegant ^{شكلهم مرتب وانيق}
2. They are easily swallowed
3. They can be used for drugs with bad taste or color
4. They can contain a variety of materials
5. Can be produced economically on large scale
6. They provide rapid release since powder (granules) is readily available for dissolution (little pressure and excipients)

في بعض الdrugs يكون الهم رائحة سيئة او حتى طعم سيء او لون كئش مناسب فمش كل المرضي يقبلو ياخذوهم فممكن اعمل الهم coating او احطهم بcapsule

حكينا فوق انه ممكن اعيبها بliquid, semisolid, solid وهذا الاشئ منيح لانه ممكن يعطيني advantages متوال الliquid dosage form والsolid dosage form حيث بالliquid ما بقدر اتأكد اني اخذت نفس الdose كل يوم لانه اليوم ممكن اعبي المعطفه الي استخدمتها ويوم ثاني ممكن اعيبها للنص وهكذا بين الtablets فيها مشكله الdisintegration فاذا ملاعبت الcapsule-liquid هيك يكون تضمنت انه اخذ نفس الdose ومعاني distigation

بقدر اصنع منهم كميات كبيرة بتكلفة قليلة

هسا ليش في dissolution اسرع من الtablets؟ لانه انت بدك تعبي الpowder زي ما هو بالcapsule فمش مضطر اضغط الpowder عشان هيك مافي disintegration وبعدين مافي excipient لانه ما رح اعمل tableting فمارج احتاج lubricant مثلا وكثير اشياء

4

4

2

هنا صح مافي disintegration واحنا اعترناها اشني
 منيح بس اذا كانت المادة الي بدني استعمالها ممكن
 تعمل irritation اذا كانت ب conc عالي (لانه
 الcapsule رح تفتح وتطلع كل محتوياتها مره وحدة
 بينما شغنا الtablet بتطلع محتوياتها شوي شوي
 بسبب الdisintegration)

Capsules

• Limitation for capsule use:

a) Can not be used for administration of extremely soluble materials such as KCl and NH_4Cl . Since the sudden release of them result in irritating concentrations

b) Can not be used with materials that react with the shell (e.g. Formaldehyde)

اي مادة تعمل release للformaldehyde (مادة toxic على الجسم) سواء كان
 الdrug او بالshell نفسها ما بقدر استعمالها

c) Can not be used with deliquescent or efflorescent materials

مواد تمتص الرطوبة ويمكن تمتص الرطوبة من اي اشني حوالها مثل
 الغلاف وهيك رح يصير عندها جفاف وهيك رح تصير صالبه ويمكن
 تتكسر

مواد تحتوي water ورح تعطي رطوبة ويمكن يروحو
 للshell ويخلوه يصير طري (softening)

- deliquescent materials may cause dryness of the capsule shell (KOH, salts)
- efflorescent materials may cause softening of the capsule shell (borax)

5

5

Hard capsules



- They are manufactured empty and then filled with product

Raw materials used in empty capsules

- Gelatin عباره عن protein بس ما بقدر تاخذة مباشره من المصدر انت تاخذة على شكل collagen ويتعمل اله treatment ويستخلص منه الgelatin
- Colorant

حطينا عنم Two types: water soluble dyes or insoluble pigments

- Process aids

surfactant (wetting agent) ← Sodium lauryl sulfate (not more than 0.15 %) serves as a wetting agent and ensure uniform covering of the moulds with gelatin solutions

– Preservatives were formerly added but not used now.

6

زي ما بنعرف من امثله الgelatin الي بنعرفها هو الجلي
 الي بتعمله بالبيت مش لما تحله بشويه مي بصير سائل
 وتحطه بعدين بصحن بالثلاجة وبعدين بجمد نفس الاشني
 بتصنع الhard caps حيث لما يصير الgelatin بالقالب
 ليعطيني الشكل المجوف للcapsule بقدر ادهن القالب ب
 sodium lauryl sulfat ليضمن انه صار في توزيع
 مناسب للسائل على القالب

زمان كنا نضيف
 presevative بصناعة
 shell بس حاليا بطلنا

6

3

Gelatin

- Gelatin is the main constituent of capsule shell



collagen hydrolysis → gelatin

Sources of gelatin

- It is a protein which does **not** occur naturally but prepared by hydrolysis of collagen
- It is obtained from collagen of animal bones and skin



↓
ما تستخدمه
كإحدى بالعالم من
جلد الخنزير

↓
تقومها عظام
البقر [هذا لي بنستخدمه]

7

7

Gelatin



Reasons for using gelatin



Safe [استخدمها بالاطباء]
أمن
↓
تزدوب بمسحوقه
وماء فيل منها بقايا
بحجم الإنسان

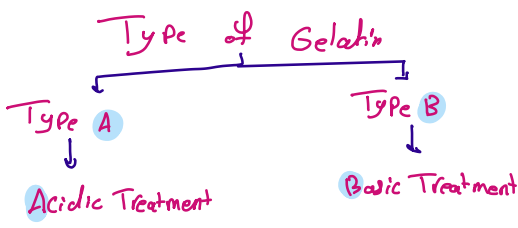
- Nontoxic and widely used in food
- Readily soluble in body fluids
- It is good film-forming material (thickness of hard capsule shell is about 100 μm) الthickness لها صغير ومناسب للcaps
- Solutions at high concentrations (40 %) are mobile at 50 °C رح تفضل بشكل liquid حتى لو كان التركيز عالي مثل ال40% وعلى درجة حرارة عالية (طبعاً يفيدني لأنه تخيل الgelatin كان semisolid بهاي الحالة كيف رح يتوزع على القلب؟)
- Its aqueous solutions undergo a reversible change from a sol to a gel at temperatures above ambient

لما خلص بدي اخليه الgelatin يجمد ليشكل الcaps رح اللاحظ انه ممكن يجمد على درجة حرارة اعلى من درجة حرارة الغرفة بشوي

8

8

4

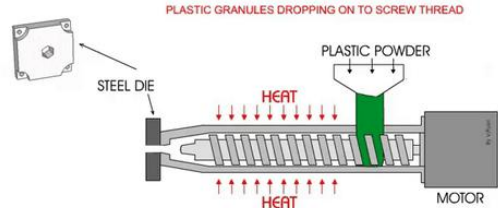


Gelatin



Gelatin types according to agent used in hydrolysis of collagen

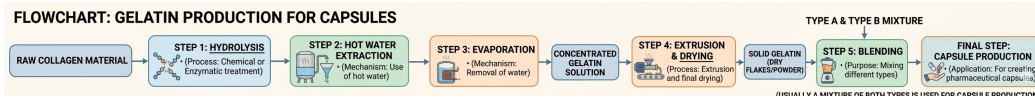
- Type A gelatin:
 - Derived by acid treatment of the precursor
 - Take 7-10 days for preparation
 - Mainly for animal skins
 - Type B Gelatin
 - Obtained by alkali treatment of the precursor
 - Takes 10 times as long as Type A
 - Mainly for bovine bones → من عظم البقر
- acidic treatment يكون في acidic ب type B collagen من العظم (لانه صلب) بالاول بده يكون في acidic
 basic treatment يكون في basic لاجل ال Gelatin



After hydrolysis, the gelatin is extracted by hot water, Solution is evaporated and the concentrated solution is extruded and dried.

Usually a mixture of both types is used for capsule production

9



9

Manufacture of Empty Capsules

بعد ما استخلصت gelatin powder بدرجة حرارة demineralized hot water على درجة حرارة 70C-60 (بدي اياه على درجات الحرارة هاي لانه مابدي اياه يكون high viscosity) ولازم يكون تركيز

- 1) A concentrated solution of gelatin (35 – 40 %) is prepared using demineralized hot water (60 –70 °C)
- 2) The solution is stirred until the gelatin has dissolved and vacuum is applied to remove entrapped air bubbles
- 3) Dye solutions or pigment suspensions are added to the solution
- 4) Viscosity is measured and adjusted by the addition of hot water (viscosity control the thickness of the capsule shell).

1

بعد ما نحط ال gelatin بال hot water بضل احرك فيه لحتى يذوب ال gelatin ويطبق عليه vacuum ليشفط entrapped air (مابدي فقاعات لانهر تخيل انها ما ر راحت وجمد ال gelatin رح تطلع على ال caps من برا واكيد

2

اذا استخدمت dye بحطها على شكل solution (لانها water soluble) واذا استخدمت pigment بعملها على شكل suspension (لانها water insoluble)

3

على حسب ال viscosity بالآخر بصير اعدل

يعني مثلا ال viscosity كانت عالية بضيف hor water لحد ما اوصل ال thickness المطلوبة الي هي 100Mm

4

10

10

Manufacture of Empty Capsules



- 5) Pins of machine are dipped into the solution and are slowly withdrawn and then rotated during their transfer to the upper level of machine in order to form a film of uniform thickness
- 6) The films are dried by blowing large volumes of air over the pins (moulds)
- 7) The dried films are removed from the moulds, cut to the correct length, the two parts joined together and the complete capsule delivered from the machine.



11

11

بعد ما نحط القالب بال solution الخاص ب gelatin بطلعه شوي شوي وبعدها اصير الفه زي الصورة وينفس الوقت يكون بنفخ عليه هواء طيب ليش الفه؟ لانه تخيل بس تسحب القالب (mold) وتخليه اقف الجزينات الموجرده على الاطراف من فوق رح تنزل لتحت (بفعل الجاذبيه) وهيك رح تصير ال thickness تحت اكبر وانا مابدي هذا الاشئ فبصير الفه عشان ما تاثر الجاذبيه على مكان واحد

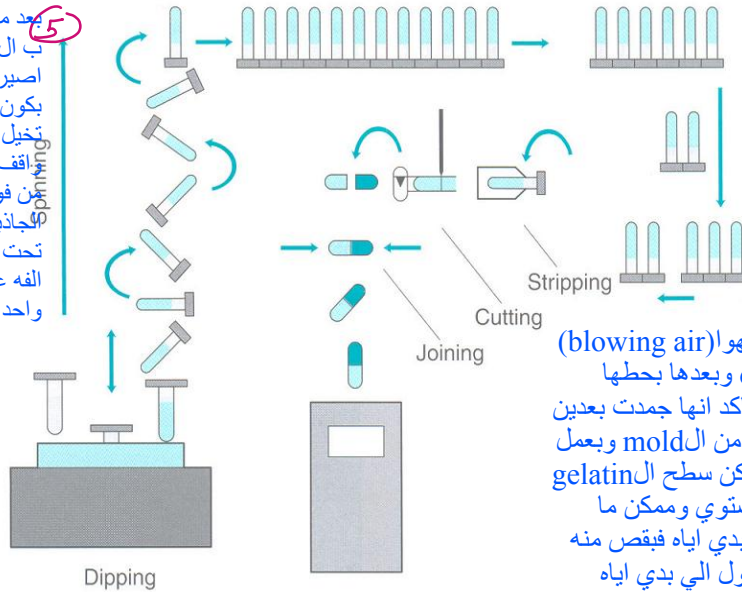


Fig. 34.1 The sequence of two-piece hard gelatin capsule shell manufacture.

طبعاً بنفخ عليه الهواء (blowing air) عشان يصير dry وبعدها بحطها بالتلاجة عشان اتأكد انها جمدت بعدين بطلع ال gelatin من ال mold وبعمل cutting لانه ممكن سطح ال gelatin shell ما يكون مستوي وممكن ما يكون الطول الي بدي اياه فيقص منه لاحصل على الطول الي بدي اياه طبعاً هيك انا صنعت ال body ال cap ال بنفس الطريق وبركبهم على بعض وبخزنهم لوقت ما بدي استعمالهم

7+0

12

Gelatin



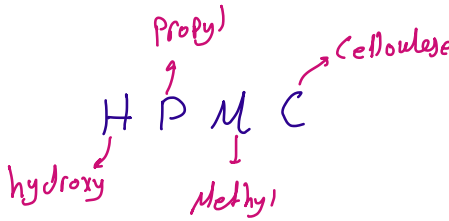
- Many materials used in the manufacture of pharmaceuticals are manufactured from raw materials of bovine origin, e.g. stearates and gelatin. + Lactose
في مثير raw material نستخلصها من مصادر حيوانيه (bovine origin) زي ①، ②، ③
مرفس جنون البقر
- The outbreak of **BSE**, which started in the UK, has led to strict rules being introduced by the EU to minimize the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents (TSEs). **prion**
- BSE Bovine Spongiform Encephalopathy

هسا من زمان واحنا نستعمل ال gelatin المستخلص من عظام البقر في فتره ما انتشر مرض جنون البقر (BSE) ببراطانيا هذا الاشئ خلا الاتحاد الاوروبي يدور على مصادر ثانيه لل gelatin ليقدر يستعملها بصناعة ال capsule، روجو للسلايد الي بعده



13

13



ترمز لل vegetable يعني مصدر نباتي

Capsules prepared from gelatin alternatives

Quali-V capsules (Shiongoi Qualicaps Co.)

- These capsules are based on **HPMC** with **carrageenan** (to act as gelling agent) and **potassium chloride** (to act as gelation promoter). → يحسن عملية ال gel formation
- This system has similar gelling properties to gelatin

Vcaps (Warner Lambert Co.)

- They use **HPMC** gelling system with **gellan gum** (as gelling aid) and either **EDTA** or **sodium citrate** as a gelation promoter.



14

14

هون لازم نصير صين
Gelling Aid ①
Gelation promoter ②
بيكل نوع

هسا ال empty gelatin capsul فيها نسبة رطوبة الي رح تعطيني ال flexability لل gelatin shell (يعني كانها تشتغل ك plasticizers) وطبعاً في نسبة رطوبه محددة حيث لازم ما تكون اعلى منها ولا اقل منها اذا كانت اقل من النسبة المحدده رح تصير dry ممكن تتكسر من اي حركة ، اما اذا كانت اعليه رح تصير softening ورح تفتح عند اي حركة بسيطه

Empty capsule properties



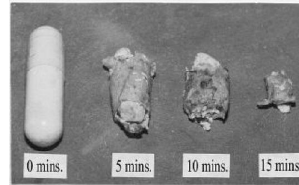
- Empty gelatin capsules contain a significant amount of moisture which act as a plasticizer for the gelatin film.
- Standard moisture content for the hard gelatin capsules is between [13% and 16%].
- At low level humidity they will lose moisture and become brittle and at high humidity they will gain moisture and soften.
- Gelatin capsules are readily soluble in water at 37 °C, but their rate of dissolution decreases significantly with decreasing temperature.
- HPMC-based capsules contain less moisture (~4-7%) they don't become brittle by drying, and they readily dissolve at temperature as low as 10 °C.

هذا ال Rang لل moisture

لازم كمان انتبه للبيئة الي رح احط فيها ال capsule لانه لو حطيتها بيئته مافيه رطوبه رح تصير تتسحب الرطوبه من ال shell وهذا الاشئ بخلتها dry (يعني زي الزجاج brittle) واذا حطيتها بيئته في رطوبه اعليه جدا لانه رح تدخل رطوبه ال shell وهيك بصير soften على درجة حرارة 37 او اعلى ال gelatin capsule بتكون ممتازة بس لو كانت اقل من هيك يعني على درجة حرارة الغرفة او اقل ال solubility رح تكون اقل بال water وطبعاً اهميني انه تكون على درجة حرارة 37 لانه هاي درجة حرارة الجسم

ال HPMC capsule الهم moisture اقل من ال gelatin capsule وكمان الهم ميزه انهم ما بصيرو brittle حتى لو قلت نسبة الرطوبه عن ال 4% بس بصير الهم dissolve على درجة حرارة قليلة زي ال 10%

حايه نتمسه ال HPMC



15

15

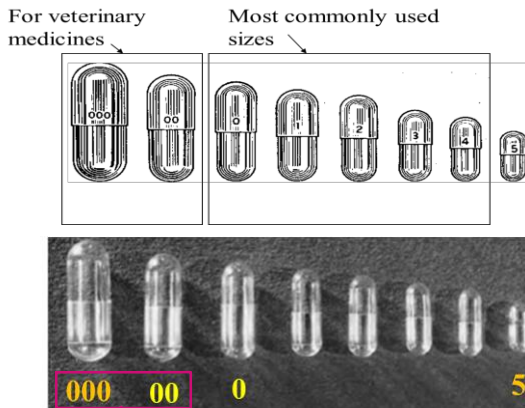
هسا حكيت فوق انه ال hard capsule الهم standard size لانه ال machien الي رح تصنعهم بتعمل بس هذول ال size وهسا رح نحكي عن ال size

Capsule sizes



علاقة الرقم الي على ال capsule مع حجم ال capsule هي علاقة عكسية

- Hard capsules are manufactured in a range of fixed sizes.
- The size (body volume) decrease with increasing the number



Capsule size	Body volume (ml)
0	0.69
1	0.50
2	0.37
3	0.28
4	0.20

شوفو العلاقة بينهم

16

صنول مني بلا نيمات 16 يستعملوا بالطب البيطري

Weight (g) = Volume (ml) × Density (g/ml)

• إذا ما كان كسوة حجم (g) بتسحق (g) كيتفا ، فذن 500mg .

• إذا ما كان نفس الكسوة بتسحق (g) فذن 200mg فقط .

• في الجاني الحجم المستخدوم فو نتمسه (0.69ml) لكن ال وزن مختلف .

2. بالترتيب الحجم السني الحجم (0.625) بلو تحت نسبة الكسوة حجم (g) ال بتسحق من (0.69ml) .

1. بحسب الحجم المطلوب : (0.625 - 0.5) .

كيف بتغير الكسوة المتناسبة معاً ؟

إذا كنت تعرف ان حبة الدواء هي 0.5g وكانت الكسوة في 0.9ml

• ال حجم المطلوب : (0.625 - 0.5) .

• ال حجم المطلوب : (0.625 - 0.5) .

ليش عبرت عن ال volume بال ml لانها لو حكيت مثلا ال 0 بتوسع g تمام وكان في عندي مائتين A,B

ما فصت كمن من الشرخ فصالت ال : ال وحسرت الجواب اوقع

مثال

تحتل أنك في مختبر الصيدلانيات وتريد تعبئة جرعة 20 mg من مادة "فلوكستين" (مضاد اكتئاب) المحببات:

- 1. الكتلة المطلوبة: الجرعة صغيرة جداً (20 mg). لذا نضيف إليها مواد مضافة (Excipients) حتى الذائبة لملء الكبسولة، ليصبح الوزن الإجمالي للمسحوق لكل كبسولة هو 250 mg (أي 0.25 g).
- 2. الكثافة الظاهرية للخرج (Bulk Density): لنفترض أنها 0.7 g/ml .
- 3. الحساب:
- 4. لحسب الحجم الذي سيغضله هذا المزيج:
- 5. اختيار الكبسولة من جدولك:
- 6. لننظر إلى الحجم في جدولك:
- 7. حجم 1 سعة جسمه 0.50 ml (كبيرة جداً، سيبقى فراغ واسع).
- 8. حجم 2 سعة جسمه 0.37 ml .
- 9. حجم 3 سعة جسمه 0.28 ml (صغيرة جداً، لن تتسع للمسحوق).
- 10. القرار الصيدلاني: الخيار الأمثل هو الكبسولة رقم 2، لأن حجم المسحوق (0.357 ml) قريب جداً من سعتها المسبقة (0.37 ml). مما يضمن امتلاء الكبسولة بشكل جيد دون ترك فراغ هوائي كبير.

إليه ليكتشف صوت هو ال. برازنده

Capsule sizes



- For a powder the simplest way for estimating the fill weight is by multiplying the tapped bulk density X the body volume.
- For liquids the fill weight is calculated by multiplying the specific gravity of the liquid by the capsule body volume $\times 0.8$

$$\text{Density} = \text{mass/volume}$$

طبعاً أنا ما بدى الcapsule تكون معييه بشكل كامل
بدى اعبيها تقريبا ب 80% من حجمها

17

17

Capsule locking (sealing)

- The self-locking capsule were introduced during the 1960s, when automatic filling and packaging machines were introduced.
- Filled capsules were subjected to vibration during this process, causing some to come apart and spill their contents.

1. sealing them with a colored band of gelatin.
2. sealed through a heat-welding process that fuses the capsule cap to the body through the double wall thickness at their juncture
3. uses a liquid wetting agent then thermally bonds the two parts using low temperatures (40°C to 45°C)

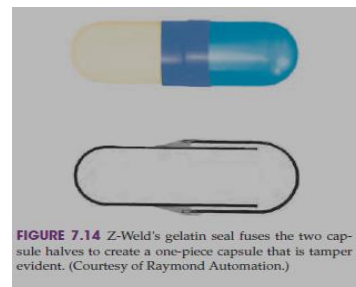


FIGURE 7.14 Z-Weld's gelatin seal fuses the two capsule halves to create a one-piece capsule that is tamper evident. (Courtesy of Raymond Automation.)

هنا لاحظو مشكله لما يسكرو الcapsule انه خلال عمليات الhandling (انه انقلها من مكان لكان) يمكن الcap يفك عن الbody وهيك محتويات الcapsule رح تطلع ليرة فتغليو على هاي المشكله عن طريق انهم عملي الindentation (تترونت) داخل الcap والexternal body احسن زي القفل والمفتاح برضه اشتغلو بعملية الsealing (ختم) حيث انهم بين يعبو الdrug داخل الbody ويسكروها بالcap بتلف عليه شريطband زي اللزيق وهذا بضمن انه الدوا ما يطلع من الbody

1. اللحام الحراري (Heat-welding): الفكرة: صهر غطاء وجسم الكبسولة معاً عند منطقة التداخل. النتيجة: دمج جداري الكبسولة ليصبحا قطعة واحدة متحمة.
 2. الختم بالترطيب (Liquid wetting agent): الفكرة: استخدام سائل (مثل خليط ماء وكحول) لتليين الأطراف، ثم التجفيف بحرارة منخفضة (40°C - 45°C). النتيجة: تماسك الأجزاء ببعضها نتيجة لزوجة المادة بعد ترطيبها وجفافها.
- الفرق الأساسي: الطريقة الأولى تعتمد على الحرارة العالية للصلب، بينما الثانية تعتمد على سائل مرطب مع حرارة بسيطة للتصاق.

18

1

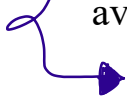
9

Capsules shell filling



- Hard gelatin capsules can be filled with a variety of materials of different physicochemical properties taking into consideration the following limitations: المواد الي بدي استخدمها مع capsule لازم تكون

1. The material must not react with gelatin
2. The material must not contain a high level of free moisture زيف مواد Monohydrate dihydrate etc.....
3. The volume of unit dose must not exceed the sizes of capsule available



اذا حجم ال dose الي بدي اعبيها بال capsule اكبر من اكبر حجم لل capsule ما يحطه ب capsule من الاساس

Capsules shell filling



Types of materials for filling in Hard gelatin capsules:

Dry solids

Powders

Pellets حكيينا عنم بملابتر ال Coating

Granules

Tablets اذا كان حجم كثير لمغير

Semisolids

Thermosoftening mixtures مواد تنقل viscosity الهم مع الحرارة

Thixotropic mixtures (by stress by becoming less viscous) مواد اذا تعرضت لل stress (يعني حركتهم) يتقل viscosity

Pastes

Liquids

Nonaqueous liquids

↓
 ليش ما حكالي aqueous liquid ؟
 بكل بساطه لانها رح تعمل
 gelatin soften

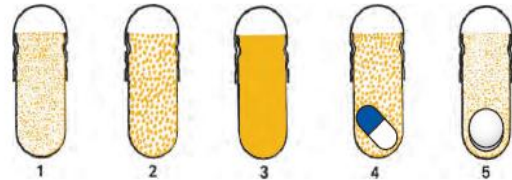
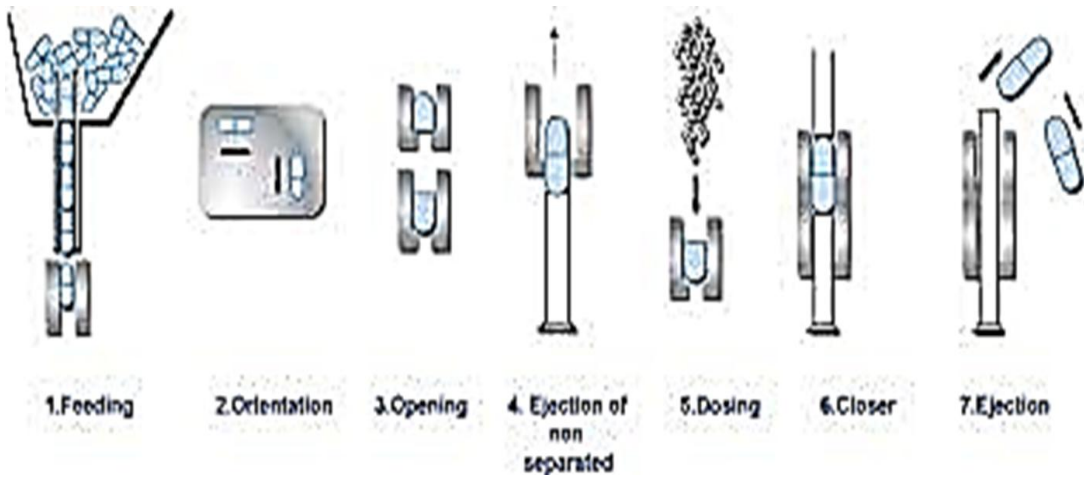


FIGURE 7.8 Examples of fill in hard gelatin capsules. 1, powder or granulate; 2, pellet mixture; 3, paste; 4, capsule; and 5, tablet. (Courtesy of Capsugel Division, Warner-Lambert)



Ejection of unseparated capsules

Capsule filing machines



كل الmachin الهم نفس المبدأ بس الاختلاف بنشويه تفاصيل من حيث التعقيد

- The same set of basic operations is carried out for simple and complicated machines.
- The filling comprises the following steps:
 - Rectification (The empty capsules are oriented so that all point the same direction) ترتيب الcap والbody قبل ما ابليش حيث الcap بتكون فوق والbody تحت
 - separation هنا مش احنا اجبلا صنعنا الcap والbody وسكرناهم وعملناهم storage (لانها فاضيه) لحد ما بدنا نعمل عليهم؟ فلما بدني اشغل فيهم برتب شكله زي ما حكيت بنقطة 1 وبعدين بفصلهم لاعبي الbody
 - filling
 - closing بسكر الcap على الbody
 - ejection



Capsule filing machines

Filling of powder: Bench scale filling

- This is done by simple equipments which consist of a set of plastic plates which have predrilled holes to take from 30 - 100 capsules of a specific size.
- Empty capsules are fed into the holes, the bodies are locked in their place by means of a screw and the caps in their plate are removed.
- Powder is placed on to the surface of the body plate and is spread with a spatula so that it is filled into the bodies.
- The cap plate is then repositioned over the body one and the capsules are rejoined using manual pressure.



Capsule filing machines

هنا رح نحكي عن الي بنشوفه بالمصانع والي رح يعطي عدد كبير من ال capsule



Filling of powder

Industrial scale filling

- There are different shapes and sizes of industrial capsule filling machine varying from automatic to semiautomatic.
- The dosing system is divided into two groups:

[semiautomatic] **Dependent:** Dosing system uses the capsule body to measure the powder

[Automatic] **Independent:** the powder is measure independently of the capsule body volume

Capsule filing machines



Dependent systems

- Empty capsules are fed into a pair of ring holders, the caps being retained in one half and the bodies in the other (vacuum is used for separation).
- The body holder is placed on a variable speed revolving turntable.
- The powder hopper is put on top of the body plate, which revolves underneath it.
- In the hopper a revolving **auger forces** powder down to the capsules bodies

زیرے فرشائے
 ہر آگے hopper و بنوڑی
 او Powder کی او body

25

25

powder hopper

revolving turntable

Ring holder

hopper
 موجود فیہ
 Powder او
 دیکھن نوٹ
 او Ring ایضاً
 او body

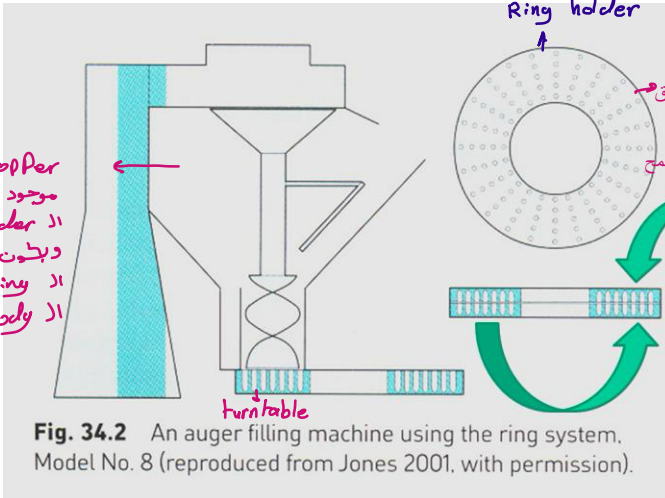


Fig. 34.2 An auger filling machine using the ring system, Model No. 8 (reproduced from Jones 2001, with permission).

ہاں او ring رح تلف تحت
 او hopper فاذا كانت سرعہ
 دورانها عاليا body مارح تلحق
 تتعبی
 ویرضه اذا كانت حجم
 او capsule نفسها کبیر رح تسمع
 انه تتعبی احسن واسرع



او Ring او تحلا body
 بكون مثبتہ او revolving turntable
 دھو! کب بخلیا تلف تحت او hopper

26

26

فی Ring ثانیہ
 کون فیہ Cap
 دیکھن نوٹ او Ring
 او فیہ او body

Capsule filing machines



Dependent systems

كل ما زاد الوقت الي كانوفيه ال body تحت ال hopper كل ما تعبت اكثر

- The weight of powder filled into the body is dependent mainly upon the time the body is underneath the hopper during the revolution of the plate holder (speed of rotation must be controlled).
اذا بدى ال body يتعبي نصه ب powder بخلي سرعه ال ring عالية ولو بدى اعبي ال body كامل بخلي السرعه بطينه
- This is a **semiautomatic** method, requiring an operator to transfer the capsule holders from one operation to the next
- Capacity 15 000 - 25 000 per hour and is dependent upon the skill of operator
لازم يكون في operator ينقل ال capsul holder (الي هي ال ring) تحت ال hopper او يشيلها من تحت ال hopper

ال capacity بتكون حسب شطاره العامل الي ينقل ال ring

27

27

Capsule filing machines



Independent

- These are **fully automatic** machines which are using dosing mechanisms that form a plug of powder (soft **compact** formed at low compression forces)
كميه ال powder لا تعتمد على حجم ال capsule ولا على وجود ال hopper وسرعه لانه بتحدد على ال machin كم بدك تعبي بال capsul الوحده لانه بعينه على شكل plug (كميه powder مكوسه)
- There are two types of plug forming machines, those that use a **dosator system** and those that use a **tamping finger and dosing disk system**

28

28

Capsule filing machines



Independent

Dosator system

- This system is probably the most widely used in the world and is the one that is described the most in the literature.

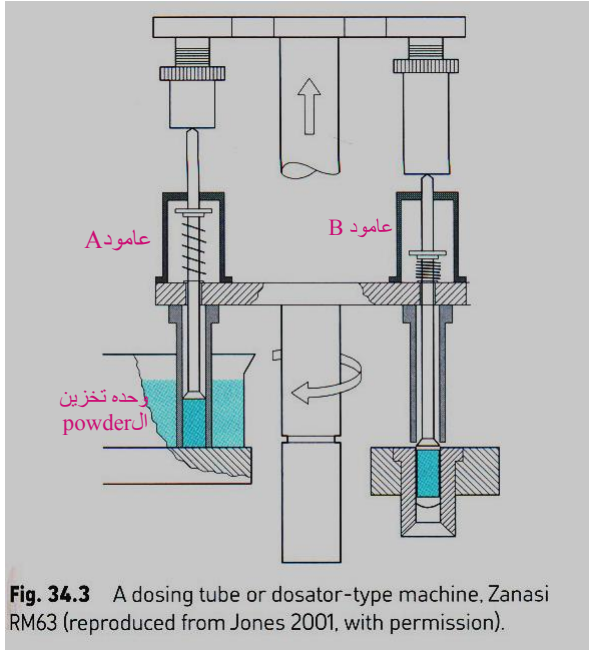
- Examples of machines that use this system are: *Intermittent motion*: Zanasi (IMA), Pedini, Macophar and Bonapace. Their

outputs range from 5000 to 60 000 per hour. *حركته متقطعه*

Continuous motion: MG2, Matic (IMA). Their outputs range from 30 000 to 150 000 per hour. *حركته مستمره*

29

29



عمود A و B يكونون نفس الشكل حيث عمود A يكون في زميرك لما ينزل لتحت ببيأخذ معه كميته powder ولما يطبع ينقل ال powder لحد ما يوصل عمود B و يفضي ال powder بالcapsule تحته

Intermittent motion: Zanasi (IMA)

تعتمد على الغمس " أنبوب مجوف داخل خزان البودرة لتشكيل كتلة متماسكة (Plug). ثم نقلها للكبسولة:
1. المرحلة A: ينزل الأنبوب في البودرة ويقوم المكبس الداخلي بضغطها لتكوين السادة.
2. المرحلة B: يرتفع الأنبوب ويتحرك فوق الكبسولة، ثم يدفع المكبس كتلة البودرة بداخلها.

على ماذا يعتمد حجم ال Powder (الجرعة)؟

يتم التحكم في الكمية بشكل أساسي عبر:

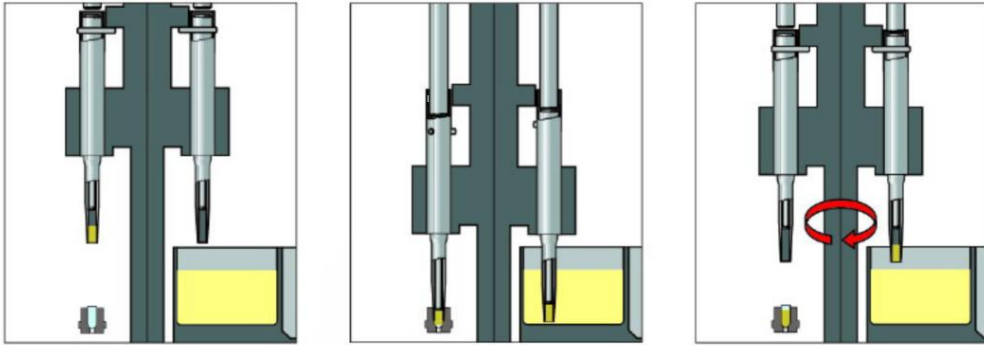
• موضع المكبس (Piston Position): هو العامل الأهم؛ فكلما رفعا المكبس للأعلى داخل الأنبوب، زاد الفراغ المتاح للبودرة وبالتالي زاد الحجم.

• عمق الغمس (Immersion Depth): مدى عمق دخول الأنبوب في حوض البودرة.

• ارتفاع البودرة في الخزان: يجب أن يظل ثابتاً لضمان ثبات الوزن في كل كبسولة.

الخاصة: تتحكم بالحجم بتغيير المساحة الفارغة داخل أنبوب ال Dosator قبل غمسه.

30



Intermittent motion:

31

31

Continuous motion

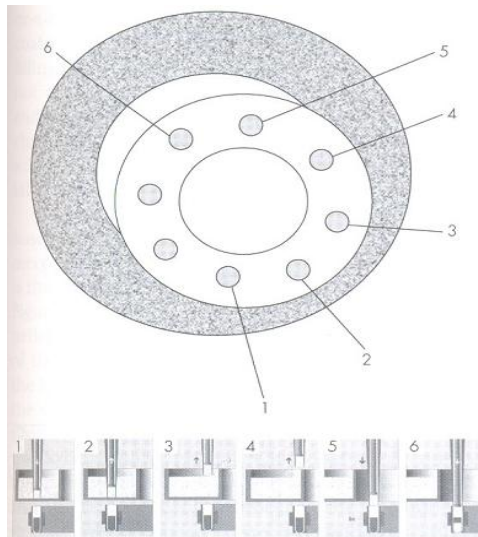
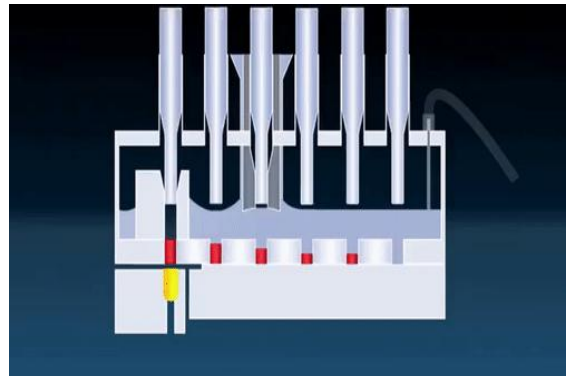
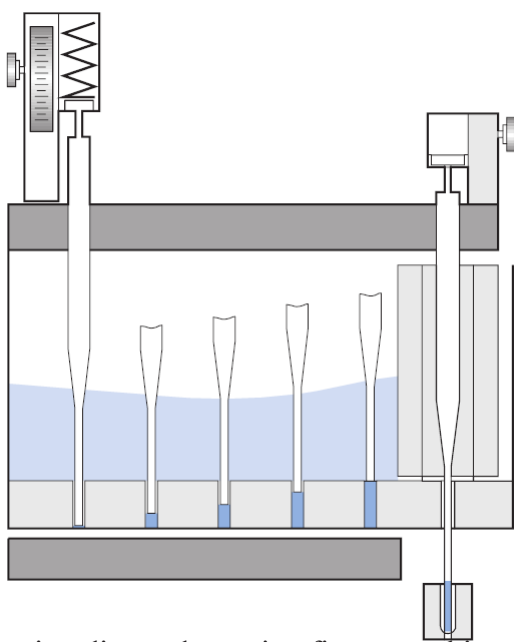


Figure 6.18 Continuous capsule filling with dosator nozzles. Position and relative size of the ring-shaped powder bowl and turret (top). (Schematic drawings to illustrate steps 1 to 6 reproduced from MG2 Customer Leaflet, with permission of MG2, Italy).

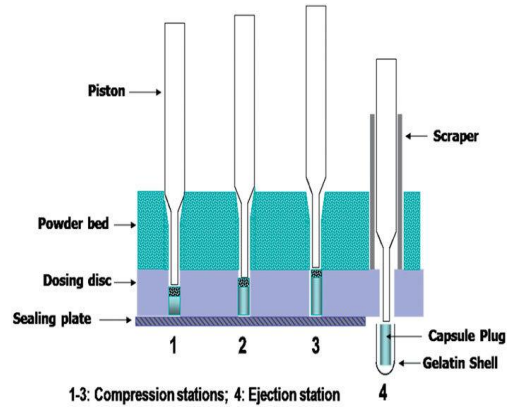


32

32



Dosing disc and tamping finger machine



- 1-3: Compression stations; 4: Ejection station
1. The powder slug is compressed to 1/5 thickness of dosing disk.
 2. The powder slug is compressed to 2/5 thickness of dosing disk
 3. The powder slug is compressed to 3/5 thickness of dosing disk
 4. The powder slug is compressed to same as thickness of dosing disk
 5. The compressed slug of powder is inserted into the capsules

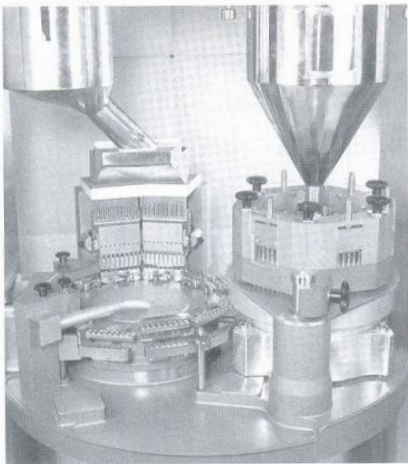
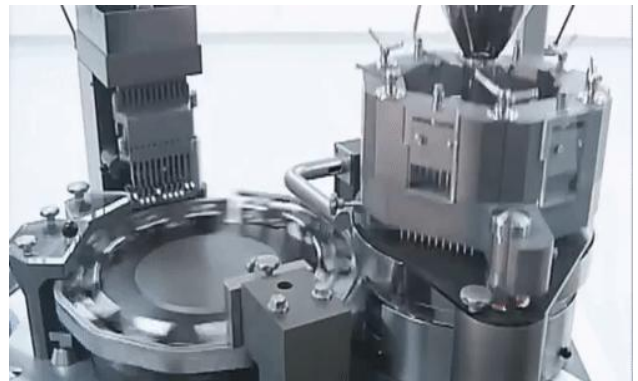


Figure 6.13 View into the GKF 2500S capsule-filling machine. Capsules are fed from a hopper into the rectification system (left) and opened. Powder plugs are formed in the tamping unit (right) and transferred into the lower segments, which follow a circular path for opening, filling and closing (front). (Reproduced from Bosch Customer Leaflet VT/VFW 04/02-1E, with permission of Robert Bosch GmbH, Germany.)



Intermittent motion: Continuous motion.

التركيب الأساسي	ميكانيكا الأنابيب (ماذا يحدث بالداخل)	دورة التشغيل (خطوات الحركة المتسلسلة)
العناصر الموضحة	المكبس (Piston)، الزنبرك (Spring)، وحدة التخزين	البرج الدوار (Turret)، حوض البودرة الدائري
شرح الجرعة	توضح كيف يحدد ارتفاع المكبس حجم البودرة	توضح المراحل الست من الغمس حتى الطرد
طريقة الحركة	تركز على الحركة العمودية (فوق وتحت)	تركز على الحركة الدائرية والمستمرة
الفائدة التعليمية	فهم كيفية التحكم في الوزن بدقة	فهم خطوات الإنتاج في المصنع

Capsule filing machines



Pellet filling

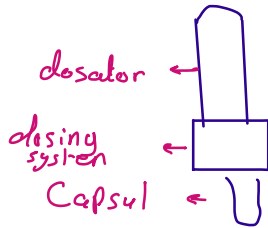
رح نستعمل نفس ال machin لل powder بس رح نعدل عليها شوي

- Preparations formed as **coated pellets** are filled on industrial scale using machines adapted from powder use.
- All have a **dosing system based on a chamber** with a volume that can be easily changed. **بس اعبيها بعرف انها الجرعة المناسبة لاعيبي فيها ال capsule** هسا لو بدى ال dose عاليه بجيب chamber كبيره والعكس صحيح.
- Pellets are not compressed and may have to be held inside the measuring device mechanically (e.g. inverting the dosator or applying vacuum).



35

35 يعنى ال dosator بال pellet وينزل ال chamber بمجرد ما اعبي ال chamber بظلمه ال dosator اله جيه فاتحه وجيه مسكرة فلما تعبي ال chamber بقلب ال dosator وبخلي الجزء المسكر تحت والفتح من فوق



هسا ال pellet ممنوع تكبس (يعني مش زي ال powder) فلازم الاقي طريقة اخلي ال pellet توقف نزول بال chamber بدون ما تتعرض للكيس (خصوصا انه ال flow الهم عاليه وممكن تنزل كمية زياده عن المطلوب) فممكن اشتغل بطريقتين الاولى انا اجيب inverting the dosator والثاني ال vacum حيث بجيب dosator بشيكه على vacum حيث بس تعبي ال dosator (chamber) ال dosing system بشغل ال vacum فكل ال pellet الي بال dosator تطلع لفوق ولما ب ي ارجع اعبي ال chamber بطفي ال vacum

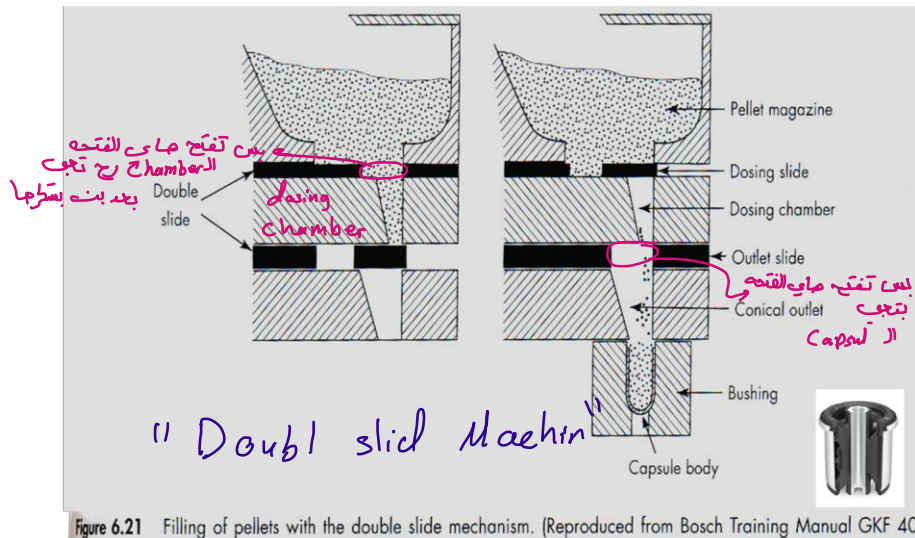
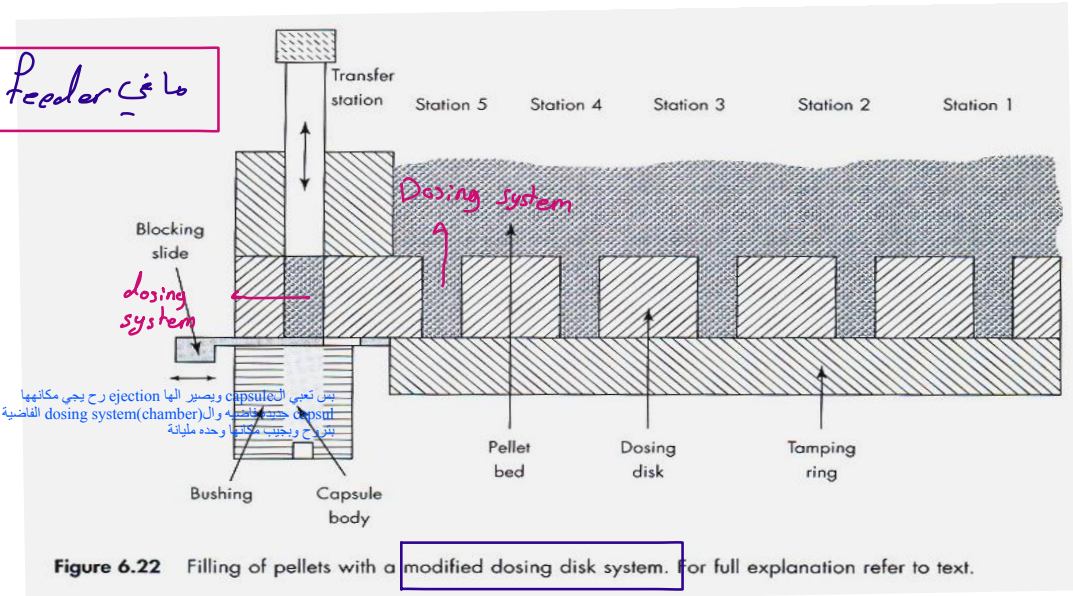


Figure 6.21 Filling of pellets with the double slide mechanism. (Reproduced from Bosch Training Manual GKF 40C)

36

ما في feeder



Capsule filing machines

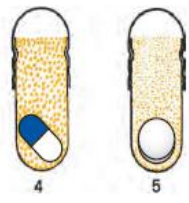


المبدأ الأساسي هون هو ال gate device حيث لو بدي اعبي جوا ال capsule مثلا 4 tablet بس يدخلو ال 4 بسكر ال gate وبصير الها ejection وبجي وحده ثانيه بدلها

Tablet filling

- Tablets are placed in hoppers and allowed to fall down tubes, at the bottom of which is a gate device that will allow a set number of tablets to pass.
- Tablets for capsule filling are normally film coated to prevent dust, and are sized so that they can fall freely into the capsule body.

منه مشاكل ال tablets 2
 1
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100



مثلا ال tablet حجمها صغير كثير ولازم المريض ياخذ 4 حبات مثلا بالمره الواحده خيص بعملهم ب capsule وبقده خذ capsule 1

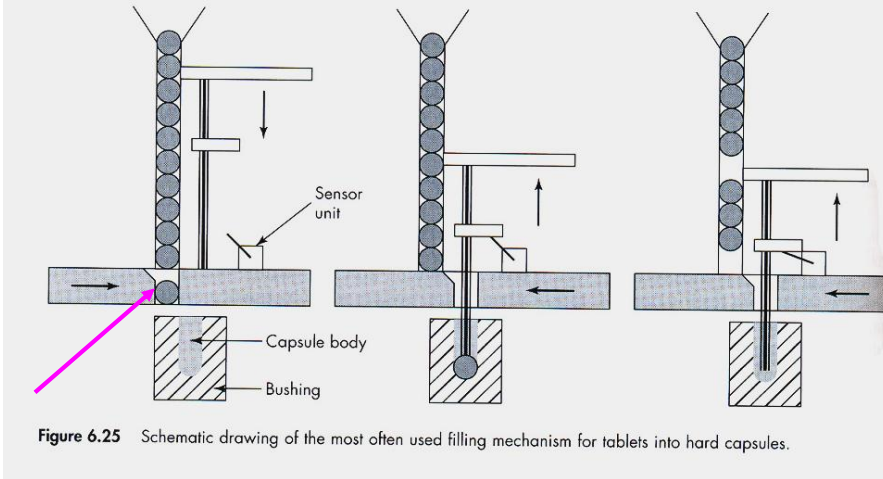


Figure 6.25 Schematic drawing of the most often used filling mechanism for tablets into hard capsules.

الـ semisolid يتكون لـ solid
كلـ درجة حرارته الحار

Capsule filing machines

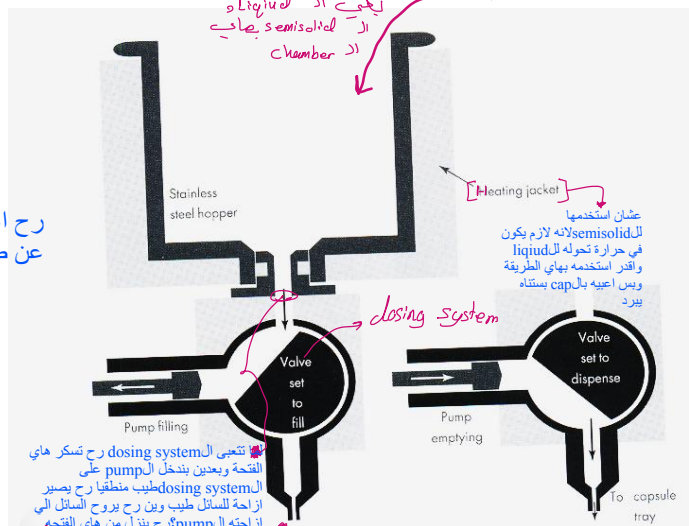


Semisolid and liquid filling

- Liquids can easily be dosed into capsules using volumetric pumps.

رح اعمل filling للـ capsules بـ liquid or semisolid
عن طريق الـ volumetric pump

Rotary dispensing pump



Capsule filing machines



Semisolid and liquid filling

يعرف سائل

- Non-aqueous liquids, which are mobile at ambient temperature require sealing. اذا كان الliquid سائل على درجة حرارة الغرفة (25) لازم عمل للcaps عليه sealing بنفس الطرق الي حكينا عنها فوق

② This is done by applying gelatin solution around the center of capsule after it has been filled, which forms a hermetic seal after drying.

ليكن يعمل sealing?

- This prevents liquid leakage, contains odors inside the shell and significantly reduces oxygen permeation into the contents, protecting them from oxidation.



sealing band

الفراغ بين ال cop وال body
ليقدر اعينه ب gelatin
ديس يبرد رح يصير هلب
وصعب يتكسر



41

41

Capsule filing machines



Semisolid and liquid filling

- Semisolids mixtures are formulations that are solid at ambient temperature and can be liquefied for filling by either heating
- ① thermosoftening mixtures or by stirring thixotropic mixtures (Certain gels or fluids that are thick or viscous under static conditions will flow over time when shaken)
- These formulation are similar to those that are filled into soft gelatin capsules, but differ in one important respect: they can have melting points higher than 35°C, which is the maximum for soft gelatin capsules because this is the temperature used by the sealing rollers during their manufacture. semisolid mixture يتكون صلبه بدرجة حرارة الغرفة فيحتاج عمل اشى يخليها liquid فيكون حسب نوع المادة اذا كانت 1,2 فيما بعمل striting (تحريك) لما تكون thixotropic تستخدم حرارة اذا كانت thermosoftening

42
هسا حكينا عن ال soft gelatin وشو فرقها عن ال hard فهيا ال soft لما اجي اعملها sealing رح يكون من نفس المادة الي عامله فيها ال caps فلانم استخدم ماده الها melting point متساوي 35 فاذا كانت اعلى من هيك مارح يصير sealing

42

Formulation



- All formulations for filling into hard capsules have to meet the following requirements:

تكون ال flowability اله منيحة }
 ساه }
 Semisolid }
 Liquid }
 يقدر اخليها liquid

They must be capable of being filled uniformly
 فيعمل ال Caps يكون
 فيعمل نفس ال dose

– They must release their active content in form that is available for absorption by patient.
 ال caps مضممه لتكون immediate release فاي اشي بال formula ياتر على
 ال release فرح يعمل مشكله بال requirement فممكن استخدم binder كثير او
 استخدمت lubricant كثير

– E.g. Amlodipine besylate 10 mg capsule

– They must comply with the requirements of pharmacopoeias and regulatory authorities

لماذا الكبسولة؟ Amlodipine بجرعة 10 ملغ يعتبر كمية صغيرة جداً، لذا يتم خلطه مع مواد مالئة (Fillers) وتعبئته في كبسولة لضمان دقة الجرعة وسهولة بلعها.
 باختصار: لكي يعمل دواء الضغط (أملودييين) بكفاءة، يجب ألا نبالغ في وضع ال Binder أو ال Lubricant في التركيبة حتى لا نمنع الدواء من الخروج والامتصاص.

Formulation



Powder formulation

• These formulas are typically mixtures of active ingredient and different types of excipients.
 في عوامل تؤثر على selection of excipient من حيث النوع والكمية زي :-

• The selection of formula depends on:
 لا يكون له ابطاه
 بوا ابطاه هيا لا يستعمل
 محتاج اضيف له ال Gital
 مع حقا ان ممكن يحتاج
 بعد ال drug لازم اضيف
 ال Diuretic
 – The properties of active drug (flowability, compressibility, cohesiveness)

– Its dose, solubility, particle size and shape
 فيعمل ال caps كبيره بقدر اضيف excipient كثير والعكس صحيح

– The size of capsules to be used

• The potent drugs are easier to formulate than drugs with high unit dose (why??.)

لانه كميه ال ابطه
 قليله و بقدر اضيف
 excipient براحتك وفي
 اكيه رح تحدد خصائص
 ال formul متى ال ابطه

excipients
 اخل ال ابطه
 مترابطينه سوا

فيعمل ال caps كبيره بقدر اضيف excipient كثير والعكس صحيح

اخذ نام بهنا ميده 1 وسهليت

Types of excipients used in powder-filled capsules

Diluents: gives plug-forming properties

Antiadherents: reduced adhesion of powder to metal or gelatin shell

Glidants: Improve powder flow

Wetting agents: Improve water penetration to the powder mass → لتحسين اد disintegration

Super disintegrants: provides disruption of the powder mass → مواد تفتت لا تفتت ماء وتساوي بال disintegration احسن واسرع

Stabilizers: improves products stability

مواد تمنع الرطوبة والأكسدة من ان تؤثر على المنتج



45

45

Formulation



Formulation for filling properties

• The main factors in powder formulation related to filling properties are: شو الاشياء المطلوبة من ال formula لتعمل caps جيده

- Good flowability (using free-flowing diluent and glidant)
- Low adhesion (using lubricants) → 1% mg stearate
- Cohesion (plug-forming diluent)

• The formulation is affected by the type of machine used (in case of dependent machines flowability is the most critical, while in independent (plug forming) the cohesion is the most important

لأنه في جاذبه يدى Glidant
Diluent يدى

46

46

حسب نوعي المسككة بلا formula
 يستخدم الـ excipient
 المناسب

Formulation



Formulation for release of active ingredients

- The first step of release of active ingredient is disintegration of capsule shell (At 37 °C, the shell will split within 1 min.). المفروض اول ما تدخل الـ caps للجسم (درجة الحرارة 37) انها الـ shell يذوب بسرعة لانه في good water solubility
- The rate controlling step in product release is the formulation of the contents which ideally should be hydrophilic and dispersible.
- Particle size, diluent used and percentage of lubricant was found to affect the rate of absorption for several compounds.

surfactant The use of wetting agents (e.g. Sodium lauryl sulfate) for poorly soluble drugs and superdisintegrants (for plugs) {e.g. Sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone enhance the release of the active ingredient.

الـ rate controlling step (الخطوة الي رح تتحكم بسرعة الـ release) اذا كانت سريع الـ release يكون سريع والعكس صحيح
 وبما انه الـ caps عباره عن immediate release فلازم تكون الـ formula عباره عن hydrophilic و dispersible (يعني بصير الها disintegration سريع)

كل ما كان الـ particle size قليل زادت الـ solubility واختيار الـ diluent (في انواع تزيد الـ solubility) وانواع تقلها) ونسبه الـ lubricant تؤثر كمان

47

47

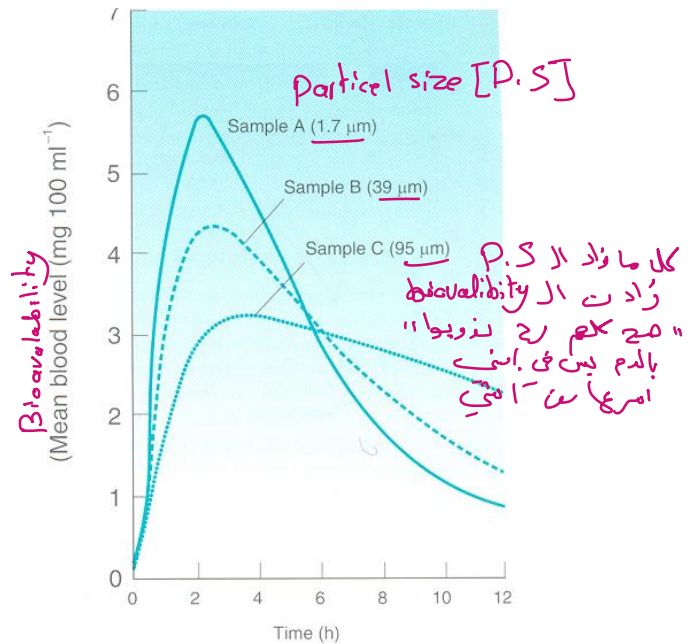
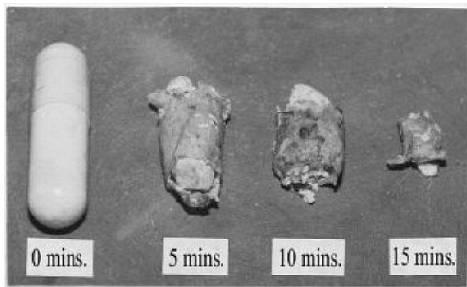


Fig. 34.5 Effect of particle size on bioavailability (after Fincher et al 1965, with permission).

48

