هسا الempty gelatin capsul فيها نسبه رطوبة الي رح تعطيني الflixability للgelatin shell (يعني كانها تشتغل ك plasticizers)وطبعا في نسبه 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 عاليه 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.

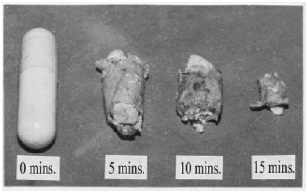
هذا الmoisture للRang

لازم كمان انتبه للبيئة الي رح احط فيها الcapsul لانه لو حطيتها ببيئه مافيها رطوبه رح تصير تسحب الرطوبه من الshell وهذا الاشي بخليها dry(يعني زي الزجاج brittle) واذا حطيتها ببيئه في رطوبه عاليه جدا لانه رح تدخل رطوبه للshill وهيك بصير soften

على درجة حرارة 37 او اعلى الsolubility لل gelatin capsule بتكون ممتازه بس لو كانت اقل من هيك يعني على درجة حرارة الغرفه او اقل الsolubility رح تكون اقل بالwater وطبعا بهمني انه تكون على درجة حرارة37 لانه هاي درجة حرارة الجسم

HPMC capsul حاليا نعمله

الHPMC capsul الهم moisture اقل من الgelatin capsule وكمان الهم ميزه انهم ما بصيرو brittle حتى لو قلت نسبه الرطوبه عن ال 4% بس بصير الهم dissolve على درجة حرارة قليله زي ال10%



15

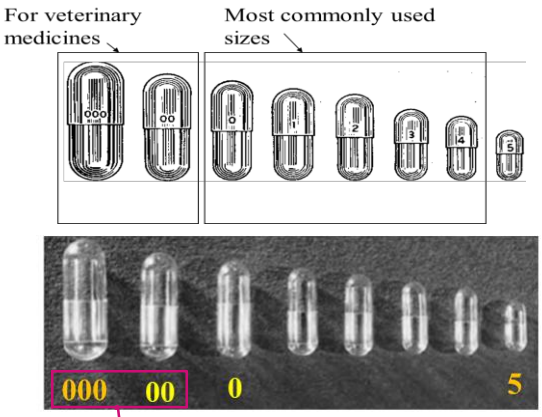
15

Capsule sizes

هسا حكيت فوق انه الhard capsule الهم standard size لانه الmachien الي رح تصنعهم بتعمل بس هذول الsize وهسا رح نحكي عن الsize

علاقة الرقم الي على الcapsule مع حجم الcapsul هي علاقة عكسيه

- 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 العلاقه بينهم

16

16

صدول مش لازم تحفظوا بس لازم تستعملوا بالطب البيطري

ليش عبرت عن الvolum بالml ؟لانهرلو حكيت مثلا ال0 بتوسع 1g تمام ،وكان في عندي مادتين A,B

مافهمت كتير من الشرح فمالت A: وحسيت الجواب اوضح

مثال

تخيل أنك في مختبر الصيدلانيات وتريد تعبئة جرعة **20 mg** من مادة "فلوكسيتين" (مضاد اكتئاب).

1. **المعطيات:**
   - **الكتلة المطلوبة:** الجرعة صغيرة جداً **(20 mg)**، لذا نضيف إليها مواد مضافة **(Excipients)** مثل الدكتوز لملء الكبسولة، ليصبح الوزن الإجمالي للمسحوق لكل كبسولة هو **250 mg** (أي **0.25 g**).
   - **الكثافة الظاهرية للمزيج (Bulk Density):** لنفترض أنها **0.7 g/ml**.
2. **الحساب:**
   - نحسب الحجم الذي سيشغله هذا المزيج:

3. **اختيار الكبسولة من جدولك:**
   - لننظر إلى القيم في جدولك:
     - حجم 1 سعة جسمه **0.50 ml** (كبيرة جداً، سيبقى فراغ واسع).
     - حجم 2 سعة جسمه **0.37 ml**.
     - حجم 3 سعة جسمه **0.28 ml** (صغيرة جداً، لن تتسع للمسحوق).
   - **القرار الصيدلاني:** الخيار الأمثل هو **الكبسولة رقم 2**، لأن حجم المسحوق **(0.357 ml)** قريب جداً من سعتها القصوى **(0.37 ml)**، مما يضمن امتلاء الكبسولة بشكل جيد دون ترك فراغ هوائي كبير.

إذن نختصر هو ال density

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 × 0.8

Density= mass/volume

طبعا انا ما بدي الcapsule تكون معبيه بشكل كامل
بدي 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.

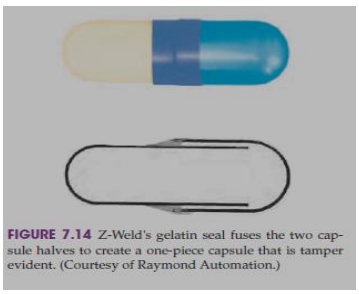


FIGURE 7.14 Z-Weld's gelatin seal fuses the two capsule halves to create a one-piece capsule that is tamper evident. (Courtesy of Raymond Automation.)

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)

هسا لاحظو مشكله لما يسكرو الcapsule انه خلال عمليات الhandling(انه انقلها من مكان لمكان)ممكن الcap يفك عن الbody وهيك محتويات الcapsule رح تطلع لبرة فتغلبو على هاي المشكله عن طريق انهم عملى identation(نتوءات)داخل الcap والbody external وهيك رح يصير الlocking احسن زي القفل والمفتاح
برضه اشتغلو بعمليه الsealing(ختم)حيث انهم بس يعبو الdrug ذاخل الbody ويسكروها بالcap بنلف عليه شريطband زي اللزيق وهذا بضمن انه الدوا ما يطلع من الbody

18

18

1. **اللحام الحراري (Heat-welding):**
   - **الفكرة:** صهر غطاء وجسم الكبسولة معاً عند منطقة التداخل.
   - **النتيجة:** دمج جداري الكبسولة ليصبحا قطعة واحدة ملتحمة.
2. **الختم بالترطيب (Liquid wetting agent):**
   - **الفكرة:** استخدام سائل (مثل خليط ماء وكحول) لتليين الأطراف، ثم التجفيف بحرارة منخفضة (40-45°C).
   - **النتيجة:** تماسك الأجزاء ببعضها نتيجة لزوجة المادة بعد ترطيبها وجفافها.

الفرق الأساسي: الطريقة الأولى تعتمد على **الحرارة العالية** للصهر، بينما الثانية تعتمد على **سائل مرطب** مع **حرارة بسيطة** للالتصاق.

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
3. The volume of unit dose must not exceed the sizes of capsule available

زي هواد — Monohydrate di hydrate etc ....

اذا حجم الdose الي بدي اعبيها بالcapsule اكبر من اكبر حجم للcapsule ما بحطه بcapsule من الاساس

19

19

Capsules shell filling

Types of materials for filling in Hard gelatin capsules:

Dry solids

Powders

Pellets — ممكن عم بطابتر الـ Coating

Granules

Tablets — اذا كان حجمه كتير صغير

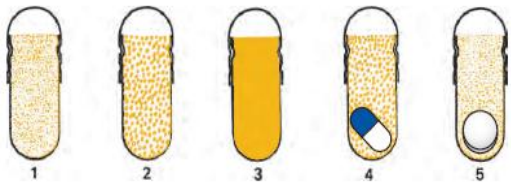


FIGURE 7.8 Examples of fill in hard gelatin capsules. 1, powder or granulate; 2, pellet mixture; 3, paste; 4, capsule; and 5, tablet. (Courtesy of Capsugel Division, Warner-Lambert.)

Semisolids

مواد تقل لviscosity الهم مع الحرارة يعني اذا زادت الحرارة رح يصيرو liquid — Thermosoftening mixtures

مواد اذا تعرضت للstress(يعني حركتهم)بتقل viscosityل — Thixotropic mixtures (by stress by becoming less viscous)

Pastes

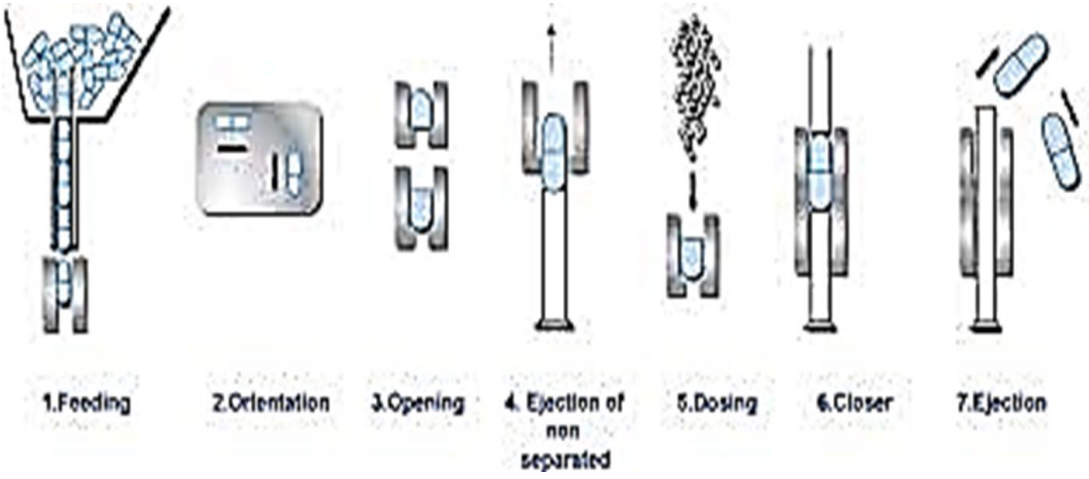
Liquids

Nonaqueous liquids

ليش ما حكالي aqueous liquid ؟ بكل بساطه لانها رح تعمل softenلgelatin

20

20



Ejection of unseparated capsules

21

Capsule filing machines

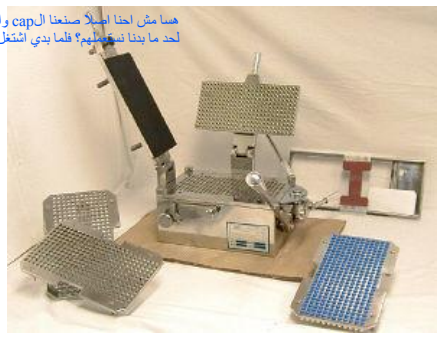
كل الmachinالهم نفس المبدأ بس الاختلاف بشويه تفاصيل من حيث التعقيد

- The same set of basic operations is carried out for simple and complicated machines.
- The filling comprises the following steps:
  1. Rectification (The empty capsules are oriented so that all point the same direction)
  2. separation
  3. filling
  4. closing
  5. ejection

ترتيب الcap والbody قبل ما ابلش حيث الcap بتكون فوق والbodyتحت

هسا مش احنا اصلا صنعنا الcap والbody وسكرناهم وعملنالهم storag (لانها فاضيه) لحد ما بدنا نسعملهم؟ فلما بدي اشتغل فيهم برتب شكله زي ما حكيت بنقطة 1 وبعدين بفصلهم لأعبي الbody

بسكر الcapعلى الbody



22

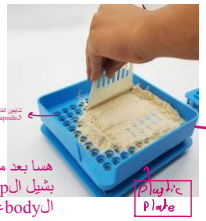
رح نبلش نحكي عن الmachin الي بتعبي الpowder داخل الcapsule

بنقسم الmachin filling لـ2scale الBench scale الي بنشوفه باللاباتو الindustrial scal الي بنشوفه بالمصانه

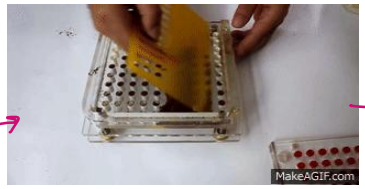
Capsule filing machines

Filling of powder: B*ench 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.



هسا بعد ما ثبتت الcapsul فيها بشيل الcap وبتأكد انه فتحة الbodyعلى السطح تماما للplate



بعد هيك باخذ كميه من الpowder وبحطها على الplate وبوزع الكميه بالspatula عشان يدخل بالbody

الان بدي اشكر الbody بعد ما خلصت (بكون معبي الcap بـplate ثاني)بكبس الplate الي في الcapعلى الplateالي عليه body وبطبق manual pressure وبعد هيك بفكهم عن بعض

23

23

هسا رح نحمي عن الي بنشوفه بالمصانع والي رح يعطي عدد كبير من الcapsule

Capsule filing machines

Filling of powder

Industrial scale filling

- There are different shapes and sizes of industrial capsule filling machine varying from automatic to semiautomatic.

كل الشغل رح تشتغله الmachin

في جزء من الشغل على الmachin وجزء على الopariter(العمال)

- The dosing system is divided into two groups:

Dependent: Dosing system uses the capsule body to measure the powder

Independent: the powder is measure independently of the capsule body volume

24

24

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

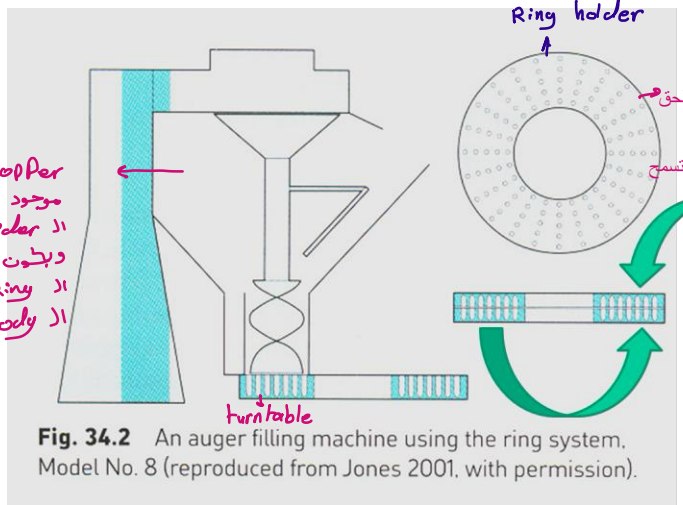
زي قوشايه
على الـ hopper و بتوزع
الـ Powder على الـ body

25

25

powder hopper

revolving turntable



هاي الring رح تلف تحت
الhoper فاذا كانت سرعه
دورانها عاليا body مارح تلحق
تتعبى
وبرضه اذا كانت حجم
الcapsule نفسها كبير رح تسمح
انه تتعبى احسن واسرع

hopper
موجود فيه
Powder الـ
ويكون فوق
الـ Ring اللي فيها
الـ body

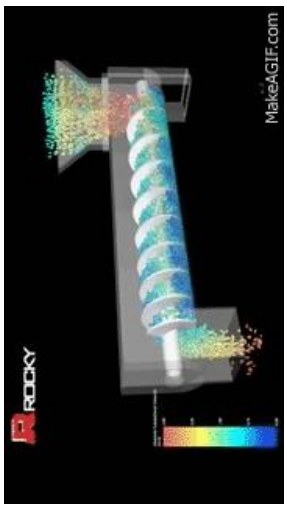


Fig. 34.2 An auger filling machine using the ring system. Model No. 8 (reproduced from Jones 2001, with permission).

الـ Ring اللي
بتحط الـ body
revolving turntable
بتكون مثبته على
وهو اللي بخليها تلف تحت الـ hopper

26

26

في Ring ثانيه
بكون فيها Cap
ويكون فوق الـ
Ring اللي فيها الـ
body!

Capsule filing machines

Dependent systems

كل ما زاد الوقت الي كانوفيه الbody تحت الhopper 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 بدي الbodyيتعبى نصه بpowder بخلي سرعه الring عالية ولو بدي اعبي الbody كامل بخلي السرعة بطيئة

- 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 الcapsul holder (الي هي الring) تحت الhopper او يشيلها من تحت الhopper

الcapacity بتكون حسب شطاره العامل الي بنقل الring

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 الpowder لا تعتمد على حجم الcapsuleولا على وجود hopperوسرعته لانه يتحدد على الmachin
كم بدك تعبي بالcapsul الوحده لانه بعبيه على شكل plug(كميه powder مكبوسه)

- 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

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: اكثر نوع بنستخدمه بالدراسات وفي اله نوعين

حركته متقطعه *Intermittent motion:* Zanasi (IMA), Pedini, Macophar and Bonapace. Their outputs range from 5000 to 60 000 per hour.

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

29

29

عامود A وBبكونو نفس الشكل حيث عامود A بكون في زمبرك لما ينزل لتحت بيباخذ معه كميه powder ولما يطلع بنقل الpowder لحد ما يوصل عامود B وبفضي الpowder بالcapsul تحته

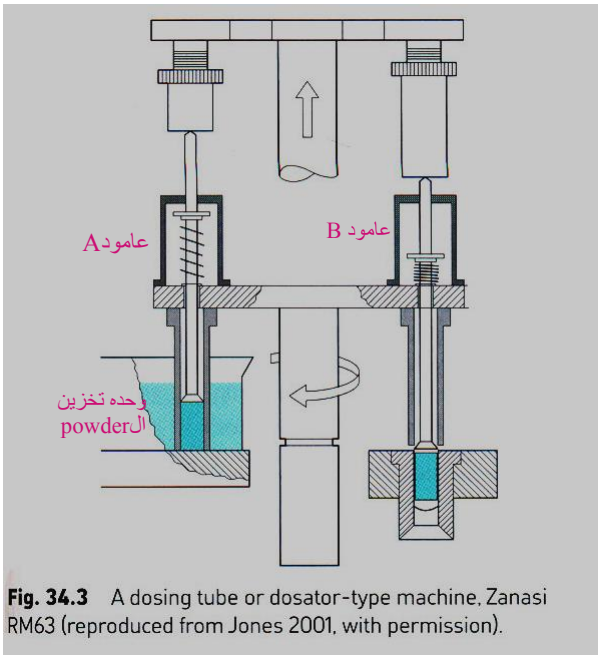


Fig. 34.3 A dosing tube or dosator-type machine, Zanasi RM63 (reproduced from Jones 2001, with permission).

30

Intermittent motion: Zanasi (IMA

تعتمد على "غمس" أنبوب مجوف داخل خزان البودرة لتشكيل كتلة متماسكة (Plug)، ثم نقلها للكبسولة:

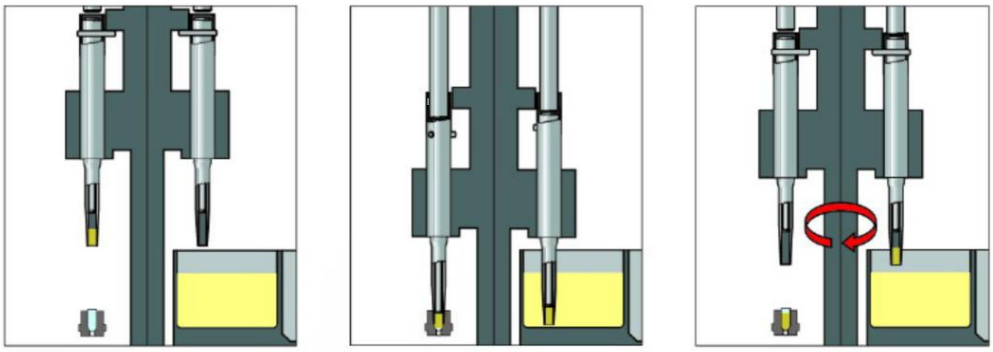
1. **المرحلة A:** ينزل الأنبوب في البودرة ويقوم المكبس الداخلي بضغطها لتكوين السدادة.
2. **المرحلة B:** يرتفع الأنبوب ويتحرك فوق الكبسولة، ثم يدفع المكبس كتلة البودرة بداخلها.

على ماذا يعتمد حجم الـ Powder (الجرعة)؟

يتم التحكم في الكمية بشكل أساسي عبر:

- **موضع المكبس (Piston Position):** هو العامل الأهم؛ فكلما رفعنا 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.

الخلاصة: تتحكم بالحجم بتغيير **المساحة الفارغة** داخل أنبوب الـ Dosator قبل غمسه.



Intermittent motion:

31

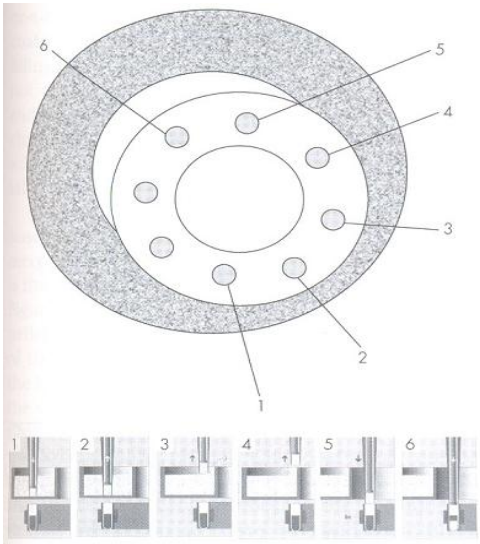
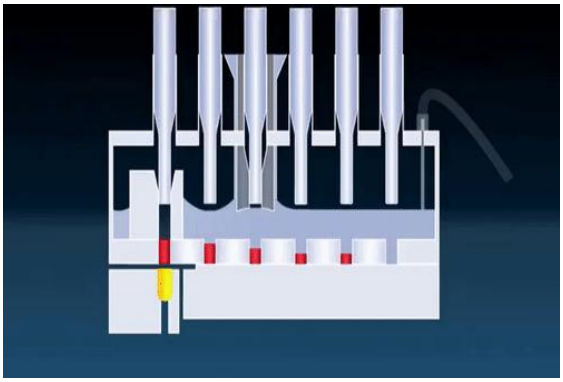
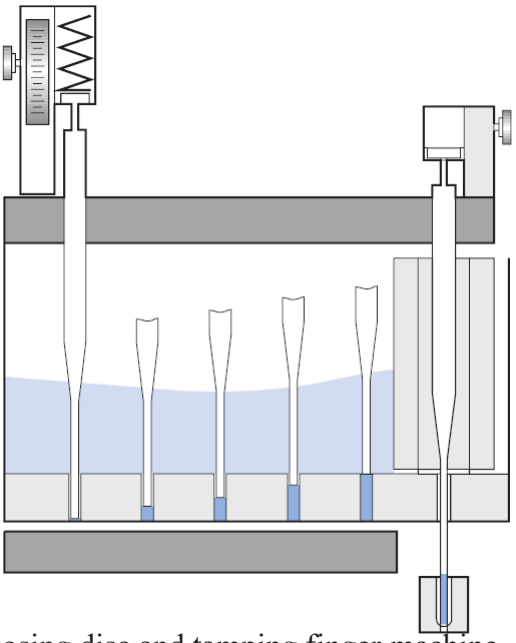


Figure 6.18 Continuous capsule filling with dosator nozzles. Position and relative size of the ring-shaped powder bowl and turret (top). (Schematic drawings to illustrate steps 1 to 6 reproduced from MG2 Customer Leaflet, with permission of MG2, Italy).

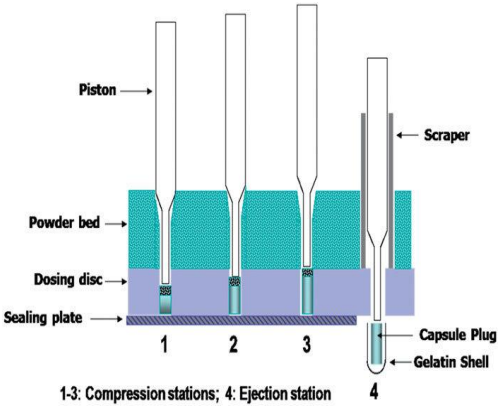
Continuous motion



32



Dosing disc and tamping finger machine



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

33

33

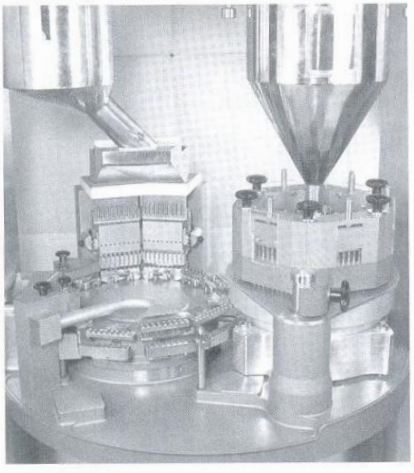


Figure 6.13 View into the GKF 2500S capsule-filling machine. Capsules are fed from a hopper into the rectification system (left) and opened. Powder plugs are formed in the tamping unit (right) and transferred into the lower segments, which follow a circular path for opening, filling and closing (front).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

34

Intermittent motion: Continuous motion.

التركيز الأساسي	ميكانيكا الأنبوب (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