

تفريغ صيدلة صناعية 1



المحاضرة: *talering*
الصيدلاني/ة: *Rahaf Zyoud*



لجان الترقيات

صا ب ح ر م ل ع ل ت

الصفحة فاضيه

صا ل ق د

تابعوا قناة التلي كاتيب
تعديل

لا تتسوا زملينا ايهم من دعائكم

ادعولي بجريركم (٢٠)

سكلك لما تخلص
Chapter 1



عرفنا ال **tablet** على انها **solid dosage form** يعني نسبة
 ال **water** فيها تكاد تكون ضئيلة جدا
 ممكن تتكون من دوا واحد **singel dose** زي معظم ال **analgesic**
 او ممكن يكونو دوائين بنفس الحبة زي ادوية **HTN**
 وال **diuratic**
 ممكن توصل 30 دوا بالحبة زي ال **multi vitamin** او

Tablets



- Tablets are **solid** dosage forms containing a single dose of one or more active ingredients and are usually prepared by compressing **uniform volumes** of particles (powders or granules).
 الفكرة الاساسية انها تتحضر
 بال **compressing** عشان هيك بنحكي
 عنها مضغوطات
 بال **compression** يستعمل اما **powder** او **granule**
- Tablets consist the most commonly used dosage form. → **adult** ال اعدادهم اكبر من ال **children**
 وال **pediatric** واغلب ال **adult** يفضلو
 ال **oral tablet**
- They are used mainly for systemic use but some times for local (e.g. Antacids, antihelmentics).
 غالب ادوية ال **oral tablet** بنكون **systemic** زي ادوية
 ال **HTN** وال **diuratic**
 بس في منها بشتغل **local** بالمعدة مثلا زي ال **antacide** او
 علاج الديدان مثلا **antihelminth**

1

Tablets

لانه سهل تحطها بالجيبه وسهل انك تبلع **Convenient**
 الحبة مقارنه بال **injection** وبال **liquid dosage form**

Tablets are popular for several reasons:

- The oral route represents a convenient and safe way of drug administration
- Compared with liquid dosage forms tablets have general advantages in terms of chemical and physical stability.
 لانه ال **solid dosage form** ما فيها **water** رح تكون مشكله ال **stability** معدومة
 ال **water** ممكن يسبب **chemical and instability** فال **water** ممكن يعمل **hydrolysis**
 او يعمل **microbial growth**
- The preparation procedure enables accurate dosing of drug.
 ال **dose** رح تكون
accurate لانه رح
 اكبس كل حبة لحالها
- Tablets are convenient to handle by patient (Identification, swallowing)
 حبة دوائها كذا وشطها كذا
- They provide an economical and suitable method to large scale production

خلال عملية الكبس بال **small scale** يمكن تكبس 500 حبة ل 1000 حبة
 وال **large** ممكن تكبس لنص مليون
 فكل ما كنت اقدر اكبس مجموعة اكبر رح تكون الكلفة التصنيعيه اقل
 ورح تكون سعر الدوا ارخص للمريض

2

Tablets

لأنه حبة الدواء لما تبلعها رح تدخل للمعدة وللأمعاء وال2! يكونون **aqueous media** فالحبة لازم يصير الها **dissolution** وهذا يعني أنه لازم تكون **water soluble** وعشان يمرق من جدار المعدة عشان يصير اله **absorbtion** (لازم يمرق من ال **lipid bilyer**) لازم يكون **lipid soluble** فإذا كان **highly lipid soluble** مارح يصير اله **dissolution** وإذا كان **highly water soluble** مارح يمرق من ال **lipid bilyer** عشان هيك لازم يكون في **balance between lipid and water solubility**

Main disadvantages:

1. Some drugs (poorly water-soluble or poorly absorbable) have low bioavailability.
2. Some drugs may cause local irritant effects in the gastrointestinal mucosa. → **analgesic** زي بعض الادوية
3. Some drugs resist compression into dense compacts.

عشان هيك في ادوية دائماً على شكل **capsules** هك
لأنه ال **Powder** بي فيها ما ينكبس نهائياً

3

الشركة لما تسجل الدواء ال **guideline** بتحكمي انه لازم

يكون في 3 خصائص ال

quality ال **safety** و **efficacy**

ال **quality** بحافظ على ال **efficacy** و **safety**

Tablets

Quality attributes of tablets

1. They should contain a correct dose of the drug. **correct dose** حبة الدواء لازم يكون فيها ال **correct dose** وهذا يرجع لعملية ال **compression**
2. The appearance of tablets should be elegant and its weight, size, and appearance should be consistent. **appearance** لازم يكون **elgant** يعني اللون واضح مافي كشط ووما في كسر وبكل العلبة يكون الهم نفس الشكل ونفس الوزن
3. The drug should be released from the tablets in a controlled and reproducible way. **immediat or non immediat** سواء كان هيك أو هيك لازم لما **reproducible** اشترى عليه ثانيه ملهم يشتغلو بطريقة **reproducible** يعني **immediat** بضل **immediat** وال **control** بضل **control** بصير اشترى دوا يكون **control** **release** ويطلع **immediat** ← ما يتحل غير في الحريف
4. The tablets should be **biocompatible**, i.e. not include excipients, contaminants, and microorganisms that cause harm to patients.

4

Tablets

لازم حبة الدواء تتحمل الـ **stress** وما يصير فيها **fracture** و **erosion** فرضا لما بدنا نعملها **coating** اكيد رح نخط كميات كبيرة والحبة رح تخطط الي حوالها فلازم تتحمل وبرضه في الـ **drying** والـ **backging** والـ **shipping** والـ **dispensing** هذا كله لازم الحبة تتحملة

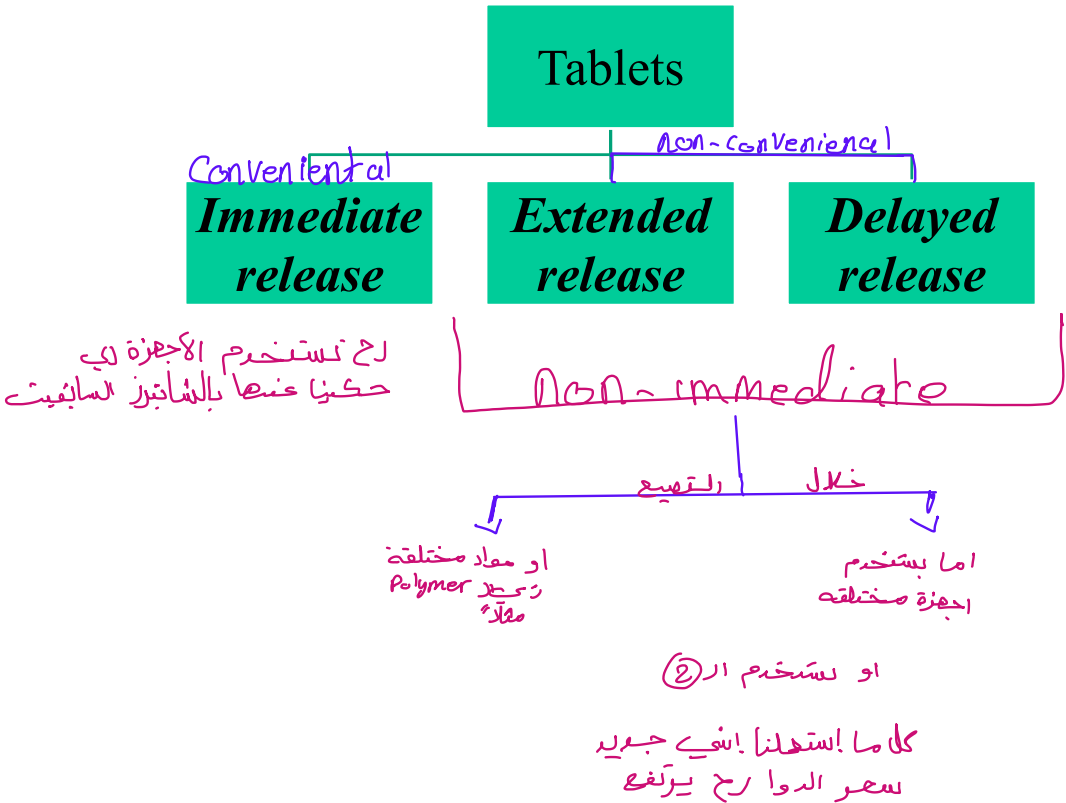
Quality attributes of tablets

- 5. The tablets should be of sufficient mechanical strength to withstand fracture and erosion during handling (the production, packaging, shipping and dispensing).
 - 6. The tablets should be chemically, physically and microbiologically stable during the lifetime of the product.
 - 7. The tablet should be acceptable by the patient.
 - 8. The tablets should be packed in a safe manner.
- ❑ Tests and standards for some of these properties are found in the pharmacopoeias.

صح **stabel** بس مع هيك لازم يكون في

5

Tablet Types



6

Tablet Types

حبه الدواء الذي لما

المريض يبلعها رح

يحس بتأثير

الدوا يعني بحس

• **onset of action** بال

peak of onset مش

of action زي خافض

الحرارة او مثلاً حبه

• البنادول بعد نص

Tablets can be classified into three types based on their drug release characteristics:

Immediate release tablets: The tablets in which the drug is intended to be released rapidly after administration or the tablet is dissolved and administered as solution.

This is the most common type of tablets and includes disintegrating, chewable, effervescent, **sublingual** and buccal tablets.



مغطى بظن
local / oral
magnesium
salts
Molten sickness

داخل الفم

بالعدة بشكل
سريع

حبه تحت اللسان، زي ال **sublingual** ويكون الدواء مذاباً في اللسان

Extended release tablets: The drug is released from these tablets slowly and at **nearly constant rate** (Zero order kinetics). The formulation and the used excipients are usually different from those in conventional tablets.

حكيان رح يختلفوا عن ال **conventional**

• تأثيرها الممتد

• صافي ادوية كعطي **zero**

• عتبات صلبة تكون

nearly

• **Delayed release tablets:**

The drug is librated from these tablets sometime after administration. Example is enteric tablets, for which the tablet passes the stomach and the drug is released from in the upper small intestine. الحبه، ح تضل متماسكة بالمعدة بس رح يصير لها **disintegration** بالامعاء

7

delay ———→ **T-lag** → time before drug release

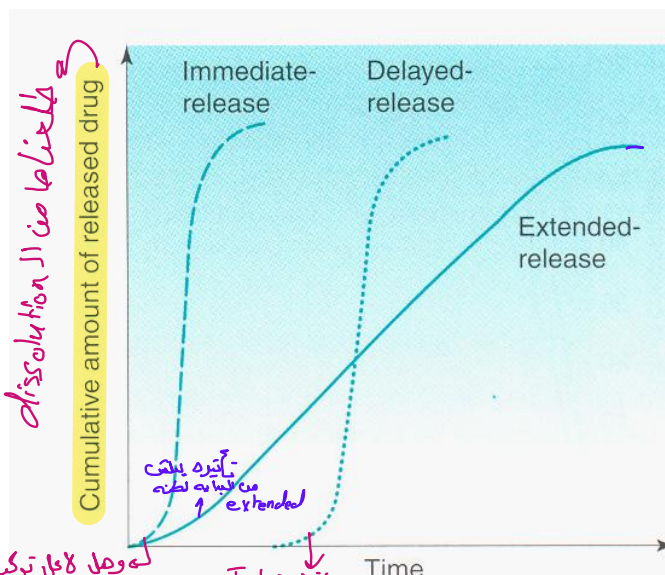


Fig. 31.10 Schematic representation of the cumulative amount of drug released from immediate-, extended- and delayed-release tablets.

كلم **first order kinetics**
لانه بعد مرحله ما التركيز
رح ينزل والبروتين يحابه
ياخذ جرعة ثابتة

• **disintegration** من ال

تأثيره يمتد
من البداية لظه
extended

• **T-lag** رح ياخذ وقت
قبل ما يبلش الدواء يبيت

8

Immediate release tablets

Disintegrating tablets

حبة لازم تنبلع ولكن عملية الـ **disintegration** لها اسرع من الـ **tablet** العادية وعلى طول ببلش الـ **dissolution**

- This type of tablets is intended to be swallowed and to release the drug after disintegration and dissolution.
- They are often referred to as conventional or plain tablets.
- They should include disintegrant.

كازم يكون فيه **disintegrant** عناء اقول
عنا **disintegration tablet**

9

Immediate release tablets



Disintegrating tablets

- Single disintegrating tablets can be formed as multilayer tablets, i.e the tablet consists of two or three layers cohered to each other. كيف رح اصنع الـ **multilayer** اول اشي يكون عندي **tableting machine** فيها مادتين عشان هيك رح يكون عندي **multishield** الي رح يحصل او **shield** رح يصير عليه **compression** بس مش كامل وبعدها ممكن نضيف **adhesive** وبعدها بنضيف المادة الثانية وبعدها بصير **final compression** ايا لازم يكون في **multishield** عشان يمون عندي **multilayer**
- During the preparation of multilayer tablets the die is filled in two or three consecutive steps with different granules from separate feed stations. له دغفة في **multilayer**
- Disintegrating tablets also can be coated by different methods.

10

صناعات صيدلانية بالاردن



11

Immediate release tablets

Disintegrating tablets

- The disintegration time of the tablet can be markedly affected by:
 - the choice of excipients, especially disintegrant
 - Granulation procedure *wet or dry*
 - Mixing conditions during the addition of lubricants and antiadherents → *آخر step*
 - The applied punch force *كم غدي*

هون مستخدمين اكثر من **disintegrant** وكلهم **starch** ولأحظو انه صار اختلاف في عملية **release** نفو واحد **conventional** اول ما يلاقي **aqueous media** رح يصير الـ **dissolution** ولأحظو انه الـ **compressible starch** اعطت اعلى **release** والـ **potato starch** اعطت اقل **release** اذا الفكرة حسب نوع الـ **disintegrant** رح تتحدد كم رح يصير **release**

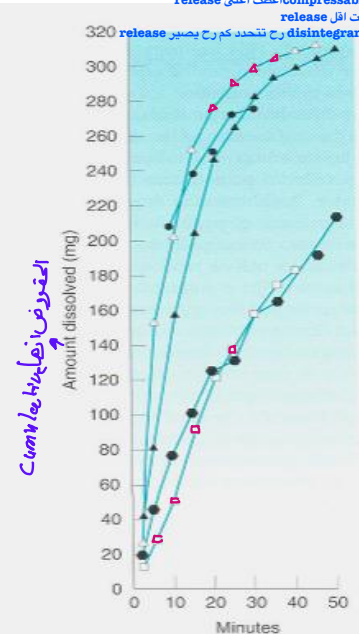


Fig. 31.11 The dissolution rate of salicylic acid, as assessed by an in vitro dissolution method based on agitated baskets, from tablets formed from mixtures of salicylic acid (325 mg) and a series of different types of starches as disintegrant: (□) potato starch, (●) arrowroot starch, (▲) rice starch, (◆) corn starch, (○) compressible starch. (From Underwood, T.W., Cadwallader, D.E. (1972) *J. Pharm. Sci.*, **61**, 239.)

اذا كميه الـ **binder** عالية رح يكون في **binding** عالي والـ **disintegration** يكون بطيء خلال الـ **processing** كل ماكنت الـ **force** عاليه الـ **tablet** رح يكون **hard** والـ **disintegration** يكون صعب

Immediate release tablets

Disintegrating tablets

- The dissolution rate from a tablet is a function of:
 - the solubility (can be increased by salt formation).
 - the surface area (can be increased by particle size reduction and disintegration to primary particles).

حل يفر (disintegration)
السرعة

solubility
الذوبانية

13

Immediate release tablets

Chewable tablets

- These tablets disintegrate mechanically in the mouth by chewing it. The drug is normally swallowed and dissolves in the stomach or intestine.
- The aim of these tablets is to obtain rapid drug effect (e.g. Antacid tablets) or to facilitate the intake of the tablet (e.g. Aspirin and vitamins tablets for children).

14

Immediate release tablets

Chewable tablets

- They normally do not contain disintegrant. *صافي داعمي لا تدار Chewing مع mechanical effect رح يعدل + effect*
- Flavors and colors are common *بالنسبة اللون لازم يكون متوافق مع النكهة*
- Mannitol and sorbitol are common examples of fillers *حلاوة*

15

Immediate release tablets

Effervescent tablets → *acid + base + الدواس*

- These tablets are dropped into a glass of water before administration, during which carbon dioxide is liberated facilitating tablet disintegration and drug dissolution. *لازم ال patient يشرب الكاسة وفيها ال bubbling ما بصير يستثنى ال CO2 يطلع*
- The effervescent carbon dioxide is created by a reaction in water between a carbonate or bicarbonate and a weak acid such as citric or tartaric acid. *or ascorbic acid*

16

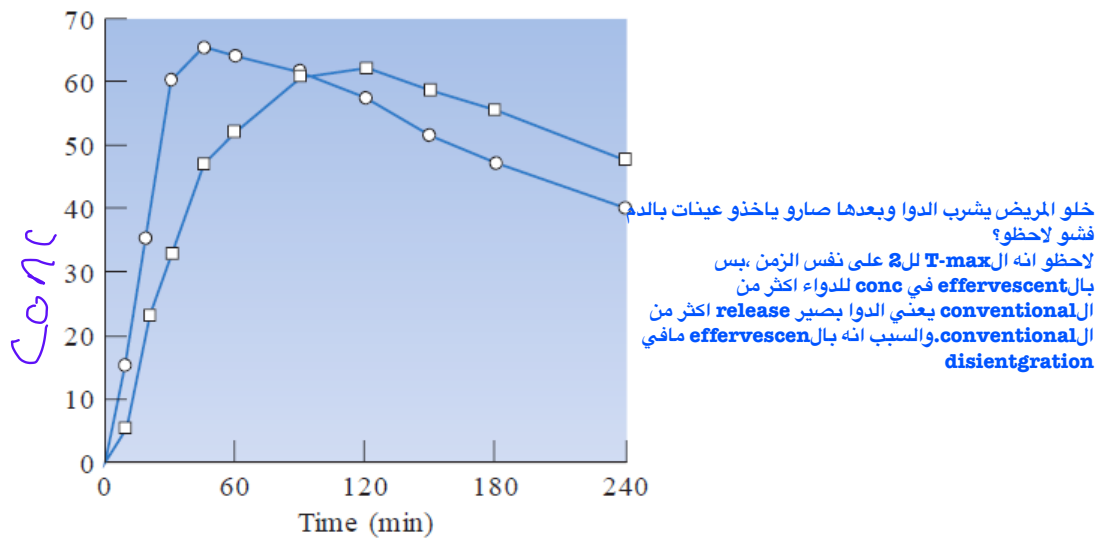


Fig. 30.12 • Concentration of salicylates in plasma after administration of acetylsalicylic acid tablets (1 g). **Circles**, **effervescent tablet**; **squares**, **conventional tablet**.
 (Courtesy of Ekenved et al 1975, with permission.)

17

Immediate release tablets

Effervescent tablets

- Effervescent tablets are used to obtain rapid drug action (e.g. analgesics) or to facilitate the intake of drug (e.g. vitamins).
- They often include a color and a flavor and do not contain a binder. ➡ لانه مايدى يصير
- Water soluble lubricants are preferred in order to avoid formation of a hydrophobic lubricant layer on the surface of the water after tablet dissolution.

افضل انواع ال **lubricant** هو ال **magnesium stearate** بس هو **hydrophobic** لانه عبارة عن **fatty acid** عشان هيك رح نختار **lubricant** يكون **hydrophilic** عشان ما ياتر عليه ال **dissolution**

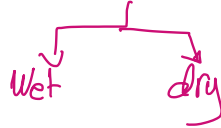
18

Immediate release tablets

Effervescent tablets

ما بصير يكون في رطوبة بالمصنع او خلال عملية التصنيع
لانه ما يدي ال effervescent يعمل ال rxn الا لما المريض يفتح
الحبة فخلال التصنيع لازم ما يكون في رطوبة ولا حتى
بعملية ال packaging

- Humidity should be controlled during manufacturing.
- They should be packaged in a way that they are protected against moisture.
اغلب ال effervescent مغلفة تغليفين
غالبا يكون metal container او plastic بس ال closure الها
very tight
- Effervescent tablets are prepared by either direct compaction or by granulation (by fusion or using ethanol).



19

Immediate release tablets

تأثيرها اقل بالسرعة او
بالحلقة

Lozenges → زجيرة الحلق

- Lozenges are tablets that dissolve slowly and used for local treatment in the mouth.
- They are usually used to treat sore throat or to control coughing in the common cold.
التهاب الحلق
- They may contain antiseptics, antibiotics, local anesthetics, demulcents, astringents and antitussives.
مرطب
- They are normally prepared by compression under high pressure to have high mechanical strength and low porosity in order to dissolve slowly in the mouth.

20

بكبسها على ضغط عالي جدا لتعطيني high mechanical strength
(السبب الي رح يخلي ال dissolve بطيء) و low porosity (لانه الثقوب
رح تزيد الذائبية وانا ما يدي يصير هيك)

Immediate release tablets

Lozenges

- They do not contain disintegrants. لأنه ما بديه الحبه يتكسر وتتفتت
- The filler and binder should be water soluble. لأنه يكون في binder قويه ليمنع الحبه وتفتت عليه ملامح
 تكون water soluble عشان يذوب بالفم
- They often contain color, flavor and excipients which contribute to a pleasant taste or feeling during tablet dissolution. لأنه الحبه رح يغير ال release لتوا جوا الفم
 فيجزي رح احسن بالفم عشان حبه كذا يكون في flavor (نكهه)
- Common examples of fillers are glucose, sorbitol and mannitol. لأنه الحبه رح يغير ال release لتوا جوا الفم
 فيجزي رح احسن بالفم عشان حبه كذا يكون في flavor (نكهه)
- Common binder is gelatin. لأنه الحبه رح يغير ال release لتوا جوا الفم
 فيجزي رح احسن بالفم عشان حبه كذا يكون في flavor (نكهه)

21

Immediate release tablets

Buccal and sublingual tablets الدوا رح يدخل للدم مباشرة بدون ما يفوت على ال GI

- These tablets are intended to be held between the cheek and teeth (buccal) or under the tongue (sublingual) and to release their drug content for absorption directly through the oral mucosa (i.e. systemic drug effect).

Advantages

- More rapid onset of action (vasodilators) لأنه ال rate ال
- Avoidance of gastric environment which cause decomposition for certain steroids and hormones. لأنه ال hormone يتفكك في بيئها الطريقه
- Avoidance of first pass metabolism لأنه ممكن يتكسر بالحقن المحررة
- Avoidance of nausea produced by swallowing certain drugs (e.g. methyltestosterone) لأنه الحبه رح يغير ال release لتوا جوا الفم
 فيجزي رح احسن بالفم عشان حبه كذا يكون في flavor (نكهه)

22

Immediate release tablets

حبه لما تحطها بالفم رح يصير الها **disintegration** وتصير سائله بالفم وما
في داعي ابلعه لانه رح يصير ال **absorption** بالفم وما بحتاج اشرب معها

Fast dissolving tablets

- These tablets that dissolve or disintegrate quickly in the oral cavity, resulting in solution or suspension without the need for the administration of water.
- Rapidly dissolving tablets are also known as:
 - Melt in Mouth tablets
 - Mouth dissolving tablets (MDT)
 - Quick dissolving tablets
 - **Rapid disintegrating tablets (RDT)**
 - **Fast disintegrating tablets (FDT)**
 - Orally disintegrating tablets
 - Oro dispersible tablets (ODT) →

اشهر اسم
الفم

سرور كلام
الاسماء
fast dissolving
tablet

23

Immediate release tablets

Fast dissolving tablets

Advantages

- Administration to patients who:

← cannot swallow, such as: the elderly, stroke victims, bedridden patients;

← should not swallow, such as those affected by renal failure;

← refuse to swallow, such as pediatric, geriatric and psychiatric patients

- Rapid drug therapy intervention and more rapid drug absorption
- Convenience and patient compliance
- New business opportunities and patent-life extension →

يعني ادوا خالص رح يفتقي
بس انت بتعيد احياهه لما تاكله
fast dissolving
tablet

تدريج ذى ال tablet العائيه

Immediate release tablets

Vaginal tablets

- Vaginal tablets, also called *vaginal inserts*, are uncoated, bullet-shaped or ovoid tablets inserted into the vagina for local effects.
- normal vaginal pH ranges between 3.8 and 5.0
- They are prepared by compression and shaped to fit snugly on plastic inserter devices that accompany the product.
- They contain antibacterials for the treatment of nonspecific vaginitis caused by *Haemophilus vaginalis* or antifungals for the treatment of vulvovaginitis candidiasis caused by *Candida albicans* and related species

25

بجائلا نسلهم

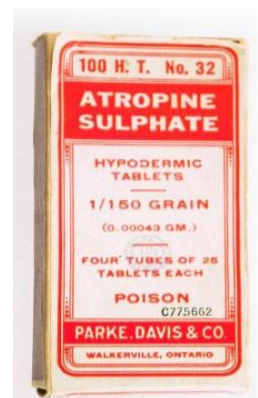
Immediate release tablets

Dispensing tablets XXX

- Dispensing tablets are intended to be added to a given volume of water by the pharmacist or the consumer.

Hypodermic tablets XXX

- Hypodermic tablets are no longer available.
- They were originally used by physicians in extemporaneous preparation of parenteral solutions.



26

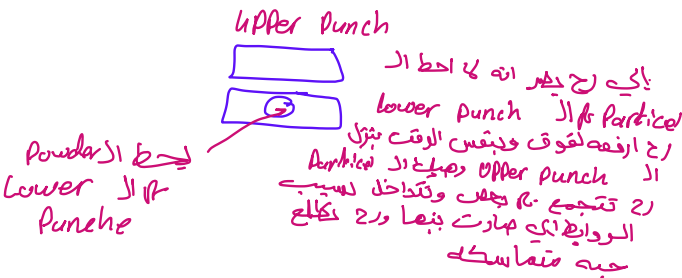
Tablet Manufacturing

Tablets are prepared by forcing particles into close proximity to each other by powder compression, which enables powders to cohere into a porous , solid specimen of defined geometry.

The compression takes place in a **die** by the action of two **punches**, the lower and the upper.

مبدأ الاجهزه هاي يعتمد انه تكبس ال **particels** على بعض واخلي بينهم مساحات قليلة (**close**) تسمح انه يكون في بين ال **particels** مساحات قليلة ورح تكون السبب انه يصير روابط بينهم ورح يطلع عندي **tablet** ما فيها فراغات وتمون صلبه والها شكل معين

ال **compression** رح يصير بقالب (**die**) وهو الي رح يعطي شكل ال **tablet** طيب مين الي رح يضغط؟ ال **punches** حيث يكون عندي **upper** والثاني **lower**



Tablet Manufacturing

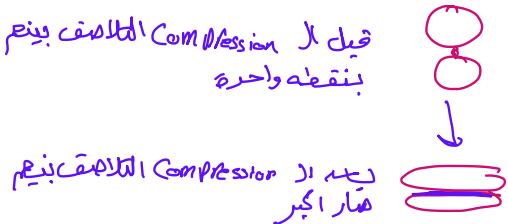
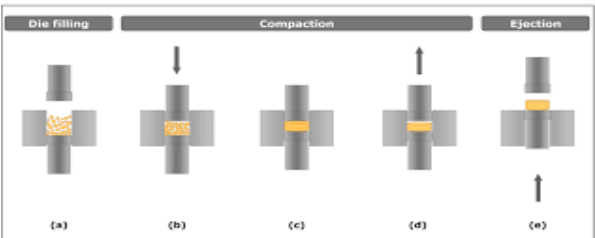
Compression is defined as the reduction in volume of a powder owing to the application of pressure.

Because of the increased proximity of particle surfaces accomplished during compression, bonds are formed between particles which provides coherent to the powder, i. e. a compact is formed.

عن طريق
ال **compression** رح

Compaction is defined as the formation of a porous intact specimen of defined geometry by powder compression.

ال **compression** رح يعمل **reduction in volum** يعني حجمها رح يقل لما اسطع عليها الضغط واقلل المسافات بينها ونتيجه زياده مساحة الاسطح الناتجه الي هي اسطح التلاصق بين ال **particels** الي رح يخلي في مساحة تلاصق اكبر بين ال **particels** لانه الروابط رح تزيد بينهم



Tablet Manufacturing

Compaction cycle:

1. Die filling يُريء الحبيبات في القالب

يكون عندي **hopper** هو رح يدخل ال **particles** على ال **lower punch** وهو الذي رح يكون ارضيه القالب

- This is normally accomplished by gravitational flow of the powder from a hopper via die table into the die.
- The die is closed at its lower end by the lower punch.

2. Tablet formation

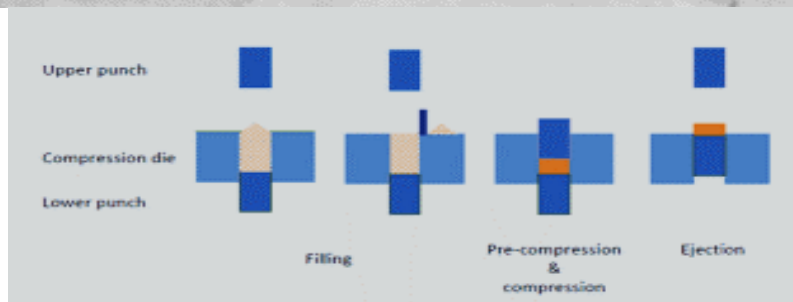
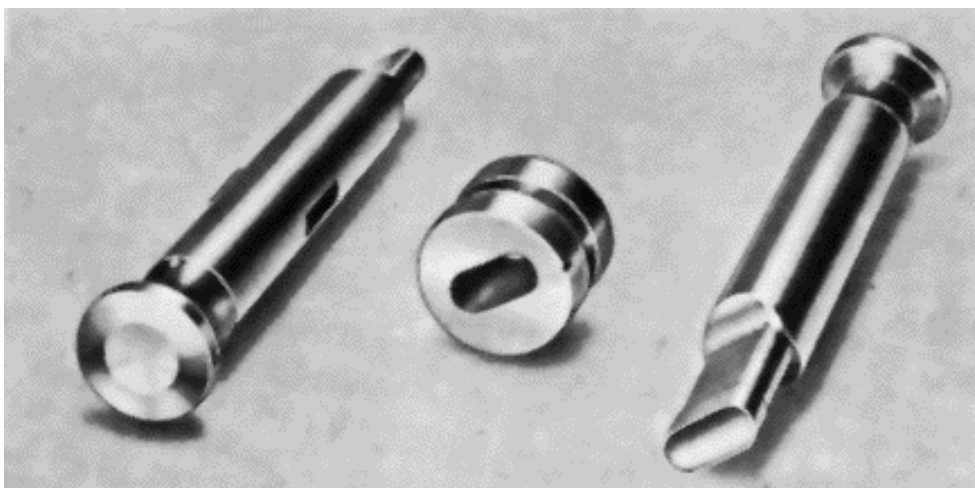
ال **upper punch** رح ينزل عشان يكبس

- The upper punch descends and enters the die and the powder is compressed until a tablet is formed.

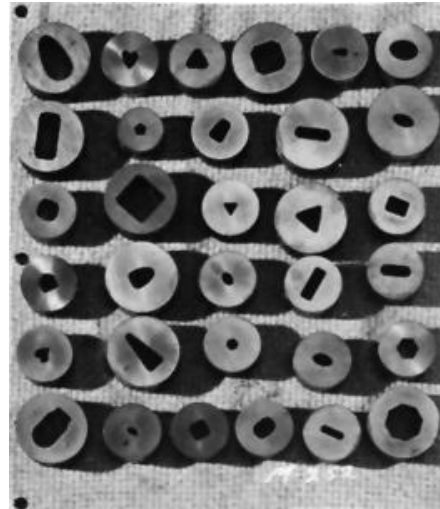
3. Tablet ejection

- During this phase the lower punch rises until its tip reaches the level of the top of the die.

29



30



31

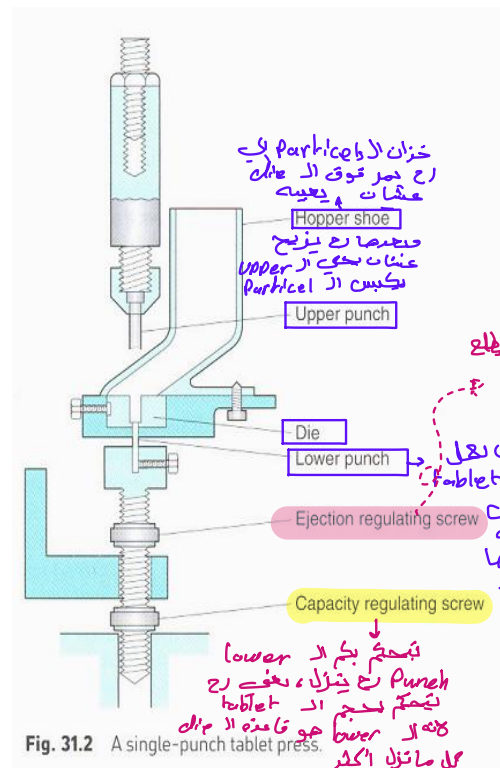
تغلبت الإحصاء

Tablet presses

① single punch press (eccentric press)

- A single-punch press possesses one die and one pair of punches.
- The output of tablets is about 200 tablets per min.

عنده **upper** واحد و **lower punch** واحد
punchh واحد يعني رح يطلعلي حبه واحده فقط
 زي الي شفناه باللاب بس بشتغل بسرعة ترحيث
 بطلع بالدقيقة 200 حبه بس مع هيك العدد يعتبر
 قليل بنستخدمه باللابات او بالادوية الي ما بدنا
 كميات كبيرة منها



32

Tablet presses

Single punch press (eccentric press)

Steps of compaction

On turning the driving wheel:

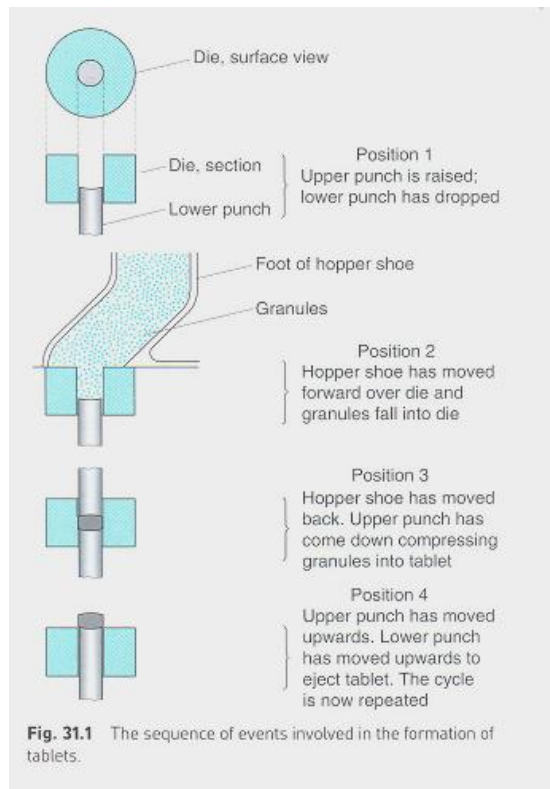
لما اسعد الجمار

لقبس الحكي

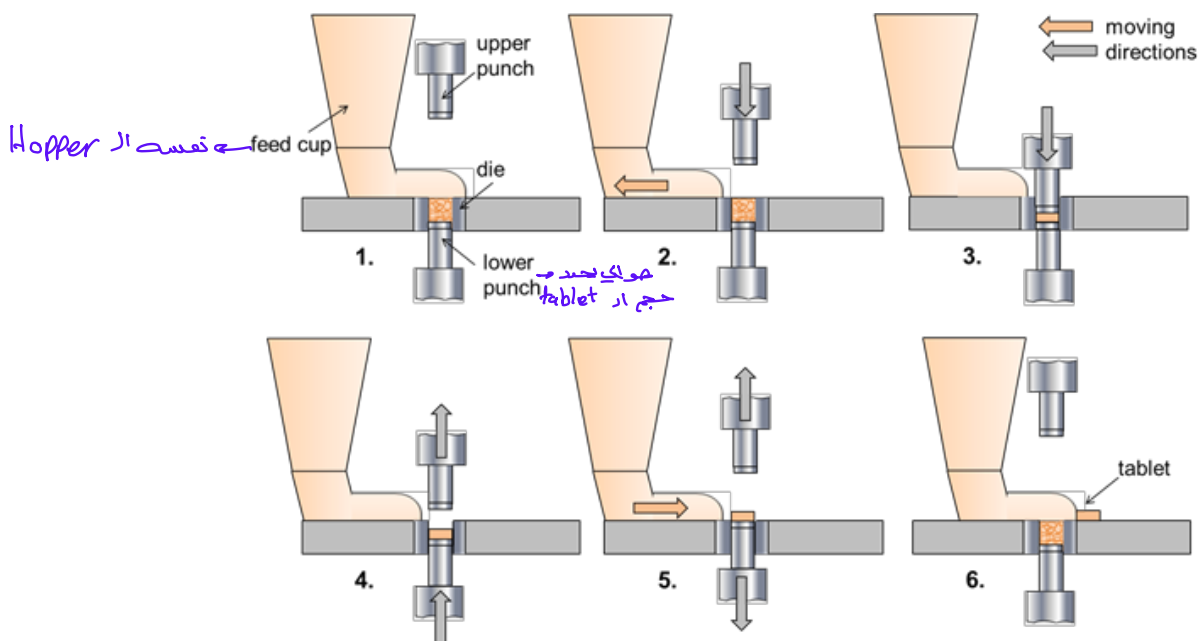
كل الراس

1. Upper punch rises.
2. Feeder (hopper shoe) moves until becomes over the die.
3. The lower punch drops to a position controlled by the capacity regulating screw.
4. The hopper shoe moves aside leaving the die filled with powder.
5. **Lower punch remains stationary** while upper punch comes down compressing the powders into a tablet. هو المسؤول عن الضغط
6. The upper punch rises out of the die and the lower punch rises also to eject the tablet.

33



34



35

Tablet presses

هذا الجهاز المستخدم بالمصانع حيث ينتج كميات أكبر من الـ **tablets** ويتكون من أكثر من **die**

2. **Rotary press (multistation press)**

- The rotary tablet machine consists of three parts:
 - An upper part carrying the upper punches
 - Lower part carrying the lower punches
 - Central part carrying the dies
- Both the die table and punches rotate together during operation
- It can press tablets in a rate higher than 10 000 tablet/min.
- Number of dies and sets of punches can vary considerably from 3 to 60.

اجزاء الجهاز
الحركة عمل ربي الـ **Single Punch**

عدد الـ **punches** والـ **die** يتراوح بين الـ 3-60

36

Tablet presses

Rotary press (multistation press)

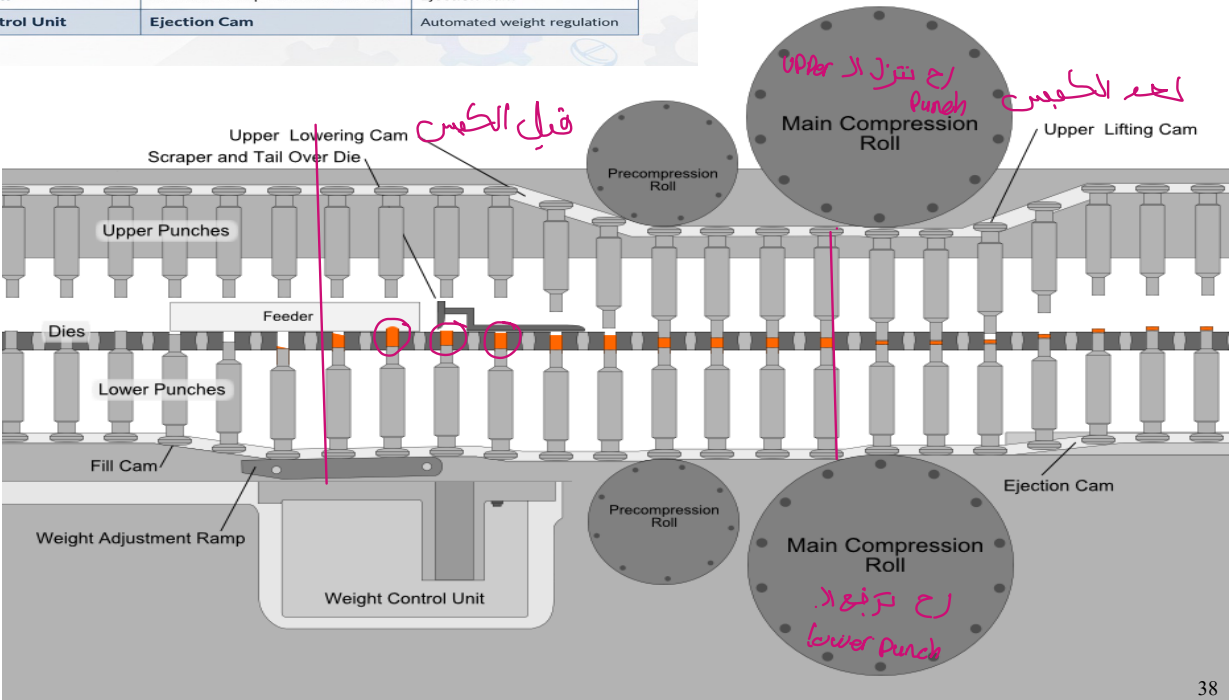
The process can be summarized by the following steps:

- When the lower punches pass below the feed frame they will be in their lowest point.
- The powder from the hopper is fed continuously to the feed frame so the dies will be filled with powder. لما ال **lower punch** رح يكون باقل نقطة اله عشلن يعبي ال **die** لما يمرق من فوقه ال **feed fram** (زي ال **hopper**)
- Then the dies will pass over the powder volume adjuster to expel the excess of the powder. لما اعبي ال **particles** بال **die** رح يطلع في **volum** زيادة فهذا الجهاز عنده **volum adjuster** زي الفرشاية بشيل ال **volum** الزيادة وهذا اول فرق بينه وبين ال **single**
- The lower and upper punches move towards each other to compress the powder. الفرق الثاني انه بال **single** ال **lower punch** مارح يساهم بعملية الكبس حيث ال **upper** لجاله رح ينزل ويكبس ال **particles**
- Both the upper and lower punches rise to eject the tablet. بينما بال **rotary** ال **upper** رح ينزل وال **lower** رح يطلع وهيك الاثنين اشتغلو بعملية الكبس

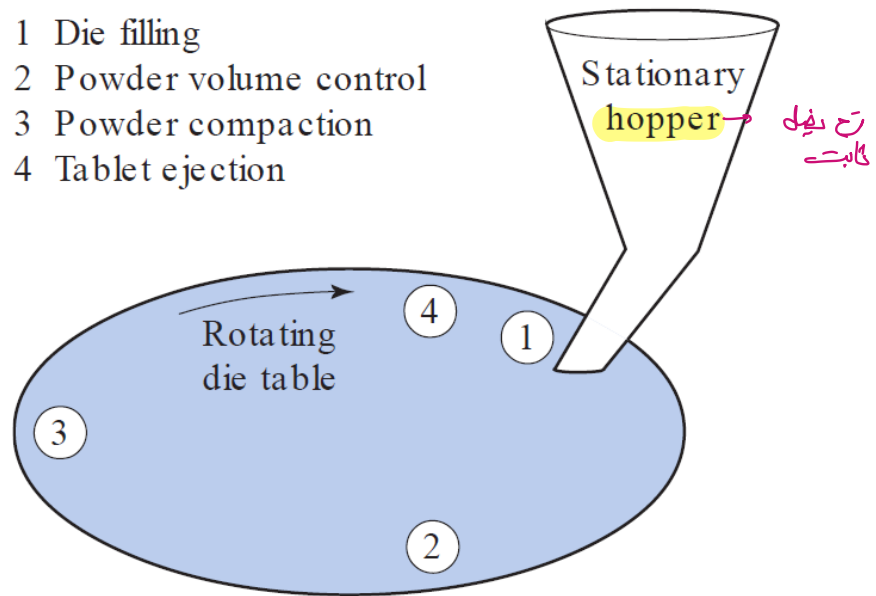
Rotary Tablet Press Components

Term		Function
Upper Punches	Move down to compress weight and or ejects and retract	Move downward Regulates weight at the tablet retract
Dies		Defines tablet shape and size
Dies	Distributes powder into size	Lowers punch for filling
Feeder	Fill Cam	Fine-tunes tablet weight
Fill Cam	Fill Cam	Lowers punch for filling
Scraper	Removes excess powder	Applies final prevent capping
Precompression Roll	Scraper	
Main Compression Roll	Lifts upper punch after compression after compression	Upper Lifting punch after
Ejection Cam	Pushes finie to pressure for hardness	Ejection Cam
Weight Control Unit	Ejection Cam	Automated weight regulation

37



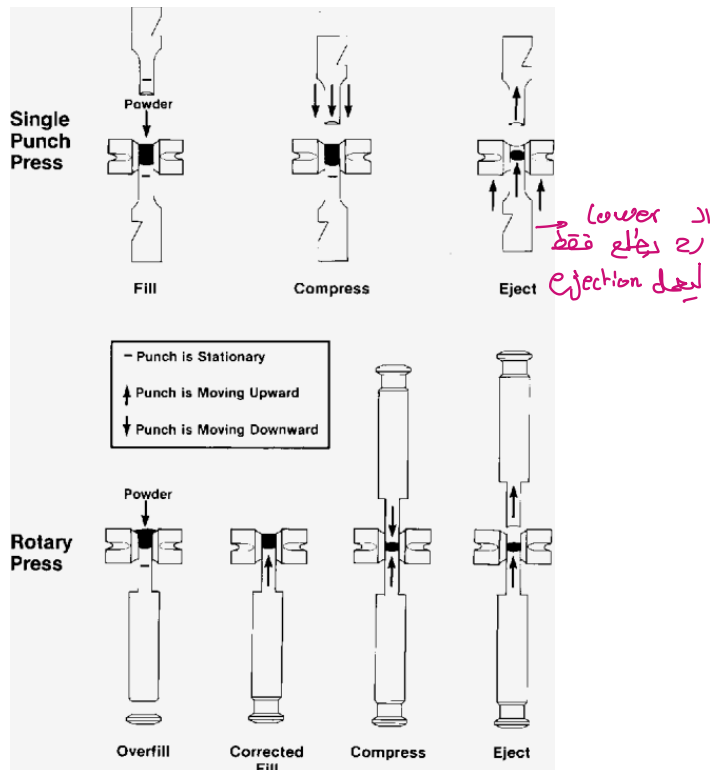
- 1 Die filling
- 2 Powder volume control
- 3 Powder compaction
- 4 Tablet ejection



39



40



41

Tablet presses

هذا الجهاز يحاكي (simulate) الحركة للأجهزة التي بنستخدمها بالانتاج زي

الrotary والsingle

لانه هاي الاجهزة تعتمد على كثير parameter بالش على جودة الtablet التي رح تنتج زي قديه اضل ضاغط على الtablet خلال عمليه الكبس سجو سرعة الكبس... الخ

حيث هذا الجهاز رح يساعدني اعرف كيف اتحكم بهاي الparameter

Computerized hydraulic press (simulators)

- For computerized hydraulic presses the movement of the punches can be controlled and varied considerably.
نقدر نتحكم بحركة الpunch وكيف رح يكبسو الtablet في القالب عشان يحاكو حركة الlower and upper ويشوفو شو احسن parameter اقدر
- Tablets can be prepared under controlled conditions with respect to the loading pattern and loading rate.
هذول من الparameter لكى لبي التحكم فيهم
- Possible applications are the investigation of the sensitivity of a drug to such variations or to mimic the loading pattern of production presses to predict scale-up problems.
بتطلع عندي حبه مش متماسكة بدي اعرف شو السبب هل سرعة التعبئة هي السبب ولا الpunch ما يكبسو بقوة كافية او ما معهم وقت يكبسو منيح فبنستخدم هذا الجهاز لهذا الغرض

42

حسينا حقه قبل جرانولاسيون
granulation ال

Tablet production via granulation

The main aims of granulation before tableting are:

خلال عمليه ال granulation ربح تزيد ال bulk density

1. to increase bulk density of the powder mixture and thus ensure that the required volume of powder can be filled into the die.
2. to improve mixing homogeneity and reduce segregation.
3. to improve the flowability of powder to ensure complete and uniform filling of dies and therefore less weight and dose variation in the tablets.

يزيد ال flowability لل powder ربح تقلل الفراغات بينهم

43

Tablet production via granulation

The main aims of granulation before tableting are:

4. to improve the compactability of powder by adding a **solution binder**, which is effectively distributed on the particle surfaces.

ال binder ربح يعمل على ال granulation

5. to ensure a homogenous color in a tablet by adding the color so that it is distributed effectively over the tablet surface.

تخيل تكيس مادة hydrophobic التي مارج تقدر تفوت بينهم
عشان هيك خلال ال granulation ربح اخلي المادة
ال hydrophobic محاطه بمادة hydrophilic وهيك المي ربح تدخل
بينهم وتحسن ال solubility

6. to affect the dissolution process for hydrophobic poorly soluble particles by using fine particles and mixing them with a hydrophilic filler and a hydrophilic binder.

❑ Granulation methods are either **dry** or **wet**

44

مراحل ال wet granulation
حباتها بيشانبر ال granulation

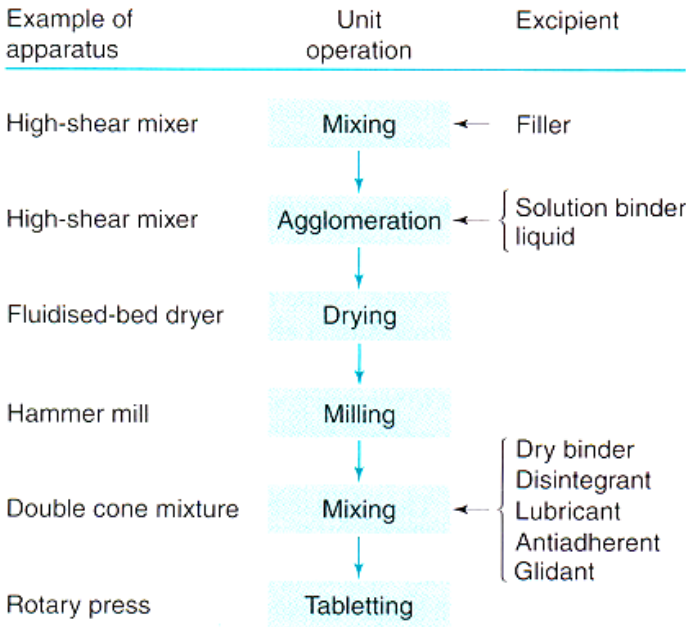


Fig. 31.5 Overview of the sequence of unit operations used in the production of tablets with precompaction treatment by granulation.

45

Tablet production by direct compaction

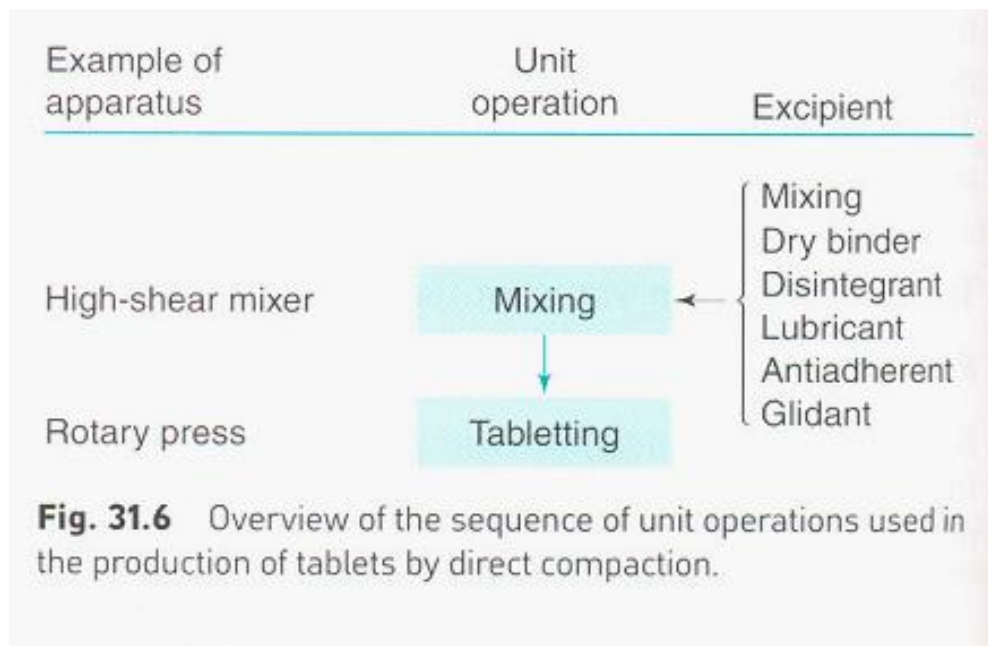
- This process involves mixing of the active ingredients and additives and compression directly in the tableting machine.

رح يكون في **active ingrediant**
وال **ecepiant** وال2 يكونو **solid** بعمل
الهم **mixing** ويحطهم بالجهاز ويكبس
مباشرة

Advantages:

1. Simple process
2. Reduced production time and operation cost
3. Improved product stability by avoidance of moisture and heat.

46



47

بال **wet granulation** كنا نستخدم **particel** حجمها صغير ونجمعها على بعض ونعملها **granul** وهيكون ال **flowability** ممتازة لل **granule** الناتج بس بتل **direct compaction** مضطر استخدم **particel** حجمها كبير عشان احسن ال **flowability** بلمقابل رح

Tablet production by direct compaction

Limitations: *direct compaction* كيو بس ال

- Relatively large particle size must be used to have acceptable flowability and bulk density which:
 - may affect degree of mixing *كأن يكون له خصائص*
 - Segregation may occur. *ممكنه يهلو الروابط*
- It needs specially **designed fillers** which are usually more expensive than traditional ones. *كشان صله رح يكون*
- If the drug is the major component the application of direct compression depends mainly on the properties of drug.

⁴⁸ ال **active ingredient** هو طبيعة ال **active ingredient** مش **excepiant** ال

وهذا الحكي لما تكون ال **active ingredient** كميتها اكبر من ال **excepiant** وهيكون **activ** رح تتحكم بالخصائص للكبس وهيكون مقيد

صوتها قد يح

Molded Tablets

- Molded tablets are usually prepared from soluble ingredients so that the tablets are completely and rapidly soluble.
- After the excipient is blended with the drug, the powder mix is dampened with solutions containing high percentages of alcohol.
- The dampened powders are pressed into molds, removed, and allowed to dry.

1. المكونات وسرعة الذوبان

"Molded tablets are usually prepared from soluble ingredients so that the tablets are completely and rapidly soluble."

2. عملية الترطيب (الدمن)

"After the excipient is blended with the drug, the powder mix is dampened with solutions containing high percentages of alcohol."

• الشرح: بعد خلط المادة الفعالة (الدواء) مع المواد المضادة (المسكنات أو السكر مثلاً)، يتم ترطيب هذا المسحوق الجاف.

• لماذا الكحول؟ يُستخدم محلول يحتوي على نسبة عالية من الكحول بدلاً من الماء الصافي؛ لأن الكحول يساعد في جعل الخليط رطباً بما يكفي للتشكيل، ولكنه يتبخّر بسرعة لاحقاً، كما أنه يمنع ذوبان المكونات السكرية تماماً أثناء التصنيع، مما يحافظ على شكل القرص.

3. التشكيل والتجفيف

"The dampened powders are pressed into molds, removed, and allowed to dry."

• الشرح: يتم ضغط هذا المسحوق "المبلل" يدوياً أو آلياً داخل قوالب (Molds) لتطيها شكل القرص. بعد ذلك، تُخرج من القوالب وتترك لتجف. عندما يتبخّر الكحول، تبقى أقراص صلبة لكنها "هشة" قليلاً، وهذا ما يسمح لها بالذوبان فوراً عند الاستخدام.

باختصار: هذه الأقراص تعتمد على "الصب في قوالب" وهي رطبة ثم تجفيفها، بدلاً من "الكبس القوي" للمساحيق الجافة، والهدف هو السرعة القصوى في الذوبان.

49



50

ال solidfying رح يصير من تكون
ال crystal bridg مش من
ال compation زي ال tablet
العادية

Molded Tablets

- Solidification depends upon crystal bridges built up during the subsequent drying process and not upon the compaction force.
- They can be prepared in small or large scale.
- They are not common nowadays.

51

Tablet excipients

عبارة عن حشوات يستخدمها لأكبر حجم ال tablet

Diluents (Fillers)

- Materials used to increase the bulk volume of powder and hence the size of the tablet.
- Tablets weigh at least 50 mg. اصغر tablet ممكن تلاقيها حجمها رح يكون 50mg، طيب مرات ال api بتكون 10mg او 5mg عشان رح استخدم ال diluent عشان امبر حجمها
- They are not necessary if the dose of drug per tablet is high. اذا كانت ال api كميتها كبيرة مارج احتاج اله

52

Tablet excipients

هذول الخصائص لكل ال **excipient** مش

Diluents (Fillers)

- The ideal diluent should fulfill a series of requirements such as:
 - be chemically inert → مواد خاملة لا تتفاعل
 - be non-hygroscopic → ما تبسبب رطوبة
 - be biocompatible**
 - be color compatible → لون مقبول ولا يتغير
 - possess good biopharmaceutical properties (e.g. water soluble or hydrophilic)
 - possess good technical properties (such as compactability and flowability) → حثنا انه ال **excipients** نحسنه
 - no chemical or physical changes on aging → عديم **flowability** و نرم خصلاته ما تتغير لحد سنوات
 - acceptable taste → لحم مقبول
 - be cheap → رخيص

53

Tablet excipients

Examples on diluents:

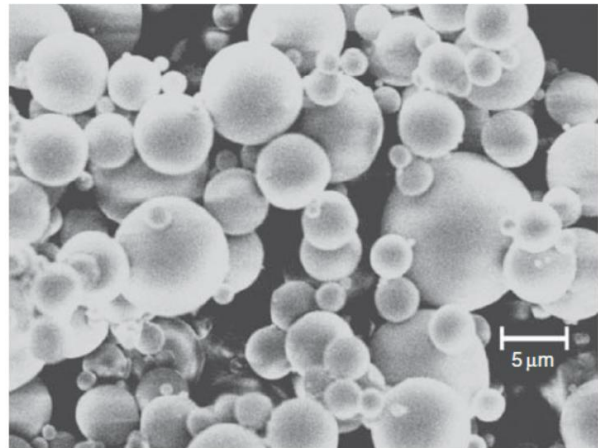
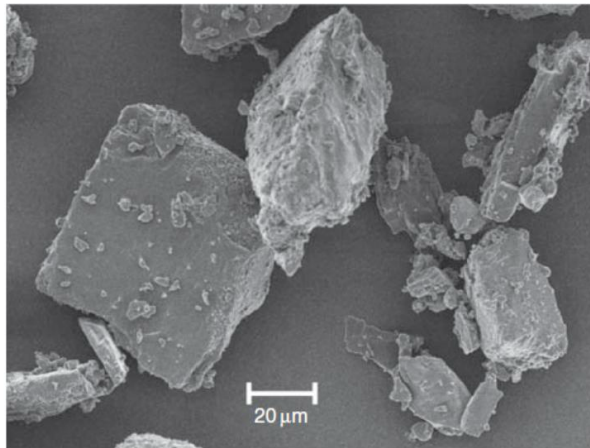
اله خصائص مثاليه بتخليه يكون اكثر **filler** مستخدم زي **water**
solubility والطعم المقبول وانه **inert** (وما بتفاعل)
hygroscopic وكمان **good compactability**

Lactose

- The most commonly used because of good properties (dissolves readily in water, has a pleasant taste, non-reactive, non-hygroscopic, has good compactability) → **المادة** لك عندها حساسية **Lactose** ما يقدر تحطيم دوا فيه **filler** من ال **Lactose**
- Its main limitation is that some people have **intolerance to lactose**.
- In the solid state, lactose appears as various isomeric forms, depending on the crystallization and drying conditions. It is found as:

- monohydrate → **molecule** واحد من ال **Lactose** يرتبط ب **molecule** واحد من ال **water**
 - anhydrous → **Lactose** منى مرتبط ب **water**
 - amorphous (spray dried lactose)
- ال **Lactose** ال **solid form** بال اشكال 3
 طيب و رح يحدد الشكل الناتج؟
 ال **crystallization** وال **drying** **condition**
- ناتجة من
- high surface area high flowability

54



crystalline lactose

spray-dried lactose

monohydrat anhydrous

55

Tablet excipients

Examples on diluents:

• **Celluloses** ~ *organik*

احنا بنستخدم مشتقات cellulose عشان هيك
كتب celluloses

- Advantages
 - Biocompatible
 - Chemically inert
 - Have good tablet-forming and disintegration properties

مش بيس filler، بستخدمهم كمان ك binder و
disintegrant

- They are used also as dry binders and disintegrants in tablets.
- They are compatible with many drugs but, owing to their hygroscopicity, may be incompatible with drugs prone to hydrolysis in solid state.
- The most common type of cellulose powder used in tablet formulation is microcrystalline cellulose (Avicel®).

[MCC]

مطلوب

ال celluloses بمتصو الرطوبة فلو جبت اي api حساسة للرطوبة
احسن خيار استخدم ال celluloses

56

Tablet excipients

Other examples on diluents:

- Glucose
- Sorbitol, Mannitol
 - They are optical isomers.
 - Used in chewable tablets since they have negative heat of dissolution
- Calcium carbonate
- Calcium sulphate dihydrate

تعطيك شعور بارد زي لما تاكل حبه ملابس بتحس ببرودة بالحلق



59

Tablet excipients

- Direct compression diluents:

حكينا انه ال diluant بال direct compression لازم يكون الها خصائص خاصة

– Examples on diluents:

- Spray dried lactose, Anhydrous lactose
- Sucrose based excipients (Di-Pac®)
- Sorbitol, mannitol
- microcrystalline cellulose (Avicel®)
- Dicalcium phosphate (anhydrous, dihydrate)
- Spray crystallized maltose dextrose
- hydrolyzed starches (like Emdex®)
- Pregelatinized starch (e.g. Starch 1500®)
- Ludipress® (93.4% α-lactose monohydrate, 3.2% polyvinylpyrrolidone and 3.4% crospovidone)

أحي يعرفه انه الاسماء الصجارية فقط

60

Tablet excipients

• Coprocessed Excipient Products:

- Ludipress® (93.4% α-lactose monohydrate, 3.2% polyvinylpyrrolidone and 3.4% crospovidone)
- Cellactose 80™ contains α-lactose monohydrate and cellulose powder
- Prosolv SMCC, silicified MCC, contains 98% MCC and 2% colloidal silicon dioxide, which provides a better granule flow and an opportunity for smaller and denser tablets upon direct compression.
- MCC microcrystalline Cellulose

هون بحكيلى عن ال **excipient** الي ببتكون من اكثر من مادة (**combination**) طيب ليش بستخدمهم؟
لانه ممكن ال **excipient** الوحدة ما تعطيني كل الخصائص الي بدى اياها⁶¹

حكينا الي قبل عن اول نوع من ال **excipient** الي هو ال **filler** هسا بدنا ننتقل للنوع الثاني الي
ال **bindr**

Tablet excipients

رح استخدمهم عشان تخلي ال **tablet** تضل متماسكة

Binders (Adhesives)

- A binder is added to ensure that granules and tablets can be formed with the required mechanical strength.
- Typical concentration 2 – 10 % by weight.
- Binders can be added to a powder in different ways

متخافين ال **binder**

- ⊕ As a solution which is used in wet granulation (**solution binder**) → **wet mass** لما بدى اعمل ال
- ⊕ As dry powder which is mixed with the other ingredients before wet granulation → **wet mass** قبل ما اعمل ال
- ⊕ As a dry powder which is mixed with other ingredients (powders or granules) before compaction (**dry binder**) → **dry powder** لما بدى اعمل ال **mixing** قبل ما اعمل ال **powder**

- Solution binders are generally considered the most effective

حكينا انه ال **binder** ال نوعين واحد **dry** والثاني **wet (solution binder)** وهون بجكي انه ال **solution binder** احسن من ال **dry** لانه ال **solution binder** لما ينشف رح يعمل **bridge** ورح يمسك ال **particle** بشكل ممتاز

Tablet excipients

Binders (Adhesives)

Examples:

Common traditional solution binders (starch, sucrose and gelatin)

organic

Acacia, sodium alginate, tragacanth.

Wet binder

inorganic

Synthetic polymers used as solution binders (Polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and methyl cellulose, polyethylene glycol)

Dry binders include: microcrystalline cellulose(MCC), methylcellulose, polyethylene glycol and crosslinked PVP).

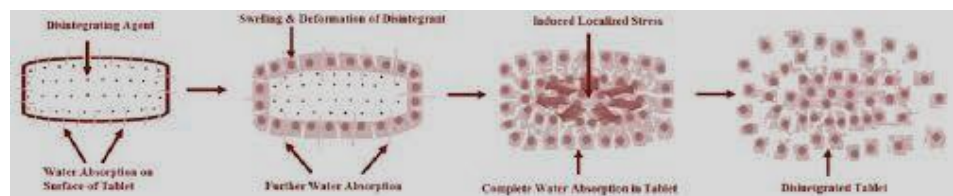
63

Tablet excipients

مادة يستخدمها عشان لما حبة الدوا تفوت للمعدة تتكسر هنا

Disintegrants

- A disintegrant is added to most tablet formulations to facilitate the breakup (disintegration) of the tablet when it contacts water in the GIT, which promotes rapid drug dissolution.
- The disintegration process for tablets occurs in two steps: First, the liquid wets the solid and penetrates the pores of the tablet. Then, the tablet breaks into smaller fragments.



64

الخطوة الاولى انه لما حبة الدوا تفوت على المهدد
water particle تتجمع على السطح وهيكل رح
تسهل عملية الpenetration لل water لداخل ال tablet
لتسهل الخطوة الثانية وهي انه ال water يصير
يخلخل ال tablet وتكسرها ليصير ال surface area اعلى

ال Disintegration
بخطوات

Tablet excipients

Disintegrants

- Several mechanisms of action have been suggested.
- The most common and effective disintegrants act via a **swelling mechanism**.

لهذا في احسن طريقة لـ *disintegration* وهي نفس التي حكي عنها بالملامح السابقة
- Disintegrant can be added to the granules just before compaction (extragranular) or to the powder before granulation (intragranular) or **part of the amount is added intragranularly and the other part extragranularly**.

ممکن انضيف جزء قبل ما اعمل در *granule* وجزء بعد ما اعمله

disintegrant

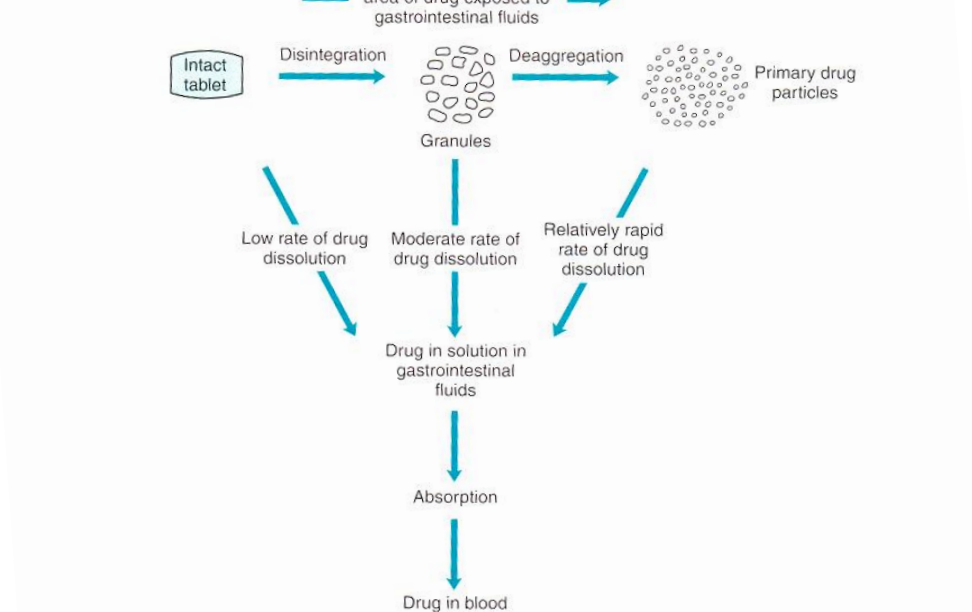
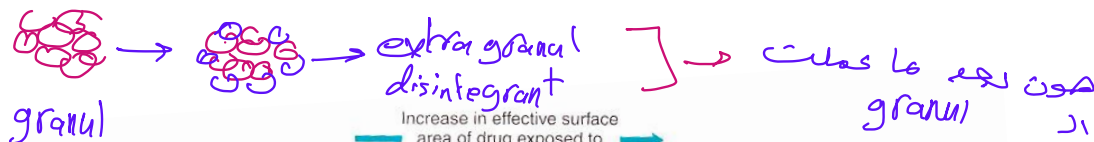
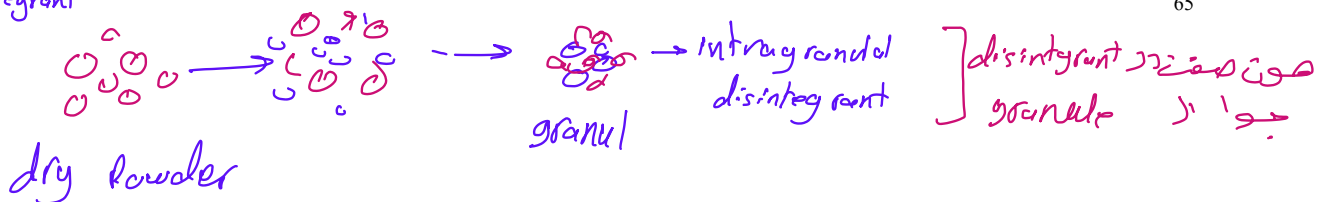


Fig. 31.7 Mechanistic representation of the drug release process from a tablet by disintegration and dissolution. (From Wells, J.I., Rubinstein, M.W. (1976) *Pharm. J.*, **217**, 629.)

Tablet excipients

Disintegrants

Examples:

• Starches (up to 10 %)

- Most commonly used
- Include corn starch, potato starch and rice starch, wheat starch.
- Advantages
 - Safe (used as food)
 - Low cost → رخيصة
 - efficient → فعال
- Disadvantages
 - Poor flowability and compressibility → صعب الضغط
 - hygroscopicity → يمتص الرطوبة
- Some new modified forms of starch have been developed like pregelatinized starches (about 5 % conc. Used).

67
بصير من الـ starch
بمادة انا بضيفها عليها
بس في صير في تفضل فعاله

Tablet excipients

Disintegrants

Examples:

- Sodium starch glycolate (Primogel[®], Explotab[®])
- Alginates
- Crosslinked polyvinylpyrrolidone (CROSS PVP)
- Cellulose and Cellulose derivatives
 - Include microcrystalline cellulose and carboxymethyl cellulose.
- Effervescence inducing disintegrants
 - Used in effervescent tablets
 - Composed of Citric or tartaric acid with a source of CO₂ (like bicarbonates or carbonates)

الـ disintegration بصير من الـ formula نفسها مش من
مادة انا بضيفها عليها
تفاعل الـ acid مع الـ base واطلاق الـ CO₂ هو
الـي رح يعمل الـ disintegration

68

Tablet excipients

٧٦ Glidants رح يحسنو ال flow

- These are materials intended to promote the flow of powders or granules.
- Examples:
 - Colloidal silica (0.2 %)
 - Talc (1 -2 %)
 - Mg stearate (< 1 %) ممنوع (أكثر من ١%)
 - Maize starch

69

Tablet excipients

٥٨ Lubricants تمنع ال formula تلزق بال die

- These are materials intended to reduce friction during table ejection between tablet and the walls of the die.
- High friction during tableting may cause a series of problems (capping, fragmentation of tablet, vertical scratches on tablet edges) and may even stop production.

لما ال tablet لما تلزق بال die رح
تنكسر لما تعمل الها ejection ورح
تطلع tablet متماسكة



70

Tablet excipients

ممکن يكون في مشاكل بال **tablet** الي عملتها بسبب ال **lubricant** الي ضفتها

Lubricants

- Besides reducing friction lubricants may cause undesirable changes in the properties of tablets:

The presence of a lubricant in a powder is thought to interfere negatively with the **bonding** between the particles during compaction, and thus reduce tablet strength.

- Because many lubricants are hydrophobic, tablet disintegration and dissolution are often retarded by the addition of a lubricant (Mixing time and mixing intensity and the amount of lubricant are important in this context) **Stearate derivatives**

ال **lubricant** عبارة عن مواد **hydrophobic** عشان ما تخلي ال **tablet** تلزق بال **die** صح؟ بس هذا الاشئ يعني انه ال **particel** حواليتها طبقة **hydrophobic** ويعني انه ال **disintegratin** رح يصير اصعب وبالتالي ال **dissolution** مكن ما يصير واكثر مادة بتعمل هذا الاشئ هي ال **mg sterate** عشان هيك بنجل المشكله حيث انه ما بنضيف كميه كبيرة منه وبنضيفه باخر خطوة **mixin** يعني ما بنعمل ال **mixing** كثير

71

Tablet excipients

- Lubrication is achieved by mainly two mechanisms: كيف بضيف ال **lubricant**

a) fluid lubrication

زي بخاخ الزيت الي نستخدمه للقلايه الهوائية

- A layer of fluid is located between and separates moving surfaces from each other. نادرا ما نستخدمهم بال **tablet** بالاكتر نستخدمه بال **capsule**
- Fluid lubricants are **seldom** used in tablet formulation
- Example is paraffin oil.

72

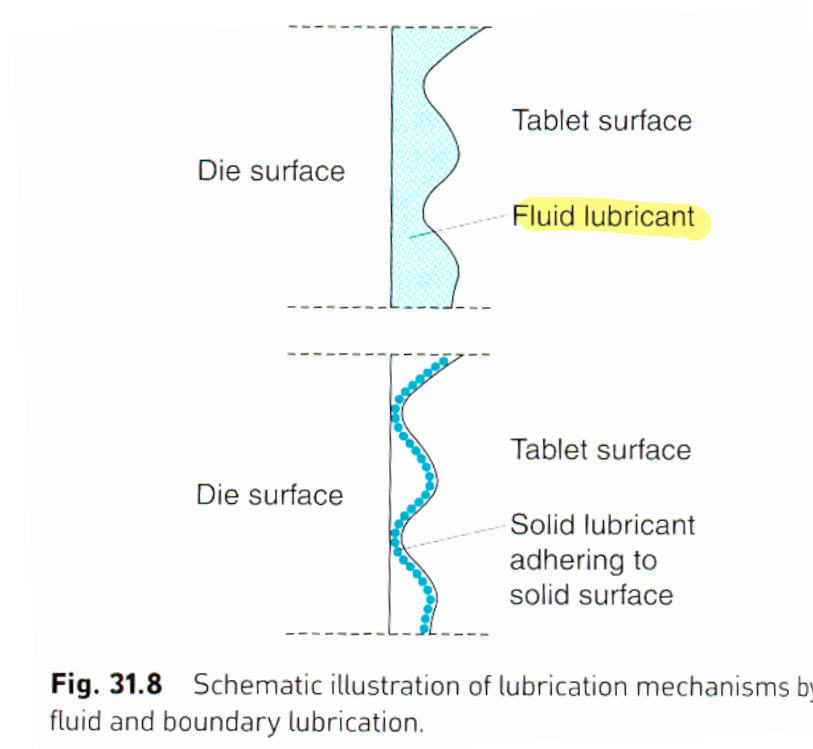
Tablet excipients

هذا يكون powder وحجمها لازم يكون صغير

b) boundary lubrication

- A thin film of powder separates moving surfaces from each other.
- A number of mechanisms have been discussed including that lubricants are substances showing a low resistance towards shearing. رح تشتغل هاي ال lubricant عن طريق انها ما عندها احتكاك عشان هيك رح تنزلق بسهولة بين ال particle
- Examples: Stearic acid and its salts (e.g. Mg stearate is the most widely used lubricant), sodium lauryl sulphate, sodium stearyl fumarate, glyceryl behenate, sodium benzoate and PEG. [بشتغل برافه surfactant]

73



74

Tablet excipients



6 Anti-adherent

- These are materials intended to reduce sticking or adhesion of the powder to the punches or die wall.
- Many lubricants such as magnesium stearate have also anti adherent properties. رح اشوف كثير من ال lubricant تشتغل ك anti adherence
- However, other substances with limited ability to reduce friction can also act as antiadherents such as talc and starch.

2

3

هاي رح تمنع الاحتكاك الي بين ال powder وبين ال die and punches طيب شو فرقها عن ال lubricant؟
ال lubricant بمنع الاحتكاك بين ال particles نفسها وتمنع الاحتكاك بين ال powder وبين ال die بينما ال anti adherent بمنع الاحتكاك الي بين powder وبين ال die فقط

Tablet excipients

7

Sorbents

وطيفتها الأساسية انه رح يصير adsorption على سطحها من ال oil او سائل ثاني وبعدين بصير الها incorporation بال formula يعني رح يحملو ال solvent

- These are substances that are capable of sorbing some quantities of fluids in apparently dry state.
- They are used for incorporation of oils or fluid extracts into the tablets.
- Examples: Microcrystalline cellulose, silica, kaolin, bentonite and magnesium carbonate

Tablet excipients

ما لها وظيفة مفيدة

Colors

- Colors are added to the tablets for the following reasons:

- Elegancy → المنظر
- To help the patient to distinguish the product → عشان المريض يعيز الدواء انه الحراء لظا
- To provide control during manufacturing → عشان يعرفوا انه صار تغييرات خلال عملية الكبس
- To help in hiding color differences between drug and additives ← عشان ما يبينت الفرق بين لون الدواء و لون الادوية

- Colorants are added to uncoated tablets either as an insoluble powder or dissolved in the granulation liquid in case of wet granulation.

بضيف الـ color اما **as insoluble powder** يعني بضيفها على السطح وما بخلطها مع المكونات وهيئ الحبة لونها من برا اشي ومن جوا اشي ثاني او بذوبها مع **granulation liquid** وهيئ الحبة كلها الها نفس اللون

- Care should be taken in wet granulation as migration of soluble color may occur during drying.

77

Tablet excipients

Colors

الالوان الصناعية ممكن تكون سرطانية

- Many synthetic dyes were decertificated because of their carcinogenic effect.
الالوان الطبيعية مشكلتها انها **unstable**
- Natural vegetable colors are limited and they are often unstable.
- In the United States, FD&C numbers (which indicate that the FDA has approved the colorant for use in foods, drugs and cosmetics) are given to approved synthetic food dyes that do not exist in nature, while in the European Union, E numbers are used for all additives, both synthetic and natural, that are approved in food applications.
- Lakes are dyes that have been absorbed on a hydrous oxide and usually are employed as dry powders

1. تصنيف الالوان (أمريكا vs أوروبا)

• في أمريكا (FD&C): رموز تُعطى غالباً للالوان الصناعية المعتمدة للأغذية والأدوية والتجميل.

• في أوروبا (E numbers): رموز تشمل كل الإضافات (سواء طبيعية أو صناعية) المسموح بها في الغذاء.

2. أصباغ اللينك (Lakes)

• هي أصباغ يتم تثبيتها على مادة صلبة (أكسيد مائي).

• تتميز بأنها تُستخدم كـ بودرة جافة وغير قابلة للذوبان (تُستخدم لتلوين الأسطح والمنتجات الجافة).

Tablet excipients

Flavors and sweeteners

- Flavors are incorporated in a formula to give a tablet a better taste or to mask unpleasant taste.
- Flavors are often thermolabile and so cannot be added prior to operations involving heat.
- Flavors are usually used in effervescent, chewable tablets and other tablets intended to dissolve in the mouth.

• الغرض منها: تُضاف المنكهات لإعطاء القرص طعماً أفضل أو لإخفاء الطعم غير المستساغ للدواء.
 • الحساسية للحرارة: المنكهات غالباً ما تكون حساسة للحرارة (Thermolabile)، لذا لا يمكن إضافتها قبل العمليات التصنيعية التي تتطلب تسخيناً.
 • الاستخدامات الشائعة: تُستخدم عادةً في الأقراص الفوارة (Effervescent)، والأقراص القابلة للمضغ (Chewable)، وأي أقراص أخرى مُصممة لتذوب في الفم.

79

Tablet testing

إذا بقي العمل دوا جديد واسجله لازم ينجح يعني الاختبارات ويرضه هاي الاختبارات بنعملها للcontrol للأدوية الموجودة من زمان عشان اثبت انه لسا يشتغل منيح

Uniformity of content of active ingredient

- In practice, small variations between individual preparations are accepted and the limits for this variation are defined as standards in the pharmacopoeias.
- Uniformity of dose is tested in two separate tests: **uniformity of weight** and **uniformity of content of active ingredient**.

بحكيلك هون انه الفروقات البسيطة بين الtablets مقبولة زي الوزن والapi وغيره
 مثلاً لو عندي حبه فيها 100mg Api يساوي 100mg والdeviation 10% شو يعني؟ يعني
 الحد المقبول لاختلاف ال Api من حبه لحبه يكون من 90-100 ونسبه ال 10% بالميه تختلف
 حسب قوة الدواء، يعني الادوية الي الها low therapeutic index اكيد الdeviation رح يكون
 اقل طيب مين رح يحدد نسبه الdeviation pharmacopoeia

عندي test لاشوف انه ال dose
 بال tablet صحيح او ك
 'uniformity of dose'
 uniformity of weight
 tablet
 uniformity of content of
 active ingredient
 tablet ك موجود فيها
 active ingredient

كيف اعمل هذا ال **uniformity of weight test**؟
 20 حبه بشكل عشوائي من الدوا، بعدها بوزنهم ويقسم
 الوزن الى طلعت معي على عددهم (20) عشان اطلع
 الافريج، طيب طيب ليش طلعتة؟ عشان اطلع ال SD لانه لو
 حبه وحده طلعت برا ال SD يعني انها مخالفة
 طيب شو اعمل بعدها؟ يرجع اوزن كل حبه لحال ويقارنها
 بال SD اذا كانت بال rang المسموح اذا يعتبرها ناجحه
 بال test كانت برا ال rang SD ما بتكون ناجحة

Tablet testing

Uniformity of content of active ingredient

- The test for uniformity of weight is carried out by collecting a sample of tablets, normally 20, from a batch and determining their individual weights.
- First: The average weight is calculated.
- **Calculate average and SD**
- The samples complies with the standards if the individual weights do not deviate from the mean more than is permitted in terms of percentage.
- Second: Check content uniformity

81

طيب **Uniformity of active ingredient** كيف اعمله؟
 بجيب 10 tablet بطحن كل حبه وبذوبها ب solution وبعدها باخذ
 عينه منه وبقيسها بال UV وبشوف كم ال Conc الي طلع لكل حبه
 بعدها بقارن النتيجة الي طلعت معي بال mean اذا كانت خارج
 ال range بتكون فشلت بالاختبار
 لو كان عندي القيمة اقل من ال range يعني في مشكله
 بال effectiveness لو كان اكبر من ال rang يكون عندي مشكله
 بال safety

Tablet testing

Uniformity of content of active ingredient

- The test for uniformity of drug content is carried out by collecting a sample of tablets , normally 10, and determination of the amount of drug in each.
- The average drug content is calculated and the content of the individual tablets should fall within a specific limits in terms of percentage deviation from mean.

82

<

طبيب حكيتا كيف رح نعمل مل testمنهم هسا بدنا
نعرف اي واحد بدنا نستعمل

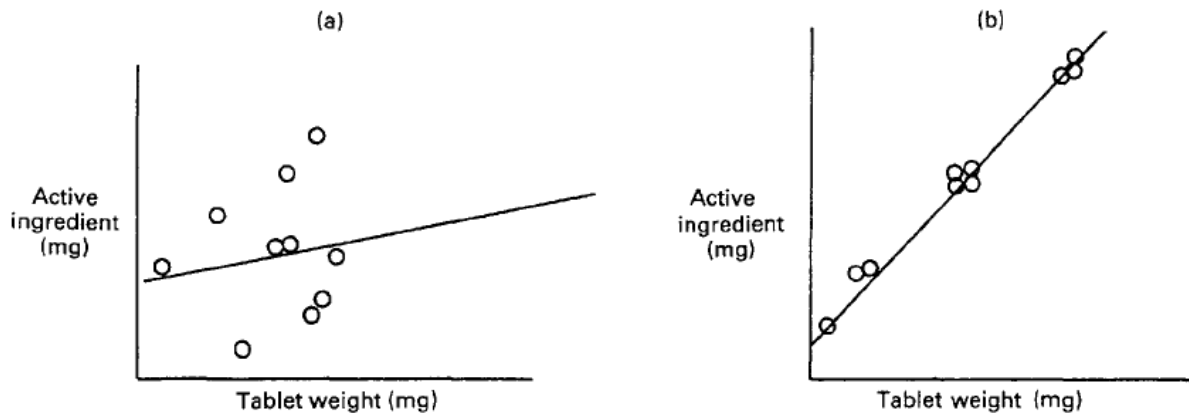


Fig. 27.18 Correlation between amount of active ingredient and tablet weight for (a) a low dose (drug content 23% of tablet weight) and (b) a high dose (drug content 90% of tablet weight) tablet. (From Airth, J.M., Bray, D.F., and Radecka, C. (1967). J. Pharm. Sci., 56, 233–235.

خلونا نشوف هذا ال **curve**، رح لاحظ انه مافي اي
علاقة بين ال **weight** وبين ال كمية ال **Api** يعني ممكن
الاقى حبه وزنها اكبر من المطلوب بس ال **Api** فيها اقل
من المطلوب وهون ما رح اقدر استخدم ال **weight** لانه
مارح يعبر عن كمية ال **Api**
عشان هيك بروح مباشره لل **uniformity of contact**
هون كمية ال **Api** بالحبه الوحده اصلا لازم تكون
قليله يعني اقل من 25% عشان هيك مارح يربط الها
ال **uniformity of weight**

اذا جبت دوا، فيه **api** عاليه مثلا اكثر من 25%
من وزن الحبه عبارة عن **Api** لما اجي اوزن
مجموعة من ال **tablet** منه ومنه واشوف كم فيهم
Api واجيت امثل النتائج على **curve** رح يطلع
عندي العلاقة طرديه يعني في **correlation**
كل ما زاد حجم الحبه زاد كمية ال **Api**
وهذول الادوة الي زي هيك بحسب الهم
ال **uniformity of weight** لانه بهاي الحالة رح
يعبر برضه عن ال **uniformity of contact**
بسبب وجود ال **correlation** بين ال **weight**
وكمية ال **Api**

Tablet testing

Solid oral drug products:

d) Uniformity of dosage units:

<905> UNIFORMITY OF
DOSAGE UNITS (USP
monograph)

Table 1. Application of Content Uniformity (CU) and Weight Variation (WV) Tests for Dosage Forms

Dosage Form	Type	Subtype	Dose & Ratio of Drug Substance	
			≥25 mg and ≥25%	<25 mg or <25%
Tablets	Uncoated		WV	CU
	Coated	Film	WV	CU
		Others	CU	CU
Capsules	Hard		WV	CU
	Soft	Suspension, emulsion, or gel	CU	CU
		Solutions	WV	WV
Solids in single-unit containers	Single component		WV	WV
	Multiple components	Solution freeze-dried in final container	WV	WV
		Others	CU	CU
Solutions in unit-dose containers *and into soft capsules*			WV	WV
Others			CU	CU

مايعد **uncoated**
اذا عندي دوا في ال **Api** نسبتها
40% بس بالحبه الواحد في
20mg اي test رح اعمل؟
uniformity of contact لانه تم
تطبيق شرط واحد فقط والمطلوب هو
الشروطين انه تمون نسبة ال **Api** اكثر
من 25% وكميتها بالحبه امثر من
25mg

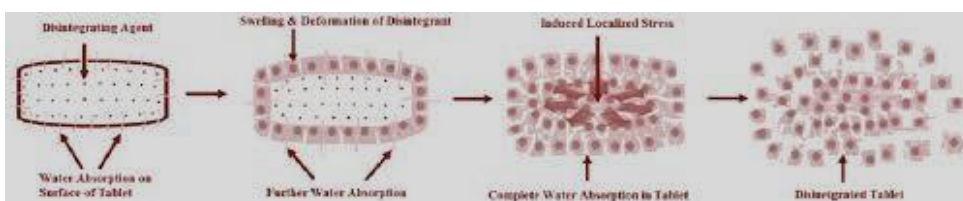
مايعد **Coated**؟؟
اذا، كانت **Film**
coated رح اعملها
معامله ال **uncoated**
ونفس الشروط لكل **test**
اما اذا كانت مش **film**
رح اعمل
ال **uniformity of contact**
فقط

رح اختبر هل الحبه رح تتكسر ب solvent
معين ووقت معين او لا
اذا ما تكسرت رح اعرف انه في مشكله با
disintegration ممكن solubility او اشي
ثاني عشان هيك بضل اعدل على
formula واعيد ال test لحتى ينجح وتتكسر
الحبه

Tablet testing

Disintegration

- The drug release process from immediate release tablets often includes a step at which the tablet disintegrates into smaller fragments.
- In order to assess this, disintegration test methods have been developed and examples are described as official standards in the pharmacopeias.
- The test is carried out by agitating, in a disintegration apparatus, a given number of tablets in an aqueous medium at a defined temperature.
- Disintegration test gives an idea but does not necessarily guarantee acceptable drug release.



صح هذا ال test رح يعطيك تصور عن ال solubility بس مش دائما رح يعبر عن ال drug
Release⁸⁵ لأنه الي يعبر عنه هو ال dissolution test
في حاله وحده بقدر استخدم ال disintegration test ويكون يعبر عن عن
لل dissolution وهي لما الدوا يكون highly hydrophilic

درجته باللائب

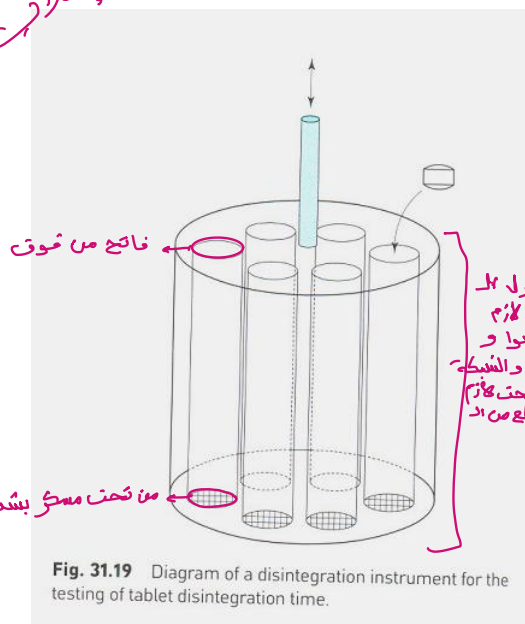


Fig. 31.19 Diagram of a disintegration instrument for the testing of tablet disintegration time.



Tablet testing

Disintegration

- The disintegration apparatus consists normally of six tubes open at the upper end and closed by a screen at the lower.
- One tablet is placed in each and normally a plastic disc is placed on it. Then the tubes are placed in a water bath and raised and lowered at certain rate in the water in a way that the screen remains below the surface of water.
- The time to reach the end point (at which all visible parts have been eliminated from all the tubes) is recorded and the preparation complies with the test if this time is below a given limit.

شرح
فوق

87 باللحظة الي يختفي فيها الحبه بسجل

Tablet testing

بعبّر عن ال drug release

Dissolution test

- Dissolution test is the most important way to study the release of a drug from a solid dosage form under in vitro conditions. **نعمل هذا ال test بال vitro (يعني باللاب)**
- During the dissolution study the cumulative amount of drug that passes into solution is studied as a function of time. **ندرس ال drug release بال function of time يعني قديه ال drug release تغير خلال وقت معين. يعني باخذ عينه من ال solution الي ذوبت الحبه فيه وشوف كم تركيز الدوا فيها فبعرّف كمصرار في release من الحبه**

Aims of dissolution studies:

- To indicate the performance of a formulation under in vivo conditions.
- To evaluate the effect of formulation and process variables on the bioavailability.
- To ensure that preparations comply with product specifications.

بدي
بال vivo (يعني بجسم الانسان)

مثلا بعد خمس دقائق ذاب 10% من الحبه
وبعدين باخذ عينه ثانيه بعد عشر دقائق وبلاحظ انه ذاب 15% وهكذا

بدي اشوف تاثيرات
التغيير بال formula
على ال dissolution

بدي اشوف النتيجة الي طلعت هل تتوافق مع ال pharmacopia

كيف اعمل هذا الtest؟
 بجيب الحبة بحطها ب vessel وبعبيه
 ب solvent
 هذا ال solvent الي بدي استخدمه لازم
 يكون مواصفات معينه محدديته
 بال pharmacopia
 زي 1,2,

Tablet testing

Dissolution test

- Dissolution is accomplished by locating the tablet in a chamber containing a flowing dissolution medium. The factors affecting the dissolution process (such as composition and temperature of dissolution medium, flow or agitation rate) must be standardized.
- Normally, the concentration of the drug substance in the bulk of the dissolution medium shall not exceed 10 % of the solubility of the drug to be near to sink conditions.



شو هي ال sink condition؟ بتكون ال solvent كميته اعلى من solubility فمثلا لما حط الحبة بالدوا ويذوب منها اشوي لازم مياشره اخذ ال solution الي في كميته الدوا المذاب وابدله بال solvent الي مافيه عشان احافظ على فرق التركيز ويضل ال dissolution ماشي تمام لازم احافظ على نسبة ال Api فيها حيث ما تتعدى ال 10% مترا ال solubility عشان اضل محاظ ال sink condition
 ليش بدي احافظ على ال sink condition لانه المعده فيها sink condition وانا بهذا ال test بدي احاكي الوضع بالvivi

Tablet testing

Dissolution test

- The amount of drug dissolved is analyzed once or at a series of consecutive times.
- The composition and pH of the dissolution medium may vary between different test situations. حسب الدوا او ظروف الفحص رح تختلف ال PH.
- A number of official and nonofficial methods exist for dissolution testing, which can be applied for both drug substances and formulated preparations.

"The amount of drug dissolved is analyzed once or at a series of consecutive times."
 المعنى: يتم تحليل كمية الدواء التي ذابت في السائل بطريقتين حسب الهدف من الاختبار:
 1. التحليل لمرة واحدة (Analyzed once):
 • يتم أخذ عينة في وقت محدد (مثلاً بعد 30 أو 45 دقيقة).
 • الهدف: التحقق من الجودة الروتينية للتأكد من أن الدواء يذوب ضمن المعايير المطلوبة (مثل أدوية Immediate release - التحرر السريع).
 2. التحليل في سلسلة أوقات متتالية (Series of consecutive times):
 • يتم أخذ عدة عينات في أوقات مختلفة (مثلاً بعد 15, 30, 60, 120 دقيقة).
 • الهدف: رسم ما يسمى بـ "منحنى الذوبان" (Dissolution Profile). هذا ضروري جداً للأدوية ذات التحرر الممتد (Sustained Release) أو عند مقارنة دواء جديد بدواء أصلي للتأكد من تطابقهما.

توضح هذه الجملة أن هناك طرقاً متنوعة لاختبار الذوبان (Dissolution Testing)، وتنقسم إلى نوعين:
 • طرق رسمية (Official): وهي الطرق المعتمدة عالمياً في دستور الأدوية (مثل ال USP).
 • طرق غير رسمية (Non-official): وهي طرق قد تُستخدم في الأبحاث أو التطوير الداخلي للشركات.
 الهدف من هذه الاختبارات:
 1. تُستخدم للتأكد من مدى وسرعة ذوبان المادة، وتطبق على حالتين:
 أ. المواد الدوائية الخام (Drug Substances): المادة الفعالة وحدها.
 ب. المستحضرات الصيدلانية (Formulated Preparations): الدواء في شكله النهائي (مثل الحبوب أو الكبسولات) بعد خلطه مع المواد المضافة.
 مقصود الاختبار: يهدف للتأكد من أن الدواء يذوب بشكل صحيح ليتمكن الجسم من امتصاصه، سواء كان مادة خام أو منتجاً نهائياً.

Tablet testing

Dissolution test ^{offical}

Stirred vessel methods [↑]

- The most important stirred vessel methods are the rotating-basket and the paddle methods.

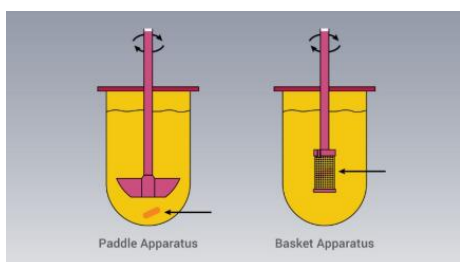
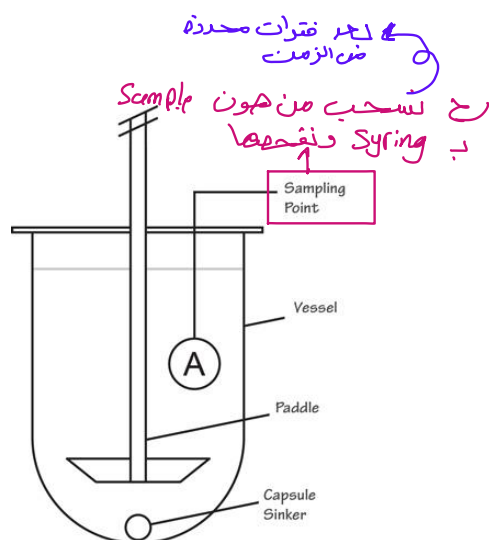
- Both use the same type of vessel, which is filled with certain volume of a dissolution medium of certain temperature.

يكون في **vessel** معبئته **slovent** معينه بـ **temp and PH** معينين

- In the paddle method, the tablet is placed in the vessel and the dissolution medium is agitated by rotating the paddle. **هاي ال vessel يكون فيها baddle ولما تلف حبه الدوة رح تلف وتعمل agitation**

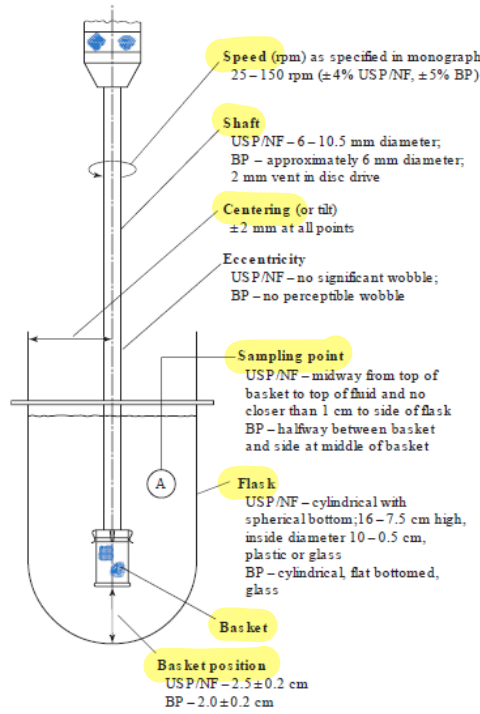
- In the basket method, the tablet is placed in a small basket formed from a screen, which is then inserted in the dissolution medium and rotated.

ال vessel ممكن يكون فيه basket شكلها استطواني وفيها screen
واحدنا بنحط حبه الدوا جوا ال basket وبعدها ال basket بتصير تلف



92

شأنه في الحد من
هذه تكون محدودية
بالـ pharmacology



Noyes and Whitney Equation

$$R = \frac{k_2 DS}{vh} (c_s - c_t)$$

R = Dissolution Rate
K₂ = Intrinsic Dissolution Rate
D = Diffusion Coefficient
S = Surface Area
V = Volume
H = Thickness of Stagnant Layer
C_s = Saturation Constant of API
C_t = API Concentration at Time t

يعرفوا لما أخذ عينه واحطها على
UV لأعرف الـ conc

Fig. 30.20 • Diagram of a dissolution instrument based on the rotating-basket method for the testing of tablet dissolution rate. (Courtesy of Banakar, 1992, with permission.)

93

best method → No floating problem
Paddle method → floating problem

نحوه
هذا الحكي

نفس الـ basket بس الفرق
انه بالـ basket الحبه رح
تكون بالاستطوانه الي
عليها شبكة يعني الحبه ما
رح تتطلع وتنزل لفوق
وما في احتمال انها تطلع
من الـ vessel بس
بالـ paddle ممكن تطلع بكل
سهوله طيب اكيد في حل
للمشكلة هاي صح؟ اه في
حل بجيبو زي حديد
بربطوها بحبه الدوا وهي
مارح تتطلع لفوق

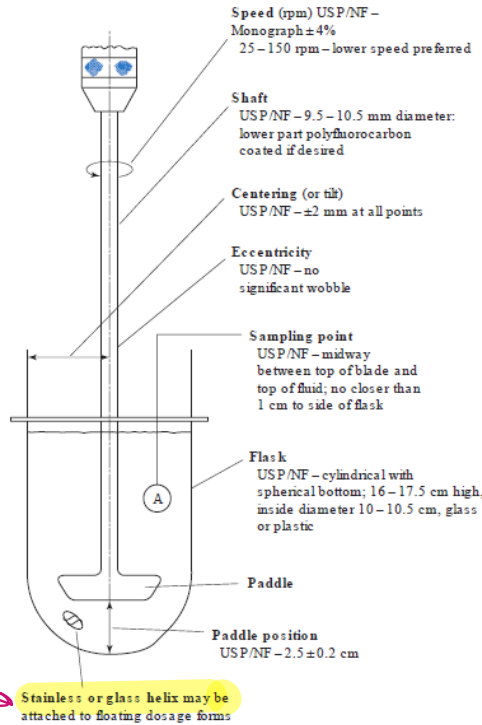


Fig. 30.21 • Diagram of a dissolution instrument based on the rotating paddle method for the testing of tablet dissolution rate. (Courtesy of Banakar, 1992, with permission.)

94

Tablet testing

Dissolution test بجيب ال **tablet** ويضخ عليها ال **solvent** بدل ما احط
Continuous flow method ال **tablet** بال **solvent**

- In the Continuous flow method the preparation is held within a flow cell, through which the dissolution medium is pumped at a controlled rate from a large reservoir → مخزن ال solvent الكبير رح نفخ منه ال solvent
- The liquid which has passed the flow cell is collected for analysis of drug content. ال solvent الي رح يطلع بعد ما عملت اله **pump** (ضخ) على حبه الدواء بجمعه عشان احلل العينه
- Advantages
 - Maintain sink conditions throughout the experiment → بحاقت كما فرقت التركيزات
 - Avoid floating of the preparation.



95

هسا رح نروح ل **test** ثاني وهو
 ال **mechanical strenght** حيث بده يقيس انه
 ال **tablet** رح تتكسر خلال عمليات النقل او لا او
 خلال التخزين (بده يقيس قديه الحبه بتتحمل
 الضغط)

Tablet testing



Mechanical strength

- An acceptable tablet must remain intact during handling between production and administration.
- An integrated part of the formulation and production of tablets is the assessing of their mechanical strength.
- Aims of mechanical strength testing: **mechanical strenght** على **formulation** يعني اقيس تغير ال **formulation** على **mechanical strenght** يعني ازيد **binder** او لا
 - To assess the effect of formulation and production variables on their resistance towards fracturing and attrition.
 - To characterize the fundamental mechanical properties of materials used in tablet formulation. او غيرهم هـ binder زكي
 - To control the quality of tablets during production (in-process control).

هذي ال **test** رح اعمل **control** خلال عملية التصنيع (**processing**) مش بروح
 اعمل ال **tablet** وبعدين اروح افحصها بسميه **in process control**

Tablet testing

Mechanical strength

- The most commonly used methods for strength testing are the resistance to abrasion test (friability test) and the crushing strength (fracture resistance).

↓
مقاومة الـ tablet ارضا تنسخت

↓
مقاومة الـ tablet للكسر

[Hardness]

Attrition- resistance methods

- The most common method to determine attrition (abrasion) resistance involves the rotation of tablets in a cylinder followed by the determination of weight loss after a given number of rotations.
- Normally, weight loss of less than 1% of tablet weight is required.

نفس ايك اخذ نام باللاب

97



Practure test ← استعمال

↓
non-official test

98

Tablet testing

Mechanical strength

Crushing (Fracture) resistance methods

- In this test, the tablet is usually placed against a platen and the load is applied along its diameter by a movable platen. The force needed to fracture the tablet is recorded.

- The force needed to fracture a tablet depends on the tablets dimensions.

لما اجي اقارن كم بدي **pressure (force)** عشان اكسر ال **tablet** بال **fracture test** لازم ال **tablet 2** يكون الهم نفس الحجم وال **dimension** لانه ال **pressure** رح يتوزع على **dimension** لل **tablet**

99

Tablet testing

Mechanical strength بحكي هون انه ال **ideal test** المفروض يقيس ال **hardness** ويقارن

Crushing (Fracture) resistance methods بال **tablets** شو ما كان حجمها او شكلها

- An ideal test, however, should allow comparison of tablets of different sizes or even shapes. كيف هذا الحكي رح يصير؟ رح احسب ال **force** الي احتجتها عشان اكسر وحدة مساحة معينة
- This can be accomplished by assessing the strength of the tablet, i.e. the **force needed to fracture the tablet per unit fracture area.** وهيك بقدر الغي الاختلافات بين ال **tablet**
- For a cylindrical flat-faced tablet the tensile strength can be calculated by the following Eqn provided that the tablet fails in a tensile fracture mode:

بستخدمه لحساب $\sigma_t = 2F/\pi Dt$

- **F**: the force needed to fracture the tablet, **D** and **t** are the diameter and thickness of tablet

توايت $\sigma_t = 2F/\pi Dt$

100

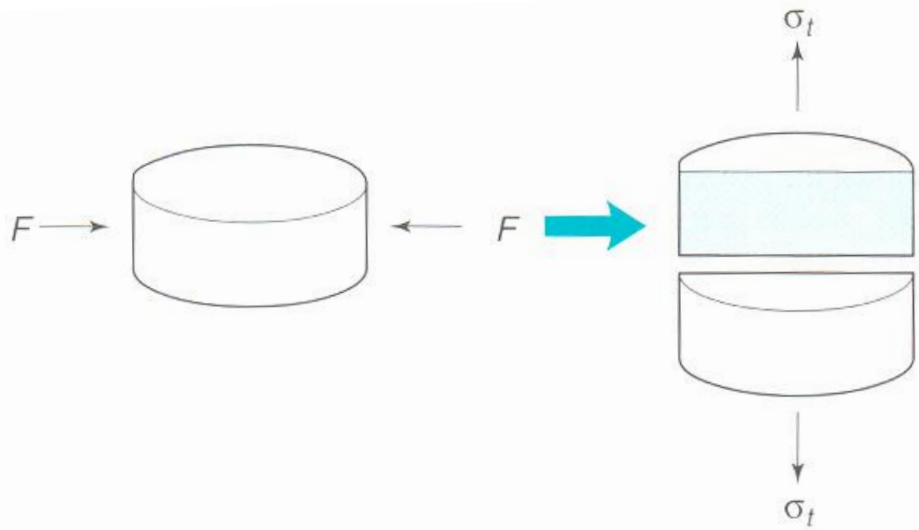


Fig. 31.22 Illustration of the tensile failure of a tablet during diametral compression.

101

قدرة المادة على انه يقل حجمها وتنكس لما
اسلط عليها ضغط معين مثلا لو كانت
قابليته انه يقل حجم المادة هاي لحجم اكبر
يعني عندها compressibility عاليه

Fundamental aspects of compression of powders

Compressibility: the propensity of a powder to reduce in volume while loaded.

- ① The compression of a powder bed is started by rearrangement of particles in the die, resulting in reduced porosity (closer packing).
- ② At a certain load the reduced space and friction between particles prevent further movement of particles.
- The subsequent decrease in tablet volume is therefore associated with changes in the dimensions of particles (fragmentation or deformation).
 - Elastic deformation: **reversible** on removal of the load
 - Plastic deformation: **Irreversible**
 - Fragmentation: particles are fractured to smaller size
- Sometimes the degree of deformation is time-dependent and is referred to as **viscous deformation** and viscoelastic deformation.

شكل الparticle رح
ترجع لوضعها الطبيعي
بعد ما اشيل الضغط عنه
الparticle ما رح
ترجع لشكلها
الطبيعي بعد ما
اشيل الضغط

الparticle
مجموعته
تتغير

الparticle متطاولا
تتغير

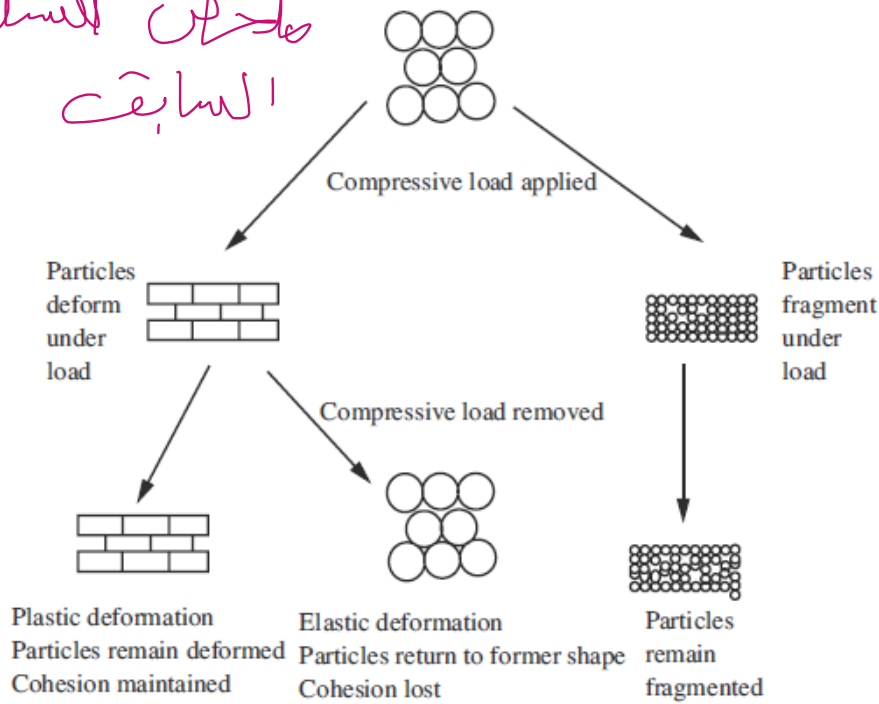
رح يغير بسبب
زيادة الضغط

102

rearrangement

① اول مرحله من مراحل تغير حجم ال powder هي ال rearrangement of particle و هيك رح يصير closure packing
② بالحاله هاي احنا ما خلينا فراغات بين ال particles عشان هيك مافي movement لل particles
ال viscous deformation يعتمد على الوقت يعني بتلاقي لما اسلط عليها ضغط لفترة معينه وبعدين شلت الضغط ال particle رح
ترجع شكلها. الطبيعي elastic deformation بس لو زدت الوقت الي رح تتعرض اليه ال particle بنفس قيمه الضغط ما رح يرجع
لشكله الطبيعي plastic deformation

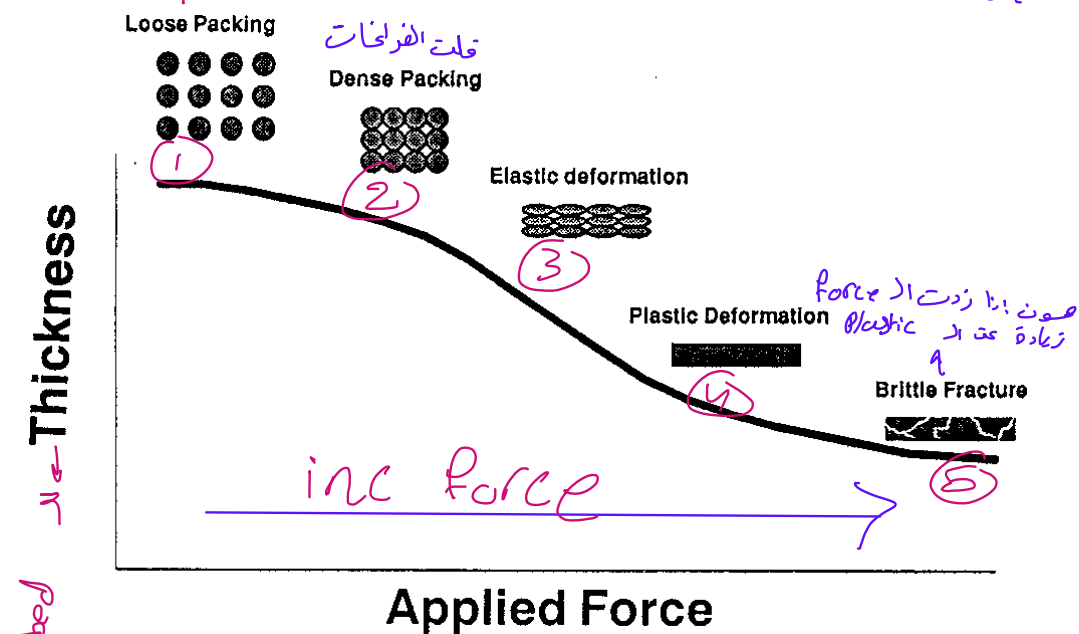
طحن المسالك
السابقة



103

هذه المراحل الخمسة يكونوا
لا اكس الى powder لا حرك
" لا الى upper punch ينزل في
لا drop

عند زيادة فراغات
partice [ad thickness ↑]



Powder bed

104

Fundamental aspects of compression of granules

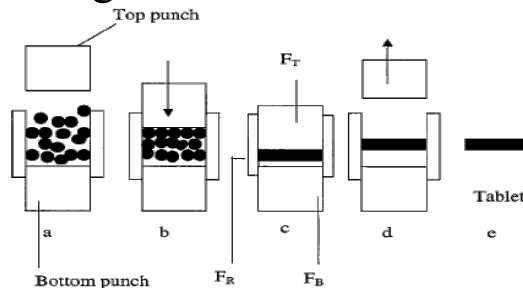
- For granules processes involved in their compaction can be classified into two groups:

- Physical changes in the granules
- Physical changes in the primary particles from which the granules are formed

عندما نقوم بكمس "الحبيبات" (Granules) لصنع قرص دواء، فإن هذه الحبيبات ليست أجساماً صلبة غير قابلة للتغيير، بل هي مكونة في الأصل من جزيئات صغيرة جداً تسمى الجزيئات الأولية (Primary Particles). الجملة تشير إلى أن الضغط المطبق يؤدي إلى تغييرات في هذه الجزيئات الصغيرة، وتشمل هذه التغييرات:

- At low compression forces the reduction in volume of the bed of granules can occur by a rearrangement within the die.

ببدايه ال compression رح يصير تغير
بال volum لل particle فبالاول بصير
rearrangement وهيكل بتقل الفراغات
بال die وبصير في physical change
بعدها بصير التغير
بال primary particle



105

Fundamental aspects of compression of granules

- With increased loading the granules can: →

1- Deform elastically

2- Deform plastically

3- Densify (i.e. reduce their intragranular porosity)

4- Broken into smaller units by different mechanisms

- Primary particles might be removed from the surface of granules when they slide against each other or against the die wall (granule attrition) →
- Granules can fracture into a number of smaller ones (granule fragmentation)

كيف رح يتكسر
ال granule

ال granule تتكسر لـ granules اصغر (تقريباً ال size الهم متشابه)

106

قدرة ال powder على تكوين tablet صلبه وتصل بالشكل المضغوط (يعني زي شكل الحبه الي كبستها بال die)

Fundamental aspects of compaction of powders

Compactability: The propensity of powder to form a coherent tablet.

المواد المستوية

- Factors affecting compactability could be related to material and formulation or processing conditions or environmental conditions.

يمكن ماله compactability عالية وماده ثانيه نفس الاشياء بس لما احطهم مع بعض لاجل formulation ما رح يصير الهم compactability جيدة ممكن يصير بينهم تفاعلات او غيره

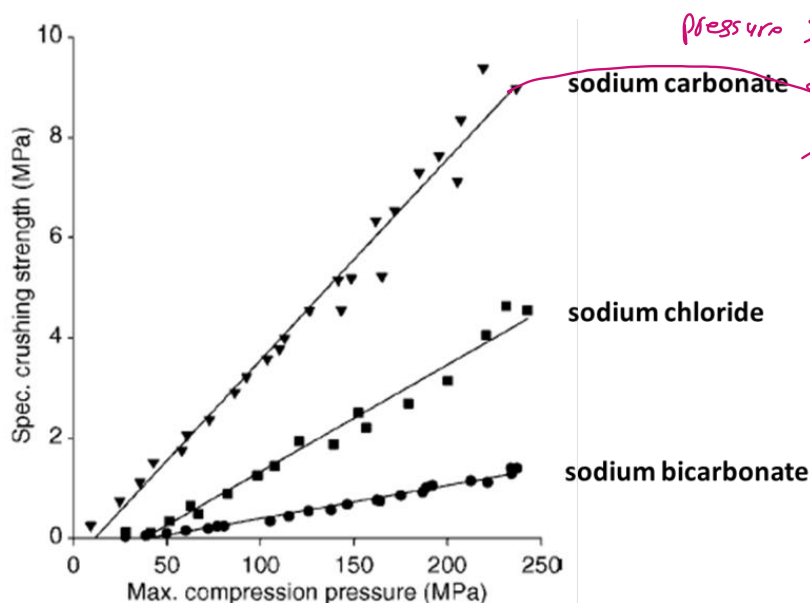
مثلا سرعة الكبس ورجا مقدار الضغط ... الخ

نفسه الرطوبة ملاه او درجة الحرارة

- In practice, the most common way to assess powder compactability is to study the effect of compaction pressure on the strength of resulting tablet.

احسن طريقة لاقيس ال compactability هي اني اشوف تاثير ال compaction pressure على ال strength of resulting tablet، يعني لما اطبق هذا ال pressure رح يعطيني tablet صلبه او لا وهكذا مافي قاعدة انه اذا زدت ال pressure رح تكون ال compaction احسن يعني في optimum pressure اذا زدت عنه او نقصت منه الوضع مارج يكون الشغل صح

Fundamental aspects of compaction of powders



اذا زدت ال pressure

عن حد معين ممكن تنكسر

هون بحكي اني اذا زدت

Fundamental aspects of compaction of powders

- Mechanisms of bonding in tablets include:

الـ Particle بالـ tablet
كيف رح تفضل متماسكة

- Solid bridges **syripe** الـ solid صار **drying** وبعد الـ **liquid bridge** كان
- Bonding by liquid (surface tension forces) **particel** الـ حوالها سائل وبصير **surface tension** ورح تفضل
- Binder bridges
- Intermolecular and electrostatic bonding **Van-der force**
- Mechanical interlocking



109

هو * بدنا نشوف خصائص المادة رح
تأثر على الـ strength

Relationships between material properties and tablet strength

بدنا نشوف شو دور
الرطوبة على الـ strength

① Role of moisture

- Small percentage of moisture in tablet formulas can dramatically affect the behavior of these **feed materials** and that of **finished products**. **strength (dramaticly chang)** اذا قلت الرطوبة عن الحد **optimum** او قلت رح تعمل تغيير كبير بالـ **excipient**
- Moisture is also important in wet granulation process.
- Water may be **squeezed out** during compaction and the expelled moisture may act as lubricant at the die wall but it can also cause sticking to the punch faces.

وجود الـ **moisture** بالـ **powder** شو رح يعمل؟ لما اكبس الـ **powder** المي
الي فيها رح تطلع وتروح على جدران الـ **die** وتشتغل ك **lubricant** بس
برضه تعمل **sticking** على الـ **upper and lower punch**

110

Relationships between material properties and tablet strength

The compaction of granules

- The compactability of granules is affected by: *الـ granule لا تأثر بـ*
 - *Primary component* the mechanical properties of the primary components (i.e. particles before granulation) *طبيعة الـ component*
 - *arrangement* the design of the granulation process *الـ arrangement*
- Granules may deform or fragment into smaller components during compression.

111

Relationships between material properties and tablet strength

Post compaction tablet strength changes

يمكن انه بعد ما تصنع الـ **tablet** ما تظهر مشاكل بس مثلا خلال عمليه التخزين ممكن يتأثر الـ **strength** يعني مع الوقت ممكن يتغير

- The mechanical strength of powder can change with time.
- The underlying mechanisms for such change are complex.

112

Problems and difficulties in tableting

- A number of technical problems can arise during the tableting procedure.

حلال عملية الكيس مكن تواجهني عدة مشاكل لاسباب كثيرة منها
 ال **proparity of powder** يعني ممكن المادة الي بدي استعملها الها
compacability سيئة والسبب الثاني

- Such problems are related to:
 - the properties of the powder intended to be formed into tablets, and
 - the design and conditions of the press.

المشكله بالجهاز نفسه

113

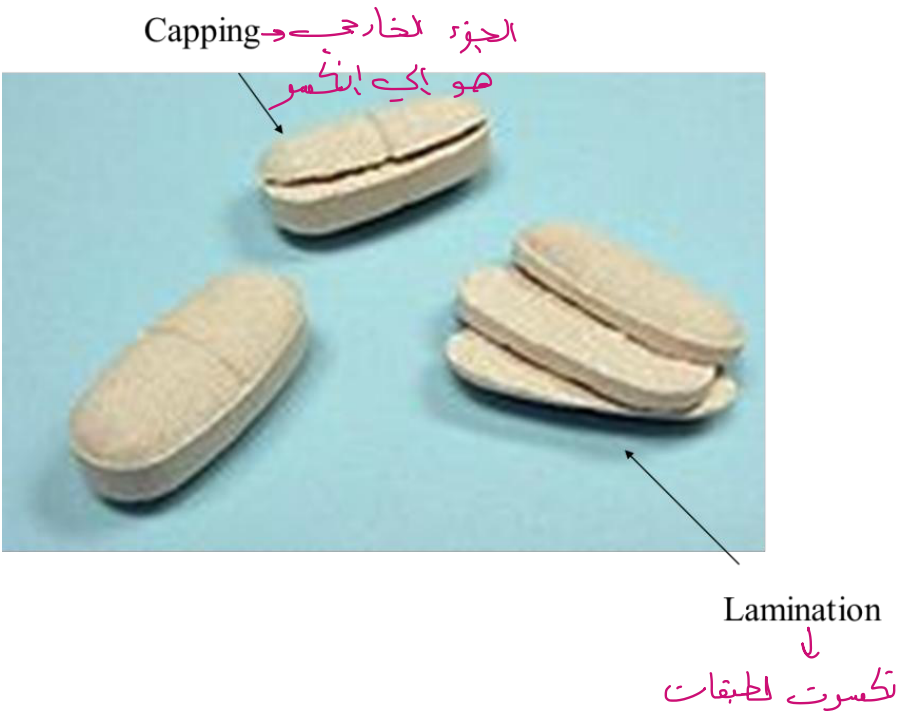
Problems and difficulties in tableting

Capping and lamination

- **Capping**: Partial or complete separation of the top or bottom of a tablet from the main body
- **Lamination**: The separation of the tablet into two or more distinct layers
- Usually these problems appear immediately after compression but may occur after hours or days. هاي المشاكل غالبا تظهر اول ما اطلع ال **tablet** من ال **die** بس احيانا ممكن تظهر بعد ساعات او ايام
- **Causes of capping and lamination:** ٨٢ يكون متدرج

- Rapid speed of compression: air is not given enough time to escape. **table** كيسه
 بصره وميله الهواء
 نطلع ولا غزافات بيت
 ال **Particle** مارج
 تعل
- Presence of excessive fines → **Particle** الصغير كبيره
- Over drying of granules → **Powder** زلاره
- Incorrect setup at the press → **صمكه** بالجهاز

114



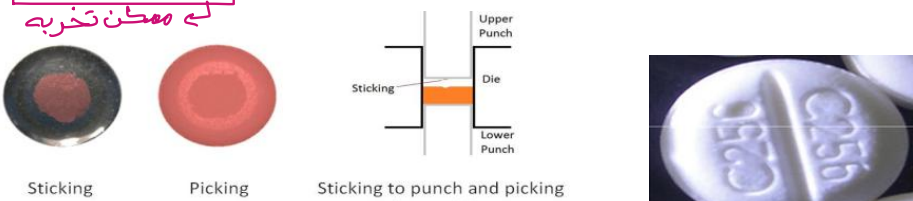
115

Problems and difficulties in tableting

أخذناهم باللاب

Picking and sticking die في جزء من ال tablet رح يضل ملزق بال

- **Picking:** The removal of the surface material of tablet by sticking to punches.
- Picking is of particular concern in case of engraved punches, especially with letters of small enclosed areas like “B” and “A”, which are difficult to manufacture cleanly.
- **Sticking:** The adhesion of tablet material to the die walls.
- Sticking can cause chipping of edges of tablet and does not allow free movement of lower punch (may cause machine damages).



116

وجه المقارنة	Sticking (الالتصاق)	Picking (الانقاص)
مكان الالتصاق	على جدران القالب (Die walls)	على وجه الخارز (Punches)
التأثير البصري	تكسر في حواف القرص	تشوه في الحروف أو سطح القرص
السبب الشائع	رطوبة المسحوق أو نقص المادة المزلقة	نقش الحروف المعقدة

1. الالتصاق (Picking):
 - هو التصاق المسحوق بوجه المكبس (Punch).
 - يظهر غالباً في الحروف المنقوشة (مثل A و B) حيث تعلق البودرة داخل فتحات الحرف وتُزَنع من سطح القرص.
 2. الالتصاق (Sticking):
 - هو التصاق المسحوق بجدران القالب (Die walls).
 - بسبب تكسر حواف القرص ويعيق حركة الماكينة، مما قد يؤدي لتلفها.
- الفرق باختصار: (Picking) تشوه في السطح والحروف، (Sticking) خشونة وتكسر في الجوانب.

بحد machine damage

Problems and difficulties in tableting



Picking and sticking

- Solving of picking and sticking:
 - Engraved letters should be designed as large as possible *إذا برص انقش حروف اخلها بمساحة أكبر ما يمكن*
 - Addition of lubricants and ant-adherents *عشان اتجنب ما يلزق شيء على punches die*
 - Additional binder or change of binder may make the granules more cohesive and therefore less adhesive to the punches and die *أزيد اد binder او اغيره binder اخوة*
 - Low melting materials (such as stearic acid and PEG) which may soften from the heat of compression causing sticking may be replaced by higher melting point additives. *لأنه الـ compression يجعل حرارة ممكن بعض low M.P المراد الي الها low M.P تذوب وتعمل sticking عشان هيك بديلها بمواد higher M.P*
 - High moisture content may cause sticking and this is solved by further drying

117

الالوان غير متناسقة
بالـ tablet حيث رح
الاقى اماكن غامقة
واماكن فاتحة بنفس
الـ tablet

Problems and difficulties in tableting

Mottling

- It is unequal distribution of color on tablets



- Reasons:
 - Difference in color between drug and excipients
 - Colored degradation products *الـ لون مختلفت تحت tablet*
 - Migration of color during drying of granules (May be solved by changing solvent system, changing the binder system, reducing temperature or grinding granules to smaller particle size). *الحل: 1) 2) 3) 4)*
 - In direct compression formulations, uneven distribution of dye or large particle size may cause mottling

118

يكون لساك بطلع
للأطراف ويخافونها
اغصق وهذا الأسس
نموتها لما تكسر الـ
الـ جوا ونشونها من
جوا



Problems and difficulties in tableting

Weight variation

• Reasons

- bad flowability of powder
- Variation in size and size distribution of granules
- Poor mixing with glidants and lubricants
- Punch variation (lower punches are unequal in lengths)

بکون صابتنزل لکحت کفر

Hardness variation

- It has the same causes as weight variation because hardness depends on the weight of material forming the tablet

119

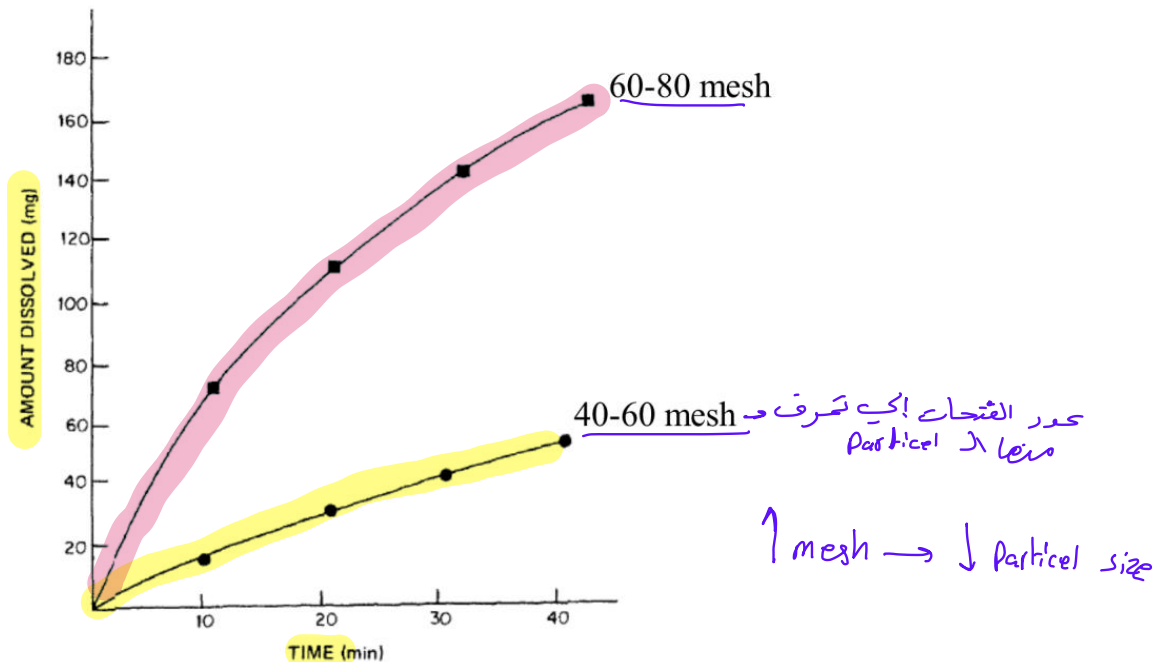


Figure 2 Effect of granule size on the dissolution rate of salicylic acid contained in compressed tablets. Key: ● 40- to 60-mesh granules; ■ 60- to 80-mesh granules.

120

mesh اقل
dissolution رج میں اقل
اقل

size size

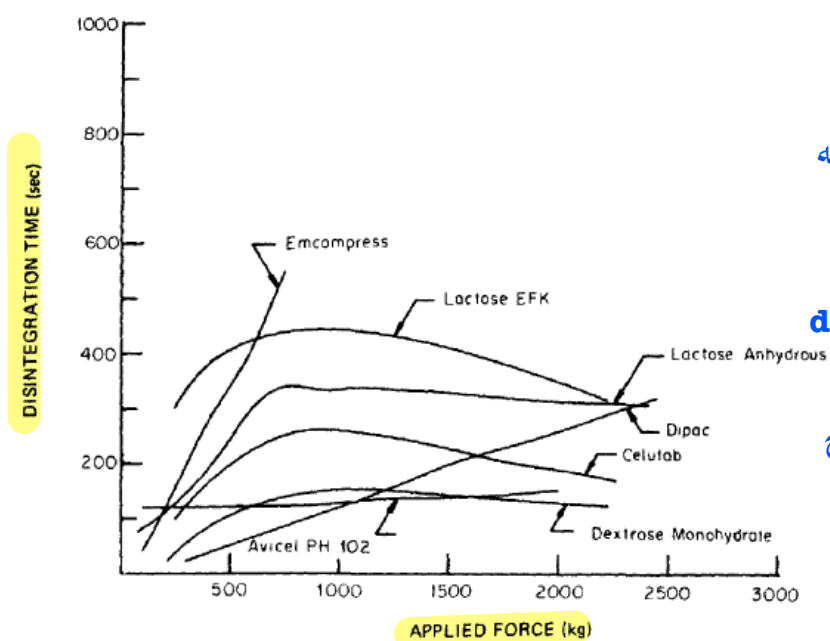


Figure 4 Disintegration time versus applied force for compacts of various materials.

121

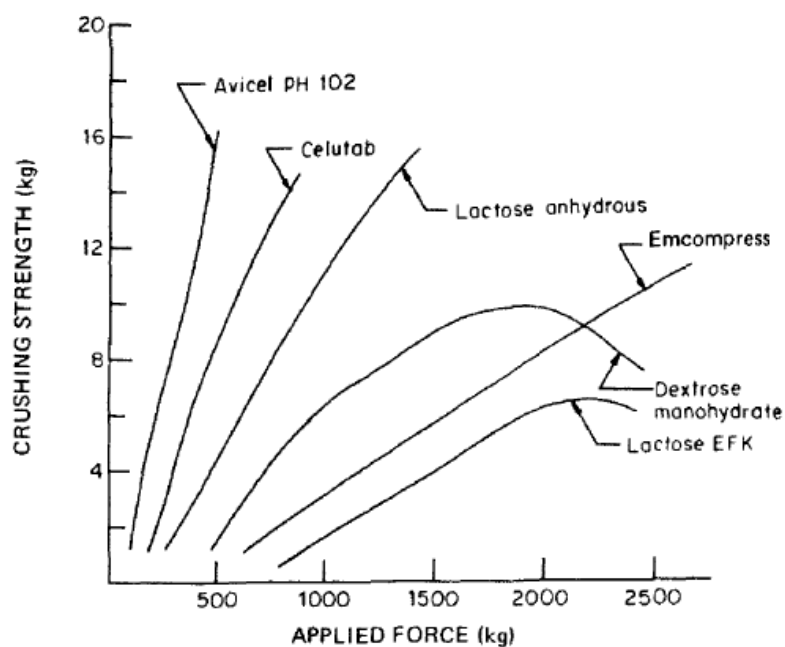
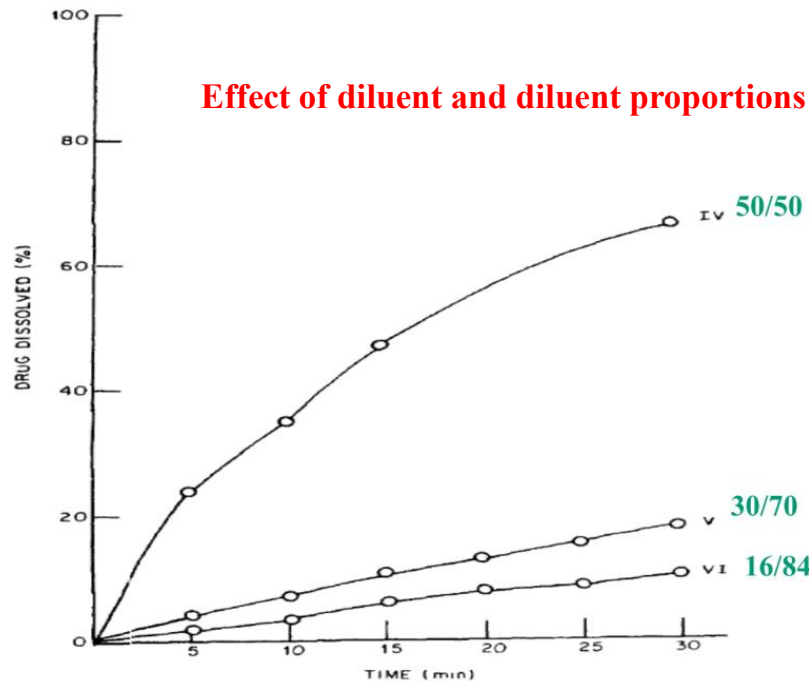


Figure 5 Crushing strength versus applied force for compacts of various materials.

122

الـ **particel** الي الها
hardness عاليه رح
تحتاج وقت اطول عشان
تتكسر (بكون خلال عمليه
التصنيع عملت عليها
high ضغط بـ
force ورح احتاج
disintigration time لـ
اعلى (بس العلاقة مع
disintegration الـ
لحاله بدون الـ **time** -رح
تكون عكسيه)

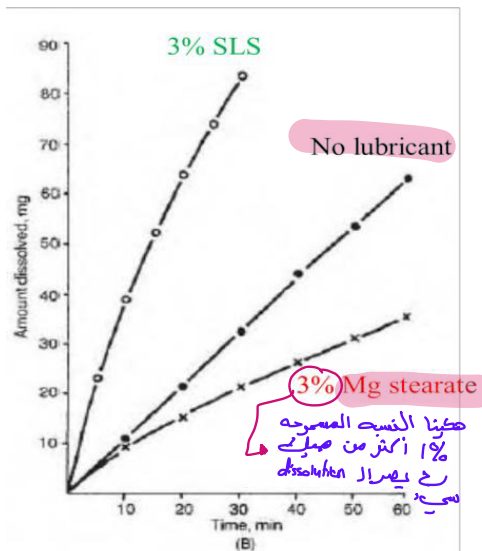
هذا ال Curve ما فهمته منيح لكن
 لفهم الوقت رة انزل التفرع بكون شرحه
 وبس افهم بنزل اللم المخرج على النوب



عاملين اكثر من combinationn
 من وبدهم يشوفو شو التأثير على
 dissolution ال

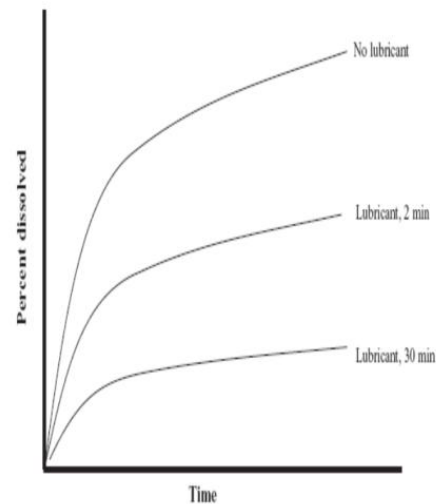
Figure 7 Drug release of an insoluble drug from direct-compression diluents (see text). IV = microcrystalline cellulose N.F./dibasic calcium phosphate N.F., 50:50. V = microcrystalline cellulose N.F./dibasic calcium phosphate N.F., 30:70. VI = microcrystalline cellulose N.F./dibasic calcium phosphate N.F., 16:84.

123



Effect of **lubricant** type on dissolution of salicylic acid from compressed tablets

تأثير ال Lubricant



Effect of **lubricant** and its mixing time on dissolution rate of drugs

كل ما زدت ال mixing مع ال Lubricant
 صار ال dissolution اسر

124