New Drug Development and Approval Process

عملية تطوير والموافقة على دواء جديد

كان حب البقاء غريزة عند الانسان الذي قاوم المرض وبحث عن الدواء فأوجد أدوية نباتية ومعدنية.

Drugs in the form of vegetation and minerals have existed as long as humans.

Human likes to survive so he resists diseases and looks for drugs.

It is the instinct to survive.

Damascus University

الانسان القديم Ancient man

استخدم الانسان القديم
الماء البارد لإيقاف الألم
والأوراق الطازجة لتخفيفه
والطين لحماية الجروح
اعتقد الانسان القديم أن سبب الأمراض شياطين أو أرواح شريرة وكانت المعالجة بالتعويذات وبعض الأعشاب والنباتات.

The first Apothecary الصيدلي الأول

1-الرجل الحكيم أو المرأة الحكيمة في القبيلة

2- عثر على ورقة بردي تعود الى عام 1550 قبل الميلاد تظهر أن المصريين استخدموا بعض الأدوية والأشكال الصيدلانية التي لاتزال تستعمل حتى يومنا هذا.
احتوت الورقة على : 800 وصفة طبية وأكثر من 700 دواء.

1- The wise man or woman of the tribe

2- Ebers papyrus showed that by 1550 B.C Egyptians were using some drugs and dosage forms that are still used today.
It contained:

800 prescriptions and more than 700 drugs.

استخدم المصريون في تحضير وصفاتهم : الهاون ويد الهاون

المناخل

الموازين وقاموا بتركيب التحاميل، الغراغر، الحبوب، النشوقات، الغسولات، المراهم، اللصاقات، والحقن الشرجية.

,

compounding of suppositories, gargles, pills, inhalations, lotions, ointments, plasters and enemas.

Damascus University

لوحة غضارية من الحقبة السومرية

تعود هذه اللوحة الى الألفية الثالثة قبل الميلاد ويعتقد أنها أقدم وصفة طبية في العالم.

Sumerian clay from the third millennium BC which are believed to be the world's oldest written prescriptions.

Damascus University

Introduction of the scientific view point

ادخال النظرة العلمية

أبقراط: طبيب يوناني هو الذي عرف الصيدلة والطب بشكل علمي

جالينوس: طبيب وصيدلاني يوناني هدف الى تعريف علم الفيزيولوجيا وعلم الأمراض والمعالجة.تنسب اليه الصيدلة الجالينوسية وهي أنه أول من وضع الصيغ الصيدلانية ووصف طرق التركيب والتحضير للعديد من الأشكال الصيدلانية .

Galeninc pharmacy.

تأسست أول صيدلية في القرن الثامن في عهد الخليفة المنصور في مدينة بغداد وومنذ ذلك الوقت انفصلت الصيدلة عن الطب تطورت مهنة الصيدلة وتميزت بين العلوم .
وفي هذه الأيام فان تطور الصناعة الصيدلية هو مؤشر تطور البلاد.

The first pharmacy established in the eighth century in Baghdad during the rule of AlCaliph Almansour. It was the time when pharmacy separated from medicine. Since that time pharmacy as a profession developed rapidly and become distinguished among other sciences.
Nowadays pharmaceutics industries is an indicator for country development.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

في عام 1803 م اكتشف المورفين من نبات الأفيون والعديد من القلويدات تم اكتشافها مثل البيلوكاربين، الكينين، واكتشفت مادة الكافئين

وبعد ذلك تطورت طرق الاصطناع الكيماوي للأدوية فكان دواء الكلورامفنكول وغيره من الأدوية التي حضرت بهذه الطرق.

In 1803 AD morphine discovered from opium and many other alkaloids like Pilocarpine,
Quinine,
Caffeine.

Then **synthetic** of drugs began using chemical method and chloramphenicol and others were discovered by this methods.

Early Research:

As the knowledge of the basic sciences increased so did their application to pharmacy.

In the eighth century morphine was isolated from opium and from that time many other active materials were isolated from medical plants.

- الى وقتنا الحالي لاتزال النباتات هي مصدر هام للمواد الدوائية فنبات التاكسوس باكاتا هو مصدر دواء لعلاج السرطان يدعى paclitaxel ومعروف تجاريا باسم Taxol.

- Today we are still engaged in this activity for more useful and more specific therapeutic agents. Contemporary examples of drug isolated from a nature source include:
- paclitaxel (Taxol), an agent with antitumor activity derived from taxus baccata.

معايير الدواء:

بما أن الأسس العلمية للأدوية وللمستحضرات الصيدلانية أخذة في التطور وكذلك كانت الحاجة لتطوير ووضع معايير(مقاييس) للتأكد من جودة الدواء.

جمعت هذه المقاييس في أفرودات ونظمت ورتبت أبجديا لتشكل دستورالأدوية.

Drug standards

As the scientific basis for drugs and drug products developed, so did the need for uniform standards to ensure quality. This need led to the development and publication of monographs and reference books containing such standards to be used by those involved in the production of drugs and pharmaceutical products.

Organized sets of monographs or books of these standards are called pharmacopeias or formularies.

دستور الأدوية والتراكيب الوطنية:

جاءت كلمة فارماكوبيا من كلمة يونانية فارماكون وتعني الدواء، وكلمة بوئين وتعني صنع، وبدمجهما أشارت الكلمة الى وصفة طبيةrecipe ، صيغةformula أو المعاييرstandard المطلوبة لصنع الدواء. أول مرة استخدم فيها هذا المصطلح كان عام 1580 م في إيطاليا.

Pharmacopoeia and the National Formulary

The term pharmacopoeia comes from the Greek pharmakon, meaning drug and poiein, meaning make, and the combination indicates any recipe or formula or other standards required to make a drug. The term was first used in 1580 AD in Italy.

- In Britain there is British Pharmacopoeia (BP).
- In US there is United States Pharmacopoeia USP
- In France French codex and
- In Germany German pharmacopoeia,
- International pharmacopeia, European Pharmacopeia, Egyptian pharamcopeia, Japanese Pharmacopeia, Mexican pharmacopeia, Canadian pharmacopeia.

ماذا نجد في دستور الأدوية؟

In the pharmacopeia:

في دستور الأدوية نجد معلومات عن المواد الكيميائية ، الأدوية النباتية والحيوانية، والأشكال الصيدلانية الجرعية.

You can get information for chemical substances, vegetation or animal drugs, pharmaceutical dosage forms.

Damascus University

The monograph has these type of information:

generic name of the drug substance and Synoname, الاسم التجاري والأسماء المرادفة

structural formula, البنية الكيميائية التفصيلية

empirical formula, البنية الكيميائية المجملة

molecular weight, الوزن الجزيئي

chemical names, الاسم الكيميائي

Registry number رقم التسجيل

chemical purity, النقاوة الكيميائية

cautionary statement, التحذيرات

packaging and storage, التعبئة والتخزين

assay for identification, فحص تعيين الهوية

incompatibility التنافرات

indications and uses, الاستعمالات والاستطباب

doses الجرعات

side effects الآثار الجانبية

- The USP and NF adopt standards for drug substances, pharmaceutical ingredients and dosage forms reflecting the best in the current practices of medicines and pharmacy and provide suitable tests and assay procedures for demonstrating compliance with these standards.
- In fulfilling this function, the compendia become legal documents, every statements of which must of a high degree of clarity and specificity.

FDA and Standards Required:

In US, in addition to the official pharmacopeia, some standards and assay methods are set for new drugs and antibiotics.

The manufacturer will not get the FDA approval for marketing, unless these standards are verified by the product.

Drug discovery and drug design

To gain approval for marketing the manufacturer must demonstrate that the new drug or drug product is

safe and effective.

the various processes and

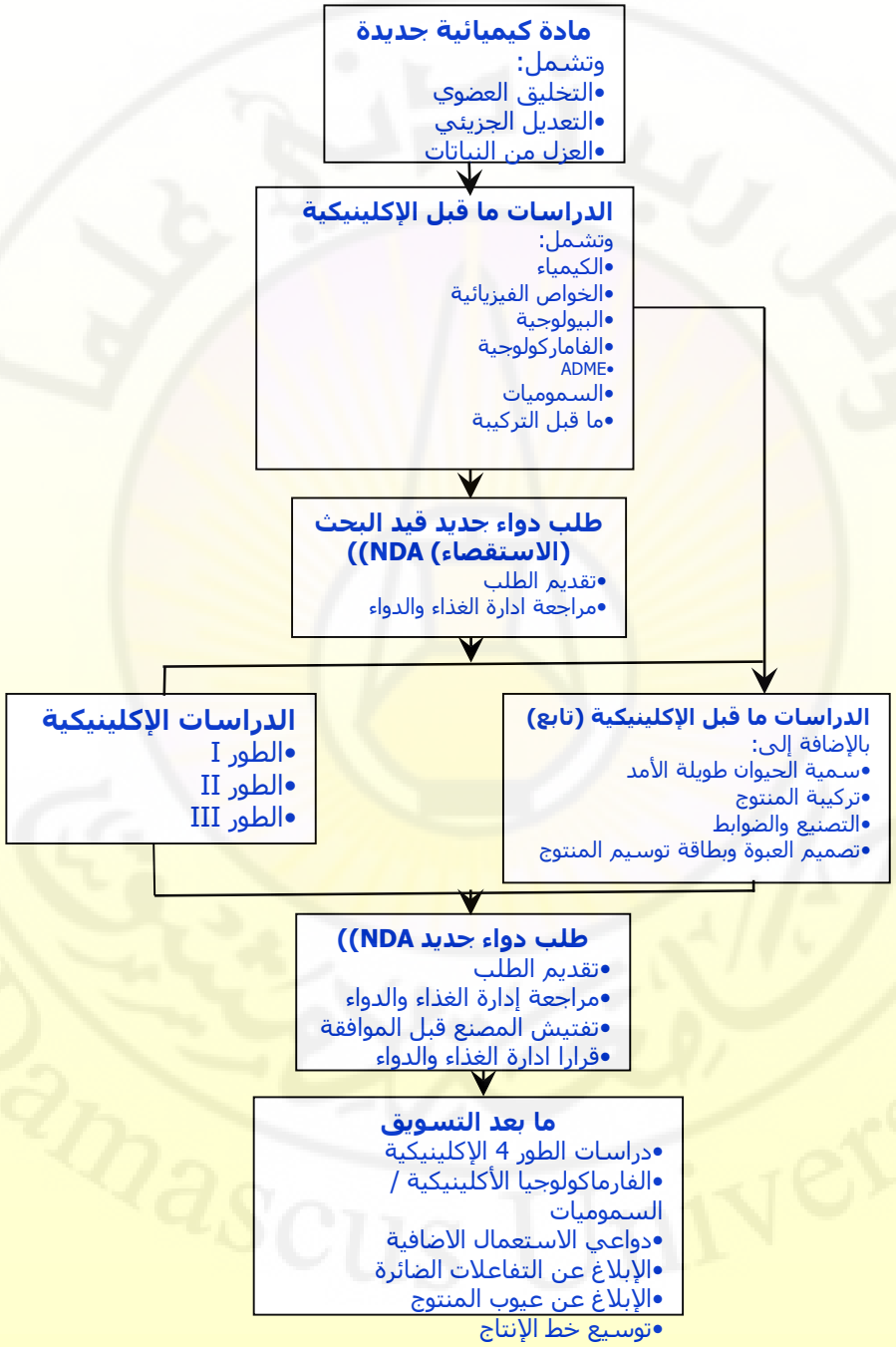
controls used in producing the drug substance

manufacturing,

packaging, and

labeling are properly controlled and validated to ensure that the product meets established standards of quality.

The Process and time course from drug discovery to approval for marketing can be long and tedious but one well defined and understood in the pharmaceutical industry.
The figure 2.1 shows a schematic representation of the process for new drug development.


مادة كيميائية جديدة
وتشمل:
•التخليق العضوي
•التعديل الجزيئي
•العزل من النباتات
الدراسات ما قبل الإكلينيكية
وتشمل:
•الكيمياء
•الخواص الفيزيائية
•البيولوجية
•الفاماركولوجية
•ADME
•السموميات
•ما قبل التركيبة
طلب دواء جديد قيد البحث (الاستقصاء) (NDA)
•تقديم الطلب
•مراجعة ادارة الغذاء والدواء
الدراسات الإكلينيكية
•الطور I
•الطور II
•الطور III
الدراسات ما قبل الإكلينيكية (تابع)
بالإضافة إلى:
•سمية الحيوان طويلة الأمد
•تركيبة المنتوج
•التصنيع والضوابط
•تصميم العبوة وبطاقة توسيم المنتوج
طلب دواء جديد (NDA)
•تقديم الطلب
•مراجعة إدارة الغذاء والدواء
•تفتيش المصنع قبل الموافقة
•قرارا ادارة الغذاء والدواء
ما بعد التسويق
•دراسات الطور 4 الإكلينيكية
•الفارماكولوجيا الأكلينيكية / السموميات
•دواعي الاستعمال الاضافية
•الإبلاغ عن التفاعلات الضائرة
•الإبلاغ عن عيوب المنتوج
•توسيع خط الإنتاج

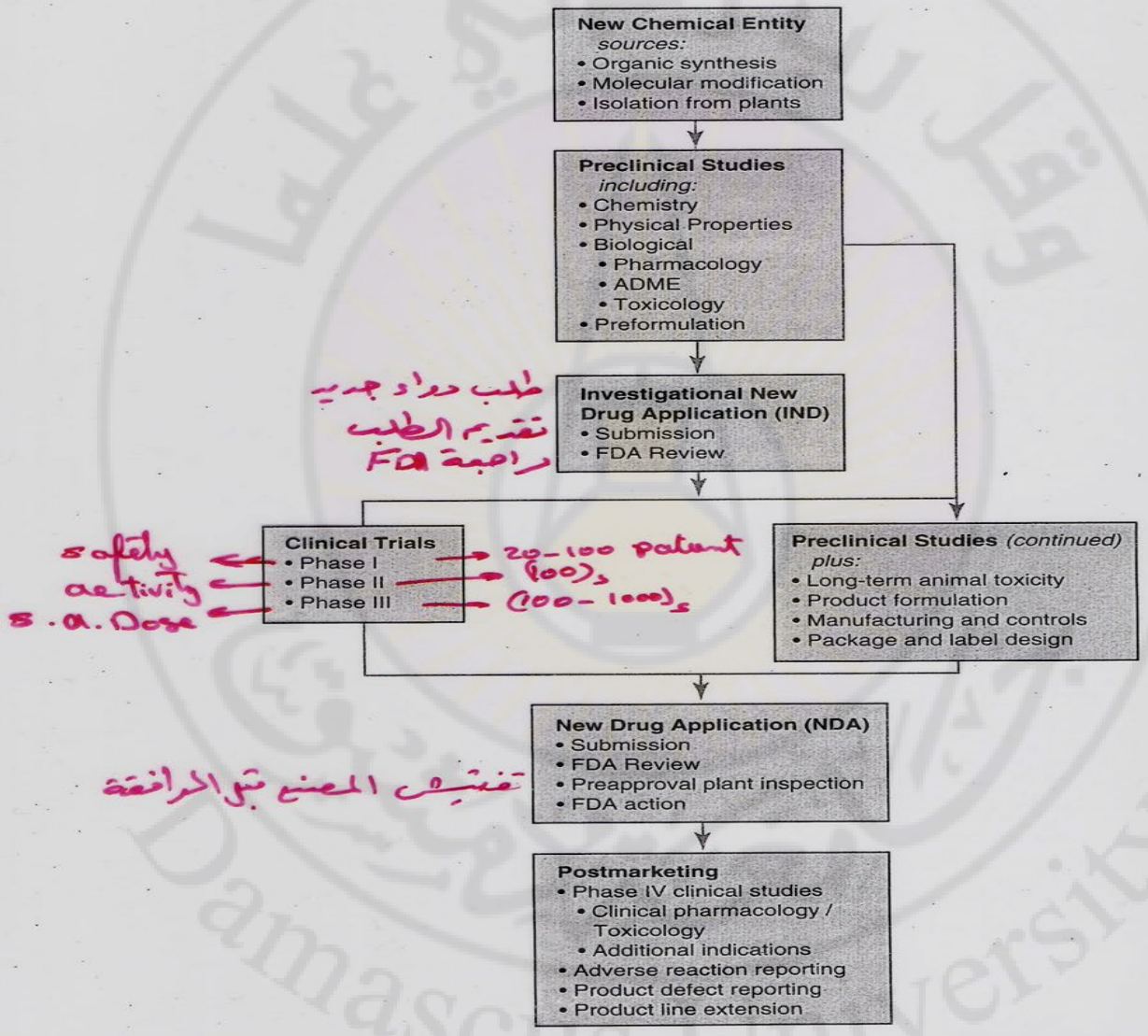


FIGURE 2.1 The new drug development process from discovery through preclinical and clinical studies, FDA review of the new drug application, and postmarketing activities.

•FDA says the distribution for new drug should be done after reviewing the applicant's filed data **the product's ingredients**
methods of assay and
quality standards,
formulation and
manufacturing processes,
preclinical studies on animals, tissues, and **clinical trials on human subjects**.
Then drugs approved by the FDA for **marketing**.

The need for additional drug standards was demonstrated in 1938.

The wonder drug **sulfonilamide** which was not soluble in most common pharmaceutical solvents, it was prepared and distributed by a famous company as an Elixir containing *diethylene glycol*.

100 persons killed

- Before the product could be removed from the market, more than 100 persons died of diethylene glycol poisoning.
- The necessity for proper product formulation, through pharmacologic and toxicologic testing of the therapeutic agent, pharmaceutical ingredients, and the completed product.

Drugs are classified according to the manner in which they may be obtained by the patient.

Drugs which are safe enough to be used by the layman in the self-treatment for simple conditions are called **OTC** drugs, No prescription, No physicians.

Drugs which are useful only after diagnosis and are too dangerous for use in self-medication are made available to the patient only by prescription. They must bear the symbol **Rx only**.

- In 1960 a tragedy happened in Europe a new synthetic drug thalidomide, which is a sedative and tranquilizer, was being sold as OTC drug.

- It was hoped that it would replace the barbiturates as sedative and therefore prevent the frequent deaths barbiturates over dosage.
- A pharmaceutical company was awaiting FDA approval for marketing in the USA when reports of a toxic effect drug's use in Europe began to appear.
- Thalidomide given to women during pregnancy produced birth defects. Some children were born without arms or legs others with disfigurations of the nose, eyes, and ears. Some children died of malformation of the heart or gastrointestinal tract.

- FDA asked the manufactures to prove the drug`s safety and effectiveness.

Drug Discovery and Drug Designs :

During world war II pharmaceutical industry grew rapidly. The need for drugs of all kinds increased, but especially those with life-saving capabilities like penicillin, the antibiotic that become commercially available in 1944.
The drug discovery continued such as vaccines to protect against poliomyelitis, Measles, and Influenza.

New pharmacologic categories of drug have been developed such as:

oral hypoglycemic drug,

antineoplastic and anticancer drugs,

immunosuppressive agent to assist the body's acceptance of organ plants,

oral contraceptive to prevent pregnancy,

tranquilizers and anti depressant to treat depression.

- In recent years many new drugs developed:

  Indinavir to treat AIDS

  Finasteride to treat prostate cancer

  Sumatriptan to treat migraine

  Taxol to treat ovarian carcinoma

  Cimetidine to treat gastric ulcer

  Ciprofloxanin to treat infections.

Sources of new drugs

1-Natural sources

2-Synthestic in laboratory

270.000 plants have been investigated for medical activity.

Animal have served humans in their search for drugs in no. of ways.

Insulin, thyroid extract obtained from cattle, sheep and they are life saving drugs.

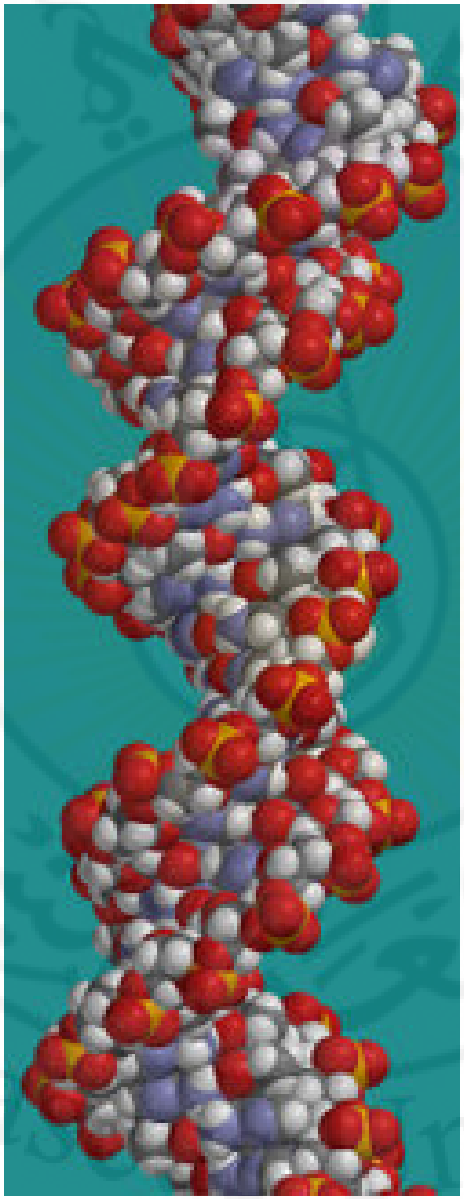
Gene therapy is a medical way based on the modification of the genetic material of living cells.

- Today we are witnessing a new age in the development of pharmaceutical products as a result of advent of genetic engineering.
- Manipulation of DNA, through this process we get purer antibiotics and vaccines.

Genetic material (RNA, DNA) can be transplanted from man into bacteria, this process can induce the lower organism to make proteins such as insulin, human growth hormone and hepatitis B vaccine.

Human gene therapy is used to prevent, treat, cure and diagnose human disease caused by genetic disorders.

Damascus University



Cells may be modified outside the body or inside the body.
The first human gene therapy used was to treat adenosin deaminase deficiency, a condition that results in abnormal functioning of the immune system. Therapy consisted of the administration of genetically modified cells capable of producing ADA.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

المحاليل الصيدلانية
pharmaceutical solutions

تعرف المحاليل الصيدلانية أنها مستحضرات سائلة تكون فيها المادة الفعالة والسواغات المضافة ذائبة في مذيب مناسب.

قد تحوي المحاليل الصيدلانية مجموعة من السواغات كل له دوره في الصيغة الصيدلانية السائلة .

اذن يمكن أن تعرف المحاليل أنها مستحضرات سائلة تحوي مادة كيماوية أو أكثر ذائبة في مذيب مناسب أو مزيج من المذيبات المزوجة.

تصنيف المحاليل

محاليل تحوي السكر وتسمى الشرابات syrups

محاليل مائية غولية محلاة بالسكر تسمى اليكسير Elixir

محاليل مواد عطرية في الغول تسمى أرواح Spirits

محاليل مواد كيماوية ذائبة في الغول أو في مذيب ماء غول تسمى صبغات Tinctures.

محاليل تحضر باستخلاص مواد فعالة من أدوية خام تسمى أيضا صبغات.

BELLS
IODINE
TINCTURE
B.P.
25ml

PHARMACY MEDICINE
Amcal
1-5
YEARS
CHILDREN'S
Paracetamol
Elixir
100mL

ميزات المحاليل
Solutions Advantages

سهولة التناول وخصوصا من قبل الأطفال أوكبار السن.

طالما أن المادة الفعالة ذائبة فهي جاهزة للامتصاص فالتوافر الحيوي للأشكال الصيدلانية السائلة أكبر من الأشكال الصلبة.

يمكن بكل سهولة تقنيع الطعم المر للمواد الدوائية.

مساوئ المحاليل
Disadvantages of solutions

الأشكال الصيدلانية السائلة المعدة للإعطاء الفموي لاتناسب المواد الدوائية الغير ثابتة في الأوساط المائية.

الذوبانية الضعيفة للمادة الدوائية قد يحول دون تحضيرها بشكل محلول.

شحن المستحضرات الصيدلانية السائلة غالي الثمن وحملها بالنسبة للمريض يكون عبء مقارنة بالأشكال الصلبة.

Drug solubility

- In pharmaceutical solutions both the therapeutic agent and the excipients are legally required to be present in solution over the shelf-life of the formulated product.

تفسير عملية الذوبان

1-تنتزع جزيئة الدواء من الحالة الصلبة

2-يتشكل تجويف ضمن المذيب

3- يسكن جزئ الدواء في التجويف المتشكل

تتضمن هذه العملية انكسار الروابط بين كل جزيئة دواء والثانية solute–solute وبين كل جزيئة مذيب والثانية وهي عملية ماصة الحرارة endothermic processes وتشكل روابط بين المذيب والدواء وهي ناشرة للحرارة exothermic.

1-The removal of a molecule of the drug from the solid state,

2-the formation of a cavity within the solvent and

3- the accommodation of the drug molecule into the formed cavity.

This process involves the breakage of solute–solute and solvent–solvent bonds (endothermic processes) and the formation of a bond between the solute and the solvent (with the subsequent liberation of energy).

Drug Solubilityذوبانية الدواء

ذوبانية الدواء في الوسط المائي في باهاء محددة **عالية**، اذن يمكن تحضيره بشكل سائل.

ذوبانية الدواء في الوسط المائي في باهاء محددة **متوسطة** أي الذوبانية أقل من التركيز العلاجي المطلوب، اذن يجب الاستعانة لتحسين ذوبانية المادة الفعالة.co-solventبمذيبات مشاركة.

ذوبانية المادة الفعالة في الوسط المائي في باهاء محددة **قليلة** والفرق بين الذوبانية والتركيز العلاجي المطلوب كبير اذن يفضل وضع المادة الدوائية في شكل صيدلاني آخر مثل المعلقات.

RELATIVE TERMS OF SOLUBILITY

DESCRIPTIVE TERM	PARTS OF SOLVENT REQUIRED FOR 1 PART OF SOLUTE
Very soluble	< 1
Freely soluble	1 -10
Soluble	10 – 30
Sparingly soluble	30 – 100
Slightly soluble	100 – 1000
Very slightly soluble	1000 – 10,000
Practically insoluble or insoluble	> 10,000

العوامل المؤثرة في ذوبانية المواد الدوائية

1-كلما ارتفعت درجة الانصهار للمادة الفعالة كلما انخفضت ذوبانيتها .

2-ان وجود وظائف كيماوية محبة للماء وموقع هذه الوظائف ، شوارد الأمونيوم ، COOH, OHفي بنية المادة الدوائية يجعل المادة أكثر ذوبانا في الأوساط المائية السائلة من المادة التي تحمل وظائف مثل المثيل، الايثيل، الايتوكسي، أو الكلورين.

3- تعتمد ذوبانية المواد الدوائية الحامضية أو الأساسية على الوسط. باهاء.

للحموض الضعيفة $pH - Pka = \log [\frac{S - S_0}{S_0}]$

للأسس الضعيفة $pH - pKa = log \left[\frac{S_0}{S - S_0}\right]$

S_0

S ذوبانية الدواء

S_0 intrinsic solubility ذوبانية الشكل غير المتشرد من الدواء

من هذه المعادلة نستنتج أن

1-ذوبانية المواد الحامضية تزداد عند قيم.pH فوق قيم pKa.

2- ان ذوبانية المواد القلوية تزدادعند قيم pH أقل من pKa.

In simple terms the solubility of acidic compounds increases as the pH of the solution is increased (above the pKa) and the solubility of basic compounds increases as the pH is lowered below the pKa.

Determination of the solubility properties of zwitterionic compounds

- تتصرف المواد ثنائية الشحنة وكأنها حمض في الأوساط مرتفعة الpH، وكأنها أساس في الأوساط منخفضة ال pH
- The pH range at which the therapeutic agent exhibits minimal solubility lies between the pKa values of the acidic and basic groups.
- تكون ذوبانية المادة الدوائية المذبذبة بحدودها الدنيا في الأوساط ذات pH تقع بين pKa الوظيفة الحامضية والوظيفة الأساسية.

طرق تحسين ذوبانية المادة الدوائية

1-الاختيار الأفضل للشكل الملحي للمادة الفعالة

2- تحضير الصيغة بأفضل pH

3-استعمال مذيبات مشاركة

WATER AND ALCOHOL SOLUBILITES OF SOME WEAK ACIDS, WEAK BASES, AND THEIR SALTS

	MILLILITERS OF SOLVENT TO DISSOLVE 1g OF DRUG	
DRUG	**WATER**	**ALCOHOL**
Atropine	455.0	2
Atropine sulfate	0.5	5
Codeine	120.0	2
codeine sulfate	30.0	1,280
Codeine phosphates	2.5	325
Morphine	5,000.0	210
Morphine sulfate	16.0	565
Phenobarbital	1,000.0	8
Phenobarbital sodium	1.0	10
Procaine	200.0	Soluble
Procaine hydrochloride	1.0	15
Sulfadiazine	13,000.0	Sparingly soluble
Sodium sulfadiazine	2.0	Slightly soluble

الماء

في معظم الحالات ، خصوصا الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم أو تستعمل لعلاج العين فالماء هو المذيب المفضل.

المذيبات المساعدة

يعتبر الغول والغليسرين والبروبيلين غليكول أكثر المذيبات المساعدة استعمالا وساهمت بشكل فعال بالحصول على محاليل لها مواصفات صيدلانية جيدة وثابتة.

glycerin

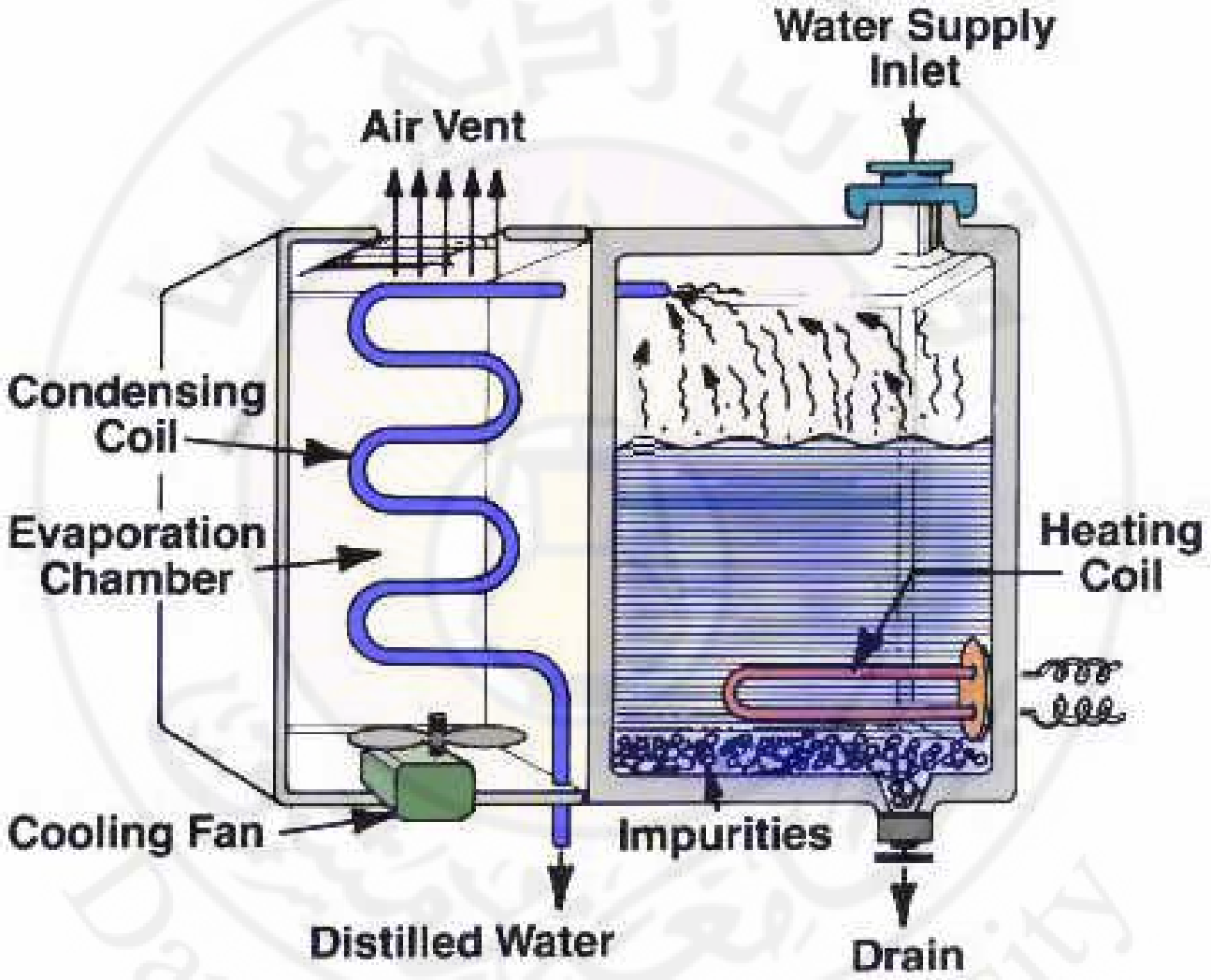
مذيبات لايمكن استعمالها داخليا

الأسيتون وايثيل الأوكسيد والغول الايزو بروبيلي مذيبات سامة جدا لايسمح بإدخالها الى المستحضرات الصيدلانية التي تعطى داخلا.

لايمكن استعمال ماء الحنفية في تحضيرالأشكال الصيدلانية السائلة بسبب احتمال حدوث تنافرات كيماوية بين المواد الصلبة الموجودة فيه والمواد المضافة.

الماء المستعمل هو الماء المقطرالذي يتم الحصول عليه بالتقطير ، بالتناضح العكسي، بالتبادل الشاردي.

الماء المنقى حسب دستور الأدوية الأميركي يحوي شوائب صلبة أقل من ماء الشرب من الحنفية، فيجب أن لا تزيد نسبة المواد الصلبة فيه عن 0.001% (1ملغ في 100مل).
وهو المستخدم في صناعة الأشكال الصيدلانية المائية ماعدا الحقنية.


Water Supply Inlet
Air Vent
Condensing Coil
Evaporation Chamber
Heating Coil
Cooling Fan
Impurities
Distilled Water
Drain

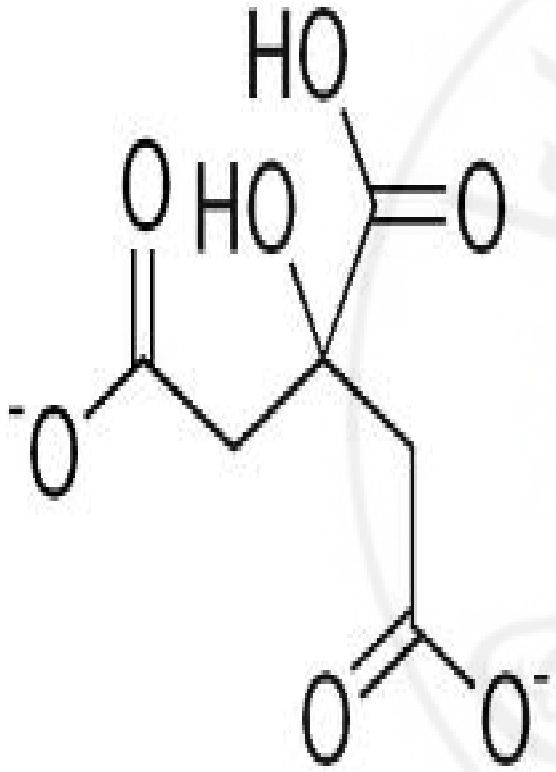
تحضير المحاليل الفموية (الشرابات)

تحوي معظم المحاليل الفموية منكهات وملونات لأجل جعل الدواء أكثر قبولا.

وقد تحوي مثبتات للحفاظ على الثبات الفيزيائي والكيميائي للمادة الدوائية وتحتاج الى مواد حافظة لمنع نمو العضويات الدقيقة في المحلول.

تحضر المستحضرات الصيدلانية السائلة المخصصة للإعطاء الفموي بحيث يتناول المريض الجرعة المخصصة من الدواء بحجم مناسب من السائل: 5مل ملعقة الشاي، 15 مل ملعقة الطعام.

بعض المحاليل الفموية تعطى بجرعات كبيرة مثل شراب سيترات المغنزيوم الذي جرعته حسب دستور الأدوية الأميركي 200مل.



Mg^{2+}

Damascus University

- من جهة أخرى تعطى الشرابات الفموية للأطفال على شكل قطرات حيث يجهز المصنع الشراب بقطارة معايرة .

Calibrated in 1/10 cc increments

30 ml (1 FL OZ)
IroVit™
Iron Supplement
Eisen Präparat
15 mg Iron in one Dose
VITANE

Syrups الشرابات

الشرابات هي مستحضرات مائية مركزة من السكر أو أي مادة بديلة للسكر سواء أضيف مادة منكهة ومادة دوائية أو لم يضاف.

يطلق على شراب الكرز وشراب البرتقال و شراب الكاكاو الشرابات المنكهة .

الشراب البسيط 85% سكاروزحسب دستور الأدوية الأميركي لايحتاج الى عامل حافظ

Damascus University

بديل الشراب البسيط

يمكن الحصول على لزوجة مماثلة للزوجة الشراب البسيط باستخدام ميثيل سللولوز أوهيدروكسي ايثيل سللولوز ثم يضاف السكارين كعامل محلي.

الشرابات الحاوية على سكاروز والخالية منه

السكاروز هو السكر المستعمل غالباً في تحضير الشرابات.

في حالات خاصة قد يتم استبداله كليا أو جزء منه بسكر أخر مثل السوربيتول، أو مادة طعمها حلو: الغليسرين، البروبيلين غليكول.

محاليل مرضى السكري

يتم استبدال كل المواد المولدة للسكر glycogenetics

وهي المواد التي تتحول في الجسم الى غليكوزمثل السكاروز والسوربيتول والغليسرين والبروبيلين غليكول بمواد غير مولدة للسكر متل ميثيل سللولوز وهيدروكسي ايثيل سللولوزوهاتين المادتين لا تتحلمهان ولاتمتصان من قبل الجسم.

المواد الحافظة المضادة للجراثيم

- Benzioc acid 0.1-0.2%
- Sodium benzoat0.1-0.2%
- توليفة من methylparaben, propylparaben and butylparaben 0.1%
- Methyl parahydroxy benzoate:propyl parahydroxy benzoate
- تستعمل هذه التوليفة بنسبة 9:1 بتركيز (0.001–0.2%). مما يحسن الطيف المضاد للميكروبات

العوامل الحافظة

يجب أن تبدي الخواص التالية:

1-طيف واسع مضاد للميكروبات

2-تملك تاثيرا على جراثيم سلبية وايجابية الغرام والفطور

3-تبقى ثابتة طيلة فترة حفظ الدواء على الرف

العوامل المؤثرة على فاعلية المادة الحافظة

ان فاعلية العامل الحافظ تعتمد على تواجد الشكل الصحيح منه في المحلول بالتركيز اللازم لتثبيط نمو الميكروبات.

MIC minimum inhibitor concentration

قد يتأثر تركيز العامل الحافظ

بوجود سواغات أخرى مثل 1-بلمر محب للماء

2-وجود مزيلات

3- pH الوسط.

البلمرات المائية المحبة للماء والموجبة الشحنة يجب أن لا تستعمل مع العوامل الحافظة الحامضية في صيغ المحاليل المائية

وقد يحصل ان يدخل العامل الحافظ الى داخل المذيلة مما يخفض تركيزه في المحلول ويؤثر على فاعليته.

ان استخدام عوامل حافظة حامضية مثل حمض البنزويك وحمض السوربيك قد يكون مشكلة ؟

- لأن التأثير المضاد للميكروبات يعود للشكل غير المتشرد من العامل الحافظ ودرجة التشرد هي تابع للباهاء ، فالشكل غير المتشرد هو الذي ينفذ عبر الغشاء الخلوي للعضوية الدقيقة الحية ويصل الى الستوبلاسما ذات الباهاء المعتدلة فيتشرد فيها مما يؤدي الى تحميضها ويمنع نمو الجراثيم.

المواد المنكهة

الفانيليا وزيت البرتقال من الزيوت الطيارة التي يستخدم الغول لاذابتها. وكذلك زيت النعنع

المواد الملونة

الملون مرتبط بالمنكه

اللون الأخضر +طعم النعنع

اللون البني +طعم الشوكولا

تحضير الشرابات

1- اذابة المواد بالاستعانة بالحرارة

2-اذابة المواد من غير الاستعانة بالحرارة

3-اضافة السكاروز لمادة دوائية سائلة

4-التزحيل

يتم ذوبان المادة الفعالة على ثلاث مراحل

- 1. تنكسر الروابط بين جزيئات المادة الصلبة – solute solute bonds
2. تنكسر الروابط بين جزيئات المذيب solvent – solvent bonds
3. تتشكل روابط بين جزيئات المادة وجزيئات المذيب solute – solute bonds

Damascus University

العوامل المؤثرة في ذوبانية المادة الفعالة

- تعتمد ذوبانية المادة في مذيب على عدد من العوامل:-
- الوزن الجزيئي
- حجم الجزيء
- تصف قطر الدوران radius gyration
- الكثافة
- الروابط الدوارة
- معطي الروابط الهيدروجينة
- مستقبل الروابط الهيدروجينة
- الخواص البلورية / عديم الشكل crystal/amorphous

وهناك ارتباط بين الخواص فيزيوكيماوية للمادة والذوبانية

- كلما ازدادت نقطة الانصهار كلما انخفضت الذوبانية
- تتأثرالذوبانية بالوظائف الكيماوية التي تحمل الجزئ ومكان توصيف المركبات التي تحمل وظيفة محبة الماء
COOH,OH اكثر انحلالا من المركبات التي تحمل وظيفة محبة للدسم مثل الميثيل, الإيثيل, الإيتوكسي CH3-CH2O

- المواد الدوائية غالبا ما تكون إما حمضية أو قلوية وذوبانها يعتمد على pH الوسط.
- تعتمد ذوبانية الحموض أوالأسس على درجة التشرد اذ كلما ازدادت درجة التشرد ازداد الذوبان.

- 1. تزداد ذوبانية الحموضة في pH اعلى من pKa
- 2. تزداد ذوبانية الاسس في ال pH أقل من pKa

- طرق تحسين الذوبانية للمواد الفعالة
- 1. اختيار مناسب للشكل الملحي للدواء
- قد يكون للدواء أكثر من شكل ملحي عندها يتم اختيار الملح ذو الذوبانية الأنسب
- 2. تحسين pH الوسط حيث تؤمن ذوبانية المادة الفعالة، و المحافظة على pH المحلول باستعمال وقاء.
- 3. استعمال المذيبات المشاركة
- مثل الغلسرين
- وأهم ما يجب اخده بعين الاعتبار هو كمية المذيب المشارك

السواغات المستعملة في المحاليل الصيدلانية للإعطاء الفموي

- الماء: ماء الشرب غير قابل للاستعمال
- الماء المستخدم هو الماء المنقى حسب USP والذي سيحصل عليه بالتقطيراو بالتناضج العكوس ....
- الثمالة الصلبة الباقية يجب ان تكون أقل من 1 ملغ/ 100 ملغ
- لا يستعمل في المحاليل الحقنية
- الماء المستعمل في المحاليل الحقنية هو ماء معد للحقن WFI

اذن نستطيع القول أن تحضير الشراب يحتاج

- مذيب : الماء أو مذيبات مشاركة مثل بروبيلين غليكول، غلسرين، غول.
- عامل فاعل على السطح لأجل تحسين ذوبانية المادة الفعالة
- عامل حافظ: استرات الباراهيد روكسي بنزوات ،ايثيل هيدروكسي بنزوات، بروبيل هيدروكسي بنزوات، حمض البور، وأملاح البور، والفنولات.
- عامل محلي: غلوكوز، سكارين، اسبارتام
- رافع لزوجة: مشتقات السللوز, حمض الألجين, PVP
- مضادات أكسدة: بوتيل هيدروكسي أنيزولBHA ، بوتيل هيدروكسي تولين BHT.
- ملون
- منكه
- وقاء

Granules

They are irregularly shaped but may be prepared to be spherical.

They are usually in the 4- to 12 sieves size range.

Granules of various mesh sizes may be prepared depending upon their application.

Damascus University

الحثيرات Granules

- أشكال صلبة غير منتظمة الشكل وأحيانا تحضر لتكون كروية الشكل.
- تتراوح أبعادها بين المناخل ذات الأرقام 4-12
- أي 2-4.75 mm
- تختلف أبعاد الحثيرات باختلاف التطبيقات المعدة لها.
-

SUGAR FREE
Ural®
Effervescent Granules
Pleasantly Flavoured Urinary Alkalinizer
Each sachet contains: sodium bicarbonate 1.76 g, tartaric acid 890 mg, citric acid anhyd. 720 mg, sodium citrate anhyd. 630 mg.
28 x 4 g sachets
Made in Australia
Aust R 29693
Ural
Effervescent Granules
SIGMA
9 316626 102464

Active Ingredients

Each sachet contains: Sodium bicarbonate 1.76g, Sodium citrate anhyd. 0.63g, Citric acid anhyd. 0.72g, Tartaric acid 0.89g .

Product Description

Ural Effervescent Granules are a fast relief from the symptoms of Cystitis. Ural is a urinary alkalinizer .

Directions

Take the contents of 1 sachet dissolved in water 4 times daily for 2 days.

Warnings and Cautions

- Do not use without medical direction for pregnant or one who suffer from heart disease, high blood pressure or renal disease .
- If symptoms persist, see your doctor .
- Store below 30 degrees celsius .

Abbot Laboratories (N.Z.) Ltd, Wellington.

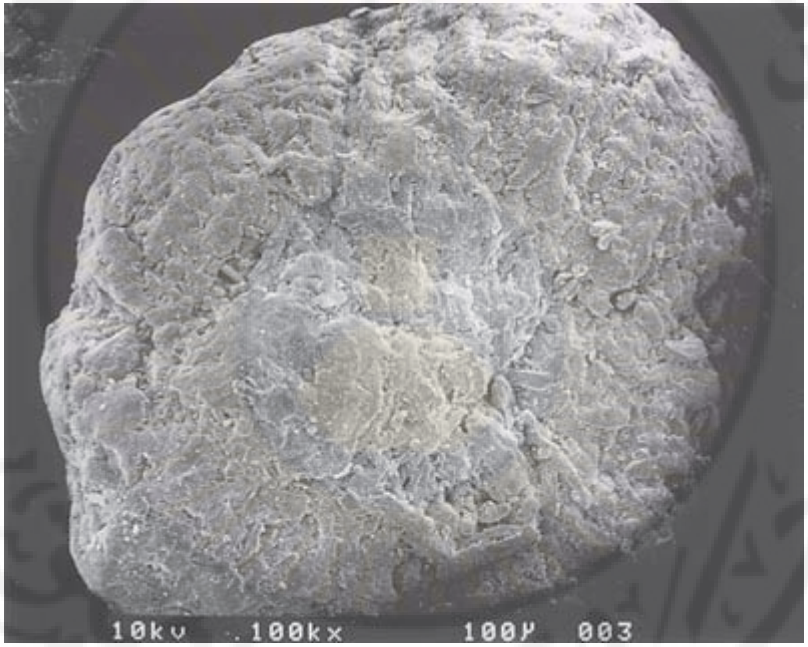
Ural Effervescent Granules - 28 sachets x 1

add to cart USD $ 6.49

Damascus University

1933

$$3NaHCO_3 + C_6H_8O_7.H_2O \rightarrow 4\ H_2O + 3\ CO_2 + Na_3C_6H_5O_7$$



طرق تحضير الحثيرات

1- الطريقة الرطبة wet method
2-الطريقة الجافة dry method

Granules are prepared by
wet methods and
dry methods.

الطريقة الرطبة

1- رطب المسحوق أو مزيج المساحيق بالعامل الرابط المناسب

- 2- مرر العجينة الرطبة عبر منخل بأبعاد معينة لتحصل على الحثيرات بالأبعاد المرغوبة.
- 3-توضع الحثيرات على صواني جافة وتجفف بالهواء تحت الحرارة.
- 4-تحرك الحثيرات من وقت لآخر حتى لاتتكتل وتلتصق بشكل تجمعات كبيرة .

Wet method:

1-moisten the powder or powder mixture and then

2- pass the resulting paste through a screen to produce the desired size of granules.

3- the granules are placed on drying trays and dried by air or under heat.

4-the granules are periodically moved about, on the drying trays to prevent adhesion into large mass.

التحثير الكل في واحد

يقوم جهاز السريرالهوائي السائل Fluid-bed processor
بإجراء عمليات التحثير كلها في جهاز واحد.
تمزج المادة الفعالة مع المالئة والعامل المفتت داخل جهاز الهواء السرير السائل

Fluid bed process: one apparatus for doing all processes.

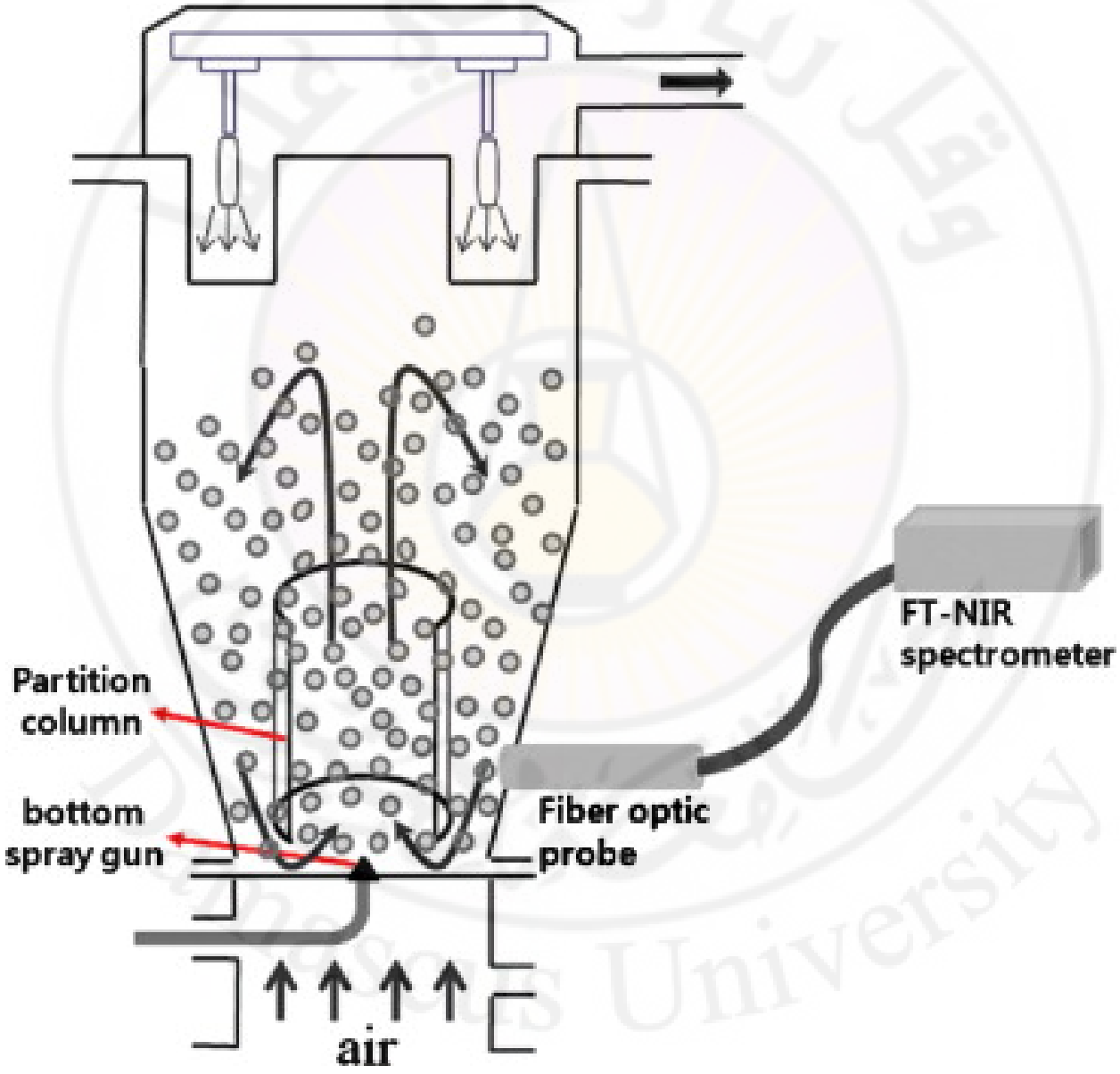
Blending for active substance and filler and disintegrant by fluidized air apparatus.

يحثر المزيج برذ العامل الرابط على جزيئات المواد الصلبة المعلقة بالسرير الهوائي السائل مثل المحلول المائي للصمغ او هيدروكسي بروبيل السلولوزأو البوفيدون.

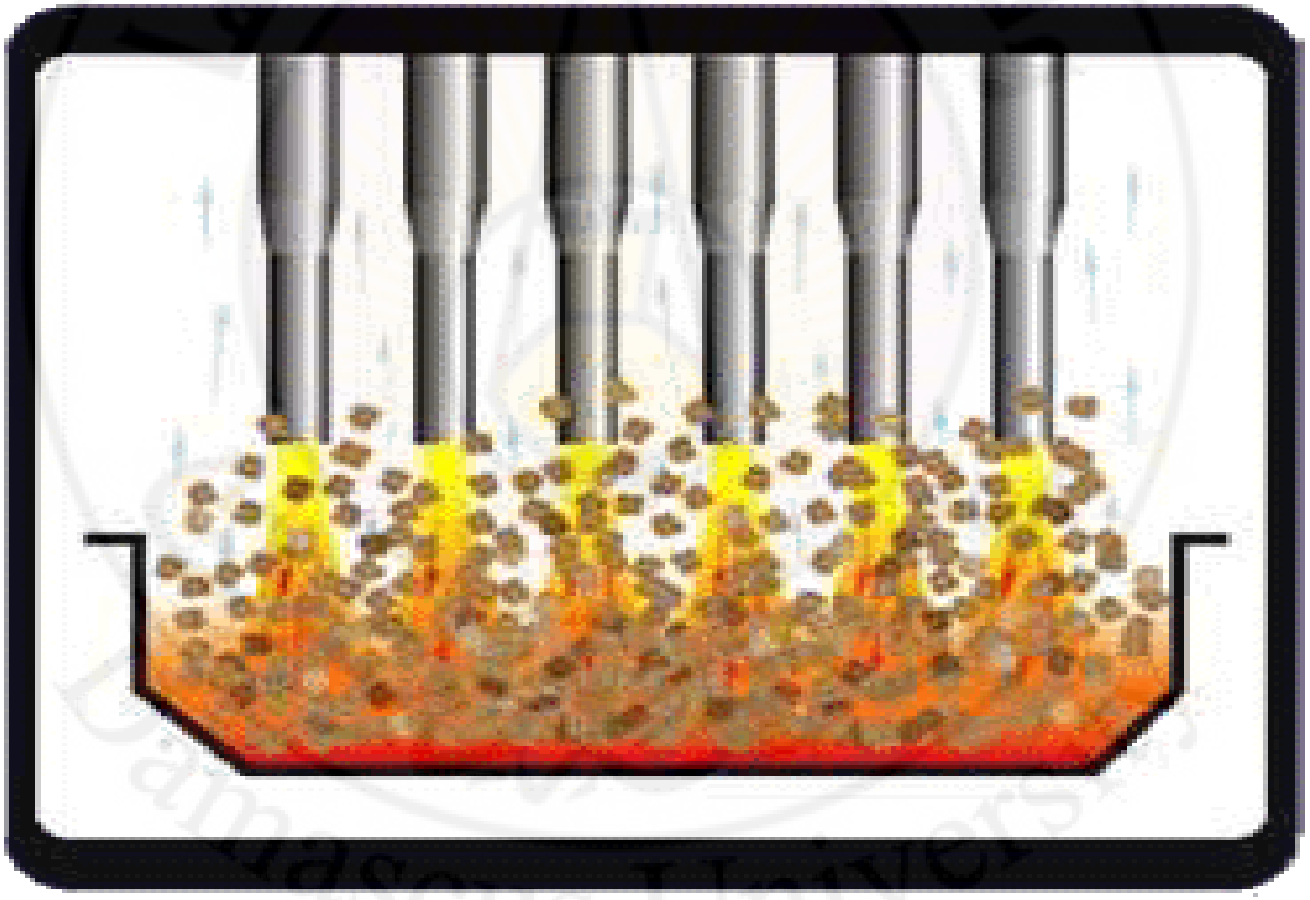
تجفف الحثيرات الناتجة الى محتوى من الرطوبة المطلوب.

- Another type of wet method is fluid bed processing, in which particles are placed in a conical equipment and vigorously dispersed and suspended while a liquid excipient is sprayed on them and then product dried using hot air, forming granules or pellets of defined particle size

Binder	Concentration	General comments
Hydroxypropylmethylcellulose HPMC	2–5% w/w	The required concentration is dependent on molecular weight (grade) used
Polyvinylpyrrollidone PVP	0.5–5% w/w	The required concentration is dependent on molecular weight (grade) used
Hydroxypropylcellulose HPC	2–6% w/w	The required concentration is dependent on molecular weight (grade) used
Sucrose	50–67% w/w	Added as a syrup Produces hard tablets whose properties are affected by moisture
Microcrystalline cellulose	20–90% w/w	Often used as a binder and diluent
Acacia	1–5% w/w	Produces hard tablets


FT-NIR
spectrometer
Partition
column
bottom
spray gun
Fiber optic
probe
air

Vector/Freund Flo-Coater production system.
A fluid bed system used to apply coatings to beads, granules,powders, and tablets. Capacity of models ranges from 5 to 700 kg. (Courtesy of Vector Corporation.



A *roll compactor*, **also called a** *roll press:*
changing **fine powder into dense sheets by forcing it through two mechanically rotating metal running counter to each other.**
The surface of the compacting rolls may be smooth or may have pocket indentations or corrugations that allow compaction of different forms and textures.

الطريقة الجافة

1- المداحل الاسطوانية Roller compactors

2- الأقراص الكبيرة slugs

المداحل الاسطوانية Roller compactors

تتحول المساحيق الناعمة الى صفائح متكاثفة من خلال تمريرها عبر المداحل المعدنية الاسطوانية التي تدور بشكل متعاكس.

سطح المداحل قد يكون أملس أو يحوي فجوات أو تمويجات تعطي حثيرات بأشكال مختلفة.

الأقراص الكبيرة Slugs

ضغط المسحوق أو مزيج المساحيق بشكل أقراص كبيرة

الضغط المطبق يتراوح بين 8000- 12000باوند حسب الصفات الفيزيائية للمسحوق.

قطر القرص 2.5 سم دائري مسطح

تكسر الأقراص وتتحول الى حثيرات بأبعاد محددة.

is compression of a powder or powder mixture into large tablets or slugs on a compression machine

المساحيق الناعمة

تنتج عن الطريقة الجافة نسبة كبيرة من المساحيق الناعمة التي تجمع وتضغط من جديد لكي تحثر ثانية.

An alternative dry method, termed slugging, is compression of a powder or powder mixture into large tablets or slugs on a compression machine, under 8000 to 12000 pounds of pressure, depending on the physical characteristics of the powder. The slugs are generally flat-faced and about 2.5 cm (1 inch) in diameter.

The slugs are granulated into the desired particle size, generally for use in the production of tablets.

The dry process often results in the production of fines, that is, powder that has not agglomerated into granules.

Granules flow well compared to powders. For comparison, consider the pouring and flowing characteristics of granulated sugar and powdered sugar. Because of their flow properties, granulations are commonly used in tablet making to facilitate the free flow of material from the feeding container (or hopper) into the tablet process.

مقارنة بين الحثيرات والمساحيق

الانسيابية

الابتلال

الثبات

•Granules have other important characteristics: Because their surface area is less than that of a comparable volume of powder, granules are usually more stable to the effects of atmospheric humidity and are less likely to cake or harden during storage.

• Granules also are more easily wetted by liquids than are certain light and fluffy powders (which tend to float on the surface).

•They are often preferred for dry products intended to be constituted into solutions or suspensions.

Other types of granulated commercial products include Lactinex Granules, a mixed culture of Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus bulgaricus in 1-g packed used in the treatment of uncomplicated diarrhea, including that due to antibiotic therapy. The granules are measured and mixed with water or other beverage, sprinkled on food, or eaten plain,
Granules are compressed in tablet form, as Zantac EF-FER tablets (Glaxo Wellcome). Effervescent granules and tablets are dissolved in water before use.

من المستحضرات التجارية الجاهزة هي حثيرات لاكتينكس وهو مزيج من من مستنبت الجراثيم اللبنية المحبة للحمض والجراثيم اللبنية البلغارية المعبأة في رزم 1غ لعلاج الاسهال الناجم عن تعاطي المضادات الحيوية .
تمزج كمية مقاسة من الحثيرات مع الماء أو أي شراب أخر أو ترذ فوق الطعام أو تؤكل لوحدها.
مستحضر الزنتاك التجاري هو أقراص حضرت بشكل حثيرات ثم تم ضغطها .
الحثيرات الفوارة والأقراص الفوارة تذاب في الماء قبل تناولها.

Effervescent granules:

Using a combination of citric and tartaric acids rather than either acid alone avoids certain difficulties. When tartaric acid is used as the sole acid, the resulting granules readily lose their firmness and crumble. Citric acid alone results in a sticky mixture difficult to granulate.

Effervescent granules are prepared by two general methods: (*a*) the dry or fusion method and (*b*) the wet method.

الحثيرات الفوارة

يستعمل مزيج من حمض الليمون وحمض الطرطر وهذا أفضل من استخدام حمض واحد فقط،عندما يستخدم حمض الطرطر لوحده تنتج حثيرات تفتقر الثبات وتتفت وعندما يستخدم حمض الليمون لوحده تكون العجينة ملتصقة ومنالصعب أن تتحثر.

تحضر الحثيرات الفوارة بطريقتين أساسيتين :

- طريقة الصهرأو الطريقة الجافة
- الطريقة الرطبة

ن

Fusion Method

In the fusion method the one molecule of water present in each molecule of citric acid acts as the binding agent for the powder mixture.
Before mixing the powders, the citric acid crystals are powdered and then mixed with the other powders of the same sieve size to ensure uniformity of the mixture. The sieves and the mixing equipment should be made of stainless steel or other material resistant to the effect of the acids.

يعمل جزئ الماء الموجود مع كل جزيئة حمض ليمون كعامل رابط لمزيج المساحيق ، حيث يسحق بلورات حمض الليمون وتمزج مع المساحيق ألألأخرى والتي تنخل لمجانسة أبعاد الجسيمات لجميع مكونات المزيج. تصنع المناخل وأجهزة المزج من الستانلس ستيل أو من المواد المقاومة للحموض.

The mixing of the powders is performed as rapidly as is practical, preferably in an environment of low humidity to avoid absorption of moisture and a premature chemical reaction. After mixing, the powder is placed on a suitable dish in an oven at 34ºC to 40ºC. During the heating process, an acid-resistant spatula is used to turn the powder. The heat releases the water of crystallization from the citric acid, which in turn dissolves a portion of the powder mixture, setting the chemical reaction and consequently releasing some carbon dioxide.

تمزج المساحيق بسرعة وفي جو منخفض الرطوبة لتجنب امتصاص الرطوبة من الجو . يوضع المزيج في وعاء مناسب في درجة حرارة 34-40 درجة مئوية . اثناءالتسخين يستعمل ملوق مقاوم للحموض لتقليب المساحيق . تحرر الحرارة جزيء الماء المتبلور مع حمض الليمون الذي بدوره يحل جزء من مزيج المسحوق ويبدأ جزء من تفاعل الفوران ويتحرر ثاني أكسيد الكربون.

This causes the softened mass of powder to become somewhat spongy, and when it has reached the proper consistency (as bread dough) it is removed from the oven and rubbed through a sieve to produce granules of the desired size. A No. 4 sieve produces large granules, a No. 8 sieve prepares medium size granules, and a No. 10 sieve prepares fine size granules,then they are dried at a temperature not exceeding 54 ºC and immediately placed in containers and tightly sealed.

ان تحرر جزيئة الماء في المسحوق وحدوث تفاعل فوران بدئي يجعل كتلة المساحيق طرية اسفنجية تشبه عجينة الخبز ، تسحب العجينة بسرعة من الفرن وتحثر من خلال المنخل رقم 4 الذي يعطي حثيرات كبيرة أما المنخل رقم 8 فيعطي حثيرات صغيرة ويعطي المنخل رقم 10 حثيرات ناعمة . تجفف الحثرات في درجة حرارة 54 درجة مئوية وتوضع في أوعية محكمة الاغلاق.

Wet Method الطريقة الرطبة

The wet method differs from the fusion method in that the source of binding agent is not the water of crystallization from the citric acid but water added to alcohol as the moistening agent, forming the pliable mass for granulation. In this method, all of the powders may be anhydrous as long as water is added to the moistening liquid. Just enough liquid is added (in portions) to prepare a mass of proper consistency: then the granules are prepared and dried in the same manner as described

- كل مكونات المساحيق لامائية
- يستخدم مزيج من الماء والغول كعامل رابط ومرطب
- يضاف عامل الترطيب على دفعات وبأقل كمية للحصول على عجينة بقوام مناسب تحثر وتجفف بنفس الأسلوب المذكور سابقا

المحافظ الجيلاتينية (الكبسولات)

- أشكال صيدلانية صلبة تصنع من الجيلاتين و تحتوي ضمنها الصيغة الدوائية.
- يوجد منها نوعين: الكبسولات القاسية hard gelatin capsules
- الكبسولات الطرية soft gelatin capsules

- تصمم الكبسولات لكي يتناولها المريض بشكل كامل أي ليبتلعها ولكن في بعض الأحيان في المستشفيات تفتح ويؤخذ المحتوى فقط خصوصا للمرضى الكبار الذين لايستطيعون البلع.
- لايجوز حفظ الكبسولات في مكان رطب لانها تمتص الرطوبة وتفقد شكلها ولا يجوز تركها تفقد ماءها لأنها تقسى وتتكسر.
- لابد من اضافة محافظ من السيليكاجل .

世纪天龙

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

ميزات الكبسولات القاسية

- 1- صناعتها أسهل من الأقراص
- 2-تحسن التوافر الحيوي للمادة الفعالة لأنها ممكن أن تحتوي محلول المادة الفعالة (القاسية أو الطرية).
- 3-الكبسولات قد تحسن من ثباتية المواد الفعالة.

مساوئ المحافظ

- 1-يحتاج تحضيرها الى أجهزة ومعدات خاصة
- 2- تظهر مشاكل في ثبات الكبسولات التي تحوي مواد سائلة
- 3- تظهر مشاكل أثناء التصنيع في مجال تجانس الوزن والمحتوى.

مواد صناعة الكبسولات

- الماده الاساسية التي تصنع منها الكبسولات هي الجيلاتين ويمكن استبدالها في بعض الاحيان بالنشاء او بالهيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز.

الجيلاتين

- هو مزيج من البروتينات المستخلصة من كولاجين الحيوان
- يؤخذ الكولاجين من جلد الحيوان ، الأوتار sinew , وعظام الأبقار bovine bones عن طريق الاماهة الحامضية الجزئية أو الاماهة القلوية الجزئية.
- من هذه العمليات ينتج نوعين من الجيلاتين:
- جيلاتين A
- جيلاتين B

Damascus University

جيلاتين A

الجيلاتين من النوع A يستحصل عليه من معالجة جلد الخنزير pig skin بالحمض:(حمض كلورالماء Hcl, H_2SO_4, H_3PO_4) في pH من 1-3 لمدة يوم واحد.

الجيلاتين B

- الجيلاتين من النوع B يستحصل عليه من معالجة العظام الخالية من المعادن في محلول هيدروكسيد الكالسيوم لمدة (1-3 اشهر) ثم يستخلص (الجيلاتين بالغسيل بالماء الساخن بعمليات متعاقبة)، يبرد محلول الجيلاتين بعد ذلك ليعطي جل
- يبخر الماء على مراحل متعاقبة مما يؤدي إلى جيلاتين جاف
- إن نقاط التعادل الكهربائي للجيلاتين Aهي بين 7-9.
- والجيلاتين Bبين 4.7 و 5 مما يؤدي الى ذوبانية مختلفة كتابع ل pH الوسط.
- الوزن الجزيئي 15000 – 250000.

- The isoelectric point is of significance in protein purification because it is the pH at which solubility is often minimal and at which mobility in an electrofocusing system is zero (and therefore the point at which the protein will accumulate).

ان استعمال الجيلاتين في صناعة الكبسولات يعود إلى الخواص الفيزيوكيماوية الرائعة التي يتمتع بها

- 1- مادة غير سامة حتى أنها تستخدم في الطعام.

ولكن يجب الانتباه الى الجيلاتين البقري bovine بسبب الخوف من إنتقال مرض جنون البقر BSE Bovine Spongiform Encephalopathy لذلك يجب الانتباه الى مصدره حيث ان البلاد التي حدوث BSEعندها منخفض

الدرجة 1 : لا يحدث highly unlikely

الدرجة 2 : لا يحدث ولكن الحدوث غير مستبعد unlikely but not excluded

2- يذوب في السوائل البيولوجية في درجة حرارة الغرفة

ملاحظة: إن جيلاتين الكبسول لا يذوب مباشرة ولكن ينتج عندما يغمس في محلول مائي في درجة حرارة أقل من 30 م°.

3- يتمتع الجيلاتين بخواص ميكانيكية مما يمكن من صناعة الكبسولات.

4- انسيابية ممتازة في درجة حرارة 50 °م مما يساعد في صناعة الكبسولات.

5- له خواص الإنتقال محلول – هلام : فما ان يبرد محلول الجيلاتين الساخن حتى يأخذ شكل الهلام.

وصف وصناعة كبسولات الجيلاتين القاسية

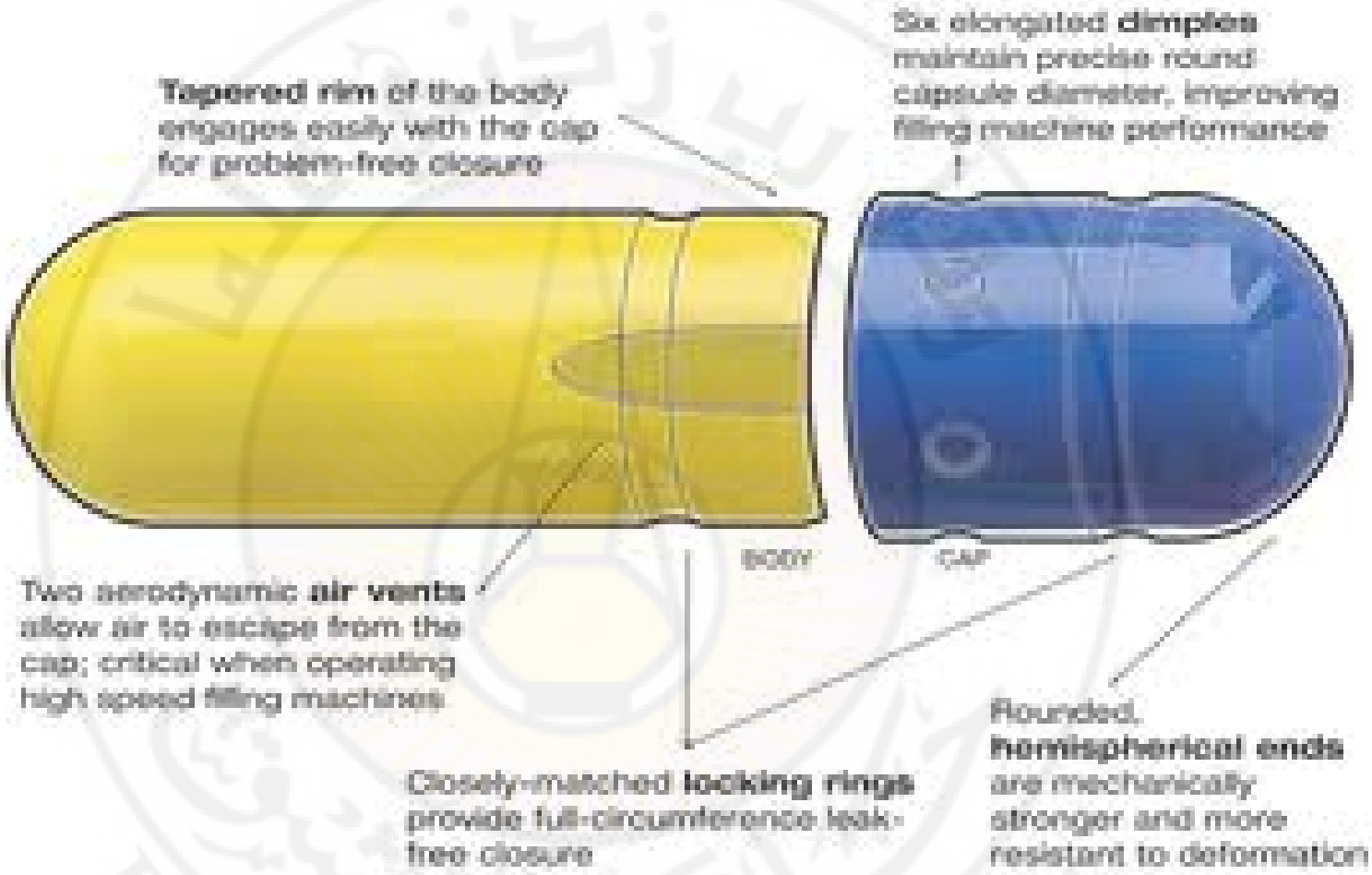
تتألف محافظ الجيلاتين القاسية من نصفين الغطاء Cap والجسم Body.

- يملأ الجسم ويدفع الغطاء ليركب فوقه
- التناسب بين الجسم والرأس محكم لذلك عملية الفصل غير ممكنة أثناء الحفظ أو الاستعمال.
- هناك بعض أنواع الكبسولات المصممة ليتم قفلها ميكانيكيا عن طريق وجود نتوءات داخل أوخارج الغطاء والجسم indentation.

إغلاق الكبسولات القاسية يمكن أن يتم أيضا

1- بصب محلول الجيلاتين بين نصفي الكبسولة وتركه ليبرد فيشكل قفل محكم Hermetic Seal

2- يصب محلول من الماء:كحول (1:1) على نصفي الكبسولة فتطرى وبدرجة حرارة 45° م وعندما تبرد ينتج قفل Seal.


Six elongated **dimples** maintain precise round capsule diameter, improving filling machine performance
Tapered rim of the body engages easily with the cap for problem-free closure
BODY
CAP
Two aerodynamic **air vents** allow air to escape from the cap; critical when operating high speed filling machines
Closely-matched **locking rings** provide full-circumference leak-free closure
Rounded, **hemispherical ends** are mechanically stronger and more resistant to deformation

إن صناعة الكبسولات القاسية يتم بطريقة اسمها Dip – Caoting Method

1- يحضر محلول الجيلاتين بتركيز 35 – 40 % في الماء منزوع الشوارد ثم يفرغ المحلول من الهواء.

2- يضاف الى محلول الجيلاتين الساخن ملونات مختارة وذلك لأجل خواص جماليةِ Aesthetic Properties ولأجل تمييز الكبسولات.

3- عوامل مرطبةِ ومزلقة:

يمكن أن يضاف SLS بنسبة 0.15% ليزيد من الخواص الابتلالية للكبسولة عندما تكون بتماس مع الأوساط السائلة مما يحسن من الخواص الذوبانية للصيغة المحتواة داخل الكبسولة.

- ايضا وجود SLS في محلول الجيلاتين الساخن سوف يحسن في ابتلال محلول الجيلاتين على الدبابيس Pins المعدنية خلال عملية التصنيع. مما يؤدي إلى انتاج كبسولات جيلاتين بسماكة واحدة.

مراقبة لزوجة الجيلاتين

- بعد تحضير محلول الجيلاتين وإضافة كل المكونات له تعدل لزوجة المحلول.
- ان مراقبة لزوجة المحلول الجيلاتيني أمرضروري لأنها تنظم سماكة الكبسولة (100ميكرومتر).
- كلما انخفضت اللزوجة انخفضت سماكة الكبسولة.

ألة صناعة الكبسولات

- ان الآلة المستخدمة في صناعة الكبسولات مؤلفة من مجموعتين من الأشرطة bar كل شريط يحمل مجموعة من الدبابيس موضوعة بشكل عمودي:
- تزلق هذه الدبابيس قبل الاستعمال
- الدبابيس مجموعتين الأولى لإنتاج الغطاء cap

  والثانية لإنتاج الجسم body

- تغمس الدبابيس في محاليل الجيلاتين الساخن (35-40°م)
- بعد ادمصاص محلول الجيلاتين على الدبوس يرفع الشريط الحامل للدبابيس وتدور الدبابيس .
- بعملية التدوير تنخفض درجة الحرارة ويتحول محلول الجيلاتين الى جل.
- يمرر هواء من مجففات على الدبابيس الحاملة للجيلاتين الجل.
- تزال الكبسولات من على الدبابيس وتقص للحصول على الحجم المطلوب قبل تطبيق النصفين على بعضهما.

خواص الكبسولات النهائية

- 1- يجب أن تحتوي الكبسولات على 13-16% و/و ماء

هذا المحتوى من الماء يضمن أن تتمتع الكبسولة بخواص لدنة فلا تنكسر ولاتتشقق ولايتشوه شكلها أثناء التصنيع أو التعبئة أو التخزين.

اذا قل مستوى الماء عما سبق فان الكبسولة تتشقق أوتنكسر عندما تتعرض للضغوط.

اذا ازداد محتوى الماء فان الكبسولة سوف يكون لها خواص بلاستيكية عندما تتعرض للضغط وتفقد شكلها.

المحتوى المطلوب من الماء يتم الوصول اليه أثناء عملية التجفيف.

مقاسات الكبسولات

- تتوفر الكبسولات بحجوم مختلفة بين 0.2-0.67 مل.
- يحتاج انتاج الكبسولات الملونة اضافة ملون مناسب ومادة عاتمة مثل أكسيد التيتانيوم الى محلول الجيلاتين الساخن أثناء عملية تصنيع الكبسولات.

For human use, empty capsules ranging in size from 000 (the largest) to 5 (the smallest) are commercially available.

Larger capsules are available for veterinary use.

- Hard gelatin capsules are used to encapsulate about 65 mg to 1g of powdered material.

The best capsule size to use is determined by trail. Use of the smallest size capsule, properly filled is preferred.

- A properly filled capsule should have its body filled with the drug mixture, not the cap.

تعبئة الكبسولات

- تعبأ الكبسولات القاسية بالمساحيق أوبالحثيرات ويمكن أن تعبأ بالأشكال نصف الصلبة أو السائلة.

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.)

الصفات الواجب توفرها في المساحيق أو الحثيرات لتعبئتها في الكبسولات القاسية

- 1-تجانس في توزع أبعاد جزيئات مساحيق كل مكونات الصيغة (المادة الفعالة والسواغات) وذلك لضمان تجانس المزج ومنع الانفصال segregation .
- 2-مجال التوزع distribution range يجب أن يكون ضيقا.
- 3-أشكال جزيئات المساحيق يجب أن تكون منتظمة و متقاربة.

- 4- يجب أن تمزج كل مكونات الصيغة بشكل متجانس
- 5- أن تتمتع بخواص انسيابية جيدة: ان تعبئة الكبسولات يحتاج انسيابية موحدة للمساحيق وطالما أن التعبئة تتم حسب الحجم فان التعبئة packing يجب أن تكون موحدة.
- 6-الانسيابية الجيدة تحتاج أن لايحدث بين جزيئات المسحوق clumping تكتل .
- 7- قد تحتاج عملية التعبئة تشكل كتل plug formation لذلك يجب أن يكون المسحوق قابل للضغط compressible .

ولأجل تحقيق الصفات السابقة

- يتم تعيين زاوية التكوم Angle of Repose:
- اكبر من 50° الانسيابية ضعيفة
- 25° الانسيابية مقبولة
- اذا زادت زاوية التكوم عن ذلك فهذا يعني أن المسحوق يحتاج الى مانع التصاق ليقلل الالتصاق بين الجزيئات particle-particle cohesion.

- 2- عزم الدوران Torque Rheometry: المسحوق الذي يبدي قوى التصاق عالية يحتاج الى قوى شد أكبر ليبدأ الانسياب ويستمر.
- 3- كثافة الربت taped density: يقاس الحجم الذي يشغله المسحوق قبل الربت ثم يقاس الحجم الذي يشغله المسحوق بعد الربت .وتنسب القيمتين الى بعضهما فيما يعرف بنسبة هوسنر .
- اذا كانت نسبة هوسنر Housner Ratio حوالي 1.2 فهي مقبولة
- اذا زادت عن 1.6 فهي تعني وجود قوى التصاقية عالية بين جزيئات المسحوق، وهذا يؤدي إلى تعبئة غير منتظمة.

التوافق بين مكونات الصيغة compatibility

الممددات diluents المستخدمة لزيادة كمية المسحوق:

- لاكتوز وحيد الماء
- نشاء الذرة
- ميكروكريسالين سللوز

المزلقات ومانعات الالتصاق
Lubricants and glidants

تستخدم المزلقات لمنع التصاق المواد على آلات تعبئة الكبسولة

أما مانع الالتصاق glidant فيستخدم لمنع التصاق جزيئات المادة مع بعضها

شمعات المغنزيوم مزلقة

الايروزيل مانع التصاق

Damascus University

المفتتات Disintegrants

الهدف منها كسر كتلة المساحيق بعد تحررها في المعدة مثل:

نشاء الذرة

ميكروكريستالين سللوز

غليكولات النشاء الصودي

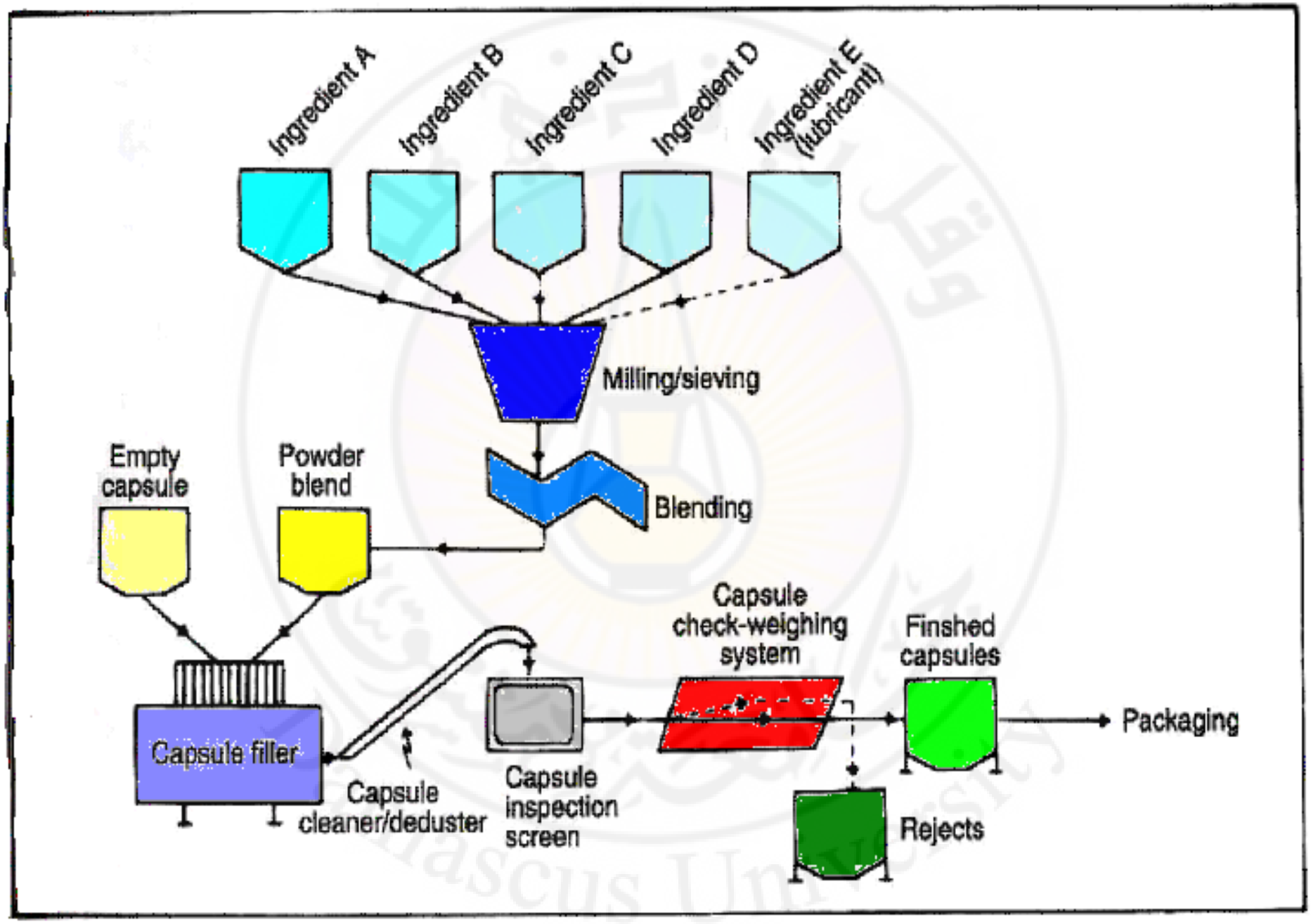
كروس بوفيدون

كروس كاميللوز

عامل فاعل على السطح

عامل فاعل على السطح sls لتحسين الخواص الابتلالية لمكونات الصيغة خصوصا اذا احتوت كمية من المواد الكارهة للماء مثل المزلقات ومانعات الالتصاق

ولتحسين توزع المادة الفعالة في السوائل الهضمية ويساعدها على قبط الماء من قبل الكبسولة نفسها


Ingredient A
Ingredient B
Ingredient C
Ingredient D
Ingredient E (lubricant)
Milling/sieving
Blending
Empty capsule
Powder blend
Capsule filler
Capsule cleaner/deduster
Capsule inspection screen
Capsule check-weighing system
Finshed capsules
Packaging
Rejects

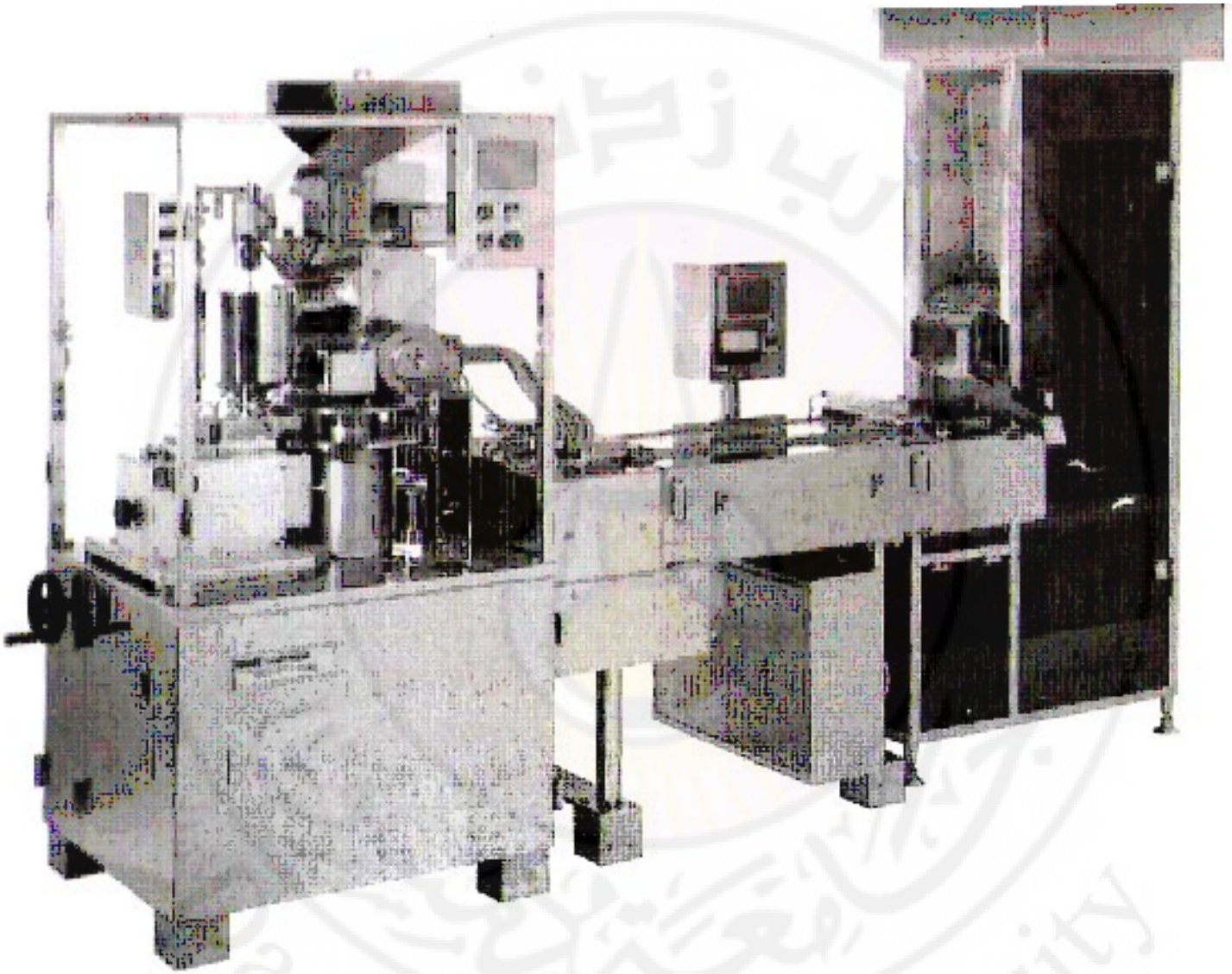


FIGURE 7.11 Automated capsule preparation machine (Courtesy of Shinogi Qualicaps.)

تعبئة كبسولات الجيلاتين القاسية بالمواد السائلة أونصف الصلبة

- سوائل محبة للدسم: زيوت نباتية مثل زيت الفول السوداني، زيت عباد الشمس، زيت الزيتون.
- استرات الحموض الدسمة: مثل وحيدة ستئرات الغليسرول
- بولي ايثيلين غليكول
- بلورونيك pluronics بولي أوكسي ايثيلين-بولي أوكسي بروبيلين بلمر مشارك.

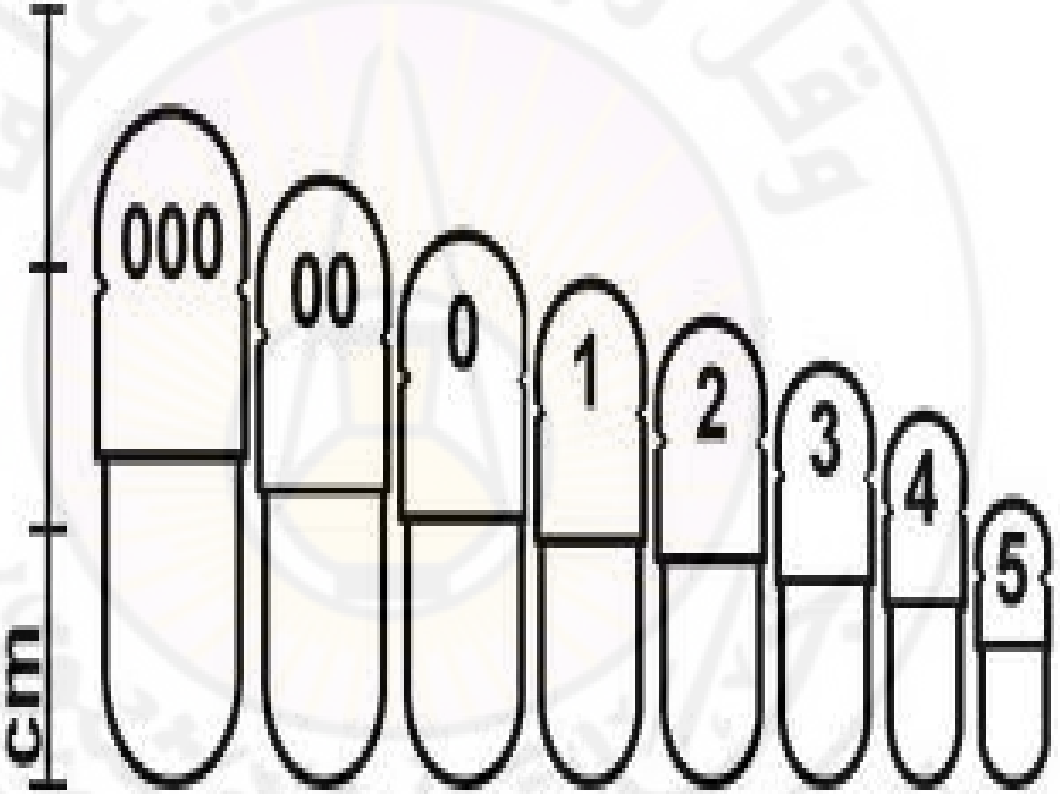
اضافة عوامل معدلة للزوجة

- ان السوائل التي تملك لزوجة 0.1-25 باسكال /ثانية تعتبر سوائل قابلة للملئ ضمن كبسولات قاسية.
- السوائل ذات اللزوجة الأقل يحدث لها تسرب والسوائل ذات اللزوجة الأعلى يصعب ضخها في الكبسولات.

حجم الكبسولات

قياس الكبسول	5	4	3	2	1	0	00	000	
حجم الكبسول مل	0.13	0.21	0.3	0.37	0.5	0.68	0.95	1.4	
المادة الدوائية ملغ سلفات الكينين	65	97	130	195	227	325	390	650	
اسبرين ملغ	97	162	195	260	325	520	650	1040	

Damascus University


000
00
0
1
2
3
4
5
cm

أمثلة لبعض الكبسولات المتوافرة تجاريا

- كبسولات التتراسيكلين:
- هيدروكلورايد التتراسيكلين 250 ملغ
- اللاكتوز
- ستئرات المغنزيوم
- ملونات الكبسولة: أصفر FD&Cرقم 6 وأحمر D&C.

كبسولات الأسيتأمينوفين مع الكودئين

- أسيت أمينوفين 325 ملغ
- فسفات الكودئين 30 ملغ
- غليكولات النشاء الصودية
- شمعات المغنريوم وحمض الشمع

كبسولات الدي فينيل هيدرامين

- هيدروكلورايد الدي فينيل هيدرامين 50 ملغ
- لاكتوز
- تالك وثنائي أكسيد السيليكون الغرواني
- لوريل سلفات الصوديوم

السواغات المستعملة في صياغة الحثيرات والكبسولات والأقراص

Excipients used in the formulating granules, capsules and tablets

Damascus University

Diluents/fillers المواد المالئة

تستخدم هذه المواد لأجل زيادة الكتلة وخصوصا عندما تكون المادة الفعالة المستعملة بتراكيز ضئيلة مما يجعل عملية التصنيع موثوقة reliable و قابلة للتكرار reproducible.

Diluents must exhibit good compression properties and be inexpensive.

1-اللاكتوز اللامائي *Anhydrous lactose*

مادة مالئة بلورية الشكل متوفرة بأبعاد مختلفة وتستعمل في التحثير الرطب والجاف.

اما ان يكون بيتا βلاكتوز لامائي نقي أو مزيج من بيتا لاكتوز لامائي 70-80% والفا αلاكتوز لامائي 20-30%

Anhydrous lactose is either pure anhydrous β lactose or a mixture of anhydrous β lactose (70–80%) and 20–30% anhydrous α-lactose.

2- لاكتوز وحيد الماء

هو الفا لاكتوز وحيد الماء ذو بنية بلورية ونسبة من عديم الشكل ، متوفر بأنواع مختلفة وبالتالي صفات فيزيائية مختلفة

particle size and density (bulk and tapped)

Spray-dried lactose اللاكتوز المجفف بالارذاذ

يحضر بالتجفيف بالارذاذ لمعلق اللاكتوز ، وهو مزيج من الفا لاكتوز وحيد الماء 80-90% و10-20% لاكتوز عديم الشكل.

The specific use of spray-dried lactose for the manufacture of tablets by direct compression.

Damascus University

Starch النشاء

- وهو عديد سكاريد (اميلوز+اميلوبكتن)

يستعمل كمادة مالئة مفتتة ورابطة في صنع الحثيرات ثم الأقراص.

A pregelatinised grade is also

available in which the granules of starch have been physically and chemically modified to produce a free-flowing powder. An example of a commercially available pregelatinised starch is Starch 1500LM (which has a low moisture content).

Damascus University

فوسفات الكالسيوم ثنائية الأساس

Dibasic calcium phosphate

متوفر بأبعاد جسيمات مختلفة

يتنافر مع المواد الحمضية

يتمتع بخواص انضغاطية وانسيابية ممتازة

السلولوز مجهري التبلور
Microcrystalline cellulose (MCC)

يحضر بالاماهة الحامضية المراقبة للسلولوز،

متوفر بدرجات مختلفة تختلف بخواصها الفيزيوكيماوية:الكثافة،

الخواص الانسيابية ، توزع أبعاد الجسيمات.

(density, flow properties and particle size

Distribution).

مالئ، رابط، مفتت.

In addition to its use as a diluent, MCC may be

also be used as a binder in dry and wet granulation and a disintegrating agent. Two commonly used grades of MCC are Avicel PH-101 (powder) and PH-102 (granules).

المواد الرابطة Binders

هي بلمرات غالبا، تضاف الى مزيج المساحيق بشكل لعابيات أو هلامات أو تضاف بشكل مسحوق جاف ثم يضاف سائل التحثير.

Binders are predominantly (but not exclusively) polymeric components that are employed in the production of tablets by the wet granulation method of manufacture. In this role, binders are either added as a solution or as a solid into the powder mix (following which the granulating fluid, typically water, is added).

.

Binders

Hydroxypropylmethylcellulose ,HPMC, 2–5% w/w The required concentration is dependent on molecular weight (grade) used.

Polyvinylpyrrollidone ,PVP, 0.5–5% w/w The required concentration is dependent on molecular weight (grade) used.

Hydroxypropylcellulose ,HPC,2–6% w/w The required concentration is dependent on molecular weight (grade) used.

Sucrose 50–67% w/w Added as a syrup. Produces hard tablets whose properties are affected by moisture.

Microcrystalline cellulose, MCC, 20–90% w/w. Often used as a binder and diluent.

Acacia 1–5% w/w. Produces hard tablets.

Disintegrants المفتتات

تستعمل لتساعد في تفتت الحثيرات والأقراص . والكبسولات وتعمل وفق آليتين :

1-زيادة المسامية والابتلالية وتستخدم بتراكيز من 5-20%

increase the *porosity* and *wettability*

– starch

– MCC

– sodium starch glycolate

Damascus University

2- الانتباج *swelling* وتستخدم في الأقراص والكبسولات

Disintegrants may operate by *swelling* in the presence of aqueous fluids, thereby expediting tablet disintegration due to the increase in the internal pressure within the tablet matrix or capsule. Disintegrants in this category are typically hydrophilic polymers.

أمثلة على المفتتات التي تعمل بالانتباج

Examples of excipients that facilitate tablet disintegration by swelling in the presence of aqueous fluids include:

1- غليكولات النشاء الصوديي sodium starch glycolate

2-كروس كارميلوز الصوديوم croscarmellose sodium

(a cross-linked sodium carboxymethylcellulose)

(usual working range 0.5–5.0% w/w).

3– كروس بوفيدون crospovidone

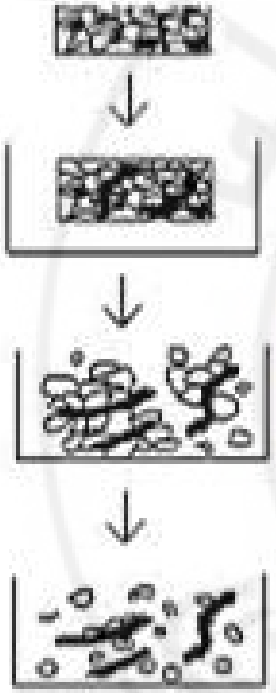
(a cross-linked polyvinylpyrollidone)

(usual working range 2–5% w/w).

4-النشاء المجلتن pregelatinised starch

(usual working concentration of 5%w/w).

Wicking



Disintegrant pulls water into the pores and reduces the physical bonding forces between particles

Swelling

Particles swell and break up the matrix from within; swelling sets up; localized stress spreads through out the matrix

الحثيرات الفوارة

- آلية الفوران وانطلاق غاز ثاني أكسيد الكربون هي التي تعمل على تفتييت الحثيرات و الأقراص.

المزلقات Lubricants

نوعان: غير ذواب في الماء مثل شمعات المغنزيوم،حمض الشمع
ذواب في الماء مثل بولي ايثيلين غليكول.

During compression lubricants act at the interface between the face of the die and the surface of the tablet and act to reduce the friction at this interface during ejection of the tablet from the tablet press.

Inadequate lubrication of this interface results in the production of tablets with a pitted surface and is due to the inability of the tablet surface to detach from the surface of the tablet die.

lubricant and time of mixing
المزلق وزمن المزج

In addition to concentration, the time of mixing of the lubricant with the granules/powders and the particle size of the lubricant will affect the performance of the lubricant.

Overmixing (in terms of both shearing stress and time) may adversely affect tablet disintegration and drug dissolution.

Damascus University

Examples of insoluble lubricants:

Insoluble lubricants that are commonly used are as follows:

Magnesium stearate. *شمعات المغنزيوم*

The lubricant properties of magnesium stearate are particularly susceptible to variations in the physical properties, e.g. specific surface area/particle size, crystalline structure, moisture content and the composition of fatty acids.

The concentration range of magnesium stearate employed is 0.25–0.50% w/w.

Damascus University

Examples of insoluble lubricants

Stearic acid حمض الشمع: The concentration range of stearic acid employed as a lubricant is 0.1–3.0% w/w.

Examples of soluble lubricants

Examples of soluble lubricants include:

Polyethylene glycol (PEG). Typically, PEGs, e.g. PEG 4000, 6000 and 8000, that exhibit large average molecular weights are used as lubricants in the manufacture of tablets. The efficacy as a lubricant is less than that of magnesium stearate.

■ *Lauryl sulphate salts.* Salts of lauryl sulphate (e.g. sodium, magnesium) are anionic surfactants that may be employed as lubricants within the concentration range of 1.0–2.0% w/w. In addition to their action as lubricants, the dissolution of poorly soluble drugs from tablets will be enhanced due to the surface-active activity of these agents.

Glidants
مانعات الالتصاق

Glidants act to enhance the flow properties of the powders within the hopper and into the tablet die in the tablet press. The reduced friction between the powders/granules and the surfaces of the hopper and dies has been suggested to be due to the ability of the particles of the glidants to locate within the spaces between the particles/granules.

Enhancing flow properties

To achieve this effect it is therefore necessary for the glidant particles to be firstly small and, secondly, to be arranged at the surface of the particles/granules.

Glidants are typically hydrophobic and therefore care should be taken to ensure that the concentration of glidants used in the formulation does not (in a similar fashion to lubricants) adversely affect tablet disintegration and drug dissolution.

Examples of glidants

Examples of glidants used in tablet manufacture include:

(1) talc; and (2) colloidal silicon dioxide.

Examples of glidants

Talc

Chemically talc is hydrated magnesium silicate (typically $Mg_6(SiO_2)_4(OH)_4$) and is a crystalline material of small particle size.

It is typically used as a glidant in tablet formulations at concentrations between 5 and 30%w/w. Whilst talc is nontoxic whenever ingested orally, inhalation of large masses of talc may result in the formation of granulomas.

This has restricted the use of talc in many pharmaceutical formulations.

PHARMACEUTICS CASE STUDY

A pharmaceutical manufacturer is planning to market a topical powder consisting of an antifungal agent in an inert powder vehicle.

However, in the pilot plant scale-up, assay of the containers revealed that they did not have a uniform potency of the antifungal active ingredient. The USP 32–NF 27 monograph for a typical antifungal topical powder states that it is to contain not less than 90.0% and not more than 110.0% of the labeled amount of the active drug. This problem must be corrected before the product can proceed to fulls cale manufacturing.

Examples of glidants

Colloidal silicon dioxide

Colloidal silicon dioxide is commonly used in tablet formulations as a glidant (0.1–0.5% w/w) due to a combination of its hydrophobic properties and low (colloidal) particle size (typically 15 nm).

Damascus University

Objective Information

The antifungal occurs as a white or nearly white crystalline powder with not more than a slight odor. It is only very slightly soluble in water and in ether and slightly soluble in alcohol. It has a true density in the range of 4.5 g/mL to 5.0 g/mL and an apparent density of 0.12 g/mL. It was sifted through a 40-mesh screen prior to blending.

The inert vehicle is talc that occurs as a very fine white or grayish-white crystalline powder. It is unctuous, adheres readily to the skin, and is free of grittiness. It is practically insoluble in dilute acids and alkalis, organic solvents, and water. It has a true density in the range of 2.7 to 2.8 and an apparent density of0.05 g/mL.

It has a specific surface area of2.41 to 2.42 m2/g.

The powders are weighed and blended in a large V-blender.

The powder is then moved to the hopper of a large packaging device.

The machine vibrates significantly during packaging.

Assessment

It appears that the difference in the size and density of the two ingredients is sufficient to suggest a separation in the hopper of the packaging machine.

The density of the antifungal is greater than that of the vehicle, and the particle size of the antifungal (40 mesh) is larger than that of the talc (very fine, approximately an 80-mesh powder). One would normally expect the fi ner powder to settle to the bottom, but since there is a difference in the density of these two powders, the antifungal appears to be settling. This would result in containers that would have varying amounts

of the active drug.

Plan

One approach to solving this problem is to reduce the particle size of the antifungal agent to be closer to that of the talc so their apparent densities are closer. Another possibility is to use a different packaging device with minimal vibration. Can you think of other reasonable approaches to solving this problem?