

المضغوظات

Compressed Tablets



1

تكنولوجيا صيدلانية 1

د. مصطفى عبد الإله بيش

دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

mustafabeesh@yahoo.fr
mustafabeesh@gmail.com

2

تكنولوجيا صيدلانية 1

تعليمات مدرس المقرر

- يمنع استخدام الهواتف النقالة بعد بداية المحاضرة
- يمنع الطعام والشراب خلال المحاضرة
- تقييم الفصل (5 د) متعلق بالحضور وبالمشاركة
- الفعالة بنقاش القضايا المطروحة أثناء المحاضرة
- يمنع الحضور المتأخر عن المحاضرة

3

تكنولوجيا صيدلانية 1

اسم المقرر: تكنولوجيا صيدلانية 1	عدد الساعات المعتمدة: 3
رمز المقرر: <input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/>	عدد ساعات النظري: 2 عدد ساعات العملي: 2
أهداف المقرر	
<p>1- التعرف ووصف تكنولوجيا الأشكال الصيدلانية الصلبة ابتداء من المساحيق و علم الجسيمات و المفاهيم الأساسية في تقنيات التحنير</p> <p>2- تمييز و تصنيع و مقارنة الأقراص بمختلف أشكالها</p> <p>3- تصميم و تركيب التلبس بمخلف أنواعه كالتلبس السكري و التلبس بالفيلم و التلبس المعوي</p> <p>4- إستخدام و شرح تكنولوجيا صناعة الأقراص مديدة التأثير</p> <p>5- إستخدام و تركيب الكبسول و تقنيات الحديثة و الأشكال الصيدلانية الحديثة</p>	
4	
تكنولوجيا صيدلانية 1	

Lecture	المحاضرة	الأسبوع
Pills & Pillets	الحبوب والحبيبات	1
Logenges – Troches- Pastills Molded Tablets	الأقراص السكرية والأقراص القالبية	2
Granules	الحثيرات	3
Capsules	الكبسولات	4
Compressed tablets 1	المضغوطات 1	5
Compressed tablets 2	المضغوطات 2	6
Compressed tablets Types 1	الأنواع المختلفة للمضغوطات 1	7
Compressed tablets Types 2	الأنواع المختلفة للمضغوطات 2	8
Compressed tablets Types 3	الأنواع المختلفة للمضغوطات 3	9
Manufacturing defects of tablets	مشاكل تصنيع المضغوطات	10
Sugar Coating	التلبيس السكري	11
Film Coating 1	التلبيس بالطبقة الرقيقة 1	12
Film Coating 2	التلبيس بالطبقة الرقيقة 2	13
Controlled released compressed tablets	المضغوطات ذات التحرر المعدل	14
Some Tablets Formulations	بعض الأمثلة لصنع المضغوطات	15

5 تكنولوجيا صيدلانية 1

vi Contents	
Physiology of the respiratory tract	182
Factors affecting the deposition of particles/droplets within the respiratory tract	184
Mechanisms of particle deposition within the respiratory tract	185
Formulation of respiratory dosage forms	187
Multiple choice questions	199
9. Solid-dosage forms 1: tablets 203	
Introduction	203
Advantages and disadvantages of tablets as dosage forms	209
Manufacture of tablets	210
Tablet defects	243
Postprocessing effects on tablet properties	243
Coating of tablets	244
Multiple choice questions	251
10. Solid-dosage forms 2: capsules 255	
Introduction	255
Advantages and disadvantages of capsule formulations	256
Materials and manufacture of capsules	256
Formulation considerations for hard gelatin capsules	260
Soft gelatin capsules	266
Multiple choice questions	270
Multiple choice answers	273
Index	276

6 تكنولوجيا صيدلانية 1

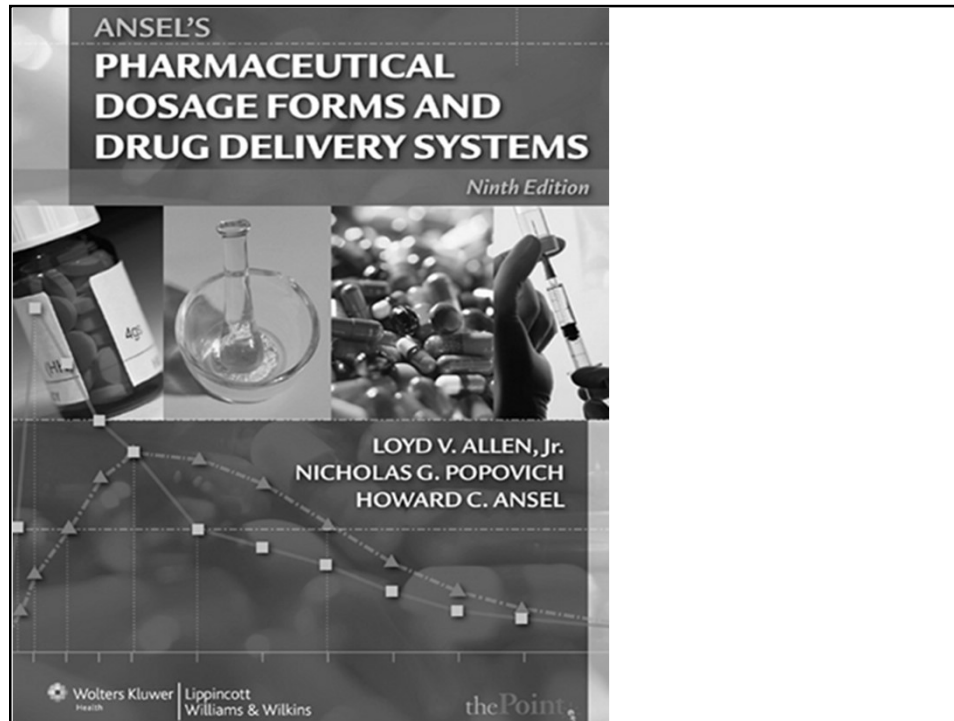


المرجع المعتمد

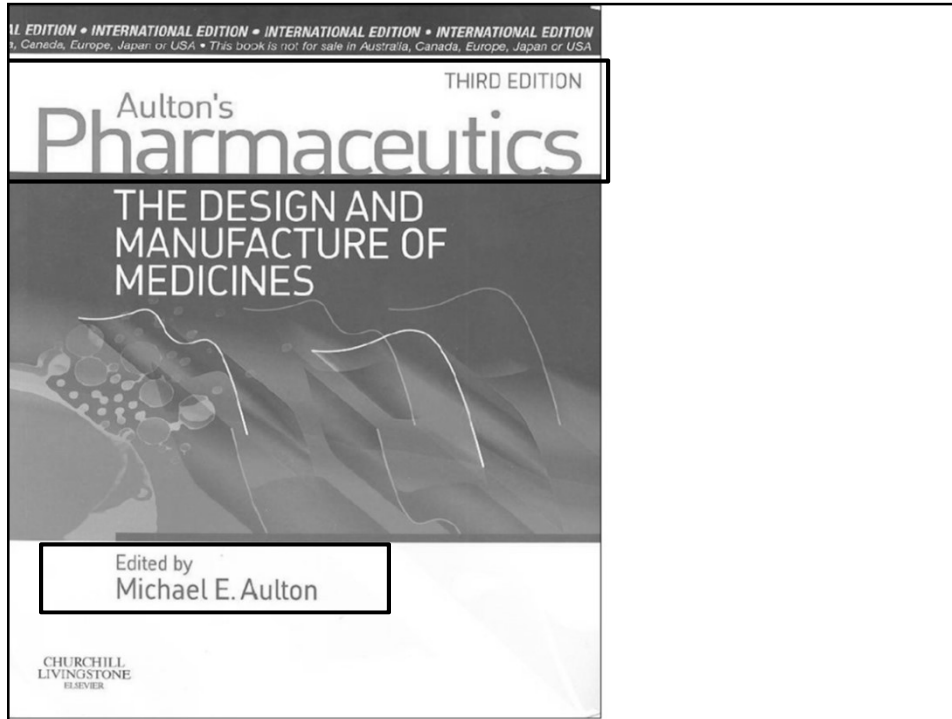
FASTtrack

Pharmaceutics –
Dosage Form
and Design

David Jones



Contents	
Preface	iii
List of Physical Pharmacy Capsules	viii
Section I. Introduction to Drugs, Drug Dosage Forms, and Drug Delivery Systems	
1 Introduction to Drugs and Pharmacy	1
2 New Drug Development and Approval Process	27
3 Current Good Manufacturing Practices and Current Good Compounding Practices	66
Section II. Drug Dosage Form and Drug Delivery System Design	
4 Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations	90
5 Dosage Form Design: Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Considerations	143
Section III. Solid Dosage Forms and Solid Modified-Release Drug Delivery Systems	
6 Powders and Granules	184
7 Capsules	203
8 Tablets	225
9 Solid Oral Modified-Release Dosage Forms and Drug Delivery Systems	257
Section IV. Semisolid Dosage Forms and Transdermal Systems	
10 Ointments, Creams, and Gels	272
11 Transdermal Drug Delivery Systems	294
Section V. Pharmaceutical Inserts	
12 Suppositories and Inserts	312
Section VI. Liquid Dosage Forms	
13 Solutions	331
14 Disperse Systems	376
Section VII. Sterile Dosage Forms and Delivery Systems	
15 Parenterals	431
16 Biologics	493
17 Special Solutions and Suspensions	531
Section VIII. Novel and Advanced Dosage Forms, Delivery Systems, and Devices	
18 Radiopharmaceuticals	559
19 Products of Biotechnology	591
20 Novel Dosage Forms and Drug Delivery Technologies	646
Appendices	
A Definitions of Selected Drug Categories	668
B Glossary of Pharmaceutical Terms and Dosage Forms	676
C Systems and Techniques of Pharmaceutical Measurement	679
Index	689



CONTENTS	
22. Assessment of biopharmaceutical properties 304 <i>M. Ashford</i>	34. Hard gelatin capsules 515 <i>B. E. Jones</i>
23. Dosage regimens 324 <i>J. H. Collett</i>	35. Soft gelatin capsules 527 <i>K. G. Hutchison, J. Ferdinando</i>
PART 5 Dosage form design and manufacture 335	
24. Pharmaceutical preformulation 336 <i>J. I. Wells, M. E. Aulton</i>	36. Pulmonary drug delivery 539 <i>K. M. G. Taylor</i>
25. Solutions 361 <i>M. R. Billany</i>	37. Nasal drug delivery 555 <i>P. M. Taylor</i>
26. Clarification 374 <i>A. M. Twitchell</i>	38. Transdermal drug delivery 565 <i>B. W. Barry</i>
27. Suspensions and emulsions 383 <i>M. R. Billany</i>	39. Wound dressings 598 <i>G. M. Eccleston</i>
28. Powders and granules 406 <i>M. P. Summers</i>	40. Rectal and vaginal drug delivery 606 <i>J. J. Tikker</i>
29. Granulation 410 <i>M. P. Summers, M. E. Aulton</i>	41. Delivery of pharmaceutical proteins 616 <i>D. J. A. Crommelin, E. van Winden, A. Mekking</i>
30. Drying 425 <i>M. E. Aulton</i>	42. Packs and packaging 626 <i>P. M. Taylor</i>
31. Tablets and compaction 441 <i>G. Alderborn</i>	43. Microbial contamination, spoilage and preservation of medicines 640 <i>N. A. Hodges</i>
32. Modified-release peroral dosage forms 483 <i>J. H. Collett, R. C. Moreton</i>	44. Product stability and stability testing 650 <i>A. R. Barnes</i>
33. Coating of tablets and multiparticulates 500 <i>S. C. Porter</i>	45. Pharmaceutical plant design 666 <i>M. E. Aulton, A. M. Twitchell</i>
	46. Heat transfer and the properties and use of steam 679 <i>A. M. Twitchell</i>
	Index 691

المهارات المهنية والعملية

- 1- استخدام المصطلحات والاختصارات والرموز المناسبة.
- 2- تصنيع ومراقبة والمستحضرات الصيدلانية الصلبة المختلفة وفقاً لقواعد ممارسة التصنيع الجيد.
- 3- التعامل الآمن والفعال مع السواغات المختلفة والمستحضرات الصيدلانية الصلبة.
- 4- استخدام الأدوات والأجهزة المخبرية بشكل احترافي.
- 5- تحضير وتصنيع الأدوية العشبية والنباتات الطبية بكفاءة واحترافية واعتماداً على الأدلة العلمية والبيانات.
- 6- انتقاء الأشكال الصيدلانية الصلبة اعتماداً على فهم السبب والإمراضيات. تقديم النصح والمشورة لأفراد المجتمع ولأخصائي الرعاية الصحية فيما يتعلق الاسخدام الرشيد والأمن للأدوية.
- 7- تقديم النصح والمشورة لأفراد المجتمع بما يتعلق بالمواد الكيميائية المتداولة في الحياة العملية ذات التأثيرات الضارة ونشر التوعية حول مخاطر أدوية المعاقرة.

11

تكنولوجيا صيدلانية 1

المهارات العامة والقابلة للانتقال

- 1- التواصل مع مختصي الرعاية الصحية والمرضى وأفراد المجتمع الآخرين بشكل مباشر أو غير مباشر باحترافية ومرونة.
- 2- العمل الممنهج والمنظم زمنياً وإدارة الوقت.
- 3- العمل بشكل فعال ضمن فريق طبي متعدد الاختصاصات.
- 4- امتلاك مهارات التحصيل المعرفي الذاتي والبحث العلمي المستمر والتطوير المهني.
- 5- استخدام تكنولوجيا المعلومات الحديثة في المجال المعرفي والبحث العلمي.
- 6- التعبير العلمي بلغة عربية سليمة.
- 7- التواصل بإحدى اللغات الأجنبية الحية والالمام بالمصطلحات الطبية.
- 8- العمل ضمن إطار أخلاقيات وقواعد ممارسة المهنة وبما يتواءم مع محيطه الاجتماعي والثقافي.

12

تكنولوجيا صيدلانية 1

المضغوطات:

- 1- تعريف المضغوطات
- 2- الخواص الأساسية للمضغوطات
- 3- الميزات التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني
- 4- المساوي التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني
- 5- صياغة المضغوطات
- 1-5. المواصفات الأساسية للحيثيات المعدة للضغط
- 2-5. مكونات المضغوطات

13

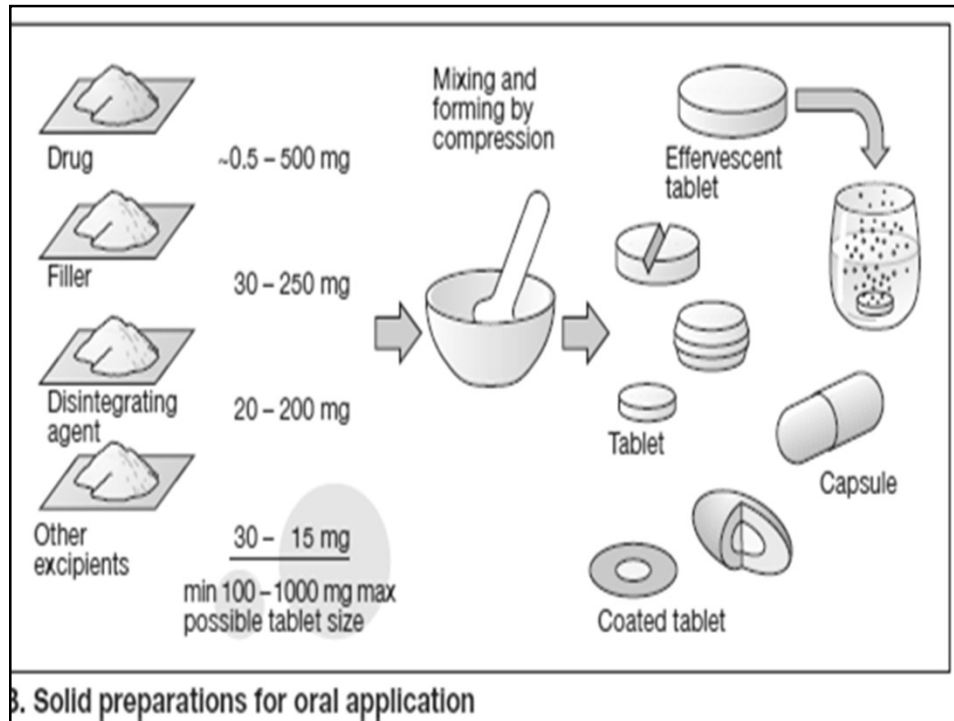
تكنولوجيا صيدلانية 1

2-5. مكونات المضغوطات

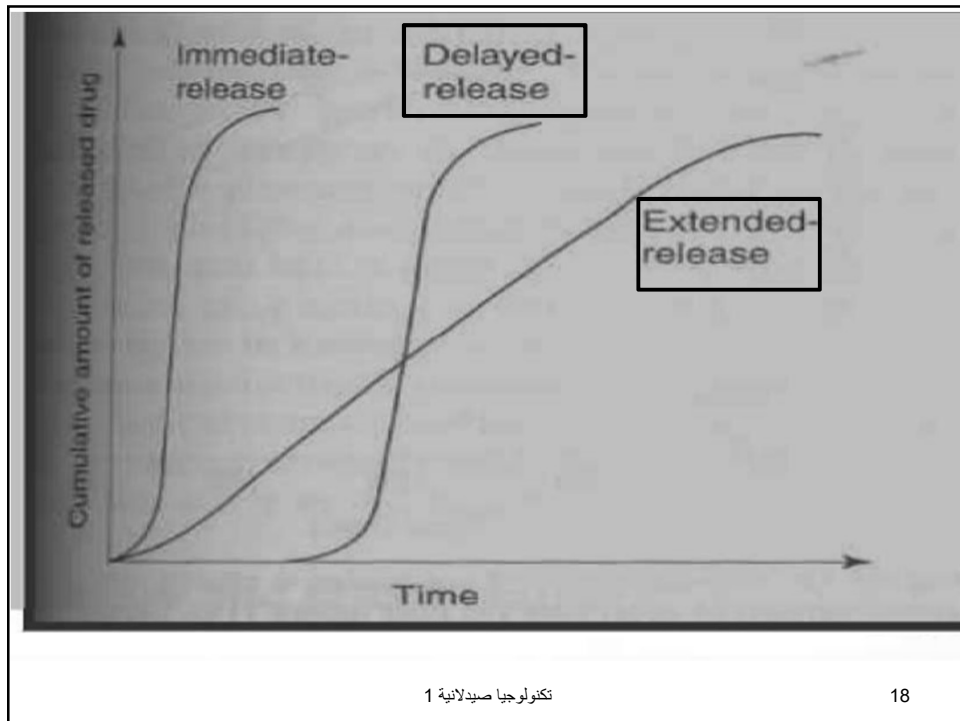
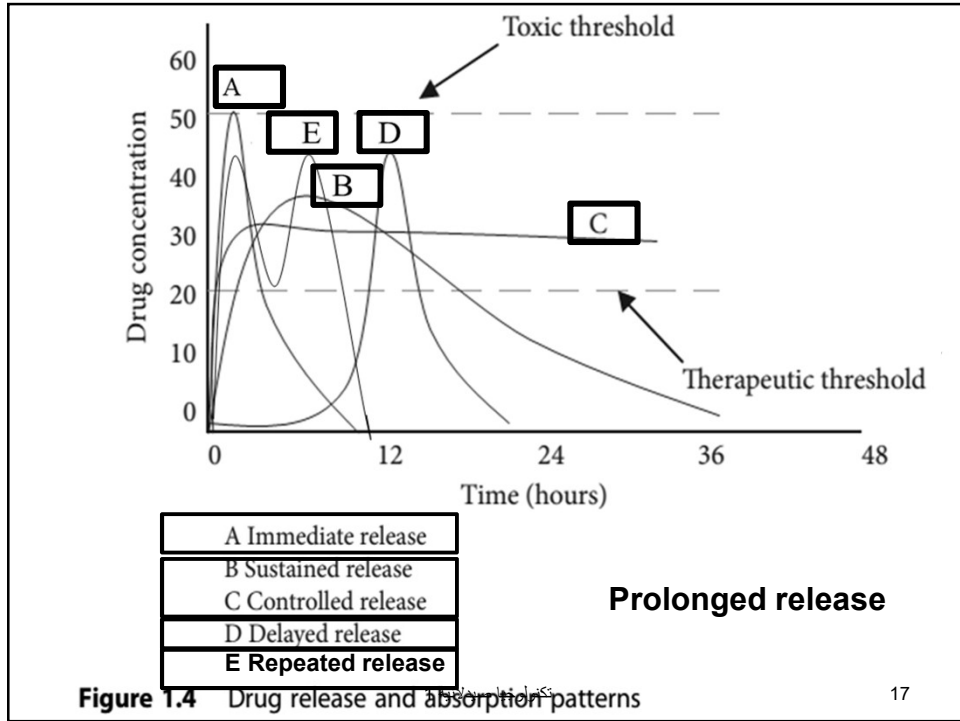
- 1-2-5. الممددات Diluents
- 2-2-5. العوامل الرابطة Binders
- 3-2-5. المزلاقات Lubricants , Glidants
- 4-2-5. العوامل المفككة Disintegrating agents
- 5-2-5. العوامل الملونة Colorants
- 6-2-5. العوامل المنكهة و العوامل المحلية
- 7-2-5. العوامل الماصة او الدامصة Adsorbents
- 8-2-5. العوامل المبلة Wetting agents
- 9-2-5. وقاءات Buffers

14

تكنولوجيا صيدلانية 1



Formulation type	Description
Immediate-release tablet/capsule	Intended to release the drug immediately after administration
Delayed-release tablet/capsule	Drug is not released until a physical event has occurred, e.g., change in pH
Sustained-release tablet/capsule	Drug is released slowly over extended time
Soluble tablets	Tablet is dissolved in water prior to administration
Dispersible tablet	Tablet is added to water to form a suspension prior to administration
Effervescent tablet	Tablet is added to water, releasing carbon dioxide to form an effervescent solution
Chewable tablet	Tablet is chewed and swallowed
Chewable gum	Formulation is chewed and removed from the mouth after a directed time
Buccal and sublingual tablets	Tablet is placed in the oral cavity for local or systemic action
Orally disintegrating tablet	Tablet dissolves or disintegrates in the mouth without the need for water
Lozenge	Slowly dissolving tablet designed to be sucked
Pastille	Tablet comprising gelatin and glycerine designed to dissolve slowly in the mouth
Hard gelatin capsule	Two-piece capsule shell that can be filled with powder, granulate, semisolid or liquid
Soft gelatin capsule (softgel)	One-piece capsule containing a liquid or semisolid fill



Other definitions of MR formulations

- **Repeated action:** Individual doses of the drug released at repeated intervals (pulsating release)
- **Extended release (ER):** slow release that provides therapeutic concentrations for 8-12 h at least two fold reduction of administration
- **Controlled release (CR):** a dosage form that release drug at a constant rate
- **Modified release (MR):** a dosage forms that gives drug release characteristic of time and/or location that are chosen to obtain therapeutic or convenience objective (USP definition)

تكنولوجيا صيدلانية 1

19

الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المتكرر (RR):repeated release (RR):

تحتوي جرعتين أو أكثر في الشكل الصيدلاني: الجرعة الأولى تتحرر (أنيأ) والثانية تتحرر بعد الأولى بزمان محدد وهكذا.

الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر (PR):prolonged release (PR):

تعطي دواء جاهز للامتصاص لفترة مطولة أكثر من الأشكال التقليدية

الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المستديم (SR):sustained release (SR):

تؤمن تحرر بدني يؤدي إلى تركيز علاجي فعال متبوعا بتحرر متدرج ولفترة مطولة

الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المديد (ER):extended release (ER):

تؤمن تحرر بطيء يؤمن تركيز علاجي فعال وثابت لمدة طويلة (8-16 ساعة)

مميزات الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر:

العلاجات المزممة , الحفاظ على تراكيز علاجية ثابتة,تقليل الآثار الجانبية,تخفيض كمية الدواء الإجمالية المقدمة للمريض,تحسين المطاوعة, تقليل التكلفة.

Table 2.3 Particle sizes in commercially manufactured dosage forms	
Dosage form	Drug particle size range (μm)
Ophthalmic suspensions	≤ 10
Oral suspensions	10–50
Parenteral suspensions	0.5–25
Parenteral dispersions for intravenous use (emulsions, liposomes, nanoparticles) USP	0.1–0.5
Aerosols for the lung	1–5
Tablets and capsules, immediate release	≤ 50
Topical aerosols	50–100
Topical emulsions	≤ 50
Topical suspensions	10–50

تكنولوجيا صيدلانية 1

Site	Surface area	Fluid volume available for drug dissolution, pH	Relative enzyme activity
Intravenous	Capillary bed in target tissue	95 mL/minute (median cubital vein), 7.4	Moderate
Intramuscular	Capillary bed in muscle tissue	0.15–0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Subcutaneous	Capillary bed in subcutaneous tissue	0.15–0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Oral cavity	100–200 cm^2	0.9–1.1 mL, pH 5.8–7.4	Moderate
Stomach	0.1–0.2 m^2	118 mL, pH 1–3.5	High
Small intestine	100 m^2	212 mL, pH 5.0–7.0	High
Large intestine	0.5–1 m^2	187 mL, pH 6.4–7.0	Moderate
Rectum	200–400 cm^2	2–3 mL, pH 7.0–7.4	Low
Nose	160 cm^2	Airway surface liquid 0.7–7 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ pH 5.5–7.4	Moderate
Lungs	>70 m^2	Airway surface liquid 0.7–7 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ alveolar surface liquid approx. 0.02 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$, pH 6.6–6.9	Moderate
Skin	1.73 m^2	Negligible (water is 10–20% of stratum corneum by weight), pH 4.2–5.6	Moderate
Vagina	65–107 cm^2	1 mL/hour premenopausal	Moderate

تكنولوجيا صيدلانية 1

أولاً- المضغوطات

صلبة- مجزئة- أوزان وأشكال مختلفة- الضغط قابلة للتجزئة
تعد من الأشكال الصيدلانية الأكثر استخداماً وتفضيلاً؟؟



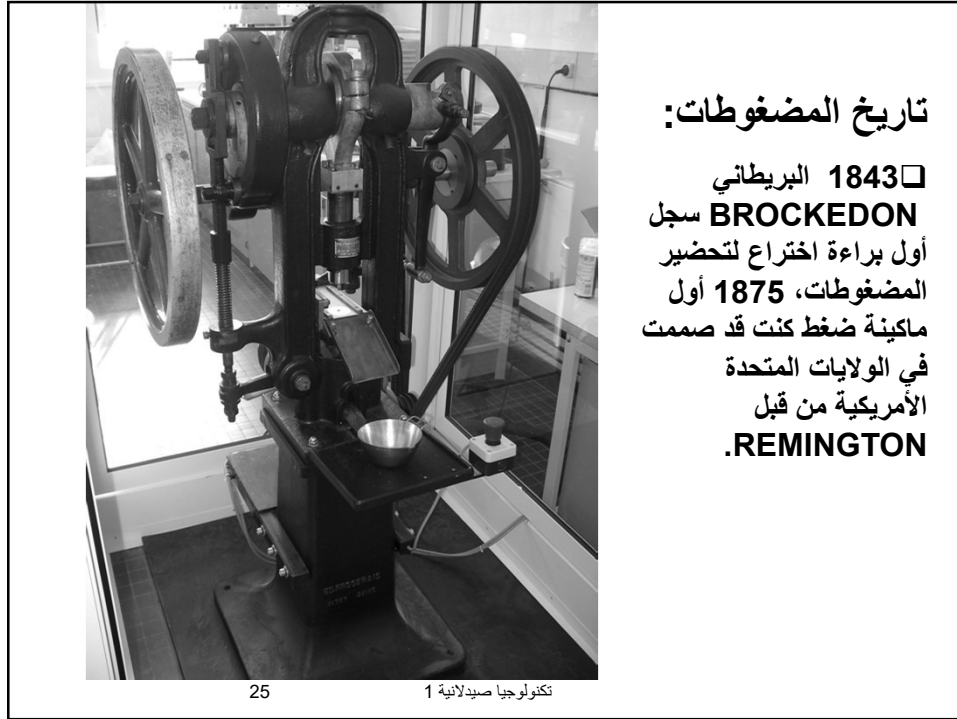
23

تكنولوجيا صيدلانية 1

Dosage Form	WHO List of Essential Medicines (2007)	Top 100 Best Selling Drugs in 2007
Tablet	48%	63%
Capsule	11%	3%
Injection	38%	27%
Oral liquid	13%	2%
Topical	4%	3%

24

تكنولوجيا صيدلانية 1



تاريخ المضغوطات:

□ 1843 البريطاني
BROCKEDON سجل
 أول براءة اختراع لتحضير
 المضغوطات، 1875 أول
 ماكينة ضغط كنت قد صممت
 في الولايات المتحدة
 الأمريكية من قبل
.REMINGTON

25

تكنولوجيا صيدلانية 1

BP2000 المضغوطات بأنها أشكال صيدلانية صلبة تحوي على جرعة
 مجزأة من المواد الفعالة، تحضر بضغط حجوم متساوية من الأجزاء
 particles, يتم تناولها عن طريق الفم (PerOral). وتسمى
. Conventional Tablets

*داخل الفم (Oral)

مضغوطات المضغ Chewable Tablets

تزوب أو تتبعثر Buccal or Sublingual

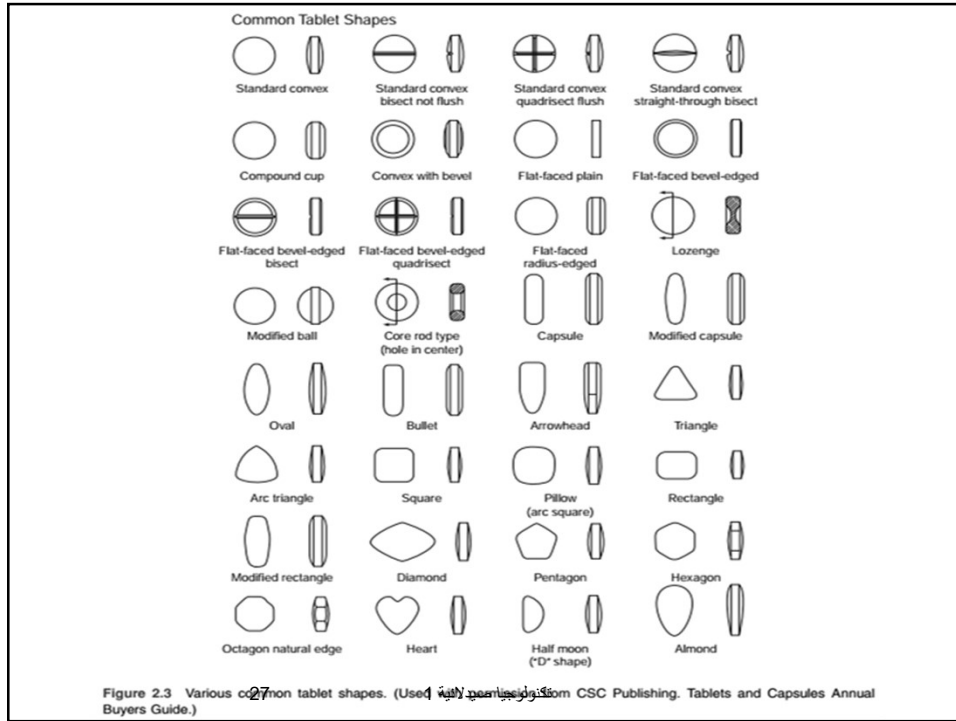
مضغوطات المص Lozenges

تقوم مصانع الادوية بتحضير جرعات مختلفة لنفس المادة الفعالة أو يمكن
 كسر المضغوطة إلى أقسام متساوية (قسمين أو اربعة)

Many tablets are scored or grooved for this purpose

26

تكنولوجيا صيدلانية 1



3- الميزات التي تبيدها المضغوطات كشكل صيدلاني:

- تمكّن من إعطاء جرعة دقيقة من المادة الدوائية بسهولة
- سهولة الحمل من قبل المريض وسهولة الشحن من قبل المصنّع
- المواد الفعالة بشكلها الصلب أكثر ثباتًا من محاليلها
- يمكن تحضيرها بأعداد كبيرة بسهولة وسرعة وبكلفة إنتاجية منخفضة مقارنة بالأشكال الأخرى
- تسمح بإخفاء الطعم أو الرائحة غير المقبولين لبعض المواد عند تلبسها

3- الميزات التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني: (تابع)

- تسمح طرق التحضير الصناعية المتطورة بالحصول على مضغوطات متجانسة المحتوى من المواد الفعالة بشكل كبير.
- يمكن أن تحوي مواد فعالة غير ذوابة في الماء
- يمكن تلبسها سكريا لتحسين مظهرها وتقبل المريض لها أو تلبسها بطبقة رقيقة بأحد البوليميرات المولدة للأفلام
- تسمح بالتحكم بموقع التأثير (من امتصاص سريع حتى التحرر في القولون)
- تضمن ثبات المادة الفعالة لفترات طويلة (2-5) سنوات عند التخزين المناسب .

29

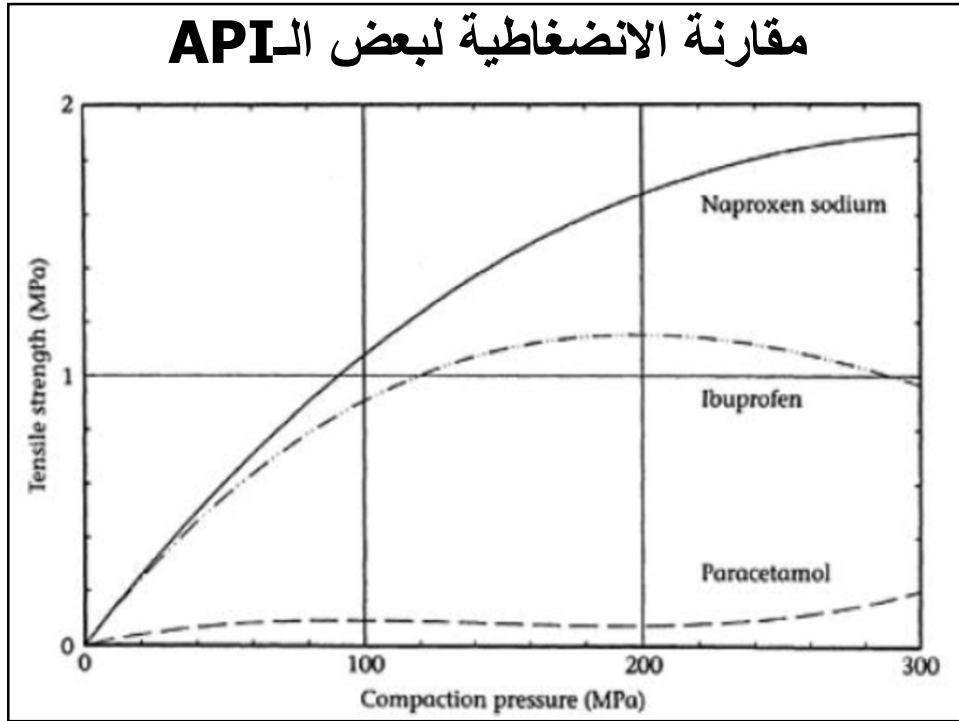
تكنولوجيا صيدلانية 1

3- الميزات التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني: (تابع 2)

- معظم المواد الفعالة قابلة للتحضير بشكل مضغوطات
- الزيوت, الصبغات والخلصات السائلة يمكنها وحتى درجة معينة من الإدمصاص على مسحوق مناسب أن تحضر بشكل مضغوطات
- امكانية الجمع بين مواد دوائية متنافرة في شكل واحد (حثيرات مختلفة, مضغوطة متعددة الطبقات)

30

تكنولوجيا صيدلانية 1



4- المساوي التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني

- يتطلب تحضيرها استعمال سواغات متعددة قد يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوبة أحيانا (الصمغ العربي)
- صعوبة تحضير مضغوطات تحوي زيوتا طيارة أو خلاصات سائلة بدون اتخاذ اجراءات خاصة
- صعوبة بلع المضغوطات لدى الأطفال وبعض الكبار
- التطعيم والتلوين الجيد للمضغوطات يجعلها أحيانا شكلا محببا للأطفال يحدو بهم للإفراط في استعمالها
- إن صياغة المضغوطات حساس جدا ويتطلب خبرة كبيرة كيما تتفكك المضغوطة وتحرر المادة الفعالة في المكان وضمن الزمان المناسبين

4- المساوي التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني: (تابع)

- ❑ عندما تكون جرعة الدواء كبيرة فإن المضغوظة ستكون كبيرة الحجم
- ❑ الزمن اللازم لتفكك المضغوظة ومن ثم انحلال المادة الفعالة يشكل عائقا أمام الأدوية التي يطلب منها تأثير سريع ومباشر
- ❑ إن عملية الضغط قد تغير الصفات الفيزيائية, أبعاد الأجزاء والشكل البلوري للدواء وهذا قد يؤثر على فعاليته بعد الإعطاء.

33

تكنولوجيا صيدلانية 1

4- المساوي التي تبديها المضغوطات كشكل صيدلاني: (تابع)

- ❑ تنتج لدينا مضغوظات مشوهة أحيانا بسبب قصور الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة على استيعاب قوة الضغط ومن أهم هذه التشوهات نذكر:

Capping : انفصال قمة المضغوظة وخاصة المحدبة

Lamination : انفصال المضغوظة الى طبقتين أو أكثر

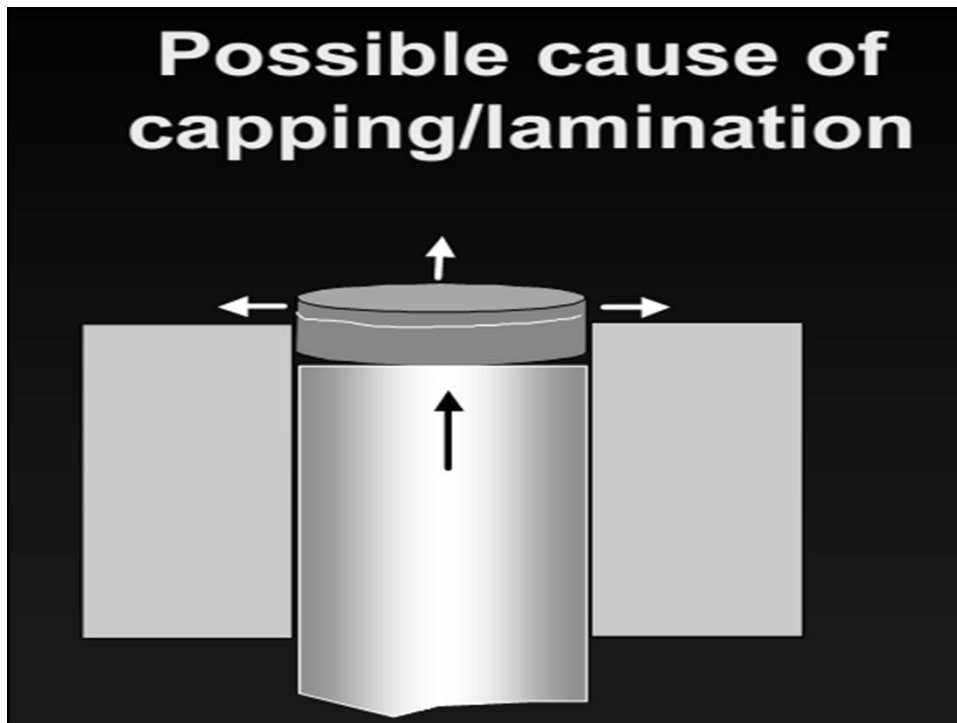
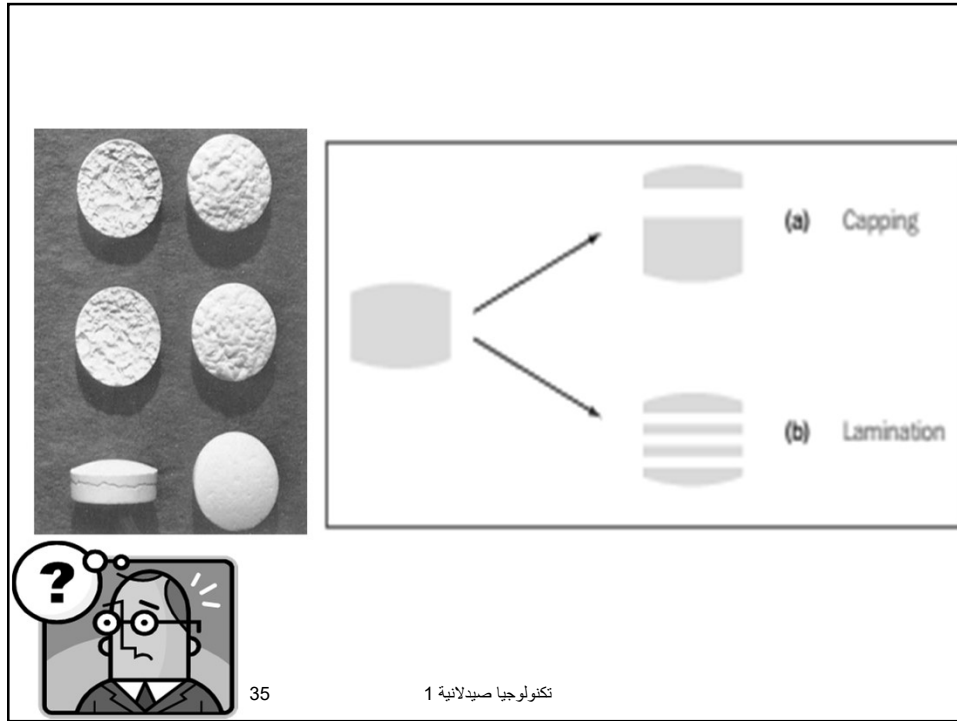
Picking : تتقر المضغوظة أي فقدان جزء من سطح المضغوظة والتصاقه بالآلة

Chipping : انفصال في حواف المضغوظة



34

تكنولوجيا صيدلانية 1



نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS) Biopharmaceutics Classification System

تقسم المواد الفعالة بحسب انحلاليتها في 250 مل ماء (pH 1-8) و نفوذيتها عبر جدار الأمعاء, إلى اربع أصناف:

- Class I - High Permeability, High Solubility
- Class II - High Permeability, Low Solubility
- Class III - Low Permeability, High Solubility
- Class IV - Low Permeability, Low Solubility



37

intestinal permeability and aqueous solubility

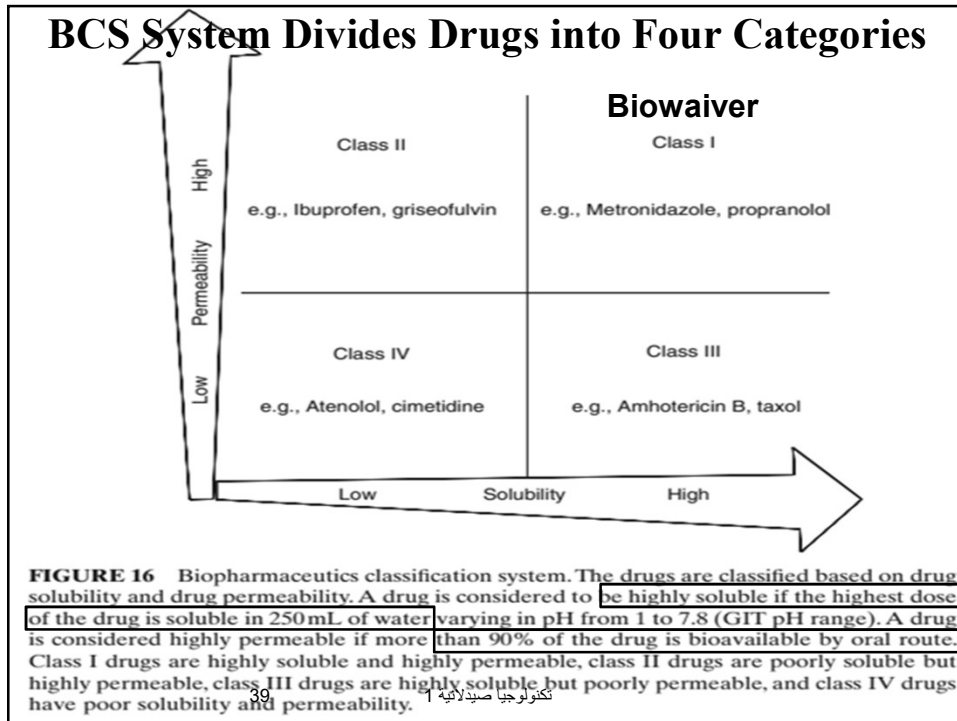
تكنولوجيا صيدلانية 1

Illustrative Categories for Solubility

Descriptive Term for Solubility (Ph.Eur.)	Category
Very soluble (< 1 ml/g) Freely soluble (1 – 10 ml/g) Soluble (10 – 30 ml/g)	High solubility (<30 ml/g)
Moderately soluble Sparingly soluble (30 – 100 ml/g) Slightly soluble (100 – 1000 ml/g)	Moderate solubility (30 – 1000 ml/g)
Very slightly soluble (1000 – 10000 ml/g) Practically insoluble (> 1000 ml/g) Relatively insoluble Insoluble	Low solubility (> 1000 ml/g)

تكنولوجيا صيدلانية 1

38



		HIGH SOLUBILITY	LOW SOLUBILITY
HIGH PERMEABILITY	CLASS 1 (amphiphilic)^a	diltiazem antipyrine labetolol glucose captopril L-dopa enalapril metoprolol propranolol phenylalanine	CLASS 2 (lipophilic)^b flurbiprofen ketoprofen naproxen desipramine diclofenac itraconazole piroxicam carbamazepine phenytoin verapamil
	LOW PERMEABILITY	CLASS 3 (hydrophilic)^c famotidine atenolol cimetidine acyclovir ranitidine nadolol hydrochlorothiazide	CLASS 4^d terfenadine furosemide cyclosporine

pH 1-8

^a RATE OF DISSOLUTION limits *in vivo* absorption
^b SOLUBILITY limits absorption flux
^c PERMEABILITY is rate determining
^d No IVIV (*in vitro* - *in vivo*) correlation expected

Figure 2.9 Biopharmaceutics classification system [101–110]. Examples are from Refs. 102 and 104. [Avdeef, A., *Curr. Topics Med. Chem.*, **1**, 277–351 (2001). Reproduced with permission from Bentham Science Publishers, Ltd.]

Oral Dosage form Options	
Class I: High Solubility, High Permeability <ul style="list-style-type: none"> • No major challenges for immediate-release dosage forms • Controlled release dosage forms may be needed to slow drug release from the dosage form and reduce absorption rate. 	Class II: Low Solubility, High Permeability <p>Formulations designed to overcome solubility or dissolution rate problems</p> <ul style="list-style-type: none"> • Particle size reduction • Salt formation • Precipitation inhibitors • Solid dispersion • Complexation • Nano technologies • Cocrystals
Class III: High Solubility, Low Permeability <p>Approaches to improve permeability</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prodrugs • Permeation enhancers • Ion pairing • Bioadhesives • Nano technologies 	Class IV: Low Solubility, Low Permeability <ul style="list-style-type: none"> • Formulations often use a combination of approaches identified in Class II and Class III to overcome dissolution and permeability problems. • Strategies for oral administration are not often feasible. • Often use alternative delivery methods, such as intravenous administration.

<p>5- صياغة المضغوطات: (السهل الممتنع)</p> <p>5-1- المواصفات الأساسية للحثيرات المعدة للضغط:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> أبعاد أجزاء محددة وانسيابية جيدة يؤدي إلى تعبئة محددة ومنتظمة لحجرة الضغط <input type="checkbox"/> - قابلية جيدة للانضغاط يؤدي إلى مضغوطات ملتحمة ومقاومة للعوامل الفيزيائية التي ستعرض لها بعد صناعتها <input type="checkbox"/> عدم الالتصاق بالمكابس أو بجدران حجرة الضغط <input type="checkbox"/> أن تتفكك المضغوطة الناتجة ضمن الأنبوب الهضمي <input type="checkbox"/> توافر الامكانيات لصنعها بمعدات ذات سرعة عالية
<p>تكنولوجيا صيدلانية 1</p> <p>42</p>

1-المواد الفعالة التي تقدم عن طريق الفم كمضغوطات تقليدية
:(Conventional)



- A. المواد الفعالة التي تتخرب ضمن جهاز الهضم
B. المواد الفعالة المنحلة و النفوذة عبر جهاز الهضم
C. المواد الفعالة غير النفوذة عبر جهاز الهضم
D. المواد الفعالة غير المنحلة ضمن جهاز الهضم
E. كل ما ذكر صحيح

43

تكنولوجيا صيدلانية 1

5- صياغة المضغوطات: (السهل الممتنع)
2-5- مكونات المضغوطات:

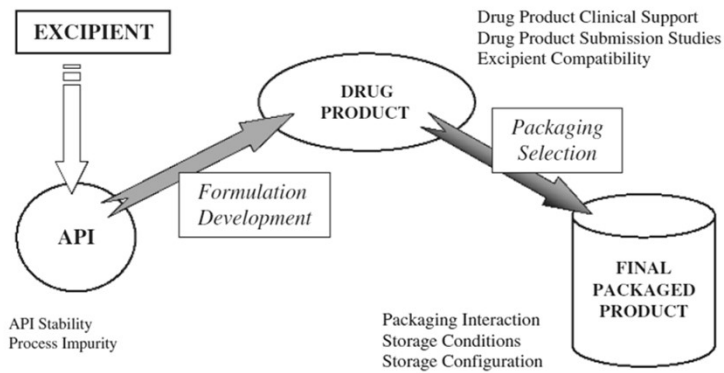


Fig. 2.1 Stability studies to support development of new drug product

تكنولوجيا صيدلانية 1

44

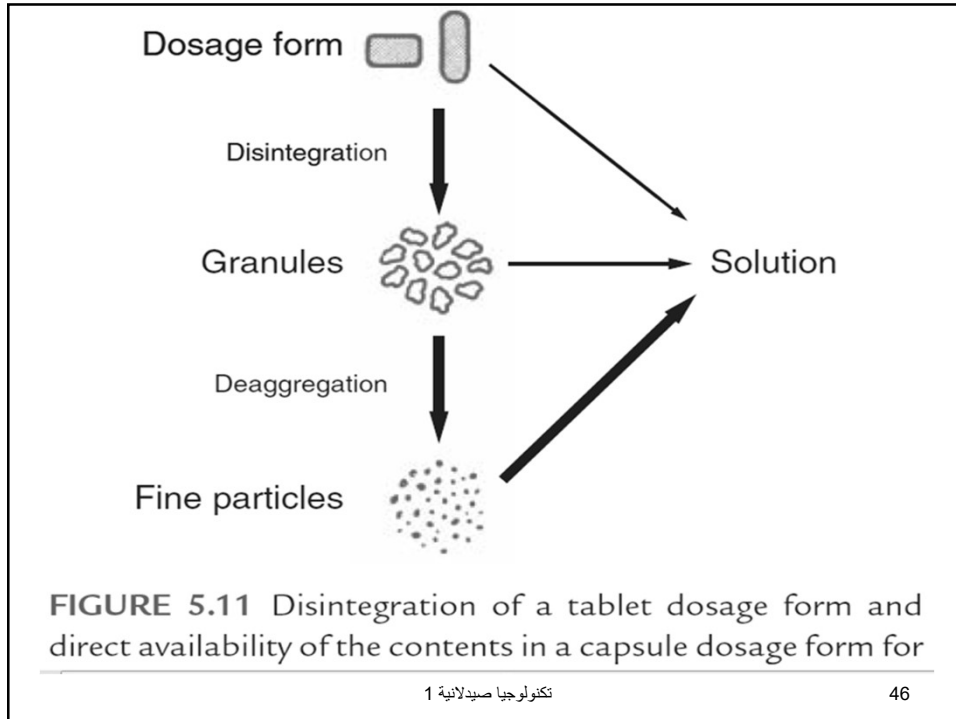
5- صياغة المضغوطات: (السهل الممتنع) 5-2- مكونات المضغوطات:

الشروط العامة للسواغات:

- عدم السمية
- عدم التأثير الفيزيولوجي
- عدم التنافر مع مكونات المضغوطة
- ألا تنقص من تأثير المادة الفعالة
- ألا تسرع في تخرّب المادة الفعالة (وضع سواغ ماص للرطوبة مع مادة فعالة حساسة لها)
- أن يكون السواغ مناسباً اقتصادياً

تكنولوجيا صيدلانية 1

45



تكنولوجيا صيدلانية 1

46

Examples of substances used as excipients in tablet formulation	
Type of excipient	Example of substances
Filler المواد الوزن	Lactose Sucrose Glucose Mannitol Sorbitol Calcium phosphate Calcium carbonate Cellulose
Disintegrant مفككت التفكك	Starch Cellulose Crosslinked polyvinyl pyrrolidone Sodium starch glycolate Sodium carboxymethyl cellulose
Solution binder المحلول الرابطة	Gelatin Polyvinyl pyrrolidone Cellulose derivatives (e.g. hydroxypropylmethyl cellulose) Polyethylene glycol Sucrose Starch
Dry binder المواد الرابطة الجافة	Cellulose Methyl cellulose Polyvinyl pyrrolidone Polyethylene glycol
Glidant مستحبات الانسيابية	Silica Magnesium stearate Talc
Lubricant مزلقات	Magnesium stearate Stearic acid Polyethylene glycol Sodium lauryl sulphate Sodium stearyl fumarate Liquid paraffin
Adherent مستحبات الالتصاق	Magnesium stearate Talc Starch Cellulose

2-5- مكونات المضغوطات: Tablet Ingredients

معايير جودة المضغوطات:

1- الوزن

2- تجانس المحتوى

3- السماكة

4- الصلابة

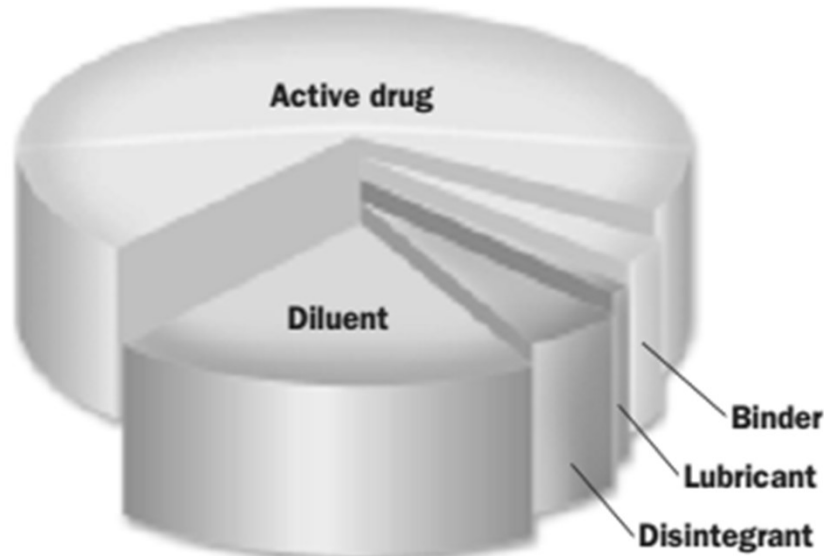
5- التفكك

6- الانحلال

تكنولوجيا صيدلانية 1

47

A typical tablet contains



تكنولوجيا صيدلانية 1

48

2- تكون المواد Low Soluble عندما يكون:

- A. كل امل يحل أكثر من 1000 مكغ
- B. كل امل يحل أقل من 1000 مكغ
- C. كل امل يحل أقل من 100 مكغ
- D. كل امل يحل ما بين 1- 34 ملغ

49

تكنولوجيا صيدلانية 1

5-2-1. الممددات Diluents



متى تضاف؟؟؟

- كمية المادة الفعالة قليلة
- المادة الفعالة غير قابلة للانضغاط
- مواد مالئة أو ممددة منحلة مع المواد الفعالة قليلة الانحلال

كم نضيف؟؟؟

الوزن المقترح (مغ)	كمية المادة الفعالة (مغ)
200-120	100-1
350-250	200-100
450-300	300-200
650-400	500-300
1200-600	1000-500

50

Requirements for a good filler:

1. Chemically inert, biocompatible, cheap.
2. Non-hygroscopic.
3. Good biopharmaceutical properties.
(water soluble or hydrophilic).
4. Good technical properties
(compactability)
5. Have an acceptable taste.

تكنولوجيا صيدلانية 1

51

أهم الممددات: اللاكتوز - النشاء (قمح- ذرة - بطاطا) - كربونات الصوديوم-
السيللوز فائق التبلور (Avicel)- السكر - الدكستروز - مانيتول

Table 1 List of commonly used tablet diluent/fillers

Diluent	Properties
Dextrose	Hygroscopic and soft granules; available as anhydrous and monohydrate; anhydrous has poor compression
Dicalcium phosphate	Inexpensive, insoluble in water; commercially Ditas [®] is unmilled while Encompress [®] is of specific particle size (better flow)
Alpha lactose monohydrate	Inexpensive, relatively inert; most widely used; often used with Avicel [®] PH MCC to improve disintegration
Mannitol	Freely soluble, used particularly for chewable tablet; powder form has poor flow and compaction; granular form has good flow
Microcrystalline cellulose	Excellent compressibility, some disintegration properties; available in different grades with specific applications
Sodium chloride	Freely soluble, used for solution tablets
Sucrose	Sweet taste but hygroscopic, may be diluted with lactose

Table 8 Common Tablet Diluents		
Diluent	Pharmacopoeia	Comments
Lactose	USP, Ph Eur, JP	Available as anhydrous and monohydrate. Anhydrous material used for direct compression due to superior compressibility.
Microcrystalline cellulose	USP, Ph Eur, JP	Originally a direct compression excipient, now often included in granulations due to its excellent compressibility.
Dextrose, glucose	USP, Ph Eur, JP	Direct compression diluent, often used in chewable tablets.
Sucrose	USP, Ph Eur, JP	Was widely used as a sweetener/filler in effervescent tablets and chewable tablets. Less popular nowadays due to cariogenicity.
Starch and derivatives	USP, Ph Eur, JP	Versatile material can be used as diluent binder and disintegrant.
Calcium carbonate	USP, Ph Eur, JP	Brittle material
Dicalcium phosphate	USP, Ph Eur, JP	Excellent flow properties. Brittle material.
Magnesium carbonate	USP, Ph Eur, JP	Direct compression diluent.

يجب أن يتم اختيار الممددات بعناية فائقة لأنها يمكن أن تلعب في بعض الأحيان دوراً سلبياً على المضغوطات:

- ❑ عدم مشاركة المواد الدامصة مثل البانتوناييت والكاؤلان في صنع المضغوطات المستعملة بجرعات صغيرة مثل الغليكوزيدات المقوية للقلب (ديجوكسين) والقلويدات والإستروجينات الصناعية
- ❑ عدم مشاركة الأسس الأمينية أو الأملاح الامينية مع اللاكتوز بوجود مزلق قلوي يؤدي إلى تغيير في لون المضغوطات مع الزمن.

OFFICIAL NAME: LACTOSE

INN: Lactose; Lactose monohydrate; Lactosum

Synonyms: Milk sugar

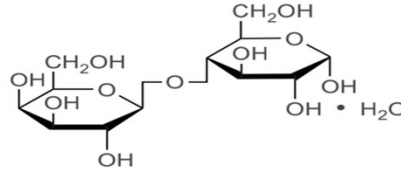
Chemical Name & CAS Number:

O-β-D-Galactopyranosyl-(1-4)-α-D-glucopyranose anhydrous (63-42-3)

O-β-D-Galactopyranosyl-(1-4)-α-D-glucopyranose monohydrate (64044-51-5)

Molecular Formula: C₁₂H₂₂O₁₁ · H₂O

Structure:



Description: White or creamy white, hard, crystalline masses or powder; odorless; faintly sweet taste

Properties: 1 g in 5 mL water or 2.6 mL boiling water; very slightly soluble in alcohol; pH 4–6.5 of a 10% aqueous solution; density 1.552g/cc; moisture of 1% for anhydrous and NMT 5% for monohydrate

Incompatibilities: Maillard reaction with amine containing compounds; amino acids, aminophylline and amphetamines

Uses: As a diluent in tablet and capsule formulations. The amorphous and mono-hydrate forms are used in wet granulation processing of materials, whereas the spray-dried anhydrous type is used in direct compression formulations. It is

55

2-5. مكونات المضغوطات**1-2-5. الممددات Diluents****2-2-5. العوامل الرابطة Binders**

لماذا تضاف؟؟؟

- ربط جزيئات المساحيق ببعضها
- خفض قوة الضغط المطبقة (3000-4000 باوند)
- زيادة المقاومة الميكانيكية للمضغوطات

أنواعها؟؟؟

الجافة - المنحلة بالماء - المنحلة في المحلات العضوية

Table 2 List of commonly used binders in tableting

Binders	Concentration (wt%)	Properties
Natural gums (acacia, tragacanth)	1-5	Form very hard granules; variability in quality
Cellulose derivatives	2-5	HPMC is the most common; used as wet binders
Gelatin (replaced by synthetic polymers)	5-10	Strong adhesive, hence used in lozenges; gels when cold; not very popular in tropical climates
Glucose	Up to 50	Strong adhesive; but hygroscopic
Polyvinyl pyrrolidone (PVP)	2-20	Soluble in water and some organic solvents; (may vary with molecular weight grades)
Starch mucilage	5-10	Commonly used adhesive; insoluble in dry state
Pre-gelatinized starch	10-25	A better alternative to starch paste
Sodium alginate	0.5-3	Forms hard granules; prolongs disintegration time
Sucrose NF	Up to 70	Hygroscopic; tablet hardens on storage

1- العوامل الرابطة الجافة

MICROCRISTALLINE CELLULOSE			
QUANTITY	MOISTURE%	Size (Mic)	Avicel
5-20%	5	50	PH 101
	5	100-90	PH 102
	2	50	PH 103
	3	20	PH 105
	1	100-90	PH 112
	5	200-180	PH 200

2- العوامل الرابطة المنحلة في الماء

الصمغ العربي (Acacia): يستعمل بنسبة % (10-20)، قوة ربطه جيدة، رخيص الثمن ومتوفر، يحوي خمائر البيروكسيداز المؤكسدة لذا تلجأ إلى غليه للتخلص منها

صمغ الكثيراء: يستعمل بنسبة % (1-3) قوته الرابطة كبيرة ويعطي مضغوطات قاسية لذا يفضل استعماله في تحضير مضغوطات المص

الجلاتين: يستعمل بنسبة % (5-15) قوته الرابطة جيدة و يضاف ساخناً، وله نوعان:

A. الجيلاتين A الحامضي (يتنافر مع الصمغ العربي والالجيئات والبكتين والبنتونايت) و -

B. الجيلاتين B القلوي (يتنافر مع الأسس الأزوتية وأملاح الأمونيوم الرباعية و أملاح المعادن ثلاثية التكافؤ) و +

59

تكنولوجيا صيدلانية 1

البوفيدون PVP: ينحل بسهولة في الوسطين المائي والغولي ويستعمل بنسبة % (2-10) كما يمكن استعماله كعامل رابط بشكله الجاف

النشاء

محاليل سكرية (سكروز، غلوكوز، سوربيتول) بتراكيز مختلفة

60

تكنولوجيا صيدلانية 1

3- العوامل الرابطة التي تذاب في المحلات العضوية أمثلة:

1- المشتقات السيلولوزية

(Methyl cellulose MC, Carboxy methyl cellulose CMC, Hydroxy propyl methyl cellulose HPMC,...)

2- مشتقات البولي ايتن غليكول (PEG 4000, PEG 6000)

PVP -3

ملاحظات عامة حول المواد الرابطة

- إن كمية العامل الرابط المستخدمة لا تتعلق بوزن المضغوظة، وإنما تتعلق بسطح المسحوق، فكلما زادت النعومة زاد السطح النوعي وزادت كمية العامل الرابط اللازمة
- نقص العامل الرابط يعطي عجينة هشة متفتتة و حثيرات مينة و تنتج بالتالي مضغوظات متقلعة و غير مقاومة للكسر
- زيادة العامل الرابط يعطي عجينة لزجة ملتصقة يصعب تحويلها لحثيرات حيث تسد فتحات آلة التحثير، و الحثيرات الناتجة بعد التجفيف تكون شديدة القساوة و تحتاج لقوة ضاغطة عالية لتحويلها الى مضغوظات، و المضغوظات الناتجة تكون بطينة التفكك

2-5. مكونات المضغوطات

1-2-5. الممددات Diluents

2-2-5. العوامل الرابطة Binders

3-2-5. المزلقات

Lubricants ,Glidants, Antiadherents



لماذا؟؟؟

1) تحسين انزلاق المساحيق أو الحثيرات في قمع التغذية وذلك من خلال خفض الاحتكاك بين الأجزاء **Glidants**:

✓ انتظام تعبئة حجرة الضغط

✓ الحصول على مضغوطات متجانسة الوزن

تكنولوجيا صيدلانية 1

63

لماذا؟؟؟

2) خفض التصاق الحثيرات بالمكابس وبجدران حجرة الضغط مما يكسب المضغوطة الناتجة مظهرا ناعما ولماعاً **Antiadherent**

3) خفض الاحتكاك بين الحثيرات، وخفض الاحتكاك بين المضغوطة وجدران حجرة الضغط أثناء لفظ المضغوطة، مما يعطي لفظا جيدا للمضغوطة ويقلل من استهلاك الآلة **Lubricant**

متى؟؟؟

تضاف المزلقات للحثيرات أو المساحيق قبل الضغط مباشرة على شكل مساحيق ناعمة جدا كيما تتوزع على سطح الحثيرات وتغلفها.

وتستعمل بنسبة قليلة % (0.5-2) من وزن المساحيق أو ال

تكنولوجيا صيدلانية 1

64

فأهمها: Antiadherents and Lubricants

Table 9 Lubricants and Their Usage

Lubricant	Level required (%)	Comments
Boundary lubricants		
Magnesium stearate	0.2–2.0	Hydrophobic, variable properties between suppliers.
Calcium stearate	0.5–4.0	Hydrophobic.
Sodium stearyl fumarate	0.5–2.0	Less hydrophobic than metallic stearates, partially soluble.
Polyethylene glycol 4000 and 6000	2–10	Soluble, poorer lubricant activity than fatty acid ester salts.
Sodium lauryl sulfate	1–3	Soluble, also acts as wetting agent.
Magnesium lauryl sulfate	1–3	Acts as wetting agent.
Sodium benzoate	2–5	Soluble.
Fluid lubricants		
Light mineral oil	1–3	Hydrophobic, can be applied to either formulation or tooling.
Hydrogenated vegetable oils	1–5	Hydrophobic, used at higher concentrations as controlled-release agents.
Stearic acid	0.25–2	Hydrophobic.
Glyceryl behenate	0.5–4.0	Hydrophobic, also used as controlled-release agent.

أهم العوامل المحسنة للانزلاق والانسايبية (Glidants)

Table 7 Commonly Used Glidants

Glidant	Typical percentage
Talc	1–5
Fumed silicon dioxide	0.1–0.5
Aerosil	–
Cab-O-Sil	–
Syloid	–
Starch	1–10
Calcium silicate	0.5–2.0
Magnesium carbonate (heavy)	1–3
Magnesium oxide (heavy)	1–3
Magnesium lauryl sulfate	0.2–2.0
Sodium lauryl sulfate	0.2–2.0

Table I: Uses of colloidal silicon dioxide

Use	Concentration (%)
Aerosols	0.5–2.0
Emulsion stabilizer	1.0–5.0
Glidant	0.1–1.0
Suspending and thickening agent	2.0–10.0

8 Description

Colloidal silicon dioxide is a submicroscopic fumed silica with a particle size of about 15 nm. It is a light, loose, bluish-white-colored, odorless, tasteless, amorphous powder.

ملاحظات:

إن معظم المزلقات مواد كارهة للماء تقوم بدور مادة عازلة تضعف عملية الربط بين الحثيرات أثناء عملية الضغط وبالتالي:

✓تنقص من قساوة المضغوطة

كما أنها تنقص من قدرة المضغوطة على التبلل وبالتالي:

✓تزيد من زمن التفكك والانحلال

وتتعلق هذه الآثار السلبية للمزلقات بالكمية المستعملة منها، لذا يجب استعمالها في حدودها الدنيا أي أقل من 1% (**Optimum conc.**)

بالإضافة لذلك فإن طريقة مزج المزلقات مع باقي مكونات المضغوطة وزمن هذا المزج ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار (3-5 دقائق)

Disadvantages of lubricants

- **Under-lubricated** blends tend to flow poorly and show compression **sticking** problems
- **Over-lubricated** blends can adversely affect tablet hardness and dissolution rate, as well as tablet strength.

تكنولوجيا صيدلانية 1

69

Lubricant	Typical Level	True Lubricant Activity	Anti-adherent Activity	Glidant Activity
Metallic Stearates e.g. mag. st., calcium st.	0.5 - 1%	Excellent	Good	Poor*
Stearic Acid	1-5%	Good	Good	Nil
Colloidal Silicas	<1%	Nil	Good	Excellent
Talc	1-5%	Poor	Excellent	Good

تعتبر من مضادات الالتصاق (Anti-adherent) الجيدة (Good) :

Metallic Stearates- 1

Stearic acid -2

Colloidal Silicas -3

Talc -4

A-1& 4 B-2 & 4 C-3 & 4 D- 1& 2 & 3 E- all



2-5. مكونات المضغوطات

Disintegrating agents 4-2-5. العوامل المفككة

تصنيف المواد المفككة حسب آلية عملها الى ثلاث مجموعات:

1) مواد تنتبج عند تماسها مع الماء وتسهل دخوله الى داخل المضغوطة مؤدية لتحطيم المضغوطة بسبب زيادة ضغط الانتباج
أمثلة:

**- Avicel - النشاء – Sodium Starch Glycolate-
Carboxy methyl cellulose cross Linked
(croscarmellose) -Polyvinylpyrrolidone cross
linked (PVP CL)**

(2) مواد تقوم بتوليد غاز عند تماسها مع الماء أو الوسط المعدي (غاز CO₂ عادة) وهذا الصنف من العوامل المفككة يستعمل في المضغوطات الفوارة (كربونات أو بيكربونات الصوديوم أو البوتاسيوم - CaCO₃ - MgCO₃)

(3) مواد تساعد على تبلل المضغوطة ودخول الماء إليها عبر المسام السطحية كالعوامل الفعالة على السطح مثل لوريل سلفات الصوديوم وسيتيل سلفات الصوديوم

تضاف المواد المفككة بنسب تتراوح بين **(3-10)%** ويفضل إضافة جزء منها إلى المساحيق أثناء عملية التحثير والجزء الآخر يضاف مع المزقات في الطور الخارجي

تكنولوجيا صيدلانية 1

73

Table 11 Commonly Used Disintegrants

Disintegrant	Normal usage concentration (%)	Comments
Starch	5-10	Probably work by wicking; swelling is minimal at body temperature.
Microcrystalline cellulose		Strong wicking action. Loses disintegrant action when highly compressed.
Insoluble ion exchange resins		Strong wicking tendencies with some swelling action.
Sodium starch glycolate	2-8	Free-flowing powder that swells rapidly on contact with water.
Croscarmellose sodium	1-5	Swells on contact with water.
Gums—agar, guar, xanthan	<5	Swell on contact with water; form viscous gels that can retard dissolution, thus limiting concentration that can be used.
Alginic acid, sodium alginate	4-6	Swell like the gums but form less viscous gels.
Crospovidone	1-5	High wicking activity.

تكنولوجيا صيدلانية 1

74

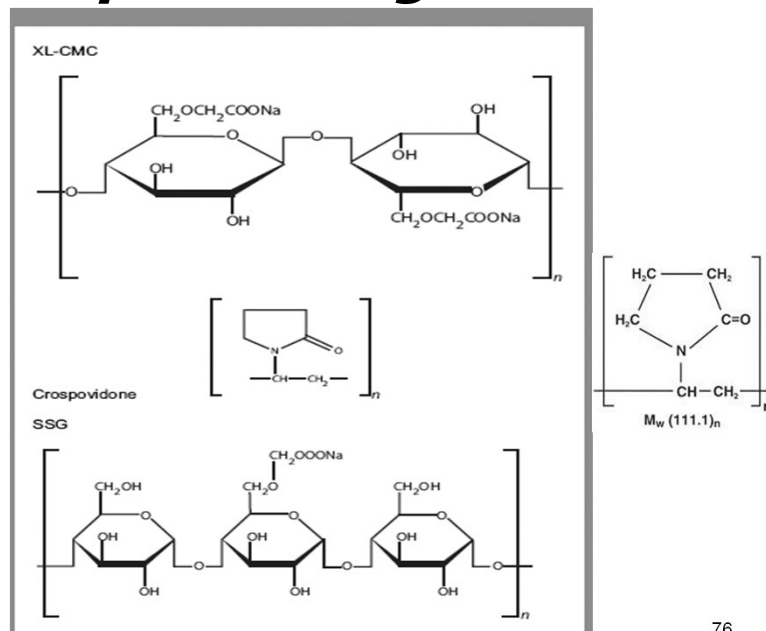
Table 1 Classification of "super disintegrants" (partial listing)

Structural type (NF name)	Description	Trade name (manufacturer)
Modified starches (Sodium starch glycolate, NF)	Sodium carboxymethyl starch; the carboxymethyl groups induces hydrophilicity and cross-linking reduces solubility.	Explotab [®] (Edward Mendell Co.) Primojel [®] (Generichem Corp.) Tablo [®] (Blanver, Brazil)
Modified cellulose (Croscarmellose, NF)	Sodium carboxymethyl cellulose which has been cross-linked to render the material insoluble.	AcDiSol [®] (FMC Corp.) Nymcel ZSX [®] (Nyma, Netherlands) Primellose [®] (Avebe, Netherlands) Solutab [®] (Blanver, Brazil)
Cross-linked poly-vinylpyrrolidone (Crospovidone, NF)	Cross-linked polyvinylpyrrolidone; the high molecular weight and cross-linking render the material insoluble in water.	Crospovidone M [®] (BASF Corp.) Kollidon CL [®] (BASF Corp.) Polyplasdone XL (ISP Corp.)

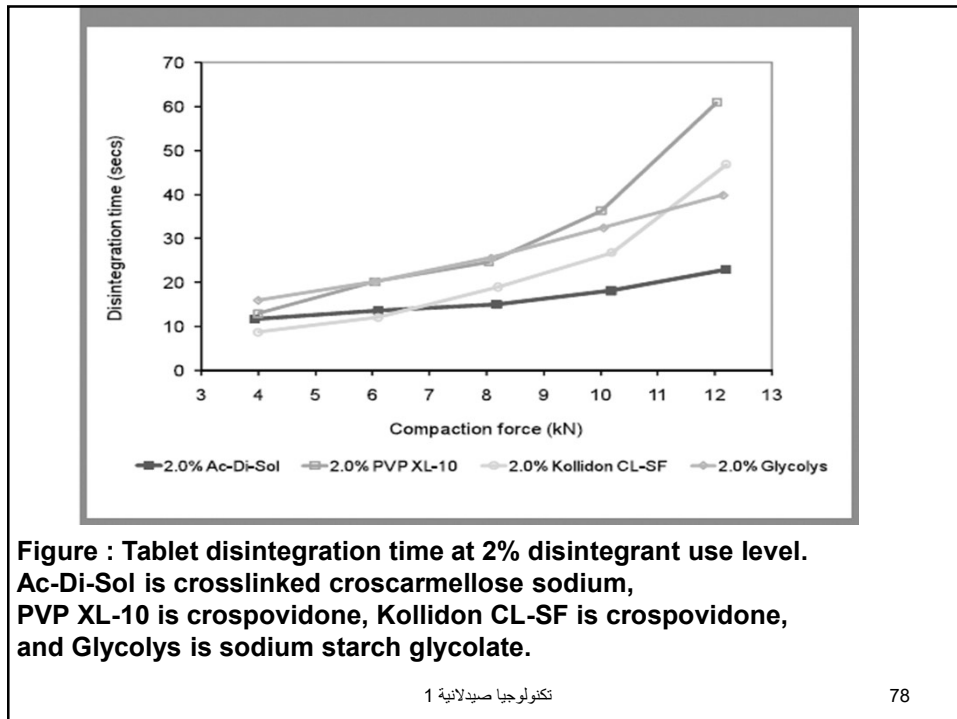
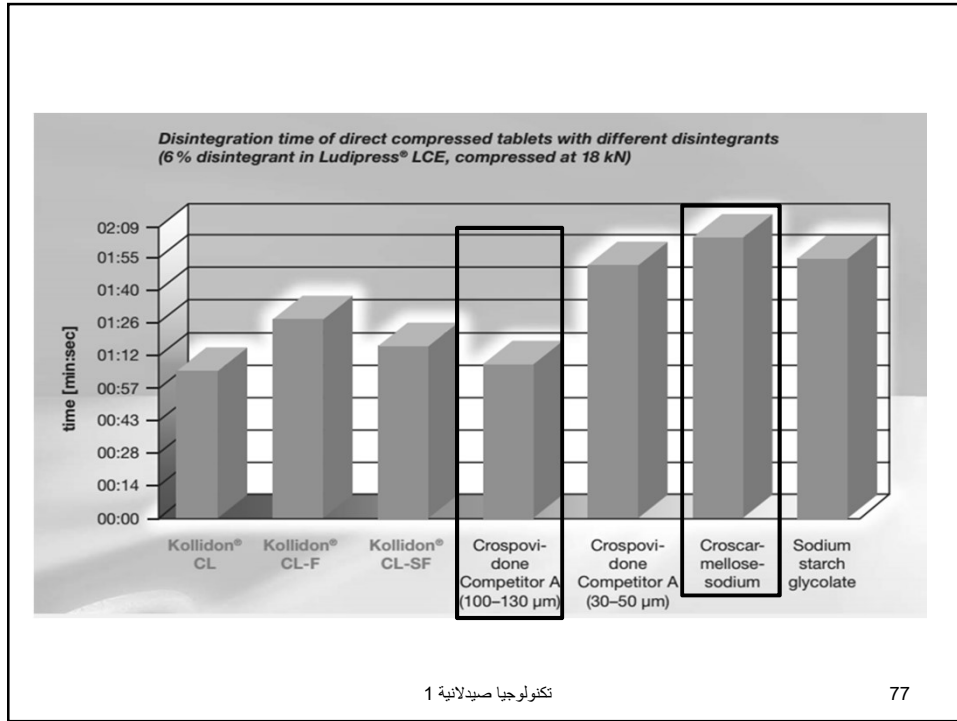
تكنولوجيا صيدلانية 1

75

Superdisintegrants:



76




How is disintegrant added during the tablet manufacturing?		
Extragranular addition	Intragranular addition	Both Intragranular and Extragranular addition
<p>- It is more common for the disintegrant to be mixed with the dry granules before tablet compression</p> <p>-This procedure will contribute to an effective disintegration of the tablet into small fragments</p>	<p>-Disintegrant can be mixed with other ingredients prior to granulation and thus incorporated into the granules</p>	<p>- Disintegrant may also be added in two steps: A portion is added to drug diluent mixture (Intragranular addition) and the other portion is mixed with the dry granules before compression (Extragranular addition). Double disintegration of tablet.</p>
	تكنولوجيا صيدلانية 1	79

5-2-5. العوامل الملونة Colorants

تضاف الملونات على شكل محاليل (مع المحلول الرابط) وإذا كان الملون غير ذواب فإنه يضاف الى مزيج المساحيق (ملونات الكبسول)

مشاكل الملونات

- تعيق معايرة
- تأثير سمي أحيانا
- هجرة الملون أثناء التجفيف أو التخزين



تكنولوجيا صيدلانية 1

80

5-2-5. العوامل الملونة Colorants تابع

يمكن التخفيف وتجنب ظاهرة هجرة اللون عن طريق:

- التخفيف البطيء للحيثيات
 - التخفيف تحت ضغط منخفض.
- لقد أثبتت الألفة ما بين العديد من الملونات الدستورية وبين النشاء الطبيعي، تساعد هذه الألفة في منع الملون من الهجرة وهناك إضافات أخرى تبدي تأثير كايح لهجرة الملونات هي:
- صمغ الكثيراء Tragacanth 1%
 - الصمغ العربي Acacia 3%
 - التالك 7%.

5-2-6. العوامل المنكهة و العوامل المحلية

يمكن إضافة بعض المظعمات (طعم البرتقال أو الفريز مثلا) أو المحليات الصناعية (السكرين أو الأسبارتام) الى المضغوظات لإعطاء المذاق الجيد أو لتغطية مذاق سيء.

* إن معظم المظعمات حساس للحرارة لذا تضاف مع الطور الخارجي

Saccharin, 500 times sweeter than sucrose. **Disadv.:** has a bitter taste after time and carcinogenic.

Aspartame, Largely replace saccharin. **Disadv.:** Lack of stability in the presence of moisture.

7-2-5. العوامل الماصة او الدامصة Adsorbent

تستعمل لتحضير مضغوطات تحتوي على مواد زيتية أو خلاصات سائلة حيث تمتاز بقدرتها على امتصاص هذه السوائل عند مزجها معها ومن ثم يصبح بالإمكان تحثيرها وضغطها

أمثلة: Avicel, Kaolin, magnesium carbonate, silica

8-2-5. العوامل المبللة Wetting agents

تضاف عندما تكون المواد الفعالة كارهة للماء وضعيفة الذوبان به العوامل الفعالة على السطح مثل :



توين 80 لمضغوطات ذات الاستعمال الداخلي

صوديوم لوريل سلفات (SLS) لمضغوطات ذات الاستعمال الخارجي

تكنولوجيا صيدلانية 1

83

9-2-5. وقاءات Buffers

تضاف المواد الوقائية:

- 1- لحماية المواد الفعالة من اختلاف درجة الحموضة أثناء الحفظ
- 2- من أجل تخفيف التأثير المخرش لمخاطية المعدة الحاصل من بعض المواد الفعالة.

من هذه المواد نذكر أملاح الكالسيوم (كربونات، ليمونات، فوسفات، غلوكونات) ليمونات الصوديوم، حموض أمينية (جليكوكول)

تكنولوجيا صيدلانية 1

84

Table 1 Summary of types and functions of tableting excipients		
Excipient	Functions	Examples
Diluent	To act as a bulking agent or filling material	Sugars lactose, mannitol, sorbitol, sucrose Inorganic salts , primarily calcium salts Polysaccharides , primarily microcrystalline celluloses
Binders and adhesives	To hold powders together to form granules for tableting	Sugars glucose, syrup Polymers , natural gums, starch, gelatin or synthetic celluloses, polyvinylpyrrol-pyrrolidone (PVP), poly-methacrylate (Eudragit™)
Glidants	To improve the flow of granules from the hopper to the die cavity to ensure uniform fill for each tablet	Fine silica, magnesium stearate, purified talc
Disintegrants	To facilitate the breakup of a tablet in the gastrointestinal tract	Starch and derivatives (polyplasdone XL) Microcrystalline cellulose Clays, algin, gums, surfactants
Lubricants	To reduce the friction between the granules and the die wall during compression and ejection of the tableting process	Water-insoluble : metal stearates, stearic acid, talc Water-soluble : boric acid, sodium chloride, benzoate and acetate, sodium or magnesium lauryl sulfate Carbowax 4000 or 6000
Antiadherents	To minimize the problem of picking, i.e., portion of the tablet face picked out and adhered to the punch face during tableting	Talc, cornstarch, metal stearates, sodium lauryl sulfate
Colorants	For identification purposes and visual marketing values	Natural pigments Synthetic dyes
Flavors and sweeteners	To improve the taste of chewable tablets	Natural, e.g., mannitol Artificial, e.g., aspartame

تكنولوجيا صيدلانية 1

85

Q38 Which of the following is not used in pharmaceutical preparations as a sweetening agent?

- A sorbitol
 B mannitol
 C sucrose
 D lactose
 E glycerol

A38 D

The relative sweetness of lactose is low (only 20%) when compared with sucrose (100%).

Lactose occurs as white to off-white crystalline particles or powder. Lactose is odorless and slightly sweet-tasting; α -lactose is approximately 20% as sweet as sucrose, while β -lactose is 40% as sweet.

Q80 Which of the following is the most commonly used lubricant in tablet manufacturing?

- A polyethylene glycol
- B liquid paraffin
- C magnesium stearate
- D stearic acid
- E sodium lauryl sulfate

Q81 Which of the following can be used as a dry binder?

- A gelatin
- B sucrose
- C starch
- D polyvinyl pyrrolidone
- E sodium starch glycolate

حيوية وحرانك - 17-16

87

Q83 Which of the following is incorrect with reference to lubrication during tableting?

- A glidants improve flowability during the tableting process
- B colloidal silica is the most commonly used glidant
- C lubricants reduce the friction between tablet and die, helping with compression and ejection
- D lubricants also help with tablet disintegration and dissolution
- E magnesium stearate is an example of a commonly used lubricant

Q84 Which of the following types of tablet can be used for the sustained release of drugs?

- A disintegrating
- B chewable
- C effervescent
- D buccal
- E sublingual

Q89 Which of the following is (are) used as drug-release mechanisms in prolonged-release tablets?

- 1 diffusion control
- 2 dissolution control
- 3 erosion control
- A 1
- B 2
- C 3
- D 1, 2 and 3**
- E 1 and 2

Q90 Which of the following is not the correct pair of test parameter and method used for assessment?

- A uniformity of content: assay of active ingredient
- B mechanical strength: hardness test
- C release profile: disintegration test**
- D microbial load: sterility testing
- E mottling: surface appearance

Q79 Which of the following tablet excipients is not used as a filler?

- A lactose
- B calcium carbonate
- C dicalcium phosphate
- D sorbitol
- E polyvinyl pyrrolidone**

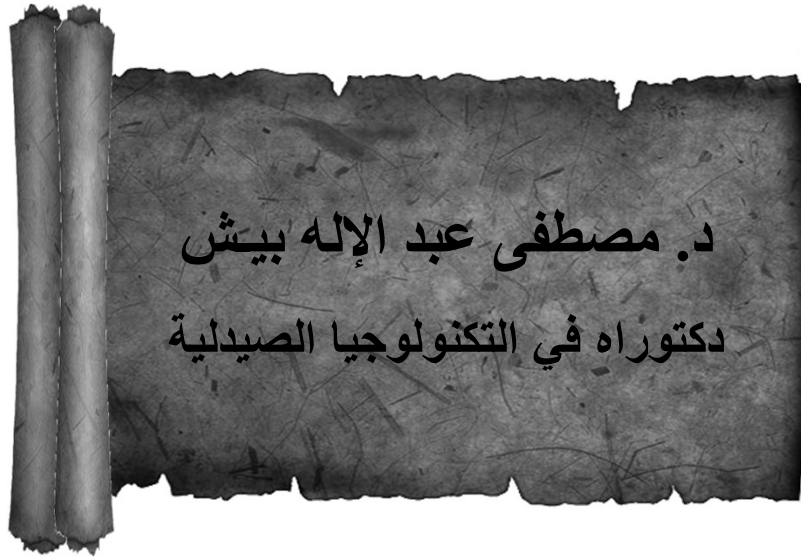
طرق تحضير المضغوطات

Methods of Tablets Preparation



91

تكنولوجيا صيدلانية 1



92

تكنولوجيا صيدلانية 1

Lecture	المحاضرة	الأسبوع
Pills & Pillets	الحبوب والحبيبات	1
Logenges – Troches- Pastills Molded Tablets	الأقراص السكرية والأقراص القالبية	2
Granules	الحثيرات	3
Capsules	الكبسولات	4
Compressed tablets 1	المضغوطات 1	5
Compressed tablets 2	المضغوطات 2	6
Compressed tablets Types 1	الأنواع المختلفة للمضغوطات 1	7
Compressed tablets Types 2	الأنواع المختلفة للمضغوطات 2	8
Compressed tablets Types 3	الأنواع المختلفة للمضغوطات 3	9
Manufacturing defects of tablets	مشاكل تصنيع المضغوطات	10
Sugar Coating	التلبيس السكري	11
Film Coating 1	التلبيس بالطبقة الرقيقة 1	12
Film Coating 2	التلبيس بالطبقة الرقيقة 2	13
Controlled released compressed tablets	المضغوطات ذات التحرر المعدل	14
Some Tablets Formulations	بعض الأمثلة لصيغ المضغوطات	15

93

تكنولوجيا صيدلانية 1

المضغوطات:

1- طرق تحضير المضغوطات

1-1- مزج المساحيق

1-2- الضغط المباشر

1-2-1- العوامل الرابطة المستعملة في الضغط المباشر

1-3- الضغط بعد التحشير

➤ أنواع الحثيرات

➤ مراحل التحشير

▪ مزج المساحيق وأنواع المازجات

▪ التحشير

✓ التحشير الجاف (بالرص - الضغط المضاعف)

✓ التحشير الرطب (المائي - اللامائي)

✓ التحشير بالانصهار

94

تكنولوجيا صيدلانية 1

- التحشير بالسريير الهوائي
- ❖ آلياته وأنواعه
- تجفيف الحثيرات (أنواع المجففات)
- مراقبة الحثيرات

1-3-3- الصفات المطلوبة في الحثيرات المعدة للضغط

1-4-4- مجانسة الأبعاد بالنخل الجاف

1-5-5- تعفير الحثيرات

1-6-6- ضغط الحثيرات

2- آلات الضغط المختلفة المستخدمة بتحضير المضغوطات

2-1- آلات الضغط المتناوبة

2-2- آلات الضغط الدوارة

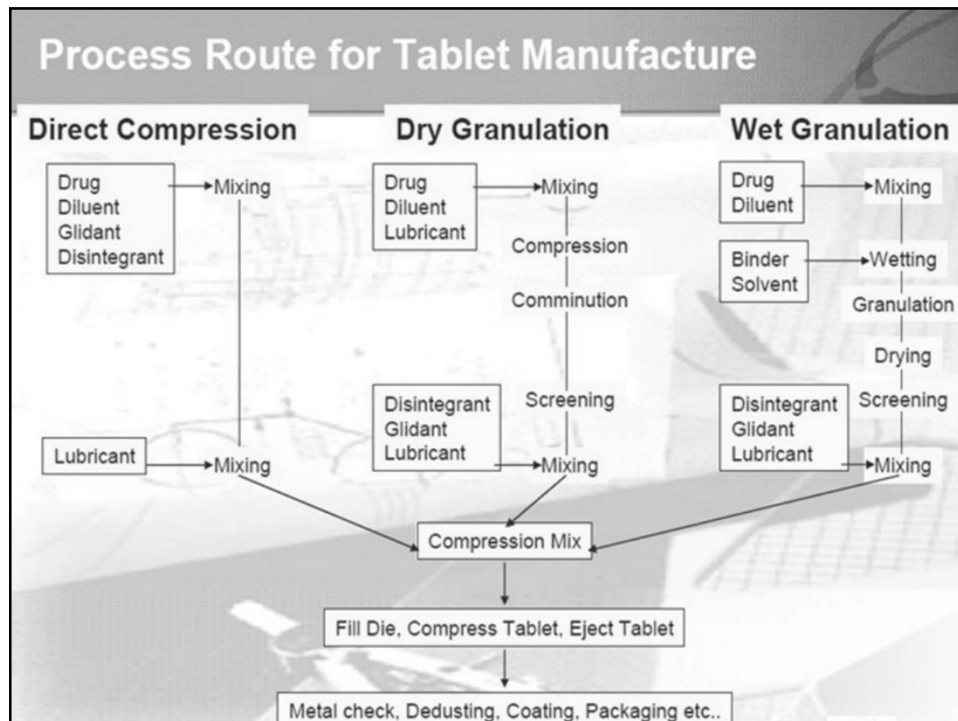
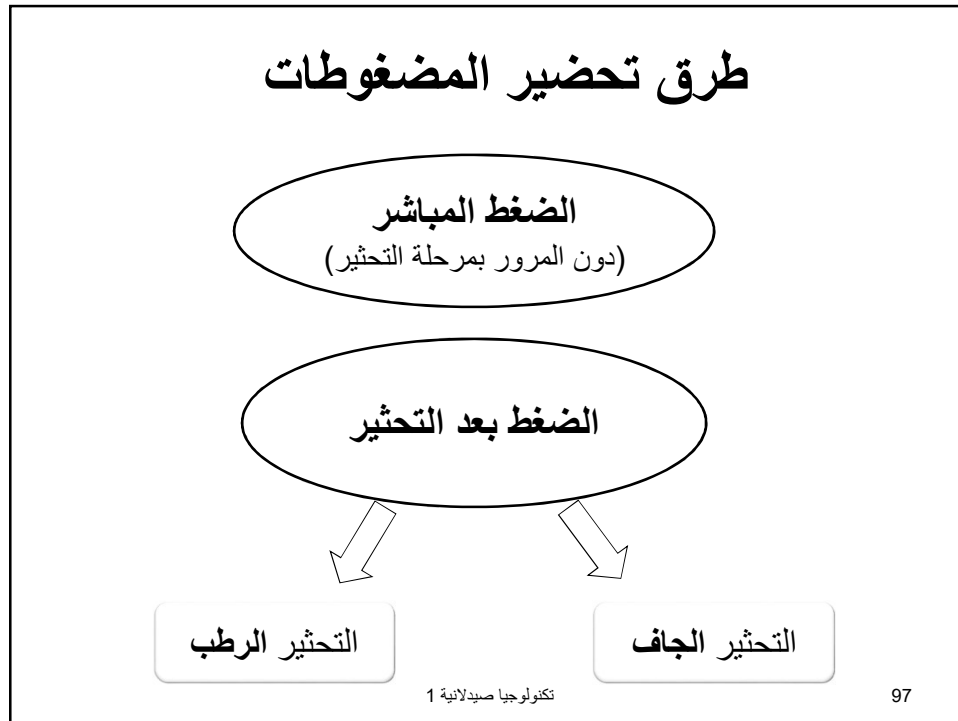
2-2-1- نظام تغذية آلات الضغط الدوارة

2-2-2- مراقبة المضغوطات أثناء التصنيع

2-2-3- فوائد بطاقة المراقبة أثناء الإنتاج

2-2-4- آلات الضغط متعددة الطبقات

2-2-5- آلات الضغط المضاعف أو آلات الضغط للتلبيس



طرق تحضير المضغوطات		الضغط المباشر
الضغط بعد التحشير		
التحشير الرطب	التحشير الجاف	
1-مزج الطور الداخلي فقط: مادة فعالة والممددات والعوامل المفككة 2-ترطيب المزيج بمحلول رابط 3-تحشير العجينة	1-مزج مكونات الصيغة: مادة فعالة مزلق عوامل رابطة عامل مفكك 2-ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة وزنها يصل إلى 8غ أو	1-مزج مكونات الصيغة المادة الفعالة والممددات والعوامل الرابطة والمفككات والمزلاقات
4-تجفيف الحثيرات 5-نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات 6-إضافة الطور الخارجي من مفكك ومزلق 7-ضغط نهائي والحصول على المضغوطات المطلوبة	2- تصفيح هذه المكونات بإسطواناتين تسدوران باتجاهين متعاكسين 3-تكسير هذه المضغوطات الكبيرة أو الصفائح الحاصلة بآلة التحشير الجاف 4-نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها 5-مزج الحثيرات مع الطور الخارجي (المزلاقات والمفككات) ثم ضغطها للحصول على المضغوطات النهائية	2-ضغط مباشر لهذه المكونات للحصول على المضغوطات النهائية

2-1. الضغط المباشر: Direct Compression

تصلح لبعض المواد الدوائية التي المنحلة تبدي بنيتها البلورية قابلية انضغاط جيدة مثل بعض الأملاح: كلور الصوديوم، كلور البوتاسيوم، كلور الأمونيوم، سترات الصوديوم، كبريتات التوتياء

غالباً ما تتطلب هذه الطريقة إضافة بعض المواد المساعدة لتحسين الخواص التكنولوجية للمادة المعدة للضغط مثل المواد المفككة، المزلفة، المحسنة للانسيابية والرابطة ويجب على هذه الأخيرة أن تتمتع بمقدرة عالية على الربط بشكلها الجاف.

- **Drugs used in Direct Compaction:**

1. Soluble drugs which can be processed as coarse particles **(to ensure good flowability)**.
2. Potent drugs which are present in a few mgs in each tablet **(mixed with relatively coarse excipient particles)**.



101

تكنولوجيا صيدلانية 1

ايجابيات طريقة الضغط المباشر

A. زمن قصير

B. كلفة قليلة

C. المضغوطات الناتجة أكثر ثباتاً من استعمال طريقة التحثير الرطب

D. المضغوطات المحضرة من سواغات منحلة بالماء وقابلة للضغط المباشر والحاوية على مفككات تبدي زمن انحلال أسرع من تلك المحضرة بالتحثير الرطب

102

تكنولوجيا صيدلانية 1

نقاط الضعف طريقة للضغط المباشر

- A. لا تصلح لجميع المواد الفعالة
 B. استعمال عوامل رابطة جافة عالية الثمن
 C. لا يؤمن تجانسا تماما في حال المضغوطات ذات الجرعات القليلة جدا
 D. ميل مزيج المساحيق إلى الانفصال أحيانا، إذ أن اختلافات بسيطة بين مكونات المزيج من حيث حجم الأجزاء أو شكلها يمكن أن يؤدي إلى مضغوطات غير متجانسة المحتوى وغير ثابتة.
 E. توليد كثير من الغبار
 F. لا تستخدم عند وجود ملون بالصيغة بسبب صعوبة التجانس
 G. المضغوطات أقل قساوة من تلك المحضرة بالتحثير الجاف
 H. سواغات عالية الثمن

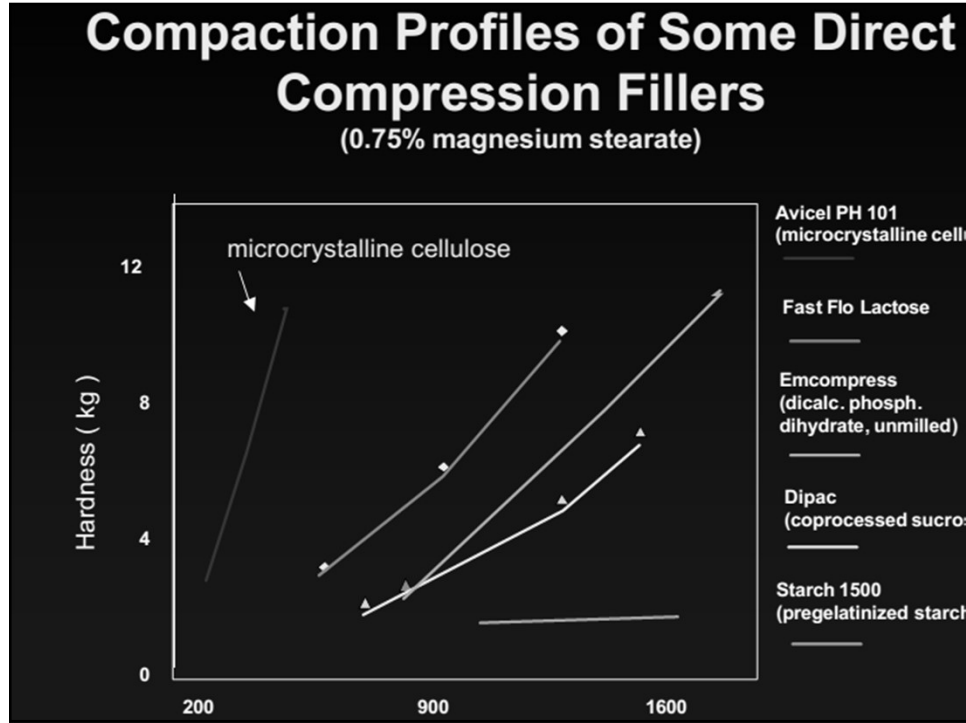
103

تكنولوجيا صيدلانية 1

Table 12 Direct Compression Fillers		
Classification	Examples	Comments
Materials that act as disintegration agents with poor flow characteristics	Microcrystalline cellulose الأول	Probably the most widely used direct compression excipients. Excellent compactibility at low pressures, high-dilution capacity.
	Directly compressible starch	
Free-flowing materials that do not disintegrate	Dibasic calcium phosphate dihydrate الثاني	Excellent flow properties. Very brittle material, and is best used in combination with microcrystalline cellulose or directly compressible starch.
Free-flowing powders that disintegrate by dissolution	Lactose الثالث	Anhydrous β -lactose possesses excellent compaction properties. Picks up moisture at elevated humidity and may be less compatible with moisture-sensitive compounds than the monohydrate form (Jain et al., 1998).
	Sorbitol	Good compactibility. Popular in chewable tablets due to its cool mouth feel.
	Mannitol	Hygroscopic.

104

تكنولوجيا صيدلانية 1



أهم السواغات المستخدمة في الضغط المباشر

□ الأفيسل (Avicel®) (Micro Cristalline Cellulose)

MICROCRISTALLINE CELLULOSE			
QUANTITTY	MOISTURE%	Size (Mic)	Avicel
5-20%	5	50	PH 101
	5	100-90	PH 102
	2	50	PH 103
	3	20	PH 105
	1	100-90	PH 112
	5	200-180	PH 200

تستعمل كمواد ممددة ورابطة ومفككة ومزلقة

106 تكنولوجيا صيدلانية 1

مميزات مركبات الأفيسل:

1. انسيابية ممتازة
2. قدرة ربط ممتازة بالحالة الجافة
3. تسرع من تفكك المضغوطة

107

تكنولوجيا صيدلانية 1

□ لودي برس **Ludi Press** يسوق من قبل شركة
BASF ويتألف من:

α-Lactose monohydrate	93%
Kollidon 30 (PVP 30)	3.5%
Kollidon CL (PVP CL)	3.5%

Drug + Ludi Press + (0.5-1)% Magnesium stearate

يستعمل كعامل ممدد و رابط و مفكك و محسن انسيابية

108

تكنولوجيا صيدلانية 1

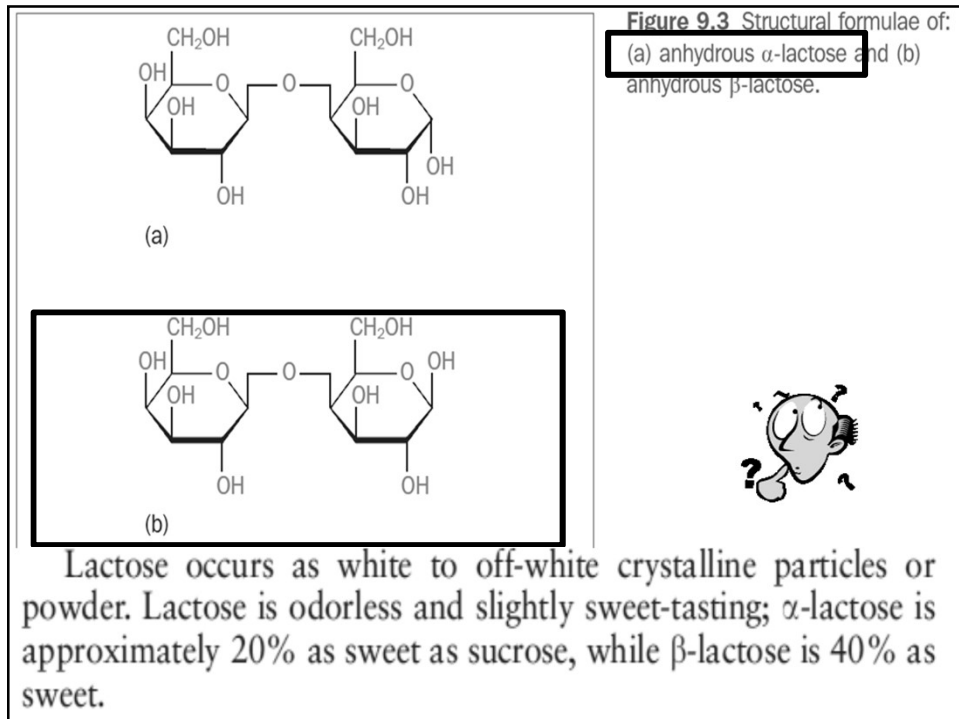
اللاكتوز **Lactose**: أنواعه

1. Spray Dried Lactose
2. Anhydrous Lactose
3. Fast Flow Lactose
4. Lactose Microcrystalline

Product obtained upon spray drying yields high-porosity granules or beads containing encapsulated drug. Some unintended effects include formation of

109

تكنولوجيا صيدلانية 1





1-3- الضغط بعد التحثير: فوائده

- A. زيادة أبعاد المساحيق
- B. زيادة كثافة المساحيق
- C. زيادة الانسيابية
- D. زيادة قابلية الانضغاط

111

تكنولوجيا صيدلانية 1

E number

- 4.1 E100–E199 (colours)
- 4.2 E200–E299 (preservatives)
- 4.3 E300–E399 (antioxidants, acidity regulators)
- 4.4 E400–E499 (thickeners, stabilizers, emulsifiers)
- 4.5 E500–E599 (acidity regulators, anti-caking agents)
- 4.6 E600–E699 (flavour enhancers)
- 4.7 E700–E799 (antibiotics)
- 4.8 E900–E999 (glazing agents and sweeteners)
- 4.9 E1000–E1599 (additional chemicals)

Classification by numeric range		
E number range	Subranges	Description
100–199 Colours	100–109	Yellows
	110–119	Oranges
	120–129	Reds
	130–139	blues & violets
	200–209	sorbates
200–299 Preservatives	210–219	benzoates
	220–229	sulphites
	230–239	phenols & formates (methanoates)
	290–299	others
	300–305	ascorbates (vitamin C)
300–399 Antioxidants & acidity regulators	306–309	Tocopherol (vitamin E)
	310–319	gallates & erythorbates
	320–329	lactates
	330–339	citrates & tartrates
400–499 Thickeners, stabilisers & emulsifiers	400–409	alginates
	410–419	natural gums
	420–429	other natural agents
	430–439	polyoxyethene compounds
	500–509	mineral acids & bases
500–599 pH regulators & anti-caking agents	510–519	chlorides & sulphates
	520–529	sulphates & hydroxides
	530–549	alkali metal compounds
	620–629	glutamates & guanylates
600–699 Flavour enhancers	630–639	inosinates
	640–649	others
	700–713	Antibiotics
900–999 Miscellaneous	900–909	waxes
	910–919	synthetic glazes
	920–929	improving agents
	930–949	packaging gases
	950–969	sweeteners
	990–999	foaming agents
1100–1599 Additional chemicals	1100–1599	New chemicals that do not fall into standard classification schemes

TABLE 5 Factors Influencing Choice of DC Filler-Binders	
Compactability	Alone Dilution factor or capacity Effect of lubricants, glidants, disintegrants Effect of reworking
Flowability	Alone In the finished formulation Need for glidant
Particle size and distribution	Effect on flowability Effect on compactability Effect on blending and ordered mixing Dust problems
Moisture content and type	Water of hydration (lactose, dextrose, DCP) Bound and free moisture Availability for chemical degradation Effect on compactability Hygroscopicity
Bulk density	Effect on flow and compactability Effect on handling and blending
Compatibility with active ingredient	Moisture pH Reducing sugar Effect on assay
Solubility (in GI tract)	Rate of dissolution Effect of pH
Stability of finished tablets	Color Volume Hardness
Physiological acceptability	Toxicity Osmotic effect Taste and mouth-feel (if appropriate)
Cost and availability	Cost in use Commercial availability Security of supply
Regulatory acceptability	Precedence of use Pharmacopoeial status (NF, Ph Eur, JPE) GRAS status

Abbreviations: DC, Direct compression; DCP, Dibasic calcium phosphate.

2- التحثير Granulation

115

تكنولوجيا صيدلانية 1

Reasons for granulating powders before Tableting:

1. Increase the bulk density of the powder.
2. Improve powder's flowability, i.e. uniform die feed.
3. Reduce segregation .
4. Improve powder's compactability by adding a solution binder.
5. Avoid the hazard of generation of toxic dust.
6. Avoid caking of hygroscopic powder on storage.



تكنولوجيا صيدلانية 1

116

- 1 - ايجابيات التحشير تشمل كل مما يلي ما عدا:
- A. ينقص من كمية الغبار المثاره اثناء الضغط
- B. ينقص المساحة السطحية للبودرة
- C. ينقص قوة الضغط المطبق
- D. ينقص كمية الرطوبة الممتصة
- E. ينقص الانسيابية

117

تكنولوجيا صيدلانية 1

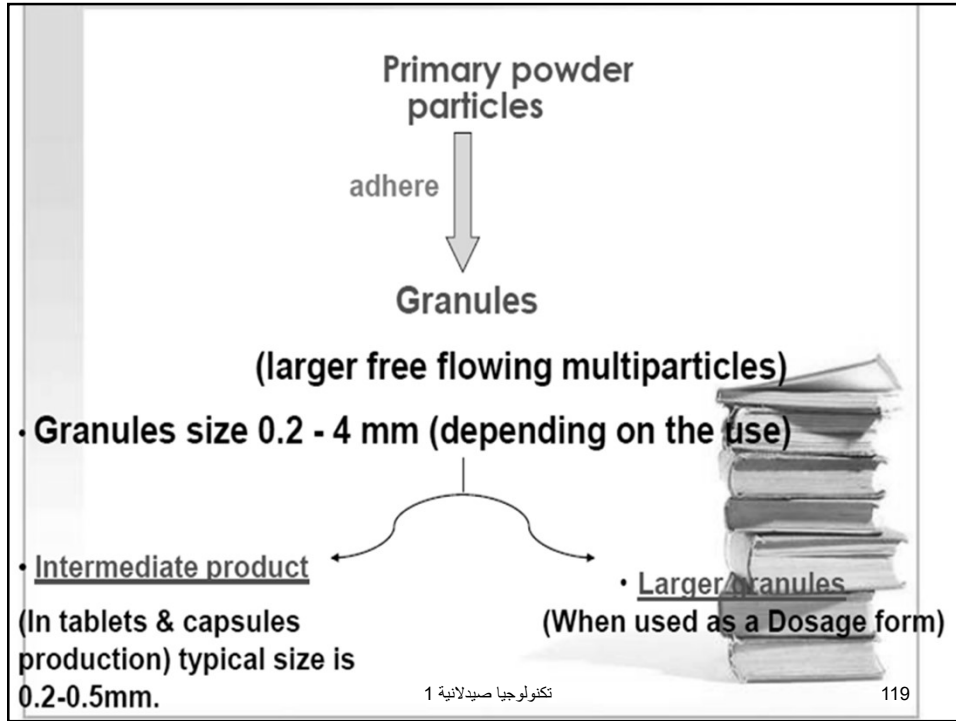
Granulation overview

- A process of size enlarging a mix of active ingredient and excipient powder particles into stable aggregates exhibiting desired properties of:
 - Compressibility
 - Cohesiveness
 - Flowability
 - Bulk density
- **Granules may be a final product or an intermediate product that needs further processing**



تكنولوجيا صيدلانية 1

118



1-2- أنواع الحثيرات

1. الحثيرات غير الملبسة **Uncoated Granules** :

الحثيرات الذوابة لتحضير السوائل التي تؤخذ عن طريق الفم

2. الحثيرات الفوارة **Effervescent Granules**

3. الحثيرات الملبسة بالفلم **Coated Granules**

➤ الحثيرات المقاومة لمعاصرة المعدة -Gastro

Resistant Granules

➤ الحثيرات معدلة التحرر Modified Release

Granules

2-2- مراحل تحضير الحثيرات

1-2-2- مزج المساحيق الجافة Mixing

2-2-2- التحشير

A. طريقة التحشير الجاف Dry Granulation Method

➤ الضغط المضاعف Double Compression

➤ الضغط بالرص Compacting Method

2-2-2- التحشير (تابع)

B. طريقة التحشير الرطب Wet Granulation Method

➤ التحشير الرطب المائي

➤ التحشير الرطب اللامائي

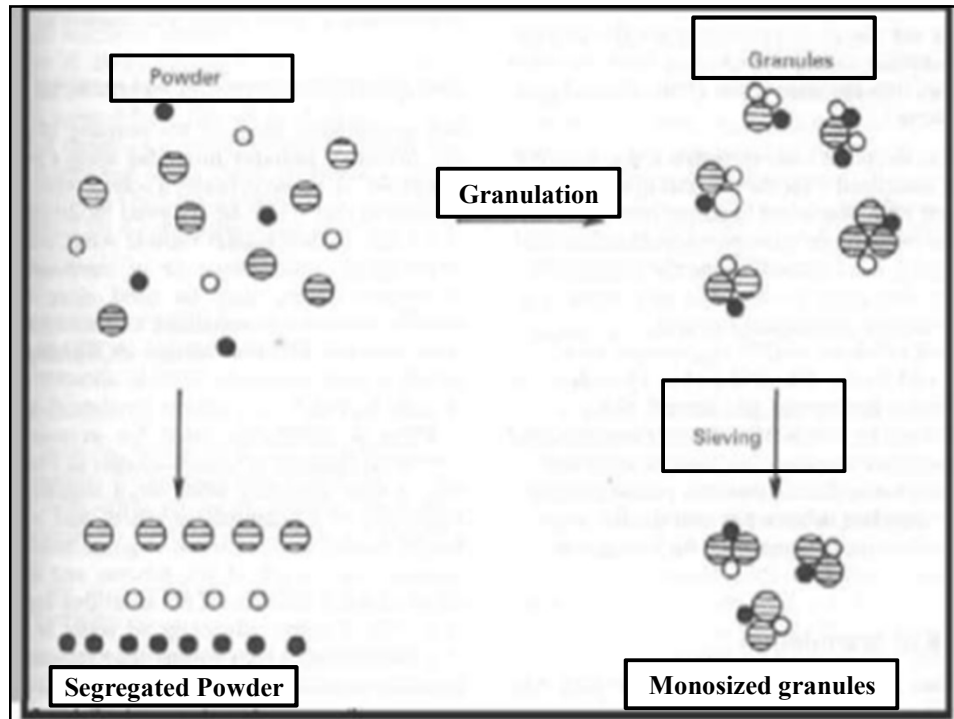
C. التحشير بالانصهار أو بالتفتيت Fusion

1-2- مزج المساحيق الجافة Mixing

تجفيف بعض المكونات ذات الرطوبة العالية (النشاء مثلاً تصل رطوبته أحياناً إلى 15% من وزنه)

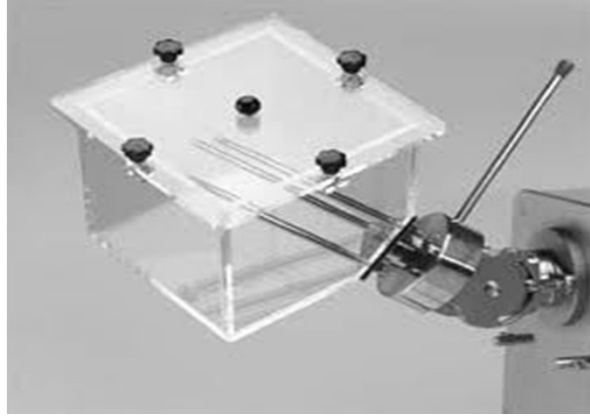
نخل مكونات المزيج بمنخل مناسب
العوامل المؤثرة على تجانس المسحوق:

- A. شكل الأجزاء
- B. أبعاد الأجزاء و كثافتها
- C. طبيعة سطح الأجزاء
- D. الكمية الممزوجة
- E. كنوع المازج المستعمل



أنواع المازجات المستعملة

1- مازج المكعب الدوار: مواد سهلة المزج

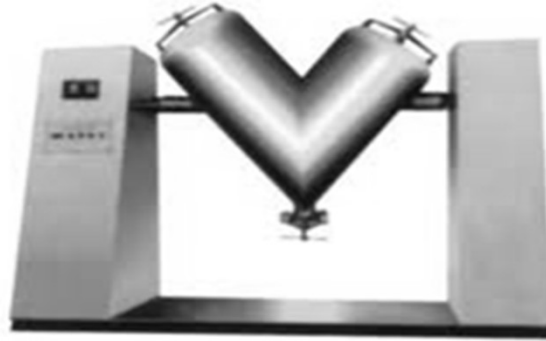


تكنولوجيا صيدلانية 1

125

أنواع المازجات المستعملة

2- المازج السبعي: محور يحوي أذرع تدور بسرعات مختلفة
فصل المزيغ لجزأين ثم جمعهما- أقوى من الأول



126

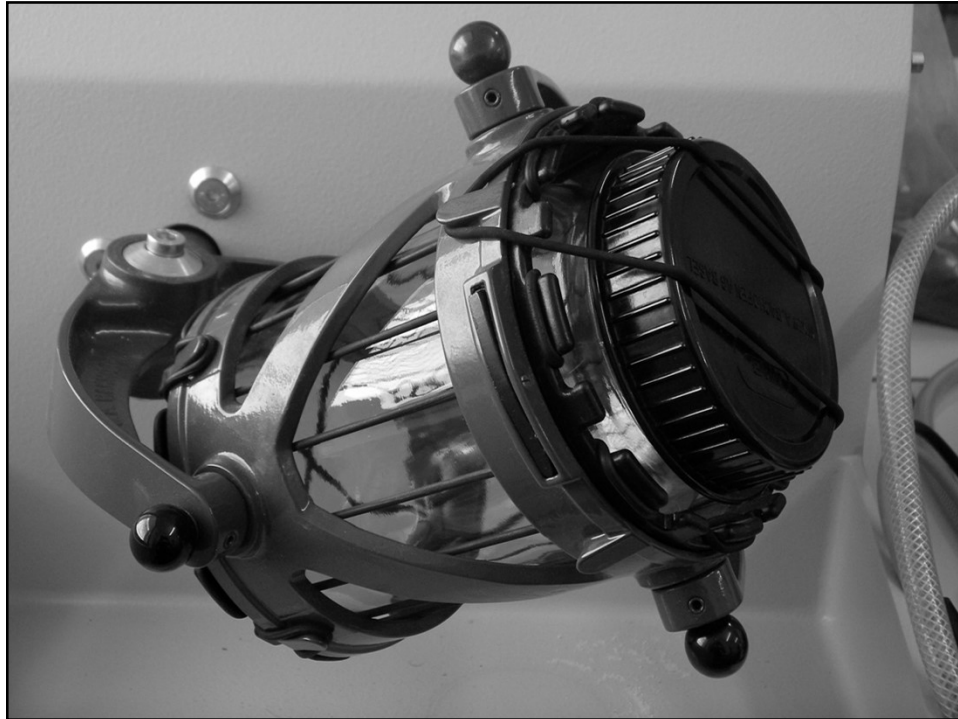
أنواع المازجات المستعملة

3- المازج المخروطي: لا يحتوي أذرع بداخله



تكنولوجيا صيدلانية 1

127



أنواع المازجات المستعملة

4- المازج الكوكبي: مثالي



- الجسم ثابت والأذرع الداخلية متحركة
- سائلة أو صلبة أو عجينية
- يمكن تسخين الجدار

تكنولوجيا صيدلانية 1

129

A. - التحثير الجاف Dry granulation:

- مناسب لمواد فعالة حساسة للحرارة و الرطوبة
- متوسطة الكلفة وعدد العمليات
- مردود عالي
- تشمل التقنيات:

➤ 1- الضغط المضاعف Double Compression

➤ 2- الضغط بالرص Compacting Method

مردود عالي

130

تكنولوجيا صيدلانية 1

1- طريقة الضغط المضاعف (Slugging)double :compression method

المضغوطات الكبيرة Slugs وزنها من 4-8 غ يتم تكسيرها باستعمال طاحونة مناسبة, أو محثرة هزازة, ثم تنخل الحثيرات الناتجة لمجانسة أبعادها.

مساوي:

تفلع المضغوطات الكبيرة بسبب احتجاز الهواء ضمنها. فكلما زادت المسافة الفاصلة بين المكبسين العلوي والسفلي في الأجران يزداد السماح للهواء بالاحتجاز بينها:

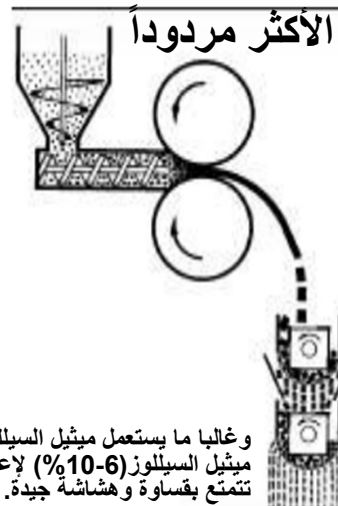
- ينقص الضغط المستعمل
- تنقص أيضاً سرعة دوران الآلة وعمق ملء حجرة الضغط.
- إضافة سواغ رابط جاف لتحسين العملية بسبب الحصول على حثيرات هشة غير مقاومة.

131

تكنولوجيا صيدلانية 1

Roller compactor

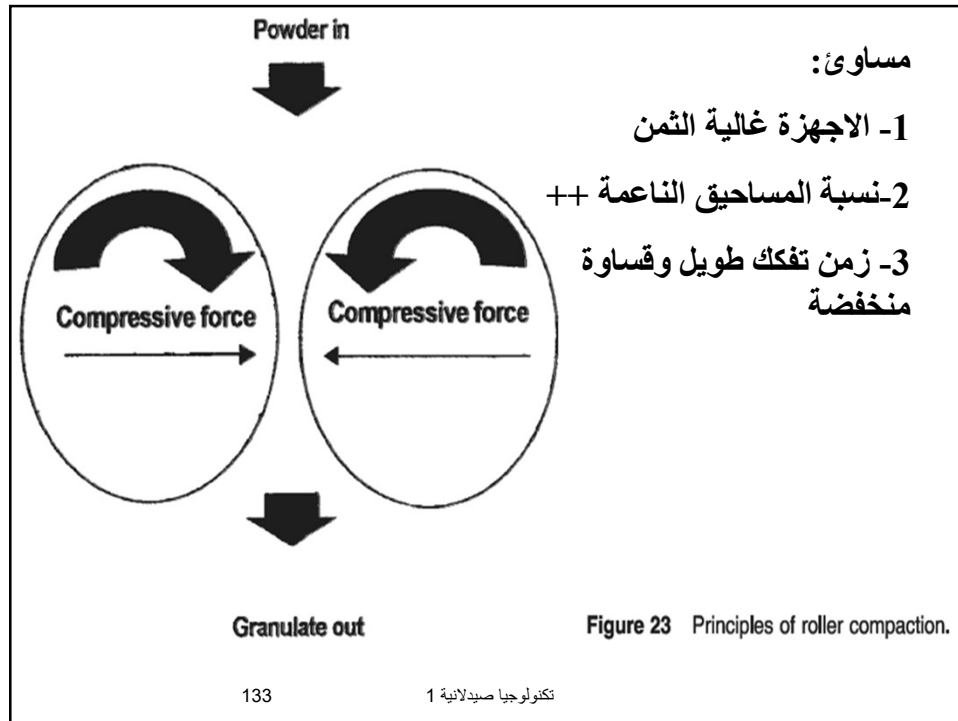
2- طريقة التحثير بالرص:



وغالبا ما يستعمل ميثيل السيللوز أو هيدروكسي ميثيل السيللوز (6-10%) لإعطاء مضغوطات تتمتع بقساوة وهشاشة جيدة.

132

تكنولوجيا صيدلانية 1



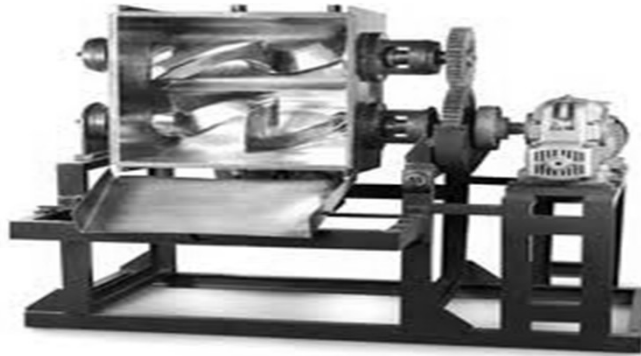
التحثير الرطب	التحثير الجاف
<p>1- مزج الطور الداخلي فقط 2- ترطيب المزيج بمحلول رابط. 3- تحثير العجينة . 4- تجفيف الحثيرات . 5- نخل ومجانسة أبعاد الحثيرات.</p>	<p>1- مزج مكونات الصيغة 2- ضغط أولي للحصول على مضغوطات كبيرة (Slugs) وزنها قد يصل إلى 8 غ أو تصفيح هذه المكونات بأسطوانتين تدوران باتجاهين متعاكسين. 3- تكسير هذه المضغوطات الكبيرة أو الصفائح الحاصلة بآلة التحثير الجاف. 4- نخل الحثيرات ومجانسة أبعادها.</p>

134 تكنولوجيا صيدلانية 1

B. تقنية التحثير الرطب Wet Granulation:

➤ التحثير بالماء أو بالمحلات العضوية (وقت+ وتكاليف وحرارة)

تحضير العجينة: إضافة محلول العجن أو اللعابية
1- المازج العجان بشكل Z (الحلزوني):



المازج ذو سلك المحراث أو Lodige:



تحثير الكتلة الرطبة:

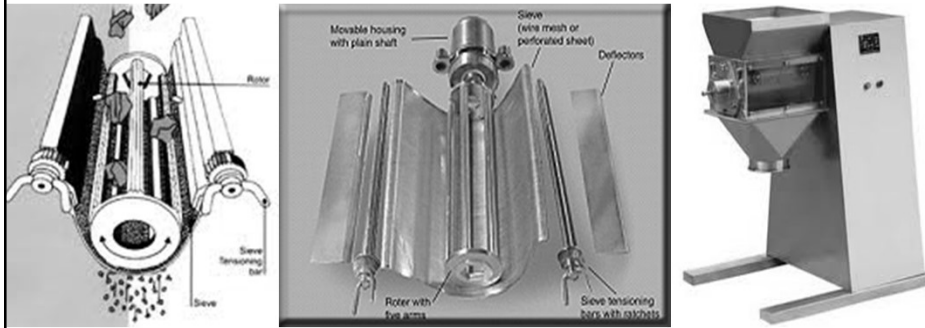
نميز بالصناعة من هذه الأجهزة المحثرة:

- أ- المحثرة الهزازة Oscillates Granulator
 ب- المحثرة القرصية الدوارة Rotary Granulator
 ج- التحثير بالسرير الهوائي Fluid-bed Granulator

137

تكنولوجيا صيدلانية 1

أ- المحثرة الهزازة Oscillates Granulator



مواصفات الحثيرات :

تختلف حسب آلة التحثير المستعملة وحسب قطر فتحة المنخل المستعمل في جهاز التحثير والضغط المطبق على الكتلة وسرعة دوران الآلة.

الأكثر استخداماً:

- مردود المرتفع
- حثيرات قصيرة
- أكثر مسامية

138

تكنولوجيا صيدلانية 1

ب - المحثرة القرصية الدوارة: (القاذفة)



تستعمل هذه التقنية أثناء التحثير المستمر وفي تحضير الحثيرات التي تعبأ مباشرة وتعد شكلاً صيدلانياً نهائياً أو أثناء تحضير الحثيرات المعدة للتكور

Changzhou Shengda Drying Equipment Co., Ltd.

www.21food.com

139

تكنولوجيا صيدلانية 1



140

تكنولوجيا صيدلانية 1

C- التحثير بالانصهار أو بالتفتيت Fusion

بالحرارة يخرج ماء التبلور (حمض الليمون المائي) أو ماء التشرب الموجود بالمزيج المكون للحثيرات والذي بدوره يذيب العامل الرابط الذواب بالماء (HPMC سكروز PVP, PEG) الموجود أصلاً في المزيج وتحصل هكذا عملية تكتيل المساحيق ثم تمرر الكتلة العجينية المتشكلة هذه من خلال منخل.

141

تكنولوجيا صيدلانية 1

D. الحثيرات شبه الكروية (Spheronization):

أبعادها ما بين 500 ميكرون إلى 2 مم و تحضير هذه الحثيرات شبه الكروية بالصناعة بالتقنيات التالية:

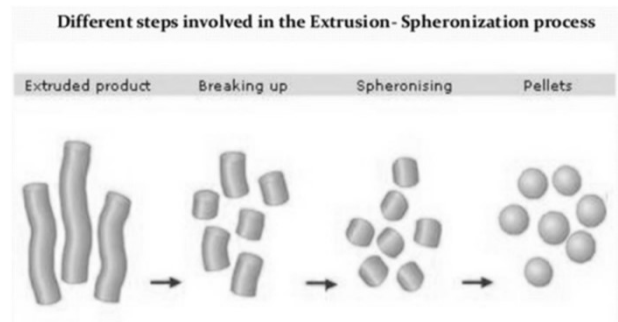
- 1- بطريقة المحثرة القرصية الدوارة القاذفة ثم التكوير
- 2- التحضير بقدر التلبيس العادي
- 3 - التحضير بالسريير الهوائي

142

تكنولوجيا صيدلانية 1

1- طريقة المحثرة القرصية الدوارة القاذفة ثم تكوير هذه الحثيرات

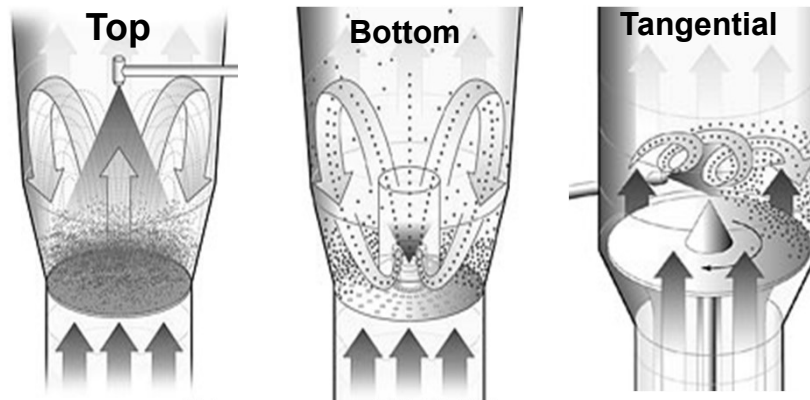
- 1 - مزج المواد الفعالة مع السواغات والبلمرات ثم ترطيب المزيج للحصول على العجينة
- 2- تمرر العجينة الناتجة من خلال آلة التحثير القرصية للحصول على الحثيرات العصوية
- 3- تكوير الحثيرات العصوية بجهاز دوران خاص أسطواني الشكل بالقوة النابذة
- 4- التجفيف: يتم تجفيف الحثيرات بأفران التجفيف التقليدية



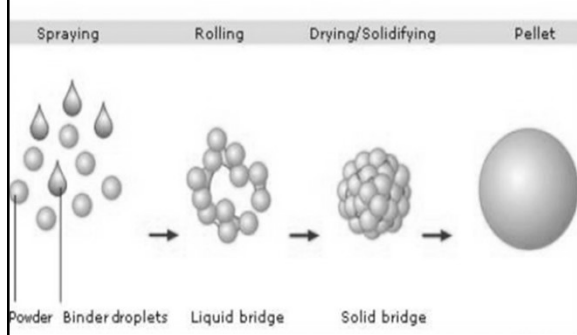
3 - التحضير بالسريير الهوائي:

تتضمن ثلاث آليات للإرداذ:

- Top Spray ➤
- Bottom Spray ➤
- Tangential Spray ➤



تنفذ العمليات بشكل آلي وتتأثر بالعوامل التالية:



- سرعة تدفق الهواء.
- ضغط توزيع السائل
- وتحويله إلى رذاذ ضبابي.
- درجة حرارة الهواء الداخل
- ودرجة حرارة الهواء الخارج من الجهاز.

145

تكنولوجيا صيدلانية 1

4- تجفيف الحثيرات Drying the granulation :

- الرطوبة المثالية للحثيرات 1-6%
- إن درجة الحرارة المستعملة وسرعة التجفيف ونسبة الرطوبة المتبقية لها تأثير كبير في ثبات المادة الفعالة

1- المجففات التقليدية: الأفران

2- مجفف السرير الهوائي Fluid-bed drying:

3- التجفيف بالأشعة تحت الحمراء Infrared drying:

4- التجفيف باستعمال مواد جاذبة للرطوبة:

5- التجفيف باستعمال الأمواج الدقيقة Micro waves:

146

تكنولوجيا صيدلانية 1

5- مراقبة الحثيرات الناتجة:

- 1- مراقبة الرطوبة المتبقية: كارل فيشر- ميلر
- 2- مراقبة توزع أبعاد الحثيرات: مناخل
- 3- مراقبة انسيابية الحثيرات: 100 غ - قمع - 10 ثانية
- 4- مراقبة تجانس الوزن: كبسولات
- 5- فحص تجانس المحتوى: شكل صيدلاني
- 6- مراقبة التففت: 50 مل – 37 م - 30 دقيقة

147

تكنولوجيا صيدلانية 1



التفاعل الكيميائي [عدل]

كارل فيشر

من أهم خصائص طريقة كارل فيشر أن ثنائي أكسيد الكبريت واليود يتفاعلان مع بعضهما البعض في وجود ماء . وفي غيوت الكحول يتم التفاعل التالي:

$$2\text{H}_2\text{O} + \text{SO}_2 + \text{I}_2 \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + 2\text{I}^- + 4\text{H}^+$$

فيذا كان الميثانول موجودا فإنه يتكون مع ثنائي أكسيد الكبريت ، يكون إستر حامضي الذي يتفاعل مع قاعدة مثل إيثانول (نرمز له RN₃) [3]:

$$\text{CH}_3\text{OH} + \text{SO}_2 + \text{RN} \rightarrow (\text{RNH}) \cdot (\text{CH}_3\text{OSO}_2)$$

وعند إجراء المعايرة حيث تقيس سائل اليود أثناء إضافته إلى الميثانول يتأكسد أيون سلفيت الميثيل في وجود الماء بواسطة اليود إلى أيون كبريتات الميثيل. ويحول لون اليود البني إلى عديم اللون :

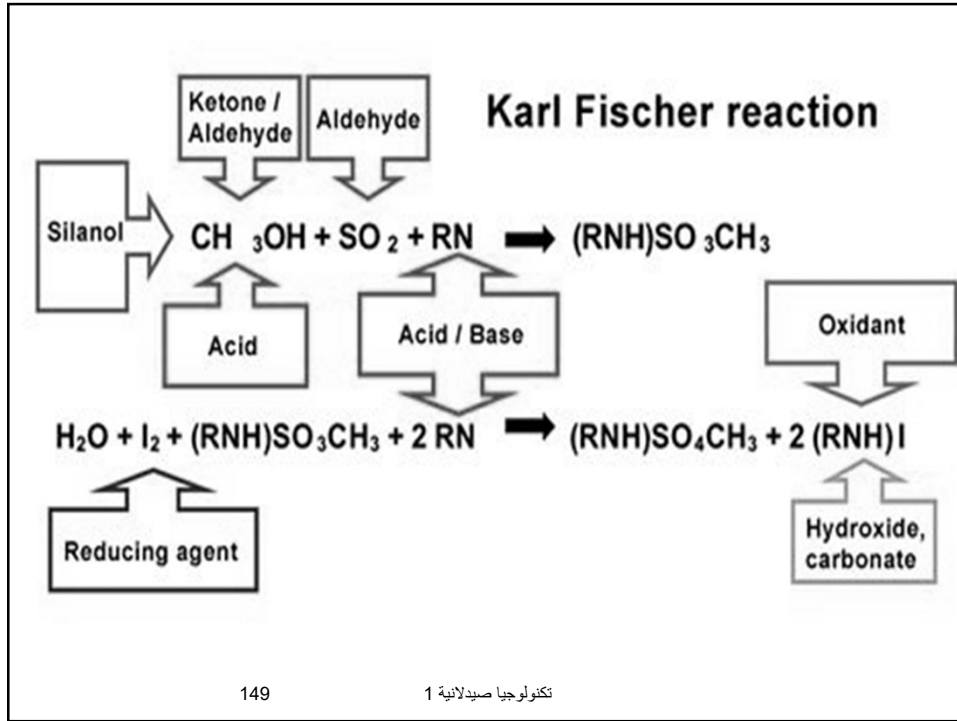
$$(\text{RNH}) \cdot (\text{CH}_3\text{OSO}_2) + \text{I}_2 + \text{H}_2\text{O} + 2\text{RN} \rightarrow (\text{RNH}) \cdot (\text{CH}_3\text{OSO}_3) + 2(\text{RNH}) \cdot \text{I}$$

خلال تلك العملية يستهلك الماء ، أي أن التفاعل يسير حتى يستهلك جميع الماء الموجود .

وعندما يستهلك الماء يتوقف اختزال اليود . ويظهر اللون البني لليود مرة ثانية وهذا يبدي أن تفاعل تعيين الماء قد تم . [4] علماً بفضل قياس إتمام التفاعل بطريقة كهربائية باستخدام بيايمترية Biamperometry حيث أنها أشد حساسية للتفاعل.

في طريقة المعايرة الكهربائية "طريقة كارل فيشر " ينشأ اليود اللازم للتفاعل بواسطة الأوكسدة المصنعية (الأودية) . ويكون للأجهزة المستخدمة إثنين من الأقطاب:

- القطب الأول (قطب العمل) عنده ينشأ اليود (وهذا تفاعل التسخنة "المستهلكة").
- القطب الآخر وهو قطب القياس ، وهو يقيس مقدار استهلاك اليود الناتج، من التفاعل الموصوف أعلاه أو يبقى في المحلول (علامة على انتهاء التفاعل) . وتحتاج أجهزة الطريقة الكهربائية مواداً خاصة للتفاعل .



جهاز ميلر لفحص الرطوبة (IR)



Method	Advantages	Disadvantages
Direct compression	Simple, cheap process. No heat or moisture, so good for unstable compounds. Prime particle dissolution.	Not suitable for all drugs, generally limited to low-dose compounds. Segregation potential. Expensive excipients.
Wet granulation (aqueous)	Robust process suitable for most compounds. Imparts flowability to a formulation. Can reduce elasticity problems. Coating surface with hydrophilic polymer can improve wettability. Binds drug with excipient, thus reducing segregation potential.	Expensive: time- and energy-consuming process. Specialized equipment required. Stability issues for moisture-sensitive and thermolabile drugs with aqueous granulation.
Wet granulation (nonaqueous)	Suitable for moisture-sensitive drugs. Vacuum-drying techniques can remove/reduce need for heat.	Expensive equipment; explosion proof; solvent recovery.
Dry granulation (slugging)	Eliminates exposure to moisture and drying.	Dusty procedure. Not suitable for all compounds. Slow process.
Dry granulation (roller compaction)	Eliminates exposure to moisture and drying.	Slow process.

الطريقة	الإيجابيات	السلبات
الضغط المباشر	<ol style="list-style-type: none"> 1. بسيط وسريع 2. مراحل قليلة 3. لا تستخدم الرطوبة والحرارة 4. مناسب للمواد الحساسة للرطوبة والحرارة 5. نحصل على سرعة انحلال كبيرة للمواد الفعالة 	<ol style="list-style-type: none"> 1. غير مناسب لجميع المواد 2. غالباً ما تكون محصورة بالمواد ذات الجرعات المنخفضة (أقل من 25 مغ) 3. الانفصال محتمل للمواد الفعالة عن السواغات 4. السواغات عالية الثمن 5. صعوبة تجانس اللون
التحثير الرطب (المائي)	<ol style="list-style-type: none"> 1. مناسب لأغلب المواد الفعالة 2. يزيد من خصائص الانسيابية للصبغة 3. يقلل من مشاكل المرونة للمواد الفعالة 4. استعمال سواغات محبة للماء يزيد القدرة على التبلل 5. الارتباط بين السواغات والمادة الفعالة ينقص احتمال الانفصال 	<ol style="list-style-type: none"> 1. مكلفة (الوقت والطاقة) 2. تتطلب معدات خاصة 3. مشاكل الثباتية للمواد الحساسة للرطوبة والحرارة
التحثير الرطب (لامائي)	<ol style="list-style-type: none"> 1. مناسب للمواد الحساسة للرطوبة 2. يمكن استخدام تقنية التخلية لتسريع التجفيف دون استخدام الحرارة وخاصة عند استخدام الكحول 	<ol style="list-style-type: none"> 1. مكلفة 2. احتمال الانفجار 3. استعمال المحلات العضوية وخطر التسمم
التحثير الجاف (الضغط المضاعف)	<ol style="list-style-type: none"> 1. يجنب المادة التعرض للرطوبة أو الحرارة 	<ol style="list-style-type: none"> 1. يولد كمية كبيرة من الغبار 2. غير مناسب لكل المواد 3. عملية بطيئة
التحثير الجاف (التصفيح)	<ol style="list-style-type: none"> 1. يجنب المادة التعرض للرطوبة أو الحرارة 	<ol style="list-style-type: none"> 1. عملية بطيئة

1-3-3. الصفات المطلوبة من الحثيرات المعدة للضغط:

- A. يجب أن تكون الحثيرات قادرة على أن تخضع إلى ضغوط عالية
- B. يجب أن يتضمن التحثير الجيد توزعاً متجانساً لكل المكونات الموجودة في الصيغة.
- C. يجب أن يكون معدل توزع أبعاد الحثيرات متوزعاً بشكل طبيعي حيث يجب أن يوجد نسبة ضئيلة من كل من الأجزاء الناعمة والخشنة.
- D. يجب أن تكون الحثيرات شبه كروية بقدر الإمكان بشكل كاف.
- E. يجب أن تكون الحثيرات خالية من الغبار
- F. يجب عدم تجفيف الحثيرات بشكل مطلق

153

تكنولوجيا صيدلانية 1

1-4-4. مجانسة الأبعاد بالنخل الجاف

10-15 % من المساحيق الناعمة ؟؟؟؟

أبعاد الحثيرات متقاربة 200-500 ميكرون ؟؟؟

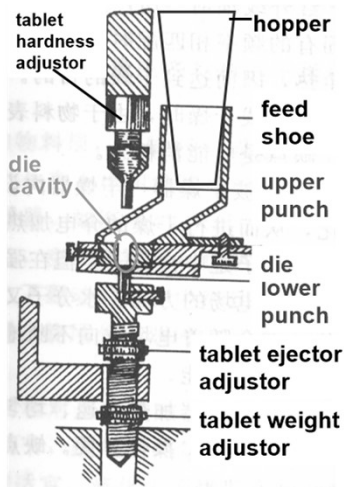
1-5-5. تعفير الحثيرات

إضافة الطور الخارجي المكون من : المزلقات و القسم المتبقي من المواد المفككة

154

تكنولوجيا صيدلانية 1

2- آلات الضغط المختلفة المستخدمة بتحضير المضغوطات 1-2. آلات وحيدة الحجرة (الضغط المتناوبة- Alternative)



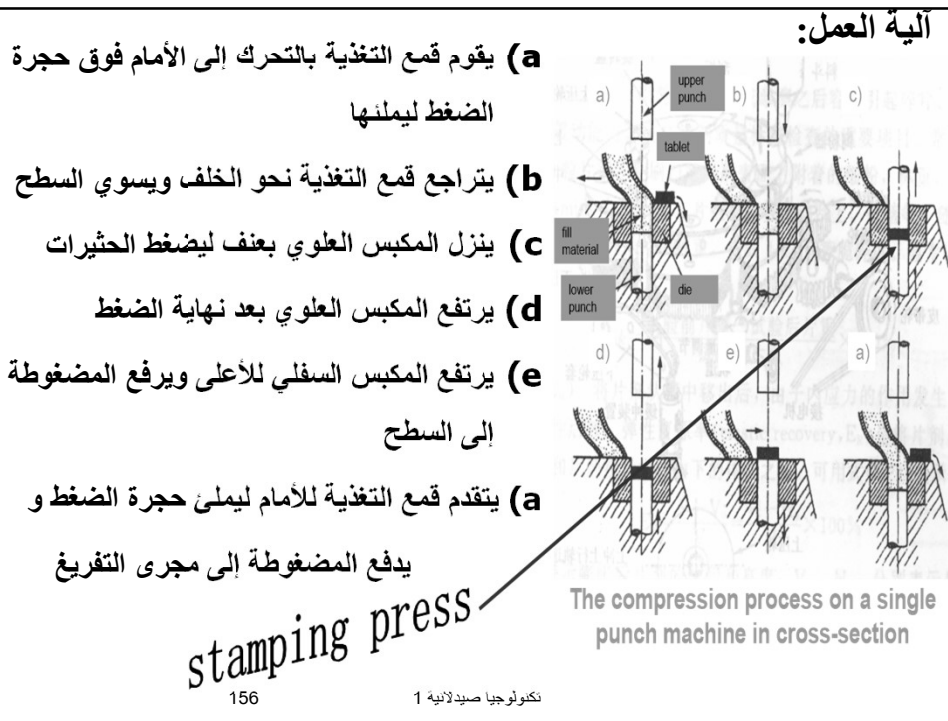
Schematic diagram of the main components of single-punch press

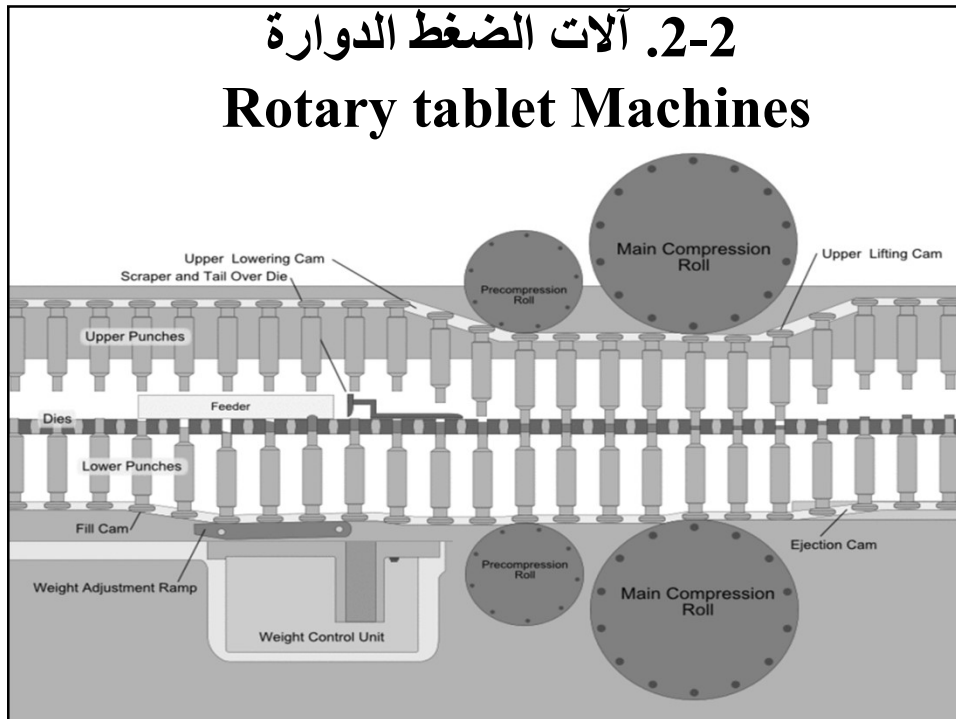
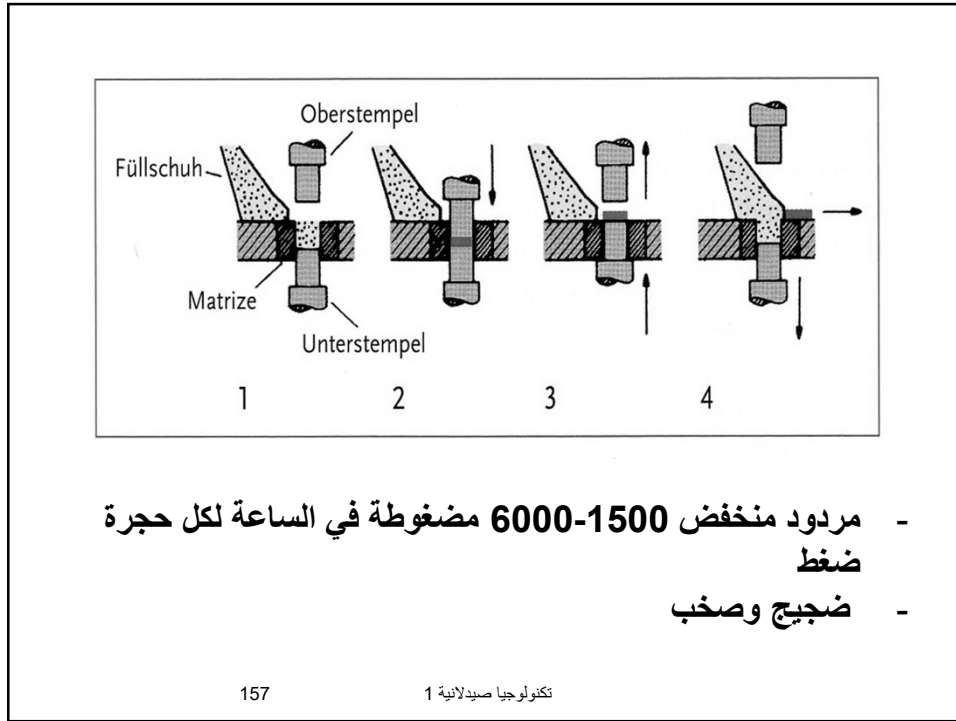
تكنولوجيا صيدلانية 1

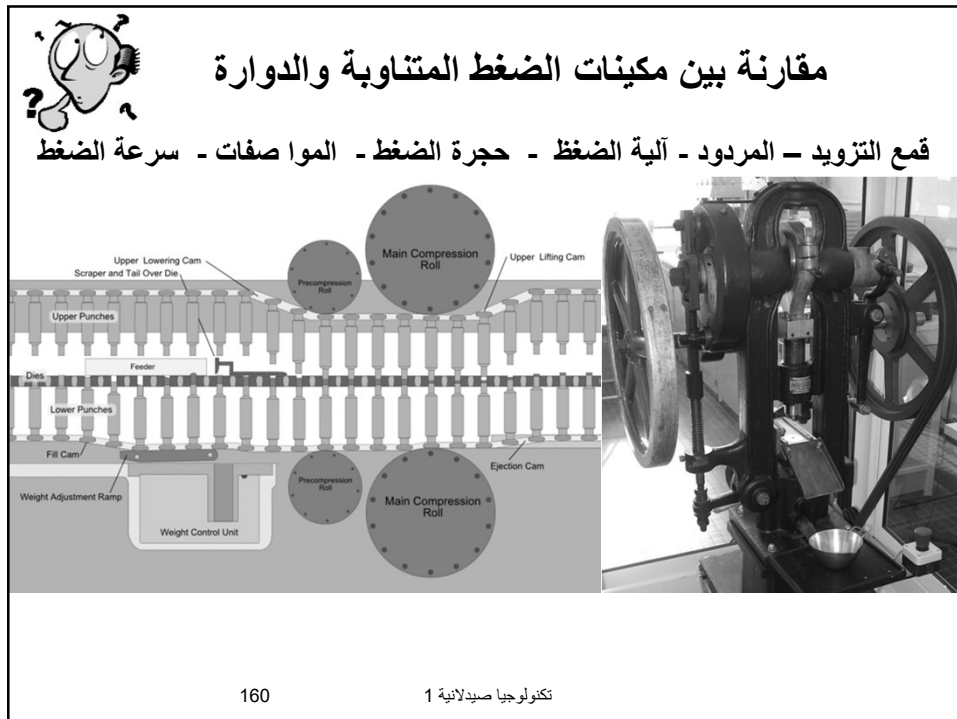
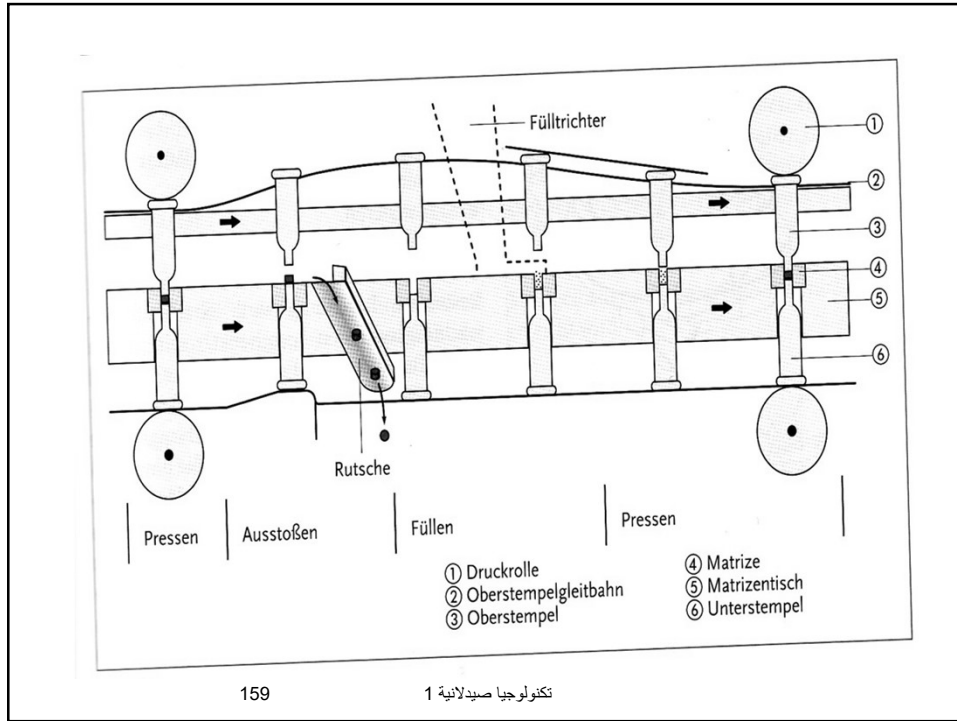
155

مؤلفة من:

- 1- قمع تغذية (Hopper)
- 2- مكبس علوي ومكبس سفلي
- 3- حجرة ضغط (Die Cavity)

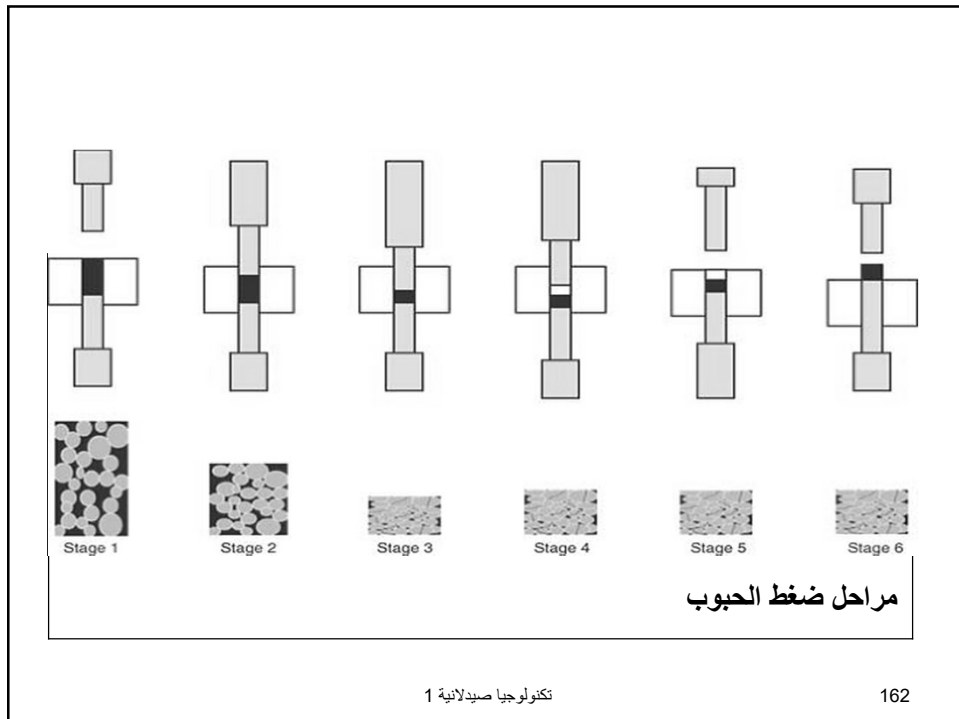






مقارنة بين مكينات الضغط المتناوبة والدوارة		
ماكينة الضغط الدوارة	ماكينة الضغط المتناوبة	
ثابت	متحرك	قمع التزويد
مرتفع	منخفض	المردود
المكبسان العلوي والسفلي يتحركان معاً للقيام بعملية الضغط	المكبس العلوي يتحرك للأسفل بقوة والمكبس السفلي يكون ثابت	آلية الضغط
متحركة (دوارة)	ثابتة	حجرة الضغط
الضجيج أقل	أصوات عالية وضجيج	المواصفات
متدرجة	كبيرة	سرعة الضغط

تكنولوجيا صيدلانية 1





❖ ماذا يحصل أثناء عملية الضغط:

❖ النظرية الشعرية:

تحوي الحثيرات بعد تجفيفها شعيرات ملينة بالماء أثناء ضغط الكتلة يخرج الماء من هذه الشعيرات ويشكل طبقة رقيقة تغطي سطح الحثيرات ، وكلما كانت هذه الطبقة رقيقة كلما كان الارتباط بين الاجزاء وثيقاً .

❖ النظرية الغرويدية:

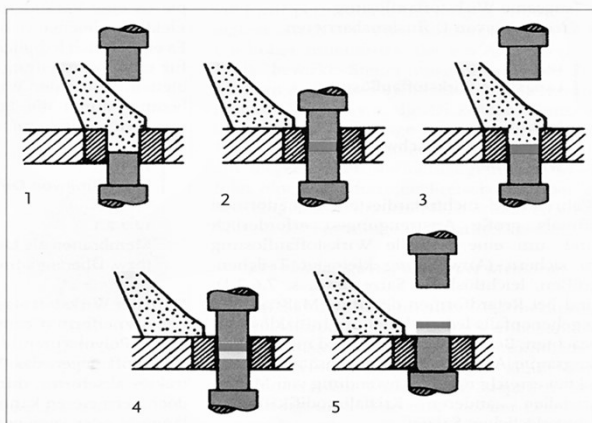
تعتبر أن أجزاء المادة المعدة للضغط هي اجزاء غرويدية موزعة بوسط انتشار سائل أثناء عملية الضغط تنقص المسافة بين مراكز هذه الأجزاء تظهر بينها قوى ارتباط عالية .

❖ إن النظرية الغرويدية على عكس النظرية الشعرية لا تعطي للطبقة السطحية الرقيقة من الماء أهمية اساسية كحامل لقوى الارتباط الذرية .

تكنولوجيا صيدلانية 1

163

3-آلات الضغط متعددة الطبقات

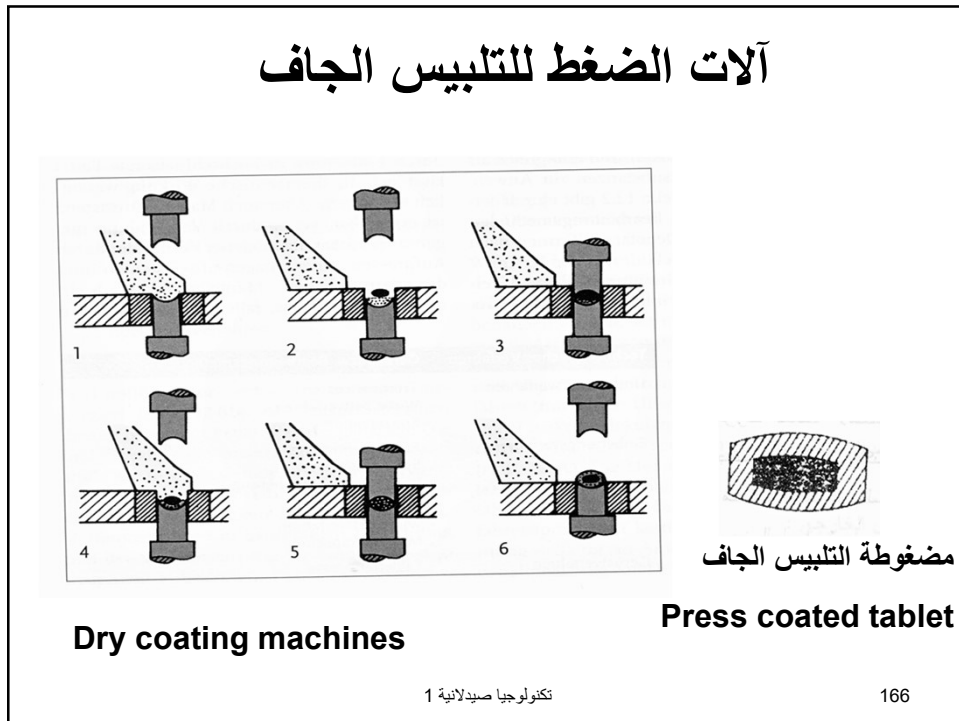
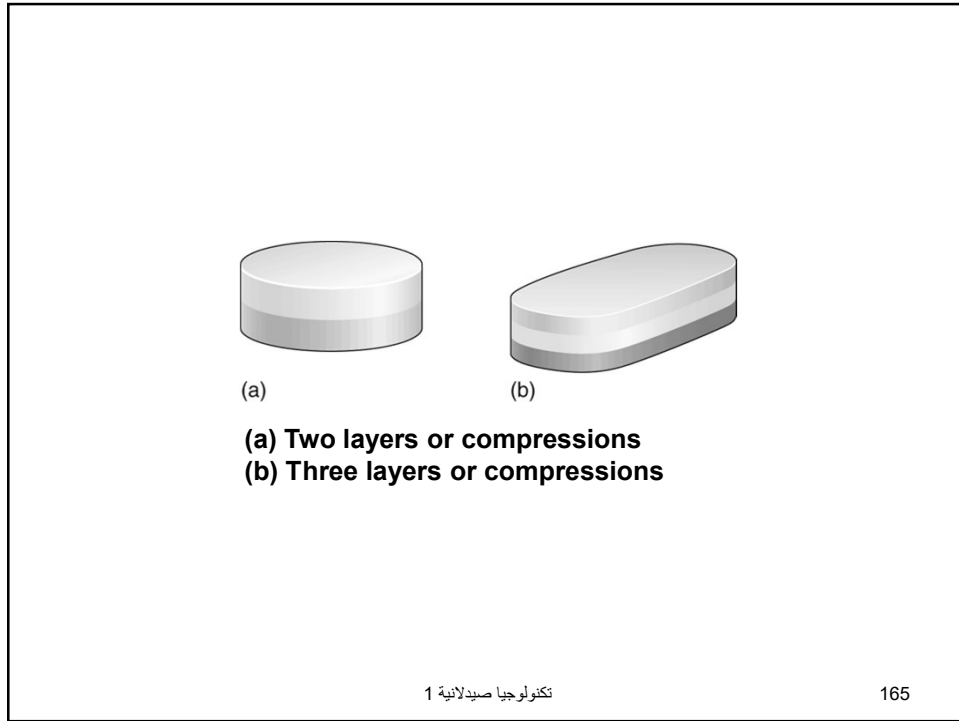


Bilayer tablet

Multi layer compressed tablets

تكنولوجيا صيدلانية 1

164





من أجل الحصول على تلبيس جيد:

1. يجب أن يكون قطر النواة أقل بـ 3مم من قطر المضغوطة النهائية.
2. وزن النواة مساوياً وزن الحثيرة وأقل منه.
3. الحثيرات المستعملة بالتلبيس يجب أن تكون أقل رطوبة من حثيرات تحضير المضغوطات العادية.
4. قطر هذه الحثيرات لا يجوز أن يصل إلى نصف سماكة التلبيس, وتتمتع بانسيابية جيدة لتسمح لآلة الضغط بالعمل السريع.
5. كما أنها يجب أن تتمتع بقوة رابطة جيدة تمكنها من التماسك مع النواة ناعمة السطح.

تكنولوجيا صيدلانية 1

167



In-process Checks

Parameter	Frequency
Wt. of 20 tabs	Every hour by production and every two hours by QC
Hardness, thickness, length, width	Every hour by production, every two hours by QC
Wt. variation	Every half hour by production and every hour by QC
DT Disintegrations time	Every half hour by production, every hour by QC

168

تكنولوجيا صيدلانية 1

عند مراقبة وزن المضغوطات أثناء الإنتاج نلاحظ:

1) الوزن الإفرادي للمضغوطات المراقبة تقع ضمن المجال المسموح

2) الوزن الإفرادي للمضغوطات المراقبة تقع ضمن المجال المقبول
الأعظمي

3) الوزن الإفرادي للمضغوطات المراقبة تقع خارج المجال المقبول

يتم إيقاف الآلة واستدعاء الفنيين لإعادة الضبط

1- يستعمل الـ *PEG* كسواغ في المضغوطات كـ:

A. رابط ومزلق في الوزن الجزيئي المرتفع

B. رابط ومزلق في الوزن الجزيئي المنخفض

C. رابط في الوزن الجزيئي المنخفض ومزلق في الوزن

الجزيئي المرتفع

D. رابط في الوزن الجزيئي المرتفع ومزلق في الوزن الجزيئي

المنخفض

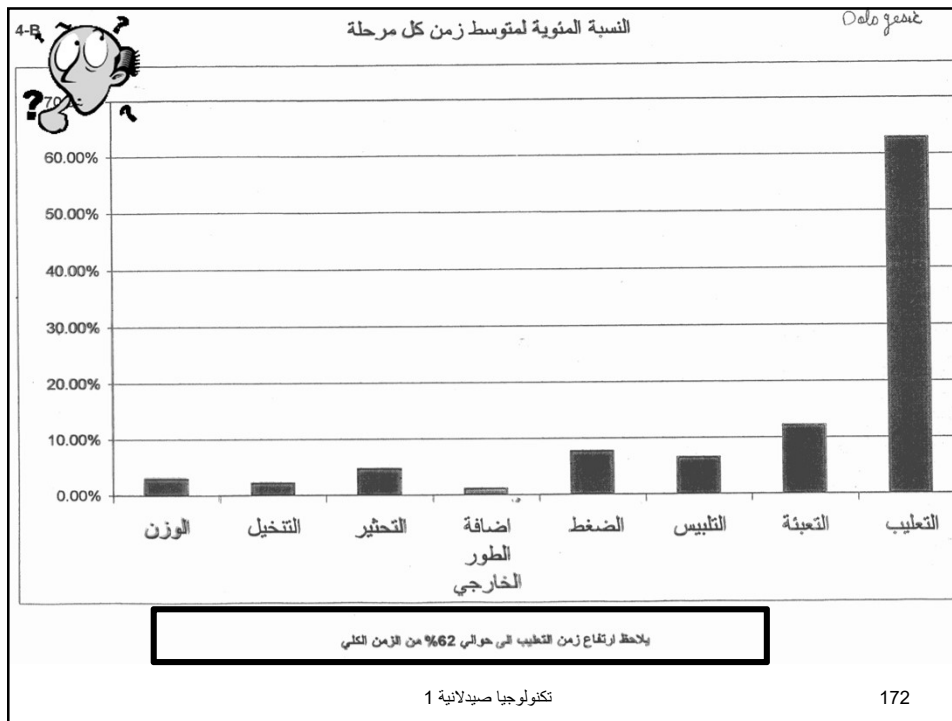
PHARMACEUTICAL R&D (COSTS and SALES REVENUES)

R&D spends

Company	Total revenues \$ billion	R&D spend \$ billion	Top blockbusters 2004 Sales (\$ billion)
Pfizer	52	7.6	Lipitor 10
GSK	37	5.2	Seretide/Advair 5.1
Sanofi-Aventis	29	4.9	
Johnson & Johnson	47	5.2	Procrit 3.5
Merck & Co.	22	4.0	Zocor 5.1
AstraZeneca	21	7.6	Nexium 3.8
Novartis	28	4.2	
Bristol-Meyers Squibb	19	2.5	Plavix 3.3
Roche	25	4.1	
Ely Lilly	13	2.6	Zyprexa 4.4

تكنولوجيا صيدلانية 1

171



Directions for questions 43–46: Each of the following tablet-processing problems can be the result of one of the following reasons. The processing problems may be used more than once or not at all. Choose the **best** answer, A–E.

- A excessive moisture in the granulation
- B entrapment of air
- C tablet friability
- D degraded drug
- E tablet hardness

43. Picking

44. Mottling

45. Capping

46. Sticking

43. The answer is A [see VI.I.4].

44. The answer is D [see VI.I.4].

45. The answer is B [see VI.I.4].

46. The answer is A [see VI.I.4].

46. The answer is A [see VI.I.4].

Sticking is adhesion of tablet material to a die wall. It may be caused by **excessive moisture** or by the use of ingredients that **have low melting** temperatures.

Mottling is uneven color distribution. It is most often caused by poor mixing of the tablet granulation but may also occur when a **degraded drug produces** a colored metabolite. **Capping is separation of the top** or bottom crown of a tablet from the main body. Capping implies that compressed powder is not cohesive. Reasons for capping include excessive force of compression, use of insufficient binder, worn tablet tooling equipment, **and entrapment of air during processing**

Picking is adherence of tablet surface material to a punch. It can be caused by a granulation that is too damp, by a scratched punch, by static charges on the powder, and particularly by the use of a punch tip that is engraved or embossed.