

..... الاسم:

..... السنة:

..... العنوان:

..... رقم الهاتف:

..... البريد الإلكتروني:

مع تمنياتنا لكم بالتوفيق

VOCATIONAL TRAINING CORPORATION (VTC)

**TECHNICAL OPERATIONS IN THE PHARMACEUTICAL
PRODUCTION UNITS
(LEVEL 3)**

A COMPETENCY BASED APPROACH

Encapsulation

(P110)

LEARNER GUIDE



مؤسسة التدريب المهني (VTC)

شهادة فني تشغيل وحدات انتاج الادوية
من إطار مؤهلات التدريب المهني الوطنية
(المستوى ٣)

تعبئة الكبسولات

(P110)

دليل الطالب



Acknowledgment

This publication has been made possible with the invaluable contribution by many stakeholders including competitive inputs and leadership by the pharmaceutical industry in Jordan, instructors, and consultants.

The Ministry of Labour and ETVET Council through Vocational Training Corporation (VTC) and the European Union with technical assistance from GOPA Worldwide Consultants have partnered with the following industry experts, the Jordanian Association for Pharmaceutical Manufacturers (JAPM) to develop the curriculum framework and the resulting learning materials.

The VTC would like to thank particularly the following Consultants and Members of the Curriculum Development Panel for their works in research, developing the content, review and finalising these materials.

Dr. Hanan Sboul	JAPM
Mr. Rami Dari	Ram Pharma
Eng. Sana' Abbas	JPM
Dr. Ayyad Rumman	Ayyad Rumman Pharma Consulting Centre
Mrs. Suzanne Grigoleit	VTC
Dr. Judy Saleh	PCOE - VTC
Eng. Hussain Zuhairi	PCOE - VTC
George Kolath	Lead ISTE, GOPA

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopy and recording or otherwise, without the written permission of Vocational Training Corporation.

The publishers have made every effort, where required, to acknowledge copyright holders, but if any have been overlooked, the necessary arrangements will be made at the first opportunity. We welcome any information that will enable us to correct, in subsequent edition, any inaccurate or omitted credit.

No liability is assumed with respect to the information contained in.

Published by

Vocational Training Corporation
Amman - Jordan

With financial and technical assistance by the European Union and GOPA Worldwide Consultants respectively.

© Vocational Training Corporation
2014

All rights reserved.



This Project is Funded by the European Union

شكر وتقدير

يتقدم المؤلفون بخالص الشكر والتقدير للإسهامات الهامة التي قام بها العديد من أصحاب المصلحة لإنتاج هذه النشرة بما في ذلك المدخلات التنافسية، والقيادة التي تضطلع بها الصناعة الدوائية في الأردن. والمدرسين. والمستشارين.

وقد اشترك كل من وزارة العمل، ومجلس التشغيل والتعليم والتدريب المهني والتقني ETVET من خلال مؤسسة التدريب المهني (VTC)، والاتحاد الأوروبي بمساعدة فنية من قبل جوبا للاستشارات مع خبراء الصناعة التالي ذكرهم: الاتحاد الأردني لمنتجي الأدوية (JAPM) لوضع إطار المنهج الدراسي وما نتج عن ذلك من المواد التدريبية.

تود مؤسسة التدريب المهني أن تتقدم بجزيل الشكر بصفة خاصة لكلا من المستشارين والأعضاء التالي ذكرهم. ضمن فريق تطوير المناهج الدراسية للجهود التي بذلوها في مجال البحث، وتطوير المحتوى. ومراجعة هذه المواد واستكمالها:

د.حنان السبول

الاتحاد الأردني لمنتجي الأدوية (JAPM)

السيد رامي الداري

رام الدوائية

م. سناء عباس

الأردنية لإنتاج الأدوية

د. عياد رمان

مركز عياد رمان للاستشارات الصيدلانية

السيدة سوزان جريوليت

مؤسسة التدريب المهني

د. جودي صالح

مركز التميز للصناعات الدوائية / مؤسسة التدريب المهني

م. حسين الزهيري

مركز التميز للصناعات الدوائية / مؤسسة التدريب المهني

السيد جورج كولاث

جوبا للإستشارات، Lead ISTE

لا يجوز استنساخ أي جزء من هذه النشرة، أو تخزينها في نظام استرجاعي، أو تحويلها إلى أي شكل أو بأي وسيلة سواء كانت إلكترونية، أو تصوير ميكانيكي، أو تسجيلها، أو بأي صورة أخرى دون الحصول على إذن خطي من مؤسسة التدريب المهني.

لقد بذل الناشر كل جهد ممكن. عندما اقتضت الحاجة. للاعتراف بأصحاب حقوق الطبع والإشارة إليهم. ولكن في حال تم إغفال أي منهم، سيتم إجراء الترتيبات اللازمة في أول فرصة ممكنة. نرحب بأي معلومات من شأنها أن تمكننا من تصحيح - في طبعة لاحقة - أي حقوق ملكية غير دقيقة أو محذوفة.

يفترض عدم حمل أي مسؤولية فيما يتعلق بالمعلومات الواردة هنا.

تم النشر من قبل:

مؤسسة التدريب المهني

بمساعدة مالية وتقنية من قبل الاتحاد الأوروبي ومؤسسة جوبا للاستشارات على التوالي.

© مؤسسة التدريب المهني ٢٠١٤

جميع الحقوق محفوظة.



Contents

10 **Overview of the Module**

14 **The Principles of Encapsulation**

28 **The Procedures for Encapsulation**

جدول المحتويات

11 نظرة عامة على الحقبة التدريبية

15 مبادئ عملية تعبئة الكبسولات

27 الإجراءات المتبعة في عملية تعبئة الكبسولات

Overview of the Module

The purpose of this Module is to explain processes and procedures in encapsulation.

This Module, when completed, will provide you with the necessary competencies to apply theoretical and practical concepts in the formulation process of encapsulation by applying appropriate principles and procedures. They include the correct and safe handling, used and cleaning of different types of encapsulation machines and correct monitoring the machines and required procedures during the production process.

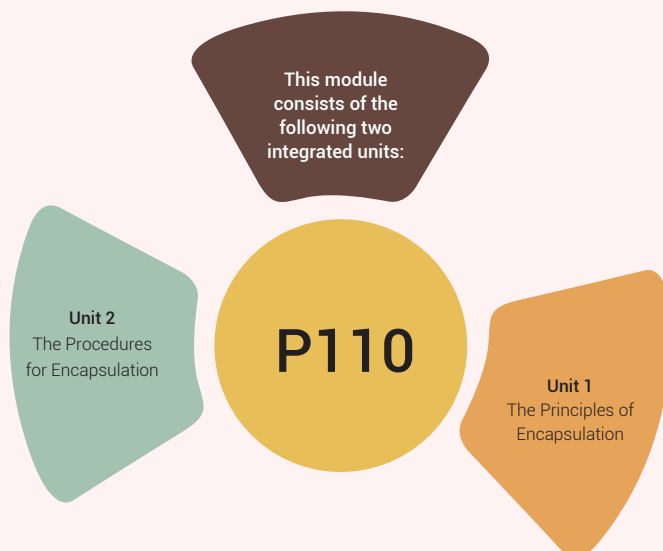
Learning Outcomes

When you complete the Module, you will have the following specific competencies:

1. Perform encapsulation through the application of encapsulation
2. Apply correct and safe handling, use and cleaning of different types of encapsulation machines
3. Employ correct documentation procedures and apply SOPs correctly.

Credit Value

The credit value of this Module is 5 credits which equals to 105 hours of nominal learning time. This includes theory lesson (face-to-face), supervised and self-directed practice sessions, and continuous and summative assessment (learning controls).



نظرة عامة على الحقبة التدريبية

٢. استخدام تطبيق تعبئة الكبسولات التطبيق الصحيح والأمن للتعامل مع المواد واستخدام مختلف الآلات المستخدمة في عملية تعبئة الكبسولات وتنظيفها بالشكل السليم.
٣. توظيف الإجراءات المكتوبة وتطبيق إجراءات التشغيل الموحدة (SOPs).

القيمة المعتمدة للمقرر

القيمة المعتمدة لهذا المقرر هي (٥ نقاط معتمد) ما يعادل (١٠٥ ساعات تعليم) في الأوقات الإعتيادية يتضمن ذلك الحصص النظرية (وجهاً لوجه) وساعات التطبيق المنفردة والمشرف عليها وساعات التقييم المستمر (لغايات ضبط التعليم)

الغرض من هذه الحقبة هو شرح العمليات والإجراءات المتبعة في مرحلة تعبئة كبسولات الدواء.

بعد الإنتهاء من هذه الحقبة، ستكون لديك الكفايات الضرورية لتطبيق المفاهيم النظرية والعملية في عمليات تعبئة الكبسولات عن طريق تطبيق المبادئ والإجراءات الملائمة. ويتضمن ذلك التعامل الآمن مع المواد، استخدام وتنظيف مختلف أنواع الآت تعبئة الكبسولات والمتابعة الصحيحة للآلات والإجراءات المطلوبة خلال عملية الإنتاج. يتكون هذا المقرر من وحدتين متكاملتين:

مخرجات التعلم

يتوقع من المتدرب عند الإنتهاء من هذا المقرر أن يمتلك الكفايات المحددة التالية:

١. القيام بعملية تعبئة الكبسولات عن طريق



Assessment

At the end of every Unit there are learning and self-assessment activities. The learning and assessment activities provide you with the opportunity to apply knowledge and skills you have acquired. You should successfully complete all the learning and assessment activities as evidence that you actually master the skills and related knowledge in this module.

Your Instructor too will carry out a formal assessment as evidence of your certification. As before, the mode of assessment will be both continuous (formative assessment) and summative (external assessment).

In this Module, your continuous assessment, both theoretical and practical consisting of 30% of all units, will be considered for the final grading.

The final assessment of the entire Module will be an examination of both theory (30%) and demonstration or practicals (40%), which will be carried forward for the purpose of certification.

التقييم

في نهاية كل وحدة هناك نشاطات للتقييم الذاتي ونشاطات تعليمية. توفر لك هذه النشاطات تطبيق المعرفة والمهارات التي اكتسبتها. يجب أن تنهي بنجاح جميع نشاطات التقييم الذاتي والنشاطات التعليمية كدليل على إمتلاكك للمهارات والمعرفة المطلوبة في هذا المقرر.

أيضاً، سيقوم مدّربك بإجراء تقييم رسمي لك للتحقق من جدارتك في الحصول على شهادتك. وكما ذكرنا سابقاً سيكون التقييم بشكل مستمر (الإختبارات الشهرية) ونهائي (تقييم خارجي : من خارج المعهد).

سيتم احتساب قيمة (٣٠٪) من العلامة النهائية لك من خلال نتيجة التقييم المستمر بشقيه النظري والعملية في جميع الوحدات التعليمية. لغايات منح الشهادة سيكون التقييم النهائي (جميع الوحدات التعليمية) على شكل إختبار نظري (٣٠٪) وإختبار عملي تطبيقي (٤٠٪) .

Unit 1

The Principles of Encapsulation



Learning Outcomes

At the end of this Unit, you will:

1. Interpret the physical and chemical characteristics of capsules and their significance in encapsulation.
2. Read and apply the SOPs on encapsulation.

1.1 Introduction

The encapsulation process is a procedure where a machine, which is fed with a blend of ingredients and empty hard gelatin capsules, opens the capsules, fills them to a set weight with the ingredient powder and closes the capsules again. Different machines work in slightly different ways and with differing levels of automation.

Capsules are popular solid dosage form since they have a certain elegance (colourful and appealing), ease of use, and portability.

In this Unit, we analyse the principles of encapsulation including their physical and chemical properties.

1.2 Definition

The word 'capsule' is derived from the Latin *capsul*, which means a *small box*.

In the pharmaceutical industry, capsule is used to describe an edible package made from gelatin or other suitable material which is filled with medicines

Mothes and **Dublanc**, two Frenchmen, are credited with the invention of the gelatin capsule, patented in **1834**.

In **1848**, **James Murdock** developed the two-piece telescoping capsule, as seen today.

to produce a unit dosage.

In other words, *Capsules are solid dosage form in which the drug substance is enclosed within a hard or soft soluble shell generally formed from gelatine.*

Two types of capsules are available in the industry today: **hard** and **soft gelatin capsules**.

1.3 Advantages of Capsules

The capsules have some advantages over other dosage forms and let us state them:

1. Elegance, ease of use and portability.
2. They provide smooth, slippery, tasteless shell to swallow.
3. They are convenient method by which liquids may be orally administered to patients as a unit dosage form.
4. Drugs having unpleasant taste and odour can be administered through capsules.

مخرجات التعلم



1. يتوقع من المتدرب بعد الإنتهاء من هذه الوحدة أن يكون قادراً على :
 1. شرح الخصائص الفيزيائية والكيميائية للكبسولات وأهميتها في عملية تعبئة الكبسولات
 2. قراءة وتطبيق إجراءات التشغيل المحددة طرق العمل القياسية (SOPs) المستخدمة في عملية تعبئة الكبسولات.

١.١ المقدمة

إن عملية تعبئة الكبسولات هو إجراء حيث تقوم آلة تمت تغذيتها بخليط من المكونات وأغلفة الكبسولات الجيلاتينية الصلبة بفتح الكبسولات وتعبئتها بمسحوق الدواء المحدد حتى تصل إلى وزن محدد ومن ثم إعادة إغلاق الكبسولات مرة أخرى. هناك العديد من الآلات التي تعمل بشكل مختلف قليلاً وعلى مستويات مختلفة من نظام التشغيل الآلي.

الكبسولات هي شكل صلب ومشهور من الدواء لأنها تمتلك تصميماً محددًا أنيقاً (ملون وجذاب)، وتمتاز بسهولة استخدامها ونقلها.

في هذه الوحدة، سنحلل مبادئ عملية تعبئة الكبسولات والخصائص الفيزيائية والكيميائية للكبسولات أيضاً.

٢.١ تعريف

كلمة كبسولة مشتقة من الكلمة اللاتينية (capsul) والتي تعني الصندوق الصغير.

في صناعة المستحضرات الصيدلانية تستخدم كلمة الكبسولات لوصف حاوية قابلة للأكل مصنوعة من الجيلاتين أو أي مواد أخرى مناسبة والتي يتم تعبئتها

يعود الفضل للفرنسيين Mothes و Dublance اللذين قاما باختراع الكبسولات الجيلاتينية وتمّ منحهما براءة الاختراع عام ١٨٣٤ .
قام James Murdock في عام ١٨٤٨ بتطوير قطعتي الكبسولتين الصغيرتين لتصبح كما نراها في يومنا الحالي

بالدواء لإنتاج جرعة دوائية موحدة.

وبمعنى آخر، الكبسولات هي جرعة من الدواء في شكلها الصلب يتم حصرها داخل غلاف صلب أو ليين قابل للذوبان ويتم تصنيعه من مادة الجيلاتين. يوجد هناك نوعين من الكبسولات المستخدمة في صناعة المستحضرات الصيدلانية وهي: الكبسولات الهلامية (الجيلاتينية) الصلبة واللينّة.

٣.١ فوائد الكبسولات

تمتلك الكبسولات بعض الفوائد التي تميّزها عن أشكال الدواء الأخرى وهي:

١. الأنافة، سهولة الإستخدام والنقل.
٢. توفر غلاف أملس وزلق لا طعم له مما يسهل عملية البلع.
٣. طريقة مقنعة يمكن من خلالها إعطاء السوائل للمريض باستخدام الفم على شكل جرعة موحدة.
٤. الأدوية التي تمتلك رائحة وطعم غير مرغوب فيها يمكن ان تعطى عن طريق استخدام الكبسولات.

5. They have better bioavailability than tablets.
6. Possible to design sustained or prolonged release formulation in capsule form.
7. Economical (low cost).
8. They are difficult to be counterfeited.
9. The stability of therapeutic agents may be improved in a capsule formation.
10. They are available in various shapes and sizes, and allow flexibility in formulations.

1.4 Disadvantages of Capsules

1. Extremely soluble drugs (e.g. potassium iodide or potassium bromide) cannot be administered in capsules as its sudden release can cause irritation/burning sensation.
2. Problems associated with homogeneity of fill weight and content may be associated with capsule formulations.
3. The requirement for specialised manufacturing equipment.
4. Potential stability problems associated with capsules containing liquids.

1.5 Types of Capsules

Capsules are classified as hard gelatin capsules (HGC) and soft gelatin capsules (SGC). Capsules are also categorised as 'two-piece' or 'single piece' capsules.



The hard capsule consists of two pieces in the form of cylinders closed at one end; the shorter piece, called the 'cap' fits over the open end of the longer piece, called the 'body'.

Hard-shelled capsules are typically made using gelatin and contain dry, powdered ingredients or miniature pellets (e.g. processes of extrusion or spherulisation).

Soft-shelled capsules are primarily used for oils and for active ingredients that are dissolved or suspended in oil. The soft capsules are also known as 'soft gels'.

1.6 Differences between Hard and Soft Gelatin Capsules

Table 1.1 Hard Gelatin versus Soft Gelatin Capsules

Hard Gelatin Capsules		Soft Gelatin Capsules
a	Shell does not contain plasticiser	Shell contains plasticiser
b	Available mostly in tubular or oblong forms	Available in any shapes
c	They are not hermetically sealed and may leak at the joints	Hermitically sealed, no leakage possible
d	Ease of production on small scale	Complex production methods/machines and so large scale is economical
e	Mostly for oral, rectal or vaginal insertion	They are multi-functional- oral, topical, ear nose, rectal and vaginal insertion
f	Meant for enclosing solid medications	Flexible for both liquid and semisolid medications
g	Construction is two-step process where shell is made on one type of machine and filling is on another type of machine	Construction, filling and sealing are done on single machine
h	Accuracy of the fill content is less as compared to the soft gelatin capsules, as powder form is complex.	Since fill content is liquid or semi-solid, it is accurate and precise filling is possible

٥.١ أنواع الكبسولات

تصنّف الكبسولات إلى نوعين كبسولات جيلاتينية صلبة وكبسولات جيلاتينية ليّنة. وكما تصنف أيضاً إلى كبسولات مكونة من قطعتين وكبسولات مكونة من قطعة واحدة.

تتكوّن الكبسولات الصلبة

من قطعتين وتكون كل

قطعة على شكل إسطوانة

مغلقة من طرف واحد؛

تسمّى القطعة القصيرة

ب«الغطاء» والتي تناسب

النهاية المفتوحة من القطعة الأخرى الطويلة والتي

تسمى «بجسم الكبسولة»

تصنّع الكبسولات ذات الغلاف الصلب في العادة من

مادة الجيلاتين ويحتوي على مسحوق الدواء الجاف أو الحبوب

المصّغرة pellets (مثل عمليات التمذد (صناعة

إسطوانات طويلة من الدواء) وعمليات التقطيع (تقطيع

إسطوانات الدواء إلى حبوب مصغرة))

تستخدم الكبسولات ذات الغلاف اللين في الدرجة

الأولى للزيوت والمؤاد الفعالة التي يتم المذابة او المعلقة

في الزيت. تعرف الكبسولات اللينة ب«المواد الهلامية

الليّنة».



٥. تمتلك توافراً حيوياً (للدواء) أفضل من أقراص الأدوية المضغوطة.

٦. إمكانية تصميم تركيبة دوائية ثابتة أو طويلة الأمد عند خروجها من الكبسولة.

٧. إقتصادية (قليلة التكلفة).

٨. يصعب تقليدها وتزويرها.

٩. يمكن تحسين استقرار المكونات العلاجية عندما

تكون على شكل الكبسولة.

١٠. تتوفّر في مختلف الأشكال والأحجام وتتيح

المرونة في التركيبة الدوائية.

٤.١ مساوئ الكبسولات

١. لا يمكن استخدام الأدوية سريعة الذوبان (مثل

يوديد البوتاسيوم أو بروميد البوتاسيوم) لا

يمكن إعطائها في الكبسولات لأنه عند حرّ

الدواء بشكل مفاجئ سوف يسبّب شعوراً

بالتهيّج واحساس بالحرق.

٢. المشاكل المتعلقة بتجانس وزن التعبئة والمحتوى

والتي قد ترتبط بتركيبة الكبسولات.

٣. الحاجة الضرورية لمعدّات تصنيع متخصصة.

٤. حدوث مشاكل في ثبات الادوية السائلة

الموجودة في الكبسولات.

6.1 الإختلافات بين الكبسولات الجيلاتينية الصلبة والليّنة

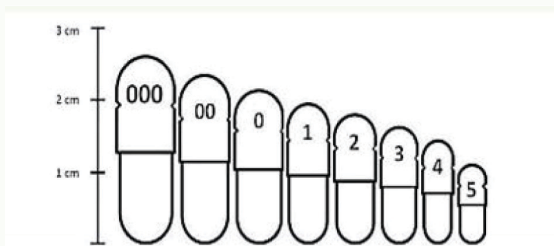
الكبسولات الجيلاتينية الصلبة	الكبسولات الجيلاتينية الليّنة
لا يحتوي غلاف الكبسولة على ملدن	١. يحتوي غلاف الكبسولة على ملدن
متوفرة على شكل إسطواني ومستطيل في الأغلب	٢. متوفرة في جميع الأشكال
لا يتمّ إغلاقها بإحكام ومن الممكن أن يتسرب المسحوق من مكان الربط	٣. مغلقة بإحكام، لا يحدث أي تسرب
سهولة تصنيع عمليات إنتاج صغيرة الحجم	٤. تحتاج إلى طرق وآلات تصنيع معقدة لذا يتم تصنيع كبيرة لتوفير التكلفة
تستخدم على الأغلب ١ عن طريق الفم، الشرج أو المهبل	٥. متعددة الاستخدام عن طريق الفم والجلد والأذن والأنف والشرج والمهبل
تستخدم فقط لتغليف الأدوية الصلبة	٦. يمكن استخدامها في تغليف الأدوية السائلة وشبه الصلبة.
يتم تصنيعها في مرحلتين حيث يتم تصنيع الغلاف في الآلات معيّنة وتعبئة الدواء في آلة أخرى مختلفة	٧. يتم تصنيع الغلاف وتعبئته وإغلاقه في آلة واحدة.
تتم عملية التعبئة بدقة أقل مقارنة بالكبسولات الليّنة لأن تركيبة المسحوق أكثر تعقيداً.	٨. تتم عملية التعبئة بدقة وإتقان لأنها تحتوي على الأدوية السائلة وشبه الصلبة.

1.7 Physical and Chemical Properties of Capsules

Capsule Size	Volume (ml)	Mg of Lactose	Mg of Aspirin
000	1.37	1340	1000
00	0.95	929	600
0	0.68	665	500
1	0.5	489	300
2	0.37	362	250
3	0.3	293	200
4	0.2	195	125
5	0.13	127	60

Similar raw materials have been used in the manufacture of both types of capsules. Traditionally both contain **gelatin, water, colorants** and optional materials such as **process aids and preservatives**. The soft capsule contains various plasticizers, such as glycerine and sorbitol.

Mostly today, hard capsules are produced from



hypromellose (in order to produce a shell with low moisture content) and soft capsules are made from *modified starch*.

1.7.1 Gelatin

Gelatin is a major component used for capsules. Gelatin possesses five basic properties that make it suitable for the manufacture of capsules:

1. It is non-toxic, widely used in foodstuffs, and acceptable for use throughout the world.
2. It is readily soluble in biological fluids at body temperature.
3. It is a good film-forming material, producing a strong flexible film. The wall thickness of a hard gelatin capsule is about 100 μm .

4. Solutions of high concentration, 40% w/v, are mobile at 50 C.
5. A solution in water or in a water-plasticizer blend undergoes reversible change from a sol to a gel at temperatures only a few degrees above ambient. This is in contrast to other films formed on dosage forms where either volatile solvents or large quantities of heat are required to cause this change of state (e.g, tablet film coating).

Gelatin is a substance of natural origin. It is prepared by hydrolysis of collagen, which is the main protein constituent of connective tissues.

Animal skins and bones are the primary raw materials used for the manufacture of gelatin.

There are two types of gelatin that are popular in the industry:

- a) produced by acid hydrolysis
- b) produced by basic hydrolysis.

The acid process takes about 7-10 days. The basic process takes about 10 times as long as acid process since basic process is used mainly for bovine bones.

After hydrolysis, the gelatin is extracted from the treated material using hot water. The first extracts contain the gelatin with the highest physical properties and as the temperature is raised, the quality falls. The resulting weak solution of gelatin is concentrated in a series of evaporators and then chilled to form a gel. This gel is then extruded to form strands, which are then dried in a fluidised-bed system. The dried material is graded and then blended to meet the various specification requirements.

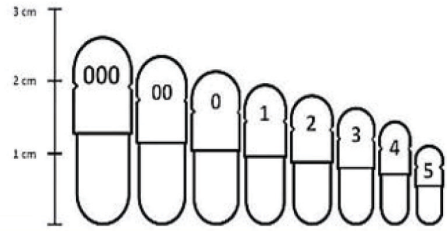
The properties of gelatin that are most important to the capsule manufacture are the Bloom Strength and Viscosity. The Bloom Strength is a measure of

٧,١ الخصائص الفيزيائية والكيميائية للكبسولات

Capsule Size	Volume (ml)	Mg of Lactose	Mg of Aspirin
000	1.37	1340	1000
00	0.95	929	600
0	0.68	665	500
1	0.5	489	300
2	0.37	362	250
3	0.3	293	200
4	0.2	195	125
5	0.13	127	60

يتم استخدام نفس المواد الأولية في تصنيع كل من الكبسولات الصلبة والليّنة.

يتكون كلا النوعين في العادة من الجيلاتين، الماء، الصبغات ومواد أخرى إختيارية مثل المواد المساعدة في العمليات والمواد الحافظة. وتتكوّن الكبسولات الليّنة من العديد من الليّينات المدندات مثل (الجليسيرين والسوربيتول)



في الوقت الحاضر يتم تصنيع الكبسولات الصلبة على الأغلب من مادة الهيبروميلوز (hypromellose) - وذلك لتصنيع غلاف يحتوي على القليل من الرطوبة - بينما يتم تصنيع الكبسولة الليّنة من مادة النشاء المعدّلة.

١.٧.١ الجيلاتين (الهلام)

تعد مادة الجيلاتين مكون أساسي في تصنيع الكبسولات. حيث يمتلك الهلام أو الجيلاتين خمس خصائص أساسية تجعل منه المادة المناسبة لتصنيع الكبسولات وهي:

١. مادة غير سامة وتستخدم بشكل واسع في الأغذية والطعام وقد تم قبوله عالمياً لإستخدامه في مختلف المجالات
٢. سريع الذوبان في سوائل الجسم الحيوية وعلى درجة حرارة الجسم
٣. يمكن تشكيل شريط قوي ومرن من الجيلاتين , إذ يجب أن تكون سماكة جدار الكبسولة

٤. الجيلاتينية الصلبة تساوي تقريباً (١٠٠ µm). المحاليل عالية التركيز (٤٠٪ الحجم/ الوزن) تتحرّك في درجة حرارة ٥٠ س.

٥. يخضع خليط المحلول الموجود في الماء أو الموجود في الماء مع الليّينات المدندات إلى تغيّرات قابلة للإنعكاس ليتحول من مادة صلبة

إلى هلام على درجات حرارة تكون أعلى من درجة حرارة الغرفة المحيطة به. وهذا يتعارض مع أشكال جرعات الدواء الأخرى حيث يتطلب استخدام المذيبات المتطايرة أو كميات كبيرة من الحرارة لإحداث هذا التغير في المواد المستخدمة في التصنيع (مثل عملية تغليف تلبس أقراص الأدوية المضغوطة)

تستخرج مادة الجيلاتين من مواد طبيعيّة. ويتم تحضيره باستخدام طريقة التحليل المائيّ لمادّة الكولاجين ويعتبر الكولاجين البروتين الأساس المكوّن للنسيج الضام. تستخدم جلود الحيوانات وعظامها مكوناً أولياً أساساً في تصنيع الجيلاتين.

يوجد هناك نوعان من الجيلاتين المتعارف عليه والمستخدم في صناعة الكبسولات:

أ- الجيلاتين المصنّع عن طريق تفاعل التحليل المائي الحمضيّ.

ب- الجيلاتين المصنّع عن طريق تفاعل التحليل المائي القلوي (القاعدي).

عملية التحليل الحمضي تأخذ وقتاً يتراوح بين ٧ - ١٠ أيام بينما تأخذ عملية التحليل القلويّ (القاعدي) مدة تساوي عشرة أضعاف المدة المستخدمة في تحضير الجيلاتين من التحليل الحمضي وذلك لأننا نستخدم عظام الأبقار فقط في عملية تصنيع الجيلاتين باستخدام التفاعل القلويّ.

بعد التحليل المائي للعظام يتم إستخراج الجيلاتين من المواد المعالجة باستخدام الماء الساخن. المواد المستخرجة الأولية تحتوي على الجيلاتين الذي يمتلك الخصائص الفيزيائية الجيدة فكلما ارتفعت درجة حرارة الماء تناقصت نوعية الجيلاتين الذي تم إستخراجه. يتم تركيز المحلول الجيلاتيني الضعيف الذي تم إستخراجه في سلسلة من أجهزة التبخير وبعذ ذلك يتم تبريده لتشكيل المادة الهلامية (الجل). يتم كذف المادة الهلامية لتشكيل خيوطاً من الجيلاتين والتي يتم جفيفها في

gel rigidity. It is determined by preparing a standard gel and maturing it at 10 C. It is defined as the load in grams required to push a standard plunger 4 mm into the gel.

1.7.2 Colourants

The colourants that can be used are of two types: water soluble dyes or insoluble pigments.

To make a range of colours, dyes and pigments are mixed together as solutions or suspensions. The dyes are mostly synthetic in origin and can be subdivided into the azo dyes and non-azo dyes.

Two types of pigments are used: a) iron oxides, black red and yellow; and, b) titanium oxide, which is white and used to make the capsule opaque.

















1.7.3 Process Aids

Sodium lauryl is used as a process aid in hard capsules as a wetting agent to ensure that the lubricated metal moulds are uniformly covered when dipped into the gelatin solution.

Preservatives are added to the hard capsules in order to prevent microbiological contamination during manufacture.

1.8 Soft Gelatin Capsules

The Softgel is a hermetically sealed, one-piece capsule shell with a liquid or semisolid fill without a bubble of air or gas. The fill materials can include a wide variety of vehicles and can be either a solution or a suspension. Though the Softgels may be either clear or opaque, it is standard practice to use a clear shell (clear coloured or natural amber) only when the fill is also a clear solution.

Advantages of hard gelatine capsules		over soft gelatine capsules	
Contain 4-5 times less gelatine than soft gelatine capsules			Require 4-5 times more gelatine than the hard gelatine capsules
Require no other additives. Consists of water and gelatine only			Require addition of glycerin for softening purposes
Allow step-by-step filling of 2 different formulations (i.e. 2-stage-release)			Have to be sealed immediately after filling one substance (filling and sealing are one and the same process)
Heat resistant : allow filling of thermo-stable substances up to 75°C			Filling temperature limited to about 35°C : filling of solid substances with higher melting points impossible
Are stable in hot climates			Tend to stick together and become gluey
Will disintegrate faster due to the capsule wall being five times thinner than the walls of soft gelatine capsules			Will disintegrate slower due to the thickness of its gelatine/glycerin wall
Less product migration into the shell, less diffusion of odours			Glycerin acts as a plasticiser by disrupting the gelatine structure - consequently, higher diffusion into and through the walls
Constant external dimensions (easier blistering/packaging)			Dimensions vary according to filling weight and vary throughout a batch

تحتوي على المجموعة الوظيفية آزو (azo).
هناك صبغتين رئيسيتين تستخدم في صناعة الكبسولات:

- أ- صبغة أكسيد الحديد: تعطي اللون الأحمر والأسود والأصفر
ب- صبغة أكسيد التيتانيوم: والتي يكون لونها أبيض وتستخدم لتعتيم الكبسولة (تصبح غير شفافة).

٣,٧,١ المواد المساعدة في العمليات

يستخدم دوديسل كبريتات الصوديوم (التكسابون) عاملاً مساعداً في صناعة الكبسولات الصلبة ويعمل كعامل ترطيب لضمان تغطية القوالب المعدنية المشحمة بشكل منتظم وموحد عند غمسها في محلول الجيلاتين.
يتم إضافة المواد الحافظة إلى الكبسولات الصلبة لمنع نمو البكتيريا على الجيلاتين وتلوثه خلال عملية التصنيع.

مجفف السوائل. يتم طحن المادة التي تم جفيفها وخلطها حتى تطابق المواصفات المطلوبة.
أهم الخصائص الفيزيائية للجيلاتين المستخدم في صناعة الكبسولات هي قوة الشد واللزوجة. قوة الشد هي مقياس يقاس صلابة الهلام ويتم تحديدها بتحضير مادة هلامية قياسية على درجة حرارة ١٠م. وتعرف قوة الشد ب: الوزن بالغرامات المطلوب لدفع المكبس القياسي (٤ملم) في الهلام.

٢,٧,١ الصبغات

الصبغات المستخدمة في صناعة الكبسولات نوعان: الصبغات الذائبة في الماء والصبغات غير الذائبة في الماء. لصناعة نطاق كبير من الألوان يتم خلط الصبغات الذائبة وغير الذائبة في الماء مع بعضها البعض لتصبح محلولاً.

يتم استخدام الصبغات الصناعية والتي تقسم إلى صبغات تحتوي على مجموعة الأزو (azo) وصبغات لا

٨,١ الكبسولات الجيلاتينية اللينة

يتم إغلاق الكبسولات اللينة بإحكام وتتكون من غلاف كبسولي واحد يحتوي على الشكل السائل أو شبه الصلب من الدواء دون وجود أي فقاعة هواء أو غاز. تتضمن محتوى الكبسولة (الدواء الذي يتم تعبئته) نطاقاً واسعاً من المركبات الأديوية والتي قد تكون على شكل محلول معلق. وبالرغم من أن الكبسولات الهلامية قد تكون شفافة أو معتمة إلا أن الإجراءات القياسية

Advantages of hard gelatine capsules		over soft gelatine capsules
Contain 4-5 times less gelatine than soft gelatine capsules		Require 4-5 times more gelatine than the hard gelatine capsules
Require no other additives. Consists of water and gelatine only		Require addition of glycerin for softening purposes
Allow step-by-step filling of 2 different formulations (i.e. 2-stage-release)		Have to be sealed immediately after filling one substance (filling and sealing are one and the same process)
Heat resistant : allow filling of thermo-stable substances up to 75°C		Filling temperature limited to about 35°C : filling of solid substances with higher melting points impossible
Are stable in hot climates		Tend to stick together and become gluey
Will disintegrate faster due to the capsule wall being five times thinner than the walls of soft gelatine capsules		Will disintegrate slower due to the thickness of its gelatine/glycerin wall
Less product migration into the shell, less diffusion of odours		Glycerin acts as a plasticiser by disrupting the gelatine structure - consequently, higher diffusion into and through the walls
Constant external dimensions (easier blistering/packaging)		Dimensions vary according to filling weight and vary throughout a batch

The standard Softgel shapes for oral pharmaceutical products are oval, oblong, and round. The size of the Softgel is represented by a numerical number, which represents its nominal capacity in minims (1 cc j 16.23 minims). For example, an 11 oblong Softgel can be filled with 8.5–11.0 minims of fill formulation.

Softgels can be easily manufactured in any shape with a plane of symmetry and any size (to contain up to 25 ml) via appropriate die design. The shapes of soft gelatin capsule are round, oval, oblong, tube. A recent survey has shown that smaller sized Softgels

are preferred within each shape category, with oval being the most popular shape.

1.9 Application of Soft Gelatin Capsules

The pharmaceutical applications of soft gelatin capsules are:

- Oral dosage form
- Suppository
- Specialty Packaging for single use application such for ophthalmic, and ointment products

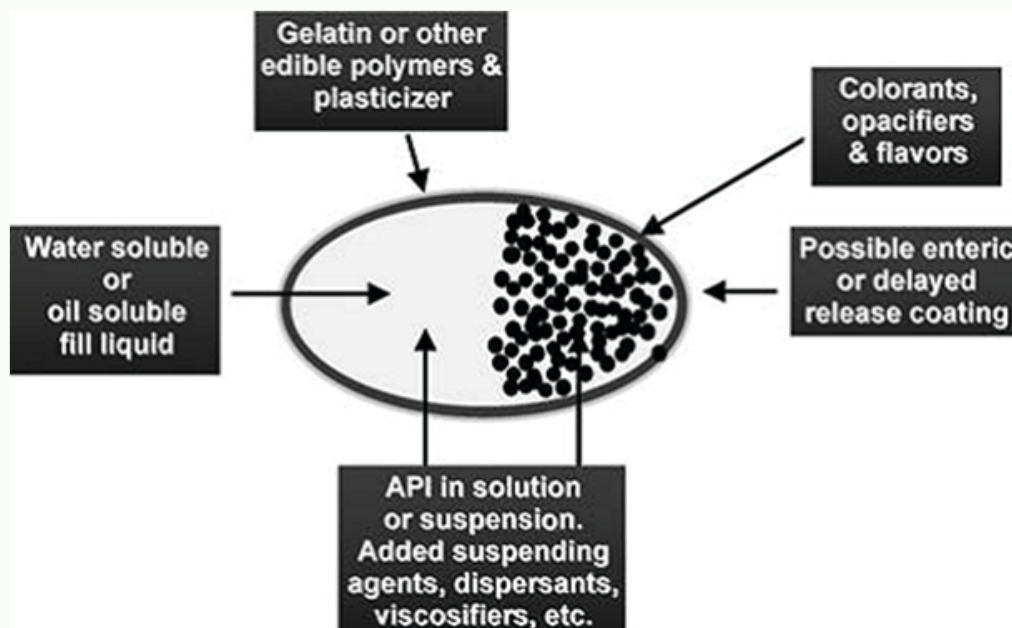


Fig 1.1. Softgel components

لقد تم عرض إستفتاء حديث تبين أن الناس تفضل الكبسولات اللينة صغيرة الحجم بوجود جميع أشكال الكبسولات اللينة وأن الشكل البيضاوي هو أكثر شكل متعارف عليه بينهم.

٩.١ تطبيقات الكبسولات الجيلاتينية اللينة

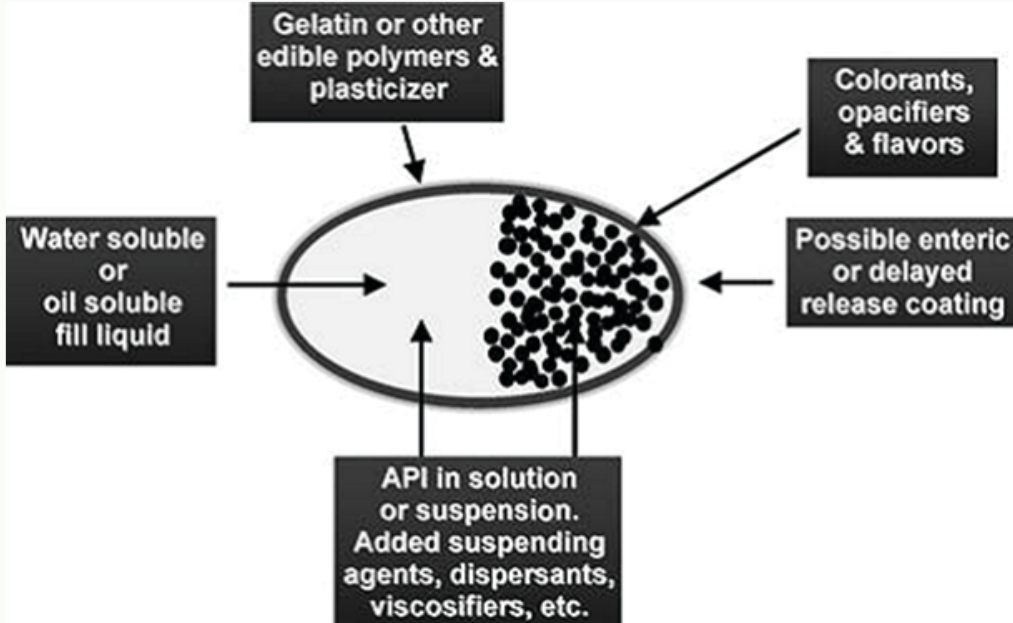
فيما يلي الإستخدامات الدوائية للكبسولات اللينة:

- تستخدم في الجرعات التي تعطى عن طريق الفم
- تستخدم في التحميلات
- تستخدم في الحزم المخصصة للإستعمال مرة واحدة مثل منتجات أدوية العيون والمراهم.

تتطلب إستخدام غلظاً شفافاً (لون شفاف أو لون العنبر الطبيعي) فقط عندما يكون المحلول شفافاً.

يكون شكل الكبسولات اللينة النموذجي للمستحضرات الصيدلانية التي تؤخذ عن طريق الفم بيضاوياً، مستطيلاً ودائرياً. ويمثل حجم الكبسولة اللينة باستخدام رقم عددي يمثل أيضا سعة الكبسولة باستخدام وحدة (minims) كل (١.٠ مليمتر مكعب يعادل ١٦,٢٣ minims). على سبيل المثال نستطيع ملئ الكبسولة اللينة المستطيلة قياس ١١ ب ٨.٥-١١.٠ minims من تركيبة الدواء.

يمكن تصنيع الكبسولات اللينة بأية شكل وبكل سهولة بوجود خطة حدد توافق الشكل والحجم. (يمكن تعبئتها إلى حد ٢٥ ملم) باستخدام القالب الصحيح. يكون شكل الكبسولات اللينة دائرياً، بيضاوياً مستطيلاً وإسطوانياً.



الشكل ١.١ مكونات الكبسولات اللينة

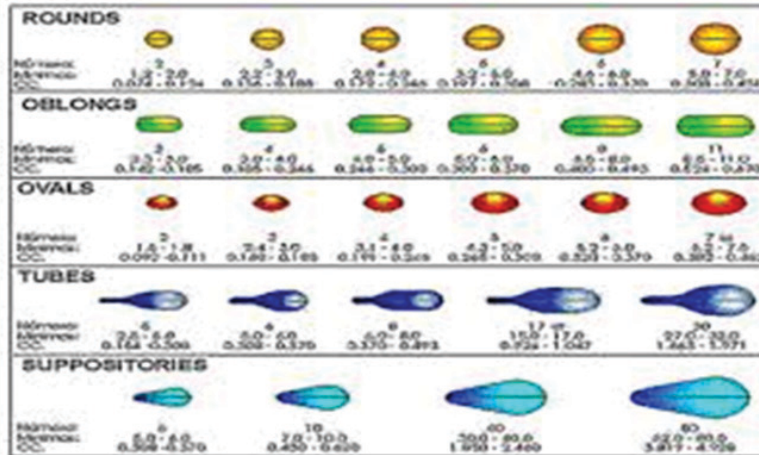


Fig 1.2 Examples of softgels

1.9.1 Advantages of soft gelatin capsules





























Some of the distinctive advantages of soft gelatin capsules are:

- They permit liquid medication to become easily portable.
- Accurate, precise and uniform dose.
- Hermetically sealed (inherently)
- Better bioavailability of the drug and fast onset of action
- Biopharmaceutical characteristics can be adjusted by selecting liquid, emulsion, suspension or powder fill.
- Reduced dustiness; lack of compression stage in manufacture
- Reduced gastric irritancy compared to tablets and hard shell capsules
- Safe: reduced operator and environmental contamination with highly potent or cytotoxic compounds
- Smooth slippery and easy to swallow

- Specialty packaging become available

1.9.2 Disadvantages of Softgel Capsules

- Generally, product is contracted out to a limited number of specialty houses, e.g. Scherer, Banner.
- Generally more costly to produce than tablets or hard shell capsules
- More intimate contact between the shell and contents than with dry-filled hard shell capsules - stability a concern.
- Not adaptable to incorporation of more than one kind of fill into the same capsule (compare with hard shell capsules)

ROUNDS						
Height: Diameter: CC	2 1.2-2.0 0.072-0.174	3 2.2-3.0 0.102-0.188	4 2.0-3.0 0.172-0.244	5 2.2-3.0 0.107-0.208	6 4.0-6.0 0.281-0.330	7 5.0-7.0 0.508-0.874
OBLONGS						
Height: Diameter: CC	2 2.5-3.0 0.142-0.165	3 2.0-4.0 0.105-0.244	4 4.0-6.0 0.244-0.309	5 5.0-6.0 0.305-0.370	6 8.0-9.0 0.405-0.493	11 8.0-11.0 0.824-0.870
OVALS						
Height: Diameter: CC	2 1.5-1.8 0.097-0.111	3 2.4-3.0 0.162-0.185	4 2.4-3.0 0.174-0.249	5 4.2-5.0 0.328-0.309	6 5.2-6.0 0.523-0.570	7 7.44 0.302-0.342
TUBES						
Height: Diameter: CC	2 2.4-3.0 0.142-0.309	3 5.0-6.0 0.308-0.370	4 5.0-6.0 0.375-0.493	5 11-17 0.722-1.047	11 17-20 1.463-1.571	20 22-25 1.463-1.571
SUPPOSITORIES						
Height: Diameter: CC	2 5.0-6.0 0.508-0.570	10 7.0-10.0 0.450-0.620	20 10.0-15.0 1.000-2.400	60 22.0-25.0 3.817-4.500		

الشكل ١,٢ أمثلة على أشكال الكبسولات اللينة

توفر خاصية التعبئة والتغليف المتفردة.

١,٩,١ فوائد الكبسولات الجيلاتينية اللينة

فيما يلي بعض من فوائد استخدام الكبسولات

الجيلاتينية اللينة:

٢,٩,١ سلبيات استخدام الكبسولات اللينة

في الغالب، يتم التعاقد مع شركات أدوية مختصة محددة مثل شيرنر وبرنر عالية التكلفة مقارنة في صناعة أقراص الأدوية المضغوطة وغلاف الكبسولات الصلبة تتصادم محتويات الكبسولة مع الغلاف مقارنة بغلاف الكبسولات الصلبة التي يتم تعبئتها بمساحيق الدواء الجافة مما يجعل من إستقرار ثبات الدواء أمراً مقلقاً. غير قابلة على دمج أكثر من نوع واحد من الحشوة (الدواء الذي يتم تعبئته) في نفس الكبسولة (مقارنة بغلاف الكبسولات الصلبة).

- تسمح بسهولة انتقال الأدوية السائلة
- تكون الجرعة الدوائية دقيقة ومتقنة ومؤمّدة.
- توفر (تواجد بيولوجياً) توافر حيوي أفضل للدواء وسرعة عالية في بدء مفعول الدواء.
- يمكن تعديل الخصائص الحيوية للدواء بإختيار شكل الدواء المراد تعبئته إن كان سائلاً أو مستحلباً أو محلولاً أو على شكل مسحوق.
- تقلل من وجود الغبار نتيجة عدم وجود مرحلة لضغط المواد خلال عملية التصنيع.
- تقلل من تهيج الجهاز الهضمي مقارنة بأقراص الأدوية المضغوطة والكبسولات الصلبة.
- آمنة حيث تقلل من التلوث الناتج عن البيئة وأجهزة التشغيل بالمركبات عالية السميّة.
- ملساء وزلقة وتمتاز بسهولة البلع.

1.10 A Comparison between Tablet and Capsule Production Stages

In comparison with conventional tablet production, capsule production does not require expensive and time consuming operations like repeated mixing and sieving, or granulation and compression. This makes capsules as an attractive option for the pharmaceutical industry.

Table 1.2 Production process operations in the manufacture of tablets and capsules.

Tablets	Capsules
<ol style="list-style-type: none">1. Weighing2. Preparing ingredients3. Mixing4. Granulating5. Drying6. Sieving7. Addition of lubricants/mixing/sieving, as necessary8. Compression9. Packing	<ol style="list-style-type: none">1. Weighing2. Preparing ingredients3. Mixing4. Filling into capsules5. Packing



Learning Activities

Carry out further internet research on the principles and emerging technologies in encapsulation.



Test Yourself

1. What are the principles and functions of encapsulation?
2. Define the physical and chemical properties of capsules.

١٠,١ مقارنة بين مراحل إنتاج الكبسولات وأقراص الأدوية المضغوطة.

بالمقارنة مع تصنيع أقراص الأدوية المضغوطة فإن تصنيع الكبسولات لا يتطلّب عمليات مكلفة مالياً أو إستهلاكاً عالياً للوقت مثل عمليات الخلط والتنخيل أو عملية حبيب الدواء وضغطه . مما يجعل الكبسولات خياراً جذاباً في صناعة المستحضرات الصيدلانية.

الكبسولات	أقراص الأدوية المضغوطة
١. مرحلة التوزين	١. مرحلة التوزين
٢. مرحلة تحضير المواد	٢. مرحلة تحضير المواد
٣. مرحلة خلط المواد	٣. مرحلة خلط المواد
٤. مرحلة تعبئة المواد (الدواء)	٤. مرحلة صنع الحبيبات الدوائية
داخل الكبسولات	٥. مرحلة التجفيف
٥. مرحلة التعبئة والتغليف	٦. مرحلة التنخيل
	٧. مرحلة إضافة زيوت التشحيم / الخلط / التنخيل أمر ضروري جداً
	٨. مرحلة الضغط
	٩. مرحلة التعبئة والتغليف

الجدول ١,١ العمليات المستخدمة في صناعة أقراص الأدوية المضغوطة والكبسولات

أنشطة تعليمية

قم ببحث إضافي باستخدام الإنترنت عن المبادئ ودمج التقنية المستخدمة في عمليات تعبئة الكبسولات



إختبار ذاتي

١. ما هي مبادئ ووظائف عملية تعبئة الكبسولات؟
٢. اذكر الخصائص الفيزيائية والكيميائية للكبسولات.



Unit 2

The Procedures for Encapsulation



Learning Outcomes

At the end of this Unit, you will:

1. Illustrate the procedures for encapsulation by interpreting SOPs.
2. Feed the capsulation machine with the mixed product.
3. Assemble and demonstrate the correct encapsulation procedures.

2.1 Introduction

You have learnt already the principles of encapsulation and are able to apply the SOPs for encapsulation. In this Unit, you will carry out the process of encapsulation on different encapsulation machines.

2.2 Encapsulation Machines

Commonly referred to as **capsule filler**, the encapsulation machine has the ability to fill many different products. Powders, granulations, liquids, tablets and capsules can be filled into a two piece capsule.

Encapsulation machinery technology varies a great deal from one manufacturing to the next. Not all machines can fill a wide variety of products; most are designed to handle free flowing powders much like powders that are prepared for a tablet press.

The capsule filler must first position all of the incoming capsules into an upright position

(rectification), separate the cap from the body (top from bottom), attain the proper fill volume (capsule weight), and then the product filled body is rejoined with the cap and ejected from the machine. Some capsule filling machines have the ability to compress or tamp the powder for proper filling volume and weigh control.

Encapsulators can be defined as:

- 1) Hand operated
- 2) Semi-Automatic
- 3) Fully Automatic

The Hand Operated capsule filler requires the operator to organize the capsules in the correct position, separate the cap from the body, and fill and close the caps (basically the hand filler is a holder for the capsule body).

There are exceptions and some hand operated fillers assist the operator with separation and closing functions. The Semi-automatic machine requires the operator to move rings (capsule holder rings) from the rectifier to the filling and closing stations allowing for production up to 25,000 capsule per hour.

Automatic machines with speeds up to 90,000 per hour can be divided into two categories: Continuous and Intermittent operations. The intermittent motion machine is divided into segments. Each segment indexes from each machine function; rectify, fill, tamp, close and eject.

الإجراءات المتبعة في عملية تعبئة الكبسولات



مخرجات التعلم

1. يتوقع من المتدرب بعد الإنتهاء من هذه الوحدة أن يكون قادراً على :
 1. توضيح الإجراءات المتبعة في مرحلة تعبئة الكبسولات عن طريق تفسير إجراءات التشغيل المحددة طرق العمل القياسية (SOPs).
 2. تغذية آلة تعبئة الكبسولات بالمنتج المحلوط المراد تعبئته.
 3. تطبيق وإدارة الإجراءات الصحيحة المتبعة في عملية تعبئة الكبسولات.

١.٢ المقدمة

لقد تعلمنا في الوحدة السابقة عن مبادئ عملية تعبئة الكبسولات ونحن نمتلك الآن القدرة على تطبيق إجراءات التشغيل المحددة طرق العمل القياسية (SOPs) المستخدمة في تعبئة الكبسولات. وفي هذه الوحدة سنقوم بتنفيذ العمليات اللازمة لتعبئة الكبسولات على مختلف الآلات المستخدمة في تعبئة الكبسولات.

٢.٢ الآلات المستخدمة في تعبئة الكبسولات

تُعرف بأجهزة تعبئة الكبسولات وتتملك هذه الآلة القدرة على تعبئة العديد من المنتجات. حيث يمكن تعبئة كل من مساحيق الدواء، الحبيبات الدوائية، الشراب، الأقراص المضغوطة والكبسولات في الكبسولات المكونة من قطعتين.

تتعدّد التكنولوجيا المستخدمة في آلية تعبئة الكبسولات حسب الكميات المتفق عليها من مصنع لآخر.

لا يمكن لجميع الآلات أن تقوم بتعبئة نطاق واسع من المنتجات المتنوعة، معظم هذه الآلات مَصممة للتعامل مع المساحيق المتعددة مثل مساحيق الدواء التي يتم تحضيرها في عملية ضغط أقراص الأدوية.

يقوم جهاز تعبئة الكبسولات بتقويم الكبسولات القادمة حيث تكون جميع الكبسولات في شكل عامودي (عملية التقويم) ومن ثم يقوم بفصل الغطاء عن جسم الكبسولة (الجزء العلوي عن الجزء السفلي) وتعبئة الكبسولة للوصول إلى حجم التعبئة المطلوب (وزن الكبسولة المطلوب)، ومن ثم إعادة تركيب غطاء الكبسولة وإخراجها من الجهاز. تمتلك بعض أجهزة تعبئة الكبسولات القدرة على ضغط أو رصّ مسحوق الدواء للحصول على الحجم المناسب والقيام بالتحكم في وزن الكبسولة.

يمكن تقسيم أجهزة تعبئة الكبسولات إلى ما يلي:

1. أجهزة التعبئة اليدوية.
2. أجهزة التعبئة نصف الأوتوماتيكية (نصف آلية)
3. أجهزة التعبئة الأوتوماتيكية (تشتغل تلقائياً)

يتطلب جهاز تعبئة الكبسولات اليدويّ عاملاً يقوم بترتيب الكبسولات في موقعها الصحيح، ومن ثمّ يقوم بفصل أجزاء الكبسولة (الغطاء عن جسم الكبسولة) وتعبئتها وإغلاق الأغشية (في الأساس نحن نستخدم ذراع جهاز التعبئة كحامل لجسم الكبسولة).

يوجد هناك استثناءات في بعض أجهزة التعبئة اليدوية حيث يقوم العامل بوظيفة فصل أجزاء الكبسولة وإغلاقها فقط. أما في أجهزة التعبئة نصف الأوتوماتيكية يقوم العامل بتحريك الحلقات (الحلقات التي تحمل الكبسولات) من المقوم إلى محطات التعبئة وبعدها إلى محطات الإغلاق ما يسمح بإنتاج ما يقارب ٢٥,٠٠٠ كبسولة خلال ساعة واحدة. أما في أجهزة التعبئة الأوتوماتيكية (تلقائية التشغيل) فقد تصل سرعة الإنتاج إلى ما يقارب ٩٠,٠٠٠ كبسولة في الساعة الواحدة ويمكن تصنيف هذه الأجهزة إلى نوعين:

أجهزة التعبئة المستمرة، وأجهزة التعبئة غير المستمرة. تكون الحركة في أجهزة التعبئة غير المستمرة (متقطعة)

The automatic machine is a continuous operation somewhat comparable to a rotary tablet press in that the rotation is continuous and does not start and stop.

2.3 Capsule Filling

The dosing systems in industrial scale filling machines may be divided into two groups:

I Dependent (Auger) systems: which use the capsule body directly to measure the powder. Uniformity of the fill weight can be achieved if the capsule is filled completely.

The dependent dosing systems are semiautomatic in operation, requiring an operator to transfer the capsule holder from one operation to the next. The output from such machines varies between 15000 and 25000 per hour and is dependent on the skill of the operator.

II Independent systems: where the powder is measured independently of the body in a special measuring device. Weight uniformity is not dependant on filling the body completely and the

capsule can be part filled.

The independent dosing systems are fully automatic systems, using a dosing mechanism that forms a 'plug' of powder that is transferred then to the capsule shell.

Plugs are soft compacts formed at low compression forces (10-100N), they are soft because they are not the final dosage form as they will be contained inside the capsule shell.

There are two types of plug forming machines:

- Dosator system:
- Tamping finger and dosing disc system.

Dosator systems:

These consist of dosing tube inside which there is a movable spring-loaded piston, thus forming a variable- volume chamber in the bottom of the cylinder.

The dosator system is the most commonly used capsule filling system and could either be intermittent or continuous in motion. The output could reach up to 150 000/ hour .

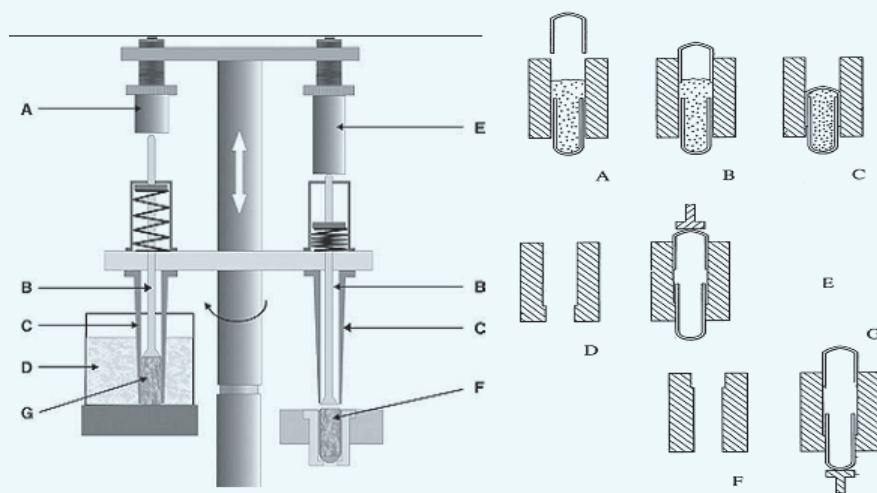


Fig 2.1 Diagram of a dosator or dosing tube system
(A) compression force platen;(B) piston; (C) dosing tube; (D) powder hopper; (E) plug ejection platen;(F) capsule body in bush; and (G) powder plug.

إذ يمكن تعبئة الكبسولة بشكل جزئي. تستخدم الأنظمة المستقلة أجهزة تعبئة ذاتية التشغيل (أوتوماتيكية) وتستخدم تقنية التجريع الآلي التي تقوم بتشكيل «كتلة» من مسحوق الدواء الذي يتم نقله إلى غلاف الكبسولة. «الكتلة» هي كتلة لينة مضغوطة من المسحوق تم ضغطها باستخدام قوة ضغط قليلة (١٠-١٠٠ نيوتن) وتكون لينة لأنها لا تشكل الشكل النهائي من جرعة الدواء التي تكون موجودة داخل الكبسولة.

يوجد هناك نوعين من أجهزة تشكيل السد (كتلة مسحوق الدواء)

- نظام التجريع الآلي.
- نظام قضيب الرص وقرص التجريع.

نظام التجريع الآلي:

يتكوّن هذا النظام من أنبوب التجريع الذي يوجد فيه مكبس متحرك ومحمل بالمسحوق ما يسمح في تغيير حجم الحجرة الموجودة في قاع الأنبوب.

إن نظام التجريع الآلي هو من أكثر الأنظمة شيوعاً واستخداماً في عملية تعبئة الكبسولات. ويمتلك القدرة على الحركة بشكل متقطع والحركة بشكل مستمر ومتواصل. كما يستطيع إنتاج ما يقارب ١٥٠٠٠٠ كبسولة في الساعة الواحدة.

مقسّمة إلى أقسام كل قسم منها يشير إلى وظيفة معينة في آلة التعبئة: التقيوم، التعبئة، الكيس (الرّص)، الإغلاق، قذف الكبسولة. إن جهاز التعبئة الأتوماتيكية يقوم بالعمليات المستمرة مثلاً عند مقارنته في مرحلة تدوير أقراص الأدوية لضغطها تكون عملية التدوير في جهاز تعبئة الكبسولات مستمرة لا بداية لها ولا تتوقف.

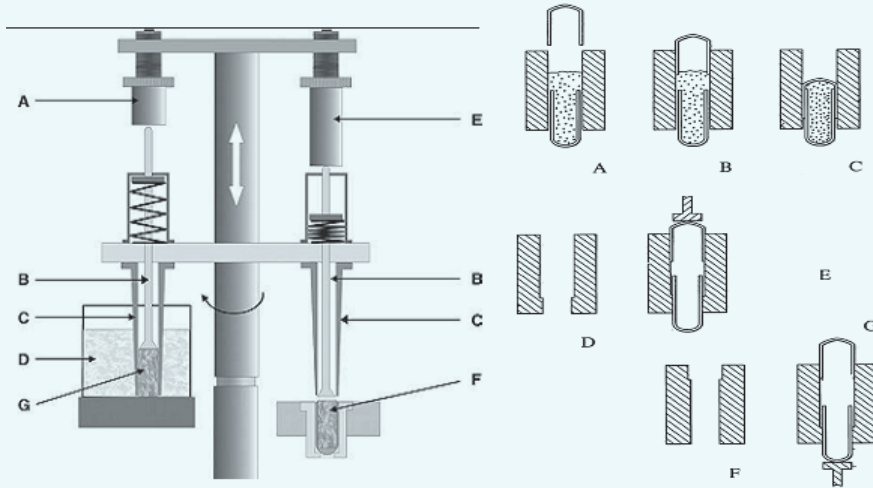
٣.٢ تعبئة الكبسولات

لقد تمّ تصنيف أنظمة التجريع في المقاييس الصناعية المستخدمة في أجهزة تعبئة الكبسولات إلى مجموعتين:

أ. نظام التجريع غير المستقل: هذه الأنظمة تقوم باستخدام جسم الكبسولة بشكل مباشر لقياس الجرعة اللازمة لمسحوق الدواء المراد تعبئته. يمكن تحقيق تطابق وزن التعبئة إذا تم تعبئة الكبسولة بالشكل الكامل.

العمليات المستخدمة في هذه الأنظمة هي نصف أوتوماتيكية حيث تحتاج إلى وجود عامل يقوم بنقل حامل الكبسولة من عملية إلى أخرى. يتراوح ناتج مثل هذه الأجهزة ما بين ١٥٠٠٠ إلى ٢٥٠٠٠ كبسولة في الساعة الواحدة وهذا يعتمد على قدرة ومهارة العامل الذي يقوم بنقل حامل الكبسولات.

ب. نظام التجريع المستقل: تقوم هذه الأنظمة بقياس مسحوق الدواء بشكل منفصل لا يعتمد على قياس حجم جسم الكبسولة باستخدام أداة قياس مخصص لهذه العملية. إن وحدة وتطابق الوزن لا يعتمد على تعبئة جسم الكبسولة بشكل كامل



الشكل ٢.١ Diagram of a dosator or dosing tube system
(A) compression force platen;(B) piston; (C) dosing tube; (D) powder hopper; (E) plug ejection platen;(F) capsule body in bush; and (G) powder plug.

2.4 Tamping Finger and Dosing Disc

- In the system a dosing disc forms the bottom of a revolving powder hopper.
- The dosing disc has a series of accurately drilled holes in which powder plugs are formed by several sets of tamping fingers.
- Sets of tamping fingers (stainless steel rods) are lowered into them through the powder bed to compress the plug.
- At each position the fingers push materials into the holes, building up a plug before they index on to the next position.
- Thus, the plug is formed in a series of tamps and not in a single action as on the dosator machines
- At the last position the finger pushes the plug through the disc into a capsule body.
- The powder fill weight can be varied by the amount of insertion of the fingers into the disc, by changing the thickness of the dosing disc, and by adjusting the amount of powder in the hopper. Thus selection of the correct thickness of disc is important, because if the fill weight cannot be achieved, the machine has to be dismantled to change it
- The machines that use this system are all intermittent in motion.

2.5 Pellet Filling

Capsules for modified release purposes are usually formulated with granules or coated pellets fillings. They are filled on an industrial scale using machines adapted from powder use (pellets are not to be compressed during the process). All dosing systems are based on chamber with the volume that can be easily changed (Dosator systems). Since pellets are not supposed to be compressed, they are held inside the measuring devices by mechanical means

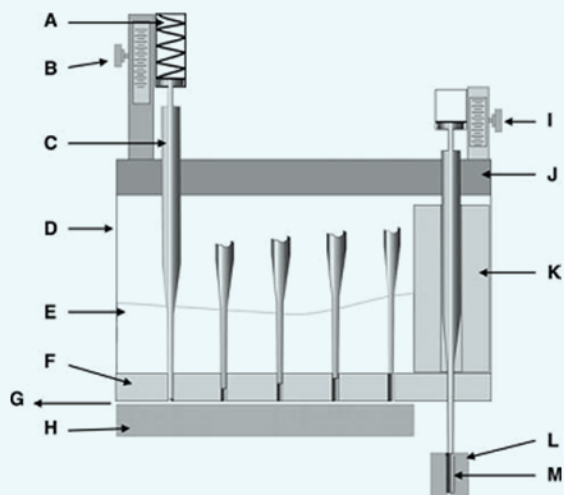


Fig 2.2 Schematic diagram of a dosing disc and tamping finger system:

(A) over-load relief spring; (B) tamp-depth adjuster; (C) tamping finger; (D) powder hopper; (E) powder bed; (F) dosing disc; (G) suction; (H) support plate; (I) ejection adjuster; (J) guide block; (K) transfer block; (L) capsule body in bushing; and (M) powder plug.

(e.g. inverting the dosator or applying suction to the dosing tube).

In calculating the weight of pellets that can be filled into a capsule, it is necessary to make an allowance for their size. Unlike powders (which have a much smaller size), they cannot fill all available space within the capsule because of packing restrictions.

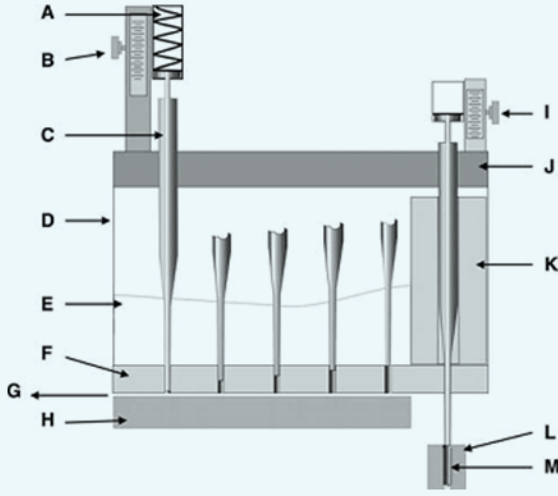
The degree of this effect will be greater the smaller the capsule size and the larger the particle diameter.

2.6 Procedures for Preparation of Raw Materials for Hard Gelatin Capsules

The first step in the process is the preparation of the raw materials.

- A concentrated solution of gelatin, 35-40%, is prepared using demineralised hot water (at 60-70 C), in jacketed pressure vessels.

٤.٢ نظام قضيب الرص وقرص التجريع



الشكل ٢.١، رسم تخطيطي لنظام قضيب الرص وقرص التجريع (A) زنبرك تخفيف الضغط (B) مقبض التحكم في عملية الرص (C) قضيب الرص (D) قاذف المسحوق (E) حوض المسحوق (F) قرص التجريع (G) مفرغ الهواء (H) إسطوانة الدعم; (I) جهاز ضبط عملية القذف (J) مرشد المسحوق (K) ناقل كتلة المسحوق (L) جسم الكبسولة (M) كتلة المسحوق.

بما أنه ليس من المفترض ضغط حبوب الدواء المصغرة (الكريات)، يتم وضعها في داخل أجهزة القياس باستخدام وسائل ميكانيكية (مثل: قلب جهاز التجريع أو تطبيق عملية إفراغ الهواء (الشفط) في أنبوب التجريع).

خلال عملية وزن الحبوب المصغرة (الكريات) التي يمكن ملؤها داخل الكبسولة، من الضروري إنقاص حجمها. على عكس المساحيق (والتى تمتلك حجماً صغيراً)، حيث لا يمكن تعبئة جميع الفراغ المتاح في الكبسولة بسبب ضوابط عملية تعبئة الكبسولات. سيكون أثر هذا الأمر واضحاً وكبيراً كلما كان حجم الكبسولة أصغر وكان قطر الحبوب المصغرة الكريات أكبر.

١.٢ الإجراءات المتبعة خلال تحضير المواد الخام

للكبسولات الجلوتينية الصلبة:

- إن أول خطوة في هذه العملية هي تحضير المواد الخام.
- يتم تحضير محلول مركز من الجلوتين (تركيزه ٣٥-٤٠٪) باستخدام المياه الحلاة الساخنة (درجة حرارتها ٦٠-٧٠م) في أوعية ضغط مغلقة.
- يتم تحريك المسحوق حتى يذوب الجلوتين ومن ثم تشغيل آلة تفريغ الهواء لإزالة أي فقاعات

- في هذا النظام يُشكّل قرص التجريع القاع الموجود أسفل قاذف المسحوق الدائري.
- يحتوي قرص التجريع على ثقب محفورة بدقّة حيث يتم هناك تشكيل كتلة المسحوق بوجود العديد من قضبان الرص.
- يتم إنزال مجموعة من قضيب الرص (قضيب من الفولاذ) خلال الحوض الذي يحتوي على المسحوق.
- يقوم القضيب الموجود في كل مكبس بدفع المواد إلى الحفر الموجودة في قرص التجريع ليشكل كتلاً من مسحوق الدواء قبل إدخالها إلى المكبس التالي.
- وبذلك يتم تكوين الكتلة من خلال عمليات متسلسلة من الرص وليس في عملية واحدة كما في أجهزة التجريع الآلية.
- في آخر مكبس يقوم قضيب الرص بدفع كتلة المسحوق من خلال القرص إلى جسم الكبسولة.

- قد يختلف وزن المسحوق حسب الكمية التي تم إدخالها باستخدام قضيب الرص داخل القرص ويختلف الوزن أيضاً عن طريق تعديل سماكة قرص التجريع وتعديل كمية المسحوق الموجودة في القاذف. لذلك فإن إختيار السمك الصحيح لقرص التجريع أمر ضروري جداً وإلا فلن نحصل على عملية وزن موحدة ومتطابقة؛ يجب فك الآلة وفصلها لتغيير سماكة قرص التجريع.
- الآلات التي تستخدم هذا النظام تتحرك جميعها بشكل متقطع (غير متواصل).

٥.٢ تعبئة الكبسولات بالحبوب المصغرة (الكريات) (Pellets) filling

- يتم تعبئة الكبسولات المعدة لأغراض تحرير الدواء المعدل الكبسولات لأغراض التحرر المعدل عادة تتركب من بحبيبات الدواء أو الحبوب المصغرة وكريات المغلفة. يتم تعبئة هذه الكبسولات بناءً على أسس صناعية باستخدام آلات لا تختلف عن آلات تعبئة مساحيق الدواء (لا يتم ضغط حبوب الدواء المصغرة خلال عملية التعبئة). تعتمد جميع أنظمة التجريع على الحجرة التي يمكن تغيير حجمها بكل سهولة (نظام التجريع الآلي).

- This solution is stirred until the gelatin has dissolved and then a vacuum is applied to remove any entrapped air bubbles.
- Aliquots of this solution are then dispensed into suitable container and required amount of dye solutions and pigments suspensions added.
- The viscosity is measured and adjusted to a target value by the addition of hot water (remember, higher the viscosity, thicker the shell wall to be produced).
- The prepared mixes are then transferred to a heated holding hopper on the manufacturing machine.
- Hypromellose solutions are prepared in a similar way but with the additional gelling agent such as carrageenan, and a co-gelling agent, such as potassium chloride, to convert them into a gelling system.

2.7 (A Model) SOPs for the Encapsulation Process

1. The Manufacturing room must be cleaned and signed off by a QA officer, Production Supervisor (PS) or Team leader (TL).
2. The cleaning of the encapsulation machine must be approved prior to and after the installation of the change parts and ancillary machine parts.
3. The status of the following ancillary equipment for the encapsulation machine must be approved by a QA Officer, PS or TL before assembly on the machine can take place:
 - Powder filling station.
 - Powder/granulate supply hopper.
 - Capsule supply hopper
 - Faulty capsule station.
 - Closing station
 - Capsule discharge station.

- Extraction hoses
- Compressed air line(s)

The equipment must be left in the clean encapsulation room on the appropriate tool trolley provided ready for inspection and approval.

All relevant labels must be approved and signed for prior to use of the equipment.

4. The product-specific 'Capsule Size Change Parts' must be checked and approved by a QC Officer, PS or TL before they can be brought into the room. These parts comprise the following:
 - Tamping Pins
 - Capsule segments (upper and lower)
 - Dosing Disc
 - Capsule Magazines
5. Place a cleaned, approved discharge cone and lay-flat tubing in the space provided in the corresponding discharge station over the encapsulation room.

Ensure that the tubing is secured to the base of the discharge cone and the powder/granulate supply hopper.

Place an 'IN USE' status label for the discharge station and a separate 'IN USE' status label for the discharge cone on the discharge control panel.

The 'In use' label must indicate:

- Product name
- Product strength
- Product batch number
- Part / room number

6. Bring the following into the Manufacturing room:
 - The appropriate BMR.
 - Clean buckets, labels, clear polythene and black bucket liners.
 - Labels (Bucket 'IN-PROCESS' and 'IN USE')

هواء عالقة.

- يتم توزيع المحلول النهائي في عبوات مناسبة ويتم إضافة الكميات المحددة من محاليل الصبغات التي تم تحضيرها.
- يتم قياس لزوجة المحلول ومن ثم تعديلها لتصل إلى القيمة المطلوبة عن طريق إضافة المياه الساخنة إليها.

٤. يجب التأكد من مقاييس المنتج المحدد (الأجزاء التي تقوم بتغيير حجم الكبسولة) والموافقة عليها من قبل موظف ضبط الجودة. مشرف الإنتاج أو قائد فريق التصنيع قبل إحضارها إلى الغرفة. وهذه الأجزاء تشمل ما يلي:

- دبابيس رصّ (حشّو) المسحوق داخل الكبسولات
- أجزاء الكبسولة (العلويّ والسفليّ)
- قرص التجريع
- مجلات عنبر الكبسولات

٥. ضع مخروطاً نظيفاً، ومناسباً لعملية التفريغ وأنبوباً آخر مسطحاً في المكان المقابل لمحطة التفريغ في جميع أنحاء غرفة التعبئة.

تأكد من وضع الأنبوب إلى قاعدة مخروط التفريغ وإلى القاذف المزود بمسحوق أو حبيبات الدواء بالشكل الآمن والمناسب.

قم بوضع ملصق مكتوب عليه «يتم استخدامه» على محطة التفريغ وملصقاً آخر منفصلاً مكتوب عليه «يتم استخدامه» من أجل مخروط التفريغ على لوحة التحكم في عملية التفريغ.

يجب أن يحتوي ملصق «يتم استخدامه» على ما يلي:

- اسم المنتج
- تركيز المنتج
- رقم التشغيل
- رقم القطعة/الغرفة

(تذكر، كلما زادت اللزوجة، زادت سماكة غلاف الكبسولة المراد إنتاجها).

فيما بعد يتم نقل المحاليل المعدّة إلى القاذف المسخن والمثبت على آلة التصنيع.

- يتم تحضير محاليل الهاببروميلوز بنفس الطريقة ولكن بإضافة عنصر تبلور (يساعد في تحويل المحلول إلى هلام) مثل مادة الكاراجينين وعناصر مساعدة في التبلور مثل كلوريد البوتاسيوم لتحويلها إلى هلام.

٧.٢ نموذج لإجراءات التشغيل الموحدة المستخدمة في عملية تعبئة الكبسولات:

١. يجب تنظيف غرفة التصنيع وفحصها عن طريق موظف ضبط الجودة ومشرف الإنتاج وقائد فريق التصنيع.

٢. يجب التحقق من نظافة آلة تعبئة الكبسولات قبل وبعد تركيب أجزاء الماكينة وقطع غيار الآلات المساعدة.

٣. يجب التحقق من حالة المعدات المساعدة التالية لآلة تعبئة الكبسولات بمساعدة موظف ضبط الجودة، ومشرف الإنتاج أو قائد فريق التصنيع قبل أن يتم تركيبها على الآلة:

- محطة تعبئة المسحوق
- قاذف تزويد الحبيبات/المسحوق
- قاذف تزويد الكبسولة
- محطة الكشف عن عيوب الكبسولة
- محطة الإغلاق
- محطة تفريغ الكبسولة
- خراطيم الإستخراج
- خط (خطوط) الهواء المضغوط

- Sample containers
 - Polypropylene scoop.
 - Floor balance
 - Table balance
 - Capsule transfer system
 - Capsule de-duster/ metal detector and sorter (if applicable)
 - Capsule polisher (if applicable)
7. Insert the required liners into the buckets and attach the bucket labels. Unless otherwise advised by the PS/TL or QC officer, each bucket will require one black liner, one clear liner.
 8. The QC Officer, PS or TL must check the following:
 - All equipment and materials are clean.
 - All information is correctly recorded.
 - All details of materials within the room are entered into the BMR.
 - All buckets are checked as being clean prior to placing liners inside buckets.
 9. A note must be made in the BMR regarding the total number of approved buckets at the start of encapsulation. If for any reason during encapsulation additional buckets are required, these buckets are to be independently checked prior to use and a comment inserted into the relevant section of the BMR.
 10. Locate the Intermediate Bulk Container (IBC) containing the granulate/powder that is to be encapsulated and move it to the correct drop station. Do not load the IBC onto the discharge station at this time. It is necessary to have the identity of the granulate/powder and the IBC confirmed by a QC officer, PS or TL before the IBC can be loaded onto the discharge station.
 11. Load the IBC onto the discharge station using the lifting equipment. The IBC must have also an 'IN USE' status label attached indicating the product name, strength, batch number and IBC number.
 12. Place the "IN-USE" labels on the white buckets.
 13. Place 'IN USE' status labels on the following:
 - Door of the Manufacturing room
 - Encapsulation machine
 - Polisher/de-duster, metal detector and sorter
 - Table balance
 - Floor balance
 - Vacuum cleaner
 - Drop station
 - Drop cone
 - Capsule conveyor
 - Capsule polisher
 14. The batch must be signed into the room by an QA officer, PS or TL before encapsulation can begin.
 15. Connect the compressed air at the service assembly.
 16. Charge the capsule supply hopper with empty capsule shells.
 17. Charge the Powder/granulate supply hopper with material from the IBC.

2.8 Risks and Hazards Associated with the Encapsulation Processes

In Module 102, we discussed extensively on various occupational health and safety measures to ensure that you are well protected to limit your exposure to various safety risks and hazards during various manufacturing operations. In the encapsulation process, like the tableting process, you are faced with many similar safety risks and you are advised to take appropriate caution to protect yourselves.

- الجودة، مشرف الإنتاج أو قائد عملية التصنيع، وذلك قبل نقل حاويات السوائل المتوسطة إلى محطة التفريغ.
١١. قم بتحميل حاويات السوائل المتوسطة إلى محطة التفريغ باستخدام معدّات الرفع. يجب إلصاق ملصق يحتوي على حالة «يتم استخدامه» وعلى اسم المنتج، تركيزه، رقم الدفعة ورقم حاويات السوائل المتوسطة.
١٢. قم بوضع ملصق (يتم استخدامه) على الدلاء البيضاء.
١٣. قم بوضع ملصق (يتم استخدامه) على كل ما يلي:

- باب غرفة عملية التصنيع
 - آلة تعبئة الكبسولات
 - الملمع ومزيل الغبار، وجهاز كاشف المعادن وجهاز الفرز.
 - الميزان الموضوع على الطاولة
 - الميزان الأرضي
 - المكنتسة الكهربائية
 - محطة التقطير
 - مخروط التقطير
 - ناقل الكبسولة
 - ملمع الكبسولة
١٤. يجب أن يتم التوقيع على التشغيل في الغرفة من قبل موظف ضبط الجودة، مشرف الإنتاج أو قائد فريق التصنيع قبل البدء بعملية تعبئة الكبسولات.
١٥. وصل الهواء المضغوط مع غرفة الخدمة.
١٦. قم (تعبئة) قاذف الكبسولات بأغلفة الكبسولات الفارغة.
١٧. قم (تعبئة) قاذف حبيبات أو مسحوق الدواء بالمواد من حاويات السوائل المتوسطة .

٨.٢ الأخطار والأضرار المصاحبة لعملية تعبئة الكبسولات

لقد شرحنا في المبحث ١٠٢ بشكل واسع عن تدابير الصحة والسلامة المهنية لضمان حمايتك بالطرق السليمة والحد من تعرضك للأخطار المختلفة التي تؤثر على صحتك والأخطار الموجودة خلال عمليات التصنيع المختلفة. في عملية تعبئة الكبسولات، تماما كعملية صناعة الأقراص المضغوطة، أنت معرّض للعديد من الأخطار المدوية بحياتك لذلك عليك أخذ الحيطة والحذر واتخاذ التدابير اللازمة لحماية نفسك. تذكر بأنه خلال جميع المراحل يجب ارتداء معدات السلامة

٦. قم باحضار الأغراض التالية إلى غرفة التصنيع:
- سجل دفعة التصنيع الصحيح.
 - دلاء نظيفة، ملصقات، بولائين نقي، أكياس دلاء سوداء
 - ملصقات (دلاء) «مستخدم في عملية التصنيع» - «يتم استخدامه»
 - أوعية للعينات
 - مغرفة بولي بروبين
 - موازين أرضية
 - موازين توضع على الطاولة
 - جهاز نقل الكبسولات
 - جهاز إزالة الغبار عن الكبسولات / جهاز كاشف المعادن وجهاز فرز الكبسولات (إن وجد)
 - ملقح الكبسولات (إن وجد)
٧. ضع الأكياس المطلوبة في الدلاء ومن ثم ألصق عليها الملصقات. إذا لم يكن الأمر مراقباً من قبل مشرف الإنتاج / قائد عملية التصنيع أو موظف ضبط الجودة فإن كل دلو يحتاج إلى كيس أسود واحد، وكيس نظيف واحد.
٨. على موظف ضبط الجودة ومشرف الإنتاج أو قائد عملية التصنيع التأكد مما يلي:
- أن تكون جميع المواد والأدوات نظيفة.
 - تم تسجيل جميع المعلومات بطريقة صحيحة.
 - تم إدخال جميع تفاصيل المواد إلى الغرفة وإلى سجل دفعة التصنيع.
 - يجب التأكد من نظافة الدلاء قبل وضع الأكياس داخلها.
٩. يجب وضع ملاحظة في سجل دفعة التصنيع تحتوي على العدد الكلي للدلاء الموافق عليها في بداية عملية تصنيع الكبسولات. وفي حال الحاجة إلى دلاء أكثر خلال عملية التصنيع لأي سبب كان، يجب التأكد من وضع هذه الدلاء وفحصها قبل الإستخدام ووضع ملاحظة في القسم الخاص به في سجل دفعة التصنيع التشغيلية.
١٠. قم بتحديد حاويات السوائل المتوسطة التي تحتوي على الحبيبات أو مسحوق الدواء التي سيتم تعبئتها داخل الكبسولات ونقلها إلى محطة التعبئة الصحيحة، لا تقم بتحميل حاويات السوائل المتوسطة على محطة التفريغ في هذا الوقت. من المهم جدا التأكد من نوعية حبيبات ومسحوق الدواء المستخدم وحاويات السوائل المتوسطة من قبل موظف ضبط

Remember at all stages, that appropriate PPE should be worn, safety precautions adhered to, and that you are constantly monitoring your health through regular health check-ups too.

Some of the following risks are associated with the encapsulation process:

- Fast-moving parts, high noise levels and dust emissions during their operation of the machines/equipment.
- Special concerns when workers are exposed to toxic solvent vapours and potent drugs as airborne dusts during the unit operations of capsule filling.
- Capsule products generate solid and liquid wastes during cleaning and sterilization, and

from leaks and spills and rejected products.

- Waste waters may contain inorganic salts, sugars, and traces of drug substances or powders which may cause both environmental pollution and safety risks to the workers.

2.9 Significance of Monitoring the Encapsulation Machine

The monitoring and continuous quality checks on the encapsulation machine will ensure higher quality capsules with no defects. This is also carried in order to ensure that the machine is operating smoothly without any faults.

The following table highlights some of the

2.9.1 Manufacturing problems

FAULT	CAUSE	MACHINE REMEDY
Machine stops	'Sticky' product	Optimise height configuration of the dosing disk
		Tamping ring facing dosing disk at an angle
		Provide recesses at the dosing disk
		Increase air gap (S~0.1mm)
De-mixing of powder	Powder has bad flow properties	Optimise tamping pressures.
		Optimise powder feed to the tamping stations for example by additional powder levellers (to be provided by Engineering)

الغير عضوية، سكريات، والبقايا من جزيئات الأدوية أومساحيق الدواء التي يمكن أن تسبب في تلوث كل من البيئة وأخطار تؤثر على صحة العاملين في المصنع.

٩,٢ أهمية صيانة آلة تعبئة الكبسولات

إن الصيانة المستمرة والتحقق الجيد من وضع آلة تعبئة الكبسولات يضمن لنا إنتاج كبسولات ذات جودة عالية وخالية من العيوب. وتتم الصيانة أيضاً للتأكد من عمل الجهاز بسلاسة وبدون أخطاء. الجدول التالي يسلط الضوء على بعض الأخطاء، الأسباب وكيفية علاجها في آلة تغليف الكبسولات.

و اتخاذ التدابير الوقائية الضرورية ومراقبة صحتك باستمرار عن طريق الخضوع للفحوصات الدورية. فيما يلي بعض من المخاطر المرتبطة بعملية تعبئة الكبسولات:

- الأجزاء سريعة الحركة، مستويات الضوضاء العالية وانبعاثات الغبار خلال العملية من الآلات والمعدات.
- المخاوف المتعلقة بتعرض العمال للمواد المتبخرة السامة والأدوية القوية في ذرات الغبار العالقة بالهواء خلال عملية تعبئة الكبسولات.
- تخلف منتجات الكبسولات نفايات صلبة وسائلة أثناء عملية التنظيف والتعقيم، ومن التسريب والبقع والمنتجات التي تم رفضها.
- النفايات السائلة التي قد تحتوي على الأملاح

١,٩,٢ مشاكل التصنيع

المشكلة	السبب	حل المشكلة
توقف الآلة	مواد لزجة	زيادة و تحسين نسبة الدوران في قرص التجريع. ضبط الزاوية بين قرص الرّص (الحشو) وقرص التجريع. القيام بإراحة قرص التجريع . زيادة فجوة الهواء بمقدار (١ مم) .
الخلط المزوج للمسحوق	مسحوق خصائصه الفيزيائية متدنّية.	زيادة و تحسين نسبة الضغط المستخدم في عملية الرّص (الحشو).
		زيادة وتحسين تغذية المسحوق في محطة الرّص (الحشو)، على سبيل المثال إضافة مسحوق الليفر (الذي يتم توفيره من قبل قسم الهندسة).

Powder is ejected from the dosing bore during tamping	Powder with air enclosures	Adjust the powder level
		Adjust the number of cycles
		Adjustment of tamping pressures: Maximum tamping pressure at tamping station Lower tamping pressure at the following tamping stations ->a>b>c>d>e
		Review the possible use of softer tamping pin springs
Powder collapses upon ejection from dosing bore	Powder with a dust percentage	Air gap (S, 0.02mm)
		Optimise tamping pressures
		Reduce gap (S~0.02-0.03mm)
		Review the possible use of 'Harder' tamping springs

faults, causes and how to remedy them on the encapsulation machine.

You should also be aware that various quality assurance tests are carried out in order to ensure quality finished products. This is also true in the case of encapsulation processes where the Production Team should carry out 'start up analysis tests' and 'end analysis and finish-up tests'. These checks can be categorised as IPCs too.

2.9.2 Start-Up Analysis Tests

The following aspects are analysed at the start of the encapsulation process:

a. Capsule weight

1.1 Weigh 20 capsules individually using the IPC checkweigher located in the In-Process Control Room (IPC).

1.2 Review average filled capsule weight together with high and low weights.

Calculate the filled capsule weight bias on the IPC by summing the high and low weight deviations from

the average.

1.3 Write the result on the IPC printout. Ensure that the batch number, product code, 'T' limits (T1, T2 and T3) and target weights are correct on the IPC printout as per the BMR.

1.4 Carefully review the 'flag' weights from the printout against the BMR specifications. The individual filled capsule weights must comply with the limits as specified in the BMR.

1.5 Attach the printout to the BMR 'Start-Up Analysis' page.

b. Capsule length

2.1 Measure the length of 10 capsules with a digital callipers or suitable measuring equipment.

2.2 Record each individual result and the mean value on the 'Start up Analysis' page.

c. Capsule Disintegration

3.1 Perform a disintegration test on 6 capsules.

تثبيت وتعديل مستوى المسحوق.	مسحوق يحتوي على ذرات الهواء	خروج المسحوق من فتحة الجرعات خلال عملية الرّص.
تثبيت وتعديل عدد الدورات.		
يتم تعديل الضغط المستخدم في عملية الرّص (الحشو): الحد الأعلى لضغط الرّص (الحشو) في محطة حشو المسحوق، والحد الأدنى لضغط الرّص (الحشو) ما بعد مرحلة محطة حشو المسحوق داخل الكبسولة >a>b>c>d>e		
مراجعة إمكانية استخدام بخاخات أكثر نعومة		
ضبط فجوة الهواء لتصل إلى ما يقارب (S, 0.02mm)		
تعديل الضغط المستخدم في عملية الرّص (الحشو)	مسحوق يحتوي على نسبة من الغبار	إغلاق ثقوب التجريع من قبل المسحوق
تقليل الفجوة (الثقة ب) لتصل إلى ما يقارب (S~0.02-0.03mm)		
مراجعة إمكانية استخدام بخاخات أكثر صلابة أثناء عملية الرص		

٣,١ قم بكتابة النتائج على لائحة التحكم بالعمليات، وتأكد من رقم التشغيل الصحيحة ورمز المنتج الصحيح وحدود نهاية T1, T2, T3 وأن الأوزان المطلوبة (الهدف) مكتوبة بشكل صحيح على لائحة التحكم بالعمليات وسجل دفعة التصنيع تصنيع التشغيل.

٤,١ قم بحذر بمراجعة الأوزان المشار إليها في النتائج المطبوعة من الآلة مع المواصفات التي تم تحديدها في سجل أمر التصنيع. يجب أن يطابق وزن الكبسولة المعبأة مواصفات الأوزان الموجودة في سجل أمر التصنيع

٥,١ قم بإلصاق اللائحة بسجل دفعة التصنيع تصنيع التشغيل على صفحة (اختبارات بداية التعبئة)

ب. طول الكبسولة

٢,١ قم بقياس ١٠ كبسولات باستخدام جهاز تحديد السماكة الرقمي أو أجهزة القياس المناسبة.

٢,٢ قم بتسجيل كل نتيجة فردية وحساب القيمة المتوسطة وتسجيلها على صفحة «اختبارات بداية التعبئة»

ج. انحلال الكبسولة

٣,١ قم بتنفيذ اختبار الانحلال (نفكك وتفتت الكبسولة) على ٦ كبسولات.

عليك الإنتباه بأن مختلف فحوصات تأكيد الجودة تم القيام بها للتأكد من جودة المنتجات النهائية. وهذا أيضا صحيح في مرحلة عملية تعبئة الكبسولات. حيث يجب على فريق الإنتاج تنفيذ «البدء الاختبارات التحليلية عند البداية» و «التحليل النهائية والاختبارات النهائية عند النهاية». وهذه الفحوصات يمكن ان تندرج ضمن وفحوصات العملية وذلك خلال عملية التعبئة الفحص البينية IPCS.

٢,٩,٢ الاختبارات التحليلية قبل البدء بعملية الإنتاج

الإنتاج

فيما يلي الجوانب التي يتم تحليلها في بداية عملية تعبئة الكبسولات:

أ. وزن الكبسولة

١,١ قم بوزن ٢٠ كبسولة بشكل فردي باستخدام الميزان الالكتروني الموجود في غرفة عملية التحكم.

٢,١ قم بمراجعة متوسط وزن الكبسولات المعبئة معاً مع الأوزان العالية والمنخفضة. قم بحساب وزن الكبسولات المعبئة بناء على التعليمات الموجودة في في لائحة التحكم بالعمليات عن طريق جمع انحرافات الأوزان العالية والمنخفضة عن متوسط وزن الكبسولة.

3.2 Record the results on the 'Start-Up Analysis' page.

d. Capsule condition check

Check the overall condition of an appropriate sample size of capsules for any of the following defects (the sample size is defined on the BMR):

- Wrong capsules
- Empty capsules
- Wrong capsule contents
- Foreign matter present
- Split/Broken capsules
- Leaking capsules
- Underweight capsules
- Marked/Dented capsules
- Capsule Closure Failure
- Poorly polished capsules

Record the results in the 'Tablet Condition Check' section of the 'Start up Analysis' page.

Ensure that all the test results that are entered into the BMR at the product 'Start-Up Analysis' and throughout the encapsulation section are rounded correctly to the required number of decimal points, in comparison to the BMR specification.

Note: If an Out-of-Specification (OOS) result is encountered during the 'Start up Analysis', the machine may require adjustment to correct the OOS result.

Ensure that the correct numbers of capsule samples are taken for both the 'Start-Up Analysis' and throughout the encapsulation run.

A QA officer, PS or TL must approve and sign off the 'Start Up Analysis' sheet before production can begin, to confirm that the capsules are being manufactured to the BMR specifications.

All capsules produced up to this point must be

discarded into a suitable waste container, which must be labelled accordingly. All samples weighed on the table balance must be disposed of in the 'Capsule Reject Bin' located on the wall beside the table balance. Unless otherwise requested, the 'Start up Analysis' sample must be disposed of in the Parma waste bin in the IPC.

After completion and approval of the 'Start Up Analysis', set up the ancillary equipment to the front of the machine so that the capsules can undergo de-dusting, metal checking, sorting and polishing (if required) are de-dusted on line. Once the metal checker is installed the operator must carry out a metal token challenge. This involves passing a 0.3mm FE, 0.5mm Non-Fe and a 0.5mm SS token through the metal checker. This must be recorded in the Manufacturing BMR. (If the challenge fails the operator must inform their supervisor immediately.)

2.9.3 End Analysis and Finishing-Up

Upon completion of encapsulation, the operator must ensure the following is completed:

1. End Analysis' test, which is the same as the 'Start up Analysis' test described in section above.
2. QA officers must condition check the batch of capsules before the bags are sealed.
3. Collection of the 'Composite' sample for the Quality Control laboratory
4. Once QC approval has been obtained, weigh the batch and record the yield on the BMR. Send the completed capsule batch to the stores.

Note: Any remaining empty shells should be placed back into the supplier bag and sealed. The bag should then be placed back in the capsule box and again sealed. The Capsule shell part label is to be filled in with the weight of the remaining shells and returned to the warehouse. The weight of the returning shells is to be recorded in the BMR.

5. The BMR from the completed batch must be returned to the production office for checking by a MS.

٢,٣ قم بتسجيل النتائج على صفحة «اختبارات بداية التعبئة».

د. تفقد حالة الكبسولة

قم بتفقد الحالة العامة لحجم العينة المناسب للكبسولة للبحث عن أي من العيوب التالية (تم تحديد حجم العينة على سجل أمر التصنيع):

- الكبسولات خاطئة.
- الكبسولات فارغة.
- الكبسولات التي تحتوي على الكميات خاطئة.
- وجود مواد غريبة.
- وجود شقوق وكسور في الكبسولات.
- الكبسولات تحتوي على تسريب.
- كبسولات دون حد الوزن المطلوب.
- الكبسولات المعلقة أو غير مكتملة.
- الكبسولات الغير مغلقة بالشكل السليم.
- الكبسولات الملمعة بشكل سيء.

الميزان. التخلص من العينات التي تم القيام بفحص الإختبارات التحليلية في سلة مهملات الأدوية الموجودة في غرف IPC إلا في حالة طلب منك عدم التخلص منها.

قم بإحضار المعدات المساعدة بعد الإنتهاء والموافقة على لائحة فحص الإختبارات التحليلية قبل البدء بعملية تعبئة الكبسولات إلى أمام الآلة وبذلك يتم تمرير الكبسولات بمراحل إزالة الغبار , الكشف عن المعادن, الفرز والتلميع (إن كان مطلوباً) يتم تمرير الكبسولات في خط مستقيم أمام جهاز التخلص من الغبرة.

بعد تركيب جهاز كشف المعادن يجب أن تقوم بتجربة الجهاز والقيام باختبار صغير عن طريق تمرير قطعة من الحديد حجمها (٠,٣ م) وقطعة أخرى لا تتكون من الحديد حجمها (٠,٥ م) وقطعة أخرى من الكبريت حجمها (٠,٥ م) خلال جهاز كاشف المعادن والتأكد من سلامته. يجب تسجيل هذا الفحص على سجل أمر التصنيع (يجب إعلام مشرف الإنتاج في الحال إذا كانت نتيجة الإختبارات خاطئة لأن الجهاز لا يعمل بالطريقة الصحيحة).

٣,٩,٢ الإختبارات والفحوصات التي يتم القيام بها

عند الانتهاء من الإنتاج

١. عند الإنتهاء من عملية تعبئة الكبسولات, يجب أن يتأكد العامل من إنتهاء كل ما يلي:
٢. اختبار ”نهاية التعبئة“ والذي يشبه تماماً اختبار ”بدء التعبئة“ الذي تم شرحه سابقاً في الأعلى.
٣. يجب على موظفي ضبط الجودة فحص والتأكد من دفعات تشغيل الكبسولات قبل أن يتم ختم الأكياس.
٤. جمع عينة من ”الكبسولات“ من أجل مختبرات ضبط الجودة.
٥. بعد الحصول على موافقة ضبط الجودة , قم بوزن الدفعة التشغيلية وسجل النسبة في سجل أمر تصنيع التشغيلية ومن ثم قم بإرسال تشغيلات الكبسولات الجاهزة إلى المخازن.

ملاحظة: يجب إعادة كل أغلفة الكبسولات الفارغة المتبقية إلى كيس التزويد وختمه, إرجاع الكيس إلى صندوق الكبسولات ومن ثم ختمه مجدداً. يتم وضع ملصق على غلاف الكبسولة يوجد عليه وزن أغلفة الكبسولات التي تم إرجاعها وإعادة الصندوق إلى المستودع. يتم تسجيل وزن الاغلفة المسترجعة في سجل أمر تصنيع التشغيلية.

١. يجب إعادة سجل دفعة التصنيع للحزمة تصنيع التشغيلية للتشغيلية الكاملة التي تم إنتاجها كاملاً إلى مشرف الإنتاج لفحصها عن طريق الساعي.

قم بتسجيل النتائج في المكان المخصص « فحص حالة الكبسولات » على صفحة «اختبارات بداية التعبئة».

تأكد من إدخال جميع نتائج الإختبار في سجل أمر التصنيع على صفحة «بداية الإختبارات التحليلية » للمنتج وفي المكان المخصص لقسم تعبئة الكبسولات على أن تكون مدوّرة بشكل صحيح إلى العدد المطلوب من الخانات العشرية. بالمقارنة مع مواصفات سجل أمر تصنيع التشغيلية.

ملاحظة: إذا تبين وجود نتائج خارجة عن المواصفات خلال القيام بعملية التحليل. فان ذلك يتطلب إجراء ضبط لاعدادات الآلة لتصحيح النتائج التي لا تطابق مع المواصفات.

تأكد من أخذ الأرقام والقياسات الصحيحة في مرحلة بدء الإختبارات التحليلية (قبل البدء بعملية تعبئة الكبسولات)

وخلال عملية تعبئة الكبسولات

يجب أن يتم الموافقة على لائحة الإختبارات التحليلية قبل البدء من قبل موظف ضبط تأمين الجودة ومشرف الإنتاج أو رئيس عملية التصنيع قبل القيام بعملية إنتاج الكبسولات لضمان تصنيع الكبسولات المطابقة للمواصفات والمقاييس الموجودة في سجل أمر تصنيع التشغيلية.

يجب التخلص من كل الكبسولات التي تم إنتاجها في هذه المرحلة ووضعها في صناديق النفايات المناسبة والتي يجب تسميتها حسب نوع الكبسولات التي تم التخلص منها. يجب التخلص من كل العينات التي تم توزيعها باستخدام ميزان الطاولة في سلة (الكبسولات المرفوضة) والموجودة بجانب

2.10 Capsule Filling and its Monitoring Process

You should give very special consideration to the choice of appropriate control procedures for the filling operations. Proper monitoring of the filling process is carried out through two specific methods. Firstly, it is carried out through process control and management of the encapsulations machine and related processual parameters which include the following:

- Standard fill weight
- Mechanical pellet filling chamber
- Machine Speed
- Capsule separation vacuum
- Compressed air pressure
- Mini-filled capsule sorter
- capsule Locking Length

Secondly, the monitoring ensures that the finalised, filled capsules meet the appropriate regulatory requirements which include weight variation, solubility, and disintegration which we shall discuss later in In-Process Control Tests for Capsules in subsection 2.11.

Now, let us further analyse some of the common defects found during the capsule production process (hard gelatin capsules) as illustrated below. In the following Table 2.2.

2.11 SOPs for In-Process Tests During

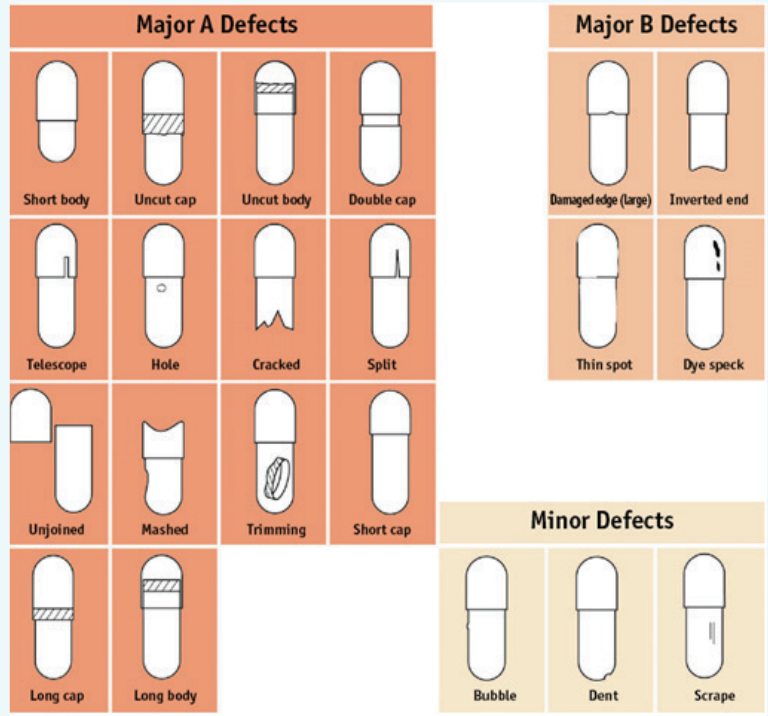


Fig 2.3. Visual Defects for 'Capsule Dependent Faults'

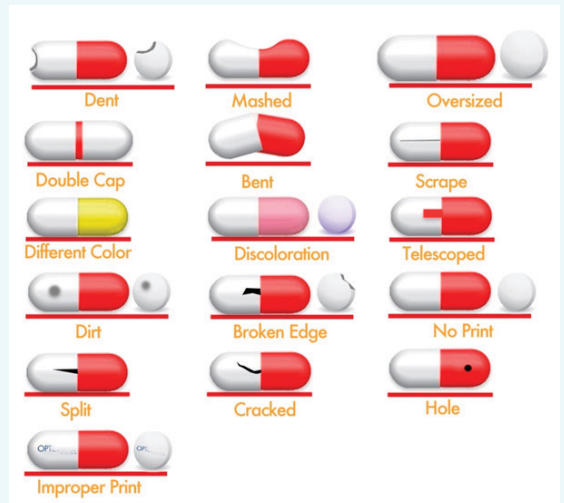


Fig 2.4. Other defects found in finished products

١٠,٢ عملية تعبئة ومراقبة الكبسولة خلال

العملية

يجب الأخذ بعين الإعتبار اختيار اجراءات التحكم المناسبة من أجل عملية تعبئة الكبسولات.

إن التحكم الصحيح والمناسب لعملية التعبئة يتم من خلال طريقتين محددتين.

أولاً: يتم ذلك من خلال عملية التحكم والإدارة لألة تعبئة الكبسولات والعوامل والإجراءات المحيطة بها والتي تتضمن التالي:

- وزن التعبئة القياسي
- حجرة تعبئة الجيوب المصغرة الميكانيكية.
- سرعة الألة.
- جهاز شفط الهواء من الكبسولة المنفصل.
- ضغط الهواء.
- جهاز الفرز والتحسس المعدني للكبسولة.
- طول قفل الكبسولة.

ثانياً: إن عملية المراقبة والتحكم تضمن مطابقة

الكبسولات النهائية التي تم إنتاجها المواصفات

الصحيحة المعتادة والتي تتضمن تفاوت الوزن. الذاتية.

والانحلال (تفكك الكبسولة) والتي سنقوم بمناقشتها في

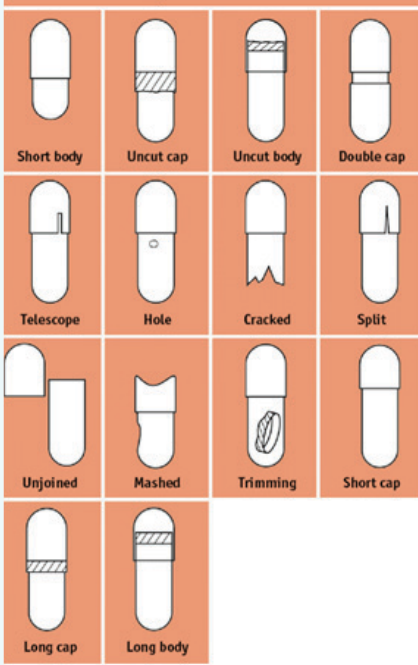
اختبارات التحكم في العملية للكبسولات في القسم ١١,٢.

سنقوم الآن بتحليل بعض العيوب والأخطاء الشائعة التي

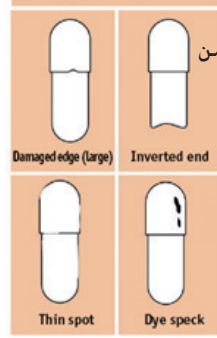
حدث خلال عملية انتاج الكبسولات (إنتاج الكبسولات

الجيلاتينية الصلبة) كما هو ملخص في الجدول التالي ٢,٢

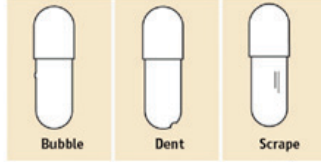
Major A Defects



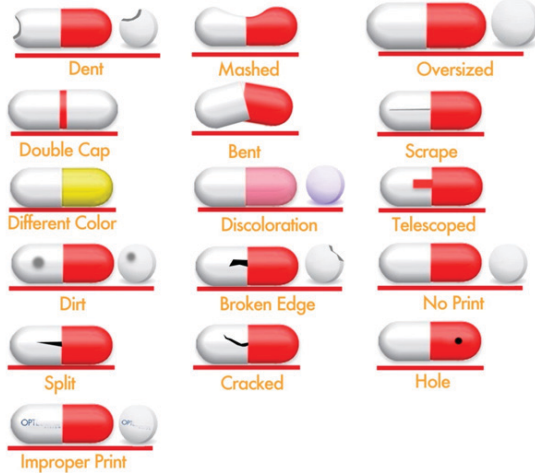
Major B Defects



Minor Defects



الشكل ٣,٢ بعض الصور للعيوب الموجود في الكبسولات التي حدثت خلال عملية التصنيع



الشكل ٤,٢ عيوب أخرى في الكبسولات التي يتم رفضها خلال عملية التصنيع

Table 2.2 Common defects and causes in Capsule Production

PROBLEM	DESCRIPTION	CAUSE(S)
HOLE	An irregular opening in the cap or body	Supplier issue
SPLIT	A split in the film starting from the cap or body edge	Possible supplier issue Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues
CRACKED	A cap or body with many splits	Possible supplier issue Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues Closing issues
UNCUT BODY/CAP	An untrimmed cap or body	Supplier issue
FAILURE TO SEPARATE	Cap and body may not be separated properly	Possible supplier issue Blocked vacuum filter Insufficient vacuum. Blocked lower segment(s) High temperature during transport or storage
TRIMMING	A piece or the whole trimmed end of a cap or body inside a closed capsule	Possible supplier issue Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues
DOUBLE DIP	Extra thick cap due to being dipped	Supplier issue
SHORT BODY	Cap length is 1mm less than the specified length	Supplier issue
JOINED IN LOCK	Capsule is in locked position	Supplier issue Orienting issues
DOUBLE CAP	A capsule with an additional cap covering the body end	Possible supplier issue Separation caused by excess vacuum during transport from capsule conveyor to capsule feed hopper. Separation during filling process, and capsule cap attaching to filled lower body during the subsequent polishing process
UNJOINED	A single cap or body	Possible supplier issue Separation caused by excess vacuum during transport from capsule conveyor to capsule feed hopper.

المشكلة	الوصف	السبب
الثقب	وهي فتحة غير منتظمة في غطاء الكبسولة أو جسم الكبسولة.	مشكلة في مزود الكبسولات
الشق	شق في الشريط يبدأ من غطاء الكبسولة أو حافة جسم الكبسولة.	مشكلة في مزود الكبسولات التعامل الخاطيء مع الكبسولات اختلال في شرائح الكبسولة مشاكل في عمليات التوجيه
الكسر	وهي شقوق متعددة موجودة في غطاء الكبسولة أو جسم الكبسولة.	مشكلة في مزود الكبسولات التعامل الخاطيء مع الكبسولات اختلال في شرائح الكبسولة مشاكل في عمليات التوجيه مشاكل في عمليات الإغلاق
غطاء أو جسم الكبسولة غير مبلور	وهو أن يكون غطاء و جسم الكبسولة غير معالج	مشكلة في مزود الكبسولات
الفشل في عملية الفصل	وهو عدم انفصال غطاء الكبسولة عن جسمها بالطريقة الصحيحة	احتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات انسداد في فلتر الهواء الهواء غير كافي إسداد في الأجزاء السفلية التعرض لدرجة حرارة عالية خلال عملية النقل أو التخزين
التشذيب (القص)	يوجد قطعة من غطاء الكبسولة أو كل الغطاء داخل الكبسولة المغلقة	احتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات التعامل الخاطيء مع الكبسولات اختلال في شرائح الكبسولة مشاكل في عملية التوجيه
التغليف المزدوج	يكون غطاء الكبسولة سميك جدا بسبب تغميسها أكثر من مرة في المحلول	مشكلة في مزود الكبسولات
جسم كبسولة قصير	طول الغطاء يصل إلى 1 مم و هو أقل من الطول المحدد.	مشكلة في مزود الكبسولات
ملتحمة	تكون الكبسولات مغلقة ويصعب عملية فتحها	مشكلة في مزود الكبسولات مشاكل في عملية التوجيه
غطاء كبسولة مزدوج	كبسولة تحتوي على غطاء إضافي يغطي جسم الكبسولة	احتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات انفصال الكبسولة نتيجة التعرض للهواء خلال عملية نقل الكبسولات من ناقل الكبسولات إلى مغذي قاذف الكبسولات انفصال خلال عملية التعبئة ويتم ربط غطاء الكبسولة بالكبسولة التي تكو أسفل منها مشكلة في جسم الكبسولة خلال العمليات التابعة لعملية التلميع
كبسولة غير ملتحمة	تكون جزء واحد من الكبسولة إما الغطاء و غما جسم الكبسولة	احتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات انفصال الكبسولة نتيجة التعرض للهواء خلال عملية نقل الكبسولات من ناقل الكبسولات إلى مغذي قاذف الكبسولات
قطعة رقيقة (قمة غطاء الكبسولة)	مساحة رقيقة في قمة الكبسولة والتي قد تتمزق أثناء تعبئة الكبسولة	احتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات وجود كمية قليلة من الهواء خلال عملية التوجيه وقد تنتج هذه المشكلة أيضاً عند القص عند الطرف من الجزء السفلي للكبسولة

THIN SPOT (CAP SHOULDER)	A thin area in the capsule shoulder which may rupture when the capsule is filled	Possible supplier issue Reduce vacuum at orienting station This issue may also result in 'cutting' of the end of the lower body.
MASHED	A mechanically damaged capsule that has been squashed flat	Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues Use of scoop to remove excess filled product from bucket at the weighing stage
LONG CAP/BODY	Length of cap or body is 1mm more than the specified length	Supplier issue
PINCHED	The cap or body is damaged in the segments. Pinches >3mm are classified as a Major A defect.	Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues
TELESCOPE	A closed capsule with a protruding piece of either cap or body produced by a double split.	Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues Over-fill of powder/granulate in the filled capsule
LONG JOINED	Capsule not closed sufficiently to engage the pre-lock	Possible supplier issue such as capsule length Out-of- Specification (OOS) Incorrect setting at the Closing Station
DYE SPECK	A colored spot of pigment aggregate	Supplier issue
INVERTED END	A cap or body with the end pushed inwards	Possible supplier issue Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues Problems at the discharge station
GREASE	Mould release aid spots on the inside of the capsule	Supplier issue
DAMAGED EDGE-LARGE	The edge of the cap is roughly trimmed. The imperfection at it is greatest >1mm into the specified length.	Supplier issue
SMALL PINCHED	Cap or body is damaged in the segment. Pinches <3mm are classified as a Major B defect.	Poor handling Misalignment of capsule segments Orienting issues
THIN SPOT	A thin area in the cap or body wall that may rupture when the capsule is filled.	Supplier issue

مهروسة	كبسولة تم تحطيمها بطريقة ميكانيكية لتصبح مسطحة	التعامل الخاطئ مع الكبسولات إنزلاق في قطع الكبسولات مشاكل في عملية التوجيه استخدام المغرفة لإزالة الوزن الزائد من جسم الكبسولة خلال عملية التوزيع
غطاء أو جسم كبسولة طويل	يكون طول غطاء الكبسولة أو جسم الكبسول أطول بمقدار 1 mm من الطول المحدد	مشكلة في مزود الكبسولات
ملتوية	يكون الغطاء أو الجسم محطماً في عدة أماكن، يصنف الإلتواء الذي يتعدى 3 مم عيب كبير من الفئة أ	التعامل الخاطئ مع الكبسولات إنزلاق في قطع الكبسولات مشاكل في عملية التوجيه
متداخلة	كبسولة مغلقة تحتوي على نتوء بارز إما من غطاء أو جسم الكبسول ناتج عن القيام بعملية فصل مزدوجة	التعامل الخاطئ مع الكبسولات إنزلاق في قطع الكبسولات مشاكل في عملية التوجيه تعبئة الكبسولة بمسحوق أو حبيبات الدواء بشكل فائض عن سعتها
وقت طويل في الإغلاق	لا يت إغلاق الكبسولة بالشكل الكافي لترتبط مع القفل	إحتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات مثلاً يكون طول الكبسولة خارج حدود المواصفات المطلوبة تطبيق الإعدادات الخاطئة في محطة إغلاق الكبسولات
نقطة من الصبغة	يوجد نقطة تتجمع في جينات الصبغة بشكل كثيف	مشكلة في مزود الكبسولات
طرف معكوس	يكون طرف غطاء أو جسم الكبسولة مقلوباً إلى الداخل	احتمالية وجود مشكلة في مزود الكبسولات التعامل الخاطئ مع الكبسولات اختلال في شرائح الكبسولة مشاكل في عملية التوجيه مشاكل في محطة إخراج الكبسولات
دهنية	يخرج القالب نقط من المواد المساعدة في داخل الكبسولة	مشكلة في مزود الكبسولات
حفة كبيرة ومحطمة	يتم قص حفة غطاء الكبسولة بشكل خشن مما يؤدي إلى زيادة طول الكبسولة بمقدار أكبر من 1 مم من الطول المحدد	مشكلة في مزود الكبسولات
إلتواءات صغيرة	يكون الغطاء أو الجسم محطماً في عدة أماكن، يصنف الإلتواء الذي يتعدى 3 مم عيب كبير من الفئة أ	التعامل الخاطئ مع الكبسولات إنزلاق في قطع الكبسولات مشاكل في عملية التوجيه
قطعة رقيقة (قمة غطاء الكبسولة)	مساحة رقيقة في قمة الكبسولة والتي قد تتمزق أثناء تعبئة الكبسولة	مشكلة في مزود الكبسولات

Capsule Production

1. At all times when handling capsules, operators must take the opportunity to assess the capsule condition. If any defect is observed, highlight the issue immediately to the relevant Supervisor/QA officer.
2. Operators must take note of the testing frequency for the IPC tests outlined in the BMR as different markets have different testing requirements.
3. During encapsulation, there must be continuous condition checking of the buckets by QA officers, Manufacturing Supervisor or Team Leader. The encapsulation operator must not allow a build-up of unchecked buckets within the room, in case a capsule defect has gone unnoticed.
4. Ensure that the QA officer, Manufacturing Supervisor or Team Leader enters the capsule description onto the capsule 'Condition Check' page.
5. If for any reason the encapsulation equipment has to be cleaned during encapsulation, ensure to closely monitor the condition of the capsules produced after restarting the encapsulation machine.
6. During the encapsulation of the batch, the granulate/powder hopper volume must remain constant at all times until the IBC is almost empty. The batch must continue running until the granulate/powder in the powder/granulate feed hopper reaches the 'Level Control Initiator'. Never allow the encapsulation machine to run "dry" of granulate/powder.
7. Ensure that all steps are signed for in the BMR as each action takes place. Take care to ensure that IPC values entered into the BMR are within specification as outlined in the BMR.
8. If an Out of Specification (OOS) result is encountered during an 'In Process Check' (IPC), the machine must be stopped and the root cause must be established. The operator must use the following procedure:
 - Notify PS / QA Officer of the OOS result
 - Remove the ancillary equipment from the front of the machine.
 - Adjust the machine accordingly to achieve the previous encapsulation parameters.
 - Set up the ancillary equipment to the front of the machine when the encapsulation parameters are within the BMR specification.
 - If the previous encapsulation parameters cannot be achieved, then a QC officer or Production Supervisor must be notified and corrective actions must be taken before encapsulation can proceed. Any comments written in the BMR by the operator must be signed and dated.
9. Ensure that a composite sample is taken from each bucket compressed.
10. Ensure the samples are taken before the bucket is weighted and recorded in the Manufacturing BMR.
11. Ensure that each bucket is weighed to three decimal points with the weight entered into the BMR to three decimal points, and also on the corresponding bucket label.

You should note that in order to ensure the accuracy of this weighing operation, the floor balance is re-tared after every third bucket **if the product is not controlled. For controlled products, every bucket must be tared. If an additional composite sample is placed in the last bucket, the weight of the securitainer will be included in the tare weight.** Ensure that the balance used is set correctly and the level bubble for the balance is centred.

١١.٢ إجراءات التشغيل الموحدة والمتبعة خلال

إنتاج الكبسولات

- الفحوصات المستخدمة للتحكم بالعمليات التي يتم إجراؤها عند تعبئة الكبسولات
 - ١. يجب القيام بتقييم حالة الكبسولة طوال الوقت الذي يتم فيه التعامل مع الكبسولة وإجراء العمليات عليها. إذا تم ملاحظة أي عيوب أو أخطاء يجب إعلام مشرف الإنتاج أو موظف ضبط توكيد الجودة بشكل سريع.
 - ٢. يجب أن يقوم العاملون بتسجيل عدد المرات التي تم فيها إجراء الفحوصات المتعلقة بالتحكم في العمليات وإرفاقها في سجل دفعة التصنيع تصنيع التشغيل لأن الأسواق المختلفة تتطلب فحوصات مختلفة ومتعددة.
 - ٣. خلال عملية الإنتاج يجب على موظف ضبط توكيد الجودة ومشرف الإنتاج أو رئيس الفريق القيام بالتحقق المستمر للدلاء المستخدمة خلال العملية. كما لا يجب أن يقوم العامل بمراكمة الدلاء التي لم يتم التحقق منها داخل الغرفة لأننا لن نستطيع ملاحظة الكبسولات التالفة.
 - ٤. التأكد من قيام موظف توكيد الجودة ومشرف الإنتاج أو رئيس الفريق بإدخال وكتابة مواصفات الكبسولة في صفحة الكبسولة في قسم «التحقق من حالة الكبسولات».
 - ٥. إذا تطلبت الحاجة تنظيف المعدات المستخدمة في عملية تعبئة الكبسولات لأي سبب كان يجب ضمان مراقبة حالة الكبسولات التي تم إنتاجها بعد القيام بإعادة تشغيل جهاز التعبئة بعناية وإستمرار.
 - ٦. الحرص على بقاء حجم قاذف مسحوق وحببيبات الدواء ثابتاً خلال عملية تعبئة الكبسولات في كل الأوقات حتى يتم تفريغ الحاويات السائبة المتوسطة. يتم إكمال العمل حتى يصل مستوى المسحوق في مغذي قاذف المسحوق إلى مرحلة «البدء في مرحلة التأكد» (بحسب المغذي إلى المزيد من المسحوق). لا تقم أبداً بإيصال آلة التعبئة إلى مستوى «جاف» (لا تحتوي على المسحوق) خلال عملية التعبئة.
 - ٧. تأكد من تسجيل جميع الخطوات في سجل أمر التشغيل المصنعة في الأماكن المناسبة لها. تأكد من إدخال قيم نتائج التحكم في العمليات ومطابقتها للمواصفات الموجودة في سجل التشغيل المصنعة.
 - ٨. إذا تم تسجيل أي قيم خارجة عن المواصفات خلال فحوصات التأكد من التحكم بالعمليات يجب إيقاف الآلة واستئصال أسباب المشكلة بشكل جذري و يجب على
- العامل أن يقوم بما يلي:
- إعلام مشرف الإنتاج أو موظف ضبط الجودة بالنتيجة الخارجة عن المواصفات
- إزالة المعدّات المساعدة الموجودة في مقدمة آلة التعبئة.
 - تعديل الآلة للحصول على القياسات السابقة الصحيحة.
 - إعادة تركيب المعدّات المساعدة في مقدمة آلة التعبئة عند التأكد من أن قياسات آلة التعبئة تطابق المواصفات الموجودة في سجلّ الدفعة المصنعة.
 - إذا لم يتم الوصول إلى المقاييس السابقة في عملية تعبئة الكبسولات، يجب إعلام موظف ضبط توكيد الجودة أو مشرف الإنتاج والقيام بالإجراءات التصحيحية قبل إكمال عملية تعبئة الكبسولات. يجب على العامل القيام بتوقيع ووضع التاريخ عند كتابة أي تعليقات في سجلّ الدفعة التشغيلية المصنعة.
 - ٩. تأكد من أخذ العينات الممثلة من كل دلو تم تعبئته.
 - ١٠. تأكد من اخذ العينات قبل القيام بوزن الدلو وتسجيل القيمة في سجلّ دفعة التصنيع تصنيع التشغيلية.
 - ١١. تأكد من وزن كل دلو (٣ خانات عشرية) وتسجيل القيم في سجلّ دفعة التصنيع تصنيع التشغيلية وعلى الملصق الموجود على الدلو. يجب التأكد من تصفير الميزان الأرضي بعد قياس كل دلو لضمان الدقة في عملية التوزين بعد كل ٣ عمليات توزين (توزين ٣ دلاء) أو في حالات معينة بعد كل عملية توزين
 - ١٢. عملية توزين لثلاثة دلاء. تأكد من استخدام الميزان بالطريقة الصحيحة وانه في مستوى ثابت ومن وجود المؤشر في منتصف الميزان (أي عند الصفر).
 - ١٣. قم بفحص على القسم العلوي من كل دلو للبحث عن أي كبسولات تالفة بعد الإنتهاء من تعبئتها وقيل إزالتها من الميزان الأرضي عن طريق النظر بالعين .
- التأكد من وجود الكمية المناسبة من أكياس التجفيف (تقوم بآلة الرطوبة والرائحة) للمنتجات التي تتطلب وجود أكياس المجفف ووضعها في دلو الكبسولات وفقاً لأمر التصنيع

12. Visually assess the top portion of each bucket for capsule defects after filling and prior to its removal from the floor balance.
13. Ensure that for those products that require desiccants that the correct quantity of desiccant bags are present and introduced to the tablet bucket according to the BMR.

2.12 Storage of Capsules

2.12.1 Empty capsules

Usually, empty capsules are shipped with a moisture contents between 13 to 16%. And you should ensure that this moisture contents is maintained. Also, avoid exposing the capsules to high temperatures or to cycles of high and low temperatures. There is also a tremendous volume of air inside the capsule that can extract or release moisture from the capsule. Maintain the area where you store the capsule at 15 to 25 ° C and 35 to 55% relative humidity (RH). Do not store empty capsules in freezers. The empty capsules are also very susceptible to damage because of the capsule walls are unsupported.

2.12.2 Filled capsules

The storage requirements for filled capsules are based on the product stability profile. The warehouse storage areas should be temperature-mapped and monitored to ensure the room temperature is under control and that product specific refrigeration/RH control requirements are maintained. Ideally, the storage areas would be equipped with alarms and there would be a product-specific product handling procedure that explains how to deal with out-of-limit temperature/humidity incidents. If the product is stored in bulk containers for a significant period of time prior to packaging, you should institute procedures to monitor bulk product stability.

2.12.3 General storage recommendations

Protect the capsules from direct sunlight by storing them away from windows and skylights. They should be stored away from radiators, heat registers, hot water pipes and team pipes.

Keep the capsules out from under potential sources of water condensation, such as water pipes, and keep pallet load off the floor.



Learning Activities

In groups, discuss how to avoid common problems of capsule production processes



Test Yourself

1. Which are the common encapsulation machines used in Jordan Pharmaceutical Manufacturing firms you visited?
2. Explain the IPCs employed during capsule production.

١٢,٢ تخزين الكبسولات

١,١٢,٢ الكبسولات الفارغة

في العادة، يتم شحن الكبسولات الفارغة بحيث تتراوح رطوبتها بين ١٣ إلى ١٦ ٪، لذلك عليك التأكد من ضبط درجة الرطوبة وتثبيتها. بالإضافة، يجب تجنب تعريض الكبسولات لدرجات حرارة عالية أو سلسلة من درجات الحرارة العالية أو المنخفضة. يوجد حجم هائل من الهواء في داخل الكبسولة والتي يمكن ان تمتص او تطلق الرطوبة منها أيضاً يجب المحافظة على درجة حرارة المنطقة التي سيتم تخزين الكبسولات بها تتراوح من ١٥ م - ٢٥ درجة س ودرجة رطوبة نسبية تتراوح من ٣٥ إلى ٥٥ ٪.

لا تخزن الكبسولات الفارغة في المجمدات (الفریزر)، تكون الكبسولات الفارغة أكثر عرضة للضرر والعطب وذلك لأن جدار الكبسولات غير مدعم بالمسحوق.

٢,١٢,٢ الكبسولات المعبأة

احتياجات التخزين للكبسولات المعبئة تعتمد على درجة ثباتية المنتج. يجب ان يتم تخطيط درجات الحرارة والمحافظة عليها في المستودعات لضمان القدرة على التحكم في درجة حرارة المستودعات ويتم التحكم بدرجة حرارة المنتج. ومن الناحية المثالية يتم تزويد المستودعات بأجهزة مراقبة وتحذير توضح كيفية التعامل مع الحالات التي تخرج فيها درجة الحرارة والرطوبة عن حدودها، يجب وضع إجراءات محددة تتحكم في وضعية إستقرار ثباتية المنتج في حال تم تخزين المنتج على شكل مستحضرات بسيطة لفترة طويلة من الوقت قبل القيام بعملية التعبئة والتغليف النهائية يجب ان تكون هناك اجراءات المراقبة .

٣,١٢,٢ إرشادات عامة خلال عملية تخزين

الكبسولات

عدم تعريض الكبسولات لأشعة الشمس المباشرة عن طريق تخزينها في مكان بعيد عن النوافذ وأي ضوء آخر .

يجب تخزين الكبسولات بعيدا عن المواد المشعة، موالدات الحرارة، أنابيب المياه الساخنة والأنابيب العامة.

احرص على وضع الكبسولات بعيدا عن المصادر المحتملة لتجمع المياه، مثل أنابيب المياه، وقم بإبقاء لوح التحميل بعيدا عن الأرض

أنشطة تعليمية



في نظام المجموعات، ناقش كيفية تجنب المشاكل المشتركة في عمليات إنتاج الكبسولات.



إختبار ذاتي

١. ما هي أشهر الآت تعبئة الكبسولات المستخدمة في شركات الادوية الاردني التي قد قمت بزيارتها؟
٢. اشرح عمل موظف التحكم في العمليات خلال عملية تصنيع الكبسولات.

