

# *Pharmaceutical Quality Control(5)*

*المراقبة الدوائية*

*Prof.Dr.M.Amer Al-Mardini*



# اختبارات معالم الجودة التكنولوجية للمستحضرات الصيدلانية

**Tests of Technological Aspects of  
Pharmaceutical Preparations**

# فحص المواصفات التكنولوجية (الفيزيائية) للأشكال الصيدلانية

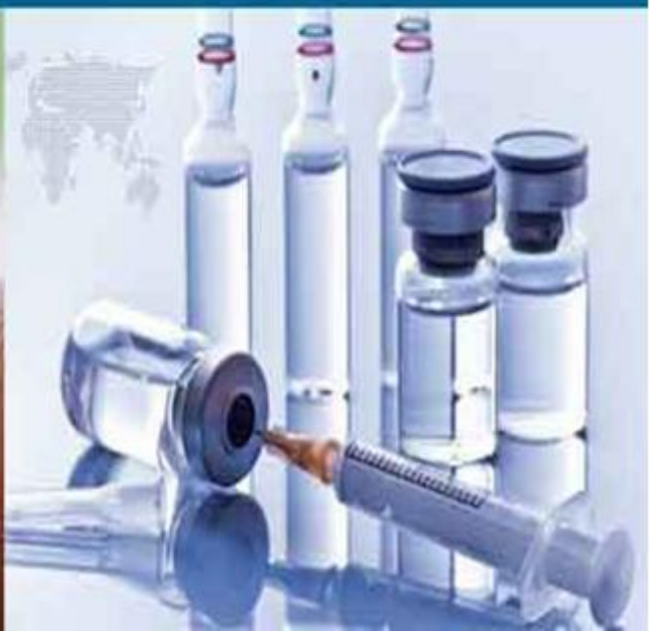
- هي مجموعة من الاختبارات المتعلقة بأداء الشكل الصيدلاني Performance دون الدخول في ماهية المادة الفعالة الموجودة فيه.
- معظم هذه الاختبارات تجرى أثناء التصنيع (IPC)

- توضع المواصفات التكنولوجية أثناء مراحل التطوير ويراعى عند وضعها تقبل الشكل الصيدلاني وتحرر المادة الفعالة وكذلك معطيات العملية الإنتاجية.
- يهتم قسم الإنتاج كثيراً بنتائج اختبار المواصفة التكنولوجية لما لها من تأثير في توجيه عمليات الإنتاج بالاتجاه الصحيح.
- لا يمكن إهمال أي اختبار أو إغفاله مهما كان بسيطاً لما لذلك من أهمية في كشف عيوب أخرى كيميائية أو ميكروبيولوجية، أو تخرب ما، قد لا يظهر مباشرة بعد انتهاء عملية الإنتاج.
- هناك بعض المعالم الكيميائية للأشكال الصيدلانية التي ترتبط مباشرة بالمواصفة التكنولوجية كاختبار تجانس الوزن وموحودية الوحدات الجرعية واختبار الذوبان.

- هناك أهمية قصوى لفحص المواصفات التكنولوجية عند اختبارات الثبات
- اختلاف المواصفة التكنولوجية يمكن أن يؤثر بشكل كبير في التوافر الحيوي
- تعطي دساتير الأدوية قيماً محددة للعديد من المواصفات التكنولوجية
- إن وضع حدود مناسبة للمواصفة التكنولوجية يسهّل من عملية إنتاج المستحضرات الصيدلانية دون الإخلال بالجودة المطلوبة



# Pharmaceutical Dosage Forms



# Types of Dosage Forms

## Classifications Based on Route/ Method of Administration

- Oral Dosage Forms
- Topical Dosage Forms
- Rectal Dosage Forms
- Parenteral Dosage Forms
- Respiratory/Inhaled Dosage Forms
- Vaginal Dosage Forms
- Ophthalmic Dosage Forms
- Nasal Dosage Forms
- Otic Dosage Forms

## Classifications Based On the Physical Form of the Dosage Form

- Solid Dosage Forms
- Semi-solid Dosage Forms
- Liquid Dosage Forms
- Gaseous Dosage Forms

**Powder**





**Powder**

```
graph TD; Powder[Powder] --- Internal[for internal use]; Powder --- External[for external use]; Powder --- Other[Starting Material for other preparations];
```

**for internal use**

**for external  
use**

**Starting  
Material for  
other  
preparations**

# Powder / Granules

- **المواصفات الحسية** **Organoleptic Characterization**  
اللون، الطعم، الرائحة، الشكل، الملمس

- **أبعاد الجسيمات** **Particle Size**  
قياس بمكبرة مسطّرة عادية، أو باستخدام المجهر، أو تحديد الأبعاد  
بعملية النخل Sieving

# Powder / Granules



Bulk Density كثافة الكتلة •

$$BD = 30 / V1$$

Tapped Density كثافة الربت •

$$TD = 30 / V2$$

Carrs Index قرينة كارس •

$$(TD - BD / TD) \cdot 100$$



# فحص الانسيابية Flowability Test

# Sieve analysis



# Sieve analysis



# الأشكال الصيدلانية الصلبة

## Solid dosage forms



# Tablets الأقراص





- أشكال صيدلانية صلبة، موزعة على جرعات متساوية، ذات سطح ناعم أملس غير مخرّش.
- وجبة الأقراص يجب أن تكون ذات وحدات متماثلة من حيث الشكل واللون والوزن، وكذلك متماثلة مع الوجبات السابقة، إن لم يكن هناك تعديل مرخص

# أنواع الأقراص

- **Uncoated tablets غير ملبسة**  
وسط تفتتها الماء في درجة حرارة 37 مْ لمدة 15 دقيقة كحد أقصى
- **Coated tablets ملبسة**  
وسط تفتتها الماء أو حمض، وذلك خلال 30 دقيقة
- **Enteric coated tablets تلبس معوي**  
وسط تفتتها: 120 دقيقة بحمض كلور الماء 0.1 ن، ثم وقاء فوسفاتي pH = 6.8 لمدة ساعة
- **Effervescent tablets فوّارة**  
مزيج المادة الدوائية مع كربونات وبيكربونات، انتهاء الفوران خلال 5 د. بالدرجة 15 – 25 م
- **Soluble tab. ذوابة**
- **Chewable tab. مضغ**
- **Dispersible tab. مبعثرة**
- **Sublingual tab. تحت اللسان**
- **Vaginal tab. مهبلية**

# أنواع الأقراص

• تحرر مديد Sustained Release ، تحرر مضبوط controlled  
Release ، تحرر متأخر extended Release

إصدار مكوناتها بفترات زمنية تبلغ مثلاً ٨ ساعات و ١٢ ساعة و ١٦ ساعة و ٢٤ ساعة

تيوفيلين، كلورفينيرامين، إدرين

It is worth noting that sustained release, controlled release, and extended release have pretty much the same meaning and are used interchangeably.

# Compressed tablets



# Effervescent Tablets



# Chewable Tablets



# Buccal and Sublingual Tablets





**Lozenges**



# Vaginal Tablets

**GYNO-TIOCOSID<sup>®</sup>**

100 mg

TIOCONAZOLE



3 Comprimés vaginales

**Gyno-Daktarin 400 mg**

miconazol nitrate 400 mg per capsule

3 gélules vaginales-vaginal capsules

Janss



**Mycoten<sup>®</sup>**

Brand of

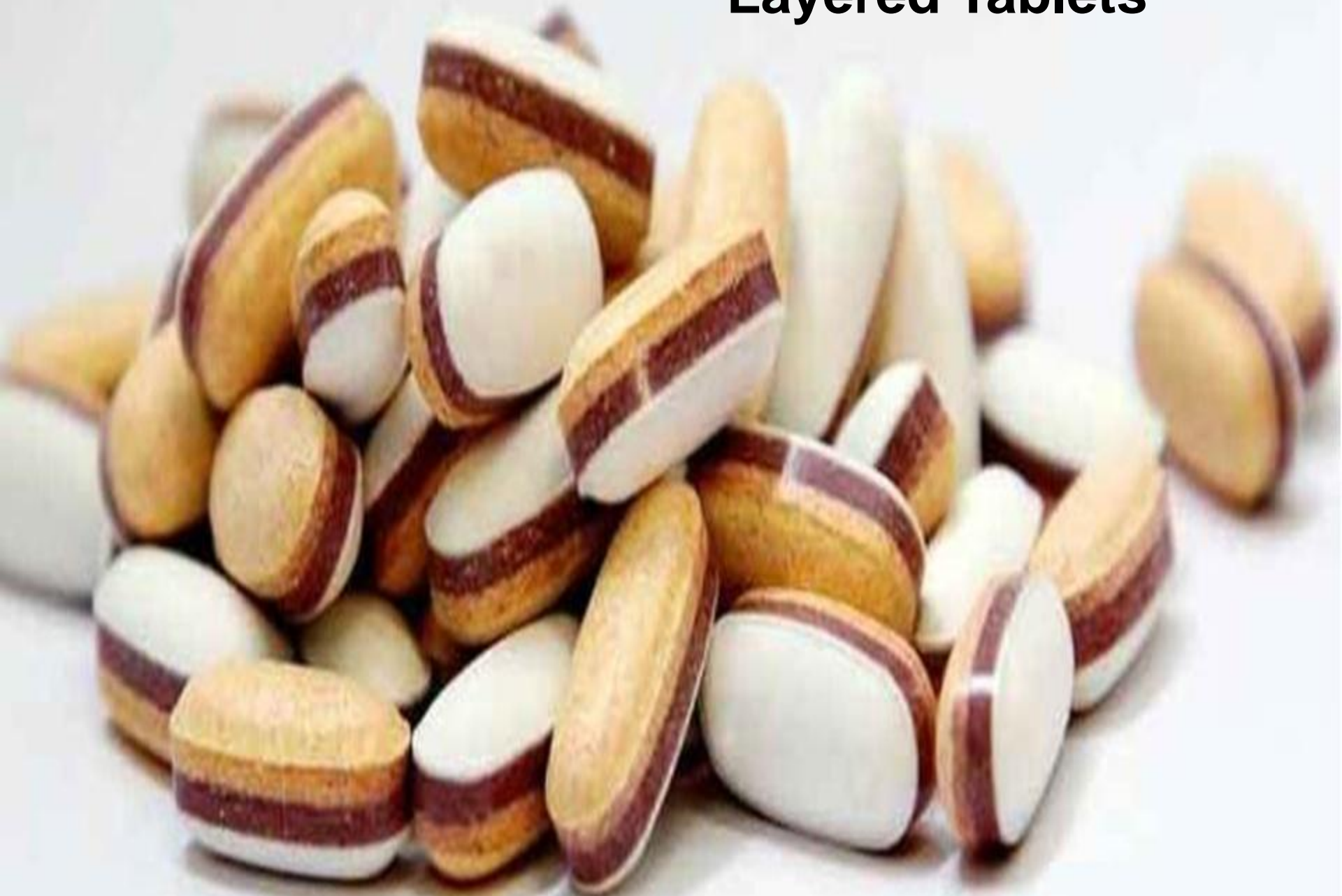
**CLOTRIMAZOLE 100mg**

6 VAGINAL TABLETS  
WITH APPLICATOR

BLISTER

Mycoten

# Layered Tablets



# Tableting Process

Active ingredient

Excipients (ingredients to bind the active elements together)

Mixing and granulation

Drying

Pressing

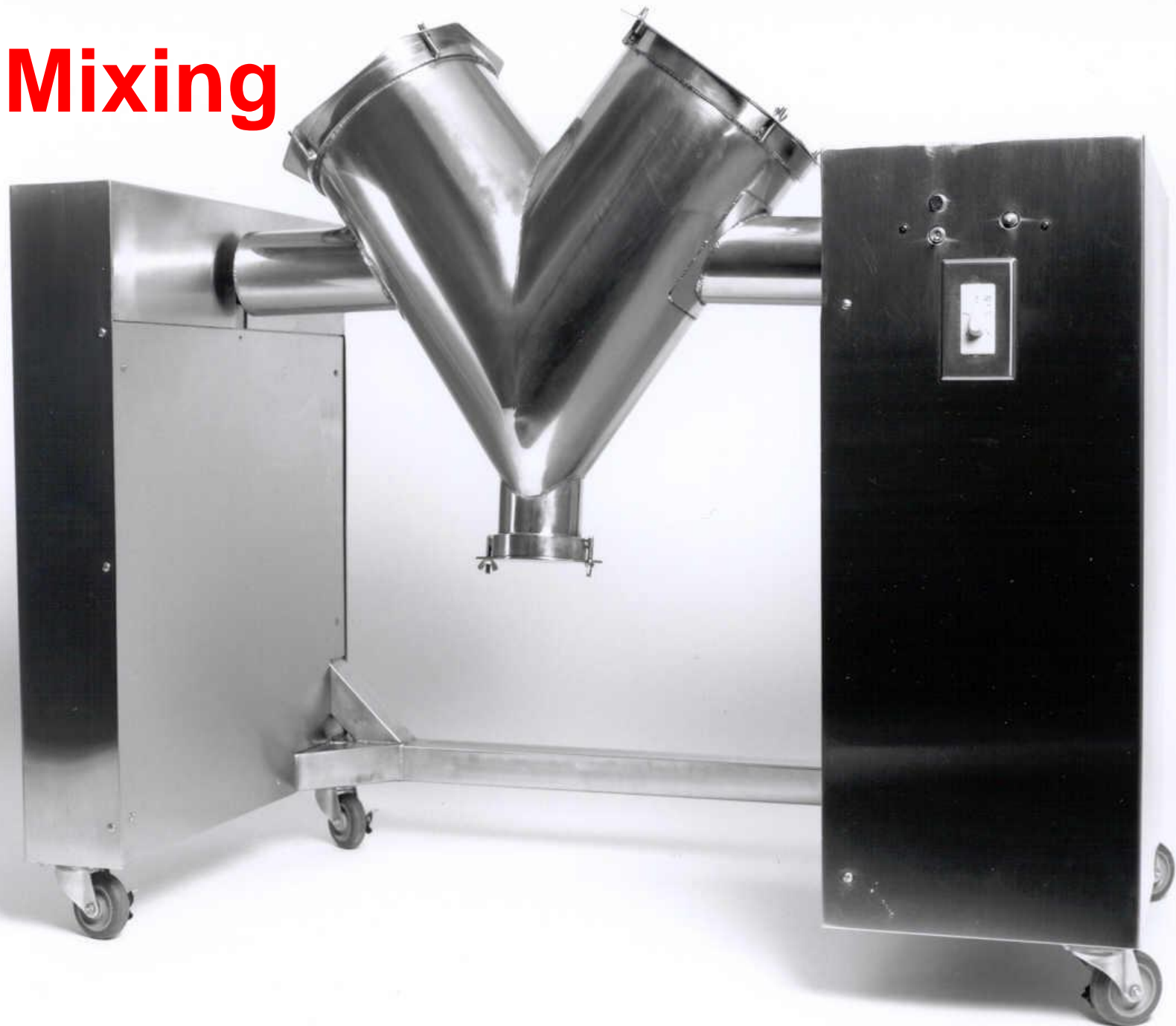
Coating

Packaging

# Weighing



**Mixing**



# Granulation



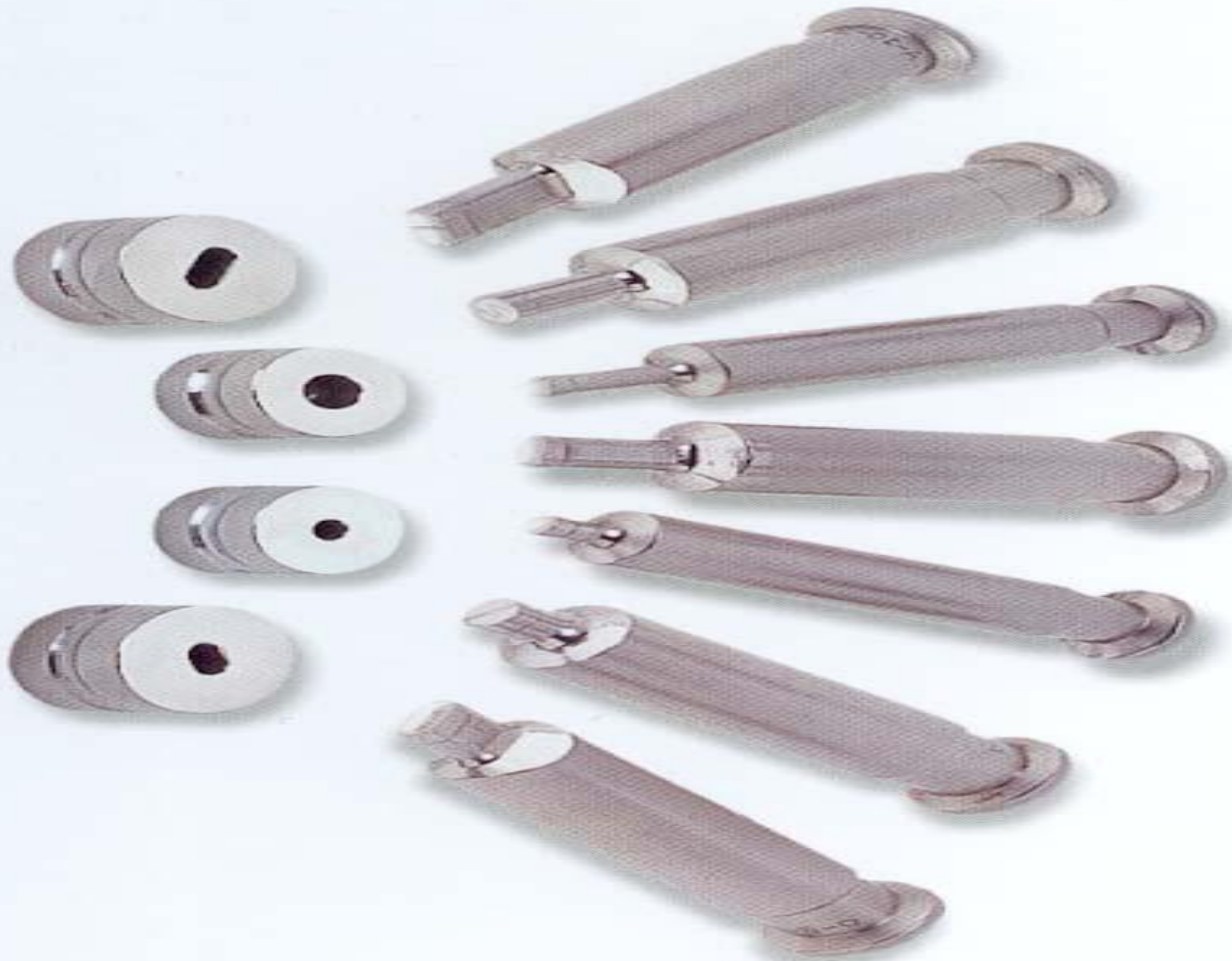
# Drying







**Tableting**



# QC Tests

# In Process Tests

- Homogeneity of Active Ingredients (Assay)
- Loss on Drying (Granulation)
- Particle Size Distribution
- Bulk Density, Tapped Density ,Carrs Index, Flowability Test
- Weighing granules before pressing
- **During pressing:**  
General appearance, Unique identification marking, Size, Shape, Weight variation, Hardness test, Friability test, Disintegration test, Dissolution test.



# Finished Product Tests

- General Appearance, Unique Identification Marking, Size, Shape, Thickness, Diameter
- Mechanical Strength Tests: Hardness Test, Friability Test
- Disintegration Test
- Dissolution Test
- Test Uniformity of Dosage Units
- Test of Sealing of Blister or Container

(Sustiva®,  
Bristol-Myers  
Squibb Pharmaceutical Ltd)



-Abacavir 600 mg Lamivudine  
300mg tablets (Kivexa®, ViiV  
Healthcare)

20 mm × \*mm



1 Tablet OD

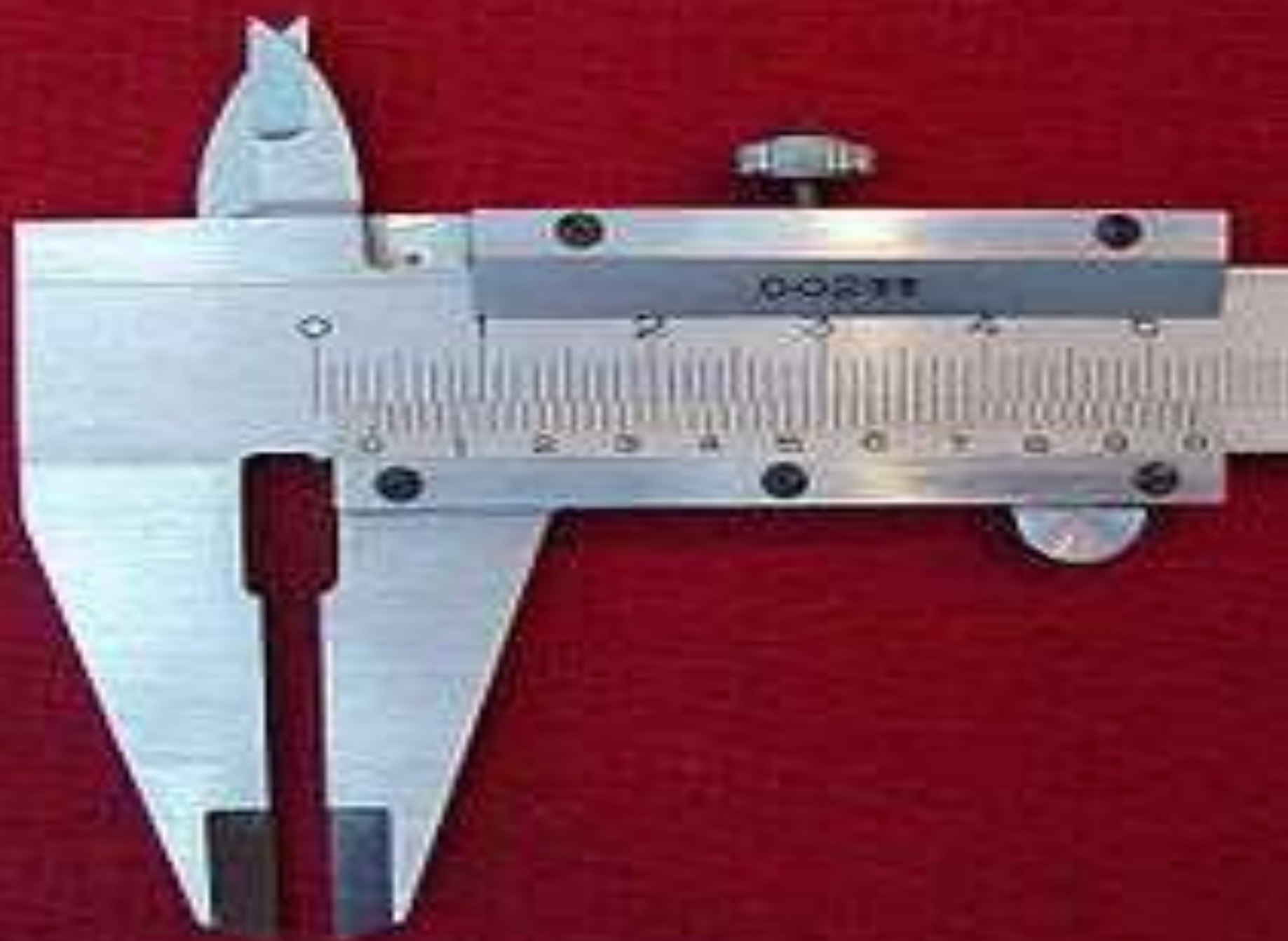
-Efavirenz 200 mg capsules  
(Sustiva®,  
Bristol-Myers  
Squibb Pharmaceutical Ltd)

22 mm × 0.7 mm

Size 0

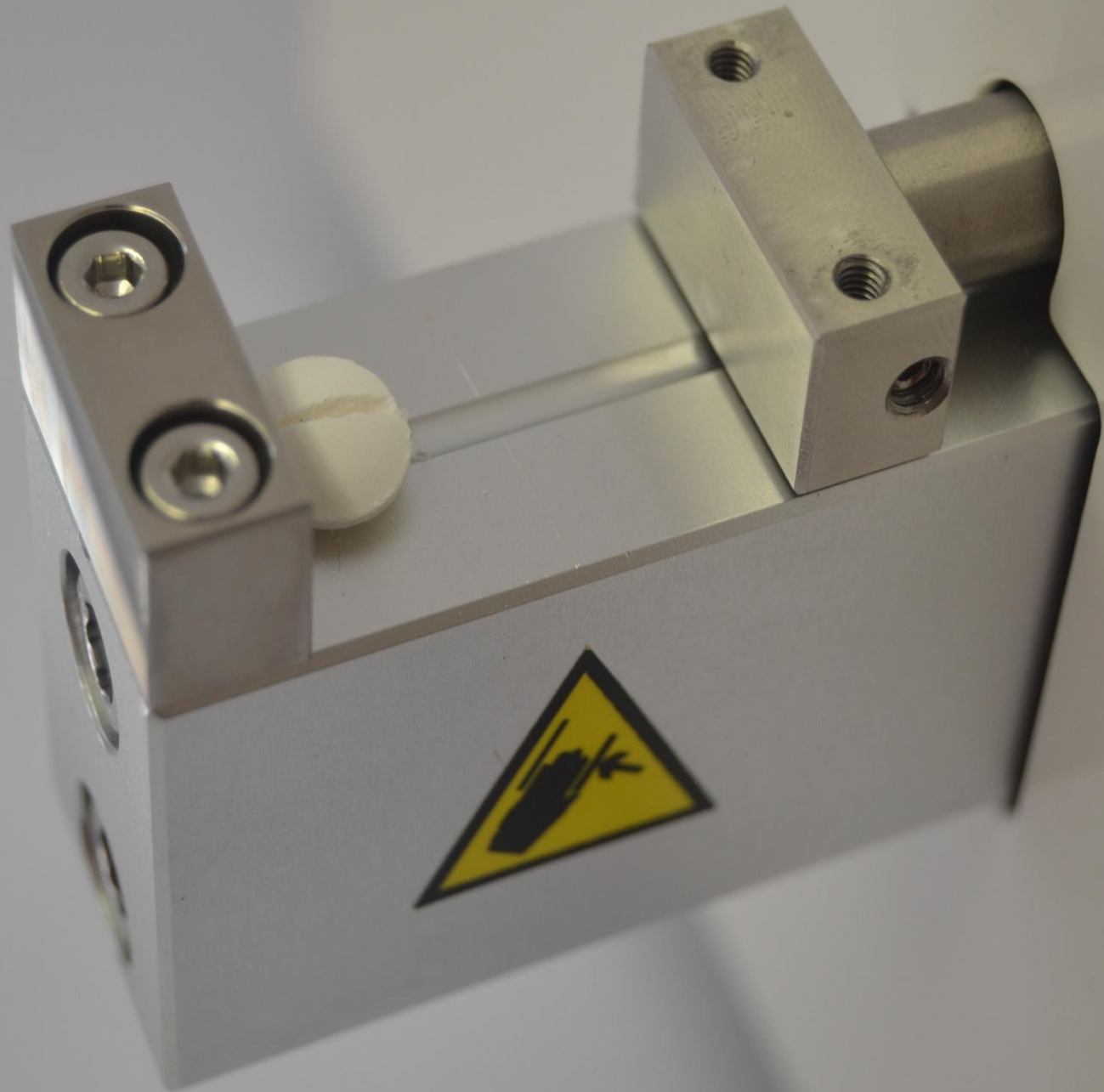


2 Capsules OD



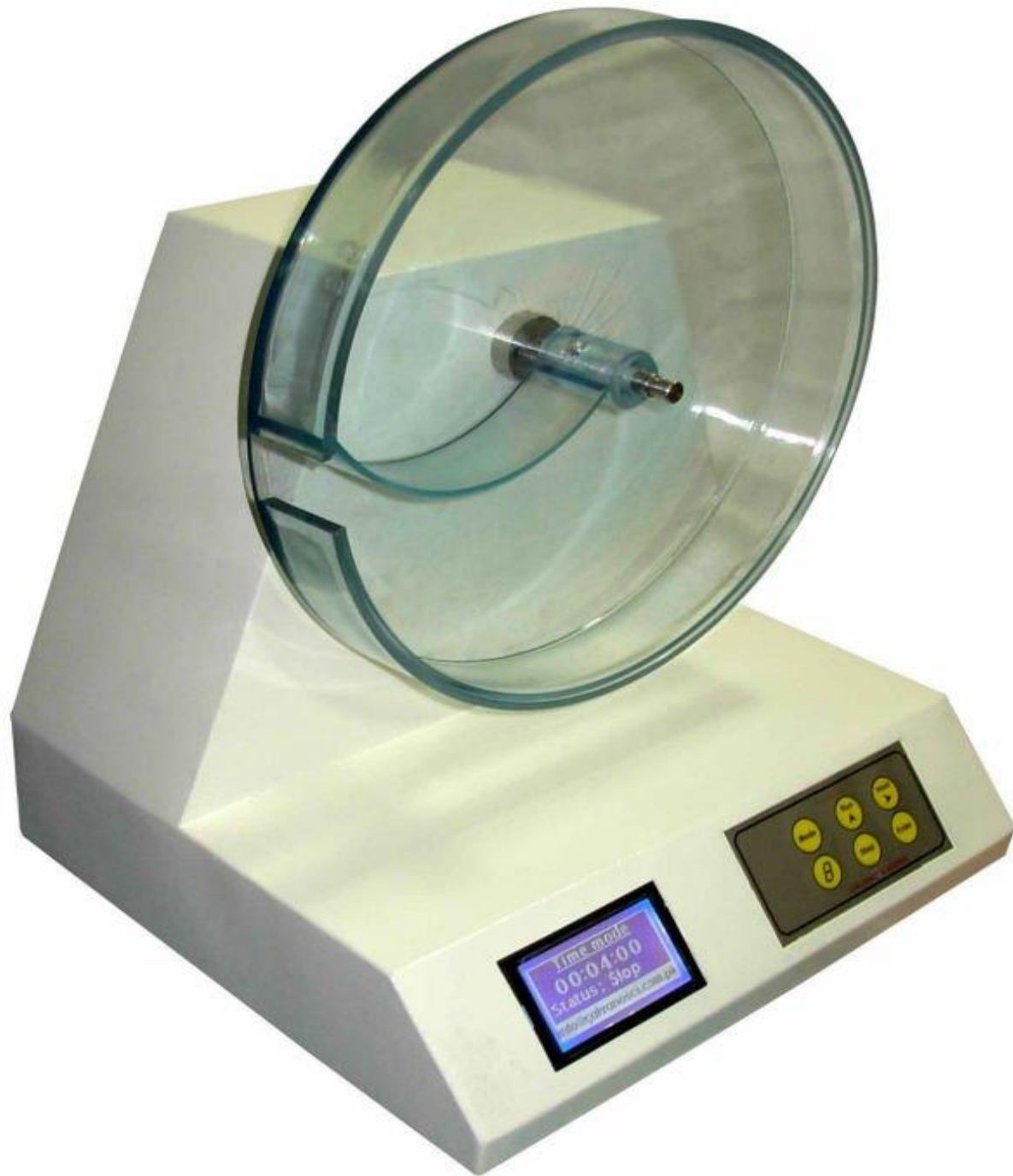




















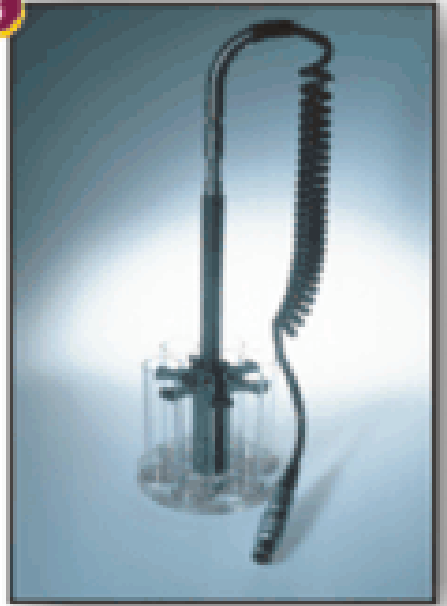
1



2



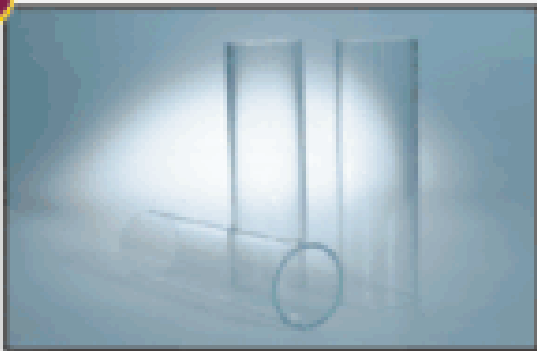
3



4



5

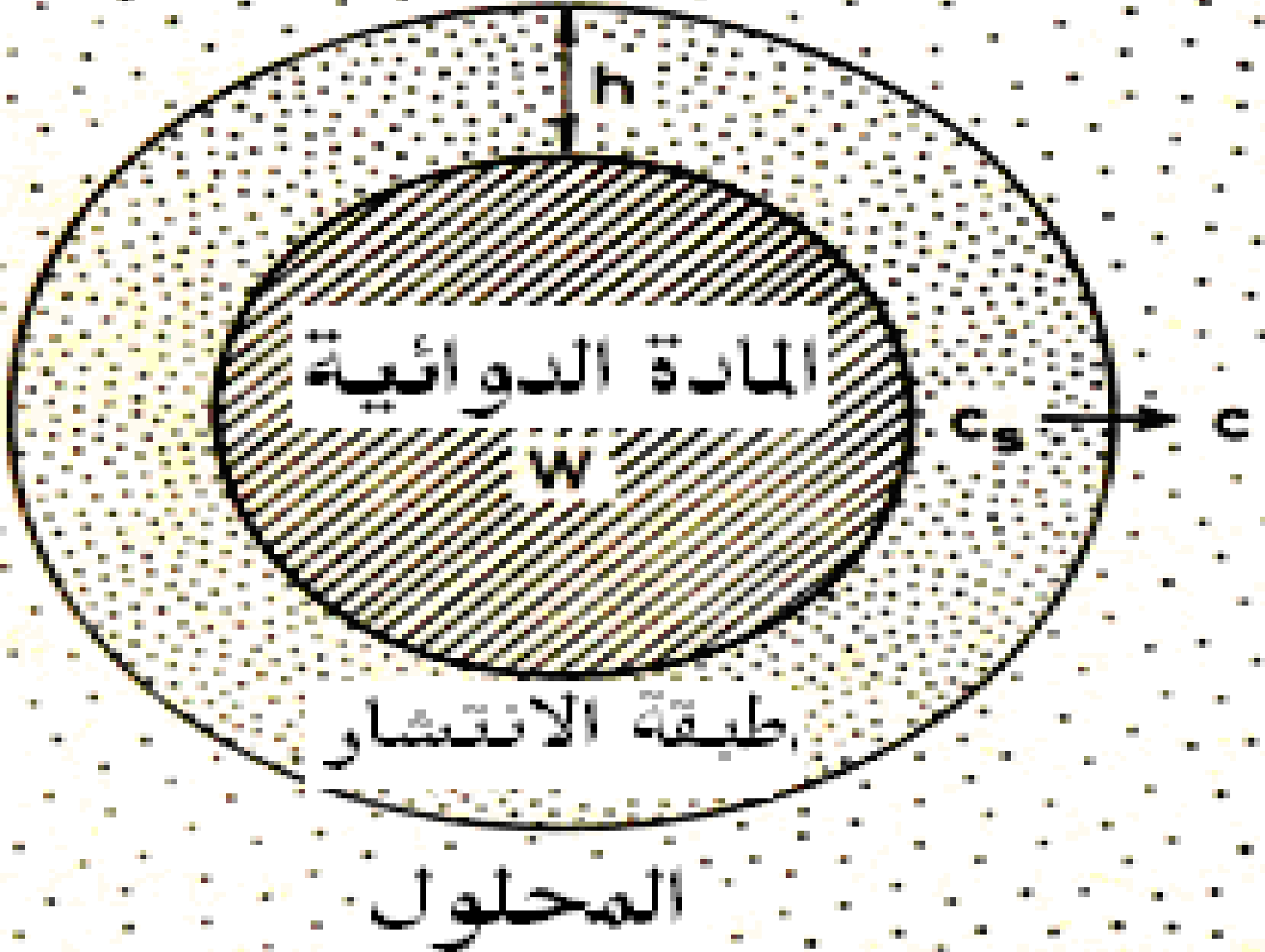


6



# **Dissolution Test**

$$\frac{dc}{dt} = K.F(C_s - C)$$







# Uniformity of Dosage Units

يجري الاختبار بإحدى طريقتين بحسب USP

• موحدية المحتوى Uniformity of Content

• موحدية الوزن Uniformity of Weight

# Uniformity of dosage units

## Weight , Content

- أقراص ذات مادة فعالة تساوي أكثر من ٥٠ ملغ أو أن المادة الفعالة تشكل أكثر من ٥٠% من وزن المضغوظة

يجرى عليها فحص موحودية الوزن Uniformity of weight

- كمية المادة الفعالة قليلة Uniformity of content

- نتيجة المقايسة Assay

- 10+20 tab.
- 10 (85-115%) , 1/10 (75-125%) , RSD% (6)
- 20 (85-115%) , 2/30 (75-125%) , RSD% (7,2)

# Test of Sealing of Blister or Container





المواصفات الدستورية لأقراص الباراسيتامول

**Acetaminophen Tablets**

- Acetaminophen Tablets contain not less than 90.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of  $C_8H_9NO_2$

# Packaging and Storage

- Preserve in tight containers

# Labeling

- Label Tablets that must be chewed to indicate that they are to be chewed before swallowing

# USP Reference standards

- USP Acetaminophen RS

# Identification

- A**: The **retention time** of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that of the Standard preparation obtained as directed in the Assay.
- B**: Triturate an amount of powdered Tablets, equivalent to about 50 mg of acetaminophen, with 50 mL of methanol, and filter: the clear filtrate (test solution) responds to the **Thin-Layer Chromatographic Identification Test**, a solvent system consisting of a mixture of methylene chloride and methanol (4 : 1) being used.

# Dissolution

- Medium: **pH 5.8 phosphate buffer** (see Buffer Solution in the Section Reagents, Indicators, and Solutions); **900 mL**.
- Apparatus **2: 50 rpm**
- Time: **30 minutes**.
- Procedure-Determine the amount of  $C_8H_9NO_2$  dissolved from **ultraviolet absorbance's** at the wavelength of maximum absorbance at about **243 nm** of filtered portions of the solution under test, suitably diluted with Dissolution Medium, if necessary, in comparison with a Standard solution having a Known concentration of USP Acetaminophen RS in the same medium.
- **Tolerances-Not less than 80 % (Q)** of the labeled amount of  $C_8H_9NO_2$  is **dissolved in 30 minutes**.

# Assay

## HPLC

- Assay preparation-
- Weigh and **finely powder not less than 20 Tablets**.  
Transfer an accurately weighed portion of the powder, equivalent to about 100 mg of acetaminophen, to a 200-mL volumetric flask, add about 100 mL of Mobile phase, shake by mechanical means for 10 minutes, sonicate for about 5 minutes, dilute with Mobile phase to volume, and mix. Transfer 5.0 mL of this solution to a 250-mL volumetric flask, dilute with Mobile phase to volume, and mix. Filter a portion of this solution through a 0.5- $\mu$ m or finer porosity filter, discarding the first 10 mL of the filtrate. Use the clear filtrate as the Assay preparation.
- Procedure-Proceed as directed for Procedure in the Assay under Acetaminophen Capsules. **Calculate the quantity, in mg, of C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> in the portion of Tablets taken by the formula:**

$$10.000 (rU/rS)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Acetaminophen



# Coated Tablets



# Tablet coating

- to improve the stability (by protecting the tablet from exposure to light, moisture or air)
- to mask an unpleasant taste
- to protect the tablet from the acid in the stomach
- outside coatings are sometimes colored, either to improve their appearance, or to enable them to be easily identified

# Types of Coating

- Sugar
- Enteric
- Film

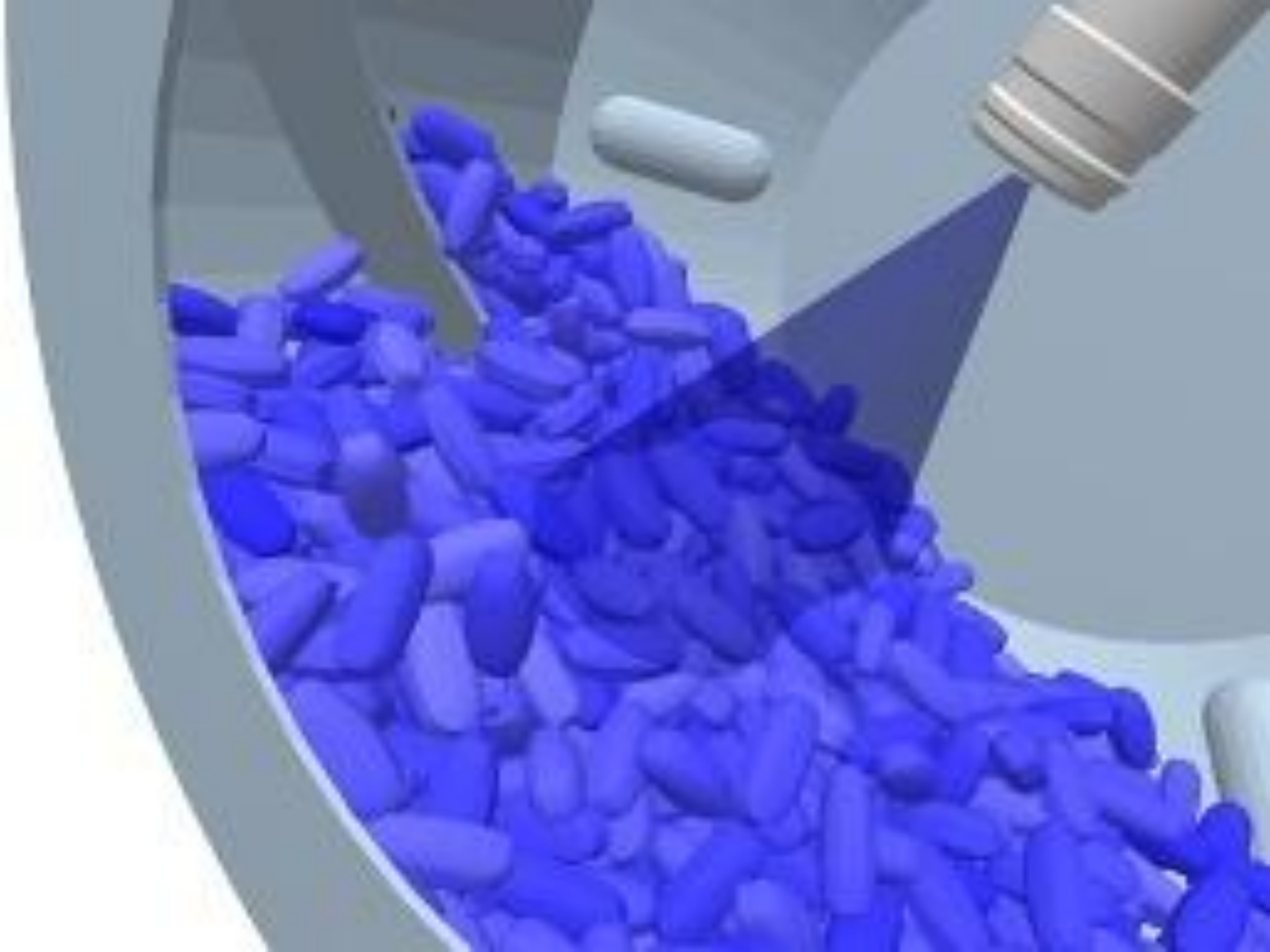
# Sugar-coated Tablets



# Film-Coated Tablets









**Rapid-release Tablets**





Mucus Relief PE

NDC 21130-542-01

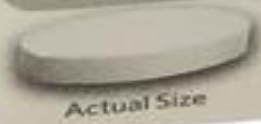


# Mucus Relief PE

Guaifenesin 400 mg  
Phenylephrine HCl 10 mg  
Expectorant/Nasal Decongestant

**Immediate-release tablets**

- Easy to swallow
- Clears nasal/sinus congestion
- Thins and loosens mucus



30 TABLETS

# Enteric-coated Tablets

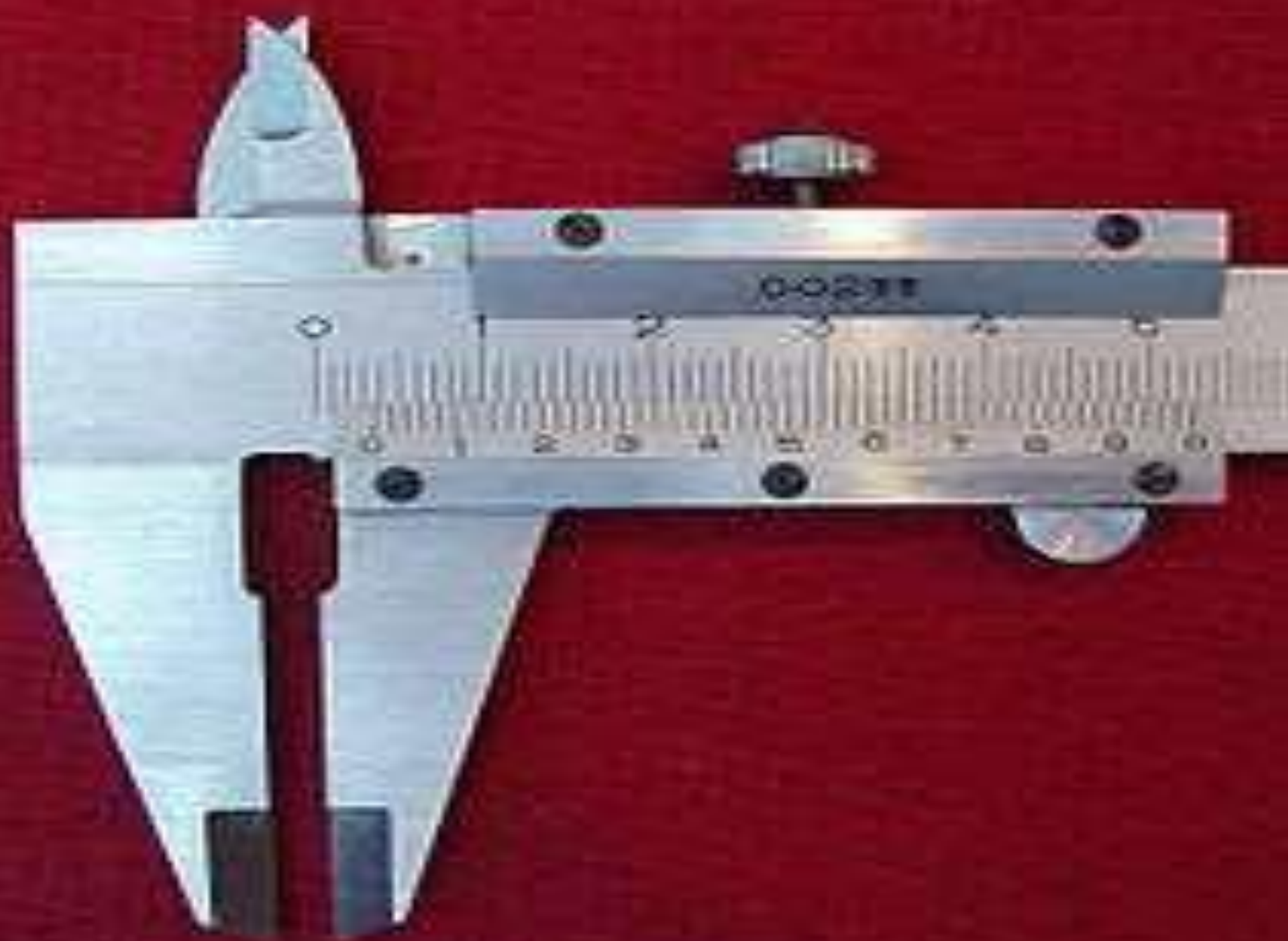


# QC Tests

# اختبارات الأقراص المعدة للتبليس

## • اختبارات الأقراص العادية نفسها

- Size, Shape,...
- Weight Variation
- Mechanical Strength :Hardness Test, Friability Test
- Disintegration Test
- Dissolution Test
- Uniformity of Dosage Units





1|0

1|1

1|2

1|3

1|4

1|5

# اختبار الأقراص بعد التلبس

- الصفات الظاهرية  
General appearance, Unique identification marking  
Size, Shape
- المقاومة الميكانيكية Mechanical Strength
- انحراف الوزن Weight variation
- التففت Disintegration
- الذوبان أو التحرر Release  
Dissolution
- موحودية الوحدات الجرعية Uniformity Of Dosage Units
- إحكام الإغلاق Sealing Test

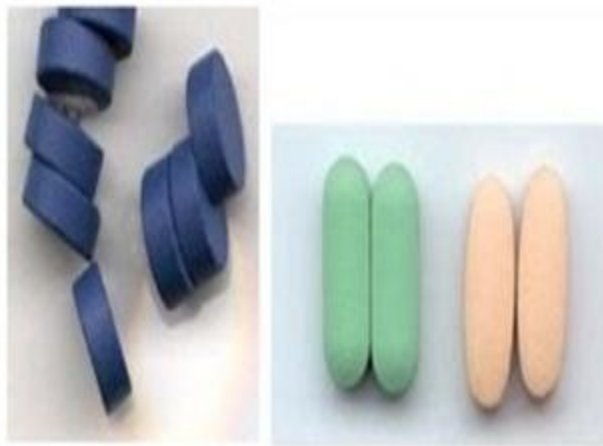
# العيوب الفيزيائية للتليس

- الالتصاقية Sticking
- التنقير Picking
- الخشونة Roughness
- مظاهر قشر البرتقال Orange-Pell Effects
- تشكل الجسور والامتلاءات Bridging and Filling
- تقرح الفلم Blistering
- بهوت الفلم / ضبابية Hazing / Dull Film
- تغير اللون Color Variation
- التكسر / التصدع Cracking





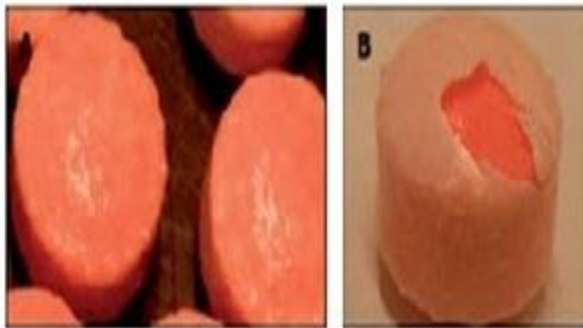
Picking & Sticking



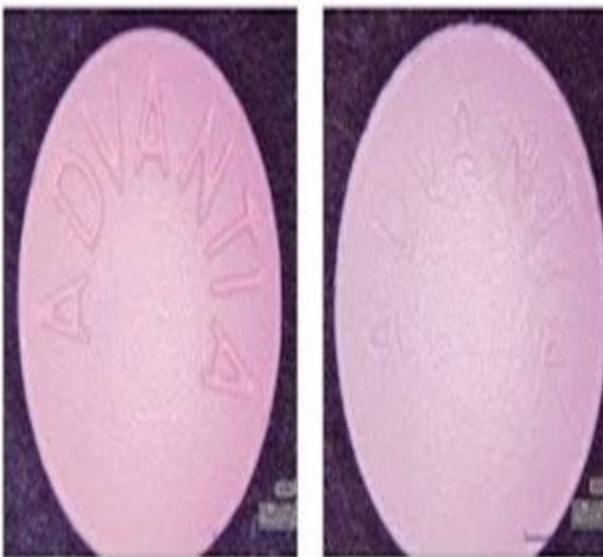
Twinning



Capping & Lamination



Orange Peel



Bridging



Erosion



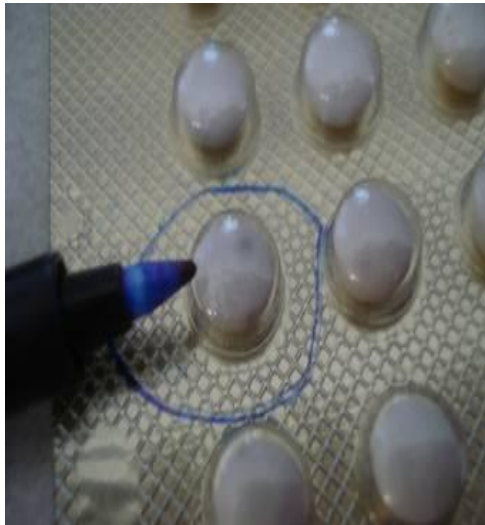
Die included in laminate



Protruding growths



Small chips with tablets



Black spots



Small growths on tablet



Tablet partially formed



Broken tablet < 25%



Broken tablets > 25%



Missing tablets



Break in foil >25%

# Bridging



# Tablet Core Erosion



## Tablet Edge-Chipping/Erosion



# Twinning



# Capping / Lamination





# **Quality Control For Controlled Release Tablets**

## **Release Test**

# Quality Control For Controlled Release Tablets, Capsules

Organ	pH
المعدة	Stomach 1 – 3.5
العفج	Duodenum 5 – 6
الأمعاء الدقيقة	Small Intestine 8
اللفائفي	Ileum 8
الأمعاء الغليظة	Large Intestine

# Dissolution Systems

- Closed Systems
- Opened Systems

# Closed Systems





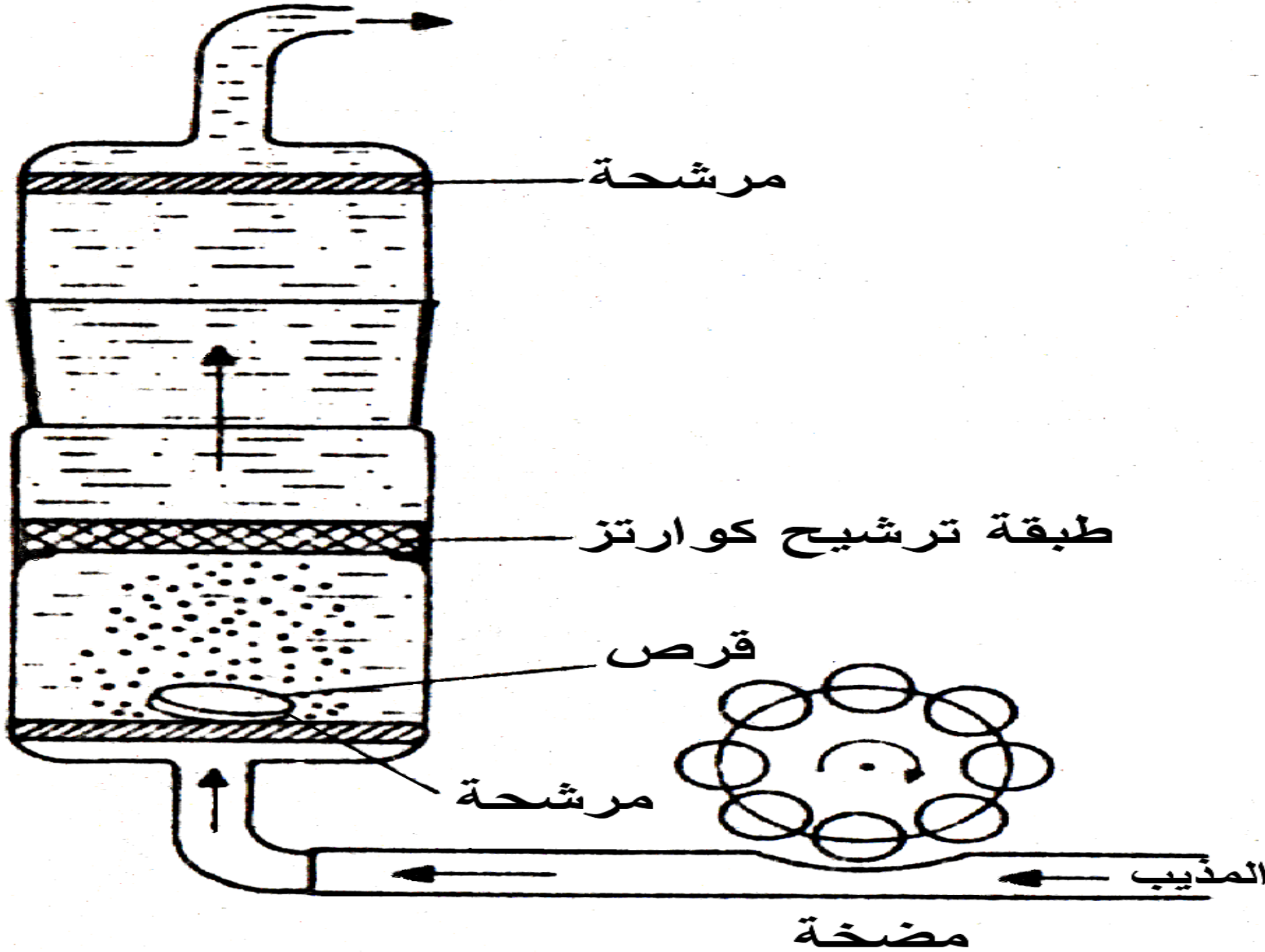
- Dissolution should be carried out at gradient pH
- Time of testing may vary from 6 to 12 hours
- Dissolution media should consist of buffers of pH 1.2 and pH 7.2 as well as intermediate pH values, representing the transition between gastric and intestinal pH

# Rotating Bottle

- 1 hour at pH 1.2
- 1 hour at pH 2.5
- 1.5 hour at pH 4.5
- 1.5 hour at pH 7
- 2 hour at pH 7.5



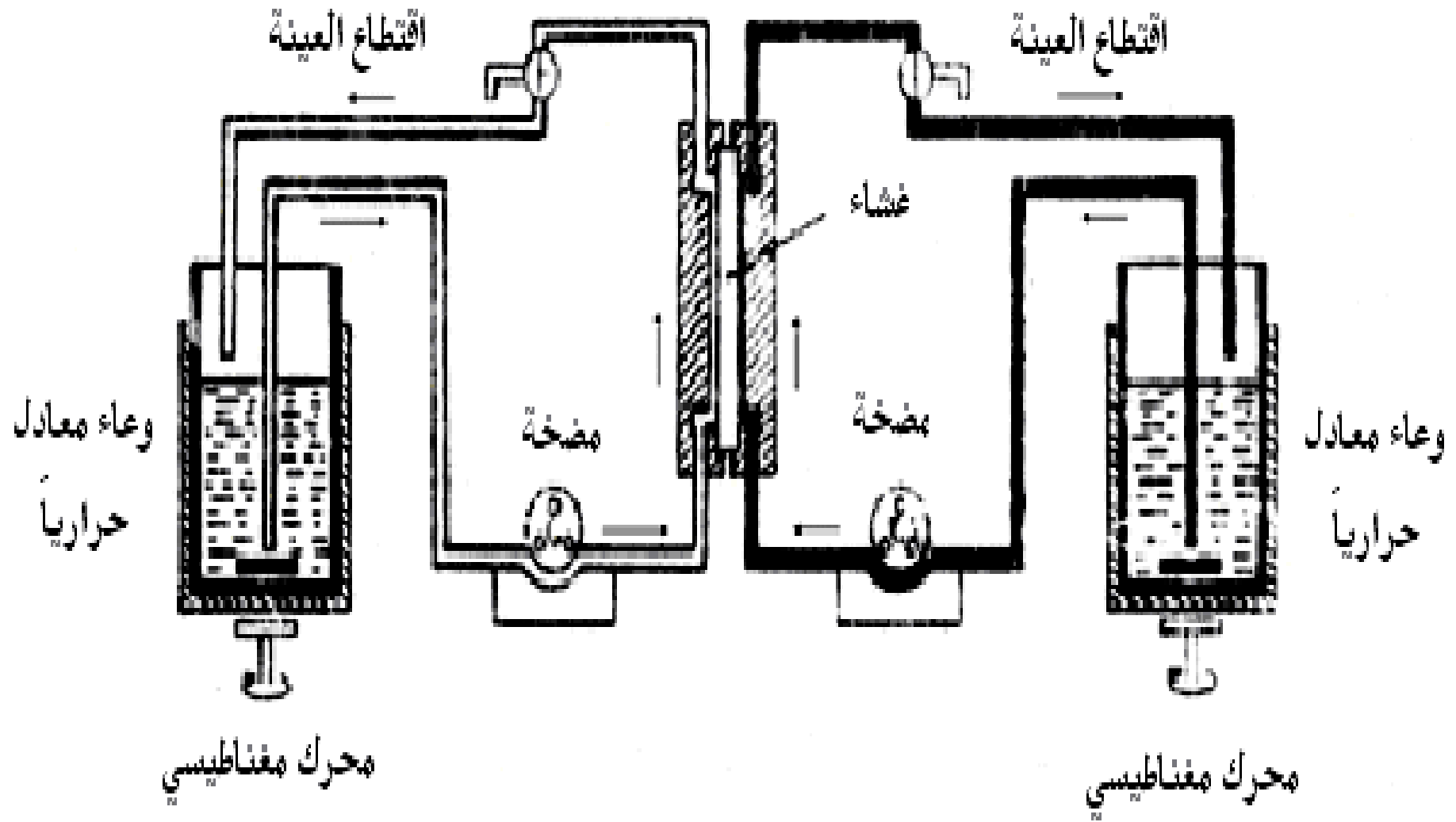
# Opened Systems

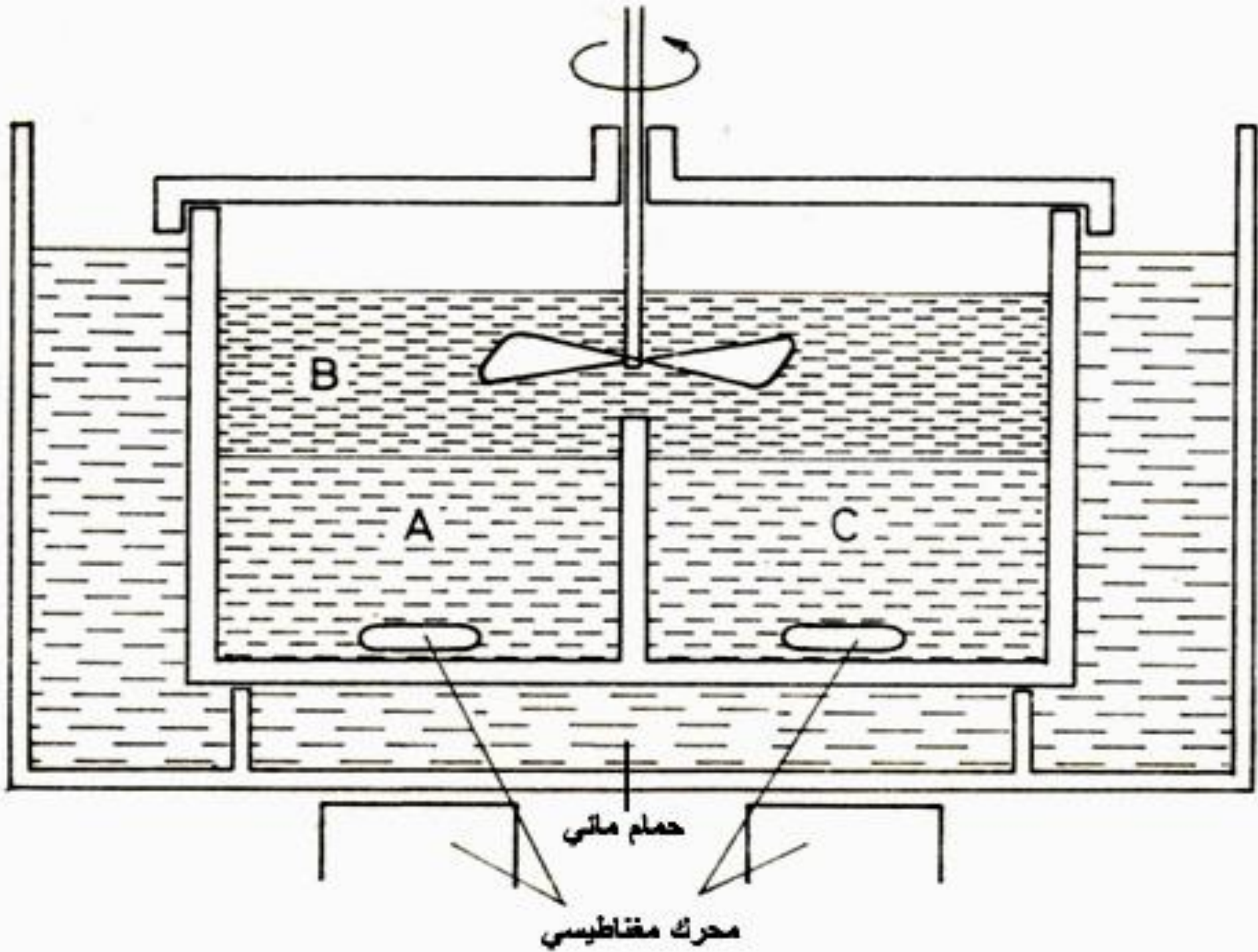


# Absorption Systems

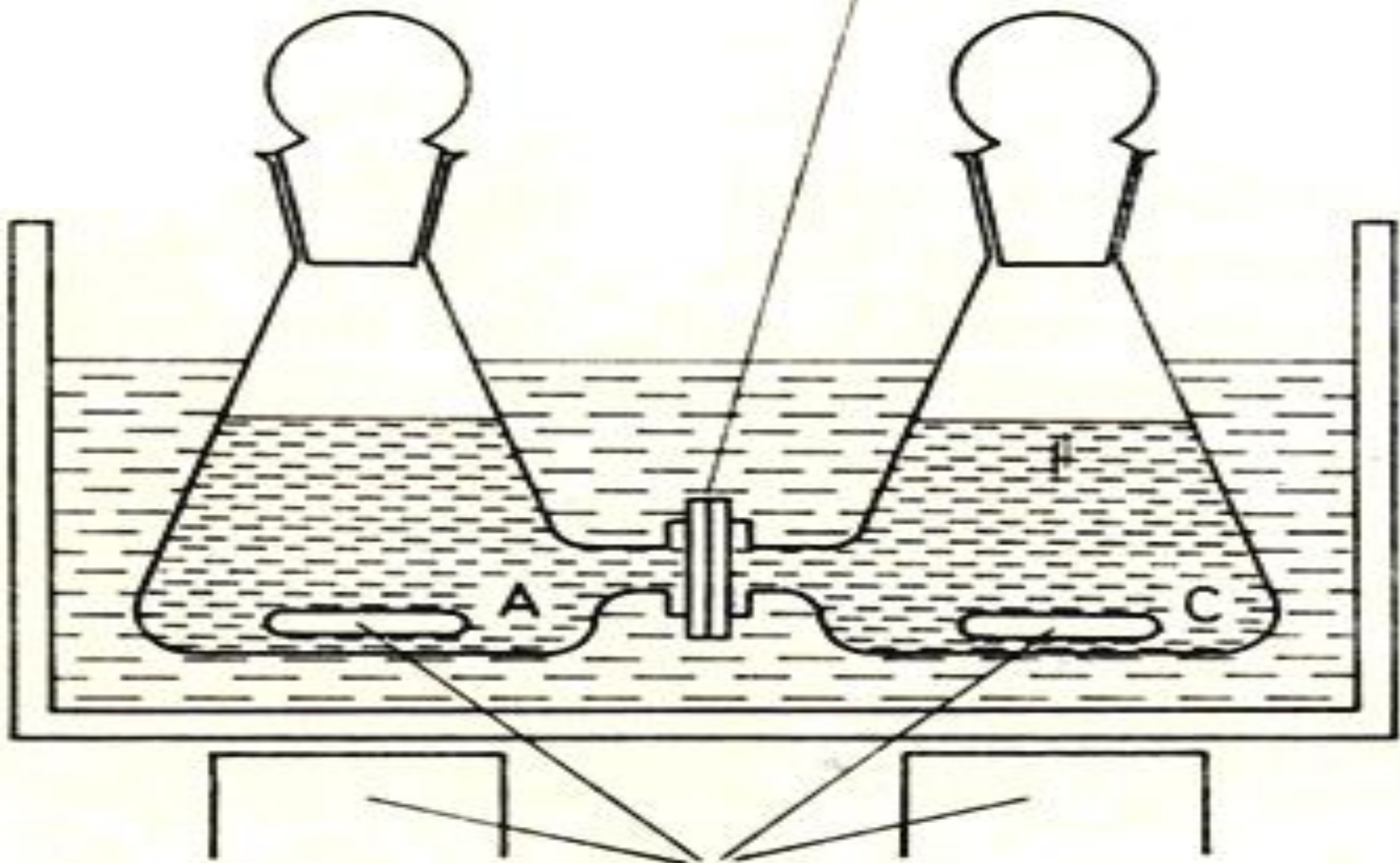
عصارة معدية أو معوية صناعية

بلاسما صناعية

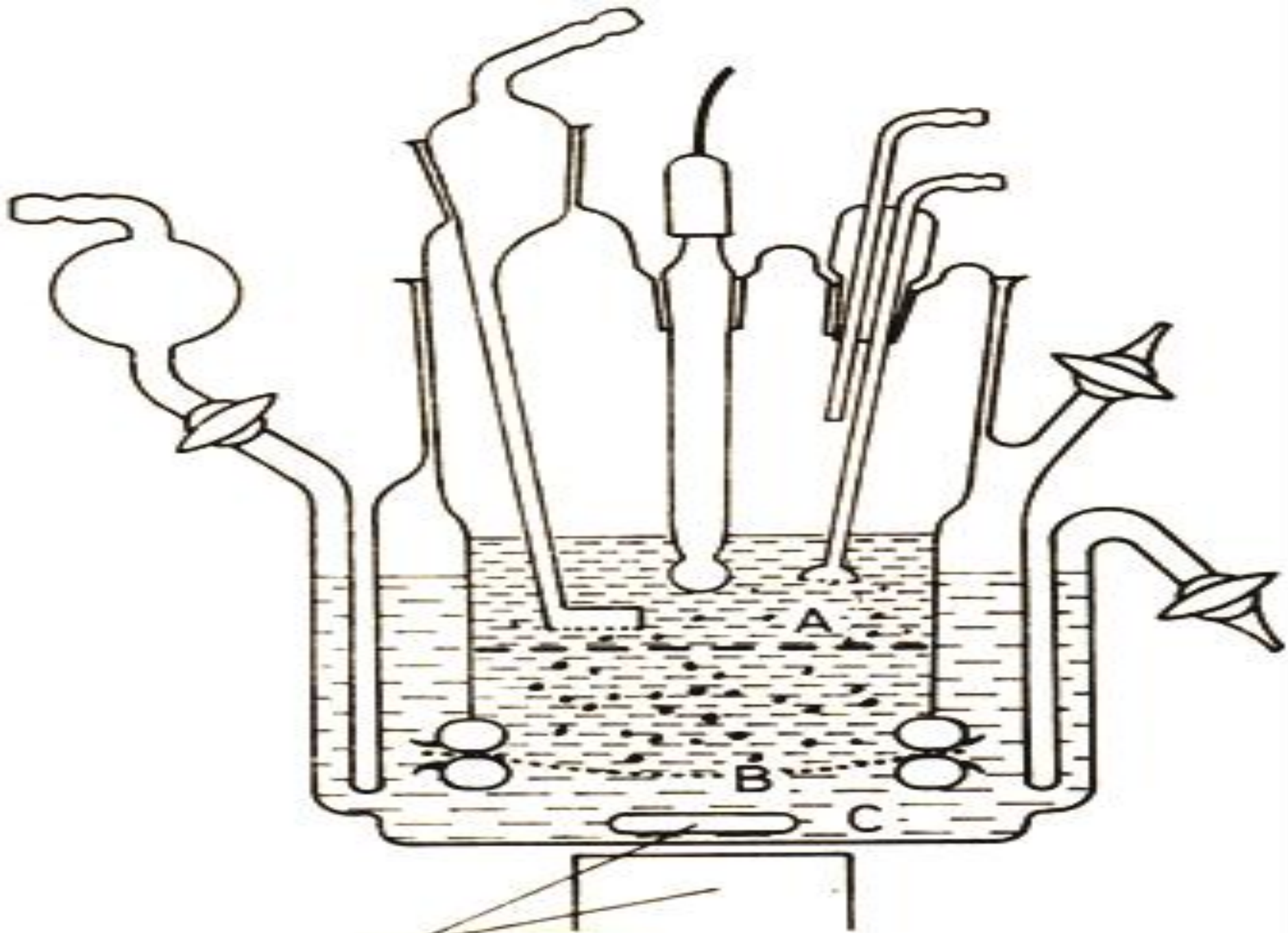




غشاء

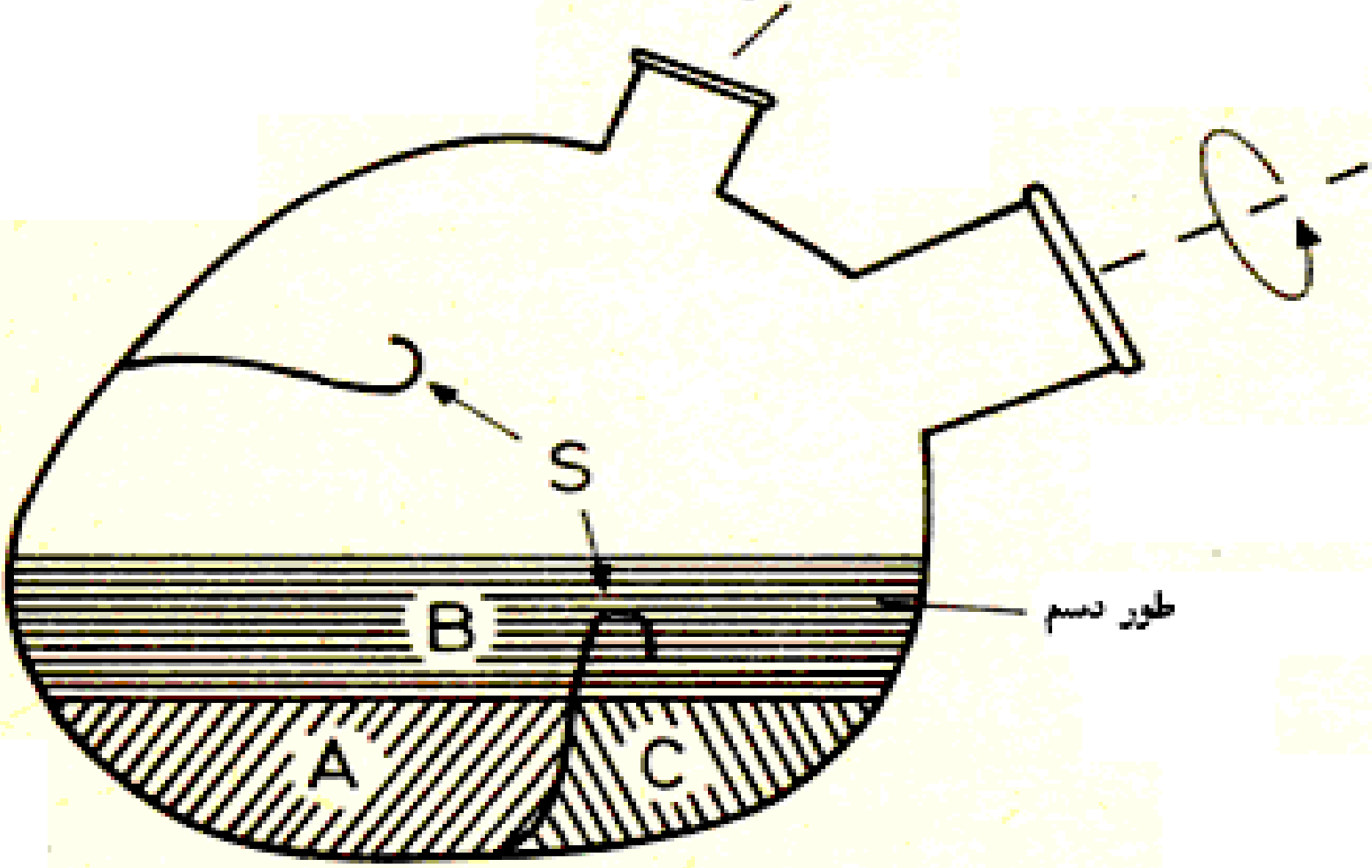


محرك مغناطيسي



محرك مغناطيسي

منطقة اقتطاع عينات



طور دسم





**Extended-Release Tablets**

NDC 0591-2884-01

**240  
mg**

# Verapamil Hydrochloride

## Sustained-Release Capsules



100 Capsules  
Rx Only

**W**  
Actavis

### Each Sustained-Release Capsule Contains:

Verapamil Hydrochloride, USP.....240 mg

Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP. This package is not for household dispensing.

**Usual Adult Dosage:** See package insert for dosage and full prescribing information.

**Store** at Controlled Room Temperature 20° to 25°C (68° to 77°F) [See USP]. Avoid excessive heat. Brief excursions above 25°C, while not detrimental, should be avoided. Protect from moisture.

### Manufactured By:

Recro™ Gainesville LLC  
Gainesville, GA 30504

### Distributed by:

Actavis Pharma, Inc.  
Parsippany, NJ 07054 USA

6002439-02  
Rev. 11/16



# Capsules الكبسول



# أنواع الكبسول

**A**



**B**



# قياسات الكبسول



# Description

- الشكل : قسمين أسطوانيين مقعيرين
- اللون: الجسم Body: أبيض White
- الغطاء Cap: أحمر Red
- الرائحة: من دون رائحة
- التففت: أقل من ١٥ دقيقة بالماء ٣٧ م  $\pm ٢$
- التركيب: Titanium dioxide, Gelatin

# الأبعاد

- Wall thickness
- Double wall thickness
- Length (Overall length)
- External diameters

# *Empty Capsules*

## *Technical Specifications*

- Description, Weight
- Size, Color, Odor, Disintegration





# *Empty Capsules*

## *Chemical Specifications*

- LOD = 13-16%
- Sulphated Ash < 2%
- As < 2 ppm

# Empty Capsules

## Microbial Contamination

- جراثيم: حد أعلى ١٠٠٠ / غ
- فطور: حد أعلى ١٠٠ / غ
- خلومن :

إيشيريشيا كولاي، سالمونيلا ، ستافيلوكوكس ، بسودوموناس

# *Empty Capsules*

## *Other Specifications*

- المعادن الثقيلة
- المواد المزلقة
- ثنائي أكسيد الكبريت
- صوديوم لوريل سلفات

# Defects

- عيانية:

حرجة/ خطرة: السعة، التكسر...

رئيسة: عدم فتح

ثانوية: جمالية

- عيوب طباعة: Print defects

# اختبارات الكبسول

## القاسي Hard Gelatin Capsules

- المظهر الخارجي Appearance
- انحراف الوزن Weight Variation
- موحدية الوحدات الجرعية Uniformity Of Dosage Units
- التففت Disintegration
- الذوبان Dissolution
- المقايسة Assay

# Weight Variation

- ١- توزن كبسولة ثم تفتح دون خسارة أي جزء من محتواها
- ٢- تخرج المادة الدوائية كاملة
- ٣- توزن الكبسولة فارغة
- ٤- يحسب الفرق
- ٥- تعاد العملية على (١٩ كبسولة إضافية)
- ٦- يحس الوزن الوسطي، انحراف  $\pm 5\%$

Average net weight of capsule	Deviation (%)	Number of capsules
Less than 300 mg	$\pm 10.0$	Minimum 18
	$\pm 20.0$	Maximum 2
300 mg or more	$\pm 7.5$	Minimum 18
	$\pm 15.0$	Maximum 2



# Dissolution Test

- عندما يتطلّب الأمر "اختبار الذوبان" المعيّن في اللائحة فليس هناك عادة حاجة إلى إجراء "اختبار التففت لأجل الأقراص والكبسولات

# Uniformity of Dosage Units

## Content Uniformity

- ١- يختار ٣٠ كبسولة
- ٢- تجري مقايضة (١٠) كبسولات إفرادياً كما في بند المقايضة Assay
- ٣- يعاد على (٢٠) اخرى إذا لم ينجح الاختبار الأول

# Uniformity of Dosage Units

## Weight Uniformity

- ١- يوزن (١٠) كبسولات إفرادياً
- ٢- يبعد المحتوى عن كل كبسولة
- ٣- يوزن العبوات فارغة (إفرادياً)
- ٤- يحسب الوزن الصافي لكل كبسولة
- ٥- من نتيجة المقايسة المحددة في اللائحة الدستورية يحسب محتوى المادة الفعالة في كل كبسولة على افتراض توزع متجانس للمادة الدوائية

# Assay

- ١- يحسب الوزن الوسطي
  - ٢- يمزج محتوى ٢٠ كبسولة على الأقل
  - ٣- ينقل جزء يعادل المقدار المعنون من المادة الفعالة
  - ٤- تجري مقايسة المادة الفعالة بالطريقة الموصوفة
- النسبة المقبولة محددة باللائحة الدستورية مثلاً ٩٠% - ١١٠%

# Soft Gelatin Capsule

- جيلاتين ٤٣%
- غليسرين ٣٧%
- ماء ٢٠%

سوائل، زيوت عطرية، محاليل..

# IPC Soft Gelatin Capsules

- The gel ribbon thickness
- Soft gel seal thickness at the time of encapsulation
- Fill matrix weight & capsule shell weight
- Soft gel shell moisture level
- Soft gel hardness at the end of the drying stage.

# اختبارات الكبسول الطري

## Soft Gelatin Capsules

- المظهر الخارجي Appearance
- انحراف الوزن Weight Variation
- موحدية الوحدات الجرعية Uniformity Of Dosage Units
- التففت Disintegration
- المقايسة Assay