جامعة حماة عملي سنة ثالثة رابعة تكنولوجيا صيدلية صيدلة صناعية

2018/2017 د.مهند قصاب

أقراص المص
Lozenges

أقراص المص محضرات صلبة تحوي عقاراً واحداً أو أكثر، في أساس محلى و منكـّه عادة، والغاية منها أن تذوب أو تتفتت ببطء في الفم. ويمكن أن تحضر عن طريق القَولـَبة (بأساس من جيلاتين و/أو سكاروز مصهور مع سوربيتول) أو عن طريق صنع مضغوطات بأساس من السكروز. تدعى أقراص المص المقولبة –أحيانا- بالمصيصات (pastilles), بينما المضغوطة فقد تدعى بالأقراص السكرية (troches) .

الغاية من هذا النوع من الأقراص أن تكون قابلة للذوبان على سطح اللسان الخلفي لتؤمن إيصال الدواء موضعيا : إلى الفم، واللسان، والحنجرة .....إلخ، بغرض تقليل فعالية الدواء الجهازية وزيادة الفعالية الموضعية.

يذكر دستور الأدوية الأمريكي [1] حالياً أقراص سيتيل بيرديدينيوم Cetylpyridinium Chloride وأقراص النستاتين. ويسوق في الولايات المتحدة حالياً أكثر من ستين صنفاً من أنواع أقراص المص التي تباع بلاوصفة [2]. ويتنوع محتوى هذه الأقراص من المواد الفعالة فمنها: مضادات البكتريا، والمخدرات الموضعية وتستعمل لآلام الحنجرة. أو تحوي معطرات، وأعشاب، وأملاح الزنك، ومزيلات الاحتقان، ومضادات السعال وتستعمل لعلاج الرشح و التحسس والاحتقان. ويحوي بعضها مشابهات النيكوتين كما في الأقراص المساعدة للإقلاع عن التدخين.

أقراص المص السكرية الصلبة:
HARD CANDY LOZENGES

المواد الخام

تتنوع أنماط المواد الخام المستخدمة في أقراص المص المعالجة تبعاً لعدد من العوامل . معظم أقراص المص الطبية تحتوي : السكر و شراب الذرة وعامل محمِّض acidulant وملوِّن colorant ومنكِّه والمادة الدوائية.

ويستعمل شراب الذرة تقريباً في كل أنواع الأقراص المحلاة للسيطرة على تبلور السكاروز و الدكستروز، والتي قد تميل إلى التفتت. فشراب الذرة بالنسبة الملائمة مع السكاروز والدكستروز يسمح بتشكيل قوام زجاجي لا بلوري، و ينتج القرص السكري بالمظهر الملائم. إن الخصائص الفيزيائية التالية لشراب الذرة مهمة جداً في تحضير السكاكر الطبية : الكثافة، ومكافئ الدكستروز DE (درجة الحلاوة)، وجاذبية الرطوبة أو الاسترطاب hygroscopicity ، وبلورة السكر، واللزوجة، وخفض نقطة الانجماد، والضغط الحلولي.

الملونات

تمزج الملونات مع أقراص المص الطبية لتحسين المظهر، ولتمييز المنتج، ولإخفاء تراجع الخواص الفيزيائية. إن الأصبغة والملونات العضوية الأخرى قد تفسد بالحرارة أو الضوء نتيجة الأكسدة ، والحلمهة ، والأكسدة الضوئية ...إلخ. ويجب قبل اختيار الملون دراسة توافقه مع العقار والسواغات وتحمله لشروط التصنيع. ويشكل الموردين للملونات مصادر معلومات ممتازة عن الوضع القانوني الحالي للملونات

.

المحمضات

وتضاف المحمّضات بشكل عام إلى أقراص المص الطبية لتقوي وتثبت النكهة. وأكثر ما يشيع استخدام الحموض العضوية التالية : حمض السيترك (الليمون)، وحمض الماليك، وحمض الفوماريك (الدخان)، وحمض الطرطير. ويشيع عادةً استخدام حمض السيترك لوحده أو مزجه مع حمض الطرطير. وتستعمل الحموض أيضاً في الأقراص المعالجة لتعدل الباهاء pH وبالتالي تحافظ على ثبات الدواء. يملك شراب الذرة النظامي باهاء 5.0 – 6.0 وبإضافة حمض عضوي ضعيف تتحسّن النكهة عبر خفض الباهاء pH إلى 2.5-3.0، وهي الدرجة التي تبدي عندها بعض الأدوية الثبات الأعظمي [3]. وإذا دعت الحاجة يمكن تثبيت بعض الأدوية بتعديل الباهاء إلى 7.0-8.0 وذلك بإضافة أساس ضعيف ملائم مثل كربونات الكالسيوم .

وقد أشارت بعض الأبحاث إلى أن الاستعمال المفرط من أقراص المص المحمضة ربما يزيد من تآكل الأسنان الحمضي، وكذلك تقود الباهاء pH المنخفضة (2.6-3.7) إلى تفتيت الكالسيوم والفوسفور من مادة ميناء السن الهيدروكسي باتيت. [5]hydroxypatite

وأظهرت أبحاث أخرى تأثير حمض الطرطير وحمض السترك على التوافر الحيوي للزنك في أقراص المص الداعمة بالزنك [6-7]، وأشارت تقارير أخرى إلى أن فعالية الستيل بيريدينيوم كلورايد في الأقراص القلوية تتأثر بالـ pH فوق 5.5 فتصبح الفعالية مرغوبة(8)

المنكهات

الطعم المقبول ضروري لضمان قبول المريض، ويمكن أن يكون هذا هو العامل الحاسم بين النجاح والفشل التجاري للمنتجات المباعة بدون وصفة طبية . إن المنكهات المستعملة في أقراص المص المعالجة يجب أن تتوافق مع العقار والسواغات وتكون قادرة على الصمود أمام شروط التصنيع الصارمة . تتألف المنكهات من مواد كيميائية عديدة قد تتفاعل مع السواغات أو مع المواد الكيميائية ويمكن أن تتخرب بالحرارة والضوء .

فالألدهيدات والكيتونات والإسترات قد تتفاعل مع الأدوية . والمثال الكلاسيكي لتفاعل منكه مع عقار؛ هو تفاعل دواء يحوي أمين أولي (مثل

بنزوكائين , فينيل بروبانول أمين) مع مركبات منكهة حاوية للألدهيد كالكرز والموز و...إلخ ، ويؤدي إلى تشكيل أساس شيف Schiff base وتفكك الدواء وبالتالي فقدان الفعالية . وقد يؤدي تعديل الـ pH القلوي لأقراص المص بغرض إبراز نكهات محددة (مثل الليمون) إلى التنافر مع بعض المواد الدوائية (مثل بنزوكائين)

المستردات

والمكون الرئيسي الأخير في أقراص المص هي المستردات salvage المكتسبة من دفعات الأقراص المرفوضة بسبب الحجم أو الشكل السيء أو وجود فقاعات هوائية أو بسبب تركيز الدواء الغير المقبول.
والمستردات Salvage إذا سخنت كما ينبغي، يمكن استخدامها ثانية في المنتجات التامة الصنع دون تعديل اللون أو القوام أو تركيب الأقراص الأساسي أو تركيز الدواء (9)
ويجب قبل استخدام المستردات salvage كجزء من أساس أقراص المص الطبية أن تعدل الباهاء pH لتصل إلى 4.5-7.5 تجنباً لتشكيل السكاكر المرجعة المفرط والغير مسيطر عليه، ويجب تحديد ثباتية الدواء أثناء العملية.

طرق صنع الأقراص السكرية:
Processing Methods

يوجد ثلاثة أنواع من أوعية الطبخ الأساسية للسكاكر : طباخات النار، وطباخات جوية سريعة، وطباخات الخلاء . الطبخ في الخلاء عملية مختارة لتصنيع أقراص المص السكرية الصلبة . تعتمد الطريقة على مبدأ أن الماء يغلي عند درجة حرارة منخفضة تحت الفراغ أو الخلاء ، وهكذا يمكن إزالته. تغلى محاليل السكر وشراب الذرة في درجات 125-132 ْ مئوية، وبتطبيق الفراغ وكنتيجة لحرارة الوجبة ، يزال الماء الزائد بالتبخر دون تسخين إضافي. ويكثف البخار الناتج ويزال بواسطة الماء المبرد في مضخة التخلية(3)

يتألف تركيب جهاز عملية التصنيع بالوجبة المستمرة من مذيب السكر الآلي، و وحدة تخزين شراب الذرة ومحلول السكر، ومضخات للقياس

metering، و أوعية الطبخ الأولية والخزن المؤقت ، ومضخة مفرغة ، والقِدر الجامع .[10] kettle أما أوعية الطبخ الأولية فهي عبارة عن أوعية معيارية ذات جدار مضاعف يحوي البخار ومجهزة بمبادل حراري إضافي ليؤمن توزيع أفضل بزيادة سطوح التبادل .
يتم إضافة كل مكون (الماء والسكر وشراب الذرة والمستردات (salvageبواسطة مضخات وأجهزة تقيس الكميات وذلك تحت سيطرة جهاز قيادة gearing واحد، بحيث ينقل الشراب المطبوخ في أوعية الطبخ الأولية إلى الدرجة المطلوبة (110-120 ْمئوية) في دقيقة أو أقل (3)
إن الوقت القصير لبقاء الشراب في إناء الطبخ الأولي يقلل بشكل ملحوظ من تفاعل الإسمرار browning ومن كمية السكر المنقلب المتشكلة (1-2%) (11)
أجهزة الطبخ تتألف من ملف التسخين، وغرفة متوسطة، وغرفة التفريغ الهوائي، وصمام قياس التدفق، وجهاز التدوير الذي يحرك القِدر المتلقي، والقدر المتلقي، وجهاز تدوير القدر، ومفرغ هوائي دوّار.
وفي الإجراء المعياري، يمرر شراب الذرة والسكر المطبوخ أولياً في الدرجة 110-120 ْ مئوية عبر ملف تسخين حلزوني مصنوع من فولاذ النيكل والكروم، والذي تحتويه قبة بخارية في درجة حرارة 135-150 ْ مئوية. يؤدي ملف التسخين الحلزوني إلى غرفة متوسطة مزودة بفتحة تهوية إلى الجو الخارجي. ويرذ الشراب من الغرفة المتوسطة إلى الغرفة التفريغ الهوائي وهذه العملية تنظم بواسطة صمام قياس يضبط حركته التفريغ الهوائي. وهذا يوثر في إعادة تبخير كتلة السكر [12]، مؤدياً لزيادة إضافية في المحتوى من المادة الجافة.
ويتحكم جهاز التوقيت القابل للتعديل بقدر الاستقبال فيفتح صمام الهواء في لحظة طبخ الوجبة. أما قدر الاستقبال الممتلئ فيتدلي من خيمة التفريغ الهوائي (hood) ويحمل في مواجة الموقد بوساطة جهاز توقيت محرك بالنوابض، ويستبدل القدر بقدر آخر فارغ (3)
تتحكم مضخة الشراب بملء القدر، وهذا يحقق الوزن الواحد لكل الوجبات. ويمكن أن ينتج أكثر من 3000 كغ من السكاكر بالساعة وذلك باختيار النموذج الملائم.

عملية الصنع المستمر

وعن طريق استبدال الوعاء الجامع بحزام الستانلس الستيل (الفولاذ المقاوم للصدأ) المتحرك باستمرار وذلك لحمل أساس الحلوى بعيداً عن الموقد بسرعة محددة مسبقاً في تدفق متواصل، ينتج عملية الطبخ المستمرة. وهذه الاستمرارية لها بعض المميزات و بعض التقييدات.

فوائد الاستمرارية: إنتاج سريع جداً، وخصائص ذوقية organoleptic محسنة، وزيادة زمن الحفظ على الرف من ناحية الخصائص الفيزيائية، واقتصادية الكلفة.cost effectiveness

أما المساوئ: فضوابط العملية قليلة، ويتم إضافة المنكهات في درجة حرارة عالية جداً، وتزايد احتمال إنتاج أساس سكاكر غير متسق-non uniform candy-base.

إن تحضير أساس الأقراص المحلاة من نقل مضبوط الحجم gear meteringلمحلول السكر وشراب الذرة إلى مرحلة التجفيف بالتخلية مماثل لعملية الوجبة الموصوفة أعلاه. والاختلاف أن أساس الأقراص السكرية يسحّب باستمرار على شكل شريط رفيع . ويحقن المنكه المسخن مسبقا إلى الدرجة 50-60 ْ مئوية خلال مغادرة الشريط السكري للموقد . وتلقى كتلة السكاكر المنكهة على رأس وعاء مخروطي دوار متغير السرعة حيث يتم خلطها. ويمكن أن تضاف المادة الدوائية كمحلول أو مبعثر، مسخن مسبقا إلى الدرجة 110-120 ْ مئوية، بكميات مقاسة إلى كتلة الحلوى من خلال مضخات مضبوطة الجرعات.

بعد ذلك تنزلق كتلة الحلوى أسفل مزلق التسليم إلى حزام من الستانلس الستيل حيث تمزج و ترتب حسب الحجم بواسطة ملاقط plows وأسطوانات دوارة .rollers وتضبط درجة حرارة الحزام الناقل بواسطة رذاذ من الماء الساخن ويمكن تعديلها حسب الضرورة.

يمكن إضافة العامل المحمض إلى كتلة الحلوى بواسطة مثقب اهتزازي مضبوط الجرعة، وتماثل الخطوات التالية ما في عملية الوجبة.