

Research Paper

Formulation and Evaluation of Taste-masked Dimenhydrinate Granules Using Eudragit Polymer Coating



Ahmad Hadipour¹ , Neda Salimi¹ , Yousef Javazadeh² , *Zahra Hesari¹

1. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

2. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.



Citation Hadipour A, Salimi N, Javazadeh Y, Hesari Z. Formulation and Evaluation of Taste-masked Dimenhydrinate Granules Using Eudragit Polymer Coating. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2025; 33(4):432-447. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.4.2237.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.4.2237.1>

Received: 01 Dec 2023

Accepted: 30 Apr 2024

Available Online: 01 Jan 2025

ABSTRACT

Background Suitable taste is an important factor in preparing oral drug forms. Polymer coating is an effective method to improve the product's taste.

Objective Different concentrations of Eudragit E polymer were sprayed on dimenhydrinate granules and the effectiveness of masking the bitter taste of the drug was investigated.

Methods Dimenhydrinate granules were prepared using the wet granulation method. The drug powder was uniformly mixed with starch and Avicel with a ratio of 0.5, 0.5 and 1 and hydroxypropyl methylcellulose solution was used as the binder. Then, 2.5-15% concentrations of Eudragit E were used to cover the granules and 4 formulations were prepared. The flowability of the granules and the product taste improvement were evaluated. Also, the drug release test was performed at pH values of 6.8 and 1.

Results The results of the product taste showed that with the increase in the thickness of the coating polymer, the product taste improved significantly ($P < 0.05$). The solubility of Eudragit is pH-dependent. Hence, this property prevents the drug from being released in the oral cavity, and the drug is released in the stomach environment. The highest release speed was related to formulation 1 (with the lowest thickness of polymer coating) and the lowest speed was related to formulation 4 (with the highest thickness of polymer coating). After 90 minutes, between 84.334% and 96.359% of the drug was released. Evaluation of the granules' physical characteristics showed that the formulation's flowability improved. Also, the pan coating technique yield was between 80% and 90% in different formulations.

Conclusion The results showed that Eudragit E can mask the drug's bitter taste. The techniques used to prepare and coat the granules are low-cost and easily applicable so that they can be produced on an industrial scale.

Keywords:

Taste masking,
Dimenhydrinate,
Polymer coating,
Eudragit

* Corresponding Author:

Zahra Hesari

Address: Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Tel: +98 (912) 3532879

E-Mail: z.hesari@gmail.com



Copyright © 2025 The Author(s);
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Nausea is an unpleasant feeling of anxiety and discomfort, often accompanied by vomiting. One type of nausea is motion sickness, which is caused by rapid body movement to which the body is not accustomed or by a conflict between balance and visual stimuli. This condition can be affected by sea, air, and road travel. The main symptoms include nausea, vomiting, cold sweats, and paleness, which may be accompanied by an increased respiratory rate, bloating, and headache. Motion sickness arises from increased conflict in the processed information from multiple senses, a phenomenon referred to as the neural mismatch theory. Most of these conflicts can be classified into two groups: 1) Conflict between visual and vestibular signals, and 2) Conflict between the canal and the eardrum. Based on these groups, motion sickness may occur [1]. The neural mismatch signals activate the histaminergic nervous system in the hypothalamus and stimulate H1 receptors in the brainstem, thereby causing the signs and symptoms of motion sickness, including vomiting [2].

To prevent motion sickness or other types of nausea, dimenhydrinate is recommended. Chemically, dimenhydrinate is a salt of diphenhydramine and 8-chlorotheophylline. Diphenhydramine is a histamine type I receptor antagonist, while 8-chlorotheophylline is used to counteract its sedative effects [3]. One disadvantage of dimenhydrinate is its bitter taste, which reduces patient acceptance.

Since children are one of the most important groups affected by motion sickness and swallowing tablets is difficult for many of these children, designing an alternative dosage form to tablets for this group of consumers seems essential. On the other hand, a liquid dosage form (syrup or suspension) of dimenhydrinate is not available in the pharmaceutical market and, in general, it is more difficult to mask the taste and maintain stability in liquid dosage forms than in solid dosage forms. Therefore, designing and manufacturing a granule dosage form as a solid dosage form, along with coating the granules with a polymer to mask the bitter taste of dimenhydrinate, can provide an ideal dosage form for consumers, especially children. This study aims to develop a coating process using water or an aqueous solvent to mask the taste and protect against moisture using the polymer Eudragit E. In this study, an attempt was made to mask the bitter taste of dimenhydrinate granules using Eudragit E and to determine the

effectiveness of this polymer in masking the taste and releasing the drug.

Methods

Dimenhydrinate was obtained from Galenus Company, Iran. Starch, Avicel, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 10000), Eudragit E, potassium dihydrogen phosphate, acetone, hydrochloric acid, and sodium hydroxide (NaOH) were obtained from Merck, Germany. Other materials were of analytical grade and were used without further purification. Distilled water was used to prepare the solutions.

To prepare dimenhydrinate granules, a wet granulation method was used, whereby dimenhydrinate powder was thoroughly mixed with starch and Avicel in a ratio of 0.5, 0.5 and 1. By adding a 0.5% (W/V) aqueous solution of HPMC 10000 as a granulation binder, a uniform mixture with appropriate moisture content was obtained (0.5 g of polymer was dissolved in water, and the final volume reached 100 cc). In the next step, the mixture was passed through a 20-mesh sieve to form granules. The granules were dried by placing them in an oven at 45 °C for 48 hours to evaporate the solvent (water). Then, the granules were coated with different concentrations of Eudragit E solution in acetone using the pan-coating method.

Drug release was performed using the US Pharmacopoeia No. 2 paddle apparatus [16]. The temperature of the dissolution medium was set at 37±2 °C. Granules prepared from different formulations were placed in 900 cc of dissolution medium, and then the paddle part of the apparatus began to move at 100 rpm. Dissolution tests were conducted at two pH values: 6.8 (phosphate buffer) to simulate oral conditions and 1 (0.1 normal hydrochloric acid) to mimic conditions in the stomach. At 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 and 90 minutes from the start of the test, 5 ml of the dissolution medium was withdrawn and replaced with an equal volume of fresh isothermal medium. The absorbance of the samples was measured using a Biowave II UV spectrophotometer (Biochrom, England), and the concentration of the released drug was calculated by inserting the absorbance values into the standard curve formula. By plotting the curve of the released drug concentration against the studied times, a concentration-time diagram was obtained, which illustrates the drug release pattern at different time intervals. This test was repeated three times in both environments. To determine the drug content, 100 mg of uncoated granules of dimenhydrinate were dissolved in a 250 mL volumetric flask containing phosphate buffer with a pH of 6.8, and the final volume was adjusted to 250 mL. The resulting solution was then

filtered and the UV absorbance was measured at a wavelength of 278.4 nm. This test was repeated three times. To compare the means of each variable in different formulations, ANOVA with a significance level of 0.05 was used. After the ANOVA indicated significance, the Student-Newman-Keuls (SNK) post hoc test was employed to identify which responses had significant differences from the others.

Results

The flowability of the powder was investigated by measuring the angle of repose, Carr's index and Housner's ratio. To calculate the latter two, bulk density (BD) and tapped density (TD) were measured, and each parameter was calculated by inserting these values into the relevant formulas.

The numerical values of the angle of repose in different formulations were generally less than 35 degrees. Carr's index in all formulations was less than 1%, indicating proper flowability of the powders. By comparing this index between powders and granules, it was found that the flowability of the granules was better than that of the powder samples.

A Hausner index of less than 1.11 indicates excellent flowability, while a value between 1.12 and 1.18 indicates good flowability of the sample. The results demonstrated that the powder samples exhibited good flowability, but the flowability of the granules was better than that of the powder samples.

The results also indicated that as the coating thickness of the granules increased, their final weight increased, with formulation 4, which had the highest coating thickness, showing the highest percentage of weight gain. This test was repeated three times. The coating technique was consistent across all formulations, and the results indicated that the concentration of the coating solution did not have a significant effect on the coating efficiency.

The drug release test from the pharmaceutical form was performed using the US Pharmacopoeia No. 2 (Paddle) apparatus. The dissolution test was conducted at pH 6.8 (phosphate buffer). Samples were taken, and the concentration of the released drug was calculated at 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, and 90 minutes from the start of the test.

The results of the drug release test at pH 6.8 showed that as the thickness of the polymer coating increased, the release rate of dimenhydrinate and the total amount

released decreased during the test period. Formulation 4, which had the highest coating thickness, exhibited the lowest release rate, while Formulation 1, with the lowest coating thickness, showed the highest drug release rate. After 90 minutes, the pH of the dissolution medium was changed to resemble the gastric environment (pH 1). Sampling was performed at 10, 20, 30, 45, 60, and 90 minutes. The results indicated that the polymer coating dissolved at the acidic pH, resulting in a significant increase in the drug release rate. The highest release rate was observed for Formulation 1 (with the lowest polymer coating thickness), while the lowest rate was for Formulation 4 (with the highest polymer coating thickness), which released between 334.84% and 359.96% of the drug after 90 minutes.

The taste of the uncoated formulation (No. 1) was unpleasant for most volunteers. Subsequently, coated granules with different concentrations were given to the volunteers, and they were asked to repeat the test. Statistical calculations indicated that as the coating thickness increased, the taste of the drug was significantly better masked.

Conclusion

The granulation technique was used to produce a solid dosage form of dimenhydrinate. To mask the bitter taste of the drug, a solution of the polymer Eudragit E with different concentrations was sprayed onto the granules. The results of the drug taste evaluation indicated that the polymer coating of Eudragit is effective for masking the taste of the drug. This polymer is sensitive to the pH of the dissolution medium; it is insoluble in water in alkaline conditions and soluble in acidic conditions. The dissolution test results demonstrated that this property prevents the release of the drug in the oral environment while allowing its release in the stomach environment. Physical evaluations of the prepared granules showed that the flowability of the formulation improved after the granule formation. Additionally, the efficiency of the pan-coating technique was found to be suitable. Overall, all formulations exhibited appropriate physical properties, but Formulation 4, with the highest coating thickness, achieved the best results in terms of product taste. Notably, the low cost and ease of the techniques used to prepare and coat the granules facilitate large-scale use and industrial production.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved at the 13th meeting of the Educational Council of the Faculty of Pharmacy at [Guilan University of Medical Sciences](#), dated 2017-09-06, as the doctoral thesis proposal for the professional doctorate in pharmacy.

Funding

This study was extracted from PhD dissertation of Neda Salimi, approved by Faculty of Pharmacy at [Guilan University of Medical Sciences](#), Rasht, Iran. This study did not receive any financial support from funding organizations in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

Writing the original draft: Ahmad Hadipour and Neda Salimi; Research and review: Neda Salimi; Methodology, validation, analysis and supervision: Yousef Javadzadeh; Conceptualization, editing, finalization, supervision and project management: Zahra Hesari.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank and acknowledge the Faculty of Pharmacy at [Tabriz University of Medical Sciences](#) for supporting this research.

This Page Intentionally Left Blank



مقاله پژوهشی

ساخت و ارزیابی گرانول‌های طعم‌پوشانی شده دیمن‌هیدرینات با استفاده از روکش پلیمری اودرژیت

احمد هادی پور^۱، ندا سلیمی^۱، یوسف جوادزاده^۲، زهرا حصاری^۱

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

۲. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Hadipour A, Salimi N, Javadzadeh Y, Hesari Z. Formulation and Evaluation of Taste-masked Dimenhydrinate Granules Using Eudragit Polymer Coating. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2025; 33(4):432-447. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.4.2237.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.4.2237.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۰ آذر ۱۴۰۲
تاریخ پذیرش: ۱۱ اردیبهشت ۱۴۰۳
تاریخ انتشار: ۱۲ دی ۱۴۰۳

زمینه: طعم مناسب فراورده دارویی یک فاکتور مهم در تهیه اشکال دارویی خوراکی است. یکی از روش‌های کارآمد برای بهبود طعم فراورده استفاده از روکش پلیمری است.

هدف: در این پژوهش غلظت‌های مختلف پلیمر اودرژیت E روی گرانول‌های داروی دیمن‌هیدرینات اسپری شد و کارایی این پلیمر در پوشاندن طعم تلخ دارو بررسی شد.

روش‌ها: گرانول‌های دیمن‌هیدرینات با روش گرانولاسیون مرطوب تهیه شدند. پودر دارو با نشاسته و آویسل با نسبت ۱-۵-۵/۰ به‌طور یکنواخت مخلوط شد و از محلول هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به‌عنوان چسب گرانول‌سازی استفاده شد. سپس از غلظت‌های ۲/۵ تا ۱۵ درصد اودرژیت برای روکش کردن گرانول‌ها استفاده و ۴ فرمول تهیه شد. ویژگی‌های جریان‌پذیری گرانول‌ها و میزان بهبود طعم فراورده ارزیابی شدند. همچنین تست آزادسازی دارو در pHهای ۶/۸ و ۱ انجام شد.

یافته‌ها: با افزایش ضخامت روکش پلیمری، طعم فراورده به‌طور معناداری بهبود یافت ($P < 0/05$). محلولیت اودرژیت وابسته به pH است که این ویژگی سبب ممانعت از رهش دارو در حفره دهان می‌شود و دارو در محیط معده آزاد می‌شود. بیشترین سرعت آزادسازی مربوط به فرمولاسیون ۱ (با کمترین ضخامت روکش پلیمری) و کمترین سرعت مربوط به فرمولاسیون ۴ (با بیشترین ضخامت روکش پلیمری) بود و پس از گذشت ۹۰ دقیقه بین ۸۴/۳۳۴ تا ۹۶/۳۵۹ درصد دارو آزاد شد. ارزیابی فیزیکی گرانول نشان داد جریان‌پذیری فرمولاسیون بهبود یافت. همچنین بازده تکنیک روکش کردن بین ۸۰ تا ۹۰ درصد در فرمولاسیون‌های مختلف بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان دادند اودرژیت E قابلیت پوشاندن طعم نامناسب دارو را دارد. تکنیک‌های مورد استفاده جهت تهیه کردن گرانول‌ها و روکش دهی آن‌ها با هزینه کم و به‌سادگی قابل اجرا هستند، بنابراین قابلیت تولید را در مقیاس صنعتی دارند.

کلیدواژه‌ها:

طعم‌پوشانی،
دیمن‌هیدرینات، روکش
پلیمری، اودرژیت

* نویسنده مسئول:

زهرا حصاری

نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس.

تلفن: ۳۵۳۲۸۷۹ (۹۱۲) ۹۸+

رایانامه: z.hesari@gmail.com



Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

حالت تهوع یک احساس ناخوشایند به همراه اضطراب و ناراحتی است که اغلب با استفراغ همراه می‌شود. یکی از انواع تهوع، بیماری حرکت است که به دلیل حرکت سریع بدن که وضعیت تعادلی به آن عادت ندارد و یا به دلیل تضاد بین محرک‌های تعادلی و چشمی به وجود می‌آید. این بیماری از دریا، هوا و جاده تأثیر می‌پذیرد. علائم اصلی این بیماری تهوع، استفراغ و تعریق سرد و رنگ‌پریدگی است که واکنش‌های مربوط به آن افزایش تعداد تنفس، نفخ و سردرد است. بیماری حرکت به دلیل افزایش تضاد اطلاعات پردازش شده حس‌های چندان است که به آن تئوری عدم مطابقت عصبی می‌گویند. بیشتر این تضادها در ۲ گروه طبقه‌بندی می‌شود: ۱. تضاد بین پیام‌های بینایی و تعادلی؛ ۲. تضاد بین کانال و سنگ گوش. بر پایه این گروه‌ها ممکن است بیماری حرکت به وجود بیاید [۱]. تصور می‌شود سیستم عصبی هیستامینرژیک در مغز، نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری حرکت ایفا کند. سیگنال‌های عدم تطابق عصبی، سیستم عصبی هیستامینرژیک را در هیپوتالاموس فعال می‌کند و گیرنده‌های H_1 ساقه مغز را تحریک می‌کنند، بنابراین گیرنده‌های H_1 باعث ایجاد علائم و نشانه‌های بیماری حرکت، از جمله استفراغ می‌شوند [۲].

برای پیشگیری از بیماری حرکت یا انواع دیگر تهوع، داروی دیمن‌هیدرینات توصیه می‌شود. از نظر شیمیایی، دیمن‌هیدرینات نمک دیفن‌هیدرامین و ۸-کلروتوفیلین است. دیفن‌هیدرامین یک آنتاگونیست گیرنده هیستامین نوع ۱ است و ۸-کلروتوفیلین برای مقابله با خواب‌آلودگی آن استفاده می‌شود [۳]. یکی از معایب دیمن‌هیدرینات، طعم تلخ آن است که باعث کاهش پذیرش بیماران می‌شود. بنابراین پوشاندن طعم تلخ این دارو در فرمولاسیون‌های دارویی دارای اهمیت است. همچنین باید در نظر داشت پوشاندن طعم نباید باعث کاهش اثربخشی و پایداری شیمیایی دارو شود.

روش‌های متعددی برای پوشاندن طعم نامناسب داروها وجود دارد که شامل تولید پیش‌دارو، تشکیل نمک آنیونی و کاتیونی داروها، تهیه میکروکپسول، تهیه گرانول، اتصال به رزین‌ها، پلیمرهای کراس‌لینک‌شده و کوپلیمرهای متاکریلیک اسید است [۴-۶]. یکی از راه‌های دیگر برای پوشاندن طعم، استفاده از شیرین‌کننده‌هایی مثل اسپارتام و سدیم ساخارین است. اما پروسه استفاده از روکش پلیمری در پوشاندن طعم داروها روش رایجی است که امروزه به میزان زیادی بر روی قرص‌ها و گرانول‌ها انجام می‌شود. روکش کارآمد به‌وسیله اسپری کردن محلول‌های آبی یا آلی و یا پراکنش پلیمرهای طبیعی یا سنتتیک به دست می‌آید [۵].

پلیمر Eudragit E یک کوپلیمر بر پایه دی متیل آمینواتیل متاکریلات و استر متاکریلات خنثی است. اودراژیت E ۳ زیرمجموعه اصلی با نام‌های اودراژیت E12/5، E100 و اودراژیت EPO دارد که هر سه کوپلیمرهای کاتیونی با ساختار شیمیایی مبتنی بر متاکریلات‌اند (دی متیل آمینو اتیل، بوتیل متاکریلات و متیل متاکریلات). این پلیمر حساس به pH بوده و در pH کمتر از ۵/۵ محلول است. این پلیمر، مانع رهش دارو در محیط دهان می‌شود، ولی به سهولت در محیط معدی حل می‌شود و گروه‌های کاتیونی آن با اسیدهای معده تشکیل نمک می‌دهند. ویسکوزیته پایین و چسبندگی خوب از ویژگی‌های اودراژیت‌های سری E است. قابلیت این پلیمر به‌عنوان محافظ رطوبت روکش فیلم به اثبات رسیده است. پراکندگی آبی این پلی متاکریلات با غلظت نسبتاً بالای پلیمر، روکش فیلم را کارآمدتر می‌کند. کوپلیمر متاکریلات، روکش فیلم قابل انعطاف، صاف و بی‌عیبی تولید می‌کند. بسته به ماهیت فیلم، استفاده از اکسپانتهای مختلفی نیاز است، مثل پلاستی سائز و سورفکتانت. گاهی کوپلیمر پلی متاکریلات با شیرین‌کننده‌هایی مثل اسپارتام و ساخارین سدیم با غلظت ۲ تا ۵ درصد روی پلیمر خشک ترکیب می‌شود، اما استفاده از طعم‌دهنده‌ها به‌خاطر تشکیل کمپلکس شیمیایی و کاهش پایداری محدود شده است [۷-۹]. اودراژیت‌های سری E در صنعت داروسازی معمولاً جهت ایجاد روکش فیلم، پوشاندن بو و مزه، محافظت دارو در برابر رطوبت و نور استفاده می‌شوند. مطالعات زیادی نشان می‌دهند انواع اودراژیت E برای تهیه قرص‌های روکش‌شده، قرص‌های بازشونده در دهان، نانوسوسپانسیون‌ها و لیپوزوم‌ها کاربرد دارند [۴، ۱۰-۱۲].

استفاده از شکل دارویی گرانول در مقایسه با قرص باعث راحت‌تر کردن بلع برای افراد، خصوصاً کودکان و افراد دارای دشواری در بلع اشکال دارویی، مانند قرص یا کپسول می‌شود. از آنجاکه کودکان یکی از مهم‌ترین اقشار مبتلا به بیماری حرکت بوده و از طرفی بلع قرص برای بسیاری از این کودکان دشوار است، طراحی شکل دارویی جایگزین قرص برای این دسته از مصرف‌کنندگان ضروری به نظر می‌رسد. از طرفی شکل دارویی مایع (شربت یا سوسپانسیون) نیز از دیمن‌هیدرینات در بازار دارویی موجود نبوده و به‌طور کلی طعم‌پوشانی و حفظ پایداری در اشکال دارویی مایع از اشکال دارویی جامد دشوارتر است. از این‌رو طراحی و ساخت شکل دارویی گرانول، به‌عنوان یک شکل دارویی جامد در کنار روکش‌دهی گرانول‌ها با استفاده از پلیمر برای پوشاندن طعم تلخ داروی دیمن‌هیدرینات می‌تواند شکل دارویی ایده‌آلی برای مصرف‌کنندگان، به‌ویژه اطفال فراهم کند. بنابراین هدف این مطالعه، توسعه یک پروسه روکش‌دهی با استفاده از آب یا حلال آبی، برای پوشاندن مزه و محافظت از رطوبت با استفاده از پلیمر اودراژیت E است. در این مطالعه، تلاش بر این است تا با استفاده از اودراژیت E طعم تلخ گرانول‌های دارویی

جدول ۱. اجزای فرمولاسیون گرانول دیمن هیدرینات

شماره فرمولاسیون	دیمن هیدرینات (گرم)	نشاسته (گرم)	آویسل (گرم)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز ۱۰۰۰۰ (گرم)	وزن نهایی گرانول ها بدون روکش (گرم)
۱	۵۰۰	۲۵۰	۲۵۰	۰/۵	۱۰۰۰

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

برای اندازه گیری زاویه سکون، گرانول ها از یک قیف که در ارتفاع مشخصی از سطح صاف بود، عبور داده شدند. تجمع توده گرانول ها بر روی سطح، به صورت مخروطی است. طبق معادله شماره ۱، از تقسیم ارتفاع مخروط ایجاد شده (h) به شعاع آن (r)، تانژانت زاویه سکون محاسبه می شود (فرمول شماره ۱) [۱۳].

1.

$$\text{Tang}\theta = \frac{h}{r}$$

اندازه گیری دانسیته بالک^۳

برای اندازه گیری دانسیته بالک، گرانول ها درون استوانه مدرج ریخته و وزن و حجم آن محاسبه شد. سپس دانسیته بالک از تقسیم وزن به حجم گرانول ها به دست می آید [۱۴].

اندازه گیری دانسیته فشرده^۴

جهت اندازه گیری دانسیته فشرده گرانول های روکش شده، درون استوانه مدرج ریخته شدند و به کمک دستگاه به آن ها ضربات مکانیکی وارد شد. دانسیته فشرده از تقسیم وزن گرانول ها بر حجم آن ها پس از فشرده شدن محاسبه می شود [۱۴].

محاسبه اندیس کار^۵ و ضریب هاسنر^۶

جهت بررسی جریان پذیری گرانول ها، اندیس کار و ضریب هاسنر به ترتیب طبق فرمول های شماره ۲ و ۳ محاسبه شدند [۱۵]. در یک پودر با جریان پذیری بالا، دانسیته بالک و دانسیته فشرده از نظر مقدار نزدیک هم هستند. بنابراین اندیس کار کوچک خواهد بود. از طرف دیگر، در یک پودر با جریان پذیری کم، دانسیته بالک و دانسیته تفاوت بیشتری با هم دارند که موجب افزایش مقدار این شاخص می شود.

2.

$$\text{CI (Carr's Index)} = \frac{(\text{TD} - \text{BD})}{\text{TD}} \times 100$$

3. Bulk Density (BD)
4. Tapped Density (TD)
5. Carr's Index
6. Hausner Ratio

دیمن هیدرینات پوشانده شود و میزان اثربخشی این پلیمر در طعم پوشانی و آزادسازی دارو مشخص شود.

روش ها

مواد شیمیایی

دیمن هیدرینات از شرکت جالینوس ایران تهیه شد. نشاسته، آویسل، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز ۱۰۰۰۰، اودراژیت E، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، استون، هیدروکلریک اسید و سود (NaOH) از شرکت مرک آلمان تهیه شدند. سایر مواد نیز با درجه آنالیتیکال بوده و بدون خالص سازی اضافه تری مصرف شدند. از آب مقطر (موجود در آزمایشگاه فارماسیوتکیس دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان) برای آماده سازی محلول ها استفاده شد.

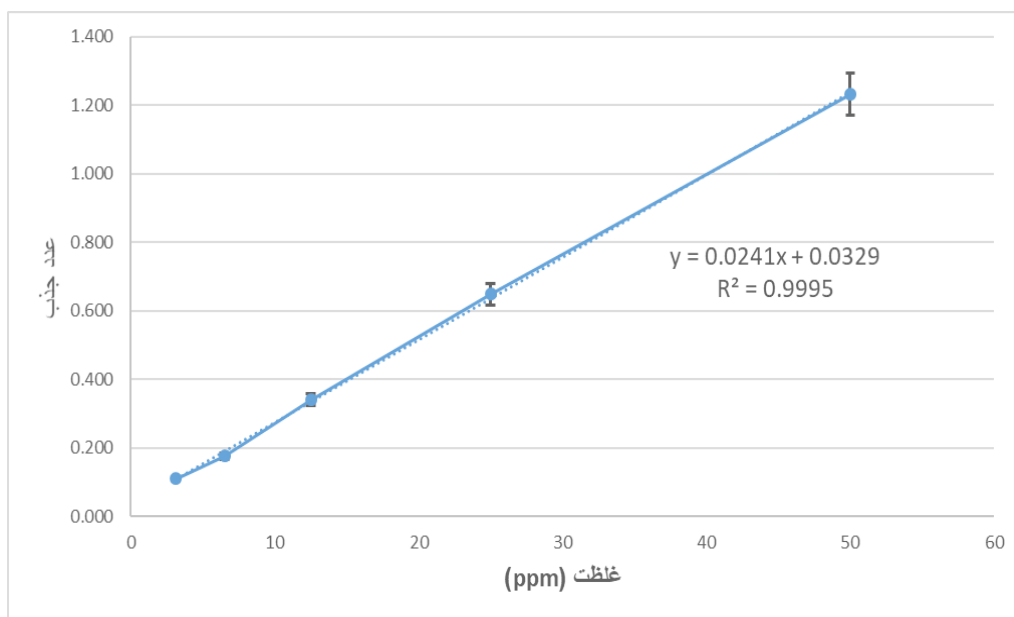
روش تهیه فرمولاسیون ها

برای تهیه کردن گرانول های دیمن هیدرینات از روش گرانولاسیون مرطوب استفاده شد. بدین ترتیب که پودر داروی دیمن هیدرینات با نشاسته و آویسل با نسبت ۱-۰/۵-۰/۵ به طور کامل مخلوط شد (جدول شماره ۱) و با افزودن محلول ۰/۵ درصد (وزنی - حجمی) از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز ۱۰۰۰۰ به عنوان چسب گرانول سازی، یک مخلوط یکنواخت با رطوبت مناسب حاصل شد (مقدار ۰/۵ گرم از پلیمر در آب حل شد و حجم نهایی به ۱۰۰ سی سی رسید). در مرحله بعد مخلوط از الک با مش ۲۰ عبور داده شد تا گرانول ها تشکیل شوند. با قرارگیری گرانول ها در آون (۴۵ درجه سانتی گراد به مدت ۴۸ ساعت) و تبخیر حلال (آب) گرانول ها خشک شدند. در بخش دوم کار، گرانول ها با غلظت های مختلف از محلول اودراژیت E در استون، به روش روکش دهی با دیگ^۱ روکش شدند (جدول شماره ۲).

بررسی جریان پذیری گرانول ها

اندازه گیری زاویه سکون^۲

1. Pan coating
2. Angle of repose



تصویر ۱. منحنی استاندارد دیمن هیدرینات در pH=۱

۶/۲۵، ۳/۱۲۵ میلی گرم در میلی لیتر) در طول موج ۲۷۶/۴ برای pH=۱ با دستگاه اسپکتروفتومتر Biochrom (Biochrom)، انگلستان) ۳ بار و در ۳ روز متوالی اندازه گیری شد. همچنین این کار در طول موج ۲۷۸/۴ برای pH=۶/۸ انجام شد. با رسم نمودار غلظت - جذب UV به ترتیب مطابق تصویرهای شماره ۱ و ۲ منحنی های استاندارد رسم شد و معادله خط و ضریب رگرسیون آن مشخص شد.

محاسبه درصد افزایش وزن گرانول ها

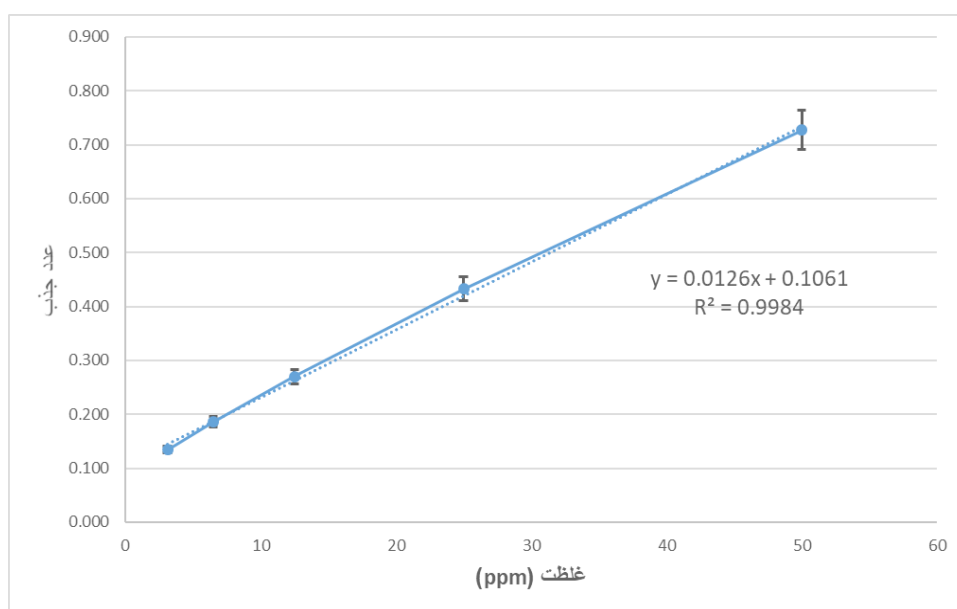
3.

$$HR=TD/BD$$

مراحل مربوط به بررسی جریان پذیری (۱-۳ تا ۴-۳) ۳ بار تکرار شد.

منحنی استاندارد دیمن هیدرینات

جذب UV هریک از غلظت های استاندارد (۵۰، ۲۵، ۱۲/۵،



تصویر ۲. منحنی استاندارد دیمن هیدرینات در pH= ۶/۸

جدول ۲. تهیه غلظت‌های مختلف از پلیمر روکش‌کننده در حلال

شماره فرمولاسیون	اودراژیت E (درصد)	حجم استون (میلی لیتر)
۱	۲/۵	۳۰
۲	۵	۳۰
۳	۱۰	۳۰
۴	۱۵	۳۰

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

جدول ۳. بررسی میزان جریان‌پذیری پودر و گرانول دیمن‌هیدرینات

شماره فرمولاسیون	زاویه سکون (درجه)		اندریس کارر (درصد)		ضریب هاسنر	
	پودر	گرانول	پودر	گرانول	پودر	گرانول
۱	۳۱/۷۹۹	۲۳/۷۴۹	۰/۰۹۵	۰/۰۳۵	۱/۱۰۵	۱/۰۳۶
۲	۳۱/۷۹۹	۳۴/۷۰۲	۰/۰۹	۰/۰۴۵	۱/۰۹۹	۱/۰۴۷
۳	۳۰/۹۶۴	۲۲/۷۸۲	۰/۱	۰/۰۵۰	۱/۱۱۱	۱/۰۵۳
۴	۳۰/۱۱۴	۲۶/۵۶۵	۰/۱۰۵	۰/۰۴۰	۱/۱۱۷	۱/۰۴۲

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

آزمون رهش دارو

این آزمون با استفاده از دستگاه شماره ۲ فارماکوپه آمریکا (Paddle apparatus) انجام گرفت [۱۶]. دمای محیط انحلال در $25 \pm 37^\circ\text{C}$ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. گرانول‌های تهیه‌شده از فرمولاسیون‌های مختلف درون ۹۰۰ سی‌سی محیط انحلال قرار گرفت، سپس بخش پارویی دستگاه^۲ با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه شروع به حرکت کرد. تست انحلال در pH ۲ معادل ۶/۸ (بافر فسفات) جهت شبیه‌سازی شرایط دهان و pH معادل ۱ (هیدروکلریک اسید ۰/۱ نرمال) جهت شبیه‌سازی شرایط مشابه معده انجام گرفت. طی زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۹۰ دقیقه از شروع تست، نمونه‌برداری با حجم ۵ میلی‌لیتر از محیط انحلال صورت گرفت که با حجم مساوی از محیط تازه هم‌دمای جایگزین شد. جذب نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر Biochorm، Biochorm II UV (انگلستان) اندازه‌گیری شد و غلظت داروی آزادشده با جای‌گذاری در فرمول منحنی استاندارد محاسبه شد. با رسم منحنی غلظت داروی آزادشده در برابر زمان‌های موردبررسی، نمودار غلظت - زمان به دست آمد که الگوی آزادسازی دارو در بازه‌های زمانی مختلف را نشان می‌دهد. این تست در هر دو محیط ۳ بار تکرار شد.

گرانول‌ها قبل از روکش کردن وزن شدند. بعد از روکش‌دهی و خشک شدن روکش، مجدداً گرانول‌ها وزن شدند. درصد افزایش وزن طبق فرمول شماره ۴ محاسبه شد. این تست ۳ بار تکرار شد.

۴.

$$100 \times \frac{\text{وزن بدون روکش} - \text{وزن با روکش}}{\text{وزن بدون روکش}} = \text{درصد افزایش وزن گرانول‌ها}$$

محاسبه میزان کارایی تکنیک روکش کردن

گرانول‌ها قبل از روکش کردن وزن شدند. بعد از روکش‌دهی و خشک شدن روکش، مجدداً گرانول‌ها وزن شدند. اختلاف وزن قبل و بعد روکش‌دهی حساب شد و بر وزن موردانتظار (در صورت روکش‌دهی ۱۰۰ درصد) تقسیم و در ۱۰۰ ضرب شد تا میزان کارایی روکش کردن به صورت درصد محاسبه شود (فرمول شماره ۵).

۵.

$$100 \times \frac{\text{وزن بدون روکش} - \text{وزن با روکش}}{\text{میزان کارایی تکنیک روکش کردن}} = \text{افزایش وزن مورد انتظار}$$

تست تعیین محتوای دارویی

بری انجام این تست، ۱۰۰ میلی گرم از گرانول‌های روکش‌نشده از دیمن‌هیدرینات در یک بالون حجمی ۲۵۰ میلی‌لیتری حاوی بافر فسفات با $\text{pH} = 6/8$ حل شد و حجم نهایی به ۲۵۰ میلی‌لیتر رسید. سپس محلول به‌دست‌آمده فیلتر شد و جذب UV در طول موج ۲۷۸/۴ نانومتر بررسی شد. این تست ۳ بار تکرار شد.

ارزیابی طعم فراورده

از ۱۰ داوطلب در گروه سنی ۱۸ تا ۴۵ سال از هر دو جنس زن و مرد برای مقایسه طعم گرانول‌ها استفاده شد. ارزیابی طعم گرانول‌ها به‌صورت یک‌سوکور و تصادفی انجام شد. ابتدا فرمولاسیون بدون روکش در ۲ میلی‌لیتر آب پراکنده شد و از هریک از داوطلبین خواسته شد آن را ۳۰ تا ۴۰ ثانیه در دهان خود نگه دارند و از نظر احساس تلخی به آن از صفر تا ۵ نمره دهند (صفر بهترین و ۵ بدترین طعم). سپس گرانول‌های روکش‌دار با غلظت‌های مختلف به داوطلبین داده و دوباره خواسته شد این تست را تکرار کنند. الگوی نمره‌دهی مطابق مقیاس لذت اصلاح‌شده^۸ است: صفر= بدون طعم، ۱= آستانه، ۲= کمی تلخ، ۳= متوسط تلخ، ۴= تلخ و ۵= شدیداً تلخ. بین ارزیابی هر فرمولاسیون، دوره‌های استراحت مناسب در نظر گرفته شد که امکان نوشیدن مقادیر کافی آب برای داوطلبین فراهم شود [۱۷].

محاسبات آماری

تمام متغیرهای موردبررسی ۳ بار تکرار شدند؛ میانگین و انحراف معیار آن‌ها محاسبه شد. برای مقایسه میانگین هر متغیر در فرمولاسیون‌های مختلف از آزمون آماری آنووا با سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد. پس از معنادار شدن آزمون آنووا برای یافتن پاسخی که اختلاف معنی‌دار با بقیه دارد، از تست تعقیبی ستیودنت نیومن کولز^۹ استفاده شد.

یافته‌ها

بررسی جریان‌پذیری پودر با محاسبه زاویه سکون، اندیس کارر و ضریب هاسنر

جریان‌پذیری پودر با اندازه‌گیری زاویه سکون، اندیس کارر و ضریب هاسنر بررسی شد. برای محاسبه ۲ مورد آخر دانسیته بالک و دانسیته فشرده اندازه‌گیری شد و با قرار دادن در فرمول‌های مربوطه، هر پارامتر محاسبه شد. نتایج بررسی اندازه‌گیری در جدول شماره ۳ آورده شده است.

مقادیر عددی زاویه سکون در فرمولاسیون‌های مختلف به‌طور کلی کمتر از ۳۵ درجه بود و با مقایسه نتایج با جدول ارائه‌شده در فارماکوپه ایالات متحده [۱۸]، می‌توان گفت جریان‌پذیری گرانول‌ها خوب است، اما با تهیه گرانول‌ها به‌طور محسوسی جریان‌پذیری افزایش یافت.

شاخص کارر در تمام فرمولاسیون‌ها کمتر از ۱ درصد بود که نشان‌دهنده جریان‌پذیری مناسب پودرها است و با مقایسه این شاخص بین پودرها و گرانول‌ها می‌توان تشخیص داد جریان‌پذیری گرانول‌ها بهتر از نمونه‌های پودر بود.

شاخص هاسنر کمتر از ۱/۱۱، نشان‌دهنده جریان‌پذیری عالی و بین ۱/۱۲ تا ۱/۱۸ نشان‌دهنده جریان‌پذیری خوب نمونه است. نتایج نشان می‌دهند نمونه‌های پودری جریان‌پذیری خوبی داشتند، اما جریان‌پذیری گرانول‌ها بهتر از نمونه‌های پودر بود.

محاسبه درصد افزایش وزن گرانول‌ها

برای محاسبه درصد افزایش وزن، گرانول‌ها قبل از روکش کردن و همچنین بعد از روکش‌دهی و خشک شدن روکش وزن شدند. درصد افزایش وزن طبق معادله ارائه‌شده در بخش مواد و روش‌ها محاسبه شد. نتایج در تصویر شماره ۳ به نمایش درآمدند.

نتایج نشان می‌دهند با افزایش ضخامت روکش گرانول‌ها، وزن نهایی آن‌ها بالاتر می‌رود و فرمولاسیون ۴ با بیشترین ضخامت روکش بالاترین درصد افزایش وزن را داشت.

محاسبه میزان کارایی روکش کردن

این آزمون ۳ بار تکرار شد و میزان کارایی روکش کردن در تصویر شماره ۴ نمایش داده شده است.

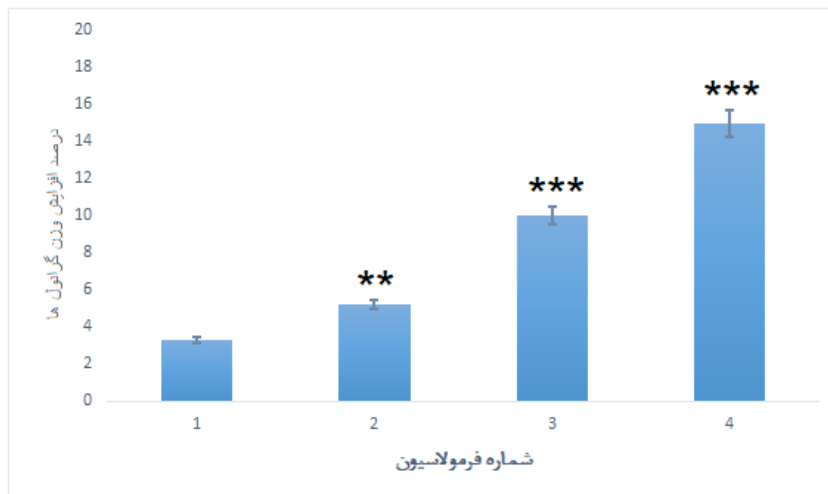
تکنیک روکش کردن برای تمام فرمولاسیون‌ها یکسان بود و نتایج نشان داد غلظت محلول روکش تأثیر معناداری بر راندمان روکش‌دهی نداشت.

تست آزادسازی دارو از گرانول‌های فرمولاسیون‌ها در $\text{pH} = 6/8$

تست آزادسازی دارو از شکل دارویی با دستگاه شماره ۲ فارماکوپه آمریکا (Paddle) انجام گرفت. تست انحلال در pH معادل ۶/۸ (بافر فسفات) انجام گرفت. طی زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰ دقیقه از شروع تست، نمونه‌برداری و غلظت داروی آزادشده محاسبه شد.

نتایج تست آزادسازی دارو در $\text{pH} = 6/8$ نشان می‌دهند که با افزایش ضخامت روکش پلیمری سرعت آزادسازی دیمن‌هیدرینات و مقدار نهایی آزادشده از آن طی زمان آزمایش کاهش یافت. فرمولاسیون ۴ (با بیشترین ضخامت روکش) کمترین سرعت آزادسازی و فرمولاسیون ۱ (با کمترین ضخامت روکش) بیشترین

8. Modified Hedonic Scale
9. Student-Newman-Keuls (SNK)



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۳. محاسبه درصد افزایش وزن گرانول ها (ستاره ها نشان دهنده داده های با معنا هستند).

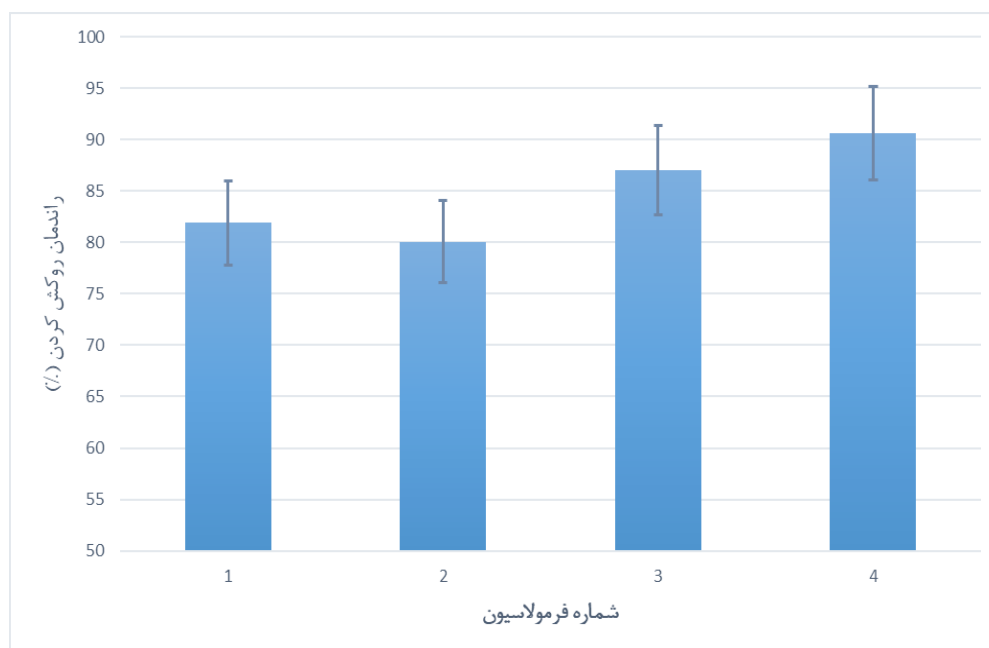
۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰ نمونه برداری صورت گرفت. نتایج آزادسازی دارو از فرمولاسیون های مختلف در این pH در **تصویر شماره ۶** نشان داده شده است.

نتایج نشان داد روکش پلیمری در pH اسیدی حل شد که در نتیجه آن، سرعت آزادسازی دارو به طور چشمگیری افزایش یافت. بیشترین سرعت آزادسازی مربوط به فرمولاسیون ۱ (با کمترین ضخامت روکش پلیمری) و کمترین سرعت مربوط به فرمولاسیون ۴ (با بیشترین ضخامت روکش پلیمری) بود که پس

سرعت آزادسازی دارو را نشان داد (**تصویر شماره ۵**). مقدار داروی آزاد شده در انتهای آزمایش برای تمام فرمولاسیون ها کمتر از ۱۰ درصد بود که نشان دهنده مقاومت روکش در برابر انحلال در pH مورد بررسی می باشد.

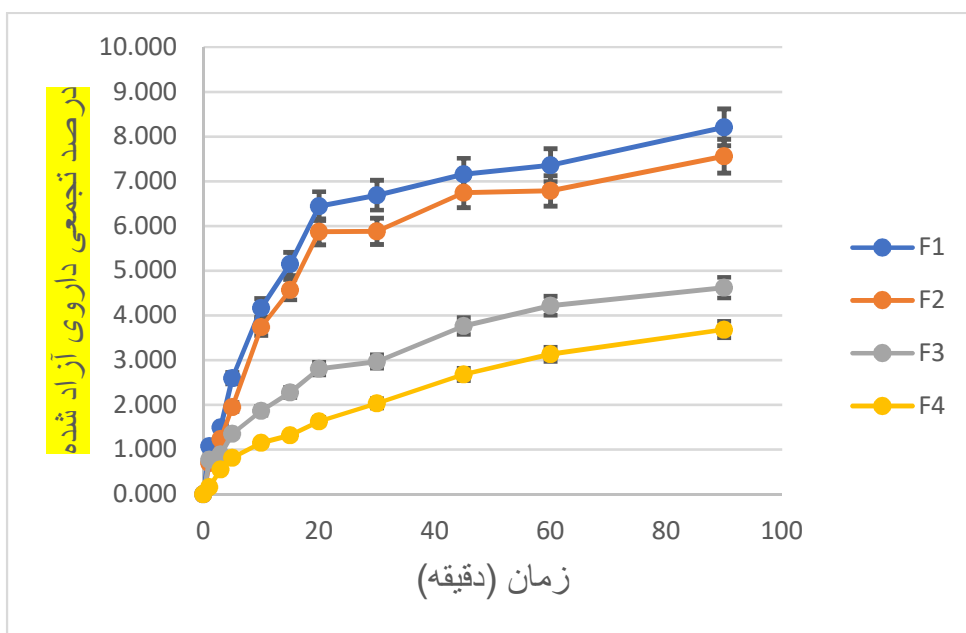
تست آزادسازی دارو از گرانول های فرمولاسیون ها در pH=۱

پس از گذشت ۹۰ دقیقه pH محیط انحلال تغییر یافت تا شرایط مشابه محیط معده (pH=۱) شود. در زمان های ۱۰، ۲۰،



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۴. محاسبه میزان کارایی تکنیک روکش کردن



مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

تصویر ۵. نمودار سرعت آزادسازی دیمن هیدرینات از گرانول‌های فرمولاسیون‌های مختلف در محیط انحلال با pH=6/8

محاسبات آماری نشان دادند با افزایش ضخامت روکش، طعم دارو به‌طور معناداری بهتر پوشانده شد. نتایج ارزیابی طعم گرانول‌ها در تصویر شماره ۷ به نمایش در آمده است.

بحث

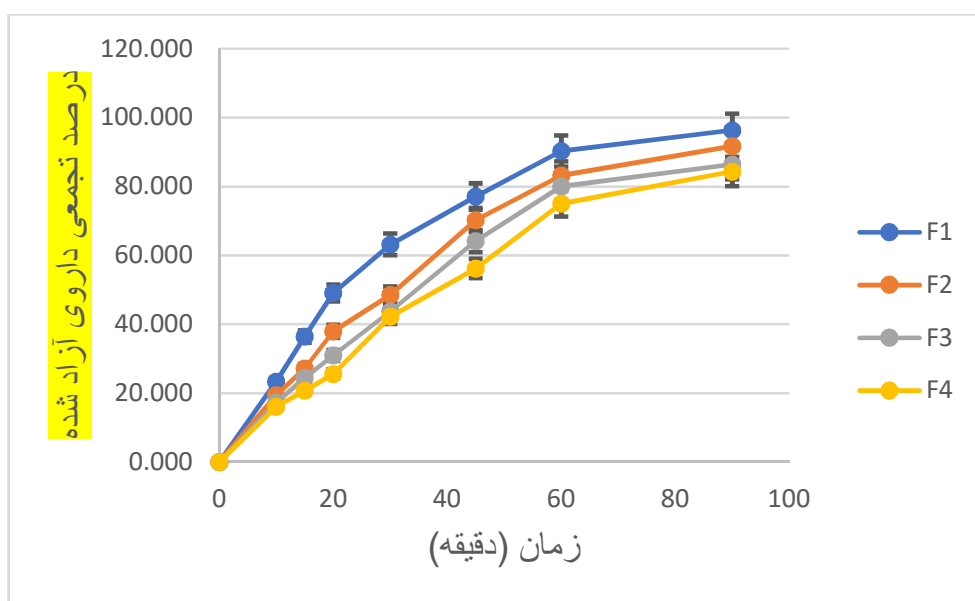
بررسی کارایی روش روکش کردن گرانول‌ها

در این پژوهش گرانول‌های دیمن هیدرینات با روش

از گذشت ۹۰ دقیقه بین ۸۴/۳۳۴ تا ۹۶/۳۵۹ درصد دارو آزاد شد (تصویر شماره ۶).

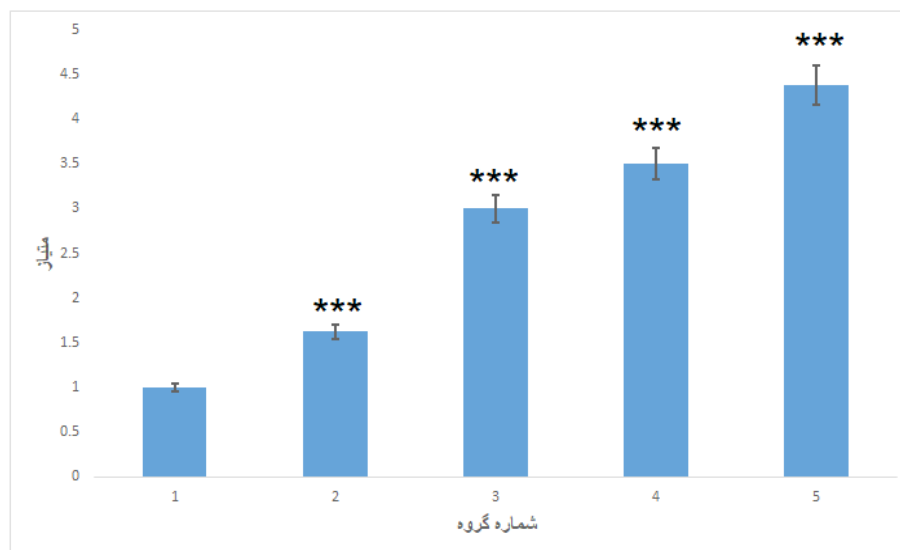
ارزیابی طعم فراورده

طعم فرمولاسیون بدون روکش (شماره ۱) برای اکثر داوطلب‌ها ناخوشایند بود. سپس گرانول‌های روکش‌دار با غلظت‌های مختلف به داوطلبین داده و دوباره خواسته شد این تست را تکرار کنند.



مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

تصویر ۶. نمودار سرعت آزادسازی دیمن هیدرینات از گرانول‌های فرمولاسیون‌های مختلف در محیط انحلال با pH=1



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۷. نتایج تست ارزیابی طعم فراورده (ستاره‌ها نشان‌دهنده اختلاف آماری معنادار هستند)

ضخامت روکش پلیمری سرعت آزادسازی دیمن‌هیدرینات و مقدار نهایی آزاد شده از آن طی زمان آزمایش، به‌طور معناداری کاهش یافت ($P < 0.05$). فرمولاسیون ۴ (با بیشترین ضخامت روکش) کمترین سرعت آزادسازی و فرمولاسیون ۱ (با کمترین ضخامت روکش) بیشترین سرعت آزادسازی دارو را نشان داد (تصویرهای شماره ۴ و ۵).

در ادامه آزمایش، pH محیط انحلال تغییر یافت تا شرایط مشابه محیط معده ($pH=1$) شود. نتایج نشان داد روکش پلیمری در pH اسیدی حل شد که در نتیجه آن سرعت آزادسازی دارو به‌طور چشمگیری افزایش یافت. مطالعات گذشته نشان دادند که pK_a اودرژیت E معادل ۶/۳ است و در محیط اسیدی با پروتونه شدن گروه‌های آمین، این پلیمر به‌خوبی هیدراته می‌شود [۱۹]. بیشترین سرعت آزادسازی مربوط به فرمولاسیون ۱ (با کمترین ضخامت روکش پلیمری) و کمترین سرعت مربوط به فرمولاسیون ۴ (با بیشترین ضخامت روکش پلیمری) بود (تصویرهای شماره ۴ و ۶). پس از گذشت ۹۰ دقیقه بین ۸۴/۳۳۴ تا ۹۶/۳۵۹ درصد دارو آزاد شد.

در پژوهش‌های گذشته لوپالکو و همکارانش میکروبیدهای پروپرانولول هیدروکلراید را با استفاده از اودرژیت EPO برای پوشاندن طعم تلخ روکش‌دهی کردند. در این مطالعه میزان رهش دارو در pHهای ۱/۲، ۴، ۵/۵ و ۶/۸ بررسی شد. نتایج نشان داد با کاهش pH، میزان و سرعت رهش دارو از میکروذرات افزایش می‌یابد که این نتایج با نتایج آزمون آزادسازی در پژوهش جاری همسو است [۲۰]. همچنین سامانی و همکارانش میکروذرات سوماترپتان را با استفاده از اودرژیت E با هدف طعم‌پوشانی روکش کردند و میزان رهش دارو را از این میکروذرات در اسید

گرانولاسیون مرطوب تهیه شدند. بدین ترتیب که پودر داروی دیمن‌هیدرینات با نشاسته و آویسل با نسبت ۱-۰/۵-۰/۵ به‌طور کامل مخلوط شد و با افزودن محلول ۰/۵ درصد (وزنی - حجمی) از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به‌عنوان چسب گرانول‌سازی، یک مخلوط یکنواخت با رطوبت مناسب حاصل شد. در مرحله بعد مخلوط از الک عبور داده شد تا گرانول‌ها تشکیل شوند. سپس گرانول‌ها با غلظت‌های مختلف از Eudragit E روکش شدند. ایجاد پوشش پلیمری با روش pan coating انجام شد و محلول پلیمر در استون بر روی گرانول‌ها اسپری شد. نتایج نشان داد راندمان روکش‌دهی بین ۸۰/۰۵ تا ۹۰/۶۴ درصد بود که نشان‌دهنده کارایی مناسب این روش است. ضخامت روکش باتوجه به مقدار پلیمر مورد استفاده در هر فرمولاسیون متفاوت بود. در فرمول اول ۲/۵ درصد از Eudragit E در مقدار معینی استون حل شد. در فرمولاسیون ۲، ۳ و ۴ به ترتیب ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد از محلول روکش استفاده شد. باتوجه به تصویر شماره ۳ افزایش وزن فرمولاسیون‌ها پس از روکش کردن روند افزایشی داشت و تفاوت وزن نهایی آن‌ها معنادار بود ($P < 0.05$). درواقع بیشترین وزن روکش را فرمول ۴ با ۱۵ درصد روکش داشت.

بررسی سرعت آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های تهیه‌شده

ابتدا تست انحلال در pH معادل ۶/۸ (بافر فسفات) انجام گرفت. باتوجه به نمودارهای مقدار داروی آزاد شده در برابر زمان، پس از گذشت ۹۰ دقیقه از شروع آزمون، بین ۳/۶۸۴ تا ۸/۲۰۸ درصد از دارو از فرمولاسیون‌های مختلف آزاد شد که نشان‌دهنده مقاومت روکش پلیمری در برابر نفوذ آب و آزاد شدن دارو در این pH است. با مهار آزادسازی دارو در محیط دهان ($pH=6.8$) طعم تلخ دارو احساس نخواهد شد. نتایج نشان می‌دهند با افزایش

هیدروکلریک ۰/۱ مولار و بافر فسفات $\text{pH}=6/8$ مقایسه کردند. نتایج نشان داد در محلول هیدروکلریک اسید طی ۱۵ دقیق حدود ۷۰ درصد دارو آزاد شد، درحالی که در بافر فسفات ظرف ۱۵ دقیقه کمتر از ۲۰ درصد داروی موجود در میکروذرات رهش یافته بود که مجدداً تأییدکننده نتایج مطالعه حاضر است [۲۱].

بررسی محتوای دارویی

در این تست مقدار داروی موجود در ۱۰۰ میلی گرم از گرانول های روکش نشده تعیین شد. نتایج نشان دادند $47/883 \pm 0/283$ میلی گرم دارو در هر ۱۰۰ میلی گرم از گرانول ها وجود دارد. طبق جدول فرمولاسیون ها، مقدار تئوری موردانتظار، ۵۰ میلی گرم دارو در هر ۱۰۰ میلی گرم از گرانول ها است، به این ترتیب راندمان تکنیک تهیه گرانول $95/766$ درصد است.

بررسی میزان پوشاندن طعم دارو

برای بررسی طعم فرمولاسیون های تهیه شده، از ۱۰ داوطلب برای مقایسه طعم گرانول ها استفاده شد. طبق نتایج تصویر شماره ۷ طعم فرمولاسیون بدون روکش برای اکثر داوطلب ها ناخوشایند بود. سپس گرانول های روکش دار با غلظت های مختلف به داوطلبین داده و دوباره خواسته شد این تست را تکرار کنند. محاسبات آماری نشان دادند با افزایش ضخامت روکش، طعم دارو به طور معناداری بهتر پوشانده می شود ($P < 0/05$). بهترین فرمولاسیون از لحاظ طعم شماره ۴ با ۱۵ درصد روکش پلیمری بود. نتایج مطالعات قبلی، همسو با یافته های این پژوهش بوده و نشان می دهند اودراژیت E برای ایجاد روکش پلیمری در اشکال دارویی جامد و پوشاندن طعم نامناسب داروها کارآمد است [۲۱-۲۴].

در پژوهشی، دراشکوییچ و همکارانش اثر Eudragit E PO را در پوشاندن طعم تلخ داروها ارزیابی کردند. آن ها از استامینوفن و کافئین به عنوان داروهای مدل استفاده کردند. برای روکش کردن دارو از تکنیک پوشش دهی در بستر سیال^{۱۰} استفاده شد. دارو در یک محفظه معلق شد و محلول حاوی پلیمر بر روی آن اسپری شد. گرانول های تهیه شده سپس به صورت قرص پرس شدند و شکل دارویی نهایی از نظر پوشانده شدن طعم دارو ارزیابی شد. نتایج تست بر روی افراد داوطلب نشان داد این پلیمر تا حد زیادی طعم تلخ داروها را می پوشاند. این نتایج با ارزیابی های ما در پژوهش اخیر همخوانی دارد [۱۰].

نتیجه گیری

در این مطالعه از تکنیک گرانولاسیون برای تولید شکل دارویی جامد از دیمن هیدرینات استفاده شد. سپس برای پوشاندن طعم تلخ دارو، محلولی از پلیمر اودراژیت E با غلظت های مختلف بر

روی گرانول ها اسپری شد. نتایج ارزیابی طعم دارو نشان دادند روکش پلیمری اودراژیت برای پوشاندن طعم دارو مناسب است. این پلیمر به pH محیط انحلال حساس است و در محیط قلیایی در آب نامحلول و در محیط اسیدی محلول است. نتایج تست انحلال نشان داد این ویژگی سبب ممانعت از رهش دارو در محیط دهان و آزادسازی آن در محیط معده می شود. ارزیابی های فیزیکی گرانول های تهیه شده نشان دادند پس از تشکیل گرانول ها جریان پذیری فرمولاسیون بهبود یافت. همچنین بازده تکنیک روکش کردن با دیگ^{۱۱} مناسب بود. به طور کلی تمام فرمولاسیون ها ویژگی های فیزیکی مناسبی داشتند، اما فرمولاسیون شماره ۴ با بیشترین ضخامت روکش، بهترین نتیجه را از نظر طعم فراورده داشت. نکته قابل توجه هزینه پایین و سهولت تکنیک های مورد استفاده جهت تهیه گرانول و روکش دهی است که قابلیت استفاده در حجم زیاد و امکان تولید صنعتی را فراهم می کند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در سیزدهمین جلسه شورای آموزشی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مورخ ۱۳۹۶/۶/۱۵ تحت عنوان پروپوزال پایان نامه دکترای حرفه ای داروسازی به تصویب رسید.

حامی مالی

این مطالعه از پایان نامه دکتری ندا سلیمی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان استخراج شده است. این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان های تأمین مالی در بخش های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

نگارش پیش نویس: احمد هادی پور، ندا سلیمی؛ تحقیق و بررسی، منابع: ندا سلیمی؛ روش شناسی، اعتبارسنجی، تحلیل، نظارت: یوسف جوادزاده؛ مفهوم سازی، ویراستاری و نهایی سازی نوشته، نظارت، مدیریت پروژه: زهرا حصاری.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در این پژوهش ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی کنند.

References

- [1] Schmä F. Neuronal mechanisms and the treatment of motion sickness. *Pharmacology*. 2013; 91(3-4):229-41. [DOI:10.1159/000350185] [PMID]
- [2] Kumar P, Anilakumar K, Mallesha Y, Sharma R. motion sickness: Manifestations and Prevention. *Defence Life Science Journal*. 2020; 5(3):230-7. [Link]
- [3] Jadhav YG, Galgatte UC, Chaudhari PD. Overcoming poor solubility of dimenhydrinate: Development, optimization and evaluation of fast dissolving oral film. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2018; 8(4):721-5. [DOI:10.15171/apb.2018.081] [PMID]
- [4] Amelian A, Winnicka K. Polymers in pharmaceutical taste masking applications. *Polimery*. 2017; 62(6):419-27. [DOI:10.14314/polimery.2017.419]
- [5] Joshi S, Petereit HU. Film coatings for taste masking and moisture protection. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 457(2):395-406. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2013.10.021] [PMID]
- [6] Dubey A, Tiwari BK, Sharma N. Taste masking technologies: A review. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022; 13(8):4858-67. [Link]
- [7] Patra CN, Priya R, Swain S, Jena GK, Panigrahi KC, Ghose D. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017; 3(1):33-45. [DOI:10.1016/j.fjps.2017.02.001]
- [8] Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit®: A technology evaluation. *Expert opinion on Drug Delivery*. 2013; 10(1):131-49. [DOI:10.1517/17425247.2013.736962] [PMID]
- [9] Nollenberger K, Albers J. Poly (meth) acrylate-based coatings. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 457(2):461-9. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2013.09.029] [PMID]
- [10] Drašković M, Medarević D, Aleksić I, Parojčić J. In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017; 43(5):723-31. [DOI:10.1080/03639045.2016.1220572] [PMID]
- [11] Schichtel J. Determination of the dissolution behavior of celecoxib-eudragit E 100-nanoparticles using cross-flow filtration [PhD Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2016. [Link]
- [12] Koshti AR, Jadhav SB, Bari M, Barhate S. Formulation optimization and Evaluation of Orodispersible Tablet of taste masked Fexofenadine hydrochloride. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*. 2019; 9(3):212-9. [DOI:10.5958/2231-5713.2019.00036.9]
- [13] Chakravarthy KK, Younus M, Shaik S, Pisipati SVV. Formulation and evaluation of enteric coated pellets of omeprazole. *International Journal of Drug Development and Research*. 2012; 4(4):257-64. [Link]
- [14] Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9(1):250-8. [DOI:10.1208/s12249-008-9046-8] [PMID]
- [15] Traina K, Cloots R, Bontempi S, Lumay G, Vandewalle N, Boschini F. Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement. *Powder Technology*. 2013; 235:842-52. [DOI:10.1016/j.powtec.2012.11.039]
- [16] Singhvi G, Singh M. In-vitro drug release characterization models. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011; 2(1):77-84. [Link]
- [17] Kadota K, Terada H, Fujimoto A, Nogami S, Uchiyama H, Tozuka Y. Formulation and evaluation of bitter taste-masked orally disintegrating tablets of high memantine hydrochloride loaded granules coated with polymer via layering technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021; 604:120725. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120725] [PMID]
- [18] Chapter G. 1174> Powder flow. USP33-NF28. 2010. [Link]
- [19] Leopold CS, Eikeler D. Eudragit® E as coating material for the pH-controlled drug release in the topical treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Journal of Drug Targeting*. 1998; 6(2):85-94. [DOI:10.3109/10611869808997884] [PMID]
- [20] Lopalco A, Denora N, Laquintana V, Cutrignelli A, Franco M, Robota M, et al. Taste masking of propranolol hydrochloride by microbeads of EUDRAGIT® E PO obtained with prilling technique for paediatric oral administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 574:118922. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2019.118922] [PMID]
- [21] Samani SM, Zolfaghari N, Parhizkar E, Ahmadi F. Orally fast disintegrating tablets of sumatriptan loaded Eudragit E microparticles: A promising choice for taste masking. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017; 8:2003-12. [Link]
- [22] Keating A. Formulation and assessment of taste masked combination therapies for the treatment of paediatric tuberculosis [PhD dissertation]. London: University College London; 2017. [Link]
- [23] Herry C, Ailhas C. Granules of an active substance with double taste-masking technique, method for the production thereof, and orodispersible tablets containing same. Washington: Google Patents; 2019. [Link]
- [24] Kumar RS, Kiran AS. Taste masking technologies: A boon for oral administration of drugs. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019; 9(4-A):785-9. [DOI:10.22270/jddt.v9i4-A.3590]