

فرمولاسیون و اصلاح قرص سرماخوردگی (استامینوفن ... و ...) اطفال به روشهای مختلف و مقایسه آن با نوع خارجی و مشابهین

دکتر سیدمنوچهر غروی^۱، دکتر رسول حسن زاده جهرمی^۲

Title: Masking of bitter taste of chewable adult cold tablets with dispersion methode and compare with tylonol tablets

Authors : Dr. M. Gharavi^{*}, Dr. R. Hassanzadeh Jahromi^{}**

Abstract: Nowadays there are a lot of reports on literature about modern techniques to change the bitter taste of chewable adults and children cold tablets, and methods of evaluating these products, such as : wet granulation and solid dispersion. By using solid dispersion method, chewable tablets were made with a sweet taste, and all physical experiments on tablets were carried out. The suggested tablets were compared with some Persian made tablets, via some taste evaluation method. In comparison it becomes clear that the bitter taste of the suggested tablets changed noticeably.

Key words: Tylenol, solid dispersion, Adult cold Tablets, Tablets.

۱- دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. School of Pharmacy. Isfahan University of Medical Sciences. Associated Professor

۲- Pharm D.

دکتر داروساز.

خلاصه

در حال حاضر، مطالعات بی شماری جهت مطبوع نمودن اشکال جویدنی با استفاده از تکنیک های مدرن و طعم دهنده های مناسب صورت گرفته است. به دنبال این مطالعات و با توجه به اهمیت مطبوع نمودن سایر فرآورده ها، اقدام به اصلاح طعم تلخ فرمولاسیون قرص سرماخوردگی جویدنی اطفال از تکنیک های گرآنولاسیون مرطوب و پخش کننده های جامد گردید و یک فرمولاسیون مناسب برای قرص جویدنی پیشنهاد گردید. ویژگیهای فیزیکی قرص ساخته شده، مورد ارزیابی قرار گرفت، در مقایسه فرمولاسیون قرص پیشنهادی با قرصهای ساخت داخل و خارج با بهره گیری از آزمایش ارزیابی تلخی مشخص شد که طعم قرصها بطور قابل ملاحظه ای تغییر کرده و طعم تلخ مواد مؤثره پوشش شده است.

کل واژه گان: پوشش طعم تلخ، قرص سرماخوردگی جویدنی اطفال

مقدمه

بررسی و تحقیق در فرمولاسیون فرآورده های مشابه که دارای مواد مؤثره یکسان می باشند می تواند علت پیشنهاد و انتخاب بهترین و مؤثرترین فرمولاسیون ها گردد. با توجه به اینکه بلعیدن قرص و کپسول برای تعدادی از بیماران میسر نیست (۱). بنابراین برای رفع این اشکال قرص جویدنی پیشنهاد شده که ویژگیهای آن عبارتند از: پذیرش بهتر بیمار، سهولت مصرف و زیست دستیابی مناسب است. مزید بر آنکه در قرصهای جویدنی طعم تلخ، شیرین می گردد که موجب مصرف بهتر داروهای بد طعم در اطفال می گردد (۲). منتهی باید این قرصها را از دسترس اطفال دور نگهداشت چون موجب مسمومیت هایی شده است (۳). برای تهیه قرصهای جویدنی با طعم مطبوع از فن آوریهای مختلفی از جمله: Solid (dispersion با روشهای ذوب و حلال (۴)، تعویض یونی (۵)، اسپری به طریقه انجماد (Spray congealing and spray coating) (۶)، استفاده از آمینواسیدها و پروتئین های هیدرولیز شده (۷)، کمپلکس های گنجایشی (Inclusion complexes) (۸)، میکروکپسولاسیون (۹)، گرآنولاسیون مرطوب (۱۰) و تشکیل نمکها یا مشتقات مختلف می توان طعم

نامطلوب داروها را اصلاح کرد و آنها را به صورت

قرص جویدنی ارائه داد.

در ملاحظات ارگانولپتیکی مزه، طعم دهنده، رایحه، احساس دهانی و اثر بعدی معمولاً مورد ارزیابی قرار می گیرد (۱۰) که در بین مزه ها، ترشی، شوری، شیرینی و تلخی اصلی می باشد که هر کدام توسط تعدادی از گیرنده های چشائی که در قسمتی از دهان و زبان مستقر می باشند احساس می گردد (۱۱). معمولاً مخلوط مزه و بو را طعم یا (Flavor) گویند، عسل با مزه شیرین یک طعم دهنده است چون بوی مطلوبی دارد، احساس دهانی معمولاً با عوامل نرمی، زبری، چسبناکی و تردی نقش زیادی در درک احساس دهانی دارند. شاید به همین جهت مانیتول با شیرینی و نرمی و احساس خشکی در دهان به عنوان اضافه شود انتخابی برای مطلوب کردن طعم قرصها و کپسولها مصرف می گردد (۱۲). اثر بعدی (After taste) اثر مزه باقیمانده در حس چشائی پس از مصرف است، مانند طعم تلخ ساخارین یا تلخی پرمتازین هیدروکلراید موجود در قرصهای سرماخوردگی جویدنی که برای مدتی طعم آنها در دهان باقی می ماند. مانیتول به علت گرمای انحلال منفی ایجاد خنکی می کند که این احساس خشکی

سوئیس و مانیتول از مرک آلمان، ساکارین از کارخانه Fabrik kirsch آلمن، ژلاتین، Cab-o-sil، منیزیم تری سیلیکات، استئات منیزیم، پلی اتیلن گلیکول ۶۰۰۰ و اتیل سلولز (کافئین از کارخانه مرک آلمان تهیه گردید).

دستگاهها

ترازوی حساس (Sartorius G.M.B.H Gottigen)
 ماشین قرص سازی (Tap: 2842. Fabr. Nr. Kilian & Co GMBH Kolr.Niehl Type 43373-)
 202. KS (دستگاه اندازه گیری سختی قرصها (Erweka-Apparatebau G.r.b. H Type TB2)
 دستگاه فرسایش کننده قرصها (Erweka- Apparatebau G.m.b. H Tye TAP Nr. 26569)
 دستگاه اندازه گیر زمان متلاشی شدن قرصها (Erweka-Apparatebau G.m.b.H. Type VAU.)
 الکها (1: 24081 Germany Prufsieb DIN 4188) (Germany)

روشها

فرمولاسیونها پیشنهادی اکثراً به طریقه گرانولاسیون مرطوب و مستقیم با استفاده از پلیمرها، اسیداستئارک و پلی اتیلن گلیکول ۶۰۰۰ به عنوان چسباننده ورش پخش کننده های جامد به صورت قرص تهیه شد.
 A. مخلوط ژلاتین و آکاسیا ۱۲٪ (ژلاتین ۹٪ - آکاسیا ۳٪ w/w در آب)
 B. پلی وینیل پیرولیدون ۷۰٪ (P.V.P) ۱۰٪ w/w در آب)
 C. مخلوط اتیل سلولوز و پلی نیل پیرولیدون ۱۰٪ (اتیل سلولوز ۸٪ و P.V.P ۲٪ اتانول ۹۶٪)

روش تهیه فرمولاسیون: گرانولهای کلرفنییر آمین مالئات و فنیل پروپانول آمین بدرولکراید با روش

موجب بالا بردن آستانه تحریک گیرنده های چشائی شده و بر گیرنده های خنکی اثر می کند، از طرفی جاذب الرطوبه بودن و عدم واکنش از علل دیگر مصرف آن می باشد (۱۳). از مواد شیرین کننده جدید آسپاراتام است که علاوه بر اقتصادی بودن مصرف، از پایداری خوبی برخوردار است (۱۴). بطور کلی تناسب بین رنگ و طعم نیز در روانشناسی مزه بسیار مؤثر است به ویژه برای قرصهای جویدنی (۹). در قرصهای سرماخوردگی اصولاً از موادی مانند آسپیرین، استامینوفن، کلرفنییر آمین، فنیل پروپانول آمین، پسودوافدرین و دکسترومتورفان استفاده می شود، ویژگی مشترک این مواد طعم تلخ آنها است، از مواد ذکر شده فقط استامینوفن مشکل فشرده شدن دارد، استامینوفن بطور ذاتی قابلیت فشرده شدن کمی دارد (۲) و اصولاً قرصهای آن دارای لب پریسدگی (Chipping) و لایه لایه شدن (Lamination) می باشد (۱۵). برخی از محققین برای این قرصها از روش گرانولاسیون مستقیم با استفاده از اسیداستئاریک با نقطه ذوب پایین به عنوان به هم چسباننده استفاده می نمایند. در نتیجه قرصهای حاصله سریعاً از هم باز شده، انحلال مطلوبی داشته و پایداری آن مناسب می باشد (۱۶).

بخش تجربی: مواد، دستگاهها و روشها

مواد

استامینوفن از کارخانه Atabay ترکیه، فنیل پروپانول آمین هیدروکلراید از کارخانه Dolder سوئیس، کلرفنییر آمین مالئات از کارخانه اوزاکا (Osaka) ژاپن، گلیسریریزینات آمونیوم از کارخانه Caldic هلند، نشاسته ذرت از کارخانه Agrana اطریش، کریستال مانیتول از کارخانه Ducroea و چهار قرص جویدنی تجارتي با کد A, B, C و D از قرصهای نمونه داخلی و خارجی انتخاب شد، آکاسیا از کارخانه Paul Dolder myggenbars تهیه گردید، آسپاراتام از

گلیسرینات آمونیوم + ۵ میلی گرم آسپارتام) برای تهیه گرانول فنیل پروپانل و کلرفنیر آمین، مانیتول را توزین کرده پس از مخلوط کردن یکنواخت با مواد اصلی به آن محلول به هم چسباننده به اندازه کافی اضافه نموده به هم می زنیم، پس از آن خمیر گرانول را از الک با قطر منافذ ۱ میلی متری عبور داده و آن را در حرارت 45°C خشک کرده بعد آن را از الک ۸۰۰ میکرومتری عبور می دهیم.

روش تهیه محلول بهم چسباننده: پودر آکاسیا، گرانولال ژلاتین، آسپارتام و گلیسرینات آمونیوم و آب مقطر را مخلوط می کنند. ابتدا گرانول ژلاتین را در آب سرد و برای زمان کافی قرار داده، آکاسیا را در آب حل کرده و به ژلاتین اضافه می نمایند سپس محلول را تا نقطه جوش گرم کرده، آسپارتام و گلیسرینات آمونیوم را در آب حل کرده به محلول قبلی اضافه و به حجم می رسانند این محلول به شکل گرم مصرف می گردد (۱۷).

روش تهیه قرص جویدنی: مواد موجود در قرص: گرانول استامینوفن، گرانول کلرفنیر آمین و فنیل پروپانل آمین، پودر سیلیکا (Cab-o-sil برای روانی پودر)، نشاسته ذرت، مانیتول، اسانس نعناع و پودر موز. پس از مخلوط کردن یکنواخت مواد آن را از الک با قطر منافذ ۲۵۰ میکرومتری عبور داده، بعد از هموژن کردن مخلوط، توسط ماشین قرص سازی تک سمبه با فشار ۶۵ نیوتن فشرده شد، در ضمن به مواد لابریکانت نیازی نبود چون استامینوفن نقش روان کننده را دارد (۱۶).

روش اندازه گیری سختی: با استفاده از دستگاه سختی سنج ERWEKA. روش اندازه گیری قطر و ضخامت قرصها: با استفاده از کولیس.

روش اندازه گیری میزان سائیدگی: با استفاده از دستگاه ERWEKA و روش USP.

پخش کننده های جامد و استفاده از محلول A (محتوی شیرین کننده) تهیه شد. از اسیداستتاریک به عنوان به هم چسباننده خشک در گرانولاسیون مرطوب پودر استامینوفن حدود ۲۵٪ (w/w) استفاده شد.

روش تهیه فنیل پروپانل آمین هیدروکلراید و کلرفنیر آمین مالئات جذب شده در منیزیم تری سیلیکات: ابتدا ۱۰۰ گرم فنیل پروپانول را با ۷۰۰ گرم آب 90°C مخلوط تا حل شده، سپس محلول به هزار گرم منیزیم تری سیلیکات در هاون اضافه گردید و خوب مخلوط شد، بعد آن را در کوره الکتریکی 85°C به مدت ۲۰ دقیقه خشک کرده، سپس آن را از الک با منافذ ۱ میلی متر عبور داده، پودر با جریان آزاد ۱۰٪ از وزن ماده دارویی را در بر می گیرد.

روش تهیه گرانول استامینوفن: استامینوفن و اسیداستتاریک را جداگانه توزین و از الک عبور داده بعد در هاون که در بن ماری قرار داده شده در حرارت 70°C آن را به هم زده، اسیداستتاریک ذوب شده بطور یکنواخت اطراف ذرات استامینوفن را پوشش می دهد. بعد آن را به حمام آب یخ در داخل ظرف دیگری منتقل کرده، پس از انجماد کامل (پس از ۲۴ ساعت) آن را از الک عبور می دهند تا ذرات جامد یکنواخت پودر استامینوفن که اطراف آن بطور کامل با اسیداستتاریک پوشیده شده به دست آید.

روش تهیه گرانولهای کلرفنیر آمین مالئات و فنیل پروپانل آمین هیدروکلراید: مخلوطی از فنیل پروپانل آمین هیدروکلراید - ۱۰٪ در جاذب (۶/۲۵ میلی گرم در گرانول) + کلرفنیر آمین مالئات - ۱۰٪ در جاذب (۱ میلی گرم دارو در گرانول) + محلول چسباننده + مانیتول.

(محلول به هم چسباننده شامل ۴/۵ میلی گرم ژلاتین + ۱/۵ میلی گرم آکاسیا + ۰/۷ میلی گرم

جلوگیری شود. در هر آزمایش از غلظت کم شروع و به ترتیب به غلظتهای بالا می‌رسند (۲۰). روش تعیین حساسیت فرد آزمایش شونده: از محول کافئین برای ارزیابی تلخی در محدوده ای از ۰-۳ به عنوان ماده استاندارد در مقایسه کمی استفاده شد. حالت صفر، بدون طعم (آب)، حالت x. تلخی آستانه (کافئین ۰/۰۰۱ درصد). حالت ۱، تلخی کم (کافئین ۰/۰۵ درصد). حالت ۲، تلخی متوسط (کافئین ۰/۱ درصد) و حالت ۳، تلخی شدید (کافئین ۰/۲ درصد). فرد آزمایش شونده ابتدا دهان خود را با آب آشامیدنی شسته و ۵ میلی لیتر از محلول شماره صفر را در دهان وارد کرده، بعد از ۱۰ ثانیه آن را خارج و پس از ۵ دقیقه استراحت، محلول آستانه و به همین ترتیب آزمایش محلولهای دیگر را تکرار می‌کند (۵).

روش تعیین شدت تلخی فرآورده در حالتهای مختلف: بعد از شسته شدن دهان، یک قرص را برای مدت ۱- ثانیه جویده، بررسی ها در فواصل زمانی مختلف به تناوب ۱۰ ثانیه، ۱ دقیقه، ۲ دقیقه، ۵ دقیقه، ۱۰ دقیقه و ۱۵ دقیقه نسبت به محلولهای استاندارد تفسیر می‌شود.

نتایج

نتایج مشخصات فیزیکی قرص پیشنهادی در جدول شماره یک ملاحظه می‌گردد.

نتایج تلخی برای حالتهای مختلف از مواد مؤثره مورد مصرف در جدول شماره ۲ ملاحظه می‌گردد.

نتایج ارزیابی تلخی چهار قرص تجارتي A، B، C و D را می‌توان در جدول شماره ۳ مشاهده کرد.

روش اندازه گیری اختلافات وزنی: با انتخاب ۲۰ قرص و توزین تک به تک آنها بطور دقیق پس از محاسبه انحراف معیار، از معادله شماره یک تغییرات آنها حساب شد.

$$C.V = \frac{s.s}{\bar{x}} \times 100 \quad (1)$$

روش اندازه گیری زمان از هم پاشیدن قرصها: با استفاده از دستگاه ERWEKA تعداد قرص را انتخاب و در آب با حرارت $37 \pm 1^\circ C$ زمان از هم پاشیدن آنها اندازه گیری شد (۱۸).

روش ارزیابی ارگانولپتیکی فرآورده: برای بیان میزان شدت طعم خاص می‌توان یک ماده شناخته شده با همان طعم را به عنوان معیار (Standard) در نظر گرفت و پس از تعیین حساسیت فرد آزمایش شونده نسبت به درک احساس مورد نظر طعم را مشخص کرد (۱۹). با استفاده از روشی به نام شدت-زمان (time-Intensity) نمونه‌هایی معادل یک مرتبه مصرف را در دهان برای مدت ۱۰ ثانیه نگهداشته یا قرص جویدنی تلخ برای ۱۰ ثانیه جویده می‌شود. ارزیابی ها در فواصل مختلف از یک مدت زمان پانزده دقیقه ای تفسیر می‌شود. حداقل ۲۴ نفر در هر نمونه آزمایش شرکت می‌کنند، که در چهار گروه تقسیم می‌شوند و هر گروه شامل پسر و دختر می‌باشد. قبل از شروع آزمایش و بعد از هر مرحله آزمایش دهان داوطلب، با ۲۰ میلی لیتر آب آشامیدنی خوب شسته می‌شود تا امکان خطا به حداقل برسد و بین هر آزمایش ۱۰-۵ دقیقه فاصله زمانی وجود دارد، تا از خستگی گیرنده های چشائی

جدول شماره ۱: ویژگیهای قرص جویدنی پیشنهادی برای اطفال

میانگین وزنی (میلی گرم)	قطر قرص (میلی متر)	ضخامت قرص (میلی متر)	میانگین سختی (نیوتن)	زمان از هم پاشیدن (دقیقه)	میانگین سائیدگی (درصد)
300.6 ± 3.53	12.1 ± 0.04	1.95 ± 0.08	65.4 ± 5.8	26.52 ± 2.16	۰/۷۱ درصد
CV%= 1/17	CV%= ۲/۹۷	CV%= ۲/۸۶	CV%= ۸/۹	CV%= ۸/۱۳	

جدول شماره ۲. ارزیابی تلخی برای حالت‌های مختلف مواد مؤثره.

	شدت تلخی پس از گذشت زمان						فرم مواد مؤثره
	۱۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه	۲ دقیقه	۱ دقیقه	۱۰ ثانیه	
	۰	۰	x	۱	۲	۲-۳	ذرات استامینوفن.
	۰	۰	۰	۰	x-۱	۱-۲	گرانول‌های استامینوفن.
طعم تلخ و سوزاننده، که به سرعت معوی می‌شود.	۰	۰	۰	۰	x	۳	ذرات کلرفنیرآمین.
	۰	۰	۰	۰	۰	x-۱	پودر کلرفنیرآمین در تری سلیکات- منیزیم.
تلخی بادام	x	x	۱	۲	>۳	>۳	ذرات فنیل پروپانل آمین HCl.
	۰	۰	۰	x	۱	۲	پودر فنیل پروپانل HCl در تری سلیکات.
	x	۱	۲	۲-۳	>۳	>۳	ذرات کلرفنیرآمین و فنیل پروپانل HCl.
	۰	۰	۰	۰	x	x-۱	گرانول‌های کلرفنیرآمین و فنیل پروپانل HCl در تری سلیکات و گرانول استامینوفن.
احساس خنکی دهان و شربنی مطلوب	۰	۰	۰	۰	۰	x-۱	گرانول‌های کلرفنیرآمین مالئات در منیزیم سلیکات و فنیل پروپانل آمین HCl در منیزیم تری سلیکات. گرانول استامینوفن و طعم دهنده آسپارتام.
کمی تلخ با شیرینی و خنکی پایدار	۰	۰	۰	x	x	۱-۲	قرص ساخته شده.

۰ - بدون طعم ۱ - تلخی کم ۲ - تلخی متوسط ۳ - تلخی شدید x - آستانه تلخی

جدول شماره ۳. ارزیابی و مقایسه تلخی چهار نمونه تجارتي با نمونه فرمولاسیون پیشنهادی.

قرص جویدنی	سطح تلخی بعد از گذشت زمان						توضیحات
	۱۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۵ دقیقه	۲ دقیقه	۱ دقیقه	۱۰ ثانیه	
طعم خوب با بوی خوشایند	۰	۰	۰	۰	۰	۰	قرص سرماخوردگی جویدنی A
تلخی شدید	۰	x	x-۱	۲	۲-۳	>۳	قرص سرماخوردگی جویدنی B
تلخی شدید، کمی شیرین	۰	۰	x	۱-۲	۲-۳	>۳	قرص سرماخوردگی جویدنی C
تلخی شدید، همراه با خنکی و بوی نعنای	۰	۰	x	۱-۲	۲	>۳	قرص سرماخوردگی جویدنی D
تلخی کم همراه با بوی نعنای، شیرینی و خنکی پایدار	۰	۰	۰	x	x	۱-۲	قرص سرماخوردگی جویدنی پیشنهادی

۰ - بدون طعم ۱ - تلخی کم ۲ - تلخی متوسط ۳ - تلخی شدید x - آستانه تلخی

بحث و نتیجه گیری

با استفاده از روش گرانولاسیون مرطوب تا حد قابل ملاحظه ای اصلاح کرد، ولی باید توجه داشت که چون حجم نهایی قرص زیاد می‌باشد، می‌توان به کمک مواد اضافه شونده تا حدودی از غلظت ماده مؤثره کاست. با استفاده از گرانولاسیون مرطوب و کمک اسیداستتاریک می‌توان گرانول‌های استامینوفن را تهیه کرد، چون اسیداستتاریک بطور مؤثری با پیوستگی در

مشکل اساسی در اصلاح طعم تلخ تعدادی از قرص‌های جویدنی مسکن و ضدسرماخوردگی و ضدحساسیت آن است که تقریباً مواد مؤثره تلخ نسبت ۱۰ درصد از وزن قرص را شامل می‌گردند، که مشکل طعم در ارتباط با اطفال از اهمیت بیشتری برخوردار است. طعم نامطلوب استامینوفن را می‌توان

بصورت سوسپانسیون پراکنده شد، و با سرعت ۶۰ گرم در دقیقه در دستگاه اسپری درآید به ذرات کوچک تبدیل می گردد، به همین دلیل مقدار معقولی از پلیمر که حدود ۳۰٪ از وزن ذرات را پوشش بدهد کافی به نظر می رسد. استامینوفن روکش داده شده بدین وسیله، در قرصهای جویدنی با انحلال سریع بکار رفته است. این قرصها در مدت حدود ۱۰ ثانیه در بزاق باز شده مواد را آزاد می کند.

بطور کلی باید توجه داشت که میزان جویدن قرص و طول مدت جویدن نیز نقش مهمی در حفاظت روکش و پوشاندن طعم دارو دارد. به همین دلیل انتخاب صحیح ماده روکش دهنده و ضخامت روکش بکار رفته، در انحلال یا ذوب روکش در بزاق و اندازه ذرات اثرات قابل ملاحظه ای در پوشش طعم این داروها خواهند داشت. لازم به ذکر است که اندازه میکروکپسولها یا ذرات روکش دار تاثیر بسزایی بر احساس دهانی ناشی از جویدن دارد. بطور مثال میکروکپسولهای بزرگتر از ۶۰ مش احساس دهانی خوبی ایجاد نمی کنند، در حالیکه ذرات حدود ۱۲۰-۸۰ مش علاوه بر احساس دهانی مطلوب، در مراحل قرص سازی هم از ویژگی جریان یابی و اختلاط پذیری مناسبی برخوردار هستند.

در مطالعه ای Sloan, Bakan (۹) از روش پخش در جامدات (Solid dispersion) برای پوشاندن طعم تلخ دکسترومتورفان هیدروبروماید استفاده کردند که سوپسترای مورد استفاده تری سیلیکات منیزیم بود، که مشابه با روش مورد استفاده در این مطالعه است. Peters و همکاران (۲۳) روش پخش در جامدات را به عنوان یک روش مناسب برای پوشش طعم تلخ دکسترومتورفان را به کارخانه Warner-lambert توصیه کردند.

تری سیلیکات منیزیم در فرمولاسیون این مطالعه علاوه بر اینکه یک اکسیپان بی اثر می باشد، خاصیت ضداسیدی ملایمی دارد که در غلظتهای مناسب برای

نقاطی از سطح پودر، ذرات را بهم چسبانده و به کمک لایه آبگریز خود اطراف ذرات را پوشش می دهد که بدینوسیله از تحریک گیرنده های چشائی ممانعت می گردد، از طرفی دیگر احساس طعم تلخ در دهان بستگی به درجه انحلال و مناسب بودن شرایط انحلال حاصل می شود، بنابراین ذرات باید آنقدر کوچک شده و پخش گردند تا سطح وسیعی از گیرنده های چشایی را پوشش دهند، ولی لایه آبگریز اسیداستتاریک شرایط انحلال را در دهان نامناسب می نماید چون از پخش شدن طعم تلخ و توزیع وسیع ذرات در دهان جلوگیری می کند، به طوری که تلخی پودر استامینوفن به درجه کم تا متوسط کاهش می یابد (جدول شماره ۲). البته این تلخی کم تا متوسط بعد از مدت زمان یک دقیقه از بین می رود. تلخی باقیمانده شاید به این دلیل باشد، که در مراحل ساخت برای کاهش اندازه ذره ای و یکنواخت کردن اندازه ذرات از الک کردن استفاده می شود، که می تواند موجب شکسته شدن و منقطع شدن پوشش لایه نازک اسیداستتاریک روی گرانولها باشد. از طرفی در زمان جویدن گرانولها، به علت بزرگ بودن اندازه ذره ای پس از شکسته شدن طعم تلخ آنها در دهان منتشر می شود. البته الک کردن گرانول می تواند خاصیت تراکم پذیری را افزایش داده و یکنواخت بودن اندازه ذرات، و نداشتن بار الکتریکی ذرات (که موجب تغییرات وزنی می گردند) را فراهم کند. مطالعه ای نشان می دهد که اگر چنانچه به عنوان شیرین کننده از مانیتول در غیاب پلیمرها مانند آویسل استفاده گردد، ذرات روپوش شده ای تهیه می شود که دارای فرسایش زیاد و سختی کم می باشد، چون مانیتول فاقد خاصیت چسبندگی ذاتی و انعطاف پذیری لازم است (۲۱).

Blank و همکاران (۲۲) برای پوشاندن طعم تلخ استامینوفن روش اسپری درآید را بکار بردند، در این روش استامینوفن در محلولی از کوپلیمر متاکریلات

زمان احساس تلخی را بسیار کوتاه می‌کند. در جدول شماره ۳ ملاحظه می‌شود که قرص نمونه تجارتي A ساخت خارج دارای طعم خوب، احساس دهانی مطلوب و شیرینی خوشایند می‌باشد. بدون شک در تهیه آن چنانچه قبلاً هم ذکر شد از فن آوری Spray dried، Spray congealing استفاده شده و در مواردی نیز از آسپاراتام به عنوان شیرین کننده و از مواد طعم دهنده متنوع دیگر استفاده شده است. نتایج آزمایش برای نمونه های تجارتي B، C و D نمونه های داخلی نشان می‌دهد که همگی دارای طعم بسیار تلخ و زننده می‌باشد. بطوری که پس از خاتمه زمان دو دقیقه سطح تلخی در حد متوسط باقیمانده است. به هر حال طعم فرمولاسیون پیشنهادی در این مطالعه گرچه در ابتدا تلخی کمی دارد ولی این تلخی در همان ثانیه های اول محو شده، و احساس خنکی مطلوب و شیرینی مداوم (After taste) و پایدار باقی می‌ماند. بطور خلاصه کم شدن سطح تلخی و از بین رفتن سریع طعم نامطلوب از ویژگیهای مهم این فرمولاسیون است که آن را از قرصهای جویدنی ساخت داخل کشور متمایز می‌کند. بدون شک با بکار بردن فن آوریهای جدید، مانند Fluidized bed، Spray dried و Spray congealing و مقایسه آنها و بهره گیری از پلیمرهای مختلف آن مختصر طعم تلخ مقدماتی فرمولاسیون پیشنهادی نیز از بین خواهد رفت.

پوشاندن طعم تلخ داروهای آنتی هیستامین و ضداحتقان بکار می‌رود، و تصور می‌شود که بتوان با جذب سطحی دکسترومتورفان بر منیزیم تری سیلیکات آن را به شکل قرص جویدنی عرضه کرد، که از نظر اقتصادی مقرون به صرفه می‌باشد. با استفاده از مواد شیرین کننده می‌توان تا اندازه ای طعم تلخ داروها را به کمک فن آوری های جدید پوشش داد. از جمله ساکاریدها ضمن ایجاد مسزه شیرین موجب حفظ طعم تلخ می‌گردند، که مورد پسند بیماران نیست، ترکیبات صناعی مانند ساکارین با وجود شیرینی دارای احساس بعد از مصرف (After taste) نامناسب می‌باشند. در مطالعات زیادی استفاده از آسپاراتام را با غلظتهای ۵-۱ درصد برای برطرف کردن طعم داروهای مسکن و ضد تب توصیه نموده اند، چون در کنترل میزان تلخی نقش چشمگیری دارد (۱۴). با توجه به جدول شماره ۲ مشاهده می‌گردد که آسپاراتام بکار رفته در گرانولها طعم تلخ استامینوفن را به میزان قابل ملاحظه ای کاهش داده است، بطوریکه اگر گرانولهای کلرفنیرآمین مالئات - فنیل پروپیل آمین هیدروکلراید را با گرانولهای استامینوفن مخلوط نموده و مقداری معادل یک دوز مصرفی جویده شود، مزه تلخ فقط در آستانه تلخی قرار می‌گیرد، که علت کاهش طعم تلخ، وجود آسپاراتام و گلیسرینات آمونیوم می‌باشد. چنانچه به فرمولاسیون ذکر شده طعم دهنده اضافه گردد

Referances:

- 1- Nicholas J.T., Wesley R.G: Chewable medicament tablets coated for taste masking with a PVP mixture, Eur. Pat. Appl., 1989, 17: 317,274.
- 2- Mendes R.W., Anaebonam A.O., Darnwala J.B., Pharmaceutical dosage forms, 2nd Ed, Vol. 1. Chapter 8: Chewable tablets, 1989, pp 367-416.
- 3- Ansel H.C., Introduction to pharmaceutical dosage forms, 4 th Ed, Lea & Febiger Philadelphia, 1985, pp 98-100 .
- 4- Chiou W.L., Rieyelman S., Pharmaceutical Application of S.O Dispersion systems., J. Pharm. Sci. 1971 , 60 (9), pp 1281-1302.
- 5- Borodikin S., Sunberg D.P., Tableting research and toxicology, J. 1971, 60(10): 1523-1527.
- 6- George R., Shantilal D., Robert G., John R., Spray-dried acetaminophen powder for chewable tablets, Eur. Pat., 4 May 1988, Apple, EP 266, 113,8.
- 7- Hoff,D., Bauer K. U.S. Pat. Apple, U.S. 3, 1975, 872,227.
- 8- Maetin A., Swarbcick J., and Cammarata A., Physical 3rd ED. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983, PP: 322.
- 9- Bakan J.A., and Anderson JL. Microencapsulation, Lackman L., Lieberman HA, and Kanig JL , ed. The theory and practice of industrial Pharmacy. 2nd, Philadelphia lea to febiger, 1976, PP 420- 438.
- 10- Guyton A.C., : textbook of medical physiology, 8th Ed, W.B Saunders Co. Chapter 53: The chemical sense-taste and smell, 1990, pp 581-587.
- 11- Best C.H., & Taylor N.B. : Physiological basis of medical practice, 9th Ed, Chap. 5, Sec. 1973, 8.
- 12- Essex H.E., & Markowitz L., Mann F.C. Am. J. Physiol, 1930,94,209.
- 13- bhalla D.V., Lalla J.K., Drug Dev. Ind. Pharm. 1990, 16 (1): 115-135.
- 14- Yoshimitsu M, Akio, K., Fumiko I; Granules with controlled bitter taste, Kakai. Tokyo Koho, JPO, 1990, 256, 416, 4 pp.
- 15- Aulton ME. Lubricants, Pharmaceutics, The science Dosage forms design, 3 re Ed. Churchill Livingstone Edinbrugh, London, New York, 1990, P 311.
- 16- Ansel H.C., Introduction to Pharmaceutical Dosage for 4th Ed., Lea of febiger. Philadelphia 1985, PP 98-100.
- 17- Leiberman J.A., Lachman L.. Pharmaceutical dosage forms. Vol. 1, Tablets 1980.
- 18- The united states pharmacopeia 22th, Ed Mack printing Co., Easton, 1990, pp. 12, 290, 1071,1578-1580, 1901, 1944,1956,1981,.
- 19- Luckner M., : Prugung von dragen, Wittinberg 1966, 191-96.
- 20- Luzreyes and et al., Sencory Analysis of Liquid of Dosage forms, antacid, suspension,

Drug Dev. Ind. Pharm. 1994. 20(18), 2845-2857.

21- Tavkoli N., Modification of unpleasant taste of Drugs with Spartom, PhD thesis, Isfahan School of Pharmacy, 1994, PP: 171-179.

22- Blank R.G., and et al. : spray dried acetaminophen, European Patent, EPO, 1987, 266, 113A1.

23- Peters D., Denick J. and Talwer A.K. : Magnesium trisilicate suitable for preparation of medicament absorbates of decongestants, U.S. Patent Appl., US 4.632, 1986, 12 pp.