فصلنامه دانش و تندرستی، دوره ۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

تعیین میزان دی‌اتیل‌هگزیل فتالئات (DEHP) موجود در وسایل مورد استفاده در همودیالیز

میترا مهدوی‌مزده[۱] (M.D.)، غلامرضا جاهدخانیکی[۲] (Ph.D.)، مسعود یونسیان[۳] (Ph.D.)، حمید رجلانی[۴] (M.D.)، شاهرخ نظم‌آرا[۵] (M.Sc.)، سیداحمد سیدعلی‌نقی[۶] (M.D.)، نوشین راستکاری[۳] (Ph.D.)، حسین جباری[۳*] (MPH, ID & TM)، مصطفی حسینی[۷] (Ph.D.)، سیمین ناصری[۲] (Ph.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه داخلی- عضو هیئت علمی. ۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی مهندسی بهداشت محیط- عضو هیئت علمی. ۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران- پژوهشکده تحقیقات محیط زیست- عضو هیئت علمی. ۴- پزشک مرکز مدیریت پیوند و بیماری‌های خاص وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. ۵- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی مهندسی بهداشت محیط- کارشناس ارشد. ۶- دانشگاه علوم پزشکی تهران- پزشک پژوهشگر مرکز تحقیقات ایدز ایران. ۷- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آمار و اپیدمیولوژی- استاد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۱۶، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۱/۳/۱۴

چکیده

مقدمه: *فتالئات‌ها در وسایل مورد استفاده در پزشکی ازقبیل فیلترها و لوله‌های رابط دیالیزی یافت می‌شوند. شواهد علمی بیانگر خطرات بهداشتی ناشی از مواجهه انسان با فتالئات‌ها هستند. در این مطالعه میزان دی‌اتیل‌هگزیل فتالئات (DEHP) موجود در وسایل مورد استفاده در همودیالیز (ساخت ایران) اندازه‌گیری شده است.*

مواد و روش‌ها: *۱۰ نمونه لولهٔ رابط مخصوص همودیالیز ساخت ایران (۵ نمونه مربوط‌به شرکت ساخت وسایل پزشکی (سوپا) و ۵ نمونه مربوط‌به سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر) به‌طورتصادفی انتخاب شدند. میزان DEHP موجود در هر نمونه لوله رابط به‌روش Gas chromatography - Mass spectrometry (GC-MS) اندازه‌گیری و ثبت شد. نتایج به‌دست‌آمده از هر ۵ نمونه درمورد هر شرکت به‌صورت جداگانه باهم جمع و میانگین غلظت DEHP موجود در هر نوع لوله رابط برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر گزارش گردید.*

نتایج: *میانگین غلظت DEHP درمورد لوله‌های ساخت شرکت سوپا و هلال‌احمر به‌ترتیب ۰/۱۱ ± ۱/۳۶ و ۰/۱۱ ± ۰/۹۷ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. حداکثر و حداقل غلظت DEHP درمورد لوله‌های ساخت شرکت سوپا به‌ترتیب ۱/۴۷ و ۱/۲۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و درمورد سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر به‌ترتیب ۱/۱۳ و ۰/۸۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند.*

نتیجه‌گیری: *می‌توان با جایگزین‌کردن محصولات پزشکی با مواد فاقد فتالئات یا فتالئات کمتر، مواجهه بیماران با فتالئات‌ها را کاهش داد.*

واژه‌های کلیدی: دی‌اتیل‌هگزیل فتالئات، وسایل، همودیالیز.

Original Article **Knowledge & Health 2012;7(2):89-92**

Quantitative Determination of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Hemodialysis-Related Materials

Mitra Mahdavi mazdeh[1], Gholam Reza Jahed Khaniki[2], Masood Yunesian[3], Hamid Rajlani[4], Shahrokh Nazmara[5], SeyedAhmad SeyedAlinaghi[6], Noushin Rastkari[3], Hossain Jabbari[3*], Mostafa Hosseini[7], Simin Naseri[2]

1. Faculty Member, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 2. Faculty Member, Environmental Health Engineering Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 3. Faculty Member, Institute for Environmental Research, Tehran, Iran. 4. M.D., Center for Management of Implantation and Special Diseases, Ministry of Health, Tehran, Iran 5. M.Sc., Environmental Health Engineering Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 6. Researcher in Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 7. Professor, Dept. of Epidemiology and Biostatistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract:

Introduction: *Phthalates are founded in medical devices such as filters and dialysis catheters. Scientific evidences show health disadvantages due to exposure to phthalates. In this study, level of Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Iranian hemodialysis-related materials was measured.*

Methods: *Ten samples of Iranian dialysis catheters (five samples from SUPA medical devices company (SUPA-MDC) and five samples from Helal Ahmar- MDC) were randomly selected. The level of DEHP for each sample was measured by Gas chromatography- Mass spectrometry (GC-MS). Mean concentrations of DEHP (mg per ml) for each brand was reported separately.*

Results: *Means of DEHP concentration for SUPA- MDC and Helal Ahmar- MDC were 1.36±0.11 and 0.97±0.11 mg/ml, respectively. Range of measured concentrations differed from 1.47 to 1.21 mg/ml and 1.13 to 0.83 mg/ml, for SUPA- and Helal Ahmar-MDCs respectively.*

Conclusion: *Application of alternative medical products without or with less phthalate could reduce exposure of patients to phthalates.*

Keywords: Di (2-ethylhexyl) phthalate, Catheters, Hemodialysis.

Conflict of Interest: No
Received: 7 September 2011 Accepted: 3 June 2012

***Corresponding author:** H. Jabbari, **Email:** jabbari@tums.ac.ir*

***نویسنده مسئول:** دانشگاه علوم پزشکی تهران-پژوهشکده تحقیقات محیط زیست و پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، **تلفن:** ۴۰۴۰۰۴۲۳۲- ۰۴۳۱، **نمابر:** ۴۰۴۰۰۴۲۳۳-۰۴۳۱،
Email: Jabbari@tums.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

امروزه، مرگ‌های ناشی از سرطان‌ها دومین علت مرگ در دنیا هستند. حداقل ۸۰٪ سرطان‌ها با عادات زندگی و مواد سرطان‌زای محیطی در ارتباط می‌باشند. تغییرات چشمگیر موجود در میزان شیوع سرطان‌ها در بین کشورها و حتی در نقاط مختلف یک کشور، مطرح‌کننده نقش عوامل محیطی در ایجاد سرطان است. یکی از این عوامل محیطی مهم، فتالئات‌ها هستند (۱ و ۲).

فتالئات‌ها دسته‌ای از مواد شیمیایی هستند که به‌عنوان نگهدارنده رنگ و بو، در محصولات مصرفی بهداشتی مانند صابون و شامپو، به‌عنوان حلال در رنگ‌ها، چسب‌ها، دورکننده‌های حشرات، کرم‌ها و وسایل آرایشی به‌کار می‌روند (۳– ۷). همچنین به‌عنوان نرم‌کننده در دسته وسیعی از پلاستیک‌ها شامل وسایل پزشکی حاوی پلی وینیل کلراید (PVC) استفاده می‌شوند. پلی وینیل کلراید به‌طور اولیه سخت است، اما درصورت اضافه‌شدن فتالئات‌ها به آن نرم و انعطاف‌پذیر می‌گردد (۱، ۲، ۶ و ۸). تقریباً ۹۰٪ کل نرم‌کننده‌هایی که درحال‌حاضر برای انعطاف‌پذیری پلی وینیل کلراید استفاده می‌شوند، از مشتقات فتالئات‌ها می‌باشند (۹ و ۱۰) و ازلحاظ درصد وزنی می‌توانند حتی تا ۸۰٪ وزن وسایل پزشکی حاوی PVC را تشکیل دهند. مواجهه انسان با فتالئات‌ها می‌تواند ازطریق دستگاه گوارشی، تنفسی و یا از راه پوست صورت پذیرد. همچنین فتالئات‌ها به‌صورت پیوند کووالانسی با تولیدات پلاستیکی متصل نشده‌اند، بنابراین ممکن است از جدار آنها شسته‌شوند و وارد خون گردند (۲، ۶، ۸ و ۱۱).

فتالئات‌ها در وسایل و مواد مورد استفاده پزشکی ازقبیل کیسه‌های خون، فراورده‌های خونی، فیلترها و لوله‌های رابط دیالیزی یافت می‌شوند. شواهد علمی بیانگر خطرات بهداشتی ناشی از مواجهه انسان با فتالئات‌ها یا دی‌استرهای اسید فتالئیک هستند (۱ و ۱۲).

سازمان محیط زیست کانادا، فتالئات‌ها و به‌ویژه دی‌اتیل هگزیل فتالئات (DEHP) را در لیست ۱۹ گانه مواد بالقوه کارسینوژن قرار داده است. مطالعات حیوانی بیانگر اثرات سرطان‌زایی متابولیت‌های فتالئات در سرطان سینه موش، افزایش و تغییر سلول‌های کبدی، تأخیر در رشد موش‌ها و افزایش وزن کلیه‌ها و کبد هستند. متابولیت‌های منواتیل هگزیل فتالئات (MEHP) بر سلول‌های سرتولی بیضه موش‌ها در دوران جنینی و نوزادی تأثیر دارند (۶ و ۱۱). البته نشان داده شده است که فتالئات‌ها در کنار اثرات سمی، با مهار گلیکوپروتئین P می‌توانند اثرات داروهای ضدّسرطان روی سلول‌های سرطانی مقاوم به داروها را به‌طور بسیار اندک افزایش دهند (۲).

تاکنون مطالعات بسیار محدودی جهت اندازه‌گیری میزان فتالئات‌ها برروی محصولات پزشکی صورت گرفته است (۶ و ۱۱). براساس دانش ما، تاکنون در ایران مطالعه‌ای درزمینهٔ تعیین سطح متابولیت‌های فتالئات در وسایل مورد استفاده در دیالیز صورت نگرفته است. در این مطالعه میزان DEHP موجود در وسایل مورد استفاده در همودیالیز (ساخت ایران) اندازه‌گیری شده است.

مواد و روش‌ها

۱۰ نمونه لوله رابط مخصوص همودیالیز ساخت ایران (۵ نمونه لوله رابط مخصوص همودیالیز مربوطبه شرکت ساخت وسایل پزشکی سوپا و ۵ نمونه مربوطبه سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر) به‌طورتصادفی انتخاب شدند. سپس در شرایط آزمایشگاهی مناسب، در آزمایشگاه گروه بهداشت محیط دانشگاه علوم پزشکی تهران، پلیمر پلی وینیل کلراید آن توسط محلول غلیظ اسید سولفوریک و اسید نیتریک تجزیه گردید. برای ترقیق از آب یونیزه مقطر استفاده شد و میزان DEHP موجود در هر نمونه لوله رابط به روش Gas Chromatography - Mass Spectrometry (GC-MS) اندازه‌گیری و ثبت شد. با استفاده از دستگاه گازکروماتوگرافی مدل GC-MS HP 5973/6890 جداسازی DEHP انجام گردید و سپس ازطریق Mass Spectrometry غلظت آن برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست‌آمده از هر ۵ نمونه درمورد هر شرکت به‌صورت جداگانه باهم جمع و میانگین DEHP موجود در هر نوع لوله رابط برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر مشخص شد.

نتایج

میانگین غلظت دی اتیل هگزیل فتالئات درمورد لوله‌های ساخت شرکت سوپا و سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر به‌ترتیب ۰/۱۱ ± ۱/۳۶ و ۰/۱۱±۰/۹۷ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. جدول ۱ میزان غلظتDEHP هریک از ۵ لوله ساخت شرکت سوپا و سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر را به‌تفکیک نشان می‌دهد. حداکثر و حداقل غلظت DEHP درمورد لوله‌های همودیالیز ساخت شرکت سوپا به‌ترتیب ۱/۴۷ و ۱/۲۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و درمورد سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر به‌ترتیب ۱/۱۳ و ۰/۸۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند (جدول ۱).

بحث

استرهای فتالئات جزء مواد آلی سمی هستند و در دسته ترکیبات آلی نیمه‌فرار طبقه‌بندی می‌شوند. استرهای فتالئات شامل اسید فتالئیک، دی متیل فتالئات، دی اتیل فتالئات، دی بوتیل فتالئات، بوتیل بنزیل فتالئات و دی اتیل هگزیل فتالئات هستند (۲). فتالئات‌ها وقتی به‌صورت خوراکی تجویز می‌شوند، به‌سرعت در دستگاه گوارش و سایر بافت‌ها هیدرولیز شده، به مونواسترهای فعال تبدیل می‌شوند؛ برای مثال دی‌اتیل‌هگزیل فتالئات به متابولیت مونو اتیل‌هگزیل فتالئات متابولیزه می‌گردد که به‌عنوان یک سم فعال برای بیضه‌ها تشخیص داده شده است. بررسی‌ها، به‌ویژه روی موش‌ها، نشان می‌دهند که فتالئات‌ها ممکن است باعث تغییرات بافت ریوی، سرطان کبد، تشکیل کیست‌های کلیوی و اختلالات هورمونی ازطریق کاهش سطح تستوسترون و فعالیت ضعیف استروژنی، تغییر متابولیسم چربی‌ها، اختلال در تمایز جنسی جنین و حتی سقط جنین گردند (۶، ۸، ۱۳، ۱۴ و ۱۵).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱- میزان غلظت دی اتیل هگزیل فتالئات (DEHP) در نمونه لوله‌های همودیالیز ساخته‌شده توسط دو شرکت ایرانی

نمونه لوله‌های همودیالیز ساخته‌شده توسط هلال‌احمر	میزان غلظت (برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	نمونه لوله‌های همودیالیز ساخته شده توسط شرکت سوپا	میزان غلظت (برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر)
۱	۰/۸۳	۱	۱/۲۸
۲	۱/۱۳	۲	۱/۲۱
۳	۱/۰۱	۳	۱/۴۷
۴	۰/۹۲	۴	۱/۳۹
۵	۰/۹۸	۵	۱/۴۴

میزان دریافت مجاز روزانه (Acceptable Daily Intake) برای فتالئات‌ها از ۰/۰۴ تا ۸ میلی‌گرم در کیلوگرم متغیر می‌باشد. آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا حداکثر مقدار آلودگی را برای DEHP در سیستم‌های آب آشامیدنی ۰/۶ میکروگرم در لیتر تعیین کرده و توصیه کرده است که غلظت‌های بالای ۰/۶ میکروگرم در لیتر یا نزدیک به آن باید پایش گردند (۱۶). میزان دریافت DEHP جمعیت عمومی، حدود ۳۰ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است (۱۷).

در کشورهایی مانند: اتریش، بلژیک، کانادا، دانمارک، فنلاند، فرانسه، آلمان، یونان، ایتالیا، مکزیک، هلند، فیلیپین، نروژ، سوئد و آمریکا، تولید اسباب‌بازی‌های حاوی PVC- به‌علت لزوم استفاده از نرم‌کننده‌های فتالئاتی در آنها- غیرقانونی است (۶ و ۱۸).

یکی از منابع بالقوه مواجهه، مواد دارویی و پلاستیکی است. سالیانه حدود ۵۱ میلیون پوند استرهای فتالئات ناشی از زوال مواد زائد جامد پلاستیکی به محیط وارد می‌گردند. وجود استرهای فتالئات در خاک به‌طور وسیع و گسترده در نمونه‌های مختلف محیطی در کشورهای پیشرفته اروپا و آمریکا گزارش شده است (۶).

بررسی‌ها در ۱۲ کشور نشان می‌دهند که فتالئات‌ها به‌عنوان یک نرم‌کننده در ۴۶ نمونه محصول پزشکی پلاستیکی (PVC) به‌طور وسیعی وجود دارند. فتالئات‌های موجود در محفظه و لوله‌های سرمی به داخل محلول‌های قندی و نمکی وارد می‌شوند (۱۸)؛ به‌طوری‌که مقادیر DEHP در محلول‌های داخل وریدی ۸۰۰ برابر بیش از مقادیر مجاز در آب معدنی آمریکا می‌باشد. بیماران تحت همودیالیز می‌توانند حتی ۴۵۷ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز فتالئات دریافت نمایند (۶).

دی-گانجی در آمریکا، در سال ۱۹۹۹ اقدام به اندازه‌گیری فتالئات در تولیدات حاوی PVC ۱۲ کشور مختلف شامل: برزیل، دانمارک، اتریش، فرانسه، یونان، آلمان، هند، فیلیپین، انگلیس، آمریکا، اسپانیا و هلند نمود. براساس نتایج این مطالعه، میزان PVC تولیدات پزشکی (شامل: کیسه‌های تغذیه روده‌ای، انواع مختلف لوله‌ها و سرنگ‌ها) دارای میزان بالایی از DEHP (۱۲-۸۰٪ از وزن تولیدات) بودند که مقدار آن از فتالئات موجود در اسباب‌بازی‌های PVCدار کودکان (۶-۴۱٪) بیشتر بود (۱۸).

در مطالعه پولاک و همکاران، به‌طور متوسط ۱۰۵ میلی‌گرم DEHP ازطریق دستگاه دیالیز در طی ۴ ساعت به داخل خون انتقال یافت (۱۹). در مطالعه‌ای که استیفان و همکاران روی لوله‌های سرم حاوی PVC انجام دادند، در هر ۱/۵ متر از طول لوله، بین ۷۴ تا ۱۰۷ میکرو در هر میلی‌لیتر DEHP وجود داشت (۸). در مطالعه ما نیز میانگین غلظت DEHP درمورد لوله‌های همودیالیز ساخت شرکت سوپا و هلال‌احمر به‌ترتیب ۱/۳۶±۰/۱۱ و ۰/۹۷±۰/۱۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که در هربار دیالیز، مقدار قابل ملاحظه‌ای DEHP وارد بدن می‌شود که در طی زمان میزان زیادی از آن در بدن تجمع می‌یابد.

درحال‌حاضر جایگزین‌های مناسبی برای فتالئات‌ها مانند تری (دی اتیل هگزیل) تری ملیتات وجود دارد که نشت کمتری از وسایل پزشکی به‌داخل مایعات می‌نمایند. همچنین با استفاده از اشعه اولتراویولت (UV) می‌توان میزان آزادشدن فتالئات‌ها از وسایل پزشکی حاوی پلی وینیل کلراید را کاست (۱۱ و ۲۰) و با جایگزین‌کردن وسایل پزشکی حاوی PVC با وسایل ایمن‌تر فاقد فتالئات، مواجهه بیماران با فتالئات‌ها را ازبین‌برد.

References

1. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. Am J Ind Med 2001;39(1):100-11.
2. Kim JH, Yun J, Sohng JK, Cha JM, Choi BC, Jeon HJ, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate leached from medical PVC devices serves as a substrate and inhibitor for the P-glycoprotein. Environmental Toxicology and Pharmacology 2007;23(3):272-278.
3. ATSDR. Toxicological profile for di-n-butyl phthalate, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, 2001.
4. ATSDR. Toxicological profile for di-n-octylphthalate, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, 1997.
5. ATSDR. Toxicological profile for diethylphthalate, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, 1995.

Archive of SID
www.SID.ir

6. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. Clinica Chimica Acta 2005;361(1-2):20-29.

7. Latini G, Verrotti A, De Felice C. DI-2-ethylhexyl phthalate and endocrine disruption: a review. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2004;4(1):37-40.

8. Steffan L, Subotic U, Reinicke F, Wischmann H, Brade J. Extraction of di-ethylhexyl-phthalate from perfusion lines of various material, length and brand by lipid emulsions. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2004;39(4):341-345.

9. Burke B, Stephes S. Phthalate. University of Minnesota 2001.

10. Giam CC, Atlas A, Powers JMA, Leonard JE. Handbook of environmental chemistry. Springer Verlag NewYork 1984;3.

11. Kambia K, Dine T, Azar R, Gressier B, Luyckx M, Brunet C. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing. International Journal of Pharmaceutics 2001;229(1-2):139-146.

12. Hoenich NA, Levin R, Pearce C. Clinical waste generation from renal units: implications and solutions. Semin Dial 2005; 18(5):396-400.

13. Faouzi MA, Dine T, Gressier B, Kambia K, Luyckx M, Pagniez D, et al. Exposure of hemodialysis patients to di-2-ethylhexyl phthalate. Int J Pharm 1999;180(1):113-121.

14. Kang SC, Lee BM. DNA methylation of estrogen receptor α gene by phthalates. Journal of Toxicology and Environmental Health 2005; 68:1995-2003.

15. Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environmental Health Perspectives 1997;105:802-811.

16. Arcadi R, Casta C, Imperactor C. National primary drinking water regulations, federal register; part 12, 40 CFR part: 4, US Environmental Protection Agency, Washington, D.C. p.395.

17. Doull J, Cattley R, Elcombe C, Lake BG, Swenberg J, Wilkinson C, et al. A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the new u.s. epa risk assessment guidelines. Regulatory Toxicology and Pharmacology 1999;29(3):327-357.

18. Di Gangi J. 1999. phthalates in PVC medical products from 12 countries. Green peace USA. Conobury Villas, London N12PN.http://archive.greenpeace.org/toxics.

19. Pollack GM, Buchanan JF, Slaughter RL, Kohli RK, Shen DD. Circulating concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate and its de-esterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis. Toxicology and Applied Pharmacology 1985;79(2):257-267.

20. Ito R, Seshimo F, Haishima Y, Hasegawa C, Isama K, Yagami T, et al. Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices. International Journal of Pharmaceutics 2005;303(1-2):104-112.

Archive of SID

www.SID.ir