مقایسه خواص بازکنندگی و چسبانندگی پلیمر حاصل از گیاه پلانتاگوپسیلیوم با اکسیپیانهای مورد استفاده در داروسازی

داوود حسن زاده[۱]، یوسف جوادزاده[۲،۱]*، سپیده غفوریان[۱]، سمیه حلاج نژادی[۳،۱]، علی نخودچی[۱]

[۱]دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. [۲] مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. [۳]باشگاه پژوهشگران جوان تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۲۰ ، تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۲۰

Comparison of the natural polymer of *Plantago psyllium* as tablet binder and disintegrant with other common pharmaceutical excipients

Javadzadeh Y.[1,2 *], [2] Hasanzadeh D. [1], Ghafourian S.[1], Hallaj Nezhadi S. [1,3], Nokhodchi A.[1]

[1]- Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [2] Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [3] Young Researchers Club of Tabriz, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

Received: 9 Jun. 2008, Accepted: 10 Nov. 2008

Objectives: *Plantago psyllium* is one of the native plants in Iran and produces a kind of polymer which is non toxic and possesses no side effects for patients. Taking safety into account and high amount of the polymer produced by the plant are the most important issues that need to be addressed. In this investigation, a comparative evaluation of the polymer extracted from *Plantago psyllium* as tablet disintegrant and binder was made with corn starch, Ac-Di-sol and polyvinylpyrrolidone (PVP) in formulation of acetaminophen tablet. **Methods:** In this investigation the disintegration and binding properties of the polymer is compared with common pharmaceutical excipients at presence of lactose as water soluble filler or dicalcium phosphate (DCP) as insoluble filler. The best tabletting pressure of the formulation containing lactose or DCP as fillers and the polymer or starch or PVP as binder were studied. **Results:** The results demonstrated the best pressure with the least release time and the suitable hardness was about 100 bar. The best percentage of the polymer was achieved by formulating varied amount of it. The appropriate amount of the polymer was 5 %. **Conclusion**: In conclusion The natural polymer extracted from *Plantago psyllium* was comparable with corn starch from release time and tablet hardness points of view and even in some cases was better than starch.

Key words: *Plantago psyllium, herbal polymer, acetaminophen, tablet binder and disintegrant.*

زمینه و هدف: گیاه پلانتاگوپسیلیوم جزء گیاهان بومی ایران بوده و مولد نوعی پلیمر است که فاقد سمیت و عوارض نامطلوب برای بیماران می‌باشد. علاوه برآن میزان پلیمر حاصله از این گیاه نیز نسبتاً بالا می‌باشد. هدف از این مطالعه استفاده از پلیمر گیاهی ارزان قیمت حاصل از گیاه پلانتاگوپسیلیوم بعنوان چسباننده و باز کننده در فرمولاسیون قرص استامینوفن می‌باشد. این پلیمر از نظر خصوصیات بازکنندگی و چسبانندگی با اکسیپیانهای مورد استفاده در داورسازی مقایسه شده است. از بین چسباننده‌های متداول PVP و نشاسته انتخاب شد و از بین بازکننده‌ها نیز اکدیزول و نشاسته انتخاب گردید. **روش ها:** برای نتیجه گیری اینکه پلیمر گیاهی در مجاورت پر کننده محلول در آب بهتر عمل می‌کند یا در مجاورت پر کننده نامحلول در آب، از ۲ نوع پر کنندهٔ لاکتوز و DCP استفاده گردید. برای انتخاب بهترین فشار برای قرص زنی فرمولاسیونهای بدون مادهٔ موثره و حاوی لاکتوز یا DCP به عنوان رقیق کننده، پلیمر گیاهی یا نشاسته یا PVP به عنوان چسباننده و پلیمر گیاهی یا نشاسته یا اکدیزول به عنوان باز کننده تهیه شد. فرمولاسیونهای کامل حاوی پلیمر گیاهی با مقادیر مختلف ۲/۵٪ و ۵٪ در حضور پرکننده های لاکتوز یا DCP با فرمولاسیونهای حاوی نشاسته (با مقادیر مختلف ۲/۵٪ و ۵٪) مورد مقایسه قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج نشان داد که بهترین فشاری که در آن زمان باز شدن در حداقل مطلوب و سختی در محدودهٔ مورد نظر باشد، فشار ۱۰۰ بار می‌باشد. بهترین مقدار پلیمر گیاهی که در آن درصد آزاد سازی مادهٔ دارویی در بالاترین میزان و سختی نیز تا حد ممکن بالا باشد، ۵٪ برای پلیمر گیاهی بود. **نتیجه گیری:** پلیمر گیاهی حاصل از گیاه پلانتاگوپسیلیوم از نظر قدرت رهاسازی دارو و میزان سختی که به قرص می‌دهد قابل مقایسه با نشاسته بوده و در مواردی حتی بهتر ازآن نیز عمل می‌کند.

واژه های کلیدی: *گیاه پلانتاگوپسیلیوم، پلیمر گیاهی، استامینوفن، چسباننده و باز کننده قرص.*

*نویسنده مسئول: یوسف جوادزاده ، استادیار، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۳۳۹۲٦۰٦ - ۰٤۱۱، نمابر: ۳۳٤٤۷۹۸ – ۰٤۱۱

**Corresponding Author: Yousef Javadzadeh, Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411- 3372250; Fax: +98-411- 3344798; E-mail: javadzadehy@yahoo.com*

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

به جرأت می توان گفت که قرصها اشکال دارویی هستند که نسبت به سایر شکلهای دارویی بیشترین محبوبیت را در بین بیماران دارا می‌باشند. با توجه به استفاده روز افزون از این شکل دارویی و از طرف دیگر هزینه رو به رشدی که فرمولاسیون این شکل دارویی در بردارد و هزینه‌های سرسام آوری که تولید کنندگان در جهت استفاده از مواد شیمیایی سنتتیک متحمل می‌شوند، لازم است تدابیری اندیشیده شود تا تولید این شکل دارویی از نظر اقتصادی مقرون به صرفه باشد، یعنی از یک سو برای تولید کننده ارزان تمام شود و از سوی دیگر ایرادی از نظر فرمولاسیون بر آن وارد نباشد. هدف از انجام این مطالعه این است که بتوان از یک پلیمر گیاهی ارزان قیمت به جای باز کننده ها و چسباننده‌های گران قیمت سنتیک و غالباً وارداتی استفاده کرد.

گیاه پلانتاگوپسیلیوم مولد نوعی پلیمر است که طبق اطلاعات موجود در منابع فاقد سمیت و عوارض نامطلوب برای بیماران می‌باشد. این گیاه جزء گیاهان بومی ایران بوده و کشت آن با سهولت امکان پذیر میباشد . علاوه برآن میزان پلیمر حاصله از این گیاه نیز نسبتاً بالا می‌باشد. از آنجائیکه این پلیمر گیاهی هم خاصیت باز کنندگی و هم خاصیت چسبانندگی دارد (۱،۲)، پلیمر مورد نظر از نظراین خصوصیات در فرمولاسیون قرصها مورد بررسی قرار گرفته شده است. از بین چسباننده‌های متداول، PVP و نشاسته انتخاب شد که بیش از بقیه مورد مصرف قرار دارند. از بین بازکننده‌ها نیز اکدیزول و نشاسته انتخاب گردید. از اکدیزول (Ac-Di-sol) به عنوان شاهد دزانتگراسیون و PVP بعنوان شاهد چسبانندگی استفاده گردید.

۲- مواد و روشها

۲-۱: مواد بکار رفته

استامینوفن اهدایی کارخانه لقمان، پلیمر گیاهی پلانتاگوپسیلیوم، نشاستهٔ ذرت، PVP: ۲۵۰۰۰ (پلی وینیل پیرولیدون) اکدیزول(Ac-Di-sol)، لاکتوز مونو هیدراته، DCP (کلسیم فسفات دی بازیک)، استئارت منیزیم، هیدروکسید سدیم و فسفات پتاسیم مونوبازیک همگی از کارخانه Merck آلمان.

۲-۲: وسایل بکار رفته

ترازو با دقتهای ۰/۰۱ و ۰/۰۰۰۱ میلی گرم (Shimadzu – ژاپن)، الکهای بامش ۲۰، ٤۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۲۰، ۱۷۰، ۲۰۰، ۳۲۵، دستگاه قرص زنی دستی با فشار سنج (Ricken– ژاپن)، دستگاه اندازه گیری سرعت ریزش گرانولها (TYPE W.350R ERWEKA– آلمان)، دستگاه سختی سنج دیجیتالی (TYPE TBH30 ERWEKA– آلمان)، دستگاه اندازه‌گیری زمان دزانتگراسیون (ERWEKA – آلمان)، دستگاه اندازه گیری سرعت انحلال USP (ERWEKA– آلمان)، دستگاه فرسایش سنج ERWEKA (APPARATEBAU.TYPE: TAP – آلمان) ، آسیاب برقی (ERWEKA– آلمان) ، دستگاه طیف سنج ماوراء بنفش(Shimadzu– ژاپن) ، دستگاه pH متر (Corning – انگلیس)، دسیکاتور(با نمکهای اشباع شدهٔ: KCl با میزان رطوبت ۸۳٪، NaCl با میزان رطوبت ۷۵٪، NaBr با میزان رطوبت ۵۸٪، $MgCl_2$ با میزان رطوبت۳۳٪) و دسیکاتور حاوی آب با میزان رطوبت ۱۰۰٪.

۲-۳: روش کار

۲-۳-۱: جداسازی پلیمر گیاهی از گیاه پلانتاگوپسیلیوم

ابتدا دانه ها آسیاب شده و لایهٔ سطحی آن که همان پلیمر گیاهی است از آن جدا شده بوسیلهٔ الک کردن پلیمر از دانه‌های پسیلیوم جدا گردید. پلیمر گیاهی حاصله به همین صورت در فرمولاسیونها بکار برده شد. در مرحله بعد فرمولاسیونهای نمادین تهیه شد و سپس با استفاده از نتایج حاصله از فرمولاسیونهای نمادین، فرمولاسیونهای کامل صورت گرفت.

۲-۳-۲: روش تهیه گرانول‌ها

۲-۳-۲-۱: تهیه گرانول‌های حاوی اکسیپیان محلول در آب

برای مطالعهٔ این نکته که پلیمر گیاهی در مجاورت یک پرکننده (filler) محلول در آب چگونه عمل می‌کند،

Archive of SID

www.SID.ir

گرانولهای لاکتوز حاوی درصدهای مختلفی از پلیمر گیاهی بـه روش اخـتلاط سـاده تهیـه شـد. گرانولهـای حـاوی بازکننـــده های نشاسته و اکدیزول نیـز جهـت مقایـسه بـا پلیمر گیاهی تهیه گردید.

۲-۲-۳-۲: تهیه گرانول‌های حاوی اکسیپیان نامحلول در آب

برای مطالعهٔ این نکته کـه پلیمـر گیـاهی در مجـاورت یـک پرکننـده (filler) نـامحلول در آب چگونـه عمـل مـی‌کنـد، گرانولهای DCP (دی کلسیم فـسفات) حـاوی درصـدهای مختلفی از پلیمر گیاهی به روش اختلاط ساده تهیه شد.

جهت تهیه فرمولاسیونهای مورد نظر، مقادیر بکـار رفتـه در فرمولاسیونهای F۱ تا F۲٦ (طبق جـدول ۱) آمـاده و بطـور جداگانـــه در هـــاون ریختـــه و صـــلایه شـــد. روش کـــار گرانولاسیون مرطوب می‌باشد. روی مواد صلایه شده قطـره قطره آب مقطر اضافه گردید تا تودهٔ خمیری شکلی حاصـل شود. خمیـر حاصـله از الـک بـا نمـره ۲۰ عبـور داده شـد. گرانولهای حاصله به مدت ۳۰ دقیقه در آون قـرار داده شـد تا خشک شوند.

گرانولهای خشک شده جهت یکنواخت شـدن انـدازه ذرات مجدداً از الک بامش ۲۰ عبور داده شـدند. گرانولهـا تـوزین شدند و به اندازه ۰/۵ ٪ وزن آنها اسـتئارت منیـزیم بعنـوان لوبریکانت اضافه شد. در تمام موارد عامل بازکننده به داخل گرانولهـا اضـافه شـد. در مراحـل بعـدی اثـر بازکننـدگی و چسباندگی پلیمر گیاهی با نشاسته، اکدیزول و PVP مقایسه شد.

۳-۲-۳-۲: انتخاب بهترین درصد پلیمـر گیـاهی در فرمولاسیون استامینوفن

مقـادیر بکـار رفتـه در فرمولاسـیونهای F۲۷ تـا F۳۰ (طبـق جدول ۱) آماده و بطور جداگانه در هاون ریختـه و صـلایه شد. سپس گرانولها به روش گرانولاسیون مرطوب تهیه و در مرحله بعد آزمایـشات لازم روی قرصـهای حاصـل از ایـن فرمولاسیونها انجام شد.

٤-۲-۳-۲: فرمولاسیونهای کامل

مقادیر فرمولاسیونهای کامل جهـت بررسـی درصـد رهـش دارو ، میزان سختی و درصد فرسایش (جدول۲) در هاون صلایه شده و گرانولها به روش گرانولاسیون مرطوب تهیه و سـپس آزمایـشات لازم روی قرصـهای حاصـل از ایـن فرمولاسیونها انجام شد.

۵-۲-۳-۲: تستهای مربوط به گرانولها

۱-۵-۲-۳-۲: تست توزیع اندازهٔ ذرات

برای این تست از الک‌های با مش: ۲۰، ٤۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۲۰، ۱۷۰، ۲۰۰، ۳۲۵ استفاده شد. الکها به ترتیب مش روی هـم سوار شـدند و روی دسـتگاه شـیکر قـرار داده شـدند. وزن مشخصی از گرانولها روی الک بالایی ریخته شـد. گرانولهـا به مدت ۵ دقیقه الک شدند. گرانولهـای باقیمانـده روی هـر الک توزین شد و قطر متوسط ذرات بـا تقـسیم مجمـوع (قطر متوسط سـوراخ دو الـک پیـاپی * وزن باقیمانـده روی الک کوچکتر) بر مجموع وزن باقیمانده روی الک کـوچکتر بدست آمد.

۲-۵-۲-۳-۲: تست سرعت ریزش گرانولها

حجم مشخص و ثابتی از گرانولها توزین و زمان ریزش آنها با استفاده از دستگاه ریزش سنج اندازه گیری شـد. سـرعت ریزش گرانولها با استفاده از تقسیم حجم گرانـول بـر زمـان ریزش محاسبه گردید. نتایج حاصل از تست سرعت ریزش گرانولها در جدول۳ و٤ خلاصه شده است.

۳-۵-۲-۳-۲: محاسبهٔ اندیس کار و اندیس هوسنر

وزن مشخصی از گرانولها برداشت شـد و در یـک اسـتوانهٔ مدرج۱۰ میلی لیتری ریخته شد حجم اولیه یـا متخلخـل آن (V_0) اندازه گیری شد. حدود ٦۰ ضربه به گرانولهای موجود در استوانه وارد شد و حجم نهایی یا متراکم (V_f) انـدازه گیری گردید. با استفاده از معادلات مربوطـه انـدیس کـار و اندیس هوسنر محاسبه گردیـد. نتـایج در جـدول٤ خلاصـه شده است.

x۱۰۰ (دانسیته متراکم /(دانسیته متخلخل- دانسیته متراکم))
=درصد ترکم (اندیس کار)

دانسیته متخلخل/ دانسیته متراکم = اندیس هوسنر

٤-۵-۲-۳-۲: تست فرسایش گرانولها

Archive of SID

www.SID.ir

الکی که بیشترین درصد گرانول را روی خود نگـه مـی‌دارد، بعنوان الک شاهد برای بررسی فرسایش انتخاب شـد. ابتـدا گرانولهـا از الـک بـامش ۸۰ عبـور داده شـد. گرانولهـای باقیمانده روی الک توزین شد. سـپس داخـل قـسمت دوار دستگاه فرسایش سنج ریخته شد. این دستگاه در هـر دقیقـه ۲۰ دور می چرخد. با تنظـیم تـایمر دسـتگاه روی ۵ دقیقـه تعداد ۱۰۰ دور (طبق USP) حاصل می‌شود. مجدداً گرانولها از الک بامش ۸۰ عبور داده شد. گرانولهـای باقیمانـده روی الک توزین شد. نتایج مربوط به درصد فرسایش در جدول ٤ آورده شده است.

۳-۳-۲: تهیه قرص‌ها

۱-۳-۳-۲: قرصهای بدون مادهٔ مؤثره

برای قرص سازی از دستگاه قرص زنی دستی استفاده شـد. بـه ایـن ترتیـب کـه ۳۰۰ میلـی گـرم از گرانولهـای فرمولاسیونهای بـدون مـادهٔ مـؤثره تـوزین و داخـل قالـب ریخته شد و با فشارهای ۵۰ ، ۱۰۰ و ۱۵۰ بـار قـرص زنـی انجام شد. برای تعیین الاستیسیتهٔ قرص، ضخامت قرصـهای حاصله یکبار بلافاصله بعد از تهیه و بار دیگـر ٢٤ سـاعت پس از ساخت بوسیلهٔ میکرومتر دیجیتالی اندازه‌گیـری شـد. از هر فرمولاسیون ٦ قرص تهیه شد. ۳ قرص برای بررسـی میـزان سـختی و ۳ قـرص دیگـر بـرای بررسـی زمـان دزانتگراسیون مورد آزمایش قرار گرفت.

۲-۱-۳-۳-۲: تست دزانتگراسیون

برای بررسی زمـان دزانتگراسـیون قرصـهای حـاوی پلیمـر گیـاهی و قرصـهای حـاوی بازکننـده‌هـای دیگـر، از هـر فرمولاسیون ۳ قرص مـورد اسـتفاده قـرار گرفـت. دسـتگاه دزانتگراسیون تشکیل شده از یک مخزن آب که هیتر داخـل آن قرار دارد و این فضا تا دمای مورد نظر (۳۷°C) گرم شده و گرما را به بشر در برگیرندهٔ توری با مش ۱۰ منتقـل مـی-کند. روی توری ٦ لوله قراردارد. ابتدا داخل بشر آب مقطـر ریخته می‌شود وقتی دمای بشر با دمای مخزن آب به تعـادل رسید و دمای مورد نظر حاصل شد. قرصـها داخـل لولـه و روی تـوری گذاشـته مـی‌شـود و روی آن نیـز دیـسک سوراخدار قرار داده می‌شود. توری و لوله‌های به یـک میلـهٔ فلزی وصل است که وقتی دستگاه روشن شد، در محور این میلهٔ فلزی بالا و پـایین مـی‌رونـد . ایـن حرکـات عمـودی دستگاه باعث وارد آمدن ضربه هم از طـرف تـوری (پـایین قرص) و هم از طرف دیـسک (سـطح فوقـانی قـرص) بـه قرص می‌شود (۳). زمـان دزانتگراسـیون مـوقعی اسـت کـه قرص باز شده واز توری رد شود و به مخزن آب وارد شود.

۲-۳-۳-۲: قرصهای فاقد رقیق کننده

به منظور انتخاب بهترین درصد پلیمـر گیـاهی و مناسـبترین فشار برای قرص زنی، بطوریکه قـرص حاصـله عـلاوه بـر سـختی از سـرعت انحـلال مناسـبی نیـز برخـوردار باشـد، فرمولاسیونهای F۲۷ تا F۳۰ به روش گرانولاسیون مرطـوب انجام شد. از هر فرمولاسیون ٦ قرص جهت بررسی سـختی و انحلال، با فشارهای ۵۰ ، ۱۰۰ و ۱۵۰ بار تهیه شد.

۱-۲-۳-۳-۲: رسم منحنی استاندارد

جهت تعیین غلظت نمونه‌های برداشتی، از منحنی اسـتاندارد استفاده شد . ابتدا محلولهایی با غلظتهای در محدوده µg/ml ۲-۱۸ تهیه گردید و توسط دستگاه UV جذب آنها در طـول موج ۲٤۳ نانومتر تعیین گردید و سپس نمـودار غلظـت در برابر میزان جذب، رسم گردید. بـا اسـتفاده از ایـن منحنـی کالیبراسیون، غلظت نمونه‌های مجهول تعیین گردید.

۲-۲-۳-۳-۲: تست انحلال

از دستگاه شماره USP II یعنی مدل پارو با مشخصات زیر برای تعیین سرعت آزاد سازی استامینوفن از فرمولاسیون فاقد رقیق کننده و فرمولاسیون کامل استفاده گردید . حجم محیط انحلال (شامل بافرفسفات٦= pH) ۹۰۰ میلی لیتر ، دمای محیط انحلال ۳۷ درجه سانتیگراد، دور چرخش پارو ۵۰ دور در دقیقه و زمانهای نمونه گیری ۵،۱۰، ۲۰، ۳۰،٤۵، ٦۰ و ۱۲۰ دقیقه. در بررسی رهش هر فرمولاسیون در هر بار تست انحلال از هر نمونه سه قرص استفاده شد. بعد از نمونه گیری، میزان جذب نمونه ها توسط دستگاه UV خوانده شد. میزان جذب نمونه های مربوط به هر زمان بطور جداگانه ثبت و غلظت داروی موجود در هر نمونه با توجه به جذب UV آنها در طول موج حداکثر و بر طبق خط حاصل از کالیبراسیون تعیین شد.

Archive of SID

www.SID.ir

۳-۳-۳-۲: قرصهای با فرمولاسیون کامل

از گرانولهای شمارهٔ F۳۱ تا F۳۸ که به روش کامل فرموله شده‌اند قرصهایی با نیروی ۱۰۰bar زده شد. از فرمولاسیون F۳۳، F۳٤، F۳۷ و F۳۸ قرص کامل و سالمی حاصل نشد و کنار گذاشته شدند. در ادامه از فرمولاسیونهای F۳۱، F۳۲، F۳۵ و F۳٦ استفاده شد. از هر فرمولاسیون ۱۱ قرص زده شد. ۳ قرص جهت بررسی میزان انحلال و ۵ قرص جهت بررسی میزان فرسایش و ۳ قرص جهت بررسی میزان سختی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاصل از تست سختی مربوط به قرصهای با فرمولاسیون کامل در جدول ۵ آورده شده است.

۱-۳-۳-۳-۲: تست میزان جذب رطوبت توسط اجزاء فرمولاسیونها

از آنجائیکه رطوبت محیط یکی از عوامل تسریع کنندهٔ واکنشهای شیمیایی و در نتیجه یکی از عوامل مخرب داروها محسوب می‌شود، آزمایش جذب رطوبت روی اکسیپیانهای فرمولاسیونها انجام شد. مواد مورد آزمایش عبارتند از : نشاسته، پلیمر گیاهی ، PVP و اکدیزول، وزن مشخصی از مواد فوق برداشت شده و روی پلیت‌هایی به ضخامت ۱ میلی‌متر گسترانده شد. پلیت‌ها داخل دسیکاتورهای زیر با رطوبتهای مختلف قرار داده شد. آب مقطر خالص با رطوبت ۱۰۰٪ ، کلرید پتاسیم (KCl) با رطوبت ۸۳٪ ، کلرید سدیم با رطوبت ۷۵٪ ، برمید سدیم (NaBr) با رطوبت ۵۸٪ و کلرید منیزیم ($MgCl_2$) با رطوبت ۳۳٪ در فواصل زمانی مشخص، اضافه وزن حاصله یادداشت گردید.

۲-۳-۳-۳-۲: تست الاستیک ریکاوری

میانگین ضخامت قرصهای زده شده، (از هر فرمولاسیون ۳ قرص)، یکبار بلافاصله بعد از تولید و یکبار ۲٤ ساعت بعد از تولید اندازه گیری شد. برای بدست آوردن الاستیک رکاوری، میانگین ضخامت ۳ قرص بعد از ۲٤ ساعت از میانگین ضخامت همین قرصها بلافاصله بعد از تولید کسر و نتیجه بر میانگین ضخامت ۳ قرص بلافاصله بعد از تولید تقسیم گردید (٤).

نتایج حاصل از تست الاستیک ریکاوری مربوط به قرصهای با فرمولاسیون کامل در جدول ۵ آورده شده است.

۳- نتایج و بحث و بررسی

۱-۳: توزیع اندازهٔ ذرات

با توجه به جدول ٤، این نتیجه حاصل می‌شود که در فرمولاسیونهای حاوی لاکتوز با افزایش غلظت پلیمر گیاهی بکار رفته در گرانولها، اندازه گرانولهای حاصله بزگتر می‌شود. در مورد گرانولهای حاوی نشاسته با افزایش غلظت نشاسته، اندازهٔ ذرات کوچکتر شده است. در مورد فرمولاسیونهای حاوی DCP با نشاسته و یا پلیمر گیاهی، با افزایش غلظت چسباننده اندازهٔ ذرات کوچکتر شده است. توزیع اندازهٔ ذرات در مورد گرانولهای تهیه شده با چسبانندهٔ استخراج شده از گیاه انست و نتریکوزوم (*Enset Ventricosum*) بررسی شده و این چسباننده با نشاستهٔ سیب زمینی مقایسه شده که نتایج باهم مشابه بوده اند (۵).

۲-۳: بررسی نتایج بدست آمده از تست سرعت ریزش گرانولها

با توجه به جدول ۲، گرانولهای فاقد مادهٔ مؤثره و حاوی پلیمر گیاهی از ریزش مناسب و عالی برخوردار هستند و بعد ازآن به ترتیب گرانولهای حاوی نشاسته و گرانولهای دارای اکدیزول از ریزش مناسبی برخوردارند و گرانولهای حاوی PVP از سرعت ریزش کمتری برخوردار هستند. پس می توان نتیجه گرفت که پلیمر گیاهی نسبت به نشاسته و اکدیزول PVP سرعت ریزش گرانولهای تهیه شده با این مواد را بهبود می‌بخشد.

در مورد گرانولهای دارای مادهٔ مؤثره، سرعت ریزش گرانولهای حاوی لاکتوز و پلیمر گیاهی نسبت به گرانولهای حاوی لاکتوز و نشاسته بودند کمتر می باشد. همچنین در مورد گرانولهای حاوی DCP بجای لاکتوز نیز این نتیجه حاصل می‌شود. در یک بررسی مشابه، صمغ گیاه پروزوپیس (*Prosopis Africana*) بعنوان چسباننده در گرانولها و قرصها مورد استفاده قرار گرفته و نشان داده شده است که این صمغ دانسیتهٔ متخلخل را افزایش داده و سرعت ریزش

Archive of SID

www.SID.ir

گرانولها را نسبت به گرانولهای حاوی آکاسیا بهبود بخشیده است (٦).

۳-۳: بررسی نتایج حاصله از تست فرسایش گرانولها

میزان فرسایش گرانولهای فاقد مادهٔ موثره و دارای چسباننده پلیمر گیاهی، با افزایش غلظت چسباننده کاهش می‌یابد ولی در مورد PVP، با افزایش غلظت چسباننده درصد فرسایش افزایش می‌یابد. با توجه به این بررسی نتیجه گرفته می‌شود که جهت کاهش درصد فرسایش باید غلظتهای بالایی از پلیمر گیاهی بکار گرفته شود.

با توجه به جدول ٤ ، در مورد گرانولهای حاوی مادهٔ مؤثره بکارگیری پلیمر گیاهی در فرمولاسیون استامینوفن خالص درصد فرسایش را به نحو چشمگیری کاهش داده است. درصد فرسایش در مورد گرانولهای تهیه شده با پر کنندهٔ لاکتوز کمتر از درصد فرسایش گرانول های حاوی DCP می‌باشد. همچنین، با بکارگیری درصدهای بیشتری از پلیمر گیاهی درصد فرسایش نیز کاهش می‌یابد. در حالیکه با بکارگیری درصدهای بیشتری از نشاسته میزان فرسایش عملاً افزایش می‌یابد. در مورد بکارگیری صمغ بدست آمده از ریشهٔ گیاه و ومیتوریا رووولفـــیا (*Rauwolfia Vomitoria*) بعنوان چسباننده در گرانولها، این نتیجه بدست آمده است که این صمغ نسبت به آکاسیا درصد فرسایش را به میزان چشمگیری کاهش داده است (۷).

٤-۳: بررسی نتایج حاصل از تست فرسایش قرص‌ها

این مطالعه فقط در مورد قرصهای حاوی مادهٔ موثره انجام شد که نتایج آن در جدول ۵ آمده است. درصد فرسایش برای فرمولاسیونهای F۳۳، F۳٤، F۳۷، F۳۸ بی نهایت در نظر گرفته شد و نتایج نشان می‌دهد که چه در مورد DCP و چه لاکتوز، با افزایش درصد پلیمر گیاهی، میزان فرایش به نحو بارزی کاهش می‌یابد.

۵-۳: بررسی نتایج حاصل از زمان دزانتگراسیون

زمان باز شدن قرصهای حاوی لاکتوز خالص، در حد مطلوب می‌باشد ولی با بکارگیری پلیمر گیاهی این زمان به بیش از ۲ ساعت افزایش می‌یابد برعکس، در مورد DCP خالص، زمان باز شدن طولانی بوده (بیش از ۲ ساعت) و با افزودن پلیمر گیاهی، این زمان به یک حد مطلوب می‌رسد. در مورد پلیمر حاصله از گیاه انست ونتریکوزومنیز این نتیجه بدست آمده است. بطوریکه با افزایش درصد پلیمر در قرص، زمان باز شدن نسبت به قرص حاوی نشاستهٔ سیب زمینی افزایش یافته است (۵).

٦-۳: بررسی نتایج حاصل از تست انحلال

از بررسی **نمودار** های ۱ تا ۳ نتیجه گرفته می‌شود که با افزایش فشار کمپرسیون، میزان آزاد سازی دارو از قرص کاهش می‌یابد. با وجود این اختلاف معنی داری بین سرعت آزاد سازی قرصهای تهیه شده با فشار ۱۰۰ و ۱۵۰ بار وجود نداشت. با توجه به مسأله سختی، بهترین فشار برای قرص زنی در مورد فرمولاسیونها کامل (F۳۱ تا F۳۸) ۱۰۰ بار انتخاب شد.

بررسی فرمولاسیونهای F۲۸ تا F۳۰ نشان می‌دهد که فرمولاسیون حاوی مادهٔ مؤثره و پلیمر گیاهی، حتماً نیاز به پرکننده دارد چون میزان رهش دارو از این فرمولاسیونها نسبتا پایین بوده است. میزان رهش دارو مطابق فارماکوپه USP در مدت ۳۰ دقیقه نباید کمتر از ۷۵ باشد. بنابراین از ۲ نوع پر کنندهٔ محلول درآب و نامحطول در آب استفاده شد که نتایج این تست ها در **نمودار** ٤ آمده است. نتایج نشان می‌دهد که در حالت کلی میزان رهش دارو از قرص دارای لاکتوز بیشتر از قرص حاوی DCP می‌باشد. همچنین با افزایش درصد پلیمر گیاهی چه در مورد DCP و چه در مورد لاکتوز، درصد رهش دارو افزایش می‌یابد. در ضمن در مورد فرمولاسیون F۳۲ که حاوی ۵ ٪ پلیمر گیاهی است، میزان رهش دارو در مدت ۳۰ دقیقه ، معادل ۸٤٪ به دست آمده که مطابق با شرایط فارماکوپهUSP می باشد. همچنین مطالعاتی روی اثرات چسبانندگی صمغ گیاه دتاریوم مـــیکروکارپیوم (*Detarium Microcarpium*) در قرص سازی انجام شده و این اثرات با اثرات ژلاتین و آکاسیا مورد مقایسه قرار گرفته است. نتیجه حاصل شده است که با افزایش غلظت این صمغ تازه میزان رهش، نسبت به آکاسیا و ژلاتین کاهش زیادی می‌یابد (۸).

بطور کلی نتایج نشان می‌دهد که با بهینه کردن غلظت پلیمر گیاهی، نوع رقیق کننده و فشار کمپرسیون می توان به

Archive of SID

www.SID.ir

فرمولاسیون ایده آل رسید. بطوریکه در فرمولاسیون F۳۲ که حاوی غلظت ۵ درصد از پلیمر گیاهی و لاکتوز می‌باشد مـــقدار آزاد سازی در مدت ۳۰ دقیقه حدود ۸۵ درصد می‌باشد که مورد قبول فارکوپه USP است.

۳-۷: بررسی نتایج حاصل از جذب رطوبت اکسیپیانها

برای مطالعهٔ تاثیر و میزان جذب رطوبت بوسیلهٔ اکسیپیانهای مختلف، آزمایش جذب رطوبت در رطوبتهای مختلف انجام گرفت. **نمودار ۵** میزان جذب رطوبت نهایی را در اکسیپیانهای مختلف نشان می‌دهد. همانطوریکه از این **نمودار** مشخص است در رطوبتهای نسبی پایین سرعت جذب رطوبت و مقدار جذب رطوبت در مورد پلیمر PVP از همه بالاتر است ولی در رطوبت نسبی ۱۰۰ درصد، اکدیزول حداکثر مقدار آب را جذب نموده است. پلیمر گیاهی در این مورد نیز مثل نشاسته عمل می‌کند. نتایج نشان می‌دهد که سرعت جذب رطوبت در PVP خیلی بالاتر از سایر اکسیپیانها می باشد و پلیمر گیاهی مشابه نشاسته عـــمل می‌کند.

۳-۸: بررسی نتایج حاصل از سختی قرصها

نتایج حاصل از مطالعهٔ سختی قرصها با پرکنندهٔ لاکتوز و دارای غلظتهای مختلفی از نشاسته، پلیمر گیاهی و PVP تحت فشارهای مختلف به ترتیب در **نمودار های ٦** تا ۸ آمده است. همچنین مقادیر بکار رفته در فرمولاسیونهای مورد نظر (F۲ تا F۷، F۱۲ تا F۱۷ و F۲۱ تا F۲٦) در جدول ۱ آمده است. نکته ای که درهمه **نمودار های ٦** تا ۸ مشتـرک می باشد. این است که با افزایش فشار کمپرسیون میزان سختی به نحو قابل توجهی افزایش یافته است.

با توجه به **نمودار ٦** دیده می‌شود که با افزایش غلظت نشاسته تا ۲/۵ درصد میزان سختی کاهش یافته و سپس با افزایش این درصد تا ۵٪، سختی افزایش یافته و با بکارگیری درصدهای بیشتر از این مقدار سختی مجدداً کاهش می‌یابد.

با توجه به **نمودار ۷** در مورد پلیمر گیاهی با افزایش درصد این پلیمر تا ۵ درصد افزایش قابل ملاحظه‌ای در سختی قرص ایجاد می‌شود و در درصدهای بالاتر از این رقم سختی رو به کاهش می‌گذارد. پس بکارگیری پلیمر گیاهی با غلظت ۵٪ بعنوان چسباننده در فرمولاسیون قرصها توصیه می‌شود.

با مشاهدهٔ **نمودار ۸** نتیجه گرفته می‌شود که PVP به گونهٔ دیگر عمل می‌کند بطوریکه با افزایش غلظت PVP افزایش یکنواختی در میزان سختی حاصل می‌شود.

پرکنندهٔ DCP جهت مقایسهٔ دو نوع پرکنندهٔ محلول در آب و نامحلول در آب، مورد استفاده قرار گرفت و با لاکتوز مقایسه گردید. نتایج حاصله از آزمایشات سختی قرصهای حاوی DCP و چسباننده‌های مختلف در **نمودار** های ۹ تا ۱۱ آمده است. نتایج نشان داد که با افزایش فشار کمپرسیون در این مورد نیز مانند لاکتوز، سختی به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می‌یابد.

با توجه به **نمودار ۹** نتیجه گرفته می‌شود که افزایش غلظت نشاسته تاثیر محسوسی روی افزایش سختی ندارد. پس با توجه به مسائل اقتصادی پیشنهاد می‌گردد که از غلظت پایین این ماده استفاده می‌شود.

با توجه به **نمودار ۱۰** نتیجه گرفته می‌شود که در فشارهای پایین افزایش غلظت این پلیمر تاثیر معنی داری روی میزان سختی نداشته است ولی با افزایش فشار کمپرسیون، افزایش در غلظت چسباننده، باعث کاهش سختی قرصها می‌گردد. پس در مورد پرکننده نامحلول (DCP)، بکارگیری غلظت ۵ درصد برای پلیمر گیاهی توصیه می‌شود. همچنین فشار کمپرسیون نیز تا ۱۰۰ قابل قبول بود و از آن بیشتر توصیه می‌شود.

در مورد قرصهای حاوی PVP (**نمودار ۱۱**) نتیجه گرفـــته می‌شود که در فشار پایین (۵۰ بار) افزایش درصد پلیمر هیچ تاثیری روی میزان سختی ندارد. در فشار ۱۰۰ بار با افزایش غلظت PVP میزان سختی کاهش می‌یابد.

در حالت کلی قرصهای حاوی لاکتوز با پلیمر گیاهی، میزان سختی بالاتری را نسبت به قرصهای حاوی DCP و پلیمر گیاهی دارا می‌باشند.

Archive of SID

www.SID.ir

همچنین با مقایسه اشکال ٦ تا ١١ این نتیجه حاصل میشود که قرصهای حاوی PVP نسبت به قرصهای حاوی پلیمر گیاهی، از سختی بالاتری برخوردارند.

در مورد قرصهای دارای مادهٔ موثره (F٣١ تا F٣٨) فقط با فشار ١٠٠ بار زده شد. نتایج حاصل از بررسی میزان سختی در جدول ٥ آمده است. از فرمولاسیون‌های F٣٣، F٣٤، F٣٧، F٣٨ قرصهای سالمی تشکیل نشد و در همه قرصها Capping ایجاد شد یعنی سختی این قرصها معادل صفر فرض می‌شود. در مورد قرصهای حاوی لاکتوز و پلیمر گیاهی(F٢ تا F٤) با افزایش غلظت پلیمر گیاهی میزان سختی کاهش یافته ولی در مورد قرصهای حاوی DCP (F١٢ تا F١٤)، با بکارگیری درصدهای بیشتری از پلیمر گیاهی، سختی افزایش یافته است.

جدول ١. مقادیر فرمولاسیونهای شاهد جهت بررسی خاصیت باز کنندگی و چسبانندگی گرانولهای تهیه شده با لاکتوز یا DCP و فرمولاسیونهای فاقد دیلوآنت جهت انتخاب درصد پلیمر گیاهی

فرمولاسیون	استامینوفن (g)	PVP (٪)	اکدیزول (٪)	نشاسته (٪)	پلیمر گیاهی (٪)	DCP (g)	لاکتوز (g)
F١	–	–	–	–	٠	–	٥٠
F٢	–	–	–	–	٢/٥	–	٥٠
F٣	–	–	–	–	٥	–	٥٠
F٤	–	–	–	–	١٠	–	٥٠
F٥	–	–	–	٢/٥	–	–	٥٠
F٦	–	–	–	٥	–	–	٥٠
F٧	–	–	–	١٠	–	–	٥٠
F٨	–	–	٢/٥	–	–	–	٥٠
F٩	–	–	٥	–	–	–	٥٠
F١٠	–	–	١٠	–	–	–	٥٠
F١١	–	–	–	–	٠	٥٠	–
F١٢	–	–	–	–	٢/٥	٥٠	–
F١٣	–	–	–	–	٥	٥٠	–
F١٤	–	–	–	–	١٠	٥٠	–
F١٥	–	–	–	٢/٥	–	٥٠	–
F١٦	–	–	–	٥	–	٥٠	–
F١٧	–	–	–	١٠	–	٥٠	–
F١٨	–	–	٢/٥	–	–	٥٠	–
F١٩	–	–	٥	–	–	٥٠	–
F٢٠	–	–	١٠	–	–	٥٠	–
F٢١	–	٢/٥	–	–	–	–	٥٠
F٢٢	–	٥	–	–	–	–	٥٠
F٢٣	–	١٠	–	–	–	–	٥٠
F٢٤	–	٢/٥	–	–	–	٥٠	–
F٢٥	–	٥	–	–	–	٥٠	–
F٢٦	–	١٠	–	–	–	٥٠	–
F٢٧	١٠	–	–	–	٠	–	–
F٢٨	١٠	–	–	–	٢/٥	–	–
F٢٩	١٠	–	–	–	٥	–	–
F٣٠	١٠	–	–	–	١٠	–	–

Archive of SID

www.SID.ir

جدول۲. مقادیر فرمولاسیونهای واقعی جهت بررسی درصد رهش دارو ، میزان سختی و درصد فرسایش

فرمولاسیون	وزن کل (mg)	استئارات منیزیم (mg)	نشاسته (٪)	پلیمر گیاهی(٪)	DCP(٪)(mg)	لاکتوز (mg)	استامینوفن (mg)
F۳۱	۵۰۰	۲/۵	–	۲/۵	–	۱٦۰	۳۲۵
F۳۲	۵۰۰	۲/۵	–	۵	–	۱٤۷/۵	۳۲۵
F۳۳	۵۰۰	۲/۵	۲/۵	–	–	۱٦۰	۳۲۵
F۳٤	۵۰۰	۲/۵	۵	–	–	۱٤۷/۵	۳۲۵
F۳۵	۵۰۰	۲/۵	–	۲/۵	۱٦۰	–	۳۲۵
F۳٦	۵۰۰	۲/۵	–	۵	۱٤۷/۵	–	۳۲۵
F۳۷	۵۰۰	۲/۵	۲/۵	–	۱٦۰	–	۳۲۵
F۳۸	۵۰۰	۲/۵	۵	–	۱٤۷/۵	–	۳۲۵

جدول۳. سرعت ریزش گرانولها

فرمولاسیون	F۸	F۷	F٦	F۵	F٤	F۳	F۲	F۱
سرعت ریزش گرانولها (cm^3/sec)	۲/۵	۱/٤۵	۱/۳۵	۲/۷	۱/۷۵	۰/۱۵۷	۱/٤۳	۱/۷۷
فرمولاسیون	F۳۰	F۲۹	F۲۸	F۲۳	F۲۲	F۲۱	F۱۰	F۹
سرعت ریزش گرانولها (cm^3/sec)	۰/٤	۰/٦	۰/۵	۱/۵۳	۱/۵۲	۱/٤۸	۱/۳۲	۱/۲۹

جدول٤. نتایج تستهای مربوط به گرانولها

فرمولاسیون	درصد فرسایش گرانولهای حاوی ماده موثره	اندیس هوسنر	اندیس کار	سرعت ریزش گرانولها (cm^3/sec)	قطر متوسط ذرات
F۳۱	۱۳/۵۱	۱/۲۰	۱٦/۹۸	۱/٦	٤۱۹/۷
F۳۲	۱۰/۰۲	۱/۱۹	۱۵/٦۹	۱/٤	۵۲۹/۳
F۳۳	۹/۲۲	۱/۱۳	۱۱/۳۲	۱/۸	٤۷۲/۸
F۳٤	۱۱/۰۵	۱/۱۳	۱۱/۳۲	۱/۵	٤۳۰/٤
F۳۵	۱۸/٤٦	۱/۱٤	۱۲/۲۸	۱/٤	٤۷۹/۸
F۳٦	۱۱/۲۷	۱/۱۷	۱٤/۵۵	۱/٦	٤٤۸/۵
F۳۷	۱۳/۸۲	۱/۱۲	۱۰/۵۲	۱/۳	۵۵۸/۰
F۳۸	۱۷/۷۷	۱/۱۸	۱۵/۲۵	۱/۵	٤٤۳/۵

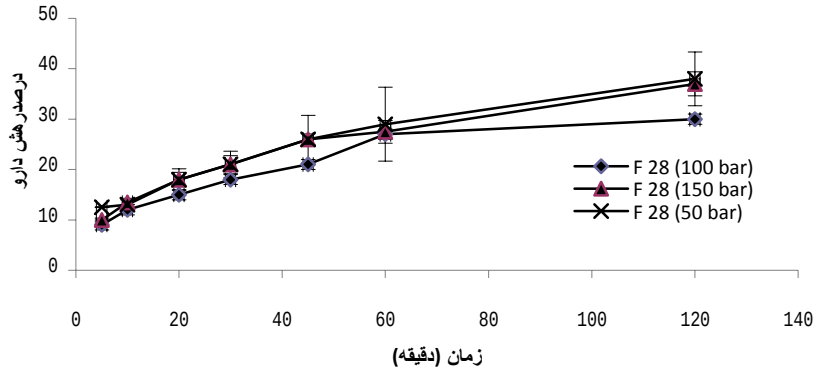
جدول۵. نتایج تستهای مربوط به قرصها

فرمولاسیون (۱۰۰ bar= نیرو)	الاستیک ریکاوری	درصد فرسایش قرصهای حاوی مادهٔ مؤثره	میزان سختی قرصهای حاوی مادهٔ مؤثره (bar)
F۳۱	۰/۰۰۳	۱٤/۹۲	٦/٤۵±۰/۹۲
F۳۲	۰/۰۰۵	۱/۲	٤/۷۳±۰/۲۱
F۳۳	۰/۰۰۳	بی نهایت	۰*
F۳٤	۰/۰۰۳	بی نهایت	۰
F۳۵	۰/۰۰٦	۲۲/۰۹	٦/۸۵±۰/۷۸
F۳٦	۰/۰۰٦	۷/۲٦	۷/۵±۰/۲۸
F۳۷	۰/۰۰٦	بی نهایت	۰
F۳۸	۰/۰۰۵	بی نهایت	۰

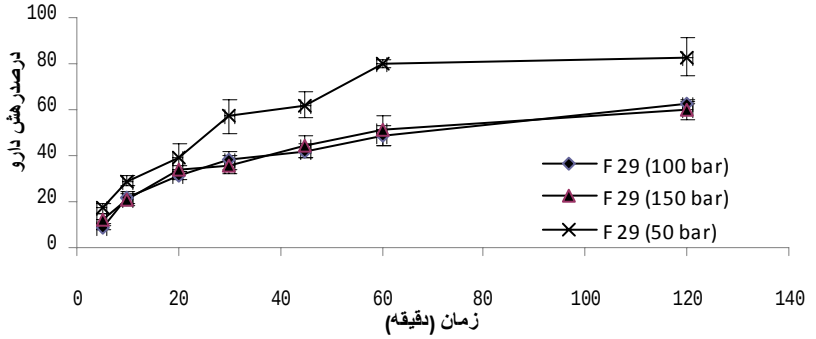
*:از فرمولاسیونهای F۳۳، F۳٤، F۳۷، F۳۸ به دلیل ،Capping قرصهای سالمی تشکیل نشد، بنابراین سختی این قرصها معادل صفر فرض شد.

Archive of SID

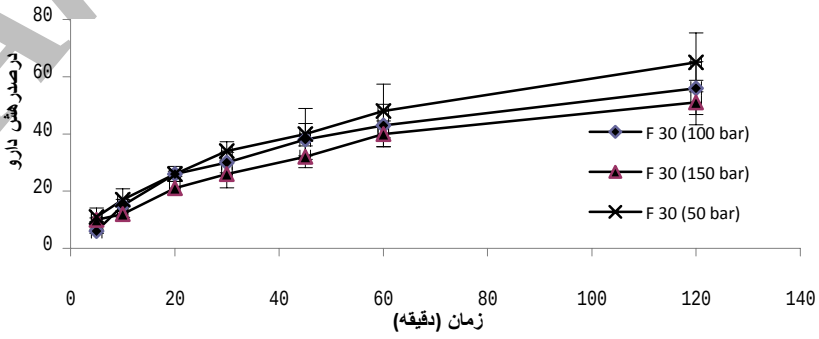
www.SID.ir



نمودار ۱. تاثیر فشار کمپرسیون روی رهش دارو از فرمولاسیون F۲۸.



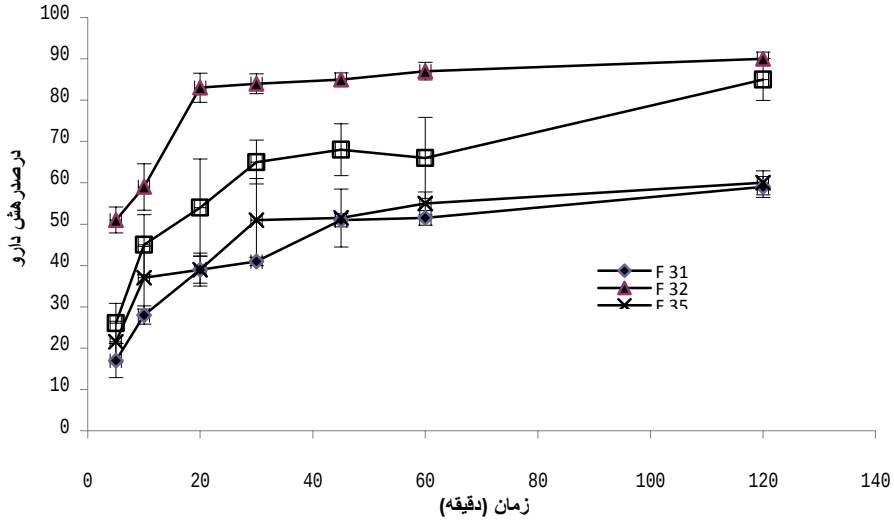
نمودار ۲. تاثیر فشار کمپرسیون روی رهش دارو از فرمولاسیون F۲۹.



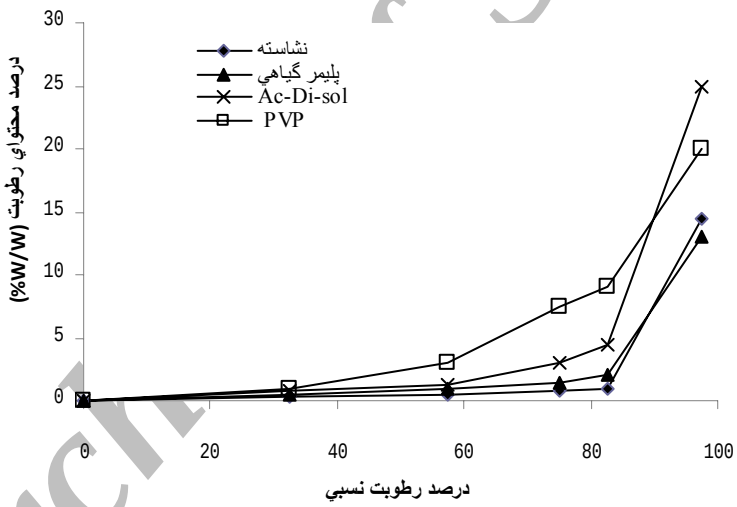
نمودار ۳. تاثیر فشار کمپرسیون روی رهش دارو از فرمولاسیون F۳۰.

Archive of SID

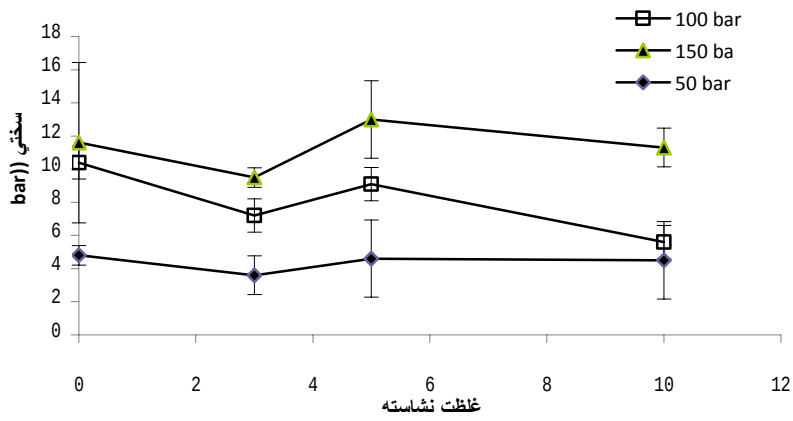
www.SID.ir



نمودار ٤. تاثير نوع پر كننده و درصد پليمر گياهي روي رهش دارو از فرآورده با فشار قرص زني ١٠٠ bar .



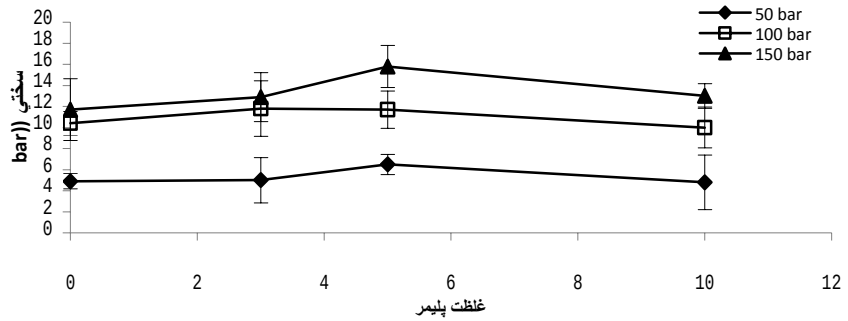
نمودار ٥. درصدجذب رطوبت بوسيلهٔ اكسيپيانهاي مختلف در رطوبت نسبي.



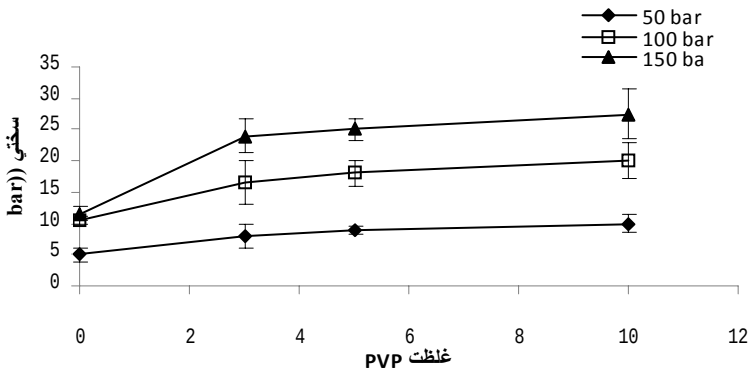
نمودار ٦. تاثير فشار كمپرسيون روي سختي قرصهاي حاوي لاكتوز و نشاسته.

Archive of SID

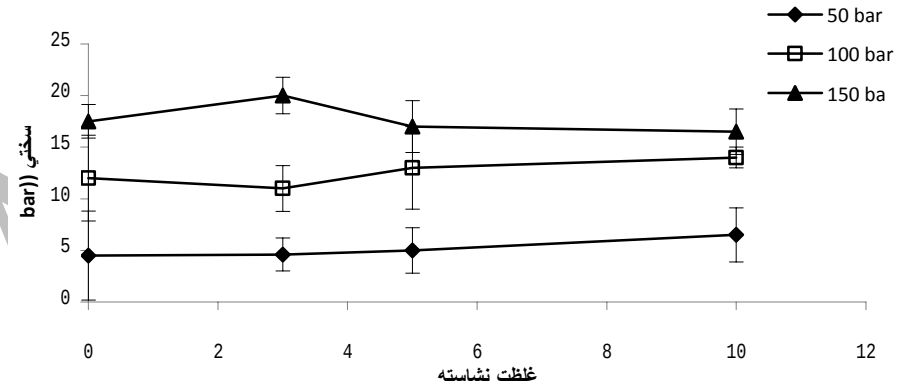
www.SID.ir



نمودار ۷. تاثیر فشار کمپرسیون روی سختی قرصهای حاوی لاکتوز و پلیمر گیاهی.

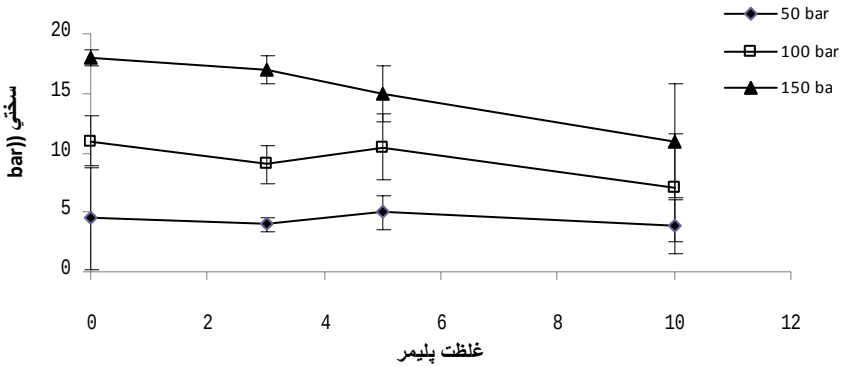


نمودار ۸. تاثیر فشار کمپرسیون روی سختی قرصهای حاوی لاکتوز و PVP.

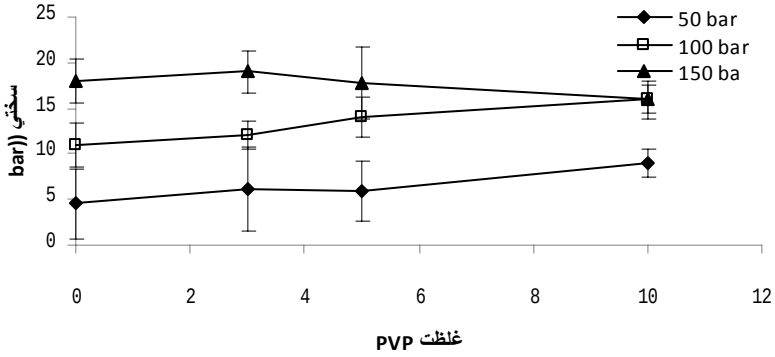


نمودار ۹. تاثیر فشار کمپرسیون روی سختی قرصهای حاوی DCP و نشاسته.

www.SID.ir



نمودار ۱۰. تاثير فشار كمپرسيون روى سختى قرصهاى قرصهاى حاوى DCP و پليمر گياهى.



نمودار ۱۱. تاثير فشار كمپرسيون روى سختى قرصهاى قرصهاى حاوى DCP و PVP.

٤- نتيجه گيرى

با توجه به نتايج به دست آمده و همچنين ارزان بودن پليمر گياهى حاصل از گياه پلانتاگوپسيليوم مى توان از اين پليمر در فرمولاسيون قرصها بعنوان چسباننده و باز كننده استفاده كرد. از نظر خصوصيات بازكنندگى و چسباندگى اين پليمر در مقايسه با اكسيپيانهاى مورد استفاده در داورسازى و همچنين از نظر قدرت رهاسازى دارو در فرمولاسيون حاوى ٥٪ پليمر گياهى مطابق با شرايط فارمـــاكوپهUSP مى باشد. در ضمن مـيزان سختى كه اين پليمر به قرص مى‌دهد قابل مقايسه با نشاسته بوده و در مواردى حتى بهتر ازآن نيز عمل مى‌كند.

٥-تشكر و قدردانى

از زحمات آقايان دكترهادى وليزاده، دكتر شيرزاد آزرمى وخانم دكتر طراوت غفوريان بخاطر همكارى صميمانه در اين مطالعه تقدير و تشكر مى شود.

References:

1. Chan J.K.C., Wypyszyk V. A forgotten natural dietary fiber: psyllium mucilloid, Cereal Foods World, 1988, 33(11): 919-922.
2. Chavanpatil M.D., Jain P., Chaudhari S., Shear R., Vavia P. R. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin, International Journal of Pharmaceutics, 2006, 316(1-2): 86-92.
3. The United states Pharmacopeia 23, National Formulary 18, The united states pharmacopeial Convention, Inc., Rock Ville, 1995, 19-20.
4. Armstrong N.A., Haines-Nutt R.F. Elastic recovery and. surface area changes in compacted powder systems, J. Pharm. Pharmacol., 1972, 24: 135-136.
5. Gebre M., Schmidt P.C., Pharmazie, 1996, 51: 303-311.

Archive of SID

www.SID.ir

6. Adikwu M.U., Udeala O.K., Ohiri F.C. Evaluation of prosopis gum in tabletting. I : Binding properties in granules and tablets, S.T.P. Pharma Sciences, 1992, 2(2): 159-163.
7. Onukwo G.C., Udeala O.K. Studies on Rauwolfia vomitoria root. III: Flow properties of *R. vomitoria* granulations, S.T.P Pharma Sciences, 1995, 5(4): 296-301.
8. Chukwu A. Studies on *Detarium microcarpum* gum 1. Comparative evaluation as a binder In tablets containing Tartarzine Dye, S.T.P. Pharma Sciences, 1992, 2(6): 463-468.

Archive of SID

www.SID.ir