

فرمولاسیون زیست چسب مخاطی آلوم (زاج سفید) و ارزیابی بالینی آن

دکتر علی اکبر مقدم‌نیا، دکتر افشین کاووسی^۲ و دکتر علی دلیری همپا^۲

خلاصه

با توجه به اینکه ماده زاج سفید (Alum) در طب سنتی برای درمان زخم‌های دهانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، این تحقیق جهت ارائه فرمولاسیون مناسب زاج سفید (Alum) به شکل چسب دهانی (Mucoadhesive) انجام گرفته است. در این تحقیق از مواد مختلفی از جمله Alum، کربوکسی متیل سلولوز (CMC) و صمغ عربی استفاده شده است. روش مطالعه از نوع تجربی - آزمایشگاهی می‌باشد. طی آزمایشات مختلف پایه‌های متفاوتی از CMC و صمغ ساخته شد و آزمایشات مربوط به آزادسازی ماده مؤثره آلوم با استفاده از بافر مناسب و میزان جذب آب از روی لثه، انجام شد. میانگین وزنی ماده آزاد شده Alum ۱۰٪ از پایه CMC دقیقه ۶۰ با دقیقه‌های ۱۵ و ۳۰ و ۹۰ و ۱۲۰ و میانگین وزنی ماده آزاد شده در Alum صمغ در دقیقه ۱۵ و ۳۰ و ۶۰ و ۹۰ هر کدام با دقیقه ۱۲۰ تفاوت معنی‌دار نشان داد (P<۰/۰۱). میانگین وزنی ماده آزاد شده آلوم ۱۰٪ از پایه CMC دقیقه ۶۰ با دقیقه‌های ۱۵ و ۳۰ و ۶۰ و ۹۰ و ۱۲۰ از پایه صمغ و Alum ۱۰٪ اختلاف معنی‌دار نشان داد (P<۰/۰۱). موادی که به عنوان پایه مورد استفاده قرار گرفتند، در مخاط دهان داوطلبین سالم هیچ گونه اثر تحریکی نداشتند و فقط در دو مورد چسب حاوی CMC افراد شکایت از طعم شور داشتند که البته در حد قابل تحمل بود و هیچ کدام از داوطلبین که با چسب حاوی صمغ آزمایش شدند، شکایت خاصی نداشتند. افزایش حجم چسب‌های مورد آزمایش پس از ۶۰ دقیقه به طور میانگین در مورد صمغ ۱/۵ برابر CMC بود و نمو وزنی حاصله در زمان‌های ۲۰ و ۴۰ و ۶۰ دقیقه بر اساس آنالیز آماری و با P<۰/۰۵ معنی‌دار بود. با توجه به یافته‌ها و آنالیز آماری، پایه مناسب جهت فرمولاسیون زاج سفید (Alum)، پایه صمغ با Alum ۲٪ و کاربرد زمانی ۳۰ دقیقه و پایه CMC با Alum ۱۰٪ و کاربرد زمانی ۱۵ دقیقه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: فرمولاسیون، چسب مخاطی، زاج سفید، آزادسازی، کربوکسی متیل سلولوز، صمغ عربی

مقدمه

با توجه به شیوع بیماری آفت که حدود ۲۰٪ تخمین زده شده است (۲)، یافتن درمانی مؤثر کمک کننده است و هر چند درمان‌های جدیدی از جمله مصرف تالیدوماید (Thalidomide) (۱۰)، کولشی‌سین (۱۶) و Zinc sulfate (۷) معرفی شده‌اند ولی مشکل درمانی هنوز باقی است. آلوم یکی از مواد موجود در طبیعت است که در طب سنتی و به طور معمول در مناطقی از غرب ایران برای درمان زخم‌های دهانی به کار می‌رود (۱). به نظر می‌رسد که دستیابی به فرم چسب دهانی آن می‌تواند مفید باشد. لذا این مطالعه به منظور دستیابی به فرم mucoadhesive برای اثرات احتمالی آلوم در دهان انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع آزمایشگاهی - تجربی می‌باشد که به منظور دست‌یابی به فرمولاسیون مناسب چسب دهانی برای آلوم صورت پذیرفته است. این مطالعه طی چند مرحله انجام شد.

(۱) تهیه نمونه

(۲) تهیه بافر

(۳) تیتراسیون

(۴) استفاده از چسب فاقد دارو در مخاط دهان

مواد

زاج سفید (Alum) به صورت کریستال‌های بزرگ و بی‌رنگ آمونیوم آلومینیوم سولفات $H_4(SO_4)_2 \cdot 2H_2O$ و درجه خلوص حدود ۹۹/۵٪ (بازار داخلی) از نوع ALNH 4 و درجه خلوص حدود ۹۹/۵٪ (بازار داخلی) از نوع dodeca hydrate آن که به نام Alum & potassium, alum & kalinite نیز معروف است (۱۹) و صمغ عربی (آکاسیا،

از آنجایی که در طب جدید فرمولاسیون‌های دارویی جایگاه ویژه‌ای در درمان بیماری‌ها پیدا کرده‌اند، اندیشه ارائه یک فرمول جدید همیشه مورد استقبال بوده است (۱۳). در سال‌های اخیر توجه خاصی به سیستم‌های دارو رسانی به بدن شده است. از جمله رساندن داروها از طریق کاربرد موضعی در پوست یا مخاط (Drug Delivery System=DDS) کانون توجهات بوده است. علت این مسئله آن است که بدون ورود مستقیم داروها به گردش خون سیستمیک، ضمن تقویت آثار موضعی آنها، از اثرات و عوارض احتمالی نامطلوبشان کاسته می‌شود. یکی از اشکال دارویی که مورد نظر است، چسب مخاط دهانی (oral mucoadhesive) می‌باشد. امروزه استفاده از چسب‌های دارویی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. استفاده از چسب حاوی Progestin norgestrol acetate در درمان منوپوز با به کارگیری سیستم‌های تحویل دهنده دارو به شکل چسب‌های مختلف حاوی گلیسرول منوآلانات و گلیسرول متولینولات در مطالعه‌ای بررسی شده است (۴). برای انتقال دارو در مخاط دهان از چسب دهانی دو لایه chitosan\ethyl cellulose استفاده شده است (۱۵). امروزه استفاده از اکسی تترا سائیکلین به شکل mucoadhesive چشمی روی سیلیکون برای درمان عفونت تراخیم قسمت تحتانی یا فوقانی ملتحمه (۶)، کاربرد داروی ضد التهابی از مشتقات pyrrole-acetic acid در چشم به شکل mucoadhesive (۵) و تقویت اثر ضد هلیکوباکتری آموکسی‌سیلین به صورت چسب دهانی که توانایی باقی ماندن در لوله گوارش را به مدت طولانی دارند (۱۳)، رایج است. همچنین قرص‌هایی به صورت چسب مخاطی در درمان دیابت Type II به کار رفته‌اند (۹).

آزاد شده می‌باشد حساب شد و از وزن پایه آزاد شده کم گردید و وزن ماده مؤثره به دست آمد.

آزمایش چسب حاوی ماده زمینه صمغ عربی و CMC به تنهایی

تعداد ۱۵ عدد چسب دهانی ساخته شده از هر نوع پایه همانند آزمایش قبل (با این تفاوت که سطح بوکال آنها با یک لایه فیلم نازک به صورت نوار نایلونی عایق براق پوشیده شده بود)، روی مخاط دهان افراد داوطلب سالم (بدون آفت) قرار داده شد. پس از توجیه افراد مزبور و تأیید عدم وجود سمیت مواد به کار رفته در آزمایش و کسب اجازه کتبی از این افراد، چسب‌های دهانی را در مخاط دهان قرار داده و در زمان‌های متفاوت (۲۰ و ۴۰ و ۶۰ دقیقه) تغییرات وزنی و حجمی و همچنین تحمل‌پذیری آن توسط افراد و حفظ قدرت چسبندگی مورد ارزیابی قرار گرفتند. به طوری که ۵ نمونه پس از ۲۰ دقیقه، ۵ نمونه پس از ۴۰ دقیقه و ۵ نمونه پس از ۶۰ دقیقه خارج شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

آنالیز آماری

داده‌های این پژوهش پس از استخراج با استفاده از تست آماری Newman-keuls post ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و اختلاف در هر نقطه با $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از تغییرات وزنی نمونه‌های مختلف با پایه‌های متفاوت در جداول زیر نشان داده شده است. به طوری که مشخص است، بیشترین میزان آلوم آزاد شده از

بازار داخلی)، بنزوات سدیم، کربوکسی متیل سلولز یا NaOH، CMC، گرانوله و PO_2KH_4 (مرک) مورد استفاده قرار گرفتند.

ساخت پایه

دو نوع پایه با استفاده از صمغ و CMC تهیه شد. نوع اول بدون ماده آلوم و نوع دوم حاوی نسبت‌های مختلف آلوم (۱، ۲، ۵، ۱۰ درصد) ساخته شد. این پایه‌ها به گونه‌ای ساخته شدند که قابلیت چسبیدن روی مخاط را دارا بودند. برای تست نحوه آزادسازی ماده مؤثره از روش وزنی و یک فاز گیرنده با بهره‌گیری از یک دستگاه ساده استفاده شد. فاز گیرنده شامل یک بافر با pH حدود pH دهان (۶-۸/۵) است که در این مورد برای تهیه بافر از PO_2KH_4 (مقدار 9.073 گرم از ماده PO_2KH_4 در الیتر آب) استفاده شد. برای تیتراسیون ماده آزاد شده از پایه‌های حاوی آلوم به ترتیب زیر عمل شد:

اندازه‌گیری مواد آزاد شده به طور نسبی در فاز گیرنده (بافر) با استفاده از روش دقیق وزنی و افتراق وزنی صورت گرفت. نمونه‌ها به صورت قالب‌های هم اندازه مستطیل شکل تهیه شدند و در کف یک بشر قرار گرفتند و فاز گیرنده (بافر) درون بشر ریخته شد تا روی قالب کاملاً پر شود. سپس با استفاده از همزن برقی با سرعت کم و ثابت 100 rpm و با فاصله تیغه حداقل 2 cm از سطح نمونه، فاز گیرنده به حرکت درآمده و در زمان‌های صفر، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه به میزان ۵ میلی‌لیتر از محلول بافر نمونه برداری شد (هر بار به ازای حجم نمونه برداشتی، همان مقدار از بافر جایگزین شد). سپس تغییرات وزنی هم در نمونه‌های فاقد آلوم و هم دارای آلوم که ناشی از مواد

پایه CMC مربوط به نمونه ۵٪ در زمان‌های مختلف در مقایسه با سایر نسبت‌هاست (جدول ۱). اما در مورد میزان آلوم آزاد شده از پایه صمغ باید گفت که بیشترین میزان ماده آزاد شده مربوط به نمونه ۲٪ و عمدتاً در زمان ۱۲۰ دقیقه می‌باشد (جدول ۲).
از پارامترهای مورد بررسی، تغییرات وزنی (نمو وزنی) پایه‌های مورد استفاده بر روی لته است. به طوری

که تغییرات وزنی پایه CMC، در دقیقه ۲۰ بیشتر است، در حالی که این پارامتر برای نمونه‌های صمغ در دقیقه ۶۰ نمو بیشتری نشان می‌دهد (جدول ۳).
همچنین تغییرات وزنی حاصل از کاربرد پایه‌های مختلف در لته در زمان‌های ۰ با ۲۰، ۲۰ با ۴۰ و ۴۰ با ۶۰ دقیقه مورد مقایسه قرار گرفت که به شکل نمودار ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: وزن ماده آلوم آزاد شده (Mean/SEM) × از نمونه‌های مختلف در زمان‌های متفاوت (دقیقه)
از پایه کربوکسی متیل سلولز (CMC) بر حسب میلی‌گرم

۱۲۰	۹۰	۶۰	۳۰	۱۵	زمان (دقیقه) نوع نمونه
۲۵/۵۱±۵/۲*	۲۷/۲±۵/۶*	۲۵/۶±۷/۵*	۳۳/۴±۵/۴**	۱۱/۳±۲/۹	٪۱
۱۲/۵±۲/۵	۱۴/۶۵±۱/۲*	۹/۸±۱/۵	۲۰/۸±۱/۶**	۷/۵۵±۲/۳	٪۲
۳۰/۹۷±۱/۶**	۲۱/۱۲±۳/۲	۲۲/۷۷±۴/۵	۱۹/۶۲±۴/۶	۲۸/۶±۶/۳	٪۵
۲۰/۲۵±۰/۶۲*	۱۴/۳±۲/۲	۵/۷۷±۱/۰	۱۵/۸±۱/۸	۱۵/۷±۱/۴	٪۱۰

هر عدد مربوط به میانگین و خطای معیار نتایج ۴ آزمایش می‌باشد. تفاوت داده‌ها نسبت به وزن ماده آزاد شده در زمان ۱۵ دقیقه در هر سری از فرآورده محاسبه شده است.

xx > P/0.01

x > P/0.05

جدول ۲: وزن ماده آلوم آزاد شده (Mean/SEM) × از نمونه‌های مختلف در زمان‌های متفاوت بر حسب دقیقه از پایه صمغ عربی بر حسب میلی‌گرم

۱۲۰	۹۰	۶۰	۳۰	۱۵	زمان (دقیقه) نوع نمونه
۳۱±۳/۷	۲۲/۱±۵/۸	۲۵/۸±۴/۷	۳۹/۷±۴/۵	۳۳/۳±۵/۳	٪۱
۴۶/۵±۷/۱**	۲۹/۲±۳/۷	۲۹/۵±۵/۷	۳۴/۲±۴/۶	۲۵/۳±۲/۱	٪۲
۲۸/۲±۲/۵*	۱۷/۶±۳/۹	۶/۳±۱/۹	۱۱/۱±۱/۴	۱۲/۳±۱/۵	٪۵
۱۲/۲±۰/۸	۱۶/۲±۱/۶	۱۱/۷±۱/۶	۱۵/۵±۱/۳	۱۴/۸±۱/۷	٪۱۰

هر عدد مربوط به میانگین و خطای معیار نتایج ۴ آزمایش می‌باشد. تفاوت داده‌ها نسبت به وزن ماده آزاد شده در زمان ۱۵ دقیقه در هر سری از فرآورده محاسبه شده است.
 $\times > P_{0.05}$
 $\times \times > P_{0.01}$

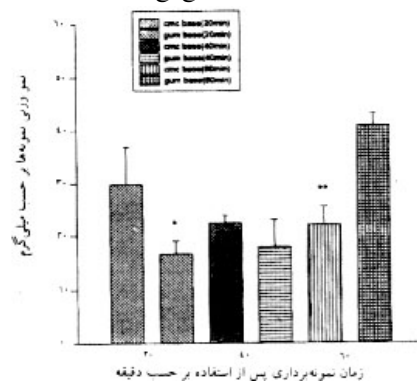
رویکرد به این مسئله، کاستن عوارض سیستمیک داروهاست (۱۳). معمولاً برای رساندن داروها به این طریق از پایه‌های مختلفی استفاده می‌شود. به عنوان مثال برای رفع چسبندگی‌های بافتی در اعمال جراحی از محلول CMC با غلظت ۰/۱ درصد به صورت یک پلیمر استفاده شد و نتیجه کاهش چسبندگی در ۸۰٪ موارد بوده است. استفاده از این پلیمر محلول هنگام جراحی (قلب) ریسک عوارض جراحی را کم می‌کند (۱۷). از صمغ عربی و polyvinyl alcohol جهت آزادسازی مداوم داروهای ضد میکروبی استفاده گردید و نشان داده شد که مدت زمان و مقدار آزادسازی دارو به مقدار ماده حل شده آن در پایه و اثرات محیط در میزان جذب آب به وسیله پایه حاوی دارو وابسته است. به علت ارتباطات شیمیایی ایجاد شده بین ماده پایه و داروی مورد نظر، آزادسازی دارو مؤثرتر و قابل کنترل‌تر می‌گردد (۱۱). استفاده از صمغ عربی (Arabic gum) به عنوان ماده پایه در درمان افزایش فشار خون ناشی از مصرف سیکلوسپورین A هم اثرات سودمندی داشته است (۳).

هدف اصلی این مطالعه ساخت پایه‌ای مناسب برای چسب آلوم است. آلوم دارای اثرات مختلف از جمله

جدول ۳: نمو وزنی (Mean (SEM) نمونه‌ها با پایه کریوکسی متیل سلولوز (CMC) و صمغ عربی (GUM) در مقاطع زمانی متفاوت (دقیقه) پس از چسباندن روی لثه

زمان	۶۰	۴۰	۲۰	پایه
CMC	۲۵/۲±۴/۴*	۲۲/۴±۱/۵*	۳۵/۲±۱۸/۵**	
GUM	۴۰/۸±۲/۳**	۱۹/۸±۷/۱*	۱۶/۱±۲/۳*	

اطلاعات ذکر شده پس از آزمایش چسب‌های ساخته شده از مواد پایه بدون آلوم در مخاط دهان افراد سالم و ارقام مربوط به میانگین نمو وزنی نمونه‌ها (میلی‌گرم) به علاوه خطای استاندارد می‌باشد. هر عدد مربوط به میانگین نتایج پنج آزمایش است. $\times > P_{0.05}$ $\times \times > P_{0.01}$



شکل ۱: مقایسه نمو وزنی (Mean (SEM) نمونه‌های حاوی ماده پایه کریوکسی متیل سلولوز (CMC) بدون آلوم در مقاطع زمانی پس از چسباندن روی مخاط دهان داوطلب

بحث

امروزه در داروسازی جدید توجه شایانی به رساندن داروها به بدن از طریق موضعی با اشکال گوناگون از جمله چسب‌های دارویی می‌شود. یکی از علل مهم

قابض (astringent) قوی (۱۴)، متوقف کننده خونریزی موضعی (styptic)، ضخم کننده پوست نزد ورزشکاران و دئودورانت (۸) و درمان کننده هم‌اچوری با تزریق داخل مثانه‌ای (۱۸) می‌باشد. به دلیل داشتن اثر آنتی‌سپتیک قوی، به صورت دهان‌شویه در پلاک‌های دهانی و ژینژیویت هم مصرف داشته است (۱۴). همچنین در کتاب دوم قانون بوعلی نیز زاج سفید برای درمان زخم‌های دهانی و نیز به همراه صمغ عربی برای بهبود زخم‌های چرکی توصیه شده است (۱). البته در مناطقی از غرب ایران نیز به صورت سنتی برای درمان زخم‌های دهانی به کار رفته است. هر چند آثار درمانی آن تأکید شده است، ولی احتمال مسمومیت با آلومینیوم نیز وجود دارد (۱۲). البته مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هیچ‌آثاری از آسیب مخاط دهانی متعاقب مصرف دهان‌شویه آلوم دیده نشده و به خوبی به وسیله افراد مصرف کننده تحمل گردیده است (۱۲). در این مطالعه از پایه‌های طبیعی CMC و صمغ عربی استفاده شد. با توجه به یافته‌های به دست آمده، مشخص گردید که آلوم ۱۰٪ در پایه CMC و آلوم ۲٪ در پایه صمغ بیشترین میزان آزادی را از پایه داشتند و اختلاف معنی‌دار در تمام زمان‌های ذکر شده وجود داشت. به این ترتیب فرمول پیشنهادی در این تحقیق ماده پایه CMC و آلوم ۱۰٪ و صمغ و آلوم ۲٪ می‌باشد. از نظر مدت زمان استفاده با توجه به یافته‌ها، میزان ماده آزاد شده از پایه CMC در دقیقه‌های ۱۵ و ۱۲۰ بیشترین مقدار می‌باشد و به علت عدم اختلاف زیاد بین دو نقطه و مزیت قرار گرفتن کوتاه‌تر چسب در دهان، بهترین زمان پیشنهادی ۱۵ دقیقه است. در مورد پایه صمغ، بیشترین مقدار ماده مؤثره در دقیقه ۳۰ و ۱۲۰ آزاد شده است. البته اختلاف این دو

معنی‌دار می‌باشد ولی با توجه به افزایش حجم زیاد صمغ توصیه بیشتری به زمان ۳۰ دقیقه می‌گردد.

همچنین یافته‌های مربوط به آزمایش استفاده چسب‌های ساخته شده از دو پایه متفاوت در مخاط دهان افراد داوطلب سالم (بدون آفت) نشان داد که پایه CMC از نظر سهولت مصرف مناسب بوده و بیشتر از سوی داوطلبین استقبال می‌شود. ولی چسب‌های تهیه شده از صمغ چسبندگی بیشتری در مخاط داشتند. افزایش حجم چسب‌های حاوی صمغ به طور میانگین (در مقایسه با CMC) ۱/۵ برابر بوده است.

نموی وزنی چسب حاوی صمغ در زمان صفر نسبت به دقیقه‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰ و همچنین در مقایسه با چسب حاوی CMC در دقیقه‌های ۲۰، ۴۰ و ۶۰ اختلاف معنی‌داری داشت (P<۰/۰۱)). اختلاف نمو وزنی چسب حاوی CMC در دقیقه صفر نسبت به دقیقه‌های ۲۰، ۴۰ و ۶۰ و همچنین در مقایسه با چسب حاوی صمغ در دقیقه‌های ۲۰، ۴۰ و ۶۰ کاملاً معنی‌دار بود (P<۰/۰۱)). البته بین نمو وزنی چسب حاوی CMC در دقیقه ۴۰ با چسب حاوی صمغ در دقیقه ۶۰ و CMC در دقیقه ۶۰ با صمغ در دقیقه ۶۰ اختلاف معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۵)). همچنین بین نمو وزنی چسب حاوی صمغ در دقیقه ۲۰ و ۴۰ هر کدام با دقیقه ۶۰ نیز اختلاف معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۱)). با توجه به اینکه افزایش حجم پایه در اثر جذب آب محیط به آزاد شدن ماده مؤثره کمک بیشتری می‌کند (۱۱)، بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه به نظر می‌رسد استفاده از پایه صمغ بهتر از CMC است هر چند چسب‌های تهیه شده از پایه CMC ظاهر بهتری داشته باشد. خوشبختانه موادی که به عنوان پایه مورد استفاده قرار گرفتند در مخاط دهان داوطلبین هیچ گونه اثر تحریکی نداشتند و فقط در دو

Summary

Formulation of Oral Mucoadhesive Form of Alum and Its Clinical Assessment

AA. Moghadamnia, PhD¹., A. Kavousi, MD². and A. Daliri Hampa, MD².

1. Assistant Professor of Pharmacology, Babol University of Medical Sciences and Health Services, Babol, Iran

2. General Practitioner

Alum had been used in traditional medicine for treatment of oral lesions in Iran. The main aim of this study was to find out a suitable formulation for the mucoadhesive form of alum. In this study some materials such as alum, carboxymethyl cellulose (CMC) and Arabic Gum were used. Different bases of Gum and CMC were made and titration of alum was performed with suitable buffer and the rate of water absorption from gingiva was used as an index of active ingredient release. The mean weight of released alum with CMC base (10% alum) at minute 60 compared to minutes 15, 30, 90, 120 and alum 10% with Gum base in minutes 15, 30, 60, 90 each compared to minute of 120 showed significant differences ($P < 0.01$). Also the mean weight of released alum with CMC base (10% alum) in minute 60 compared to alum with Gum base in minutes 15, 30, 60, 90, 120 showed significant differences ($P < 0.01$). The volume increasing of patches after 60 minutes in Gum was 1.5 times more compared to those of CMC. There were significant differences between mean weight variations at minutes 20, 40, 60 ($P < 0.05$). On the basis of these findings, the best suggested base for formulation of alum is Gum base with alum 2% using up to 30 minutes and CMC base with alum 10% using up to 15 minutes.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2000; 7(3): 145-151

Key Words: Formulation, Mucoadhesive, Alum, Release, Carboxymethyl cellulose, Gum

منابع

1. شیخ‌الرئیس بوعلی سینا: قانون در طب. ترجمه: شرف‌کنندی، عبدالرحمن. کتاب دوم، انتشارات سروش، ۱۳۶۲، ص ۱۳۶-۱۳۵.

مورد از ۱۵ مورد (۱۳/۳٪) چسب‌حاوی CMC، شکایت از طعم شور داشتند که البته در حد قابل تحمل بود و هیچ کدام از داوطلبین که با چسب حاوی صمغ آزمایش شدند شکایت خاصی نداشتند.

مواد مختلفی در سراسر دنیا به عنوان مواد پایه و باریک در چسب‌های دهانی به کار می‌روند که از جمله آنها پلیمرهای آلی می‌باشد که رفتار آزادسازی مواد مؤثره و کینتیک آنها کاملاً مشخص است. البته تهیه این فراورده‌ها نیز مستلزم صرف هزینه‌های بالاست. لذا پیشنهاد می‌گردد که از پایه‌های موجود در داخل و پایه‌های طبیعی به کار رفته در این تحقیق برای رساندن داروهای موضعی استفاده گردد. پیشنهاد می‌گردد برای دستیابی به اثرات بالینی این پایه‌های دارویی، محققین دیگر با رعایت اصول اخلاق در پژوهش اقدام به انجام کارآزمایی‌های کنترل‌شده (controlled clinical trial) نمایند.

تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر مقیمی استادیار محترم دانشکده داروسازی دانشگاه شهیدبهشتی و از جناب آقای دکتر نفیسی استاد شیمی تجزیه دانشگاه تربیت معلم تهران که راهنمایی‌ها و توصیه‌های ذی‌قیمتی فرمودند و نیز از زحمات آقای دکتر محمدرضا میربلوکی کمال امتنان را داریم.

2. Arnold HL, Odom RB and James WD: Andrew's disease of the skin. 8thed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1990; p938.
3. Bartholomeusz B, Hardy KJ, Nelson AS and Phillips PA. Modulation of nitric oxide improves cyclosporin A-induced hypertension in rats & primats. *J Hum Hypertens* 1998; 12(12): 839-844.
4. Blanc B, Cravello L, Micheletti MC, Ercole C and Zartarian M. Continuous hormone replacement therapy for menopause combining nomegestrol acetate and gel, patch or oral estrogen: A comparison of amenorrhea rates. *Clin Ther* 1998; 20(5): 901-912.
5. Bucolo C and Spadaro A. Pharmacological evaluation of anti-inflammatory pyrrole-acetic acid derivative eye drops. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13(4): 353-361.
6. Chetoni P, Di Colo G, Grandi M, Morelli M, Saettone MF and Darougar S. Silicone rubber/hydrogel composite ophthalmic inserts: preparation and preliminary *in vitro/ in vivo* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46(1): 125-132.
7. Chow AW. Infections of the oral cavity, neck and head. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (Eds). Principles and practice of infectious disease. 4thed., New York, Churchill Livingstone, 1995; pp602-603.
8. Gennaro AR and Remington: Practice of the sciences and pharmacy. 19th ed., Easton & Pennsylvania, Mack Co., 1995; p871.
9. Gutniak MK, Larsson H, Sanders SW, Juneskans O, Holst JJ and Ahren B. GLP-1 tablet in type 2 diabetes in fasting and postprandial conditions. *Diabetes Care* 1997; 20(12): 1874-1879.
10. Kerl H and Ackerman AB. Inflammatory disease that stimulate lymphoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM and Austen KF (Eds). Dermatology in general medicine. 4thed, New York, McGraw Hill, 1993; pp1313-1329.
11. Kushwaha V, Bhowmick A, Behera BK and Ray AR. Sustained release of antimicrobial drugs from polyvinylalcohol and gum arabica blend matrix. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26(2): 159-172.
12. Moreno A, Dominguez P, Domingues Cand Ballabriga A. High serum aluminium levels and acute reversible encephalo-pathy in a 4-years old boy with acutrenal failure. *Eur J Pediatr* 1991; 150(7): 513-514.
13. Nagahara N, Akiyama Y, Nakao M, Tada M, Kitano M and Ogawa Y. Muco-adhesive microspheres containing amoxicillin for clearance of Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(10): 2492-2494.
14. Putt MS, Kleber CJ and Smith CE. Evaluation of an alum-containing mouthrinse in children for plaque and gingivitis inhibition during 4 weeks of supervised use. *Pediatr Dent* 1996; 18(2): 139-144.
15. Remunan LC, Prtero A, Vilajato JL and Alonsi M. Controlled - Release Design and evaluation of chitosan /ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. *M J* 1998; 55(2-3): 143-52.
16. Rogers RS and Mehregan DA. Disorders of the oral cavity. In: Moschella SL and Hurley HJ (Eds). Dermatology. 3rded., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; pp2087-2122.
17. Seeger JM, Kaelin LD, Staples EM, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J Surg Res* 1997; 68(1): 63-66.
18. Shoskes DA, Radzinski CA, Struthers NW and Honey RJ. Aluminum toxicity and death following intravesical alum irrigation in a patient with renal impairment. *J Urol* 1992; 147(3): 697-699.
19. Windholz M and Budavari S: The Merck index. 10th ed., Merck & Co inc, 1983; p310.