

تهیه یک نوع قرص روکش دار آرامبخش از عصاره های بادرنجبویه و سنبل الطیب

دکتر سید ابراهیم سجادی^۱، دکتر ناصر توکلی^۲ و دکتر محمد علی سمائیان^۳

خلاصه

اضطراب (Anxiety) بروز احساس خطر در فردی است که توسط عاملی تهدید می شود. اضطراب با ترس در ارتباط بوده و عوامل مختلفی در ایجاد آن دخالت دارند. با توجه به افزایش میزان بروز اضطراب در جامعه و لزوم استفاده از داروهای جدید از جمله داروهای گیاهی، تصمیم گرفته شد تا یک داروی گیاهی ضد اضطراب تهیه گردد. بادرنجبویه و سنبل الطیب از جمله گیاهانی هستند که اثرات آرام بخشی آنها از زمان های قدیم مورد توجه بوده و این اثر در تحقیقات جدید نیز مورد تأیید قرار گرفته است. اندام های هوایی بادرنجبویه و ریشه و ریزوم های سنبل الطیب به روش پرکولاسیون و با استفاده از حلال اتانول ۷۰ درجه عصاره گیری و پس از تغلیظ در دستگاه تقطیر در خلاء، عصاره های تغلیظ شده در بستر جاذب فسفات تری کلسیک وارد گردید. مقدار معادل عصاره خشک در هر قرص به ترتیب ۱۸۰ میلی گرم برای بادرنجبویه و ۶۰ میلی گرم برای سنبل الطیب می باشد. گرانول های مرطوب تهیه شده پس از افزودن سایر اجزاء فرمولاسیون، توسط دستگاه قرص زنی پرس شد. با بررسی خصوصیات فیزیکی قرص ها و انجام اصلاحات لازم در فرمولاسیون آنها، به منظور پوشاندن بوی نامطبوع و افزایش پایداری ترکیبات مؤثره، قرص ها به روش اسپری، روکش فیلم داده شدند. به منظور داشتن معیاری از میزان انتقال مواد مؤثره در طی مراحل مختلف عصاره گیری و قرص سازی، انتقال ترانس کاربوفیلن به روش کروماتوگرافی گازی متصل به طیف نگار جرم مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که قرص های تهیه شده دارای خصوصیات فیزیکی مناسب به عنوان هسته در تهیه قرص های روکش دار بودند. همچنین بررسی میزان انتقال مواد مؤثره از گیاه به قرص روکش دار بیانگر این است که با وجود مراحل مانند تغلیظ عصاره ها، خشک کردن گرانول ها و روکش دادن قرص ها که از دست رفتن مواد مؤثره طی آن زیاد است، حدود ۳۸ درصد مواد مؤثره به قرص های روکش دار انتقال یافته است.

۱- دانشیار گروه فارماکوگنوزی، ۲- استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی اصفهان، ۳- دکتر

واژه های کلیدی: قرص آرامبخش، بادرنجبویه، سنبل الطیب مقدمه

اضطراب در واقع بروز نوعی احساس خطر در فردی است که توسط عاملی تهدید می شود و معمولاً هنگامی بروز می کند که فرد احساس عدم کفایت یا گناه می کند. در مورد اضطراب ممکن است تدابیر مختلف درمانی از جمله درمان های رفتاری، اجتماعی و دارویی بکار گرفته شود. امروزه در اکثر جوامع، تعداد زیادی از افراد به علت مواجه شدن با مسایل و مشکلات متعدد دچار اضطراب می شوند که در صورت تداوم می تواند سبب بروز اختلالاتی در زندگی طبیعی فرد شود. شیوع این امر تا به آنجا رسیده است که تعداد زیادی از افراد جامعه به طور مداوم از داروهای ضد اضطراب، به خصوص بنزودیازپین ها استفاده می کنند (۱). گرچه این دسته از داروها دارای حریم امنیتی بالایی هستند و انواع جدید آنها دارای اثرهای اختصاصی تری نیز می باشند، اما دارای عوارضی چون ایجاد مقاومت نسبت به اثر دارو و همچنین بروز علائم قطع مصرف دارو به هنگام قطع ناگهانی دارو می باشند (۵).

سنبل الطیب (*Valeriana officinalis*) و بادرنجبویه (*Melissa officinalis*) از جمله گیاهانی هستند که اثر آرام بخشی و ضد اضطرابی آنها به اثبات رسیده است (۷،۱۰،۱۱،۱۷،۱۸).

بادرنجبویه گیاهی است علفی به ارتفاع ۳۰ تا ۸۰ سانتیمتر، پایا و متعلق به خانواده نعنائیان (Labiatae) می باشد. برگ های گیاه قلبی شکل، دندانه دار و پوشیده از تار، با درازای ۵ تا ۸ سانتیمتر و پهنای ۴ تا ۵ سانتیمتر بوده و رنگ برگ ها در سطح فوقانی پهنک، سبز تیره و در سطح تحتانی سبز روشن است. گل ها به رنگ سفید یا صورتی است که از ماه خرداد تا اواسط مرداد ماه ظاهر

می شوند (۳). اندام های هوایی بادرنجبویه دارای ۰/۳-۰/۲ درصد روغن فرار است که حاوی بیش از هفتاد نوع ترکیب می باشد. بادرنجبویه دارای اثر آرام بخش، ضد اضطراب، ضد اسپاسم و ضد باکتری می باشد (۱۳). بادرنجبویه به فرم های پودر خشک شده، عصاره و یا در فرآورده های گیاهی رسمی مورد استفاده قرار می گیرد. تا

به حال هیچ گونه عارضه جانبی از این گیاه به فرم دارو و یا گیاه خشک گزارش نشده است (۱۹).

سنبل الطیب گیاهی چند ساله از خانواده Valerianaceae است. این گیاه دارای ارتفاع بین ۵۰ تا ۱۵۰ سانتیمتر است. برگ های گیاه نوک تیز و دندانه دار، متشکل از برگچه های متعدد و گل ها به رنگ سفید یا صورتی با گل آذین دیهیم سه شاخه همانند چتر می باشند. سنبل الطیب دارای ریزوم هایی به رنگ قهوه ای و ریشه های طویل است که پس از خشک شدن دارای بوی مشخصی می گردد (۴). بوی سنبل الطیب مربوط به اسید ایزو والریک است. سایر ترکیبات عمده سنبل الطیب عبارتند از والپوتریات ها و روغن های فرار که در ریشه و ریزوم آن به فراوانی یافت می شوند (۱۳). سنبل الطیب دارای اثر آرامبخشی، ضد اسپاسم و شل کننده عضلانی است (۹). آزمایشات بالینی گویای این است که عصاره آبی سنبل الطیب سبب کوتاه شدن زمان به خواب رفتن در موش می شود (۱۴). همچنین در یک تحقیق دیگر ثابت شده است که سزکونی ترین های موجود در این گیاه اثر تضعیف کننده بر روی سیستم اعصاب مرکزی در موش دارند (۱۲). تنها عارضه جانبی مشاهده شده از این گیاه سمیت کبدی آن است که فقط در مواردی که دارو با دوز بالا در طولانی مدت مصرف شده گزارش شده است (۱۵).

فرم های دارویی مختلفی از بادرنجبویه و سنبل الطیب در مجموعه دارویی کشورهای اروپایی وجود دارد (۲۳). از آن جایی که فرم قرص به خاطر مزایای فراوانی از جمله اقتصادی بودن در مقایسه با سایر فرم های دارویی، پایداری، سهولت بسته بندی، جابجایی و توزیع، یکنواختی دوز و مصرف آسان تر نسبت به سایر اشکال دارویی بیشتر مورد پذیرش بیماران و پزشکان قرار دارد (۲)، لذا تصمیم گرفته شد تا اقدام به تهیه یک داروی آرام بخش با منشاء گیاهی به فرم قرص گردد.

روش کار

۱- تهیه عصاره گیاهی:

به منظور تهیه قرص، در مرحله اول از اندام های هوایی بادرنجبویه و ریشه و ریزوم های سنبل الطیب به

نیم میلی لیتر از عصاره تغلیظ شده سنبل الطیب و ۱/۵ میلی لیتر از عصاره تغلیظ شده بادرنجبویه با یکدیگر مخلوط شده و توسط حلال دی کلرو متان و به روش ذکر شده در بالا استخراج گردید. پس از صاف نمودن حاصل استخراج، یک میکرولیتر از حاصل صافی به دستگاه گاز کروماتوگراف متصل به طیف نگار جرم تزریق گردید.

۴- بررسی انتقال ترکیب منتخب به قرص های روکش داده شده: ترکیبات موجود در تعداد ۵ قرص صلایه (trituration) شده طی سه مرحله توسط حلال دی کلرو متان استخراج گردیده و پس از عبور از صافی میلی پور، یک میکرولیتر آن به دستگاه گاز کروماتوگراف متصل به طیف نگار جرم تزریق گردید.

۵- روش تهیه قرص:

با توجه به اینکه عصاره های به دست آمده به صورت مایع می باشند، از روش گرانولاسیون مرطوب برای تهیه قرص استفاده شد (۲۰). مواد مورد استفاده در تهیه قرص (سه نوع فرمولاسیون) در جدول ۱ مشاهده می شوند. لازم به ذکر است که مقادیر عصاره تغلیظ شده بادرنجبویه و سنبل الطیب بکار رفته در فرمولاسیون بر اساس مقادیر مورد استفاده در فرمولاسیون های مشابه خارجی انتخاب گردید (۲۳). با توجه به حجم زیاد عصاره ها، اضافه کردن آنها به بستر فسفات تری کلسیک به صورت تدریجی و در طی دو مرحله انجام گرفت.

روش پرکولاسیون عصاره گیری شد. عمل پرکولاسیون با حلال اتانول ۷۰ درجه و طی مدت زمان ۲۴ ساعت انجام و سپس عصاره به دست آمده توسط دستگاه تقطیر در خلا و در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد تا حد ممکن تغلیظ گردید. عصاره های تغلیظ شده از نظردانسیته، معادل عصاره خشک و معادل پودر گیاهی تعیین مقدار گردید. همچنین از میان ترکیبات شناسایی شده در دو گیاه مورد استفاده، ترکیب ترانس کاربوفیلن به دلیل اینکه در هر دو گیاه وجود دارد و همچنین پیک واضح و با درجه تفکیک خوبی در کروماتوگرام ایجاد می کند انتخاب گردید و انتقال آن از گیاه به عصاره و سپس از عصاره به قرص های روکش داده شده به عنوان معیاری از انتقال کل ترکیبات گیاهی تعیین مقدار گردید.

۲- بررسی میزان انتقال مواد متشکله از پودر گیاهی به عصاره:

۳ گرم از ریشه و ریزوم های سنبل الطیب و ۵ گرم از برگ بادرنجبویه توسط پنج میلی لیتر دی کلرو متان به مدت ده دقیقه عصاره گیری گردید. به منظور اطمینان از استخراج کامل، عصاره گیری طی دو مرحله دیگر توسط دی کلرو متان تکرار و حاصل استخراج به هم اضافه گردید. عصاره استخراج شده از فیلتر میلی پور عبور داده شده و یک میکرولیتر آن به دستگاه گاز کروماتوگراف متصل به طیف نگار جرم تزریق گردید.

۳- بررسی میزان مواد متشکله در عصاره:

جدول ۱: مواد مورد استفاده در فرمولاسیون یک قرص

فرمولاسیون ۳	فرمولاسیون ۲	فرمولاسیون ۱	اجزاء فرمولاسیون (میلی گرم)
۰/۳	۰/۳	۰/۳	عصاره تغلیظ شده بادرنجبویه (میلی لیتر) *
۰/۱	۰/۱	۰/۱	عصاره تغلیظ شده سنبل الطیب (میلی لیتر) **
۴۵۰	۴۵۰	۴۵۰	فسفات تری کلسیک
-	۴۰	۴۰	نشاسته ذرت
۳۵	-	-	سدیم گلیکولات نشاسته (پریموژل)
۱۰	۱۰	۱۰	استئارات منیزیم
-	-	۷۴	چسب نشاسته

** ۰/۳ میلی لیتر عصاره تغلیظ شده بادرنجبویه معادل ۱۸۰ میلی گرم عصاره خشک بادرنجبویه است.

** ۰/۱ میلی لیتر عصاره تغلیظ شده سنبل الطیب معادل ۶۰ میلی گرم عصاره خشک سنبل الطیب است.

تشکیل می داد زاویه استرحت با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{tg } \theta = \frac{\text{ارتفاع}}{\text{نصف قاعده مخروط}}$$

(ب) اندازه گیری دانسیته اولیه و دانسیته ضربه ای

جهت اندازه گیری دانسیته اولیه، ۱۰۰ گرم از گرانول ها را در یک استوانه مدرج ۱۰۰ میلی لیتری ریخته و حجم گرانول ها برحسب میلی لیتر خوانده شد. سپس نسبت وزن (گرم) به حجم (میلی لیتر) محاسبه گردید. استوانه مدرج حاوی گرانول ها برای سه مرتبه از ارتفاع ۵ سانتیمتری بر روی سطح صاف و چوبی رها گردید. حجم گرانول ها در این حالت خوانده و دانسیته بالک محاسبه شد. سپس عمل رها کردن استوانه از ارتفاع ۵ سانتیمتری تا هنگام رسیدن به حجم ثابت ادامه داده شد. با اندازه گیری حجم و سپس نسبت وزن به حجم در این مرحله دانسیته ضربه ای محاسبه گردید. نهایتاً با استفاده از Carr's Index دانسیته اولیه و دانسیته ضربه ای محاسبه شده هر کدام از فرمول زیر محاسبه گردید (برای افزایش دقت هر کدام از مراحل فوق سه مرتبه تکرار و میانگین آن محاسبه شده است).

$$\text{Carr's Index} = \frac{\text{دانسیته اولیه} - \text{دانسیته ضربه ای}}{\text{دانسیته ضربه ای}} \times 100 = (\text{درصد فشارپذیری})$$

(ج) اندازه گیری سرعت جریان گرانول ها

برای اندازه گیری سرعت جریان گرانول ها، مقدار ۱۰۰ گرم از گرانول ها ی تهیه شده را در یک قیف با دهانه خروجی ۱/۲ سانتیمتری ریخته و زمان تخلیه قیف بر حسب ثانیه اندازه گیری شد. میانگین سه مرتبه تکرار این آزمایش سرعت جریان گرانول ها بر حسب ثانیه می باشد (۲۴).

به منظور تهیه قرص های مورد نظر، گرانول های تهیه شده توسط دستگاه قرص زنی تک سمبه مدل KS 43373-202 Kilian Co, GMBH, Koln-Niehl ساخت آلمان و با استفاده از سمبه مقعربا قطر ۱۲ میلیمتر کمپرس گردید.

در مرحله اول در حالی که بستر فسفات تری کلسیک توسط دستگاه مخلوط کن مکعبی (Cubic mixer) در حال به هم خوردن بود عصاره تغلیظ شده سنبل الطیب به طور تدریجی اضافه و توده خمیری به دست آمده از الک با مش ۱۶ عبور داده شد و سپس به مدت ۲۴ ساعت در خشک کن در درجه حرارت ۲۵ درجه سانتیگراد خشک گردید. در مرحله بعد گرانول های خشک شده آسیاب شده و عصاره تغلیظ شده بادرنجبویه همانند مرحله قبل اضافه گردید. توده گرانولی تهیه شده مجدداً از الک با مش ۱۶ عبور داده شد و به مدت ۲۴ ساعت درخشک کن و درجه حرارت ۲۵ درجه سانتیگراد خشک گردید. پس از خشک شدن، پودر نشاسته یا سدیم گلیکولات نشاسته به توده گرانول ها اضافه و مخلوط گردید. در مرحله نهایی استئارات منیزیم نیز اضافه و به روش غلطاندن (Tambling) مخلوط گردید (۲۲). خصوصیات فیزیکی گرانول های تهیه شده شامل زاویه استراحت گرانول ها، دانسیته اولیه، دانسیته بالک و دانسیته ضربه ای با استفاده از روش های معمول اندازه گیری گردید. همچنین با منظور نمودن دانسیته های به دست آمده جهت پیش بینی جریان پذیری گرانول ها، Carr's Index نیز محاسبه شد (۲۴).

۶- روش های کنترل فیزیکی گرانول های تهیه شده:

الف) اندازه گیری زاویه استراحت گرانول ها

جهت اندازه گیری زاویه استراحت گرانول ها، مقدار ۱۰۰ گرم از گرانول ها را در قیفی با قطر ۱/۲ سانتیمتر ریخته و سپس قیف بر روی پایه ای ثابت گردیده و دهانه خروجی پایین آن توسط یک صفحه مسدود شد. سطح مسطحی در زیر قیف قرار داده شد و سپس دهانه قیف بازگردید تا توده ای مخروطی شکل از گرانول ها بر روی سطح صاف تشکیل گردد. این آزمایش سه مرتبه انجام و هر بار ارتفاع و قاعده مخروط اندازه گیری شده و با استفاده از تانژانت زاویه ای که مخروط با سطح افق

قبل از مرحله روپوش دادن ، خصوصیات فیزیکی قرص ها شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش پذیری و زمان از هم پاشیدن آنها با استفاده از روش های ذکر شده در فارماکوپه های BP و USP (۸،۲۱) مورد بررسی قرار گرفته و نهایتاً قرص های مناسب به عنوان هسته جهت عملیات روکش دادن استفاده شدند.

مقایسه گردیده که در این روش نبایستی حداکثر بیش از دو قرص انحرافی بیشتر از ۵ درصد از میانگین داشته باشند (۶،۲۰).

ب) بررسی میانگین سختی قرص ها

تعداد ۱۰ قرص به صورت اتفاقی انتخاب گردیده و به صورت جداگانه در دستگاه سختی سنج قرص (Erweka) قرار داده شده و سختی قرص ها بر حسب نیوتن تعیین گردید. سپس میانگین سختی ده قرص بررسی شده به عنوان میزان سختی قرص ها تعیین گردید حداقل سختی لازم جهت یک قرص بدون روکش ۵۰-۴۰ نیوتن می باشد (۲،۶،۲۰).

ج) بررسی درصد فرسایش پذیری قرص ها

تعداد ده قرص با هم دیگر توزین گردیده و در دستگاه اندازه گیری فرسایش ریخته شدند. دستگاه برای ده دقیقه با سرعت ۲۵ دور در دقیقه تنظیم و سپس قرص ها از دستگاه خارج و پس از تمیز نمودن آنها، دوباره توزین گردیدند. نهایتاً درصد فرسایش از فرمول زیر محاسبه گردید (۶،۲۰). درصد فرسایش پذیری مطلوب بین ۱-۰/۵ درصد می باشد (۲).

$$\text{وزن قرص ها پس از فرسایش} - \text{وزن اولیه قرص ها} \times 100 = \frac{\text{درصد فرسایش}}{\text{وزن اولیه قرص ها}}$$

د) اندازه گیری زمان از هم پاشیدن

تعداد ۶ قرص انتخاب و در سبد مخصوص دستگاه از هم پاشاننده (disintegrator) قرار داده شدند. سپس زمان لازم برای از هم پاشیدن قرص های قرار داده شده در سبد در بشر یک لیتری حاوی آب مقطر با دمای 37 ± 2 درجه سانتیگراد (و با تعداد حرکت صعودی - نزولی ۳۰ مرتبه در فاصله ۶-۵ سانتیمتری) ثبت و نهایتاً میانگین زمان های از هم پاشیدن محاسبه گردید. طبق فارماکوپه BP زمان از هم پاشیدن مطلوب برای قرص های بدون روکش ۱۵ دقیقه می باشد (۶،۸،۲۰).

۷- روکش دادن قرص ها به روش روکش فیلم

در این تحقیق برای روکش دادن قرص ها روش روکش فیلم آبی به کار گرفته شد (۱۶). اجزاء متشکله محلول روکش فیلم در جدول دو مشاهده می گردد.

جدول ۲: اجزاء متشکله محلول روکش فیلم

مقدار (گرم)	نام ماده
۲۵	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز
۳/۷۵	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰
۵	دی اکسید تیتانیوم
۱۲/۵	براون اکسید
۴۵۵	

الف) روش تهیه محلول روکش فیلم

برای تهیه محلول روکش فیلم ابتدا آب توسط همزن الکتریکی به هم زده شد تا جریان گردابی ایجاد گردد. سپس سایر اجزاء متشکله محلول روکش فیلم که قبلاً در هاون صلایه گردیده بود به آب افزوده و مخلوط شد و نهایتاً تا رسیدن به دمای ۴۰ درجه سانتیگراد گرم گردید.

ب) روکش دادن قرص ها

روکش دادن قرص ها به روش اسپری کردن انجام شد. در ابتدا ۵۰۰ گرم از هسته قرص ها داخل پن (Pan) ریخته شد و توسط جریان هوای گرم ضمن زدودن گرد و غبار از سطح آنها، قرص ها تا ۴۰ درجه سانتیگراد گرم شدند. سپس سوسپانسیون تهیه شده و گرم شده بر روی هسته ها اسپری گردید. عمل اسپری کردن به صورت منقطع و با فاصله زمانی مناسب انجام گردید تا در فاصله بین هر اسپری، حلال تبخیر و لایه نازکی از فیلم بر روی قرص ها تشکیل گردد. اسپری کردن تا ایجاد یک فیلم مناسب بر روی سطح قرص ها ادامه یافت.

۸- روش های کنترل فیزیکی قرص های تهیه شده :

الف) بررسی میانگین تغییرات وزنی قرص ها

تعداد ۲۰ قرص به صورت اتفاقی انتخاب و جداگانه توزین گردیده و از اعداد به دست آمده میانگین گرفته شد. میانگین به دست آمده با وزن هر کدام از قرص ها

بحث و نتایج

نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی عصاره های تغلیظ شده بادرنجبویه و سنبل الطیب در جدول ۳ آمده است. ۱- میزان انتقال ترانس کاریوفیلن از گیاه به عصاره های تغلیظ شده ۸۳/۶ درصد و میزان انتقال این ماده به قرص های روکش دار ۳۸ درصد می باشد.

جدول ۳: نتایج خصوصیات فیزیکی عصاره های تغلیظ شده بادرنجبویه و سنبل الطیب

نوع آزمایش	بادرنجبویه	سنبل الطیب
باقیمانده خشک	۵/۷ گرم در ۱۰ میلی لیتر	۶/۲ گرم در ۱۰ میلی لیتر
معادل پودر خشک گیاهی	۳/۵ گرم بر میلی لیتر	۴/۲ گرم بر میلی لیتر
دانسیته	۱/۱ گرم بر میلی لیتر	۱/۳ گرم بر میلی لیتر

قرص بوده که به صورت تصادفی انتخاب گردیده است. قابل ذکر است که در مورد تغییرات وزنی، هیچکدام از قرص ها از محدوده قابل قبول تغییرات وزنی خارج نبوده و در مورد هیچکدام مشکل لب پریدگی مشاهده نشد. همان طوری که در جدول ۵ گزارش شده است در فرمولاسیون شماره یک سختی قرص ها زیاد و زمان از هم پاشیدن طولانی است. این موضوع به دلیل استفاده از چسب نشاسته بوده و در فرمولاسیون شماره ۲ و ۳ که چسب مزبور استفاده نشده سختی قرص ها به حد مطلوب نزدیک شده است. همچنین اگرچه درصد فرسایش پذیری فرمولاسیون های شماره ۲ و ۳ به علت عدم وجود چسباننده بیشتر از فرمولاسیون شماره یک است ولی در حد قابل قبول می باشد. با توجه به اهمیت زمان مناسب از هم پاشیدن قرص ها، با اضافه نمودن پریموزل در فرمولاسیون شماره ۳ زمان از هم پاشیدن قرص ها به حدود ۱۰ دقیقه (که زمان مناسبی است) کاهش داده شد.

جدول ۵: نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی قرص های تهیه شده

نوع آزمایش	فرمولاسیون ۱	فرمولاسیون ۲	فرمولاسیون ۳
میانگین تغییرات وزنی (میلی گرم)	۸۰۸/۷±۱۲/۴	۷۵۰/۳±۳۲/۴	۷۴۰/۹±۷/۳
میانگین سختی قرص ها (نیوتن)	۱۱۰/۱±۳/۷	۷۷/۴±۳/۳	۷۶/۳±۳/۶
میانگین فرسایش پذیری (درصد)	۰/۳	۰/۷	۰/۶
زمان از هم پاشیدن (دقیقه)	۳۴/۷±۲/۵	۱۸/۴±۰/۹	۹/۲±۰/۷

به هر حال با توجه به نتایج به دست آمده، فرمولاسیون شماره ۳ به عنوان بهترین فرمولاسیون انتخاب و جهت روکش دادن و تهیه قرص نهایی مورد استفاده قرار گرفت. قرص های روکش دار تهیه شده نیز از نظر ویژگی های فارماکوپه ای از استانداردهای لازم برخوردار بوده و زمان از هم پاشیدن آنها معادل $۱۵/۲ \pm ۱/۵$ دقیقه تعیین گردید. همچنین میزان ترانس کاریوفیلن انتقال یافته به قرص

۲- نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی گرانول های تهیه شده در جدول ۴ ارائه شده است. همان طور که مشاهده می شود زاویه استراحت اندازه گیری شده و همچنین Carr's Index بیانگر خوب بودن جریان پذیری گرانول ها است.

جدول ۴: نتایج حاصل از بررسی خصوصیات فیزیکی گرانول های تهیه شده

نوع آزمایش	نتیجه
زاویه استراحت (θ)	۲۷ درجه
دانسیته اولیه	۰/۸۳ گرم بر میلی لیتر
دانسیته ضربه ای	۰/۹۵ گرم بر میلی لیتر
سرعت جریان گرانول ها	۲۴/۷ گرم بر ثانیه
Carr's Index	۱۲/۶

۳- نتایج بررسی خصوصیات فیزیکی در مورد قرص های تهیه شده در جدول ۵ ارائه گردیده است. نتایج ذکر شده نشان می دهد فرمولاسیون شماره ۳ از خصوصیات مناسب تری برخوردار است. لازم به ذکر است که تعداد نمونه ها در هر فرمولاسیون تعداد ۲۰

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که اعتبار انجام این تحقیق را فراهم نموده است تشکر و قدردانی می گردد.

های روکش دار حدود ۳۸ درصد بود. قرص ها دارای سطح صاف و یکنواختی بوده و روکش فیلم استفاده شده توانایی حذف بوی نامطبوع عصاره های گیاهی استفاده شده در فرمولاسیون را دارا می باشد.

Summary

Formulation of a Sedative Film Coated Tablet from Extracts of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis*

Sajjadi SE, Ph.D.,¹ Tavakoli, N, Ph.D.,² and Samaian, M, Pharm.D.³

1. Associate Professor of Pharmacognozy, 2. Assistant Professor of Pharmaceutics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. 3. Pharmacist.

Anxiety is feeling of danger in a person who is threatening with something. Nowadays, anxiety is increased in different populations and, thus it is became an important problem in many countries. Melissa officinalis (Melissa) and Valeriana officinalis (Valerian) are two medicinal plants. These two plants are traditionally used as sedative herbal drugs and new studies on their pharmacological activity present the same results. Aerial parts of M. officinalis and rhizomes of V. officinalis were extracted with ethanol: water (70:30). The hydroalcoholic extracts were concentrated in vacuum evaporator and then added to an absorbent matrix. Amount of the dried used extracts per one tablet is 180 mg and 60 mg of Melissa and Valerian respectively. After granulation process, other ingredients were added to wet granules and tablets were prepared using a tableting machine. Tablets tested physically and some modifications were done on the formulation. At last tablets were coated with a film coat by spraying method. As a criterion of active constituents transmission, the amount of trans-caryophyllene was determined by GC-MS method. Results of this study indicated that after modification of formulation, tablets with desirable characteristics for film coating had been produced. Physical examinations indicated that the tablets have proper physical characteristics. GC-MS analysis also showed that in spite of long processes of extraction, granulation, and coating, active ingredients transmission was about 38% from plant to film coated tablets.

Key Words: Sedative tablet, *Melissa officinalis*, *Valeriana officinalis*

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2003; 10(2): 71-78.

منابع

۱. ادیب، عباس: تشخیص و درمان طبی بیماری ها. نشر البرز، تهران، ۱۳۷۳، ص ۸۵۸-۷۹۱.
۲. رفیعی تهرانی، مرتضی: قرص سازی. انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۷، ص ۹ و ۹۱-۳۹۰.
۳. زرگری، علی: گیاهان دارویی، جلد ۴، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۶۹، ص ۸۰-۷۷.
۴. زرگری، علی: گیاهان دارویی، جلد ۲، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۶۷، ص ۷۵۷-۷۵۳.
۵. شهریوری، جهانگیر: درمان های دارویی. انتشارات آئینه کتاب، تهران، ۱۳۷۰، ص ۵۰-۴۳.
6. Aulton M: Pharmaceutics: the science of dosage form design. London, Churchill Livingstone, 1988; pp60- 630, 662-677.
7. Bisset NG: Herbal drugs and phytopharmaceuticals. Boca Raton, CRC Press, 1994; pp329,513.

8. British pharmacopoeia. London, HMSO, 1993; ppA158, A160.
9. Chiej R: The Macdonald encyclopedia of medicinal plants. London, Macdonald & Co Ltd., 1988; p323.
10. Duke JA: CRC Handbook of medicinal herbs. Boca Raton, CRC Press, 1989; pp503-504.
11. Evans WC: Trease and Evans' pharmacognosy. 14th ed., London, WB Saunders Company, 1998; pp325,477.
12. Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingre TM and Koster AS. Pharmacological screening of valeranal and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Med*, 1981; 42(1): 62-68.
13. Kaufman PB, Cseke L.J, Warber S, Duke JA and Briemann HL. Natural products from plants. Boca Raton, CRC Press, 1999; p198.
14. Leathwood PD, Chauffrd F, Heck E and Munoz-Box R. Aqueous extract of Valerian root improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17(1): 65-71
15. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobdon I and Hayes PC. Hepatotoxicity of herbal remedies. *B M J* 1989; 299(6708): 156-7.
16. Mc Ginity JW: Aqueous polymeric coating for pharmaceutical dosage forms. New York, Marcel Dekker, 1989; pp84 153.
17. Morton JF: Major medicinal plants: Botany, Culture and Uses. Illinois, Charles C. Thomas Publisher, 1977; p370.
18. Newall CA, Anderson LA and Philipson JD: Herbal medicines: A guid for health-care professionals. London, The Pharmaceutical Press, 1996; p260.
19. PDR for herbal medicines. New Jerssy, Medical Economics Publication, 1998; pp967-968.
20. Remington JP and Gennaro A: Remington's pharmaceutical sciences. 19th ed., Easton, Mack Publishhing Company, 1995; p1623.
21. The United States pharmacopoeia and the national formaulary. 23th ed., Rockville, United States Pharmacopeial Convention Inc., 1995; pp1791, 1838, 1981.
22. Uhl VW and Gray JB: Mixing theory and practice. London, Academic Press Inc. 1986; pp 285-290.
23. Wachsmann C, Ahrens KH, Jung D: Rote Liste. Aulenbors, Berlin Editio cantor verlag fur medizin und naturwissenschaften GmbH. Co., 1990; Nr. 48001-27.
24. Wells JI: Pharmaceutical preformulation, the physicochemical properties of drug substances. West Sussex, Ellis Horwood Ltd, 1988; pp209-214.