(مقالهٔ پژوهشی)

بررسی خصوصیات فیزیکو شیمیایی، تراکم‌پذیری و حرکتی پودر و قرص مکیدنی موسیلاژ به دانه

عبدالحسین مقبل[1*]، مریم طیبی[2]

۱- استاد گروه فارماسیوتیکس.

۲- دکتر داروساز.

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
عبدالحسین مقبل؛ گروه فارماسیوتیکس، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
تلفن:۰۰۹۸۹۱۶۱۱۸۶۳۳۳
Email: drmoghbel@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اثرات درمانی موسیلاژ به دانه در تسکین سرفه و رفع علائم آسم و همچنین مطالعات حیوانی مرتبط، هدف این مقاله **بررسی دو روش خشک کردن و خصوصیات حرکتی پودر جهت تهیهٔ قرصی مکیدنی می‌باشد.**

روش بررسی: با حدود صد گرم پودر موسیلاژ خشک شده با دو روش گرم آون و سرد لیوفلیزاسیون و انجام گرانولاسیون مرطوب و استفاده از یک دستگاه قرص‌زنی تک‌سمبه‌ای، قرصهای ۸۰۰ میلی‌گرمی در اندازه‌های گرانولی ۲۱۲، ۵۰۰، ۷۱۰، ۸۵۰ و ۱۷۰۰ میکرون تهیه و از نظر خواص فیزیکو شیمیایی، پرس‌پذیری، چینش ذره‌ای، استحکام کششی و قدرت حرکتی مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته‌ها: دانسیتهٔ پودر حاصل شده به روش سرد حدود ٦٠ درصد کمتر از روش گرم بود. اندیس پرس‌پذیری و نسبت هاسنر نیز با توجه به نتایج ۸ و ۱۰ برای اندیس "پرس‌پذیری" و ۰/۹ و ۱ برای نسبت "هاسنر" به‌ترتیب ۲۰ و ۱۰ درصد تفاوت داشتند. درصد خلل و فرج به‌ترتیب ۰/۷ برای روش سرد و ۰/۲۵ برای روش گرم به‌دست آمد. زاویهٔ سکون حاصل برای پودر تهیه شده به روش سرد ۲۳ و برای روش گرم ۲۸ درجه بود. مقایسهٔ قدرت (بار) خرد شوندگی (Strength) برای اندازه‌های ذره‌ای متفاوت پودر خشک شده در سرما (پودر انتخابی برای تهیهٔ قرص) رابطهٔ مستقیم و برای آزمایش فرسایش نسبت معکوس داشت.

نتیجه‌گیری: قرصهای تهیه شده از موسیلاژ خشک شده با روش سرد (لیوفلیزاسیون) و با اندازه‌های ذره‌ای درشت‌تر از کیفیت مطلوب‌تری برخوردار بودند.

کلید واژگان: موسیلاژ به دانه، پرس‌پذیری، استحکام کششی، فاکتور چینش ذرات، قرص.

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۸/۴ دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده: ۱۳۹۳/۹/۲۹ اعلام قبولی: ۱۳۹۳/۱۰/۹

مقدمه

فرمولاسیون یک قرص خوراکی گیاهی معمولاً درگیر تجمع ذراتی است که از نظر شکل، اندازهٔ ذره‌ای و توزیع ذره‌ای ناهمگون و غیر یکنواخت هستند. به‌طور مثال مخلوط ذرات دارو با مواد جنبی که هر یک به دلیلی برای تنظیم فرمولاسیون استفاده می‌شوند نه تنها متفاوت بلکه در موقع تجمع و ایجاد حرکت در دستگاه قرص‌زنی به‌دلیل تفاوت در دانسیته، شکل، اندازهٔ ذره‌ای، واکنش حرکتی و ماشینی (Mechanical) متفاوتی از خود نشان می‌دهند. اندازهٔ ذره‌ای یک یا چند پودر مخلوط شده همچنین نحوه و درصد توزیع ذرات با اندازه‌ها، وزن (دانسیته) و روند جریان‌یابی (Flowability) متفاوت می‌توانند در جریان بستر یک پودر در حال حرکت در مسیر دستگاه قرص‌زنی و به‌منظور تهیهٔ یک تودهٔ متراکم (Compaction) به‌نام قرص و در سطوح صنعتی فاکتورهایی تأثیرگذار باشند (۱-۴).

یک پودر مناسب برای قرص‌سازی الزاماً باید در مسیر دستگاه قرص‌زنی دارای یک روند حرکتی آسان، روان و یکنواخت (Free Flow Properties) بوده تا بعداً قرص تهیه شده از آن کمتر دچار اختلال و نا یکنواختی در وزن و سختی باشد. پودرهایی که ذاتاً دارای چنین پدیده‌ای هستند، بسیار کم بوده و در اصل مشخصات کریستالی، شکل ذره‌ای و فضایی خاصی (مطلوبی) دارند. اما بسیاری از پودرهای مورد استفاده در داروسازی دارای چنین مشخصاتی نیستند و نیازمند تغییرات مکانیکی و ذره‌ای جهت بهبود در رفتار حرکتی خود بوده که این امر از طریق عملیات انجام گرانولاسیون امکان‌پذیر می‌باشد.

به‌علاوه، قدرت و حرکت مکانیکی یک پودر علاوه بر تأثیر بر اندازهٔ ذره‌ای، غلظت ماده بهم چسباننده (Binding Agent) و درصد خلل و فرج، با روش خشک کردن یک پودر نیز مرتبط می‌باشد. به‌طور مثال بررسی روشهای مختلف خشک‌کنی بر روی صمغ طبیعی دانهٔ میوه "دوریان" (Durian) به‌خوبی تأثیر متفاوت روشهای خشک‌کنی مختلف را بر دانسیته، درصد خلل و فرج، اندیس پرس‌پذیری و زاویهٔ تماس یک پودر را نشان می‌دهد (۵). چون در روش خشک‌کنی مقدار متنابهی از رطوبت یک ماده (دارو) در خلال خشک کردن گرفته می‌شود، لذا طبیعی است که برخی از خواص حرکتی و فیزیکی یک پودر تحت تأثیر قرار گرفته و تغییر نماید (۶). در بخش اول این پژوهش نحوهٔ استخراج و بررسی خواص فیزیکو شیمیایی و همچنین حرکتی (Mechanical) پودر موسیلاژ به دانهٔ خشک شده با دو روش گرم (Oven) و سرد (Freeze Drying) مورد بررسی قرار گرفت. در قسمت دوم این پژوهش با تهیهٔ گرانول از هر دو نوع پودر موسیلاژ خشک شده با دو روش سرد و گرم و همچنین انتخاب یکی از گرانول‌ها در اندازه‌های مختلف که دارای مشخصات تراکم‌پذیری بهتری نیز باشد، نسبت به انتخاب یک قرص مکیدنی مناسب برای درمان سرفه و رفع علائم آسم اقدام شده است. لازم به توضیح است که از بیشتر موسیلاژها و به خصوص موسیلاژ به دانه تاکنون به عنوان مواد جنبی در تهیهٔ اشکال مختلف دارویی استفاده شده است (۷-۱۱). به طور مثال، موسیلاژ به‌دانه نیز تاکنون به‌عنوان به هم چسباننده (Binders) و یا امولسیون کننده (Emulsifying) و موارد مشابه مورد توجه برخی محققان بوده (۱۲، ۱۳) اما هیچگاه به خاطر مصارف پزشکی آن در درمان سرفه مورد توجه و پژوهش قرار نگرفته است. از آنجایی‌که اخیراً یکی از محققان (۱۴) در ارتباط با مکانیزم اثر این موسیلاژ در درمان ناراحتیهای داخلی و احشایی و مجاری هوایی و تنفسی مطالعاتی انجام داده و موفق به تعیین یک دوز درمانی مناسب از آن در حیوان شده، لذا در این پژوهش تلاش بر آن بوده تا با استفاده از اصول علمی و صنعتی شکل دارویی مناسبی مثل یک قرص مکیدنی برای مصارف مجاری تنفسی انسانی تهیه گردد تا پس از تأیید آزمایشگاهی خصوصیات فیزیکو شیمیایی و حرکتی آن بعداً به‌طور

جداگانه، در یک آزمون انسانی مورد ارزشیابی نهایی قرار گیرد.

روش بررسی

تهیهٔ گرانول

حدود سی‌صدگرم از هر یک از پودرهای موسیلاژ خشک شده به دانه با روشهای متفاوت گرم (Oven) و سرد (Freeze Drying) با آب مقطر دو بار تقطیر شده، به‌صورت گرانول مرطوب آماده گردید. توده‌های مرطوب آماده شده پس از عبور از یک الک ۸ مش امریکایی در دمای ۵۵ درجهٔ سانتی‌گراد و با حفظ حدود ۳ درصد رطوبت لازم (۱۵) به‌مدت حدود دو ساعت خشک شدند. رطوبت گرانول‌ها با استفاده از روش کارل فیشر (Karl Fischer) اندازه گیری شد. در این بررسی نمونهٔ مورد نظر در متانول پراکنده گردید و با بهم زدن آن نسبت به استخراج آب اقدام و در نهایت با استفاده از معرف کارل فیشر عمل تیتراسیون تا رسیدن به نقطهٔ پایان ادامه یافت. محتوای رطوبت با استفاده از فرمول ذیل محاسبه گردید.

فرمول ۱ :

$$\%\ Moisture\ Content = \left[\frac{V_t - V_0}{V_0}\right] \times 100$$

در این فرمول V_0 بیانگر حجم اولیهٔ گرانول در استوانهٔ مدرج، و V_t بیانگر حجم اشغالی توسط صمغ (گرانول) متورم شده به دانه پس از ۲۴ ساعت می‌باشد (۱۵).

بررسی و مقایسهٔ مشخصات فیزیکی و حرکتی پودر (گرانول) تهیه شده با روش سرد و گرم خشک‌کنی

درجه‌بندی گرانولها برای بررسی:

گرانولها به‌کمک یک مجموعهٔ استوانه‌ای الک به پنج اندازهٔ متفاوت ذره‌ای از ۲۱۲ الی ۱۷۰۰ میکرون تقسیم شدند.

تهیهٔ یک سری ساخت (Batch) از قرص مکیدنی: با استفاده از یک ماشین آموزشی تک‌سمبه‌ای (Erweka, Ko, Germany) و به کارگیری حدود یک درصد از لوبریکنت‌استئارات منیزیم ۶۰ مش از هر گروه پودری حدود پانصد عدد قرص آزمایشی با وزن متوسط ۵±۸۰۰ میلی‌گرم، قطر حدود ۰/۴±۲۰ میلی‌متر و ضخامت حدود ۰/۵±۵ میلی‌متر در فشار معین و ثابت تهیه گردید.

تعیین زاویهٔ تماس (Angle of Repose):

زاویهٔ نشست پودر مورد آزمایش طبق دستورالعمل استاندارد فارماکویه ۲۰۰۴ انگلیس (۱۶) با عبور از یک قیف ثابت (Fixed Funnel) و رها نمودن آزاد پودر به سطح مسطح زیرین خود اندازه‌گیری شد. فاصلهٔ نگه‌داشت نوک قیف تا سطح کاغذ زیرین (h) ۲ سانتی‌متر در نظر گرفته شد و عمل ریزش پوست تا رسیدن آن به نوک قیف ادامه یافت. قطر (D) متوسط قاعدهٔ مخروط (Cone) پودر ریخته شده و مستقر بر روی سطح کاغذ مورد آزمایش تعیین و با استفاده از فرمول زیر تانژانت زاویهٔ تماس (θ) پودر با صفحهٔ زیرین محاسبه گردید:

فرمول ۲:

$$Tan\,\theta = \frac{2h}{d}$$

دانسیتهٔ حجمی و کوبیده شده (Bulk and Tapped Density) :

در این بررسی ۲ گرم از هر یک از پودرهای مورد آزمایش در یک استوانهٔ مدرج ۱۰ میلی‌لیتر مستقر و حجم اولیهٔ (V) اشغالی بدون کوبیدن (Tapping) ثبت گردید. پس از یک‌صد بار کوبیدن، سطح زیرین استوانه حجم نهایی (V_{100}) قرائت شد. پاسخ قرائت سه بار متوالی به‌صورت نسبت وزن به حجم (V_{100},V_o) محاسبه گردید.

شاخص هاسنر (Hausner's Index):

این آزمایش بر اساس نسبت دانسیتهٔ کوبیده شده به دانسیتهٔ حجمی محاسبه شد.

شاخص درصد تراکم‌پذیری (Compressibility Index %) :

این شاخص بر اساس معادلهٔ زیر محاسبه گردید:

فرمول ۳:

$$\%\ Compressibility = \frac{(Tapped\ density - Bulked\ density)}{Tapped\ Density} \times 100$$

تعیین شاخص چینش ذره‌ای قرصها (Tablets packing fraction):

این شاخص با استفاده از دانسیتهٔ قرصهای تشکیل شده برای هر دستهٔ ذره‌ای متفاوت و کاربرد روش جابه-جایی با پارافین مایع و به‌کارگیری فرمول زیر طبق دستورالعمل مندرج در رفرانس (۱۷) محاسبه شد (۱۶).

فرمول ۴: $P_f = \frac{W}{\pi r^2 t l}$

در این فرمول W میانگین وزن قرص، r شعاع و t ضخامت قرص فرموله شده و l دانسیتهٔ ذره‌ای استفاده شده در روش جابه‌جایی مایع (Fluid Displacement) می‌باشد.

تعیین شاخص استحکام کششی قرص (Tablet (T) tensile strength):

در این بررسی وزن یا بار لازم (P) برای ایجاد گسستگی (گسیختگی) در امتداد قطر (Diametral) با استفاده از سختی‌سنج کارخانهٔ مونسانتو (Monsanto Hardness Tester) اندازه‌گیری شد (۸). سپس ۱۰ قرص به‌صورت تصادفی از هر گروه اندازهٔ ذره‌ای متفاوت انتخاب و میانگین بار لازم برای گسیختگی (Mean Fraction Load) جهت محاسبهٔ استحکام کشش قرصها (T) با استفاده از فرمول زیر به‌دست آمد (۱۸، ۱۹).

فرمول ۵: $T = \frac{2p}{\pi D t}$

در این فرمول T و D به ترتیب مبین ضخامت و قطر قرص بوده، و هر آزمایش برای هر گروه ذره‌ای سه بار تکرار شد.

بررسی درجهٔ تردی و چسبندگی ذرات در تودهٔ قرص (Tablet Friability):

با استفاده از دستگاه تست مربوطه (Erweka Friabilator, Germany)، ده قرص با وزن میانگین ۵± ۸۰۰ میلی‌گرم از هر گروه اندازهٔ ذره‌ای، به‌طور تصادفی انتخاب و توزین شد. سپس هر گروه از قرصها به‌مدت چهار دقیقه با سرعت ۲۰ دور در دقیقه مورد آزمایش قرار گرفته و در پایان مجدداً توزین و درصد کاهش وزن (ذرات) محاسبه شد (۲۰). این آزمایش برای هر گروه از قرصها سه بار تکرار شد.

یافته‌ها

درصد رطوبت:

محتوای رطوبت موجود در پودرهای خشک شده به میزان ۱ ± ۳٪ محاسبه شد.

نتایج آزمایش‌های حرکتی و تحت فشار تراکم ذرات گرانولی (Geranules Micromeritics and Compression Properties):

مقایسهٔ این مجموعه شامل دانسیته (حجمی و کوبیده شده)، شاخص‌های پرس‌پذیری و هاسنر (Hausner) درصد خلل فرج (Porosity%) و زاویهٔ سکون (Repose Angle) همگی در جدول ۱ گزارش شده‌اند.

نتایج میزان سختی و فرسایش (Breaking Force and Friability):

حاصل این نتایج برای قرصهای حاصل از هر دو دستهٔ گرانولهای پودر موسیلاژ به دانهٔ خشک شده با روشهای گرم و سرد در جدول ۲ گزارش شده‌اند.

نتایج شاخص چینش و استحکام کششی ذرات (Packing Fraction and Tensile Strength):

مجموعهٔ این نتایج به‌طور تفکیکی برای هر دو نوع گرانولهای تهیه شده در پودر موسیلاژ به دانهٔ خشک شده با دو روش سرد (Freeze Drying) و گرم (Oven) در جدول ۳ گزارش شده‌اند.

جدول۱: نتایج آزمایش‌های حرکتی (Mechanical) اندازه‌های مختلف ذرات گرانولی خشک شدهٔ پودر موسیلاژ به دانه با دو روش سرد و گرم

اندازهٔ ذره‌ای (میکرون) / موضوع (واحد)	۲۱۲	۵۰۰	۷۱۰	۸۵۰	۱۷۰۰
	مقادیر با روش سرد (Freeze drying)				
دانسیتهٔ حجمی (g/cc)	۲/۵(۰/۱)	۲(۰/۰۸)	۱/۵(۰/۰۸)	۰/۸(۰/۰۵)	۰/۵(۰/۰۲)
دانسیتهٔ پودر کوبیده شده	٤/۵(۰/۲)	۳/۵(۰/۱۵)	۳(۰/۱)	۱/۵(۰/۰۸)	۰/٦۵(۰/۰۳)
شاخص پرس‌پذیری (درصد)	۳۵(۱)	۳۰(۰/۸)	۲٤(۰/۷)	۱۹(۰/۵)	۱۵(۰/۲۵)
نسبت هاسنر	۱/۵(۰/۰۸)	۱/٤(۰/۰۷)	۱/۳(۰/۰٦)	۱/۲۵(۰/۰۵)	۱/۱(۰/۰۱)
میزان خلل و فرج پودر (درصد)	۸(۰/۹)	۱۱/۵(۱)	۱۳(۱)	۱۵/۵(۱)	۱۷(۱/۱)
زاویهٔ سکون (درجه)	٤۹(۲)	٤۵(۱/۸)	٤۰(۱/۷)	۳۵(۱/٦)	۲۵(۱/۵)

ادامه جدول ۱:

اندازهٔ ذره‌ای (میکرون) / موضوع (واحد)	۲۱۲	۵۰۰	۷۱۰	۸۵۰	۱۷۰۰
	مقادیر با روش گرم (Oven)				
دانسیتهٔ حجمی (g/cc)	۳/۵(۰/۱۴)	۲/۴(۰/۱۳)	۱/۹(۰/۱)	۱/۱(۰/۰۸)	۰/۸(۰/۰۲)
دانسیتهٔ پودر کوبیده شده	۵/۵(۰/۱۵)	۴(۰/۱۱)	۳(۰/۱)	۱/۹(۰/۰۸)	۰/۸۵(۰/۰۵)
شاخص پرس‌پذیری (درصد)	۴۵(۱/۱)	۳۹(۱/۰۵)	۳۲(۱)	۲۸(۰/۸)	۲۵(۰/۷)
نسبت هاسنر	۲ (۰/۰۸)	۱/۸(۰/۰۷)	۱/۶(۰/۰۶)	۱/۳(۰/۰۵)	۱/۵(۰/۰۶)
میزان خلل و فرج پودر	۶(۰/۸)	۹(۰/۹)	۱۱/۵(۱)	۱۳(۱/۰۵)	۵۱(۱/۱)
زاویهٔ سکون (درجه	۶۰(۲/۱)	۵۴(۲)	۴۵(۱/۹)	۳۸(۱/۸)	۳۱(۱/۶)

جدول ۲: مقایسهٔ نتایج سختی و فرسایش قرصهای تهیه شده از موسیلاژ به دانهٔ خشک شده با روشهای سرد و گرم در اندازه‌های مختلف

اندازه‌ی ذره‌ای (میکرون)	سختی Kg (Breaking Force)		درصد فرسایش (Friability)	
	(روش سرد)	(روش گرم)	(روش سرد)	(روش گرم)
۲۱۲	۲/۹ (۰/۱)	۲ (۰/۱)	۱/۱ (۰/۲)	۱/۵ (۰/۳)
۵۰۰	۳/۵ (۰/۲)	۲/۵ (۰/۱)	۱ (۰/۱)	۱/۳ (۰/۲)
۷۱۰	۳/۷ (۰/۲)	۲/۸ (۰/۲)	۰/۹ (۰/۱)	۱/۱ (۰/۱)
۸۵۰	۳/۹ (۰/۲)	۳ (۰/۲)	۰/۷۵ (۰/۱۵)	۰/۹ (۰/۱)
۱۷۰۰	۵ (۰/۲)	۳/۵ (۰/۱)	۰/۷ (۰/۱)	۰/۸۵ (۰/۱۵)

جدول ۳: مقایسهٔ چینش ذره‌ای (Pf) و استحکام کششی (T) ذرات گرانولی موسیلاژ به دانهٔ خشک شده با دو روش سرد و گرم

اندازهٔ ذره‌ای (میکرون)	نسبت اشغال حجمی (چینش) ذرات		استحکام کششی گرانول (T)	
	(روش سرد)	(روش گرم)	(روش سرد)	(روش گرم)
۲۱۲	۰/۸۷ (۰/۲)	۰/۷۵ (۰/۲)	۱/۷ (۰/۳)	۱/۶۵ (۰/۱۵)
۵۰۰	۰/۸۹ (۰/۲)	۰/۷۷ (۰/۱)	۱/۶ (۰/۲)	۱/۵۵ (۰/۱)
۷۱۰	۰/۹ (۰/۱)	۰/۷۹ (۲)	۱/۵۵ (۰/۱)	۱/۴۵ (۰/۲)
۸۵۰	۰/۹۲ (۰/۱)	۰/۸ (۳)	۱/۵۲ (۰/۲)	۱/۳۱ (۰/۲)
۱۷۰۰	۰/۹۶ (۰/۲)	۰/۸۲ (۰/۳)	۱/۴۵ (۰/۲)	۱/۳ (۰/۱)

بحث

موسیلاژ به دانه یکی از متعلقات گیاهی است که نه تنها بسیاری از خواص درمانی آن ناشناخته مانده است، بلکه به‌دلیل خوش طعم بودن و اثرات نرم‌کنندگی و ضد التهابی سلولهای اپیتلیال حنجره و گلو در بین عامهٔ مردم مصرف زیادی دارد. همچنان که در مقدمه نیز ذکر شد، جانباز و همکارانش(۱۴) اخیراً توانسته‌اند با دوز ۱۰-۰/۱ mg/mL اثرات فارماکولوژیکی و نقش ضد اسپاسمی، شل کنندگی و ملینی موسیلاژ به دانه را در بهبود و التیام ناهنجاریهای سلولهای اپیتلیال مجاری تنفسی و احشایی خرگوش و خوکچهٔ هندی مورد آزمایش قرار دهند. این نتایج می‌تواند نوید به‌کارگیری این موسیلاژ را در درمان سرفه و رفع علائم آسم نیز ترویج نماید. لذا یکی از اثرات کمتر شناخته شدهٔ موسیلاژ نیز اثرات ضد سرفه و آسم آن است که بسیار مورد توجه مردم، پزشکان و داروسازان قرار گرفته است. هدف اصلی این مقاله ساختن یک قرص مکیدنی و خوراکی است تا ابتدا خواص حرکتی و فیزیکو شیمیایی آن را اثبات و سپس با اتکای به بررسیهای حیوانی آن (۱۴) اثرات ضد سرفه و ضد آسم آن نیز در بررسیهای انسانی بعدی مورد ارزشیابی کلینیکی قرار گیرد.

فن‌آوری ساخت یک قرص، به‌خصوص اگر با منشأ گیاهی نیز باشد، کمی پیچیده و مستلزم استفاده از اصول و قواعد علمی و عملی ساخت است که با به‌کارگیری فرمولهای علمی جهت اثبات و پیش‌بینی خواص مطلوب فیزیکو شیمیایی، و حرکتی ذرات پودر و رعایت اندازهٔ گرانولی و کیفیت خشک‌کنی پودر و نهایتاً قابلیت تراکم‌پذیری ذرات پودری و تبدیل به قرص شدن می‌باشد. خواص مکانیکی و حرکتی پودر موسیلاژ به دانه را می‌توان با بررسی نتایج مربوط به عدد دانسیتهٔ پودر، درصد خلل و فرج، زاویهٔ سکون، نقش اندازهٔ ذره‌ای، شاخصهای نشان-دهندهٔ قدرت پرس‌پذیری ذرات، تفسیر و تحلیل نمود. دانسیته‌های حجمی و کوبیده شده، بصیرت و آگاهی لازم را برای چگونگی چیدمان ذره‌ای (Packing) آرایش (Arrangement) لازم برای هرچه به‌هم پیوستن ذرات (Compaction) در موقع ورود نیرو و تحت فشار قرار گرفتن و بالاخره متراکم شدن پایدار حین تشکیل قرص، فراهم می-نماید.

نتایج حاصل از دانسیته، شاخص پرس‌پذیری، زاویهٔ تماس، نسبت هاسنر و درصد خلل و فرج همگی حاکی از مناسب بودن خواص حرکتی و جریان‌یابی پودر موسیلاژ به دانه، به‌خصوص برای پودر خشک شده با روش سرما و اندازه‌های ذره‌ای درشت‌تر می‌باشد (جدول ۱).

بر اساس یک دستورالعمل قراردادی رابطهٔ معکوس بین جریان‌یابی (Flowability) از یک طرف و زاویهٔ سکون و یا قابلیت فشردگی (Compressibility) یک پودر گرانولی از طرف دیگر وجود دارد که در مرحلهٔ پیشین فرمولاسیون هر قرص معیاری برای تأیید یا رد یک گرانولاسیون مطلوب و موفق می‌باشد.

بر اساس این قرارداد می‌توان پودرهای گرانولی تهیه شده یا روش سرد (Freeze Drying) را که طبق نتایج حاصله دارای شاخص پرس‌پذیری ۳۵ تا ۱۵ برای اندازه‌های متفاوت گرانولی ۲۱۲ تا ۱۷۰۰ میکرون می‌باشد، نسبت به روش خشک‌کنی گرم (Oven) که برای همان اندازه‌های مشابه دارای شاخص پرس‌پذیری ۴۵ تا ۲۵ بوده است، پودری با قابلیت جریانی بهتر و مطلوب‌تری دانست ($p<0.05$). به‌علاوه همچنان‌که از مقایسهٔ نتایج این شاخصهای حرکتی (ماشینی) می‌توان دریافت که هر چه اندازهٔ ذره‌ای گرانولها از مقادیر کوچکتر ۲۱۲ میکرون افزایش بیابد، کیفیت و کمیت آنها نیز فزونی می‌یابد، بنابراین می‌توان دریافت که استفاده از گرانولهای درشت‌تر (مثلاً ۸۵۰ و یا ۱۷۰۰ میکرون) جهت داشتن یک تولید کم اشکال و راحت‌تر (از نظر حرکات مکانیکی پودر و پذیرش دستگاهی به‌طور توأمان) ترجیح داده می‌شود. به خصوص آن که درشتی ذرات با بالا بودن وزن قرص نیز می‌تواند از نقطه‌نظر مطلوبیت ظاهری، همخوانی لازم را داشته باشد. این روند و رابطهٔ مستقیم بین حرکت ذرات و بزرگی اندازهٔ ذرات از ۲۱۲ تا ۱۷۰۰ میکرون با نتایج حاصل از کار ای‌چی (Eichie) و همکارانش (۱) بر روی قرص پاراستامول، که به عنوان یک مدل تکنولوژیکی برای ساخت قرص به‌کار رفته است کاملاً همخوانی دارد. لذا به نظر می رسد که در یک پودر گیاهی نیز همانند ذرات مواد شیمیایی حاصل از سنتز، رابطهٔ مستقیمی بین بزرگتر شدن ذرات با راحتی جریان‌یابی وجود دارد.

همچنان‌که از جدول شمارهٔ ۱ قابل مشاهده است، افزایش اندازهٔ ذره‌ای گرانولی موجبات کاهش دانسیته و افزایش خلل و فرج گرانولها را فراهم آورده است. فزونی خلل و فرج در ذرات بزرگتر می‌تواند مربوط به بزرگتر شدن منافذ بین ذره‌ای و یا کاهش سطح ذره‌ای ذرات شده و نهایتاً موجبات اتصال بین ذره‌ای (Inter-Particular Bonding) بهتر ذرات گرانولی را فراهم نماید. این پدیده قبلاً نیز توسط محققان دیگر مورد تأیید و اشاره قرار گرفته است (۱، ۲۱، ۲۲)

تفسیر نتایج تأثیر روش خشک‌کنی و اندازهٔ گرانولی بر قدرت خرد شوندگی و فرسایش نشان می‌دهد که بر اساس مندرجات جدول ۲ همانند بررسیهای فانکشنال (Functional) در جدول ۱ هم روش سرد تأثیر بهتر نسبت به روش گرم نشان داده شده است.

اگر چه بر اساس نتایج به‌دست آمده از آزمون T ارتباط معناداری نشان داده نشد اما در اندازه‌های گرانولی این تأثیر سیر صعودی اما غیر معنادار ($P<0.05$) دارد. البته تنها در مقایسهٔ کوچکترین با بزرگترین ذرات در هر دو مورد قدرت و فرسایش معناداری ($P<۰/۰۵$) کاملاً مشهود است. نکتهٔ قابل ذکر دیگر آنکه به‌نظر می‌آید که بین کاهش اندازهٔ ذرات گرانولی و فرسایش قرصها به تناسب رابطهٔ مستقیمی وجود دارد که طبق تفسیر یکی از محققان (۱) مربوط به مقدار ناکافی مواد به‌هم چسباننده می‌باشد که به‌نظر پژوهشگر به‌دلیل یکسان بودن نسبت غلظت مادهٔ به‌هم چسباننده، این تحلیل رسا و نافذ نبوده و به‌نظر می‌رسد که دلیل اصلی افزایش سطح ذرات و کاهش نقاط به‌هم چسبشی باشد، چرا که معمولاً با کاهش اندازهٔ ذره‌ای نسبت ذرات گردی (Fine) و خیلی ریز زیاد می‌شود و در این موقع

است که رابطهٔ غلظت مطلوب (مقدار به‌هم چسباننده) و سطح ذره‌ای ذرات به‌هم خورده و نسبت مطلوب و کارساز برای چسبندگی کافی اتفاق نمی‌افتد. مستند و استدلال این فرضیه آن است که در قرصهای تهیه شده از موسیلاژ به دانه اصولاً از مادهٔ به‌هم چسبانندهٔ خاصی استفاده نشده (به‌دلیل خاصیت به‌هم چسبانندگی خود موسیلاژ به دانه) اما کماکان رابطهٔ فوق‌الذکر به‌هم خورده و افزایش فرسایش با کاهش اندازهٔ ذره‌ای اتفاق افتاده است. تفسیر نتایج شاخص چینش ذره‌ای در خلال فشارپذیری (Pf) و استحکام کششی (Ts) ذرات گرانولی محتوای جدول ۳ نشان می‌دهد که P حاصل در روش سرد نسبت به روش گرم اعداد بزرگتر و معنادارتری ($P<۰/۰۵$) را نشان می‌دهند. به‌نظر می‌رسد که با روش سرد چینش ذرات و بالاخره امکان روی هم جمع‌شدگی و یکپارچه شدن ذرات (Consolidation) نظم بهتری داشته و در مقام مقایسهٔ حجم کمتری از شبکه یک بستهٔ ثابت حجمی منظم را اشغال می‌کنند. به زبان دیگر نسبت وزن به حجم بیشتری تولید نموده که این امر هم در کاهش تودهٔ قرص و هم یکدستی، سرشت و ساخت یکنواخت‌تر قرص تأثیر دارد. البته روند این توسعه با افزایش اندازهٔ گرانولی هم تقریباً نسبتی مستقیم و بین ۲۱۲ و ۱۷۰۰ میکرون (به تنهایی) معنادار ($P<۰/۰۵$) بوده است.

به‌نظر می‌رسد که استحکام کششی ذرات گرانولی (T_s) هم بین دو روش سرد و گرم و هم با روند افزایش اندازه‌های گرانولی آن‌چنان تفاوت معنادار نشان نداده است ($P<۰/۰۵$) و این نتیجه با نتایج عدهٔ زیادی از محققان پیشین و علی‌رغم گزارش‌های متناقص در این مورد، هم خوانی دارد (۱، ۳، ۴، ۱۷). برخی از گزارش‌ها نیز تفاوت معنادار تأثیر اندازهٔ ذره‌ای در پرس‌پذیری و تراکم‌یابی ذرات تحت فشار را (۲۴) رد، اما این تأثیر را در مورد پدیدهٔ چینش ذره‌ای غیر تحت فشار (Compatibility) تأیید نموده‌اند (۲۳). در ارتباط با نتایج سختی و فرسایش و قرصهای تهیه شده از اندازه‌های بزرگتر (۸۵۰، ۱۷۰۰ و ۷۱۰ میکرون) نه تنها درجات موجه‌تر و مطابق با مقررات استاندارد را از خود نشان دادند، بلکه به‌وضوح و به‌خصوص قرصهای تهیه شده با اندازهٔ ۱۷۰۰ نتایج معنادار ($P<۰/۰۵$) و قابل قبولی را از جهت استحکام لازم برای یک قرص مکیدنی نشان داد. در پایان و به عنوان یک نتیجه‌گیری نهایی به راحتی می‌توان اذعان نمود که مطلوبیت حاصل از نتایج درمانی و پزشکی مربوط به پودر موسیلاژ به دانهٔ گیاهی خشک شده با روش سرد حتی مقداری قوی‌تر از نمونه‌های شیمیایی (پودر پاراستامول به تنهایی) (۱) و یا مواردی است که از موسیلاژ به دانه تنها به عنوان به‌هم چسباننده (۱۳) و یا سایر کاربردهای غیرپزشکی استفاده شده است. در خاتمه باید امیدوار بود تا با رفع برخی کاستیهای این پژوهش در تأمین ابزار مورد نیاز تولید در سطح نیمه صنعتی نسبت به تقویت رابطهٔ پژوهشی بین دانشگاه‌های علوم پزشکی و صنایع دارویی اقدامات جدی‌تری را شاهد بود.

منابع

1-Eichie FE, Kudechinbu, Ao. Effect of particle size of granules on some mechanical properties of paracetamol tablets. Af J Biotech 2009 Nov; 8 (21): 5913-5916.
2-Stanifort J, Powder flow. In: Aulton M, editor. Pharmaceutics: The Sciences of Dosage form design Edinburg. 2nd ed. UK: Churchill Livingstone; 2002. P. 197-210.
3-Echie FE. Kudehinbu Ok, Ubumwangho MU. Effected of particle size on the dissolution characteristics of aspirin. Nig J Pharm 2005; 4: 70-74.
4-Mullarney MP, Leyva N. Modeling pharmaceutical powder flow performance using particle size distribution data. Tharm Tech 2009; 33(3): 126-134.

5-Mirhosseini H, Tabatabaee Amid B. Effect of different drying techneques on flowabilitycharectristics and chemical properties of natural carbohydrate-protein Gum from during fruit seed. Chemistry Central Journal 2013; 7:1-14.
6-Sundaram J, Durance TD. Water Sorption and physical properties of locust bean gum pectin starch composite gel fried using different drying methods. Food Hydrocol 2008; 22: 1352-1361.
7-Kulkarni GT, Gowthamarajan K, Rao BG. Evaluation of binding property of Plantago Ovata and Trigonella Foenum Gracecum mucilage. Indian Drugs 2002; 39: 422-425.
8-Patel DM, Prajapati DG, Patel NM. Seed mucilage from Ocimum americanum as disintegrant in tablets: Separation and evaluation. Indian J Pharm Sci 2007; 69: 431-434.
9-Mithal BM, Kasid JL. Evaluation of suspending properties of Plantago ovata (Isapaghula) seed husk. Indian J Pharm Sci 1965; 27: 331-335.
10-Mithal BM, Kasid JL. Evaluation of emulsifying properties of Plantago ovata (Isapaghula) seed husk. Indian J Pharm Sci 1964; 26: 316-319.
11-Kulkarni D, Dwivedi AK, Sarin JPS. Tamarind seed Polyose: A potential polysaccharides for sustained release of verapamil hydrochloride as a model drug. Indian J Pharm Sci 1997; 59: 1-7.
12-Patel NC, Shah VN, Mahajan AN, Shah DA. Isolation of mucilage from *Cydonia vulgaris* pers. seeds and its evaluation as superdisintegrant. J of apply pharmace sci 2011; 1 (4): 110-114.
13-Patel N.C., Padaya TP., Shah VN., Mahajan AN. Isolation of mucilage from *cydonia vulgaris* pers. seeds and its evaluation as a tablet binder. International Int. J. Pharm and pharmace. 2011; 3 (4): 1-5.
14-Janbaz KH, Shabbir A, Mehmood MH, Gilani AH. In sight into mechanism underlying the medicinal use of Cydonia oblonga in gut and air ways this orders. J Anim and plant sci 2013; 23 (1): 330-336
15-Meka VS, Nali SR, Somga AS, Kopalli VRM. Characterization and in vitro drog release studies of a natural polysaccharide Terminalia catappa gum(badam gum). AAPS Pharm Sci tech 2012; 13(4): 1451-1464.
16-British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationary Office, 2004.
17-Itol AO. Piipel N. Tableting Chraacteristic of metronindazol formulation. Int J Pharm 1986; 31: 99-105.
18-Brook Db, Marshall K. Crussing strength of compressed tablets: Coparision of Testers. J Pharm 1968 Mar; 57(3): 481-484.
19-Fell Jt, Newton JM. Determination of tablet strength by diametral compression test. J pharm Sci 1970; 59: 688-691.
20-Eichie Fe, Okor RS, Esi O. Matrix release from tablets prepared with aqueous dispersion of an acrylate (a water insoluble) copolymer as binder. Int J Helth Res 2008: 2235-240.
21-Vachon MG, Chulia D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixlures in pharmaceutical tableting. Int J Pharm 1999; 177: 183-200.
22-Alebiowu G, Itiola AO. The effect of stage of mechanical properties of paracetamol table formulations. L. Pregelatinzation of starch binders. Acta Pharm 2003; 53: 231-237.
23-Santl M, ILIC I, Vrecer F, Baumgartner S. A compressibility and compactability study of real tableting mixtures: The effect of granule particle size. Acta pharm 2012; 62: 325-340.
24-Oker Rs, Eichie FE Ngwa CN. Correlation Between tablets mechanical strength and brittle fracture tendency, pharm. Pharmacol Commum 1998; 4: 511-513..

Evaluation of Physiochemical, Compressibility and Mechanical Properties of Quince Seeds Powder and Troche Tablets

Abdolhossein Moghbel[1*], Maryam Tayebi[2]

1-Professor of Pharmaceutics.
2-Pharm.D

1-Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding author:*
Abdolhossein Moghbel;
Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel:+989161186333
Email: drmoghbel@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Because of the potential therapeutic effects of quince seeds mucilage to ameliorate cough and control of asthma sings and previous confirmed animal studies, the aim of the present study was to select a suitable drying method for preparation of a powder to produce a troche tablet.

Subjects and Methods: With about 100 g of the mucilage powder was dried by two methods of oven and freeze drying and granulated by the wet method, tablets with 800 mg weight were prepared by a single punch tablet machine in 5 different granulation sizes of 212, 500, 710, 850, and 1700 «*m*. The granules and prepared tablets were examined for their physico-chemical, compressibility, packing factor, tensile strength, and mechanical properties.

Results: Density of the powder prepared by the cold method was 60% less than the warm method. Compressibility index and Hunser ratio with the results of 8 and 10 for compressibility and 0.9 and 1 for Hunser ratio were different by 20 and 10% for two methods respectively. Percentage porosity was 0.7 and 0.25 and angle of repose 23 and 28 for the cold and warm method respectively. The strength power for different **granulation** sizes of the powder dried by cold method had a direct proportionality, and an inverse relationship for friability test respectively.

Conclusion: Tablets prepared with the mucilage dried by cold method had larger particle sizes and more favorable physiochemical properties, which can be selected for preparation of quince seed troche tablets

Keywords: Quince Seeds Mucilage, Compressibility, Tensile tensile, Packing Factor, Troche Tablets.

►*Please cite this paper as:*
Moghbel A, Tayebi M. Evaluation of Physiochemical, Compressibility and Mechanical Properties of Quince Seeds Powder and Troche Tablets. Jundishapur Sci Med J 2015;13(6):731-740.

Received: Oct 26, 2014 **Revised: Dec 20, 2014** **Accepted: Dec 30, 2014**