مقاله اصیل پژوهشی

# ساخت، استانداردسازی و ارزیابی قرص گیاهی مؤثر در کنترل سوءهاضمه مبتنی بر داروسازی سنتی ایران

اسما آزادنیا[الف]، محمدمهدی زرشناس[الف، ب]، الهه‌ناز پرهیزکار[ج]*

[الف]گروه داروسازی سنتی، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
[ب]مرکز تحقیقات فرآوری گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
[ج]گروه فارماسیوتیکس، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** شیوع روزافزون اختلالات گوارشی از عمده‌ترین مشکلات جوامع امروزی محسوب می‌شود. از مهم‌ترین بیماری‌های این دسته سوءهاضمه است که برای درمان آن از روش‌های دارویی و غیردارویی متفاوتی استفاده می‌شود. از جمله روش‌های دارویی می‌توان به درمان‌های طب مکمل اشاره کرد که در این میان، استفاده از گیاهان دارویی، عصاره، اسانس و ترکیبات مستخرج از گیاهان بسیار پرکاربرد است. در میان اشکال دارویی اختصاصی ذکرشده در داروسازی سنتی ایران، یک شکل مهم و پرمصرف، شکل دارویی «علاج فساد هضم» بوده که به‌طورغیرمستقیم به سوءهاضمه اشاره دارد.

**مواد و روش‌ها:** از جمله داروهای ترکیبی که برای فساد هضم استفاده می‌شود فرمولاسیونی شامل ٤ مفردهٔ فلفل سیاه، بذر شوید، زیره سیاه و گل محمدی است. در این مطالعه به ساخت فرمولاسیون قرص علاج فساد هضم پرداخته شد. به همین منظور گیاهان مذکور خشک، پودر و مخلوط شدند. سپس خرده‌نگاری و تهیه اسانس انجام شد. آنالیزهای دستگاهی نظیر کروماتوگرافی، کروماتوگرافی گازی متصل به طیف‌سنج جرمی و استانداردسازی با کمک کروماتوگرافی گازی متصل به آشکارساز یونیزاسیون شعله‌ای و در نهایت تهیه فرمولاسیون قرص از این فرآورده انجام گردید.

**یافته‌ها:** ترکیبات اصلی مخلوط چهار گیاه تشکیل‌دهندهٔ فرآوردهٔ علاج فساد هضم، پس از آنالیزهای ذکرشده، ٦٨/١٦ درصد دیل‌آپیول (Dillapiol) و ٥/٦ درصد کاریوفیلن (Caryophyllene) بود. بعد از ساخت قرص که با کمک بهینه‌سازی فرمولاسیون‌های متفاوت تهیه شده بود، تست‌های پایداری مرتبط به قرص انجام شد که نشان‌دهندهٔ فرسایش کمتر از ۱ درصد، میانگین تغییرات وزن کمتر از ۱ درصد، سختی حدود ١٢/٥±٠/٤، میانگین زمان متلاشی‌شدن کمتر از ۲۲ دقیقه و میانگین ضخامت حدود ٦/٧±٠/١ میلی‌متر بود.

**نتیجه‌گیری:** در نهایت با توجه به بازده اسانس‌گیری مخلوط هر چهار گیاه و تعیین مقدار انجام‌شده به روش کروماتوگرافی گازی متصل به آشکارساز یونیزاسیون شعله‌ای، میزان کاریوفیلن در فرمولاسیون نهایی هر قرص حدود ۱۲۸ میکروگرم اندازه‌گیری شد.

**کلیدواژه‌ها:** سوءهاضمه، شوید، فلفل سیاه، گل سرخ

تاریخ دریافت: مرداد ۱۴۰۲
تاریخ پذیرش: دی ۱۴۰۲

## مقدمه

سوءهاضمه (Dyspepsia) یکی از بیماری‌های شایع در جوامع مختلف و نیز یکی از اصلی‌ترین دلایل مراجعهٔ مردم به پزشک است که اغلب به‌صورت ناراحتی و درد در ناحیهٔ فوقانی شکم بیان می‌شود. از شایع‌ترین علائم این بیماری می‌توان به احساس پربودن بعد از غذا، احساس سیری زودهنگام، رفلاکس اسید، ورم بالای شکم و درد در ناحیهٔ اپی‌گاستریک اشاره کرد. همچنین علائمی مانند آروغ‌زدن، تهوع، استفراغ و نفخ نیز در بسیاری از بیماران گزارش می‌شود. بیماران معمولاً یک یا چندین مورد از این علائم را با هم گزارش می‌دهند (۳-۱).

درصد شیوع این بیماری در جمعیت‌های مختلف به‌دلیل فرهنگ‌ها و عادات غذایی متفاوت به‌طرز قابل‌توجهی متفاوت است. همچنین با توجه به تعریفی که از این بیماری ارائه می‌شود، آمار متفاوتی می‌تواند گزارش شود؛ به‌طور مثال، اگر از «درد در قسمت بالای معده» به‌عنوان مفهوم سوءهاضمه

* فرد مسئول مکاتبات: eparhizkar@sums.ac.ir

استفاده شود، شیوع بین ۷ تا ۳٤/۲ درصد و اگر «وجود ناراحتی در دستگاه گوارشی فوقانی» برای گرفتن آمار استفاده شود، شیوع بیماری بین ۲۳ تا ٤٥ درصد متغیر است (۲، ۳).

برای بیان علل سوءهاضمه، چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژی پیشنهاد شده است که ازجمله آنها می‌توان به تأخیر در تخلیهٔ معده، اختلال در محل قرارگیری غذا، ازدیاد حساسیت نسبت به ورم معده، عفونت باکتریایی هلیکوباکتر، اختلال در پاسخ به اسید و لیپید در معده، تحرکات غیرعادی دستگاه گوارش و یا اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی اشاره کرد (۲، ٤).

برای درمان این بیماری، رویکردهای مختلفی وجود دارد. ازجمله رویکردهای درمانی اولیه، تغییر در شیوهٔ زندگی و رژیم غذایی است. چندین روش دارویی و غیردارویی نیز برای درمان پیشنهاد شده است که اکثر آنها صرفاً جهت بهبود علائم بیماری و نه درمان کامل بیمار هستند. از داروهایی که تا امروز برای سوءهاضمه استفاده می‌شود می‌توان به داروهای کاهندهٔ اسید، داروهای ضدنفخ، داروهای مؤثر بر حرکات دستگاه گوارش، داروهای ضدافسردگی و داروهای گیاهی اشاره کرد (۷-۵).

مطابق با آنچه در خصوص اثربخشی گیاهان دارویی برای کنترل سوءهاضمه در منابع امروزی و مقالات علمی معتبر و نیز مستندات حاضر در منابع طب و داروسازی سنتی شامل کتاب‌هایی نظیر کتاب قانون در طب، *شرح الأسباب و العلامات*، *تحفه المؤمنین*، *قرابادین صالحی* و *مخزن الادویه* و ... در حیطهٔ بیماری‌های گوارشی و مشکلات ناشی از سوءهاضمه ذکر شده است، نسخ و دستورالعمل‌های دارویی فراوانی را می‌توان استفاده کرد. در این منابع، ۱۰۵ گیاه دارویی از ۳۷ خانواده برای درمان سوءهاضمه معرفی شده‌اند که از میان آنها هفتادوهشت گیاه به‌صورت بومی در ایران وجود دارند. بعضی از گیاهان نیز مانند چای سبز، به‌صورت بومی در ایران وجود نداشته‌اند، اما در قرن‌های اخیر در ایران کشت می‌شوند. اکثر گیاهان معرفی‌شده از خانواده‌های Apiaceae Amaryllidaceae, Compositae, Rosaceae, Lamiaceae, Brassicaceae, Zingiberaceae, Rutaceae, و Piperaceae هستند (٤-۲، ۸، ۹).

به‌منظور طراحی مطالعهٔ حاضر و با عنایت به مدارک و شواهد موجود در دانش و یافته‌های امروزی و نیز یکی از منابع طب و داروسازی سنتی (*قانون* ابن‌سینا)، از یکی از فرمولاسیون‌های ذکرشده از کتاب *قانون* استفاده شد که به‌صورت زیر گزارش شده است:

«فلفل سیاه یک مقدار، زیرهٔ سیاه یک مقدار، بذر شبت یک مقدار و پرگل سرخ دو مقدار را با هم ساییده، نیم درهم با شراب آمیخته و با آب بخورند. برای علاج هضم تباه خوب است و تجربه شده است» (۱۰، ۱۱).

گل محمدی از اعضای خانوادهٔ Rosaceae، زیرهٔ سیاه کرمانی و بذر شوید از خانوادهٔ چتریان Apiaceae و فلفل سیاه از خانوادهٔ Piperaceae هستند (٤).

این مفردات در منابع داروسازی سنتی (مانند جلد چهارم کتاب *قانون* ابن‌سینا یا کتاب *مخزن الادویه*)، دارای اثراتی متنوعی هستند که ازجمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- شبت (شوید): در درد معده‌ای که علتش خلط سودایی بادزاست، درد معده در اثر ورم شدید معده، معالجهٔ ورم معده، درمان ورم سرد بلغمی معده و باد شکم در اثر خوراک بادزا کاربرد دارد.
- فلفل: در درمان سوءمزاج سرد و تر معده، علاج سوءمزاج معده که همراه مادهٔ خلط باشد، درمان انسداد واقع در معده و درمان سوءمزاج معده که دارای خلط غلیظ باشد، کاربرد دارد.
- ورد احمر (گل محمدی): در درمان بیماری معده که ماده جمع شده و راه بیرون‌رفتن آن بسته شده باشد، درمان بیماری که دارای سوءمزاج از اشتهای خوراک است و در جهت پاک‌سازی معده مؤثر است.
- کمون (زیرهٔ سیاه): در درمان بیماری که غذا طولانی‌مدت در معده مانده و خارج نشود، در خارج‌کردن غذاهای دیرهضم از معده، جهت رفع نفخ دستگاه گوارش، تسکین التهاب و ورم معده مؤثر است (۸، ۱۰، ۱۱).

همچنین خواصی نظیر آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و ضدباکتری‌بودن نیز برای این چهار گیاه در منابع جدید گزارش شده است که همگی نشانگر اثربخشی آنها در درمان

سوءهاضمه است (۱۴-۱۲).

به‌منظور طراحی مطالعهٔ حاضر و با توجه به دستور ذکرشده در فرمولاسیون کتاب قانون، شراب فرمولاسیون ذکرشده در منبع حذف و فراورده به‌صورت جامد و به‌صورت شکل دارویی قرص امروزی طراحی شد و برخی از آزمایش‌های کنترلی بر روی آن انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

### گیاهان مورداستفاده

گیاهان موردمطالعه از بازار گیاهان دارویی شیراز تهیه و توسط گیاه‌شناس بخش داروسازی سنتی دانشکدهٔ داروسازی شیراز شناسایی و کدگذاری شدند. فهرست این گیاهان در جدول۱ ذکر شده است.

جدول۱. مشخصات گیاهان به‌کاررفته در مطالعه

| نام فارسی | نام علمی | شمارهٔ شناسایی | قسمت مورداستفاده |
|---|---|---|---|
| زیرهٔ سیاه | *Bunium persicum* (Boiss.) B. Fedtsch. | PM 1328 | میوه |
| فلفل سیاه | *Piper nigrum* L. | PM 1327 | میوه |
| گل محمدی | *Rosa × damascena* Mill. | PM 1329 | گل |
| شوید | *Anethum graveolens L.* | PM 1326 | بذر |

### مطالعات خرده‌نگاری

برای انجام این مرحله، ابتدا از هریک از میوه‌های زیرهٔ سیاه و فلفل سیاه، بذر شوید و گل محمدی مقداری برداشته و به‌صورت جداگانه در هاون پودر و از الک با مِش ۴۰ عبور داده شد. در ادامه ۵ گرم از هریک از پودرها در لولهٔ آزمایش با ۵ میلی‌لیتر محلول کلرال هیدراتهٔ ۶۰ درصد مخلوط شد تا کلرال هیدراته بتواند باعث شفاف‌شدن نمونه و از بین‌رفتن نشاسته و روغن موجود در گیاه شود.

در مرحلهٔ بعد مقداری از محتویات هر لولهٔ آزمایش، بر روی لام قرار داده و سپس در زیر میکروسکوپ نوری سه‌چشمی، مشاهده شد.

همچنین، هرکدام از پودرها به‌صورت مستقیم بر روی شیشهٔ ساعت ریخته شد و با چند قطرهٔ آب مخلوط گردید و زیر میکروسکوپ مشاهده و عکس‌برداری شد.

### تهیهٔ فرمولاسیون قرص

برای این منظور ابتدا هریک از اجزای گیاهی به‌طور جداگانه در دستگاه آسیاب برقی پودر شدند و سپس پودر حاصله از الک با مش ۶۰ عبور داده شد. به‌منظور ارزیابی قابلیت پرس‌پذیری هریک از پودرهای حاصل از هر مفرده، هریک از پودرها، به‌صورت جداگانه در دستگاه قرص‌سازی تک‌سنبه‌ای اروکا (ERWEKA) که مجهز به سنبهٔ تخت با قطر ۱۳ میلی‌متر بود، پرس شدند. سپس با درصدهای متفاوت از مواد جانبی نیز مخلوط شدند و در دستگاه، تحت پرس مستقیم قرار گرفتند. با توجه به آنکه موادی نظیر آکاسیا و آویسل و PVP از رایج‌ترین پرکننده‌ها و چسباننده‌ها در ایجاد قرص هستند، درنتیجه از این ترکیبات به‌عنوان مواد جانبی در این مطالعه استفاده شد (۱۵). همچنین اساس مطالعه بر حداقل درصد قابل‌استفاده از مواد جانبی در تهیهٔ قرص بود که درنتیجهٔ آن، بتوان درصد بالاتری از مواد مفردهٔ گیاهی را در هر قرص استفاده کرد.

همچنین، به‌منظور مقایسه و بهبود ویژگی قرص‌های حاصله، به‌جز روش پرس مستقیم، از روش گرانولاسیون مرطوب نیز در تهیهٔ قرص استفاده شد. برای این منظور و براساس جدول۲، پس از مخلوط‌شدن ترکیبات پودر گیاهی، محلول‌هایی از ترکیبات به‌هم چسباننده (binder) شامل آویسل، آکاسیا و پلی وینیل پیرولیدون (Poly vinyl Pyrrolidone, PVP) به مخلوط گیاهی افزوده و با کمک اسپاتول به‌هم زده شد به‌طوری که از یکنواختی پخش محلول در همه جای پودر اطمینان حاصل شود. با این روش، پودرها به هم چسبیدند و پودر به گرانول تبدیل شد. در ادامه گرانول‌های تهیه‌شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق قرار گرفتند تا خشک شوند. در ادامه نیز از گرانول‌های تهیه‌شده با کمک دستگاه قرص‌سازی، قرص تهیه شد.

پس از تهیهٔ قرص‌ها به دو روش پرس مستقیم و گرانولاسیون مرطوب، تمامی قرص‌ها به مدت ٤٨ ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند و سپس تست‌های کنترلی بر روی آنها انجام شد.

باید افزود که نسبت چهار ترکیب گیاهی با توجه به میزان ذکرشده در منابع، در تمامی قرص‌ها به‌طور ثابت و به‌ترتیب ۲: ۱: ۱: ۱ برای گل محمدی: زیرهٔ سیاه: فلفل سیاه: بذر شوید بود. اما درصد حضور مخلوط گیاهی با توجه به درصد موردنیاز از سایر اکسیپیانت‌ها در قرص‌های مختلف، متفاوت در نظر گرفته شد (مطابق با جدول۲).

جدول۲. فرمولاسیون‌های دارویی موردارزیابی با مواد جانبی مختلف (در مقیاس درصد)

| شمارهٔ فرمولاسیون | گل محمدی | زیرهٔ سیاه | فلفل سیاه | بذر شوید | PVP | آکاسیا | آویسل | نوع فرمولاسیون |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | پرس مستقیم |
| ۲ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | |
| ۳ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | |
| ٤ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱۰۰ | ۰ | ۰ | ۰ | |
| ۵ | ۲۸ | ١٤ | ١٤ | ١٤ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۰ | |
| ٦ | ۲٦ | ۱۳ | ۱۳ | ۱۳ | ۱۵ | ۱۰ | ۱۰ | |
| ۷ | ۲٦ | ۱۳ | ۱۳ | ۱۳ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۵ | |
| ۸ | ۲٦ | ۱۳ | ۱۳ | ۱۳ | ۱۰ | ۱۵ | ۱۰ | |
| ۹ | ۳۰ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۰ | ۱۰ | ۲۰ | |
| ۱۰ | ۳۰ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۰ | ۲۰ | ۱۰ | |
| ۱۱ | ۳۰ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۰ | ۲۰ | ۰ | |
| ۱۲ | ۳۰ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۲۰ | ۱۰ | ۰ | |
| ۱۳ | ۳۰ | ۱۵ | ۱۵ | ۱۵ | ۰ | ۰ | ۲۵ | |
| ١٤ | ۲۸ | ١٤ | ١٤ | ١٤ | ۰ | ۰ | ۳۰ | |
| ۱۵ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۰ | ۰ | ٤۰ | |
| ١٦ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۲۰ | ۲۰ | ۰ | گرانولاسیون مرطوب |
| ۱۷ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۰ | ۳۰ | ۱۰ | |
| ۱۸ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۳۰ | ۰ | ۱۰ | |
| ۱۹ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۰ | ۱۰ | ۲۰ | |
| ۲۰ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۰ | ۰ | ۳۰ | |
| ۲۱ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۰ | ۱۰ | ۳۰ | |
| ۲۲ | ۲٤ | ۱۲ | ۱۲ | ۱۲ | ۰ | ۰ | ٤۰ | |
| ۲۳ | ۲۸ | ١٤ | ١٤ | ١٤ | ۰ | ۰ | ۳۰ | |
| ۲٤ | ۳۲ | ١٦ | ١٦ | ١٦ | ۰ | ۰ | ۲۰ | |
| ۲۵ | ۳٤ | ۱۷ | ۱۷ | ۱۷ | ۰ | ۰ | ۱۵ | |

### کنترل‌های ارزیابی قرص

در ابتدا، به‌منظور انتخاب فرمولاسیون بهینه از بین ۲۵ فرمولاسیون موردآزمایش، تست سختی به‌عنوان تست تمایزدهنده مورد استفاده قرار گرفت. برای این کار و مطابق با روش فارماکوپهٔ بریتانیا، ابتدا از هریک از فرمولاسیون‌های ۲۵تایی، ۵ قرص تهیه شد و سختی آنها با کمک دستگاه سختی‌سنج اروکا (ERWEKA) اندازه‌گیری گردید. فرمولاسیونی که سختی مناسب و بالاترین درصد از مواد

گیاهی را از بین فرمولاسیون‌های مختلف داشت، به‌عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب شد.

در ادامه، سایر تست‌ها نیز براساس فارماکوپۀ بریتانیا بر روی فرمولاسیون بهینه انجام شد (١٦، ١٧).

برای تعیین انحراف وزن، ٢٠ قرص از فرمولاسیون بهینه به‌صورت تصادفی انتخاب و به‌صورت جداگانه با استفاده از ترازو دیجیتال با حساسیت ٠/٠٠٠١ گرم توزین شده و میانگین وزن قرص‌ها گزارش شد.

برای تعیین زمان متلاشی‌شدن، ٦ قرص به‌صورت تصادفی انتخاب و در دستگاه ٦تایی اروکا در محیط بافر فسفات با PH ٦/٨±٠/١ و دمای ١±٣٧ درجۀ سانتی‌گراد قرار گرفتند. دیسک‌های مخصوص دستگاه بر روی آنها قرار داده شد و زمان متلاشی‌شدن قرص‌ها یعنی زمانی که تمام قرص‌ها از الک موجود در کف لوله‌ها عبور کردند، ثبت شد.

اندازه‌گیری ضخامت نیز بر روی ١٠ قرص توسط دستگاه سختی‌سنج انجام و میانگین داده‌ها گزارش شد. برای انجام تست فرسایش، ٢٠ قرص از فرمولاسیون منتخب نهایی به‌صورت تصادفی انتخاب و وزن کل آنها با ترازویی با حساسیت ٠/٠٠٠١ گرم توزین شد. سپس به مدت ٤ دقیقه در دستگاه فرسایش‌سنج با سرعت ٢٥ دور در دقیقه قرار گرفتند. پس از این زمان، دستگاه متوقف و وزن قرص‌ها پس از غبارگیری، مجدداً با همان ترازو اندازه‌گیری و گزارش شد.

**ارزیابی‌های فارماکوگنوزیک**

به‌منظور شناسایی اجزای گیاهان مورداستفاده و همچنین استانداردسازی فرمولاسیون نهایی از روش‌های مختلف استفاده شد.

**١)کروماتوگرافی لایه نازک**

در ابتدا اسانس‌گیری از گیاهان و مخلوط گیاهی به روش تقطیر با آب به‌وسیلۀ دستگاه کلونجر انجام شد. مقدار مشخصی از هر پودر گیاه و نیز پودر مخلوط‌شدۀ گیاهان، در بالن ریخته شد و مقدار ٥٠٠ میلی‌لیتر آب نیز به آن اضافه گردید و بالن به مدت ٤ ساعت بر روی شوف بالن مخصوص به خود قرار داده شد. در انتهای فرایند، میزان استحصال اسانس از مقدار مشخص پودر اندازه‌گیری شد و اسانس‌ها تا زمان انجام آزمایش‌های بعدی در فریزر در دمای ٢٠- درجۀ سانتی‌گراد قرار داده شدند. در ادامه اسانس‌های به‌دست‌آمده، بعد از آبگیری با سدیم سولفات و رقیق‌سازی با اِن-هگزان، آمادۀ کاشت بر روی پلیت کروماتوگرافی غشای نازک شدند (٢، ١٨).

برای اجرای کروماتوگرافی غشای نازک (TLC) و به‌منظور تعیین بهترین سیستم حلال برای اسانس‌ها بر روی کاغذ TLC، سیستم حلال ترکیبی تولوئن: اتیل استات با نسبت ٢٠:٨٠ و ١٠:٩٠ و اِن- هگزان: اتیل استات با نسبت‌های ٣٠: ٧٠ و ٢٠: ٨٠ استفاده شد. پس از آن الگوی کروماتوگرام در زیر نور ماوراءبنفش (٢٥٤ و ٣٦٦ نانومتر) مشاهده گردید. در ادامه کاغذ TLC تحت تماس با معرف انیس آلدهید و حرارت قرار داده شد و لکه‌های ظاهرشده حاصل از نمونه‌های مختلف با یکدیگر مقایسه شدند.

**٢) کروماتوگرافی گازی متصل به طیف‌سنجی جرمی (GC/MS)**

از این روش، جهت شناسایی ترکیبات موجود در نمونه‌های فرّار استفاده می‌شود. دستگاه مورد استفاده در این قسمت، مدل ٧٨٩٠ ساخت شرکت آجیلنت (Agilent technology) آمریکا با آشکارساز از نوع طیف‌سنج جرمی و ستون موئینۀ HP-5MS (متیل فنیل سیلیکون 25 mm 30 mm id) ساخت شرکت آجیلنت آمریکا بود. Injector دستگاه بر روی حالت Split با نسبت ١/١٠٠ تنظیم شد. نمونه پس از تزریق در اتاقک تزریق در دمای ٢٥٠ درجۀ سانتی‌گراد قرار گرفت و دمای ستون با افزایش ٥ درجه‌ای در هر دقیقه، از ٦٠ به ٢٢٠ درجۀ سانتی‌گراد رسید و سپس ١٠ دقیقه در همان دما باقی ماند. میزان جریان گاز حامل هلیوم ١ میلی‌لیتر در دقیقه بود. همچنین دمای فضای بین GC و آشکارساز ٢٨٠ درجۀ سانتی‌گراد تنظیم شد. پس از آبگیری از اسانس‌ها با استفاده از اِن-هگزان به نسبت ١:٥ رقیق و به‌صورت جداگانه به دستگاه تزریق شدند.

دستگاه طیف‌سنج جرمی مدل C٥٩٧٥ ساخت شرکت آجیلنت به‌عنوان شناساگر در حالت EI مورد استفاده قرار گرفت. ولتاژ به‌کاررفته ٧٠ Ev و دمای بین سطحی آن، ٢٨٠

درجهٔ سانتی‌گراد و محدودهٔ جرمی آن m/z ۶۰۰-۳۰ تنظیم شد.

شناسایی نهایی ترکیبات از طریق اندازه‌گیری طیف جرمی آنها و مقایسهٔ اندیس بازداری و اندیس کواتس آنها با مقالات مرتبط انجام گرفت که در قسمت یافته‌ها نشان داده شده است. برای محاسبهٔ اندیس کواتس، آلکان نرمال به‌صورت هیدروکربن‌های خطی با ۱۰تا ۱۸ اتم کربن در شرایط معینی به دستگاه GC/MS تزریق و قلهٔ حاصل از هر طیف رسم و KI ترکیبات محاسبه شد.

**۳) استانداردسازی با کروماتوگرافی گازی متصل به آشکارساز یونیزاسیون شعله‌ای (GC/FID)**

پس از تجزیه و شناسایی دقیق ترکیبات موجود در اسانس محصول توسط دستگاه GC/MS و آنالیز آنها، برای استانداردسازی محصول از دستگاه GC/FID مدل A7890 شرکت آجیلنت آمریکا استفاده شد. گاز نیتروژن با درصد خلوص ۹۹/۹۹۹ (درجهٔ ۵) با جریان ۱ میلی‌لیتر در دقیقه به‌عنوان گاز حامل انتخاب گردید. در آشکارساز FID، از دو گاز هیدروژن و اکسیژن با نسبت ۱:۱۰ و حالت Split به‌صورت ۱:۵۰ استفاده شد. مقدار ۱ میکرولیتر از نمونه از طریق inlet به دستگاه تزریق شد. دمای اتاقک تزریق ۲۷۰ درجهٔ سانتی‌گراد تنظیم گردید. نوع ستون دستگاه HP-5 به طول ۳۰ متر و قطر ۳۲۰ میکرومتر بود. جنس فاز ثابت از متیل فنیل سیلیکون با قطر ۲۵ درصد میکرومتر بود. دمای ستون در ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد تنظیم شده بود و نمونه به مدت ۲ دقیقه در این دما قرار می‌گرفت، سپس هر یک دقیقه ۶ درجهٔ سانتی‌گراد دما افزایش یافت تا به ۲۵۰ درجهٔ سانتی‌گراد رسید. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در این دما قرار گرفت. همچنین دمای آشکارساز بر روی ۳۰۰ درجهٔ سانتی‌گراد تنظیم شد.

از ترانس-کاریوفیلن با درجهٔ Analytical Standard محصول شرکت سیگما آلدریچ (Sigma Aldrich) به‌عنوان استاندارد استفاده شد. غلظت‌های مختلف از ترانس-کاریوفیلن (۱۷۲۵، ۳۴۵۰، ۶۹۰۰، ۱۳۸۰۰ و ۲۷۶۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) با استفاده از حل‌کردن در متانول به‌وسیلهٔ رقت‌سازی سریالی تهیه گردید. از هر استاندارد ۳ تزریق انجام گرفت و منحنی استاندارد به‌وسیلهٔ میانگین تزریق‌ها رسم شد و صحت و دقت و حساسیت منحنی استاندارد نیز محاسبه گردید؛ برای نمونهٔ اسانس محصول نیز، میانگین حداقل سه تزریق به‌عنوان غلظت نمونه در نظر گرفته شد.

برای تعیین میزان مارکر موردنظر در نمونهٔ فراورده، اسانس گرفته‌شده از فراورده (قرص نهایی) نیز به دستگاه تزریق شد و سطح زیر منحنی، تعیین مقدار گردید. جهت به‌دست‌آوردن میزان استحصال اسانس حاصل از قرص‌ها، تعداد ۵۰ قرص به‌منظور رسیدن به میزان مناسب اسانس انتخاب و وارد فرایند اسانس‌گیری شد.

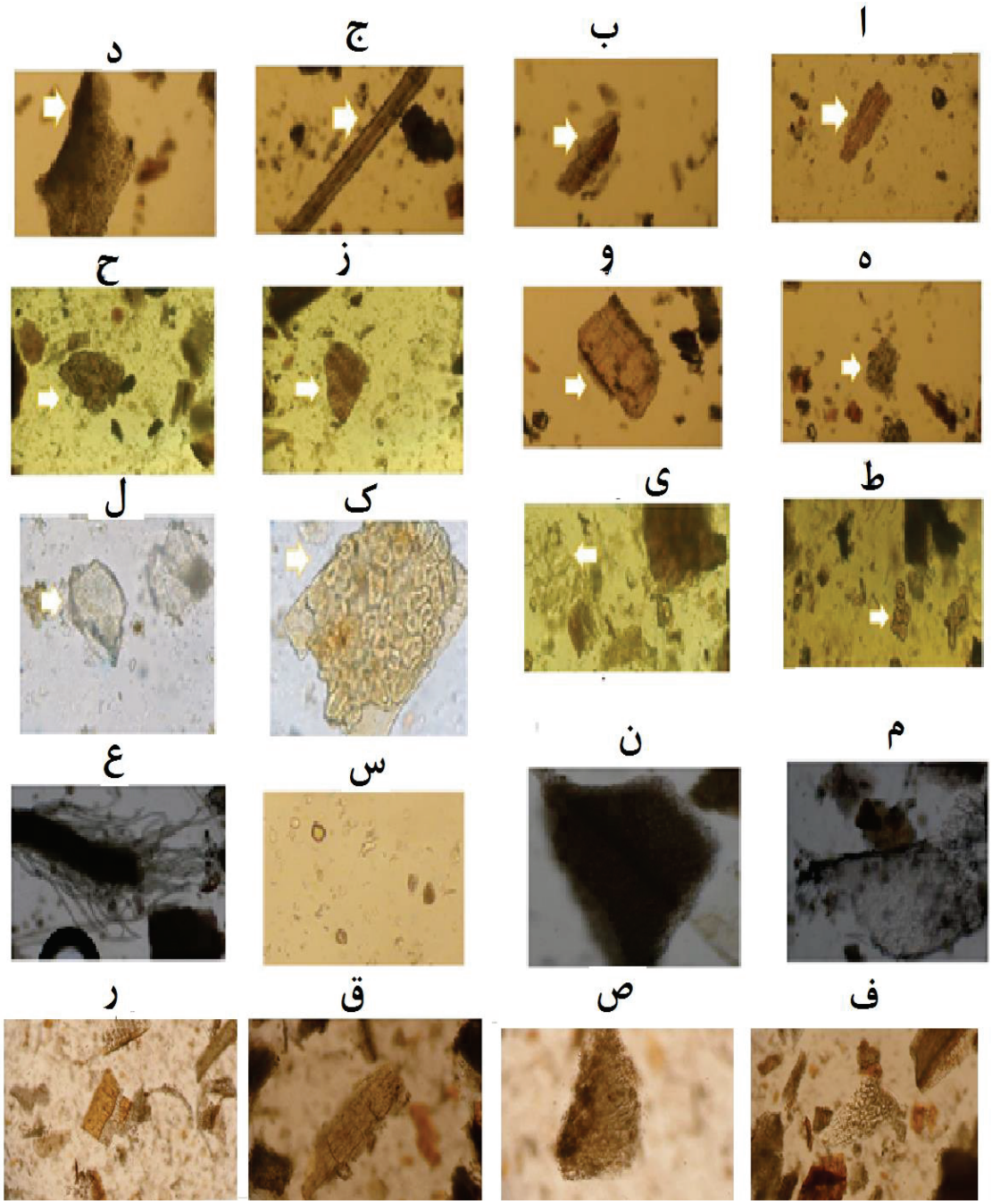
## یافته‌ها

**۱) خرده‌نگاری**

نتایج خرده‌نگاری ترکیبات در شکل۱ نشان داده شده است.

**۲) ارزیابی فرمولاسیون‌های قرص‌های تهیه‌شده**

پس از استفاده از اکسیپیان‌ها و روش‌های مختلف برای تهیهٔ قرص از نسخهٔ دارویی سنتی، هریک از ۲۵ فرمولاسیون ساخته‌شده، ابتدا از نظر سختی ارزیابی شدند تا در صورت مناسب‌بودن سختی و تشکیل قرصی مناسب، وارد سایر مراحل ارزیابی شوند. همان‌گونه که از جدول۳ مشخص است، به‌طور کلی، میزان سختی قرص‌های تهیه‌شده از روش گرانولاسیون مرطوب، بالاتر از قرص‌های تهیه‌شده با روش پرس مستقیم بود. به‌علاوه، حضور آویسل در ایجاد سختی، نتایج بهتری را نسبت به دو پرکننده و چسبانندهٔ دیگر ایجاد کرد. میزان نهایی درصد اجزای جانبی در فرمولاسیون‌های بهینه‌شده ۴۰ درصد بود که با توجه به جدول۳، اگر آویسل به‌عنوان تنها چسباننده در تهیهٔ قرص‌ها استفاده می‌شد، میزان سختی مناسب را ایجاد می‌کرد. درنتیجه فرمولاسیون شمارهٔ ۲۲ به‌عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب شد که حاوی ۱۲ درصد زیرهٔ سیاه، ۱۲ درصد فلفل سیاه، ۱۲ درصد بذر شوید، ۲۴ درصد گل محمدی و ۴۰ درصد آویسل بود و به‌صورت گرانولاسیون مرطوب تهیه شده بود.




شکل ۱. خرده‌نگاری:

زیرهٔ سیاه [با استفاده از کلرال هیدراته]: الف) اندوکارپ؛ ب) اپیکارپ؛ ج) اسکلرئید در مزوکارپ؛ د) سلول‌های داخلی میوه به همراه مجرا.

زیرهٔ سیاه [با استفاده از آب]: ه) سلول‌های داخلی میوه به همراه مجرا؛ و) اندوکارپ.

فلفل سیاه [با استفاده از کلرال هیدراته]: ز) اگزوکارپ؛ ح) اسکلروئید اندوکارپ؛ ط) سلول‌های سنگی؛ ی) سلول‌های حفره‌دار مزوکارپ.

فلفل سیاه [با استفاده از آب]: ک) اگزوکارپ؛ ل) نشاسته.

گل محمدی [با استفاده از کلرال هیدراته]: م) بافت کاسبرگ؛ ن) بافت گلبرگ؛ س) دانهٔ گردهٔ سه‌وجهی؛ ع) مادگی گیاه.

بذر شوید [با استفاده از کلرال هیدراته و آب]: ف) بافت اندوکارپ؛ ص) بافت اندوسپرم؛ ق) مزوکارپ؛ ر) اگزوکارپ با سلول‌های پارکت‌مانند.

جدول۳. سختی فرمولاسیون‌های مختلف برای بهینه‌سازی فرمولاسیون نهایی

| شمارهٔ فرمولاسیون | میزان سختی | نوع فرمولاسیون |
|---|---|---|
| ۱ | کم | پرس مستقیم |
| ۲ | عدم تشکیل قرص | |
| ۳ | عدم تشکیل قرص | |
| ٤ | عدم تشکیل قرص | |
| ٥ | عدم تشکیل قرص | |
| ٦ | عدم تشکیل قرص | |
| ۷ | کم | |
| ۸ | کم | |
| ۹ | کم | |
| ۱۰ | عدم تشکیل قرص | |
| ۱۱ | عدم تشکیل قرص | |
| ۱۲ | عدم تشکیل قرص | |
| ۱۳ | کم | |
| ١٤ | کم | |
| ۱٥ | متوسط | |
| ١٦ | عدم تشکیل قرص | گرانولاسیون مرطوب |
| ۱۷ | عدم تشکیل قرص | |
| ۱۸ | عدم تشکیل قرص | |
| ۱۹ | متوسط | |
| ۲۰ | متوسط | |
| ۲۱ | متوسط | |
| ۲۲ | مطلوب | |
| ۲۳ | متوسط | |
| ٢٤ | متوسط | |
| ۲٥ | کم | |

**نتایج ارزیابی قرص‌های حاصل از فرمولاسیون نهایی**

میانگین سختی ۱۰ قرص از فرمولاسیون بهینهٔ نهایی (فرمولاسیون شمارهٔ ۲۲) ۱۲/٥±۰/٤ به‌دست آمد. میانگین وزنی به‌دست‌آمده برای ۲۰ قرص معادل ۱۱٦٦/۲±۳/٥ میلی‌گرم تعیین شد. همچنین درصد تغییرات وزنی کمتر از ۱ درصد محاسبه گردید. زمان متلاشی‌شدن قرص‌های فرمولاسیون نهایی کمتر از ۲۲ دقیقه بود. میزان ضخامت اندازه‌گیری‌شده برای ۱۰ قرص برابر با ٦/۷±۰/۱ میلی‌متر محاسبه شد. میزان فرسایش قرص‌ها نیز کمتر از ۱ درصد بود. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، فرمولاسیون شمارهٔ ۲۲،

ویژگی‌های مناسب یک قرص را از نظر فرسایش و تغییرات وزن و زمان ازهم‌متلاشی‌شدن داراست.

**۳) نتایج ارزیابی‌های فارماکوگنوزیک**

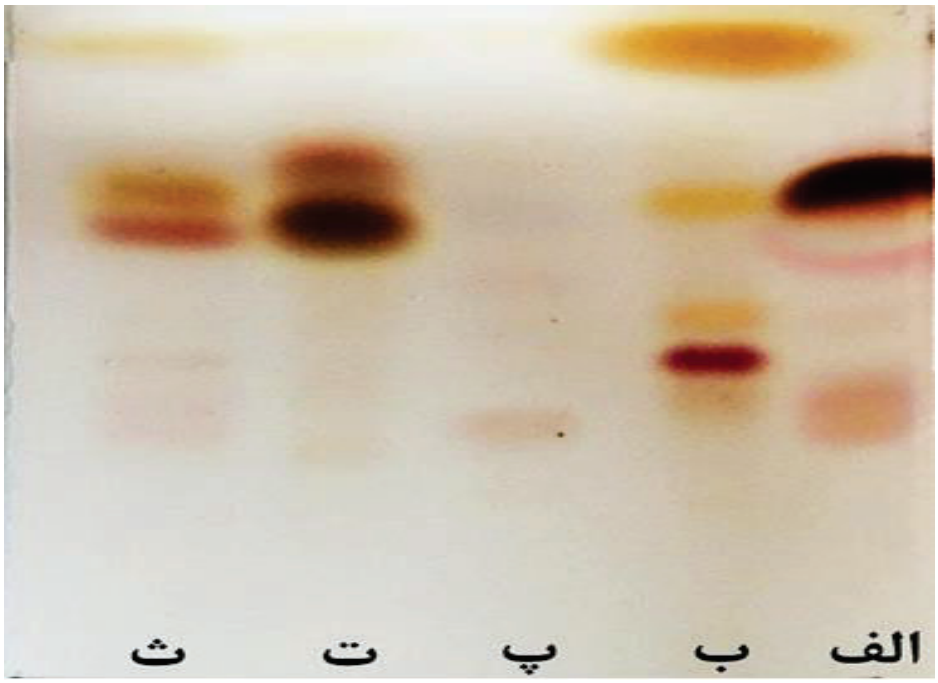
**الف) بازده اسانس‌گیری و کروماتوگرافی لایه نازک**

همان‌گونه که در قسمت روش کار ذکر شد، استخراج اسانس با استفاده از روش تقطیر با آب و توسط دستگاه کلونجر به مدت ٤ ساعت انجام شد و بازده اسانس‌گیری محاسبه گردید که در جدول٤ نشان داده شده است.

بهترین سیستم حلال برای کروماتوگرافی لایه نازک اِن-هگزان: اتیل استات با نسبت ۸۰:۲۰ بود. الگوی کروماتوگرام حاصل از اسانس‌ها مطابق شکل۲ می‌باشد.

جدول٤. بازده اسانس‌گیری از نمونه‌های متفاوت

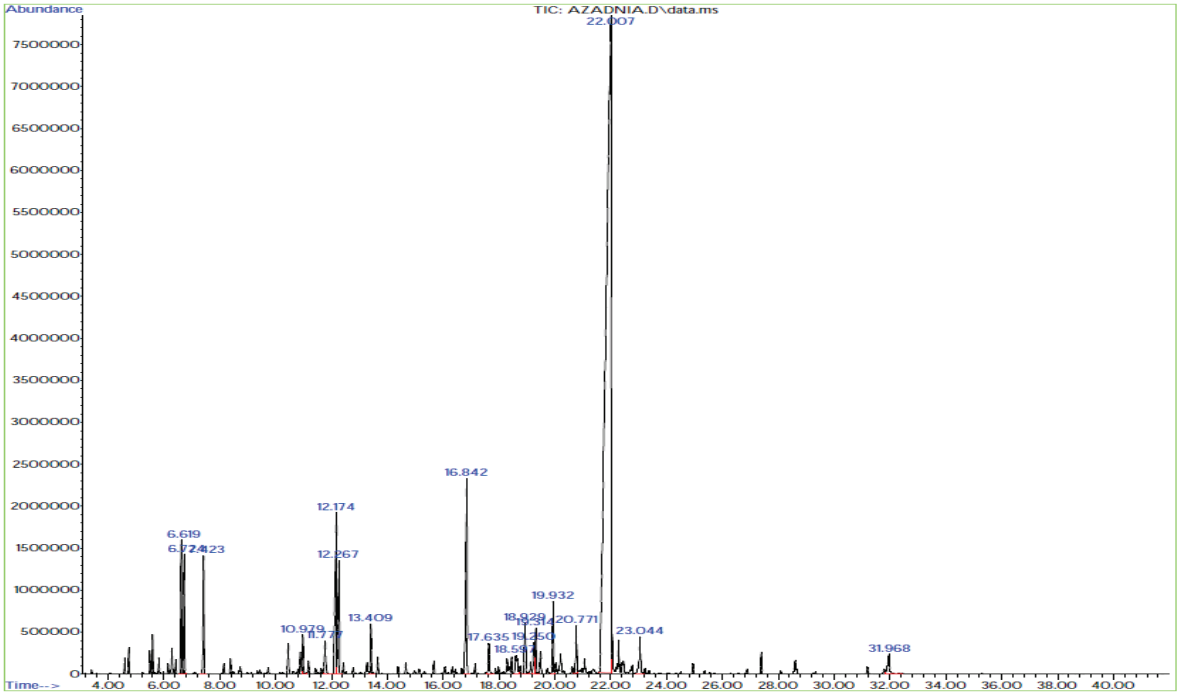
| نام نمونه | وزن نمونه (گرم) | میزان استحصال (میلی‌لیتر) | راندمان (درصد) |
|---|---|---|---|
| گل محمدی | ۵۰ | ۰/۱ | ۰/۲ |
| فلفل سیاه | ۵۰ | ۰/۵ | ۱ |
| بذر شوید | ۵۰ | ۱/۵ | ۳ |
| زیرهٔ سیاه | ۵۰ | ۱/۵ | ۳ |
| مخلوط نهایی | ۱۰۰ | ۳ | ۳ |




شکل۲. الگوی کروماتوگرافی لایه نازک مرتبط با اسانس حاصل از محصول نهایی در مقابل اسانس مستخرج از هرکدام از اجزا: الف) بذر شوید؛ ب) فلفل سیاه؛ پ) گل محمدی؛ ت) زیرهٔ سیاه؛ ث) محصول نهایی.

**ب) آنالیز نمونه‌های اسانس توسط دستگاه GC/MS**

پس از تزریق نمونهٔ حاصل از فرمولاسیون نهایی به دستگاه GC/MS، نتایج مطابق با شکل۳ به‌دست آمد:




شکل۳. طیف نمونهٔ اسانس فرمولاسیون نهایی توسط دستگاه GC/MS

پس از بررسی طیف حاصل و مقایسهٔ اندیس بازداری و اندیس کواتس آنها منابع (که در جدول۵ ذکر شده‌اند)، درصورتی‌که اختلاف اندیس کواتس محاسبه‌شده برای ترکیب و اندیس کواتس ذکرشده در منبع، کمتر از ۵± واحد باشد، در آن صورت شناسایی انجام می‌شود. در جدول۵ هریک از ترکیبات موجود در نمونه‌های اسانس به همراه اندیس کواتس، منبع مربوطه و نوع ستون ذکرشده در منبع ذکر شده است.

**ج) مقدار ترانس-کاریوفیلن در فرمولاسیون نهایی با روش GC/FID**

با توجه به داده‌های حاصل از GC/MS، یکی از ترکیبات اصلی فرّار موجود در اسانس فرمولاسیون نهایی ترانس_کاریوفیلن بود. پس از تزریق اسانس حاصل از نمونه و استاندارد کاریوفیلن با برنامهٔ دمایی یکسان، از انطباق دو پیک و یکسان‌بودن محل ظهور آنها در دو طیف (زمان خروج از سیستم) اطمینان حاصل شد و دو طیف با یکدیگر تطابق داده شدند (شکل٤).

منحنی کالیبراسیون حاصل از مادهٔ استاندارد ترانس-کاریوفیلن نیز رسم شد که صحت ٤/۳±۹٦/۲، دقت بین روز ۲/۷±۹۸/۱، دقت درون روز ۱/۲±۹۹/۳ را نشان داد. همچنین LOD و LOQ نیز به‌ترتیب برابر با (mg/ml) ۰/۰٦ و ۰/۱۸ به‌دست آمد.

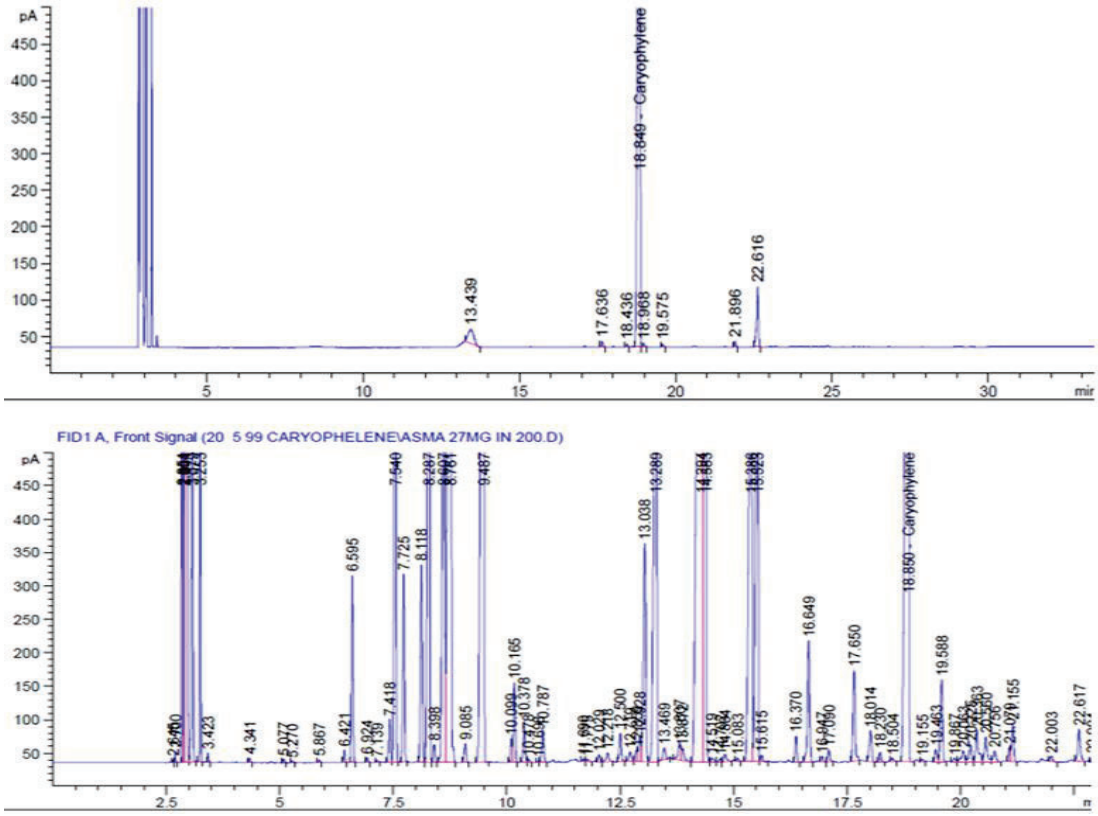
با توجه به داده‌های حاصل از منحنی استاندارد، میزان ترانس-کاریوفیلن در نمونه قرص محاسبه شد. در مجموع به ازای ۵۰ قرص (میزان کلی ۵۸۳۰۰ میلی‌گرم قرص که حاوی ۳٤۹۸۰ میلی‌گرم پودر مخلوط گیاهی بوده است) بازده اسانس‌گیری برابر با ۱/۸ درصد به‌دست آمد که می‌توان دریافت در هر قرص که حاوی ٦۰ درصد پودر گیاهی است، درصد اسانس آن برابر با ۰/۰۱۳ است. درنتیجه، با در دست داشتن این میزان اسانس حاصل از یک قرص، ترانس-کاریوفیلن موجود در هر قرص به مقدار ۹/۳٤±۱۲۸/٤ میکروگرم محاسبه شد.

جدول۵. تجزیه و آنالیز ترکیبات اسانس حاضر در فراوردهٔ قرص خوراکی

| N. | Component | Area (%) | Retention Time | KI | $KI_{ref}$ | Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | O-Cymene | 2.31 | 6.619 | 1025.517 | 1027 | (19) |
| 2 | Dl-Limonene | 2.18 | 6.724 | 1029.737 | 1031 | (20) |
| 3 | γ-Terpinene | 2.04 | 7.423 | 1057.826 | 1056 | (21) |
| 4 | Dihydrocarvone | 0.77 | 10.979 | 1200.692 | 1198 | (22) |
| 5 | β-Citronellol | 0.93 | 11.777 | 1231.391 | 1228 | (20) |
| 6 | Carvone | 2.74 | 12.267 | 1250.240 | 1248 | (23) |
| 7 | M-Thymol | 1.04 | 13.409 | 1294.172 | 1292 | (21) |
| 8 | Caryophyllene | 5.6 | 16.842 | 1414.322 | 1418 | (20) |
| 9 | Humulene | 0.81 | 17.635 | 1430.974 | 1432 | (24) |
| 10 | l-Zingiberene | 0.8 | 18.597 | 1502.352 | 1500 | (25) |
| 11 | β-Bisabolene | 1.15 | 18.929 | 1516.296 | 1509 | (26) |
| 12 | δ-Cadinene | 1.01 | 19.314 | 1532.465 | 1528 | (27) |
| 13 | Elemol | 1.61 | 19.932 | 1558.421 | 1562 | (28) |
| 14 | Epoxycaryophyll en | 1.06 | 20.771 | 1593.658 | 1593 | (29) |
| 15 | Dillapiole | 68.16 | 22.007 | 1647.430 | 1644 | (30) |
| 16 | α-Bisabolol | 1.16 | 23.04 | 1694.631 | 1688 | (31) |
| Arylpropionic | | **68.16** | | | | |
| Monoterpene | | **12.01** | | | | |
| Sesquiterpene | | **13.2** | | | | |
| Identification | | **93.37** | | | | |

## بحث و نتیجه‌گیری

سوءهاضمه شامل مجموعه‌ای از علائم در ناحیهٔ اپی‌گاستریک بوده که اغلب به‌صورت ناراحتی و درد در ناحیهٔ فوقانی شکم ظاهر می‌شود. برای درمان این بیماری چندین روش دارویی و غیردارویی پیشنهاد شده است، اما اکثر آنها نمی‌توانند بیماری را به‌طور کامل درمان کنند و صرفاً به بهبود علائم بیماری کمک می‌کنند (۵، ۹، ۳۰). ازجمله روش‌های دارویی، استفاده از داروهای گیاهی است. فراورده‌های گیاهی دارویی سنتی از گذشته تا به حال با استقبال زیادی روبه‌رو بوده و در سال‌های اخیر نیز تمایل به مصرف داروهای گیاهی سنتی افزایش یافته است. گیاهان دارویی تنوع زیادی داشته که با مطالعات دقیق می‌توان به مواد مؤثره و اثربخش آنها دست یافت و از این ترکیبات در درمان بسیاری از بیماری‌ها بهره برد. درنتیجه شناسایی صحیح اجزای تشکیل‌دهندهٔ گیاه اهمیت بسیار زیادی خواهد داشت. داروهای گیاهی زیادی در سوءهاضمه کاربرد دارند. اغلب این داروها با مطالعهٔ متون مختلف عملی قدیمی یافت شده و میزان اثرگذاری آنها با انجام آزمایش‌های مختلف مشخص شده است. در این مطالعه، شکل دارویی قرص موردنظر مطابق با آنچه در متون طب سنتی ذکر شده بود، به‌منظور درمان سوءهاضمه و با نسبت ذکرشده و با اندکی تغییر تهیه شد و سپس از جهات متعددی مورد ارزیابی فیتوشیمیایی قرار گرفت. این شکل دارویی در کتاب *قانون* ابن‌سینا از متون طب سنتی ایران از ٤ گیاه پایه تشکیل شده است که شامل زیرهٔ سیاه، گل محمدی، فلفل سیاه و بذر شوید




شکل ٤. مقایسهٔ زمان ظهور ترانس-کاریوفیلن استاندارد و همان مارکر در اسانس محصول

است. این مفردات در منابع داروسازی سنتی (مانند جلد چهارم کتاب *قانون* ابن‌سینا یا کتاب *مخزن الادویه*)، دارای اثرات متنوعی هستند که در ابتدای بحث به آنها اشاره شد (۲، ٤، ۸، ۱۱).

همچنین، در طب امروزی نیز خصوصیات فارماکولوژیکی و بالینی مشابهی مورد ارزیابی قرار گرفته و گزارش شده است که در ادامه به برخی از آنها اشاره شده است:

- زیرهٔ سیاه حاوی ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی است که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی طبیعی، ضدالتهاب و ضدمیکروب است (۳۲). همچنین اثربخشی این ترکیب در درمان درد اپی‌گاستریک و سایر علائم سوءهاضمه مانند سوزش سر معده، درد معده و ... در مطالعات بالینی نیز گزارش شده است (۱۲، ۳۳، ۳٤).
- بذر شوید شامل دی‌کارون و لیمونن بوده که دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضددرد، ضدالتهاب، ضدمیکروبی، ضدقارچی است و همچنین دارای ترکیبات فلاونوئیدی است که اثر حفاظتی بر مخاط معده و درنتیجه اثر ضدزخم معده دارد (۳۵، ۳٦).
- فلفل سیاه حاوی پیپرین بوده که فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و نقش محافظتی قوی آن در برابر بیماری‌های اکسیداتیو، و اثرات ضدقارچی، ضدویروس، ضدباکتریایی آن، مربوط به مونوترپن‌های غلیظ موجود در آن است و در درمان بیماری‌های روده‌ای باکتریایی مؤثر است. همچنین اثرات بالینی این گیاه در درمان نفخ معده، زخم معده، سوءهاضمه و ... نیز گزارش شده است (۱۳، ۳۷، ۳۸).
- گل محمدی حاوی آنتی‌اکسیدان‌های فنولی بوده که خواص باکتریواستاتیک، درمان‌کنندهٔ صفرا، ضداسپاسم، معطر درمانی برای درمان بیماری‌های قلبی و آرامش‌بخش دارد که این موارد شامل مشاهدات امروزی و باور عامه است. همچنین اسانس این گیاه حاوی اوژنول، ژرانیول، بتا سیترونلول و فنیل اتیل الکل بوده که اثرات ضداسپاسمی در دردهای گوارشی دارد (۳۹).

در این مطالعه طبق نسخه‌ای که در جلد چهارم کتاب *قانون* ابن‌سینا آمده است، فراوردهٔ ذکرشده در مسیر فرمولاسیون جامد قرص خوراکی قرار گرفت. در تهیهٔ فرمولاسیون گیاهی پیش از موارد مربوط به طراحی بخش فرمولاسیون، مسئلهٔ مهم، شناسایی دقیق جنس و گونهٔ گیاهی است. برای شناسایی، در مرحلهٔ اول باید به این نتیجه رسید که آیا ترکیب یا مفرده‌ای که در متون داروسازی سنتی به ذکر خصوصیات گیاه‌شناسی آن پرداخته شده با آنچه امروزه در عطاری‌ها و مراکز فروش گیاهان دارویی وجود دارد یکسان است یا خیر؟ در مرحلهٔ دوم، شناسایی با روش‌های خرده‌نگاری مدنظر قرار گیرد و در مراحل بعد، مطالعات فارماکوگنوزیک و روش‌های پیشرفتهٔ دستگاهی به شناسایی و مقایسهٔ اجزا و شرایط فرمولاسیون کمک کند. با استفاده از روش خرده‌نگاری می‌توان احتمال ایجاد تقلب در یک فراوردهٔ گیاهی سنتی را از طریق شناسایی اجزای شیمیایی و حضور گیاهان غیرمرتبط تا حد قابل‌قبولی مشخص کرد.

در این مطالعه، شناسایی اجزای موجود در این داروی مُرَکَّبهٔ طب سنتی انجام شد. اجزای زیرهٔ سیاه، گل محمدی، بذر شوید و فلفل سیاه توسط روش خرده‌نگاری ارزیابی گردید. اسلایدهای تهیه‌شده از اجزای پایه، وجود اگزوکارپ و اندوکارپ، بافت اندوکارپ، بافت اندوسپرم، بافت گلبرگ، دانهٔ گردهٔ سه‌وجهی، مزوکارپ و ... را ثابت کرد. علاوه بر خرده‌نگاری، در این مطالعه از روش‌های دستگاهی شناسایی و یا فینگرپرینت نیز برای شناسایی نمونه‌ها استفاده شد. طیف GC/MS به‌عنوان یک فینگرپرینت در شناسایی اجزای گیاهی و همچنین اجزای اصلی قرص کمک کرده است. همچنین در این مطالعه از فراوردهٔ نهایی، اسانس‌گیری انجام شد و طیف GC/MS تهیه گردید. طیف ترکیبات اسانس فراوردهٔ نهایی مورداستفاده، ٦٨/١٦ درصد دیل‌آپیول و ٥/٦ درصد کاریوفیلن به‌عنوان مادهٔ اصلی داشتند. درنتیجه، کاریوفیلن موجود در فراوردهٔ نهایی با تکنیک کروماتوگرافی گازی تعیین مقدار شد.

کروماتوگرافی غشای نازک می‌تواند به‌عنوان روشی تشخیصی برای ترکیبات عمدهٔ موجود در یک عصاره یا اسانس و تعیین طیف ترکیبات مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعهٔ حاضر کروماتوگرام غشای لایه نازک با هدف تهیهٔ یک پروفایل از ترکیبات اصلی فراوردهٔ نهایی انجام شد.

در روش‌های دستگاهی متفاوت، استانداردسازی فراورده‌های گیاهی و سنتی فاکتورهای متعددی برای تکرارپذیرشدن آن روش دستگاهی در نظر گرفته می‌شود. در تمام روش‌ها یک مادهٔ شاخص (این ماده یا از نظر فارماکولوژیکی مسئول تأثیرگذاری فراورده است یا به‌عنوان ترکیب شاخص دیده شده) در روند استانداردسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین در ابتدا بعد از تعیین غلظت استوک اولیه، غلظت‌های متعدد از آن محلول تهیه و یک منحنی استاندارد از غلظت‌ها ترسیم می‌شود. در این مطالعه، شاخص‌های مرتبط با معتبرسازی کالیبراسیون همگی در محدودهٔ مناسب قرار داشتند.

همچنین، با استفاده از تکنیک GC-FID، که یک روش ساده و سریع است، امکان شناسایی و تعیین مقدار ترکیبات اصلی حاضر در اسانس فراوردهٔ سنتی فراهم شد. روش GC-FID می‌تواند به‌عنوان یک روش ساده برای تعیین مقدار ترکیب یا ترکیبات اصلی موجود در اسانس یا فراوردهٔ طبیعی طب سنتی استفاده شود.

با توجه به داده‌های حاصل از این مطالعه و نیز اهمیت استفاده از فراورده‌های گیاهی در مقیاس صنعتی و با عنایت به استانداردسازی و کنترل فراوردهٔ ارائه‌شده، قرص مذکور در این تحقیق می‌تواند به‌عنوان گزینه‌ای جهت ارزیابی وارد فازهای بعدی مطالعات شود. اگرچه با توجه به محدودیت‌های موجود در طرح، می‌توان پیشنهادهایی را برای ادامهٔ این مطالعه نیز ارائه داد؛ به‌طور مثال، می‌توان از مواد شاخص دیگری جهت استانداردسازی ترکیبات مفرده استفاده کرد. همچنین، می‌توان فرمولاسیون قرص را در جهت افزایش درصد جزء گیاهی بهینه‌سازی کرد و یا شکل دارویی دیگر نظیر کپسول که می‌تواند درصد بالاتری از جزء گیاهی را همراه داشته باشد مورد مطالعه قرار داد.

## تضاد منافع

در این مقاله تضاد منافعی برای گزارش وجود ندارد.

## References:


1. Gwee KA, Holtmann G, Tack J, Suzuki H, Liu J, Xiao Y, *et al*. Herbal medicines in functional dyspepsia—Untapped opportunities not without risks. Neurogastroenterology & Motility. 2021;33(2):e14044.
2. Azimi M, Zahedi MJ. Persian herbal medicine in functional dyspepsia: A systematic review. Current Drug Discovery Technologies. 2021;18(2):272-81.
3. Ho L, Zhong CC, Wong CH, Wu JC, Chan KK, Wu IX, *et al*. Herbal medicine for functional dyspepsia: Network meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Journal of Ethnopharmacology. 2022;283:114665.
4. Babaeian M, Naseri M, Kamalinejad M, Ghaffari F, Emadi F, Feizi A, *et al*. Herbal remedies for functional dyspepsia and traditional Iranian medicine perspective. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2015;17(11).
5. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Treatment options for functional dyspepsia. Alimentary Pharmacology Therapeutics. 2019;49(9):1134-72.
6. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2013;10(3):187-94.
7. Tomita T, Oshima T, Miwa H. New approaches to diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Current Gastroenterology Reports. 2018;20:1-8.
8. Aqili Alavi Shirazi SMH. *Makhzan al-Adwiya*. Tehran: Research Institute for Islamic & Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences; 2011. [In Persian].
9. Pasalar M, Nimrouzi M, Choopani R, Mosaddegh M, Kamalinejad M, Mohagheghzadeh A, *et al*. Functional dyspepsia: A new approach from traditional Persian medicine. Avicenna Journal of Phytomedicine. 2016;6(2):165.
10. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (The Canon of Medicine). Beirut: Alaalami Lil-Matbooat Institute; 2005. [In Arabic].
11. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (The Canon of Medicine). Translated by Sharafkandi A. Tehran: Soroush Publications; 2015. [In Persian].
12. Majidi Z, Bina F, Kahkeshani N, Rahimi R. Bunium persicum: A review of ethnopharmacology, phytochemistry, and biological activities. Traditional and Integrative Medicine. 2020.
13. Takooree H, Aumeeruddy MZ, Rengasamy KR, Venugopala KN, Jeewon R, Zengin G, *et al*. A systematic review on black pepper (*Piper nigr*um L.): From folk uses to pharmacological applications. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2019;59(sup1):S210-S43.
14. Li YX, Zhang C, Pan S, Chen L, Liu M, Yang K, *et al*. Analysis of chemical components and biological activities of essential oils from black and white pepper (*Piper nigrum* L.) in five provinces of southern China. Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie (LWT). 2020;117:108644.
15. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients: Libros Digitales-Pharmaceutical Press; 2009.
16. Ahmed S, Islam S, Ullah B, Biswas SK, Azad AS, Hossain S. A review article on pharmaceutical analysis of pharmaceutical industry according to pharmacopoeias. Oriental Journal of Chemistry. 2020;36(1):1-10.
17. Pharmacopoeia B. British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2009.
18. Karimkhani MM, Nasrollahzadeh M, Maham M, Jamshidi A, Kharazmi MS, Dehnad D*, et al*. Extraction and purification of α-pinene; A comprehensive review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2022:1-26.
19. Lucero ME, Fredrickson EL, Estell RE, Morrison AA, Richman D. Volatile composition of *Gutierrezia sarothrae* (broom snakeweed) as determined by steam distillation and solid phase microextraction. Journal of Essential Oil Research. 2006;18(2):121-5.
20. Adams RP, Elizondo MSG, Elizondo MG, Slinkman E. DNA fingerprinting and terpenoid analysis of *Juniperus blancoi* var. huehuentensis (Cupressaceae), A new subalpine variety from Durango, Mexico. Biochemical Systematics and Ecology. 2006;34(3):205-11.
21. Angioni A, Barra A, Coroneo V, Dessi S, Cabras P. Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. stoechas essential oils from stem/leaves and flowers. Journal of agricultural food chemistry. 2006;54(12):4364-70.
22. Zoghbi MdG, Andrade EH, Santos AS, Silva MHL, Maia JGS. Essential oils of *Lippia alba* (Mill.) NE Br growing wild in the Brazilian Amazon. Flavour and Fragrance Journal. 1998;13(1):47-8.
23. Merle H, Moron M, Blazquez MA, Boira H. Taxonomical contribution of essential oils in mandarins cultivars.

Biochemical Systematics and Ecology. 2004;32(5):491-7.
24. Marongiu B, Piras A, Pani F, Porcedda S, Ballero M. Extraction, separation and isolation of essential oils from natural matrices by supercritical CO2. Flavour and Fragrance Journal. 2003;18(6):505-9.
25. Sabulal B, Dan M, Kurup R, Chandrika SP, George V. Phenylbutanoid-rich rhizome oil of Zingiber neesanum from Western Ghats, southern India. Flavour and Fragrance Journal. 2007;22(6):521-4.
26. Flamini G, Cioni P, Morelli I. Analysis of the essential oil of the aerial parts of *Viola etrusca* from Monte Labbro (South Tuscany, Italy) and in vivo analysis of flower volatiles using SPME. Flavour and Fragrance Journal. 2002;17(2):147-9.
27. Bortolomeazzi R, Berno P, Pizzale L, Conte L. Sesquiterpene, alkene, and alkane hydrocarbons in virgin olive oils of different varieties and geographical origins. Journal of Agricultural Food Chemistry. 2001;49(7):3278-83.
28. El-Ghorab AH, Fadel HM, El-Massry KF. The Egyptian *Eucalyptus camaldulensis* var. brevirostris: chemical compositions of the fruit volatile oil and antioxidant activity. Flavour and Fragrance Journal. 2002;17(4):306-12.
29. Baranauskiene R, Venskutonis PR, Viskelis P, Dambrauskiene E. Influence of nitrogen fertilizers on the yield and composition of thyme (*Thymus vulgaris*). Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003;51(26):7751-8.
30. Darakeh SASS, Weisany W, Tahir NA-R, Schenk PM. Physiological and biochemical responses of black cumin to vermicompost and plant biostimulants: Arbuscular mycorrhizal and plant growth-promoting rhizobacteria. Industrial Crops and Products. 2022;188:115557.
31. Rout P, Rao Y, Sree A, Naik S. Composition of essential oil, concrete, absolute, wax and headspace volatiles of *Murrarya paniculata* (Linn.) Jack flowers. Flavour and Fragrance Journal. 2007;22(5):352-7.
32. Sharififar F, Yassa N, Mozaffarian V. Bioactivity of major components from the seeds of *Bunium persicum* (Boiss.) Fedtch. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010;23(3):300-4.
33. Hassanzad Azar H, Taami B, Aminzare M, Daneshamooz S. Bunium persicum (Boiss.) B. Fedtsch: An overview on phytochemistry, therapeutic uses and its application in the food industry. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2018;8(10):150-8.
34. Mehrabadi MM, Zarshenas MM. A Concise Overview of Phytochemistry, Pharmacology and Clinical Aspects of Persian Cumin; *Bunium persicum* (Boiss.) B. Fedtsch. Current Drug Discovery Technologies. 2021;18(4):485-91.
35. Nam H-H, Nan L, Choo B-K. Anti-inflammation and protective effects of *Anethum graveolens* L.(Dill seeds) on esophageal mucosa damages in reflux esophagitis-induced rats. Foods. 2021;10(10):2500.
36. Singletary KW. Dill: Potential Health Benefits. Nutrition Today. 2023;58(3):128-36.
37. Barkat MQ, Mahmood HK. Phytochemical and antioxidant screening of *Zingiber officinale, Piper nigrum, Rutag raveolanes* and *Carum carvi* and their effect on gastrointestinal tract activity. Matrix Science Medica. 2018;2(01):09-13.
38. Ara SA, Akhlaq S, Haque M, Fazil M, Akram U, Ahmad B, *et al*. Ethnobotany, pharmacological application, phytochemistry and therapeutic potential of black pepper (*Piper nigrum* l.): An updated review. Indian Journal of Unani Medicine. 2023;16(1):35-46.
39. Mehraban MSA, Shirzad M, Ahmadian-Attari MM, Shakeri R, Kashani LMT, Tabarrai M, *et al*. Effect of rose oil on gastroesophageal reflux disease in comparison with omeprazole: A double-blind controlled trial. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2021;43:101361.

# Preparation, standardization and evaluation of a herbal tablet effective in dyspepsia based on Traditional Persian Medicine

Asma Azadnia[a], Mohammad Mehdi Zarshenas[a,b], Elahehnaz Parhizkar[c]*

[a]Department of Traditional Pharmacy, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[b]Medicinal Plants Processing Research Center (MPPRC), Shiraz University of Medical Sciences, Meymand, Iran
[c]Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

## Abstract

**Background and Purpose:**The increasing prevalence of digestive disorders is one of the major problems of societies today. One of the most important of these diseases is dyspepsia, which is treated by various medicinal and non-medicinal methods. One of the methods of drug therapy is use of complementary medicine treatments and medicinal plants, extracts, essential oils and compounds extracted from plants. Among the specific medicinal forms mentioned in the traditional pharmaceuticals of Iran, an important compound drug is "maldigestion treatment" which indirectly refers to dyspepsia. This indigestion remedy includes *Piper nigrum* L.*, Anethum graveolens L., Rosa* × *damascena* Mill. and *Bunium persicum* B. Fedtsch.

**Materials and Methods:** In this study, the formulation of tablets for treatment of dyspepsia was evaluated. Accordingly, the mentioned plants were dried, powdered and mixed. After microscopic characterization, essential oil was prepared. Other analyses such as chromatography, gas chromatography connected to a mass spectrometer and standardization with the help of gas chromatography connected to a flame ionization detector was performed.

**Results:** The main ingredients of four plants were 68.16% Dillapiol and 5.6% Caryophyllene. After preparation of the drug via optimization of different formulations, stability tests were performed. The optimized tablet showed proper characterizations such as acceptable friability (less than 1%), average weight variation (less than 1%), average disintegration time (less than 22 minutes), hardness about 12.5±0.4, and average thickness about 6.7 ± 0.1 mm.

**Conclusion:** In conclusion, the amount of Caryophyllene in each tablet formulation was measured to be about 128 micrograms according to the essential oil extraction efficiency of the mixture of all four plants and the amount determined by gas chromatography connected to the flame ionization detector.

**Keywords:** Dyspepsia, *Anethum graveolens, Piper nigrum, Rosa*

Corresponding Author: eparhizkar@sums.ac.ir