

کنترل کیفیت فیزیکوشیمیایی فرآورده‌های ساخته شده از گیاه سنا موجود در بازار دارویی ایران

فراز مجاب^{۱،۲*}، علیرضا شفاعتی^{۱،۳}، بهمن نیک‌آور^{۱،۴}، لادن کریمیان^۵

- ۱- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
- ۲- دانشیار، گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۴- استادیار، گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۵- دکتر داروساز

* آدرس مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 صندوق پستی: ۶۱۵۳ - ۱۴۱۵۵، تلفن: ۸۷۷۳۵۲۱ (۰۲۱)، نمابر: ۸۷۹۵۰۰۸ (۰۲۱)
 پست الکترونیک: sfmojab@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۳/۹/۳

چکیده

مقدمه و هدف: مصرف گیاهان دارویی و داروهای گیاهی در جوامع بشری با استقبال فزاینده‌ای روبرو شده است. در بین این فرآورده‌ها، گیاه سنا و داروهای ساخته شده از آن نیز مورد توجه هستند. از آنجا که کنترل کیفیت داروها، از جمله داروهای گیاهی یک ضرورت است، پژوهش حاضر در مورد داروهای گیاهی ساخته شده از گیاه سنا موجود در بازار دارویی ایران انجام شد. روش تحقیق: نمونه‌های این داروها (۴ نوع قرص، یک کپسول و یک شربت) در سال ۱۳۸۱ از بازار دارویی کشور خریداری شد و آزمون‌های مختلف شناسایی، تعیین مقدار ماده موثر، زمان باز شدن، سنجش فرسایش، سختی، یکنواختی شکل دارویی، تعیین pH و سایر آزمون‌های ضروری در مورد آنها انجام و با دونمونه خارجی قرص و شربت مقایسه شد. نتایج حاصل از این بررسی براساس معیار فارماکوپه‌های آمریکا و بریتانیا و سایر منابع معتبر ارزیابی گردید. یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که همه نمونه‌های قرص از نظر یکنواختی شکل دارویی، سه نمونه از قرص‌ها از نظر زمان باز شدن و فرسایش، نمونه‌های شربت و کپسول از نظر میزان ماده موثر و نمونه کپسول از نظر یکنواختی وزن، خارج از معیارهای فارماکوپه‌ای قرار داشته ولی در مورد سایر آزمون‌ها همگی مطابق فارماکوپه بودند. نتیجه‌گیری: دقت بیشتر در ساخت و کنترل داروهای گیاهی و انجام آزمون‌های مشابه برای عرضه و مصرف بهتر و مناسب‌تر داروهای گیاهی پیشنهاد می‌شود.

گل‌واژگان: گیاه سنا، داروهای گیاهی سنا، فارماکوپه، کنترل کیفیت فیزیکوشیمیایی، آزمون‌های پس از ورود به بازار



مقدمه

این گونه پژوهش‌ها و مطالعات در مورد سایر فراورده‌های گیاهی توسط محققین دیگر نیز صورت گرفته است.

محققین چینی طی مطالعه روی کنترل کیفی داروهای گیاهی تزریقی Gehunag، ترکیب شیمیایی آن را به وسیله TLC با درصد بازیافت ۱۰۲/۲۹ درصد مشخص کردند که مقدار امودین در آن به وسیله اسپکتروفتومتری تعیین گردید [۴]. Liu و همکاران کیفیت ۱۴ نمونه از گیاه *Panax quinquefolium* جمع‌آوری شده از مناطق مختلف آمریکا، کانادا و چین را بررسی نمودند. نتایج مزبور، یکسان بودن فراورده‌ها را نشان داد [۵]. همچنین Zhou و Guo کنترل کیفی گرانول‌های Changgangshu (یک فراورده گیاهی چینی جهت تسکین یبوست و مشکلات بواسیر) را به وسیله TLC و HPLC فاز معکوس و با هدف شناسایی محتویات آن از نظر وجود گیاهان به کار رفته مورد بررسی قرار دادند [۶].

فراورده‌های گیاه سنا در بازار دارویی ایران شامل ۴ قرص، یک کپسول و یک شربت بوده که تماماً ساخت کارخانه‌های داخل می‌باشند و همگی به عنوان ملین و مسهل معرفی شده‌اند [۷].

به منظور اطمینان از کیفیت محصولات دارویی گیاه سنا موجود در بازار ایران، پژوهش حاضر شامل کنترل فیزیوشیمیایی و تعیین مقدار مواد موثر فراورده‌های فوق، در سال ۱۳۸۱ انجام و با نمونه‌های خارجی مقایسه شد. تا آنجا که ما بررسی کرده‌ایم، نمونه این پژوهش تاکنون در داخل و خارج انجام نشده و برای اولین بار صورت می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

مواد

قرص‌های سی لاکس، سامی لاکس، سنالین، سنآمد، کپسول هربی لاکس و شربت سناگل از داروخانه‌های شهر تهران، قرص و شربت senokot از شرکت Reckitt and Colman انگلستان، حلال‌ها (اتر، کلروفرم، اتیل استات، متانول) و ترکیبات شیمیایی (HCl، بیکربنات سدیم، هیدروکسید پتاسیم، کلرید آهن III، n- پروپانول و اسید استیک گلاسیال) همگی از شرکت مرک آلمان و اتانول ۹۶ درصد از شرکت آرات ایران تهیه شدند.

گیاه سنا (شامل تعدادی از گونه‌های کاسیا مانند *C. angustifolia*, *C. obovata*, *C. acutifolia*) از خانواده گل ارغوان^۱، از قدیم‌الایام به عنوان یک گیاه دارویی موثر در یبوست استفاده می‌شده است. سایر گونه‌های کاسیا نیز اثر مسهلی دارند. این گیاهان حاوی ترکیبات آنتراکینونی هستند که در واقع مسهل محرک محسوب می‌شوند. در مورد مکانیزم اثر مسهلی این ترکیبات نظرات متفاوتی ابراز شده است. آنتراکینون‌های عمده گیاه سنا شامل ترکیبات گلوکوزیدی سنوزیدی می‌باشد که در اثر هیدرولیز تولید گلوکز و انواع سندیین را می‌نمایند [۱].

آزمون‌های کنترل کیفیت فیزیوشیمیایی داروها به منظور حصول اطمینان از بالا بودن کیفیت شیمیایی و دارویی انجام می‌شوند. کارخانه‌های تولیدکننده دارو موظف و ملزم به انجام کلیه آزمایش‌های کنترل کیفیت فیزیوشیمیایی داروها به منظور حصول اطمینان از بالا بودن کیفیت شیمیایی و دارویی می‌باشند. آزمون‌های اصلی که در هر کارخانه داروسازی بر روی مواد اولیه دارویی یا داروهای تولیدی انجام می‌شوند، شامل آزمون‌های خواص شیمیایی داروها (تشخیص و تعیین مقدار ماده موثر)، خواص فیزیکی دارو (بو، رنگ، طعم، pH و ...)، میکروپشناسی، فارماکولوژی، کنترل فیزیکی مواد بسته‌بندی و آزمایش‌های تعیین پایداری می‌باشند [۲].

علی‌رغم انجام تمام آزمایش‌های فوق، لازم است داروها پس از ورود به بازار مصرف، در فواصل زمانی مناسب نمونه‌برداری شده و آزمون‌های فوق روی آنها انجام شوند تا از وجود فراورده‌های مناسب و موثر در بازار، اطمینان حاصل گردد. انجام و تکمیل آزمایش‌های کنترل کیفی فراورده‌های گیاهی، نیاز عمومی برای آنها است که به عنوان دارو وارد بازار می‌شوند. در صورتی که قرار باشد فراورده‌های گیاهی، داروهای مطمئن و ارزانی را در بازار عرضه کنند، اطمینان از کیفیت آنها کاملاً لازم است. فراورده‌های گیاهی نیز باید همان استانداردهای کیفی که در مورد داروهای صنعتی مطرح می‌باشد را داشته باشند [۳]. بررسی منابع نشان می‌دهد که

¹ Caesalpinaceae



دستگاه‌ها

اسپکتروفوتومتر uv-vis مدل ۱۵۰۱ شیمادزو (ژاپن)، دستگاه سنجش زمان بازشدن قرص مدل ZT6-1-D دستگاه سختی سنج قرص مدل TBH28، دستگاه فرسایش سنج قرص مدل TA همگی از شرکت اروکا آلمان، دستگاه pH سنج مدل ۸۵۱۹N شرکت هنا آلمان، دستگاه سانتریفوژ مدل Z۲۳۰A از شرکت Hermle آلمان، تراوزی دقیق مدل AEU-210 از شرکت شیمادزو ژاپن، آون مدل 11-507-LA2 از شرکت الکترو لوکس ایران و هیتر مدل -507-11 از شرکت Fisher Scientific آمریکا.

آزمون‌های انجام شده

۱. آزمون شناسایی توسط کروماتوگرافی لایه نازک

این آزمون برای اثبات وجود سنوید A و B در نمونه‌های دارویی داخلی و خارجی انجام و با فرانس مقایسه شد [۱۲]. R_f نیز محاسبه گردید.

۲. آزمون تعیین مقدار ماده موثر

طبق دستورالعمل BP، این آزمون روی ۲۰ قرص از یک‌سری ساخت که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، انجام گردید. پس از انجام مراحل کار، جذب محلول نهایی در طول موج ۵۰۰nm خوانده شد. در مورد کپسول دارویی نیز آزمایش به طور مشابهی انجام شد.

۳. آزمون زمان باز شدن

از دستگاه سنجش زمان بازشدن براساس ضوابط BP استفاده شد. مدت زمان لازم برای بازشدن هر قرص و کپسول، اندازه‌گیری و میانگین، انحراف معیار و انحراف معیار نسبی محاسبه گردید.

۴. آزمون سنجش فرسایش

چون وزن همه قرص‌ها از ۶۵۰ میلی‌گرم کمتر بود، طبق ضوابط BP، ۲۰ قرص از هر کدام به طور تجمعی توزین شد و در دستگاه فرسایش سنج با سرعت چرخش ۲۵ دور در دقیقه به مدت ۴ دقیقه قرار گرفت، سپس درصد کاهش وزن محاسبه گردید.

۵. آزمون یکنواختی محتوا

چون قرص‌های موجود (۴ نمونه داخلی و یک نمونه خارجی) همگی بیش از ۲ میلی‌گرم ماده موثر داشته و این

میزان کمتر از ۲ درصد وزن قرص می‌باشد، به جای آزمون انحراف وزن، آزمون فوق انجام شد. به این منظور از هر کدام از قرص‌های فوق، ۱۰ عدد برداشته و توزین و تعیین مقدار گردید و سپس میانگین، انحراف معیار و انحراف معیار نسبی مقادیر به دست آمده، محاسبه شد. این کار ۳ بار تکرار گردید.

۶. آزمون کاهش وزن در اثر خشک شدن

یک گرم پودر قرص یا محتوای کپسول در پلیت خشکی، توزین شد و در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد مطابق BP قرارگرفت. پلیت مکرراً از آون خارج و تا تثبیت وزن، توزین گردید. این آزمون در مورد قرص‌های ساخت داخل و خارج انجام شد.

۷. آزمون بررسی خصوصیات ظاهری

از آنجایی که یکنواختی ضخامت و قطر قرص‌ها از نظر پذیرش بیمار و نیز فرآیند بسته‌بندی اهمیت دارد، در این آزمون، قطر، ضخامت، رنگ و شکل قرص‌های حاوی سنای ساخت داخل و خارج بررسی شدند. قطر و ضخامت قرص‌ها توسط کولیس اندازه‌گیری و میانگین، انحراف معیار و انحراف معیار نسبی محاسبه شد. در مورد کپسول‌ها نیز ترکیب‌گی، لکه، تورفتگی و نیز یکنواختی رنگ بررسی شدند.

۸. آزمون سختی

برای انجام این آزمون ۱۰ قرص از هر سری ساخت انتخاب شد و با استفاده از دستگاه سختی سنج، نیروی لازم بر حسب کیلو پوند برای شکستن هر قرص به طور مجزا به دست آمد.

۹. آزمون انحراف وزن

بر اساس ضوابط BP از آنجایی که وزن ماده موثر دارویی موجود در کپسول از ۲ میلی‌گرم بیشتر عنوان شده و از این میزان، ۲/۵ درصد وزن محتوای کپسول را تشکیل می‌دهد، آزمون فوق انجام شد که طی آن ۲۰ کپسول تک تک و سپس پوک‌های خالی هر کدام وزن شدند، از اختلاف وزن‌شان، وزن محتوی کپسول به دست آمد و آنگاه میانگین، انحراف معیار و انحراف معیار نسبی محاسبه شد.



۴. آزمون زمان باز شدن: به جز قرص Senokot، بقیه قرص‌ها در زمانی بیش از ۳۰ دقیقه (حداکثر زمان باز شدن قرص‌ها در آب طبق دستورالعمل BP) باز شدند. به علت طولانی شدن این زمان و نیز به خاطر روکش قندی یکی از قرص‌ها، همه قرص‌ها در محیط اسید کلریدریک ۰/۱N هم آزمایش شدند، قرص‌های Senokot، ۳ و ۲ در محدوده زمانی مناسب باز شدند. قرص‌های ۱ و ۴ دارای زمان باز شدن طولانی در محیط آب و اسید بودند.

۵. آزمون سنجش فرسایش: نمونه‌های Senokot و ۳ مورد قبول واقع شدند در حالی که نمونه‌های ۱، ۲ و ۴ رد شدند.

۶. آزمون یکنواختی محتوا: غیر از قرص Senokot هیچ‌یک از نمونه قرص‌های ساخت داخل از نظر یکنواختی محتوا مورد تایید قرار نمی‌گیرند. از نظر انحراف وزن همه قرص‌ها مورد تایید هستند.

۷. آزمون کاهش وزن در اثر خشک شدن: طبق ضوابط BP همه نمونه‌ها مورد تایید می‌باشند.

۸. آزمون سختی: سختی قرص‌های مورد مطالعه در حد قابل قبول می‌باشد.

۹. آزمون‌های کنترل کیفی کپسول

- بررسی خصوصیات ظاهری: کپسول مذکور با شماره ۱، به رنگ سبز و زرد، با رنگ یکنواخت و بدون ترک یا تورفتگی بود.

- آزمون شناسایی: به علت عدم وجود نمونه مشابه خارجی کپسول مورد بررسی با قرص Senokot مقایسه شد و در این آزمون، در TLC انجام شده، R_f لکه‌ها کاملاً مشابه قرص Senokot و نیز استاندارد و مرجع می‌باشد.

- تعیین مقدار ماده موثر: میزان این مواد در کپسول (طبق روش مندرج در BP) کمتر از ۸۵ درصد میزان ذکر شده روی برچسب است.

- آزمون باز شدن: چون در فارماکوپه‌ها، تک نگار اختصاصی برای کپسول سنا یافت نشد، این آزمون طبق معیار کلی BP در مورد کپسول‌های سخت انجام گشت. کپسول‌های مورد مطالعه در زمان مطلوب باز شدند.

- آزمون انحراف وزن: در پنج مورد وزن محتوای کپسول از محدوده مورد نظر BP (میانگین $\pm 7/5$ درصد) تجاوز می‌کند.

- آزمون کاهش وزن در اثر خشک شدن: کپسول مورد نظر از این نظر مورد تایید است.

۱۰. آزمون‌های شربت

در مورد شربت نیز آزمون‌های شناسایی توسط کروماتوگرافی لایه نازک، تعیین مقدار ماده موثر، تعیین pH، ارزیابی خواص ظاهری، بررسی شفافیت، طعم، رنگ و بو، بررسی احتمال شکرک زدن و بررسی احتمال تشکیل رسوب در دمای پایین انجام شد.

۱۱. ارزیابی پایداری

به این منظور ۶۰ قرص، ۳۰ کپسول و ۳ شربت در آن با دمای 2 ± 4 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی 5 ± 75 درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. این فرآورده‌ها در ۴ زمان بررسی شدند. فرآورده‌های فوق به مدت ۳ ماه در شرایط تسریع شده از نظر دما و رطوبت نیز قرار گرفتند. در هر یک از زمان‌های مذکور قرص‌ها تعیین مقدار شدند، بسته‌بندی و ظاهر قرص‌ها و کپسول‌ها از نظر وجود ترک و شکاف و یا تغییر رنگ و بو بررسی گردیدند و در مورد شربت، pH، بسته‌بندی و خواص ظاهری آن مثل رنگ، بو، کدورت، شفافیت و مزه آن بررسی شد.

نتایج

۱. خصوصیات ظاهری: در کمتر از ۱۰ درصد موارد

قرص‌های ۱ و ۲ دچار لب پریدگی و قرص ۴ دچار حالت لایه لایه شدن^۱ و ترک در قسمت ضخیم‌تر قرص شده بودند. از نظر وجود ترک یا شکاف، ناصافی و شکستگی ظاهری غیر از نمونه‌های قرص ۴، در هیچ‌یک از فرآورده‌ها موردی مشاهده نشد. همه فرآورده‌ها به درجات مختلف سبز رنگ بودند و هیچ‌یک لکه یا بوی نامطلوب نداشتند. در کل خصوصیات ظاهری قرص‌های ۳ و سنوکوت^۲ مناسب بودند. از نظر ضخامت و قطر قرص، تماماً نمونه‌های مورد آزمایش در حد قابل قبول بودند.

۲. آزمون شناسایی: R_f تمام نمونه‌ها بسیار نزدیک به R_f نمونه استاندارد است.

۳. آزمون تعیین مقدار ماده موثر: این مقدار در تمامی نمونه‌ها بین ۱۱۵-۸۵ درصد میزان ادعا شده روی برچسب می‌باشد.

^۱ capping

^۲ Senokot



بحث

در این پژوهش خصوصیات فیزیکوشیمیایی فرآورده‌های گیاهی ساخته شده از گیاه سنا موجود در بازار دارویی ایران بررسی و ارزیابی گردید. بر اساس مطالعات انجام شده این پژوهش برای اولین بار انجام می‌شود. نتایج حاصل از این بررسی بیانگر آن است که فرآورده‌های مذکور از لحاظ بسته‌بندی مشکلی ندارند. از نظر میزان ماده موثر، فقط قرص‌ها در محدوده مجاز فارماکوپه‌ها می‌باشند. ماده موثر به کار رفته در تمامی نمونه‌ها از نظر آزمون تشخیصی با TLC مورد قبول هستند. در آزمون یکنواختی محتوا، هیچ‌یک از قرص‌ها و در آزمون یکنواختی وزن، نمونه کپسول مورد تایید قرار نمی‌گیرند. در آزمون یکنواختی قطر و ضخامت و نیز آزمون سختی (که برای قرص‌ها صورت گرفت)، تمام نمونه‌ها مورد تایید هستند. بیشترین و کمترین سختی به ترتیب مربوط به نمونه قرص ۲ و ۳ می‌باشد. از نظر آزمون باز شدن و فرسایش همه نمونه‌های قرص به جز ۳ مردود هستند. کاهش وزن کپسول و قرص‌ها در اثر خشک شدن در حد فارماکوپه و مورد قبول است. از نظر خصوصیات ظاهری نمونه‌های ۱، ۲ و ۴ مورد قبول نیستند. از نظر میزان پایداری ماده موثر و مقاومت بسته‌بندی فرآورده‌های قرص، در برابر گرما و رطوبت نیز مشکلی وجود ندارد.

۱۰. آزمون‌های کنترل کیفی شربت: این آزمون‌ها در مقایسه با شربت Senokot (نمونه خارجی) انجام شده است. شربت در بطری شیشه‌ای تیره به حجم ۶۰ ml با طعم و بوی شکلات و فاقد الکل می‌باشد و کدورتی در آن مشاهده نشد. این شربت در اثر نگهداری در دمای آزمایشگاه و یخچال شکرک نزد. طبق روش‌های ذکر شده در فارماکوپه، شربت مذکور دچار رسوب یا بلور نگردید. از نظر آزمون شناسایی مواد موثر توسط TLC، R_f سنوزیدهای A و B در نمونه مورد آزمایش شبیه به نمونه خارجی و نیز استاندارد مرجع می‌باشد. میزان ماده موثر موجود در ۵ ml از شربت داخل از ۸۵ درصد میزان ذکر شده روی برچسب دارو کمتر است. pH نمونه نیز کاملاً نزدیک به pH نمونه خارجی است.

ارزیابی پایداری: تمامی قرص‌های مورد این آزمون قرار گرفتند و در زمان‌های مختلف ۰، ۱، ۲ و ۳ (به ترتیب به مفهوم زمان خریداری از بازار، یک‌ماه، دو ماه و سه ماه پس از قرار گرفتن در شرایط تسریع شده به مدت ۳ ماه)، میزان ماده موثر اندازه‌گیری شد که در تمامی نمونه‌ها از ۵ درصد میزان آن در زمان صفر کمتر بود. هیچ‌کدام از فرآورده‌ها از نظر رنگ، بو، یا ایجاد ترک، شکستگی و نیز فرم بسته‌بندی دچار تغییر نشدند. pH شربت در شرایط ارزیابی پایداری تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت.

جدول شماره ۱- نتایج آزمون‌های انجام شده روی فرآورده‌های جامد (قرص و کپسول) حاوی گیاه سنا ساخت داخل و مقایسه با نمونه خارجی

نمونه	فرآورده دارویی ۱	فرآورده دارویی ۲	فرآورده دارویی ۳	فرآورده دارویی ۴	فرآورده دارویی ۵	قرص Senokot
شناسایی	+	+	+	+	+	+
تعیین مقدار ماده موثر	+	+	+	+	-	+
زمان باز شدن	-	-	+	-	+	+
سنجش فرسایش	-	-	+	-	*	+
یکنواختی محتوا	-	-	-	-	*	+
ویژگی‌های ظاهری	-	-	+	-	+	+
کاهش رطوبت در اثر خشک شدن	+	+	+	+	+	+
یکنواختی وزن	*	*	*	*	-	*
سختی	+	+	+	+	*	+
یکنواختی قطر	+	+	+	+	*	+
یکنواختی ضخامت	+	+	+	+	*	+
پایداری ماده موثر	+	+	+	+	*	*
مقاومت بسته‌بندی در برابر رطوبت و حرارت	+	+	+	+	+	*

* انجام آزمایش مورد نظر لازم نبود. + قابل قبول، - غیر قابل قبول



جدول شماره ۲- نتایج آزمون‌های انجام شده روی شربت حاوی گیاه سنا ساخت داخل و مقایسه با نمونه خارجی

شربت Senokot	فراورده دارویی ۶	نمونه
+	+	شناسایی
+	-	تعیین مقدار ماده موثر
+	+	بررسی ایجاد رسوب در دمای پایین
+	+	بررسی شکرک زدن
+	+	تعیین pH
میوه‌ای	شکلاتی	طعم
+	+	شفافیت
*	+	پایداری pH و بسته‌بندی در برابر حرارت و رطوبت

+ قابل قبول، - غیر قابل قبول، * انجام این آزمایش ضرورتی نداشت.

گیاهی و همچنین بر روی داروهای مورد مطالعه در این پژوهش در زمانهای مختلف توصیه می‌شود.

نظر به اهمیت کنترل کمی و کیفی همه داروها و از جمله داروهای گیاهی، انجام آزمون‌های لازم بر روی سایر داروهای

منابع

1. اوانس ویلیام چارلز، ترجمه افشاری پور سلیمان. *فارماکوگنوزی تریز و اوانس*. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۱۳۸۱، صفحه ۱۵۵.
2. Karlsen J. In: Wijesekera ROB. *The Medicinal Plant Industry*. CRC Press Florida. 1991, pp: 99-105.
3. Erskine CR and Herzog KA. In: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Gennaro AR. 19th Ed. Mack Publishing Company. Easton. 1995, pp: 648-652.
4. Huang YF, Zhang YM and Chen J.P. Study on the quality control of Gehuang injection. *Chinese Traditonal Herb Drugs* 2000; 31: 20-21.
5. Liu QG, Chen ZG and Zhang ZT. Study on the quality of American ginseng (*Panax quinquefolium*). *Chinese Traditonal Herb Drugs* 1999; 30: 852-854.
6. Zhou SF and Guo L. Study on the quality standard of changgangshu granules. *Chinese Traditonal Herb Drugs* 1999; 3: 579-581.
7. جهان آرا فهیمه و حائری‌زاده بی بی مهشید. *اطلاعات و کاربرد داروهای گیاهی رسمی ایران*. شرکت داروگستر رازی. ۱۳۸۰.
8. Annonymus, *British Pharmacopoeia (BP)*, London, 1993.

