

Damascus University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

جامعة دمشق
كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

أطروحة رسالة ماجستير

بعنوان

**تطوير صيغ مختلفة لتحاميل ميتوكلوبراميد مطولة التأثير ودراسة
المتشابتات المؤثرة على تحررها في الزجاج**

**Development of Sustained Release Suppositories of
Metoclopramide HCl and studying their
in-vitro drug release**

إعداد الصيدلاني توفيق معن يازجي

Tawfek.M.Yazeji

بإشراف الأستاذ الدكتور أنطون اللحام

Prof. Antoun Al-Laham

ومشاركة الأستاذ الدكتور عيسى حسن

Prof. Essa Hassan

٢٠٠٨

الدراسات

تحية شكر...

- الشكر العميق لمن كان له الفضل في إنجاز هذا البحث الأستاذ الدكتور أنطون اللحام والذي منحني الكثير من وقته على الرغم من كثرة الأعباء.
- الشكر أيضاً للأستاذ الدكتور عيسى حسن لتفضله بالمشاركة في الإشراف على موضوع البحث
- جزيل الشكر لأعضاء لجنة الحكم :
- الأستاذ الدكتور جورج كحام رئيس قسم الصيدلانيات
- الأستاذ الدكتور عبد الحكيم تتوف
- الشكر لإدارة كلية الصيدلة
- السيد العميد أ.د. أنطون اللحام والوكيلين العلمي والإداري.
- شكراً لقسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية رئيساً، هيئة تدريسية ومختبريين.
- جزيل الشكر والامتنان لشركة ميديكو للصناعات الدوائية وأخص بالشكر المدير العام السيد د. نبيل القصير

• إلى من أعطتني احب بدون مقابل ... إلى صديقي ومثلي الأعلى ... والداي الغاليين

• إلى أحبائي ... وعد رعد عماد إيميلى الأعزاء.

• إلى أصدقائي ...

القسم النظري

- ٧ ١- مقدمة Introduction
- ٨ ٢- طرق إيتاء الدواء
- ١-٢ طريقة أوروس الفموية Oros
- ٢-٢ الأدوية النانومترية Nanotechnology drugs
- ٣-٢ أنظمة اللصاقات الجلدية العلاجية T.T.S.
- ٤-٢ المواد الدوائية المعدة للتطبيق داخل الأنف I.N.D
- ٥-٢ المضخات الدوائية Pumps
- ٦-٢ نظام التسريب التلقائي Auto Infusion system
- ٧-٢ الأدوية مديدة التأثير Long acting drugs
- ٨-٢ الأدوية الموجهة Pro-drugs
- ٩-٢ التحاميل والأقماع الشرجية Rectaloros
- ١-٩-٢ لمحة تشريحية عن المستقيم
- ٢-٩-٢ أنواع التحاميل بحسب مواضع استخدامها (التحاميل الشرجية Rectal Suppositories، التحاميل المهبلية pessaries، التحاميل أو الأقلام الإحليلية Bougies، التحاميل الأنفية Nasal Sup)
- ٢٠ ٣- آليات تحرر الدواء ومفهوم المعالجة بالأدوية مديدة التأثير
- ١-٣ الأشكال الدوائية معدلة التحرر Modified release dosage forms
- ٢-٣ الأشكال الدوائية مسرعة التحرر Accelerated release dosage forms
- ٣-٣ الأشكال الدوائية الهدفية Target dosage forms
- ٤-٣ الأشكال الدوائية مضبوطة التحرر Controlled release dosage forms
- ١-٤-٣ التحرر الثابت Fixing Release
- ٢-٤-٣ التحرر المنحدر Declining Release
- ٣-٤-٣ التحرر ثنائي الشكل Bimodal Release

- ٣٣ ٤- العوامل المؤثرة في سرعة تحرر المواد الفعالة من التحاميل وفعاليتها العلاجية
- * آلية عمل التحاميل وخصائصها العلاجية
- * العوامل المؤثرة في الفعالية العلاجية للتحاميل
- ٤-١ العوامل الفيزيولوجية Physiological Factors
- ٤-١-١ المحتوى القولوني Colonic content
- ٤-١-٢ درجة الباهاء pH
- ٤-١-٣ طريق الدوران Circulation Route
- ٤-٢ العوامل الفيزيوكيميائية للدواء Drug physiochemical properties
- ٤-٢-١ انحلالية المادة الدوائية
- ٤-٢-٢ أبعاد أجزاء المادة الفعالة وكثافتها
- ٤-٢-٣ تركيز المادة الفعالة في سائل المستقيم
- ٣٨ ٥- السواغات المستخدمة في تحضير التحاميل (أنواعها، ميزاتها، وكيفية انتقائها)
- الأبحاث والدراسات التي تناولت موضوع استخدام تحاميل مطولة التأثير
- ٦- السواغات التي يمكن استخدامها في صناعة التحاميل مديدة التأثير
- ٦-١ الغليسيريديات النصف صناعية
- ٦-٢ الأسس المنحلة بالماء
- ٧- دور المتماثرات في صياغة التحاميل مديدة التأثير
- ٧-١ مشتقات السلولوز
- ٧-٢ مشتقات البولي ميناكريلات
- ٧-٣ الكاربوبول Carbopol

القسم العملي

٤٥	١- مقدمة Introduction
٤٥	٢- المواد والأجهزة والطرق Materials and Methods
	٢-١- المادة الفعالة Materials
	- الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد Metoclopramid hydrochloride
٤٧	٢-٢- السواغات Excepients
٤٧	٢-٢-١- بلمرات عديد إيثيلين غليكول Polyethylene Glycol Polymers (PEG)
٤٨	٢-٢-٢- السيبوسير Suppocire BP
٤٨	٢-٢-٢- الغليسيريدات نصف صناعية Novata Bc
٤٩	٢-٢-٢- السوكولات Socolate
٤٩	٢-٢-٢- شمع النحل Beeswax
٤٩	٢-٢-٢- الإيثيل سلولوز الأكواكوت
٥٠	٢-٢-٢- الأيدراجيت Eudragit
٥٠	٢-٢-٢- الكاربوبول Carbopol
٥٠	٢-٣- الأوساط المستخدمة
٥١	٢-٤- الطرق Methods
٥٤	٣- النتائج والمناقشة Results and Discussion
	٣-١- الفحوصات المطبقة
٥٩	٣-٢- النتائج
٥٩	٣-٢-١- نتائج السلسلة العيارية
٦١	٣-٢-٢- نقطة التصلب والانصهار Solidification and liquification Point
٦٣	٣-٢-٣- نتائج تطبيق فحص القساوة Hardness
٦٩	٣-٢-٤- فحص تجانس الوزن Weight uniformity
٧٠	٣-٢-٥- فحص تجانس المحتوى Content uniformity
٧١	٣-٢-٦- فحص التفقت Disintegration test
٧٤	٣-٢-٧- نتائج فحص توزع المادة الدوائية ضمن المزيج Test of Homogeneity
٨٢	٣-٢-٨- فحص التحرر في الزجاج In-vitro
٨٢	٣-٢-٨-١- دراسة تحرر الميتوكلوبراميد من تحاميل الصيغة A
٨٥	٣-٢-٨-٢- دراسة تحرر الميتوكلوبراميد من تحاميل الصيغة B
٨٨	٣-٢-٨-٣- دراسة تحرر الميتوكلوبراميد من تحاميل الصيغة D
٩١	٣-٢-٨-٤- دراسة تأثير إضافة البلمرات إلى أساس محب للماء (PEG) في تحرر

الميتوكلوبراميد من الصيغ F، G، H.

٩٥	٣-٢-٨-٥- دراسة تحرر الميتوكلوبراميد من تحاميل الصيغة E
	٣-٢-٨-٦- دراسة تحرر الميتوكلوبراميد من تحاميل الصيغة C
٩٨	٣-٢-٩- دراسة العلاقة بين ثابت التحرر والصيغ المحضرة
١٠٢	٣-٢-١٠- نسبة الانتباج Swelling Ratio للأشكال ذات القالب المنتج
١٠٣	٣-٢-٦- الدراسة الإحصائية Statistical study
١٠٥	٤- مناقشة عامة
١١١	٥- التوصيات
١١٢	٦- المراجع References

القسم النظري

١ - مقدمة Introduction

ارتكزت معظم الجهود في مجال الصناعة والتكنولوجية الصيدلانية، في الآونة الأخيرة، على الدراسات التي تعتمد على إيجاد طرق جديدة ومبتكرة لإيصال المادة الدوائية إلى العضو أو النسيج أو حتى الخلايا المراد علاجها في الجسم.

كما سعى الباحثون إلى التوصل إلى أشكال صيدلانية حديثة، أكثر فاعلية في حماية المادة الدوائية وأكثر ملائمةً لنمط تحررها المراد تحقيقه بحسب الحالة، والهدف من المعالجة.

من المشاكل التي تحملها الأشكال التقليدية، عدم ثبات منحي التحرر ضمن النافذة العلاجية المحددة، والذي يؤدي إلى تفاوت في تركيز الدواء في الدم، فإما أن يرتفع، فيؤدي إلى ظهور الآثار الجانبية الغير مرغوبة، أو ينخفض دون الفاعلية الدنيا المطلوب تحقيقها، هذا عدا عن مشاكل عدم تقييد المرضى بنظام تناول الجرعة الدوائية بدقة وانتظام. وبالتالي يمكن للأشكال الجديدة المبتكرة أن تتنافس على سرعة إطلاق المادة الدوائية، أو على إطالة زمن التحرر، وبالتالي الوقاية من الآثار الجانبية الناتجة عن تحرر جرعات زائدة غير مرغوبة من المادة الدوائية، هذا من ناحية، ومن ناحية أخرى تكون أكثر ملائمةً للمريض، وهذا ما نسعى إليه في دراستنا.

لا أحد ينكر أهمية ملائمة الشكل الصيدلاني للمريض، حيث يلعب العامل النفسي دوراً هاماً في تحقيق راحة المريض، وتسويق الشكل الصيدلاني من الناحية التجارية، لكن حين يصطدم رضا المريض عن طريقة الإعطاء، مع الفاعلية المرجوة من العلاج، ستكون النتيجة بالطبع على حساب تقبله وراحته المؤقتة وسيجني بالتأكيد ثمار الطريقة الأنسب في تحقيق الفاعلية الدوائية لاحقاً.

تعتبر مادة الميتوكلوبراميد من المواد الدوائية الهامة والشائعة الاستخدام في معالجة الإقياءات واضطرابات حركة الأمعاء، حيث تستعمل على نطاق واسع لدى الحوامل في مراحل الحمل المختلفة، وكذلك تستخدم لدى المرضى الذين يعانون من إقياءات متكررة واضطرابات معوية وخاصةً الأطفال.

يتصف الميتوكلوبراميد بنصف عمر قصير نسبياً $t_{1/2}$: ٤-٦ ساعات ومعدل تصفية عالي مما يحتم تكرار الجرعة بتواتر مرتين إلى ثلاثة مرات يومياً^(١).

عند البدء بالمعالجة السريرية بمادة الميتوكلوبراميد، لاحظ الأطباء ظهور أعراض جانبية خارج هرمية والتي تتظاهر بتصلب النقرة، وخصوصاً لدى الأطفال.

تنتج هذه الأعراض الجانبية عن زيادة كمية الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد المتحررة من الشكل الجرعي المأخوذ خلال وقت قصير، أو لوجود فشل كلوي أو كبدي أدى إلى تراكم المادة الدوائية وزيادة نسبتها في البلازما، وبالتالي ظهور أعراض زيادة الجرعة.

نظراً للأسباب السابقة، ظهرت الحاجة إلى إيجاد شكل صيدلاني جديد يؤمن ضبط التركيز العلاجي لمادة الميتوكلوبراميد، ويقلل من عدد الجرعات المأخوذة يومياً، وبالتالي يخفف من احتمال ظهور الأعراض الجانبية الغير مرغوبة لهذه المادة الدوائية.

يهدف هذا البحث بالدرجة الأولى إلى:

- تقليص تواتر تكرار الجرعة من ٣ مرات يومياً إلى مرة واحدة يومياً.
- تجنب الدوران الكبدي البابي الأول وذلك بإعطاء هذه المادة الدوائية عبر المستقيم.
- التخفيف من الآثار الجانبية – وأهمها الأعراض خارج هرمية – الناجمة عن تحرر كمية كبيرة من الميتوكلوبراميد عند إعطائه عبر الشرج أو الفم.
- التوصل إلى صيغ صيدلانية جديدة يمكن تحميلها بمواد دوائية أخرى كالمورفين مثلاً.

٢- الطرق الحديثة في إيتاء الدواء

ظهرت العديد من التقنيات الحديثة، في إطار سعي الأبحاث التطبيقية نحو تطوير الأشكال الدوائية في مجال الصيدلة الصناعية، والتي تنافست فيما بينها على تحقيق الفائدة العلاجية، بأسهل الطرق، وبأقل قدر ممكن من الآثار الجانبية، ونذكر من هذه التقنيات.

١-٢- نظام أوريوس الفموي (Oros) Oral Reserver Osmotic System

وهو عبارة عن مستحضر صيدلاني قرصي الشكل يعتمد على الضغط التناضحي Osmotic Pressure كمصدر للطاقة اللازمة لاستمرار تسريب الدواء منه وقرص Oros عبارة عن مضخة تناضحية Osmotic Pump تتكون مما يلي:

١- مخزن الدواء أو المادة الفعالة؛

٢- غلاف شبه نفوذى يحيط به كاملاً؛

٣- فتحة صغيرة في الغلاف.

وتعمل المادة الفعالة الكامنة في المخزن على إيجاد ضغط تناضحي عكسي مما يؤدي إلى تسريبها خارج الأوروس من خلال فتحة الغلاف حسب الخطوات التالية:

١- دخول السائل الموجود في الجهاز الهضمي إلى جملة الأوروس عن طريق الفتحات الصغيرة النفوذية للغلاف شبه النفوذى المحيط بها؛

٢- ذوبان المادة الدوائية في المحل ليتشكل محلول ذو ضغط تناضحي يتزايد بتسارع يتعلق بنسبة تركيز الدواء في المحلول حتى يصبح مشبعاً؛

٣- اندفاع كميات من المحلول المشبع من خلال الفتحة المخصصة لذلك في الغلاف بكميات متساوية وبصورة متواصلة بسبب ارتفاع الضغط المائي الميكانيكي الناتج عن نفوذ الماء داخل الأوروس؛

٤- توقف تدفق المحلول من الفتحة وذلك لانعدام الضغط المائي، وهذا يحدث عند نفاذ كمية المادة الدوائية في المحلول؛

٥- امتصاص المادة الدوائية وبدء تأثير الجملة بشكل منتظم ومستمر.

وبذلك فإن نظام الأوروس يختلف عن الأقراص العادية بأنه يحافظ على شكله ومظهره الخارجي ويخرج مع البراز بدون المادة الدوائية، وبما أن إطلاق المادة الدوائية من الأوروس لا يعتمد على حركة الأمعاء ولا يتأثر بها فإنه يبقى متواصلاً وجرعات ثابتة^(٢).

٢-٢- التقنية النانومترية Nanotechnology

تعتبر التقنية النانومترية حقلاً جديداً في مجال نظم إيطاء الدواء وهو يعتمد على استخدام طرق تقنية ومعدات ذات أبعاد من مستوى النانومتر - الذي يعادل حوالي ١/٨٠٠٠٠٠ من قطر شعرة الإنسان أو عشرة أضعاف قطر ذرة الهيدروجين - وسيكون لهذه الأدوية أهميتها في حسم الكثير من مشاكل وصول المادة الدوائية إلى الخلية في السنوات القادمة.

وتعرف تطبيقات التقنية النانومترية في علاج وتشخيص ومراقبة النظم البيولوجية في الوقت الحاضر بالطب النانومتري Nanomedicine.

٢-٣- أنظمة اللصاقات الجلدية العلاجية T.T.S. Trans-dermal Therapeutic System

وتقوم على استعمال جلد الإنسان كطريق لإيطاء الدواء، أسوةً بالطرق الأخرى المستعملة، ويتكون المصق الجلدي من أربع طبقات على النحو التالي:

١- الطبقة السفلى وهي الطبقة اللاصقة والتي تلتصق بالجلد مباشرة؛

٢- يليها طبقة بلاستيكية تخترقها ثقب صغيرة وكثيرة تسمح لجزيئات الدواء بالمرور من خلالها بموجب سرعة ونسبة محدوتين؛

٣- الطبقة الثالثة فهي عبارة عن المخزن الذي يحتوي على مادة هلامية أو سائلة مذاب فيها كمية محددة من الدواء الفعال؛

٤- أما الطبقة الرابعة والأخيرة فهي الطبقة العليا والمكونة من مواد مضادة للماء بحيث تحمي المصق من الماء أو العرق وغيرهما من المؤثرات الخارجية.

إلا أن استخدامها لا يخلو من بعض المحاذير، مثل عدم استعمالها من قبل المريض الذي لديه حساسية لهذا الدواء، وإمكانية حدوث بعض الظواهر التحسسية مثل حكة في الجلد سببها المواد اللاصقة المستخدمة في هذه الأنظمة^(٢).

تفيد هذه اللصاقات في تجنب المرور بالكبد وبالتالي الإقلال من الاستقلاب بدرجة كبيرة، وتساعد على الاستفادة من المواد الدوائية ذات النافذة العلاجية الضيقة، والاستفادة من المواد الدوائية ذات نصف العمر القصير، أو التي لا يصلح إعطاؤها عن طريق الفم. عدا عن تجنب إطلاق جرعات كبيرة غير مدروسة، كما تتوقف المعالجة بمجرد نزع المصق الجلدي، ولا تسبب الألم وتساعد المريض على التقيد بتناول الدواء في مواعيده.

٢-٤ - المواد الدوائية المعدة للتطبيق داخل الأنف Intra-Nasal Drugs

اعتبرت هذه الفئة **I.N.D.** فيما مضى من الأدوية ذات الاستعمال الخارجي، لأن الفائدة منها لا تتعدى جدار الأنف والأغشية المخاطية والمناطق المحيطة به فضلاً عن أنها تحتوي على مواد الدوائية لا يمكن للأغشية المخاطية امتصاصها وبالتالي يتعذر وصولها إلى مجرى الدم وهي تطبق موضعياً وتشمل القطورات والإرذاذات والمراهم وغير ذلك.

ومن المواد الدوائية التي شاع استعمالها في للاستفادة من تأثيرها الموضعي **Local Action** فئة الصادات الحيوية، عن طريق الإرذاذات أو المراهم الأنفية (النيوميسين)، والمواد القابضة (الفينيل افرين)، المواد المضادة للهيستامين (النافازولين).

وقد شاع استخدام هذه الطرق في الآونة الأخيرة، لتشمل المواد الدوائية ذات التأثير الجهازى **Systemic Action**، بالاستفادة من الجزء السفلي الأكثر سماكة من الغشاء المخاطي لمنطقة الأنف الداخلية، حيث يتكون الغشاء المخاطي فيها من عدة طبقات بالإضافة إلى الأهداب والزغابات مما يزيد من مساحة الامتصاص، كما أن الأوعية الدموية الأنفية تؤمن سرعة دخول المواد الدوائية ووصولها إلى الدوران ومنه إلى الأنسجة المختلفة في جميع أنحاء الجسم^(٢)، من المواد الدوائية التي يتم تطبيق استخدامها بهذه الطرق هرمون الأنسولين

لكي تقوم المادة الدوائية بالتأثير المطلوب منها في حالة إعطائها للمريض عن طريق الأنف يجب بالدرجة الأولى أن توضع بطريقة معينة بحيث تبقى مدة كافية للسماح بحدوث الامتصاص الكامل للمادة الدوائية، ومن المتوقع أن تشغل هذه الأشكال حيزاً كبيراً من الاهتمام، خصوصاً عند استخدام المواد الدوائية صعبة الامتصاص عن طريق الأمعاء لأي سبب من الأسباب، مثل البروتينات

ومشتقاتها والبولى ببتيدات والمواد الدوائية التي تتعرض للاستقلاب قبل وصولها إلى الجزء المطلوب علاجه وكذلك المواد الدوائية التي تتخرب لدى مرورها في الجهاز الهضمي.

٢-٥-٥ - المضخات الدوائية

٢-٥-١ - مضخة المورفين Morphine Pump

هي مضخة إلكترونية صغيرة الحجم تزرع في جسم المريض تحت الأنسجة في منطقة البطن أو الصدر، ويخرج منها قنطرة تصل إلى منطقة النخاع الشوكي، حيث يتم تسريب جرعات ضئيلة ومتواصلة من محلول مورفيني من أجل تسكين الآلام، ولهذه المضخة فوائد جمة أخرى خاصة بالنسبة لمرضى السرطان.

٢-٥-٢ - نظام التسريب التلقائي Auto Infusion system

وهي طريقة حديثة لإيصال المواد الدوائية، وتعتمد على جهاز صغير يقوم بتسريب المادة الدوائية بواسطة الحقن الوريدي المتواصل والمنتظم، ويتألف الجهاز من مخزن للمادة الدوائية، سعته / ٦٠ سم^٣ / ومزود بصمام وأنايبب خاصة حيث يعتمد على قوة الضغط الناجمة عن السائل والذي يتحول إلى ضغط ميكانيكي يعمل على دفع المادة الدوائية، وحقنها داخل الوريد وتسريبها بصورة متواصلة على مدى ٢٤ ساعة.

٢-٦-٢ - الهيدروجيل The Hydrogel

هي فئة دوائية جديدة تتكون من بلمرات Polymers طويلة السلاسل، تتداخل مع بعضها البعض بحيث تشكل طبقة شبكية ثابتة، لا تدوب في الماء، وتحتجز المادة الدوائية داخلها وتحاط الطبقة الشبكية بالمحل من جميع الاتجاهات ميكانيكياً (وليس كيميائياً) ثم ينتشر المحل إلى الخارج وفق نموذج معين يعتمد على كمية المادة الدوائية وبنية البلمر، كما إنه بالإمكان تحويل الهيدروجيل الصلب إلى أقراص أو مساحيق أو حتى لصاقات تؤخذ فمويًا، شرجياً، مهبلياً، مغلفات خارجية جلدية أو حقنات وريدية. وقد تم مؤخراً التوصل إلى تحضير هيدروجيل يضمن تسريب المادة الدوائية منه ببطء شديد بحيث يبقى تأثير المادة الدوائية لعدة ساعات أو أيام أو حتى أشهر، ويبيد الهيدروجيل

Formulation and evaluation of buccal mucoadhesive patches of terbutaline sulphate.

STP Pharma Sci 2001; 11: 275-281

19. Okor RS, Obi CE.

Drug release through aqueous-based film coatings of acrylate-methacrylate, a water-insoluble copolymer.

Int J Pharm 1990; 58: 19-91

20. Umejima H, Kim N-S, Ito T, et al.

Preparation and evaluation of Eudragit gels VI: in vivo evaluation of Eudispert rectal hydrogel and Xerogel containing salicylamide.

J Pharm Sci 1993; 82: 190-199.

21. Lehmann K.

Polymer coating of tablets – a versatile technique.

Manuf Chem Aerosol News 1974; 400: 48, 50.

22. M. Ravim, SA. B, Bandyopadhyay.

Development and evaluation of matrix and two layered sustained release suppositories of Nimesulide K

Journal of scientific & industrial research (J. sci. ind. res.) Journal 2002, vol. 71, no 2, pp. 377-379.

23. Baloglu.E, Kirkagaclioglu Revue,

Preparation and evaluation of tolmetin sodium conventional and sustained-release suppositories.

Title Scientia Pharmaceutica (Sci. Pharm.) ISSN vol 37-1709.

24. Md. Kamruzzaman Akanda¹, S. M. Ashraf², Jakir Ahmed Chowdhury³ and Md. Selim Reza⁴,

Effect of Viscosity Imparting Agents on In vitro Drug Release from PEG Based Suppositories.

25. The Medicines Commission pursuant to the Medicines Act 1968 in

accordance with, Directive 98/34/EEC In respect of Great Britain:

The department of health, *British Pharmacopoeia* 2002.

٢٦. De Boer, A.G., Moolenaar, F., De Leede, L.G. and Breimer, D.D.
Rectal drug administration.
clinical pharmacokinetic considerations. Pharmacokinet. ٧, ٢٨٥-٣١١, ٢٠٠٠.
٢٧. Toshihito Taktori, Kazumitsu Yamamoto, Toshikazu Yamaguchi, Kazutaka Higaki and Toshikiro Kimura.
Design of Controlled-Release Morphine Suppositories Containing Polyglycerol Ester of Fatty Acid.
Pharmaceutical Technology Section, Manufacturing Technology & Engineering, Dainippon Pharmaceutical Co, Japan. May ٦, ٢٠٠٥.
٢٨. The united pharmacoia ٢٧, and national formulary ٢٢.
NEW.S.Pharmacopial convention ٢٠٠٥; ٢٠٠٠, ٣٥٧, ٢٣٥٩.
٢٩. أ.د. محمد عامر مارديني، المراقبة الدوائية — السنة الخامسة — كلية الصيدلة، منشورات جامعة دمشق، ص ٢٠٦-٢١٥، ٢٠٠٧-٢٠٠٨.
٣٠. Treloar, L. R. G. (١٩٧٥). *Physics of rubber elasticity*; Oxford.
٣١. densities Oju Jeon a, Su Jin Song a, Kee-Jung Lee a, Moon Hyang Park b, Soo-Hong Lee, Mechanical.
"properties and degradation behaviors of hyaluronic acid hydrogels cross-linked at various cross-linking".
Okhamafe AO, York P.
- ٣١.a Wanchai sutanata, Duncan Q.M Craig and J.Michael Newton
An evaluation of the mechanism of drug release from glyceride bases
School of pharmacy, London University, Brunswick Square, ١٩٩٨
٣٢. Toshihito Takatori, Norihito Shimonoa, Kazutaka Higaki, Toshikiro Kimura.
"Evaluation of sustained release suppositories prepared with fatty base including solid fats with high melting points".
Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan, P. ١٢, ٢٠٠٤.

٣٣. Ahmad Mozafar and JOE R. Goodin' Department of Biological Sciences,
Texas Tech University, Lubbock, Texas ٧٩٤٠٩, Water Potential of Aqueous
Polyethylene Glycol Allen A. Steuter.
Department of Range and Wildlife Management.
٣٤. Higuchi, T. ١٩٦٣.
Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in
suspension.
J. Pharm. Sci. ٥٢, ١١٤٥-١١٤٩; ٢٠٠٦
٣٥. A Thesis, Jamie L. Ostroha.
Submitted PEG-based Degradable Networks for Drug Delivery
Applications in partial fulfillment.
*Faculty Of Drexel University. the requirements of the Doctor of Philosophy
degree, June ٢٠٠٦.*
٣٦. Callahan JC, Cleary GW, Elefant M, et al.
Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients.
Drug Dev Ind Pharm ١٩٨٢; ٨٣: ٣٥٥-٣٦٩.
٣٧. Kim C et.al
Controlled release dosage form *design* technomic publishing
٣١ Jan ٢٠٠٠ in USA.
٣٨. Lockwood PJ, Baichwal AR, Staniforth JN.
Influence of drug type and formulation variables on mechanisms of release
from wax matrices.
Proc Int Symp Control Release Bioact Mater ١٩٨٧; ١٤: ١٩٨-١٩٩.
٣٩. Ford JL, Rubinstein MH.
Formulation and ageing of tablets prepared from indomethacin-polyethylene
glycol ٦٠٠٠ solid dispersions.
Pharm Acta Helv ١٩٨٠; ٥٥: ١-٧.(PubMed).
٤٠. MR Aguilar, C.Elvira, A.Galardo.B.Vazque ,and J.S.Roman
Smart polymers and their applications as biomaterials. P. ٣٤, ٢٠٠٤
٤١. Lehmann K.