

استخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز في ضبط تحرر دواء قليل الذوبان في الماء من مضغوطات تحوي عديد الايثيلين غليكول

هند الزين*

الملخص

الهدف: إن الهدف من هذه الدراسة هو تحضير أقراص منضبطة الإطلاق لدواء قليل الذوبان في الوسط المائي هو هيدروكلورايد النيكاردين NC الذي تم اختياره كدواء نموذج لهذه الدراسة.

المواد والطرائق: جرى تحضير مبعثر صلب ل NC مع PEG4000 وفق نسب مختلفة بطريقة الصهر بهدف زيادة معدل ذوبانه في الوسط المائي، ومن ثم ضبط التحرر بإضافة HPMC2208 وقد تم تقييم المبعثر الصلب بإجراء فحص الذوبان، المسح الحراري التفاضلي DSC، طيف الأشعة تحت الحمراء IR، و انحراف أشعة X.

النتائج: بإجراء فحص الذوبان تبين أن النسبة 6:3:1 HPMC:PEG:NC هي التي أعطت أفضل تحرر للنيكاردين يتوافق مع متطلبات FDA لأجل الأشكال المنضبطة الإطلاق. ولدى تقييم المبعثر الصلب PEG4000:NC بإجراء فحص المسح الحراري التفاضلي DSC لوحظ انزياح قليل للقيمة الحرارية المميزة للنيكاردين والذي يعزى إلى تغير في أبعاد جزيئات المادة أو شكلها البلوري في المبعثر الصلب، وهذا ما ظهر عندما درست البنية البلورية باستخدام جهاز انحراف أشعة X ولوحظ تغير في البنية البلورية لهيدروكلورايد النيكاردين ضمن المبعثر الصلب مع PEG4000 بالنسبة 3:1 دواء بلمر.

الخلاصة: إن معدل ذوبان النيكاردين من المبعثر الصلب في بلمر محب للماء PEG4000 قد ازداد بشكل واضح و إضافة HPMC 2208 بنسبة 60% إلى الأقراص قد أعطت تحرراً منضبطاً يتفق وشروط FDA لأجل الأشكال منضبطة الإطلاق.

الكلمات المفتاح: هيدروكلورايد النيكاردين، منضبطة الإطلاق، عديد الايثيلين غليكول.

* مدرسة - قسم الصيدلانيات - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

The use of Hydroxypropyl Methylcellulose in Controlling the Release of Sparingly Soluble Drug From Tablets Prepared Using Polyethylene Glycol

Hind El-Zein *

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to investigate the possibility of preparing controlled release tablets for sparingly soluble drug, nicardipine hydrochloride NC, which is chosen as a model drug for this study and hydroxypropyl methylcellulose HPMC as an excipient for controlling the drug release from tablets prepared using PEG4000.

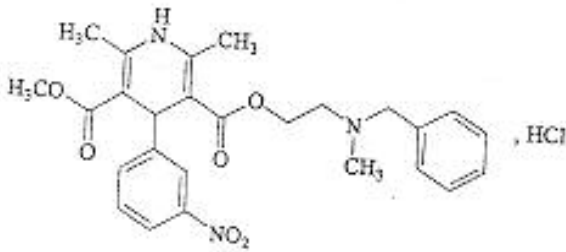
Materials and methods: The solid dispersion NC:PEG4000 was prepared by fusion method and evaluated using dissolution test, differential scanning calorimetry DSC, Infra red spectra, and X-ray diffraction.

Results: Although NC is sparingly soluble in water but it is dissolved and released rapidly from NC:PEG4000 solid dispersion at different ratios and more than 80% of the drug is released after 45 min. On the other hand, the release rate of NC is decreased significantly as HPMC ratio is increased.

Conclusion: The present results confirm that adding HPMC in the ratio 60% to the NC tablet prepared with PEG4000 could produce controlled release tablets which are in full agreement with FDA requirements for controlled release systems.

Key words: nicardipine, controlled release, polyethylene glycol.

* Department of pharmaceuticals, faculty of pharmacy, Damascus university.



الشكل (1) البنية الكيميائية لهيدروكلورايد النيكاردين

1- مقدمة Introduction

هيدروكلورايد النيكاردين من حاصرات قنوات الكالسيوم (الشكل 1) التي تستعمل في علاج ارتفاع ضغط الدم hypertension، والذبحة الصدرية angina pectoris، والاعتلال الدماغى cerebral disease⁽³⁻¹⁾. وقد وجد أن التوافر البيولوجي bioavailability لهيدروكلورايد النيكاردين محدود جداً (15 – 40%) وكغيره من مشتقات الديهيدروبيريدين dihydropyridine derivatives فإن صيغته التقليدية تخضع لامتصاص سريع rapid absorption ونقل حيوي شديد extensive biotransformation في الكبد مع عمر نصفي للانطراح لا يتجاوز 1 ساعة، مما يؤدي إلى تنذبذب في تركيز الدواء في البلازما⁽³⁻¹⁾. ولأجل الحصول على تأثير دوائي مطوّل وتخفيض حدوث الآثار الجانبية side effects تم العمل على صياغة NC في أشكال مطوّلة أو منضبطة الإطلاق sustained or controlled release للمحافظة على تركيز بلازمي مناسب مدة طويلة مع تواتر أقل للتناول اليومي⁽³⁻¹⁾. إن الهدف الأساسي من هذا العمل هو دراسة إمكانية تحسين ذوبانية النيكاردين في الوسط المائي عن طريق تحضير مبعثر صلب مع عديد الايثيلين غليكول⁽⁷⁻⁸⁾، ومن ثم ضبط تحرره عن طريق إضافة هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز بنسب مختلفة⁽⁹⁻¹⁴⁾ للحصول على مضغوطات تعطي أفضل تحرر يتفق مع متطلبات FDA للأشكال الصيدلانية منضبطة الإطلاق⁽¹⁵⁾.

2- المواد والأجهزة **Materials and Equipments**:

استخدمت في هذه الدراسة المواد الآتية: النيكارديين (IRCA،Albania) NC عديد الايثيلين غليكول (Hythe, Breox, Southampton, England) PEG4000 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd,) HPMC 2208 هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز (Tokyo, Japan Erweka, AR402,) آلة ضغط (CISA SIEVE SHAKER MOD.RP.09, Spain)، مجموعة مناخلة دستورية (Boeco, MSH, Germany)، مازج (Tokyo, Japan)، جهاز المطياف الضوئي (Hash, DR/4000,USA)، مقياس المسح الحراري التفاضلي (NETZSCH, Germany)، جهاز الذوبان (Pharmatest PT-DT7, Germany)، مطياف الأشعة تحت الحمراء (DSC200PC, Germany)، مقياس انحراف أشعة X (Bruker Vector 22, Germany)، مطياف الأشعة تحت الحمراء (STADI P, STOE, X, Germany).

3- تحضير مضغوطات النيكارديين **Preparation of NC tablets**:

تم في البداية تحضير مبعثر صلب للنيكارديين NC مع البلمر PEG4000 باستخدام طريقة الصهر (65-70°م) لمزيجهما الفيزيائي وفق النسب الآتية 1:1، 2:1، 3:1، 4:1، 6:1 دواء : بلمر، ثم يبرد المزيج المصهور على لوح من الثلج مع استمرار التحريك، ثم يوضع في المجفف مدة 48 ساعة فوق كلوريد الكالسيوم. يؤخذ المزيج الصلب الناتج ويطحن باستخدام الهاون البورسلاني ثم يمرر المسحوق الناتج عبر المناخل رقم 0.315 ملم و0.125 ملم والمسحوق الذي بقي فوق المنخل 0.125 ملم هو الذي يمزج مع هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز بنسب مختلفة، ثم يضغط المزيج على آلة الضغط ابرويكا للحصول على مضغوطات تحوي نسباً مختلفة من HPMC 2208 ذي اللزوجة 15000 سنتبواز حسب الجدول الآتي:

الجدول (1) النسب الوزنية لـ HPMC : PEG4000 : NC

HPMC mg	PEG4000 mg	NC mg	النسبة الوزنية HPMC: PEG: NC	رقم الصيغة
160	20	20	8:1:1	1
140	40	20	7:2:1	2
120	60	20	6:3:1	3
100	80	20	5:4:1	4
60	120	20	3:6:1	5

استُخدمت آلة ضغط متناوب من نوع (ERWEKA AR 402, Gemany) وباستخدام حجرة ضغط قطرها الداخلي 8 ملم، كما طبقت قوة ضغط ثابتة على كل الأقراص وتراوحت قساوة الأقراص بين 4-6 كغ.

4- طرائق التقييم Evaluation Methods:

1-4 فحص الذوبان Dissolution Test:

بدايةً أُجري فحص الذوبان للنيكاردين مسحوقاً حيث وزنت بدقة كمية 20 ملغ من النيكاردين ووضعت في سلة جهاز الذوبان USP 1 dissolution tester المغطاة بمنخل من الستانليس ستيل (حجم الفتحة 100 ميكرومتر)، وسط الذوبان 900 مل من الماء المقطر، وسرعة الدوران 100 دورة/دقيقة، درجة الحرارة 37 ± 0.5 م. تم سحب 3 مل كعينات مع التعويض عند الفواصل الزمنية الآتية: 5، 10، 15، 30، 45، 60، 70، 105 و 120 دقيقة واستخدمت فلاتر $0.45 \mu\text{m}$ Millipore® لترشيح العينات وجرى تخفيف العينات بشكل مناسب قبل قراءتها عند طول موجة 242 نانومتراً، ولأجل تحديد التراكيز المقابلة كان يتم تحضير وقياس منحنى معياري مع كل تجربة ذوبان. وبالطريقة نفسها أُجري فحص الذوبان للمبعر الصلب للنيكاردين مع PEG4000 بالنسب السابقة الواردة في الجدول (1) حيث توزن كمية مكافئة من المبعر الصلب لـ 20 ملغ من NC بعد أن يتم تحديد المحتوى من النيكاردين في ثلاث عينات من المبعر الصلب ويؤخذ المتوسط، ويتم ذلك بوزن كمية من المبعر الصلب مكافئة لـ 10 ملغ من النيكاردين وتذاب في 10 مل ميثانول لنحصل على

استخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز في ضبط تحرر دواء قليل الذوبان في الماء من مضغوطات تحوي عديد الايثيلين غليكول

التركيز 1ملغ/مل ثم يؤخذ 50 ميكرو لتراً من التركيز السابق ويضاف إلى 5 مل ماء فقط ويقاس الامتصاص عند طول موجة 242 نانومتراً ثم يحسب التركيز من المنحنى العياري الموافق. أما المضغوطات التي تم تحضيرها بعد مزج المبعثر الصلب مع HPMC فقد جرى لها فحص الذوبان باستخدام جهاز الذوبان 2 (المجداف) .dissolution tester USP

2-4 المسح الحراري التفاضلي Differential Scanning Calorimetry DSC:

تم فحص المبعثر الصلب PEG4000:NC (3:1) بالمسح الحراري التفاضلي DSC باستخدام جهاز (NETZSCH, DSC200PC, Germany) لتبيان أي تداخل قد يحدث بين النيكاردبين والسواغ ويقارن المنحنى الحراري الناتج للمزيج بالمنحنى الحراري للدواء الحر و للبلمر. إن معدل الحرارة المستعمل هو 3 درجات/دقيقة من 10-300°م.

3-4 المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Infra red spectroscopy:

أُجْرِيَ المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز (IR Spectroscopy Bruker Vector 22, Germany) لكل من الدواء، والبلمر، والمبعثر الصلب، حيث يتم مزج العينات المطحونة مسبقاً مع بروميد البوتاسيوم ويضغط مزيج المسحوق بواسطة مكبس على شكل أقراص ويتم المسح بدءاً من طول موجة 4000 سم⁻¹ وحتى 400 سم⁻¹ وبزمن قدره 1 دقيقة .

4-4 فحص انحراف أشعة X X-ray diffraction:

إن المبعثر الصلب للنيكاردبين مع PEG4000 قد جرى تقييمه فيما بعد باستخدام أشعة X. حيث تم تعريض النيكاردبين مسحوق، والبلمر، والمبعثر الصلب للنيكاردبين مع PEG4000 إلى شعاع $\text{CuK}\alpha$ 1.54056 Å والمزود بالمكشاف PSD الخطي باستخدام جهاز STOE, Transmission STADI P. إن المسح الناتج جرى ضمن مجال زاوية 3:20-90° بمعدل 60 ثانية/درجة. ولأجل المقارنة استخدمت الطريقة Hanawalt حيث تؤخذ أعلى ثلاث قيم للكثافة النسبية وما يقابلهم من قيم للمواقع d

وتقارن لأجل الدواء الحر، البلمر، والدواء ضمن المبعثر الصلب مع PEG4000. إن فرقاً في قيمة $d \pm 0.02$ يدل على تغير في البنية البلورية crystalline lattice للدواء والبلمر (18،17).

النتائج والمناقشة :Results and Discussion

1- دراسات الذوبان في الزجاج :In vitro dissolution studies

لدى إجراء فحص تحديد المحتوى للمبعثرات الصلبة المحضرة وفق نسب مختلفة تبين احتواؤها على 89 – 103.4% من كمية النيكاردين النظرية، وهذا المحتوى الذي تم تحديده تجريبياً هو الذي كان يستعمل لتحديد النسبة الذائبة من النيكاردين من كل مبعثر صلب في فحص الذوبان.

أظهر فحص الذوبان لمسحوق النيكاردين وحده أن $1.044 \pm 35.35\%$ من الدواء قد ذابت بعد مرور ساعتين في حين أن 2.23 ± 90 ، 1.35 ± 91.23 ، 2.23 ± 91.37 ، 2.23 ± 80.13 ، $0.473 \pm 84.23\%$ ، من الدواء قد ذابت من المبعثر الصلب للنيكاردين مع PEG4000 بعد مرور ساعتين وفق النسب 1:1، 2:1، 3:1، 4:1، 6:1 NC: PEG4000 على الترتيب، ولدى مقارنة النسبة الذائبة من المبعثرات الصلبة عند كل الفواصل الزمنية مع النيكاردين وحده تبين أن الفروق واضحة وأن الزيادة يعتد بها باستخدام فحص ستيودنت ثنائي الذيل T-test student two tails عند مستوى دلالة ($p < 0.05$)، أما عند مقارنة النسبة الذائبة من NC من المبعثرات الصلبة بنسب مختلفة فتبين أن الفروق غير واضحة ولا يعتد بها باستخدام T-test student two tails عند مستوى الدلالة ($p < 0.05$) مما يدل على أن ارتفاع نسبة البلمر المحب للماء PEG4000 في المبعثر الصلب لا تؤثر في معدل ذوبان النيكاردين⁽⁸⁾ الشكل (2).

يظهر الشكل (3) معدل ذوبان NC من المضغوطات المحضرة بإضافة HPMC 2208 والذي كان ينخفض كلما ارتفعت نسبة الـ HPMC في المضغوطة. إن معدل ذوبان NC من المضغوطة التي تحوي 20 ملغ NC، 60 ملغ PEG4000، 120 ملغ HPMC

كان متوافقاً مع متطلبات FDA لأجل الأشكال منضبطة الإطلاق حيث بقيت المضغوطة منتجة ولها شكل قرص طيلة فحص الذوبان الذي استمر 8 ساعات وتحرر $1.22 \pm 40.55\%$ من المادة الفعالة بعد مرور ساعتين و 1.66 ± 54.56 من المادة الفعالة بعد مرور 4 ساعات و $0.35 \pm 82.7\%$ من الدواء قد تحرر بعد مرور 8 ساعات، وهذه النسب هي التي كانت تفي بمتطلبات FDA عن الأشكال منضبطة الإطلاق والتي توضح ضرورة تحرر 20-45% من المادة الفعالة بعد مرور ربع الوقت الكلي المدروس، وأن يتحرر بين 50-70% من المادة الفعالة خلال نصف الوقت الكلي المدروس، وأن يتحرر ما يزيد على 75% من المادة الفعالة ما بين نصف الوقت الكلي المدروس ونهايته⁽¹⁵⁾. أما المضغوطات التي احتوت على 50% أو أقل من HPMC فقد تحرر أكثر من 61% من النيكاردين بعد مرور ساعتين وأكثر من 86% بعد مرور 4 ساعات فقط، ويظهر الشكل (3) أن المضغوطات التي احتوت على 70% أو أكثر من HPMC كان تحرر النيكاردين منها بطيئاً وغير كامل حيث تحرر أقل من 42% من النيكاردين بعد مرور 4 ساعات ولم يتحرر أكثر من 47% بعد مرور 8 ساعات⁽¹⁵⁾.

2- المسح الحراري التفاضلي DSC Differential Scanning calorimetry:

يظهر الشكل (4) منحنى المسح الحراري التفاضلي لمادة NC، حيث تظهر قمة ماصة للحرارة تبدأ عند الدرجة 167.8 °م تصل إلى ذروتها عند الدرجة 174 °م وتنتهي عند الدرجة 178.8 °م، وتمثل هذه القمة مجال انصهار النيكاردين. ويظهر الشكل منحنى المسح الحراري التفاضلي لـ PEG4000 حيث تظهر قمة ماصة للحرارة عند درجة حرارة 68 °م، أما المسح الحراري التفاضلي للمبعثر الصلب (3:1) PEG4000:NC فإنه يظهر قمتي امتصاص حراريتين الأولى عند درجة حرارة 67.9 °م وهي مميزة لـ PEG4000 والثانية تبدأ عند درجة حرارة 161 °م وتصل إلى القمة عند درجة حرارة 168.1 °م وتنتهي عند درجة حرارة 176.5 °م. إن هذا الانخفاض الطفيف الذي

عانت منه قمة النيكاردين قد يعود إلى تغير أبعاد جزيئات المادة ضمن المبعثر الصلب أو تغير البنية البلورية للنيكاردين^(17,16).

3- طيف الأشعة تحت الحمراء Infra-red spectra:

أُجْرِيَ المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للمبعثر الصلب PEG4000:NC (3:1) بهدف التأكد من الثبات الكيميائي لمادة النيكاردين في هذا المبعثر. يظهر الشكل (5-5) طيف الأشعة تحت الحمراء لمادة NC، إذ إنَّ قمم الامتصاص الرئيسية فيه تعود إلى مجموعات وظيفية وروابط مختلفة موجودة في البنية الكيميائية للنيكاردين. فعلى سبيل المثال: تظهر قمة الامتصاص الخاصة بمجموعة الكربونيل C=O ضمن المجال 1703 سم⁻¹ - 1730 سم⁻¹. ويمكن اعتبار طيف الأشعة تحت الحمراء للمبعثر الصلب PEG4000:NC (3:1) الشكل (5-ج) هو ناتج إضافة طيف الأشعة تحت الحمراء لـ NC إلى طيف الأشعة تحت الحمراء لـ PEG4000 الشكل (5-ب)، ويظهر ذلك واضحاً في المنطقة 2500 سم⁻¹ - 3500 سم⁻¹ حيث حافظت قمة الامتصاص الخاصة بمجموعة OH في PEG4000 على موضعها ضمن المجال 2500 سم⁻¹ - 3500 سم⁻¹، وكذلك قمم النيكاردين التي ظهرت ضمن المجال 3000 سم⁻¹ - 4000 سم⁻¹⁽¹⁸⁾.

4- فحص انحراف أشعة X X-ray diffraction:

يظهر الشكل (6) مخطط انحراف أشعة X للنيكاردين الحر وللبلمر PEG4000 وللنيكاردين المبعثر في PEG4000 بنسبة 3:1 دواء: بلمر والجدول (2) يظهر قيم I و d لكل منهم، تتوضع القمم الثلاث المميزة للنيكاردين وحده بزوايا انكسار 2θ في المواقع d: 6.38، 11.56، 3.49 درجة، في حين ظهرت القمم الثلاث المميزة للنيكاردين المبعثر بزوايا انكسار 2θ في المواقع d: 6.38، 11.62، 3.94 درجة.

الجدول (2) قيم I و d لكل من النيكاردين، PEG4000، والمبعثر الصلب NC: PEG4000

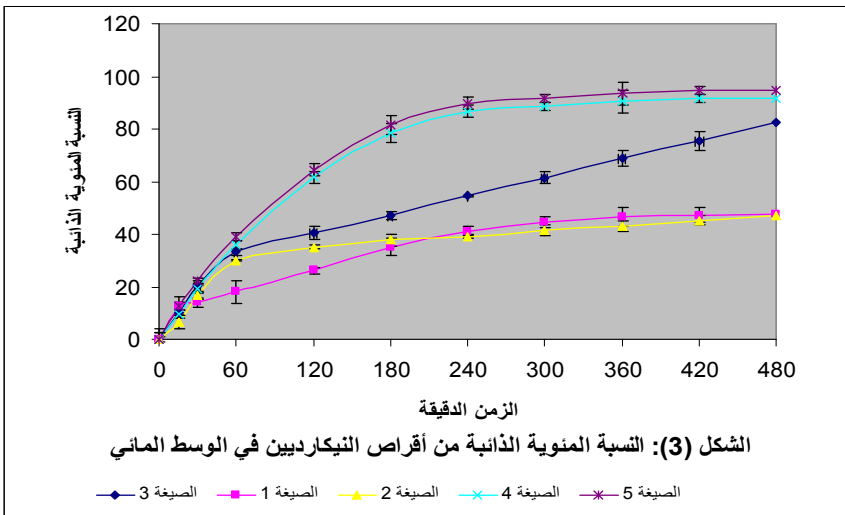
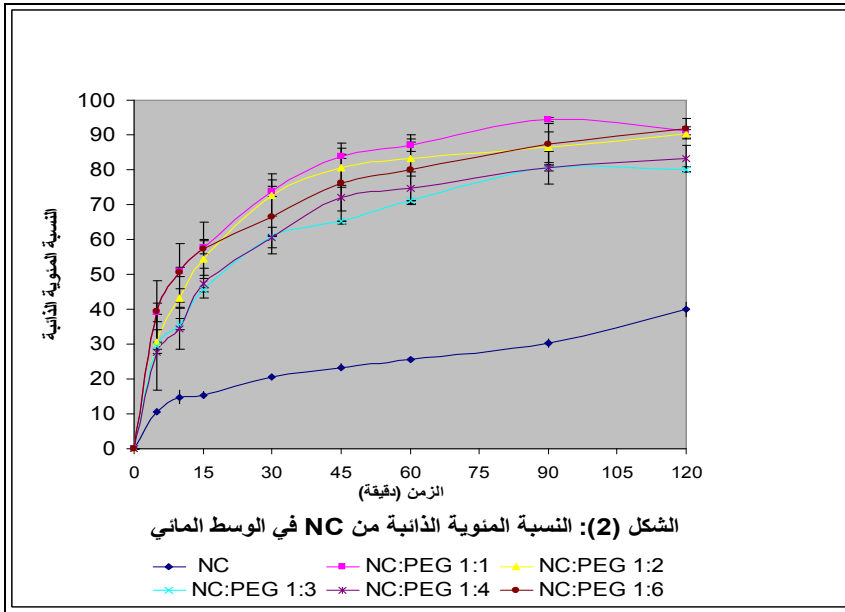
PEG4000:NC		PEG4000		PEG4000:NC		NC	
d	I	d	I	d	I	d	I
3.814	80.48	3.818	100	6.389	79.12	6.382	100
4.634	100	4.684	54	11.62	76.67	11.62	91.24
4.372	54	4.675	41	3.94	61.66	3.94	61.26

ويظهر من الجدول أن القمتين المميزتين للنيكاردين اللتين ظهرتا عند قيم d 6.38 و 3.94 قد حافظتا على مكانهما في حين أن القمة التي ظهرت عند قيمة d 11.560 قد انزاحت إلى 11.62. أي هناك اختلاف في قيمة d قدره 0.06 وأما بخصوص البلمر PEG4000 فالقمة الثلاث الكبرى المميزة له قد حافظت الأولى على قيمة d 3.81 وعانت الأخرى من انزياح قدره 0.05 و 0.303 على الترتيب. مما يشير إلى تغير في البنية البلورية للنيكاردين والبلمر PEG4000^(20,19).

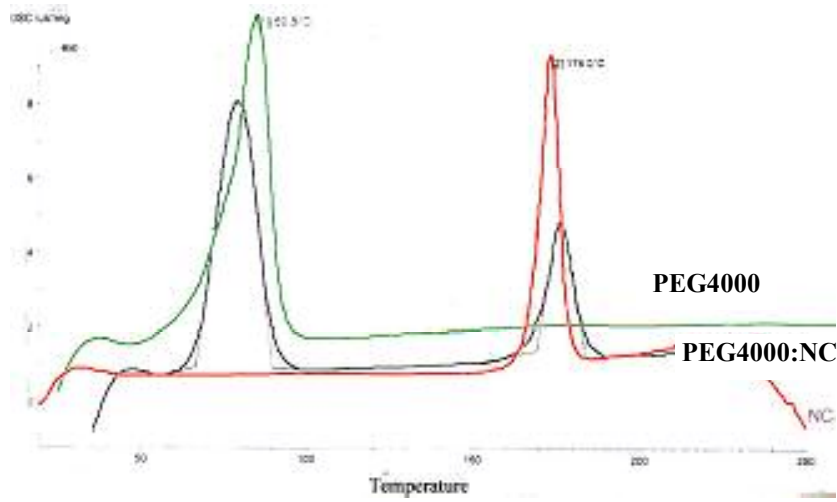
الاستنتاج Conclusion:

يمكن الاستنتاج أن بعثرة النيكاردين في بلمر محب للماء كعديد الايثيلين غليكول PEG4000 يحسن من ذوبانية هذا الدواء في الوسط المائي، وأظهر فحص DSC للمبعثر الصلب انزياحاً طفيفاً للقمة المميزة للنيكاردين قد يكون ناجماً عن تغير أبعاد جزيئات المادة ضمن المبعثر الصلب أو تغير بنيتها البلورية الذي ظهر في مخطط انحراف أشعة X..

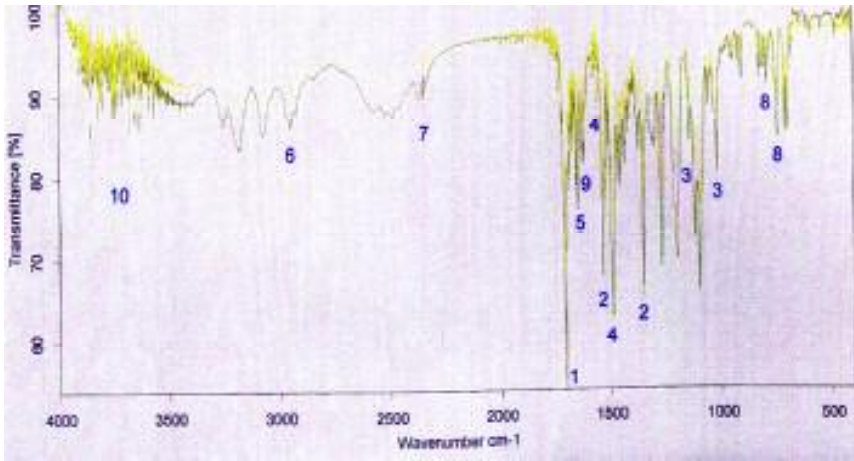
ويمكن الاستنتاج أن استخدام HPMC 2208 بنسبة 60% يمكن أن يعطي مضغوطات منضبطة الإطلاق من مادة هيدروكلورايد النيكاردين.



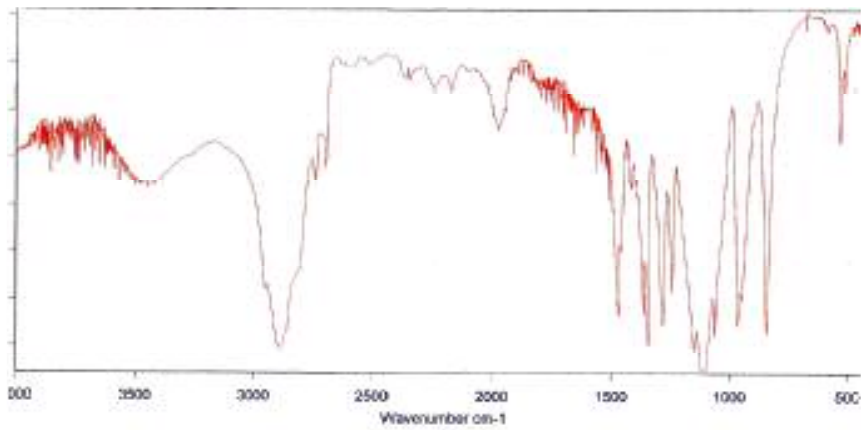
استخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز في ضبط تحرر دواء قليل الذوبان في الماء من مضغوطات
تحتوي عديد الايثيلين غليكول



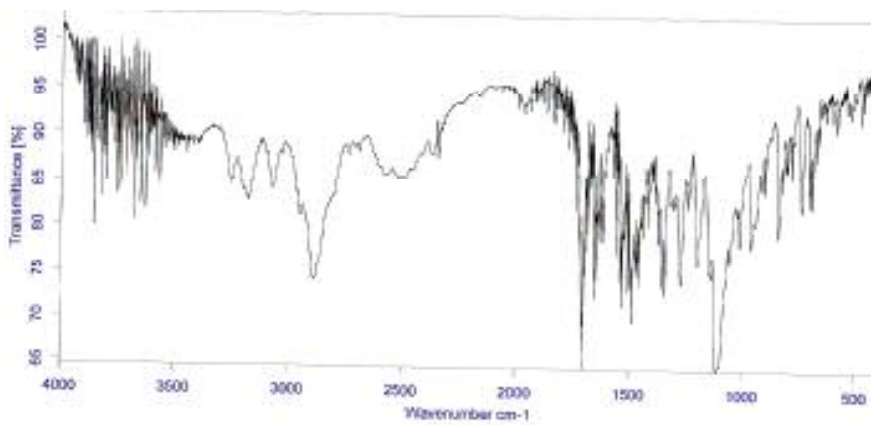
الشكل (4) المسح الحراري التفاضلي لكل من NC، PEG4000، PEG4000:NC مبعثر صلب



الشكل (5-أ) طيف الأشعة تحت الحمراء بمادة النيكاردين NC

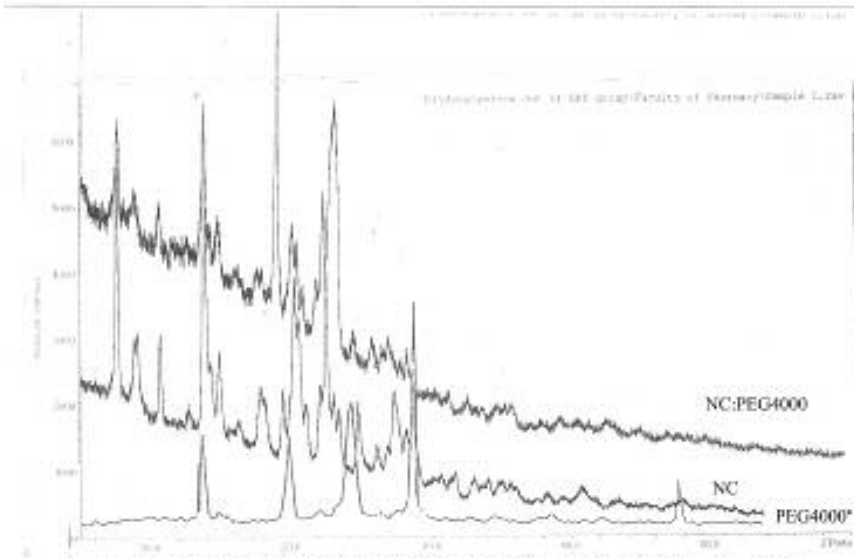


الشكل (5-ب) طيف الأشعة تحت الحمراء لعدد الايتلين غليكول PEG4000



الشكل (5-ج) طيف الأشعة تحت الحمراء لـ PEG4000:NC مبعثر صلب

استخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز في ضبط تحرر دواء قليل الذوبان في الماء من مضغوطات
تحتوي عديد الايثيلين غليكول



الشكل (6): مخطط انحراف اشعة X لـ NC، PEG4000، NC، PEG4000 مبعثر صلب.

References

- 1-Huang Y, Tasi Y, Lee S , Chang J, Wu P, Optimization of pH-independent release of nicardipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology. *Int. J. Pharm.* 289, 87-95, 2005
- 2-Moursy N M, Afifi N N, Ghorab D M, EL-Saharty, Y., Formulation and evaluation of sustained release floating capsules of nicardipine hydrochloride.. *Pharmazie* Jan;58 (1), 38-43, 2003.
- 3-Fernandes C M, Teresa Vieira M, Veiga, F J, Physiochemical characterization and in vitro dissolution behavior of nicardipine-cyclodextrins inclusion compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15(1) 79-88, Feb. 2002.
- 4-Tanaka K, Oshita S, Kitahata H, Kawahito S, Park Y C, and Sarabe T, Effects of nicardipine on ventriculo-arterial coupling in human. *British Journal of Anesthesia* 81, 180-185, 1998.
- 5-Yuksel N, Tincer T, Baykara, T, Interaction between nicardipine hydrochloride and polymeric microspheres for a controlled release system. *Int.J. pharm.*140, 145 – 154, 1996.
- 6-Takka S, Ocak O H, Acaturk F, Formulation and investigation of nicardipine HCl-alginate gel beads with factorial design based studies. *Euro. J. Pharm. Sci.* 6, 241-244, 1998.
- 7-Pisal S, Zain nurdin R, Nalowode P, Maha dik, K., Kadam, Drug release properties of polyethylene – glycol- treated ciprofloxacin- indion 234 complexes . *AAPS Pharm. Sci Tech* 5(4) Article 64, 2004
- 8 –El-Zein H., Riad L, Abd-El-Bary A, Enhancement of carbamazepine dissolution: in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. pharm.*168, 209-220, 1998.
- 9-Saravanan M, Nataraj K S, And Ganesh K S, Hydroxypropyl methylcellulose based cephalixin extended release tablets: influence of tablet formulation hardness and storage on in vitro release kinetics. *Chem. Pharm. Bull.* 51 (8), 978 – 983, 2003.
- 10- Bravo S A, Lamas M C, and Salomon J C, Swellable matrixes for the controlled-release of diclofenac sodium: formulation and in vitro studies. *J. Pharm. Dev. Tech.* 9 (1) 75-83, 2004.
- 11- Merchant H A, Shoaib H M.,Tazeen J, Yousuf R.I,Once-daily tablet formulation and in vitro release evaluation of cefpodoxime using

hydroxypropyl methylcellulose: A technical note AAPS Pharm Sci Tech; 2006; 7 (3) Article 78(<http://www.aapspharmscitech.org>)..

12- Hogan J E, Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology. Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 975-999, 1989.

13- Al-Taani, B M, and Tashtoush, B M, Effects of microenvironment pH of swellable and erodable buffered matrices on the release characteristics of diclofenac sodium. AAPS Pharm. Sci. Tech. 4 (3) Article 43, 2003.

14- Beatriz Pose-Vilarnovo, B P, Rodri'guez-Tenreiro C, Modulating drug release with cyclodextrins in hydroxypropyl methylcellulose gels and tablets. J. Cont. Rel. 94,. 351 -363, 2004.

15-Workshop II Report: Scale up of oral extended release dosage forms. Pharm Res. 10, 1800-1805,1993

16- Bota S A, Lotter A P, Compatibility study between naproxen and tablets excipients using differential scanning calorimetry. Drug Dev. Ind. Pharm. 16(4), 673-683, 1990

17- Fifield F W, and Kealey D, Praticce of Analytical chemistry, Fourth Edition, Chapman and Hall,1995.

18-Williams D H, Fleming I, Spectroscopic methods in organic chemistry. Third edition, McGraw-Hill Book Company (UK) Limited 1980

19- Cullity B D, Elements of X-ray Diffraction, 2nd ed. Addison-Wesley, Reading,MA, 397-420, 1990.

20- Suryanarayanan R, and Herman C S: Quantitative Analysis of the Active Ingredients in a Multi-Component Tablet Formulation by Powder X-ray Diffarctometry. Int. J. Pharm. 77, 287-299,1991.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2007/7/12.

تاريخ قبوله للنشر: 2008/6/17.