استخلاص الكيتين والكيتوسان من قشور الروبيان وتحميله بالادوية

اسم الطالب

علي سعدون محمود

جامعة تكريت\ كلية العلوم

اسم المشرف

ا.د. علي طه علي

جامعه تكريت -كليه العلوم- قسم الكيمياء

aaoo_ali@yahoo.com

الخلاصة

تتضمن الدراسة تحميل بعضن الأدوية والتي جلبت بشكل نقي من الشركة العامة للصناعات الدوائية سامراء- العراق وهي (الفيروسيمايد) على البوليمرات الطبيعية المستخلصة من قشور الروبيان. يتضمن البحث عدة خطوات: **الخطوة الأولى:** هي طحن قشور الروبيان واستخلاص 65% من الكيتوسان باستخدام حامض الهيدروكلوريك10% وهيدروكسيد الصوديوم 50%. **الخطوة الثانية:** تحميل الأدوية على الكيتوسان اذا تم تحميل الفيروسيمايد على الكيتوسان باستخدام الكلوترالديهايد كعامل ربط بين الدواء والبوليمر ليشكل مجموعة أزو ميثينية كون الدواء يحتوي على مجموعة أمينية والتي تتفاعل مع مجموعة الالديهايد التابعة للكلوترالديهايد وفي الجهة الثانية تتفاعل مجموعة الامين التابعة للبوليمر مع مجموعة الالديهايد التابعة للكلوترالديهايد.**الخطوة الثالثة:** تم تشخيص المركبات المحضرة باستخدام الطرق الطيفية ميل الاشعة تحت الحمراء والاشعة فوق البنفسجية وكذلك تقنية التحليل العنصري الدقيق. **الخطوة الرابعة:** تم دراسة التحرر البطيء للأدوية من البوليمرات بواسطة استخدام تقنية الاشعة فوق البنفسجية عند درجة حرارة الغرفة.**الخطوة الخامسة:** دراسة تاثير اختلاف الدالة الحامضة على معدل تحرر الدواء من الشبكة البوليمرية والتي اظهرت أن أختلاف الدالة الحامضية (pH=1.2, 7.2, 9.4) له تاثير كبير على نسبة التحرر من البوليمر فقد اعطى الدواء المحمل على الكيتوسان أعلى نسبة تحرر وأطول فترة زمنية عند القيم الواطئة (pH=1.2) والمعادل للدالة الحامضية للمعدة

الكلمات الدالة: استخلاص الكيتين والكيتوسان، تحميل الأدوية على البوليمرات الطبيعية.

Extraction of Chitin and Chitosan from Shrimp Shell and loaded with drugs

Ali.S.Mahmood **prof.Ali.Taha.Ali**

Received 28 October 2014 ; Accepted 28 December 2014

Abstract

The study involves the grafting of some drug brought from the General Company for pharmaceutical Industries Samarra,Iraq (Furosemide) on natural Polymers derived from Shrimp Shells.

The study includes several steps:**First**: Cleaning and grinding of the Shrimps Shells then extraction of natural Polymers of Chitin and Chitosan using 10% hydrochloric acid and 50% Sodium hydroxide.**Second**: Chemical grafting of the used Drugs on Chitin and Chitosan where carried..For Drugs Furosemide, They were loaded on Chitosan using glutraldehyde between the Drug and the Polymer to form the loaded drugs on Polymer.**Third:** The drugs ,polymers and loaded Polymers with drugs have been investigated by means of (FTIR-Spectroscopy ,UV-visible , and CHN analsis).Analysis in formation sugyest that the druge are successfully loaded on chitin and chitosan**. Fourth**: Studying of the slow liberation of Drugs from the Polymers by the use of Ultraviolat light at Room temperature**. Fifth**: study the effect of different pH on the rate of drug release from the network ,which showed that different pH values i.e pH(1.2, 7.2, 9.4) have Significant effect on the rate of release of the the drug from the loaded polymer chitosan showed highest release at the studied (pH, i.e 1.2).

Key words: Extraction of Chitin and Chitosan, Loading drugs on the natural polymers

المقدمة

بسبب الإمراض الكثيرة والمتزايدة التي تصيب الجنس البشري فقد بذل الإنسان محاولات كثيرة لمواجهة هذه الإمراض مبتكرا أدويه جديدة للمعالجة وتوزيعها بطرق مختلفة متظمنه أنواع مختلفة من الإشكال كالحبوب والكبسولات والمراهم والحقن فالألم والانزعاج الناجم عن هذه الإمراض عززت الحاجة الملحة لتطوير علم الطب مع الحاجة إلى معرفه العوامل العلاجية في بعض المركبات الدوائية [3,2,1].

إن زيادة الفهم حول طبيعة الحالات المرضية حث العلماء على البحث بشكل أكبر للوصول الى تصميم جديد ومطور للأدوية يمكنه استهداف مواقع معينة من الجسم دون المساس بالخلايا غير المصابة[4]. وهكذا اتجه العلماء في المائة سنة الأخيرة نحو أنتاج أدوية جديدة وأنظمة قادرة على طرح الدواء ومسيطر عليها لاستهداف الأمراض المختلفة داخل جسم الكائن الحي[5]. بدأت هذه المحاولات باستخدام البوليمرات والشموع والدهون وكأنظمة طارحة للدواء في معالجة

أمراض معينة كأنظمة توزى الدواء (Drug Delivery systems) بمرور الزمن ودخلت ضمن نطاقات واسعة وتطبيقات متعددة للسيطرة على الإطلاق وتوزيع الأدوية لبعض العوامل الفعالة مثل الميكانيكيات الكيميائية والهندسية والتطبيقات في مجالات البيئة والصيدلة والفيزياء وغيرها من العلوم الأخرى وخصوصاً في العقدين الأخيرين حيث استخدمت هذه الأنظمة للسيطرة على تحرر الدواء والمبيدات من البوليمرات[6-8].

يمكن أن تعرف أنظمة الاطلاق المنتظم للدواء (Controlled Drug Release) بأنها طريقة أو تقنية لتوزيع الدواء والعوامل الكيميائية الفعالة لمعالجة الأجزاء المصابة من الجسم والسيطرة على إطلاق الدواء المخزون إلى الخلايا المستهدفة مع المحافظة على التركيز المحدد مسبقاً. إن أنظمة إطلاق الدواء يجب أن تكون خاملة (Inert)،ملائمه حيوياً(Biocompatible)، قوية ميكانيكيا (Mechanically strong)مريحة للمريض (Comfortable For patient) القابلية على الوصول إلى أعلى نسبة تحميل للدواء، وأن تكون أمينة، سهلة التناول والإزالة ،سهولة تصنيعها وتعقيمها، وغير سامة (Non-toxic)[9].

الجزء العملي

تحضير المركبات

استخلاص الكيتين (A_1)

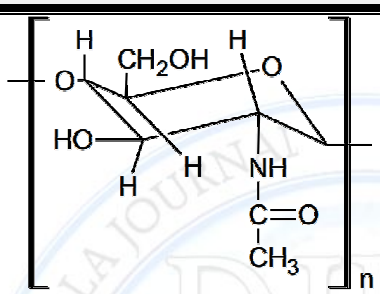
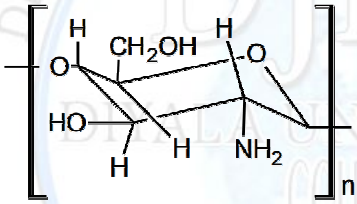
استخلاص الكيتين بعد عملية غسل قشور الروبيان بالماء المقطر أولا وتجفيفه ثم طحنه طحناً جيداً ووزن (80غم) من القشور المطحونة ومزجها مع (400مل) من(10% HCl) في دورق دائري سعة (1000 مل) ثم أجريت على المزيج عملية التصعيد الحراري وبدرجة (90 C°) لمدة خمسة ساعات مع التحريك المستمر بواسطة المحرك الميكانيكي.بعدها رشح المسحوق وغسل بالماء المقطر ثم جفف في مجفف تحت الضغط المخلخل.ثم مزج المسحوق مع (400 مل)من (5%NaOH)وأجريت عملية التصعيد لمدة 12 ساعة وبدرجة حرارة (80°C) ثم رشح المحلول وغسل بالماء المقطر ثم جفف في مجفف في درجة حرارة (50°C) وتحت الضغط المخلخل وكان الناتج حوالي (35.6غم) وتم تشخيص الناتج باطياف الـIR.[10]

تحوير الكيتين(A_1) إلى الكيتوسان(A_2)

استخدم مسحوق الكيتين المستخلص في الخطوة السابقة للحصول على الكيتوسان وذلك بوضع كمية منه(20غم) دورق دائريRound سعة(500مل) وأضيف إلية (400 مل) من محلول (50 % NaOH) وسخن المزيج بدرجة حرارة (90°C) في حمام مائي لمدة 5 ساعات ثم رشح الراسب وغسل بالماء المقطر وتم أعادة هذه العملية ثلاث مرات للمسحوق نفسه ثم أخن الراسب وكان الناتج حوالي(15.5غم) وجفف في فرن بدرجة حرارة (50°C)وتحت الضغط المخلخل وجرى

تشخيص الناتج بواسطة طيف الـIR. وشخص أيضاً بإذابتة في(5% acetic acid) وذلك لان عملية ألاذابة هي بحد ذاتها دلالة على تكون الكيتوسان[10]

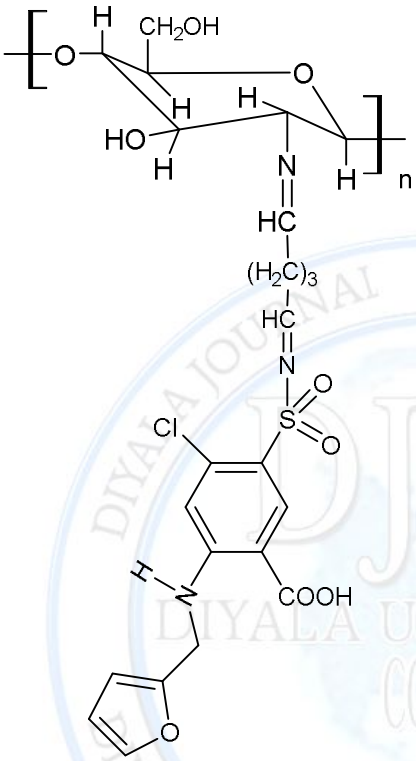
الجدول (1) الصفات الفيزياوية للكيتين والكيتوسان

البوليمر	التركيب الكيميائي	الحصيلة%	اللون	درجة التفكك
Chitin		44.5	بني فاتح	283-288°d
Chitosan		77.5	أبيض	272-275°d

تحميل المادة الدوائية الفيروسيمايد على الكيتوسان(A_2)

في دورق دائري سعة (100 مل) تم اذابة (4غم) من الكيتوسان في (25 مل) من حامض الخليك(5%) وأضيف له (3.30gm, 0.01mol) من الفيروسيمايد الذائب في (25 مل) من الايثانول المطلق مع التحريك وبعد مضي ربع ساعة على بداية التفاعل تم اضافة (3 مل) من عامل التشابك الكلوترالديهايد ثم أجريت عملية التصعيد بدرجة حرارة (60°C) مع التحريك المستمر وبعد مضي نصف ساعة من بداية التفاعل لوحظ تكون راسب بني جرى ترشيحه ثم غسل بالثنائي أثيل أيثر ثم جفف في مجفف كهربائي وتحت الضغط المخلخل وبدرجة حرارة (60°C). ثم حسب وزن الفيروسيمايد المحمل وكان(3.1gm) وأخذ IR للناتج النهائي. بعد كبسها بضغط 8 طن/سم^2 على شكل أقراص دائرية بزنة (500mg)[11].

الجدول(2) التركيب والخواص للمركب(MS1) الفيروسيمايد والكيتوسان

التركيب الكيميائي	الحصيلة%	اللون	درجة التفكك
	91	بني فاتح	240-243°d

تحضير المحاليل المنظمة

تحضير المحلول المنظم pH7.4 و المساوي للدالة الحامضية لبلازما الدم Plasma Blood Fluid (P.B.F)

تم تحضير المحلول المنظم (pH7.4) باستخدام كل من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين وهيدروكسيد الصوديوم إذ اضيف (50 مل) من KH_2PO_4(0.1M) إلى (37 مل) من محلول (0.1M) من هيدروكسيد الصوديوم في قنينة حجمية سعة (100 مل) واكمل الحجم بالماء المقطر للمصول على محلول بالدالة حامضية (pH7.4)[12].

تحضير المحلول ذي الدالة الحامضية pH 1.2 و المساوي للدالة الحامضية للمعدة (S.G.F)

Supposed Gastric Fluid

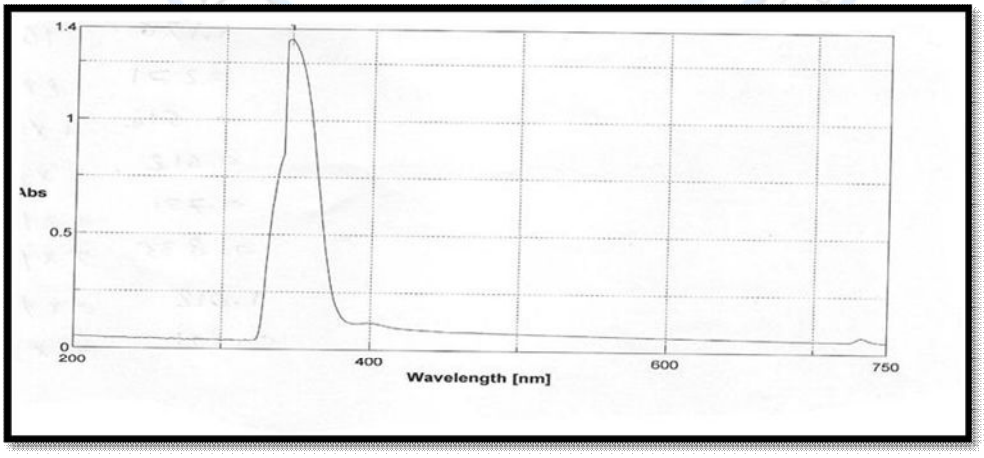
تم تحضير المحلول المنظم (pH 1.2) باستخدام كل من كلوريد البوتاسيوم KCl وحامض الهيدروكلوريك HCl . إذ اضيف (25 مل) من (0.2M) KCl الى (42.5 مل) من محلول (0.2M) من حامض الهيدروكلوريك HCl ذي قنينة حجمية سعة (100 مل) واكمل الحجم بالماء المقطر للحصول على محلول بالدالة حامضية (pH 1.2)[12].

تحضير المحلول المنظم pH 9.4 و المساوي للدالة الحامضية للأمعاء الدقيقة (S.I.F) Supposed Intestinal Fluid

تم تحضير المحلول المنظم (pH 9.4) باستخدام كل من كاربونات الصوديوم $NaCO_3$ وبيكاربونات الصوديوم $NaHCO_3$. إذ اضيف (20 مل) من كاربونات الصوديوم(0.1M) الى(80 مل) من محلول (0.1M) من بيكاربونات الصوديوم في قنينة حجمية سعة (100 مل) وتم الحصول على محلول بالدالة حامضية (9.4) pH [12].

تحديد الطول الموجي لاعظم امتصاص λ_{max} لمحاليل العقاقير المسخدمة:تحديد الطول الموجي λ_{max} لعقار الفيروسيمايد

تم تسجيل طيف(U.U- VIS) للمادة الدوائية الفيروسيمايد وذلك عن طريق تسجيل طيف الأشعة فوق البنفسجية- المرئيه لمحلول ذي تركيز ($1x10^{-4}$)مولاري من الفيروسيمايد المذاب في الايثانول المطلق باستخدام خلية من الكواتز سمكها (1cm) إذ وجد أن λ_{max} تساوي (322) نانومتر كما في الشكل (1).

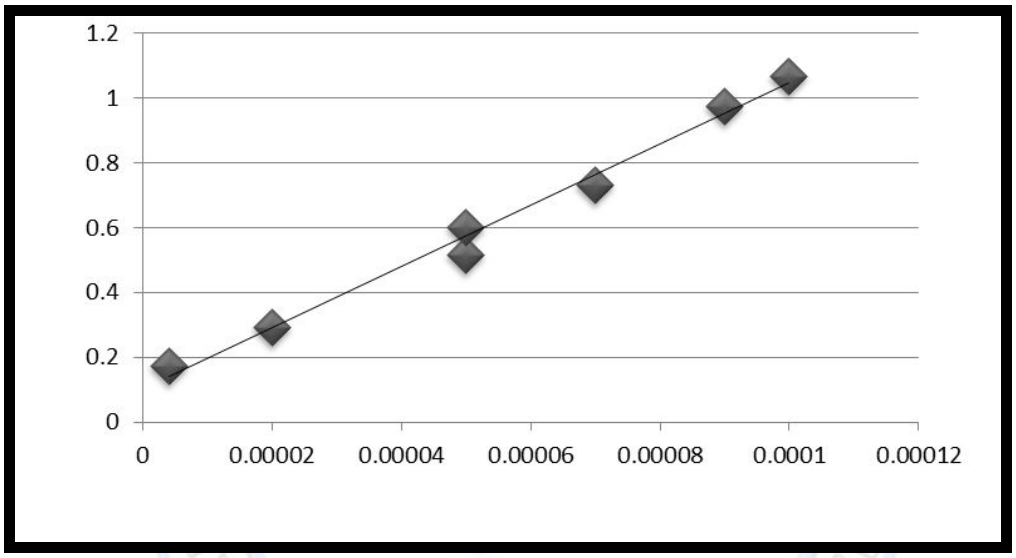


الشكل(1) يمثل طيف الأشعة فوق البنفسجة لعقار الفيروسيمايد

تحضير منحنيات المعايرة للعقاقير المستخدمة

قياس منحني المعايرة لعقار الفيروسيمايد

تم تحديد منحني المعايرة للفيروسيمايد إذ جرى رسم العلاقة بين التركيز المولاري والامتصاصية لغرض تحديد منحني المعايرة القياسي كما في الشكل (2) ، إذ تم تحضير محاليل ذات تراكيز مختلفة من المادة الدوائية ذات التركيز $1x10^{-3}$ وبأستخدام الايثانول المطلق و كان تراكيز المحاليل كما يلي, $4x10^{-6}$, $9x10^{-5}$,$7x10^{-5}$, $5x10^{-5}$, $4x10^{-5}$, $2x10^{-5}$.



الشكل (2) يوضح منحنى المعايرة لعقار الفيروسيمايد

عملية طرح الدواء خارج جسم الكائن الحي

عملية طرح الفيروسيمايد خارج الجسم

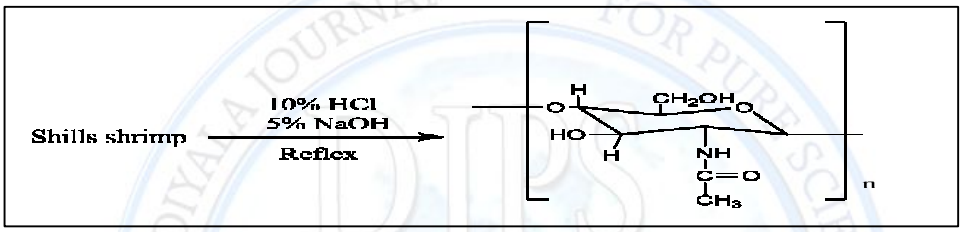
في دورق مخروطي سعتة (250 مل) تم وضع (100 مل)من المحلول المنظم pH 7.2 أو من المحلول المنظم pH 1.2 أو من المحلول المنظم pH 9.4 وأضيف إليه البولمير المحمل الفيروسيمايد على شكل قرص دائري وزنه 500 ملغم وأجريت الدراسة بدرجة حرارة الغرفة، إذ قدرت نسبة تحرر المادة الدوائية المحملة على الكيتوسان باستخدام جهاز (U.V-Visible) عند طول موجي (322)نانومتر حيث تم سحب (1مل) من المحلول ونقل إلى قنينة حجمية سعتها (10 مل) وأكمل، الحجم بالماء المقطر وقيست الامتصاصية بخلية من الكوارتز سمكها (1سم) وجرى تكرار هذه العملية يومياً في الوقت نفسه إلى أن استقرت القراءات وبعد سحب كل (1مل) يضاف في الوقت نفسه (1مل) من المحلول المنظم نفسه لتعويض حجم المحلول وابقاءه ثابتاً على 100مللتر.

النتائج والمناقشة

استخلاص البوليمرات الطبيعية وتحميل ألأدوية عليها

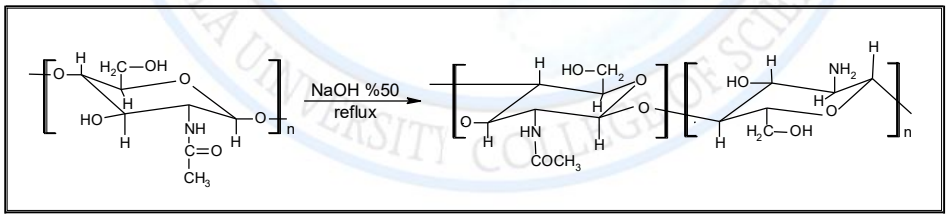
استخلاص الكيتين

تم استخلاص الكيتين من قشور الروبيان بإستخدام محلول من (10%HCI) وذلك لأزالة الاملاح الموجودة في القشور مثل املاح الكالسيوم والمغنيسيوم ثم غسلها بالماء المقطر عدة مرات لحين الحصول على (pH) متعادل بعدها اضيف محلول من (5% NaOH) وذلك للتخلص من البروتينات الموجودة في هذه القشور كما في الشكل (3).



الشكل (3) استخلاص الكيتين

تم الحصول على الكيتوسان من الكيتين عن طريق تحلل مجموعة الاسيتمايد ($NH\text{-}CO\text{-}CH_3$) في الكيتين إلى مجموعة أمينأولي (NH_2) في وسط قاعدي (50 % NaOH) وبالتصعيد الحراري كما في الشكل (4) .



الشكل (4) تحويل الكيتين الى الكيتوسان

وتم التحقق من عملية (deacetylation) من خلال إذابة المركب الناتج في حامض الخليك المخفف (10%) وهذا دليل على وجود مجموعة NH_2 -الحرة ويمكن تمثيل عملية الاذابة من خلال حدوث التفاعل التالي:

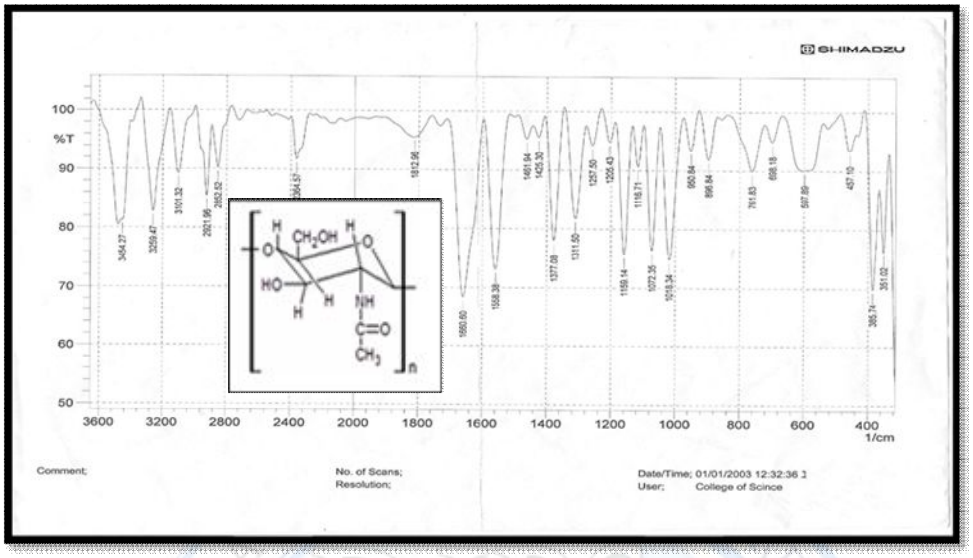
$$-NH_2 + CH_3COOH \rightleftharpoons -NH_3^+ + CH_3COO^-$$

إن درجة التحلل (deacetylation) سوف تؤثر على ذوبانية البوليمر وكلما كانت درجة التحلل كبيرة تزداد ذوبانية الكيتوسان في الحوامض العضوية المخففة. ومن أهم العوامل التي تؤثر على درجة التحلل هي:

1. تركيز القاعدة المستخدمة في التفاعل
2. درجة حرارة التفاعل
3. زمن التفاعل
4. حجم دقائق القشور

إذ يمكن الحصول على تحلل بنسبة (80%) عند معاملة الكيتين مع (50 %NaOH) عند درجة حرارة (95°C) ولمدة ثلاث ساعات ويمكن التأكد من ذلك من خلال ذوبان الناتج بالحوامض المخففة اذ يمكن ملاحظه طيف الاشعه تحت الحمراء (IR) لكل من الكيتين و الكيتوسان حيث وجد الامتصاصات التاليه لطيف الاشعه تحت الحمراء للكيتين شكل(5)

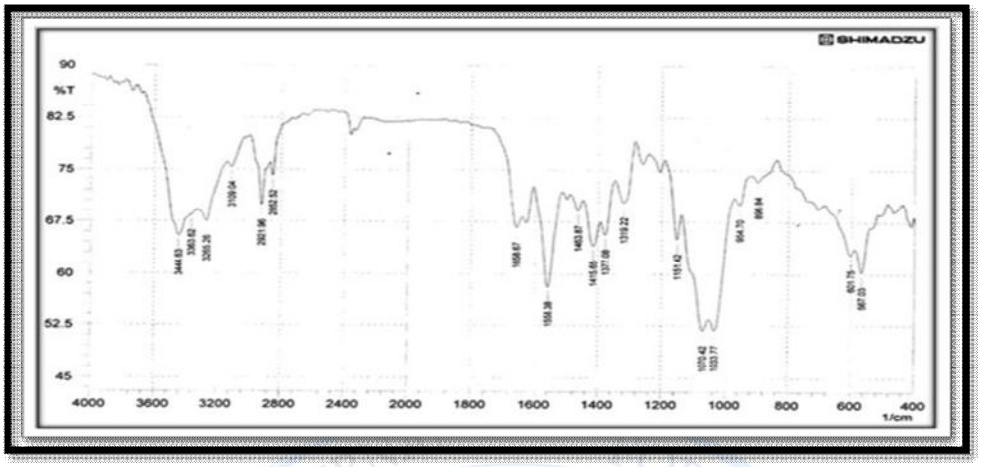
1- ظهور حزمه في المنطقه($3454cm^{-1}$) والعائده لمط مجموعه (OH)
2- ظهور حزمة في المنطقة ($3259cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (N-H).
3- ظهور حزمة في المنطقة ($2921cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (C-H).
4- ظهور حزمة في المنطقة ($1660cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (C=O).
5- ظهور حزمة في المنطقة ($1558cm^{-1}$) والعائدة لانحناء مجموعة (N-H).
6- ظهور حزمة في المنطقة ($1377cm^{-1}$) والعائدة لانحناء مجموعة (O-H).
7- ظهور حزمة في المنطقة ($1311cm^{-1}$) والعائدة لانحناء مجموعة (C-H).
8- ظهور حزمة في المنطقة ($1072cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (C-O).



الشكل (5) طيف الاشعة تحت الحمراء للكيتين

اما طيف الكيتوسان (شكل 6) فقط اظهر الامتصاصات التاليه

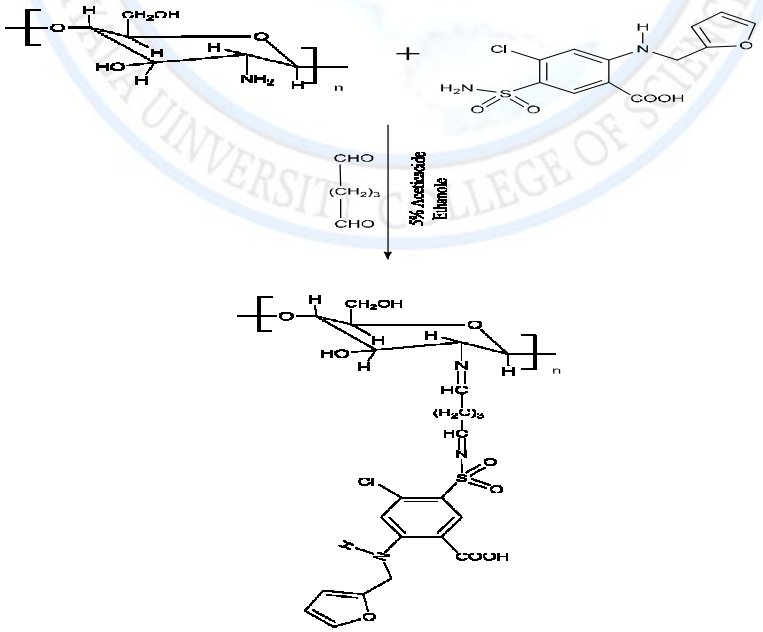
1. ظهور حزمة في المنطقة ($3444cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (O-H).
2. ظهور حزمتين في المنطقة ($3363cm^{-1}$) ($3245\ cm^{-1}$) والتابعة لمط مجموعة (NH_2).
3. ظهور حزمة في المنطقة ($2852\ cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (CH2).
4. ظهور حزمة في المنطقة ($2921\ cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (C-H).
5. ضعف الحزمه في المنطقه($1377\ cm^{-1}$) دلاله على نقصان مجاميع الاسيتايل.
6. ظهور حزمة في المنطقة ($1558cm^{-1}$) والعائدة لانحناء مجموعة (NH_2).
7. ظهور حزمة في المنطقة ($1415\ cm^{-1}$) والعائدة لانحناء مجموعة (O-H).
8. ظهور الحزمة في المنطقة ($1024cm^{-1}$) والعائدة لمط مجموعة (C-O).



الشكل (6) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للكيتوسان

تحميل المادة الدوائية الفيروسيمايد على البوليمر (A2)

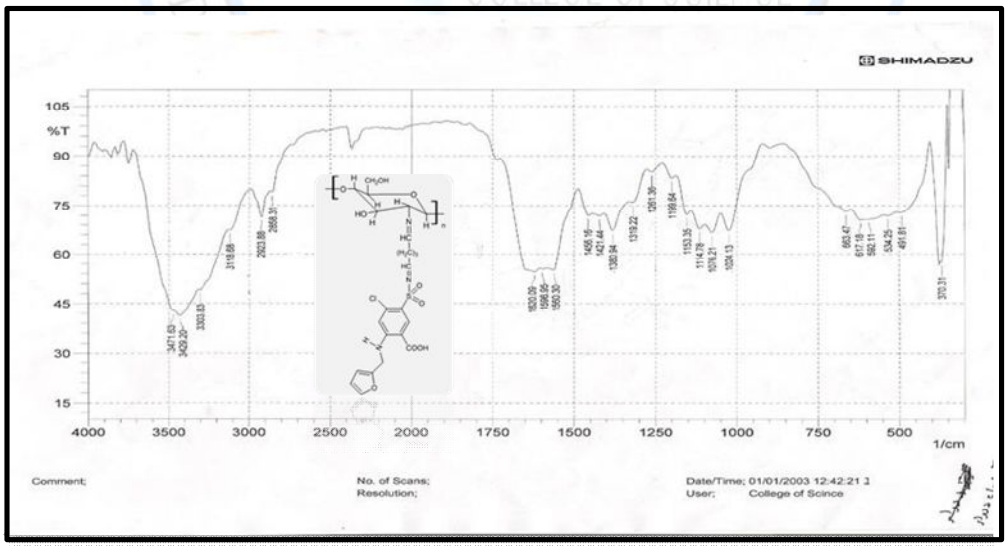
بسبب الاستخدام الواسع للفيروسيمايد كونه مدرر حافظ للبوتاسيوم. وعدد الجرع التي تؤخذ خلال اليوم الواحد، كان لابد من أيجاد طرائق جديدة لزيادة مدة تحرر الدواء مع المحافظة على المستوى المرغوب فيه. فكانت إحدى هذه الطرق هي تحميلها على البوليمرات الطبيعية مثل الكيتوسان من خلال الكلوترالديهايد الذي استخدم كعامل ربط وكفاصل (spacer) من خلال مجموعة الازو ميثين من كلا الطرفين.بالذسبه للعقار الفيروسيمايد و بوليمر الكيتوسان كما في التفاعل التالي:



تم تشخيص المركب الناتج (MS_1) بواسطه قياس درجه الانصهار حيث كانت (240-243°d) وكذلك تم تشخيص المركب الناتج بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) حيث أظهرت الامتصاصات التاليه (cm^{-1}) كما في الجدول (3)

جدول (3) يوضح أهم الامتصاصات العائدة للبوليمر و المركب(الشكل 7)

المجموعه	ν O-H	ν C-H اورماتي	νN-H	ν C-H الفاتي	ν C=O	ν C=N	ν C=C	δC-H
الكيتوسان	3444	3109	3444	2921	---	---	---	1377
الناتج	3429	3118	---	2923	1620	1596	1560	1380



الشكل (7) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب الناتج

جدول (4) يوضح قياسات ال(C.H.N) للمركب الناتج

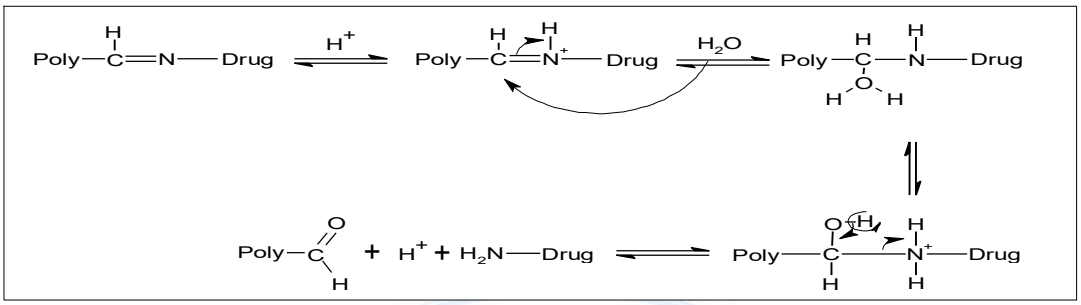
	C %	H %	N %	S %
Practical	49.71	5.68	7.56	0.000
Theoretical	49.23	4.30	7.52	0.000

تحلل البوليمرات المحملة وتحرر الأدوية

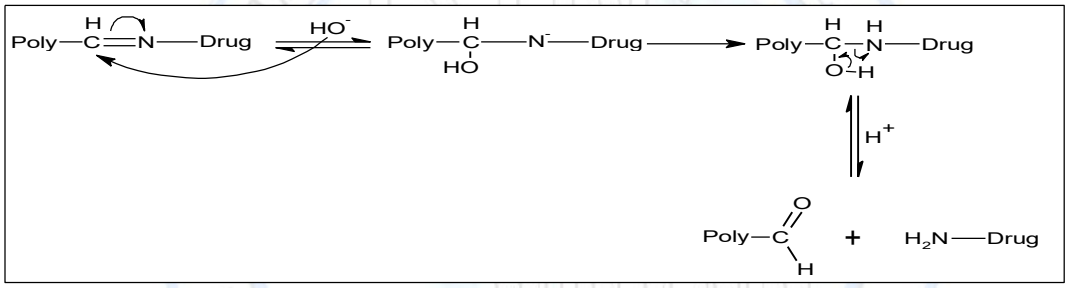
تأثير الدالة الحامضية (pH) على نسبة تحرر الفيروسيمايد من البوليمر(A_2)

درست نسبة التحلل في المحاليل (P.B.S) (S.G.F) (S.I.F). إذ تم رسم العلاقة بين النسبة المئوية للإطلاق الدواء المتحرر (Drug release %) المتحرر والزمن ((Time(days) عند كل دالة حامضية والنتائج المستحصل عليها من الجداول (5)(6)(7) والخاصة بالفيروسيمايد والاشكال (10,9,8) الخاصة بالفيروسيمايد، حث تظهر بان الدالة الحامضية لها تأثيراً كبيراً على معدل تحرر الدواء إذ أعطت النموذج اقصر فترة زمنية عند pH= 9.4 ويرجع ذلك الى التفكك السريع لمجوعة الآزوميثين(C=N) في الوسط القاعدي. أما في الوسط المتعادل (pH=7.2) فقد اعطى فترة زمنية أطول مقارنة بالوسط القاعدي ويعود السبب في ذلك إلى السلوك الامفوتيري للماء. أما في الوسط الحامضي (pH=1.2) فقد أعطى أطول فترة زمنية مقارنة بالوسط المتعادل والقاعدي وبنسبة عالية للإطلاق مقارنة بالوسط المتعادل والقاعدي ويعود السبب في ذلك إلى أن المزدوج الالكتروني للنتروجين يهاجم (+ H)، حدوث عملية البروتنة لذرة نتروجين مجموعة الازوميثين (C=N) أما في الوسط القاعدي فان سرعة التحلل تزداد بسبب هجوم (OH^-)على ذرة كاربون مجموعة الآزوميثين(C=N) والتي تزيد من استقطابية ذرة النيتروجين في الوسط القاعدي فتزداد سرعة التحلل وهذا يتفق مع ألادبيات[13].ومما يجب أخذه بنظر الاعتبار أن سلوك التفكك لقواعد شف بحالتها البسيطة لابد ان تختلف بعض الشئ عن سلوك التفكك لها عندما تكون جزء من تركيبة البوليمر المتشابك وهذا يفسر بعض النتائج التي تم الحصول عليها. وفيما يلي ميكانيكية التحلل للأدوية في الوسط القاعدي والمتعادل والحامضي.

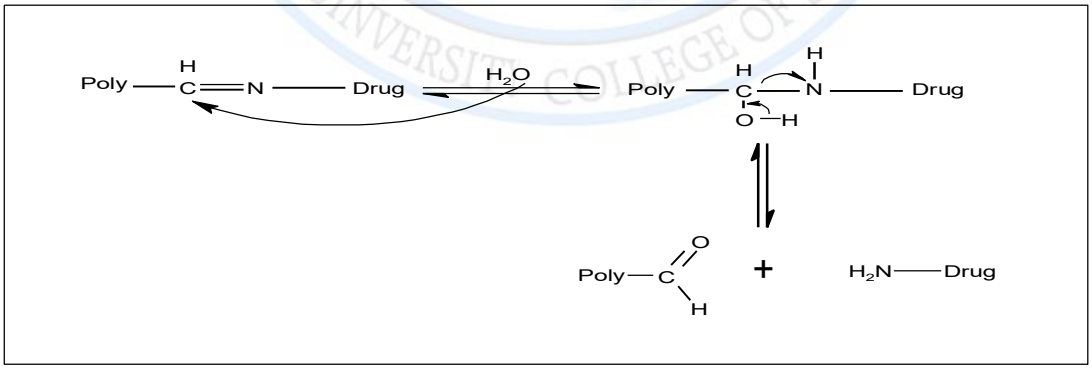
ميكانيكية التحلل في الوسط الحامضي



ميكانيكية التحلل في الوسط القاعدي

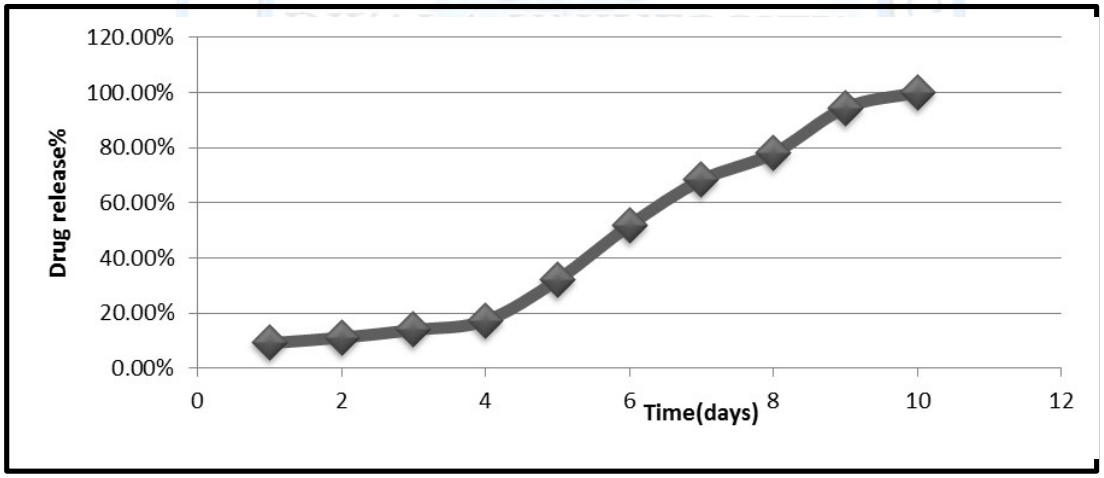


ميكانيكية التحلل في الوسط المتعادل



الجدول (5) يوضح نسبة وتركيز الفيروسيمايد المتحرر من البوليمر (A_2) عند pH 1.2

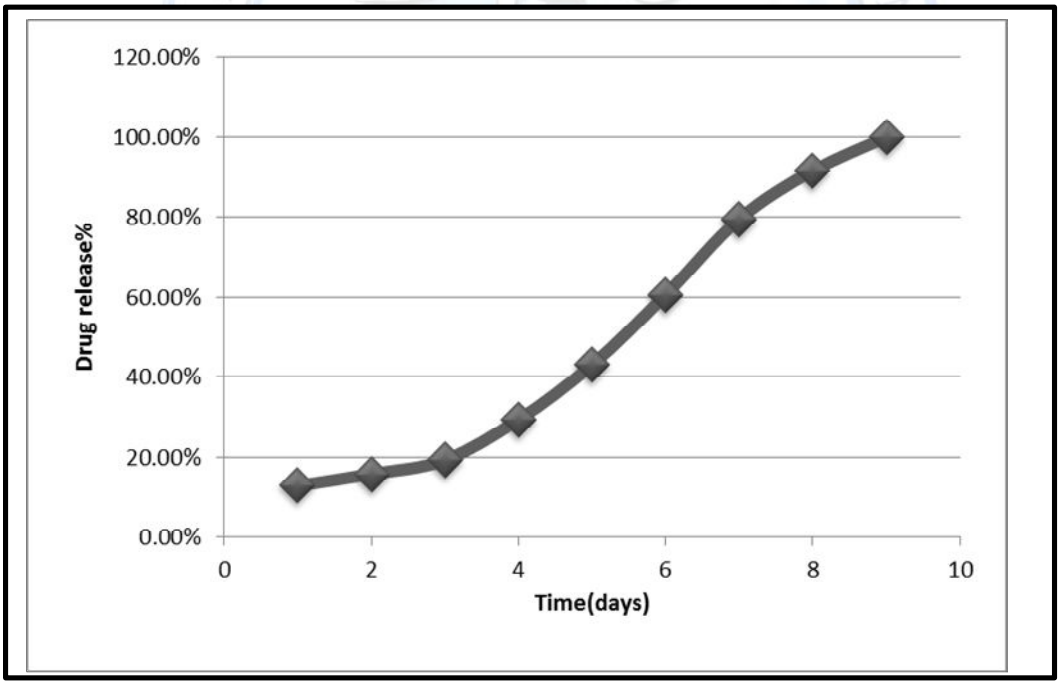
الزمن (ايام)	تركيز الفيروسيمايد المتحرر (M)	النسبة المئوية للدواء المتحرر %
1	$7.4 X10^{-6}$	9.13%
2	$9.3 X10^{-6}$	11.14%
3	$1.13 X10^{-5}$	13.95%
4	$1.32 X10^{-5}$	17.29%
5	$2.6 X10^{-5}$	32.09%
6	$4.2 X10^{-5}$	51.85%
7	$5.53 X10^{-5}$	68.27%
8	$6.31 X10^{-5}$	77.90%
9	$7.55 X10^{-5}$	94.44%
10	$8.1 X10^{-5}$	100%



الشكل (8) يوضح نسبة تحرر الفيروسيمايد من البوليمر (A_2) عند (pH 1.2)

الجدول (6) يوضح نسبة وتركيز الفيروسيمايد المتحرر من البوليمر (A_2) عند pH 7.2

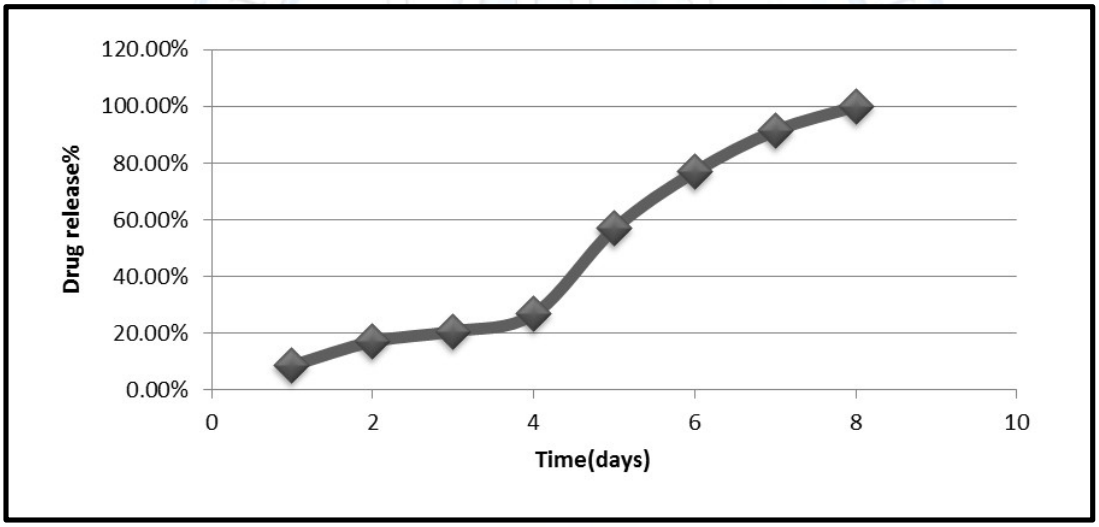
الزمن (ايام)	تركيز الفيروسيمايد المتحرر (M)	النسبة المئوية للدواء المتحرر%
1	9.8×10^{-6}	12.96%
2	1.2×10^{-5}	15.87%
3	1.53×10^{-5}	19.34%
4	2.32×10^{-5}	29.32%
5	3.41×10^{-5}	43.1%
6	4.8×10^{-5}	60.68%
7	6.3×10^{-5}	79.64%
8	7.21×10^{-5}	91.55%
9	7.91×10^{-5}	100%



الشكل (9) يوضح نسبة تركيز الفيروسيمايد من البوليمر (A_2)عند (pH 7.2)

الجدول (7) يوضح نسبة تركيز الفيروسيامايد المتحرر من البوليمر (A_2) عند pH 9.4

الزمن (ايام)	تركيز الفيروسيمايد المتحرر (M)	النسبة المئوية للدواء المتحرر%
1	$7.1 X10^{-6}$	8.55%
2	$1.41 X10^{-5}$	16.98%
3	$1.71 X10^{-5}$	20.6%
4	$2.1 X10^{-5}$	26.62%
5	$4.7 X10^{-5}$	56.78%
6	$6.38 X10^{-5}$	76.86%
7	$7.51 X10^{-5}$	91.37%
8	$8.3 X10^{-5}$	100%



الشكل (10) يوضح نسبة تحرر الفيروسيمايد من البوليمر (A_2)عند (pH 9.4)

المصادر

1. N. Boder, T. MuraKami,**J.Pharmacological Research**, 12(1995)869-874
2. V.Patel, M.Amiji, **J.PharmaceuticaL Research.** 13(1996)588-593.
3. S.Maha,O.Robber, **J.PharmaceuticaL Research**, 13(1996)344 - 351.
4. .MarygiL, **Ph.Dthesis**, Aston University, Birmingham, (2002).
5. O. Phillai, D.Pachaglula, **J.Current opinion in Chemical Biology**, 5(2001) 439-446.
6. M.Erassi, G.Grassi, **J.Current Drug Delivery**, 1(2005)97-116.
7. J. siepmann, N. Peppas**j.Advanced Drug Delivery** , 48(2001)139-157.
8. A.Kydonieus , **"Controlled released technologies , method theory and Application"** , 1(1980)2-6.
9. D.WiseL, **"Hand Book of Pharmaceutical control release technology"**, M.Dekker, Inc. New York, Basel (2000).
10. "British pharmacopoeia" 4thEd, by System simulation Ltd., the Stationery office, London, 2005
11. G. Bertrame , Katzung , "Basic and clinical pharmacology" , united state 11th , 2009
12. Y.Huaug, C. Chiang ,M .Yeh, J. Microencapsulation, 20,247-260,2003.
13. "British Pharmacopoeia"4th Ed, by System Simulation Ltd., The Stationery office ,London ,2005