



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی
پایان نامه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی فیلم نازک پلیمری
دهانی مورفین

توسط:

فاطمه خواجه زاده نامقی

استادان راهنما:

دکتر مهدی انصاری دوگانه

دکتر مهدی رضایی فر

دکتر مریم کاظمی پور



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

**Title:
Formulation and evaluation of physico-chemical properties of
morphine oral polymeric thin film**

**By:
Fateme Khajezade Namaghi**

**Supervisors:
Dr. Mehdi Ansari Dogahe
Dr. Mehdi Rezayefar
Dr. Maryam Kazemipour**

Spring 2020

Thesis No: 1180

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب فاطمه خواجهزاده متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هر گونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود بلامانع است.

امضا دانشجو
تاریخ 99,3,25

PharmD Thesis کرمان داروسازی دانشگاه

خلاصه فارسی

مقدمه: داروی مورفین که از دسته‌ی داروهای مخدر و ضددرد اپیوئیدی است (آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی)، به‌عنوان ضددرد برای بیماران بستری، دردهای ناشی از جراحی، سرطان، سنگ کلیه، کمردرد شدید، دردهای شدید رفلاکس معده، ضدسرفه در سرفه‌های شدید، ضداسهال در اسهال‌های مزمن و به‌عنوان داروی کمکی به همراه داروهای بیهوشی به کار می‌رود. مورفین به فرمول شیمیایی $C_{17}H_{19}NO_3$ و درصد پروتئین بایندینگ ۳۰ تا ۴۰ است که وزن ملکولی پایینی معادل $285/34 \text{ g/mol}$ و همچنین دوز درمانی پایینی دارد. پس با ساخت ورقه‌های نازک دهانی مورفین سولفات محلول در آب می‌توان استفاده‌ی آسان را به همراه انحلال سریع و آزادسازی کامل و مستقیم دارو به جریان خون را انتظار داشت. هدف از این مطالعه تعیین فرمولاسیون مناسب جهت ساخت فیلم نازک دهانی ۵ میلی‌گرم مورفین سولفات و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و انجام آزمایش پایداری بر روی آن می‌باشد.

روش‌ها: در مرحله‌ی اول پلیمر و پلاستی‌سایزر در آب مقطر حل شده و دارو هم به‌طور جداگانه در آب به صورت کامل حل گردید. بعد از ترکیب این دو محلول باهم، محلول پلیمری و دارویی حاصل شد که با پخش کردن، خشک کردن و برش زدن آن، ورقه‌های نازک دارویی به وجود آمد. در ادامه خصوصیات مانند یکنواختی، پایداری، pH سطحی، حلالیت، شکنندگی ورقه‌ی دارویی بررسی شد و همچنین پایداری فرآورده در سه دمای مختلف به مدت ۲۴ هفته با روش اسپکتروفتومتری UV مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج به‌دست‌آمده از بهترین فرمولاسیون نشان داد که با توجه به روش به‌کاررفته در این فرمولاسیون، ورقه‌های یکنواخت، قابل جداسازی و نازک با ضخامت قابل قبول $0/02$ میلی‌متر و دارای

انعطاف، با pH سطحی ۸/۵ به دست می‌آید. آزمایش پایداری نشان داد در طول بازه‌ی زمانی ۶ ماهه دارو از به‌طور قابل‌قبولی پایدار بوده و حداقل ۹۴ درصد دارو در ورقه‌های نگهداری شده در آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد حفظ شده‌اند. پس بر اساس پایداری بالای ۹۰ درصدی دارو در آون در بازه زمانی ۶ ماهه، می‌توان عمر قفسه‌ای یک سال برای ورقه‌های نازک دهانی مورفین در نظر گرفت.

نتیجه‌گیری: این پروژه تحقیقاتی می‌تواند فیلم‌های دهانی مورفین سولفات با خواص دارویی و ظاهر مناسب و پایداری قابل‌قبول و سریع را فراهم کند. در مقایسه با تجویز خوراکی انحلال به گونه‌ای است که فراهمی زیستی بالاتر است.

کلمات کلیدی: مورفین سولفات، فیلم‌های دهانی، فیلم‌های سریع حل‌شونده.

Abstract

Introduction: Morphine, an opioid drug (opioid receptor agonist), is used as an analgesic for hospitalized patients, with pain from injuries, cancer, kidney stones, severe low back pain, severe gastroesophageal reflux disease, and antitussive cough. Severe, anti-diarrhea is used in chronic diarrhea and as an adjunct to anesthesia. Morphine has a chemical formula of $C_{17}H_{19}NO_3$ and a protein binding percentage of 30 to 40, which has a low molecular weight of 285.34 g/mol and a low therapeutic dose. So by making thin sheets of water-soluble morphine sulfate, easy use can be expected with fast dissolution and complete and direct release of the drug into the bloodstream. The aim of this study was to determine the appropriate formulation for making oral film of 5 mg morphine sulfate and to study the physicochemical properties and perform a stability test on it.

Methods: In the beginning, the polymer and plasticizer were dissolved in an appropriate solvent (DW) and the drug was also completely dissolved in the distilled water. Following mixing the two solutions, transparent solution of polymer and drug was obtained. The resultant was spread, dried and cut into thin sheets. The film's properties such as uniformity, stability, pH, solubility and fragility of the drug in the formulation was measured and evaluated. Also, the stability of the product at three different temperatures for 24 weeks was evaluated by UV spectrophotometry.

Results: The results showed that in accordance to the method used in this formulation, laminar, uniform and isolated films, with acceptable thickness of 0.02 mm, flexible, with surface pH of 8.5 are obtained. During a 6-month stability test, the formulation showed an acceptable stability and at least 94% of drug in films were sustained in the oven stable. As a result of this stability test, of over 90 percent of drug remains in the formulation and a shelf life of one year can be considered for our formulation of morphine sulfate's oral film.

Conclusion: The research project could provide oral morphine sulfate films with suitable appearance and pharmaceutical properties and acceptable stability and rapid dissolution such that a higher bioavailability compared to oral administration is expected.

Keywords: Morphine sulfate, Oral Strip, Fast Dissolving Films.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
I..... خلاصه فارسی	
III..... Abstract	
IV..... فهرست مطالب	
IX..... فهرست جدول‌ها	
X..... فهرست نمودارها	
۱۰..... فهرست شکل‌ها	

فصل اول: مقدمه

1-1- پیشگفتار و هدف	Error! Bookmark not defined.
1-2- اشکال دارویی مورفین	Error! Bookmark not defined.
1-3- کاربرد مورفین	Error! Bookmark not defined.
1-4- فارماکولوژی و فارماکوکینتیک مورفین	Error! Bookmark not defined.
1-5- عوارض جانبی مورفین سولفات	Error! Bookmark not defined.
1-6- تداخلات و منع مصرف مورفین	Error! Bookmark not defined.
1-7- خصوصیات فیزیوشیمیایی مورفین	Error! Bookmark not defined.
1-8- روش شناسایی و تعیین مقدار	Error! Bookmark not defined.
1-8-1- روش HPLC	Error! Bookmark not defined.
1-8-2- روش طیف‌سنجی UV	Error! Bookmark not defined.
1-9- استریپ‌های دهانی، روش نوین دارورسانی	Error! Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۱- تاریخچه
Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۲- شرایط مخاط بوکال برای جذب دارو
Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۳- ویژگی سیستم‌های دارورسانی سریع حلشونده ...
Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۴- دسته‌بندی سیستم‌های سریع حلشونده
Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۵- ویژگی‌های فیلم‌های نازک دهانی
Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۶- مزایای فیلم‌های نازک دهانی
Error! Bookmark not defined.	۱-۹-۷- معایب فیلم‌های نازک دهانی
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰- مشخصات ایده‌آل از یک کاندید دارویی مناسب
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۱- اجزا معمول ورقه‌های نازک دهانی
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۱-۱- پلیمرهای تشکیل دهنده فیلم
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۱-۲- ویژگی‌های پلیمرهای مورد استفاده در تشکیل فیلم
	defined.
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۱-۳- HPMC
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۲- طعم دهنده‌ها
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۲-۱- تحریک‌کننده‌های ترشح بزاق
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۳- پلاستی‌سایزر
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۴- روش‌های تهیه فیلم‌های حل‌شونده
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۴-۱- Rolling
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۴-۲- Hot Melt Extrusion
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۴-۳- Solvent Casting

Error! Bookmark not defined. Solid Dispersion Extrusion ۱-۱۴-۴

Error! Bookmark not defined. Semi Solid Casting ۱-۱۴-۵

Error! Bookmark not defined. مثال‌هایی از داروهای قابل فرموله شدن در فیلم‌های نازک دهانی
defined.

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

Error! Bookmark not defined. مواد مورد استفاده ۲-۱

Error! Bookmark not defined. دستگاه‌های مورد استفاده ۲-۲

Error! Bookmark not defined. آنالیز مورفین به روش اسپکتروفتومتری ماوراءبنفش ۲-۳

Error! Bookmark not defined. منحنی استاندارد ۲-۳-۱

Error! Bookmark not defined. روش ساخت استریپ دهانی ۲-۴

Error! Bookmark not defined. تهیه محلول همگن و یکنواخت پلیمری ۲-۴-۱

Error! Bookmark not defined. پهن کردن، خشک کردن و برش زدن فیلم دهانی ۲-۴-۲

Error! Bookmark not defined. خصوصیات مورد انتظار محلول اولیه در انتخاب فرمولاسیون برتر ۲-۴-۳

not defined.

Error! Bookmark not defined. پلیمر مناسب تشکیل فیلم ۲-۴-۴

Error! Bookmark not defined. انتخاب حلال مناسب ۲-۴-۵

Error! Bookmark not defined. انواع فرمولاسیون‌ها با درصد پلاستی‌سایزر مختلف ۲-۴-۶

Error! Bookmark not defined. پودر دارویی ۲-۴-۷

Error! Bookmark not defined. فیلم نازک دهانی بدون دارو ۲-۵

Error! Bookmark not defined. تنظیم دوز ورقه‌های دهانی ۲-۵-۱

- Error! Bookmark not defined.** ۲-۵-۲- تعیین دوز برای هر ورقه
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۶- معادله‌ی وزن - دارو
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۶-۱- ضریب یکسان‌سازی وزن - دارو
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷- آزمایش‌های انجام شده بر روی استریپ‌های دهانی
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷-۱- بررسی خواص ظاهری
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷-۲- آزمایش شکنندگی
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷-۳- آزمایش اندازه‌گیری ضخامت
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷-۴- سرعت انحلال‌پذیری
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷-۵- تعیین pH سطحی
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۷-۶- آزمایش پایداری ورقه‌ها در طول زمان‌های مختلف
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۸- درصد داروی باقی‌مانده در استریپ‌ها
- Error! Bookmark not defined.** ۲-۸-۱- نمودار درصد باقی‌مانده دارو برحسب زمان

فصل سوم: نتایج

- Error! Bookmark not defined.** ۳-۱- طول موج ماکزیمم جذبی برای مورفین سولفات
- Error! Bookmark not defined.** ۳-۱-۱- منحنی استاندارد مورفین سولفات
- Error! Bookmark not defined.** ۳-۲- نتایج مربوط به فرمولاسیون‌های مختلف در انتخاب فرمولاسیون برتر
- not defined.**
- Error! Bookmark not defined.** ۳-۲-۱- نتایج مربوط به فرمولاسیون مورفین با درصد پلیمر مختلف
- defined.**
- Error! Bookmark not defined.** ۳-۲-۲- نتایج مربوط به درصد پلاستی‌سایزر متفاوت

۳-۳- نتایج آزمایش‌های انجام گرفته بر استریپ‌های دهانی ساخته شده **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۱- نتایج آزمایش بررسی خواص ظاهری **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۲- نتایج آزمایش اندازه‌گیری سرعت انحلال ورقه‌ها **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۳- نتایج آزمایش اندازه‌گیری ضخامت ورقه‌های دهانی. **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۴- نتایج آزمایش شکنندگی ورقه‌های دهانی **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۵- نتایج تعیین pH سطحی ورقه‌ها **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۶- نتایج اندازه‌گیری وزن ۱۰ نمونه تصادفی استریپ‌های ۱×۱ سانتیمتری جهت محاسبه

وزن میانگین **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳-۷- نتایج مربوط به معادله وزن - دارو برای هر استریپ **Error! Bookmark not defined.**

defined.

۳-۴- نتایج مربوط به آزمایش پایداری **Error! Bookmark not defined.**

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث **Error! Bookmark not defined.**

۴-۳- پیشنهادات **Error! Bookmark not defined.**

منابع

منابع ۱۱

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲- مواد مورد نیاز برای انجام پژوهش. ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۲-۲- دستگاه‌های مورد نیاز..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۳-۲- فرمولاسیون‌های مختلف تهیه شده به تفکیک اجزا ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۱-۳- نتایج حاصل از بررسی تکرارپذیری روش آنالیز اسپکتروفتومتری مورفین ERROR!	
BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۲-۳- نتایج حاصل از بررسی فرمولاسیون مورفین با درصد پلیمر مختلف ERROR!	
BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۳-۳- نتایج حاصل از بررسی فرمولاسیون با درصد پلاستی‌سایزر (PEG300) متفاوت	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۴-۳- نتایج اندازه‌گیری وزن ۱۰ نمونه تصادفی استریپ‌های ۱×۱ سانتیمتری جهت محاسبه	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... وزن میانگین	
جدول ۵-۳- نتایج حاصل از جذب ۱۰ استریپ با وزن‌های مختلف و میزان درصد داروی موجود	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... آنها بلافاصله بعد از تولید	
جدول ۶-۳- نتایج مربوط به آزمایش پایداری مورفین در محیط یخچال در طی ۲۴ هفته (n=۶)	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۷-۳- نتایج مربوط به آزمایش پایداری مورفین در محیط اتاق در طی ۲۴ هفته (n=۶)	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۸-۳- نتایج مربوط به آزمایش پایداری مورفین در محیط آون در طی ۲۴ هفته (n=۶)	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	

PharmD Thesis کرمان داروسازی دانشگاه دانشکده

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۱-۳- منحنی کالیبراسیون استاندارد مورفین سولفات به روش اسپکترومتری UV در طول موج

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED...... (Mean \pm SD; n=۶) ۲۸۵ nm

نمودار ۲-۳- منحنی رابطه بین وزن استریپ و میزان داروی هر استریپ در زمان صفر

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED...... (Mean \pm SD; n=۶)

فهرست شکل‌ها

عنوان

صفحه

شکل ۱-۳- طیف UV مورفین سولفات با غلظت‌های ۲، ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکروگرم بر

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED...... میلی لیتر

منابع

- [1] Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **Int J Pharm Investig** 2013;3(2):67-76.
- [2] Patil P, Shrivastava S. Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system. **Int J Chem Res** 2012; 20(2):50-500.
- [3] Wypych TC, Andreazza IF. Development and evaluation of a hydrophilic matrix as a buccoadhesive system containing diclofenac sodium. **Braz Arch Biol Technol** 2011; ۵۴:۸۹۳-۹۰۰.
- [4] National center for biotechnology information/ national library of medicine /available at Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ compound Morphine-sulfate section = MeSH-pharmacological-classification. 2۰۲۰ □ ۴.
- [5] Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne G, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol** 1989; 27(4): 499-5۰۵.
- [6] Barry A. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. **Clin Parm** 1976; 1: 219-188.
- [7] Homesley, Howard D, Welander, Charles E, Muss, Hyman B, Richards, Frederick. Dosage range study of morphine sulfate controlled-release. **Am J Clin Oncol** 1986; ۹(۵):۴۴۹-۴۵۳.
- [8] Sawe J, Svensson JO, Rane A. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses no evidence for autoinduction or dose-dependence. **Br J Clin Pharmacol** 1983; 16: 85-93.
- [9] Watson DG. **Pharmaceutical analysis, a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists**. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2012: 194-200.
- [10] Yeh SY, Gorodetzky CW, Krebs HA. Isolation and identification of morphine ۳,۶-epoxide, ۳,۶-epoxide, ۳-epoxide, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. **J Pharm Sci** 1977; 1288-1293
- [11] Siddiqui MN, Garg G, Sharma PK. A short review on-a novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents. **Adv Biol Res** 2011; 5(6):291-3۰۳.

- [12] Galey WR, Lonsdale H, Nacht S. The *in vitro* permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water. **J Invest Dermat** 1996; 67:713-7.
- [13] Malke S, Shidhaye S, Kadam V. Formulation and evaluation of oxcarbazepine fast dissolve tablets. **Indian J Pharm Sci** 2007; 69:211.
- [14] Mishra R, Amin A. Optimization and characterization of rapidly dissolving films of cetirizine hydrochloride using cyclodextrins for taste masking. Optimization 2013; ۵:۵۳۶-۵۲.
- [15] Borsadia S, O'Halloran D, Osborne JL. Quick dissolving films: A novel approach to drug delivery. **Drug Deliv Technol** 2003; 2(12):69-74.
- [16] Mahajan A, Chhabra N, Aggarwal G. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: A review. **Der Pharm Let** 2011; 3(1):152-65.
- [17] Dixit R, Puthli S. Oral strip technology: overview and future potential. **J Control Release** 2009;139:94-107.
- [18] Bhyan B, Jangra S, Kaur M, Singh. Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology. **Int J Pharm Sci Rev Res** 2011; 9:9-15.
- [19] Bhura N, Sanghvi K, Patel U, Parmar B, Patel DI. A review on fast dissolving film. **Int J Pharma Bio Sci** 2012; 1(3):66-89.
- [20] Rathi V, Senthil V, Kammili L, Hans R, Pharmacy. A brief review on oral film technology. **Int J Res Ayurveda Pharm** 2011; 2-10.
- [21] Fulzele S, Satturwar P, Dorle A. Polymerized rosin: novel film forming polymer for drug delivery. **Int J pharm** 2002; 249:175-84.
- [22] Spence Leung SH, Leone RS, Kumar LD, Kulkarni N, Sorg AF. Fast dissolving orally consumable film. **Int J Pharma Bio Sci** 2005; 2:98-115.
- [23] Salamat N, Montakarn M, Chittchang T, Johnston P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced drug Delivery Reviews** 2005; ۱۶۶۶-۱۶۹۱.
- [24] Saurabh R, Malviya R, Sharma PK. Trends in buccal film: Formulation characteristics, recent studies and patents. **European J Appl Sci** 2011; 93-1۰۱.
- [25] Gauri S, Kumar G. Fast dissolving drug delivery and its technologies. **Drug Deliv Sys** 2012; 7(1):1-8.
- [26] Brannon-Peppas L, Harland RS. **Absorbent polymer technology**. UK: Elsevier, ۲۰۱۲: ۲۱۳-۲۱۴.

- [27] Doelker E. Water-swollen cellulose derivatives in pharmacy. **Hydrogels Med Pharm** 1987; 2:115-60.
- [28] Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. **Int J pharm** 2009; 368:98-102.
- [29] Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, *et al.* Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. **European J Pharm Bio** 2009; ۷۳:۳۶۱-۵.
- [30] Cilurzo F, Minghetti P, Como A, Montanari L. Maltodextrin fast dissolving film: A feasibility study. **Pharm Sci Fair Exhibit** 2005; 21: 41-42.
- [31] Şule Anlar, Yilmaz Çapan, Olgun Güven, Ahmet Göğüş, Turgay Dalkara, Atilla Hincal. Formulation and *in vitro-in vivo* evaluation of buccoadhesive morphine sulfate tablets. **Pharm Res** 1994; 231-236.
- [32] Prakki A, Cilli R, Da Costa AU, De Paiva Gonçalves SE, Mondelli L, Rafael F, *et al.* Effect of resin luting film thickness on fracture resistance of a ceramic cemented to dentin. **J Prosthodontics** 2007;16:172-8.
- [33] Fisher AP, Vine P, Whitlock J, Hanna M. Buccal morphine premedication. **Anaesthesia** 1986; 41:1104-1111.
- [34] Fisher AP, Fung C, Hanna M. Serum morphine concentrations after buccal and intramuscular morphine administration. **Br J Clin Pharmacol** 1987; 24(6): 685-687.
- [35] Bell P MD, Mishra BD, Weldon GR, Murray TN, Calvey NE. Buccal Morphine-a new route for analgesia. **The Lancet** 1985; 325: 71-73.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم فاطمه خواجه زاده دانشجوی داروسازی ورودی ۹۰ به شماره ۱۱۸۰

تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی فیلم نازک پلیمری دهانی مورفین

استاد (اساتید) راهنما:

۱- دکتر مهدی انصاری ۲- دکتر مهدی رضایی فر ۳- دکتر مریم کاظمی پور

استاد (اساتید) مشاور: -

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر مصطفی پورنامداری ۲- دکتر غلامرضا دهقان ۳- دکتر محمدحسن مصحفی

در تاریخ ۹۹/۰۳/۲۵ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۱۷
(با حروف) نوزده و یک دهم به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری
رئیس اداره پایان نامه

محمد رضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه
۹۹/۰۳/۲۵

