

## دراسة تأثير ظروف التخزين على تحرر الدوكسيسكلين من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة

الدكتورة آيات عبود\*  
الدكتورة وهاد ابراهيم\*\*  
هبة فاضل\*\*\*

(تاريخ الإيداع 2015 / 2 / 19. قُبل للنشر في 2015 / 4 / 13)

### □ ملخص □

تعتبر التصالبات التي تحدث في قشرة الكبسولات الجيلاتينية ظاهرة شائعة تؤدي إلى انخفاض معدلات تحرر الدواء. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة تأثير درجات الحرارة المرتفعة والرطوبة العالية على تحرر الدوكسيسكلين من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة. تم تخزين العبوات الحاوية على الكبسولات في الظروف (40 °C & 75% RH) ، (40 °C & 60% RH) ، كما تم التخزين على الرف مع مراقبة دورية لدرجة الحرارة والرطوبة بهدف محاكاة ظروف التخزين في المنزل وبعض الصيدليات. أظهرت النتائج انخفاض الكمية المتحررة من الدوكسيسكلين بمقدار 40% من الكبسولات المخزنة في الظروف (40 °C & 75% RH) بعد 7 أشهر، كما انخفضت الكمية المتحررة بمقدار 33% من الكبسولات التي تم تخزينها في الظروف (40 °C & 60% RH) بعد 7 أشهر. في حالة التخزين على الرف تعرضت العبوات الحاوية على الكبسولات لدرجات حرارة تراوحت بين (21-30 °C) ورطوبة نسبية تراوحت بين (30-78%) لمدة 6 أشهر فلم يحدث إلا تغير بسيط في معدلات التحرر.

**الكلمات المفتاحية:** تصالبات، كبسولات جيلاتينية صلبة، تحرر، دوكسيسكلين، تخزين، حرارة، رطوبة نسبية.

\* دكتورة - قسم الكيمياء الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سورية.

\*\* دكتورة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سورية.

\*\*\* طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - سورية.

## Study the Effect of Storage Conditions on Doxycycline Release from Hard Gelatin Capsules

Dr. Ayat Abbood\*  
Dr. Wehad Ibrahim\*\*  
Heba Fadel\*\*\*

(Received 19 / 2 / 2015. Accepted 13 / 4 / 2015)

### □ ABSTRACT □

The cross-linking of Gelatin capsule shell is a common phenomenon that results in decreasing drug release rates. This study aims to reveal the effect of elevated temperatures and high humidity on doxycycline release from hard gelatin capsules. The boxes of capsules were stored in the conditions (40 °C & 75% RH), (40 °C & 60% RH). They were also stored on the shelf with periodical control of temperature and humidity to simulate storage conditions in home and some pharmacies. The results demonstrated about 40% reduction in the released amount of doxycycline from capsules stored under (40 °C & 75% RH) after 7 months. The released amount also decreased about 33% from capsules stored under (40 °C & 60% RH) after 7 months. However, when the boxes of capsules were stored on the shelf, they exposed to temperatures ranged between (21-30 °C) and relative humidity ranged between (30-78%) for 6 months but simple change in the release rates was observed.

**Keywords:** cross-linking, hard gelatin capsules, release, doxycycline, storage, temperature, relative humidity.

---

\*Doctor , Pharmaceutical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

\*\*Doctor , Pharmaceutics and Pharmaceutical technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

\*\*\*Postgraduate student, Pharmaceutics and Pharmaceutical technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

## مقدمة:

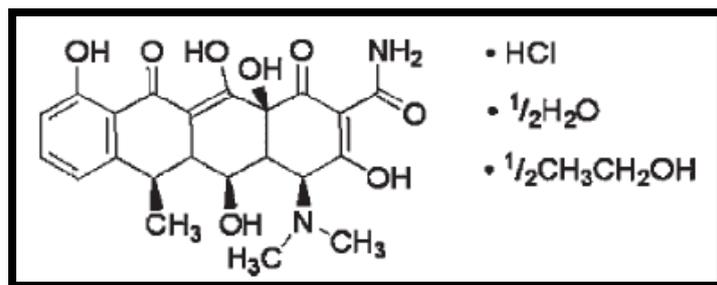
تعد الكبسولات الجيلاتينية الصلبة Hard gelatin capsules أشكال صيدلانية كثيرة الاستخدام، فهي ذات مظهر جذاب وتقع الطعم والرائحة غير المرغوبة لبعض الأدوية، كما يمكن أن تملأ بمواد مختلفة القوام [1]. ويعد الجيلاتين الخيار الأول لصناعة قشرة الكبسولات الصلبة [2] وذلك بسبب خصائصه المناسبة كالانحلال في السوائل البيولوجية عند درجة حرارة الجسم، سهولة الانتباج، قدرته على حمل الأصبغة والمواد العاتمة بالإضافة لتغيير قوامه بتغيير درجة الحرارة [1]. يتكون الجيلاتين من مزيج من البروتينات المنحلة في الماء والمشتقة من الكولاجين بالحلمة [3]. وتتألف أجزاء البروتين بمعظمها من الأحماض الأمينية amino acids، وهذه الأحماض الأمينية ترتبط مع بعضها لتشكيل بوليمير خطي يتراوح وزنه الجزيئي بين (15000–25000 Mw) [4].

يعتبر انحلال قشرة الكبسولات الجيلاتينية الصلبة شرطاً لتحرير محتواها، مما جعل هذا الموضوع مركز اهتمام العديد من الدراسات للتحرير عن الظروف المؤثرة على تحرر مختلف المواد الدوائية من كبسولاتها. حيث أظهرت الدراسات أن التخزين في ظروف قاسية كالتخزين في درجات حرارة مرتفعة، رطوبة مرتفعة أو التخزين لفترة طويلة [5,6,7] يؤدي إلى انخفاض معدلات انحلال الأشكال الصيدلانية الحاوية على الجيلاتين في غلافها الخارجي وذلك بسبب التصلبات cross-linking التي يمكن أن تحدث في الجيلاتين [8]. تسبب التصلبات تشكل غشاء منتفخ، رقيق جداً، قاسي وغير منحل في الماء يعرف باسم pellicle (القشرة) والتي تعمل كحاجز يعيق تحرر الدواء فهي لا تتمزق بسهولة بالتحفيز الخفيف مما يؤدي إلى انخفاض قيم الانحلال إلى درجة الرفض أحياناً [6].

فقد بين Meyer في دراسة قام بها عام 2000 [9] حدوث نقص واضح في معدلات تحرر مادة Acetaminophen من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة بعد أن تم تخزينها في الشروط (75% RH , 40 °C) لمدة 55 يوم. وفي دراسة أخرى قامت Aliaa عام 2009 بتعريض كبسولات الهيدروكلوريتازيد الجيلاتينية الصلبة لنفس الشروط السابقة فلاحظت انخفاض هام في كمية الدواء المتحررة من الكبسولات [10].

تعتبر التصلبات التي تحدث في جزيئة الجيلاتين ظاهرة شائعة، يمكن أن تحدث عن طريق تفاعل كيميائي واحد أو أكثر. إحدى التفاعلات الممكنة هو أن تحدث عملية نزع أمين تأكسدي oxidative deamination لثمالات الليزين lysine residues التي تكون قريبة من بعضها البعض، مما يؤدي في النهاية إلى تشكل منتج متصالب [11]. تعد المواد الكيميائية، الرطوبة المرتفعة، الحرارة العالية والتعرض للضوء أهم العوامل التي تحفز حدوث التصلبات في الجيلاتين [6]. وإن عدم الالتزام بشروط التخزين ضمن الشروط المنصوص عليها هي واحدة من أكثر الأخطاء الشائعة، حيث أن عقبات هذه الأخطاء تصبح أجسام في المناطق المناخية الحارة أو الساحلية لذلك تم التركيز في دراستنا على معرفة تأثير درجات الحرارة المرتفعة والرطوبة العالية على تحرر الدواء من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة، وقد تم العمل باستخدام كبسولات الدوكسيسكلين الجيلاتينية الصلبة.

الدوكسيسكلين (شكل 1) هو مضاد حيوي نصف صناعي واسع الطيف، مشتق من الأوكسي تتراسكلين. يستخدم كدواء من أجل الإنسان والطب البيطري، أيضاً يستخدم كغذاء مكمل للحيوان من أجل الوقاية من الأمراض. هو الدواء المناسب لعلاج داء ليم lyme disease وفي حالة الإصابة بالريكتيسيا rickettsial infection كما أنه يستخدم في علاج الأمراض المنقولة جنسياً وفي الوقاية من الملاريا ولعلاج الملاريا بالمشاركة مع عوامل أخرى مثل الكينين [12].



الشكل (1): البنية الكيميائية للدوكسيسكلين هيكلات

الدوكسيسكلين هيكلات مسحوق أصفر كريستالي، ينحل بسهولة في الماء والميتانول وبشكل خفيف في الإيثانول (96%). كما ينحل في محاليل الكربونات والهيدروكسيدات القلوية.

### أهمية البحث وأهدافه:

#### أهمية البحث

تأتي أهمية هذا البحث من تقييم تأثير ظروف التخزين على سرعة تحرر الدوكسيسكلين من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة بالإضافة إلى التنبؤ عن سلوك الدواء في الحيوي.

#### أهداف البحث

يهدف هذا البحث المنجز في كلية الصيدلة - جامعة تشرين إلى:

دراسة تحرر الدوكسيسكلين من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة المخزنة في ظروف مختلفة (حرارة، رطوبة).

### 1- المواد والأدوات والأجهزة

تم استخدام كبسولات الدوكسيسكلين الجيلاتينية الصلبة (100 ملغ) المأخوذة من شركة واحدة ومن نفس الطبخة، دوكسيسكلين عياري من (Germany) Sigma-Aldrich، كلوريد الصوديوم من Chem-Lab NV (Belgium)، بروميد الصوديوم من (India) Qualikems، حمض كلور الماء (37%) من (Germany) Merck بالإضافة إلى ماء مقطر حديثاً.

كما استخدمت مجففات زجاجية (Desiccator/ China) والعديد من الأجهزة الموضحة في الجدول (1).

الجدول (1): الأجهزة المستخدمة في البحث

الطرز	الجهاز
Precisa XB 220 A/ Germany	ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ
Erweka DT 600/ Germany	جهاز الانحلال
Jasco V-530/ vis spectrophotometer/ Japan	مقياس الطيف الضوئي
Carbolite/ England	أفران كهربائية
Hash, Sension 3/ U.S.A	مقياس pH
Thermo-hygro meter/ China	مقياس الحرارة والرطوبة

**طرائق البحث ومواده:****1- تحضير السلسلة العيارية للدوكسيسكلين:**

حضر في البداية محلول أم بتركيز (20.5 ملغ/100مل) في محلول حمض كلور الماء (0.01N)، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز بين (2.46-0.41) ملغ/100مل، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 268 نانومتر وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً.

**2- ظروف التخزين:**

تم تخزين علب الأدوية الحاوية على كبسولات الدوكسيسكلين ضمن المجففات محكمة الإغلاق التي وضعت بدورها ضمن الأفران المضبوطة على درجة الحرارة المطلوبة. حيث تم التخزين في ظروف مختلفة من حيث الحرارة والرطوبة ولفترات زمنية مختلفة كما هو موضح في الجدول (2).

الجدول (2): شروط التخزين المختلفة والمدة الزمنية لكل منها

مدة التخزين	شروط التخزين	
	حرارة (°C)	رطوبة (%)
7 أشهر	40	75
7 أشهر	40	60
6 أشهر	تخزين على الرف	

تم التخزين على الرف خلال الأشهر من حزيران إلى تشرين الثاني مع مراقبة دورية لدرجة الحرارة والرطوبة التي تتعرض لها الكبسولات.

للحصول على درجات الرطوبة المذكورة أعلاه، تم تحضير محلول مشبع من كلور الصوديوم وبروم الصوديوم في المجففات الزجاجية كل على حدى للوصول إلى الرطوبة 75% و 60% على التوالي<sup>[13]</sup>.

**3- اختبار الانحلال:**

تم أخذ عينات من الكبسولات المخزنة في الظروف المختلفة على فترات زمنية متفاوتة وأجريت اختبارات الانحلال لمعرفة تأثير هذه الظروف على تحرر وانحلال الدوكسيسكلين. أُجري هذا الاختبار على ست كبسولات باستخدام جهاز الانحلال وفق الدستور الأميركي<sup>[14]</sup> وبالشروط التالية:

Apparatus 2: paddle، سرعة الدوران: 75 دورة/دقيقة، درجة الحرارة:  $37 \pm 5$  °C ، وسط الدراسة: 900

مل من حمض كلور الماء 0.01N.

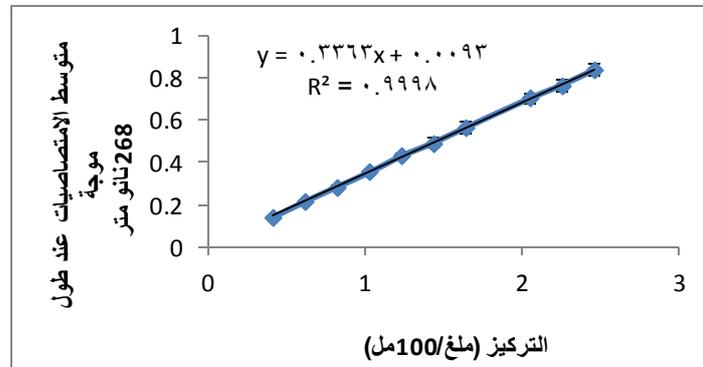
تم سحب عينات (5 مل) بفواصل زمنية مختارة مع التعويض ب 5 مل من الوسط النقي (حمض كلور الماء 0.01N) وترشيح العينات باستخدام مرشح ميكرونية ثم قياس امتصاصية العينات المسحوبة بالسبيكتروفوتومتر عند طول موجة 268 نانومتر ثم تم حساب الكمية المتحررة خلال الزمن.

**4- تحديد محتوى الكبسولات من الدوكسيسكلين:**

تمت معايرة محتوى الكبسولات من الدوكسيسكلين قبل التخزين، كما تمت المعايرة بعد انقضاء سبعة أشهر على تخزينها في الظروف (40 °C & 75% RH)، باستخدام مقياس الطيف الضوئي حيث تم القياس عند طول الموجة 268 nm. تهدف هذه التجربة لمعرفة فيما إذا كان الدوكسيسكلين يبقى ثابتاً عند تعريضه للظروف السابقة.

**النتائج والمناقشة:**

بداية حضرت سلسلة عيارية للدوكسيسكلين، حيث أظهرت العلاقة بين التراكيز ومتوسط الامتصاصية عند طول الموجة 268 nm أن قيمة  $R^2$  مساوية لـ 0.9998 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس، الشكل (2).



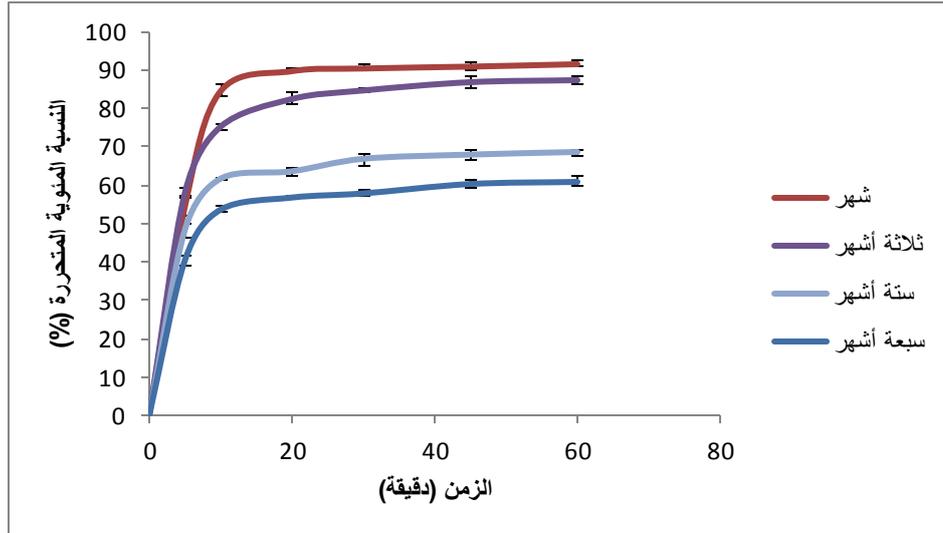
الشكل (2): السلسلة العيارية للدوكسيسكلين

**1 ظروف التخزين:**

تم تعريض علب الدواء الحاوية على كبسولات الدوكسيسكلين الجيلاتينية الصلبة لشروط مختلفة من حيث الحرارة والرطوبة لمعرفة تأثير هذه الظروف على تحرر الدوكسيسكلين من الكبسولات الجيلاتينية.

**- التخزين في الظروف (40 °C & 75% RH):**

تم إجراء اختبار الانحلال على الكبسولات المخزنة في الظروف السابقة كل 15 يوم لمدة 7 أشهر حيث يظهر في الشكل (3) مخطط الانحلال لبعضها بعد انقضاء المدة المذكورة.

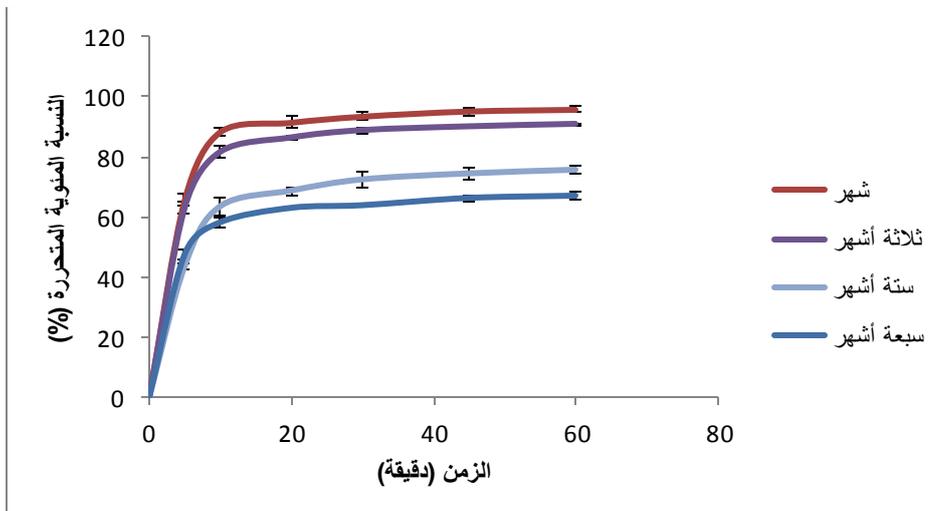


الشكل (3): مخطط الانحلال بعد التخزين في الظروف (40 °C & 75% RH) للمدة المذكورة

إن الانخفاض في الانحلال بدأ يتزايد بعد مرور 4 أشهر من التخزين في الظروف السابقة. حيث انخفضت كمية الدوكسيسكلين المتحررة من الكبسولات بعد ساعة لتصل إلى 68% وذلك بعد مرور 6 أشهر من التخزين، ووصل الانخفاض حتى 60% بعد مرور الشهر السابع. وهذا لا يتوافق مع شروط الانحلال الواردة في دستور الأدوية الأميركي الذي ينص على أنه يجب أن يتحرر على الأقل 85% خلال 60 دقيقة. يمكن أن يفسر ذلك بحدوث التصالبات بنسبة هامة في القشرة الجيلاتينية للكبسولات مما أدى إلى انخفاض معدلات تحرر الدواء منها. وهذا يتفق مع دراسة أجراها Dey<sup>[5]</sup> حيث لاحظ حدوث انخفاض هام في معدلات تحرر مادة الإيتودولاك من الكبسولات وذلك بعد التخزين في الشروط السابقة لمدة 5 أشهر.

#### - التخزين في الظروف (40 °C & 60% RH):

تم إجراء اختبار الانحلال على الكبسولات المخزنة في الظروف السابقة كل 15 يوم لمدة 7 أشهر حيث يظهر مخطط الانحلال لبعضها وذلك بعد انقضاء المدة المذكورة في الشكل (4).



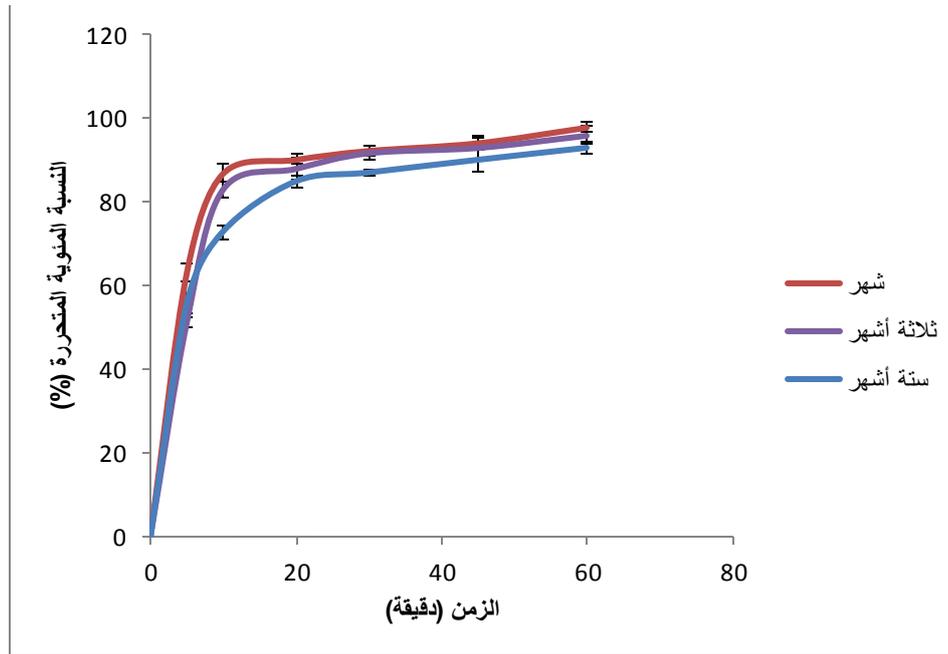
الشكل (4): مخطط الانحلال بعد التخزين في الظروف (40 °C & 60% RH) للمدة المذكورة

إن الانخفاض في الانحلال بدأ يتزايد بعد مرور 5 أشهر من التخزين في الظروف السابقة. حيث انخفضت كمية الدوكسيسكلين المتحررة من الكبسولات بعد ساعة إلى 75% وذلك بعد مرور 6 أشهر من التخزين، ووصل الانخفاض حتى 67% بعد مرور الشهر السابع. وهذا لا يتوافق مع شروط الانحلال الواردة في دستور الأدوية الأمريكي. عزت المراجع هذا الانخفاض إلى احتمال حدوث عملية نزع أمين تأكسدي بين مجموعتين أمينيتين متجاورتين لثمالات الليزين مما أدى إلى تشكل ألدهيد سبب في النهاية حدوث التصالبات وذلك خلال التعرض لدرجات حرارة مرتفعة<sup>[8]</sup>. وهذا يتفق مع دراسة قامت بها Aliaa عام 2009 حيث لاحظت انخفاض كمية hydrochlorthiazide المتحررة من الكبسولات بعد 4 أسابيع من التخزين في الظروف السابقة<sup>[10]</sup>.

#### - التخزين على الرف:

تم التخزين على الرف لمدة 6 أشهر، حيث تعرضت العبوات الحاوية على الكبسولات خلال تلك الفترة لدرجات حرارة تراوحت بين (21-30 °C) ورطوبة نسبية تراوحت بين (30-78% RH) فكانت النتائج موضحة في الشكل (5).

كانت الكمية المتحررة من الدوكسيسكلين بعد ساعة حوالي 92% وذلك بعد مرور 6 أشهر من التخزين في الظروف السابقة وهذا لا يخالف شروط الانحلال الواردة في دستور الأدوية الأمريكي. نلاحظ بأن الكبسولات لم تتعرض خلال الفترة السابقة لدرجات حرارة مرتفعة حيث لم تتجاوز درجات الحرارة 30 °C، أما بالنسبة للرطوبة فقد تفاوتت نسبتها بين 30-78% مما أدى إلى انخفاض بسيط في معدلات تحرر الدوكسيسكلين من الكبسولات.

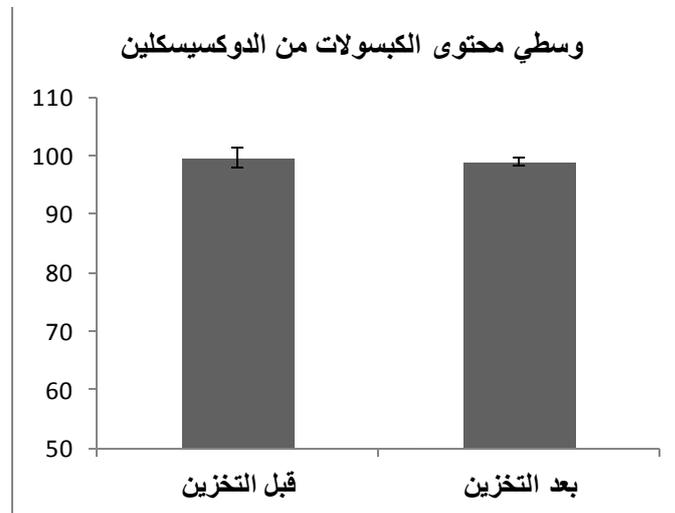


الشكل (5): مخطط الانحلال بعد التخزين على الرف للمدة المذكورة

#### 2 تحديد محتوى الكبسولات من الدوكسيسكلين:

تمت معايرة الدوكسيسكلين في الكبسولات قبل تخزينها فكان وسطي محتوى الكبسولات من الدوكسيسكلين 99.65 % ، وعندما تمت المعايرة بعد التخزين لمدة سبعة أشهر في الظروف (40 °C & 75% RH) كان وسطي

المحتوى 98.93% وهذا يبين أن الدوكسيسكلين لم يظهر أي تغيراً ملموساً عندما تم تعريضه للظروف السابقة. هذا يتناسب مع دراسة أجراها Rade Injac<sup>[12]</sup> والتي تظهر أن تخريب الدوكسيسكلين في الكبسولات يحصل وفق تفاعل من الرتبة الأولى حيث يبقى ثابتاً لمدة عامين تقريباً عند التخزين بدرجة حرارة 40 °C.



الشكل (5): مخطط يوضح وسطي محتوى الكبسولات من الدوكسيسكلين قبل وبعد التخزين

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

تم في هذا البحث دراسة تأثير ظروف التخزين (الحرارة العالية والرطوبة المرتفعة) على كمية الدوكسيسكلين المتحررة من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة. حيث تم تخزين الكبسولات في الشروط التالية: (40 °C & 60% RH) و (40 °C & 75% RH)، كما تم التخزين على الرف وخلالها تعرضت الكبسولات لدرجات حرارة تراوحت بين (21-30 °C) ورطوبة نسبية تراوحت بين (30-78%).

- انخفضت كمية الدوكسيسكلين المتحررة من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة بمقدار 40% وذلك بعد التخزين لمدة 7 أشهر في الشروط (40 °C & 75% RH). يمكن أن يفسر ذلك حدوث التصالبات بنسبة هامة في القشرة الجيلاتينية للكبسولات نتيجة تعرضها لتلك الشروط.

- انخفضت الكمية المتحررة من الدوكسيسكلين بمقدار 33% وذلك بعد التخزين لمدة 7 أشهر في الشروط (40 °C & 60% RH) ويمكن أن يفسر ذلك حدوث عملية نزع أمين تأكسدي بين مجموعتين أمينيتين متجاورتين لثمالات الليزين مما أدى إلى تشكل ألدهيد سبب في النهاية حدوث التصالبات في القشرة الجيلاتينية للكبسولات.

- حدث انخفاض بسيط في كمية الدوكسيسكلين المتحررة من الكبسولات الجيلاتينية الصلبة المخزنة على الرف بعد 6 أشهر، حيث تعرضت خلال تلك الفترة لدرجات حرارة تراوحت بين (21-30 °C) ورطوبة نسبية تراوحت بين (30-78%).

- كانت كمية الدوكسيسكلين المتحررة من الكبسولات بعد 7 أشهر هي 60% عند التخزين في الظروف (40 °C & 75% RH) و 67% عند التخزين في الظروف (40 °C & 60% RH). نلاحظ أن ترافق وجود الحرارة العالية مع الرطوبة المرتفعة يؤدي إلى زيادة انخفاض الكمية المتحررة من الدوكسيسكلين مقارنة مع وجود الحرارة العالية لوحدها. وهذا مشابه لدراسة أجراها Singh عام 2000<sup>[7]</sup> فقد لاحظ أن الانخفاض في معدلات تحرر الدواء من جميع

المحضرات الحاوية على الجيلاتين في غلافها الخارجي يتزايد في حال ترافق وجود ثلاثة عوامل مع بعضها وهي الرطوبة والحرارة والضوء.

#### التوصيات:

- يوصى بالتشديد على عدم تخزين الكبسولات الجيلاتينية الصلبة في درجات حرارة عالية أو رطوبة مرتفعة أو التخزين لفترات طويلة.
- متابعة الدراسة على الأشكال الصيدلانية الأخرى الحاوية على الجيلاتين في غلافها الخارجي.
- دراسة التحرر للكبسولات المخزنة في الظروف السابقة المختلفة في الجسم الحي *in vivo*.

#### المراجع:

1. BHATT, B.; AGRAWAL, S. *Capsules. Pharmaceutical Technology*, 2007.
2. Gelatin Manufacturers Institute of America. *Gelatin handbook*. 2012.
3. SINGH, S.; PAKHALE, S. *Gelatin-Containing Formulations: Changes in Dissolution Characteristics*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2006.
4. RABADIYA, B.; RABADIYA, P. *A Review: Capsule Shell Material From Gelatin to Non Animal Origin Material*. IJPRBS, Vol. 2, N. 3, 2013, 42-71.
5. DEY, M.; WEIERSTALL, R. *The dissolution and bioavailability of etodolac from capsules exposed to conditions of high relative humidity and temperature*. Pharm. Res., N. 10, 1993, 1295-1300.
6. MARCHAIS, H.; AMAUD, P. *Cross-linking of hard gelatin carbamazepine capsules: effect of dissolution conditions on invitro release*. Eur. J. Pharm. Sci., N. 19, 2003, 129-132.
7. SINGH, S.; MANIKANDAN, R. *Stability Testing for Gelatin- Based Formulations: Rapidly Evaluating the Possibility of a Reduction in Dissolution Rates*. Pharm. Technol., Vol. 24, N. 5, 2000, 58-72.
8. OFNER, C.; BOWMAN, B. *Crosslinking Studies in Gelatin Capsules Treated with Formaldehyde and in Capsules Exposed to Elevated Temperature and Humidity*. J. Pharm. Sci., Vol. 90. N. 1, 2001, 78-88.
9. MEYER, M. *The Effect of Gelatin Cross-Linking on the Bioequivalence of Hard and Soft Gelatin Acetaminophen Capsules*. Pharm. Res., Vol. 17, N. 8, 2000, 962-966.
10. ELMESHAD, A.; DARWISH, M. *Stability studies of the effect of crosslinking on hydrochlorothiazide release*. Drug Discov Ther., Vol. 3, N. 3, 2009, 136-142.
11. SINGH, S.; MANIKANDAN, R. *Alteration in Dissolution Characteristics of Gelatin-Containing Formulations*. Pharmaceutical Technology, 2002, 36-58
12. INJAC, R.; SRDJENOVIC, B. *Thermostability Testing and Degradation Profiles of Doxycycline in Bulk, Tablets, and Capsules by HPLC*. Journal of Chromatographic Science, Vol. 45, 2007, 623-628.
13. WINSTON, P.; BATES, D. *Saturated solutions for the control of humidity in biological research*. Ecology, Vol. 41, N. 1, 1960, 232-237.
14. U.S. pharmacopeia, USP30-NF25, 2007.