

Asetil Salisilik Asit ve Askorbik Asit İçeren Mikropelletlerin Formülasyon Parametreleri ve Stabiliteleri Üzerinde Çalışmalar

Studies on the Formulation Parameters and Stabilities of Micropellets
That Contain Aspirin And Ascorbic Acid

Kandemir CANEFE*

Güलगül DUMAN*

ÖZET

Bu çalışmada önce Aspirin ve Askorbik asit içeren mikropelletlerin preformülasyonu üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Mikropelletlerin hazırlanmasında basamaklı tabak aleti ve yöntemi kullanılmıştır. Pilot imalata geçmeden önce, mikropellet oluşması için formülasyon parametreleri incelenmiştir.

Daha sonra Aspirin ve Askorbik asit için uygun geometrik yapıda ve teknolojik açıdan istenen niteliklere sahip, imalat verimi yüksek mikropellet formülasyonu saptanmıştır. Daha sonra yine basamaklı tabak aleti kullanılarak kaplama işlemi yapılmıştır.

Son olarak, Aspirin ve Askorbik asitin kaplanmış ve kaplanmamış mikropelletler halinde değişik saklama ortamlarında dayanıklılığını kontrol için ön stabilite araştırması ve diğer farmasötik teknolojik kontroller yapılmıştır.

SUMMARY

With in the scope of this study, initially, the preformulation of the micropellets that contain Aspirin and Ascorbic acid were studied. For the prepration of the micropellets, "pelletizing dish" apparatus was

Redaksiyona Verildiği Tarih: 16.3.1988

*** Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.**

used. Before laboratory scale production, parameters of the micropellets formulations were examined.

Consequently, micropellets formulation which has an appropriate geometrical structure for Aspirin and Ascorbic acid as well as technologically satisfactory for high production efficiency was determined coating procedure was carried out again using the "pelletizing dish".

Finally Aspirin and Ascorbic acid micropellets coated and uncoated were submitted to prestability tests as well as other pharmaceutical technologic quality controls in order to test their stability in different storage conditions.

Anahtar kelimeler

Aspirin, Askorbik asit, basamaklı tabak aleti, ön stabilite çalışmaları, çözünme hızı, ilaç formülasyonu.

Tedavide çok kullanılmalarına rağmen bazı etken maddelerin ilaç formülasyonlarına ve stabilitelere ait problemlerin hala devam ettiği bilinmektedir. Özellikle polifarmasötik yapıdaki müstahzarlarda bu teknolojik problemler daha yüksek oranda ortaya çıkmakta ve çözümlerinde ancak özel farmasötik teknolojik işlemler ve uygulamalarla sağlanabilmektedir.

Bu çalışmada, Asetil salisilik asit ve Askorbik asiti dış etkilerden ve birbirleriyle karşılıklı etkileşimden korumak üzere, basamaklı tabak yöntemi ile modern ilaç şekli olan, polimerlerle kaplanmış mikropelletlerin hazırlanması ve böylece uygun formülasyonla geçimsizlik ve stabilite problemlerinin önlenmesi hedef alınmıştır. Böylece ülkemiz ilaç sanayiinde henüz yaygın imalatı başlamamış olan bu polifarmasötik yapının gerek imalatına, gerekse dayanıklılığına ait bir kısım teknolojik parametrelerin aydınlatılması ve memleketimiz ilaç endüstrisinin faydalanılabileceği, yol gösterici bilimsel verilerin toplanması hedef alınmıştır.

DENEL BÖLÜM

Materyal

Aseton (Merck), Askorbik asit (Roche), Aspirin (Bayer), Etanol % 96 h/h (Tekel), Eudragit E 100 (Röhm-Pharma), Eudragit L 100 (Röhm-Pharma), Glasiyel Asetik asit (Merck), Hidroklorik asit

(Merck), İzopropil alkol (Merck), Kloroform (Merck), Kolloidal silisyum dioksit (=Aerosil 200) (Degussa), Polivinil pirolidon (=Kollidon 25) (BASF), Sert jelatin kapsül (Eli Lilly), Sodyum asetat (Panreac).

Metod

1. Mikropelletlerin Hazırlanması

Mikropelletlerin hazırlanmasında, draje kazanı yöntemi, tabak yöntemi, akışkanlaştırıcı yatak yöntemi, yaş granülasyon + marumerizer yöntemi, basamaklı tabak yöntemi, tapo sistem kullanılmaktadır (1-5). Bunlar arasında en yeni sistem tapo sistemidir. Laboratuvar şartlarına uygunluğu ve üstün bir yöntem olduğundan basamaklı tabak yöntemi kullanılmıştır (1).

Hem Aspirin hem de Askorbik asit için ayrı ayrı teknik veriler saptanmıştır. Tabanın eğim açısı, tabanın dönme hızı, püskürtülen bağlayıcı çözelti miktarı belirlenmiştir.

Mikropelletlerin dış görünüşleri, partikül büyüklüğü, ufalanma- aşma yüzdesi, küme dansitesi, değişik formülasyonlar için yukarıdaki teknik verilerle karşılıklı gözden geçirilmiştir. Çalışmada 0.354-0.707 mm partikül büyüklüğüne sahip mikropelletler eleme suretiyle elde edilip kullanılmıştır.

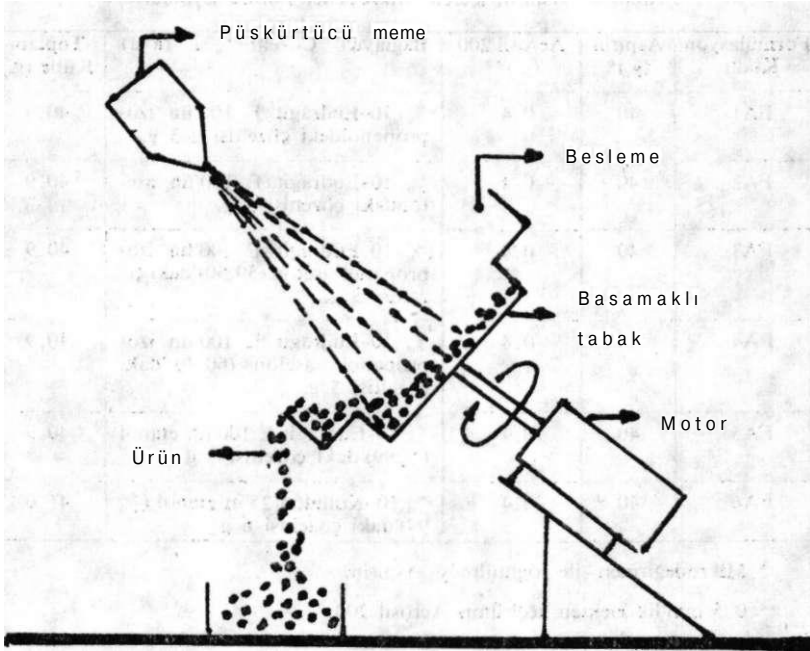
Ön denemeler tamamlandıktan sonra uygun formül ve çalışma şartları saptanmış ve imalata geçilmiştir.

1.1. Basamaklı Tabak Yöntemi ile Mikropellet İmalatı

Pilot imalat için tasarımı ve yapımı daha önce Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında geliştirilen, basamaklı tabak aleti kullanılmıştır (1).

Basamaklı tabak yöntemi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Bu çalışmada mümkün olduğu kadar az sayıda ve miktarda yardımcı madde kullanılmasına özen gösterilmiştir. Bu amaçla, tozların akışkanlığını arttıran Kolloidal silisyum dioksit (= Aerosil 200) genel olarak % 1 oranında ve bunun yanısıra uygun miktarda bağlayıcı



Şekil 1 : Basamaklı Tabak Yöntemi

çözeltiler kullanılmıştır. Aspirin 15 saniye mikrodeğirmende öğütüldükten sonra formülasyonlarda kullanılmıştır.

En uygun formülasyonun seçilebilmesi için önce değişik formüller denenmiştir. Tablo 1'de Aspirin ve Tablo 2'de C vitamini mikropellet formülasyonları gösterilmiştir.

Mikropellet imalatı sırasında, Metakrilat ester kopolimeri olan Eudragit E 100'ün ve Kollidon 25 in uygun çözeltileri bağlayıcı ajan olarak kullanılmıştır. Kollidon 25'in diğer ismi Povidone (= Polivinil pirolidon) olup, farmasötik teknolojide bağlayıcı olarak kullanılmaktadır (6, 7).

Sonuç olarak FA₆ ve FC₆ formülasyonları ile uygun farmasötik niteliklerde mikropelletler elde edildiğinden daha sonraki çalışmalarda bu formülasyonlar kullanılmışlardır.

Tablo 1. Aspirin içeren Mikropellet Formülasyonları

Formülasyon Kodu:	Aspirin (g.)*	Aerosil 200 (g.)**	Bağlayıcı Çözelti %'si (a/a)	Toplam Kütle (g.)
FA1	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün izopropanoldeki çözeltisi 5 g.	40.9
FA2	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün asetondeki çözeltisi 5 g.	40.9
FA3	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün izopropanol:aseton (50:50)'daki çözeltisi 5 g.	40.9
FA4	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün izopropanol:aseton (60:40)'daki çözeltisi 5 g.	40.9
FAS	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün etanol (%99)'daki çözeltisi 5 g.	40.9
FA6	40	0.4	% 10-Kollidon 25'in etanol (% 99)'daki çözeltisi 6 g.	41.0

* Mikrodeğirmen ile öğütülmüş Aspirin.

** 0.5 mm'lik elekten geçirilmiş Aerosil 200

Tablo 2. Askorbik Asit İçeren Mikropellet Formülasyonları

Formülasyon Kodu:	Askor. Asit (g.)	Aerosil 200 (g.)**	Bağlayıcı Çözelti %'si (a/a)	Toplam Kütle (g.)
FC1	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün izopropanoldeki çözeltisi 5 g.	40.9
FC2	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün aseton-daki çözeltisi 5 g.	40.9
FC3	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün izopropanoaseton (50:50) karışımındaki çözeltisi 5 g.	40.9
FC4	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün izopropanol:aseton (60:40)'daki çözeltisi 5 g.	40.9
FC5	40	0.4	% 10-Eudragit E 100'ün etanol (% 99)'daki çözeltisi 5 g.	40.9
FC6	40	0.4	% 10-Kollidon 25'in etanol (% 99)'daki çözeltisi 6 g.	41.0

** 0.5 mm'lik elekten geçirilmiş Aerosil 200

2. Mikropelletlerin Kaplanması

Çalışmamızda tekrar basamaklı tabak aleti kaplama amacıyla kullanılmıştır.

Kaplama materyali olarak akrilik reçineler kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan akrilik reçine katyonik karakterde bir kopolimer olup, Dimetil etil akrilat ve Nötral metakrilik asit esteridir. Ticari adı Eudragit E 100 olup, yaklaşık pH 5 civarında çözünmektedir (8).

Kaplama çözeltisi aşağıdaki formülde yer aldığı şekilde hazırlanmıştır:

Polimer	: 3 g
İsopropil alkol	: 40 g
Aseton	: 57 g

Akrilik reçinelere ait firma referans kitabında, yaklaşık % 2.5 oranında kuru polimer kullanılacağı belirtildiğinden formülasyon buna uygun tertip edilmiştir (8, 9).

Kaplama için, basamaklı tabak 40°C ye kadar ısıtılmış ve tam tartılmış, 10 g kadar mikropellet basamaklı tabağa yerleştirilmiştir. Dönme işlemi bir süre devam ettikten sonra atomizer yardımıyla yine her defasında 0.05 ml olacak şekilde 10 saniye aralıklarla püskürtme işlemi yapılmıştır. Kaplama işlemi tamamlandıktan sonra mikropelletler bir alt basamağa geçmiştir. Elek yardımıyla 0.5 - 1.00 mm partikül büyüklüğündeki kaplanmış mikropelletler ayrılmıştır. Daha sonra 00 numaralı sert jelatin kapsüllere 200 mg Aspirin ve 50 mg Askorbik asit mikropelletleri ayrıca yine kapsüllere 242 mg kaplanmış Aspirin ile 62 mg kaplanmış Askorbik asit mikropelletleri birarada konularak kullanılmışlardır.

3. Ön Stabilite Çalışmaları

Mikropelletler, koyu renkteki kapaklı şişelerde, şişenin ağzı hafif aralık olarak, aşağıda belirtilen saklama şartlarında 1 ay süreyle bekletilmişlerdir.

Saklama ortamları:

a- İklim dolabında (Nüve ID 300), $22 \pm 2^\circ\text{C}$ de $\% 60 \pm 6$ bağıl nem içeren ortam.

b- Etüvde (Heraus FT 420), 50 °C de % 60 ± 6 bağıl nem içeren desikatörlerdir.

Testlerin yürütülmesinde, başlangıçta ve 1 ay sonra alman örneklerde miktar tayinleri yapılmıştır.

4. Mikropelletlerde Yapılan Kontroller

Mikropelletlerin organoleptik kontrolleri, stereo mikroskop yardımıyla yapılmıştır. Mikropelletlerin mikrofotoları Nikon AFM sistemiyle çekilmiştir.

Mikropelletlerin partikül büyüklüğü dağılımını saptamak üzere elek analizi yöntemi kullanılmıştır. Elek analizinde, Retsch firmasının ASTM standardına uygun elek takımı ve Erweka firmasının DIN 4188 standardına uygun mini elek takımından faydalanılmıştır. Elek analizi sonucu her bir fraksiyonun ağırlıkları ve bunların % olarak miktarları bulunmuş ve grafiğe aktarılmıştır. Daha sonra mikropelletlerin yüzey alanları hesaplanmıştır (13).

Mikropelletlerin ufalanma-aşınma kontrolü, Roche friabilatörü yardımıyla yürütülmüştür. Ayrıca mikropelletlerin küme dansiteleri tespit edilmiştir.

Kaplanmış ve kaplanmamış mikropelletlerde ve araştırmamızda kullanılan sert jelatin kapsüllerde nem tayini için Sauter firmasına ait Inframatic nem ölçme cihazı kullanılmıştır.

Mikropelletlerde, dağılma kontrolü, 0.1 N HCl içerisinde, 37 ± 1 °C de, Manesty TD 92 dağılma testi aletinde yapılmış ve 6 kapsül-den elde edilen dağılma sürelerinin ortalaması, mikropelletlerin dağılma süresi olarak belirlenmiştir.

Çözünme hızı kontrolü, 0.1 N HCl içeren ortamda, 37 ± 1°C de (Erweka Tip DT) USP XXI'de yer alan "Paddle" yöntemi kullanılarak yapılmıştır (10).

Aspirin ve Askorbik asitle hazırlanan mikropelletlerde miktar tayini spektralfotometrik olarak yapılmıştır (11, 1 2).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tedavide çok kullanılan Aspirin ve Askorbik asitin birlikte kullanımı üzerine, ülkemiz iklim koşullarına uygun modern bir ilaç şekli olan mikropellet formülasyonunun saptanması amacı ile yapılan bu

çalışmada, öncelikle referans kaynaklara dayanarak, maddelerin tanımı ve fiziko-kimyasal özelliklerinin belirlenmesi yoluna gidilmiştir.

Mikropellet eldesinde verimli bir imalat için uygun formülasyon ve uygun yöntemin seçimi önemlidir. Pilot imalat için tasarımı ve yapımı daha önce Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında geliştirilen, basamaklı tabak aleti ve yöntemi kullanılmıştır.

Preformülasyon çalışmalarında mümkün olduğu kadar az sayıda ve miktarda yardımcı madde kullanımına özen gösterilmiştir.

Mikropellet imalatında bazı teknolojik faktörler saptanmıştır. Kullanılan basamaklı tabağın eğimi arttıkça mikropelletlerin boyutları küçülmektedir ve kullanılan bağlayıcı çözelti miktarı artmaktadır. Yapılan denemelerle kullanılan etken maddeler için en uygun açı 45° olarak saptanmıştır. Basamaklı tabağın dakikadaki devir sayısı arttıkça daha sıkı aglomerasyon gözlenmektedir. Bu nedenle bu çalışmada 35 devir /dakika hız uygun bulunmuştur. Formülasyon sırasında birbirine yakın irilikte ve dansitede tozların kullanımı önemlidir. Tabaktan akma sırasında farklılıklardan dolayı aglomerasyonda homejenizasyon kaybolup daha poröz, gevşek mikropelletler oluşmaktadır (4).

Mikropelletlerin küresele yakın olması çözünme hızı ve etken madde çıkışı için önemli bir parametredir. Bu hususu sağlamak üzere mikropellet imalatında kullanılan bağlayıcı çözeltinin her defasında 0.05 ml olmak üzere 10 saniye aralıklarla püskürtülmesi uygun bulunmuştur.

Askorbik asitle hazırlanan ve ön denemelerde kullanılan formülasyonlarla elde edilen gözlemler sonucu, FC_6 formülasyonu ile küresel yapıda, yüzeyi düzgün mikropelletler elde edilerek kullanılması uygun bulunmuştur.

FA_6 formülasyonu ile elde edilen Aspirin ve FC_6 formülasyonu ile elde edilen Askorbik asit mikropelletleri oldukça dar partikül büyüklüğü dağılımı göstermektedir (Tablo 3,4).

Yine FC_6 ve FA_6 formülasyonlarında yapılan ufalanma-aşınma kontrollerinde 0.707-0.351 mm arasındaki mikropelletlerin kırılma direncinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3. FA₆ Formülasyonundan Hareketle Hazırlanan ve Aspirin İçeren Mikropellet Fraksiyonlarının Yüze Alanları

Elek Aralıkları cm	Ortalama Elek Geniřliđi (A)cm	Fraksiyon Ağırlığı (g)	Fraksiyon % mikt.(B)	dav (AxB) 100	(ΔO) (cm ² .g ⁻²)
0.0707-0.0595	0.0651	4.67	46.70	0.0304	77.861
0.0595-0.0500	0.0548	3.91	39.10	0.02143	92.476
0.0500-0.0354	0.0427	1.52	15.20	0.00649	118.698

Tablo 4. FC₆ Formülasyonundan Hareketle Hazırlanan ve Askorbik Asit İçeren Mikropellet Fraksiyonlarının Yüze Alanları

Elek Aralıkları cm	Ortalama Elek Geniřliđi (A) cm	Fraksiyon Ağırlığı (g)	Fraksiyon % mikt.(B)	dav (AxB) 100	(ΔO) (cm ² .g ⁻²).
0.0707-0.0595	0.0651	2.763	24.63	0.0179	68.199
0.0595-0.0500	0.0548	3.225	32.25	0.0177	80.502
0.0500-0.0354	0.0427	4.012	40.12	0.0171	103.661

FA₆ formülasyonu ile elde edilen mikropelletlerde, küme dansitesi 0.39 ± 0.02 g/cm² ve FC₆ formülasyonu ile elde edilen küme dansitesi 0.42 ± 0.04 g/cm² olarak bulunmuştur.

FA₆ formülasyonunda elde edilen mikropelletlerde % olarak ufulanma aşınma miktarı $\% 0.75 \pm 0.13$ ve FC₆ formülasyonu ile elde edilen mikropelletlerde $\% 0.72 \pm 0.12$ olarak saptanmıştır.

Hazırlanan mikropelletler, toz haldeki etken maddeler ve kaplanmış mikropelletler değişik saklama ortamlarında, bir ay süre ile bekletilmişlerdir. Yapılan çözümler hızı deneyleri ve miktar tayinleri sonucu, bir ay sonra kaplanmış mikropelletler yüksek sıcaklık ve nemli ortamda dayanıksız bulunmuştur.

Ayrıca her ortamda yukarıda belirtilen örnekler için nem içeriğinin arttığı gözlenmiştir. Kaplanmış mikropelletlerin içerisinde saklanmış olan nemin etken maddenin belli bir süre sonra bozulmasına neden olduğu kanısına varılmıştır. Bunun dışında yüksek sıcaklığın (50°C) etkisi ile maddelerin çok kısa sürede bozulduğu anlaşılmaktadır. Konu üzerindeki başka bir araştırmada bu sonucu desteklemektedir(14).

Tablo 5. ve Tablo 6. da Aspirin ve Askorbik asit içeren mikropelletlerde miktar tayin sonuçları görölmektedir.

Tablo 5. Aspirin İçeren Mikropelletlerde Miktar Tayini Sonuçları (n = 2)

Mikropelletler	Ortam Şartları	Zaman	Bulunan değer x (% olarak)	Standart Sapma
Kaplanmamış Mikropelletler	22°C, %60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	96.90 93.50	0.57 2.12
	50°C, %60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	96.90 90.90	0.57 0.99
Kaplanmış Mikropelletler	22°C, % 60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	97.85 86.45	0.60 4.46
	50°C, % 60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	97.85 79.15	0.60 4.17

Tablo 6. Askorbik Asit İçeren Mikropelletlerde Miktar Tayini Sonuçları (n = 2)

Mikropelletler	Ortam Şartları	Zaman	Bulunan değer x (% olarak)	Standart Sapma
Kaplanmamış Mikropelletler	22°C, % 60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	98.15 98.30	0.60 0.71
	50°C, % 60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	98.15 88.45	0.60 1.48
Kaplanmış Mikropelletler	22°C, % 60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	97.25 92.73	1.20 5.03
	50°C, % 60 bağıl nem	t = 0 t = 1 ay	97.25 63.70	1.20 6.64

Aspirin mikropelletlerinin total yüzey alanı $289.035 \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak hesaplanırken, Askorbik asit mikropelletlerinin total yüzey alanı $252.362 \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Tablo 5. ve Tablo 6. da değişik mikropellet fraksiyonlarının yüzey alanları görülmektedir.

Değişik saklama ortamlarında bekletilen veya imalatın hemen arkasında, Aspirin ve Askorbik asit içeren kaplanmış veya kaplanmamış mikropelletlerde, çözünme hızı deneyleri yapılmıştır.

Mikropelletlerin şekillerinin küresele yakın olmasının çözünme hızını arttırdığı düşünülmektedir. Kaplama işlemi ile mikropelletlerin küreselleşmesi arttırılmıştır. Böylece çözünme hızı parametreleri yüksek bulunmuştur. Aspirin ve Askorbik asidin yüzey alanları, diğer farma-

sötik dozaj şekillerine göre, mikropellet hazırlama tekniği ile göreceli olarak büyütülmüş olduğundan, bu da çözünme hızını artırıcı bir faktör olarak rol oynamıştır.

Çözünme hızı karakteristiklerinin en fazla 1. derece kinetik denkleme uyduğu anlaşılmıştır. I. derece kinetik denklemi ile elde edilen determinasyon katsayıları yüksek değerlerdedir (Tablo 7).

Tablo 7. FA₆ ve FC₆ Formülasyonundan Hareketle Hazırlanan Aspirin ve Askorbik Asit İçeren Mikropelletlerin Hesaplanan Çözünme Hızı Sabiteleri ve Determinasyon Katsayıları

Formülasyon Kodu	0. Derece Kinetik		1. Derece Kinetik		Hixon ve Crowell Eşitliğine Göre	
	*k dakika ⁻¹	+r ²	dakika ⁻¹	+r ²	% mg dak	+r ²
FA ₆ (Kaplanmamış Mikropelletler)	4.140	0.840	0.016	0.980	0.082	0.952
FA ₆ (Kaplanmış Mikropelletler)	2.610	0.867	0.008	0.985	0.049	0.964
FC ₆ (Kaplanmamış Mikropelletler)	4.390	0.814	0.075	0.967	0.091	0.932
FC ₆ (Kaplanmış Mikropelletler)	2.879	0.884	0.043	0.990	0.056	0.974

+r² : Determinasyon katsayısı

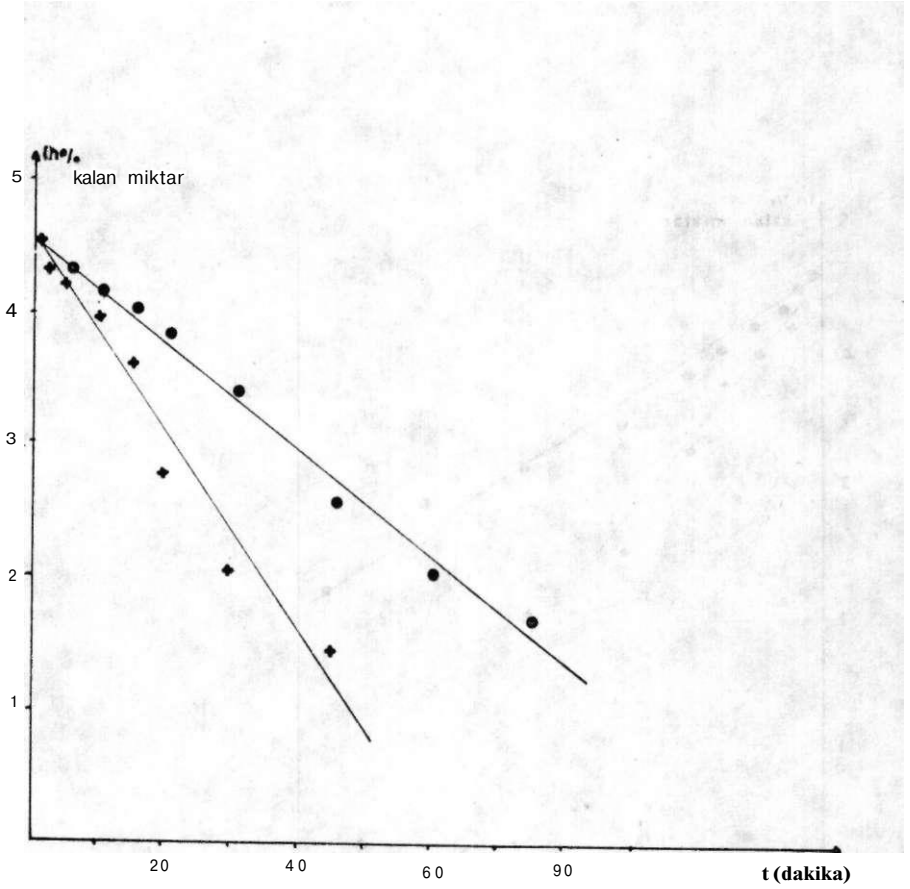
*k : 0. derece kinetiğe ait çözünme hızı sabiti

**k : 1. derece kinetiğe ait çözünme hızı sabiti

***k : Hixon ve Crowell'e göre çözünme hızı sabiti

FA₆ ve FC₆ formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri şekil 2 ve şekil 3'de gösterilmiştir.

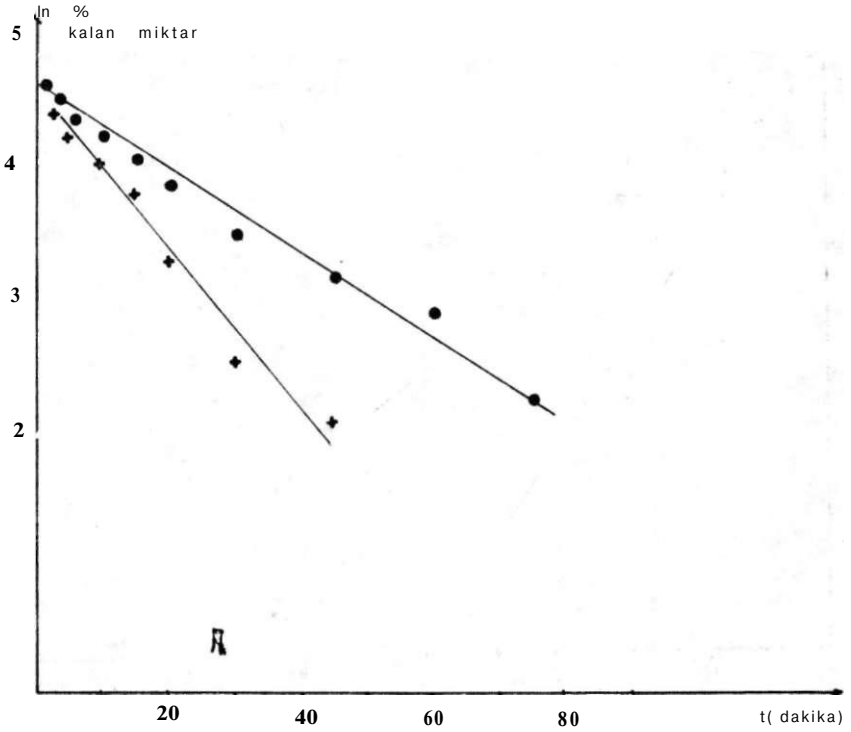
: Yapılan çalışmalarla, kaplanmış mikropelletlerde nem içeriğinin arttığı gözlenmiştir. Kaplanmış mikropelletlerin içerisinde saklanmış olan nemin etken maddenin belli bir süre sonra bozulmasına neden olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca yüksek sıcaklık (50°C) etkisi ile maddelerin çok kısa sürede bozulduğu izlenmiştir.



Şekil 2 : FA₀ Formülasyonu ile Hazırlanan Aspirin İçeren Mikropelletlerin 37° C deki 0.1 N Hidroklorik Asit Çözeltisi İçinde Çözünme Hızı Profilleri

◆ : Kaplanmamış mikropelletler

● : Kaplanmış mikropelletler



Şekil 3 : FC₆ Formülasyonu ile Hazırlanan Askorbik Asit İçeren Mikropelletlerin 37° C deki 0.1 N Hidroklorik Asit Çözeltisi İçinde Çözünme Hızı Profilleri

◆ : Kaplanmamış mikropelletler

● : Kaplanmış mikropelletler

LİTERATÜR

1. Canefe, K., Özyurt, C, "Mikropelletlerin Pilot-İmalat Teknolojileri ve Formülasyon Yapıları Üzerine Çalışmalar", *Doğa*, 10, 12-20 (1986).
2. Lechmann, K., Drener, D., "Coating of Tablets and Small Particles with Acrylic Resins by Fluidized Bed Technology", *J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr.*, 2, 31-43 (1981).
3. Reynolds, A.D., "A New Technique for the Production of Spherical Particles, *Manif. Chem. Aerosol News*, 40-43 (1970).
4. Könler, H., "Kotinuierliche Granulatherstellung in der pharmazeutischen Verfahrenstechnik", *A.P.V., Informationsdients*, 20, 83-90 (1974).
5. Bruynickx, B., "Film Coating von Pellets und Kristallen in Topo-System", *Acta Pharm. Pharm. Tech.*, 29, 241-244 (1983).
6. Jager, K., Bauer, K., "Verwendung von Polymerblends aus Polyvinyl pyrrolidonen zur Optimierung der Eigenschagften von Aufbau Granulaten und Tabletten", *Acta Pharm. Tech.*, 30 (1), 85-89 (1984).
7. Bunler, V., Klodwing, U, "Characterizing the Molecular Weight of Polyvinyl Pyroli-done," *Acta Pharm. Tech.*, 30, 317-320 (1984).
8. Eudragit Acrylic Resins at once Glance, Röhm. Pharma, Danışma Kitabı, Darmstadt.
9. Mac Dannel, D., Brit. Patent No: 742, 007 (1955).
10. The United States Pharmacopeia (USP XXI) 21th Rev., The National Formulary (NF XVI) 16th Ed., Easton, Mack Printing Comp., 1985.
11. Tinker, R., MacBAY, A., "Spectrofotometric Determination of Acetyl Salicylic Acids" *J. Amer. Pharm. Assoc.*, Vol: XLXL III, 315-317 (1954).
12. Poust, R., Colaizzi, J., "Copper Catalyzed Oxidation of Ascorbic Acid in Gels and Aqueous Solutions of Polysorbate 80", *J. Pharm. Sci.*, 57, 2119-2125 (1968).
13. Canefe, K., İzgü, E., "Tarım İlaçlarının Ambalajlanmasında Kullanılan Plastik Materyaldeki Pestisit Kalıntıları Üzerine Araştırmalar", *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 11, 53-69 (1981).
14. Delonca, H., Puech, A., Sequra, G., Joachim, J., "influence des Excipients et des Conditions de Stockage sur la Conservation des Medicaments. III. Cas des Comprimés Enrobes a Base D'acide Acetylsalicylique", *J. Pharm. Belg.*, 27, 40-49(1972).