

Farklı Gereçlerle Hazırlanan Granülelerin Tabletten Fiziksel Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Untersuchung des Einflusses von Granulaten, Welche durch die verschiedenen Geraete hergestellt wurden, auf die physikalischen Eigenschaften von Tabletten

Tamer BAYKARA* ve Nevin ÇELEBİ*

GİRİŞ

Tablet imalatında standartlaştırılmamış her türlü çalışma koşulu, tabletin fiziksel özelliklerinde farklı bir karakter olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Örneğin imalat sırasında granülenin maruz kalacağı mekanik zorlamalar (sürtünme vs) granülenin partikül büyüklüğü ve dağılımının değişmesine neden olmakta, bu da granülenin kötü akma özelliği kazanmasına, küme dansitesinin değişmesine ve tabletin basım karakterinde değişkenliklere ve tabletten tablete değişen ağırlık sapmalarına neden olmaktadır (2,3). Yaş yöntemle hazırlanan granülelerin kırılganlıkları üzerine etkiyen faktörler, a) Kullanılan bağlayıcı maddelerin cins ve derişkenlikleri (4-9), b) Elenmiş yaş granülenin yüksek sıcaklıkta ani olarak kurutulması, granülenin kırılganlığının artmasına neden olmakta (10) ve birbirini takip eden işlemler sırasında partiküller arasındaki sürtünmeler nedeniyle granülenin partikül büyüklükleri ve dağılımları kontrol edilemeyecek bir biçimde değişmektedir. Bu da teknolojik uygunluktan tutunda, ilacın yararlılığına kadar uzanan olumsuz sonuçların meydana gelmesine neden olmaktadır (12-15). c) Üçüncü bir

Redaksiyona verildiği tarih: 22 Mart 1982.

* Farmasötik Teknoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi. Ankara Üniversitesi.

faktör de granülenin içermesi istenilen nem miktarıdır (11,16). d) Granülenin kurutulmadan önce ve kurutulduktan sonra elendikleri eleklerin gözenek büyüklükleri arasındaki oran (17), bu gün literatürde belirtilmektedir.

Tektür dağılımlı partiküllere sahip toz veya granüle, eğer az basınçlı yeterli sertlikte tablet veriyorsa; bu teknolojik bakımdan erişilmek istenilen en iyi (optimum) bir sonuçtur. Bazen granülerin partikül büyüklüğü dağılım sınırının dar bir aralıkta olmadığı ve bu dağılımın tozun içinde varyasyon gösterdiği hallerde, yeterli tablet sertliği (Druckfestigkeit) tabletin kapak-atmaya meyline bir ölçüt teşkil etmemektedir. Bu gibi fiziksel değişkenliklerin çoğu, granülenin partikül büyüklüğü ve dağılımının değişmesi ile yakından ilgilidir (18-22).

Tablet imalatı sırasında kurutulmuş granüeller, diğer karıştırma işlemleri sırasında ve de bunu takiben basımda, tablet makinasının titreşimi ile birbirlerine sürtünerek, kırılmaya-ufalanmaya maruz kalmaktadırlar. Böylece yine partikül büyüklüğü ve dağılımı ile partikül şekli kendiliğinden değişikliğe uğramaktadır (22).

Tablet granülesinin sütünmeye karşı direncini, yani kırılgenliğini (friabilité) nicel olarak saptamak için önce, iki plaka arasına yerleştirilmiş granüle kütlesinin üzerine uygulanan kuvvete karşı granülenin göstermiş olduğu direnç saptanmıştır (2,3,23). FONNER (24) ve arkadaşları, tablet imalatı sırasında granüle kırılgenliğinin, statik şekilden çok sürtünme halinde, yani gerçeğe benzetilmiş bir biçimde saptanması gerektiğini görmüşlerdir. Bu amaçla, kapalı bir kap içinde granüle, belirli bir süre çalkalanarak karıştırılmış ve belirli meş arasındaki partiküllerin ağırlıklarındaki artma tesbit edilmiştir. Daha sonra Roche Friabilatörünün bu amaçla ilk kez kullanılması, MARKS (25) ve arkadaşları tarafından ve sonuçlarının geliştirilmesi de HUNTER (26) tarafından yapılmıştır. Son olarak, RUBINSTEIN (27) ve arkadaşları Roche Friabilatöründe belli süre ve devirde aşınmaya-kırılmaya maruz bıraktıkları granüleyi sonradan elek analizine tabi tutarak, partikül büyüklükleri dağılımında yararlanarak granülenin kırılgenlik indeksini saptamışlardır.

$$\text{Kırılgenlik indeksi} = \frac{\text{Testten sonra partiküllerin çapı (Medyan)}}{\text{Testten önce partiküllerin çapı (Medyan)}} \times 100 \%$$

Yukarıdaki eşitlikten hesaplanan değer, granülenin kırılma indeksi bize vermektedir. Granüle ne kadar kırılma ise, bu değer o denli sifıra doğru yaklaşmaktadır. Sayı 1'e yakınsa granülenin kırılma değeri azdır. Bu değer birden uzaklaşıp sifıra yaklaştıkça, kırılma da o denli artmaktadır.

Biz bu araştırmamızda, aynı koşullarda ve yaş yöntemiyle, fakat granüle kütlesinin farklı gereçlerle hazırlandığı hallerde, granülenin kırılma değerinde herhangi bir değişkenlik olup olmadığını göstermeye, eğer varsa, bu değişkenliğin, basılan tabletin fiziksel özelliklerine ne ölçüde yansıtılabileceğini göstermeye çalıştık.

DENEYSEL BÖLÜM

Granülenin Hazırlanması:

Granüle formülü:

Laktoz	390 g.
Patates nişastası	100 g.
Bağlayıcı % 4 a/h PVP Çöz	136.3 g.
Kaydırıcı-Kaypaklaştırıcı	% 2

Kaydırıcı-kaypaklaştırıcı olarak aşağıda formülü verilen karışım kullanılmıştır.

HDK-V-15".	1 k.
Talk".	k.
Magnezyum Stearat ^e ..	3 k.

Tozların pat kıvamına getirilmesi işlemi; melanjör^d ve planet^e karıştırıcılarda ayrı ayrı yapıldı. İki farklı gereçle hazırlanmış granül elde edildi.

Laktoz^f, patates nişastası^g, küp karıştırıcıda^h, 30 dakika karıştırılıp, sonra melanjörde pat kıvamına gelinceye kadar % 4 a/h

- a) Hochdisperse Kieselsaeure, Wecker Chem. GmbH, B. Almanya.
- b) BDH, Pool, İngiltere,
- c) Riedel, B. Almanya,
- d) Erweka, Laborknetter, Type LK5, B. Almanya,
- e) Erweka, Planetenrührwerk, Type PRS, B. Almanya,
- f,g) Farmasötik kalite,
- h) Erweka, Kubusmischer, Type KB 15/UG, B. Almanya,

lık PVPⁱ çözeltisi ilave edildi. Daha sonra 1.6 mm lik elekten^l geçirilerek, hava cereyanlı etüvde^k 50° ± 2 C de, 1.5 saat süre ile kurutuldu. Kurutulduktan sonra granüeller, 1.6 mm. lik elekten geçirildi. Böylece Formül I oluştu. Pat kıvamına getirme işlemi bu kez de melanjör yerine, planet karıştırıcı kullanılarak yapıldı. Formül I deki diğer işlemlerin hepsi aynen tekrarlandı. Formül II oluştu.

Formül I ve Formül II den 100 er g alınıp, partikül büyüklüğü analizi için vibrasyon eleğinde^l, teker teker elek analizine tabi tutuldu^m. Böylece Formül Ia ve Formül IIa oluşur.

Formül I ve Formül II granülerinden 100 er g alınıp, Roche Friabilatöründe ufalanma-aşınma işlemine tabi tutulduⁿ. Ufalanma-aşınmaya maruz kalan bu granülerde, yukarıdaki gibi partikül büyüklüğü analizi yapıldı. Aynı tipe ait olan elek fraksiyonları bir araya getirildi ve karıştırıldı. Böylece, Formül Ib ve Formül IIB oluştu.

Formül Ia (FIa), Formül Ib (FIb), Formül IIa (FIIa) ve Formül IIB (FIIB) granüelleri üzerinde aşağıdaki deneyler yapılmıştır.

Granülerde Akış Hızı Tayini: 20 g granülenin Flowtesteor aletinde akış hızı tayin edildi. Deney 10 kez yinelenip, ortalaması alındı.

Küme Dansitesi Tayini: 10 g granülenin 25 ml lik mezürdeki hacmi ölçüldü, $dk = \frac{M_k}{V_k}$ (g/cm³) formülünden hareketle, her bir formülün küme dansitesi hesaplandı. Deney 5 kez yinelenip ortalaması alındı.

Tabletlerin Basılması: Yukarıda formülü verilmiş olan, kaydırıcı-kaypaklaştırıcı karışımından, her bir formüle % 2 oranında ilave edilip, uygun büyüklükteki cam bir kavanoz içinde, asimetric hareketlerle (Tubula karıştırıcısına benzetimli olarak) 10 dakika süre

- i) Kollidon 25, BASF, B. Almanya,
- 1) Erweka, Feucht Granulator, Type FGS, B. Almanya,
- k) Ender, Tip, E.Ö., Yerli Yapım.
- l) Retsch, Prüfsiebe, B. Almanya.
- m) Eleme süresi 20 dak. ve titreşim genliği 2 mm.
- n) 10 dak. süre ile ve 25 devir/dak. da.
- o) Erweka, Type GDT, B. Almanya.

ile elle döndürülerek karıştırıldı. Bu granüleler tablet makinasında^p 10 mm çaplı, tekli ve düz yüzlü zımba ile ağırlıkları 325 - 330 mg olacak şekilde basıldı.

Tabletlerin üzerinde yapılan çalışmalar: Hazırlanan tabletlerde, aşağıdaki kontroller yapılmıştır.

a) **Ağırlık Kontrolü:** Hazırlanan tabletlerden 20 adet alınarak, ağırlıkları saptandı ve ortalama ağırlıkları hesaplandı^r.

b) **Sertlik Kontrolü:** Her bir tabletin, basımdan hemen sonra ve 24 saat sonraki sertlikleri^s tayin edildi. 10 tabletin sertlik ortalaması alındı.

c) **Ufalanma-aşınma Kontrolü:** 10 adet tablet tartılarak, Roche Friabilatöründe 25 devir/ dak. da 5 dakika süre ile döndürüldü. Sonra tabletler teker teker alınıp, birlikte tartıldı. Ağırlık kaybı saptandı ve buradan % kayıp hesaplandı.

d) **Dağılma Kontrolü:** T.F. 1974'te (28) verilen yönteme göre yapıldı*. Bu amaçla, pepsin içermeyen 37° ± 2 C lik yapay mide ortamı kullanıldı (29). Deney her defasında 6 tabletle 3 kez yineleni.

e) **Kalınlık:** Her bir tablet grubundan 20 tablet alınarak kalınlıkları ölçüldü^u. Ortalama kalınlıkları bulundu.

Bulgular istatistiksel olarak karşılaştırılıp değerlendirilmiş, bu amaçla, eşlerarası ve gruplararası farklılıkların önem kontrolü, Student "t", Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek ve Mann-Whitney testlerine göre yapılmıştır^v. Ortalama, bağıl sapma ve ortalamaların, t 0.05 e göre güvenilirlik sınırları hesaplanmıştır (30).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Her iki granülenin kırılma indeksi hesaplandığında Şekil 1 ve 2, melanjörde imal edilmiş granülelerin kırılma indeksleri 0.450 ± 0.0012 iken bu değer, planeter karıştırıda 0.580 ± 0.006 olarak bulunmuştur. Buna göre melanjörde imal edilen tablet granülesinin kırılma indeksi, diğerine göre daha yüksek, yani daha kırılmandır.

p) Korsch, EK-O, No. 9499, B. Almanya,

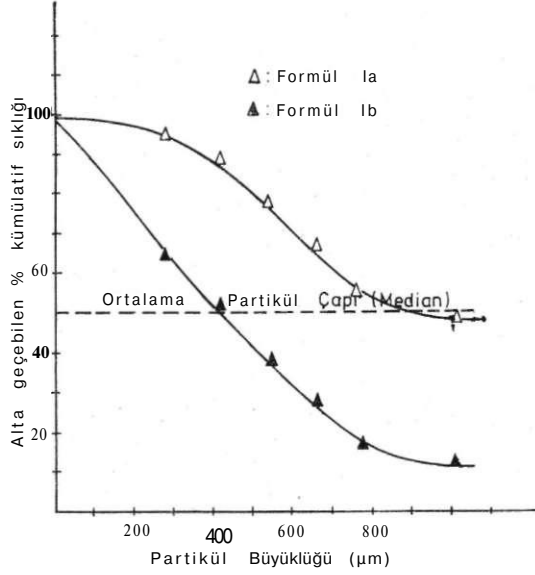
r) Mettler, H 10, İsviçre.

s) Strong-Cobb, PT-100, J. H. DeLamar and Sons, Inc., A. B. D.

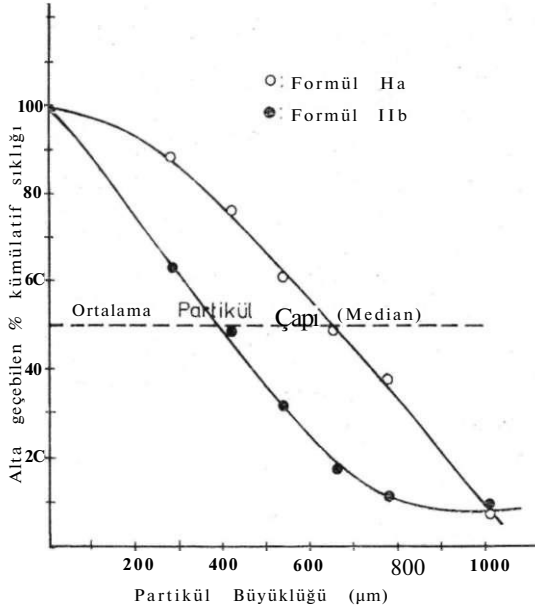
t) Manesty tablet dağılma testi aleti, İngiltere

u) Mikrometre, Kaefer (0.01 mm), B. Almanya

v) Texas Instruments, TI-55, A. B. D.



Şek. 1. Melanjörde Hazırlanmış Granülenin Ufalanma-Aşınma İşlemi Uygulandıktan Sonraki ve Uygulanmadan Önceki Partikül Büyüklüğü Dağılımı.



Şek. 2. Planet Karıştırıcıda Hazırlanmış Granülelerin Ufalanma Aşınma İşlemi Uygulandıktan Sonra ve Uygulanmadan Önceki Partikül Büyüklüğü Dağılımı.

Tablo 1. Farklı gereçlerle hazırlanmış granüllerin küme dansiteleri ve akış hızları.

Formül No.		Küme Dansitesi (g/ cm ³)	Akış Hızı (Sn)
Ia	X S BS	0.696 ± 0.0309 3.66	27.7 ± 1.17 5.91
Ib	X S BS	0.750 ± 0.0136 1.46	23.8 ± 1.74 10.3
IIa	S BS	0.640 ± 0.0222 2.79	22.8 ± 0.876 5.39
IIb	X S BS	0.730 ± 0.0125 1.83	23.2 ± 5.64 3.40

X : Ortalama

S : ± Ortalamanın Standart Hatası. t **0.05**

BS : Bağıl Sapma.

Herbir granitle üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları Tablo. 1 de verilmiştir. Buna göre F1a ve F1b de küme dansitelerinde büyüme görülmektedir. F1a ve F1IIa arasında anlamlı bir farklılık mevcuttur. ($p < 0.01$). Aynı farklılık eşler arası küme dansitesi sonuçlarında da önemini korumaktadır. Farklı granüllerin akış hızlarında, granülenin partikül büyüklüğü dağılımının değişmesine paralel bir değişme izlenmiştir. Akış hızları sonuçları karşılaştırıldığında, yalnız eşler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0.05$). Buna karşın gruplar arası farklılıklar anlamlı değildir.

Tablo 2. de yer alan tablet ağırlıklarında F1IIa ve F1IIb nin bağıl sapmaları ile güvenilirlik sınırları, F1a ve F1b ye nazaran daha küçüktür. Bu da granülenin, partikül büyüklüğü dağılımının planet karıştırıcıda yapılarda daha dar bir sınır içinde olduğunu belgelemektedir. Yine aynı tabloda yer alan kalınlık sonuçlarında F1a da 3.18 ± 0.0567 mm iken bu değer, F1IIa da 3.05 ± 0.00587 mm dir. Buna göre sonuçlar, Tablo 1. deki küme dansitesi sonuçları ile paralellik göstermektedir. Ayrıca planet karıştırıcıda hazırlanan F1IIa nın güvenilirlik sınırı, F1a ya göre 10 kez daha fazladır. Bu da F1IIa nın stabil bir küme dansitesi göstermiş olduğunu belgelemektedir ki, gruplar arası fark çok anlamlıdır ($p < 0.01$). Aynı fark, F1b ve F1IIb de de

Tablo 2. Farklı gereçlerle hazırlanmış granülerden basılan tabletlerin fiziko-farmasötik özellikleri.

Formül No.		Tablet Ağırlığı (mg)	Tablet Kalınlığı (mm)	Sertlik (S.C.U.)	24 Saat Sonraki Sertlik (S.C.U.)	Ufalanma Aşınma (%)	Dağılma Süresi (Sn)
Ia	X S BS	331.50 ± 7.62 4.92	3.18 ± 0.0567 3.68	8.25 ± 1.007 26.12	10.70 ± 0.845 11.05	1.78	48.6 ± 18.94 36.93
Ib	X S BS	328.80 ± 3.41 2.22	3.14 ± 0.0162 1.11	9.00 ± 0.474 11.28	8.55 ± 0.569 9.32	0.61	61.11 ± 6.50 21.38
Ha	X S BS	312.60 ± 1.74 1.19	3.05 ± 0.00587 0.413	5.89 ± 0.364 13.26	5.45 ± 0.355 9.12	1.89	39.8 ± 2.055 10.37
IIb	X S BS	307.00 ± 3.82 2.66	3.00 ± 0.1008 7.19	7.63 ± 0.472 13.25	7.35 ± 0.938 7.8	1.93	42.05 ± 2.71 12.96

önemini korumaktadır ($p < 0.02$). Tablet sertliği değerlerini birbirleriyle karşılaştırırsak, F1b ve F1Ib de basımdan hemen sonra, yapılan ölçüm değerlerinde, F1a ve F1Ia ya göre bir yükselme görülmektedir. Planet karıştırıcı ile hazırlanan granülede, hemen yapılan ölçme ile, basımdan sonraki 24 saatte yapılan ölçmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Halbuki melanjör ile yapılan granüle formüllerinde ilk ve son ölçmeler arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p < 0.05$). Bu bize basım sırasında sıkışan granüle partiküllerinin konsolide olma yeteneklerinin daha stabil olduğunu göstermektedir (31).

Ufalanma aşınma yüzdeleri, yine planet karıştırıcıda yapılan eşler arasında önemli bir değişiklik göstermemiştir. Melanjörde yapılanda ise, bu değer; % 1.78 den % 0.61 düşmüştür. Bu da melanjörde hazırlanan granülenin partiküllerinin, ufalanmaya daha çok maruz kalmasının bir nedeni olabilir Şekil. 1, Tablo 2.

Dağılma testinde, F1a - F1b ve F1Ia - F1Ib den oluşan eşler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Fakat buna karşın, gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$). Ayrıca dağılma süreleri ile sertlikler arasında yakın bir ilgi, Tablo 2 değerlerinden gözlenmektedir. Yine planet karıştırıcıda hazırlanan granüleden basılan tabletin dağılma süreleri, diğerine nazaran daha kısadır. Bu da planet karıştırıcı hazırlama tekniğinin, diğerine göre üstünlüğünü belgelemektedir.

Tüm deney sonuçlarının karşılıklı biçimde mukayesesi göstermiştir ki, planet karıştırıcıda hazırlanan granüleden basılan tabletlerin fiziko-farmasötik özelliklerinde, melanjörde hazırlanana kıyasla daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedenlerini şöyle açıklayabilmekteyiz; a) Planet karıştırıcı, granüle imalatı sırasında karışımı daha homojen ve etkin bir biçimde karıştırabilmektedir. Halbuki melanjörde; zaman zaman çalışmaya ara verip, döner bıçakların aralarına ve aletin dip kısmına yapışıp kalan granüle hamurunun kazınıp tekrar döndürülmesi gerekmektedir, b) Planet karıştırıcının, üstü kısmının açık olması nedeniyle, imalat sırasında bağlayıcı ile ıslatılan granüle bir yandan kurumaya maruz kalmakta ve üzerine ilave edilen bağlayıcı porsiyonları kısmen aglomerize olmuş tozun kümeleşmeye meylini daha da artırmaktadır. Böylece daha sağlam bir granüle kütlesi elde edilmiş olmaktadır. Melanjörde yapı-

lan granülede ise, aletin üst kısmının kapalı oluşu nedeniyle, granüle bir yandan ıslanıp topraklaşırken bir yandan da kurumaya fırsat bulamamaktadır. Etken madde içermeyen granüleden hareketle yapılan bu çalışmanın, yüksek veya düşük dozda etken madde içeren granüle ile yapıldığında nasıl bir sonuç vereceği tartışılabilir.

Farmasötik teknolojideki standartlaştırılmış koşullar, yalnız kullanılan gereçlerin tasarımlarında değil, aynı zamanda özdeş tasarımlı fakat, ayrıntıda veya boyut farklılıklarında dahi önemini korumaktadır. Bu nedenle özdeş koşullarda ilaç üreten bir veya birkaç fabrikanın üretimlerinde meydana çıkabilecek fiziko-farmasötik farklılıkların, ilacın biyoyararlılığına kadar uzanabileceği olasıdır.

ÖZET

Bu çalışmada farklı gereçlerle (Planet Karıştırıcı ve Melanjör) ve aynı koşullarda hazırlanan granülelerin mekanik dirençlerinde (Friabilite) ne gibi değişikliklerin meydana geldiği saptanmıştır. Bu şekilde hazırlanan granülelerden basılan tabletlerin, fiziko-farmasötik özelliklerinde meydana gelen farklılıklar karşılaştırmalı bir biçimde incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; planet karıştırıcı ile hazırlanan granülelerin kırılma güçleri, melanjörde hazırlanan granülelere nazaran daha azdır. Yani mekanik direnci daha yüksektir. Tabletler üzerinde yapılan ağırlık sapması, tablet kalınlığı ve sertliği, ufalanma aşınma ve dağılma testlerinde, planet karıştırıcı ile hazırlanan granüle ile basılan tabletlerin özellikleri daha üstün bulunmuştur. Planet karıştırıcı, yaş granülasyonda, hem daha etkin bir karıştırma sağlamakta ve hem de aletin üst kısmının açık olması nedeniyle imalat sırasında granülenin kendiliğinden ve yavaşça kurumasına neden olmaktadır. Böylece aglomera olan partiküller arasındaki bağ oluşumu olumlu yönde etkilenmektedir.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde festgestellt, welche Veraenderungen in den mechanischen Festigkeit (Abriebfestigkeit) der Granulaten vorkommen, die in verschiedenen Geraeten unter den gleichen Umstaenden hergestellt waren. Die physikalisch-pharmazeutische Eigen-

Schäften der Tablette, die von der auf oben erwahnter Weise hergestellten Granulaten gepresst waren, wurden vergleicht. Die Ergebnisse der Arbeit hatten gezeigt, dass die Abreibung derim Planetenrührwerk vorberateten Granulaten weniger war als im Laborkneter hergestellten, da die Festigkeit der ersteren waren noch stabiler. Die Gewichtsabweichung, Roll- und Schüttelverschleiss, Dicke, Druckfestigkeit und Zerfallszeit der Tabletten wurden geprüft. Auch dabei wurden die besten Ergebnisse mit Planetenrührwerk erhalten. Beim Feuchtgranulation ist das Planetenrührwerk noch wirksamer und dabei veranliesst die feuchte Masse langsamer und von sich selber zu trocknen, weil der oberen Teil des Geraetes im Verlauf der Bearbeitung offen ist. Auf diese Weise werden die Brückenentstehung zwischen der agglomerierten Teilchen günstig beeinflusst.

KAYNAKLAR

- 1- Lieberman, H.A., and Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, (1980).
- 2- Harwood, C.F. and Pilpel, N., *J. Pharm. Sci.*, 57, 478 (1968)
- 3- Ganderton, D. and Selkirk, A.B., *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 345 (1969).
- 4- Jacob, J.T. and Plein, E.M., *J. Pharm. Sci.*, 57, 802 (1968).
- 5- Solvang, S. and Finholt, P., *J. Pharm. Sci.*, 59, 49 (1970).
- 6- Geçgil, Ş. and Bayraktar-Alpmen, G., *J. Pharm. Belg.*, 29, 352 (1974).
- 7- Kafalı-Tarımçı, N., Glibenklamid tabletlerinin çözünme hızında yardımcı maddeler ile zaman, sıcaklık ve nemin etkilerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Ankara (1977)-
- 8- Stanley-Wood, N.G. and Shubair, M.S., *J. Pharm. Pharmacol.*, 31, 429 (1969).
- 9- Canefe, K., Amoksisilin trihidrat tabletlerinin formülasyon parametreleri, stabilite kinetiği ve çözünme hızı kinetiği ile ilgili çalışmalar, Doçentlik Tezi, Ankara (1980).
- 10- Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kanig, J.L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea and Febiger, Philadelphia, 2 nd Ed., p. 630 (1976).
- 11- İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasi II, Ayyıldız Matbaası, A.Ş. Ankara, s. 213, (1974)-
- 12- Brochmann-Hanssen, E. and Medina, J.C., *J. Pharm. Sci.*, 52, 630 (1963).
- 13- Arambulo, A.S., Suen-Fu, H. and Deardorff, D.L., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 42, 692 (1953).
- 14- Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 50, 359 (1961).

- 15- **Wagner, J.G.**, Fundamental of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications Inc., Illinois, p. 16, (1979).
- 16- **Sucker, H., Fuchs, P. und Speiser, P.**, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 156, (1978).
- 17- A.P.V. Fortbildungskurs über Direkttablettisrung, Mainz, BRD, (1972).
- 18- **Nyström, C., Alex, W. and Malquvist, K.**, *Acta Pharm. Suec*, 14, 317 (1977).
- 19 **Nyström, C., Malquvist, K., Mazur, J., Alex, W. and Hölzer, A.W.**, *Acta Pharm. Suec.*, 15, 226 (1978).
- 20- **Doelker, E. and Shotton, E.**: Ist., Int. Conf. Pharm. Techn., Paris, (1977).
- 21- **Nyström, C.**, Symposium on Tablet Techn., Stockholm, (1981).
- 22- **Sucker, H.**, *Pharm. Acta Suec*, 18, 78 (1981).
- 23- **Gold, G., Duvall, R.N., Palermo, B.T. and Hurtle, R.L.**, *J. Pharm. Sci.*, 60, 992 (1970-
- 24- **Fonner, D.R., Banker, G.S. and Swarbrick, J.**, *J. Pharm. Sci.*, 55, 181 (1966).
- 25- **Marks, A.M. and Sciarra, J.J.**, *J. Pharm. Sci.*, 57, 497 (1968).
- 26- **Hunter, B.M.**, *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, Suppl., 111 P (1973).
- 27- **Rubinstein, M.H. and Musikabhumma, P.**, *Pharm. Acta Helv.*, 53, 125 (1978).
- 28- Türk Farmakopesi, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, s. 174, (1975).
- 29- USP XIX, Mack Printing Comp., Philadelphia, p. 765, (1975).
- 30- **Sümbüloğlu, K.**, Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Çağ Matbası, Ankara, (1978).
- 31- **Carstensen, J.T., Lai, T., Flickner, D.W., Huber, E.E. and Zoglio, M.A.**, *J. Pharm. Sci.*, 65, 992 (1976).