

Glibenklamid Tabletlerindeki Etken Maddenin Çözünme Hızı Üzerine, Değişik Faktörlerin Etkileri

The Influence of Different Factors on the Dissolution Rate of Glibenclamide Tablets*

Enver İZGÜ** Nilüfer TARIMCI**

GİRİŞ

Bu çalışmada tabletlerdeki değişik yardımcı maddelerin ve ortamdaki bağıl nemin Glibenklamid'in çözünme hızı üzerine etkileri incelenmiştir.

Tablet hazırlamada imalatın her safhasında ortama değişik amaçlarla bir takım yardımcı maddeler katılır. Tabletlerin yararlılığını saptamada in vitro yöntemlerin gelişmesi, çözünme hızı üzerine çeşitli tablet formülasyon faktörlerinin etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır (1-12).

Fizyolojik yararlılıkta diğer önemli bir sorun, hazırlanan ilacın preparat şekli içinde bozulmaya uğramaması, kullanılıncaya kadar aktivitesini kaybetmemesi, fiziksel ve kimyasal bakımdan sabit kalmasıdır. Bunun için ilâçlara çeşitli stabilite testleri uygulanılarak, ışık, sıcaklık, ortam rutubeti gibi çeşitli etkenler incelenmektedir (13-16).

Hastaya verilmek üzere hazırlanan bir preparat formülasyonunun biyolojik yararlık üzerine etkisi önemli bir sorundur. Bir tabletin sadece etiketinde yazılı miktardaki etken maddeyi içermesi yeterli değildir. Asıl önemli olan ilâcın tesirli olacağı dokuda gösterdiği etki, yani biyolojik yararlılığıdır.

Redaksiyona verildiği tarih: 13 Ekim 1978

FIP 1977 LAHEY. 5-9 Eylül toplantısında tebliğ edilmiştir.

* *Ecz. Nilüfer Tarımcı tarafından Farmasötik Teknoloji Kürsüsünde (Kürsü Başkanı: Prof. Dr. Enver İzgü) hazırlanmış olan aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir. Sınav tarihi: Mayıs 1977.*

** Farmasötik Teknoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

Biyoyararlılık üzerinde yapılan in vitro çalışmaların büyük bir bölümü ilâçların çözünme hızları ile ilgili deneyleri kapsar. İn vitro çözünme hızı testleri kesin bir anlam ifade etmemelerine rağmen bu sonuçlardan tabletlerin in vivo koşullardaki durumları hakkında genel bir fikir edinilebilir.

Çalışmalarda etken madde olarak seçilen Glibenklamid çok düşük dozda kullanılan yeni bir oral antidiyabetiktir. Bu maddenin tabletleri üzerinde yapılmış in vitro çalışmalar çok az olup, özellikle bizim açımızdan önemli olan değişik ortamlarda çözünme hızı deneyleri konusunda taradığımız literatürde hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmada bütün bu noktalardan hareketle değişik dağıtıcı ve yapıştırıcı maddeler kullanılarak hazırlanan Glibenklamid tabletlerinin farklı iki nem ortamında zamanla çözünme hızlarında oluşan farklar gözlenip, en uygun formülasyon saptanmaya çalışılmıştır.

DENEL KISIM MATERYAL

Değişik formülasyondaki tabletleri hazırlamada ve diğer deneylerde, aşağıdaki farmasötik kalitede maddeler kullanılmıştır.

Mısır nişastası, Laktoz, Mikrokrystal sellüloz, Polivinilpirolidon, STA-Rx-1500, Talk, Jelatin, Sekonder sodyum fosfat, Hidroklorik asid, Kalsiyum nitrat, Sodyum klorat, Metanol, Glibenklamid.

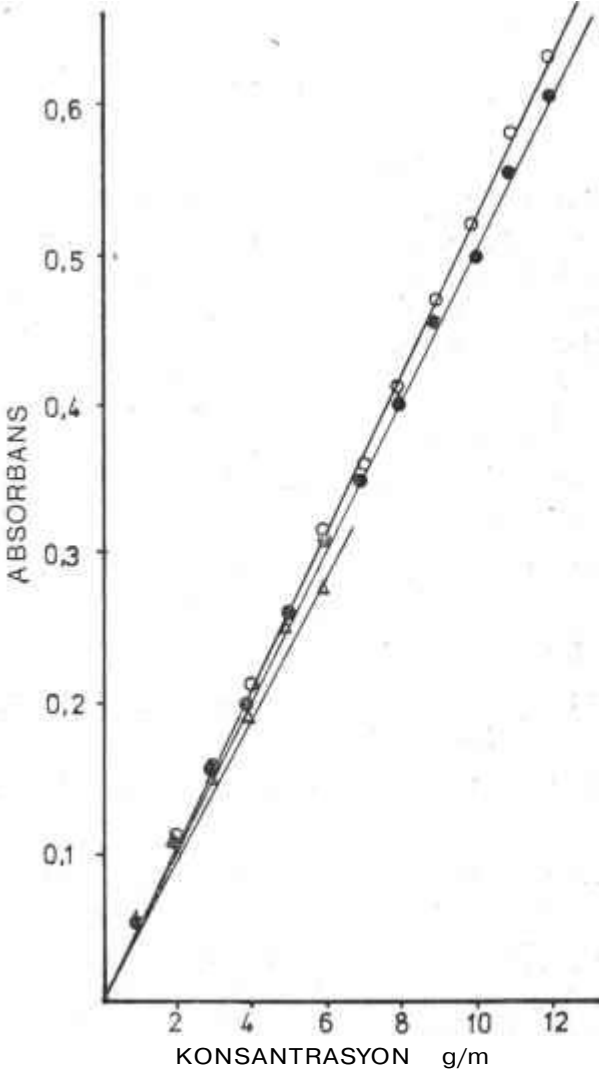
Çalışmalarda kullanılan Glibenklamid deneylerden önce metanolde eritilip, geriye kristallendirilmiş ve E.N. ile IR. spektrumunu alınarak literatüre uygunluğu saptanmıştır (18). Daha sonra madde elek analizine tabi tutulmuş ve deneylerde 40-60 Mech arasında partikül büyüklüğüne sahip olan toz madde kullanılmıştır (19).

YÖNTEM

Glibenklamid in Çözünürlüğünün Tayini:

Literatürde Glibenklamidin su veya başka bir ortamdaki çözünürlüğü bildirilmediği için su, 0.1 N HCl, pH = 8.2 fosfat tamponu ortamlarında bu çözünürlükler saptanmıştır. Bunun için de Glibenklamidin çok iyi çözündüğü yardımcı bir çözücünden faydalanılmış ve yardımcı çözücü olarak metanol seçilmiştir. Deney sonuçlarını değer-

lendirmede U.S.P. XVIII de Klorpropamid miktar tayini için verilen yöntem kendi koşullarımızda Glibenklamid'e uygulanıp, standart eğriler hazırlanmıştır. Şekil 1. de her 3 ortam için ayrı çizilen standart eğriler görülmektedir.



Şek. 1. Glibenklamid'in çeşitli ortamlardaki standart eğrileri: 0->-pH: 8,2 fosfat tamponu, O ->-su, A -> 0,1 N HCl

Hazırlanan standart eğrilerin "En Küçük Kareler Yöntemi"ne göre doğru denklemleri bulunup korelasyon ve determinasyon katsayıları hesaplanmıştır.

Toz maddenin tablet haline getirilmeden önce çözünme hızı tayin edilmiştir. Deneyler $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de ve distile su ortamında yapılmıştır. Karıştırma hızı olarak 100 r.p.m. seçilmiştir. Çalışmalarda 0-250 - 0-500 mm büyüklüğündeki toz madde kullanılmıştır.

Tabletlerin Hazırlanması:

Çalışmalar 7 değişik tablet formülü üzerinde sürdürülmüştür. Bu formüllerden 6 tanesi yaş granül yapma yöntemine göre hazırlanmış olup, bu formüllerde seyreltici ve dağılmayı temin edici olarak mısır nişastası ile laktoz kullanılmıştır. Aynı formüllerde yapıştırıcı olarak da; jelatin çözeltisi, polivinilpirolidon çözeltisi ve nişasta pastası kullanılmış, yapışmayı önleyici olarak talk ilave edilmiştir. Tablo 1. de yaş granül yapma yöntemine göre hazırlanan 6 formüle ait özellikler görülmektedir. 7. Formül ise, mikrokristalsellüloz (Avicel) ve çözünebilir mısır nişastası (STA-Rx-1500) kullanılarak direkt basım yöntemine göre hazırlanmıştır.

Tabletler üzerinde aşağıdaki tayin ve kontroller yapılmıştır;

a) Çap ve kalınlık tayini: B.P. 1973'de verilen yönteme göre yapılmıştır (20).

b) Ağırlık sapması kontrolü: Türk Farmakopesi 1974'de verilen yönteme göre yapılmıştır (21).

c) Sertlik kontrolü: Monsanto sertlik ölçme aleti kullanarak yapılmıştır.

d) Ufalanma, aşınma miktarı tayini: Roche friabilatörü kullanılarak yapılmış ve % ufalanma aşınma miktarı saptanmıştır (22).

e) Dağılma zamanı tayini: Türk Farmakopesi 1974'de verilen yönteme göre yapılmıştır (21). B.P. 1973'de aynı yöntem öngörülmüştür (20). Bu amaçla Manesty Tablet Dağılma Test Aleti kullanılmıştır (23). Deneyler distile su ortamında $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de her formülden 6 tablet üzerinde yapılmış ve ortalama dağılma zamanları bulunmuştur.

Tablo I. Yaş granül yapma yöntemine göre hazırlanan tabletlere ait toplu çizelge

Formül No.		I	II	III	IV	V	VI
Maddeler	Madde Miktarı (mg)						
Etken madde	Glibenklamid	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Dağıtıcı maddeler	Mısır nişastası	120.0		120.0		120.0	
	Laktoz		120.0		120.0		120.0
Yapıştırıcı ve ıslatıcı maddeler	Jelatin çözeltisi (% 3)	2.47	0.43				
	Polivinilpirolidon Çöz. (%4)			3.2	0.63		
	Nişasta pastası (% 10)					8.8	3.0
Yapışmayı önleyici madde	Talk	2.65	2.60	2.44	2.45	2.80	2.70
1 tabletin ağırlığı		135.12	133.03	135.60	133.08	141.60	135.70

f) Çözünme hızı tayini: U.S.P./N.F. döner sepet yöntemi kullanılarak birim zamanda çözeltiye geçen Glibenkamid miktarı saptanmıştır (19, 24). Deneyler aşağıdaki koşullarda yürütülmüştür:

- Çözünme ortamı olarak $pH = 8.2$ fosfat tamponu kullanılmıştır.

- Deneyler $37 \pm 0.5^\circ C$ 'de yapılmıştır.

- Literatürde 55 r.p.m. deki karıştırma hızının mide-bağırsak kanalındaki hafif çalkalama ile uyum halinde olduğu ve in vitro yöntemler için in vivo absorpsiyon hızına en yakın olduğu bildirilmektedir (25, 26). Bu yüzden karıştırma hızı olarak 50 r.p.m. seçilmiştir.

Aletin cam kabına 900 ml çözünme ortamı konarak $37 \pm 0.5^\circ C$ 'ye gelmesi beklenmiş ve sepetin dönüş hızı dakikada 50 devir yapacak şekilde ayarlanıp, denenecek tablet sepete yerleştirilmiştir. Deneylere 60 dakika devam edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında (5', 15', 30', 45', 60',) ortamdan 5'er ml. numune alınıp, ortama eksilen miktarı kadar (5 ml) taze çözünme ortamı ilave edilmiş ve böylece deney süresince 900 ml'lik hacim korunmuştur. Alınan numuneler spektrofotometrede 227 nm'de ölçülerek, zamana göre çözünen total madde miktarları hesap edilmiştir.

Çözünme hızı deney sonuçları kinetik yönden de incelenmiş ve (k) çözünme hızı sabitleri hesaplanmıştır. Hesaplamalarda iki yol izlenmiştir.

1- Deney sonuçları birinci derece reaksiyon kinetik denklemlerine uygulanmıştır (27).

$$\ln C = \ln C_0 - kt \dots \dots \dots (1)$$

C: Esas maddenin konsantrasyonu (t zamandaki değişmemiş madde)

C_0 : Başlangıçtaki madde konsantrasyonu

k: Çözünme hızı sabitesi

t: Belirli geçen zaman

(1) numaralı denklemde ($\ln C$) ifadesi zamana karşı grafiğe geçirilirse bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi (-k) dır.

2- Dene sonuçları Hicxon-Crowell "Küp Kök Kanunu"na uygulanmıştır (28).

$$\text{Kat} = W_0^{1/3} - W^{1/3} \dots\dots\dots(2)$$

W_0 : Maddenin ilk ağırlığı

W : Maddenin (t) zamanındaki ağırlığı

K : Belirli deney koşulları için verilen çözünme hızı sabitesi

t : süre

a) Şekil-hacim faktörü (Küresel partiküller için)

(2) numaralı denklemde ($W_0^{1/3} - W^{1/3}$) ifadesinin zamana karşı çizilen eğrisi bir doğru olup, eğimi K_a dır.

Yukarıda açıklanan iki şekle görede (k) sabitesi hesaplanmaya çalışılmıştır. Alınan sonuçlara göre Glibenklamid gibi çözünürlüğü çok az olan maddelerde "Küp Kök Kanunu" uygulandığı zaman bulunan (k) çözünme hızı sabitesinde hata sınırlarının geniş olacağı kanısına varılmıştır. Bu nedenle (k) çözünme hızı sabiteleri birinci derece reaksiyon kinetik denklemlerine göre bulunmuştur. Burada (k) sabitesi (t) zamanda ortamda çözünecek ama henüz çözünmemiş madde miktarından hesaplanır. Bu tür kinetik olaylarda deney boyunca olayın gidişi tek bir reaksiyon derecesine bağlı değildir. Çözünme hızı sabitesinin hesabı, olayın sadece birinci derecede reaksiyon kinetiğine uygun olduğu bölgede yapılır. Deneilerimizde çözünme olayı 15' - 60' lar arasında birinci derece reaksiyon kinetik denklemlerine uymaktadır. Hesaplamalar bu aralıkta yapılmıştır.

Başlangıç ve stabilite koşulları boyunca yapılan deneylerde ortamda çözünmeden kalan madde miktarlarının (In) değerleri zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve her formül için değişik koşullardaki (k) çözünme hızı sabiteleri hesaplanmıştır.

BULGULAR

Yapılan çözünürlük deneylerine ait sonuçlar, standart eğriler üzerinde değerlendirilmiş ve Tablo II.'de görülen sonuçlar alınmıştır. Tablonun incelenmesinden de anlaşılacağı gibi en yüksek çözünürlük $pH = 8.2$ fosfat tamponlu ortamda bulunmuştur. Glibenklamid zayıf asidik özellikte bir madde olup, alkali ortamda tuzlarını

teşkil ederek çözünmektedir. Bu yüzden en yüksek çözünürlüğün bu ortamda olması doğaldır. Sudaki çözünürlüğü bu değerlerin hemen hemen 1/10'u kadardır. 0-1 N HCl ortamında ise çok daha az bir çözünürlüğe sahiptir. Bu yüzden çözünme hızı deneylerinde 0.1 N HCl ortamında çalışmak mümkün olmamıştır.

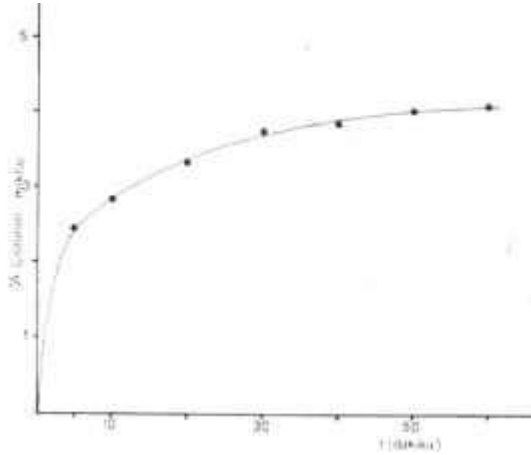
Tablo II. Glibenklamid'in 37 + 0.5C'de çeşitli ortamlardaki çözünürlüğü

Çözünme ortamı	Hesaplanan Çözünürlük mg/L	Ortalama Çözünürlük mg/L (\pm %5)
Su	28.59	27-30
0.1 N HCl	3.72	3-4
pH: 8.2 fosfat tamponu	245.49	235-255

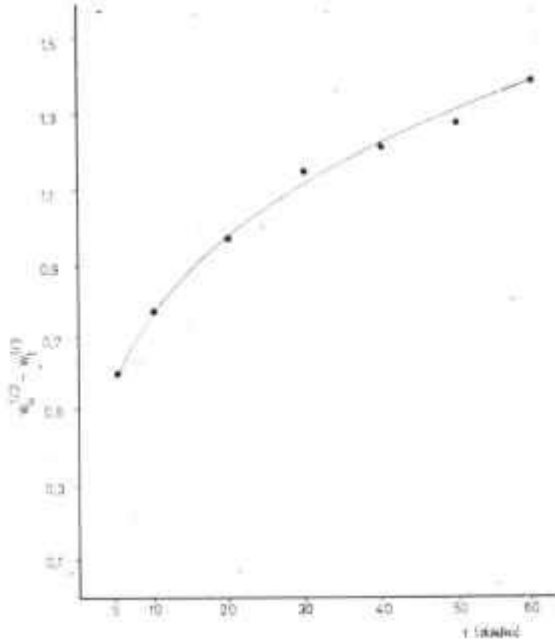
Toz maddede yapılan çözünme hızı deneyleri 60' süreyle devam ettirilmiştir. Şekil 2. ve Şekil 3.'te toz glibenklamid'in çözünme profilleri görülmektedir.

Tabletler Üzerinde Yapılan Kontroller:

Hazırlamada kullanılan yardımcı maddelerin ve ortam neminin tabletlerin çözünme hızları ve diğer fiziksel özellikleri üzerinde önemli derecede etkin olduğu görülmüştür.



Şek. 2. Glibenklamid'in sudaki çözünürlük profili



Şek. 3. Glibenklamid'in çözünme profili

Tablo III'te değişik sıcaklık ve nemde bekletilen formüllere ait sertlik deneyi sonuçları görülmektedir. Parantez içerisindeki değerler % sertlik kayıplarıdır.

Genellikle bütün test koşullarında tabletlerin sertliklerinden kaybettikleri görülmüştür. Özellikle 20°C % 75 R.H. ortamında 6. hafta sonunda tabletlerdeki % sertlik kaybı en yüksek düzeye ulaşmıştır. Mısır nişastası ile hazırlanan tabletler genellikle sertliklerinden daha çok kaybetmişlerdir.

Başlangıç ve stabilite testleri boyunca 7 ayrı formül Glibenklamid tabletlerine ait dağılma zamanı sonuçları Tablo IV'te görülmektedir. Tablonun incelenmesinden de anlaşılacağı gibi mısır nişastası ile hazırlanan 1, 3, 5 numaralı formüller laktoz ile hazırlanan 2, 4, 6 numaralı formüllere göre çok daha kısa sürede dağılmaktadırlar. Nem ortamları ise bütün tabletlerde dağılma zamanını etkilemiştir. Genel olarak 24°C % 51 R.H. ortamındaki tabletler ilk durumlarına nazaran daha kısa bir sürede dağılmaktadır. 20°C %75 R.H. ortamın-

Tablo III. Sertlik kontrolü sonuçları

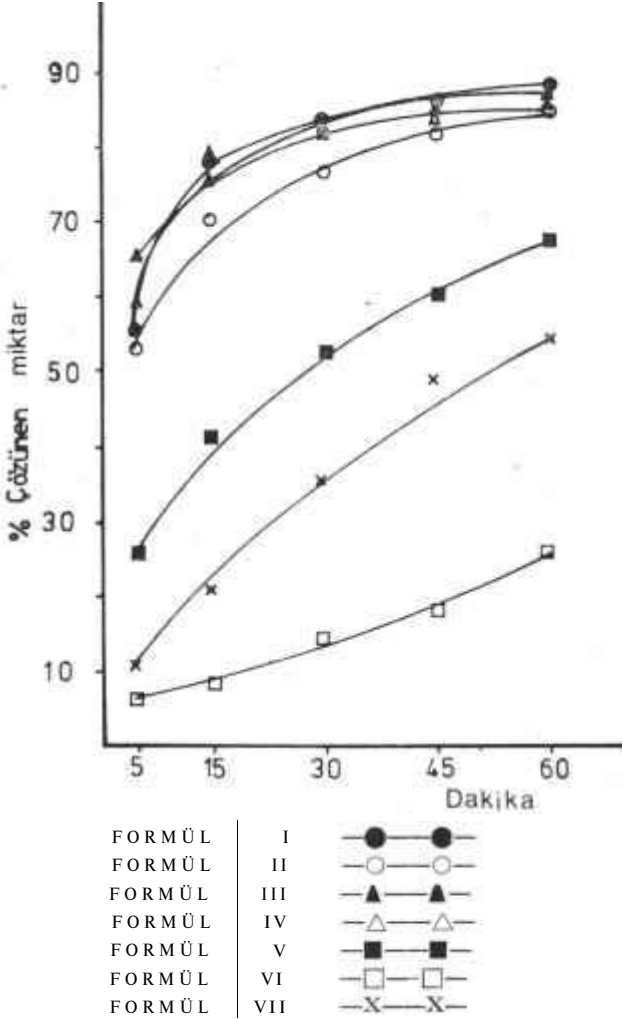
Formül No.	Başlangıç ort. sert. (kg)	24°C % 51 R.H 2. Hafta (kg)	24°C % 51 R.H 6. Hafta (kg)	20°C % 75 R.H 2. Hafta (kg)	20°C % 75 R.H 6. Hafta (kg)
I	4.1	3.9 (4.9)	3.7 (9.8)	3.2 (22.0)	2.9 (29.0)
II	3.9	3.6 (7.8)	3.4 (12.8)	3.5 (10.3)	3.4 (12.8)
III	2.5	2.1 (16.0)	1.7 (32.0)	1.5 (40.0)	1.3 (48.0)
IV	5.7	5.2 (8.8)	4.7 (17.5)	4.8 (15.8)	3.8 (44.3)
V	3.5	3.5 (-)	3.3 (5.7)	2.6 (25.7)	2.2 (37.1)
VI	4.5	4.5 (-)	4.3 (4.4)	4.2 (6.7)	4.0 (11.1)
VII	7.8	5.9 (24.4)	5.4 (30.8)	4.8 (38.5)	4.5 (42.3)

Tablo IV. Dağılma zamanı kontrolü sonuçları

Formül No.	Başlangıç		24°C % 51 R.H 2. Hafta		24°C % 51 R.H 6. Hafta		20°C % 75 R.H 2. Hafta		20°C % 75 R.H 6. Hafta	
	dk.	sn.	dk.	sn.	dk.	sn.	dk.	sn.	dk.	sn.
I		77		65		42		65		29
II	11		8.5		4.8		13		9	
III		51		42		25		47		25
IV	8		7		4.5		10		6.5	
V		18		10		8		16		8
VI	5		5		3.5		6.5		4.5	
VII	2.5			80		60		40		40

da teste tutulan tabletlerde ise sadece laktoz ile hazırlanan formüllerde dağılma zamanları uzamıştır.

Tabletler hazırlandıkları zaman ve nem ortamlarında saklandıkları süre boyunca çözünme hızı tayinleri yapılmıştır. Çözünen total madde miktarları zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve her koşul için formüldeki değişiklikler gözlenmiştir. Şekil 4'te tabletlerde baş-



Şek. 4. Tabletlerde başlangıçta zamana göre % çözünen madde miktarları

langıçta zamana göre % çözünen madde miktarları görülmektedir. Ayrıca nem ortamlarında bekletmenin genel olarak tabletlerin çözünme hızında düşmeye sebep olduğu görülmüştür. Bu durum mısır nişastası ile hazırlanan tabletlerde daha belirgindir.

Sonuçlar kinetik açıdan da incelenmiş ve (k) çözünme hızı sabiteleri ile ($t_{\%50}$) süreleri hesaplanmıştır. Tablo V'te bu değerler görülmektedir.

SONUÇ

Yapılan çalışma sonucunda bütün formüllerde ortam neminin tabletlerde hem çözünme hızını hem de diğer fiziksel özellikleri önemli derecede etkilediği saptanmıştır. Ayrıca imalatta kullanılan farklı dağıtıcı, seyreltici ve yapıştırıcı maddelerde çözünme hızını büyük ölçüde etkilemektedir. Çalışmalarda mısır nişastasının laktoza göre daha iyi bir dağıtıcı ve seyreltici madde olduğu saptanmıştır. Yine yapıştırıcı olarak en iyi sonuçlar jelatin çözeltisi ve polivinilpirolidon (Kollidon 25) çözeltisi ile alınmıştır.

Ayrıca, Glibenklamid tabletlerinde bugün tatbik edilen fiziksel kontrol muayenelerine ilave olarak, biyoyararlılık hakkında tatmin edici bir kanıya varabilmek için çözünme hızı kontrollerinin kesin olarak yapılmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada değişik yardımcı maddeler kullanılarak farklı yöntemlere göre hazırlanan Glibenklamid tabletlerinin çözünme hızları incelenmiş, farklı sıcaklık derecelerinin ve nem ortamlarının zamanla tabletlerin çözünme hızlarında ne gibi değişikliklere sebep olduğu araştırılmıştır.

Önce maddenin çözünürlüğü üzerinde çalışılmış ve çeşitli ortamlardaki çözünürlükler tayin edilmiştir. Tabletlerde yapılan çalışmalar 7 farklı formül üzerinde sürdürülmüştür. Stabilite deneyleri için iki farklı bağıl nem ortamı (24°C % 51 R.H. ve 20°C % 75 R.H.) seçilmiş ve 6 hafta boyunca nem ortamlarında tutulan tabletlerde oluşan değişiklikler gözlenmiştir. Çözünme hızı deney sonuçları ayrıca kinetik açıdanda incelenmiş ve (k) görünür çözünme hızı sabiteleri hesaplanmıştır.

Tablo V. Tablet formüllerine ait çözünme hızı sabitleri ve çözünme yarı ömür süreleri
(k: dk⁻¹ , t_{1/2}: dk)

Formül No.	Başlangıç		2. Hafta 24°C % 51 R.H.		6. Hafta 24°C % 51 R.H.		2. Hafta 20°C % 75 R.H.		6. Hafta 20 °C % 75 R.H.	
	k		k	t _{1/2}	k	t _{1/2}	k	t _{1/2}	k	t _{1/2}
I	0 .0144	48.13	0.0127	54.57	0 .0145	47.79	0.0109	63 .58	0.0125	55.44
II	0.0136	50 .96	0.0147	47.14	0.0134	51 .72	0.0177	39.15	0.0177	39.15
III	0.0097	71 .44	0 .0067	103 .43	0 .0089	77 .87	0 .0094	73 .72	0 .0077	90.00
IV	0.0100	69.3	0 .0089	77.87	0.0140	49.50	0.0130	53.31	0.0185	37.46
V	0.0128	54.14	0.0103	67.28	0.0129	53 .72	0.0123	56.34	0.0174	39.83
VI	0 .0047	147 .45	0 .0064	108.28	0 .0099	70 .00	0 .0064	108.28	0.0138	50.22
VII	0.0126	55 .00	0.0125	55 .44	0.0134	51 .72	0.0132	52 .50	0 .0129	53.72

Yapılan çalışma sonucu, nem ortamlarında bekletmenin genel olarak tabletlerin çözünme hızlarını düşürdüğü, diğer fiziksel özellikler üzerine de önemli derecede etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

In this study, the dissolution behaviour of Glibenclamide tablets prepared using different excipients and techniques, is investigated. The effects of temperature and relative humidity on the rate of dissolution are studied.

Glibenclamide is sparingly soluble in water and there is not much knowledge of its solubility characteristics in different media. Initially, the solubility of Glibenclamide was determined in water, 0.1 N HCl and pH: 8.2 phosphate buffer solutions. The results indicated that average solubility of Glibenclamide is 28.59 mg/L in water, 3-72 mg/L in 0.1 N HCl and 249-45 mg/L in phosphate buffer solution. The solubility profiles are also shown for different times. Subsequently, the dissolution rate of Glibenclamide powder was studied. The results were evaluated according to Hicxson-Crowell "Cube Root Law" and discussed.

Tablets were prepared from seven different formulations, both by wet granulation and direct compression methods, under identical compaction pressures. Dissolution rate determinations on Glibenclamide tablets were done using U.S.P. XIX method. Tablets were kept at two different humidity, 51 % R.H. 24°C and 75 % R.H. 20°C upto six weeks. The dissolution experiment were performed immediately after the preparation of the tablets, after two weeks and six weeks. The results were discussed kinetically. Apparent first order dissolution rate constants were determined for all formulation. Also, friability, hardness and disintegration time of the tablets were studied.

It was concluded that, dissolution rates generally decreased, and other physical properties of tablets showed apparent changes, when tablets were kept at increased humidity.

LİTERATÜR

1. Khan, A. K., Rhoder, C.T., *Can. J. Pharm. Sci.*, 8, 1 (1973)
2. Manudhane, K.S., Condractor, A.M., Kim, H.Y., Shangrav, R.F., *J. Pharm. Sci.*, 58, 616 (1969)

- 3 . İzgü, E., -Genel ve Endüstriyel Farmasi I, Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara (1974)
- 4 . Fiedler, H.P., -Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Kg. Aulendorf i. Württ (1971)
- 5 . Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1039 (1963)
- 6 . Levy, G., Gumtow. R. H., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1139 (1963)
- 7 . Levy, G., Antkowiak, J.M., Procknal, J. A., White, D.C., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1047 (1963)
- 8 . Hersey, J.A., Barzilay, R.B., *J. Pharm. Pharmac.*, **21**, 65 (1969)
- 9 . Sakr, A.M., Kassem, A.A., Aziz, A.A., Shalaby, A.H., *Can J. Pharm. Sci.*, **8**, 6 (1973)
- 10 . Shah, A.C., *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1564 (1971)
- 11 . Khan, K.A., Rhodes, C.T., *Can. J. Pharm. Sci.*, **8**, 77 (1973)
- 12 . Jacob, J.T., Plein, E., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 802 (1968)
- 13 . Lundergren, P., *Acta Pharm. Suecica.*, **8**, 169 (1971)
- 14 . Buchi, J., *Pharm. Acta Helv.*, **42**, 257 (1967)
- 15 . Lachman, L., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1519 (1965)
- 16 . Jacob, J.T., *Dissertation Abstr.*, **27**, 2005-B (1966)
- 17 . Marble, A., *Drugs*. **1**, 109 (1971)
- 18 . Hadju, P., et. al., *Arzneim. Forsch.* (Drug Res.). **19**, 1381 (1969)
- 19 . The United States Pharmacopoeia (U.S.P. XVIII). 18 th. Rev. Mack Printing Co., Easton (1970)
- 20 . British Pharmacopoeia (B.P. 1973). University Printing House, Cambridge 37 (1973)
- 21 . Türk Farmakopesi 1974, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974)
- 22 . Seitz, J., Flessland, G.M., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1353 (1965)
- 23 . İzgü, E., -Genel ve Endüstriyel Farmasi II, Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara (1974)
- 24 . The National Formulary 13. th Ed., Mack Printing Co., Easton (1970)
- 25 . Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 388 (1961)
- 26 . Levy, G., Leonards, J.R., Procknal. J.A., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1365
- 27 . Wagner, J.G., -Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1970)
- 28 . Hixson, A.W., Crowell, J. H., *Ind. Eng. Chem.*, **23**, 923 (1931)