

Derleme Makaleler

Pharmacla-JTPA
30 (3), 126-135, 1990

TABLET VE KAPSÜLLERİN STABİLİTELERİNİN İNCELENMESİ

Kandemir CANEFE(*)

Asuman BOZKIR(*)

ÖZET

Bu derlemede, yaygın olarak kullanılan katı ilaç şeklindeki preparatlardan tablet ve kapsüllerin stabilitelerinin incelenmesindeki ana unsurlar özetlenmiştir.

AN INVESTIGATION OF STABILITIES ON TABLETS AND CAPSULES DOSAGE FORMS

SUMMARY

In this review, the main subjects are summarized about the tablet and capsule stabilities which are used as a solid dosage form.

Key words: Stability of Tablets and Capsules , Stability, Tablets, Capsules

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Tandoğan-Ankara

GİRİŞ

Genel olarak tablet ve kapsüllerin stabilitesi formülasyonların fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Her iki stabilitenin özelliği de birbirinden bağımsız olarak incelenemez. Bu nedenle öncelikle formülasyonu oluşturan maddelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri iyi bilinmelidir. Örneğin, tablet ve kapsüllerde yer alan etken maddenin higroskopik yapısı, polimorfik kristal formlarının olması veya olmaması, erime noktası, pKa değeri, çözünürlüğü, bozunma mekanizmaları, v.b. Daha sonra sıcaklık, nem ve ışığın etkisi etken madde ve yardımcı maddelerle olan etkileşimler, buna ilaveten kapsüllerde etken madde ve yardımcı maddelerle kapsül kılıfı arasında olabilecek etkileşimler araştırılmalıdır (1,2).

Tabletlerin stabilitesini incelemek için normal koşullarda yapılan stabilité testlerinde başlıca;

- 1-Organoleptik özellikler (dış görünüş, koku, tat, v.s.),
- 2- Mekanik dayanıklılık (sertlik, ufalama-aşınma v.s.),
- 3- Nem içeriği,
- 4- Dağılma özelliği,
- 5- Çözünme hızı,
- 6-Kurutma ile kayıp miktarı,
- 7-Ağırlık sapması,

8- Etken madde miktar tayini ve parçalanma mekanizası incelenir. Antiasit, efervesan, enterik dağılma özellikleri gibi, özel amaçlı tabletlerde bu genel stabilité testlerine ilaveten özelliklerine uygun başka kontrollerde yapılır.

Sert jelatin kapsüllerde ise başlıca;

- 1- Organoleptik özellikler (renklenme, çatlama, büzüşme, yapışkanlık, v.s.)
- 2-Nem miktarı,
- 3-Dağılma özelliği,
- 4- Çözünme hızı,
- 5-Ağırlık sapması,

6-Etken madde miktar tayini ve parçalanma mekanizmaları incelenir. Ayrıca hızlandırılmış stabilité testi uygulanırsa, başlıca etken maddenin miktar tayini ve parçalanma durumu incelenir. Kati ilaç şekillerinde uygunlanması önerilen stabilité testlerinin genel planı Tablo 1'de gösterilmiştir (3,4).

Tablo 1. Katı ilaç şekillerinin stabilité tayinlerinde uygulanması önerilen test planı (4).

Koşullar Zaman(av)			21°C	30°C	30°C		
	-25°C	5°C	%65 r. n.	%65 r.n.	% 75 r.n.	35°C	50°C(1)
0	-	-	KF	-	-	-	-
3	K	-	KF	KF	KF	KF	KF
6	K	KF	KF	KF	KF	KF	
12	K	KF	KF	KF	KF	KF	
24	K	KF	KF	KF	KF	KF	
36	K	KF	KF	KF			
48	K	KF	KF	KF			
60	K	KF	KF	KF			

(1) Kapsüller, efervesan tabletler ve efersevan granüller hariç, incelenenek kalite özelliklerinin tipi; F: Fiziksel kalite özellikleri, K: Kimyasal kalite özellikleri.

Tablet ve kapsüllerde stabilité incelemeleri için fiziksel kriterler

a- Organoleptik özelliklerin değişimi:

Tablet ve kapsüllerde genellikle ilk dikkati çeken instabilite fiziksel görünümde olur. Fiziksel görünümde olan bu değişiklikler tabletlerde yüzeysel renklenmeler, renk solması ve bozukluklarıyla, kapsüllerde kapsül kılıfının elastikiyetini kaybederek kırılganlaşması, yumuşaması, renginin değişmesi, kapsül içeriğinin de taşlaşması olarak göze çarpar.

Tabletlerin yüzeyinde meydana gelen renk değişimini ölçmek için araştırmacılar değişik yöntemler geliştirmiştir. Carstensen (5) bir çalışmada katıların yüzeylerinde kimyasal olarak birinci dereceden veya Prout-Tompkins kinetiği ile "S" şeklinde eğri vererek, dekompozisyonu uğradıklarını belirtmiştir.

Lachman ve arkadaşları (5) tabletlerde ışık karşısında yüzey moleküllerinin fotolisinin birinci derece bozunma ile olduğunu ve serbest radi-

kallerin bu bozunmalarda önemli rol oynadıklarını saptamışlardır. Fotolinin tabletlerde bir yüzey olayı şeklinde cereyan ettiği, tabletinin çoğu zaman etkileşmeden kaldığı saptanmıştır. Renk solmasının ışığın tablet yüzeyinden 0.03 cm derinliğine ulaşınca ortaya çıktıgı, daha fazla ışık maruziyetinin ise solmuş tabaka kalınlığını artırmadığı ileri sürülmüştür.

Lachman (6) yaptığı bir çalışmada farklı etken madde içeren tabletlerin formülüne giren yardımcı maddelerin, değişik sıcaklık, nem ve ışık ortamlarında ve ambalajlarda bekletilmeleriyle, tabletlerin fiziksel ve kimyasal stabilitesinde meydana gelen renk ve diğer değişimleri incelemiştir. Sonuçta; 450 μm 'luk ışık altında açık kapta bekletilen tabletlerin etken madde miktarında ve organoleptik görünümünde, koyu renkli cam ambalajda bekletilenlere göre zamana bağlı olarak belirgin değişiklikler saptanmıştır.

Tardif (7) bir çalışmasında vitamin A, B ve C'den oluşan polivitamin tabletlerinin 50 °C de 40 gün süreyle muhafazası sonucu tabletlerde organoleptik olarak çeşitli değişimler saptanmıştır.

Hajratwala (8) ise tabletlerin yapısına giren boyaların ışığa karşı olan stabilitelerini artırmak amacıyla, tabletleri güneş ışınlarını tutan altı değişik madde ile kaplayarak renk stabilitelerini sağlamıştır.

Carstensen ve arkadaşları (9) farklı saklama ortamlarında muhafaza edilen tozlarda ve tabletlerde meydana gelen değişimleri belirleyerek, ortam sıcaklığının, nemin ve zamanın tablet ve tozlarda renk değişimlerine neden olduğunu saptamışlardır.

Nyquist ve arkadaşları (10) araştırmalarında ayrı ayrı üç madde ve bunların kombinasyonlarından oluşan tablet yardımcı maddelerini kullanmışlardır. Preformülasyon işlemi sırasında ışık stabilitesinin saptanması amacıyla bir test programı hazırlayarak meydana gelen renk değişimlerinden preparatların stabilitesini belirlemiştir. Nyquist ve arkadaşları (11) ışığa duyarlı tablet formüllerini korumak amacıyla titanyumdioksid ve demirin kombinasyonundan oluşan karışım ile bu tabletlerde kaplama yapmışlar ve ışığa karşı oldukça iyi koruma sağlamışlardır.

Matsuda ve arkadaşları (12) İndometazin'in fotostabilitesinin kapsül kabuk kalınlığına ve kapsül yapısında yer alan titanyumdioksid konsantrasyonuna bağımlılığını değişik sert jelatin modelleri kullanarak incelemiştir, jelatin filmin kalınlığının ve titanyumdioksid miktarının artmasıyla etken maddenin stabilitesinin korunduğunu tesbit etmişlerdir.

b- Mekanik dayanıklılığın değişmesi:

Tabletlerin mekanik dayanıklılığında meydana gelen azalmalar onun instabilitesi ile ilgili önemli bilgiler verir (13, 14, 15). Bazen sertlik testleri sırasında tablette meydana gelen kırıklar tabletin imalatı sırasındaki hatalarla ilgili ipuçları da verebilir. Tabletlerin imalatı sırasındaki bazı ek-

sıklıklar hızlandırılmış stabilité süresinde daha da artar. Bu nedenle tabletlerin fiziksel stabilitesinin incelenmesi için tabletin sertlik değerleri ve kırılma durumları zamana bağlı olarak incelenmelidir. Elde edilen sertlik sonuçları ayrıca dağılma ve çözünme hızı sonuçları ile kıyaslanarak yorumlanmalıdır.

York (16) tropikal iklim ortamlarında saklanan tozlarla hazırlanan tabletlerde laktoz, püskürtüerek kurutulmuş laktoz, mısır nişastası ve magnezyum stearat yardımcı maddelerini kullanmış, yaş ve kuru granülasyon ile direkt basım tekniği ile bu karışımlardan hazırlanan tabletlerde ağırlık, hacim ve sertlik değişimlerini incelemiştir. Genel olarak hazırlanan tabletlerdeki ağırlık, hacim ve sertlik değişimlerine tabletlerin formülasyonunun ve granülasyon yönteminin etkili olduğunu saptamıştır.

Nyquist ve arkadaşları (17) değişik nem içeriklerinde zimelidin hidroklorür ve kafein monohidrat içeren iki tablet formülasyonu hazırlamışlar, düşük relatif nemde depolamanın tabletlerin sertliğini ve dağılma zamanını artırdığını, yüksek relatif nemin ise bu özellikleri azalttığını saptamışlardır. Nyquist (18) zimelidin hidroklorür ve bakampisilin hidroklorür içeren yedi farklı tablet formülünü farklı nem ortamlarında ve farklı sıcaklıklarda muhafaza ederek tabletlerde ortamın nem içeriğine bağlı olarak meydana gelen sertlik değişimlerini belirlemiştir. Tabletlerde gözlenen bu değişimlerin 45 °C sıcaklıkta ortaya çıktıgı saptanmıştır.

Amidon ve Middeton (19) blister ambalaj içinde yapılan uzun süreli stabilité testinde ortamdaki relatif nem oranının ve zamanın tabletlerin ağırlıklarına ve sertliklerine olan etkisini araştırmışlardır. Ortamdaki relatif nem oranındaki bu artışın zamanla tabletlerin ağırlıklarında ve sertliklerinde belirgin artışlara yol açtığı gözlenmiştir.

c- Nem miktarının değişmesi

Yeni formüllerin geliştirilmesinde ve preparatların ambalajlanmasında önemli bir kriter olan test de preparatin tutabileceği nem miktarının saptanmasıdır. Bu özellikle neme duyarlı ilaçlar için önem kazanmaktadır. Kapsüller hazırlanışları sırasında içerdikleri etken maddenin yapısına da bağlı olarak % 11-16 oranında nem içerirler. Kapsüller için tavsiye edilen en uygun depolama şartı % 50 relatif nemde 21 °C'dir (20). Özenli bir şekilde kapatılmış ambalajlarda kapsüller 15-25 °C arasında ve % 35-65 oranındaki relatif neme dayanıklıdır. Bu sınırların dışında uzun süre depolama kapsüllerde deformasyona ve ayrılma zorluklarına neden olur.

Kapsüllerde havanın oksidasyonunu önlemek için boş kapsül kılıflarıının depolama sırasında uygun şartlarda muhafaza edilmeleri gereklidir. Ayrıca kapsülün alt ve üst kapağının birbirine hassas olarak geçmesi ve emniyetli bir yapı içermesi neme karşı hassasiyeti önleyici tedbirlerdendir (20).

Tablet ve kapsüllerde imalat sırasında ve imalattan sonra uygun şekilde ambalajlanmalarıyla ortamdaki fazla nemin etkisinin önlenmesi gereklidir. Tablet ve kapsüllerin ambalajlanmasında kullanım kolaylığı sağlayıcı ve kullanılıncaya kadar her bir dozaj şeklinin ayrı ayrı korunmasını sağlayan blister ambalajlarının sıkıca kapatılmış plastik kapaklı cam şişelere oranla neme karşı koruyuculuğu daha azdır (21).

Suyun absorbsiyonu sonucu etken maddenin hidrolizi hızlandırılmış olacağinden, katı ilaç şekillerinin stabilitesi belirgin olarak azalmakta ve bu da önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Yüksek sıcaklık ve nemin etkisi beraberce asıl bozunmayı ortaya çıkarmaktadır. Klasik ambalajlar ılıman iklimlerdeki neme karşı yeterli korumayı sağlayabilir, ancak sıcak ve tropikal iklimlerde bu koruma azalmaktadır. Çünkü sıcaklık artışı ile plastik ve benzeri materyalin su buharı geçirgenliği hızla artmaktadır (4, 21, 22).

Ambalajdan dolayı olabilecek nem kaybı göz önüne alınmayan bir tabletin sertliğini oda sıcaklığında ve neminde takip etmek stabilitenin incelemeinde yanlıltıcı sonuçlar verebilir. Bu durumda ekstrapolasyonlar imkansız, hızlandırılmış testler anlamsız kalır. Neme karşı dayanıklı olduğu bilinen ilaçlar % 2'den fazla nem içeren yerlerde hazırlanabilirler. Neme duyarlı ilaçları % 2'den daha fazla nem içeren ortamlarda hazırlama ve saklama halinde koruyucu önlemler alınmalıdır.

Katı ilaç şekillerinde neme bağlı olarak değişen başka bir stabilitet faktörü de pH'dır. Präparatdaki nem seviyesi artarken bir çok etken madde eriyerek preparatın çevresindeki pH'yi değiştirebilir (23). Bu nedenle özellikle pH'ya duyarlı ilaçların stabilitet çalışmalarında preparatın distile suda süspansiyon veya çözeltisi hazırlanarak pH'sı ölçülmelidir.

Canefe ve arkadaşları (21) blister ambalajının ve blister ambalaj materyalinin yapısının vitamin C tabletlerinin stabilitesini üzerine etkisini araştırmışlar, ortamdaki nem oranının ve depolama ortamı sıcaklığının zamanla tabletlerin etken madde içeriklerinde ve fiziko-farmasötik özelliklerinde önemli değişikliklere yol açtığını belirlemiştir.

d- Dağılma ve çözünme zamanının değişmesi:

Katı ilaç şekillerinde dağılma zamanı, preparatın çözünme zamanını da etkileyerek ilaçların stabilitesinde önemli bir kriter olarak rol oynar. Pratikte in vitro olarak çözünme hızı testinde preparatın çözünme süresi göz önüne alınır. Çözünme hızının gerçek etkisi ise in vitro ve in vivo sonuçlardan alınan korelasyona bağlıdır. Özellikle güç çözünen ilaçların çözünme hızını etkileyen herhangi bir faktör ilaçın absorbsiyonunu, dolayısıyla biyoyararlanımını etkileyecektir. Tabletlerin dağılması çözünme hızı için, hızı saptayan bir adım olduğundan dağılmayı etkileyen herhangi bir faktör çözünme hızını da etkileyecektir. Bu nedenle yapılan çözünme hızı çalışma

ları dağılma testi ile birlikte yürütülmelidir (24, 25).

Çözünme hızının tayini için genellikle çeşitli farmakopelerde standart hale getirilmiş olan döner sepet ve palet yöntemleri kullanılmaktadır. Her iki yöntemde aslında ideal sistemler değilse de, katı ilaç şekillerinin formülasyonu ve stabilitesinin incelenmesi sırasında standardizasyonu sağlar. Bu iki yöntemden döner sepet yöntemi dış faktörlerden daha çok etkilene-rek hatalı sonuç verme eğilimindedir. Bunlardan biri ortamdaki çözeltinin iyi karışmamasına bağlı olarak farklı sonuçların alınması, diğerinin de sepetin gözeneklerindeki kısmi tıkanıklığa bağlı hatalardır. Nemli ortamlarda de-polama sonrası, genellikle kapsüllerin jelatin kılıflarında oluşan film taba-kası sepet gözeneklerinde kısmi tıkanıklığa neden olur (26, 27).

Tablet ve kapsüllerin stabilite çalışmalarında uygulanacak toleranslar

Bir ilacın kullanılabilirlik süresi ve saklama koşullarının önemi doğrudan saklanma sırasında ortaya çıkan değişikliklerin boyutlarına bağlı olmaktadır (28, 29). İlacın görünümünde meydana gelen değişiklikler, bu konuda uzman olmayanlar tarafından bile kolayca anlaşılabılır. İlaçlardan beklenen biyolojik yararlılığın azalması da genellikle buna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, bir preparatda meydana gelen renk değişiminin preparatdaki etken madde miktarındaki azalmayı veya bozunmayı göstermediği veya bu azalmanın ihmali edilebilir oranlarda olduğu testler ile kanıtlanmışsa da, psikolojik etkisi açısından ilacın görünüşü çok büyük bir önem taşımaktadır. Renk değişikliklerini belirlemeye kullanılan renk tabloları çok yararlı olmaktadır. Burada değerlendirmeden gelecek hataların sınırı için rengin şiddeti, gölgesi ve derinliği açısından test bir çok kişi üzerinde denenmelidir. Kırılma direnci için geçerli bir kriter ise, üzerlerine bastırıldığında tabletlerin blister ambalajdan kırılmadan dışarı çıkarılması olmaktadır (4).

Değişik farmakopeler normal bir tablet için dağılma süresini 15 dakika olarak vermektedirler. Etken madde içeriği için ise genellikle % 10'luk bir sapma sınırı önerilmektedir. Parçalanma ürünleri için genel olarak bir sınır yoktur. Fakat günümüzde analitik yöntemlerde kaydedilen gelişmelerle, yeni bir etken maddenin bilinmeyen parçalanma ürünleri % 0.5'i geçerse, yapı aydınlatma çalışmalarına girilmesini olağan hale getirmiştir. Parçalanma ürününün farmakolojik ve toksikolojik çalışmalar sonucu zararlı olmadığı kanıtlanırsa bozunmamış etken madde için sınır % 90 olmakta, bu aynı zamanda ürünün raf ömrünü de belirlemektedir. Öte yandan bu miktar parçalanma ürününün izin verilen en yüksek oranı olmaktadır. Genel olarak katı ilaç şeilleri için fizikofarmasötik özellikler açısından belirlenmiş olan tolerans limitleri ve kabul edilebilen azami değişimler Tablo 2'de yer almaktadır.

Sonuç olarak bir preparatın stabilitesinin güvenilir bir şekilde saptanabilmesi için her türlü yaşlanma etkisi, organoleptik, fiziksel ve kimyasal değişiklikler ve ambalaj malzemeleri ile olabilecek etkileşmeler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 2: Tabletlerde fizikokimyasal özellik değişiminin uyarı ve maksimum tolerans sınırları (29,30).

Kontroller	Tesbit edilen değişimlerin uyarıcı anlamının sınırı	Değişimin maksimum kabul edilebilir tolerans sınırı
Görünüş	2 renk değişim derecesi	3 renk değişim derecesi
Sertlik Dağılma zamanı	$\pm \% 3.5 = 2.1 \text{ N}$ $\pm \% 23$	20 N 15 dakika
Çözünme hızı	$\pm \% 10$	$\% 75/45$ dakika veya $\% 56/45$ dakika
Ortalama ağırlık	$\pm \% 2$	—
Etken maddenin bozunması	$\% 0.5 - 1$	$\% 10$
Etken madde içeriği	$\% 3$	Bildirilen teorik miktarın en az $\% 90$ 'ı

KAYNAKLAR

1. FDA: Guideline for Submitting Documentation For the Stability of Human Drugs and Biologics, Şubat 1987.
2. GRIMM, W., THOMAE, K. (1987) Stability Testing of Drug Products, Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
3. HARTMANN, V., KRUMMEN, K., SCHNABEL, G., BETHKE, H. (1982) Techniques of Stability Testing and Shelf-Life Predictions, Pharm. Ind., 44:71-75.
4. KRUMMEN, K., SUCKER, H. (1986) Farmasötik Endüstride Stabilite Testlerinin Temel Prensipleri-Raf Ömrünü Saptama Yöntemleri, Uluslararası 2. Farmasötik Teknoloji Simpozyumu, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 105-134.
5. CARSTENSEN, J.T. (1974) Stability of Solid and Solid Dosage Forms, J. Pharm. Sci., 63:1-14.

6. LACHMAN, L. (1965) Physical and Chemical Stability Testing of Tablet Dosage Forms, *J. Pharm. Sci.*, 54:1519-1527.
7. TARDIF, R. (1965) Reliability of Accelerated Storage Tests of Predict Stability of Vitamins (A, B₁, C) in Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 54:281-284.
8. HAJRATWALA, B.R., HENNIG, A.J. (1977) Influence of Sunscreening Agents on Color Stability of Tablets Coated with Certified Dyes III: FD-C Yellow No: 6, *J.Pharm. Sci.* 66:107-109.
9. CARSTENSEN, J.T., JOHNSON, J.B., VALENTINE, W., VANCE, J.T. (1964) Extrapolation of Appearance of Tablets and Powders From Accelerated Storage Tests, *J.Pharm. Sci.*, 53: 1050-1054
10. NYQVIST, H., NICKLASSON, M. (1982) Studies on the Physical Properties of Tablets and Tablet Excipients-A Program For Accelerated Light Stability Testing, *Acta Pharm. Suec.*, 19:91-98
11. NYQVIST, H., NICKLASSON, M. (1982) Studies on the Physical Properties of Tablets and Tablet Excipients-Film Coating For Protection of a Light Sensitive Tablet Formulation, *Acta Pharm. Suec.*, 19:223-228.
12. MATSUDA, Y., ITOOKA, T., MITSUHASHI, Y. (1980) Photostability of Indomethacin Model Gelatin Capsules: Effects of Film Thickness and Concentration of Titanium Dioxide on the Coloration and Photolytic Degradation, *Chem. Pharm. Bull.*, 28:2665-2671.
13. BROOK, D.B., MARSHALL, K. (1968) Crushing-Strength of Compressed Tablets I, *J. Pharm. Sci.*, 57:481-484.
14. LINDBERG, N., HOLMQUIST, B. (1987) Optimizing the Friability of a Tablet Formulation, *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 13:1063-1067.
15. SCHWENKER, G., PÖHLAND-Heuser, H. (1971) Untersuchungen zur Strahlenbehandlung von Tablettengranulaten und Tabletten, *Pharm. Ind.*, 33:760-762.
16. YORK, P. (1976) A Preliminary Study of the Physical Stability of Tablets Prepared From Powders Stored Under Tropical Conditions, *Pharmazie*, 31:383-386.
17. NYQVIST, H., NICKLASSON, M. (1981) Studies on the Physical Properties of Tablets and Tablet Excipients-Water Sorption and its Effects on Hardness and Disintegration, *Acta Pharm. Suec.*, 18:305-314.
18. NYQVIST, H. (1982) Studies on the Physical Properties of Tablets and Tablet Excipients-The Application of Accelerating Test Conditions to the Study of Water Sorption and Change in Hardness, 19:401-413.
19. AMIDON, K.E., MIDDLETON, K.R. (1988) Accelerated Physical stability Testing and Long-Term Predictions of Changes in the Crushing Strength of Tablets Stored in Blister Packages, *Int. J. Pharm.*, 45:79-89.
20. GÜVEN, K.C. (1987) *Eczacılık Teknolojisi-I*, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul.

21. CANEFE, K., ŞİMŞEK, I., ÖZYURT, C., YÜKSEL, N. (1989) An Investigation on the Effects of Different Blister Packaging Materials on the Stability of Vitamin C Tablets, *Gazi Ecz. Fak. Der.*, 6:7-14.
22. CANEFE, K. (1980) Amoksisilin Trihidrat Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri, Stabilite Kinetiği ve Çözünme Hızı ile İlgili Çalışmalar, Doçentlik Tezi, A.Ü.Ecz. Fak.
23. CARSTENSEN, J.T. (1977) **Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms**, John Wiley and Sons, New York, 182-203.
24. JONES, B.E. (1972) Disintegration of Hard Gelatin Capsules, *Acta Pharm. Suecica*, 9:261-263.
25. KITAZAWA, S. ve Ark, (1977) Interpretation of Dissolution Rate Data From Invitro Testing of Compressed Tablets, *J. Pharm. Pharmac.*, 29:453-459.
26. NEWTON, J.M. (1971) The Release of Drugs From Hard Gelatin Capsules, *J. Pharm. Pharmac.*, 23:156-167.
27. SAMYN, J.C., JUNG, W.Y. (1975) In Vitro Dissolution From Several Experimental Capsule Formulations, *J.Pharm. Sci.*, 59:169-175.
28. GRIMM, W (1983) Toleranzen für Veränderungen Während der Stabilitätsprüfung Lösungsansätze zu einer Brennenden Fragestellung-I, *Pharm. Ind.*, 45: 715-720.
29. GRIMM, W. (1983) Toleranzen für Veränderungen Während der Stabilitätsprüfung Lösungsansätze zu einer Brennenden Fragestellung-II, *Pharm. Ind.*, 45:796-800.
30. GRIMM, W., THOMAE, K. (1988) Stability Testing in Industry For World Wide Marketing, Özel Seminer Notları, Boehringer Ingelheim, 1-36.