

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 145-156, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 145-156, 1989

Türkiye İlaç Piyasasındaki Ampisilin Kapsüllerinde Yapılan Farmasötik Kalite Kontrolleri ve İn Vitro Yararlanımlarının İncelenmesi

Figen OCAK (*)
İlbeyi AĞABEYOĞLU (*)

Özet: *Bu çalışmada Türk ilaç piyasasındaki ampisilin kapsüllerinin farmasötik kalite kontrolleri yapıldı. Kapsüller dağılıma, ağırlık sapması, içerdikleri ampisilin ve çözünme hızları açısından incelendi. Çözünme hızı deneyleri kolon ve palet yöntemleri ile yapıldı. Ampisilin pH 1.2'deki yapay mide sıvısında (YMS) dayanıklı olmaması nedeniyle, palet yönteminin çözünme hızı profilinde tepe düzeyi oluştu. Bu durum kolon yönteminde görülmedi. Çözünme hızı deneylerinde farklı profiller elde edildi.*

DETERMINATION OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY CONTROL AND IN VITRO AVAILABILITY OF AMPICILLIN CAPSULES IN THE TURKISH MARKET

Summary: *The pharmaceutical quality control of ampicillin capsules on the Turkish market were carried out in this study. They were tested for disintegration, weight variation and uniformity of dosage units and used with special emphasis on dissolution rate. Dissolution tests were carried out with the column and paddle methods. Since ampicillin is not stable at the pH 1.2 of the simulated gastric fluid. The dissolution profile of the paddle method exhibited a peak. This was not observed in the column method. Different profiles were obtained on dissolution tests.*

Keywords: *Ampicillin capsules, quality control, dissolution, kinetic evaluation.*

Başvuru Tarihi: 12.7.1988

Kabul Tarihi: 6.6.1989

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Etiler - 06330, Ankara.

GİRİŞ:

Ampisilin 1961 yılında sentezlenmiş yarı sentetik bir penisilin türevidir (1). Kısmen aside dayanıklı bir antibiyotiktir (2, 3). Mide barsak kanalından kolaylıkla emilir (4). Hem gram (-), hem de gram (+) mikroorganizmalara etkilidir (5, 6). Türkiye'de geniş olarak kullanılmaktadır. Ticari olarak kullanılan çok sayıda preparatı vardır. Bu çalışmada mevcut olan 250 ve 500 mg'lık ampisilin kapsüllerinde dağılıma, ağırlık sapması, içerik tek düzeliği gibi farmasötik denetimler yanında özellikle çözünme hızı deney-

leri yapıldı.

Gereç ve Yöntem:

1984 ve 1985 yılları arasında yapılan bu çalışmada, piyasada bulunan 10 değişik ampisilin kapsülü kullanıldı (Tablo 1). Preparatlardan K4, K5 ve K6 kodlu olanlar hariç diğerleri ampisilin trihidrat içermektedir (Tablo - 1). Standart eğrilerin çizilmesi sırasında susuz ampisiline denk miktarda ampisilin trihidrat kullanıldı. Bu madde Fako İlaç Fabrikası'ndan temin edildi. Kullanılan diğer kimyasal maddeler Merck firmasına aitti.

Tablo 1: Çalışma kullanılan ticari ampisilin kapsülleri

Kod. No.	Ampisilin ^a	Seri No.	Ampisilin içeriği ^b
K1A	AT	152Gi	250 mg
K1B	AT	-	250 mg
K2	AT	6/1983	250 mg
K3	AT	3D136	500 mg
K4	AA	3767	250 mg
K5	AA	6505.999.0022	250 mg
K6	AA	01 12615	250 mg
K7	AT	2A 18	250 mg
K8	AT	493	250 mg
K9	AT	2J 1184	250 mg

^a AA: Susuz Ampisilin, AT: Ampisilin Trihidrat

^b Susuz ampisiline denk ampisilin trihidrat

Kapsüllerin dağılımı Manesty (TD92 - T175) dağılıma testi aleti ile BP 1973'e uygun şekilde incelendi (7). Aynı şekilde ağırlık sapmaları da bu farmakopeye göre yapıldı.

Kapsüllerin herbir serisinin içerdiği ortalama ampisilin miktar tayini için, üzerinde çalışılmış olan (8) dört miktar tayini yönteminden TF 1974'de (9) bildirilen, ayrıca Smith ve arkadaşları

(10) tarafından da önerilen spektrofotometrik miktar tayini yöntemi kullanıldı. Sonuçlar üç paralel deneyin ortalamasıdır.

Ampisilinin dayanıklılığı, pH'sı 1.2 olan YMS'nda ve $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'de incelendi. Bu amaçla toz halindeki etken madde bu ortamda çözüldü ve 75 dakika süreyle değişik zamanlarda çözeltiden örnekler alınarak ampisilin miktar tayini yapıldı.

Çözünme hızı deneylerinde iki ayrı çözünme hızı yöntemi ile çalışıldı (*). Bunlardan birincisi USP XX'de (12) bildirilen palet yöntemi idi. Bu yöntemde deneyler, 50 dev/dak.'da ve 900 ml çözünme ortamında yapıldı. Çözünme ortamı olarak % 0.2 NaCl içeren ve pH'sı 1.2 olan YMS kullanıldı. Bu sıvının, gerçek mide sıvısıyla yaklaşık aynı yüzey gerilimini göstermesi için % 0.02 oranında polisorbata 20 ilave edildi. Kapsüller ince bakır bir spiral tel içine yerleştirilerek çözünme ortamına atıldı. Böylece kapsüllerin sıvı yüzeyinde yüzmesi engellenmiş oldu (13). Çözünme ortamından değişik zaman aralıklarında $0.45 \mu\text{m}$ 'lik Millipore filtre kullanılarak örnekler çekildi.

Kullanılan ikinci çözünme hızı yöntemi ise kolon yöntemi idi. Bu yöntemde sürekli akış hücresi (Desaga) kullanıldı. Çözünme ortamının akış debisi 6 ml/dak.'da tutuldu. Belli zaman aralıklarında örnekler toplandı.

Her iki çözünme hızı yönteminde

(*) Bu çalışma bittikten sonra USP XXI'de (11) ampisilin kapsül monografında özel bir öneri getirilmiştir. Buna göre çözünme ortamı olarak 900 ml su alınmalı ve döner spet yöntemi ile 100 rpm'de çalışılmalıdır. Bu sistemde 45 dakika içinde kapsül içeriğinin en az % 75'inin çözünmesi gerekmektedir.

de, alınan örnekler bekletilmeden spektrofotometrik olarak analiz edildi (10). Deneyler dört paralel olarak yapıldı.

Bulgular

Kapsüllere ait ağırlık sapması ve miktar tayinine ait bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm kapsüllerin ağırlık sapmalarının, TF 1974 ve BP 1973'ün belirttiği sınırlar içinde olduğu görüldü. Ayrıca K1B ve K9 kodlu kapsüller hariç, diğer kapsüllerin de içerdikleri ampisilin açısından yine bu farmakopelerde belirtilen sınırlar içinde olduğu bulundu. K1B ve K9 kodlu kapsüller ise bu iki farmakopeye göre içermeleri gerekenden daha fazla etken madde içerdikleri halde, bu değerlerin USP XX'de belirtilen sınırları aşmadığı saptandı. Dağılıma deneyi sonucunda ise tüm kapsüllerin 15 dakika içinde dağıldığı, ancak herbir seriye ait sürenin % bağıl sapma değerinin fazla olduğu bulundu.

Ampisilinin YMS'ndeki dayanıklılığı incelendiğinde ise bir bozulmanın olduğu saptandı.

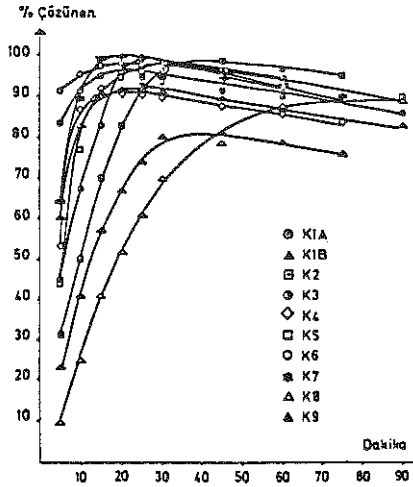
Çözünme hızı deneyleri sonucunda, tüm kapsüller için her iki yöntemle elde edilen sonuçlardan hareketle çözünme hızı profilleri çizildi. Grafiklerin çizimi için gerekli olan yığılmalı çözünen ampisilin miktarları, palet ve kolon yöntemleri için ayrı ayrı yazılan iki bilgisayar programı yardımıyla hesaplandı (14, 15). Ampisilinin pH 1.2'de dayanıklı olmaması nedeniyle,

Tablo 2: Farmasötik Denetim Sonuçları

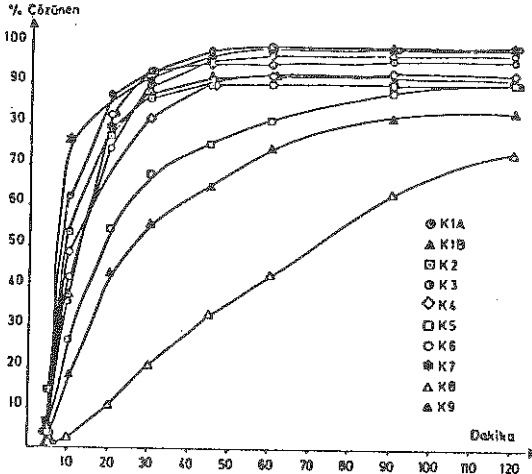
Kod. No.	Ortalama dağılma süresi (dak.)	Ortalama miktar (mg)	Ortalama ağırlık (mg)
K1A	6.8 ± 0.3	260 ± 1	325 ± 2
K1B	7.8 ± 1.2	280 ± 2	334 ± 2
K2	4.2 ± 0.5	247 ± 1	315 ± 6
K3	3.7 ± 0.1	503 ± 5	612 ± 1
K4	8.1 ± 0.2	257 ± 2	275 ± 3
K5	7.3 ± 2.4	252 ± 1	309 ± 4
K6	1.1 ± 0	254 ± 2	286 ± 3
K7	6.8 ± 0.3	262 ± 1	314 ± 2
K8	4.9 ± 0	254 ± 1	361 ± 6
K9	6.9 ± 0.8	273 ± 0	325 ± 2

palet yönteminden elde edilen çözünme hızı profilinde bir tepe düzeyinin oluştuğu görüldü (Şekil 1). Bu bulgu kolon yönteminde gözlenmedi (Şekil

2). Çözünme hızı grafikleri çizilirken, K3 kodlu kapsül preparatının dozunun 500 mg olması nedeniyle bu preparata ait değerler ikiye bölündü.



Şekil 1: Ampisilin kapsüllerinden palet yöntemi ile elde edilen çözünme hızı profilleri.



Şekil 2: Ampisilin kapsüllerinden sürekli akış hücresi (Kolon yöntemi) ile elde edilen çözünme hızı profilleri.

Tartışma

Yapılan farmasötik denetim sonuçlarına göre incelenen kapsüllerin TF 1974, BP 1973 ve USP XX farmakopelerinde belirtilen dağılım, ağırlık sapması ve içerdikleri ampisilin miktarı açısından kapsüllerin bir sorun oluşturmayacağı kanısına varıldı.

Deneyler sırasında bildirilen miktar tayini yönteminin kullanılmasının amacı, yöntemin bizim koşullarımıza uygun ve duyar bir yöntem olması ve sadece parçalanmamış ampisilin molekülünün analizine izin vermesiydi.

Yapılan dayanıklılık deneyi sonucunda deney süresinin kısa olmasına karşılık, önemli bir bozunmanın olduğu ve bu bozunmanın birinci derece kinetiğe uyduğu saptandı. Bu kinetik olayın hız değişmezi 0.210 saat^{-1} ve bozunma yarı ömrü 3.3 saat olarak hesaplandı. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmaları doğrular nitelikteydi (16, 17).

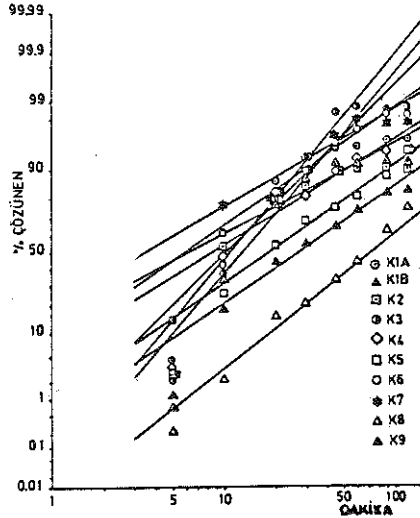
Çözünme hızı deneyleri sırasında palet yöntemiyle çalışıldığında profilin bir tepe düzeyi vermesi, daha önce bu konuda ve bu yöntemle çalışan araştırmacılar tarafından bildirilmemiştir (4, 18-21). Bunun nedeninin: bu çalışmalarda araştırmacıların doğrudan UV sahada 256-260 nm dalga boyları arasında analiz yapmış olmaları olabilir. Çünkü bu dalga boylarında bozunma ürünlerinin de absorpsiyon verdiği bildirilmektedir (16). Halbuki bu çalışmada kullanılan Smith ve arkadaşlarının (10) önerdiği bu yöntem, sadece değişmemiş ilaç molekülünü analiz etmektedir.

Çözünme hızı profillerinin değerlendirilmesinde önce, zamana karşı % çözünen ampisilin miktarları Log-Olasılık grafiğine geçirildi (Şekil 3, 4). Bu grafiklerden hareketle çözünme parametreleri hesaplandı (Tablo 3). Log-Olasılık grafiğinden elde edilen en yüksek çözünme parametresi bize en iyi çözünme profilini veren preparatı gösterdi.

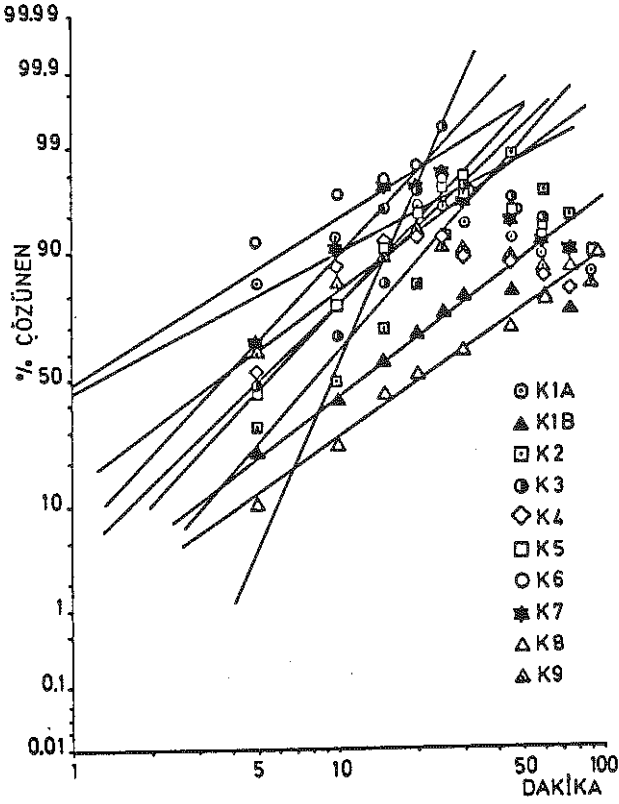
Tablo 3: Şekil 4 ve 5'teki Profillerin Kinetik Parametreleri

Kod No.	Yöntem	t_{50} (dak)	t_{84} (dak)	Çözünme parametreleri (t_{50}/t_{84})
K1A	KY ^a	6	21	0.286
	Py ^b	1.3	6.6	0.197
K1B	KY	28	100	0.28
	Py	12.5	39	0.321
K2	KY	6.4	33	0.194
	Py	8.3	17.5	0.474
K3	KY	11	23	0.478
	Py	9.7	14	0.693
K4	KY	9	36	0.25
	Py	5.2	12.5	0.416
K5	KY	19	65	0.292
	Py	5.6	12.5	0.448
K6	KY	10.5	25	0.42
	Py	1.1	4.3	0.256
K7	KY	75	225	0.333
	Py	20.7	70	0.296
K8	KY	3.4	16	0.213
	Py	3.7	8.3	0.446
K9	KY	13	27	0.481
	Py	3.6	11.5	0.313

^a Kolon yöntemi; ^b palet yöntemi.



Şekil 3: Log-olasılık grafiğine geçirilmiş zaman - % salım çözünme hızı profilleri (Kolon yöntemi ile).



Şekil 4: Log - olasılık grafiğine geçirilmiş zaman - % salım çözünme hızı profilleri (Palet yöntemi ile).

Profillerin değerlendirilmesinde ikinci olarak Şekil 1 ve 2'de gösterilen üç parametre incelendi (Tablo 4). Bunlardan M_{max} olarak belirtilen parametre, kolon yöntemi için maksimum çözünme miktarı, palet yöntemi için ise tepe düzeyinde çözünme miktarı göstermektedir. İkinci parametre olan T_{max} , kolon yönteminde çözünmenin bitmesi için, palet yönteminde ise tepe

düzeyine erişmek için geçen zaman olarak tanımlandı. Son parametre olan AUC, trapez kuralı ile bulunan ve tüm çözünme hızı profili altında kalan alanı vermektedir (22). Miktar tayini sonucunda herbir seriye ait kapsülün içerdiği ampicilin miktarının (gerçek doz) farklı olması nedeniyle (Tablo-2), hesaplanan AUC değerleri gerçek doz değerlerine bölünerek normalize edildi.

Tablo 4: Çözünme Hızı Profillerinin Parametreleri

Kod No.	Yöntem	M _{max} (mg)	T _{max} (dak)	AUC ^a (mg. dak)
K1A	KY ^b	284	120	31000
	PY ^c	251	20	14000
K1B	KY	231	120	21000
	PY	227	45	11000
K2	KY	224	120	21000
	PY	241	30	13000
K3 ^d	KY	216	60	26000
	PY	261	25	13000
K4	KY	237	90	25000
	PY	235	15	13000
K5	KY	227	90	25000
	PY	249	45	12000
K6	KY	271	90	28000
	PY	281	25	16000
K7	KY	190	120	13000
	PY	234	90	9000
K8	KY	255	90	27000
	PY	268	25	15000
K9	KY	255	90	24000
	PY	254	20	14000

^a Çözünme hızı profilinin altında kalan alan

^b Kolon yöntemi

^c Palet yöntemi

^d Bu preparatın dozu 500 mg olduğu için ilgili tüm değerler ikiye bölündü

Bu üç parametre kıyaslandığında, K7 kodlu kapsülün en düşük parametreleri verdiği görüldü. Çözünme hızı deneyi sırasında bu kapsülün kılıfının çözündüğü, ancak içeriğinin dağılmadığı gözlemlendi. K1A ve K6 kodlu kapsüller ise, AUC ve her iki yönteme ait profil açısından en iyi in vitro yararlanımı verdiği saptandı.

Çözünme hızı profillerinin kinetik değerlendirilmesinde ise DISSOL programından yararlanıldı (23).

Kolon yönteminde en iyi kinetik uyumun birinci derece kinetiğe göre olduğu görüldü. K7 kodlu kapsül, kapsüller içinde bu kinetiğe en iyi uyumu gösterdi. Bunun sebebinin ise, kapsül içeriğinin sıkıştırılarak doldurulmasından ileri gelebileceği düşünüldü. Ayrıca bu kapsülün RRSBW kinetik modelinde (24) etken maddenin % 63.2'sinin salınması için geçen en uzun süreye sahip olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Kolon Yönteminin Kinetik Parametreleri

Kinetik model	Parametre	K1A	K1B	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9
Modifiye Hixson Crowel	a	1.059	1.35	1.14	1.30	1.04	0.659	1.20	1.88	1.14	1.53
	b(x10 ⁻³)	13.7	8.87	7.69	13.4	10.3	6.34	12.6	6.60	13.7	14.6
	r ²	0.690	0.838	0.811	0.748	0.690	0.751	0.778	0.952	0.661	0.703
Birinci derece	kr (saat ⁻¹)	3.29	1.41	1.11	2.60	1.40	0.971	3.35	0.766	4.94	3.49
	r ²	0.901	0.953	0.908	0.719	0.694	0.589	0.915	0.994	0.952	0.842
Sıfıncı derece	kr ₀ (mg/saat)	88.0	120	93.6	185	81.6	66.7	102	109	77.9	101
	r ²	0.358	0.751	0.682	0.455	0.434	0.428	0.507	0.979	0.385	0.434
Hixson Crowell	Hız (mg/saat/cm ²)	2.52	1.44	1.28	2.79	1.77	1.56	2.36	0.741	2.46	2.48
	r ²	0.659	0.902	0.839	0.633	0.603	0.536	0.782	0.997	0.798	0.672
RRSBW	T (dak)	18.4	41.8	40.9	26.1	25.8	21.1	23.6	78.3	19.8	24.9
	Şekil param.	1.35	1.48	1.25	1.57	1.19	0.775	1.49	1.95	1.50	1.65
	r ²	0.788	0.874	0.844	0.810	0.735	0.784	0.660	0.961	0.808	0.786

a: Çözünme hızının şekli ile ilgili parametre (24)

b: Çözünme hız değişmezi

kr: Birinci derece çözünme hız değişmezi

kr₀: Sıfıncı derece çözünme hız değişmezi

Hız: Sink koşulda çözünme hızı (25, 26)

T: Etken maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen zaman

Palet yönteminde ise, çözünme hızı profillerinin iki aşama göstermesi nedeniyle, kinetik modellerin uyumuna ait determinasyon katsayıları çok küçük bulundu. Bu nedenle kapsüllerin bu yöntem ile kinetik uyumunun incelenmesinin ve sonuçlarının tablo halinde gösterilmesinin anlamlı olmayacağına karar verildi.

Buraya kadar belirtilen tüm parametreler ve çözünme hızı profilleri gözönüne alındığında iki çözünme hızı yöntemi arasında çok az uyumun olduğu görüldü. Ancak sonuçlara bakarak kolon yönteminin palet yöntemine göre daha iyi ve güvenilir sonuç verdiği söylenebilir.

Bu çalışmada kullanılan kapsüllerin üç tanesi ampisilinin susuz kristal şeklini içeriyordu. Bu nedenle kristal şeklin, çözünme hızı profili üzerinde etkili olup olmadığı incelendi. Daha önceki çalışmalarda ampisilinin üç sulu kristal şeklinin, susuz kristal şeklinden daha düşük bir çözünme hızı gösterdiği bildirilmiştir (17, 28, 29). Ancak bu çalışmada kristal biçimler arasında bir farklılık olmadığı bulundu ($P < 0.05$). Ancak sonucun böyle çıkmasının, kapsüllerde farklı formülasyon tekniklerinin kullanılmasından ileri gelebileceği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Doyle, F.B., Nayler, J.H., Smith, H., Stove, E.R., "Some novel acid stable penicillins", *Nature*, 9, 1091 - 1092 (1961).
2. Reiner, R., Antibiotics, Roche Scientific Service, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, West Germany, s. 70,

71, 79 (1982).

3. Kayaalp, O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Toraman Matbaası, Ankara, Türkiye, Vol. 1, 4. Baskı, s. 614-616 (1987).

4. Miyazaki, K., Ogino, O., Nakano, M., Arita, T., "Intestinal absorption mechanisms of ampicillin derivatives in rats", *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 246 - 252 (1977).

5. Zylka, Von M., Christner, M., Moers, H., "Klinische Erfahrungen mit Ampicillin", *Drug. Res.*, 12, 803-807 (1962).

6. Bruschi, J.L., Bergeron, M.G., Barza, M., Weinstein, L., "An in vitro and pharmacological comparison of amoxicillin and ampicillin", *Am. J. Med. Sci.* 267, 41-48 (1974).

7. British Pharmacopoeia 1973 (BP 1973), University Printing House, Cambridge, s. 33-34, 522-524 (1973).

8. Ağabeyoğlu, I.T., Tınaksız, F., "Ampisilinin dört değişik miktar tayini yönteminin karşılaştırılması", 2. Uluslararası Farmasötik Teknoloji Sempozyumu, Ankara (1984).

9. Türk Farmakopesi 1974 (TF 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, s. 51-52, 121-122 (1974).

10. Smith, J.W.G., De Grey, G.E., Patel, V.J., "The spectrophotometric determination of ampicillin", *Analyst*, 92, 247-252 (1967).

11. The United States Pharmacopoeia XXI (USP XXI), Mack Publishing Comp., Easton, s. 60, 1243, 1277 (1985).

12. The United States Pharmaco-

peia XX (USP XX), Mack Publishing Comp., Easton, s. 955, 959 (1980).

13. Poole, J.W., "Symposium on formulation factors affecting therapeutic performance of drug products", Drug Information Bulletin, Jan./June, p. 8 (1969) alınmıştır: Goodhart, F.W., Mc Coy, R.H., Ninger, F.C., "New in vitro disintegration and dissolution tests method for tablets and capsules", J. Pharm. Sci., 62, 304-310 (1973).

14. Tırnaksız, F., Ağabeyoğlu, I.T., "USP XX Palet yöntemi ile çözünme hızı sonuçlarını değerlendirme programı", A.Ü. Ecz. Fak. Bilgisayar Merkezi, Mayıs (1982).

15. Ermiş, D., Ağabeyoğlu, I.T., "Sürekli akış kolon yöntemi çözünme hızı sonuçlarını değerlendirme programı", A.Ü. Ecz. Fak. Bilgisayar Merkezi, Mayıs (1982).

16. Hou, P.J., Poole, W.J., "The amino acid nature of ampicillin and related penicillins", J.Pharm. Sci. 58, 1510-1515 (1975).

17. Hill, S.A., Jones, K.H., Seager, H., Taskis, C.B. "Dissolution and bioavailability of the anhydrate and trihydrate forms of ampicillin", J.Pharm. Pharmac., 27, 594-598 (1975).

18. MacLeod, C., Rabin, H., Ruedey, J., Caron, M., Zarawny, D., Davies, R.O., "Comparative bioavailability of three brands of ampicillin", Can. Med., J., 5, 203-209 (1972).

19. Jusko, W.J. and Lewis, G.P., "Comparison of ampicillin and hetacilin pharmacokinetics in man", J. Pharm. Sci. 62, 69-76 (1973).

20. Dugal, R., Brodeur, J. and Caille, G., "Ampicillin systemic bioavailability: The influence of dosage form", J. Clin. Pharmacol., 14, 513-519 (1974).

21. Southall-Edwards, G., Mehta, A.C., Midcalf, B. and Hetherington, C., "In vitro dissolution studies on commercial ampicillin capsules", J. Clin. Pharm., 1, 137-141 (1976).

22. Khan, K.A., "The concept of dissolution efficiency", J. Pharm. Pharmacol., 27, 48-49 (1975).

23. Ağabeyoğlu, I.T., "Un programme dans la langue BASIC de microcomputer pour la determination des donnees de dissolution, XVIII. Semaine Medicale Balkanique, Resumes II, 30 Aout-4 Septembre, s. 327 (1984).

24. Langenbucher, F., "Parametric representation of dissolution-rate curves by the RRSBW distribution", Pharm. Ind. 38, 472-477 (1976).

25. Ağabeyoğlu, I.T., "A new equation in sustained release dissolution kinetics and a new computer program for kinetic assessment", Presented at National Pharmaceutical Congress, Istanbul, Oct. (1981).

26. Hixson, A.W., Crowell, J.H., "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation I: Theoretical consideration", Ind. Eng. Chem., 23, 923-933 (1931).

27. Hixson, A.W., Crowell, J.H., "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation II: Experimental procedure in study of surface", Ind. Eng. Chem., 23, 1002-1009 (1931).

28. Poole, J.W., Owen, G., Silverio, J., Freyhof, J.N., "Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin", *Curr. Treap. Res.*, 10, 292-303 (1968).

29. Mordata, L.M., Ismail, F.A., Khalil, S.A., "Corelation of urinary excretion with in vitro dissolution using four dissolution methods for ampicillin capsules", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 11, 101-139 (1985).

Zamanla din ile bilim çatışırsa, siz bilimin dediğini yapın.

Hz. MUHAMMED