

FABAD Farm.Bil.Der.  
15, 195-207, 1990

FABAD J.Pharm.Sci.  
15, 195-207, 1990

## Türk İlaç Piyasasında Bulunan Asetaminofen Tabletleri Üzerinde İn Vitro Çalışmalar

Süeda HEKİMOĞLU(\*)  
Nurşen ÜNLÜ(\*)  
Murat ŞUMNU(\*)  
A.Atilla HINCAL(\*)

**Özet:** Son yıllarda çok yaygın olarak kullanılmaya başlanan analjezik ve antipiretik bir ilaç olan asetaminofen (Parasetamol), Türk ilaç piyasasında da değişik dozaj şekilleri halinde bulunmaktadır. Asetaminofenin özellikle tablet şeklinin sayısı her geçen gün artmaktadır.

Bu çalışmada yedi değişik firmaya ait asetaminofen tableti, firmalar arası farkı araştırmak ve bunlardan dört tanesinin üçer serisi de seriler arası farkı araştırmak amacıyla in vitro olarak incelendi. Tabletlerde ağırlık sapması, yüzde etken madde miktarı, sertlik, çap, kalınlık, dağılma zamanı ve çözünme hızı tayinleri yapıldı. Sonuçlar USP XXI ve TF 1974'e göre değerlendirildi. Tabletlerin imalat parametrelerinin ve S kodlu tablet dışındakilerin çözünme hızlarının farmakope sınırları içinde olduğu görüldü.

Firmalar ve seriler arasındaki çözünme hızı farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirildi. Firmalar arası farkın önemli olduğu görüldü. Değişik serileri incelenen dört firmaya ait tabletlerin ise yalnızca birinde (C) seriler arası farkın önemli olduğu bulundu.

### In Vitro Evaluation of Commercially Available Acetaminophen Tablets In Turkey

**Summary:** Acetaminophen is an analgesic and antipyretic drug which is widely used in adults, children and infants in the forms of tablet, syrup and rectal suppository. Recently, many new acetaminophen tablets have been introduced to the Turkish Drug Market. We have evaluated some of them for their in vitro and in vivo bioavailabilities in our previous work.

Başvuru Tarihi : 13.3.1990

Kabul Tarihi : 14.4.1990

(\*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı - ANKARA

*In this study, seven brands of acetaminophen tablets and three batches of four brands were evaluated for their pharmaceutical properties, namely hardness, thickness, diameter, weight variation, disintegration time, dissolution rate and the amount of drug contained. The differences between the dissolution rates of batches and brands were evaluated using ANOVA.*

*Manufacturing parameters of the tablets are compared to the limits given in USP XXI or TF 1974. The dissolution behavior of three batches of the four brands were in agreement with USP XXI requirements. In all the tablets more than 80% of the amount of acetaminophen is dissolved in 30 minutes, except tablet S. For three tablets (A, B and D) there was no significant difference between the batches, but the differences were significant for tablet C. Most of the brands were significantly different from each other with respect to their dissolution rates.*

*Keywords: Acetaminophen-Paracetamol-Dissolution rate.*

## GİRİŞ

**A**setaminofen, son yıllarda aspirin yerine yaygın olarak kullanılan bir analjezik ve antipiretik ilaçtır. Özellikle aspirinin çocuklarda Rye Sendromuna yol açtığından öne sürülmesinden sonra asetaminofene olan ilgi daha da artmıştır. Ayrıca asetaminofenin mide-barsak kanalı irritasyonu yapmaması da en önemli tercih nedenlerinden biridir.

Çeşitli ülkelerin ilaç piyasalarında tablet, kapsül, damla, eliksir, süspansiyon, supozituar vb. dozaj şekillerinde bulunan asetaminofen, ülkemizde tablet, supozituar ve şurup halinde pazarlanmaktadır. Bu çalışmaya başlandığı tarihte Türk ilaç piyasasında yaklaşık on firma tarafından asetami-

nofen tabletleri üretilmekte olup, bu sayı her geçen gün daha da artmaktadır. Piyasadaki bu tabletlerden üç tanesinin bağıl biyoyararlanımları daha önceki bir çalışmamızda incelenmiştir (1).

Asetaminofenin piyasa tabletlerinden biyoyararlanımını inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde, bu çalışmaların çoğunluğunda öncelikle tabletlerin in vitro çözünme hızlarının, dağılma özelliklerinin ve imalat parametrelerinin incelendiği görülmektedir (1-4). Bu nedenle bu çalışmada da öncelikle Türk ilaç piyasasında bulunan ve daha önceki çalışmamızda incelenmiş üç ayrı firmaya ait asetaminofen tabletlerine ek olarak dört firma tarafından üretilen tabletlerin değişik serilerinden asetaminofenin in vitro çözünme hızları ve imalat parametreleri incelenmiş ve sonuçlar ilk çalışılan

preparat grubuyla birleştirilerek toplam yedi firma üzerinden değerlendirilmiştir. Böylece piyasada bulunan asetaminofen tabletlerinin büyük bir kısmının in vitro özelliklerinin belirlenmesine çalışılmıştır.

### DENEYSEL

Herbiri 500 mg asetaminofen içeren tabletlere ait bazı üretici firma bilgileri Tablo 1'de kodları ile birlikte verilmiştir.

**Tablo 1:** Çalışılan Asetaminofen Piyasa Tabletlerine Ait Bazı Bilgiler

Kod No	Seri No	İmalat Tarihi
P	810304	—
R	1884	80
S	5 A	9/80
A <sub>1</sub>	709020	9/87
A <sub>2</sub>	709021	9/87
A <sub>3</sub>	709022	9/87
B <sub>1</sub>	707036	7/87
B <sub>2</sub>	707041	7/87
B <sub>3</sub>	707042	7/87
C <sub>1</sub>	360	10/87
C <sub>2</sub>	362	10/87
C <sub>3</sub>	367	10/87
D <sub>1</sub>	029	9/87
D <sub>2</sub>	030	9/87
D <sub>3</sub>	032	11/87

P, R ve S olarak kodlanan tabletler önceki çalışmamızda (1) biyoyararlanımları incelenen tabletlerdir. Bu araştırmada ise daha önceki ve bu çalışmamızdaki tabletlere ait in vitro bulgular birleştirilerek piyasada mevcut asetaminofen preparatlarının karşılaştırılması yapılmış, son çalışılan dört firmaya ait A, B, C, D kodlu tabletlerin ise üçer serisi incelenmiştir. Böylece firmalar arası farkın yanısıra seriler arası farkların da kontrolü ile seriler arasında üretim sırasında farklılıklar ortaya çıkıp çıkmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

*Tabletlerden Asetaminofen Miktar Tayini:* Toz edilen beş tablettten yaklaşık 250 mg asetaminofene karşılık gelen miktar tam olarak tartılmış ve çözünme hızı tayininde kullanılan yöntemeye uygun olarak, 500 ml pH 5.8 fosfat tamponunda 30 dakika karıştırılarak çözüldürülmüştür. Süzülükten sonra alınan örneklerin absorbansları, uygun dilüsyonlar yapılarak, 243 nm dalga boyunda Hitachi 220 S UV spektrofotometresinde kör olarak kullanılan pH 5.8 fosfat tamponuna karşı ölçülmüştür. Konsantrasyonlar, kalibrasyon eğrisinin formülünden hesaplanmıştır.

*Çözünme Hızı Tayinleri:* Prolabo çözünme hızı tayin aygıtı kullanılarak USP XXI'de asetaminofen tabletleri için verilen palet yöntemi uygu-

lanmıştır. Buna göre, çözünme ortamı olarak 900 ml pH 5.8 fosfat tamponu, karıştırma hızı olarak da 50 rpm kullanılmıştır. Belirli zaman aralıklarında çözünme ortamından alınan örneklerdeki asetaminofen miktarı, uygun dilüsyonlar yapıldıktan sonra, 243 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde okunan absorbanslardan hesaplanmıştır. Çözünme ortamının hacminin sabit kalması için, her seferinde alınan örnek kadar tampon çözelti ortamına ilave edilmiştir. Bu çalışmalar sırasında çözünme ortamının sıcaklığı  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5'$ de sabit tutulmuştur.

*Dağılıma Zamanı Tayini:* Her seri tablet için, TF 1974'ün verdiği yöntemeye göre,  $37^{\circ}\text{C} \pm 2$  sıcaklıkta distile su içeren Manesty tablet dağılıma testi aletinde yapılmıştır.

*İmalat Parametrelerinin Belirlenmesi:* Her tablet serisinde ağırlık sapması, yüzde etken madde miktar tayini, çap ve kalınlık ölçümleri, sertlik tayinleri (Schleuniger-2E sertlik tayin aleti) yapılmıştır. Ağırlık sapması bulguları TF 1974 ve USP XXI'de verilen sınırlarla karşılaştırılmıştır.

*İstatistiksel Değerlendirme:* Firmalar arası ve her firmaya ait tabletlerin üçer serisi arasındaki çözünme hızı farklılıkları, varyans analizi (ANOVA) ve student's t testi yöntemleriyle incelenmiştir.

TABLO 2: Asetaminofen Tabletlerinin İmalat Parametleri<sup>a</sup>

PARAMETRE	Seri No	T A B L E T K Ö D N O						
		A	B	C	D	P	R	S
AĞIRLIK (mg)	1	597.13±2.37	697.60±1.50	650.00±5.00	594.00±0.00	567.36±2.03	597.21±3.30	727.42±8.65
	2	598.80±1.58	691.80±1.90	662.30±5.60	602.00±0.00	—	—	—
	3	603.90±2.40	698.40±1.43	662.80±6.70	588.50±0.00	—	—	—
ASETAMİNOFEN MİKTARI (%)	1	102.00±0.58	102.61±0.73	103.97±0.34	101.00±0.35	101.22±0.98	101.86±1.07	99.56±1.49
	2	96.04±0.51	99.71±0.55	102.83±0.40	99.01±0.26	—	—	—
	3	96.98±0.61	102.70±0.34	104.17±0.13	99.74±0.44	—	—	—
SERTLİK (kp)	1	5.9±0.2	12.0±0.5	11.2±0.6	6.7±0.2	5.8±0.2	8.1±0.3	4.7±0.2
	2	11.7±0.3	11.9±0.1	11.6±0.3	7.2±0.2	—	—	—
	3	6.2±0.1	7.3±0.3	11.7±0.9	7.1±0.1	—	—	—
ÇAP (mm)	1	14.10±0.00	12.75±0.00	13.24±0.01	12.64±0.00	12.82±0.01	12.76±0.01	13.08±0.01
	2	13.10±0.00	12.76±0.00	12.23±0.01	12.62±0.00	—	—	—
	3	13.10±0.00	12.75±0.00	13.21±0.02	12.62±0.00	—	—	—
KALINLIK (mm)	1	3.90±0.02	4.76±0.01	4.27±0.02	4.43±0.00	4.06±0.02	5.41±0.03	4.98±0.05
	2	3.98±0.01	4.78±0.01	4.30±0.02	4.50±0.00	—	—	—
	3	3.89±0.01	4.77±0.01	4.27±0.03	4.36±0.00	—	—	—
DAĞILMA ZAMANI <sup>b</sup> (dakika)	1	3	4	3	1	<1	<1	10
	2	2	5	5	1	—	—	—
	3	1	6	5	1	—	—	—

<sup>a</sup>On tablet için, ortalama ± Standart Hata<sup>b</sup>Altı tablet

## BULGULAR

İncelenen tabletlere ait bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

Tüm tabletler için yüzde asetaminofen miktarları, USP XXI'de verilen %95-105 sınırları içine girmektedir. Tabletlerin ağırlık sapmaları da TF 1974 ve USP XXI'de verilen sınırlar içindedir.

USP XXI'de asetaminofen tabletleri için özel bir dağılma zamanı sınırı yoktur. Daha önceleri USP XX'de kayıtlı olan dağılma zamanı testi, USP XX'nin 3. ekinde çıkarılmış ve yerine çözünme testi konmuştur. Bu nedenle dağılma zamanı tayininde farmakope-lerdeki kaplanmamış tabletler için verilen süre göz önüne alınmıştır. Yedi firmaya ait tabletlerin tümünün dağılma zamanları, TF 1974'de istenen 15 dakikalık sürenin altında olduğu için uygun bulunmuştur. Ancak P, R ve D kodlu tabletler diğerlerine göre çok daha kısa sürede dağılırken, S kodlu tabletin 10 dakika gibi daha uzun sürede dağıldığı dikkati çekmektedir.

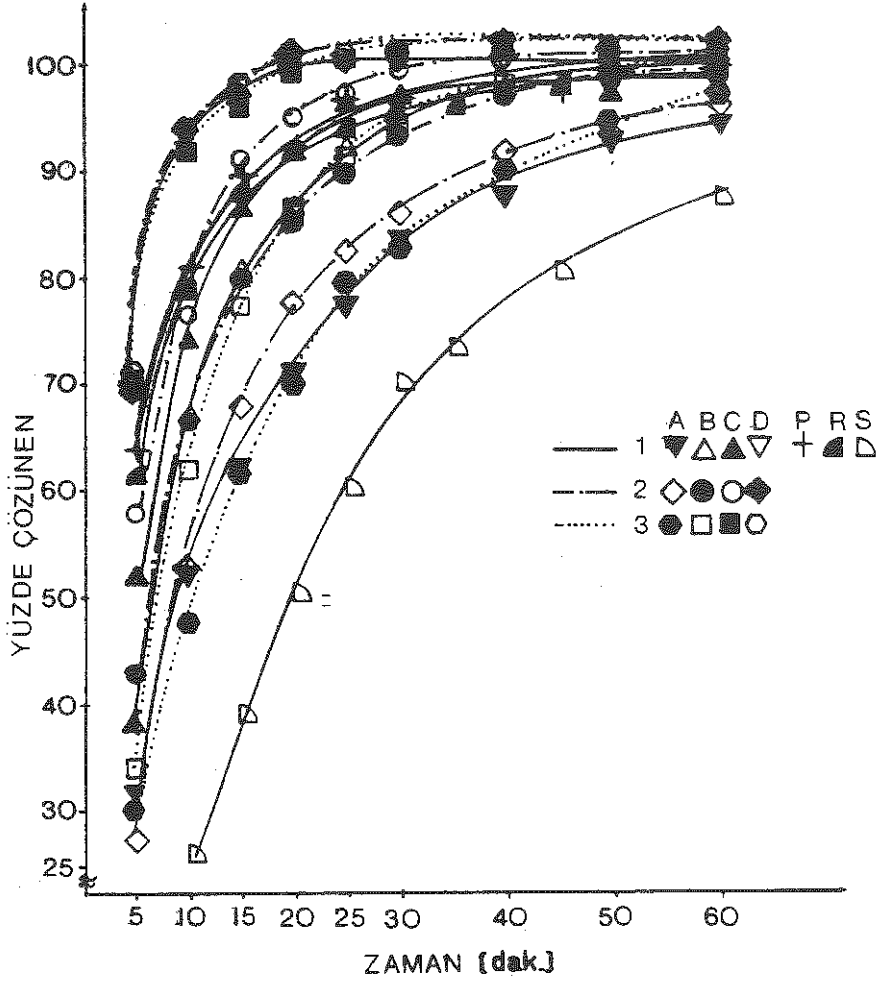
Tabletlerin çap, kalınlık, sertlik tayinleri için farmakope standartları olmamasına rağmen, A ve B kodlu tabletlerin sertlik bulguları dışındaki değerlerin tüm tabletlerin serileri arasında iyi bir uyum gösterdiği Tablo 2'de görülmektedir.

Tabletlerin çözünme profilleri Şekil 1'de verilmiştir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, asetaminofen tabletlerinin çözünme hızları 1. derece kinetiğine göre değerlendirilmiştir (1, 2, 3). Bu çalışmada incelenen tabletlerin hızlarının da 1. derece, Hixson-Crowell ve Higuchi kinetik modellerine uyumları araştırılarak, 1. derece modele uyum gösterdikleri bulunmuştur.  $t_{%80}$  değerleri de 1. derece kinetiğine göre hesaplanmıştır (Tablo 3). Tabletlerde zamana karşı çözünmeden kalan etken madde yüzdesinin logaritmasını gösteren grafik Şekil 2'de görülmektedir.

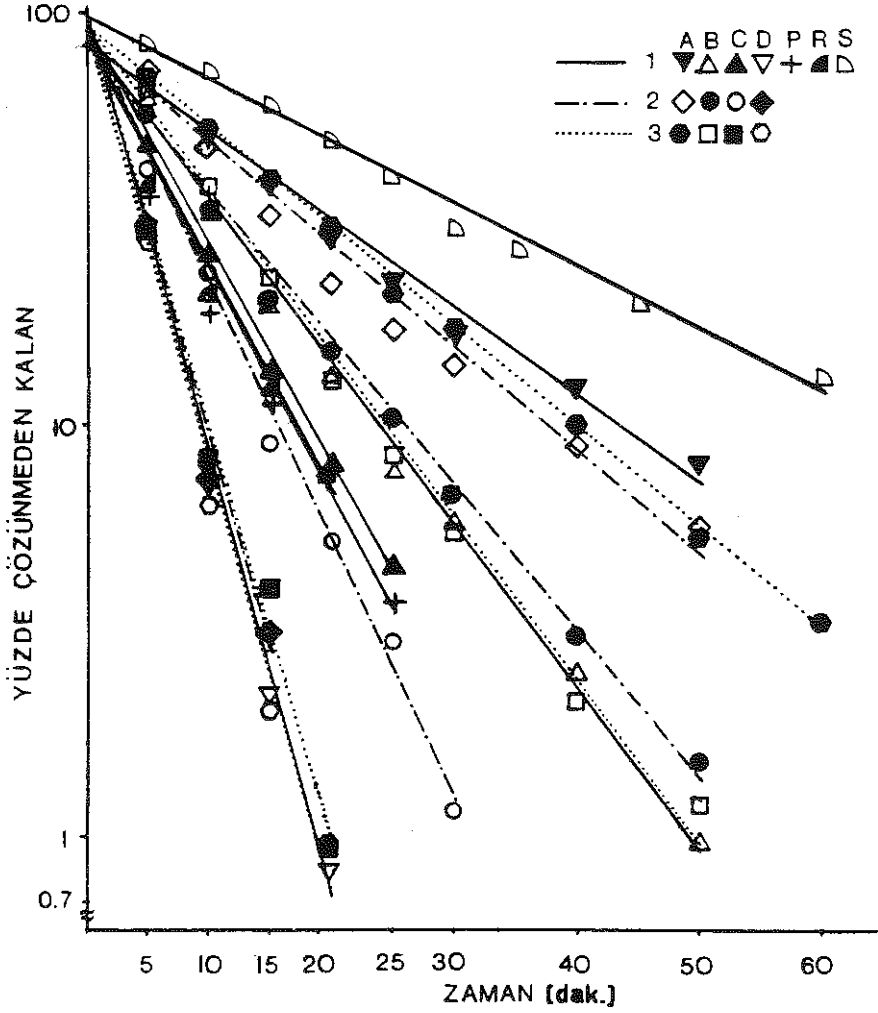
USP XXI'e göre, asetaminofen tabletlerinde 30 dakikada etken maddenin en az % 80'inin çözünmesi gerekmektedir. Tablo 3'de görüldüğü gibi S kod-

**Tablo 3:** Tabletlerden Etken Maddenin %80'inin Çözünme Süreleri ( $t_{%80}$ , dak.)

Seri / Kod No	1.	2.	3.
A	29.1	25.04	27.2
B	16.2	17.2	16.8
C	12.5	10.7	6.88
D	6.40	6.63	6.20
P	11.0	-	-
R	11.4	-	-
S	44.8	-	-



Şekil 1: Asetaminofen Tabletlerinin Çözümüne Profilleri (n=6)



Şekil 2: Asetaminofen Tabletlerinin 1. Derece Kinetiğine Göre Çözünme Hızı Profilleri (n=6)



lu tablet haricinde diğer tabletler için  $t_{\%80}$  değerleri 30 dakikadan küçüktür. Bu nedenle tabletler USP XXI koşuluna

uygundur. Ancak A kodlu tablet de  $t_{\%80}$  değeri açısından 30 dakika sınırına çok yakın bir değer vermiştir.

**Tablo 4:** Çözünme Hızı Sabitelerinin (dak<sup>-1</sup>) Çalışılan Müstahzarlara Göre Değişimi ve ANOVA Sonucu<sup>a</sup>

Kod No		Kod No	
A	0.051 ± 0.005	P	0.132 ± 0.011
B	0.091 ± 0.007	R	0.124 ± 0.015
C	0.119 ± 0.008	S	0.045 ± 0.008
D	0.277 ± 0.021		F = 40.86 P < 0.05

<sup>a</sup>Altı tablet için, ortalama ± standart hata

İncelenen yedi firmaya ait A, B, C, D, P, R, S kodlu tabletlerin çözünme hızları arasındaki farkların önemli olduğu görülmektedir (Tablo 4)

İstatistiksel incelemeler sonucunda

sadece P, R ve C kodlu tabletlerin çözünme hızları arasındaki farklar ve S ile A kodlu tabletler arasındaki çözünme hızı farkı önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 5:** Çalışılan Müstahzarların 3 Ayrı Serisi Arasında Çözünme Hızı Sabitelerinin (dak<sup>-1</sup>) önem Kontrolü<sup>a</sup>

Seri Kod No	1	2	3	F
A	0.051 ± 0.005	0.053 ± 0.004	0.058 ± 0.006	0.705 p > 0.05
B	0.091 ± 0.007	0.092 ± 0.010	0.097 ± 0.007	0.173 p > 0.05
C	0.119 ± 0.008	0.147 ± 0.018	0.241 ± 0.016	19.278 p > 0.05
D	0.277 ± 0.021	0.258 ± 0.024	0.252 = 0.021	0.329 p > 0.05

<sup>a</sup>Altı tablet için, ortalama ± standart hata

Tablo 5'de ise seriler arası farklılıkları incelenen A, B, C, D tabletlerinin çözünme hızı sabiteleri görülmektedir.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, C kodlu tabletler dışındaki tabletlerde, seriler arası çözünme hızı farkları önemsiz bulunmuştur. C firmasının serilerinde ise; C<sub>3</sub> kodlu tabletlerden çözünme hızı, C<sub>1</sub> ve C<sub>2</sub> kodlu tabletlerden önemli derecede büyüktür. Bu nedenle firmalar arası farkın önem kontrolü yapılırken, C<sub>3</sub> kodlu tablete ait çözünme hızı değeri hariç tutulmuştur.

### TARTIŞMA

Asetaminofenin oral absorpsiyon hız veya derecesinin yaş, ağırlık (5), besin, uyku (6, 7), dozaj şekli (8, 9) ile ilişkili olarak değiştiği gösterilmiştir. Asetaminofenin değişik dozaj şekilleri içinde en çok kullanılanı ve biyoyararlanım açısından en fazla inceleneni tabletlerdir (1-7).

Asetaminofen tabletlerinin imalat parametrelerine ve dolayısıyla bazı durumlarda biyoyararlanımlarına etki eden faktörleri inceleyen çalışmalar göstermiştir ki, püskürtülerek dondurulmuş asetaminofen ile hazırlanan tabletlerden biyoyararlanım, normal kristalize parasetamol ile hazırlanan tablete ve piyasa tabletine göre daha artmıştır (10.). Formüle ilave edilen aljinik asit, Avicel<sup>R</sup> gibi yardımcı maddelerin yüzde miktarları tabletin

dağılıma zamanını etkilemektedir (11). Yaş granülasyonda kullanılan değişik bağlayıcılar ve bu tabletlerin saklama sıcaklığı, süresi ve nemi de tabletlerin sertlik, dağılıma zamanı ve çözünme hızlarında değişikliklere neden olmaktadır (12). Bu nedenlerle değişik firmalarca üretilen asetaminofen tabletlerinin imalat parametrelerinde, çözünme hızlarında ve biyoyararlanımlarında da farklılıklar olabilmektedir. Sotiropoulos ve ark. (3), üç farklı firmaya ait asetaminofen tabletlerinden, asetaminofenin idrarla atılma hızını ve miktarını, tabletlerin dağılıma zamanları ve çözünme hızları ile ilişkili bulmuşlardır. Türk ilaç piyasasındaki iki asetaminofen tabletinden biyoyararlanımı tavşanlarda kan analizleri ile inceleyen bir çalışmada ise etken maddenin absorpsiyon derecesi iki tablette de aynı bulunurken, absorpsiyon hızları arasında farklılık gözlenmiştir. Bu farklılığın da tabletlerin t<sub>80</sub> değerlerinin ve dağılıma zamanlarının birbirlerinden önemli derecede farklı olmasından ileri geldiği öne sürülmüştür (4).

Bu çalışmada incelenen tabletlerin tümünün dağılıma zamanları TF 1974'ün genel tablet dağılıma süresi olarak kabul ettiği 15 dakikanın altındadır (Tablo 2). Fakat bu süreler 1 dakika ile 10 dakika arasında değişkenlik göstermektedir. S tableti en uzun dağılıma süresine sahip olan tablettir.

USP XXI asetaminofen tabletlerinin dağılma süreleri için herhangi bir sınır koymamışken, çözünme hızları için, etken maddenin %80'inin 30 dakika içinde çözünmesi koşulunu getirmektedir. Bu durumda Tablo 3'de görüldüğü gibi yalnızca S tabletinin  $t_{%80}$  değeri USP XXI'in koyduğu şartlara uymamaktadır. Bu tablet aynı zamanda en uzun dağılma süresine sahiptir. Diğer taraftan A kodlu tabletin her üç serisinin  $t_{%80}$  değerleri USP XXI'in sınır değeri olan 30 dakikaya çok yakın olmakla birlikte bu süreyi aşmamıştır.

S tableti dışındaki diğer tabletlerin  $t_{%80}$  değerleri farmakope koşullarına uymakla birlikte, aralarındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir. Tablo 4'deki, tabletlerin çözünme hızı sabitelerinin varyans analizi sonucu, çözünme hızlarının önemli derece farklı olduğunu göstermektedir. Sadece P, R ve C tabletlerinin çözünme hızları arasındaki farklar ve S ile A tableti arasındaki çözünme hızı farkı önemsiz bulunmuştur. Çözünme hızlarına göre küçükten büyüğe doğru bir sıralama yapılırsa,  $S, A < B < C, R, P < D$  sonucu elde edilmektedir.

Bu çalışmada firmalar arası farklar yanında, aynı firmanın üç değişik serisi arasındaki farklılıklar da incelenmiştir. Tablo 5'deki varyans analizi sonuçları göstermiştir ki, C kodlu tabletin 3. serisi diğer iki seriden önemli

derecede farklı bir çözünme hızına sahiptir. Diğer firmalara ait tabletlerin serileri arasında çözünme hızları bakımından önemli bir fark bulunmamıştır. Seriler arası farkı inceleyen Mattok ve arkadaşları da (2), altı firmaya ait oniki seri asetaminofen tabletinin çözünme hızlarını ve dağılma zamanlarını saptamışlar ve bunlardan yalnızca iki firmanın serileri arasında çözünme hızı farkı bulmuşlardır. Bu farklılığın, serilerin birbirlerinden 3 sene gibi farklı bir aralıkta üretilmiş olmalarından ileri gelebileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda incelenen serilerin hepsi aynı yıla ait olduğu için beklemeye bağlı bir faktörden sözedilemez. Fakat tablo 2'de görüldüğü gibi C kodlu tabletin ağırlık, sertlik gibi bazı imalat parametrelerinin standart hataları da diğer firmalarinkine göre oldukça fazladır. Bu da C firmasının in vitro tablet özellikleri yönünden her zaman aynı standardı sağlayamadığını düşündürmektedir.

## SONUÇ

Türk ilaç piyasasındaki yedi asetaminofen tabletinin ve bunlardan dördünün üçer serisinin imalat parametrelerinin ve çözünme hızlarının incelendiği bu çalışmada, asetaminofen miktarı ve dağılma zamanı gibi imalat parametrelerinin farmakope sınırları

içinde olduğu ve diğer parametrelerin de genellikle fazla değişkenlik göstermediği sonucuna varılmıştır. S kodlu tablet hariç, diğer tüm tabletler USP XXI'in asetaminofen tabletleri için öngördüğü çözünme hızı koşuluna uygun olmakla birlikte, firmalar arasında tabletlerin çözünme hızları açısından önemli farklılıklar bulunmuştur. Ayrıca seriler arası farklar da incelenmiş ve sadece C kodlu olanı hariç diğer firmaların tabletlerinin kendi serileri arasında çözünme hızı farkı bulunamamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Hekimoğlu, S., Ayanoglu Dülger, G., Hıncal, A.A., "Comparative Bioavailability of Three Commercial Acetaminophen Tablets", *Int.J.Clin.Pharm.Ther.Tox.* 25, 93-96 (1987).
2. Mattok, G.L, McGilveray, I.J., Mainville, C.A., "Acetaminophen III: Dissolution Studies of Commercial Tablets of Acetaminophen and Comparison with In Vivo Absorption Parameters", *J.Pharm. Sci.*, 60,561-564(1971).
3. Sotiropoulos, J.B., Deutsch, T., Plakogiannis, F.M., "Comparative Bioavailability of Three Commercial Acetaminophen Tablets", *J.Pharm.Sci.*, 70, 422-425 (1981).
4. Bakır, G., Sunam, G., "A Comparison of the Relative Bioavailability of Two Acetaminophen Tablets Marketed in Turkey", *Acta Pharm.Turc.*, 28, 19-24 (1986).
5. Gwilt,J.R., Robertson, A., Goldman, L., Blanchard A.W., "The Absorption Characteristics of Paracetamol Tablets in Man", *J.Pharm.Pharmacol.*, 15, 445-453 (1963).
6. McGilveray, I.J., Mattok, G.L., "Some Factors Affecting the Absorption of Paracetamol", *J.Pharm.Pharmacol.*, 24, 615-619 (1972).
7. Mattok, G.L., McGilveray, I.J., "The Effect of Food Intake and Sleep on the Absorption of Acetaminophen", *Rev.Can.Biol.*, 32 (suppl.), 77-84 (1973).
8. Ameer, B., Divoll, M., Abernethy, D.R., Greenblatt, D.J., Shargel, L., "Absolute and Relative Bioavailability of Oral Acetaminophen Preparations", *J.Pharm.Sci.*, 72, 955-958 (1983).
9. Ali,H.M., Homeida, M.M.A., Ford,J., Truman, C.A., Roberts, C.J.C., Badwan, A.A., "Paracetamol Bioavailability From an Elixir, a Suspension and a New Alcohol-Free Liquid dosage Form in Humans", *Int.J.Pharm.*, 42, 155-159 (1988).

10. Nürnberg,E., Hopp, A., "Studies on Paracetamol. 5. In Vitro Studies and Bioavailability of Spray-Solidified Paracetamol", *Pharm.Ind.*, 46, 960-964 (1984).
11. Bangudu,A.B., Pilpel,N., "Effects of Interacting Variables on the Tensile Strengths and Disintegration Times of Paracetamol Tablets", *J.Pharm.Pharmacol.*, 37, 903-905 (1985).
12. Sarisuta,N., Parrott,E.L., "Effects of Temperature, Humidity, and Aging on the Disintegration and Dissolution of Acetaminophen Tablets", *Drug Dev.Ind.Pharm.*, 14, 1877-1881 (1988).

*Teknoloji kapıları açar, fakat insanları zorla içeri sokamaz.*

*Lynn White*