

PAPER DETAILS

TITLE: Studies on the Commercial N a p r o x e n Tablets in Turkish D r u g Market

AUTHORS: Neslihan TEZCAN, Nilüfer TARIMCI

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/425140>

**Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Naproksen Tabletleri Üzerinde
Çalışmalar***

**Studies on the Commercial Naproxen Tablets in Turkish Drug
Market**

Neslihan (Satıroğlu) TEZCAN**

Nilüfer TARIMCI**

ÖZET

Nonsteroidal antienflamatuvar bir etken madde olan Naproksen'in Türkiye İlaç Piyasasında değişik firmalarca hazırlanmış farklı formülasyonlarda tabletleri mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, tablet şeklindeki bu preparatların etken maddede miktar tayini ile ağırlık sapması, çap-kalınlık, sertlik, ufalanma-aşınma miktarı, dağılma zamanı ve çözünme hızı gibi fizikofarmasötik özelliklerinin belirlenmesi ve piyasada mevcut olan en uygun formülasyonların saptanmasıdır.

Bulgular T.F. 1974, U.S.P. XXI ve B.P. 1980'nin ilgili monografilerine göre değerlendirilmiştir. Ayrıca çözünme hızı verileri uygun bir bilgisayar programı kullanılarak kinetik açıdan değerlendirilmiş ve tabletlerden etken maddenin % 50 ve % 90'ın çözünerek açığa çıktığı süreler saptanmıştır.

Sonuçta bazı piyasa tabletlerinin istenilen farmakope standartlarının dışında kaldığı, B firmasına ait tabletlerin ise en uygun tabletler olduğu görülmüştür.

Redaksiyona verildiği tarih: 1.11.1989

* A.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

** Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

SUMMARY

Naproxen, which is a nonsteroidal-antiinflammatory agent is found in different tablet formulations on the Turkish drug market.

The purpose of the present study is to determine the content uniformity and the physico-pharmaceutical properties of the tablets (such as weight variation, diameter-thickness, hardness, friability, disintegration time and dissolution rate), and to find the best formulation among the all tablet formulations in the market.

The experimental results were evaluated according to the related monographs of T.F. 1974, U.S.P. XXI, B.P. 1980. The dissolution rate data were assessed as kinetically using a computer program. Additionally t^{50} % and t^{90} % values were calculated.

It was seen that, among the products the B brand tablets were found the best while some of the brands did not confirm to the requirement of the phaimacopeiae.

Anahtar kelimeler: Naproksen Tablet, Çözünme Hızı Testleri, Kinetik Değerlendirme.

Naproksen, kapalı formülü $C^{12}H^{22}O^2$ olan, D-2-(6-metoksi-2-naftil) propiyonik asid yapısında, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip non-steroidal antienflamatuvar bir etken maddedir (1-3).

Tedavide tablet, suppozituvar, yarı katı jel gibi değişik farmasötik dozaj şekilleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılanı ise tablet şeklidir. Ancak hazırlanan bir tablet formülasyonunun sadece etikette yazılı miktardaki etken maddeyi içermesi yeterli değildir. Asıl amaç, bu ilaç şeklinden tedavide beklenen yararlılığın sağlanmasıdır. Hazırlanacak farmasötik şeklin seçiminde etken maddenin fizikokimyasal özelliklerinden, kullanılacak yardımcı maddelere ve hazırlama yöntemlerine kadar pek çok faktörün dikkate alınması gerekmektedir.

Bu çalışmada, suda ve mide ortamında çözünürlüğü düşük, hidrofob karakterli bir etken madde olan naproksenin Türkiye ilaç piyasasında mevcut olan farklı firmalara ait tablet şeklindeki preparatlarının fiziko-farmasötik özelliklerinin araştırılması ve istenilen farmakope standartlarına uygunluklarının kontrol edilmesi amaçlanmıştır.

DENEL KISIM

Materyal

Uç ayrı firmanın, herbiri 250 mg naproksen içeren üç ayrı seri numaralı tabletleri ile çalışılmış ve bunlar A1,A2,A3,B1,B2,B3,C1,C2,C3 olarak kodlandırılmıştır.

Metod

1- Naproksen miktar tayini: U.S.P. XXI (4)'de verilen yönteme göre yapılmıştır.

2- Tabletlerde yapılan fiziko-farmasötik kontroller:

a) Çap-kalınlık kontrolü: B.P. 1980 (5)'de verilen yönteme göre yapılmıştır.

b) Ağırlık sapması kontrolü: T.F. 1974 (6)'da verilen yönteme göre yapılmıştır.

e) Sertlik kontrolü: Farmakopelerde sertlik kontrolü ile ilgili herhangi bir kayıt yoktur. Çalışmamızda sertlik kontrolü, Strong-cobb sertlik tayin aleti kullanılarak yapılmıştır.

d) Ufalanma-aşınma kontrolü: Tam olarak tartışılmış 10 tablet Boche friabilatörüne konmuş, 100 devir çalıştırıldıktan sonra alet durdurulmuş ve tabletler tartılarak aradaki ağırlık farkı bulunmuştur (7).

e) Dağılma kontrolü: T.F. 1974'de bildirilen yönteme göre yapılmıştır.

f) Çözünme hızı tayini: U.S.P. XXI Palet yöntemine göre ve 50 rpm de yapılmıştır. Çözünme ortamı olarak $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ deki 900 ml pH 7.4 Sörensen tamponu kullanılmıştır. Numuneler 1,3,5,10,15,20,30,45,60,75. dakikalarda alınmış ve uygun seyreltmeler yapıldıktan sonra, spektrofotometrede 329 nm'de absorbanları okunarak daha önceden hazırlanan kalibrasyon eğrisi yardımıyla, zamana karşı çözünen madde miktarı hesaplanmıştır. Sonuçların herbiri üç deneyin ortalamasıdır.

Çözünme hızı deney sonuçları uygun bir bilgisayar programı kullanılarak kinetik açıdan değerlendirilmiştir (8). Ayrıca tabletlerden etken maddenin % 50 ve % 90'nının çözünerek açığa çıktığı süreler saptanmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tabletlerde yapılan miktar tayini sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Sonuçlar U.S.P. XXI'deki ilgili monografa göre değerlendirildiğinde, tüm tabletlerdeki naproksen miktarının belirtilen sınırlar içinde olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Tabletlerde naproksen miktar tayini bulguları.

Kod No	X(mg)±(Sx.t _{0.05})	S (±)	S (±)	Vk %	% Etken madde
A1	252.00 ± 0.00	0	0.000	0.000	100.80
A2	248.14 ± 1.54	0.000	0.358	0.250	99.26
A3	248.76 ± 1.54	0.620	0.358	0.249	99.50
B1	253.67 ± 2.87	1.620	0.667	0.455	101.47
B2	253.72 ± 1.54	0.165	0.358	0.245	101.49
B3	251.24 ± 3.08	1.620	0.716	0.494	100.50
C1	252.00 ± 2.03	0.240	0.471	0.327	100.00
C2	257.86 ± 2.35	0.817	0.547	0.368	103.14
C3	244.83 ± 2.235	0.948	0.547	0.387	97.93

S: Standart sapma, Sx: Standart hata, Vk: Varyasyon katsayısı.

Çap-kalınlık ve ağırlık sapması sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Farmakopelerde Naproksen tabletin çap-kalınlık oranı ile ilgili bir kayıt yoktur. Tabletlerde çapa ait bulgular B.P. 1980'ne, kalınlık bulguları da King'e (9) göre değerlendirildiğinde sapmaların çok küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 2. Tabletlerde çap-kalınlık ve ağırlık sapması bulguları.

Kod No	Çap (Ç) X(cm) ± (Sx . t _{0.05})	Kalınlık (K) X(cm) ± (Sx . t _{0.05})	Ç/K	Ağırlık Sapması X(g) ± (Sx . t _{0.05})
A1	1.11 ± 0.00151	0.441 ± 0.00226	2.52	0.376 ± 0.00294
A2	1.06 ± 0.0113	0.432 ± 0.00185	2.45	0.377 ± 0.00197
A3	1.06 ± 0.0113	0.432 ± 0.00185	2.45	0.377 ± 0.00253
B1	1.11 ± 0.0151	0.409 ± 0.00294	2.71	0.347 ± 0.00357
B2	1.11 ± 0.0151	0.410 ± 0.0264	2.71	0.354 ± 0.00319
B3	1.14 ± 0.0151	0.320 ± 0.0173	3.56	0.351 ± 0.000956
C1	1.11 ± 0.00113	0.335 ± 0.00476	3.31	0.380 ± 0.00316
C2	1.10 ± 0.0113	0.360 ± 0.00377	3.06	0.381 ± 0.00508
C3	1.06 ± 0.0113	0.387 ± 0.00379	2.74	0.369 ± 0.00328

Güven (10) tarafından tabletlerde çap/kalınlık oranının 4 olması gerektiğinin bildirilmesine rağmen, kalınlık değişimlerine bağlı olarak bu oran değişebilmektedir. Granüle ya da tozun partikül iriliği dağılımının yaygın aralıkta olması, stabil bir küme dansitesine sahip olmaması ve homojen bir akışın sağlanamaması nedeniyle görülen mükre boşluğuna doluştaki farklılıklara ve uygulanan basınca bağlı olarak, tablet ağırlıklarında dolayısıyla da tablet kalınlıklarında değişimler gözlenir. Çalışılan piyasa tabletlerinde çap/kalınlık oranlarının, Güven'in bildir-diği orana uymamasının ancak tabletin kırılmaya karşı direncini etki-leyebileceği düşünülmüştür.

Çalışılan tüm tabletler için ağırlık sapmalarının T.F. 1974'de be-lirtilen sınırlar içinde olduğu gözlenmiştir. Sertlik, ufalanma, aşınma ve dağılma zamanı kontrolüne ait bulgular Tablo 3'de görülmektedir. Farmakopelerde tablet sertliklerine ait bir kayıt verilmemiştir; ancak King klasik tablet sertliğinin 4-7 kg arasında olması gerektiğini bil-dirmiştir (9). Diğer taraftan literatürde ufalanma aşınma tayini so-nuçlarının % 0.1 - % 0.8 arasında olması ve % 1 den çok ağırlık kayıp-larının istenmeyen ölçüde ufalanma aşınma gösterdiği bildirilmekte-dir (7,11).

Tablo 3. Tabletlerde sertlik, ufalanma-aşınma ve dağılma zaman na ait bulgular.

Kod No	Sertlik - s.c.u. $X \pm (Sx \cdot t_{0.05})$	Ufalanma-aşınma %	Dağılma zamanı-dek. $X \pm (Sx \cdot t_{0.05})$
A1	9.45 $\pm$ 0.914	0.508	2.86 $\pm$ 0.546
A2	9.60 $\pm$ 1.04	0.614	10.2 $\pm$ 1.33
A3	11.0 $\pm$ 1.28	0.649	5.96 $\pm$ 1.97
B1	13.1 $\pm$ 1.61	2.03	3.35 $\pm$ 0.0894
B2	16.3 $\pm$ 0.738	0.399	2.21 $\pm$ 0.445
B3	7.2 $\pm$ 0.345	0.860	3.02 $\pm$ 1.05
C1	10.2 $\pm$ 1.05	20.6	72.4 $\pm$ 10.4
C2	12.1 $\pm$ 1.53	11.1	13.5 $\pm$ 4.56
C3	9.7 $\pm$ 0.757	0.787	1.56 $\pm$ 0.0343

Piyasa tabletlerinin sertlikleri 7.2-16.3 s.c.u. (4.3-9.8 kg) ara-sında bulunmuştur. Sertlikte en büyük farklılıklar, B1,B2 ve B3 kodlu tabletler arasında gözlenmiştir. Bu farklılığın, kalınlık değişiminde olduğu gibi, granüle ya da tozun mükre boşluğuna doluşundaki farklı-lıklardan, ilave edilen kaypaklaştırıcının kitleye çok iyi karışmamasın-dan ve üretim sırasında uygulanan farklı basınçtan (12) ilerigeldiği

düşünülmüştür. Tablet sertliği, tabletin diğer özellikleri ile ilişkili olduğu için önemlidir. Sertliğin az olması tabletlerin taşınması sırasında çabuk ufalanmasına ve aşınmasına neden olmakta, fakat dağılma süresini kısaltmaktadır. Ancak piyasa tabletlerinden, B1 ve B3 kodlu tabletler arasında olduğu gibi, C1 ve C3 kodlu tabletler arasında da bunun tersi bir durum gözlenmiştir. C1 kodlu tabletde sertlik 10.2 s.c.u., ufalanma-aşınma % 20.6 iken, C3 kodlu tabletde ise, sertliğin 9.7 s.c.u'ne düşmesine rağmen ufalanma-aşınma çok daha az olup % 0.787 olarak bulunmuştur. Üretici firma tarafından, C kodlu tabletlerin üretiminde, yaş granülasyon yönteminin kullanıldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, bu tabletlerden daha az ufalanma-aşınma beklenirken, C1 ve C2 kodlu tabletlerin % 20.6 ve % 11.1 gibi büyük oranda ufalanma-aşınma vermesi, kullanılan yöntemin yanısıra formülasyona giren maddelerin fiziksel yapılarının da etkisinin olduğunu göstermektedir.

T.F. 1974'e göre tabletlerin 15 dak. içinde dağılmaları istenirken, U.S.P. XXPdeki nakropsen monografisinde bu süre 30 dak. olarak verilmiştir. Piyasa tabletleri içinde, C1 kodlu tablet haricinde hepsi T.F. 1974'e uygun olarak bulunmuştur. Diğer serilere göre en fazla sertlik değişimi göstermelerine rağmen, dağılma süreleri bakımından en büyük uyum B serileri arasında gözlenmiştir. Tablet sertliğinin artması halinde dağılma süresinin uzayıp, çözünme hızının geciktiği bilinmektedir ve değişik çalışmalarda da gösterilmiştir (13, 14). Ancak, B2 kodlu tabletde, bunun tersi bir durum gözlenmiştir. Tüm tabletler içinde 16.3 s.c.u. ile en yüksek ortalama sertliğe sahip olan bu tablet, C3 kodlu tabletten sonra en kısa dağılma zamanını vermiştir. Bu da dağılma zamanı üzerine, sertliğin yanısıra, daha başka faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin yapısının, dağıtıcıların yüzde nem miktarı ve kuruluklarının, kaypaklaştırıcının (lubrikantın) ilave şeklinin, miktarının ve karıştırılma süresinin (15,16), üretimde kullanılan tablet hazırlama yönteminin ve teknolojiye kullanılan aparatların, eğer yaş granülasyonla hazırlanıyorsa, dağıtıcının granüleye ilave şekli (17,18) ile etki mekanizmasının (19) etkisi olduğu bir gerçektir. Bu faktörlerin etkili olduğu, üç ayrı C serisinde de görülmektedir. Dağılma süreleri sırasıyla, C1 serisinde 72.4 dak. ile 30 dak. yı geçerken, C2 serisinde 13.5 dak., C3 serisinde ise 1.56 dak. olup üç ayrı seri arasında büyük farklar gözlenmiştir. C firmasının gönderdiği analiz raporuna göre, formülasyonda

kaypaklaştırıcı olarak kullanılan Magnezyum stearat hidrofobik karakterdedir. Özellikle bu tip kaypaklaştırıcı ile uzun süreli karıştırma işlemi sonunda, karışım içindeki partiküller hidrofobik özellik kazanarak dağılma ve çözünme zamanları uzadığı gibi (15,16) tabletlerin kırılabilirliği de artmaktadır. C1 ve C2 kodlu tabletlerin kırılabilirliklerinin kabul edilebilir sınırın çok üstünde olması, aynı zamanda dağılma sürelerinin de C2 serisinde uzun, C1 serisinde ise farmakope sınırının dışında olması, sonuçları yukardaki olguya bağlama düşüncemizi doğrulamaktadır.

Şekil 14 de görülen piyasa tabletlerinin çözünme hızı profillerinde C1 kodlu tablet dışındaki tüm tabletlerde etken maddenin tamamı deney süresi içinde açığa çıkmıştır. Sadece C1 kodlu tabletde 75 dak. sonunda açığa çıkan miktar ancak % 28'e ulaşmıştır.

Tablo 4'de görüldüğü gibi çözünme hızı deney sonuçlarının kinetik açıdan değerlendirilmesi sonucunda, r² lere göre en iyi uyum RRSWB kinetiğine bulunmuştur (20,21). Bunu Modifiye Hixson Crotwell (24) ve 1. derece kinetikleri izlenmektedir. Bu bilgiler ışığı altında etken maddenin, % 50'si ve % 90'ının çözündüğü sürelerle göre tabletler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

t % 50 değerlerine göre sırası:

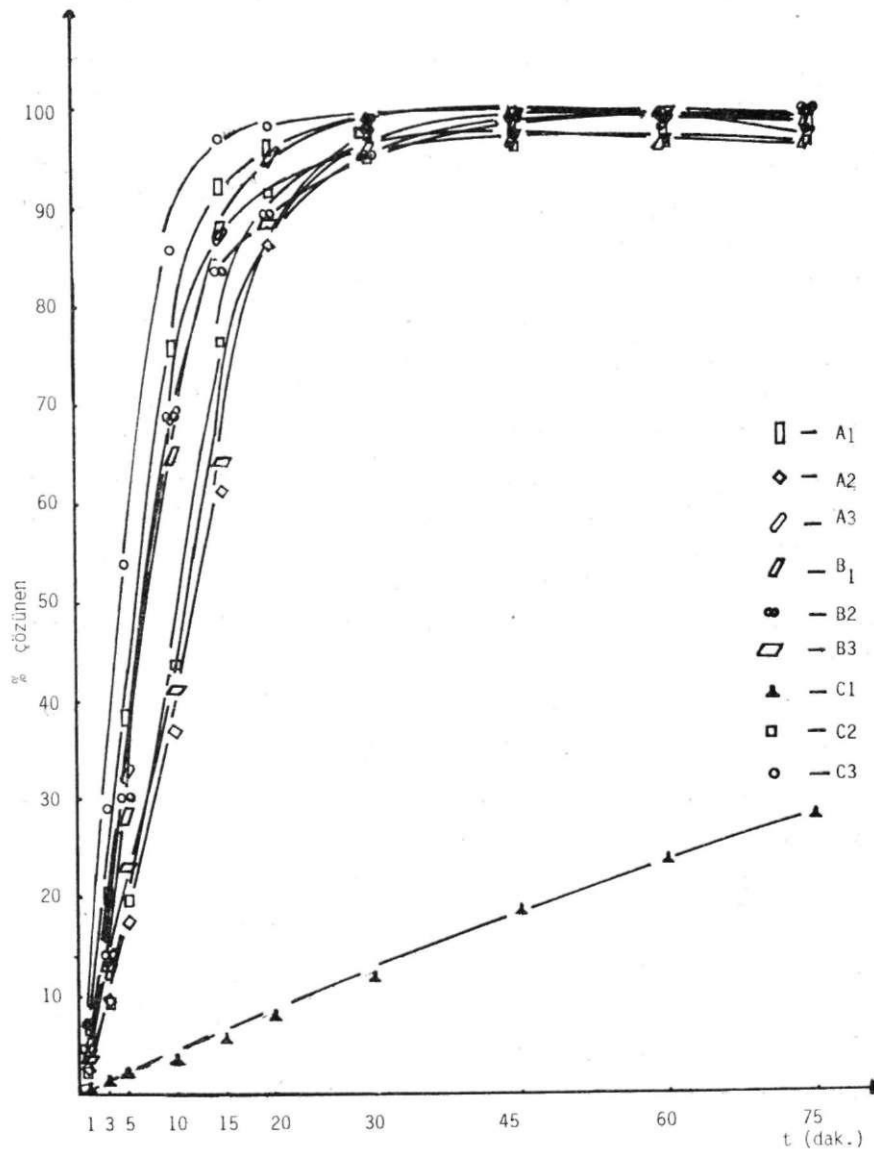
$$C3 < A1 < B3 < B1 < B2 < A3 = C2 < A2$$

C1 kodlu tabletde toplam çözünen miktar % 28 olduğu için değerlendirmeye alınamamıştır.

t % 90 değerlerine göre sıralamada ise;

$$C3 < A1 < B3 < B1 < B2 < A3 < A2 < C2 \text{ şeklinde bulunmuştur.}$$

Sonuç olarak, C1 kodlu tabletin farmakope ve literatürlerde istenilen şartlara uygunluk göstermediği, buna karşın; B firmasına ait tabletlerin en uygun tabletler olduğu saptanmıştır.



Şekil 1. Tabletlerin çözünme hızı profilleri.

Tablo 4. Çözünme hızı verilerine ait kinetik değerlendirmeler^a

FORMÜLASYONLAR										
KİNETİKLER		A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
0. derece ^b r ²	k _r ⁰	490.4 0.777	538.3 0.963	353.2 0.832	322.6 0.677	321.7 0.704	327.8 0.674	56.8 0.997	246.3 0.761	711.8 0.849
1. derece ^c r ²	k _r	8.04 0.929	8.66 0.908	6.84 0.972	5.06 0.839	5.08 0.981	5.94 0.890	0.265 0.998 0.998	3.68 0.826 0.826	12.9 0.982 0.982
Hixson ^d Crowell	K r ²	6.61 0.885	5.39 0.975	4.62 0.944	4.63 0.785	4.68 0.899	4.94 0.822	0.317 0.998	3.41 0.774	9.43 0.959
Modifiye ^e Hixson Hixson Crowell	a b b r ²	1.09 3.29.10 ⁻² 3.29.10 ⁻² 0.976	1.34 2.61.10 ⁻² 2.61.10 ⁻² 0.996	1.16 2.25.10 ⁻² 2.25.10 ⁻² 0.990	1.06 2.45.10 ⁻² 2.25.10 ⁻² 0.955	1.08 2.69.10 ⁻² 2.45.10 ⁻² 0.965	1.14 1.49.10 ⁻² 2.69.10 ⁻² 0.954	1.05 1.49.10 ⁻² 0.994	1.15 1.93.10 ⁻² 0.949	1.17 4.72.10 ⁻² 0.98
R R S B W ^f	T β r ²	8.64 1.26 0.984	13.8 1.49 0.983	13.4 1.33 0.990	11.2 1.22 0.965	11.4 1.24 0.983	10.8 1.31 0.972	223.9 1.06 0.994	15.6 1.29 0.960	6.54 1.371 0.994

a) DISSOL programında elde edilen kinetik veriler (8), b) k_r⁰: Sıfır derece hız sabitesi, c) k_r: Birinci derece hız sabitesi, d) K: Sink koşullar için Hixson-Crowell denkleminde hesaplanan çözünme hızı (23,24),

e) a: Çözünme eğrisinin şekil ile ilgili parametre, b: Görünür çözünme hızı sabitesi (22), f) T: Etken maddenin % 63.2'sinin açığa çıkması için gereken süre, β: Şekil faktörü (20,21).

LİTERATÜR

1. Merck Index, 10th ed. Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1983.
2. Australian National Drug Information Service, Profile on Naproxen Date of Compilation March 1982. *Aust.J.Pharm.Sci.*, 185-199, 1984.
3. Dorfman, R.I., "Chemistry and Pharmacology of Naproxen", *Arzneim-Forsch (Drug Res.J)* 25: 277-281, 1975.
4. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XXI) 21th Rev. The National Formulary (N.F. XV) 15th Ed., Easton, March Printing Comp. 1985.
5. British Pharmacopoeiae (B.P.), University of Printing House, Combridge, 1980.
6. Türk Farmakopesi, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
7. Shafer, E.G.E., Wollish, Engel, C.E., The Roche Friabilatör", *J.Am.Pharm. Assoc.Sci. Ed.*, 45: 114-116, 1956.
8. Ağabeyoğlu, I.T., "Dissol: A Basic Microcomputer Program for the Kinetic Assesment of Dissolution Data", Yayınlanmamış Çalışma.
9. King, R.E., Schwartz, J.B., "Oral Solid Dosage Forms. Chapter 90. Gennaro, A.R.: Remingtons Pharmaceutical Sciences 17th ed., Marc Publishing Comp. Easton, pp. 1603-1625. 1985.
10. Güven, K.C., Bergişadi, N., Sel, İ., "Eczacılık Teknolojisi, Modern Röproduksiyon", *Cilt I*, İstanbul, 1987.
11. Wollish, G.E., Milodozebiec, R.A., "The Mechanical Testing of Tablet Friability" *Pharm. Tech.*, 6:52-62, 1982.
12. Khan, K.A., Rhodes, C.T., "Effect of Compaction Pressure on the Dissolution Efficiency of Some Direct Compression Systems", *Pharm.Acta.Helv.* 47: 594-607, 1987.
13. Wurster, D.E., "Some Formulation Factors Influencing the Efficacy of Drug Delivery Systems", *J .Mond. Pharm.*, 1:21-27, 1972.
14. Kitazawa, S., Johno, I., Ilo, Y., Teramura, S., Okada, J., "Effects of Harndess on the Disintegration Time and the Dissolution Rate on Uncoated Cafferine Tablets", *J.Pharm.Pharmacol*, 27: 765-770, 1975.
15. Shah, A.C., Mlodozniec, R.P., "Mechanism of Surface Lubrication: Influence of Duration of Lubricant excipient Mixing on Processing Characteristics of Powders and Properties of Compressed Tablets", *J.Pharm.Sci.*, 66: 1377-1382, 1977.
16. Graf, E., Fawzy, A.A., Nada, A., "Studies on the Direct Compression of Pharmaceuticals", *Pharm.Ind.*, 48: 1090-1094, 1986.
17. Liberman, H.A., Lachman, L., "Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets", *Vol: I* Marcel Dekker, Inc., New York, 1982.

- 18 **Pippel, N., Otuyemi, S., Kurup, T.R.R.**, "Factors Effecting the Disintegration and Dissolution of Chloroquine Phosphate/Starch Tablets", *J.Pharm.Pharmacol*, 30: 214-219, 1978.
19. **Kanig, J.L., Rudnic, E.M.**, "The Mechanism of Disintegration Action", *Pharm. Tech.*, 8: 50-62.
20. **Langenbucher, F.**, "Linearization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distrubution", *J.Pharm.Pharmacol.*, 24: 979-981, 1972.
21. **Langelbucher, F.**, "Parametric Representation of Dissolution Curves by the RRSWB Distribution", *Pharm.Ind.*, 38: 472-477, 1976.
22. **Ağabeyoğlu, İ.T.**, "Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açıdan Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi", (Doçentlik Tezi), A.Ü. Ecz. Fak. 1978.
23. **Hixson, A.W., Crowell, J.H.**, "Dependence of Reaction velocity Upon Surface and Agitation", I. Theoretical Consideration., *Ind.Eng.Chem.*, 23: 923-931, 1931.
24. **Hixson, A.W., Crowell, J.H.**, "Dependence of Reaction Velocity Upon Surface and Agitation", II. Experimental Procedure in Study of Surface, *Ibid.*, 23: 1002-1009, 1931.