

FABAD Farm. Bil. Der.
15, 63-72, 1990

FABAD J. Pharm. Sci.
15, 63-72, 1990

Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan İbuprofen Tabletleri Üzerinde Araştırmalar: Çözünme Hızı Verilerinin Değerlendirilmesi - Kalite Kontrolleri

Nurten KAYNAR-ÖZDEMİR (*), Yalçın ÖZKAN (**),
Fatma ÇELİK (*), Yıldız ÖZALP (*)

Özet: *Ibuprofen (2-(4-isobutil fenil)-propionik asit), analjezik ve antipiretik etkili nonsteroidal antiinflamatuar bir maddedir. Osteoartrit, romatoid artrit tedavisinde, orta ve şiddetli ağrılarda sıkça kullanılan bir etken maddedir. Türkiye ilaç piyasasında farklı firmalarca üretilen şeker kaplı tabletleri bulunmaktadır.*

Bu çalışmanın amacı, İbuprofen içeren tabletlerin çözünme hızı verilerinin elde edilmesi ve elde edilen çözünme hızı verilerinin kinetik yönden değerlendirilerek, elde edilen parametrelerden İbuprofen tabletlerin farmakopelere uygunluklarının saptanmasıdır.

Ayrıca yine bu çalışmada preparatların çap, kalınlık, ağırlık, dağılma süresi, ufalanma aşınma vb. fiziksel kontrolleri yapılarak farmakope standartlarına uygunluklarının da araştırılması amaçlanmıştır.

STUDY ON IBUPROFEN TABLETS PRESENT IN TURKISH DRUG MARKET: EVALUATION OF DISSOLUTION RATES-QUALITY CONTROLS

Summary: *Ibuprofen (2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid) is a widely prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drug used in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and mild-moderately severe pain. There are tablets containing Ibuprofen with different formulations in Turkish drug market, produced by various pharmaceutical firms.*

Başvuru Tarihi: 20.4.1989

Kabul Tarihi: 23.10.1989

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
Tandoğan-Ankara

(**) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Etlik-Ankara

The purpose of this study is to determine the most suitable dissolution method for Ibuprofen tablets and to evaluate the results kinetically.

Furthermore, the diameter-thickness, weight deviation, friability, hardness, disintegration time characteristics were studied on each sample. It was also investigated that, whether each sample was in accordance with pharmacopeial standards or not.

Keywords: *Ibuprofen tablets, dissolution tests, kinetic assessment of dissolution test results, quality control methods, Turkish drug market.*

GİRİŞ

Ibuprofen son yıllarda üzerinde sıkça çalışmalar yapılan bir maddedir. Oral verilikten sonra hızla absorblanan bu maddenin farmakokinetiği üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (1-3).

Bu madde üzerinde yapılan büyük bir grup çalışmada da in vitro çözünme hızı verilerinden hareketle in vivo davranış hakkında bir fikir elde edilip edilemeyeceği hususu incelenmektedir (4-7). Bilindiği gibi çözünme hızı, ilacın emilim hızını ve ilaçtan beklenen biyoyararlılığı büyük ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle bazı farmakopelerde preparatların çözünme hızı tayinlerinin yapıları ve değerlendirilmeleri hususunda bilgiler yer almaktadır. Ibuprofen preparatları için USP XXI (8)'de verilmiş çözünme hızı metodu bulunmaktadır. Ancak bu yöntem üzerinde de henüz tartışmalar vardır (9).

Çalışmamızda amaç, USP XXI'de verilen döner sepet 150 rpm deney koşulunda çözünme hızı verilerini incelemek ve kinetik yönden değerlendirmektir.

Türk ilaç piyasasında bulunan Ibuprofen tabletlerin Farmakope standartlarına uygun olup

olmadıklarını saptamak için kalite kontrollerinin yapılması da yine bu çalışmada amaçlanmıştır. Bilindiği gibi, preparatların belirli in vitro standartlara uyup uymamaları in vivo davranışları hakkında kesin fikirler vermese de dolaylı olarak biyoyararlanımlarını etkilemektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Çalışmada Kullanılan Ibuprofen Tabletler:

Çalışmada aşağıda kod numaraları verilen farklı firmalarca üretilen ve farklı miktarlarda etken madde içeren Ibuprofen şeker kaplı tabletler kullanılmıştır.

Ibuprofen 400 mg (EA4)

Ibuprofen 400 mg (AB4)

Ibuprofen 200 mg (AB2)

Ibuprofen 200 mg (ED2)

Ibuprofen 200 mg (AN2)

2. Miktar Tayini:

Tabletlerde etken madde miktar tayinleri 20 tablet üzerinden İngiliz Farmakopesi 1988'de verilen yöntemle uygun olarak yapılmıştır (10). Çözünme hızı deney sonuçlarının değerlendirilmesi içinse önce çözünme ortamı olarak kullanılan pH 7.2 fosfat tamponu içinde etken maddenin

spektrofotometrik kalibrasyonu yapılmıştır (8). Elde edilen kalibrasyon denklemi çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Farmakopelerde İbuprofen miktar tayini için 221 nm'lik dalga boyunun kullanılması önerilmektedir. Ancak maddenin pH 7.2 ortamında 264 nm'de de bir piki bulunmaktadır. 264 nm dalga boyunda yapılan okumalarda numunelerde seyreltme işlemine daha az gerek duyulması nedeniyle çalışmamızda her iki dalga boyunda da okuma yapılmasına karşın, tüm deney sonuçlarının değerlendirilmesinde, sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı için, sadece 264 nm dalga boyu değerleri kullanılmıştır (9).

3. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller:

Aşağıda verilen bütün kontroller her preparattan 10 tablet alınarak yapılmıştır.

a) *Çap-Kalınlık Kontrolü*: Mikrometre kullanılarak yapılmıştır.

b) *Ağırlık Sapması Kontrolü*: TF 1974'de verilen yöntemle göre yapılmıştır (11).

c) *Sertlik Kontrolü*: Strong Cobb sertlik testi aleti kullanılarak ölçülmüştür (12).

d) *Ufalanma-Aşınma Kontrolü*: Tam olarak tartılan 10 adet tablet Roche friabilatörde 4 dakika (100 devir) çalıştırıldıktan sonra alet durdurulup tabletler tartılarak iki ağırlıkla aradaki fark bulunmuştur.

e) *Dağılma Kontrolü*: USP XXT'de verilen yöntemle göre yapılmıştır (8).

4. Çözünme Hızı Testleri:

Tabletlerin çözünme hızı testleri için USP XXI'de İbuprofen tabletler için verilen döner sepet yöntemi kullanılmıştır. Çözünme ortamı olarak $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ de, 900 ml pH 7.2 fosfat tamponu kullanılarak 150 rpm de 45 dakika süre ile çözünme hızı deneyleri yapılmıştır. Deney sırasında değişik zaman aralıklarında ortamdan çekilen sıvı kadar çözünme ortamı sisteme geri ilave edilerek ortam hacmi sabit tutulmuştur.

Testler sırasında ortamda sink koşulunun varlığı saptanmıştır.

Çözünme hızı testleri sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmayan 3 deneyin ortalaması alınarak sonuçların çeşitli kinetiklere uyumları incelenmiştir. Bu amaçla sırasıyla birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell, Modifiye Hixson-Crowell, RRSBW kinetiklerine uyumlar incelenmiştir (13-20).

BULGULAR

1. Tabletlerde Yapılan Miktar Tayini ve Fiziksel Kontrol Sonuçları:

Miktar Tayini ve Ağırlık Sapması Sonuçları: Tabletlerde yapılan miktar tayini ve ağırlık sapması sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesi bu elde edilen miktarlar üzerinden yapılmıştır.

Çap-Kalınlık Kontrolü: Tabletlerde yapılan çap kalınlık ölçüm sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Kalınlık olarak tabletlerin en kalın noktalarından yapılan ölçümler verilmiştir.

Sertlik Kontrolü: Tabletlerde

Tablo 1 - İbuprofen tabletlerde miktar tayini ve ağırlık sapması sonuçları^a

Kod No	Ambalajda Kayıtlı Miktar (mg)	Tayin Sonucu Bulunan Miktar (mg)	Ortalama Ağırlık (mg)
EA4	400	399 ± 0	987 ± 1
AB4	400	386 ± 9	782 ± 0
AB2	200	189 ± 7	487 ± 0
ED2	200	174 ± 6	553 ± 0
AN2	200	223 ± 0	513 ± 0

^aSonuçlar % 95 olasılıklı güven aralıkları ile verilmiştir.

Tablo 2 - Tabletlerde çap-kalınlık ölçümleri^a

Kod No	Ortalama Çap (cm)	Ortalama Kalınlık (cm)	Çap/Kalınlık
EA4	1.41 ± 0.11	0.755 ± 0.057	5.71
AB4	1.41 ± 0.01	0.800 ± 0.068	1.76
AB2	1.12 ± 0.00	0.671 ± 0.158	1.67
ED2	1.12 ± 0.07	0.610 ± 0.170	1.84
AN2	1.13 ± 0.01	0.620 ± 0.011	1.82

^aSonuçlar % 95 olasılıklı güven aralıkları ile verilmiştir.

yapılan sertlik kontrolü sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

Dağılım Süresi Kontrolü: Tabletlerin dağılım süreleri Tablo 3'de verilmiştir.

Ufalanma-Aşınma Kontrolü: Tabletlerde yapılan ufalanma aşınma kontrolü sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

2. Tabletlerde Yapılan Çözünme Hızı Deney Sonuçları:

Yapılan çözünme hızı testleri

sonucunda elde edilen tabletlere ait çözünme profilleri Şekil 1'de görülmektedir.

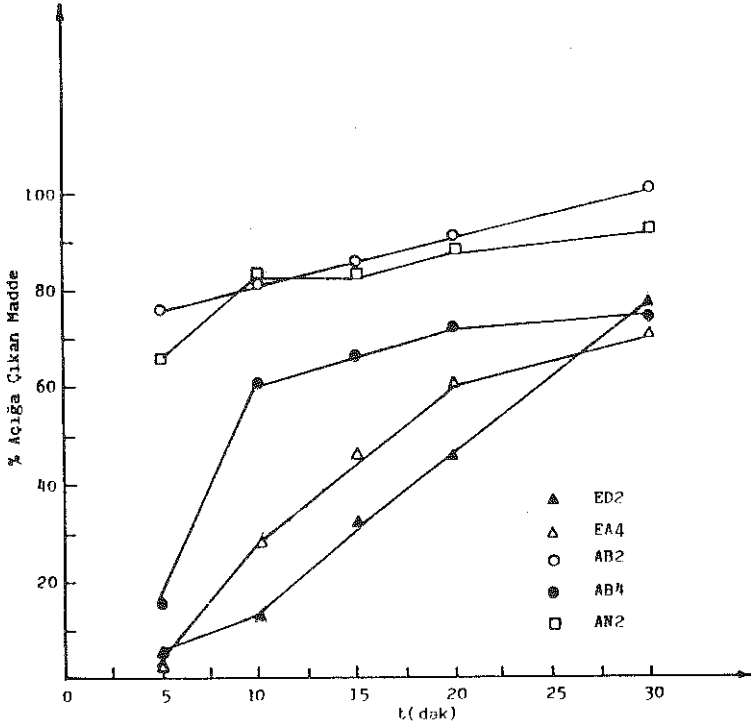
Tabletler üzerinde yapılan çözünme hızı deney sonuçlarının hangi kinetiğe daha iyi uyum sağladığını tesbit etmek için veriler değişik kinetiklere uyumları yönünden incelenmiştir. İncelenen kinetikler, bunlara ait hız sabitleri ve determinasyon katsayıları Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4'de görüleceği gibi sırasıyla

Tablo 3 - Tabletlerde sertlik, dağılma süresi ve ufalanma, aşınma kontrolüne ait sonuçlar

Kod No	Ortalama Sertlik (s.c.u.)	Dağılma Süresi (dak.)	% Aşınma
EA4	1.45 ± 8.30	14.5	0.0015
AB4	8.15 ± 0.79	30	0.0583
AB2	8.60 ± 0.96	4.5	0.328
ED2	16.2 ± 0.9	20	0.003
AN2	7.2 ± 0.6	15	0.0623

^aSonuçlar % 95 olasılıklı güven aralıkları ile verilmiştir.



Şekil 1 - Tabletlerden etken madde açığa çıkış profilleri

RRSBW (18-20), Modifiye Hixson-Crowell (16) ve birinci derece (15) kinetiklerine uyum görülmektedir.

Çözünme hızı verilerinin en fazla uyum sağladığı RRSBW kinetiğine

uyum grafiği Şekil 2'de, Modifiye Hixson-Crowell kinetiğine uyum grafiği ise Şekil 3'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Herhangi bir preparattan beklenen

Tablo 4 - İbuprofen tabletlere ait çözünme hızı verilerinin değişik kinetiklere uyum sonuçları

Kinetik \ Kod No		EA4	AB4	AB2	ED2	AN2
Sıfır derece	k_0^o	2.73	2.03	0.871	1.69	0.961
	r_2	0.893	0.636	0.996	0.892	0.802
Birinci derece	k_1^I	0.059	0.044	0.082	0.015	0.0673
	r_2	0.953	0.758	0.917	0.936	0.957
Hixson-Crowell	k	0.113	0.083	0.082	0.059	0.0216
	r_2	0.935	0.717	0.995	0.764	0.778
Modifiye Hixson-Crowell	a	1.79	0.104	0.342	1.54	0.377
	b	41.2	56.7	105	1.24	101
	r_2	0.941	0.905	0.963	0.945	0.979
RRSBW	T^*	21.2	16.6	1.41	29.2	3.90
	$\$k$	2.22	1.15	0.520	1.77	0.491
	r_2	0.902	0.920	0.921	0.974	0.985

Not: a: Şekil faktörü b: Hız sabiti ile ilgili parametre

T^* : Maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süre (dak)

$\$k$: Şekil katsayısı, k' hız sabiti

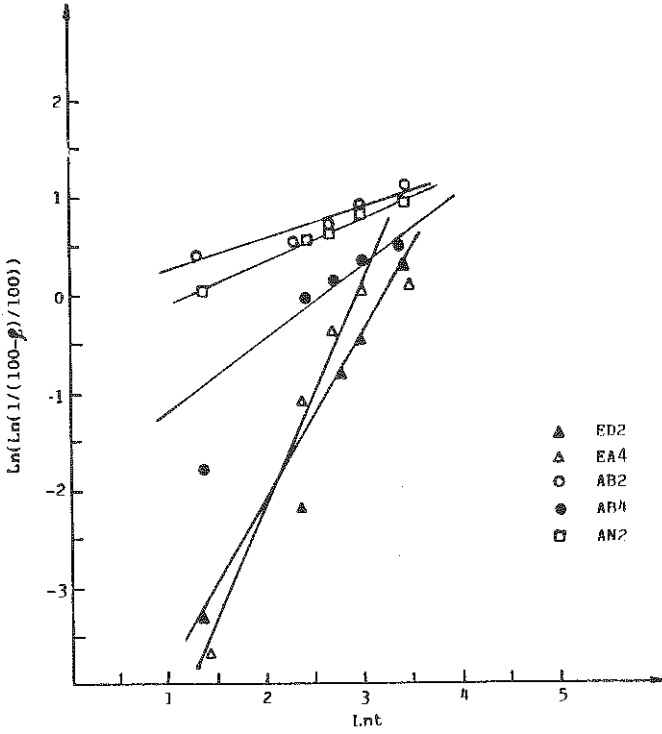
terapötik etkinin elde edilebilmesi için taşınması gereken ve bazıları farmakopelerde belirtilen, bazı özelliklerin bulunması gerekmektedir. Örneğin, belirli miktarda etken madde taşınması, belirli sürede dağılması, belirli sürede belirli miktarda çözünmesi vb. gibi.

İbuprofen tabletler için USP XXI de içlerindeki etken madde miktarlarının üzerlerinde yazılı miktarların % 90 - % 110'u arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Tablo 1'de verilen değerler incelenince sadece ED2 kodlu tabletin % 87 etken madde içerdiği ve farmakope

standartlarına uymadığı görülmektedir. Diğer tabletlerdeki etken madde miktarları istenen sınırlar içinde bulunmuştur.

Tabletlerde imalat sırasında ağırlıklarda sapmalar meydana gelebilmektedir. Ağırlık sapması kesin olarak etken madde miktarındaki sapmayı belirlemese bile, farmakopeler bunun belirli sınırlar içinde olmasını önermektedir. İncelediğimiz tüm tabletlerde ağırlık sapması sonuçları farmakopelerin öngördüğü sınırlar içinde bulunmuştur (8, 11).

Tablo 2'de görüleceği gibi tabletlerde çap-kalınlık ölçümleri arasında



Şekil 2 - Çözünme hızı verilerinin RRSBW kinetiğine uyum grafiği

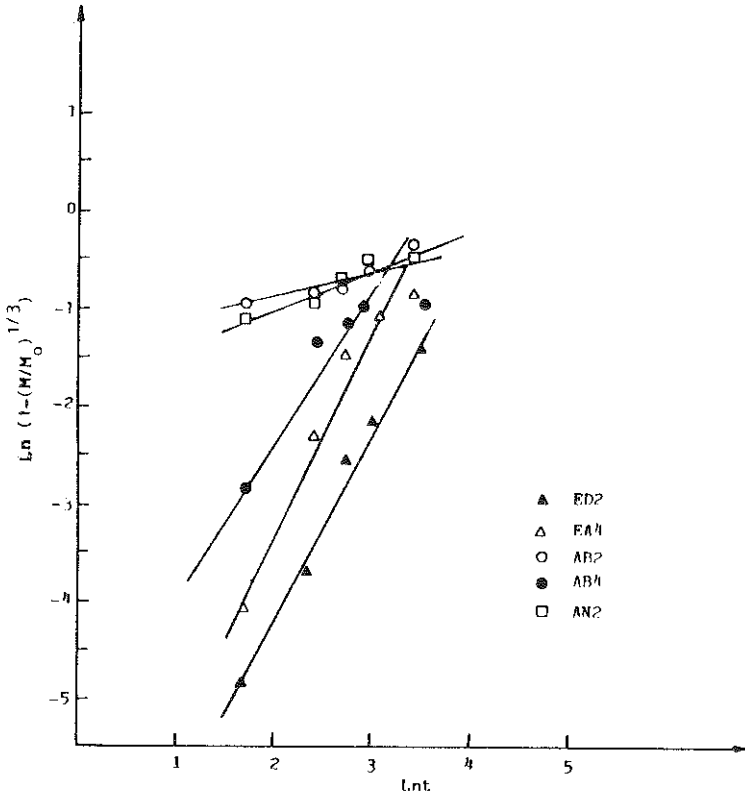
büyük farklılıklar görülmemektedir. Çap/kalınlık oranlarının Güven (21) ~ 4 olmasının ideal olduğunu belirtmektedir. İncelenen İbuprofen şeker kaplı tabletlerin hiçbirinde bu değer istenen sınırdan bulunamamıştır.

Tabletlerin; özellikle ambalajlama ve nakil işlemleri sırasında aşınmalarına engel olmak üzere belirli sertlikte üretilmeleri gerekmektedir. İstenen sertlik değerleri 4-7 kg. arasındadır. Denemiş olduğumuz preparatların sertlik değerleri, istenen sınırlar içinde çıkmıştır (Tablo 3). Sertlik değerlerinin istenen sınırlarda olması preparatlarda aşınmanın az olmasını temin etmektedir. Ufalanma aşınma değerinin kullanılan tablet

ağırlığının % 0.5-1 i civarında olması istenmektedir (20). İncelenen preparatlara ait ufalanma-aşınma değerleri bu sınırlar içinde yer almaktadır (Tablo 3).

Preparatların dağılma kontrolü USP XXI'de verilen yöntemle yapılmış olup, 30 dakikadan kısa sürede dağılma tesbit edilmiştir (Tablo 3). Bu sonuç ise farmakope standartlarına uygundur.

Preparatlardan etken maddelerin açığa çıkışları hususunda farmakopelerde kesin bir kayıt bulunmamaktadır. Sadece USP XXI'de İbuprofen tablet için, üzerinde kayıtlı etken maddenin % 50'si 30 dakikada çözünmelidir, kaydı bulunmaktadır (8).



Şekil 3 - Çözünme hızı verilerinin Modifiye Hixson-Crowell kinetiğine uyum grafiği

Etken maddelerin kanda bulunan miktarları genellikle gastrointestinal kanalda çözülmüş etken madde konsantrasyonuna bağlı olmaktadır. Bu yüzden preparatların çözünme davranışlarının incelenmesi ve elde edilen verilerin kinetik yönden değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmada, çözünme hızı verileri Tablo 4'de verilen kinetiklere uyumları yönünden incelenmiştir. Bu veriler incelenince en iyi uyumun RRSBW kinetiğine (18-20) ve Modifiye Hixson-Crowell kinetiğine (16) sağlandığı görülmektedir. En fazla uyumun sağlandığı kinetik yardımıyla

maddenin % 50'sinin çözüldüğü sürenin hesaplanması gerekmektedir. Ancak RRSBW kinetiğine Tablo 4'de verilen ve T^* ile gösterilen değer etken maddenin % 63.2'sinin çözüldüğü süreyi (dakika) vermektedir. Bu süre hiçbir preparatta 30 dakikadan fazla olmadığı için ayrıca % 50'sinin çözünmesi için gereken süre hesaplanmamıştır. Bu yönden preparatlar farmakope standartlarına uymaktadır (8).

Çözünme hızı verilerinin bir birinci derece kinetiği olan Kitazawa kinetiğine az da olsa uyum gösterdiği görülmektedir. Verilerin değerlendirilmesinde 2 aşamalı bir grafik ye-

rine tek bir aşama ve tek bir hız sabiti elde edilmiştir. Bu da, preparatın çok çabuk dağılmasına bağlanmıştır. Birinci derece kinetiğine uyan bir kinetik ayrıca Tablo 4'de belirtilmemiştir.

Yapılan tüm çözünme hızı deneyleri sırasında, kullanılan döner sepet 150 rpm'lik deney koşulunda tekrarlanabilir veri elde edilmesinin oldukça güç olduğu bulunmuştur. Ayrıca hemen dağılan bir dozaj formu için sepet yönteminin kullanılmasının da uygun olmadığı düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda İbuprofen kaplı tabletlerin, ED2 kodlu tabletlerin içerdiği etken madde miktarı hariç farmakope standartlarına uygun olduğu bulunmuştur.

Farmakopede İbuprofen preparatlarının spektrofotometrik miktar tayini için önerilen 221 nm'lik dalga boyu yerine 264 nm'de ölçüm yapmanın daha uygun olabileceği düşünülmektedir. Böylece, çözünme hızı deneyleri sırasında yapılan ölçümlerde seyreltme faktörü ortadan kalktığı için, kolay ölçüm yapılmakta, ayrıca dalga boyunun artması etken made yanında başka maddelerin ölçüm yapılırken absorbans vermesi problemini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca yine çalışmalarımız sırasında, bu maddelerin çözünme hızı kontrolü için verilen 150 rpm'lik dönme hızı yerine daha düşük rpm'lerde deneyin yapılabileceği ve bu hususun araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lockwood, G.F., Albert, S.K.,

Szpunar, G.J., Wagner, J.G., "Pharmacokinetics of Ibuprofen in Man-III: Plasma Protein Binding", *J. Pharmacok. Biopharm.*, 11, 469-481, 1983.

2. Wagner, J., Albert, S.K., Szpunar G.J., Lockwood, G.F., "Pharmacokinetics of Ibuprofen in Man IV: Absorption and Disposition", *J. Pharmacok. Biopharm.*, 12, 381-399, 1984.

3. Albert, S.K., Gernaat, C.M., "Pharmacokinetics of Ibuprofen", *The American J. Medicine*, July 13, 40-46, 1984.

4. Chow, D.D., Karara A.H., "Characterization Dissolution and Bioavailability in Rats of Ibuprofen- β -Cyclodextrin Complex Systems", *Int. J. Pharm.*, 28, 95-101, 1986.

5. Gillespie, W.R., Dissanto, A.R., Monovich, R.E., Albert, K.S., "Relative Bioavailability of Commercially Available Ibuprofen Oral Dosage Forms in Humans", *J. Pharm. Sci.*, 71, 1034-1038, 1982.

6. Palva, E.S., Kanno, K., Venbo, U.M.K., "Bioavailability of Ibuprofen From Three Preparations Marketed in Finland", *Acta Pharm. Fenn.*, 94, 31-35, 1985.

7. Dash, B.H., Blank, R.G., Schachtel B.P., Smith, A.J., "Ibuprofen Tablets Dissolution Versus Bioavailability", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 14, 1629-1645, 1988.

8. The United States Pharmacopeia (USP XXI), 21 th. Rev., The National Formulary (N.F. XVI) 16 th. Ed., Mack Printing Easton, 1985.

9. Romero, A.J., Grady, L.T., Rhodes, C.T., "Dissolution Testing of Ibuprofen Tablets", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14, 1549-1586, 1988.

10. British Pharmacopeia, London, Her Majesty's Stationery Office, Vol. 2, 1988.

11. Türk Farmakopesi, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.

12. Ercan, A., Canefe, K., "Katı İlaç Şekillerinin ve Dayanıklılıklarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler", *Ank. Ecz. Od. Bül.*, 5:3, 1983.

13. Wagner, J.G., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Pub. Inc., Illinois, 148-149, 1971.

14. Hixson, A.W., Crowell, J.H., "Dependence of Reaction Velocity Upon Surface and Agitation", *Ind. Eng. Chem*, 23, 923-931, 1931.

15. Kitazawa, S., Johno, I., Minouchi, T., Okada, J., "Interpretation of Dissolution Rate Data From In Vitro Testing of Compressed Tablets", *J. Pharm. Pharmac.*, 29, 453-459, 1977.

16. Ağabeyoğlu, I., "Sürekli Etki

Çözünme Kinetiğine Yeni Bir Denklem ve Kinetik Hesapları İçin Bir Bilgisayar Programı", *Tebliğ. Ulusal Eczacılık Kongresi*, İstanbul, Ekim 1981.

17. Vaizoğlu, M.O., "Aim of Dissolution Studies and Evaluation of Dissolution Data", *Acta Pharm. Fenn.*, 90, 63-69, 1981.

18. Langenbucher, F., "Parametric Representation of Dissolution-Rate Curves by the RRSBW Distribution", *Pharm. Ind.*, 38, 472-477, 1976.

19. Langenbucher, F., "Linearization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distribution", *J. Pharm. Pharmacol.*, 24, 979-981, 1972.

20. Langenbucher, F., "In Vitro Assesment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column-Type Method", *J. Pharm. Sci.*, 58, 1265-1272, 1969.

21. Güven, K.C., Berğişadi, N., Sel, İ., "Eczacılık Teknolojisi", *Modern RÖproduksiyon*, İstanbul, Cilt I, 1981.