

# TÜRK İLAÇ PİYASASINDA BULUNAN TEOFİLİN İÇEREN TABLETLERE İLİŞKİN KONTROLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Imran VURAL(\*)  
Süheyla KAŞ(\*)

Levent ÖNER(\*)  
A.Atilla HİNCAL(\*)

## ÖZET

*Bu çalışmada Türk ilaç piyasasında bulunan Teofilin tabletleri üzerinde farmakopelerde kayıtlı ve tabletlerde yapılması gerekli olan kontroller yapılmıştır. Bu kontroller sonucunda, tabletlerin çoğunluğunun farmakope standartlarına uyduğu bulunmuştur. Çözünme hızı sonuçları Birinci derece, Hixson-Crowell ve Higuchi eşitliklerine uygulanmış ve tabletlerin tümünün Higuchi eşitliğine en iyi uyumu gösterdiği saptanmıştır.*

## THE EVALUATION OF THE CONTROLS OF THEOPHYLLINE TABLETS IN TURKISH DRUG MARKET

### SUMMARY

*In this study, Theophylline tablets available in Turkish Drug Market have been investigated. The controls for tablets stated in Pharmacopeias have been carried out. It is found that most of the tablets are in accordance with the Pharmacopeia standards. In order to evaluate the dissolution rates, First order, Hixson Crowell and Higuchi equations have been studied and the best fitting equation was found to be the Higuchi equation.*

**Key words:** Theophylline, Sustained Release, Tablets, Controls.

(\*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,  
06100 Sıhhiye -Ankara

## GİRİŞ :

Dimetil ksantin türevi bir alkaloid olan teofilin bronşiyal astım ve diğer solunum yolu rahatsızlıklarında uzun süreden beri kullanılmaktadır (1-4).

Bu çalışmanın amacı, Türk ilaç piyasasında teofilin içeren sürekli salınım sağlayan tabletler ile konvansiyonel tabletlerdeki bağımlı değişkenler olan çap-kalınlık, ağırlık sapması, sertlik, ufalanma aşınma, dağılma zamanı, çözünme hızı katsayılarını araştırarak Farmakopelere uygunluğunu değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM :

Araştırmamızda kullanılan Türk ilaç piyasasından sağlanan tablet tipi müstahzarlar ve içerdikleri etken madde miktarları Tablo I'de verilmiştir.

Tabletlerin dağılma zamanı ve ağırlık sapması kontrolleri T.F. 1974'e göre yapılmıştır (5).

Sertlik kontrolü Schleuniger-2E sertlik tayin aleti kullanılarak, ufalanma-aşınma kontrolü de Roche friabilitör'ü kullanılarak yapılmıştır.

Çözünme hızı tayini USP XX'de (6) kayıtlı olan sepet yöntemine göre çözünme ortamı olarak distile su kullanılarak yapılmış, etken madde miktarı UV spektrofometresinde 271 nm'de tayin edilmiştir (7-16).

Çalışmada elde edilen bulgular Microsta ve Systat istatistik paket programları kullanılarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR :

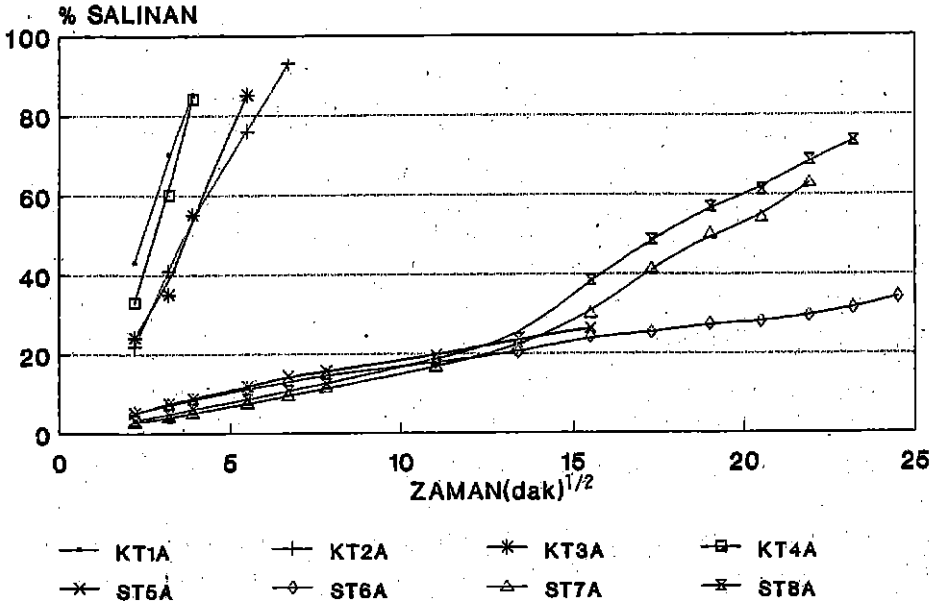
Tabletlerin çap-kalınlık, ufalanma-aşınma, ağırlık sapması, sertlik ve dağılma zamanına ilişkin bulgular TABLO II'de verilmiştir.

Ufalanma aşınma kontrolünde, KT2A kodlu tablet dışındaki tüm tabletler istenilen normlara uygun bulunmuştur. Ağırlık sapması kontrolünde, tüm tabletlerin T.F. 1974 ve USP XX'ye uygunluk gösterdiği bulunmuştur. Tüm müstahzarların sertlik kontrolünde istenilen normlara uygun olduğu saptanmıştır (17).

**Konvansiyonel tabletlerde dağılma zamanı kontrolü** yapılmış ve farmakope standartlarına uygunluk gösterdiği bulunmuştur. ST5A, ST6A, ST7A, ST8A kodlu tabletler sürekli salınım sağladığından dağılma zamanı kontrolü yapılamamıştır.

Çözünme hızı tayinlerinde elde edilen bulgular birinci derece, Hixson-Crowell ve Higuchi eşitliklerine uygulanmış ve bu eşitliklerden elde edilen determinasyon katsayıları ve çözünme hız sabitleri ile F değerleri Tablo III'de gösterilmiştir. Ayrıca It'ye karşı % çözünen teofilin miktarları şekil I'de gösterildiği gibidir.

# SALINMA PROFİLİ



Şekil 1: Çeşitli Firmalara Ait Tabletlerden Elde Edilen Teofilin'in Salınma Profilleri

## TARTIŞMA VE SONUÇ :

Bir ilaçtan beklenen etkinin sağlanması o ilacın absorpsiyon bölgesindeki sıvılarda çözünmüş etken madde konsantrasyonuna bağlıdır. İlacın absorpsiyon bölgesindeki çözünürlüğü, ilaçtan beklenen etkinin görülmesinde önemli bir etkidir.

Çözünme hızı sonuçlarının irdelenmesinde yaygın olarak kullanılan birinci derece, Hixson-Crowel ve Higuchi eşitlikleridir. Determinasyon katsayıları, F değerleri ve artıkların grafiği gözönüne alındığında tüm tabletlerde en iyi uyum Higuchi eşitliği için bulunmuştur. Sürekli salınım sağlayan tabletlerin çözünme hızı sonuçlarının Higuchi eşitliğine uyması beklenen bir durum olmasına karşın konvansiyonel tabletler için beklenen bir sonuç değildir. Higuchi eşitliği ile bulunan çözünme hız sabitelerinin farklılığı Mann-Whitney U testi kullanılarak test edilmiştir. Tablo IV'deki sonuçlara göre konvansiyonel tabletlerde seriler arası fark bulunmazken ( $p > 0.05$ ), sürekli salınım sağlayan tabletlerde ise seriler arası fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Sonuç olarak, Türk ilaç piyasasında teofilin içeren preparatlara ilişkin bağımlı değişkenler (KT2A için ufulanma-aşınma kontrolü dışında) istenilen özelliklere uygun bulunmuştur. Çözünme hızı sonuçları da Higuchi eşitliğindeki sonuçlarla bağıl olarak karşılaştırıldığından "uygun değildir" diye kesin ifade kullanmak sakıncalıdır. Bu nedenle istatikselsel olarak herbir eşitlik tek başına gözönüne alındığında sonuçlar istenilen özellikleri taşımaktadır.

Yalnız, sürekli salınım sağlayan tabletlerde çözünme hız sabitelerinin seriler arasında farklılık göstermesi istenen bir durum değildir. İlaç üretiminde kalitenin tek ve en iyi olması gerektiğinden hem ilaç şeklini tasarlarlarken hem de

retim sırası ve sonrasında kalitenin sağlanması, özellikle seriler arasında farklılık olmaması için gereken titizlik gösterilmelidir.

**Tablo I: Türk İlaç Piyasasında Bulunan Teofilin Tabletlerinin İçerikleri**

KOD	İÇERİK	FİRMA SERİ NO
KT1A	50 mg Teofilin	602046
KT2A	50 mg Teofilin	604087
KT3A	46 mg Teofilin	605028
ST5A	100 mg Teofilin anhidr	692851
ST6A	100 mg Teofilin anhidr	5x165
ST7A	300 mg Teofilin anhidr	643212
ST8A	300 mg Teofilin anhidr	643214

**Tablo II: Teofilin Tabletlerinin Fiziksel Kontrollerine İlişkin Bulgular**

BLET DU	Ağırlık Sapması		Çap (cm)	Kalınlık (cm)	Sertlik		Ufalanma Aşınma (%)	Dağılım Zamanı	
	g	V(%)			(kg)	V(%)		(dk)	V(%)
F1A	0.23	3.13	0.91	0.29	6.61	10.8	0.32	9	1.41
F2A	0.24	1.79	0.92	0.29	7.76	6.28	1.36	6	2.10
F3A	0.18	0.99	0.92	0.25	7.64	8.26	0.2	12	5.15
F4A	0.18	0.94	0.92	0.25	7.20	10.1	0.14	8	7.18
F5A	0.29	2.25	0.97	0.42	4.88	9.50	0.006	-	-
F6A	0.30	2.24	0.97	0.42	4.38	8.11	0.161	-	-
F7A	0.62	2.37	1.13	0.64	7.80	31.3	0.12	-	-
F8A	0.62	2.37	1.13	0.63	5.48	7.92	0.12	-	-

**Tablo III: Çeşitli Firmalara ait Tabletlerden Çözünen Teofilin'in Çözünme Hızı Kinetiğinin Matematik Modellere Uygunluğunun Araştırılması**

KİNETİK		KT1A	KT2A	KT3A	KT4A	ST5A	ST6A	ST7A	ST8A
HİGUCHİ	k	35.7	16.4	12.9	12.8	3.17	2.76	3.58	3.92
	$r^2$	0.998	0.891	0.998	0.941	0.992	0.992	0.955	0.965
1.DERECE	k	0.694	0.028	0.029	0.021	0.026	0.025	0.005	0.005
	$r^2$	0.985	0.714	0.821	0.763	0.768	0.778	0.875	0.870
HIXSON-CROWELL	k	0.746	0.038	0.033	0.027	0.003	0.003	0.005	0.005
	$r^2$	0.990	0.743	0.884	0.802	0.836	0.840	0.947	0.935

**Tablo IV : Teofilin Tabletlerinde,Higuchi Eşitliğine Göre Çözünme Hız Sabitlerinin Mann-Whitney U Testine Göre Karşılaştırılması.**

KOD	HIZ SABİTİ	U1	U2	TABLO U	SONUÇ (a=0.05)
KT1A	35.7	16	20	29	Fark yok
KT2A	16.4	11	25	29	Fark yok
KT3A	12.9	10	26	29	Fark yok
KT4A	12.8	9	27	29	Fark yok
ST5A	3.17	4	32	29	Fark yok
ST6A	2.76	6	30	29	Fark yok
ST7A	3.58	31.5	4.5	29	Fark yok
ST8A	3.92	31.5	4.5	29	Fark yok

## KAYNAKLAR:

1. Fixley, M., Shen, D.D., Azarnoff, D.L. (1977) Theophylline Bioavailability. *Am. Rev. Res. Dis.*, 11, 955-962.
2. Summers, R.S., Summers, B., Rawnsley, S. (1986) The Bioavailability Absorption Characteristics and Formulation of Four Commercially Available Controlled-Release Theophylline Products. *int. J. Pharm.*, 30, 83-88.
3. Weinberger, M. (1984) The Pharmacology and Therapeutic Use of Theophylline. *J. All. Clin. Imm.*, 73, 525-540.
4. Ayanoglu, G. (1981) Teofilin. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 6, 24-35.
5. Türk Farmakopesi (T.F. 1974) Milli Eğitim Basımevi, İstanbul
6. The United States Pharmacopeia XX (USP XX), 20. Baskı (1980) Mack Printing Comp., Easton.
7. Jonkman, J.H.G. (1986) Studies on the Delivery Mechanismes of Theophylline from A Sustained Release Tablet. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, 489-506.
8. El-Yazigi, A., Sawchuk, R.J. (1985) In vitro-In vivo Correlation and Dissolution Studies with Oral Theophylline Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.*, 74, 161-164
9. Simons, K.J., Estelle, F., Simons, R., Plett, K.D., Scerbo, C. (1984) Dissolution Studies of Some Sustained-Release Theophylline Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.*, 73, 939-941.
10. Jonkman, J.H.G., Schoenmaker, R., Grimberg, N., Zeeuw, R.A. (1981) A New In vitro Dissolution Test for Controlled-Release Theophylline Tablets. *Int. J. Pharm.*, 8, 153-156.
11. Said, S., Al-Shora, H. (1980) Sustained Release from Inert Matrices I. Effect of Microcrystalline Cellulose on Aminophylline and Theophylline Release. *Int. J. Pharm.*, 6, 11-18.
12. El-yazigi, A., Sawchuk, R.J. (1981) Theophylline Absorption and Disposition in Rabbits: Oral, Intravenous and Concentration Dependent Kinetic Studies. *J. Pharm. Sci.*, 7, 77-82.
13. Al-sahara, H., Said, S., Hammad, A. (1980) Sustained Release from Inert Matrixes II. Effect of Polyethylene Glycols on Theophylline Release. *Int. J. Pharm. Sci.*, 7, 77-82.
14. El-sayed, A.H., Abdine, H., El-Sayed, Y.M. (1979) Spectrophotometric Determination of Theophylline Formulations. *J. Pharm. Sci.*, 68, 9-11.
15. Chae, Y.S., Shelver, W.H. (1976) Quantitative Determination of Theophylline in Pharmaceutical Dosage Forms by Differential Spectrophotometry. *J. Pharm. Sci.*, 65, 1178-1181.
16. El-Yazigi, A. (1981) Disintegration-Dissolution Analysis of Percent Dissolved-Time Data. *J. Pharm. Sci.*, 70, 535-537.
17. King, R.E. (1975) Tablets, Capsules and Pills. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. PP. 89, Mack Publishing Comp, Easton.