

# Tabletler Eşit Olarak Bölünebiliyor mu?

## Can the Tablets be Divided Equally?

Uz.Ecz. Ömer YEMŞEN,<sup>a</sup>  
Prof.Dr. Kandemir CANEFEB<sup>b</sup>

<sup>a</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık  
Genel Müdürlüğü,

<sup>b</sup>Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Emekli Öğr. Üy.,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.07.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Uz.Ecz. Ömer YEMŞEN  
T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık  
Genel Müdürlüğü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
eczyemsen@gmail.com

**ÖZET Amaç:** İlaçla tedavide geniş bir uygulama alanı olan ve Türkiye’de tablet formundaki ilaçların bir kısmını oluşturan bölünebilir tabletlerde bölünebilirlik ve doz homojenliği, hasta uyuncu ve güvenliği açısından büyük önem arz etmektedir. İlacın güvenliğini kontrol etmek için yapılan kalite kontrol testleri bu hususta büyük önem taşımakla birlikte, bölünebilir tabletler ile ilgili kısıtlayıcı ve zorlayıcı herhangi bir uygulama yer almamaktadır. Bu çalışmada, bölünebilir tabletler ile ilgili kalite kontrol testlerinin yeniden düzenlenmesi, bitmiş ürün spesifikasyonlarında olması zorunlu olan testlerin yeniden belirlenmesi ve ilaç firmalarının Türkiye’de yetkili otorite olan Sağlık Bakanlığına yaptıkları bölünebilirlik ile ilgili Tip değişiklik başvurularında eklenmesi gereken belgelerin neler olabileceği ile ilgili hususların oluşturulması hedeflenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Türkiye ilaç piyasasında bulunan verapamil HCl, propranolol HCl, ketotifen hidrojen fumarat içeren beş farklı üründe, bölmeden önce ve bölündükten sonra miktar tayini, ağırlık sapması tayini, dağılım süresi tayini, ufalanabilirlik tayini, sertlik tayini ve çap-kalınlık tayinleri yapılmıştır. **Bulgular:** Yapılan miktar tayini ve ağırlık sapması tayinleri sonucu İlaç V 40 ve İlaç K1 ürünlerinin eşit olarak bölünmediği ve farmakopede belirtilen limitleri aştıkları belirlenmiştir. Diğer preparatlarda ise sapmanın farmakopede belirtilen limitler içerisinde kaldığı, ancak, bölünmüş kısımlarda sapma oranının arttığı bulunmuştur. **Sonuç:** Bölünebilirlik ile ilgili ülkemizde kısıtlayıcı önlemlerin alınması, tabletlerde bölündükten sonra da yapılması gereken testlerin (ağırlık sapması, miktar tayini) bitmiş ürün spesifikasyonlarında yer almasının sağlanması gerektiği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Tabletler; propranolol; verapamil; ketotifen

**ABSTRACT Objective:** Divisibility and dose homogeneity in scored tablets which form a part of the drugs those are in tablet forms in Turkey and have an extensive implementation area in drug therapy have a high importance for patient compliance and safety. Together with the high importance of quality control tests that are used for monitoring the safety of drugs, there aren't any restrictive or compelling enforcements in scored tablets. In this study, it is intended to determine the requirements in regulation of quality control tests in scored tablet in redetermination of the mandatory tests for finished product specifications and the documentation required from pharmaceutical companies for Type variation applications regarding divisibility to the Ministry of Health, the health authority in Turkey. **Material and Methods:** We performed the quantity assay, determination of deviation of weight, determination of disintegration time, friability test, hardness test and diameter-thickness determinations before and after dividing of five different products containing verapamil HCl, propranolol HCl, ketotifen hydrogen fumarate on Turkish pharmaceutical market. **Results:** As a result of the determinations of quantity assay and deviation of weight assay, it is found that the Drug V 40 and Drug K1 products have not divided equally and exceeded the stated limits in pharmacopeias. In the other products, it is found that the deviation is within the stated limits in pharmacopeias, however, an increase has been observed in the deviation ratio. **Conclusion:** It is seen that there is a need for taking restrictive precautions for divisibility of tablets in our country and a necessity of the required tests after the division of the tablets (deviation of weight, quantity assay) to be within the finished product specifications.

**Key Words:** Tablets; propranolol; verapamil; ketotifen

İlaçla tedavide geniş bir uygulama alanı olan ve Türkiye’de tablet formundaki ilaçların bir kısmını oluşturan bölünebilir tabletlerde bölünebilirlik ve doz homojenliği, hasta uyuncu ve güvenliği açısından büyük önem arz etmektedir.<sup>1</sup>

İlaçla tedavide dozlama yapılmasını gerektiren sebepler arasında; çocuklarda ve yaşlılarda kullanım, renal yetmezlik, ilacın dozunun yavaş artırılması gereken durumlar ve ilacın aniden kesilmesinin sakıncalı olduğu durumlar örnek olarak verilebilir.<sup>2</sup>

Tedavide kullanılacak olan etkin maddenin çeşitli dozları piyasada mevcut değilse (örneğin; çocuklar için şurup formu veya etkin maddeyi farklı miktarlarda içeren preparatlar); tabletlerin bölünerek kullanılması kaçınılmaz olmaktadır.<sup>3,4</sup> Tabletlerin bölünmesi gerekli durumlarda sadece ikiye bölünerek olmakla birlikte, bazı durumlarda doktorlar tarafından tabletin sekize bölünmesi dahi istenebilmektedir. Hastanın tedaviye uyum sağlaması ve güvenliği açısından kullandığı ilacı uygun şekilde bölmesi gerekmektedir.<sup>5</sup>

İlacın güvenliğini kontrol etmek için yapılan kalite kontrol testleri bu hususta büyük önem taşımakla birlikte, bölünebilir tabletler ile ilgili kısıtlayıcı ve zorlayıcı herhangi bir uygulama yer almamaktadır.

Bu nedenle çalışmamız, bu alanda kalite kontrol testlerinin yeniden düzenlenmesi, bitmiş ürün spesifikasyonlarında olması zorunlu testlerin yeniden belirlenmesi ve ilaç firmalarının Türkiye’de yetkili otorite olan Sağlık Bakanlığına yaptıkları bölünebilirlik ile ilgili Tip değişikliği başvurularında eklenmesi gereken belgelerin neler olabileceği ile ilgili hususların oluşturulması açısından orijinal bir araştırmayı hedeflemektedir.

## ÇENTİK İLAVESİ VE TİP II DEĞİŞİKLİKLER

Yeni bir ilacın geliştirilmesinde izlenmesi gereken aşamalar ICH Q6 kılavuzunda açıkça belirtilmiştir. Bir ilacın çentikli olup olmaması, formülasyon aşamasında değerlendirilmesi gereken bir parametredir. Gerekli aşamalardan geçip ruhsatlandırılan bir orijinal ilaçta çentik şekli de patentli olabilmektedir. Eğer orijinal bir ilaçta çentik yoksa, jenerik fir-

maların yapacağı ruhsat müracaatlarına dikkat edilmesi ve üzerindeki çentik ile ilgili detaylı bilgi istenmelidir.

Ülkemizde Avrupa Birliği (AB) üyelik sürecinde yeniden gözden geçirilen Varyasyon Kılavuzu’nda çentik ilavesi Tip I değişikliği kapsamında yer almadığından ve herhangi bir yeni ruhsat müracaatını da gerektirmediğinden Tip II değişikliği kapsamında değerlendirilmektedir. Ancak ilgili kılavuzun 40. maddesinde “kalitatif veya kantitatif bileşimi ve ortalama kütlede değişiklik olmadan tabletlerin, kapsüllerin, suppozituarların veya ovüllerin boyutlarında değişiklik” denilerek, bunun altında farmasötik formlar ikiye ayrılmıştır.

Tablo1’de görüleceği gibi, bir tablette çentik yoksa, kütlede değişiklik olmadan tabletin boyutunda yapılan değişiklikler ile ilgili müracaat Tip IA kapsamında değerlendirilmektedir. Ancak çentikli tabletler ayrı ele alınarak Tip IB kapsamında değerlendirilmekte ve Tablo 1’de belirtilen tüm belgelerin sunulması istenmektedir. Sadece bu değişikliğe bakarak ilaçlarda çentik ilavesinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

Bir çentik ilavesi başvurusunda dikkat edilmesi gereken kriterleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

1- Söz konusu değişikliği talep eden gerçek veya tüzel kişiden neden çentik ilave etmek istediğine ilişkin gerekçeli açıklama istenmelidir.

2- Serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemelidir (çentik ilavesi ile ilgili ilave testler ve spesifikasyonlar hariç).

3- Çentik ilave edilmiş ürünün dissolüsyon profili eskisiyle karşılaştırılabilir olmalıdır (dissolüsyon testinin anlamlı olmayabileceği bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılma süresi eskisi ile karşılaştırılmalıdır).

4- Bitmiş ürün spesifikasyonlarında bölünmüş tabletlerde ağırlık sapması ve miktar tayini testi kesinlikle istenmelidir.

5- “Kısa ürün bilgisi”nde ürünün kullanım şekli ve dozuna dikkat edilmeli, söz konusu değişiklik teknik açıdan değerlendirildikten sonra kısa ürün bilgilerinin de ayrıca ele alınması gerekmektedir.

**TABLO 1:** Varyasyon kılavuzu (Tip değişiklikler) 40. madde gereği yerine getirilmesi gereken şartlar ve istenen belgeler.

40. Kalitatif veya kantitatif bileşimi ve ortalama kütlede değişiklik olmadan tabletlerin, kapsüllerin, supozituarların veya ovüllerin boyutlarında değişiklik	Yerine getirilmesi gereken şartlar	Sağlanması gereken belgeler	Prosedür tipi
a) Enterik kaplı, değiştirilmiş veya uzatılmış salımlı farmasötik formlar ve çentikli tabletler	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Diğer tüm tabletler, kapsüller, supozituarlar ve ovüller	1, 2	1, 4	IA
<b>Şartlar</b>			
<input type="checkbox"/> 1. Tekrar formüle edilmiş ürünün dissolüsyon profili eskisiyle karşılaştırılabilir olmalıdır. Dissolüsyon testinin anlamlı olmayabileceği bitkisel beşeri tıbbi ürünler için yeni ürünün dağılıma süresi eskisi ile karşılaştırılmalıdır.			
<input type="checkbox"/> 2. Bu ürünün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları değişmemelidir (boyutlar hariç).			
<b>Belgeler</b>			
<input type="checkbox"/> 1. Bölüm IIB'nin ve IIE1'in veya CTD formatındaki karşılıklarının değiştirilmiş ilgili kısımları (Mevcut ve öngörülen şekillerin detaylı çizimleri).			
<input type="checkbox"/> 2. Mevcut ve öngörülen boyutların en az bir pilot serisine ait karşılaştırmalı dissolüsyon verileri. Bitkisel beşeri tıbbi ürünler için, karşılaştırmalı dağılıma verileri kabul edilebilir.			
<input type="checkbox"/> 3. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeseğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkındaki Yönetmelik'e uygun olarak biyoeseğerlik çalışması yapılmasına gerek olmadığına dair açıklaması.			
<input type="checkbox"/> 4. Ürün numunesi.			
<input type="checkbox"/> 5. Uygun olduğu durumda, serbest bırakmada tabletlerin kırılabilirlik testi verileri sağlanmalı ve raf ömrü sonunda kırılabilirlik testi verilerinin beyan edileceği taahhüt edilmelidir.			

CTD: "Common Technical Document."

6- Klinik açıdan kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatı değerlendirilirken, ürünün üzerinde kaç çentik bulunduğuna dikkat edilerek ürünün kullanım şekli ve dozu değerlendirilmelidir (piyasadaki bazı ürünlerde çentik olduğu halde prospektüste bölünerek kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi yer almamaktadır. Üstelik bazı preparatlarda da bunun tam aksine prospektüste bölünerek kullanımına ilişkin bilgi yer aldığı halde ürün üzerinde herhangi bir çentik yer almamaktadır).

7- Söz konusu değişiklik teknik ve klinik açıdan incelendikten sonra, analize yetecek miktarda numune istenerek ürünün belirtilen spesifikasyonları karşılayıp karşılamadığı analiz edilmelidir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Türkiye ilaç piyasasında bulunan 40 mg (İlaç V 40) ve 80 mg (İlaç V 40) verapamil HCl içeren, film kaplı, dışı sarı, içi beyaz olan, yuvarlak, bombeli, tabletlerden 80 mg etkin madde içeren çentikli, diğerinde ise çentik bulunmayan iki preparat, 40 mg propranolol HCl (İlaç P) içeren, kırmızı renkli, bir yüzü çentikli, yuvarlak, düz tablet olan bir preparat ve 1 mg ketotifen (1,38 mg ketotifen hidrogen fumarata eşdeğer) içeren, beyaz renkli, yuvarlak tabletlerden biri çentikli düz (İlaç K1), diğeri ise çentikli bombeli (İlaç K2) olan iki preparatın bütün halinde ve ikiye bölünmüş parçalarında farmakopelere uygun olarak miktar tayini, ağırlık sapması

tayini, dağılma süresi tayini, ufalanabilirlik tayini, sertlik tayini ve çap-kalınlık tayini testleri yapılmıştır.<sup>6-14</sup>

## BULGULAR

### 1. MİKTAR TAYİNLERİNE AİT BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

40 mg ve 80 mg verapamil HCl içeren orijinal ürüne ait, farklı büyüklük ve ağırlıkta, 40 mg'lık formunda çentik bulunmayan, 80 mg'lık formunda çentik bulunan film kaplı iki preparat üzerinde farmakope kriterlerine uygun olarak miktar tayini yapılmıştır.<sup>6,7</sup> Tablo 2'de elde edilen bağıl standart

TABLO 2: Miktar tayinleri sonucu elde edilen bağıl standart sapmaların karşılaştırılması.										
Miktar tayini	Ketotifen hidrojen fumarat				Propranolol HCl		Verapamil HCl			
	İlaç K1		İlaç K2		İlaç P		İlaç V 40		İlaç V 80	
Tablet özelliği	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş
BSS	1,11	6,22	0,72	2,82	1,49	3,27	1,35	19,44	0,52	2,24

BSS: Bağıl standart sapma.

sapma (BSS) değerlerine bakıldığında, bölünmüş ve çentik bulunmayan 40 mg'lık form haricindeki değerlerin %6'yı aşmadığı görülmüştür. İlaç V 40 mg da ise bu değer çok fazla aşıldığı, bunun tabletin üzerinde çentik olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

40 mg propranolol HCl içeren orijinal ürüne ait düz, çentikli formunda bir preparat üzerinde farmakope kriterlerine uygun olarak miktar tayini yapılmıştır.<sup>6,7</sup> Tablo 2'de elde edilen BSS değerlerine bakıldığında, bölünmüş tabletlerin bağıl standart sapmasının bölünmemiş tabletlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

1 mg ketotifen hidrojen fumarat içeren biri orijinal, diğeri jenerik, farklı büyüklük ve ağırlıkta çentikli tablet formunda iki preparat üzerinde far-

makope kriterlerine uygun olarak miktar tayini yapılmıştır.<sup>6,7</sup> Tablo 2'de elde edilen BSS değerlerine bakıldığında düz, bölünmüş ve çentikli İlaç K1 1 mg'lık form haricindeki değerlerin %6'yı aşmadığı görülmüştür. İlaç K1 1 mg'lık form da ise bu değer çok az bir miktar (6,22) aşıldığı bulunmuştur. Bu sapmanın nedeninin ise tabletin fiziksel özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Örneğin; İlaç K1'de tablet düz ve ortalama ağırlığın 129,10, ortalama çap-kalınlığının ise ortalama 7,1-2,6 mm olduğu bulunmuştur. Ancak, İlaç K2'de tabletin bombeli ve ortalama ağırlığın 159,13 mg ve ortalama çap-kalınlığının 8,1-3,4 mm olduğu bulunmuştur. Bu verilere bakarak, sapmanın nedeninin İlaç K1 tabletin düz ve boyutlarının küçük olması nedeni ile kırılmanın zor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

### 2. AĞIRLIK SAPMASI TAYİNLERİNE AİT BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Verapamil HCl içeren film tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinlerinde İlaç V 40 mg film tablette yapılan ağırlık sapması testi sonucu bölünmemiş tabletlerde BSS 1,28 bulunurken, bölünmüş tabletlerde 29,78 bulunmuştur.<sup>6-9</sup> İlaç V 80 mg film tablette yapılan ağırlık sapması testi sonucu bölünmemiş tabletlerde BSS 1,75 bulunurken, bölünmüş tabletlerde 4,47 olarak bulunmuştur. İlaç V 40 mg film tabletteki sapmanın nedeninin tabletin üzerinde çentik olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu sonuçtan hareketle, çentiğin tabletin bölünmesinde büyük öneme sahip olduğu görülmektedir.<sup>10</sup>

Propranolol HCl içeren İlaç P 40 mg tablette yapılan ağırlık sapması testi sonucu bölünmemiş tabletlerde BSS 1,55 bulunurken, bölünmüş tabletlerde 5,41 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Tablo 3'teki BSS değerlerine bakıldığında, bölünmüş tabletlerde BSS'nin bölünmemiş tabletlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Ketotifen hidrojen fumarat içeren İlaç K1 1 mg tablette yapılan ağırlık sapması testi sonucu bölünmemiş tabletlerde BSS 1,42 bulunurken, bölünmüş tabletlerde BSS 8,10 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> İlaç K2 1 mg tablette yapılan ağırlık sapması testi sonucu bölünmemiş tabletlerde BSS 1,44 bulunurken, bölün-

TABLO 3: Ağırlık sapması tayinleri sonucu elde edilen bağıl standart sapmaların karşılaştırılması										
Ağırlık sapması	Ketotifen hidrojen fumarat				Propranolol HCl		Verapamil HCl			
	ilaç K1		ilaç K2		ilaç P		ilaç V 40		ilaç V 80	
Tablet özelliği	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş
	BSS	1,42	8,10	1,44	5,73	1,55	5,41	1,28	29,78	1,75

BSS: Bağıl standart sapma.

müş tabletlerde 5,73 olarak bulunmuştur. İlaç K1'de meydana gelen sapmanın nedeninin tabletin düz ve boyutlarının küçük olması nedeni ile kırılmanın zor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bireysel monografında başka şekilde belirtilmemişse, dozaj tekdüzeliği için gereklilikler, ağırlık sapması veya içerik tekdüzeliği metotlarından belirlendiği şekilde her bir 10 dozaj birimindeki etkin maddenin miktarı eğer etikette belirtilen %85-115 aralığında ise ve BSS %6'dan küçük veya %6'ya eşit ise karşılanmaktadır.<sup>7,11</sup>

Eğer 1 birim, etikette belirtilen %85-115 aralığının dışındaysa ve hiçbir birim etikette belirtilen %75-125 aralığının dışında değilse veya BSS %6'dan büyükse veya tüm durumlar geçerli ise 20 birim daha test edilir.<sup>8</sup> Gereklilikler 30 birimden etikette belirtilen %85-115 aralığının dışında 1 birimden fazla değilse ve hiçbir birim etikette belirtilen %75-125 aralığının dışında değilse ve 30 dozaj biriminin BSS'i %7,8'i geçmiyorsa karşılanmaktadır.<sup>7</sup>

Ağırlık sapması ve miktar tayinlerinde elde edilen BSS sonuçları değerlendirildiğinde sonuçlar arasında benzerlik olduğu görülmüştür. Buradan hareketle, meydana gelen sapmaların içerik tekdüzeliğindeki bir sorundan değil, tabletlerin eşit olarak bölünmemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Tabletlerin bölünmesi üzerinde de tabletin büyüklüğünün, şeklinin ve tablette bölünme işaretinin olup olmadığının ve bölme işaretinin şeklinin de etkili olduğu öngörülmüştür.

### 3. DAĞILMA SÜRESİ TAYİNLERİNE AİT BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Testin geçerli olabilmesi için tüm tabletlerin dağılmış olması gerekir. Eğer bir veya iki tablet dağılmamışsa, test 12 tablet daha ilave edilerek tekrarlanır. Testin geçerli olabilmesi için 18 tabletten en az 16'sının dağılmış olması gerekir.<sup>9-12</sup>

Verapamil HCl içeren İlaç V 40 mg film tablette yapılan dağılma testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama 30 saniyede, bölünmüş tabletlerin ise 15 saniyede dağıldıkları bulunmuştur. İlaç V 80 mg film tablette yapılan dağılma testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama 21,7 saniyede, bölünmüş tabletlerin ise 10 saniyede dağıldıkları bulunmuştur.

Propranolol HCl içeren İlaç P 40 mg tablette yapılan dağılma testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama 12,5 dakikada, bölünmüş tabletlerin ise 8 dakikada dağıldıkları bulunmuştur.

Ketotifen hidrojen fumarat içeren İlaç K1 1 mg tablette yapılan dağılma testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama 60 saniyede, bölünmüş tabletlerin ise 31,7 saniyede dağıldıkları bulunmuştur. İlaç K2 1 mg tablette yapılan dağılma testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama 6,17 dakikada, bölünmüş tabletlerin ise 3,17 dakikada dağıldıkları bulunmuştur.

Tablo 4'te verilen dağılma süresi tayini sonucu elde edilen ortalama dağılma sürelerine bakıldığında, bölünmüş tabletlerin dağılma süresinin

TABLO 4: Dağılma süresi tayini sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılması.										
Dağılma Süresi	Ketotifen hidrojen fumarat				Propranolol HCl		Verapamil HCl			
	ilaç K1		ilaç K2		ilaç P		ilaç V 40		ilaç V 80	
Tablet özelliği	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş
	Ortalama süre	60 sn	31,7 sn	6,17 dk	3,17 dk	12,5 dk	8 dk	30 sn	15 sn	21,7 sn

azaldığı ve daha hızlı dağıldıkları görülmüştür. Bunun nedeninin ise bölünme sonucu tablette oluşan pürüzlü yüzeyin artması olduğu öngörülmüştür.

#### 4. UFALANABİLİRLİK TAYİNLERİNE AİT BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TF 2004'e göre ufalanabilirlik, kütledeki ve başlangıç ağırlığının yüzde olarak ölçümündeki kayıp şeklinde ifade edilir.<sup>13</sup> Birçok üründe tablet kütlelerindeki en fazla %1'lik kayıp kabul edilebilir sınır olarak alınır.<sup>14</sup>

Verapamil HCl içeren İlaç V 40 mg film tablette yapılan ufalanabilirlik testi sonucu bölünmüş tabletlerin %1,2172 kayıp verdikleri bulunmuştur. İlaç V 80 mg film tablette yapılan ufalanabilirlik testi sonucu bölünmüş tabletlerin %0,7892 kayıp verdikleri bulunmuştur.

Propranolol HCl içeren İlaç P 40 mg tablette yapılan ufalanabilirlik testi sonucu bölünmemiş tabletlerin %0,9913, bölünmüş tabletlerin ise %1,0640 kayıp verdikleri bulunmuştur.

Ketotifen hidrojen fumarat içeren İlaç K1 1 mg tablette yapılan ufalanabilirlik testi sonucu bölünmemiş tabletlerin %0,1963, bölünmüş tabletlerin ise %0,6609 kayıp verdikleri bulunmuştur. İlaç K2 1 mg tablette yapılan ufalanabilirlik testi sonucu bölünmemiş tabletlerin %0,1916, bölünmüş tabletlerin ise %0,3691 kayıp verdikleri bulunmuştur.

Tablo 5'te verilen ufalanabilirlik tayini sonucu elde edilen % kayıp değerlerine bakıldığında, bö-

lünmüş tabletlerin % kayıp değerlerinde artış olduğu görülmüştür. Bunun, bölünme sonucu tablette oluşan pürüzlü yüzeyin artmasından kaynaklandığı öngörülmüştür.

#### 5. ÇAP-KALINLIK TAYİNLERİNE AİT BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Verapamil HCl içeren İlaç V 40 mg film tablette yapılan çap-kalınlık testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama çapının 7,20 mm, kalınlığının ise 3,02 mm olduğu bulunmuştur. İlaç V 80 mg film tablette yapılan çap-kalınlık testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama çapının 9,20 mm, kalınlığının ise 4,07 mm olduğu bulunmuştur.

Propranolol HCl içeren İlaç P 40 mg tablette yapılan çap-kalınlık testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama çapının 8,10 mm, kalınlığının ise 3,35 mm olduğu bulunmuştur.

Ketotifen hidrojen fumarat içeren İlaç K1 1 mg tablette yapılan çap-kalınlık testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama çapının 7,10 mm, kalınlığının ise 2,60 mm olduğu bulunmuştur. İlaç K2 1 mg tablette yapılan çap-kalınlık testi sonucu bölünmemiş tabletlerin ortalama çapının 8,10 mm, kalınlığının ise 3,40 mm olduğu bulunmuştur.

Tablo 6'da verilen çap-kalınlık tayini sonucu elde edilen değerler ile ağırlık sapması sonucu elde edilen değerler karşılaştırıldığında, tabletin çapı büyüdükçe bölünebilmenin daha kolay olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin ise tableti kavramanın daha kolay olmasından kaynaklandığı öngörülmüştür.<sup>15</sup>

**TABLO 5:** Ufalanabilirlik tayini sonucu elde edilen verilerin değerlendirilmesi.

Ufalanabilirlik	Ketotifen hidrojen fumarat				Propranolol HCl		Verapamil HCl			
	İlaç K1		İlaç K2		İlaç P		İlaç V 40		İlaç V 80	
Tablet özelliği	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş	Bölünmemiş	Bölünmüş
% kayıp	0,1963	0,6609	0,1916	0,3691	0,9913	1,0640	yapılamaz	1,2172	yapılamaz	0,7892

**TABLO 6:** Çap-kalınlık tayini sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılması.

Çap-kalınlık	Ketotifen hidrojen fumarat				Propranolol HCl		Verapamil HCl			
	İlaç K1		İlaç K2		İlaç P		İlaç V 40		İlaç V 80	
	Çap	Kalınlık	Çap	Kalınlık	Çap	Kalınlık	Çap	Kalınlık	Çap	Kalınlık
mm	7,10	2,60	8,10	3,40	8,10	3,35	7,20	3,02	9,20	4,07



## 6. SERTLİK TAYİNLERİNE AİT BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TF 2004'e göre kırılmaya karşı direnç tayininde sonuçlar, ölçülen kuvvetlerin ortalama, en az ve en yüksek değerleri olarak Newton cinsinden verilir.<sup>6-13</sup> 1.4 SCU (Strong Cobb Unit)= 1 kg, 1 kg= 9,81 N, 1 SCU= 7 N (Newton).

Verapamil HCl içeren İlaç V 40 mg film tablette yapılan sertlik testi sonucu sertlik ortalama 9,9 SCU bulunmuştur. İlaç V 80 mg film tablette yapılan sertlik testi sonucu sertlik ortalama 7,7 SCU bulunmuştur.

Propranolol HCl içeren İlaç P 40 mg tablette yapılan sertlik testi sonucu sertlik ortalama 9,9 SCU bulunmuştur.

Ketotifen hidrojen fumarat içeren İlaç K1 1 mg tablette yapılan sertlik testi sonucu sertlik ortalama 7,5 SCU bulunmuştur. İlaç K2 1 mg tablette yapılan sertlik testi sonucu sertlik ortalama 11,1 SCU bulunmuştur.

Tablo 7'de verilen sertlik tayini sonucu elde edilen değerler karşılaştırıldığında, tabletin sertliğinin bölünebilmeyi çok fazla etkilemediği görülmüştür.

Sertlik tayini	Ketotifen hidrojen fumarat		Propranolol HCl		Verapamil HCl					
	İlaç K1 bölünmemiş		İlaç K2 bölünmemiş		İlaç P bölünmemiş		İlaç V 40 bölünmemiş		İlaç V 80 bölünmemiş	
	SCU/N	SCU	N	SCU	N	SCU	N	SCU	N	SCU
SCU	7,5	52,5	11,10	77,7	9,90	69,3	9,9	69,3	7,7	53,9
En az	5,0	35,0	6,0	42,0	8,0	56,0	6,0	42,0	6,0	42,0
En fazla	10,0	70,0	15,0	105,0	12,0	84,0	12,0	84,0	9,0	63,0

SCU: "Strong Cobb Unit",

N: Newton.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, Türkiye ilaç piyasasında bölünerek kullanılabilen bazı tablet formlarında bölünmüş

kısımların içerik tekdüzeliğinin araştırılması kapsamında üç farklı etkin maddeyi farklı dozlarda içeren, farklı tablet büyüklük ve şekillerine sahip olan beş preparat üzerinde bazı kalite kontrol testleri yapılarak kalite ve bölünebilirliklerinin değerlendirilmesine yöneliktir. Elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Yapılan miktar tayini ve ağırlık sapması tayinleri sonucu İlaç V 40 ve İlaç K1 ürünlerinin eşit olarak bölünmediği ve farmakopede belirtilen limitleri aştıkları belirlenmiştir. Diğer preparatlarda ise sapmanın farmakopede belirtilen limitler içerisinde kaldığı, ancak, bölünmüş kısımlarda sapma oranının arttığı bulunmuştur.

2. Ülkemizde çentikli tabletler ile ilgili herhangi bir zorlayıcı ve kısıtlayıcı önlemin bulunmadığı görülmüş olup, çentik ilavesinin ilk ruhsat başvurusundan itibaren yetkili otorite tarafından değerlendirilmesi ve onaylanması gerekmektedir. Söz konusu değerlendirme yapılırken EP 5.8'de belirtilen ağırlık sapması testinin zorunlu hale getirilmesi, ICH Q4B kılavuzunda belirtilen limitler içerisinde etkin madde miktarının 25 mg'dan az olduğu ya da tablet ağırlığının %25'inden az miktarda etkin madde içeren preparatlarda ise bölünmüş kısımlarda miktar tayini testinin de yapılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.<sup>16</sup> Bu doğrultuda tüm çentikli tabletlerin (özellikle kullanım şekli ve dozunda bölünebilirlik ifadesi geçen ürünlerde) bitmiş ürün spesifikasyonlarında bölünmüş kısımlarda ağırlık sapması tayini ve miktar tayini testleri zorunlu hale getirilmelidir.

3. Hastalara yönelik hazırlanan kullanma talimatlarında ve ürüne ait dış ambalaj bilgilerinde "Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği tableti bölmeyiniz, kırmayınız ve çiğnemeyiniz." uyarısının ilave edilmesinin, aynı zamanda eczacılar tarafından da bölünebilirlik ile ilgili hastanın bilgilendirilmesinin ve yönlendirilmesinin faydalı olacağı öngörülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Duman E, Yüksel N, Olin B, Sakr A. Effect of scoring design on the uniformity of extended release matrix tablet halves. *Pharmind* 2000; 62(7):547-50.
2. Kristensen HG, Jorgensen GH, Sonnergaard JM. Mass uniformity of tablets broken by hand. *Pharmeuropa* 1995;7(2):298-302.
3. Rodenhuis N, de Smet PA, Barends DM. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing. *Pharm World Sci* 2003;25(4):173-6.
4. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci* 2004;21(2-3): 305-8.
5. Janknegt R, Ten Harmsen WA. Are all broken tablets equal or are some broken tablets more equal than others? *Pharm Weekbl* 1986; 121:478-80.
6. European Pharmacopoeia 5.0 [Pharmaceutical Technical Procedures]. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France; 2005. p:233-5.
7. United States Pharmacopeia 29/National Formulary 24 [Uniformity of Dosage Units], Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA, 2006. p:2778
8. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablet. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42(2):200-5.
9. The United States Pharmacopeia 28/National Formulary 23 [Official Monographs], Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA, 2005. p. 1659-63, 2017-21.
10. van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002;53(2):139-45.
11. Vaes LP, Frijlink HW, Barends DM. The breaking of scored tablets prior to the Ph.Eur. Test. *Pharmeuropa* 2002;14:317-9.
12. European Pharmacopoeia 5.3 [Pharmaceutical Technical Procedures] Council of Europe, Strasbourg Cedex, France; 2006. p:3351-73.
13. Türk Farmakopesi-I Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu. [Pharmaceutical Technical Procedures, Dosage Forms]. Ankara: Gökçe Ofset; 2004. p:374-7, 127-37.
14. European Pharmacopoeia 5.2 [Pharmaceutical Technical Procedures]. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France; 2005. p. 3103.
15. Van Vooren L, De Spiegeleer B, Thonissen T, Joye P, Van Durme J, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Pharm Sci* 2002;5(2):190-8.
16. European Pharmacopoeia 5.8 [Dosage Forms]. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France; 2007. p.5239-41.