

Biyoyararlanım Dosyası

Sülfisoksazol

A. Yekta ÖZER(*)

A. Atilla HINCAL(*)

GİRİŞ

Sülfonamitler, bakteri enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılan ilk etkin kemoterapötikler olmuşlardır. Sülfonamitlerin ilk kullanışı 1933 yıllarına rastlar. Ancak, penisilin ve diğer antibiyotiklerin tedaviye girişiyle önemleri eskiye göre azalmışsa da halen çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanımları devam etmektedir. Sülfisoksazol ise ilk kez 1949 yılında kullanıma girmiş bir sülfonamittir.

Fiziksel Özellikleri :

Beyaz veya sarımsı beyaz bir tozdur. Kokusuz, önce hafif sonra acılaşılan, kristalin bir tozdur. Eri-me derecesi 194-199°C'dir. pK_1 1.55, pK_2 5.10'dur(1).

Sülfisoksazolün UV absorpsiyon maksimumu 0.01N HCl içinde

268 nm, 0.01N NaOH içinde 253 nm'dir.

Sülfisoksazolün 1 g'ını 7700 ml suda, 50 ml alkolde, 10 ml kaynar alkolde, 1000 ml kloroformda, 800 ml eterde, 30 ml % 5'lik sodyum bikarbonatta çözünür. Ayrıca aseton-da serbestçe çözünür, 3M HCl ile metanolde ise çözünür(2). Sudaki çözünürlüğü pH'ya bağlıdır, pH 3'te en düşük çözünürlüğe sahip olup (37°C) de 84 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ 'dir(3). Çözünürlük pH 3'ten yukarıya veya aşağıya kaydırılınca artar; örneğin 37°C'de pH 7'de ortalama 11 mg.ml^{-1} 'dir (3).

Farmakolojik Özellikleri :

Sülfisoksazol diğer sülfonamitler gibi bakteriyostatik tesirlidir. Et-kili olduğu bakteri türleri gram (+), gram (—) koküsler, gram (—) basiller ve vibrio cholerae'dir. Bak-

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - ANKARA

terilerden başka Klemidia türleri, aktinomisetler, protozoerler, Nocardia ve Toksoplazmalar üzerinde de antimikrobik etki gösterir (2,4). Tedavide bazı türevleri (asetil, dietanolamin), çözelti, tablet veya merhem halinde kullanılır. T.F. 1974'te kayıtlı preparatı olmamasına rağmen USP XX'de kayıtlı tableti, asetil ve dietanolamin türevlerinin ise oral süspansiyonu, enjeksiyonu, oftalmik çözelti ve merhemi bulunmaktadır.

Farmakokinetik Özellikleri :

Sülfisoksazol sistemik etki oluşturmak için genellikle ağız yolundan kullanılır. Çabuk absorbe olan ve çabuk itrah edilen, yani kısa etki süreli sülfonamidler grubuna girer. Ml başına 60 µg'lık serbest sülfisoksazol konsantrasyonu sağlayabilmek için günde 6 g sülfisoksazol verilmelidir. Etkili olduğu enfeksiyonlarda sülfisoksazol başlangıç dozu olarak 2-4 g dozda, sürdürme dozu olarak her 4-6 saat'te bir, 1-2 g dozda kullanılır. Çocuklar için başlangıç dozu 75 mg.kg⁻¹; dozu günde 150 mg.kg⁻¹'dir. Bu doz bölünmüş halde 6 g'a kadar çıkabilir (2).

Sülfisoksazol mide - barsak kanalından hemen absorplanır, % 85'i plazma albüminine bağlanır. Ekstraselüler sıvıya hemen difüze olur, fakat hücrelere az geçer. BOS'taki konsantrasyonu kandakinin üçte biri kadardır. Sülfisoksazolün % 30'u kanda ve idrarda asetilsülfisoksazol halinde bulunur (5).

Tek bir dozun % 95'i alındıktan sonra 24 saat içinde hızla itrah

edilir. N-asetilleme yoluyla karaciğerde inaktive olur. Sülfisoksazol ve asetil şeklinin idrardaki çözünürlüğü diğer pek çok sülfonamitten daha fazladır. Sülfisoksazolün eliminasyon yarılanma ömrü normal idrarda 6.3 saat iken, alkali idrarda 4.4 saat'tir (6).

Sülfisoksazolün oral alınmadan sonra yarılanma ömrü 4.6-7.8 sa, i.m. uygulamadan sonra 5.0-7.6 sa ve i.v. uygulamadan sonra 4.6-6.9 sa' olarak bulunmuştur (3).

Miktar Tayini Yöntemleri :

Sülfisoksazolün miktar tayininde diğer çoğu sülfonamitte olduğu gibi Bratton-Marshall(7) yöntemi kullanılır. Bu yöntem kolorimetrik olup kan plazması veya idrardaki sülfisoksazolü tayin mümkündür. Yöntem, aromatik p-amino grubuna spesifiktir. Bir başka araştırmacı ise (8) yöntemi modifiye ederek etil asetat ekstraksiyon basamağı eklemiştir. Böylece, Bratton - Marshall yönteminde elde edilen ve bakteriyostatik etkisi olmayan metabolitleri bakteriyostatik olarak aktif hale dönüştürmek mümkün olmuştur. Daha başka modifiye kolorimetrik yöntemler de geliştirilmiştir(9).

Sülfisoksazolün tayininde bunlardan başka: Spektrofotometrik (1,10-13), titrimetrik (14,15), polarografik(16) ve kromatografik (HPLC) (17, 18) yöntemler kullanılmaktadır. USP XX'de ise lityum metoksitle titrasyon yöntemi verilmiştir.

In vivo tayinlerde kolorimetrik yöntemler, in vitro tayinlerde ise

titrimetrik yöntemler tercih edilmektedir.

Biyoyararlanımı :

Sülfisoksazol 1949'dan beri kullanılmasına rağmen, klinik yönden önemli biyoyararlanım problemleri 1970'lerden sonra literatürde yer almaya başlamıştır. Sülfisoksazol önceleri, «Office of Technology Assessment» (OTA)'nın yayınladığı biyoyararlanım farklılıkları listesinde yer almış bir ilaçtır. «APhA Ad Hoc Committee»'nin, İlaç Ürünleri Seçimiyle ilgili olarak yayınladığı raporda sülfisoksazol, «Düşük veya İhmal Edilebilir Risk Potansiyeli» olan ilaçlar arasında bildirilmiştir. Ayrıca sülfisoksazol, «Katı dozaj şekilleri, önemli şekilde biyoyararlanım farklılıklarını en az şekilde gösteren çok kaynaklı ilaçlar» listesine de dahil edilmiştir. Sülfisoksazol tabletleri, FDA tarafından «Potansiyel bیهoşdeğerlik problemleri» gösteren ilaçlar listesinde de yer almıştır(19). USP XX' de kayıtlı olan sülfisoksazol tabletlerinin 100 d.dk⁻¹'de çözünme hızı deneyi sonucunda en az % 70'inin 30 dk'da çözünmesi istenmektedir.

Sülfisoksazolün farmakokinetik parametreleri üzerinde yapılan bir çok çalışma olduğu halde (1, 3, 6, 18) biyoyararlanımı ile ilgili çalışmalar daha azdır. Riedenberg ve arkadaşları (20), 6 sağlıklı fakat şişman kişi üzerinde yaptıkları çalışmada 2 g ilacın i.v. uygulamasından sonra değişmemiş halde idrarla atılımına açlığın etkisi olduğunu

göstermişlerdir (açlık öncesi atılım hız sabiti: 0.056 sa⁻¹, açlık sonrası: 0.032 sa⁻¹). Diğer taraftan, böbrek yetmezliği olan hastalarda ise sağlıklılara göre ilacın değişmemiş halde idrarla atılımı yarı yarıya azalmaktadır (sağlıklı kişide atılım hız sabiti: 0.056 sa⁻¹, böbrek yetmezliği olanlarda: 0.032 sa⁻¹). Sirozlu hastalarda ise ilacın atılımı etkilenmemiştir (sağlıklı kişide atılım hız sabiti: 0.056 sa⁻¹, sirozluda: 0.050 sa⁻¹).

Mattok ve arkadaşları (21), dokuz piyasa tableti üzerinde in vitro çalışma yapmışlardır. Üç ayrı ortamda, 100 d.dk⁻¹ hızda ve döner sepet yöntemi kullanıldığında etken maddenin % 60, % 30 ve % 15'nin salındığı süreleri saptamışlar ve çeşitli imalatçılara ait tabletler arasında önemli farklılıklar olduğunu bulmuşlardır.

Kaplan ve arkadaşları(3), 2 g sülfisoksazolu 7 kişiye p.o., i.v. ve i.m. olmak üzere üç ayrı yolla vermişlerdir. p.o. verilen sülfisoksazol tablet şeklindedir. İlacın uygulanmasından 48 saat sonra alınan kan ve idrar örnekleri analizlenip, üriner atılım ve AUC değerleri incelendiğinde aynı dozaj şeklinden biyoyararlanımın oral uygulamada % 36, i.m. uygulamada % 25 olmak üzere farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Kişilerden biri için bu sayıma % 104.32 olarak bulunmuştur. Serbest ve asetil metaboliti halinde elimine edilen doz miktarı i.v. yol için % 91.5, i.m. yol için % 105.5 ve oral yol için % 97'dir.

Sülfisoksazolün ticari tabletleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada tabletlerin USP XVIII'in limitlerine uyup uymadığı araştırılmıştır. Bu farmakopenin bildirdiği dilüe HCl (1: 12.5) ortamında 100 d. dk⁻¹ hızda ve döner sepet yöntemi uygulandığında $t_{60} < 30$ dk olup olmadığı incelenmiştir. Sülfisoksazolün 16 imalatçıdan sağlanan 16 ticari tabletteki çözünme hızı çalışmalarında 6 imalatçının ürettiği tabletlerin USP XVIII —NF XIII'ün yukarıda belirtilen çözünme hızı gereklerini yerine getirmediği gözlenmiştir. Sülfisoksazol tabletleri, incelenen 13 ayrı ilaç etken maddesi arasında çözünme zamanlarıyla in vitro korelasyon göstermeyen üç maddeden biri olmuştur(22).

Vaizoğlu ve arkadaşları (18) yaptıkları çalışmada sülfisoksazolün oral (çözelti) ve i.v. uygulama sonrası üç gönüllüde biyoyararlanımını incelemişlerdir. Değişmemiş ilaç üzerinden hesaplandığında idrarla atılan sülfisoksazol yüzdesi i.v. yol uygulanan aynı kişi için (% 55.60—%50.0) fazla fark göstermezken p.o. yolun uygulandığı farklı kişilerde farklı sonuçlar (% 45.12 — % 51.32 — % 37.27) elde edildiğini gözlemişlerdir. 48 saat sonunda elimine edilen total sülfisoksazol hiçbir şahısta % 75'ten çok değildir. Sülfisoksazol tayinlerinde HPLC kullanan araştırmacılar idrarla atılan total ilaç üzerinden karşılaştırıldıklarında kişiler arasında büyük farklar bulmuşlardır (değerler % 73.95 ile % 56.20 arasında değişmiştir). Oysa kan ve idrar analizlerini

Bratton-Marshall yöntemine göre yapan ancak asetil metabolitini dik-kate almayan diğer araştırmacılar (3,6) atılan total sülfisoksazol miktarını 48 saat sonunda % 90 veya daha çok bulmuşlardır.

Ayrıca Vaizoğlu ve arkadaşları (18), AUC'yi trapez ve NONLİN olmak üzere iki ayrı yöntemle hesaplamışlar, kişiler arasında büyük farklar gözlemişlerdir. Trapez yöntemine göre AUC 188.58 ile 327.9 iken NONLİN'e göre AUC 178.58 ile 329.68 arasında bulunmuştur.

Yapılan bir başka çalışmada, sülfisoksazol içeren tabletlerin dağılım zamanları, çözünme hızı ve in vivo absorpsiyon hızları incelenmiştir. Sülfisoksazol tabletlerinin in vitro çözünme hızı, in vivo davranışla uyum göstermemiştir ve dissolüsyon hızı fazla olan tabletlerin alınmasından sonra sülfisoksazolün absorpsiyonunun çok yavaş olduğu bildirilmiştir(23).

Literatürde, çeşitli firmaların ürettiği tabletlerden biyoyararlanımın farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Slywka ve arkadaşları (24), 10 ayrı firma tarafından imal edilen 11 ayrı 500 mg sülfisoksazol tableti üzerinde çalışmışlardır. 7 gönüllü iki gruba ayrılmıştır. 5 kişi her iki grupta da yer almıştır. Üçü dışında tüm ürünler USP XVIII'in gereklerine uymuştur, üç tanesi çözünme hızı gereklerini yerine getirememiştir. 11 ürün arasında istatistiksel yönden önemli farklılık düşük plazma seviyesiyle Grup 1'in

3 no'lu ürünü olmuştur. Bu ürün için maksimum plazma düzeyi, referans standart üründen % 20 daha düşük bulunmuştur. Ürünler maksimum plazma düzeyi, AUC veya uygulamadan sonra 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 ve 25. saatler sonundaki plazma düzeyleri yönünden incelendiğinde 11 ayrı sülfisoksazol preparatı arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulunmaması bunların biyoçeğer olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, çalışma sonucunda USP çözünme hızı spesifikasyonlarının biyoyararlanımı yorumlamada sınırlı bir değere sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Yau ve arkadaşları da (10), 500 mg sülfisoksazol içeren ticari tabletler üzerinde yaptıkları çalışmada in vivo-in vitro korelasyonu araştırmışlardır. Üçü dışında diğerleri, USP XVIII'in çözünme hızı için gerekli hususu yerine getirmiştir, in vivo biyoyararlanım parametreleri olan total AUC, t_{maks} ve C_{maks} hesaplandığında, 11 firmanın tabletleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

Bloedow ve arkadaşları (25), sıçanlarda yaptıkları biyoyararlanım çalışmalarında 100 mg.kg^{-1} asetilsülfisoksazolü oral yoldan polisorbata 80, triolein, hegzadekan, oleil alkol ve trioktanoin gibi farklı polaritedeki yağlı süspansiyonu halinde vermişlerdir. İlacın sulu süspansiyonuyla karşılaştırıldığında polisorbata 80 ve triolein içindeki süspansiyonundan absorpsiyon derecesi önemli şekilde artarken, hegzadekan ve oleil alkolden etkilenmemiştir.

Trioktanoin ilacın absorpsiyon miktarını arttırmıştır. Araştırmacılar genelde ilaçların yağlardaki çözünürlüğünün yağın polaritesiyle ve yağlardan ilacın absorpsiyonunun, yağın polaritesiyle arttığını belirtmişlerdir.

Suber ve arkadaşları (26), insanlar, köpekler ve domuzlar üzerinde sürdürdükleri çalışmada sülfisoksazolü çözelti halinde oral ve i.v. yoldan uygulamışlardır. Oral yoldan uygulama sonucu elde edilen biyoyararlanım köpeklerde % 69,8, domuzlarda % 100,0, insanlarda: % 97,5 olarak bildirilmiştir.

Marvola (27), katkı maddelerinin sülfisoksazolün biyoyararlanımını değiştirip değiştirmediğini sıçanlarda incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda Sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC), polivinil prolidon (PVP) ve kitre zamkının konsantrasyonları arttıkça sülfisoksazolün biyoyararlanımının azaldığını göstermişlerdir. Na-CMC'un konsantrasyonu % 0,5-1,2, PVP'nin % 2,5-5-10, kitre zamkının % 0,125-0,25-0,50 olması halinde biyoyararlanımının Na-CMC için % 98-78-56, PVP için % 94-87-79 ve kitre zamkı için % 91-79-82 olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada (28), bağlayıcı olarak jelatin ve basit şurup kullanarak sülfisoksazol tabletleri hazırlanmıştır. İn vitro çözünme hızı tayininde döner sepet ve kolon yöntemleri kullanılmış ancak iki yöntem arasında korelasyon bulu-

namamıştır. Aynı tabletler 6 gönüllüye verilmiş ve 48 sa idrar toplanmıştır. İki formül arasında biyoyararlanım farkı bulunamamıştır.

Sülfisoksazolün tabletleri için USP XVIII'de 100 d.dk⁻¹ hızda dilüe HCl (1:12.5) ortamında ve sepet yöntemi kullanıldığında etken maddenin % 60'ını 30 dk'dan daha az sürede vermesi istenir. USP XX'de ise bu sınırlama % 70'e çıkarılmıştır. Ülkemizde de değişik firmalara ait tablet, süspansiyon, ampul ve göz damlası gibi çeşitli tipte ve etken maddeyi tek başına veya diğer ilaçlarla beraber kombine şekilde bulunduran sülfisoksazol preparatları bulunmaktadır. Bu nedenle piyasada bulunan bu ilaçların biyoyararlanımlarının ayrı ayrı incelenmesinin uygun olacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR :

1. Koizumi, T., Arita, T., Kakemi, K. «Absorption and Excretion of Drugs. XIX. Some Pharmacokinetic Aspects of Absorption and Excretion of Sulfonamides. (1). Absorption from Rat Stomach», **Chem. Pharm. Bull.**, 12, 413-420 1964.
2. **Martindale The Extra Pharmacopeia**, J.E.F. Reynolds (ed), The Pharmaceutical Press, Londra, 28. Baskı, 1982.
3. Kaplan, S.A., Weinfeld, R.E., Abruzzo, C.W., Lewis, M. «Pharmacokinetic Profile of Sulfisoxazole Following Intravenous, Intramuscular and Oral Admi-

nistration to Man», **J. Pharm. Sci.**, 61, 773-778, 1972.

4. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A. «**Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**», 6. Baskı, Macmillan Pub. Co., Inc., New York, 1980.
5. Weinstein, L., Madoff, M.A., Samet, C.M., «The Sulfonamides», **New Eng. J. Med.**, 263, 793-800 1960.
6. Goossens, A.P., Van Oudtschoorn, M.C.B. «Determination of Pharmacokinetic Parameters for Urinary Excretion of Sulfafurazole Under Normal and Controlled Alkaline Urine Conditions», **J. Pharm. Pharmac.**, 22, 224-225, 1970.
7. Bratton, A.C., Marshall, E.K., «A New Coupling Component for Sulfanilamide Determination», **J. Biol. Chem.**, 128, 537-550, 1939.
8. Rieder, J. «Quantitative Determination of the Bacteriostatically Active Fraction of Sulfonamides and the Sum of Their Inactive Metabolites in the Body Fluids», **Chemotherapy**, 17, 1-21 1972.
9. Kirschna, R. «Colorimetric Assay of Sulfonamides», **Indian Chem. Soc.**, 13, 27-29, 1978.
10. Yau, K.T., Meyer, M.C. «In vivo In vitro Correlations With a Commercial Dissolution Simulator II: Papaverine, Phenytoin and Sulfisoxazole», **J. Pharm. Sci.**, 72, 681-686, 1983.

11. Sadagopa Ramanuyam, V. M. «UV Spectrophotometric Assay of p-aminobenzene sulfonamides», *Microchem. J.*, 25, 295-300 CA 93: 125214z. 1980.
12. Agarwal, S.P., Walash, M.I., Blake, M.I., «Spectrophotometric Titration of Sulfonamides with Bromate-Bromide Solution», *J. Pharm. Sci.*, 61, 779-780 1972.
13. Satry, S.P., Rao, B., Reddy, B. S., Murthy, S.S.N., «Spectrophotometric Determination of Pharmaceutically Important Primary Arylamines with Metol and NBS», *J. Indian Chem. Soc.*, 58, 655-658, CA 95: 103404a. 1981.
14. Abou Ouf, A., Walash, M.I., El-Kerdawy, M., El-Asry, N. «Evaluation of Certain Pharmaceuticals with N-bromophthalimide. Part I. The Determinations of Sulfonamides», *J. Drug Res.*, 12, 77-83, CA 95: 86378a. 1980.
15. Verma, K.K. «Determination of Sulfonamides and Sulfides with Chloramine-T», *Chem. Anal.*, 25, 1035-1041, CA 95: 180318 c. 1980.
16. Zoric, V.M., Stankovic, B.S., Dugandzic, M.A. «Indirect Polarographic Determination of Sulfonamides», *Glas. Hem. Drus. Beograd*, 46, 691-695, CA 96: 228239c. 1981.
17. Ross, R.W. «HPLC Determination of Sulfisoxazole in Pharmaceuticals and Separation Patterns of Other Sulfonamides», *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 64, 851-4, CA 95: 103406c. 1981.
18. Vaizoğlu, O., Speiser, P., Soliva, M. «Problems Associated with Bioavailability Determination of Sulfafurazole Dosage Forms», *Pharm. Ind.*, 43, 781-786, 1981.
19. **The Bioavailability of Drug Products**, *Am. Pharm. Assoc.*, Kümülatif Baskı, Washington, S: 103-106, 1978.
20. Reidenberg, M.M., Kostenbender, H., Adams, W.P. «Date of Drug Metabolism in Obese Volunteers Before and During Starvation and in Azotemic Patients», *Metabolism*, 18, 209-213, 1969.
21. Mattok, G.L., McGilveray, I.J., Hossie, R.D. «Technical Problems of the USP/NF Dissolution Test», *J. Pharm. Sci.*, 61, 460-461, 1972.
22. Hossie, R.D., McGilveray, I.J., Mattok, G.L., Mainville, C.A. «Compendial Dissolution Characteristics of Commercial Formulations», *Can. J. Pharm. Sci.*, 8, 37-42, 1973.
23. Goossens, A.P., Van Oudtschoorn, M.C.B., «Biological Availability of Sulfonamides from Tablets», *S. Afr. Pharm. J.*, 38, 11-15, IPA 10 3174, 1971.

24. Slywka, G.W.A., Melikian, A.P., Straughn, A.B., Whyatt, P.L., Meyer, M.C. «Bioavailability of II Sulfisoxazole Products in Humans», *J. Pharm. Sci.*, 65, 1494-1498, 1976.
25. Bloedow, D.C., Hayton, W.L. «Effects of Lipids on Bioavailability of Sulfisoxazole Acetyl, Dicumarol and Griseofulvin in Rats», *J. Pharm. Sci.*, 65, 328-334, 1976.
26. Suber, R.L., Lee, C., Torosian, G., Edds, G.T. «Pharmacokinetics of Sulfisoxazole Compared in Humans and Two Monogastric Animal Species», *J. Pharm. Sci.*, 981-984, 1981.
27. Marvola, M., Tuomela, M.L., Komulainen, M., Inkinen, M., Pirjola, J. «Development of Methods for Studying the Effects of Pharmaceutical Additives on the Gastrointestinal Absorption of Drugs in the Rat», *Acta. Pharm. Suec.*, 15, 218-225, 1978.
28. Ağabeyoğlu, İ.T., Kaynar, N., «Dissolution Rate and Bioavailability of Two Different Formulations of Sulfisovazole», Gazi Üniv., Ecz. Fak., Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, kişisel görüşme.