

Biyogazların Doğası

DİGOKSİN

Elvan İŞERİ(*)
Murat ŞUMNU(*)
A. Atilla HINCAL(*)

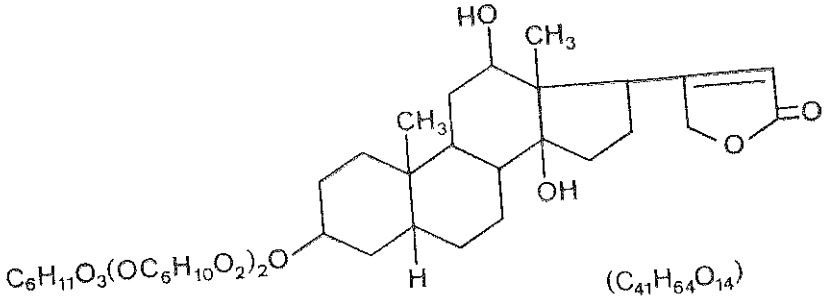
GİRİŞ

Digital glikozidleri, 200 yıldan beri konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur. Kalp debisinde azalma ile karakterize konjestif kalp yetmezliği tiplerinin, özellikle kronik tedavisi için en yararlı ilaçlardır.

Günümüzde en çok kullanılan

digital glikozidlerinden olan digoksin, Digitalis lanata bitkisinin yapraklarından elde edilen bir glikozididir. Glikozidin prekürsörü (ön maddesi) lanatosid C dir. Enzimatik veya katekolik hidroliz ile glukoz ve asetik aside, asid hidrolizi ile digitoksoza ayrılır, kalan genin dijitoksigenin, glikozid ise digoksin-dir(I).

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



Fiziksel Özellikleri

Digoksin, renksiz veya beyaza yakın billurlar halinde, kokusuz, acı lezzette bir tozdur. Su, eter ve kloroformda pratik olarak çözünmez, 122 kısım etanolde (% 80) ve 4 kısım piridinde çözünür. 227-231 °C'de erir. U.V.'de 366 nm maksimum absorbanş gösterir. IR'de potasyum bromür diskler kullanıldığında 1709 da karbonil grubuna ait gerilim piki ile 1020, 1055 ve 1075 de eterik pikler gözlenir.

Digoksinin sulu çözeltileri pH 7 de stabil olmasına karşın, asidik çözeltileri hidrolize uğrar. 37°C'de, pH 1 de yarılanma ömrü 13 dk. iken, pH 2 de 130 dk. dır (2).

Miktar Tayin Yöntemleri

Digoksinin miktar tayininde en sık kullanılan yöntem radioimmün tayin (RIA) yöntemidir. RIA barsaklardan absorpsiyon ve plazma proteinlerine bağlanma derecesinin ve plazma konsantrasyonunun terapötik ve toksik cevaplar

ile ilişkisinin, metabolik durum veya eliminasyonun kantitatif değerlendirilmesinde yararlıdır(1). Yapılan çalışmalarda, digoksinin terapötik dozlarından sonra alınan düşük kan ve idrar konsantrasyonları için en hızlı, etkin ve hassas metod olarak RIA gösterilmiştir(3).

Diğer bir çalışmada ise fazla miktarda örnek ile çalışmayı sağladığı için tercih edilmiştir(4). RIA dan başka: İnce Tabaka Kromatografisini takib eden spektrofotometrik yöntem (5), Gaz Kromatografisi (6), Yüksek Basıçlı Sıvı Kromatografisi (7), spektrofotometrik (8) ve spektrofotometrik(9) yöntemler kullanılmıştır. Ancak en fazla tercih edilen yöntemler RIA ve in vitro çalışmalar için spektrofotometrik yöntemlerdir.

Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Digoksin, atrioventriküler iletim ve vagal tonuş üzerine etkilidir ve ayrıca kalp yetmezliği durumunda pozitif inotrop etki gösterir. At-

rial aritmi durumunda, özellikle atrial fibrilasyonda, kalp debisini yaşılatmak amacıyla kullanılır. Ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda konjestif tedavi amacıyla da kullanılmaktadır(10).

Digoksinin oral ve i.v. kullanımı mevcuttur. Oral yolla verildiğinde ilk etki 1 saat içinde görülür. maksimum etkiye ise 6 saatte ulaşır. I.v. uygulamada ise etkisi 5-30 dk. da ortaya çıkarken, maksimum etkiye 2-5 saatte ulaşır(11) ancak formülasyonlardaki değişkenlik sonucu bu süre daha kısa veya daha uzun olabilir (12,13).

Digoksin dijitalleme (yükleme) yoluyla kullanılır. 24 saatlik oral ve i.v. dijitalleme şeması şu şekilde verilebilir;

ile ince barsağın proksimal kısmından absorpsiyona uğrar ve absorpsiyon hızı, absorpsiyon bölgesindeki serbest ilaç konsantrasyonu ile orantılıdır(17). Digoksinin ortalama terapötik plazma konsantrasyonu 1.6 ng. ml⁻¹ toksik plazma konsantrasyonu ise 2.4 ng. ml⁻¹ üzerindedir. Digoksinin plazma proteinine bağlanma oranı % 25 dir, ayrıca diğer doku proteinlerine de bağlanmaktadır. Yarılanma ömrü ise ortalama 36 saattir. Digoksin esas olarak karaciğerde metabolize olur, ancak ekstrahepatik metabolizasyona da uğrar. Normal digoksin dozunun % 5 ila % 15 i idradan metabolitleri halinde itrah edilmektedir (18), kullanılan dozun yaklaşık % 35 i değişmeden idrarla atılır (19).

oral

ilk doz : 0.50 mg
8. saat : 0.25 mg
16. saat : 0.25 mg
24. saat : 0.25 mg

i.v.

ilk doz : 0.50 mg
6. saat : 0.25 mg
12. saat : 0.25 mg
18. saat : 0.125 mg
24. saat : 0.125 mg

T.F. 1974'de digoksinin tableti ve enjektabl preparatı kayıtlıdır. USP XX'de eliksir, enjektabl preparat ve tableti bulunmaktadır. Günümüzde hızlı çözünen digoksin tabletleri(14), digoksin çözeltisi ile hazırlanmış kapsüller(15) ve enterik kaplı digoksin içeren kapsüller(16), tedavide kullanıma girmiş digoksin preparatları arasındadır.

Digoksin pasif difüzyon yolu

BİYOYARARLANIMI

Digoksin, eşit oral dozaj formları arasında belirgin biyo-eşdeğerlik sorunlarına sahip olan ilaçlar için klasik bir örnek teşkil eder. Yaşamı tehdit eden koşulları ortadan kaldırmak amacıyla kullanıldığı ve hem düşük bir terapötik indeks, hem de önemsiz formülasyon değişkenlerine yüksek hassasiyet gösteren bir profile sahip oldu-

ğu için biyo-eşdeğerlik, ilacın ürün seviyesinde seleksiyona tabii tutulması açısından önemlidir.

1974 başlarında FDA (Food and Drug Administration), değişik miktarlardaki digoksin tabletleri için özel dissolüsyon testlerini içeren şarj sertifikası hazırlanması zorunluluğunu getirmiştir. Bunun yanısıra digoksin formülasyonu hazırlayan her firma, çapraz çalışılmış bir in vivo biyoyararlanım çalışmasının sonuçlarını FDA'ya bildirmek zorundadır(17).

USP'ye göre tabletler dissolüsyon, içerik tekdüzeliği ve tabletler arası biyo-eşdeğerlik derecelerine uygun olmak zorundadır. Genellikle çok düşük miktarda etken madde taşıyan ilaçlar için içerik tekdüzeliğinin sağlanması sorun yaratmaktadır. Digoksin gibi bu açıdan sorunlu bir ilaç için tabletler arası tekdüzelik büyük ölçüde iyi imalat tekniği (GMP) ile sağlanabilir(20).

Ayrıca digoksinin absorpsiyonu açısından da biyoyararlanım sorunları doğmaktadır. Digoksin çözeltileri, tabletlere göre daha iyi biyoyararlanım gösterirse de, çözeltilerden dahi % 100 absorpsiyon sağlanamaz(21). FDA verilerine göre birçok digoksin tabletinin çok az miktarda (yaklaşık % 30) absorplandığı gözlenmiştir(22,23).

Digoksin biyoyararlanımında görülecek herhangi bir değişiklik, terapötik açıdan önemli kabul edilir zira, ilaç dik bir doz cevap eğrisi gösterir ki bu inaktif, terapö-

tik ve toksik doz aralığının oldukça dar olduğunu belirler. Ancak digoksinin biyoyararlanım sorununa en önemli iki neden olarak, formülasyondaki etken madde miktarının çok az olması, dolayısıyla tam bir içerik tekdüzeliği sağlanamaması ve digoksin suda çok az çözüldüğünden, gastrointestinal bölgede salıverilmesinin yetersiz kalması verilebilir. Digoksinin biyoyararlanımını incelemek için yapılan çalışmalar şu şekilde özetlenebilir;

Digoksin biyoyararlanımını ile ilgili ilk yayın Lindenbaum ve ark. nın 1971 de yaptıkları çalışmadır (12). 3 ayrı firmanın 0.5 mg dozda digoksin tabletleri 4 gönüllüye verilerek çapraz çalışılmıştır. Serum digoksin seviyeleri 2.1, 1.4 ve 0.5 ng.ml⁻¹ olmak üzere her firma için farklılık göstermiştir. Ancak bu çalışma sonunda FDA'nın getirdiği yorum ilginçtir. FDA'ya göre hiçbir tablet için USP'nin bildirdiği testler yapılmamıştır, dolayısıyla elde edilen düşük plazma seviyeleri biyoyararlanımdaki eksikliğe değil, tabletin etkisinin azlığına bağlıdır.

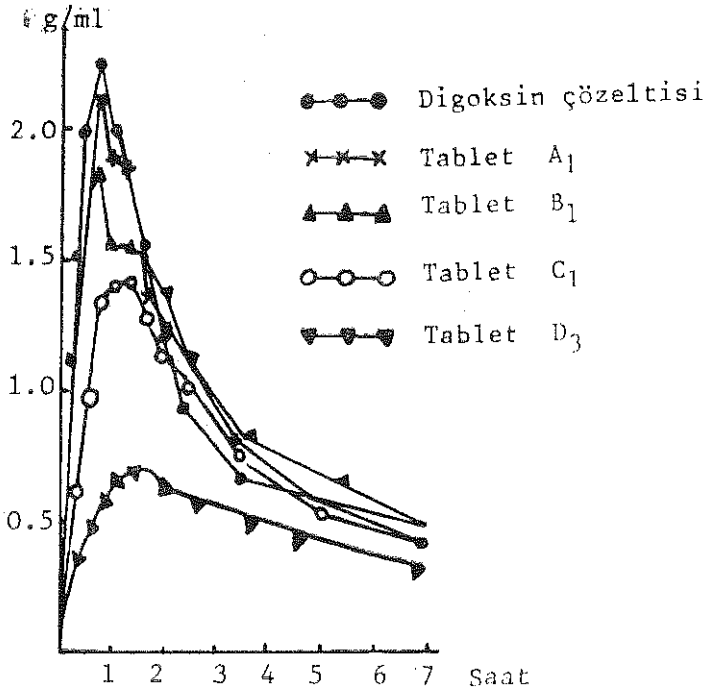
Daha sonra yapılan çalışmada Wagner ve ark. (22) 0.5 mg dozda digoksin içeren tabletleri 8 kişiye iki yönlü çapraz çalışma yaparak vermiş ve serum düzeyi-zaman eğrisi altındaki alan (AUC) yardımıyla bir grup tabletin, diğer gruba göre % 55 daha fazla absorplandığını gözlemişlerdir.

Diğer bir çalışmada 4 gönüllü üzerinde 0.25 mg.ml⁻¹ dozda digok-

sin tabletleri ve aynı dozda digoksin içeren çözeltiler denenmiş, kümülatif üriner itrah düzeyinden yararlanılarak karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçta digoksin tabletlerinin oral digoksin çözeltisine oranla yalnızca % 75'nin absorplandığı gözlenmiştir(24). Aynı şekilde yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran % 62 olarak bulunmuştur(25).

Nyberg ve ark. (26) yaptıkları çalışmada, sağlıklı kişilere değişik oral digoksin preparatları vererek in vitro dissolüsyon ile biyoyarar-

lanım arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Kullandıkları digoksin çözeltisi, tablet A₁ ve tablet B₁ diğer formülasyonlara göre daha yüksek pik konsantrasyonu vermişlerdir. Şekil I de görüldüğü gibi en iyi absorpsiyon digoksin çözeltisi ile elde edilmektedir. Hızlı salıveren preparatlar olan digoksin çözeltisi, tablet A₁ ve B₁, tablet C₁ ve D₃'e göre daha iyi biyoyararlanım gösterirler. Çalışmada in vivo ve in vitro sonuçlar arasında korelasyon sağlandığı ileri sürülmüştür.



Şekil 1 : Tek dozluk değişik digoksin preparatlarının oral kullanımından sonraki pik plazma konsantrasyonları (değerler 500 µg doza göre düzenlenmiştir) (26)

Steiness ve ark. (27) hızlı çözünen digoksin tabletleri ile digoksinin alkolik çözeltisinin eşit serum konsantrasyonu sağladığını gözlemişlerdir.

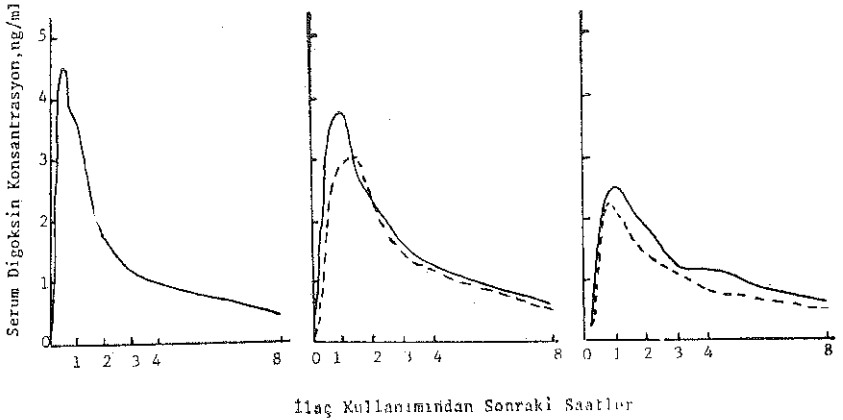
David ve ark. (14) ise 0.75 mg dozda digoksin eliksiri ile, farklı dissolüsyon hızlarına sahip, aynı dozda iki hızlı ve iki yavaş çözünen tablet formülasyonunu biyoyararlanım açısından karşılaştırmışlardır. Serum konsantrasyonu ve üriner itrah verilerine göre, hızlı çözünen oral digoksin tableti ile digoksin eliksiri biyoyararlanım açısından eşit kabul edilmiştir. Çalışmada kullanılan normal tabletler ise, hızlı çözünenlere göre % 20-30 daha az biyoyararlanım göstermiştir.

Greenblatt ve ark.nın (28) yaptıkları bir çalışmaya göre digok-

sin eliksiri, i.v. yolla kullanılan digoksin preparatına oranla yalnızca % 65-75 oranında biyoyararlanım gösterir.

Karşılaştırmalı diğer bir çalışmada, 0.75 mg digoksin, 8 sağlıklı erkeğe hızlı i.v. injeksiyon ve ayrıca 1 saatlik infüzyon yoluyla verilmiştir. Digoksinin infüzyondan sonraki 6 günlük kümülatif üriner itrahi (0.57 mg) hızlı injeksiyondan sonraki üriner itrahtan (0.52 mg) belirgin şekilde büyüktür. Ayrıca hızlı injeksiyondan sonra infüzyona nazaran daha yüksek serum düzeyleri elde edilmiştir(29).

Digoksinin i.v. infüzyon yolu ile biyoyararlanımını araştıran bir çalışmada ise 1 ve 3 saatlik i.v. infüzyon ve oral çözelti kullanılmasından 1 saat sonraki kan düzeyleri sırayla 5 ng.ml^{-1} , 3.5 ng.ml^{-1} ve



Şekil 2 : Beher 0.75 mg dozda digoksin eliksiri (solda), hızlı çözünen tableti (ortada) ve yavaş çözünen tabletinin serum profilleri(14)

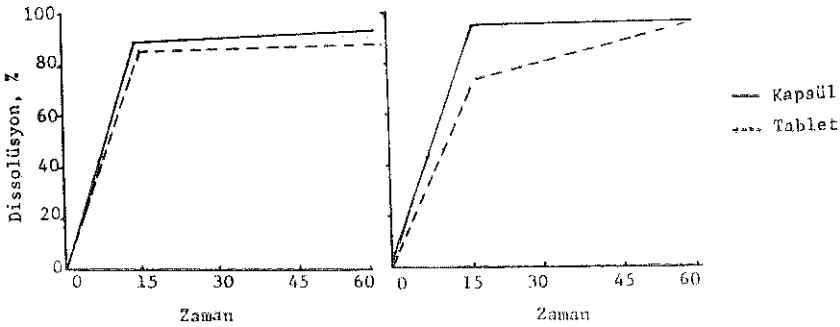
2 ng.ml⁻¹ şeklindedir. Digoksinin 3 saatlik i.v. infüzyonu ile sağlanan 6 günlük üriner itrah, 1 satlik i.v. infüzyon ile sağlanandan % 21 oranında daha yüksektir. Bu veriler hızlı i.v. infüzyon sonunda yavaş infüzyona göre biyoyararlanımın daha fazla olduğunu göstermektedir(30). Aynı çalışmaya göre, lanoksin (digoksin) tabletlerinden etken maddenin ortalama % 80 absorplandığı düşünülürse, 0.5 mg lık bir oral tablet, 0.4 mg lık hızlı i.v. injeksiyon ile verilen digoksinine eşdeğer olacaktır.

Binnon'un (31) sağlıklı kişilerde yaptığı çalışmalar digoksin biyoyararlılığının, 50-100-200 µg digoksin içeren çözeltilerin kapsülasyonu ile arttırılabileceğini göstermiştir. Bu kapsüllerden absorpsiyon % 88 iken, normal tabletlerden % 75 civarındadır.

Lindenbaum ve ark. (30) 0.2 mg lık digoksin çözeltisinin kapsülasyonu ile, 0.25 mg lık lanoksin tab-

letlerine göre eşit veya daha yüksek kan düzeyleri saptamışlardır. Ayrıca absorpsiyon sorunu olan digoksin tabletleri öğütülüp jelatin kapsüller içinde verildiğinde de absorpsiyonun belirgin olarak arttığı belirtilmiş ancak bu artışın mekanizmasına bir açıklık getirilmemiştir.

Astorri ve ark. nın (32) kalp hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada 750 µg lık yükleme doz içeren iki ayrı ticari digoksin formülasyonunun (digoksin çözeltisi içeren yumuşak jelatin kapsüller ve digoksin tablet) sulu ve asit ortamdaki dissolüsyonları pedal yöntemi ile incelenmiştir. In vivo çalışmada ise serum pik yüksekliği, pik zamanı, AUC ve elektromekanik sistol (Q-S₂I) üzerinde kalan alandaki azalma olmak üzere tüm parametreler incelenmiş ve digoksin kapsüllerinin biyoyararlanımının tabletlere oranla % 36.3 daha fazla olduğu her iki çalışmada da saptanmıştır.

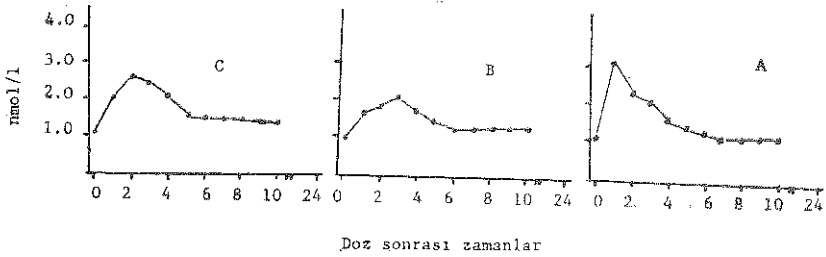


Şekil 3: Digoksin çözeltisi içeren yumuşak jelatin kapsül ve normal tabletin, sulu (sağda) ve asid (solda) ortamlarda dissolüsyon hızları(32)

Bergdahl ve ark. (16) çok miktarda küçük, enterik kaplı digoksin granülleri (0.38 mg) içeren iki kapsül formülasyonunu, çok hızlı çözünen bir ticari tableti referans alıp, absorpsiyon açısından incelemişlerdir. Araştırmacılar, verilen dozun önemli bir kısmının gastrik sıvıda çözüldüğünü, digoksinin glikozid bağlarının asid hidrolizinden sorumlu olduğuna göre degradasyon hızının pH ile ters orantılı olduğunu savunmaktadırlar. Dolayısıyla asid gastrik ortam, biyoyararlılığı zıt etkileyebilir. Bu sorunu ortadan kaldırmak için hazırlanmış yavaş salıveren enterik kaplı granül taşıyan ve nötrale yakın pH da çözünürlüğü sağlamak amacıyla aside dayanıklı ince bir tabaka ile kaplı kapsüller ile çok hızlı çözünen digoksin tabletlerinden absorplanan digoksin miktarları eşit bulunmuştur.

masından etkilenmez. Yemek sonrası digoksin kullanımı, absorpsiyonun bütünlüğünü değiştirmeyip sadece absorpsiyon hızını değiştirir. Ancak malnütrasyon veya kolesteramin, neomisin, antasid gibi ilaçların kullanımı biyoyararlanımı düşürür(33).

Sonuç olarak görülüyor ki digoksin, çözünürlük, stabilite, absorpsiyon ve dolayısıyla biyoyararlanım sorunları olan bir ilaçtır. Diğer taraftan terapötik indeksi çok dar olan bu maddenin absorpsiyon hız ve derecesindeki ufak değişiklikler dahi önemli ve hatta tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Yabancı ülkelerde yapılan çalışmalar sonucu farklı formülasyonlarda ve hatta aynı formülasyonun farklı şarjları arasında belirgin biyoyararlanım değişiklikleri olduğu anlaşılmıştır. Bu sorunları tamamen ortadan kaldırmak amacıyla disso-



Şekil 4 : Hızlı çözünen digoksin tableti (A) ve enterik kaplı digoksin granülesi bulunan sert jelatin kapsüllerinden (B,C) digoksinin pik plazma konsantrasyonları (16)

Diğer bir çalışmaya göre, oral digoksin preparatlarının biyoyararlanımı, ilacın tok karına kullanıl-

ması ve formülasyondaki içerik tekdüzeliğine önem verilmiş, eliksir, infüzyon çözeltisi, daha stabl

olabilen jelatin kapsül ve hızlı çözünen tablet formülasyonları geliştirilmiştir. Oysa yurdumuzda henüz bu konu ile ilgili bir yönetmelik bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Sternson, L.A., Shaffer, R.D., Kinetics of Digoxin Stability In Aqueous Solution, *J. Pharm. Sci.*, 67(3), 327-330, 1978.
3. Klink, P.R., Poust, R.I., Bioavailability And Dissolution Problems of Two Commercial Digoxin Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 63, 1231, 1974.
4. Nyberg, L., Andersson, K.E., Bioavailability of Digoxin From Tablets II, *Acta Pharm. Suecica*, 11, 459-470, 1974.
5. Carvalhas, M.L., Comparative Study of ITK Techniques For Digoxin and Digitoxin, *J. Chromat.*, 86, 254-260, 1973.
6. Watson, E., Assay of Digoxin in Plasma by Gas Chromatography, *J. Chromat.*, 56, 209, 1971.
7. Desta, B., High-performance Liquid Chromatographic Analysis of Digoxin Formulations, *J. Pharm. Sci.*, 71(7), 777-780, 1982.
8. **The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20.** Baskı - **The National Formulary (N.F. XV) 15.** Baskı, Easton, Mack Printing Comp., 1980.
9. Fraser, E.J., Leach, R.H., Dissolution and Bioavailability of Digoxin Tablets, *J. Pharm. Pharmac.*, 25, 968-973, 1973.
10. **Martindale The Extra Pharmacopeia**, J.E.F. Reynolds (ed), The Pharmaceutical Press, Londra, 28. Baskı, 1982.
11. Harvey, C.S., Cardiovascular Drugs in Osol, A. (ed) : **Remington's Pharmaceutical Sciences**, 16. Baskı, Marck Publishing Co., Easton, 1980.
12. Lindenbaum, J. Mellow, M.H., Absorption of Digoxin In Patients With Malabsorption Syndromes, *N. Engl. J. Med.*, 285, 1344, 1971.
13. White, R.J., Chamberlain, D.A., Plasma Concentrations of Digoxin After Oral Administration In The Fasting, *Br. Med. J.*, 1, 380, 1971.
14. Greenblatt, D.J., Duhme, D., Koch - Weser, J., Smith, T., Equivalent Bioavailability From Digoxin Elixir and Rapid -Dissolution Tablets, *JAMA*, 229, 1774-1776, 1974.
15. Mallis, G.I., Schmidt, D.H., Lindenbaum, J., Superior Bioavailability of Digoxin Solution In Capsules, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 761-768, 1975.

16. Bergdahl, B., Bogentoft, C., Absorption of Digoxin From a New Microencapsulated Formulation, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17, 443-447, 1980.
17. **The Bioavailability of Drug Products**, Am. Pharm. Assoc., Kümülatif Baskı, Washington, S: 41-44, 1978.
18. Stoll, R.G., Intravenous Digoxin As a Bioavailability Standard, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 17, 117, 1975.
19. Jelleffie, R.W., Pharmacokinetics of Digoxin, *Ann. Int. Med.*, 69, 703, 1968.
20. Stoll, R.G., Christensen, M.S., Administration of Digoxin Preparations, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 4, 503, 1972.
21. Keller, F., Rietbrock, N., Bioavailability of Digoxin: Some Pitfalls and Problems, *Int. Clin. Pharmacol.*, 15, 549-556, 1977.
22. Wagner, J.G., Sakmar, E., Stoll, R.G., Equivalence Lack in Digoxin Plasma levels, *J. Am. Med. Assoc.*, 224, 199, 1973.
23. Wagner, J.G., Appraisal of Digoxin Bioavailability and Pharmacokinetics in Relation to Cardiac Therapy, *Am. Heart J.*, 88, 133, 1974.
24. Huffman, D.H., Azarnoff, D.L., Bioavailability of Digoxin From Tablets and Solutions, *J. Am. Med. Assoc.*, 22, 957, 1972.
25. Huffman, D.H., Manion, C.V., Absorption of Digoxin From Different Oral Preparations, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, 310, 1974.
26. Nyberg, L., Anderson, K.E., Bioavailability From Tablets III, *Acta Pharm. Suecica*, 11, 471-492, 1974.
27. Steiness, E., Christensen, V., Bioavailability of Digoxin Tablets, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14, 949-954, 1973.
28. Greenblat, D.J., Evaluation of Digoxin Bioavailability In Single Dose Studies, *N. Engl. J. Med.*, 289, 651-654, 1973.
29. Greenblat, D.J., Intravenous Digoxin as a Bioavailability Standard, *Clin. Pharm. Ther.*, 15, 510-513, 1974.
30. Marcus, F.I., Digoxin Bioavailability: Formulations and Rates of Infusion, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 20(3), 253-259, 1976.
31. Binnon, P.F., Digoxin Bioavailability in Soft Gelatin Capsules, *J. Clin. Pharmac.*, 16, 461, 1976.
32. Astorri, E., Bianchi, G., Bioavailability of Digoxin Capsules and Tablets In Cardiac Patients, *J. Pharm. Sci.*, 68(1), 104-106, 1979.
33. Bertler, A., Digoxin, Interactions With Other Drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16(3), 444-448, 1974.