

Biyoyazarlanım Dosyası

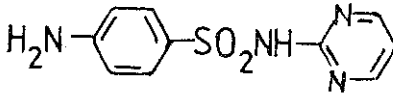
Sülfadiazin

Dilek ERMİŞ(*)
İlbeyi AĞABEYOĞLU(**)

GİRİŞ

Sülfonamidler, bakteri enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılan ilk etkin kemoterapötik etken maddelerdir. Sülfonamidlerin antibak-

teriyel olarak kullanışı, 1933'de Domagk tarafından farelerdeki deneysel streptokok ve diğer bakteri enfeksiyonlarını tedavi etkinliğinin bulunması ile başlar. Sülfadiazin de aynı yıllarda kullanılmaya başlanmış bir sülfonamittir.



Şekil 1

Fiziksel Özellikleri

Beyaz veya sarımsı - beyaz renkte, hemen hemen kokusuz ve lezzetsiz bir tozdur. Işık etkisiyle

renği koyulaşır. Suda pratik olarak çözünmez, etanol (% 95)R ve aseton R'de az erir. Seyreltik mineral asitler ve seyreltik alkali hid-

(*) Ank. Üniv. Ecz. Fak., Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Tandoğan - Ankara.

(**) Gazi Üniv. Ecz. Fak., Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Etiler - Ankara.

roksidlerin sulu çözeltilerinde tuzlarını yaparak çözünür(1,2). pKa'sı, 65 (25 °C)dir(3). 1 Gramı 10 ml IN NaOH ve 15 ml su karışımında berak bir çözelti vererek tamamen çözünür ve çözeltinin rengi soluk sarıdır(4). pH 1.2 USP mide ortamı içindeki çözünürlüğü, 0.107 mg/ml'dir. Erime derecesi 252-256°C dir.

Sülfadiazin'in UV absorpsiyon maksimumu 0.1N HCl çözeltisi içinde 254.4 nm'dir. IR'de potasyum bromür diskler kullanıldığında, 683, 1159, 1328, 1444, 1494 ve 15580 cm⁻¹ lerde majör pikler gözlenir(3).

Miktar Tayini Yöntemleri

Sülfamidlerin miktar tayini için çok kullanılan bir yöntem, Bratton - Marshall yöntemidir(6). Bu yöntem kolorimetrik bir yöntemdir. Ve diğer pek çok sülfonamitte olduğu gibi sülfadiazinin kan plazması ve idrardaki miktarlarını tayin etmede de kullanılır.

Sülfadiazin tayininde bundan başka spektrofotometrik (7,8), kromatografik (TLC, LK, HPLC) (3, 4, 9, 10) ve titrimetrik yöntemler de kullanılmaktadır. TF 1974'de ve USP XX'de nitrit titrasyonu yöntemi verilmiştir. Genellikle in vivo tayinlerde kolorimetrik ve kromatografik yöntemler, in vitro tayinlerde ise, spektrofotometrik tayinler tercih edilmektedir.

Farmakolojik Özellikleri

Sülfadiazin, sülfonamidlerin sınıflandırılmasında çabuk absorbe

edilen ve çabuk atılan, kısa etki süreli sülfonamidler grubunda yer alır. Nispeten az asetillenmiş ve asetil türevinin suda çözünürlüğü oldukça fazla olan, serebrospinal sıvı içine en fazla geçen sülfonamittir. Bu sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin % 70'ine erişir. Bu nedenle menengokoksik menenjit tedavisinde diğer sülfonamidlere tercih edilir. Sülfadiazin'in esas farmakolojik etkisi antimikrobiyaldir(11, 12).

Sülfadiazin, hemolitik streptococci, pneumococci, menengococci, gonococci, escherichia coli enfeksiyonlarının giderilmesinde etkilidir. Stophylococci ve gas - gangreni organizmalarına karşı ise daha az etkilidir.

Sistemik enfeksiyonlar için sülfadiazin genellikle oral olarak 3 gramlık öndoz ve bunu takiben 6 saat arayla 1 gramlık dozlar halinde ya ateş düşüncüye kadar, ya da maksimum 7 gün süreyle verilir. Üriner sistem enfeksiyonları için, ilk doz genellikle 2 gramdır; bunu takip eden dozlar ise 6-8 saatte bir, 1-2 gram arasında sürdürülür(3).

Farmakokinetik Özellikleri

Sülfadiazin'in insanlarda plazma yarı ömrü ortalama 17 saat dolaylarındadır. Renal fonksiyonların fozukluğu bu süreyi uzatabilir. Metabolik reaksiyonları polimorfik asetilasyon ve glukuronik asit konjugasyonu şeklindedir(3).

Renal klirens değerleri 30-100 ml/dak arasında değişir(12).

Sülfadiazin plazma proteinlerine % 22-25 oranında bağlanır. 24 saat içinde vücuttan % 50'si atılır, atılan bu miktarın % 15-40 kadari asetil halindedir. Asetillenmiş şekilleri böbrek tubuluslarında kristalize olup çökebilir. Kristaller kristalürü yanında, tahriş sonucu hematuriyeye ve tıkanma sonucu anüriye sebep olabilir(11).

Kan konsantrasyonu 1 gramlık bir oral dozdan sonra 20'den 40 µg/ml'ye kadar tepe kan konsantrasyonlarına 3-4 saat içerisinde ulaşır, plazmanın içindeki ilacın % 10-15 kadari asetil haline gelir (3).

Atılımı : Dozun yaklaşık % 80'i idrar içinde 2-3 günde atılır: bunun yaklaşık % 45'i ilk 24 saat içinde atılmış olur. Atılan materyalin yaklaşık % 45'i asetillenmiş, yaklaşık % 50'si serbest ilaçtır ve yaklaşık % 4'ü de glukuronik asit konjugatlarından oluşmaktadır.

Üriner atılım pH'ya bağlıdır.

BİYİYARARLANIMI

Antibakteriyel kullanımları ilk kez 1933 yılında uygulanan sülfonamidler grubundan olan sülfadiazin son yıllarda Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından biyoyararlılık sorunu gösteren ilaçlar listesine alınmıştır.

Sülfadiazinin müstahzar formülasyonlarının çözünme hızları

üzerine yapılan çalışmalar, bir tabletin % 50'sinin çözünmesi için geçecek zamanın 70-360 dak. arasında değiştiğini göstermiştir.

Marvin C. Meyer ve arkadaşları 16 normal sağlıklı erkek gönüllü üzerinde, referans olarak, bir çözelti, bir süspansiyon ve 2 değişik sülfadiazin tableti ile 4 yönlü çapraz bir çalışma yapmışlardır. Dernekler 8'er kişilik gruplara bölünmüş ve her bir grup sülfadiazinin bu 4 değişik oral dozaj şeklini birer haftalık periyotlarla almışlardır. Kullanılan tüm dozaj şekilleri 50 mg sülfadiazine eşdeğerdir. Belirli sürelerde kan örnekleri alınıp analiz edildiğinde dozaj formları arasında plazma seviye-zaman eğrilerinin altındaki alan, zirve plazma konsantrasyonu ve zirve plazma konsantrasyon zamanı açısından yapılan varyans analizi istatistiksel olarak önemli bir farklılık ($P > 0.05$) göstermemiştir. Bu çalışmada kullanılan sülfadiazin tablet formülasyonlarının sergilediği biyoyararlılık karakteristikleri çözeltinin ve süspansiyonunkilere eşdeğer bulunmuştur(13).

G.R. Van Petten ve ark. sekiz piyasa tableti üzerinde in vitro ve in vivo çalışma yapmışlardır. Sekiz ayrı marka sülfadiazin tabletlerinde döner sepet yöntemi kullanılarak yapay mide sıvısı içinde in vitro çözünme hızı profillerini tesbit etmişlerdir. Bu sekiz tabletin fizyolojik yararlılıkları ise sülfadiazinin süspansiyon şeklinde verilimini takibeden elde edilen

serbest ve total kan ve idrar seviyelerinin kıyaslanması ile tayin edilmiştir. Kullanılan sekiz markadan sadece iki markanın olumsuz bir biyoyararlılık gösterdiği, ölçülmüş olan in vivo ve in vitro parametreler arasında doğrusal bir korelasyonun bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca fizyolojik yararlılık verilerinin öneminin değerlendirilmesinde dikkate alınan değişik faktörler tartışılmış ve özellikle serbest ilacın kan ve idrar seviyelerine ve ilacın amaçlanan terapötik kullanıma özel dikkat gösterilmesi gerektiği tasviye edilmiştir(7).

Edgar E. Ohnhaus ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sülfadiazin atılma hız sabiti ve endojen kreatinin klirensi arasındaki doğrusal ilişkiyi 29 normal ve böbrek fonksiyonları bozuk hasta üzerinde incelemişlerdir. İlacın ortalama yarılanma ömrü normal böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda göreceli dağılım hacminin değeri yaklaşık olarak 0.36 litre/kg vücut ağırlığı olarak bulunmuştur. Renal plazma suyu klirensinin 27 ml/dak olarak bulunduğu ve ilacın önemli bir kısmının tekrar geri emildiği bildirilmiştir(14).

Toyozo Uno ve ark. insan idrarı içindeki sülfadiazin, N⁴-asetil sülfadiazin, sülfadiazin -N⁴-glukuronit, sülfadiazin -N⁴-sülfonat ve sülfanilamid salgularını kağıt kromatografisi metodunu kullanarak ayrı ayrı belirlemişlerdir, 2 Gram sülfadiazinin oral olarak verilmesinden sonra 48 saat içeri-

sinde toplam salgılanan miktar 1620 mg olarak ölçülmüş; bu miktarın 862 mg'ı sülfadiazin, 11 mg'ı sülfadiazin -N⁴-glukuronit, 14 mg mg'ı sülfadiazin -N⁴-sülfonat ve 5 mg'ında sülfanilamid şeklinde olduğu bildirilmiştir(15).

Erni ve ark. tavşanlarda yaptıkları çalışmada sülfadiazini intravenöz, intramüsküler, per oral (hem çözelti hem tablet şeklinde) ve rektal yollarda vererek farmakokinetiğini karşılaştırmışlardır. Bütün kan seviyesi - zaman eğrilerine açık-1 kompartmanlı modeli uygulanabilir bulmuşlar, sadece intravenöz veriliş için kan seviyesi - zaman eğrisi açık-2 kompartmanlı modele uyum göstermiştir. Intramüsküler verilişten sonra tam dozun sistemik dolaşıma serbest ilaç şeklinde ulaştığı, çözelti ve tablet şeklinde per oral olarak verilişten sonra ise çözeltinin % 29'unun ve tablet şeklinin ise % 33,7'sinin sistemik dolaşıma ulaştığı, oysa rektal yolla verilişte emilen en yüksek miktarın % 42 olarak bulunduğu açıklanmıştır. Aynı çalışmada ilaç ürününün geliştirilmesinde formülasyonun biyoyararlılığa etkilerini belirleyebilmek için göreceli optimal biyoyararlılığın belirlenmesi gerektiği ve bu nedenle çözeltinin per-oral verilişinden sonra hesaplanan AUC (0→∞) değerinin, suppozituar şeklinin verilişinden sonra elde edilen AUC (0→∞) değerleri ile karşılaştırıldığı belirtilmiştir(16).

Yapılan bir başka çalışmada

Türkiye ilaç piyasasında bulunan sülfadiazin içeren tabletlerin farmasötik kalite kontrolleri, in vitro çözünme hızı kontrolleri ve in vivo biyoyararlılıkları farklı yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Üzerinde deney yapılan altı kişinin 500 mg sülfadiazin içeren preparatları aldıktan sonra kan ve idrar verileri değerlendirildiğinde, plazma seviyeleri - zaman eğrileri altındaki alan t_{max} değerleri, emilme ve uzaklaşma hızları, idrarla atılma hızları ve idrarla sonsuzda atılan ilaç miktarları açısından yapılan hesaplamalarda formülasyonlar arasında anlamlı bir biyoyararlılık farkı bulunmadığı, in vitro ve in vivo çalışmalar arasında bir korelasyon olduğu ve in vitro çözünme hızı deneylerinin in vivo biyoyararlılık çalışmalarını desteklediği bulunmuştur. Sonuç olarak da piyasada bulunan sülfadiazin preparatlarının farmakope koşullarına uygun oldukları ve biyoyararlanım sorunu göstermedikleri belirtilmiştir(8).

KAYNAKLAR

1. Lieberman, H.A., Lachman, L., «Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets», Volume 1, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel 1980.
2. Amal, H., Farmasötik Kimya II, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul 1961.
3. The Pharmaceutical Codex, Eleventh Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1979.
4. The United Statesi Pharmacopeia (U.P.S. XXI), Mack Pub. Co., Easton, 1985.
5. The Merck Index, 9. Baskı, Merck and Co., Inc., Rahway 1976.
6. Bratton, A.C. Marshall, J.R., E.K., «A New Coupling Component for sulfanilamide Determination», J. Biol. Chem., 128, 537, 1939.
7. Van Petten, G.R., Becking G. C., Withey, R.J., Lettau, H.F., «Studies on the Physiological Availability and Metabolism of Sulfonamides. I. Sulfadiazine», J. Clin. Pharm., 11, 27, 1971.
8. Ermiş, D., «Sülfadiazin İçeren Preparatların Farmasötik Kalite Kontrolü ve Biyoyararlılıkları», Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Ecz. Fak., 1984.
9. Vergin, V.V., Bishop, G.B., «Bestimmung Von Sulfadiazin in Serum und Urin Durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie», Arzneim - Forsch. /Drug Res. 30(1), 117-319, 1980.
10. Poet, R.B., Pu, H.H., «Analysis of Trisulfapyrimidines by High - Pressure Liquid Chromatography», J. Pharm. Sci., 62, 805-810, 1973.
11. Textbook of Pharmacology, W. C. Bowman, M.J. Rard. Second

Edition, Blackwell Scientific Publications 1980.

12. Kayaalp, O., «Tıbbi Farmakoloji», Cilt 1, Sayfa 431-444, 1978.
13. Meyer, M.C., Straughn, A.B., Ramacharder, G., Cavagnol, J. C., and Mabadeje, A.F.B., «Bio-availability of Sulfadiazin Solutions, Suspensions and Tablets in Humans», *J. Pharm. Sci.*, 67, 1659-1661, 1978.
14. Ohnhaus, E.E., Spring, P., «Elimination Kinetics of Sulfadiazine in Patients With Normal and Impaired Renal Function», *J. Pharmacok. Biopharm.* 3, 171-179, 1975.
15. Uno, T., Sekine, Y., «Studies on the Metabolism of Sulfadiazine, II. Quantitative Separation of Excrements in the Human Urine After Administration of Sulfadiazine», *Chem Pharm. Bull.* 14, 687-691, 1966.
16. Erni, W., Ritschel, W.A., «Pharmacokinetics of Sulfadiazine Upon Different Routes of Administration in the Rabbit», *Pharm. Acta Helv.* 51, 326-330, 1976.