

Biyoyazarların Dosyası

Piroksikam

Rana KUNT(*)

Gönül HAKYEMEZ(*)

GİRİŞ

Piroksikam (4 - hidroksi - 2 - metil - N - (2 - piridil) - 2H - 1,2 benzotiazin 3 - karboksamid - 1, 1 - dioksit) oldukça yeni ve nonsteroidal antienflamatuar (NSAI) bir ilaçtır. Farmakokinetik profili, diğer NSAI ilaçlardan farklı olduğunu göstermektedir. Günde tek ve küçük bir doz uygulamasını takiben stabl plazma kararlı durum konsantrasyonlarının sağlanması ve uygun bir serum yarı ömrü (yaklaşık 50 saat) göstermesi en önemli farmakokinetik özellikleridir (1-3). Romatoid ve Ostoid artritlerde (20 mg piroksikamın) 3-4 g asetilsalisilik asitten daha etkili ve daha iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmektedir (2). Antienflamatuar etkisi indometasinin iki misli ve fenilbutazonun ise 20 misli olduğu beyan edilmiştir. Fakat analjezik aktivitesi indometasinin 1/4'ü kadar, fenilbutazonun 70 misli bulunmuştur

(4). Diğer antienflamatuarlar ile karşılaştırmalı çalışmalar literatürde mevcuttur ve hepsinden daha etkili olduğu kabul edilmektedir (5-7).

Piroksikamın günde tek doz olarak kullanılması nedeniyle hasta uyuncunun daha iyi sağlandığı gözlenmiştir (7).

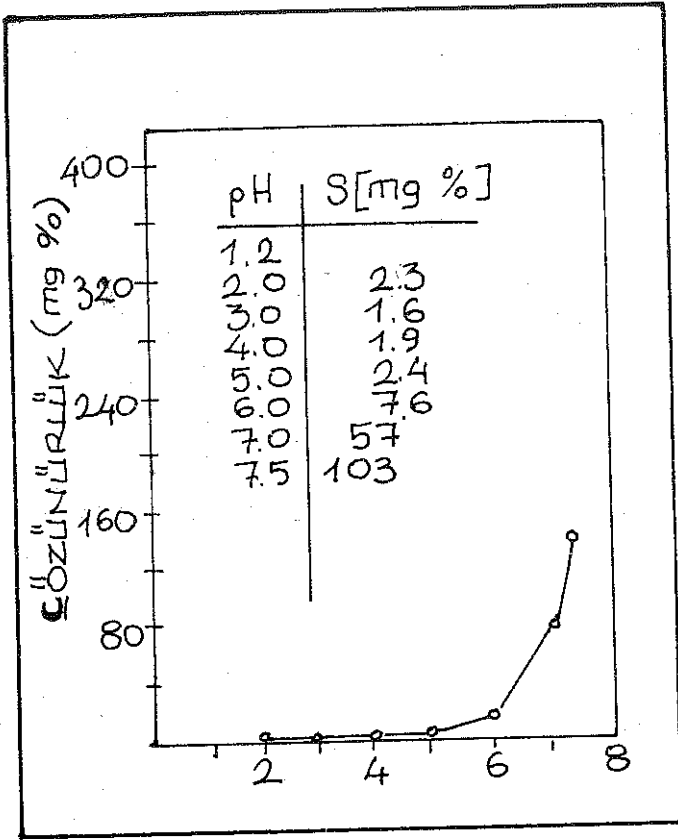
FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ :

Molekül ağırlığı 331.3 olan piroksikamın erime derecesi 198-200 °C dir. Çözünürlüğü pH'ya bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Herjfeldt ve Kummer'in piroksikam çözünürlüğü üzerine pH'nın etkisini gösteren bulguları Şekil 1 de gösterilmiştir (8).

Aynı çalışmaya göre bu maddenin pKa sı 5.3 tür. Daha öncelerde Lombardino ve arkadaşları (9) piroksikamın pKa değerini 6.3 olarak rapor etmişlerdir. Bernhard ve Zimmerman (10) ise piroksikamın,

* Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Eteler - ANKARA



Şekil 1 : Piroksikamın pH'ya bağlı çözünürlüğü (8)

enolat-enol sistemi nedeni ile iki farklı pKa değerinin olması gerektiğini söylemişler ve bu değerleri de pK_1 1.86 ve pK_2 5.46 olarak vermişlerdir.

Miktar Tayini Yöntemleri :

Piroksikamın in vitro miktar tayinleri spektrofotometrik olarak yapılmaktadır (8, 11). Ancak biyolojik sıvılarda tayin için literatürde spektrofotometrik (12, 13), HPTLC (14) ve HPLC (11, 15-18) yöntemlerinin kullanılmakta olduğu görülmektedir.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Diğer antienflamatuar ilaçlar ile piroksikamın terapötik indeksini karşılaştırmak için çeşitli non-spesifik enflamasyon hayvan modelleri kullanılmıştır (4, 12). Gerek bu çalışmalar ve gerekse başta Afrika ülkeleri olmak üzere çeşitli ülkelerde piroksikamla tedavi edilen çok sayıda hastanın izlenmesi ile ilgili çalışmalarda, daha önce de belirtildiği gibi, piroksikamın diğer NSAİ ilaçlardan daha iyi sonuçlar verdi-

ği rapor edilmiştir (1, 2, 6, 7). Diğer taraftan hayvanlarda ülserasyon yapıcı etkisi indometazin, fenilbutazon, ibuprofen ve mefenamikasitten daha az bulunmuştur (1).

Diğer NSAİ ilaçlara benzer şekilde piroksikam platelet agregasyonun ikincil fazını ve prostoglandinlerin sentezini inhibe eder. Fakat aspirin ve indometazinden farklı olarak, piroksikam arakidonik asit metabolizmasının siklo - oksijenaz siklo-oksijenaz adımının seçici bir adımının seçici bir reversibl inhibitörüdür. Romatizmal hastalarda mutad piroksikam dozları, PGE_1 ve PGF_2 nin sinovial sıvı konsantrasyonlarını azaltır. Piroksikam bazı immunolojik mekanizmaları da etkilemektedir. İn vitro olarak IgM romatoid faktör üretimini ve romatizmal hastalarda serum IgM romatoid faktörünü azalttığı gösterilmiştir (1).

FARMOKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ :

Tek doz uygulamalarından sonra piroksikamın farmakokinetiği doğrusaldır. Yani doz ile plazma konsantrasyonu - zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) doğru orantılı olarak değişmektedir.

Absorbsiyonu :

Maksimum plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan genellikle yaklaşık 2 saat sonra ulaşılmıştır. Farklı deneklerde bu süre 1 ila 6 saat arasında değişebilir (1). 20 mg lık günlük doz uygulamasını takiben kararlı duruma 1-2 hafta içinde ulaşılır. Pik plazma konsant-

rasyonları 3,9-5,6 mg/L - arasında-
dır. Eğer ilk iki gün 40 mg'lık bir
yükleme dozu uygulanırsa kararlı
durum konsantrasyonunun % 75'ine
2. günde ulaşılmaktadır. Devamlı
tedavinin 7. gününden sonra 1 gün-
lük dozun ihmalî piroksikamın
plazma konsantrasyonunda çok kü-
çük bir düşüşe neden olmaktadır.
Oysa diklofenak, indometazin, flub-
rufen plazma konsantrasyonu aynı
koşullar altında önemli ölçüde azal-
maktadır (1).

İnsanda plazma ömrü (yaklaşık
50 saat); tavşan (3-5,5 saat), sıçan
ve farelerden (5 saat) çok daha
uzundur (1, 16, 18). Bu uzun ömür
plazma proteinlerine oldukça kuv-
vetli bağlanmanın bir sonucudur.
Plazma albuminine piroksikamın
bağlanma termodinamiği de çalışıl-
mıştır. Bu çalışma sonucuna göre
bu bağlanmanın kuvvetli olduğu
saptanmış ve bu nedenle de 20 mg'
lık tek bir dozu takibin plazmada-
ki piroksikam miktarı 5 mg/ml ka-
dar düşük konsantrasyonlarda bile
iyi bir terapötik etki sağlayabildiği
ifade edilmiştir (3).

Tavşan çalışmalarında farmako-
kinetik analiz sonucu, ilacın iki
kompartmanlı bir dağılım gösterdiği
görülmüş ve kompartmanlar arası
yarı ömür 0,67 saat ve keza atılma
ve metabolize olma yarı ömrü ise
3,16 saat olarak hesaplanmıştır (15).

Dağılımı :

İnsanda oral uygulamadan son-
ra piroksikamın görünür dağılım
hacmi 0,14 L/kg olarak bulunmuş-

tur. Yani 70 kg'lık bir kişi için bu değer yaklaşık 10 L olacaktır (1).

Hayvanlarda yapılan çalışmalar piroksikamın tercihli olarak inflame dokulara dağıldığını göstermiştir. Köpeklerde uratla inflame edilmiş diz eklemlerinde daha yüksek konsantrasyonda piroksikam bulunmuştur. Keza sıçanlarda karagen ile oluşturulmuş ödem bölgelerinde, inflame olmayan dokulara nazaran daha yüksek konsantrasyonlarda piroksikam saptanmıştır. (1).

Piroksikamın sinovial sıvıya da geçtiği ve buradaki konsantrasyonunun plazmadakinin % 40'ı kadar olduğu ifade edilmiştir (1).

Ostensen'in bir çalışmasına göre de 40 mg'lık iki doz veya 20 mg'lık tekrarlanan doz uygulamalarından sonra anne sütünde piroksikam konsantrasyonu plazmadakinin % 1'i kadar bulunmuştur. Aynı çalışmada günde 600 ml anne sütü alan bir çocuğun plazmasında HPLC yöntemi ile hiç piroksikam saptanamamıştır (19).

Eliminasyonu :

Piroksikamın % 90'ı böbrek ve karaciğer yolu ile metabolitleri halinde atılır (1, 3, 16). Total vücut klerensi ise 0.13-0.15 L/saat olarak verilmektedir (1, 20).

Yaşın ve seksin etkisi :

Piroksikamın biyoyararlılığı üzerine yaşın etkisi 30-80 yaş arasındaki 44 denekte, günlük 20 mg (tek

oral doz) piroksikam verilerek çalışılmıştır (16). Bu çalışmaya ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre piroksikamın farmakokinetiği genç deneklerde yaşlılarınkinden farklı bulunmamıştır (Şekil 2).

Keza hafif böbrek yetmezlikleri de sonucu etkilememiştir. Ancak şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonları artmaktadır. Her bir yaş grubu içinde seksler arası farkların kontrolünde (AUC, yarı ömür ve ortalama pik değerleri vb.) hiç bir anlamlı fark gözlenememiştir (16).

Ashnda bazı NSAİ ilaçları yaşlılarda yan etki şiddetinin insidansını arttırmaktadır. Ancak piroksikam ile elde edilen verilerin analizinin, yan etkilerin şiddet ve sıklığının yaşlı ve genç hastalarda benzer olduğunu gösterdiği iddia edilmiştir (16). Bu sonuçlar, 12 genç ve 12 yaşlı denekle yapılan bir diğer çalışma sonuçları ile de doğrulanmıştır (18).

REKTAL YOL İLE BİYOYARARLILIK :

Schiantarelli ve arkadaşlarına göre gerek insanda ve gerekse tavşanda rektal biyoyararlanım oral biyoyararlanıma benzerdir. Bu çalışmaya ait veriler Tablo 2'de gösterilmektedir (15).

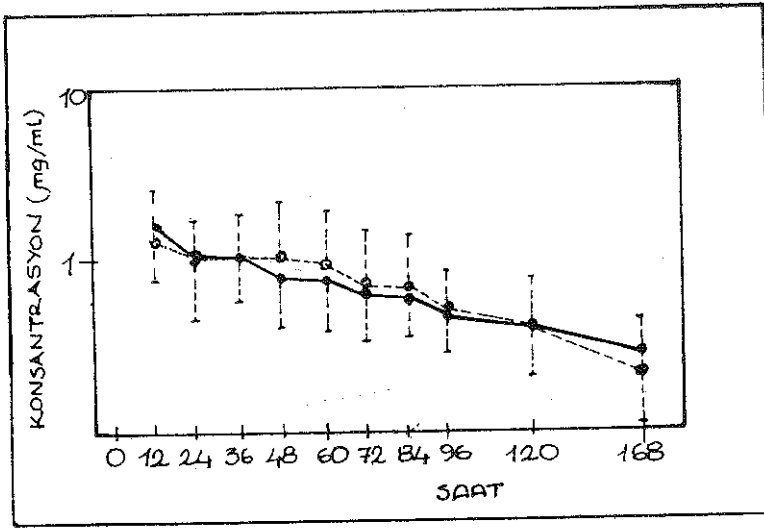
Diğer taraftan Finlandiya'da 20 mg lık bir ticari piroksikam suppozituar, gene aynı firmaya ait piroksikam kapsüller ile karşılaştır-

TABLO 1

YAŞ GRUPLARI [YIL]	n DENEK	YARI-ÖMÜR [SAAT]		KARARLI DURUM		Dağılım Hacmi [ml/kg]
		TEK DOZ	TERMİNAL	PEAK [µg/ml]	AUC [saat. µg/ml]	
30 — 59	21	48.6	55.2	9.6	196	150
60 — 69	12	40.0	51.6	8.8	179	142
70 — 80	11	40.3	45.4	7.8	153	171

TABLO 2

UYGULAMA YOLU	N	PLAZMA SEVİYELERİ µg/ml								YARI ÖMÜR	0-24sa AUC	0-72sa AUC	PLAZMA PİK	PİK ZAMANI (saat)
		1sa	2sa	4sa	8sa	24sa	48sa	72sa						
ORAL	6	1.96	3.78	3.67	3.45	2.41	1.37	0.71	31.2h	72.4	142.6	3.97	2.7	
REKTAL	5	1.22	2.50	2.94	2.42	2.03	1.34	0.94	39.9h	56.5	125.2	3.00	5.6	



Şekil 2 : 20 mg Oral piroksikam verilmesinden sonra plazma piroksikam konsantrasyonları : ●——● yetişkin deneklerde, ○——○ yaşlı deneklerde (18).

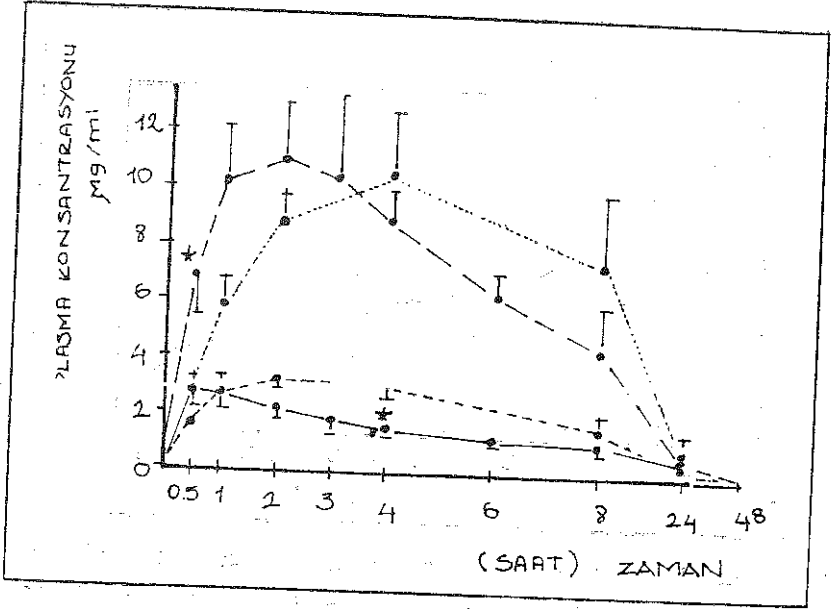
malı olarak yapılan bir çalışmada serum piroksikam konsantrasyonları flurometrik olarak tayin edilmiştir (13). Keza bu çalışmanın sonucu da rektal uygulamanın tek ve çok dozlu oral tedavi ile benzer piroksikam plazma seviyeleri sağladığı doğrultusundadır. İki uygulama yolu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Rektal uygulamanın daha yüksek terapötik indekse sahip olması klinik pratikte değerli bir alternatif sağlayabilecektir. Oral ve rektal piroksikam ile oral indometazin ve oral fenilbutazon kullanılarak yapılan karşılaştırmalı çalışmada elde edilen veriler Tablo 3'de gösterilmektedir (4).

Yine Schiantarelli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tav-

şanda piroksikamın rektal ve oral yoldan uygulanmasından sonra ölçülen kan konsantrasyonlarının da benzer olduğu sonucuna varılmıştır (Şekil 3) (15).

DERİ YOLU İLE BİYİYARARLILIK :

Schiantarelli ve arkadaşları tarafından piroksikamın perkütan biyoyararlılığı ve antienflamatuar aktivitesi çalışılmıştır (12). Bu çalışmada nonsteroid ve steroid antienflamatuar ilaçlar (indometazin, ketoprofen, oksifenbutazon ve hidrokortizon) referans olarak kullanılarak fare, tavşan ve kobay gibi hayvanlarda çeşitli ödem oluşturma yöntemleri (kroton yağı, UV eritrem, karragen) ile piroksikamın



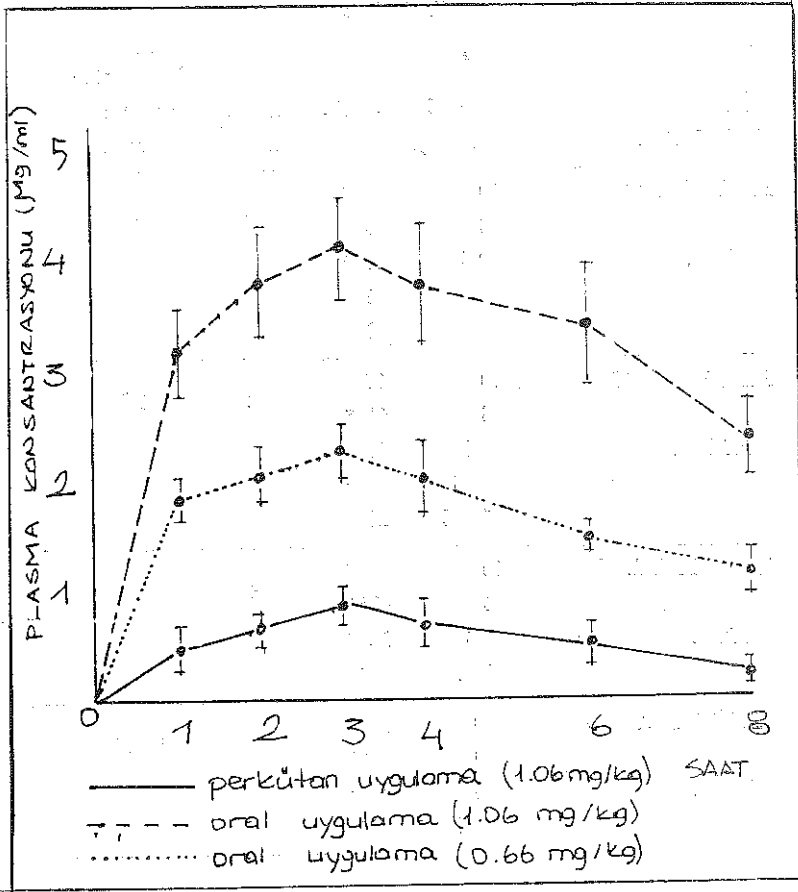
Şekil 3 : Tavşanda piroksikamın plazma kinetiği oral (10mg/kg.....), oral (3mg/kg——), rektal (10mg/kg. —.—), rektal (3mg/kg.——) (15).

topikal ve perkutan antienflamatuar potensi değerlendirilmiştir.

Keza aynı çalışmada sıçanlarda oral ve perkutan biyoyararlılık çalışmaları da yürütülmüştür. Araştırmacılar sonuç olarak perkutan uygulamanın sistemik biyoyararlılığının, oral uygulamanınkinin 1/6'ı kadar olduğu ve bu yol ile oral yol ile elde edilene eşdeğer bir antienflamatuar etki elde edebilmenin imkansız olduğunu ifade etmişlerdir (Şekil 4.)

Yazarlar gene de daha düşük sistemik ilaç seviyelerinin daha iyi tolerans demek olduğu düşüncesinden hareketle perkutan uygulamanın klinik pratikte bir alternatif olabileceğini de belirtmişlerdir (12).

1984 yılında Yi-Hung Tsai ve arkadaşları tavşanda piroksikamın perkutan absorpsiyonunu çalışmışlardır (11). Bu çalışmalara ilacın perkutan emilmesi üzerine konsantrasyonunun; değişik sıvagların (Basit merhem, PEG merhemi, Gülü-suyu merhemi ve UCH merhemi-s/y tipi-), bazı katkı maddelerinin (üre, N-metil-prolidon, taurin) etkileri denenmiştir. IV ve oral olarak uygulanan piroksikamın farmakokinetik parametrelerinin hesaplanmasına ilaveten topikal uygulamadan sonraki farmakokinetik parametreler de hesaplanmıştır. IV ve oral uygulamadan sonra elde edilen verilere göre piroksikamın plazmadaki dispozisyonu 1. dereceden



Şekil 4: Sıçanda piroksikamın plazma seviyeleri perkütan (1.06 mg/kg —), oral (1.06mg/kg—), oral (0.66 mg/kg.....) (12).

prosesle olmaktadır. Keza perkütan absorpsiyon çalışmalarında da hem ilacın salınımı ve hem de absorpsiyonu 1. derecedendir.

TOKSİSİTESİ :

Her ne kadar piroksikamla zehirlenme üzerine yayınlanmış birkaç rapor varsa da, yüzlerce denek üzerinde yapılmış çalışmalarda genel kanaat ilacın genellikle iyi tolere edildiği yönündedir (24).

İnsanda piroksikamın biyoyararlılığı üzerine aktif kömürün etkisini HPLC yöntemi ile incelenmiş ve piroksikamla akut zehirlenmelerde aktif kömürün antidot olarak yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (14).

Diğer taraftan sıçan ve tavşanlarda piroksikamın üreme üzerine toksik etkileri de çalışılmıştır (24). Perraud ve arkadaşları yaptıkları

TABLO 3

İLAÇ UYGULAMA	DOZ (mg/kg)	% AUC	ED ₅₀ (mg/kg)	Orale göre potens oranı
PIROKSIKAM ORAL	10	69**	3.9	1
	5	55**		
	2.5	41**		
	1.25	25		
	0.625	20		
PIROKSIKAM RECTAL	10	64**	3.2	1.2
	5	61**		
	2.5	45**		
	1.25	37**		
	0.625	25		
İNDOMETAZİN ORAL	10	54**	7.4	0.53
	5	47**		
	2.5	22**		
	1.25	13*		
FENİL BUTAZON ORAL	100	50**	91	0.043
	50	44**		
	25	26**		
	12.5	18*		

bu teratolojik çalışmada piroksikam için embriyotoksosite ve teratojenitenin söz konusu olmadığını ifade etmişlerdir. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi piroksikamla süt veren dişilerde toksisitede artışa neden olduğu ve sıçanlarda doğumu etkilediği de aynı çalışmada belirtilmiştir.

SONUÇ :

Her ne kadar asit pH'larda düşük bir çözünürlüğe sahip ise de pH = 7.6'dan sonraki pH'larda pi-

roksikamın çözünürlüğü oldukça yüksektir. Keza emilimi de oldukça iyidir. Bu nedenlerle uygun formülasyonlarla katı oral dozaj şekillerinden piroksikamın biyoyararlanım sorunu olmayacağı görülmektedir.

Rectal ve perkütan yol ile verilme söz konusu olduğunda formülasyon çalışmaları önemli olacaktır. Çünkü her iki durumdada sıvıdan ilacın salınımı hız limitleyici faktör olabilir.

Ancak bu maddenin stabilite, kristal yapı özellikleri ve akış özel-

likleri vb. çalışmalara literatürde rastlanamamıştır. Keza ticari dozaj şekillerinden in vitro ve in vivo yararlanım ile ilgili bir çalışma halihazırda yapılmamıştır.

LİTERATÜR

1. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight T.M., Avery, G.S. «Piroxicam : A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy» *Drugs* 28, 292-323 (1984)
2. Olupitan, S.B., «An Evaluation of Piroxicam (FELDENE), a new Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent : A Multicentre Anglophone West African Experience» *Current Therapeutic Research* 36, 770-786 (1984).
3. Oyekan, A.O., Thomas, W.O.A. «The Energetics of the Interaction of Piroxicam with Plasma Albumin» *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 831-838 (1984).
4. Schiantarelli, P., Cadel, S. «Piroxicam Pharmacologic Activity and Gastrointestinal Damage by Oral and Rectal Route Comparison with Oral Indomethacin and Phenylbutazone» *Arzneim.-Forsch.* 31, 1, 87-92 (1981)
5. Wiseman, E.H., Chang, Y.H., Lombardino, J.G. «Piroxicam A Novel Anti-inflammatory Agent» *Arzneim.-Forsch.* 26, 1300 (1976).
6. Kuroki, Y., Anraku, S.S., Sasaki T., Aral, H., Ishibashi, Y. «Comparison of Piroxicam (FELDENE) with Suliindac in Patients with Low Back Pain» *Curr. Ther. Res.* 36, 1242-1260 (1984)
7. Tannenbaum, H., De Coteau, W.E., Esdaile, J.M., Ryan, J.P., Fenton, S., Markland, J., Ows-ton, E. «A Double Blind Multi-center Trial Comparing Piroxicam and Indomethacin in Ankylosing Spondylitis with Long-term Follow-up» *Curr. Ther. Res.* 36, 3, (1984).
8. Herzfeldt, C.D., Kümmel, R. «Dissociation Constants, Solubilities and Dissolution Rates of Some Selected Nonsteroidal Antienflamatories» *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9, 5, 767-793 (1983).
9. Lombardino, J.G., Wiseman, E. H., Chiaini, J. «Patent anti-inflammatory an-heteracyclic 3-carboxamide anides of 4-hidroksi-2 metyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1 dioxide.» *J. Med. Chem.* 16, 493-496 (1973).
10. Bernhard, E., Zimmermann, F. «Contribution to the understanding of Oxicam Ionization Constants» *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34, 647-648 (1984).
11. Tsai, Y., Hsu, L., Naioto, S. «Percutaneous Absorption of Piroxicam from Ointment Bases in Rabbits» *Int. J. Pharmaceutics*, 24, 61-78 (1985).
12. Schiantarelli, P., Cadel, S., Acerbi, D., Pavesi, L. «Anti-inflammatory Activity and Bioavailability of Percutaneous Piroxicam» *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 32, 230-235 (1982).
13. Aörynen, M., Palho, J. «Piroxicam Capsules versus Suppositories: a Pharmacokinetic and Clinical Trial» *Arzneim.-Forsch./*

- Drug Res. 36, 744-747 (1986).
14. Laufen, H., Leitold, M. «The Effect of Activated Charcoal on the Bioavailability of Piroxicam in Man» *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.* 24, 48-52 (1986).
 15. Schiantarelli, P., Acerbi, D., Bovis, G. (Some Pharmacokinetic Properties and Bioavailability by Oral and Rectal Route of Piroxicam in Rodents and in Man» *Arzneim - Forsch./Drug Res.* 31, 1 (1981).
 16. Darragh, A., Gordon, A.J., O'Byrne, H., Hobbs, D., Gasey, E.. «Single-Dose and Steady-State Pharmacokinetics of Piroxicam in Elderly vs Young Adults» *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 28, 305-309 (1985).
 17. Tsai, Y., Hsu, L., Naito, S. «Simultaneous Determination of Piroxicam and its Main Metabolite in Plasma and Urine by High - Performance - Liquid Chromatography» *Int. J. Pharmaceutics* 24, 101-108 (1985).
 18. Edwards, I.R., Ferry, D.G., Campbell, A.J. «Factors Affecting the Kinetics of Two Benzothiazine Non-Steroidal - Anti-Inflammatory Medicines, Piroxicam and Isoxicam» *Eur. J. Clin Pharmacol.* 28, 689-692 (1985).
 19. Ostensan, M. «Proxicam in Human Breast Milk» *Bur. J. Clin. Pharmac.* 25, 829-830 (1983).
 20. Ishizaki, T., Nomura, T., «Pharmacokinetics of Piroxicam, a new Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent under Fasting and Postprandial States in Man» *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 7, 369-381 (1979).
 21. Olupitan, S.B. «Evaluation of Piroxicam as an Anti-Inflammatory Analgesic A three-part Multicentre Study in Nigeria. Part I: Study in Acute Musculoskeletal Disorders» *Curr. Ther. Res.* 36, 819-825 (1984).
 22. Olupitan, S.B., «Evaluation of Piroxicam as an Anti-Inflammatory Analgesic A three-part Multicentre Study in Nigeria. Part III: Study in Acute Gout» *Curr. Ther. Res.* 36, 833-893 (1984).
 23. Cruz, R. «An Oral Analgesic Study of Piroxicam in Post Operative Dental Pain» *Curr. Ther. Res.* 36,6 (1984).
 24. Perraud, J., Stadler, J., Kessedjian, M.J., Monro, A.M. «Reproductive Studies with the Anti-Inflammatory Agents: Modification of classical Protocols Toxicology 30, 59-63 (1984).