

Üç Değişik Tipte Salisilat Müstahzarından Biyoyararlanım

Serdar UMA (*)
Gül AYANOĞLU (**)

Özet: Bu çalışmada ülkemizde kullanılmakta olan enterik kaplı bir salisilat müstahzarı ile tamponlanmış bir salisilat tabletinden biyoyararlanım normal asetilsalisilik asit tabletleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Deneyler rasgele çapraz inceleme metoduna göre ve 6 sağlıklı denekte yapılmış, idrarla atılan total salisilat miktarı Levy ve Procknal metoduna göre kolorimetrik olarak tayin edilmiştir.

Enterik kaplı tabletlerden absorpsiyon geç başlamıştır ki, bu beklenen bir durumdur. Bu tabletlerden biyoyararlanım da normal tabletlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, fakat bir yıl bekleme ile biyoyararlanım belirli derecede değişmemiştir.

Tamponlanmış tabletlerin absorpsiyonu normal tabletlerden biraz daha yavaştır, fakat aradaki fark anlamlı değildir. Bu tabletlerden biyoyararlanım da normal tabletlere göre anlamlı derecede daha düşüktür. Bu bulgular da tamponlanmış tabletlerin hazırlanış amaçlarına uygun davranmadıklarına işaret etmektedir.

Sonuç olarak, değişik şekillerde hazırlanmış salisilat müstahzarları arasında absorpsiyon hızı ve biyoyararlanım açısından normal tabletlerin en güvenilir olduğunu söyleyebiliriz.

BIOAVAILABILITY FROM THREE DIFFERENT TYPES OF SALICYLATE PREPARATIONS

Summary: We have studied the bioavailabilities of an enteric coated tablet and a buffered salicylate preparation in comparison with the normal acetyl salicylate tablet. Six healthy normal volunteers received the dosage forms in a single-dose, cross over study. The urine was collected for 24 hours and the total salicylate was determined according to the method of Levy and Procknal.

Enteric coating significantly delayed the absorption, which was expected, since the tablet undergoes desintegration and dissolution only after passing into the small intestine. The bioavailability from this tablet was also significantly less than the normal tablet.

The buffered salicylate tablets were absorbed somewhat slower than the normal tablets, although the difference was not significant. The bioavailability from these tablets were also significantly lower than the normal tablets, being close to that of enteric coated tablets. These

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Bölümü Asistanı, Hacettepe - ANKARA.

(**) Aynı Fakülte ve aynı Bölüm Öğretim Üyesi.

findings with buffered aspirin suggest that these tablets do not undergo dissolution as fast and complete enough as was expected from the formulation.

Results of the present study suggests that the normal aspirin tablets are the most reliable formulations among different types of salicylate preparations available in Turkey, in terms of absorption rate and bioavailability.

GİRİŞ

Salisilatlar analjezik ve antienflamatuar amaçlarla en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan olmakla beraber oral yoldan verildiklerinde lokal tahrişe bağlı mide bulantısı, ağrı, hatta gastrointestinal kanamalara yol açabildikleri bilinmektedir (1).

İlacın mide mukozası ile temasını, böylece lokal tahrişi azaltmak üzere enterik kaplı tabletleri hazırlanmıştır. Ancak, enterik kaplı tabletler barsakta dezentegrasyon ve dissolüsyona uğradıklarından absorpsiyonları, dolayısı ile etkileri geç başlamaktadır (2). Daha önemlisi, enterik kaplı tabletlerden biyoyararlanım sorunu olabildiği ve rafta bekleme süresi uzadıkça bu sorunun artabildiği de bilinmektedir (3 - 5).

Salisilatların sebep olduğu tahrişi azaltmak üzere diğer bir yaklaşım tamponlanmış tabletlerdir. Tablete ilave edilen ufak miktarda alkali ilacın çözünme hızını, dolayısı ile absorpsiyon hızını artırarak lokal temas süresini azaltmakta, bunun sonucu lokal tahriş de azalmaktadır (1, 6, 7). Yapılan bazı çalışmalarla tamponlanmış tabletlerin absorpsiyon hızı ve biyoyararlanımları yönünden normal tabletlere bir üstünlükleri olup olmadığı incelenmiştir (8, 9).

Biz de ülkemiz piyasasında mevcut enterik kaplı bir salisilat müstahzarının ve tampon içeren müstahzarlardan birinin biyoyararlanımlarını normal asetil salisilik asit tabletleri ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi uygun bulduk.

Bekleme süresinin etkisi olup olmadığını gözlemek üzere enterik kaplamalı tablet satın alındığı zaman ve bundan 14 ay sonra olmak üzere iki kez incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deneyler 25 - 35 yaşları arasında (ortalama 32) 5'i erkek, 1'i kadın sağlıklı ve normal vücut ağırlığındaki 6 denekte yapılmıştır.

İlaçlar deneklere rasgele çapraz inceleme metoduna göre ve iki ilaç alımı arasında en az iki hafta süre olacak şekilde verilmiştir. Denekler deney gününden en az bir hafta önce her türlü ilaç alımını bırakmışlardır.

Denekler sabah aç karnına, saat 8.30 - 9.00 arasında ilacı tek tablet olarak ve 200 ml su ile almışlar ve bunu takiben de en az 3 saat herhangi birşey yememişlerdir.

Absorplanan total salisilat miktarı, örnek almanın kolaylığı açısından, idrarla atılan kümülatif miktardan hesaplanmıştır (10). İlaç verilmesinden hemen önce kör yeri ne geçecek idrar örneği ve ilaç verilmesinden itibaren de 24 saat süre ile idrar toplanmıştır. İlk 8 saat süresinde idrar belli aralarla, yani 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde toplanmıştır. Başlangıçta 24 saatten sonra da idrar toplanmış ve bu son örneklerde salisilata rastlanmadığı için 24 saatlik toplama yeterli bulunmuştur.

Toplanan idrarların hacim ve pH'ları ölçüldükten sonra ayrılan 10 cc'lik örnekler analiz edilinceye kadar -12°C de bekletilmişlerdir. Örnekler salisilürik ve salisilglukuronik asitleri salisilata dönüştürmek üzere konsantre HCl ile 100°C de 16 saat hidrolize tabi tutulmuş ve takiben total salisilat miktarı Levy ve Procknal (11) metoduna göre kolorimetrik olarak tayin edilmiştir. Okumalar Bauch and Lomb spektrofotometresinde 530 m μ dalga boyunda yapılmıştır.

Müstahzarların salisilat içerikleri farklı olduğu için sağlıklı bir karşılaştırma yapılabilmesi açısından idrarla atılan salisilat miktarı daima dozun yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Bulgularda da belirgin olduğu gibi, normal asetilsalisilik asit tabletlerinden yararlanım %100 e yakın olduğu için aktif ilaç içeren sulu bir çözeltinin standart olarak kullanılması gereği duyulmamıştır. İstatistik hesaplar için varyans analizi metodu kullanılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1 ve Şekil 1'de görüldüğü gibi gerek enterik kaplı, gerekse tamponlanmış tabletlerden yararlanım normal tabletlere göre anlamlı olarak daha azdır ve bireyler arasında da oldukça fazla değişkenlik göstermektedir.

Enterik tabletlerin alınmasını takiben 1. saat idrar örneklerinde salisilata rastlanmamıştır. İkinci saat örneklerinde ise seviyeler çok düşüktür ki, bu bulgular ilacın yavaş absorplandığına işaret etmektedir. Bu tabletin özelliğinden ileri gelen ve beklenen bir durumdur.

Tamponlanmış tabletlerin hazırlanış amacı çabuk çözünme ve çabuk absorplanma olmakla beraber, beklenenin aksine, bunlar da normal

tabletlere göre daha yavaş absorplanmışlardır. Mamafih aradaki fark anlamlı değildir. Öte yandan bunlardan biyoyararlanımın normal tabletlere göre düşük bulunması ve bireyler arası değişkenlik göstermesi de beklenmeyen bir durumdur.

Genel olarak idrar pH'sı ile ilaç itrahi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Her üç müstahzarın alımı sırasında da idrar pH'sında benzer değişimler görülmüş genel olarak pH sabah erken daha düşük, akşam doğru ise daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Salisilatlar normalde çabuk çözünür ve absorplanan ilaçlar olup hazırlanmaları sırasında özel bir işlem gerektirmezler. Çalışmamızda normal tabletlerle elde ettiğimiz sonuçlar da bu görüşü desteklemektedir.

Enterik kaplı tabletlerden absorpsiyonun gecikmiş olması beklenen bir durumdur zira normal tabletlerin dezentegrasyon, dissolüsyon ve absorpsiyonları midede başladığı halde enterik kaplı tabletlerde bu olayların tümü barsağa ulaştıktan sonra meydana gelmektedir (5). Öte yandan biyoyararlanımın düşük olması ve bireyler arası değişkenlik göstermesi arzu edilmeyen bir hal olup çalışmaya başlarken düşündüğümüz olasılığı doğrulamaktadır. Bu durum muhtemelen enterik kaplamanın çözünürlüğünün düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan, bekleme süresi biyoyararlanımı başlangıçtakine göre fazla değiştirmemiştir.

Tamponlanmış tabletlerle elde edilen sonuçlar ise her yönü ile ilginçtir. Bunların absorpsiyon hızları normal tabletden daha yavaş bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı

Tablo 1. İdrarla Atılan Kümülatif Salisilat Miktarı (% mg. olarak)

| Zaman (Saat) | A | | | | | | | B | | | | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| | S.U. | G.A. | Y.S. | M.İ. | R.O. | A.B. | X ± SX | S.U. | G.A. | Y.S. | M.İ. | R.O. | A.B. | X ± SX |
| 1 | 8.58 | 7.19 | 7.28 | 5.59 | 7.45 | 7.21 | 7.22 ± 0.48 | 6.12 | 7.38 | 6.23 | 5.46 | 6.75 | 5.74 | 6.29 ± 0.34 |
| 2 | 18.21 | 22.31 | 19.46 | 18.98 | 16.84 | 19.12 | 19.16 ± 0.9 | 26.53 | 15.75 | 17.67 | 18.92 | 15.48 | 15.41 | 17.62 ± 0.25 |
| 4 | 38.50 | 36 | 41.45 | 37.89 | 34.28 | 37.54 | 37.62 ± 1.21 | 32.97 | 28.32 | 32.71 | 29.94 | 27.45 | 26.79 | 32.69 ± 4.6 |
| 6 | 55.81 | 44.81 | 60.62 | 60.05 | 60.75 | 55.20 | 55.32 ± 3.2 | 50.49 | 38.71 | 46.89 | 43.28 | 44.19 | 39.36 | 47.21 ± 5.92 |
| 8 | 69.51 | 63.17 | 73.87 | 81.71 | 74.73 | 72.46 | 72.59 ± 3.06 | 70.33 | 51.05 | 61.92 | 68.97 | 62.89 | 46.45 | 61.94 ± 6.11 |
| 12 | 83.77 | 77.19 | 86.75 | 93.63 | 84.23 | 87.03 | 85.11 ± 2.65 | 86.75 | 56.13 | 68.47 | 73.08 | 69.59 | 56.46 | 68.40 ± 5.71 |
| 24 | 95.76 | 95.47 | 94.60 | 97.59 | 95.81 | 95.70 | 95.85 ± 0.49 | 93.46 | 77.27 | 79.34 | 82.92 | 73.50 | 69.15 | 79.26 ± 4.21 |

(Devamı arka sayfada)

(Tablo 1'in devamı)

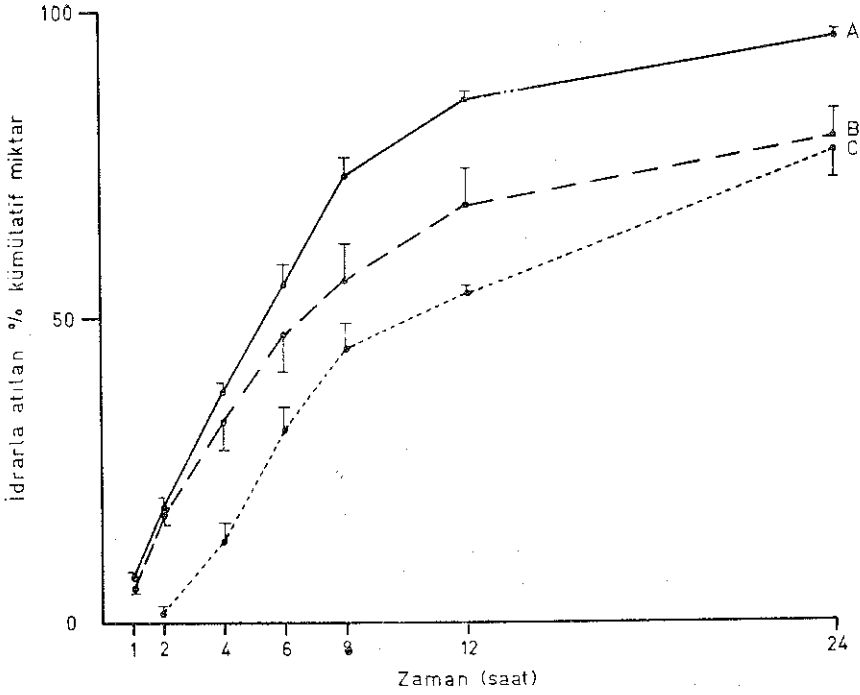
| Zaman (Saat) | C ₁ | | | | | | | C ₂ | | | | | |
|-----------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|----------------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| | S.U. | G.A. | Y.S. | M.İ. | R.O. | A.B. | X ± SX | S.U. | G.A. | Y.S. | R.O. | A.B. | X ± SX |
| 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 2 | 3.18 | 1.9 | 1.08 | 0.07 | 0.65 | 1.41 | 1.37 ± 0.54 | 3.25 | 2.24 | 0.95 | 0.89 | — | 1.83 ± 0.57 |
| 4 | 18.08 | 9.81 | 18.17 | 4.31 | 16.39 | 12.97 | 13.35 ± 2.73 | 20.31 | 12.77 | 14.92 | 14.46 | — | 15.62 ± 1.63 |
| 6 | 35.63 | 18.27 | 35.97 | 23.68 | 42.11 | 27.70 | 31.13 ± 4.39 | 42.52 | 26.51 | 34.15 | 34.66 | 6.81 | 28.93 ± 6.08 |
| 8 | 49.03 | 32.66 | 47.44 | 37.81 | 56.47 | 41.94 | 44.68 ± 4.22 | 57.18 | 32.37 | 55.35 | 49.50 | 18.57 | 42.60 ± 7.43 |
| 12 | 55.21 | 54.28 | 50.67 | 54.19 | — | 60.44 | 53.59 ± 0.99 | 62.03 | 48.32 | 74.49 | 71.88 | 53.91 | 62.13 ± 5.03 |
| 24 | 69.61 | 81.09 | 67.55 | 83.46 | 83.27 | 87.74 | 76.99 ± 3.47 | 66.98 | 61.18 | 89.43 | 81.15 | 75.38 | 74.82 ± 5.01 |

A : Normal asetil salisilik asit tableti (500 mg) Ruhsat tarih ve No. 24.10.1958, 46/51

C : Enterik kaplı sodyum salisilat (500 mg). Ruhsat tarih ve No. 13.5.1961, 57/82 Seri No. OE 03

C₁ : Satın alındığı vakit, C₂ : 14 ay sonra (Bu safhada deneklerden biri deneye katılmamıştır.)

B : Tamponlanmış tablet: Asetil salisilik asit 450 mg +kalsiyum karbonat 125 mg (Ca. ASA 500 mg) Ruhsat tarih ve No. 29.9.1980, 129/65; Seri No 36104



Şekil 1. Salisilik Asitin İdrarla Kümülatif Olarak Atılımı. Atılan Total Salisilat Miktarı Verilen Dozun Yüzdesi Olarak İfade Edilmiştir.

- A : Normal asetil salisilik asit tableti ile
 B : Tamponlanmış tablet (kalsiyum asetil salisilat) ile

C : Enterik kaplı tablet (sodyum salisilat) ile. Bu, ilk verilen enterik kaplı tablet ile elde edilen kümülatif miktardır ve 14 ay sonra verilmede elde edilen sonuçlar bundan anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

olmamakla birlikte tampon, çözünürlüğü ve absorpsiyonu hızlandırmak amacı ile ilave edildiğine göre, bu tabletler hazırlanış amacına uygun davranmamaktadır. ve literatürdeki bulgulara da ters düşmektedir (6,7). Mamafih Mason ve Winer (12) efervesan aspirin tabletlerinin içerdiği tampon miktarının yüksek olduğu hallerde mide boşalması geciktiğinden absorpsiyonun normal tabletlere göre daha yavaş

olduğunu bildirmektedirler. Bu durumda mide mukozasına zararlı etkinin de ne derece azaldığı şüphelidir. Ayrıca bu tabletlerden biyoyararlanım da normal tabletlere göre anlamlı olarak daha azdır ve bireyler arası değişkenlik göstermektedir. In vitro çözünürlük çalışması yapılmadan bunun nedenini kesinlikle açıklamak mümkün değildir. Ancak muhtemelen bir stabilite sorunu vardır, veya absorpsiyon da

yavaş olduğuna göre, salisilatla kalsiyum arasındaki bir etkinleşmenin çözünmeyi zorlaştırması söz konusu olabilir. Ankara Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde yapılan çalışmalarda tabletlerin salisilat içeriğinin üzerinde yazılı miktara eşit olduğu saptanmıştır.

Bulgularımıza göre normal aspirin tabletleri salisilat müstahzarları arasında biyoyararlanım yönünden en güvenilir olanlardır. Özellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde olduğu gibi belirli serum salisilat seviyeleri istendiğinde doz tayini yapılırken enterik kaplı veya tamponlanmış tabletlerle daha yüksek doza gereksinim olabileceği hatırd tutulmalıdır. Bu durum özellikle normal tabletle tedaviden bu değişik şekillere geçildiği hallerde önem kazanacaktır.

Çalışmanın yapılmasındaki amaçlardan biri de enterik kaplı tabletlerin ne kadar güvenilir olduğunun incelenmesi idi ve analizi kolay olduğu için salisilat seçilmişti. Sonuçlar da enterik kaplı tabletlere fazla güvenilmemesi gerektiği görüşünü desteklemektedir ve piyasadaki diğer enterik kaplı müstahzarların da biyoyararlanım açısından incelenmesi yerinde olacaktır.

(Geliş Tarihi : 1.10.1981)

KAYNAKLAR

1. Leonards, J.R., Levy, G., «Reduction or Prevention of Aspirin-Induced Occult Gastrointestinal Blood Loss in Man», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10, 571 - 575, 1969.
2. Hollister, L.E., Kanter, S.L., «Studies of Delayed Action Medication. IV Salicylates», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 6, 5 - 11, 1965.
3. Clark, R.L., Lasagna, L., «How Reliable Are Enteric Coated Aspirin Preparations?», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 6, 568 - 574, 1965.

4. Canada, A.T., Little, A.H., «The Bioavailability of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid: A Comparative Study in Rheumatoid Arthritis I», *Curr. Ther. Res.*, 18, 727 - 732, 1975.
5. Gibaldi, M., «Gastrointestinal Absorption-Role of the Dosage Form», *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, Lea and Febiger, Philadelphia, Sayfa 49 - 50, 1977.
6. Leonard, J.R., Levy, G., «Biopharmaceutical Aspects of Aspirin-Induced Gastrointestinal Blood Loss in Man», *J. Pharm. Sci.*, 58, 1277 - 1279, 1969.
7. Leonards, J.R., Levy, G., «Effect of Pharmaceutical Formulation on Gastrointestinal Bleeding from Aspirin Tablets», *Arch. Intern. Med.*, 129, 457 - 460, 1972.
8. Canada, A.T., Little, A.H., Creighton, E.L., «The Bioavailability of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid: A Comparison with Buffered ASA in Rheumatoid Arthritis II», *Curr. Ther. Res.*, 19, 554 - 557, 1976.
9. Ekeved, G., Elofsson, R., Sölvell, L., «Bioavailability Studies on a Buffered Acetylsalicylic Acid Preparation», *Acta. Pharm. Suecica*, 12, 323 - 332, 1975.
10. Levy, G., Jacobi, A., «Assessment of Aspirin Absorption Rate from Urinary Excretion Rate Measurements», *J. Clin. Pharmacol.*, 15, 525 - 529, 1975.
11. Levy, G., Procknal, J.A., «Drug Biotransformation Interaction in Man I», *J. Pharm. Sci.*, 57, 1330 - 1335, 1968.
12. Mason, W.D., Winer, N., «Kinetics of Aspirin, Salicylic Acid, and Salicylic Acid Following Oral Administration of Aspirin as a Tablet and Two Buffered Solutions», *J. Pharm. Sci.*, 70, 262 - 265, 1981.