

Sultamisilin'in İki Farklı Tablet Formülasyonunun Sağlıklı Gönüllülerde Oral Kullanılması Sonrası Biyoyararlanımlarının Karşılaştırılması

İsmail H.Ulus*, Levent Büyükuysal**, Sami Aydın***, Erhan Moğol****,
Sibel Gürün****, Burhan K.Kıran*

ÖZET. Bu çalışmada 375 mg sultamisilin içeren ALFASİD (Bio-Sen/Fako) ve DUOCİD (Pfizer) tabletlerinin oral yoldan tez doz karşılaştırılmalı biyoyararlanımları, sağlıklı 18 gönüllüde iki-yönlü çaprazlaştırılmış yöntemle, incelendi. Saptanan farmakokinetik ölçütler biyoeşdeğerlilik yönünden karşılaştırıldı. Araştırmada gönüllülere verilen ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin içerdikleri sultamisilin miktarları ve bu tabletlerin yapay mide sıvısında 4-50 dakikadaki çözünürlükleri farklı değildi. ALFASİD tabletlerinin oral alınmasından sonra sultamisilin'den serbestleşen ampisilin ve sulbaktam'ın serumdaki Doruk Düzey (C_{max}) değerleri sırasıyla $6.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ ve $4.4 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ ve Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (t_{max}) ise, ampisilin için 46 ± 3 , sulbaktam için 45 ± 3 dakikaydı. ALFASİD tabletlerinin alınmasından sonraki 6 saat içinde serumda ampisilin ve sulbaktam düzeyleri değişim eğrilerinde, Eğrinin Altındaki Alan (EAA, AUC) ampisilin için $11.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml.saat}$ ve sulbaktam için $7.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml.saat}$ kadardı. DUOCİD tabletlerini alanlardan elde edilen C_{max} (ampisilin için 5.7 ± 0.3 ve sulbaktam için $3.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$), t_{max} (ampisilin için 51 ± 5 ve sulbaktam için 48 ± 5 dakika) ve EAA değerleri (ampisilin için 10.9 ± 0.4 ve sulbaktam için $6.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml.saat}$) ALFASİD alanlardakine benzerdi. Bu iki farklı sultamisilin tableti için saptanan farmakokinetik ölçütler biyoeşdeğerlilik için analiz edildiğinde [iki tek-yönlü t-testi ile % 80-120 sınırlarında ve % 90 güvenirlikle ($p < 0.05$)] aralarındaki farklar (\pm olarak) % 20'den küçüktü ve tüm değerler % 80-120 sınırı içindeydi.

Bu sonuçlar ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin farmasötik eşdeğerlilikte, oral biyoyararlanımları benzer ve tamamen biyoeşdeğer formülasyonlar olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyoyararlanım .biyoeşdeğerlilik .sultamisilin .ampisilin .sulbaktam.

Comparison of Bioavailability of Sultamicillin In Healthy Volunteers Following Oral Administration of Two Different Tablet Formulations

SUMMARY. Bioavailability of sultamicillin was investigated following oral administration of 375 mg tablet of ALFASID (Bio-Sen/Fako) and DUOCID (Pfizer) in 18 healthy volunteers. Pharmacokinetic parameters obtained from this two-way crossover study were tested for bioequivalence of these two different tablet formulations. In vitro dissolution of sultamicillin from both of two tablets were in similar rate and complete within 4-50 minutes. Maximum concentrations (C_{max}) of ampicillin ($6.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$) and sulbactam ($4.4 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$) were obtained following 46 ± 3 min and 45 ± 3 min, respectively, after oral administration of ALFASID. In ALFASID group, Area Under Curve (AUC) values for serum ampicillin or sulbactam concentration-time curves were $11.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml.hr}$ and $7.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml.hr}$, respectively. In DUOCID group, values for AUC, C_{max} and t_{max} for ampicillin and sulbactam were $10.9 \pm 0.4 \mu\text{g/ml.hr}$ and $6.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml.hr}$, $5.7 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ and $3.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ and 51 ± 5 min and 48 ± 5 min, respectively. When the pharmacokinetic parameters for both ampicillin and sulbactam for these two formulations were tested for bioequivalence [by the two one-sided t-test (80-120 % range and at $p < 0.05$)] all the values were found in 80-120 % range.

These results demonstrated that ALFASID and DUOCID tablets are equal pharmaceutically, their relative bioavailability are similar following oral administration and they are bioequivalent to each other.

Key Words: Bioavailability .bioequivalence .sultamicillin .ampicillin .sulbactam.

* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

*** Kimyager; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

**** Araş. Gör. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

***** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

Geliş Tarihi: 20.6.1994

Kabul Tarihi: 13.10.1994

Sultamisilin, yarı sentetik bir penisilin olan ampisilin ile bir β -laktamaz inhibitörü olan sulbaktam'ın bir metilen köprüsü ile bağlanması ile oluşmuş çift ester yapılı bir ön ilaçtır¹. In vivo olarak bu çift ester yapının komponentleri hızla ayrılır ve bir molekül ampisilin ve bir molekül sulbaktam serbestleşir¹. Serbestleşen sulbaktam'ın anti-bakteryel etkisi yok denecek düzeyde olmasına karşın, bazı bakterilerdeki β -laktamazı inhibe ederek, bir β -laktam antibiyotik olan ampisilin'in anti-bakteryel etki spektrumunu genişletir ve ampisiline dirençli hale gelmiş mikroorganizmalara karşı etkinliği artırır¹⁻⁴. Genel olarak iyi tolere edilebilmesi, hafif ve orta şiddetteki kulak, burun, solunum ve idrar yolları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında klinik etkinliğinin çok yüksek oluşu gibi nedenlerle çok yaygın kullanılan bir anti-bakteryel ilaçtır¹.

Sulbaktam/Ampisilin ve sultamisilin ülkemizde ALFASİD ve DUOCİD ticari adları ile parenteral ve oral kullanım için üretilmekte ve satılmaktadır. Kısa bir süre önce 375 mg sultamisilin içeren DUOCİD tabletlerinin ülkemizde üreticisi firmanın Almanya'daki laboratuvarlarında yapılan bir çalışmadan elde edilen bulgulara dayanarak 375 mg sultamisilin içeren ALFASİD tabletlerinin sağlıklı gönüllülerdeki biyoyararlanımının DUOCİD'e göre daha düşük olduğu bildirilmiş ve bu iki tablet formülasyonunun biyoeşdeğer olmadığı ileri sürülmüştür⁵. Daha sonra yapılan bir başka çalışmada ise bu iki sultamisilin tabletinin oral biyoyararlanımlarının benzer olduğu ve biyoeşdeğer oldukları gösterilmiştir⁶. Birer yıl ara ile, iki farklı araştırmacı grup tarafından yapılmış bu iki çalışmada farklı iki sonuç elde edilmesi nedeni ile biz de bu iki sultamisilin tabletinin oral yolla alındıktan sonraki biyoyararlanımlarını sağlıklı gönüllü deneklerde incelemeyi kararlaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Denekler ve seçim kriterleri. Çalışmaya yaşları 20-48 (32 ± 2) arasında değişen 18 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Deneklerin boyları 157-185 cm (171 ± 2 cm) ve vücut ağırlıkları 52-85 kg (71 ± 2 kg) arasında idi. Deneklere çalışmanın amacı, yöntemi, denemeye konu olan ilaçlar, olası yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi sunulmuş ve kendilerinden düzeltilmiş Helsinki Deklerasyonu ve Sağlık Bakanlığının çıkarmış olduğu yönetmelik hükümlerine ve U.Ü.Tıp Fakültesi Etik Kurul kararlarına uygun olarak "bilgilendirilmiş olur belgesi" alınmıştır. Çalışma protokolü, Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve kabul edilmiştir^(*).

Çalışmaya başlamadan önce denekler iç hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından muayene edilmiş ve kapsamlı laboratuvar incelemeleri yapılmıştır. Laboratuvar incelemesi olarak rutin kan kimyası testleri (glukoz, üre, kreatinin, total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, alkalin fosfataz, AST, ALT, sodyum, potasyum), hematolojik testler (eritrosit, lökosit, trombosit sayıları, lökosit formülü, hematokrit, hemoglobin) ve idrar analizleri (glukoz, protein, keton, pH, nitrit, bilirubin, ürobilinojen, lökosit, eritrosit ve dansite) ve gebelik testi yapılmıştır. Tüm gönüllülerde EKG çekilmiştir. Bu incelemelerde tamamen sağlıklı oldukları saptananlar çalışmaya alınmıştır.

Sultamisilin tabletlerinin seçim ve saklanması. Çalışmada kullanılan ALFASİD [BIO-SEN Biyolojik ve Sentetik İlaç Ham Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.-FAKO İLAÇLARI A.Ş., İstanbul (imal tarihi: Ekim 1993, Seri no: 310993, son kullanım tarihi: Ekim 1995)] ve DUOCİD [Pfizer İlaçları A.Ş., İstanbul (İmal tarihi: Ekim 1993, Seri No:121, son kullanım tarihi: Ekim 1996)] tabletleri yerel eczanelerden satın alındı ve çalışma süresince kendi orijinal şişelerinde saklandılar.

Çalışma protokolü. Çalışma iki aşamalı ve çaprazlaştırılmış olarak yürütülmüştür. Çalışmanın 1. aşamasında 18 gönüllünün yarısına ALFASİD, diğer yarısına ise DUOCİD tabletleri rastgele yöntemle belirlenerek verildi. Çalışmanın 7-9 gün sonra yapılan 2. aşamasında ise, ilk aşamada ALFASİD tableti alan gönüllüler DUOCİD, DUOCİD tableti almış olan gönüllüler ise ALFASİD tableti aldılar. Gönüllülerin çalışma öncesi beslenmeleri standardize edildi ve alkol almaları yasaklandı.

Gönüllüler sabah aç karnına 375 mg sultamisilin içeren ALFASİD ya da DUOCİD tabletinden birini bir bardak su ile (200 ml) yutarak aldılar. Takiben 15., 30., 45., 60., 90., 120., 240. ve 360. dakikalarda ön kol venlerinden 8-10 ml kadar kan alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 1 saat kadar pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri kodlanıp numaralandırılarak ampisilin ve sulbaktam ölçümleri için donduruldular ve ölçüm yapılmaya kadar (en fazla 2 hafta) -20°C saklandılar.

Serum Ampisilin ve Sulbaktam Ölçümü. Serum örneklerinde ampisilin ve sulbaktam ölçümü, numaralandırma ve kodlamayı bilmeyen araştırmacılar tarafından, Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi-Ultraviyole Detektör (HPLC-UV) sistemi kullanılarak yapılmıştır. HPLC-UV sistemi, Tracor 950 çift başlıklı pompa, 7125 Model numaralı Rheodyne enjektör ünitesi (50 μl loop bulunan), $\mu\text{Bondapak C18}$ (250x4.6 mm) analitik kolon, HP 1050 serisi UV detektör ve HP 3396 serisi integratör'den oluşuyordu.

(*) Karar tarihi ve numarası: 7 Aralık 1993-93/2

Serum ampisilin düzeyi ölçümü için Rogers ve arkadaşlarının⁷ tarif ettikleri yöntem, bazı değiştirmelerle, kullanıldı. Kısaca; 200 µl serum konik eppendorf tüplerine alındı ve üzerine konsantr (% 70) perklorik asitten 10 µl eklenerek proteinler çöktürüldü. Bu karışımın üzerine 200 µl dikloroetan eklenerek 1 dakika kadar vortekslendi. Takiben, tüpler 2 dakika süre ile 13.000 g'de santrifüj (Beckman Microfuge B) edilerek fazlar ayrıldı. Üstteki sıvı fazdan 50 µl alınarak kromatografa zerk edilerek ampisilin ölçümü yapıldı. Bu ekstraksiyon işleminde seruma eklenmiş standart (5 µg/ml) ampisilin'in geri alım oranı % 83±1 (ortalama±standart hata; N=6) kadardı.

Ampisilin ölçümünde mobil faz olarak 67 mM KH₂PO₄ tamponu (pH=3.8) ve metanol karışımı (% 14 metanol) kullanıldı. Mobil faz akış hızı 2 ml/dakika ve UV detektör dalga boyu ise, 200 nm'ye ayarlanmıştır. Mobil faz içinde hazırlanmış ampisilin standart (0.5-10 µg/ml) eğrisinde "peak" ile miktar arasında ilişki doğrusaldı. Denek serumlarındaki ampisilin miktarı, ampisilin standartlarından elde edilen "peak" yükseklikleri ile oranlanarak bulundu. Serum ampisilin ölçümünde (5 µg/ml ampisilin standartı dikkate alındığında) "gün-içi" değişkenlik sabitesi ortalama % 1.7, "günler-arası" değişkenlik sabitesi ise, % 3 kadardı.

Serum sulbaktam ölçümünde de Rogers ve arkadaşlarının⁷ tarif ettikleri yöntem, bazı değişikliklerle, kullanıldı. Cam tüplere (100x16 mm) 500 µl serum konuldu ve üzerine 3 ml etil eter eklenerek 1 dakika kadar kuvvetli bir şekilde vortekslendi. Üstteki eter fazından 2.5 ml dikkatle alınarak başka bir cam tüpe aktarıldıktan sonra, serum üzerine 2 ml etil eter eklenerek, eter ekstraksiyonu tekrarlanmıştır. İkinci vortekslenmeyi takiben 2 ml eter fazı ilk eter fazı ile birleştirildi. Eter fazı (4.5 ml) vakum santrifüjünde kurutuldu. Kuru tüplere 100 µl mobil faz eklendi ve tüp kuvvetle vortekslenildikten sonra 50 µl HPLC-UV sistemine zerk edilerek sulbaktam ölçüldü. Bu koşullarda serumdan sulbaktam'ın geri alınma oranı % 82±2 (ortalama±standart hata; N=5) olarak gerçekleşti.

Sulbaktam ölçümünde mobil faz olarak da % 5 metanol içeren 50 mM NH₄H₂PO₄ kullanıldı. UV detektör'ün dalga boyu 210 nm'ye, mobil faz akış hızı ise 2 ml/dakikaya ayarlandı. Sulbaktam standartlarının (0.05-10 µg/ml) "peak" boyları miktarla doğrusal ilişki gösteriyordu. Serum örneklerindeki sulbaktam düzeyi, elde edilen peak boyunun standartlardan elde edilen "peak" boylarına oranlanarak hesaplandı. Serum sulbaktam ölçümünde "gün-içi" tekrarlamalardaki değişkenlik sabitesi % 2.5, "günler-arası" ölçümlerde ise, değişkenlik sabitesi % 5 kadardı.

Tabletlerde miktar tayini ve In Vitro Dissolüsyon testi. ALFASİD ve DUOCİD tabletleri 375 ml distile su içinde, 15 dakika sonikatörde tutularak, çözüldü. Takiben, 1 ml çözelti süzülerek alındı ve mobil faz içinde yeniden 5 ve 10 kez seyreltildi. Seyreltilmiş solüsyondan 50 µl HPLC-UV sistemine [mobil faz: (20 mM KH₂PO₄, pH= 3.38; % 40 metanol) akış hızı 2 ml/dakika, UV detektör ölçüm dalga boyu ise 200 nm] doğrudan zerk edildi. Tabletlerdeki miktar, sultamisilin tosilat stan-dartları'nın "peak" boylarına oranlanarak hesaplandı.

İki tabletin in vitro dissolüsyonları yapay mide sıvısı kullanılarak "pedal" yöntemine göre⁸ yapıldı. Kısaca, 37°C kadar ısıtılmış yapay mide sıvısına [1 litre distile su içinde 2 g NaCl, 3.2 g pepsin ve 7 ml derişik (12.2N) HCl, pH=1.2] DUOCİD veya ALFASİD tabletlerinden birer tane konuldu ve pedal ile dakikada 75 devirle karıştırıldı. Ortamdan 2.,4.,6.,8.,10.,15.,20.,25.,30.,40. ve 50. dakikalarda süzülerek (1.5-2 ml kadar) örnek alındı. Bu örneklerden doğrudan HPLC-UV sistemine (mobil faz (20 mM KH₂PO₄ tamponu, pH=3.38, % 20 metanol) akış hızı 2 ml/dakika ve UV dalga boyu 250 nm) 20 µl zerk edilerek çözünmüş sultamisilin, salıverilen tosilat anyonu (p-toluen sulfonik asid) üzerinden, ölçüldü. Örneklerdeki miktar standart'a orantılanarak hesaplandı. Değerler tabletlerde miktarın yüzdesi (%) olarak ifade edildi.

Farmakokinetik Ölçütlerin Hesaplanması. Her iki sultamisilin tabletinin ağızdan alınmasından sonra deneklerin serumlarında ampisilin ve sulbaktam düzeyi değişim eğrilerinde "Eğrinin Altındaki Alan" (EAA) trapezoid kuralına göre ve bilgisayar yazılımı (Pharmacological Calculations, Version 4) kullanılarak hesaplandı. Serumdaki "Doruk Düzey" (C_{max}), ve "Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (t_{max})", tek kompartmanlı modele göre eğrinin inen kısmından bilgisayar ile hesaplanan k_e (eliminasyon sabitesi) değeri ve t_{1/2}=0.693/k_e ilişkisinden⁹ hesaplandı. Metin içinde değerler ortalama± standart hata olarak ifade edildi.

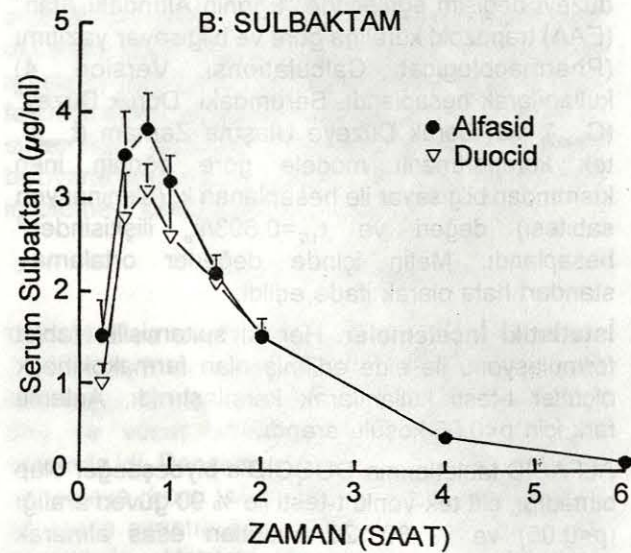
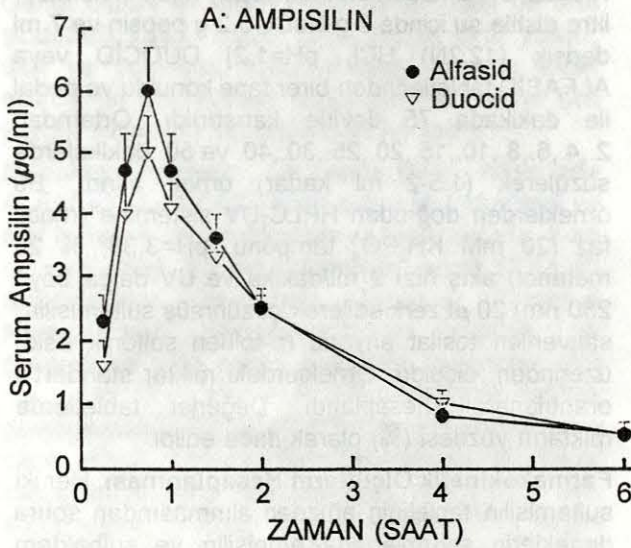
İstatistiksel İncelemeler. Her iki sultamisilin tablet formülasyonu ile elde edilmiş olan farmakokinetik ölçütler t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlı fark için p<0.05 koşulu arandı.

ALFASİD tabletlerinin DUOCİD'e biyoeşdeğer olup olmadığı, çift tek-yönlü t-testi ile % 90 güven aralığı (p<0.05) ve % 80-120 hudutları esas alınarak belirlenmiştir. Bunun için, DUOCİD ile elde edilen değerler referans alınarak ALFASİD ile elde edilen farmakokinetik ölçütlerin % 90 güven aralığında % 80-120 sınırları içinde olup olmadığı saptanmıştır^{10,11,12}. Biyoeşdeğerlilik için, ALFASİD ile elde edilen değerlerin DUOCİD'in % 80-120 sınırları içinde bulunması koşulu arandı.

Bulgular

Serum Ampisilin Düzeyi Değişimi-Zaman Eğrisi.

Serumda ampisilin düzeyi ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin oral yolla alınmasından sonra 45. dakika civarında ortalama olarak en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Şekil-1A). Ampisilin düzeyi 60. dakikadan sonra azalarak, 6. saatte doruk düzeyin % 10'unun da altına inmektedir (Şekil-1A). Serumda ampisilin düzeyinin zaman içinde değişimi her iki formülasyonda büyük benzerlik göstermekle beraber (Şekil-1A), ilk 90 dakika içindeki serum ortalama ampisilin düzeyleri ALFASİD alanlarda



Şekil: 1

Sağlıklı gönüllü deneklere 375 mg sultamisilin içeren DUOCİD ya da ALFASİD tabletlerinin oral yolla verilmesi sonrası serum Ampisilin (A) ve Sulbaktam (B) düzeyi değişimi.

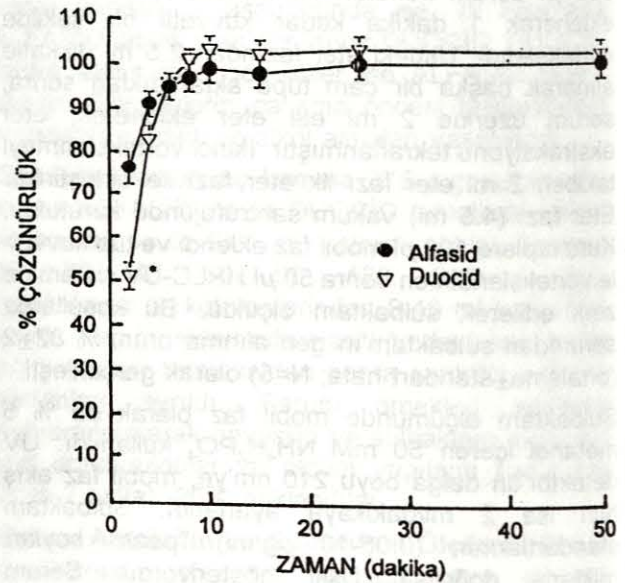
Gönüllülere sabah aç karına ALFASİD veya DUOCİD tabletlerinden birisi verildi. Takiben 15., 30., 45., 60., 90., 120., 240. ve 360. dakikalarda kan alındı. Elde edilen serum örneklerindeki ampisilin ve sulbaktam önce ekstrakte edilerek ölçüldü. Grafikteki her nokta 18 gönüllüden elde edilen değerlerin ortalamasını, dikine çizgiler ise standart hataları göstermektedir.

biraz daha yüksek olarak gerçekleşmiştir (Şekil-1A). Özellikle 45. dakikada ampisilin düzeyi, ALFASİD alanlarda DUOCİD alanlardan, istatistiki olarak anlamlı olmasa da, daha yüksektir (Şekil-1A). Ancak ampisilin doruk düzeyleri her iki tablet ile çok yakın ve istatistiki olarak farksızdır (Tablo I).

Serum Sulbaktam Düzeyi Değişimi-Zaman Eğrisi. Ağızdan tek doz olarak 375 mg ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin alınmasından sonra serumda sulbaktam düzeyi değişimi Şekil-1B gösterilmiştir. Serum sulbaktam düzeyi değişimi, ampisilin düzeyi değişimine büyük bir benzerlik göstermektedir (Şekil-1B). Görüldüğü gibi, ALFASİD alanlarda sulbaktam düzeyleri ilk 90 dakikalık zamanda biraz daha yüksek oluşmuştur (Şekil-1B). Ancak bu fark hiç bir zaman aralığında, anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Farmakokinetik Ölçütler. Ampisilin ve sulbaktam düzeyi değişimlerinden saptanan farmakokinetik ölçütler (EAA, C_{max} , t_{max} ve $t_{1/2}$) Tablo I'de gösterilmiştir. İki tablet formülasyonu için elde edilen farmakokinetik ölçütler arasında fark yoktur (Tablo I). ALFASİD ile serum ampisilin ve sulbaktam doruk düzeyleri ve EAA çok hafif (% 4-11 gibi) ve anlamlı olmayan derece yüksekti. ALFASİD alanlarda, hem ampisilin ve hem de sulbaktam için t_{max} ve $t_{1/2}$ anlamlı olmayan şekilde, kısadır (Tablo I).

Alfasid ve Duocid Tabletlerinin In Vitro Dissolüsyonu. DUOCİD tabletlerinde 376 ± 3 mg (N=6), ALFASİD tabletlerinde ise 374 ± 2 mg (N=6) sultamisilin bulunmuştur.



Şekil: 2

DUOCİD ve ALFASİD tabletlerinin in vitro çözünürlükleri

Ortamdan 2., 4., 6., 8., 10., 15., 25. ve 50. dakikalarda alınan örneklerde çözünmüş sultamisilin ölçüldü. Bulunan değerler tabletlerdeki sultamisilin miktarının yüzdesi (%) olarak hesaplandı. Grafikteki her nokta ortalama \pm SH (dikine çizgiler, N=6) göstermektedir.

* İstatistiki ($p < 0.01$) olarak düşüktür.

Tablo: I- Sağlıklı gönüllülerde 375 mg Sultamisilin içeren Duocid veya Alfamid tabletlerinden bir adetinin oral alınmasından sonra Serum Ampisilin ve Sulbaktam düzeyleri ile ilgili farmakokinetik ölçütler

Farmakokinetik Ölçütler	Duocid	Alfasid	Alfasid ————— x 100 Duocid	Biyoeşdeğerlilik*
AMPİSİLİN				
Eğrinin Altındaki Alan ($\mu\text{g/ml.saat}$)	10.9 \pm 0.4	11.3 \pm 0.6	104 \pm 6	Var
Doruk Düzeyi ($\mu\text{g/ml}$)	5.7 \pm 0.3	6.3 \pm 0.3	110 \pm 5	Var
Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (dakika)	51 \pm 5	46 \pm 3	90 \pm 6	Var
Yarılanma Zamanı (dakika)	47 \pm 3	43 \pm 3	90 \pm 6	Var
SULBAKTAM				
Eğrinin Altındaki Alan ($\mu\text{g/ml.saat}$)	6.6 \pm 0.3	7.2 \pm 0.2	109 \pm 5	Var
Doruk Düzeyi ($\mu\text{g/ml}$)	3.9 \pm 0.2	4.4 \pm 0.3	111 \pm 7	Var
Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (dakika)	48 \pm 5	45 \pm 3	94 \pm 7	Var
Yarılanma Zamanı (dakika)	45 \pm 4	42 \pm 4	93 \pm 9	Var

Gönüllülere 375 mg sultamisilin içeren DUOCID ve ALFASID tabletlerinden bir adeti sabah aç karına verilmiş ve takiben 6 saat süresince serumda ampisilin ve sulbaktam düzeyi değişimleri izlenmiştir. Doruk Düzey ve Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı doğrudan bu bulgulardan alınmıştır. Eğrinin Altındaki Alan ve Yarılanma Zamanı bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart hata (N=18) olarak gösterilmiştir. (*) Biyoeşdeğerlilik belirlenmesi "çift tek-yönlü t-testi" (p<0.05) kullanılarak yapılmıştır. ALFASID ile elde edilen değerler DUOCID ile elde edilenlerin % 80-120 arasında yer aldığına bu iki ilaç biyoeşdeğer sayılarak ilgili sütunda "VAR" olarak belirtilmiştir.

Aynı miktar sultamisilin içeren ALFASID ve DUOCID tabletlerinin in vitro çözünürlükleri ile ilgili bulgular Şekil-2'de gösterilmiştir. ALFASID ve DUOCID tabletlerinin sultamisilin içeriklerinin yapay mide sıvısında pedal yöntemi ile 4-50. dakikalar arasındaki çözünürlük oranlarında istatistiki bir fark yoktur. ALFASID tabletlerinin sultamisilin içeriğinin ilk 2 dakika içindeki çözünürlük oranı (% 76 \pm 4; N=6) ise, DUOCID tabletlerine göre (% 51 \pm 4, N=6) istatistiki olarak (p<0.01) daha yüksek bulunmuştur.

Tartışma

Bu bulgular 375 mg sultamisilin içeren DUOCID ve ALFASID tabletlerinin in vitro çözünürlüklerinin ve oral biyoyararlanımlarının benzer olduğunu göstermektedir.

Sultamisilin tabletlerinin oral alınmasından sonraki 6 saatlik süre içinde serum ampisilin ve sulbaktam düzeylerinde gözlenen değişim dikkate alınarak çizilen eğrilerde (Şekil-1) ALFASID alanlarda EAA ampisilin için 11.3 \pm 0.6 $\mu\text{g/ml.saat}$ ve sulbaktam için 7.2 \pm 0.2 $\mu\text{g/ml.saat}$ iken, DUOCID alanlarda ampisilin için 10.9 \pm 0.4 $\mu\text{g/ml.saat}$, sulbaktam için ise 6.6 \pm 0.3 $\mu\text{g/ml.saat}$ olarak bulunmuştur (Tablo I). Bu değerler istatistik olarak farksız olup, her iki tabletteki sultamisilin'in biyoyararlanımının benzer olduğunu göstermektedir. Wildfeuer ve arkadaşlarının çalışmasında⁵ bu değer DUOCID alanlarda ampisilin için 9.87 \pm 2.01 $\mu\text{g/ml.saat}$, sulbaktam için 6.14 \pm 1.36 $\mu\text{g/ml.saat}$; ALFASID alanlarda ise, ampisilin için 7.70 \pm 1.38 $\mu\text{g/ml.saat}$ ve sulbaktam için de 4.57 \pm 0.96 $\mu\text{g/ml.saat}$ olarak bildirilmiştir. Görüldüğü gibi DUOCID için bildirilen değerler bizim bulduğumuz değerlere çok yakındır.

ALFASID için bildirilen değer ise, bizimkilerden daha düşüktür. Güvener ve arkadaşlarının çalışmasında⁶ ise bu değerler DUOCID alanlarda 22.1 \pm 4.2 $\mu\text{g/ml.saat}$ (ampisilin için) ve 12.16 \pm 2.4 $\mu\text{g/ml.saat}$ (sulbaktam için), ALFASID alanlarda ise 19.9 \pm 3.1 $\mu\text{g/ml.saat}$ (ampisilin) ve 11.74 \pm 2.1 $\mu\text{g/ml.saat}$ (sulbaktam) olarak bildirilmiştir. Güvener ve arkadaşlarının çalışmasında⁶ gönüllülere 2 tablet verildiği için değerler de bizimkilerden yaklaşık 2 kez daha yüksek olmakla beraber EAA değerleri eşittir.

Serum ampisilin doruk düzeyi ALFASID alanlarda 6.3 \pm 0.3 $\mu\text{g/ml}$, DUOCID alanlarda ise 5.7 \pm 0.3 $\mu\text{g/ml}$ olarak gerçekleşmiş olup bu değerler istatistiki olarak farksızdır (Tablo I). Wildfeuer ve arkadaşlarının çalışmasında⁵ ise, ampisilin doruk düzeyi ALFASID alanlarda 4.64 \pm 1.38 $\mu\text{g/ml}$, DUOCID için ise 6.97 \pm 1.87 $\mu\text{g/ml}$ olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmadaki DUOCID ile elde edilen değerler çok yakındır. ALFASID ile Wildfeuer ve arkadaşlarının elde ettikleri değerler daha düşüktür. Güvener ve arkadaşlarının çalışmasında da, bizim bulgularımızla uyumlu olarak, iki tablet arasında ampisilin doruk düzeyi bakımından benzerlik bulunmuştur⁶. Ampisilin için t_{max} değeri ALFASID için 46 \pm 3 dakikada, DUOCID için ise 51 \pm 5 dakikadır (Tablo I). Bu süreler arasında istatistiki fark yoktur ve Güvener ve arkadaşlarının bildirdikleri⁶ değerlerle benzerdir.

Wildfeuer ve arkadaşları⁵ ALFASID tabletlerinin in vitro koşullarda iyi ve homogen bir şekilde parçalanmadığını ve yapay mide sıvısında in vitro dissolüsyonlarının DUOCID'e göre çok daha yavaş ve düşük düzeyde olduğunu bildirmişlerdir⁵. Bizim kullanmış olduğumuz ALFASID tabletleri ise,

oldukça homojen bir şekilde parçalanmakta ve yapay mide sıvısında da çözünürlükleri de en az DUOCİD tabletleri kadar hızlı ve yüksek orandaydı. Güvener ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan ALFASİD tabletlerinde in vitro çözünürlüklerin DUOCİD'den farksız olduğu bildirilmektedir⁶.

Bizim bulgularımız topluca değerlendirildiğinde ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin tam olarak biyo-eşdeğer olduğunu göstermektedir (Tablo I). Biyo-eşdeğerlik, farmasötik olarak eşdeğer (bir aktif maddeyi aynı miktarda ve aynı farmasötik şekliyle) formülasyonların etkilerinin şiddet ve güven yönünden de farksız olduğu durumları ifade eder¹⁰. Farmakolojik etkinin şiddetini belirleyen temel etken ise ilacın dolaşımdaki düzeyidir. Bu farmakodinamik kural biyoeşdeğerlik kavramına uygulandığında, aktif bileşimini aynı hız ve aynı miktarda dolaşıma ulaştırılan, yani biyoyararlanımları benzer olan, mustahzarların farmakolojik etkilerinin de benzer olacağı kabul edilir. Bu özelliklerdeki mustahzarlar da biyoeşdeğer sayılırlar. Ancak, karşılaştırılan iki mustahzarın biyoeşdeğer sayılması için biyoyararlanımla ilgili farmakokinetik ölçütlerin mutlaka eşit olması beklenmez. Biyoyararlanımları farklı olan mustahzarlar, eğer bu fark belirli bir sınırı aşmıyorsa da biyoeşdeğer sayılırlar. Bu sınır, kısmen bilimsel dayanağı içermekle beraber, her ülkenin bu konu ile ilgili mevzuatlarında (yasa, tüzük, yönetmelik ve benzeri kurallar) belirtilmektedir. Genellikle ortalama biyoyararlanımın \pm % 20'den daha büyük fark göstermediği durumlarda farmakolojik etkinin farklı olmayacağı düşünülür^{10,11,12}. Bu yönden karşılaştırılan mustahzarların biyoyararlanımlarının % 80-120 sınırlarında bulunduğu o mustahzarlar biyoeşdeğer sayılırlar. Ülkemizde konu ile ilgili mevzuatta biyoeşdeğerlik için % 80-125 sınırı aranmaktadır¹². Ancak biz bu çalışmada ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin biyoeşdeğerlik karşılaştırılmasında önceki iki çalışmada^{5,6} kullanılmış olan % 80-120 sınırını ve istatistik analiz kriterlerini uyguladık. Bizim bulgularımız ALFASİD alınmasından sonra sultamisilin'in emiliminin biraz daha hızlı ve biyoyararlanımının biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak, bu fark çok sınırlı olup istatistik olarak anlamlı olmadığı gibi biyoeşdeğerlik kriterleri ve istatistik analiz uygulandığında da % 80-120 hudutları içinde kaldığından ALFASİD ve DUOCİD biyoeşdeğerdirler (Tablo I).

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular; 1) 375 mg sultamisilin içeren ALFASİD ve DUOCİD tabletlerinin farmasötik olarak eşdeğer olduklarını, 2) bu iki tabletin oral yolla alınmalarından sonra biyoyararlanımlarının benzer olduğunu ve 3) bu iki tablet formülasyonunun biyoeşdeğer olduğunu göstermektedir.

Teşekkür

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi sayın Prof.Dr.Erden Güler'e bu raporda yer alan In Vitro dissolüsyon çalışmaları yapımındaki değerli yardımları ve katkıları için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. İsmail H. ULUS
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ABD
Tel: 0-(224)-4428190 Fax: 0-(224)-4428189
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Bir ilaç dosyası: Sultamisilin. İlaç ve Tedavi Dergisi 7:49-54, 1994
2. Acar JF, Gutman L, Kitzis MD: Beta lactamases in clinical isolates: spectrum implications of sulbactam/ampicilin. Drugs 35 (suppl 7):12-16, 1988
3. Salamone FR: Sulbactam/ampicilin. Infec Control 9:323-327, 1988
4. Friedel HA, Campoli-Richards DM, Goa KL: Sultamicillin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutics use. Drugs 37:491-522, 1989
5. Wildfeuer A, Zimmermann T, Eibel G, Lach P, Yeates R: Relative bio-availability of sultamicillin in healthy volunteers following administration of two tablet formulations. JInternat Med Res, 20 (suppl 1):4A-11A, 1992
6. Güvener B, Canberk A, Eti Ş, Sabuncu H, Kırkkoyun H, Büget E: Türkiye'de üretilen sultamisilin tabletlerinin tek doz biyoeşdeğerliliğinin sağlıklı gönüllüler üzerinde incelenmesi. Acta Pharmaceutica Turcica 25:73-88, 1993
7. Rogers HJ, Bradbrook ID, Morrison PJ, Spector RG, Cox DA, Lees LJ: Pharmacokinetics and bioavailability of sultamicillin estimated by high performance liquid chromatography JAntimicrobial Chemotherapy 11:435-445, 1983
8. United States Pharmacopei: The National Formulary, 22. revizyon, Easton, Mack Printing Co, 1989 pp 1578-1579; 1788-1789
9. Ayanoğlu G: Farmakokinetik, in Ayanoğlu G (çeviren): Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik. Ankara, 1981, pp 1-13
10. Metzler CM: Statistical criteria, in Welling PG, Francis LS, Dighe SV (eds): Pharmaceutical Bioequivalence, New York, Marcel Dekker Inc., 1991, pp 35-66
11. Dighe SV, Adams WP: Bioequivalence: A United States Regulatory Perspective, in Welling PG, Francis LS, Dighe SV (eds): Pharmaceutical Bioequivalence, New York, Marcel Dekker Inc., 1991, pp 347-380
12. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete, 21942:23-36, 1994 (27 Mayıs)