

Sultamisilin Baz ve Sultamisilin Tosilat'ın Oral Yolla Verilmesinden Sonra Sağlıklı Gönüllülerde Sultamisilin'in Biyoyararlanımı

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

ÖZET. Bu çalışmada oral yolla sultamisilin tosilat ya da sultamisilin baz alınmasından sonra sultamisilin'in (ampisilin ve sulbaktam olarak) biyoyararlanımı 11 sağlıklı gönüllüde incelendi. Oral yolla 750 mg sultamisilin tosilat alınmasından 43±6 dakika sonra ampisilin ve sulbaktam serumdaki doruk düzeylerine ulaştı. Ampisilin'in serumdaki Doruk Düzeyi'ni 10.1±1.5 µg/ml, sulbaktam'ın Doruk Düzeyi'ni ise 9.7±2.1 µg/ml idi. Bu grupta, 6 saatlik zaman içinde serumdaki düzey değişim eğrilerinde Eğrinin Altındaki Alan (EAA) değerleri, ampisilin için 19.3±3.9 µg/ml. saat, sulbaktam için ise 14.9±1.4 µg/ml. saat kadardır. Sultamisilin baz alan (750 mg) grupta ise EAA değerleri ampisilin için 22.8±3.3 µg/ml.saat, sulbaktam için ise 13.4±1.0 µg/ml olarak gerçekleşti. Bu grupta ampisilin'in serumdaki Doruk Düzeyi'ni 12.0±1.4 µg/ml iken sulbaktam'ın tepe düzeyi 10.0±1.9 µg/ml idi. Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı ise, sulbaktam ve ampisilin için 51±4 dakika kadardı. Serumdan ampisilin ve sulbaktam'ın Yarılanma Zamanı her iki grupta da benzerdi. Bu iki tablet formülasyonundan elde edilen farmakokinetik ölçütler farklı değildi.

Bu bulgular, 750 mg sultamisilin tosilat ve sultamisilin baz'ın oral alınmasından sonra sultamisilin'in biyoyararlanımının benzer olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Sultamisilin baz .sultamisilin tosilat .ampisilin .sulbaktam .farmakokinetik .biyoyararlanım.

Bioavailability of Sultamicillin In Healthy Volunteers Following Oral Administration of Sultamicillin Base and Sultamicillin Tosylate

SUMMARY. Bioavailability of sultamicillin, as ampicillin and sulbactam, was investigated following oral administration of 750 mg tablet of sultamicillin base or sultamicillin tosylate in 11 healthy volunteers. Maximum concentrations (C_{max}) of ampicillin and sulbactam were 10.1±1.5 µg/ml and 9.7±2.1 µg/ml respectively, and obtained 43±6 min after oral administration of 750 mg of sultamicillin tosylate. In this group, Area Under the Curve (AUC) values for serum ampicillin of sulbactam concentration-time curve were 19.3±3.9 µg/ml.hr and 14.9±1.4 µg/ml.hr, respectively. In sultamicillin base treated group, values for AUC and C_{max} for ampicillin and sulbactam were 22.8±3.3 µg/ml.hr and 13.4±1.0 µg/ml.hr, 12.0±1.4 µg/ml and 10.0±1.9 µg/ml. In this group ampicillin and sulbactam concentrations reached to maximum 51±4 min after the treatment. None the pharmacokinetic parameter for both ampicillin and sulbactam obtained with these two formulations were statistically different.

These results demonstrated that the bioavailability of sultamicillin is similar following oral administration of 750 mg of sultamicillin tosylate and sultamicillin base.

Key Words: Sultamicillin .sultamicillin tosylate .sultamicillin base .ampicillin .sulbactam .pharmacokinetic .bioavailability.

Sultamisilin, yarı sentetik bir penisilin olan ampisilin ile bir β-laktamaz inhibitörü sulbaktam'ın bir metilen

köprüsü ile bağlanması ile oluşmuş çift ester yapılı bir ön ilaçtır¹. Vücutta bu çift ester yapı hızla ayrılır ve bir molekül ampisilin ve bir molekül sulbaktam serbestleşir¹. Serbestleşen sulbaktam bazı bakterilerdeki β-laktamızı inibe ederek, bir β-laktam antibiyotik olan ampisilin'in anti-bakteryel etki spektrumunu genişletir ve ampisiline dirençli hale gelmiş mikroorganizmalara karşı etkinliği artırır¹⁻⁴. Sultamisilin, solunum ve idrar yolları, deri

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

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

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

**** Doç. 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

ve yumuşak doku enfeksiyonlarında klinik etkinliğinin çok yüksek oluşu ve genel olarak iyi tolere edilebilmesi nedeniyle yaygın kullanılan bir antibakteriyel ilaçtır¹.

Ülkemizde ticari olarak bulunan sultamisilin tabletlerindeki (Alfasid, Bio-Sen/Fako İlaçları A.Ş. ve Duocid, Pfizer) sultamisilin, tosilat tuzu şeklinde bulunmaktadır. Oral yolla sultamisilin kullanımında en sık görülen (% 3-5 gibi) yan etki ishaldir¹. Bu yan etkinin yüksek dozlarda daha belirgin olduğu ve barsakta serbestleşen tosilat iyonu ile ilişkili olabileceği yönünde görüşler vardır. Öte yandan tosilat iyonunun oral kullanımda, sultamisilinden serbestleşen ampisilin ve sulbaktam'ın emilimi ve biyoyararlanımını etkileyip etkilemediği de bilinmemektedir. Bu çalışmada 750 mg sultamisilin'e eşdeğer sultamisilin baz ve sultamisilin tosilat içeren tabletlerin oral kullanımda biyoyararlanımları ve farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 20-48 arasında 11 (4 kadın 7 erkek) sağlıklı gönüllü katılmıştır. Gönüllülere çalışmanın amacı, yöntemi, denemeye konu olan ilaçlar, olası yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi sunulmuş ve kendilerinden düzeltilmiş Helsinki Deklarasyonu ve Sağlık Bakanlığının çıkarmış olduğu yönetmelik hükümlerine ve UÜ.Tıp Fakültesi Etik Kurul kararlarına uygun olarak "bilinçli izin" ve "gönüllülük belgesi" alınmıştır. Çalışma protokolü Fakülte Etik kurulu tarafından incelenmiş ve kabul edilmiştir^(*).

Gönüllüler bir İç Hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildi. Ayrıca bazı laboratuvar incelemeleri [rutin kan kimyası testleri (glukoz, üre, kreatinin, total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, alkalen fosfataz, AST, ALT, sodyum, potasyum), hemotolojik testler (eritrosit, lökosit formülü, hematokrit, hemoglobin) idrar analizleri (glukoz, protein, keton, pH, nitrit, bilirubin, ürobilinojen, lökosit, eritrosit ve dansite) ve gebelik testi yapıldı. Bu incelemeler sonucunda sağlıklı oldukları saptanmış gönüllüler çalışmaya alındılar.

Çalışma protokolü. Çalışma tek aşamalı olarak yürütüldü. Gönüllüler sabah (8:00-8:30 arasında) aç karnına 750 mg sultamisiline eşdeğer sultamisilin baz (5 gönüllü) veya sultamisilin tosilat (6 gönüllü) içeren tabletlerden birisini bir bardak su (150-200 ml) ile içtiler. Takiben 15., 30., 45., 60., 90., 120., 240. ve 360. dakikalarda önkol venlerinden 8-10 ml kadar kan alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı ve takiben santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri ampisilin ve sulbaktam ölçümleri için donduruldular ve ölçüm yapılabildiği kadar (en fazla 1 hafta) -20°C saklandılar.

(*) 7 Aralık 1993-93/3

Serum Ampisilin ve Sulbaktam Ölçümü. Serumda ampisilin ve sulbaktam ölçümü için Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi-Ultraviyole Detektör (HPLC-UV) sistemi (Tracor 950 çift başlıklı pompa, Rheodyne (7125 model) enjektör ünitesi (50 µl loop bulunan), µBondapak C18 (250x4.6 mm) analitik kolon, UV detektör (HP 1050) ve integratör'den (HP 3396 II) kullanıldı.

Ampisilin düzeyi ölçümü için Rogers ve arkadaşlarının⁵ tarif ettikleri yöntem, bazı değiştirmelerle, kullanıldı. Kısaca; 200 µl serum konik plastik tüplere (1.5 ml, kapaklı) alındı ve üzerine kontsantre (% 70) perklorik asitten 10 µl eklenerek proteinler çöktürüldü. Bu karışımın üzerine 200 µl dikloroetan eklendi ve 45-60 saniye kadar vortekslendi. Tüpler santrifüje edilerek (13.000 g'de 2 dakika) fazlar ayrıldı. Üstteki fazdan 50 µl ampisilin ölçümü için kullanıldı. Bu ekstraksiyon işlemi serumdan ampisilin'in geri alım oranı % 80-85 kadardı.

Ampisilin ölçümünde mobil faz olarak KH₂PO₄ tamponu (67 mM, pH=3.8) ve metanol karışımı (% 14 metanol) kullanıldı. Mobil faz akış hızı 2 ml/dakika ve UV detektör dalga boyu ise, 200 nm olarak ayarlanmıştı. Ampisilin standartları (0.5-10 µg/ml) serumda ve mobil faz içinde hazırlandı. Denek serumlarındaki ampisilin miktarı standart ampisilin'e göre orantılanarak ve geri alım oranı ile düzeltilerek hesaplandı.

Serumdan sulbaktam'ın önce eter ile ekstraksiyonu yapıldı ve takiben HPLC-UV'de ölçüldü⁵. Cam tüplere (100x16 mm) 500 µl serum konuldu ve üzerine 3 ml etil eter eklenerek 1 dakika kadar kuvvetli bir şekilde vortekslendi. Eter fazı başka bir cam tüpe alındıktan sonra serum üzerine 2 ml eter eklenerek ekstraksiyon tekrarlandı. İki ekstraksiyondan elde edilen eter fazı (4.5 ml) vakum santrifüjünde kurutuldu. Takiben kuru tüpler üzerine 100 µl mobil faz eklendi ve tüp kuvvetle vortekslenildikten sonra 50 µl HPLC-UV sistemine zerk edilerek sulbaktam ölçüldü. Bu koşullarda serumdan sulbaktam geri alım oranı % 80-84 kadardı.

Sulbaktam ölçümü için, UV detektör ölçüm dalga boyu 210 nm'ye ayarlandı, yukarıda belirtilen HPLC-UV sistemi kullanıldı. Mobil faz (50 mM NH₄H₂PO₄+ % 5 metanol) akış hızı 2 ml/dakika kadardı. Sulbaktam standartlarının (0.05-10 µg/ml) peak boyları miktarla doğrusal ilişki gösteriyordu. Serum örneklerindeki sulbaktam düzeyi, elde edilen peak boyunun standartların peak boylarına oran olarak hesaplandı.

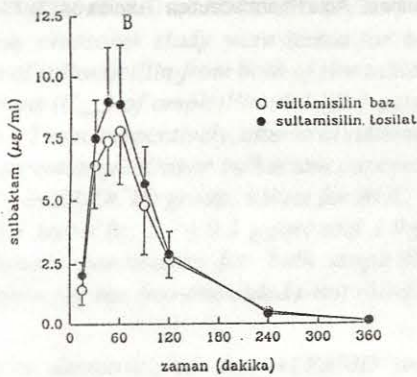
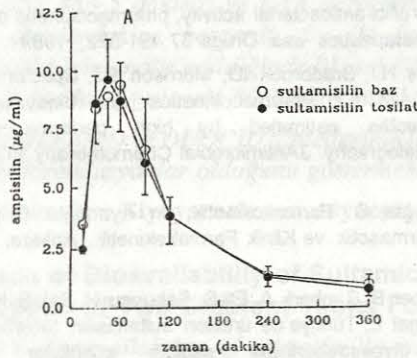
Farmakokinetik Ölçütlerinin Hesaplanması. Her iki sultamisilin tabletinin ağızdan alınmasından sonra deneklerin serumlarında ampisilin ve sulbaktam düzeyi değişim eğrilerinde "Eğrinin

Altındaki Alan" (EAA) trapezoid kuralına göre ve bilgisayar yazılımı kullanılarak hesaplandı. Serumdaki "Doruk Düzey" ve "Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı" doğrudan bulgulardan alındı. Ampisilin ve sulbaktam'ın serumdan "Yarılanma Zamanı" tek kompartmanlı modele göre eğrinin inen kısmından hesaplanan k_e (eliminasyon sabitesi) değeri ve $t_{1/2} = 0.693/k_e$ ilişkisinden⁶ hesaplandı. Metin içinde geçen değerler, aksi belirtilmedikçe, ortalama \pm standart hata olarak gösterildi.

İstatistikî İncelemeler. Her iki sultamisilin tablet formülasyonu ile elde edilmiş olan farmakokinetik ölçütlerin istatistikî olarak farklı olup olmadıkları Student'in t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlı fark için $p < 0.05$ koşulu arandı.

Bulgular

Serum Ampisilin ve Sulbaktam Düzeyi Değişimi. Sultamisilin baz ya da sultamisilin tosilat içeren tabletlerinin oral yolla alınmasından sonra ampisilin ve sulbaktam'ın serumdaki düzeyi hızla artarak 30.-60. dakika arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Şekil 1). Serum ampisilin ve sulbaktam



Şekil: 1

Oral yolla 750 mg Sultamisilin Baz ya da Sultamisilin Tosilat alan gönüllülerde serum ampisilin (A) ve sulbaktam (B) düzeyi değişim eğrileri.

Gönüllülerden ilaçların verilmesinden sonra 15., 30., 45., 60., 90., 120., 240. ve 360 dakikalarda kan alındı ve serumda sulbaktam ve ampisilin düzeyi ölçüldü. Her nokta 5-6 ölçümün ortalamasıdır. Dikine (inen ya da çıkan) bar şeklinde çizgiler standart hataları göstermektedir.

düzeyi 60. dakikadan sonra hızla düşmüş ve 6. saatte tepe düzeyinin % 10'unun altına inmiştir (Şekil 1). Ampisilin ve sulbaktam'ın serum düzeyinin zamanla değişiminin her iki formülasyonda büyük benzerlik gösterdiği bulunmuştur (Şekil 1).

Ampisilin ve sulbaktam'ın serumdaki düzeylerinin değişimi ile ilgili EAA, Doruk Düzey, Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı ve Yarılanma Zamanı gibi temel farmakokinetik ölçütler Tablo 1'de gösterilmiştir. İki tablet formülasyonunda ampisilin ve sulbaktam için belirlenen farmakokinetik ölçütler benzer bulunmuştur ve arasında istatistikî olarak bir fark yoktur (Tablo 1).

Tablo: I- Sağlıklı gönüllülerde 750 mg Sultamisilin baz ya da Sultamisilin tosilat içeren alfesid tabletlerinden bir adetinin oral alınmasından sonra Serum Ampisilin ve Sulbaktam düzeyleri ile ilgili farmakokinetik ölçütler

Farmakokinetik Ölçütler	Sultamisilin Tosilat	Sultamisilin Baz	Baz — x100 Tosilat
AMPİSİLİN			
Eğrinin Altındaki Alan ($\mu\text{g/ml.saat}$)	19.3 \pm 3.9	22.8 \pm 3.3	118 \pm 17
Doruk Düzey ($\mu\text{g/ml}$)	10.1 \pm 1.5	12.0 \pm 1.4	119 \pm 14
Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (dk)	51 \pm 4	43 \pm 6	84 \pm 11
Yarılanma Zamanı (dk)	43 \pm 2	45 \pm 4	105 \pm 9
SULBAKTAM			
Eğrinin Altındaki Alan ($\mu\text{g/ml.saat}$)	14.9 \pm 1.4	13.4 \pm 1.0	90 \pm 7
Doruk Düzey ($\mu\text{g/ml}$)	9.7 \pm 2.1	10.0 \pm 1.9	103 \pm 19
Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (dk)	51 \pm 4	43 \pm 6	84 \pm 11
Yarılanma Zamanı (dk)	44 \pm 3	45 \pm 3	102 \pm 7

Gönüllülere 750 mg sultamisilin baz veya sultamisilin tosilat içeren ALFASİD tabletlerinden bir adeti oral olarak verilmiş ve takiben 6 saat süre boyunca serum ampisilin ve sulbaktam değişimleri izlenmiştir. Doruk Düzey ve Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı doğrudan bu bulgulardan alınmıştır. Eğrinin Altında Kalan Alan ve Yarılanma Zamanı bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak (n=5-6) gösterilmiştir.

Tartışma

Bu bulgular sultamisilin'in oral yolla tosilat tuzu ya da baz olarak alınmasından sonra kendisinden serbestleşen ampisilin ve sulbaktam'ın biyoyararlanım oranında ve farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir fark olmadığını göstermektedir.

Sultamisilin tosilat alanlarda ampisilin'in serumdaki doruk düzeyi ve düzey değişim eğrisinde EAA olan değerleri Güvener ve arkadaşlarının daha önce bildirilenlere⁷ büyük bir benzerlik göstermektedir. Güvener ve arkadaşlarının çalışmasında⁷ gönüllülere 375 mg sultamisilin'e eşdeğer sultamisilin tosilat içeren ALFASİD tabletlerinden 2 tane verilmiştir. Bu çalışmada, ampisilin'in serumdaki düzeyinin değişim eğrisinde EAA 19.9 \pm 3.1 $\mu\text{g/ml.saat}$. Doruk Düzey ise 9.2 \pm 1.4 $\mu\text{g/ml}$ olarak

gerçekleşmiş olup bizim değerlerimize (Tablo I) çok yakındır. Aynı çalışmada⁷ sulbaktam için bildirilen EAA ve Doruk Düzey değerleri ise bizim bulgumuzdan biraz daha düşüktür (Tablo I).

Sultamisilin baz ve sultamisilin tosilat alanlarda serumda ampisilin düzeyi değişim eğrisinin çakışması (Şekil 1), EAA, Doruk Düzey, Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı ve Yarılanma Zamanı değerlerinin büyük bir benzerlik göstermesi (Tablo I), tosilat iyonunun sultamisilinden serbestleşen ampisilin'in emilme hızına, emilme oranına ve eliminasyon hızına, farkedilebilir bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Benzer durum, sultamisilinden serbestleşen sulbaktam molekülü için de aynen geçerlidir.

Sultamisilin tosilat verilmesinden sonra ampisilin ve sulbaktam için belirlenen Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (43 ± 6 dakika) sulbaktam'inkinin aynıdır (Tablo I). Ayrıca ampisilin ve sulbaktam'ın serumdaki düzeylerinin değişim eğrileri de paralel görünmektedir (Şekil 1). Sultamisilin baz verilenlerde de durum benzerdir. Ampisilin ve sulbaktam aynı zamanda (51 ± 4 dakikada) serumda doruk düzeye ulaşmaktadır ve sultamisilin'den serbestleşen bu iki molekülün serumdaki düzeylerinin değişim eğrileri paraleldir (Şekil 1). Bu durum, sultamisilin'in tosilat şeklinde ya da baz şeklinde olmasının kendisinden serbestleşen iki molekülün emilim hızı ve emilim oranında bir değişme yapmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada elde edilen bulgular 750 mg sultamisilin'e eşdeğer sultamisilin baz ya da sultamisilin tosilat içeren tabletlerin sağlıklı gönüllülerdeki oral biyoyararlanımlarının ve farmakokinetik özelliklerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan 750 miligramlık sultamisilin tabletleri (sultamisilin tosilat ve sultamisilin baz içeren tabletler) ve ölçümde kullanılan standartlar (ampisilin, sulbaktam gibi) FAKO İlaçları A.Ş., tarafından sağlanmıştır. Bu destekleri ve teknik konulardaki çok değerli yardımları için firma yetkilerinden sayın Arif Yiğit ve Doç.Dr.Türkiz Verimer'e teşekkür ederiz.

Prof. Dr. İsmail H. ULUS
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ABD
Tel: 4428190 Fax: 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 (spp 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. 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
6. Ayanoğlu G: Farmakokinetik, in Ayanoğlu G (çeviren): Biyofarmasotik ve Klinik Farmakokinetik. Ankara, 1981, pp 1-13
7. Güvener B, Canberk A, Eti Ş, Sabuncu H, Sak Ş, Kırkkoyun H, Büğet E: Türkiye'de üretilen sultamisilin tabletlerinin tek doz biyoeşdeğerliliğinin sağlıklı gönüllüler üzerinde incelenmesi. Acta Pharmaceutica Turcica 34 (3):73-88, 1993