

# ANTİBİYOTİKLERDE BİYÖYARARLANIM

İlbeyi AĞABEYOĞLU

## *Bioavailability of antibiotics.*

Son otuz yılda ilaçla tedavide büyük atılımlar oluşmuştur. Bunlardan en önemlilerinden birisi şüphesiz ki, ilaçların biyolojik sıvılardan analiz edilmesidir. Böylece, değişik doku ve sıvılarda ilaçların zaman içinde nasıl değiştikleri izlenebilmiştir. Elde edilen bu profillerin ilacın biyolojik etkisiyle ilişkisi saptanarak daha tutarlı ve verimli tedavilere gidilmesi olanak dahiline girmiştir. Diğer taraftan ilaçların yepyeni bir değerlendirilme yöntemi ortaya çıkmıştır: Biyolojik sıvılarda ilaçların profilleri, onların emilme, dağılma, biyotransformasyon ve atılımlarını matematik yöntem ve denklemlerle incelenmesi söz konusu olmuş ve "Farmakokinetik" adını verdiğimiz bilim dalı doğmuştur. Farmakokinetik, sadece ilaçların organizmada nasıl davrandıklarını daha iyi açıklamakla kalmamış, aynı zamanda değişik ilaçların dozaj rejimlerinin de daha tutarlı ve bilimsel bir şekilde ayarlanabilmesini olanaklı kılmıştır.

Diğer taraftan, 1960'lı yıllardan itibaren, piyasa preparatlarının her zaman etkili oldukları farkedilmeye başlandı. Söz konusu preparatlar, in-vitro kalite kontrollerinden geçmiş ve farmakopenin istediği her türlü koşulu yerine getirmiş müstahzarlardı. Kısa zamanda anlaşıldı ki, sadece laboratuvarlarda yapılan kalite kontrolleri yeterli değildir. Hazırlanmış olan preparatın in-vivo koşullarda da denemesi gerekmektedir. Bir preparat, her türlü kalite kontrolünden geçmekle beraber, yine de hastaya verildiğinde etkisi yetersiz olabilir. Bu husus, biyoyararlanım kavramını ortaya getirmiştir. Bu sununun amacı, işte bu konuda antibiyotikler genel ve özel olarak ele alıp, biyoyararlılıklarıyla ilgili hususları bir kere daha ortaya koymaktır.

Konuya tam girmeden önce bazı temel kavramları açığa kavuşturmakta yarar var:

**Biyoyararlanım:** Oral veya emilmenin söz konusu olduğu diğer bir yolla vücuda etken madde verildiğinde, preparatta yer alan etken maddenin emilme oranı ve bu emilmenin hızıdır. Biyoyararlılığın değerlendirilmesinde, ilacın kan derişimi (konsantrasyonu), zaman eğrisinin altında kalan alan (AUC), idrarla değişmeden atılan ilacın yığılmalı miktarı (Au), kan doruk derişimi (Cmax) veya doruğa erişme süresi (tmax) gibi parametreler esas alınır.

**Eğri altında kalan alan (AUC):** Bir biyoyararlılık çalışmasında elde edilen kan derişimleri zamana karşın grafiğe geçirildiğinde, elde edilen eğrinin sıfırdan sonsuza kadar altında kalan alan hesaplanarak elde edilir. En sık başvurulan biyoyararlılık ölçütüdür.

**İdrarla atılan yığılmalı miktar (Au):** İlacın deneklere verilmesinden sonra idrarla atılan toplam miktarı (metabolize olmamış veya değişmemiş miktar).

**Kan doruk derişimi (Cmax):** İlaç verildikten sonra elde edilen azami kan derişimi.

**Kan doruk süresi (tmax):** İlaç alındıktan sonra kan seviyesinin doruğa ulaşması için geçen süre.

**Mutlak biyoyararlılık:** İlacın tamamen kana geçen bir yolla verildiğinde (örneğin intravenöz yolla), elde edilen kan derişimi-zaman eğrisinin altında kalan toplam alan. Bu değer % 100 olarak kabul edilir.

**Bağıl biyoyararlılık:** Biyoyararlılığın, iyi veya tam emildiği kabul edilen bir preparata kıyasla değerlendirilmesi. Bu durumda, elde edilen kan derişimi-zaman profilinin referans kabul edilen preparatın gösterdiği aynı eğri altındaki alana bölünüp, 100 ile çarpılması ile elde edilir.

**Kimyasal eşdeğerlik:** Aynı etken maddeyi aynı miktarlarda içeren, fakat değişik imalatçılar tarafından farklı yardımcı madde ve farklı teknolojilerle hazırlanmış, ticari isimleri de farklı olan müstahzarlar. Bu preparatların, geçerli ve yasal olan farmakopenin öngördüğü koşulları yerine getirmesi yeterlidir. Ancak, geçerli olan farmakopenin son baskısının yayınlanış tarihi veya farmakope standartlarının hala güncel olup olmadığı sorusu boşluktur. Örneğin



yasal Türk Farmakopesi 18 yıllıktır.

**Biyolojik eşdeğerlik:** Aynı biyoyararlılığı gösteren kimyasal eşdeğerlere denir.

**Klinik eşdeğerlik:** Benzer klinik yanıtı oluşturan kimyasal eşdeğerlerdir. Değerlendirilmesi çok kesin olmayan bir kavramdır.

**Farmasötik alternatif:** Müstahzardaki etken maddenin, kimyasal olarak aynı çekirdek olmakla beraber, değişik türevler veya tuzlar veya değişik miktarlarda olmasıdır.

**Farmasötik eşdeğerlik:** Aynı dozaj şekli içinde tamamen aynı etken maddeyi içeren ve biyolojik etkinliğinin mevcut en iyi teknoloji ile saptandığı kimyasal eşdeğer müstahzarlardır (15). Bu preparatlar farmakopenin istek ve denetimlerini karşılamaktan başka, bir de biyoyararlıkları benzer ve en iyi olanlardır. Bu son husus, ancak denetimli biyoyararlılık çalışmalarıyla saptanabilir.

Piyasa müstahzarları arasında gerçek bir eşdeğerlilikten bahsedebilmek için onların yukarıda açıklandığı şekilde farmasötik eşdeğer olmaları gereklidir. Ayrıca, kimyasal eşdeğerlik ile farmasötik eşdeğerlik birbirlerinden tamamen farklı şeylerdir.

Şimdi müstahzarlar arasında farmasötik eşdeğerliği önleyebilecek fizikokimyasal etkenlere bir göz atalım:

**Etken maddenin kristal şekli:** İlaç yapımında kullanılan kimyasal maddelerin çoğunun kristal yapıları farklıdır. Buna, polimorfizm denmektedir (4). Aynı maddenin değişik polimorflarının sudaki çözünürlükleri farklı olduğundan, mide veya barsak sıvılarındaki çözünürlükleri ve dolayısıyla emilmeleri farklı olacaktır. Bu da, biyoyararlılıklarının farklı olması şeklinde sonuçlanacaktır. Buna karşılık değişik polimorflar, kimyasal açıdan eşdeğerlerdir.

Yapılan bir araştırmada, novobiosinin amorf şeklinin etkisiz olduğu bulunmuştur (4). Yine ampisilinin susuz şeklinin % 20 daha yüksek kan düzeyi verdiği saptanmıştır (10).

**Etken maddenin parçacık büyüklüğü:** Katı maddeler yüzeyden çözünmektedirler. Dolayısıyla ilaç olarak kullanılan etken maddelerin yüzeyleri arttıkça çözünme yetenekleri de artmaktadır. Demek ki bir müstahzarın içine konulan ilacın parçacık büyüklüğü küçüldükçe, artan yüzeyden dolayı çözünme miktarı ve çözünme hızı artacaktır. Bu husus ise, biyoyararlılığını doğrudan etkileyecektir. Örneğin griseofulvin (Grisovin, Fulcin) sadece mikronize şekilde iken etkili olup, makroskristal şekliyle emilmemektedir (6,7). Halbuki yapılan bir kimyasal analizde, her iki şekilde de aynı miktarda etken madde bulunacaktır. Bu şekilde biyoyararlılığı üzerinde parçacık büyüklüğünün etkili olduğu ilaçlara örnek olarak tetrasiklin, sülfadiazin ve sülfasetidölü verebiliriz.

**Etken maddenin asit, baz veya tuz olması:** Etken madde olarak kullanılan ilaçlar genellikle zayıf asit veya zayıf baz şeklinde olmaktadır. Bu şekillerin sudaki çözünürlükleri genelde düşük olup, ayrıca pH'ya da bağımlıdır. Bu türde maddelerin çözünmesini, dolayısıyla emilmelerini artırabilmek amacıyla bunların kuvvetli asit veya bazlarla tuzları oluşturularak müstahzar formülasyonları hazırlanmaktadır. Örneğin sülfonamidlerin tuzları asit şekillerine göre yaklaşık 500 kat fazla çözünmektedir. Yani bu ilaçlar için bu tarz farmasötik alternatifler daha yararlı olmaktadır.

Penisilinlerin sodyum veya potasyum tuzları emilme açısından daha olumlu in-vivo tablolar sergilerken, bu durum tobutamitte tam tersidir. Bu ilacın asit şekli daha yavaş emildiğinden daha uzun etki göstermesine karşılık, sodyum tuzu çabuk, fakat kısa süren bir etki yapmaktadır. Dolayısıyla asit şekli tedaviye daha yatkın olmaktadır.

**Formüldeki yardımcı maddelerin etkisi:** Bir farmasötik müstahzar hazırlarken, etken maddenin yanında birçok yardımcı madde kullanılmaktadır. Örneğin tablet hazırlarken, etken maddeden başka dolgu maddeleri (laktöz, nişasta, magnezyum oksit, talk, vb.); bağlayıcılar (arap zıncı, jelatin, polivinil piroidon, vb.); dağıtıcılar (nişasta, kalsiyum karbonat, mikrokristal selüloz, sodyum klorür, vb.); kaydırıcılar (magnezyum stearat, talk, koloidal silika, vb.) ve daha değişik birçok madde formüle konmaktadır. Bu maddeler, iyi bir müstahzar elde etmeye yöneliktir, ancak bazen de umulmadık sorunlara sebep olmaktadır. Örneğin bir kapsül imalatında, toz kütleinin kapsül makinesinde kolay akmasını temin etmek için magnezyum stearat ilave edilmektedir. Bunun eklenecek miktarı kritik olup, fazla kaçırıldığında, etken madde parçacıklarının etrafını hidrofob bir tabaka şeklinde sarar ve çözünmeyi azaltır.



Bu da düşük biyoyararlılık oluşmasına sebep olur. Bu sorunla sık sık karşılaşmaktadır. Buna karşılık bazı maddeler de, çözünmeyi artırarak toksik belirtilere sebep olmuşlardır.

**Kompleks oluşması:** Bazı ilaçlar, başka birtakım maddelerle etkileşerek kompleks oluştururlar. Bu etkileşim, ilacın biyoyararlılığını büyük ölçüde değiştirebilir. Örneğin tetrasiklinler, alüminyum ve kalsiyum tuzlarıyla çözünmeyen kompleksler oluşturarak emilmeleri azalır. Bu durum, ilaçla beraber süt ve süt türevleri alındığında vukubulur.

**Yüzey etkenlik:** Çözünme ortamındaki yüzey etkenlik, çözünme ve emilme olayını önemli ölçüde değiştirebilir. Ortamdaki yüzey aktif maddeler, kritik misel konsantrasyonunun üstündeyse, çözünürlük artabilir. Potasyum benzil penisilin kendiliğinden yüzey aktivite göstererek misel teşkil eder. Ayrıca mide barsak kanalında bulunan safra tuzları da iyi birer emülgatördürler. Sefaloridin gibi ilaçlar, yüzey aktif maddelerin varlığında daha yüksek biyoyararlılık göstermişlerdir (9).

Şimdi, antibiyotik müstahzarları arasındaki eşdeğerlik konusunda yapılmış bilimsel çalışmaların bir kısmına göz atalım:

**Etkin maddeyi taşıyan sıvının cinsi:** Yağlı emülsiyonlardan griseofulvinin biyoyararlılığının arttığı bildirilmiştir. Ancak bu, lipidlerin tiplerine göre de değişmektedir. Örneğin fosfolipidlerin düşük konsantrasyonda bile çözünme hızını artırdığı bulunmuştur. Yine griseofulvinin fosfolipit formülasyonlarının sıçanlarda, in-vivo ve in-vitro korelasyon içinde olduğu bulunmuştur (14).

**Besinlerin etkisi:** İlaçlar genellikle, yemeklerle beraber alınmaktadır. Ağız yoluyla alınan tablet ve kapsül tarzı dozaj şekilleri bir miktar sıvıyla yutulur. Özellikle çocuklarda ilaç alımını kolaylaştırmak ve de olumlu psikolojik destek için ilaçlar, süt, meyva suyu, vb. sıvılarla verilmektedir. Bu sıvılar, bazı hallerde ilacın emilimini ve dolayısıyla biyoyararlanımını düşürebilirler. Bunun tipik örneği tetrasiklidir. Bu ilaç, süt ve süt mamüllerindeki kalsiyumla çözünmeyen bileşikler yapar ve emilim azalır.

Yiyecekten alınan asidik sıvılar (örneğin kola türleri ve gazozlar) idrarı asit pH'ya kaydırırlar. Bu da, birçok ilacın farmakokinetiğini değiştirir. Sülfatiazol, asidik idrarda böbrek tübüllerinden daha fazla geri emilir ve kan seviyesi artar ve terapötik etkisi çoğalır.

İdrar pH'sının alkali olması, bugün çok kullanılan aminoglikozit antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerini azaltırken, asidik idrar artırır. 8 gönüllüde standart bir kahvaltıdan sonra pinasidilin sürekli etkili tablet formülasyonlarının biyoyararlılığı araştırılmıştır. Atılma yarı ömrünün anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. İntestinal hareketlerin artmasıyla, ilacın intestinal yoldan geçişi hızlanmıştır. Gastrik boşalmanın gecikmesi, gastrointestinal sekresyonun artması ile ilacın çözünürlüğünün artması ve dolayısıyla biyoyararlılığın artması şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca önçalışmalar bu ilacın ilk geçiş metabolizmasına duyar olduğunu göstermiştir (8).

Yukarıya yazılmış olan bütün bu hususlar, ilaçla beraber alınan sıvıların ilacın etkisini değiştirebileceğini göstermektedir. Absorpsiyonu besin etkileşimi sonucunda azalan bazı antibiyotikler Tablo 1'de gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Antibiyotiklerin besinlerle etkileşmesi sonucu emilmelerinin azalması veya gecikmesi.

| İlaç        | Dozaj formu       | Besin                                   | Emilmede etki |
|-------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------|
| Doksisiklin | Kapsül            | Süt ve diğer besinler                   | Azalma        |
| Eritromisin | Film kaplı tablet | Standart kahvaltı                       | Azalma        |
|             | Film kaplı tablet | Karbonhidrat, yağ ve proteinli kahvaltı | Azalma        |
| Nafsilin    | Tablet            | Kahvaltı                                | Azalma        |
| Penisilin G | Süspansiyon       | Süt ve sıvı formül                      | Azalma        |
| Penisilin V | Süspansiyon       | Süt ve sıvı formül                      | Azalma        |
| Sefaklor    | Kapsül            | Standart kahvaltı                       | Gecikme       |
| Sefaleksine | Kapsül            | Standart hastane yemeği                 | Gecikme       |
|             | Süspansiyon       | Süt ve sıvı formül                      | Gecikme       |
| Tetrasiklin | Kapsül            | Süt                                     | Azalma        |

**İlacın verilış şekli:** 100 mg rimantidine HCl tabletinin hazırlanan çözeltisi 100 mg'lık rimantidine HCl şurubuna göre karşılaştırılmış ve Cmax ve AUC'lerine göre eşdeğer oldukları bulunmuştur. Yine rimantidine HCl tableti ile rimantidine HCl çözeltisi karşılaştırılmış ve tabletin % 17 kadar biyoyararlılığı fazla bulunmuştur (16).

**Kloramfenikol:** Dört ayrı kloramfenikol müstahzarı 10 denek üzerinde araştırılmış (Tablo 2). Eğri altında kalan alanlara göre bağıl biyoyararlılık % 34 ila 61 arasında değişmekte. Bu preparatların hepsi kimyasal eşdeğer olmasına rağmen arada farmasötik eşdeğerlik yoktur (3).

Tablo 2. Kloramfenikol biyoyararlanımı.

| Müstahzar | Eğri altındaki alan |
|-----------|---------------------|
| A         | 100 (Referans)      |
| B         | 53                  |
| C         | 61                  |
| D         | 34                  |

**Oksitetrasiklin:** Bir ticari müstahzar, 16 değişik piyasa preparatıyla 20 denek üzerinde biyoyararlılık açısından kıyaslanarak incelenmiş. Söz konusu preparat, diğerlerinin hepsinden üstün bulunmuş. Bu diğerleri arasında yedi tanesi, 0.6 µg/ml kan seviyesi vermiş. Bu değer, tetrasiklinin minimum etkili konsantrasyonundan daha düşüktür. Bu müstahzarların hepsi de kimyasal eşdeğerdir (2). Bu ilaçla yapılan diğer bir çalışmada, 12 değişik piyasa preparatı araştırılmıştır. Aralarında, % 100'e varan farklılıklar bulunmuştur.

**Penisilin:** Junscher ve Raaschou (5), penisilin V ve Na penisilin G türevlerini 400,000 ünite dozda hastalara oral yolla vermişlerdir. Ortaya çok değişik kan profilleri çıkmıştır. Yaptıkları ikinci bir deneyde, dağılma süreleri 1, 10, 30 ve 75 dakika olan dört değişik penisilin V tableti 10 gönüllüye verilerek, eğri altında kalan alanlar hesaplanmıştır. En büyük alanı, dolayısıyla da en büyük biyoyararlılığı, en çabuk dağılan tablet vermiştir. Diğerleri de, dağılma süreleriyle ters orantılı sonuçlar vermiştir. Ancak aralarında % 100'e varan farklılıklar söz konusudur. Bu preparatların hepsi kimyasal eşdeğer olmakla birlikte, görülüyor ki, biyolojik ve ya farmasötik eşdeğerlik söz konusu değildir.

**Griseofulvin:** Aoyagi ve arkadaşları (1) tarafından yapılan bir çalışmada, 11 ticari piyasa preparatı önce in-vitro testlere (özellikle çözünme hızı) tabi tutulmuştur. Bunlardan dört tanesi 12 gönüllüye verilerek biyoyararlılığı incelenmiştir. Çözünme hızı profillerinde farklılıklar olduğu ilk saptanan husustur. İn-vivo değerlendirmede ise, kan doruk seviyesinde % 60'a varan farklılıklar bulunmuştur. Ayrıca kan seviyeleri ile çözünme verileri arasında korelasyon bulunmuştur.

**Ampisilin:** Üç piyasa müstahzarı 15 denek üzerinde araştırılmış; her üçü de kimyasal eşdeğerdir. Maksimum kan düzeyi açısından aralarında farklılıklar bulunmuştur (13).

Aynı etken madde üzerinde Tırnaksız ve Ağabeyoğlu (12)'nin 1984'de yaptıkları bir araştırmada, dokuz piyasa müstahzarı önce in-vitro farmasötik kalite kontrolüne tabi tutularak hepsinin farmakope standartlarına uyduğu saptandı. Bunlardan üç tanesi altı denek üzerinde in-vivo biyoyararlılık açısından incelendi. Toplanan idrar verileri bu üçü arasında önemli farklılık göstermediyse de, sonuçlar bağlayıcı olmayıp, kan verileriyle ve oniki denekle çalışıldığında daha kesin sonuçların alınacağı kanısına varılmıştır.

## SONUÇ

Yukarıda verdiğimiz örnekler, piyasada bulunan müstahzarlar arasında biyoyararlılık farklılıkları olabileceğini açıkça göstermektedir. Kesin ve sağlam bilgi edinilmeden, müstahzarlar arasında eşdeğerliğin var olduğunu kabul etmek, bilimsel yönden yanlıştır. Aynı etken maddeyi içeren müstahzarların eşdeğer olduğunu söyleyebilmek için, elde somut bulgular olmalıdır. Bu da ancak kontrollü biyoyararlılık deneyleriyle elde edilebilir.

Diğer taraftan kimyasal eşdeğerlilikle farmasötik eşdeğerlilik aynı olmayıp, tamamen



farklı şeylerdir. İki müstahzar, kimyasal yönden eşdeğer olup, biyoyararlılıkları tamamen birbirine ters olabilir. Hastanın tedavisi için gerekli olan kimyasal eşdeğerlik değil, farmasötik eşdeğerliliklerdir.

## KAYNAKLAR

1. Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, Koibuchi M, Shibasaki T, Ejima A: Bioavailability of griseofulvin from tablets in humans and the correlation with its dissolution rate, *J Pharm Sci* 71: 1165 (1982).
2. Brice G W, Hammer H F: Therapeutic nonequivalence of oxytetracycline capsules, *JAMA* 208: 1189 (1969).
3. Glazko A J, Kinkel A W, Alegnani W C, Holmes E L: An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects, *Clin Pharmacol Ther* 9: 472 (1968).
4. Halebian J, McCrone W: Pharmaceutical applications of polymorphism, *J Pharm Sci* 58: 911 (1969).
5. Junsher H, Raaschou F: The solubility of oral preparations of penicillin V, *Antibiot Med Therapy* 4: 497 (1957).
6. Kraml M, Dubuc J, Duornik D: Gastrointestinal absorption of griseofulvin, *Arch Dermatol* 87: 179 (1963).
7. Marvel J R, Schlichting D A, Denton C, Levy E J, Cahn M M: The effect of a surfactant and of particle size on griseofulvin plasma levels, *J Invest Dermatol* 42: 197 (1963).
8. McBurney A, Farrow P R, Ward J W: Effects of food on the bioavailability of sustained-release pinacidil in humans, *J Pharm Sci* 77: 68 (1988).
9. Niazi S: *Book of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, Appleton-Century-Crofts, New York (1979).
10. Poole J W, Owen G, Silverio J, Ereyhof N J, Rosenman B S: Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin, *Current Ther Res* 10: 292 (1968).
11. Roe D A: Therapeutic significance of drug-nutrient interactions in the elderly, *Pharmacol Rev* 36: 1095 (1984).
12. Tırnaksız F, Ağabeyoğlu İ: Le control pharmacetique des preparations d'ampicilline utilisees en therapeutique et la biodisponibilite certains d'entre eux, *10.Balkan Eczacılık Kongresi*, Eylül (1984).
13. Uma S, Ayanoğlu G, Tuncer M: Türkiye'de sentez edilen ampisilinlerden hazırlanan bazı müstahzarların biyoyararlanım yönünden incelenmesi, *FABAD Derg* 7: 136 (1982).
14. Venkataram S, Rogers J A: Characteristics of drug-phospholipid coprecipitates. II. Bioavailability studies of griseofulvin in rats, *J Pharm Sci* 77: 933 (1988).
15. Wagner J G: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Pub Inc, Hamilton (1979).
16. Wills R J, Choma N, Buonpane G, Lin A, Keigher N: Relative bioavailability of rimantadine HCl tablet and syrup formulations in healthy subjects, *J Pharm Sci* 76: 886 (1987).