



Doctoral Thesis

Bioavailability of sulfisoxazole from long-acting oral dosage forms

Author(s):

Vaizoglu, Orhan

Publication Date:

1979

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000197697> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

BIOAVAILABILITY OF SULFISOXAZOLE FROM
LONG-ACTING ORAL DOSAGE FORMS

DISSERTATION
submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZURICH
for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by
MUHIDDIN ORHAN VAIZOGLU
Pharmacist, University of Ankara
born on January 14, 1950
citizen of Turkey

Accepted on the recommendation of
Prof.Dr.P.Speiser, referee
Prof.Dr.M.Soliva, co-referee

17. Summary and conclusion

The enzymatic hydrolysis rates of GTM(Glyceroltrimyristate) and PGDS(Propyleneglycol Distearate) by lipase was investigated, showing a 5-fold faster hydrolysis rate for GTM.

The influence of different concentrations of different ions on the in-vitro hydrolysis rate of GTM was studied.

After the choice of the two fats(GTM and PGDS),two prolonged-action oral dosage forms were prepared by a simple dispersion technique, using sulfisoxazole as the model drug. The extent of in-vitro release of sulfisoxazole from these two dosage forms in the presence and absence of lipase was studied. The results indicated complete release of sulfisoxazole from GTM and incomplete release from PGDS particles in the presence of lipase at the end of 6 hours. No difference in the extent of release of sulfisoxazole from GTM and PGDS particles in the absence of lipase was observed, showing the effect of hydrolysis-ability of the fat matrix on the extent of release.

Before starting with the in-vivo evaluation of the prepared dosage forms, the pharmacokinetic profile of sulfisoxazole had to be clarified.

A review of the previous literature about the pharmacokinetics of sulfisoxazole gave the impression that the puzzling results obtained could be due to the assay method which was used for the analysis of the blood and urine samples, namely the Bratton-Marshall procedure. As a result of this,an analytical method which enabled a separate quantitative assay of sulfisoxazole and its N⁴- acetyl metabolite by using High Pressure Liquid Chromatography was worked out, and the plasma and urine samples were analysed by this HPLC procedure.

The results indicated that only 75% of the applied dose will be eliminated as free + N⁴- acetylsulfisoxazole , indicating the presence of at least one more metabolism product, up to an extent of 25% of the applied dose. In the light of the results achieved, it was concluded that a more specific assay procedure than Bratton-Marshall is needed for the analysis of sulfonamides in body fluids.

Assuming overall linear kinetics, the pharmacokinetic parameters for each subject were estimated and presented.

The AUC data did not show any rank order for the different application forms, whereas a rank order for X_u^∞ and X_m^∞ data was observed. This observation lead to the suggestion that there could be some nonlinearities in the system and evidence for this phenomena was presented.

In-vivo evaluation of the dosage forms depending on X_u^∞ and X_m^∞ data was in agreement with the in-vitro experiments where the bioavailability of sulfisoxazole from GTM was better than from PGDS by all the subjects, showing the same rank order with the in-vitro results.

As far as the results of this study are concerned, if urine is collected long enough ($7 \times t_{1/2}$), the X_u^∞ and X_m^∞ data could possibly be used for the evaluation of the bioavailability of sulfisoxazole. On the other hand, comparison of plasma and urine data of the same dosage form by the same subject indicate of some nonlinearities, possibly of saturable character in the renal tubular system.

As a result, before going on using the AUC and X_u^∞ data for bioavailability estimations of sulfisoxazole, further detailed studies have to be carried out in order to clarify the suggested saturable nonlinearities.

18. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Es wurden die Hydrolysegeschwindigkeiten von GTM (Glyzerintrimyristat) und PGDS (Propyleneglykoldistearat) durch die Lipase untersucht, was eine 5 mal schnellere Hydrolysegeschwindigkeit für GTM gezeigt hat.

Der Einfluss verschiedener Konzentrationen von verschiedenen Ionen auf die in-vitro Hydrolysegeschwindigkeit von GTM wurde auch studiert.

Nach der Wahl von zwei verschiedenen Fetten (GTM und PGDS) wurden mit Sulfisoxazol als Modellwirkstoff zwei oral applizierbare Formen mit verlängerter Wirkung durch eine einfache Dispersionstechnik hergestellt. Die in-vitro Freigabe von Sulfisoxazole aus diesen zwei Applikationsformen wurde in An- und Abwesenheit von Lipase untersucht. Die Resultate haben vollständige Freigabe von Sulfisoxazol aus GTM- und unvollständige Freigabe aus PGDS-Partikeln in Gegenwart von Lipase nach 6 Stunden gezeigt. In Abwesenheit der Lipase wurde kein Unterschied bei der Freigabe von Sulfisoxazol aus GTM- und PGDS-Partikeln beobachtet. Dies zeigt den Einfluss der Hydrolysierbarkeit der Fettmatrix auf die Freigabe.

Vor der in-vivo Auswertung der hergestellten Applikationsformen sollte das pharmakokinetische Profil von Sulfisoxazol abgeklärt werden.

Die bisherige Literatur über die Pharmakokinetik von Sulfisoxazol machte den Eindruck, dass die von den anderen Autoren erhaltenen verwirrenden Resultate auf die Analysenmethode zurückzuführen sein könnte, und zwar, weil die für die Analyse der Blut- und Urin-Proben die Bratton-Marshall Methode verwendet wurde. Aus diesem Grund, wurde eine analytische Methode ausgearbeitet, die eine unabhängige quantitative Bestimmung von Sulfisoxazol und dessen N^4 -acetylmethylmetaboliten durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie ermöglicht. Nach dieser HPLC Methode wurden dann die Plasma- und Urin-Proben analysiert.

Die Ergebnisse haben gezeigt dass nur 75% der applizierten Dosis als unverändertes + N^4 -acetylsulfisoxazol eliminiert werden, was die Anwesenheit von wenigstens einen Metaboliten mit einer Metabolisierung bis zu 25% der applizierten

Dosis bedeutet. Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse wurde beschlossen, dass für die Analyse der Sulfonamide in den Körperflüssigkeiten eine spezifischere Analysenmethode als die Bratton-Marshall Methode benötigt wird.

Mit der Annahme dass lineare Kinetik vorliegt, wurden die pharmakokinetischen Parameter für jeden Probanden bestimmt und angegeben.

Die AUC-Daten haben keine Rangordnung für die verschiedenen Applikationsformen gezeigt, während eine Rangordnung für die X_u^∞ - und X_m^∞ - Daten beobachtet wurde. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass in diesem System manche Nichtlinearitäten vorliegen könnten. Hinweise für dieser Phänomene wurden dargestellt.

Die in-vivo Auswertung der Applikationsformen die sich aus den X_u^∞ - und X_m^∞ - Daten ergab, stimmte mit den in-vitro Experimenten überein, wobei bei allen Probanden die Bioverfügbarkeit von Sulfisoxazol aus GTM besser war als aus PGDS. Dies zeigt die gleiche Rangordnung wie die in-vitro Ergebnisse.

Betreffend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann gesagt werden, dass wahrscheinlich die X_u^∞ - und X_m^∞ - Werte für die Auswertung der Bioverfügbarkeit von Sulfisoxazol verwendet werden könnten, wenn genügend lange Zeit ($7 \times t_{1/2}$) Urin gesammelt wird. Andererseits weisen Vergleiche zwischen den Plasma- und Urin-Werten der gleichen Applikationsform beim gleichen Probanden, auf manche Nichtlinearitäten hin, wahrscheinlich auf Grund von Sättigungseffekten in den renalen Tubuli.

Als Schlussfolgerung kann man sagen, dass vor der Verwendung der AUC- und X_u^∞ - Werte für Bioverfügbarkeitsbestimmungen von Sulfisoxazol, weitere detaillierte Studien durchgeführt werden sollten mit dem Ziel, die vermuteten Sättigungserscheinungen abzuklären.