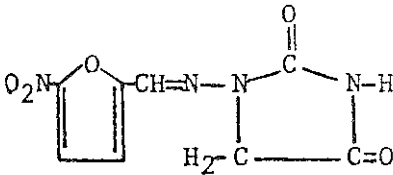


Biyoyararlanım Dosyası

Nitrofurantoin

Türkan ELDEM (*)
A. Atilla HINCAL (*)

Giriş : Nitrofurantoin idrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibakteriyel özellikte bir madde olup, ilk defa piyasaya «Furadantin» ticari ismi altında 1953 yılında Eaton firması tarafından çıkarılmıştır (1). Kimyasal yapısı 1-(5-Nitrofurfuriliden amino)-hidantoin olup kapalı formülü $C_8H_6N_4O_5$ dır (2-4). Açık formülü aşağıdaki şekil 1 de gösterilmektedir.



**Şekil 1 : Nitrofurantoinin
açık formülü**

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Molekül ağırlığı 238.2 olup, sarı, kokusuz, kristal veya ince toz halinde acı lezzette bir maddedir. 270-272°C de dekompoze olmaktadır. Nitrofurantoin UV de 367 nm'de maksimum absorpsiyon göstermektedir. 1 kısmı 5000 kısım su, 2000 kısım alkol, 200 kısım aseton, 16 kısım N-N-Dimetilformamitte çözünür. Nitrofurantoin pKa değeri 7.2 olan zayıf asit özellikle bir ilaçtır. Suda çözünürlüğü sınırlı olmasına rağmen alkali çözelti ve idrarda çözünmektedir. pH 7'de sudaki çözünürlüğü 19 mg/100 ml, pH 4.8' de 12.5 mg/100 ml'dir. Suda ve idrarda pH arttıkça çözünürlüğü artmaktadır. Ancak asit idrarda daha etkin olup, pH 8'in üzerinde antibakteriyel aktivitesi kaybolmaktadır. Nitrofurantoin ve nitrofuran-

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Hacettepe, ANKARA

toin içeren preparatlar 25°C'yi geçmeyen sıcaklarda ağız sıkıca kapatılmış ve ışık geçirmeyen kaplarda sağlanmaktadırlar (1-3,5).

MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

Nitrofurantoinin miktar tayini yöntemleri arasında spektrofotometrik (2,4), kolorimetrik (6) ve polarografik (1, 5) yöntemler bulunmaktadır.

FARMOKOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Geniş spektruma sahip olan nitrofurantoin birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde, özellikle *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve enterokokci şuşlarında etkindir (7). Nitrofurantoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (8), ancak ilacın bakterinin karbonhidrat metabolizmasına etki ederek asetil koenzim A'yı inhibe ettiği ileri sürülmektedir (4, 9). Ayrıca bakteri duvarının normal yapısının oluşumunu da bozmaktadır (10).

Nitrofurantoin gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olmaktadır (4, 11). Plazma proteinlerine % 25-60 oranında bağlanmaktadır. Nitrofurantoin ile sağlanan kan konsantrasyonu düşük olup daha çok idrarda birirmektedir. Nitrofurantoinin biyolojik yarı ömrü 20 dakika ile 1 saat arasında değişmektedir (5, 7, 11). Plasentadan di-

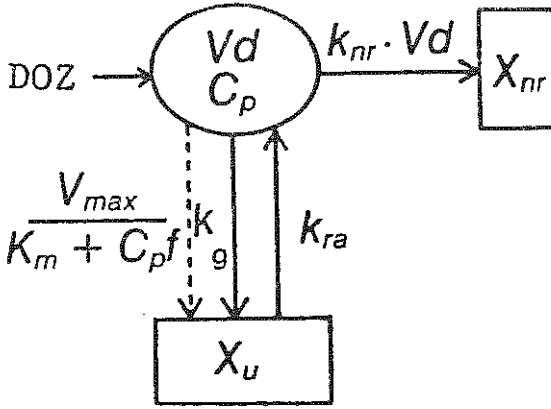
füze olmakta ve fetal sirkülasyonda düşük konsantrasyonda bulunmaktadır, ayrıca süte de geçtiği bildirilmektedir (5).

Tedavide 50-100 mg dozda günde 4 defa kullanılmakta olup, tedaviye 7-14 gün devam edilmektedir (7). Böbrekte glomerüler filtrasyon ile atılmakta ve tübüler reabsorpsiyona uğramaktadır. İdrarda, ortalama doz kullanıldığında 50-100 γ g/ml konsantrasyon arasında bulunmaktadır. İdrarda 32 γ g/ml konsantrasyonda etkin olduğu bildirilmektedir (4, 11). Böbrek fonksiyonlarının bozukluğunda idrarla atılımı önemli derecede azalmaktadır (12). Nitrofurantoinin % 40'ı idrarla değişmeden atılmakta ve idrara kahverengi bir renk vermektedir ve kan dışında bütün dokularda inaktive olmaktadır (5, 13).

Son zamanlarda yapılmış olan bir çalışmada Watari ve arkadaşları (14), nitrofurantoinin farmakokinetiğini tavşan üzerinde araştırmışlar ve 0.5 ile 15 mg/Kg dozda renal itrahını incelemişlerdir. Artan doz ile tübüler sekresyonda doza ve zamana bağlı non-lineer kinetik (Michaelis-Menten kinetiği) oluştuğunu açıklamışlardır. Araştırmalarında nitrofurantoinin i.v. enjeksiyondan sonra disposisyonu 1. derece non-renal eliminasyon ve renal eliminasyon ile tek kompartmanlı modele göre ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Nitrofurantoinin glomerüler filtrasyon, aktif tübüler sekresyon, non-iyonik difüzyon ile reabsorpsiyon ve non-renal

eliminasyon proseslerini içeren ve tek kompartmanlı modele uygunluk gösteren dispozisyonu Şekil 2'de

gösterilmektedir. Ayrıca non-renal hız sabiti de doza bağımlı bulunmuştur.



Şekil 2 : Nitrofurantoinin i.v. enjeksiyondan sonra dispozisyonu (V_d : Dağılım hacmi; V İdrar akış hızı; C_p : İlacın plazma konsantrasyonu; f : Plazmada serbest ilaç fraksiyonu; k_g : Glomerüler filtrasyon hızı; k_{nr} : Resorpsiyon klerensi; K_m : Michaelis-menten hız sabiti; X_{nr} : Non-renal kompartmandaki ilaç miktarı; X_u : İdrarda bulunan ilaç miktarı) (14)

Nitrofurantoinin istenmeyen yan etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı bulunmaktadır. Yüksek kan konsantrasyonunda polinörit, uzun süreli kullanımında ise pulmoner ödem, lökopeni ve hemolitik anemi gözlenebilmektedir. Ayrıca genetik olarak glikoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve karaciğer harabiyeti olan hastalarda megaloblastik anemi, agranülositoz ve hemolitik anemi oluşmaktadır (4, 7).

Nitrofurantoin ile nalidiksik asit ve nitrofurantoin ile oksolinik asit arasında antibakteriyel etkileri açısından antagonizma olduğu bil-

dirilmektedir (8). Ayrıca nitrofurantoin, özellikle probenesid ile birlikte yüksek dozlarda kullanıldığında böbrek klerensi azalmakta ve serum düzeyi artmaktadır. Buna bağlı olarak toksisitesi (örneğin, polinöropatiler) görülebilmekte veya ilacın idrar yollarındaki antibakteriyel etkisi azalabilmektedir. Bu nedenle mümkünse bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır. Sülfonpirazon gibi ürikozüririk ilaçlarda nitrofurantoinin itrahi üzerinde probenesid benzeri etki gösterebilmektedir. Bunun dışında nitrofurantoin ile birlikte kullanıldığında oral kontraseptiflerin etkisiz kalabilmesi de bildirilmektedir, ancak

bu etkileşmenin mekanizması anlaşılmamıştır (15).

BIYORYARLANIM

Nitrofurantoin biyoyarlanım sorunu olan ilaçlar grubunda bulunmaktadır (16, 17). Tablet veya kapsül şeklindeki tek dozluk piyasa preparatlarının çoğunun farmakopelerde bildirilen testlere uymadığı ve in vitro- in vivo korelasyonunun iyi olmadığı çeşitli araştırmalarda belirtilmektedir (18-20). Nitrofurantoinin bu özelliği suda çözünürlüğünün az olması, çözünme hızının ise partikül büyüklüğüne ve pH'ya bağlı olmasındandır. Ayrıca ilacın absorpsiyon hızının ve biyoyarlanımının partikül büyüklüğünden etkilendiği gösterilmektedir. Bu nedenle nitrofurantoinin makrokristal ve mikrokristal şeklinin biyoyarlanımını araştırılmıştır. Makrokristal şeklin absorpsiyonu daha yavaş olup, etki süresi uzamakta, ayrıca makrokristal halde en sık görülen yan tesirler olan bulantı ve kusma azalmaktadır (21).

Bunun dışında nitrofurantoin besin ile alındığında absorpsiyonunda değişme gözlenmektedir. Besin ile alınması sonucu idrar konsantrasyonu artmakta ve gastrointestinal kanaldaki yan etkileri azalmaktadır. Bu durum, besin veya sütle nitrofurantoinin midede daha uzun kalmasına, ayrıca mide muhtevasının besinle daha alkali özellik kazanıp, daha fazla maddenin çözünmesi ve absorpsiyonunun artmasına bağlanmaktadır (21, 22).

Biyoyarlanımında görülen farklılıklar nedeni ile nitrofurantoinin normal piyasa preparatları üzerinde yapılan çalışmalar oldukça fazladır. Çeşitli farmakopelerde nitrofurantoinin 50-100 mg lık tabletlerinin çözünme hızı için kısıtlamalar bulunmaktadır. Örneğin, U.S.P. XVIII (23) de nitrofurantoinin etikette kayıtlı miktarının % 60 ının çözünmesi için gerekli zaman 1 saatten az olmamalı şeklinde belirtilmektedir. U.S.P. XIX (24) de ise nitrofurantoinin bildirilen miktarının % 25 ile % 60'ının 1 saat içinde çözünmesi istenmektedir. U.S.P. XX-NF XV (4) de 1 saat içinde çözünmesi istenen miktarı, bildirilen miktarın % 25'inden az olmaması şeklindedir.

Mc Gilveray ve arkadaşları (25) nitrofurantoinin 5 değişik piyasa preparatını incelemişler ve U.S.P. XVIII (23) e göre çözünme hızı için istenilen koşulu sağlamadığını saptamışlardır. Araştırmacılar nitrofurantoin ile tablet formülasyonunun güçlüğünü belirtmişler ve bu madde için biyoyarlanım testlerinin gerektiğini açıklamışlardır.

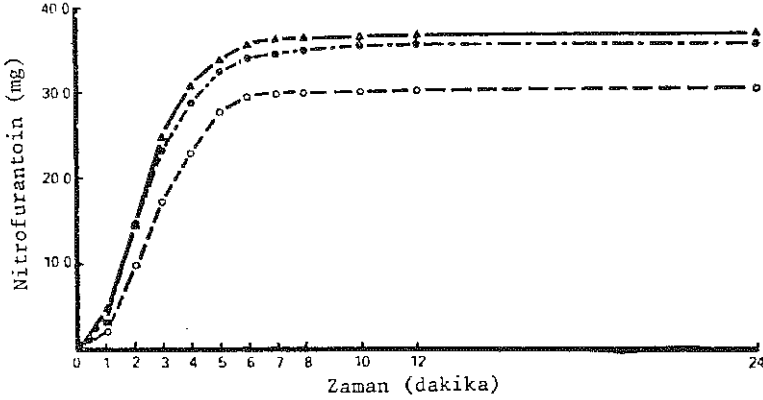
Hossie ve arkadaşları (26) ise değişik maddelerin çözünme hızları ile yaptıkları çalışmalarında 18 değişik firmaya ait nitrofurantoinin piyasa preparatlarını incelemişler ve 9 firmanın preparatının çözünme hızlarının U.S.P. XVIII (23)'e uygun olmadığını göstermişlerdir.

Meyer ve arkadaşları (27) nitrofurantoinin 50 ve 100 mg lık 14

değişik piyasa preparatının biyoyararlılığını araştırmışlardır. İn vitro testler sonucu U.S.P. XVIII'ye göre 60. dakika sonunda çözünme hızının % 7.60 - 57.58 arasında değiştiğini bulmuşlar, ayrıca idrarla kümülatif itrahi yönünden preparatlar arasında önemli farklılıklar saptamışlardır.

Di Santo ve arkadaşları (18) ise nitrofurantoinin biyoyararlılığı üzerinde yaptıkları çalışmalarında 4 değişik firmanın 100 mg nitrofurantoin içeren tabletlerini «Fura-

dantin» ile in vitro - in vivo açıdan karşılaştırmışlardır. Preparatların U.S.P. XVIII (23)'ye göre farmakope istenilen koşullara ve özelliklere uyduğunu saptamışlar, ancak preparatların in vivo testler sonucu biyoesdeğer olmadığını gözlemişlerdir ve çalışmalar sonunda elde edilen bulguların in vivo ile ilişki sağlayamadığını açıklamışlardır. 1. ve 2. çalışmalarında 100 mg nitrofurantoin içeren preparatların 0-24 saat arasında idrarla toplam kümülatif itrah edilen miktarları Şekil 3 ve 4 de gösterilmektedir.

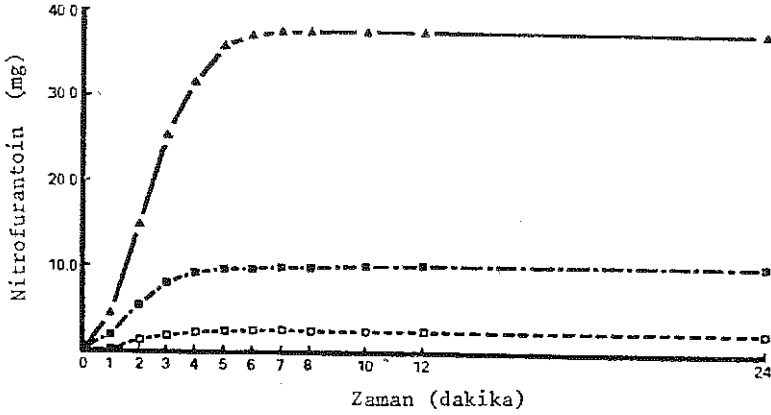


Şekil 3: 100 mg nitrofurantoin içeren tabletlerin oral uygulanması sonucu nitrofurantoinin sağlıklı 15 erkek denekden elde edilen ortalama kümülatif itrah edilen miktarı (1. Çalışma, ● A ile tedavi, ○ B ile tedavi, ▲ Standard (Fruadantin) ile tedavi) (18).

Nitrofurantoinin biyoyararlanımını artırmak amacıyla sürekli etki sağlayan formülasyonları da çeşitli araştırmacılar tarafından denenmiştir. Özellikle maddenin gastrointestinal kanalda birden çözünüp, mide ve barsakta oluşturduğu tahriş nedeniyle ortaya çıkan bu-

lanti ve kusmayı yoketmek, nitrofurantoinin salıverilmesini geciktirmek ve etki süresini uzatabilmek için bu tür dozaj şekillerinin hazırlanması istenmektedir (28, 29, 30).

Elkhouly ve arkadaşları (28) nitrofurantoinin sürekli etki sağlayan çift ve tek katlı tabletlerini



Şekil 4 : 100 mg nitrofurantoin içeren tabletlerin oral uygulanması sonucu nitrofurantoinin sağlıklı 15 erkek denekden elde edilen ortalama kümülatif itrah edilen miktarı, (2. Çalışma, ■ D ile tedavi, □ E ile tedavi, ● Standard (Furadantin) ile tedavi) (18).

polivinil asetat krotonik asit kopolimeri kullanarak hazırlamışlardır ve çalışmaları sonunda in vitro . in vivo korelasyonun iyi olduğunu gözlemişlerdir.

Conte ve arkadaşları (29) yüksek dansiteli polietileni matriks maddesi olarak kullanarak nitrofurantoinin inert matriks tabletlerini, Eldem (30) ise nitrofurantoinin plastik matriks tabletlerini polivinil klorür ile, hidrofilik matriks tabletlerini polivinil pirolidon kullanarak hazırlamıştır. Her iki tip matriks tabletde de etken maddenin in vitro salıverilme hızı sabit bulunmuş olup, hidrofilik matriks tabletlerin bu tür bir formülasyon için daha uygun olduğu belirtilmiştir.

Biyoyararlanım sorunu olan nitrofurantoin ve bunun gibi maddeler üzerinde yapılan çalışmalar

devam etmektedir. Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin yeterince değerlendirilebilmesi ve bir sonuca ulaşılabilmesi için in vivo deneyler özellikle fazla sayıda denekle yapılmalı ve bu sonuçlar farmakokinetik verilere etki eden faktörler (genetik olarak indüklenen bireysel değişiklikler, genotip, yaş, sağlık durumu, vücut ağırlığı, cinsiyet, yaşam şekli, vücut bölgesi, biyoritm, beslenme, fiziksel aktivite, diğer ilaçların birlikte kullanımı gibi) gözönüne alınarak değerlendirilmelidir (31, 32).

Ayrıca in vivo deneylerden elde edilen farmakokinetik verilerin değerlendirilmesinde FIP'inde son yayınlarında kullanılmasını önerdiği yeni yöntemler kullanılmalıdır (33). Bu yöntemlerde örneğin, plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alan ve zamanın kore-

lasyonu yerine, veriler daha temel kurullarla matematiksel olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemler günümüze kadar en çok elektrik mühendisliğinde kullanılmış olan Lineer Sistem Analizini içeren konvolusyon ve dekonvolusyon yöntemleri olup, klasik farmakokinetik modellere bağlı olmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Lineer Sistem Analizinde uygulanan ilaç (input) ve cevap (output) arasındaki ilişki konvolusyon ve dekonvolusyon teknikleri ile matematiksel olarak kurulmakta ve elde edilen sonuç istatistiksel korelasyondan daha gerçekçi ve kesin olmaktadır (34).

KAYNAKLAR

1. The Bioavailability of Drug Products, Am. Pharm. Assoc., Kümülatif Baskı, 1978.
2. British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973), The Pharmaceutical Press, Londra, 1973.
3. Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
4. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20, Baskı - The National Formulary (N.F. XV) 15. Baskı, Easton, Mack Printing Comp., 1980.
5. Martindale The Extra Pharmacopeia, Reynolds, J.E.F., (ed), The Pharmaceutical Press, Londra, 28. Baskı, 1982.
6. Bhatkar, R.G., Chodanker, S.K., «Colorimetric Determination of Nitrofurantoin», Ind. J. Pharm. Sci., 8, 23-24, 1980.
7. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6. Baskı, Macmillian Pub. Co., New York, 1980.
8. Gleckman, R., Alvarez, S., Joubert, D.W., «Drug Therapy Reviews : Nitrofurantoin», Am. J. Hosp. Pharm., 36, 342-346, 1979.
9. Paul, M.F., Bryson, M.J., Harrington, C., «Effect of Furacin on Pyruvate Metabolism», J. Bio. Chem., 219, 463-471, 1956.
10. Lorian, V., Popoola, B., «The Effect of Nitrofurantoin on the Morphology of Gram Negative Basilli», J. Inf. Dis., 125, 187-189, 1972.
11. Conklin, J.D., «Biopharmaceutics of Nitrofurantoin», Pharmacology, 8, 178-181, 1972.
12. Sachs, J., Geer, T., Noell, P., Kunin, C.M., «Effect of Renal Function on Urinary Recovery of Orally Administered Nitrofurantoin», N. Eng. J. Med., 278, 1032-1035, 1968.
13. Baran, B.R., Rowles, B., «Factors Affecting Coloration of Urine and Feces», J. Amer. Pharm. Assoc., NS 13, 138-142, 1973.
14. Watari, N., Aizawa, K., Kaneiwa, N., «Dose-and Time-Dependent Kinetics of the Renal Excretion of Nitrofurantoin in

the Rabbit», *J. Pharm. Sci.*, 74, 165-170, 1985.

15. Ayanoğlu, G., Barlas, E., Bulut-Öner, F., Eldem, T., Gürkan, H., Önay-Başaran, S., Şumnu, M., Ünlü, N., Üstel, İ., Yalabık-Kaş, S., *İlaç Etkileşmeleri*, Şafak Matbaası, Ankara, 1984.

- 2 x 16. Schneller, G.H., «Hazard Therapeutic Nonequivalency of Drug Products», *J. Amer. Pharm. Assoc.*, NS 9, 455-1969.

17. Ayanoğlu, G., (Çev.) *Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik*, Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, İstanbul, 1981.

- 3 x 18. Di Santo, A.R., Chodos, D.J., Phillips, J.P., De Sante, K.A., Stoll, R.G., «Clinicial Bioavailability of Nitrofurantoin-A Case of Bioinequivalency», *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 13, 220-227, 1976.

- 4 x 19. Mendes, R.W., Mash, S.Z., Kanumuri, R.R., «Effect of Formulation and Process Variables on Bioequivalency of Nitrofurantoin I: Preliminary Studies», *J. Pharm. Sci.*, 67, 1613-1616, 1978.

- 5 x 20. Mendes, R.W., Mash, S.Z., Kanumuri, R.R., «Effect of Formulation and Process Variables on Bioequivalency of Nitrofurantoin II: In Vitro - In Vivo Correlation», *J. Pharm. Sci.*, 67, 1616-1619, 1978.

- 6 x 21. Mannistö, P., «The Effect of Crystal Size, Gastric Content

and Emptying Rate on the Absorption of Nitrofurantoin in Healthy Human Volunteers», *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 16, 223-228, 1978.

22. Rosenberg, H.A., Bates, T.R., «The Influence of Food on Nitrofurantoin Bioavailability», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 20, 227-232, 1978.

23. *The United States Pharmacopeia (U.S.P. XVIII)*, 18. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1970.

24. *The United States Pharmacopeia (U.S.P. XIX)*, 19. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1975.

- 7 x 25. Mc Gilveray, I.J., Mattok, G.L., Hossie, R.D., «A Study of Bioavailabilities and Dissolution Rates of Commercial Tablets of Nitrofurantoin», *J. Clin. Pharm. Pharmacol.*, 23 Suppl., 246 S, 1971.

- 8 x 26. Hossie, R.D., Mc. Gilveray, I.J., Mattok, G.L., Mainville, C.A., «Compendial Dissolution Characteristics of Commercial Formulations», *Canad. J. Pharm. Sci.*, 8, 37-42, 1973.

27. Meyer, M.C., Slywka, G.W.A., Dann, R.E., Whyatt, P.L., «Bioavailability of 14 Nitrofurantoin Products», *J. Pharm. Sci.*, 63, 1693-1698, 1974.

28. Elkhoully, A.E., Elgindy, N.A., Elkhawas, F., Elegakey, M.A., «Release Studies of Nitrofurantoin from Polyvinyl Acetate

- Crotonic Acid Copolymers», **Canad. J. Pharm. Sci.**, 9, 54-57, 1974.
29. Conte, U., Colombo, P., Caramella, C., La Manna, A., «Sustained Release Nitrofurantoin Tablets by Direct Compression», **Farmaco. Ed. Pr.**, 54, 306-316, 1979.
 30. Eldem, T., **Sürekli Salmım Sağlayan Nitrofurantoin Tabletleri Üzerinde Formülasyon Çalışmaları**, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Endüstriyel Eczacılık Programı Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1981.
 31. Hüttenrauch, R., Speiser, P., «In Vitro-In Vivo Correlation: An Unrealistic Problem», **Pharm. Research**, 3, 97-107, 1985.
 32. Whiting, B., Kelman, A.W., «The Population Approach to Kinetic Parameter Estimation», **Pharmaceut. Med.**, 1, 111-115, 1985.
 - ga 33. Joint Report of the Section for Control Laboratories and the Section of Industrial Pharmacists of the F.I.B., «Correlation of Drug Availability In Vitro and In Vivo: Recommended Methods», **Pharm. Ind.**, 46, 941-943, 1984.
 34. Langenbucher, F., Möller, H., «Correlation of In Vitro Drug Release with In Vivo Response Kinetics», **Pharm. Ind.**, 45, 623-628, 1983.