

Biyogazartanım Dosyası

FENİTOİN

Sibel ÇEPIK (*)

Murat ŞUMNU (*)

A. Atilla HINCAL (*)

GENEL BİLGİLER

Grandmal epilepside belirgin bir sedasyon yapmaksızın kullanılan fenitoin oldukça selektif bir ilaçtır. 5,5-difenil-2,4-imidazolidindion yapısındadır. Tedavi amacıyla genellikle sodyum tuzu kullanılmaktadır. pKa'sı 8,3-9,2 olarak bulunmuştur (1). Çözünme hızı çok yavaş olduğu için değişik biçimlerde hazırlanması düşünülmüştür. Bu amaçla solvan depolama yöntemi (2), küresel kristalizasyon tekniği (3) ve polivinilpirolidon ve sodyum dodesilatla çöktürme yöntemi (4) kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Miktar Tayini

Fenitoinin miktar tayini ve teşhisi için literatürde spektrofotometrik (5), kolorimetrik (5, 6), gaz kromatografisi (7, 8), gaz-sıvı kromatografisi (9) yöntemleri vardır.

Spektrofotometrik yöntemde okuma 235-265 nm dalga boyunda

yapılmaktadır (2, 10). Plazma seviyelerinden teşhisi için enzim immunoassay metodu (2), idrardan teşhisi için gaz-sıvı kromatografisi yöntemleri (2) kullanılmaktadır. Türk farmakopesinde verilen yöntem ise titrimetrik esasa dayanır, ancak yöntem hassas olmadığı için tercih edilmemektedir (11).

Farmakolojik Özellikleri

Fenitoin, grandmal epilepsiye karşı en fazla tercih edilen antiepileptiktir (12). Kısmi tutarıklara karşı da etkilidir. Postoperatif epilepsiyi önleyebilir. Santral sinir sistemindeki ve periferdeki bütün nöronlarda membran stabilizasyonu yapar, böylece stimülasyon eşliğini yükseltir, refrakter periyodu uzatır, sinaptik aşırımı inhibe eder ve post-tetanik potansiyalizasyonu güçlü bir şekilde deprese eder. Bu nöronal etkilerinden dolayı, deşarjların primer odaktan santral sinir sisteminin normal bölgelerine yayılma-

(*) H.Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Ankara.

sını inhibe etmek suretiyle, epileptik tutarıkların oluşmasını önlediği kabul edilmektedir. Miyokard membranı üzerinde stabilizan etkisi vardır. Fenitoin, temporal lob (psikomotor) epilepsilerinde fokal serebral epilepsilerde ve ikincil olarak da jeneralize olan tutarıklarda da kullanılır. Ayrıca migren ve trigeminus nevralsisinde ağrıyı geçirebilir. Kalpteki ritm bozukluklarında da kullanılabilir (13, 14).

Epilepsi tedavisinde ağızdan günde 300-600 mg fenitoin verilir. Terapötik plazma konsantrasyonu 10-20 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ 'dir. Konsantrasyon 20 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ 'in üstünde ise nistagmus çok sık görülür, 30 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ 'ye eriştiğinde ataksi ve dizartri belirir : 40 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ 'nin üstünde ise mental bozukluklar ortaya çıkar (13, 15).

FARMAKOKİNETİK VE BİYİYARARLANIM

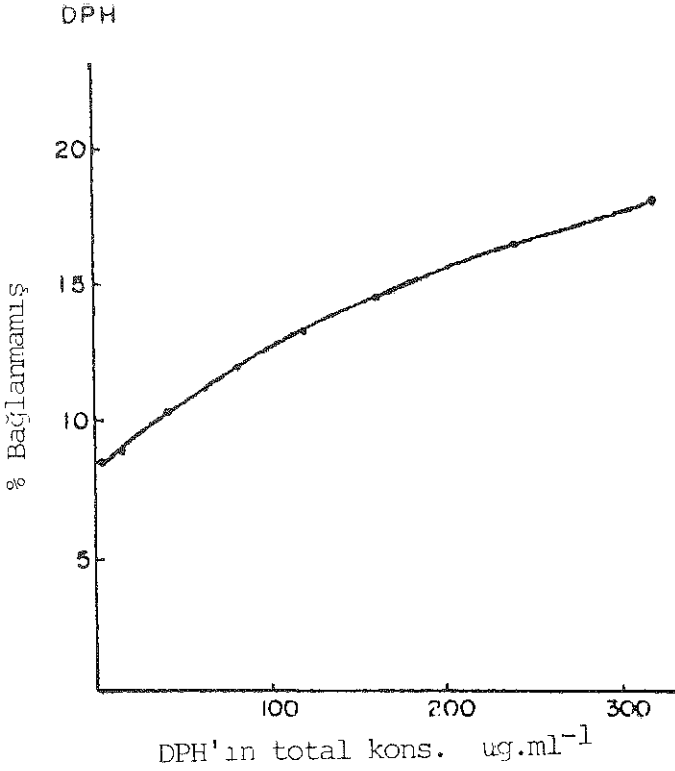
Fenitoinin oral kullanımında absorpsiyonu esas olarak ince barsaklardan non-iyonize formunun pasif difüzyonu ile gerçekleşir. Ancak mide-barsak kanalından absorpsiyon hızı nispeten yavaş ve kişiler arasındaki farklılık fazladır. Karaciğerde enterohepatik sıklusa girer. Fenitoin kana geçtikten sonra hızlı ve reversiblen olarak plazma proteinlerine bağlanır. İnsanlarda bu bağlanma oranı % 89'dur (% 69- % 96) (15).

In vitro olarak yapılan bir çalışmada plazma proteinlerine bağlanma üzerine etki eden faktörler

araştırılmıştır (16). Bunun için donör kanı ve radyoaktif karbon kullanılmış, yöntem olarak da ultrafiltrasyon tekniği uygulanmıştır. Oda sıcaklığında % 92.6 olan plazma proteinlerine bağlanma oranı 37°C'de bulunan plazma proteinlerine bağlanma oranından yüksektir. Bu sonuç da artan sıcaklığın plazma proteinlerine bağlanmayı düşürdüğünü göstermiştir. Başka ilaçların varlığı da plazma proteinlerine bağlanma oranını düşürür. Örnek olarak salisilik asit ve fenilbutazon verilebilir (17). İlacın total plazma konsantrasyonunun artmasıyla da fenitoinin bağlanmamış fraksiyonunun arttığı Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastadaki nöbetlerin sıklığı ve şiddeti de bağlanmayı azaltabilir (16).

Fenitoinin oral alımını takiben plazma yarılanma ömrü 7 saatten 42 saate kadar değişen sınırlar içinde ortalama 22 saattir. Ancak yapılan bir başka çalışmada I.V. fenitoin uygulanmış ve plazma yarılanma süresi 10-15 saat olarak bulunmuştur (15).

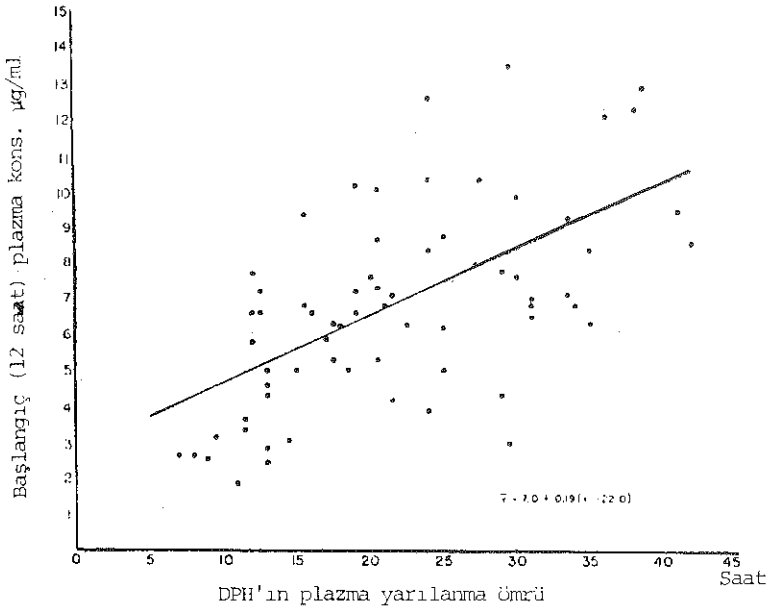
Fenitoinin plazma yarılanma süresinde doz önemli bir faktördür. Doz ve plazma yarılanma süresi ilişkisini saptamak için yapılmış bir çalışmada 70 sağlıklı gönüllüye oral olarak günde 3 defa ve 3 gün süreyle 100 mg sodyum fenitoin (DİLANTİN) verilmiş, bunu takiben 4 gün boyunca sabahları aynı saatte kan örnekleri alınmıştır (18). İlk örnek fenitoinin son dozundan yaklaşık 12 saat sonra



Şekil 1 : İnsan kanındaki DPH'in total konsantrasyonunun artmasıyla DPH'in bağlanmasına etkisi.

toplanmıştır (normal doz). Değişik dozlardaki fenitoinin plazma yarılanma süresinin bulunması için deneklere, deneyler arasında en az 14 gün olması koşuluyla 100 mg'a kadar değişen doz uygulaması yapılmış. Kronik uygulamasının plazma yarılanma ömrü üzerindeki etkisini bulmak içinse günde 3 kez ve 3 gün boyunca 100 mg'lık doz uygulamasından sonra her deneye 42 günlük periyodlarla 100 mg fenitoin verilmiş ve son dozdan 4 gün sonra kan örnekleri alınarak plazma yarılan-

ma süreleri belirlenmiş. Normal dozlarda ilaç uygulamasından sonra bulunan yarılanma süresi 22 ± 9 saat olarak bulunmuş, ancak zenci deneklerde bu süre, uygulanan doz aynı, başlangıç plazma konsantrasyonları da çok yakın olduğu halde 26.5 saat olarak tespit edilmiştir. İlacın kronik uygulamasından sonra bulunan yarılanma süreleri bazı deneklerde uzamış bazılarında ise kısalmıştır (Şekil 2). Deneklerin bazılarında uzun süreli ilaç uygulanmasından sonra yarılanma öm-



Şekil 2 : DPH'in plazma yarı ömrü ve başlangıç (12 saat) DPH'in plazma konsantrasyonu Regresyon çizgisi 0'dan çok farklı. ($P > 0.001$)

rünün kısa olması ise artan metabolizma hızına bağlanabilir (18, 19). Yüksek başlangıç konsantrasyonundan dolayı uzun süre ilaç uygulanılmasından sonra yarılanma süresinin uzaması beklenebilir (Tablo 1). Plazmada fenitoinin görülmemesi doza ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Yarı ömrün bu doz bağımlılığı ilaç metabolizmasındaki hız sınırlayıcı enzim saturasyonu ile açıklanabilir. Enzim reaksiyonunun hızı sadece fazla enzim varlığında substrat konsantrasyonu ile direkt orantılıdır. Yüksek substrat konsantrasyonu ile direkt orantılıdır. Yüksek substrat konsantrasyonunda hız göreceli olarak düşüktür (18).

İ.V. fenitoin uygulamasından sonra ilacın iki kompartmanlı açık modele uyduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada daha düşük konsantrasyonda madde kullanıldığında yarılanma süreleri arasında mükemmel bir uyum olduğundan söz edilerek bu konsantrasyonda non-lineer metabolizmanın önemli bir faktör olmadığı ileri sürülmüştür. Buna ilaveten plato veya 2. pik oluşma zamanlarının denekten deneye fark ettiği vurgulanmıştır (20).

Fenitoin esas olarak idrar ve feçesle metabolik ürünler olarak atılır. İdrarla atılan metabolize olmamış fenitoin toplam ilacın % 5'inden azdır. Alınan doz karaciğerin mikrozomal enzimleri tarafından

Denek	İlaç alınmadan önce		İlaç alındıktan sonra	
	Yarı Ömür (saat)	12 saat plazma DPH kons $\mu\text{g.ml}^{-1}$	Yarı ömür (saat)	12 saat Plazma DPH kons $\mu\text{g.ml}^{-1}$
S. W.	17.5	6.3	9.0	4.7
J. C.	31.0	6.5	20.5	5.4
J. H.	29.0	3.4	12.0	3.1
A. B.	29.5	3.0	21.0	7.1
R. J.	35.0	6.2	31.0	13.4
J. F.	29.0	4.3	32.5	12.8
L. Z.	20.5	7.5	25.0	10.3

Tablo 1 : Uzun süre ilaç kullanmanın plazma yarılanma süresine etkisi.

p-hidroksilasyonla inaktive edilir (13, 15). p-Hidroksilli metabolit, 5-(p-hidroksifenil)-5-fenilhidantoin (HPPH) glukuronik asitle birleşerek böbreklerden idrara ve kısmen de safraya itrah edilir. Atılan metabolit miktarı doza bağlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü metabolizma hızındaki değişkenlikler nedeniyle ortalama 32 saat (7-42) olarak bulunmuştur (15).

İdrarda fenitoinin değişmeden atılımı, idrar pH'sına bağlıdır. İdrarın alkalileştirilmesi sonucu daha çok iyonize formlu ilaç atıldığından dolayı böbrekten geri emilim düşer ve değişmeden atılan ilaç artar (15).

Absorpsiyon ve metabolizmasındaki değişkenlikler ve formülasyondaki katkı maddelerinin türüne

göre biyoyararlanımın değişmesi nedeniyle tedavi sırasında hastanın plazma konsantrasyonunun izlenmesi gerekir.

Biyoyararlanımdaki farklılıkların sadece bireysel farklılıklardan değil de dozaj formlarındaki farklılık, fabrikasyon işlemleri gibi durumlardan ileri geldiği düşünüldüğünden 2 farklı piyasa preparatı deneklere tek oral doz olarak verilmiş, plazma seviyeleri ölçülmüş, 15 günlük kronik ilaç uygulaması boyunca plazma seviyelerinde önemli farklılıklar bulunmuştur (15). Sonuçta da bu farklılık in vitro dissolüsyon çalışmasıyla beirlenen preparatın agregasyon karakteristiklerinden ileri geliyor denmiştir. Kronik uygulamadaki durum ilacın kronik alınımı boyunca plazma

konsantrasyon platosuna dayandırılmış, fenitoinin karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmalarındaki zorlukların doza bağlı etkiler, eliminasyon kinetiğindeki büyük bireysel farklılıkları ve olası enzim induksiyonu nedeniyle olduğu ifade edilmiştir (15).

Piyasadaki fenitoin preparatlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada beş preparat kullanılmış ve fenitoin konsantrasyonları tükürükten ölçülmüştür (19). Deneklerin klinik analizleri yapıldıktan sonra 24 saat boyunca hiçbir ilaç almalarına izin verilmemiş ve her dozdan önce 9 saat ve sonra 3 saat boyunca bir şey yememeleri istenmiştir. Her denek 300 mg fenitoini 5'i oral 1'i I.V. olmak üzere birer hafta arayla almışlardır. Oral dozlar 200 ml suyla alınmış ve ağız hemen ve 15 dakika sonra çalkalanmıştır. I.V. doz-

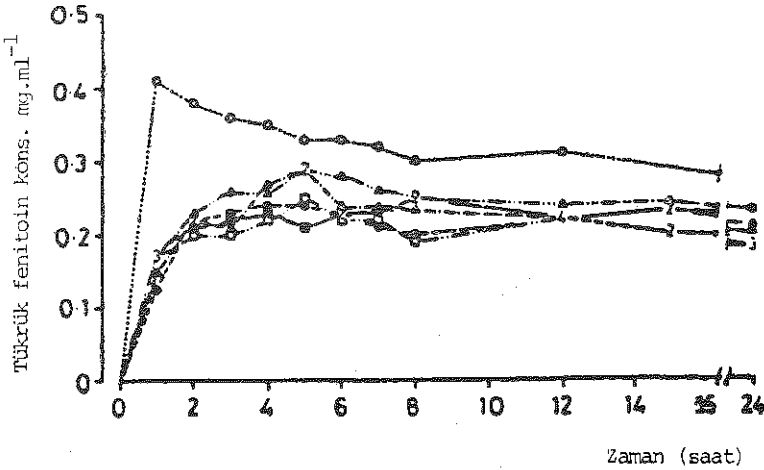
lar ise 50 ml serum fizyolojik içinde 30 dakika süresince yavaş infüzyon şeklinde verilmiştir. Her preparat için fenitoinin tükürük konsantrasyonu - zaman eğrileri altında kalan alan (AUC) trapezoidal kurala tespit edilmiştir.

$$F = \frac{\text{AUC (p.o.)}}{\text{AUC (i.v.)}} \cdot \frac{\text{DOZ (i.v.)}}{\text{DOZ (p.o.)}}$$

eşitliğinden biyoyararlanım katsayısı bulunmuştur. 6 dozdan sonra ilk 24 saat boyunca tükürük fenitoin konsantrasyonu - zaman eğrileri Şekil 3'te görülmektedir. Elde edilen sonuçları hem AUC hem

o → 24

de F (biyoyararlanım katsayısı) değerindeki önemsiz sapma nedeni ile, üzerinde çalışılan fenitoin preparatları arasında önemli bir farklılık bulunmadığını göstermiştir.



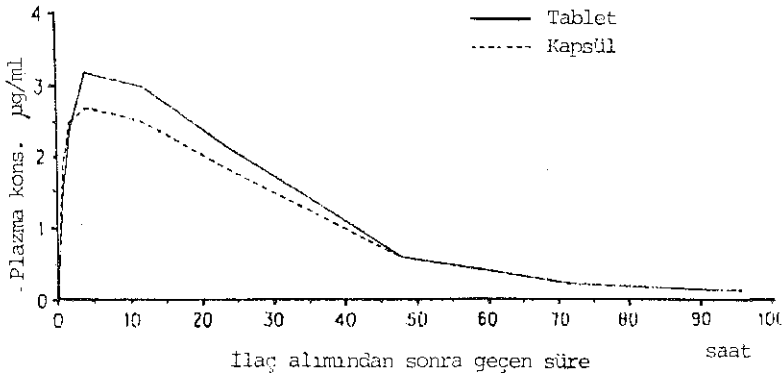
Şekil 3 : Tükürük Fenitoin konsantrasyonu - zaman grafiği

0 → I.V. doz, diğer semboller değişik fabrikasyonları ifade ediyor.

Tablet ve kapsüllerden fenitoinin absorpsiyonunun ve metabolizmasının incelendiği bir çapraz çalışmada deneklerin 6'sına birinci gün 250 mg'lık fenitoin, 15. gün ise 248 mg'lık fenitoin kapsülü verilmiş. Diğer 5 deneğe ise 1. gün kapsül, 15. gün tablet verilmiş. Fenitoin düzeylerini saptamak amacıyla ilaç uygulamasından hemen önce ve uygulandıktan sonra kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Yapılan deneyler sonunda 8. ve 12. saatler dışında fenitoin plazma düzeyleri arasında fark bulunmadığı görülmüş (Şekil 4). Farklı dozaj şekilleri ile elde edilen alanlar normalize edildiğinde preparatlar arasında fark bulunmaması nedeniyle her birinden eşit absorpsiyon olduğunu göstermiştir. Tabletler için 8. ve 12. saatlerde elde edilen yüksek plazma düzeyi, daha hızlı dissolüsyon zamanı olmasıyla açıklanabilir (21).

Kapsül, süspansiyon ve I.V. do-

zaj formlarının karşılaştırıldığı çalışmada bulunan plazma düzeyleri, bazı yayınlarda birbirine hemen hemen eşit bulunmuş ve uygun şekilde düzenlenmiş dozaj formları ile birbirine yakın plazma seviyeleri sağlanabileceği belirtilmiştir. Oysa diğer bir çalışmada farklı fabrikalara ait 3 fenitoin preparatının plazma fenitoin düzeylerinde büyük varyasyonlara neden olduğu saptanmıştır. Bu ürünlerde ilacın partikül büyüklüğündeki farklılık ve jelatin kapsüllerinin çözünme hızlarındaki farklılık nedeniyle in vitro dissolüsyon hızlarında çeşitlilik görülmüştür. Bazı deneklerde, söz konusu nedenlerle toksik etki saptanmıştır. Ticari kapsüller fenitoin sodyum içermektedirler. Tuz asidik gastrik sıvılarla reaksiyona girdiği zaman kapsüle edilmiş ilaç dozunun yüzeyinde serbest asit formu bir film oluşturur. Kompreslenmiş kapsül içeriklerinin derece-



Şekil 4 : 250 mg. Iık tablet veya kapsül tek dozundan sonra fenitoinin ortalama plazma düzeyleri.

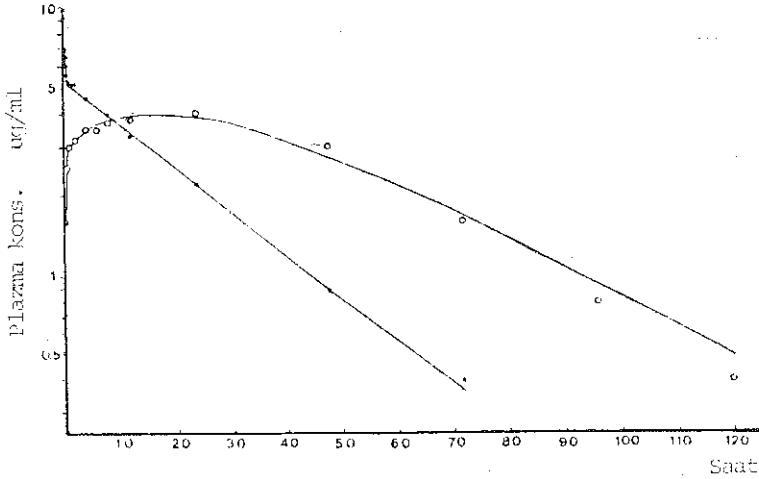
sine bağı olarak bu film kapsül kütlelerinin tamamını veya sadece küçük bir kısmını kaplayabilir. Eğer çözünmemiş partiküllerin üzerinde önemli ölçüde serbest asit çökmeden sodyum tuzu hemen disperse olur ve çözünürse ilaç istenen terapötik aralığın üstünde plazma düzeyi sağlar. Bunlar da bazı istenmeyen yan etkileri açıklayabilir (15).

Yapılan bir başka çalışmada ise bir öncekinin tersine Dilantin kapsüllerinin relatif biyoyararlanımının oral çözeltiye eşit olduğu gösterilmiştir (15).

Dilantin kapsüllerinde ekşiyan olarak kullanılan kalsiyum sülfat'ın fenitoinin çözünürlüğünü değiştirdiği ve sonuçta ilacın fekal atılımını % 25 artırdığı görülmüştür. 13 gönüllü kalsiyum sülfat'lı fenitoin kapsüllerini almış ve kararlı

plazma konsantrasyonu $1.9 \mu\text{g.ml}^{-1}$ olmuş; kalsiyum sülfat yerine laktöz ekşiyan olarak kullanıldığında kan seviyesi $7.7 \mu\text{g.ml}^{-1}$ olarak bulunmuştur (15, 17, 22).

Fenitoinin I.M. dozaj şeklinin biyoyararlanımı ve farmakokinetiğinin tayini için yapılan bir çalışmada I.V. ve I.M. olarak çapraz doz uygulaması yapılmıştır (20). 12 sağlıklı deneğin 6 kişilik grubuna 250 mg sodyum fenitoin 25 mg. dk^{-1} hızla infüzyon pompası ile, diğer gruba ise 500 mg. 10 ml^{-1} lik sodyum fenitoin 4 derin I.M. enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. İlk doz protokolundan 21 gün sonra gruplar değiştirilmiştir. Şekil 5'te I.M. 500 mg. lık ve 205 mg. lık I.V. sodyum fenitoin alınmasından sonra zamana bağı ortalama plazma fenitoin konsantrasyonları görül-

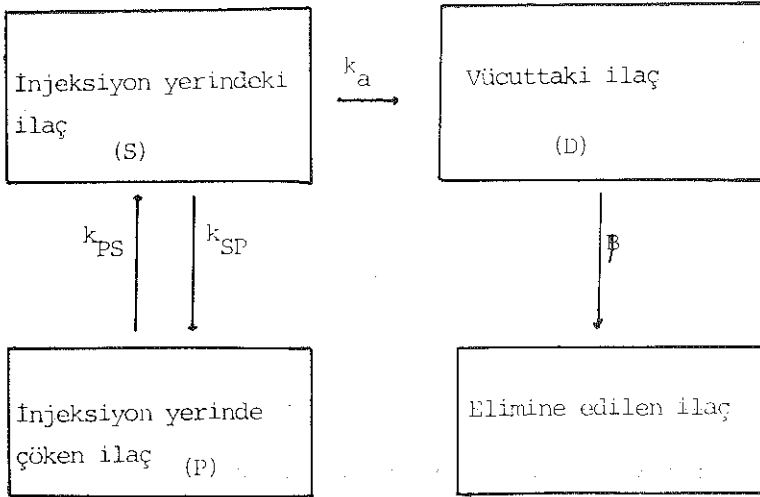


Şekil 5 : 12 normal deniğin ortalama fenitoin konsantrasyonları

- → 250 mg i.v. fenitoin Na
- → 500 mg i.m. fenitoin Na

mektedir. I.M. çalışmalarda elde edilen plazma konsantrasyonu verileri, ilacın enjeksiyondan saatler sonra absorblendiğini göstermiştir. Ortalama veya bireysel verileri, basit 1. derece veya 0. derece absorpsiyonuna uyan bir modele uygulamak mümkün değildir. Yeterli uygunluk gösteren en basit model, ilacın enjeksiyon yerinden redissolusyonunu ve çökmesini gösteren 2 kompartmanlı 1. dereceden absorpsiyon süreci içeren yöntemdir. I.M. çalışmada absorpsiyondan sonra fenitoin dağılımının, tek kompartmanlı (Şekil 6) modele uyduğu kabul edilmiştir. I.M. fenitoinin biyoyararlanımı, hem belirli plazma konsantrasyonuna maruz kalan alan X zaman eğrileri ile hem de I.V. ve I.M. uygulamadan sonraki idrardaki hidroksifenilfenilhidanto-

in'in (HPPH) karşılaştırılmasıyla incelenmiş, karşılaştırmalar Tablo 2'de gösterilmiştir. Alan verileri ortalamaları I.M. fenitoinin yararlanımını % 94,9, hidroksifenilfenilhidantoin verileri de % 91,6 olarak göstermiştir. Şekil 7, I.M. fenitoinin tamamen absorbe edildiği kabul edilerek tahmin edilen sistemik absorpsiyon hızını göstermektedir. İlacın % 20'si 40 saat sonra absorbe edilmediği halde % 22,5'i 30 dakikada absorplanmıştır. I.M. fenitoinin etkisi hakkındaki bu çelişki ilacın bu yoldan absorpsiyon süresinin uzunluğuna bağlıdır. Verilmiş parametreler ve absorpsiyon modeli, I.M. uygulamada gerekli olan plazma konsantrasyonlarını verebilecek doz ayarlamasında yardımcı olacaktır.



Şekil 6 : Bir kompartmanlı model.

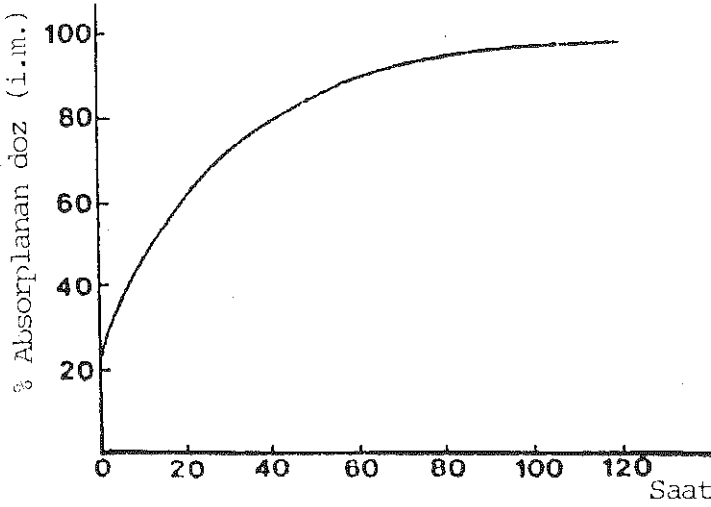
	Ortalama plazma kons. verileri	Denek verilerinin ortalama parametreleri
k_{sp}	2.36 sa^{-1} (1.84-2.88)	2.45 sa^{-1} (0.66)
k_{ps}	0.12 sa^{-1} (0.10-0.14)	0.13 sa^{-1} (0.03)
k_a	0.90 sa^{-1} (0.76-1.04)	0.97 sa^{-1} (0.46)

Tablo 2 : İlacın intramüsküler verilmesini takiben fenitoin absorpsiyonu ile ilgili parametreler.

k_{sp} = injekte edilen çözeltiden etken maddenin çökme hızı

k_{ps} = injeksiyon yerinde çökmüş ilacın çözünme hızı

k_a = çözünmüş ilacın absorpsiyon hızı



Şekil 7 : Tanımlanan model ve tablo 2'deki parametrelere göre i.m. enjeksiyon absorplanan kümülatif fenitoin miktarı.

SONUÇ

Görüldüğü üzere fenitoin, biyoyararlanım sorunları olan bir ilaçtır (15). Etkinliği pek çok faktöre bağlıdır. Doz ayarlaması, fabrikasyon işlemleri, kullanılan yardımcı maddeleri, uygun dozaaj formları saptanıp uygulansa bile bireysel farklılıklar yüzünden yine plazma

düzeyleri, eliminasyon hızları yarılanma ömürleri gibi konularda henüz bir karara varmak zor olabilir.

Bütün bu negatif özelliklerine karşın yine de piyasada bulunan antiepileptik ilaçlar arasında grandmal epilepside kullanılan oldukça selektif ve etkili bir ilaç olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. S.P. Agarwal and M.I. Blake «Determination of the pKa value for 5,5-DPH» **J. Pharm. Sci.**, 57, (8), 1434-1435, 1968.
2. Y. Shigeru, Y. Yaeko, S. Takashi, S. Masayasu and F. Yahio «Effect of Manufacturing Procedures on the Dissolution and Human Bioavailability of Diphenylhydantoin» **Chem. Pharm. Bull.**, 30 (1), 319-325, 1982.
3. Y. Kawashima, T. Handa, H. Takenchi, M. Okumuro, H. Kato and O. Nagato «Crystal Modification of Phenytoin with PEG for Improving Mechanical Strength, Dissolution Rate and Bioavailability by a Spherical Crystallization Technique» **Chem. Pharm. Bull.**, 34 (8), 3376-3383, 1986.
4. S. Yakou, S. Yamazaki, T. Sonobe, T. Nagai, M. Sugihara «Dissolution and Bioavailability of Phenytoin in Phenytoin-Polyvinyl-pyrrolidone-Sodium Deoxycholate Coprecipitate» **Chem. Pharm. Bull.**, 34 (8), 3408-3414, 1986.
5. W.A. Dill, A. Kazenko, L.M. Wolf, A.J. Glazko «Studies on 5,5-DPH in Animals and Man» **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 118, 270-279, 1956.
6. W.A. Dill, J. Bauhema, T. Chang, J.A. Glazko «Colorimetric Assay of 5,5'-Diphenylhydantoin and Hydroxyphenylphenylhydantoin» **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 137, 674-679, 1971.
7. W. Godolphin and J. Thomas «Quantitation of Anticonvulsant drugs in Serum by Gas-Chromatography on the Stationary Phase Sp. 2510» **Clin. Chem.**, 24 (3), 483-485, 1978.
8. L. Erdey, L. Kaplar, J. Kakacs «Determination of Hydantoins in Pharmaceutical Preparations by Gas-Chromatography» **J. Chromatog.** 45, 63-67, 1966.
9. S.J. Mule «Routine Identification of Drugs of Abuse In Human Urine» **J. Chromatog.**, 55, 255-266, 1971.
10. **USP XX**, -Mack Printing Comp., Easton 1979 «Phenytoin» 620-622.
11. **T.F. 1974**, Milli Eğitim Basım-evi, İstanbul, 1974, «Fenitoin», 521-522.
12. Petersdorf, Adams, Brounwald, Issolbacker, Martin - Wilson «The Epilepsies and Convulsive Disorders» **Harrison's Principle of Internal Medicine** Vol. 2, 2025-2026, 10th edition, 1983.
13. O. Kayaalp «Antiepileptik İlaçlar» **Tıbbi Farmakoloji** 2, 1881-1885, 1985.
14. woodbury D. (ed) **Antiepileptic Drugs**, Raven Press, New York. 1982.
15. «Phenytoin», Cumulative Edition **The Bioavailability of Drug Products**, American Pharmaceutical Association 83-86 1978.

16. Per K., M. Lunde, Anders R., Summer J.Y., Lars L., Falke S. «Plasma Protein binding of DPH in Man» **Clin. Pharmacol. Therap.** 11, 846-855, 1970.
17. Ayanoglu, G. **Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik** 1981.
18. Keith A. and Nicholas G. «The Rate of Decline of DPH in human Plasma» **Clin. Pharmacol. Therap.**, 11, 121-134, 1970.
19. Hirsji M.R., Measuna H., Kuhn S., Muchlow J.C. «A Comparative Study of the Bioavailability of Five Different Phenytoin Preparations» **J. Pharm. Pharmacol.** 37, 570-572, 1985.
20. Harry B., Kostenbaudar R., P. Rapp, Kinkel W.A., Hulen W.C. «Bioavailability and Single Dose Pharmacokinetics of Intramuscular Phenytoin» **Clin. Pharmacol. Therap.**, 18 (4), 449-456, 1975.
21. Smith T.C., Kinkel A., Arbor A., «Absorption and Metabolism of Phenytoin From Tablets and Capsules» **Clin. Pharmacol. Therap.** 20 (6), 738-742, 1976.
22. Glazko A.J. «Diphenylhydantoin» **Pharmacology** 8, 163-177, 1972.