

Biyoyararlanım Dosyası : Furosemid

Farhad S. Farshi*, Yılmaz Çapan*, A. Atilla Hıncal*

Biyoyararlanım Dosyası : Furosemid

Özet : Kuvvetli diürez yapan furosemid, kalp, böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları ile birlikte ortaya çıkan ödemli durumların tedavisinde, ayrıca hipertansiyonda kullanılır. Furosemidin oral tedavisi sırasında, maddenin değişik zamanlarda verilmesinden sonraki biyoyararlanım değerinde görülen sapmalar, oral dozaj şekillerine karşı verilen ve daha önceden tahmin edilemeyen cevabın göstergesidir. Bu makalede furosemidin biyoyararlanımı üzerinde durulmuştur.

G.T. : 22.7.1993

K.T. : 13.3.1996

Anahtar Kelimeler : Furosemid, biyoyararlanım, farmakokinetik

Bioavailability File : Furosemide

Summary: Furosemide is a potent diuretic used in the treatment of oedematous states associated with cardiac, renal and hepatic failure and for treatment of hypertension. Therapy is frequently complicated by apparently erratic systemic availability from the oral route and from unpredictable responses to a given dosage. In this article bioavailability of furosemide is reviewed.

Key Words : Furosemide, bioavailability, pharmacokinetics

Genel Bilgiler

Yüksek potansiyele sahip diüretiklerin en fazla kullanılan üyesi olan ve 4 - kloro - N - furfural - 5 - sulfamoil antranilik asit yapısını taşıyan furosemid, oluşturduğu hızlı ve şiddetli diürez ile karakterizedir. Bu ilaç karaciğer, kalp, akciğer ve böbreğin fonksiyonel bozukluğu ile gözlenen ödemli durumların tedavisinde ayrıca kronik hipertansiyonda¹, çok geniş kullanım alanına sahiptir. Furosemidin gastrointestinal yan etkilerinin az olması ve beraberinde doz cevap eğrisinin dik olmaması bu ilacın en fazla kullanılan diüretik ilaçlar grubunda yer almasını sağlamıştır.

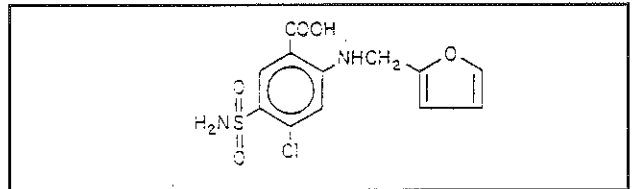
Miktar Tayini

Detaylı ve hassas farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar için furosemidin biyolojik sıvılardaki miktarının ayrıntılı şekilde saptanması şarttır. Başlangıçta öne sürülen kolorimetrik², ve florometrik³ yöntemler basit ve hızlı sonuç vermesine rağmen, yeterli seçicilik ve hassasiyet gösterememişlerdir. İnce tabaka kromatografisi ve florometrik yöntemin kombine şekilde kullanılması⁴,

plazma ve idrarda 100 ng/ml'ye kadar tayin yapmasına olanak vermiştir. Furosemidin tayini için kullanılan gaz kromatografisi yöntemlerinde⁵, etken madde metil esterlerine çevrilerek türevlendirmeye gidilmiştir. Ancak inkübasyon süresi 1 saat olduğundan bu yöntem zaman alıcıdır. Son yıllarda bu dezavantajları ortadan kaldırmak ve seçicilik ve hassasiyeti artırmak için HPLC ile biyolojik sıvılardan analiz yöntemleri gündeme gelmiştir⁶⁻¹³.

Fiziksel Özellikler

Molekül ağırlığı 330.74 g/mol olan furosemidin, pKa'sı 3.9'dur. Zayıf asit özelliğine sahip olan bu madde bir antranilik asit türevidir (Şekil 1). Furosemid sarımsı, beyaz, tatsız kokusuz bir madde



Şekil 1. Furosemidin kimyasal yapısı

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100 Ankara

olup, 206°C'de dekompozisyona uğrayarak erir. UV ışınmayı 270 ila 345 nm'ler arasında, floresans ışınmayı ise 405-417 nm'ler arasında absorplamaktadır. Suda az çözünen bu madde eter ve kloroformda düşük miktarda, aseton, dimetilformamit ve alkali hidroksit çözeltilerinde kolaylıkla çözünür.

Furosemidin stabilitesini inceleyen bir araştırmada, taşıdığı furil metil grubundan dolayı asit ortamlarda dayanıksız olduğu öne sürülmüştür. Buna bağlı olarak gastrointestinal kanaldan eksik şekilde absorbe olan furosemidin asit hidrolize uğradığı sanılmıştır(14). Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada etken maddenin mide asidinde yeterli stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir. Buna göre midenin pH'sı furosemidin düşük biyoyararlanımından sorumlu olamaz¹⁵.

Farmakolojik Özellikler

Kalp, karaciğer ve böbrek kaynaklı ödem belirtilerinin tedavisinde ve kronik hipertansiyonda kullanılan furosemid etkisini henle kıvrımının çıkan kolonunun kalın kısmında göstermektedir¹⁶⁻¹⁸.

Zayıf asit özelliği gösteren furosemid, yüksek derecede proteinlere bağlandığından dolayı diğer organik asitler gibi aktif transport suretiyle lümene salgılanır. Burada aktif şekilde gerçekleşen klorür reabsorpsiyonunu bloke edip, bunu izleyen pasif sodyum transportunu inhibe eder. Bu olay sodyum, klorür ve dolayısıyla su kaybına yol açmakta, sonuç olarak da diürez sağlanmaktadır.

Ani ve şiddetli diüretik gücü ile tanınan furosemid, kuvvetli etkisinden dolayı toksik derecelere ulaşabilecek düzeyde sıvı ve elektrolit dengesizliğine sebep olabilir. Ortaya çıkan bu yan etkilerden hipokalemi, hipokloremik alkaloz, hiperürisemi, hiperglisemi, hipotansiyon ve geçici işitme kaybını sayabiliriz. Cevaptaki kişisel değişkenlik nedeniyle furosemidin günlük dozu geniş bir aralık içinde değişir, bu nedenle tedavi dozunun hastalığa göre değil de, hastaya göre ayarlanması şarttır.

Piyasada furosemid (Lasix) veya diğer preparatları 20, 40, 80 mg'lık tablet, oral çözelti ve parenteral çözelti şeklinde mevcuttur. Erişkinlerde başlama dozu 20 ila 80 mg arasında değişmektedir. Eğer ye-

terli cevap alınmazsa, doz artırılabilir. Ayrıca akut ödem tedavisi ve zehirlenmelerde, zorlu diürez amacıyla i.m. veya i.v. olarak uygulanır.

Farmakokinetik ve Biyoyararlanım

Sıçanlarda furosemidin absorblandığı organı tesbit amacıyla yapılmış olan çalışmada, radyoaktif (³²S ile) işaretli ilacın lümeden kayboluşu ve plazma, idrar ve safraya girişi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre pH'sı 3.5 civarında olan midenin, absorpsiyondaki payı çok önemlidir¹⁹.

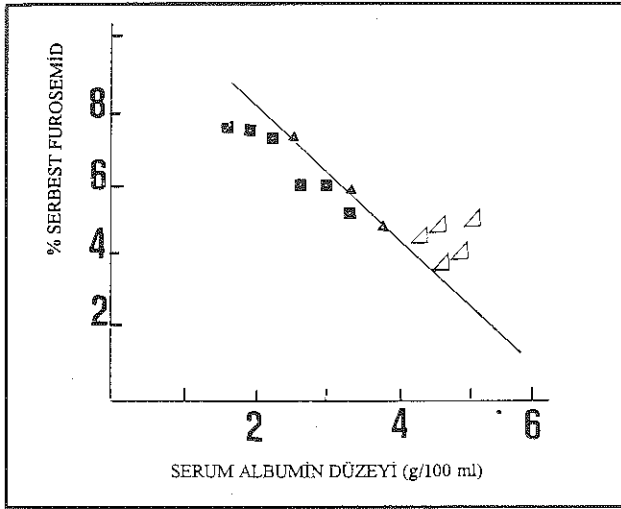
Dört sağlıklı gönüllüde, uzaktan kumandalı kapsül tekniği kullanılarak yapılmış olan pilot çalışmada ise, absorpsiyon mide ve jejunumda %85, ileumda %20, kolonda ise %2-13 olarak gerçekleşmiştir²⁰.

İn vitro olarak yapılan bir çalışmada plazma proteinlerine bağlanma üzerine etki eden faktörler araştırılmıştır. Bu amaç için diyaliz tekniği kullanılmış, 37°C'de pH 7.4'de 24 saat boyunca 60 devir/dakika da 2 g/L albümin içindeki 25 g/L konsantrasyondaki furosemidin afinite sabitesi (k), 68800 (±4200) L/mol bulunmuştur²¹.

Furosemidin plazma proteinlerine bağlanmasını inceleyen in vivo bir çalışmada, nefrotik ve üremik hastalarda inceleme yapılmıştır. Burada diyaliz tekniği kullanılarak radyoaktif 3H-furosemid düzeyi, spesifik HPLC yöntemi ile tayin edilmiştir. Furosemidin normal kişilerdeki bağlanma oranı %95.9 ± 0.1'dir, bu oran üremili ve nefrotik hastalarda sırasıyla %94.4±0.4 ve %93.2±0.5'e düşmektedir. Elde edilen verilere göre serum albümin düzeyi ile yüzde serbest fraksiyon arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur (r=-0.83). Buna göre furosemidin vücutta izlediği yol, sadece böbrek fonksiyonlarına bağlı olmayıp, serum albümin düzeyi ile de yakından ilgilidir (Şekil 2)²².

İdrardaki protein de furosemidi bağlayabilir, özellikle proteinüri ile karakterize nefrotik hastalarda bağlanma oranının %78'e kadar çıktığı rapor edilmiştir. Nefrotik hastalarda, furosemide karşı gelişen toleransın nedeni bununla açıklanabilir²³.

Sağlıklı insanlardaki furosemidin yarılanma ömrü 30 ila 120 dakika arasında değişmektedir, ancak çeşitli hastalık durumlarında bu aralık değişebilir. Ağır böbrek hastalarında t_{1/2} 9.7 saate kadar çıkabilir²⁴.



Şekil 2. Bağlanmamış ilacın total plazma konsantrasyonu ile serum albümin konsantrasyonu arasındaki ilişki²².
 (◁) Normal kişiler
 (■) Nefrotik hastalar
 (▲) Üremili hastalar

Yarılanma ömrüne alternatif olarak, ortalama vücutta kalış süresinin (MRT) kullanımı klinik açıdan daha uygundur. Buna göre i.v. uygulamadan sonraki MRT değeri 51.4 dakika; oral uygulamayı takiben aç karına alınan tablette 135 dakika; tok iken 195 dakika olarak bulunmuştur. Bu parametre, yemekten sonra alınan oral çözelti için 160.4 dakika olarak gösterilmiştir²⁵.

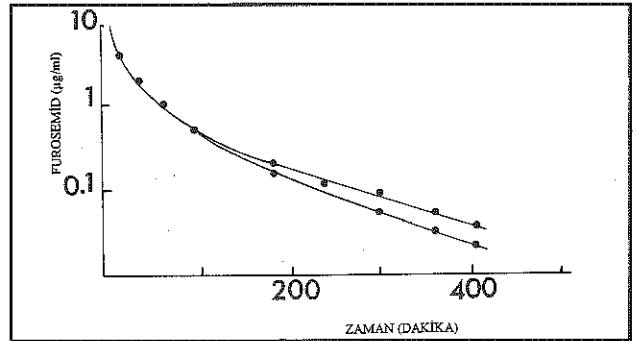
Furosemid intravenöz verildikten sonra, plazmadaki konsantrasyonu 1, 2, 3, üssel denklemlerle ifade edilmiştir. Ancak üç üssel denklemin matematiksel olarak açıklanabilir olmasına karşın, üçüncü kompartmanın total AUC deki payı çok az olduğundan, klinik açıdan önem taşımaz²⁶. Bu yüzden iki kompartmanlı açık model, konuya daha gerçekçi biçimde yaklaştığından önemlidir²⁷.

Furosemidin iki metaboliti vardır; birincisi bu maddenin glukronik asit ile konjugasyonu sonucu oluşan glukronit türevi, diğeri ise (4 - kloro - 5 - sulfamoil antranilik asit), defurfurilize olmuş türevidir. Furosemidin eliminasyonu, özellikle böbrekler vasıtasıyla atılımı, özel bir önem taşımaktadır, çünkü bu ilacın eliminasyonundaki aktif sekresyon ve glomerüler filtrasyon, birer atılım mekanizmasından ziyade, ilacın aktivite gösterdiği böbrek tübüllerinin lümenine bir transport işlemidir.

Furosemidin biyoyararlanımı ve bireylerarası gös-

terdiği farklılık incelenmiş, bu çalışmaya 8 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Gönüllüler sağlık kontrolünden geçtikten sonra çalışmaya başlanmıştır. Burada iki jenerik tablet formülasyonu (Lasix ve Furix), 40 mg'lık i.v. furosemid ile randomize çapraz çalışmada, iki defa tekrar edilerek bireylere uygulanmıştır. Her gönüllü altı ayrı deneye tabi tutulmuş, deneyler arasında birer hafta ara verilmiştir. Furosemid 100 ml su ile alınmış, ilaç alınımından 4 saat sonra ancak yemek yenilmesine müsaade edilmiştir. Standart yemek (Na^+ ve K^+ içeriği sırasıyla, 48 ve 30 mmol'a eşdeğer) alınmıştır²⁸.

Bu çalışmaya göre standart ve aynı koşullar sağlanmasına rağmen absorpsiyon hız ve derecesi çok farklı bulunmuş ve bireylerdeki farklılık derecesi, bireylerarası farklılığın düzeyinde tesbit edilmiştir. i.v. uygulanan 40 mg'lık furosemidin, bir gönüllüdeki plazma konsantrasyonundaki farklılığa bakıldığında, gözlenen maksimum fark çok azdır. Buna göre bireylerarası farklılık, absorpsiyon prosesinden ileri gelmektedir (Şekil 3).

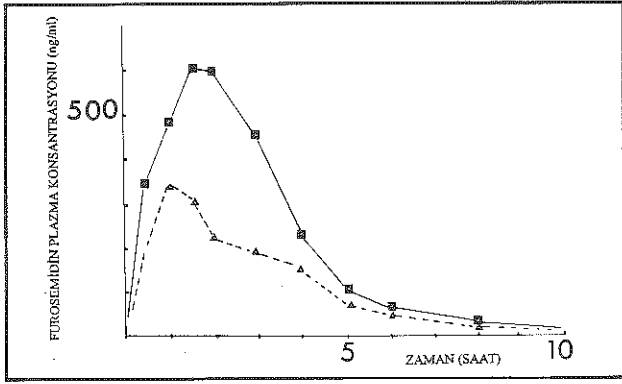


Şekil 3. Furosemidin aynı denekte farklı zamanda i.v. uygulama sonrası plazma konsantrasyonu - zaman profili (40 mg)²⁸.

On sağlıklı gönüllü üzerinde 40 mg'lık furosemid ile yapılan çalışmada, ilaç kahvaltı ile birlikte ve aç karına verilmiştir. Bu çalışmada yemeklerin varlığı T_{max} 'ı değiştirmeden C_{max} 'ı düşürmüştür. Buna göre furosemidin tok karına alınması biyoyararlanımı % 30 oranında düşürmüştür ayrıca başlangıç diüretik etkiyi azaltmasına rağmen, uzatılmış diürez sağlayamamıştır (Şekil 4)²⁹.

Biyoyararlanımdaki farklılıkların sadece bireysel farklılıklardan değil, dozaj formlarındaki farklılık veya fabrikasyon işlemleri gibi durumlardan ileri geldiği düşünüldüğünden, 40 mg'lık furosemid tab-

letlerinin biyoyararlanımı üzerindeki dağıtıcı ajanın etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada idrarda elde edilen bulgular kullanılmıştır. Hazırlanan tabletler % 10 a/a oranında farklı dağıtıcı ajan içermektedir. Bu tabletlerin in vitro çözünme profilleri farklı üç pH'da (3.5, 5.0, 6.5) incelenmiş ve elde edilen çözünme yarılanma ömrü ($T_{\%50}$ leri) biyolojik yarılanma ömrü ile karşılaştırılmıştır. pH 5'de sonuçların birini dikkate almamak kaydı ile $T_{\%50}$ ve biyoyararlanım arasında kuvvetli bir ilişki ($r=0.998$) elde edilmiştir.



Şekil 4. Oral uygulama sonrası Furosemidin plazma konsantrasyon - zaman profili (40 mg)²⁹.
1. (---) Kahvaltı ile birlikte alındığında
2. (—) Kahvaltısız alındığında

Çalışmacılar dağıtıcı ajanların, biyoyararlanımı etkilediğini ve doğru pH seçildiği takdirde in-vitro ile in-vivo arasında kuvvetli bir korelasyon elde edilebileceğini göstermişlerdir³⁰.

pH 5 esas alınarak 37°C'de USP XXII'de dönen sepet yöntemi kullanılarak dördü ticari, ikisi deneysel olmak üzere toplam altı preparatın çözünme profili incelenmiştir, ve % 76-97 biyoyararlanım sınırlarında 30 dakika içinde % çözünen madde miktarı ile oral çözeltiye göre hesaplanan bağıl biyoyararlanım değerleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Tahmin edilen biyoyararlanım değerleri %2'den daha fazla sapma göstermemiştir³¹.

Furosemid tabletlerinin çözünme profilinin, biyoyararlanım üzerinde etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, 12 sağlıklı kişi 6x6 çapraz bir uygulamaya alınmışlardır. Bu çalışmada altı ürün (beş tablet, bir oral çözelti) incelenmiştir. Çözünme çalışmasında USP XXII'de belirtilen palet yöntemi kullanılarak iki çözünme ortamı (pH 4.6 ve

pH 5.6 asetat tamponu) seçilmiştir. Furosemidin plazma ve idrar düzeyi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ayırımı sonucu, florometrik olarak tayin edilmiş, ayrıca idrardaki konjuge metabolitlerin düzeyi β -glukuronidaz enzimi kullanılarak saptanmıştır. İlacın plazmadaki konsantrasyon-zaman profili kompartmansız modele göre değerlendirilmiştir. AUC ve AUMC parametreleri ise, trapezoidal yöntem sonucu bulunmuştur.

Oral çözeltiye göre tablet formülasyonları (beş ayrı tablet) daha düşük plazma konsantrasyonu, daha uzun vücutta kalış süresi ve daha düşük biyoyararlanım göstermiştir. Bu çalışmada kullanılan ürünlerin hepsi geniş bireyler arası farklılık gösterdiğinden, 75/75* kuralına uygunluk gösterememişlerdir. Ayrıca bu çalışmada kullanılan pH 5.6 asetat tamponu pH 4.6 tamponuna göre, serilerarası farklılığı ve biyoyararlanımı tayin için daha uygun bir ortam oluşturmaktadır³².

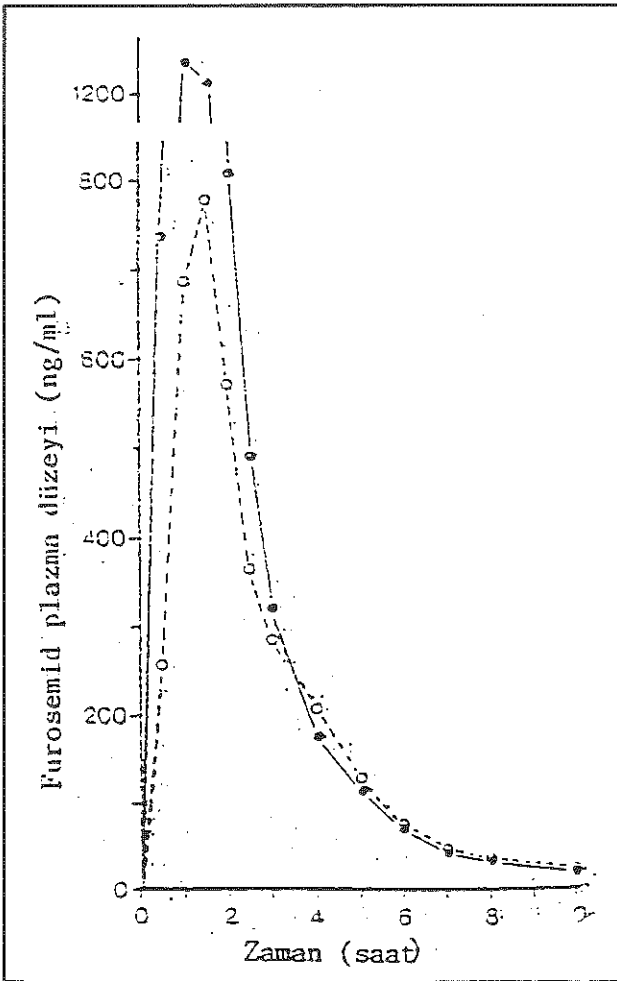
40 mg'lık furosemid tabletlerinin biyoyararlanımı üzerinde kaydırıcının türü ve konsantrasyonunun etkisini araştırmak amacıyla dört tip formülasyon hazırlanmıştır. Bu çalışmada %2 (A) ve % 0.5 a/a magnezyum stearat (B), %1 gliseril tris 12-hidroksi stearat (C) ve %1 a/a sodyum risinoleat (D) kullanılmıştır. Çözünme ortamı olarak su seçilmiştir. Dört sağlıklı kişide yürütülen biyoyararlanım çalışmasında belirli aralıklarla idrar numuneleri toplanmıştır. Elde edilen biyoyararlanım değerleri oral çözeltiye göre hesaplanmıştır. Hazırlanan bütün formülasyonlar 1.5 dakikanın altında dağılmış ve ortalama çözünme zamanı ($T_{\%50}$), bütün formülasyonlar için 3 dakikanın altında bulunmuştur. Bundan yola çıkarak tabletlerin biyoyararlanım değerlerinin birbirine çok yakın olması beklenirken, sonuçların böyle olmadığı gözlenmiştir. Beklenmedik bir şekilde A formülasyonu B ye göre %25 oranında daha fazla absorbe olmuştur. Bunu açıklamak gerekirse A formülasyonunda partiküllerin birbiri üzerinde kayması daha kolay olup, daha sert ve yoğun tabletler elde edilmiştir; buna göre de-agregasyon efektif şekilde olmuştur. Suda çözünen kaydırıcı içeren formülasyon D, A formülasyonu ile aynı biyoyararlanım göstermekle birlikte C for-

* 1975'lerde 75/75-125 kaidesi kabul edilmiştir. Bu yaklaşıma göre deneklerin en az %75'inde test/referans ortalamalarının oranı (C_{max} ve AUC için) 0.75-1.25 arasında olması gerekir.

santrasyonu biyoyararlanım üzerinde etkin olduğu, ancak normal ve basit in vitro testlerle fark edilemediği gösterilmiştir³³.

1979 yılında jenerik furosemid formülasyonlarının A.B.D.inde piyasaya sürülmesi ile birlikte bu ilaçların efektif şekilde diürez yapmadıkları hakkında raporlar alınmaya başlanmıştır. Bunu araştırmak amacıyla İlaç ve Gıda Yönetimi (FDA) tarafından bir çalışma başlatılmıştır.

Ticari ve jenerik formülasyonlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmada 12 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde ticari ve jenerik furosemid preparatları çapraz şekilde karşılaştırılmıştır. Bir gece aç kaldıktan sonra tek doz halinde 100 mL su ile alınan 40 mg'lık furosemid ticari (I) ve 40 mg'lık jenerik furosemid (II) tabletinin kan ve idrar konsantrasyonları 24 saat boyunca izlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Furosemidin oral uygulama sonrası plazma konsantrasyon - zaman profili³⁴.

1. ürün (●)
2. ürün (○)

Elde edilen sonuçlara göre iki furosemid formülasyonu arasında biyoyararlanım yönünden istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmuştur. Ticari preparata göre jenerik formülasyonunun C_{max} değeri % 66 daha az, AUC değeri % 52 daha düşük bulunmuştur. Ayrıca jenerik formülasyon 24 saat boyunca daha az idrar atılımına yol açmıştır. Şüphesiz standart furosemid preparatlarına eşdeğer olmayan jenerik formülasyonlar, kalp hastalarında normal insanlara göre farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan daha çok farklılığı yol açmaktadır. Buna göre alternatif formülasyonlar her yönden detaylı bir şekilde incelenmelidir.

Eşdeğerliği olumsuz yönde etkileyen teknolojik faktörleri saptamak oldukça zor bir işlemdir. Jenerik formülasyonlarda kalsiyum ve fosfat bulunmuş, halbuki ticari formülasyonda bu tip maddelere rastlanmamıştır. Ayrıca residüel analizler sonucunda birinci üründe %4 oranında inorganik ekspiyanaya rastlanmasına karşın, aynı değer II için %37 olarak hesaplanmıştır³⁴.

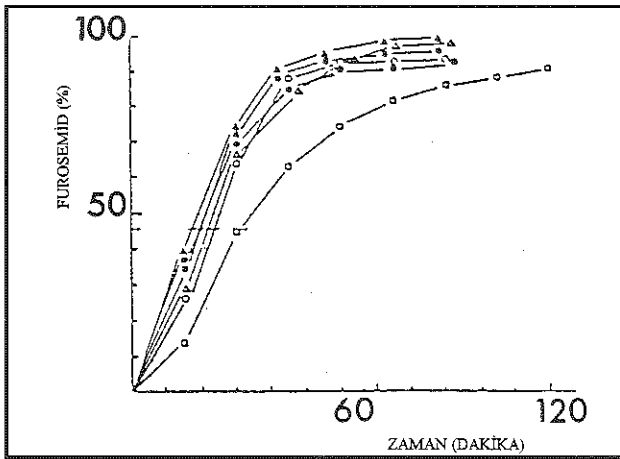
Piyasadaki furosemid preparatların karşılaştırıldığı bir çalışmada, sekiz preparat (altı kaplanmamış tablet, bir salım hızı modifiye edilmiş pellet içeren kapsül ve bir enterik kaplı tablet), farmasötik değerlendirmeye tabi tutulmuş ve bu amaçla USP XXII'de belirtilen palet ve akış hücresi yöntemleri kullanılmıştır. Bu testler sonucunda verilen karara göre, salım hızında farklılık gösteren iki kaplanmamış tablet ve salım hızı modifiye edilmiş iki preparat biyolojik değerlendirmeye alınmışlardır. Furosemidin asidik ortamlardaki düşük çözünürlüğü göz önünde alınarak çözünme ortamlarının pH'ları 5.3 ve 7.8 olarak seçilmiştir (Tablo 1) (Şekil 6 ve 7)³⁵.

Elde edilen sonuçlar, bu madde için çözünme ortamının pH sinin çok önemli olduğu ve değişik pH larda çok farklı sonuçlar alınabileceğini vurgulamaktadır.

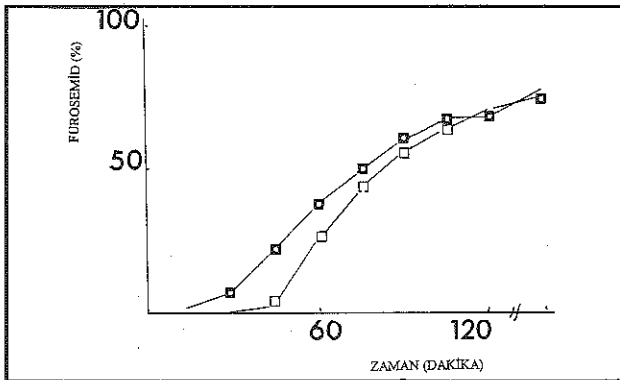
Biyolojik değerlendirme sonucu elde edilen bilgilere göre, salım hızı geciktirilmiş dozaj şekillerinin biyoyararlanımı standart preparatın % 80'ni olarak bulunmuştur. Ayrıca in vitro - in vivo korelasyonu bulma çabaları kısmen başarılı olmuştur.

Tablo 1. İncelenen ürünler; pedal yöntemi aracılığı ile elde edilen furosemidin salım hızı (t %50 dakika cinsinden verilmiştir)³⁵.

Preparatlar	50 rpm	25 rpm	50 rpm
	pH 7.8	pH 7.8	pH 5.3
A: Tablet	3.5	7.1	4.5
B: Tablet	4.0	16.3	6.3
C: Tablet	12.6	40.0	27.5
D: Tablet	3.3	7.7	5.6
E: Tablet	3.0	12.6	13.6
F: Sürekli Salım Sağlayan Preparat	46.4	76.0	---
G: Enterik Kaplı Tablet	42.0	65.7	---
H: Tablet	3.1	9.2	5.6

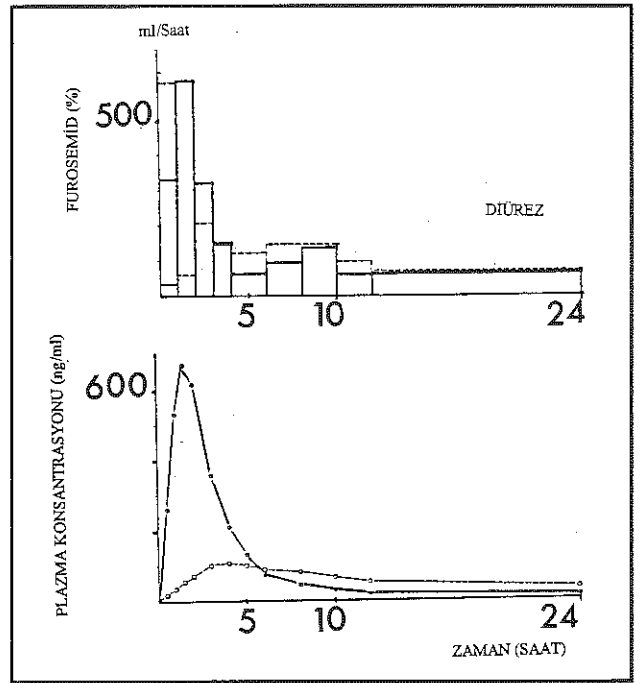


Şekil 6. Furosemidin devamlı akış hücreleri yöntemi ile çözünme profili (pH) 7.8)
 (○) Tablet A (●) Tablet B
 (□) Tablet C (■) Tablet D
 (▲) Tablet E (△) Tablet H



Şekil 7. Furosemidin devamlı akış hücreleri yöntemi ile çözünme profili (pH) 7.8)³⁵
 (□) Enterik kaplı tablet (G)
 (■) Uzatılmış etki sağlayan tablet (F)

Furosemid konvansiyonel oral dozaj şekillerinde verildiği takdirde plazma düzeyinde yaptığı ani yükselmeye bağlı olarak, çeşitli pik etkilere yol açmaktadır. Oluşan hızlı ve şiddetli diürez özellikle yaşlı hastalar için çok rahatsız edici bir durum yaratmaktadır. Bu problemi kısmen de olsa ortadan kaldırmak amacıyla, sürekli salım sağlayan formülasyonların tasarımı üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu amaçla yapılan preparatların standart dozaj şekillerine göre bir üstünlük sağlayıp sağlamadıklarının saptanması in vivo deneylerle mümkün olmuştur. Böyle bir çalışmada sürekli salım sağlayan preparatın absorpsiyonu, standart dozaj şeklinin % 75'i olarak bulunmasına karşın oluşturduğu farmakolojik aktivitede bir azalma görülmemiştir. Ayrıca sağlanan yavaş ve uzun süreli etki, beklenen amaç doğrultusunda iyi sonuç alındığını gösterir (Şekil 8)³⁶.



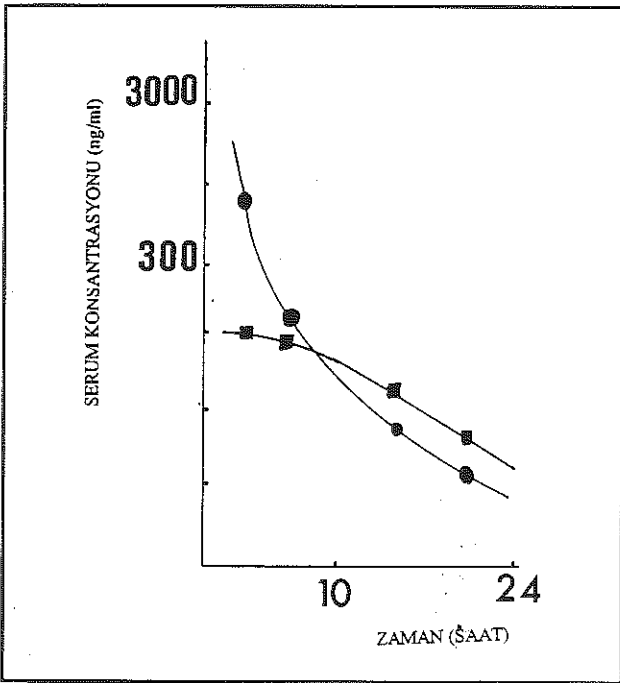
Şekil 8. Furosemidin ortalama plazma profili (36).
 F(—) Konvansiyonel furosemid tableti (40 mg).
 Fr(---) Sürekli alım sağlayan furosemid tableti (60 mg).

Furosemidin sürekli salım sağlayan dozaj şeklinin üzerinde yoğunlaşan bir araştırmada, şellak ile kaplı pellet içeren jelatin kapsülleri (Eutencin) ele alınmıştır. Bu çalışmaya altı sağlıklı gönüllü aşağıdaki düzende katılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Uygulama Şeması³⁷.

Denekler	1. Faz	Yıkama	2. Faz
A.B.C	Furosemid Tabletleri	Bir Hafta	Sürekli Salım Sağlayan Furosemid
D.E.F.	Sürekli Salım Sağlayan Furosemid	Bir Hafta	Furosemid Tabletleri

Plazma verilerine dayanarak elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmektedir (Şekil 9).



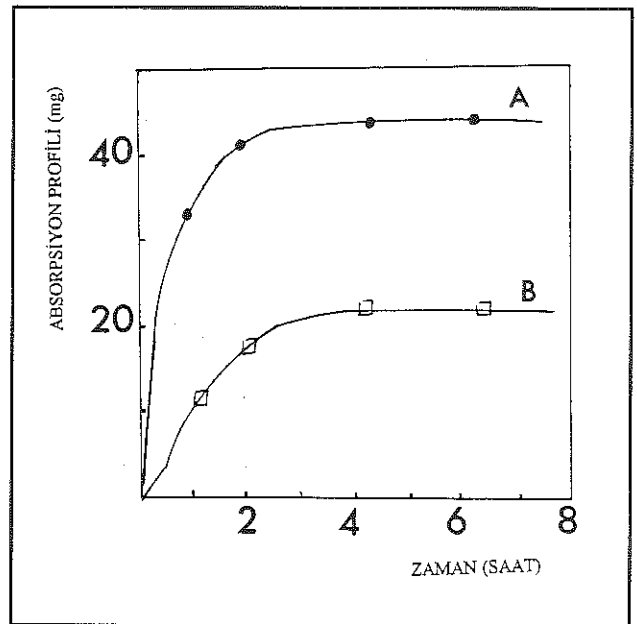
Şekil 9. Furosemidin serum konsantrasyonu-zaman profili³⁷.
 (●) Furosemid tabletleri
 (□) Sürekli salım sağlayan furosemid

Biyoyararlanım çalışması sonucu sürekli salım sağlayan furosemidin konvansiyonel ilaca göre bağıl biyoyararlanımı %42 olmasına karşın, bu dozaj şekli kronik hipertansiyonda rahatlıkla kullanılabilir, çünkü beklenildiği gibi t_{max} ve C_{max} 'i düşürmesine ilave olarak diüretik etkide bir uzama meydana gelmektedir³⁷.

Mikroporöz polipropilen (Accurel) kullanılarak, hazırlanan kontrollü salım sağlayan matriks formülasyonu in vivo bir araştırmada altı sağlıklı gönüllü üzerinde incelenmiştir. Karşılaştırma amacıyla 60 mg lık matriks tablet yanında, 60

mg'lık oral çözelti ve 40 mg'lık i.v. furosemid kullanılmıştır. AUC değerleri ve sayısal dekonvülasyon yöntemleri kullanılarak elde edilen biyoyararlanım değerleri sırasıyla oral çözelti için 76.6 ± 14.9 ve 73.8 ± 17.5 , matriks tablet için 40.0 ± 17.8 ve 37.9 ± 19.4 bulunmuştur. Matriks formülasyonu, konvansiyonel dozaj şekline göre oluşturduğu pik diürez açısından her hangi bir üstünlük sağlayamamıştır. Matriks tabletler, oral çözeltiliye göre gösterdiği düşük biyoyararlanıma rağmen oluşturduğu diüretik etkide herhangi bir azalma göstermemiştir. Bu çalışmada polimeri değiştirerek yani tamamen farklı özelliklere sahip hidrofilik mikroporoz polilaktik asit kullanıldığında, hazırlanan matriks tablette çözünme hızını kontrol eden faktör, polimer cinsinden ziyade porozite ile ilgili olduğundan, aralarında önemli farklılık bulunamamıştır.

Bu araştırmada furosemidin absorpsiyonunda midenin önemi üzerinde durulmuştur. Buna göre ideal dozaj şekli hızlı bir şekilde mide ortamında çözünmelidir, ancak furosemidin asidik ortamlardaki düşük çözünürlüğü bunu engellemektedir. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla araştırmacılar tris tamponu kullanarak tablet çevresinde mikro ortam yaratmıştır, böylece etken maddenin dozaj şeklindeki stabilitesi de artmıştır (Şekil 10)³⁸.



Şekil 10. Farklı dozaj şekilleri için ortalama ilaç absorpsiyonu³⁸
 (●) Çözelti
 (□) Sürekli salım sağlayan tablet

Sonuç

Uzun yıllar boyunca furosemid üzerinde yoğunlaşan pek çok çalışmaya rağmen, bu ilacın absorpsiyon kinetiği hakkında hala cevaplandırılmamış sorular vardır. Bu ilacın insanda gösterdiği düşük biyoyararlanımın düzeltilmesi çeşitli araştırmaların konusu haline gelmiştir. Bazı çalışmalara göre furosemidin asit ortamlardaki dayanıksızlığı buna yol açarken, diğerleri bu maddenin bölgeye özgü absorpsiyon gösterdiğini ima etmişlerdir.

Görüldüğü gibi furosemidin etkinliği pek çok faktöre bağlıdır ve bunlar arasında teknolojik faktörleri unutmamak gerekir. Ancak doz ayarlanması, yardımcı madde seçimi ve fabrikasyon işlemleri ve uygun dozaj formunun geliştirilmesi saptanıp doğru uygulansa bile, furosemidin gösterdiği geniş bireylerarası farklılık daima olacaktır, ancak bunu en aza indirmek gelecek teknolojinin görevidir.

Kaynaklar

1. Martindale's Extra Pharmacopoeia, 28 th Ed. The Pharmaceutical Press, London., 599, 1982.
2. Hajdu, P., Haussler, A., "Untersuchungen mit dem Salidiureticum 4-chlor-N-(2-furylmethyl) - 5 - sulfamyl - anthranilsaure", *Arzeneim-Forsch.*, 14, 709-710, 1964.
3. Haussler, A., Hajdu, P., "Untersuchungen mit dem Salidiureticum 4-chlor-N-(furylmethyl)-5-sulfamyl - anthranilsaure", *Arzeneim-Forsch.*, 14, 710-713, 1964.
4. Mikkelsen, E., Andreasen, F., "Simultaneous Determination of Furosemide and two of its possible Metabolites in Biological fluids", *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 41, 254-262, 1977.
5. Lindstrom, B., Molander, M., "Gas chromatographic Determination of Furosemide in Plasma Using an Extractive Alkylation Technique and an Electron Capture Detector", *J. Chromatogr.*, 101, 219-221, 1974.
6. Blair, A.D., Forrey, A.W., Meijsen, B.T., Cutler, R.E., "Assay for Flucytosine and Furosemide by High-pressure Liquid Chromatography", *J. Pharm. Sci.*, 64, 1334-1339, 1975.
7. Carr, K., Rane, A., Frolich, J.C., "A simplified assay of Furosemide in Plasma and Urine by High-Pressure Chromatography", *J. Chromatogr.*, 145, 421-27, 1978.
8. Nation, R.L., Peng, G.W., Chiou, W.L., "Quantitative analysis of Furosemide in Micro Plasma Volumes by High-performance Liquid Column Chromatography", *J. Chromatogr.*, 162, 88-93, 1979.
9. Lin, E.T., Smith, D.E., Benet, L.Z., Hoener, B.A., "High-performance Liquid Chromatographic Assays for Furosemide in Plasma and Urine", *J. Chromatogr.*, 163, 315-321, 1979.
10. Swezey, S.E., Meffin, P.J., Blaschke, T.F., "Measurement of Furosemide by High-performance Liquid Chromatography" *J. Chromatogr.*, 174, 469-473, 1979.
11. Rapaka, R.S., Viswanathan, J.R.C., Goehi, T.J., Prasad, V., Ecabana, B., "Improved Method for the Analysis of Furosemide in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.*, 227, 463-469, 1982.
12. Kerremans, A.L.M., Tan, Y., Van Ginneken, C.A.M., Gribnau, F.W.J., "Specimen Handling and High Performance Liquid Chromatographic Determination of Furosemide", *J. Chromatogr.*, 229, 129-139, 1982.
13. Uchino, K., Isozaki, S., Saitoh, Y., Nakagawa, F., Tamura, Z., "Quantitative Determination of Furosemide in Plasma, Plasma Water, Urine and Ascites Fluid by High-Performance Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.*, 308, 241-249, 1984.
14. Sturm, K., Siede, W., Weyer, R. and Rusching, H., "Synthesen von 5 - sulfamoyl - anthranilsaure - Derivaten", *Chem. Ber.*, 5, 328-344, 1966.
15. Bundgard, H., Horgard, T., Nielsen, N.M., "Photodegradation and Hydrolysis of Furosemide and Furosemide Esters In Aqueous Solutions", *Int. J. Pharm.*, 42, 217-224, 1988.
16. Burg, M.M., "Tubular Chloride Transport and the Mode of Action of Some Diuretics", *Kidney Int.*, 9, 187-197, 1976.
17. Jacobson, H.R. Kokko, J.P., "Diuretics: Sites and Mechanism of Action", *Ann Rev Pharmacol Toxicol.*, 16, 201-214, 1976.
18. Seely, J.F., Dirks J.H., "Site of Action of Diuretic Drugs", *Kidney Int.*, 11, 1-8, 1977.
19. Chungi, V.S., Dittert, L.W., Smith, R.B., "Gastrointestinal Sites of Furosemide Absorption in Rats", *Int. J. Pharm.*, 4, 27-38, 1979.
20. Loew, D., Staib, A.H., Harder, S., Schuster, O., Graul, E.H., "Lokalisation der Absorption von Furosemide. Befunde und Folgerungen verschiedene", *Derreichungformen*. In: Rietbrock, N, Woodcock, B. G, sta.b, A.H., Loew, D (eds): *Drug Absorption at Different Regions of the Human Gastrointestinal Tract : Methods of Investigation and Results.*, Vieweg Verlag, Braunscheweig, 64-82, 1986.
21. Zini, R.D., Athis, P., Hoareau, A., "Binding of Four Sulphonamides to Human Albumin", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 10, 139-145, 1976.
22. Rane, A., Villeneuve, J.P., Stone, W.J., "Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and uremia", *Clin. Pharm. Ther.*, 24, 199-207, 1978.
23. Smith, D.E., Hyneck, M.L., Berardi, R.R., "Urinary Protein Binding, Kinetics and Dynamics of Furosemide in Nephrotic Patients", *J. Pharm. Sci.*, 74, 603-607, 1985.
24. Huang, C.M., Atkinson, A.J., Levin, M., "Pharmacokinetics of Furosemide in Advanced Renal Failure", *Clin. Pharm. Ther.*, 16, 659-666, 1974.

25. Hammerlund, M.M., Paalzow, L.K., Odland, B., "Pharmacokinetics of Furosemide in Man After Intravenous and Oral Administration. Application of Moment Analysis", *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 26, 197-207, 1984.
26. Hammarlund-Udenaes, M., Benet, L.Z., "Furosemide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Health and Disease - An Update", *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 17, 1-46, 1989.
27. Cutler, R.E., Blair A.D., "Clinical Pharmacokinetics of Furosemide", *Clin. Pharmacokin.*, 4, 279-296, 1979.
28. Grahnen, A., Hammerlund, M., Lundqvist, T., "Implication of Intraindividual Variability in Bioavailability Studies of Furosemide", *Eur. J. Clin Pharmacol.*, 27, 595-602, 1984.
29. Beermann, B., Midskov, C., "Reduced Bioavailability and Effect of Furosemide Given With Food", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29, 725-727, 1986.
30. Rubinstein, M.H., Price, E.J., "In Vivo Evaluation of the Effect of Five Disintegrants on the Bioavailability of Furosemide from 40 mg Tablets" (1977). *Ibid.* 29: (suppl) 5p Stuber, W., Mutshler, E., Steinbach, D., *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 32, 693-697, 1982.
31. Kingsford, M., Eggers, N.J., Soteros, G., Maling, T.J.B., Shirkey, R.J., "An in vivo-in vitro Correlation for the Bioavailability of Frusemide tablets", *J.Pharm. Pharmacol.*, 36, 536-538, 1984.
32. McNamara, P., Foster, T.S., Digenis, G.A., Patel, R.B., Craig, A., Welling, P.G., Rapaka, R.S., Prasad, V.K., Shah, V.P., "Influence of Tablet Dissolution on Furosemide Bioavailability: A Bioequivalence study", *Pharm. Res.*, 4(2), 42-50, 1987.
33. Rubinstein, M.H., Eastwood, B.A., "The effect of Lubricant Type and Concentration on the Bioavailability of Frusemide from 40 mg tablets", *J.Pharm. Pharmacol.*, 30, (Suppl) 12-13, 1978.
34. Martin, B.K., Uihlein, M., Ings, R.M.J., Stevens, L.A., McEwen, J., "Comparative Bioavailability of Furosemide Formulations in Humans", *J. Pharm. Res.*, 73, 437-441, 1984.
35. Stuber, W., Mutschler, E., Steinbach, D., "The Pharmaceutical and Biological Availability of Commercial preparation of furosemide", *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 32(1), 693-697, 1982.
36. Beermann, B., "Kinetics and Dynamics of Furosemide and Slow-Acting Furosemide", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 32, 584-591, 1982.
37. Ebihara, A., Tawara, K., Oka, T., "Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Study of a Slow, Release Formulation of Furosemide in Man", *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 33, 163-166, 1983.
38. Verhoeven, J., Peschier, L.J.C., Danhof, M., Junginger, H.E., "A controlled-release Matrix Tablet of Furosemide: Design, In Vitro Evaluation, Pharmacological and Pharmacodynamic Evaluation", *Int. J. Pharm.*, 45, 65-77, 1988.