

FARMASOTİK PREPARATLARDAKİ FUROSEMİD DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

İbrahim Piriñçi¹ İzzet Karahan¹ Kadir Servi¹ Haki Kara¹

Determination of Furosemide Levels in Pharmaceutical Preparations

Summary: Furosemide is an orthochlorosulfonamid derivative that is a potent diuretic. This compound marketed by some chemical factories is an agent widely used for therapy of oedema. This study was made to investigate whether preparations had the description levels of furosemide or not. Furosemide preparations were analyzed by spectrophotometric method. Absorbances were measured at 630 nm. Means of furosemide levels in the tablets and solutions were determined 39.96±1.89 and 18.62±0.64 mg respectively.

Key Words : Furosemide, Diuretic Effect, Pharmaceutical Preparations

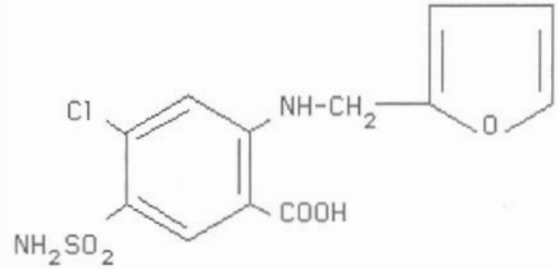
Özet: Güçlü diüretiklerden olan furosemid bir ortoklorosülfonamid türevidir. Bazı ilaç firmaları tarafından piyasaya sürülen bu bileşik ödem tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılır. Bu araştırma, furosemidin ticari preparatlarda bildirilen miktarlarda olup, olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı. Furosemid preparatları spektrofotometrik metotla analiz edildi. Absorbanslar 630 nm'de ölçüldü. Tablet ve solüsyonlarda ortalama furosemid düzeyleri sırasıyla, 39.96±1.89 ve 18.62±0.64 mg olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler : Furosemid, Diüretik Etki, Farmasotik Preparatlar

Giriş

Günümüzde furosemid insan ve hayvanlarda ödem tedavisinde yaygın olarak kullanılan diüretik bir ilaçtır. Diüretik terimi idrar hacmini arttıran ilaçlar için kullanılır. Bu ilaçlar suyun ve sodyumun reabsorbsiyonunu azaltırlar. Yapmış oldukları bu etkiye natriüretik etki adı da verilir. Diüretikler primer olarak etki ettikleri yere göre sınıflandırılırlar ve genelde nefronun belirli bir bölgesini etkileyerek idrar hacmini arttırlar (O'Grady ve ark. 1990, Ujhely 1991, Brater 1992).

Ortoklorosültonamid türevidir olan furosemid kıvrım diüretikleri içerisinde yer alan, yaygın kullanım alanına sahip, kuvvetli diüretik ilaçlardan biridir. Kimyasal yapısı 4-Chloro-N-Furfuryl-5-Sulfomoyl-Anthranilic Asittir (Şekil 1). Bu ilaç kimyasal yapısı ve etkisi bakımından etakrinik asit, torasemid, piretanid ve azosemid gibi diğer kıvrım diüretikleri ile büyük benzerlikler gösterir (Data ve ark. 1978, Roth ve ark. 1981, Piriñçi 1985, Ujhely 1991, Brater 1992).



Şekil 1. Furosemid (C₁₂ H₁₁ ClN₂ O₅ S)

Furosemid gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emilir. Sindirim sisteminin boş olduğu durumlarda emilim oranı daha fazladır. Plazma proteinlerine % 95 ve daha fazla oranda bağlanır. Yapılan çalışmalara göre furosemidin % 20'si glukuronik asitle konjugasyon şeklinde metabolize edilir. Geriye kalan kısmı değişmemiş olarak atılır (Benet 1979, Piriñçi 1985, Szantho ve Kurcz 1986, O'Grady ve ark. 1990).

Furosemid henle kıvrımının çıkan kolunda medüller ve kortikal bölümlere etki ederek Na^+-2Cl^- - K^+ transport mekanizmasını inhibe eder. Bu etkiye bağlı olarak sodyum ve klorun reabsorpsiyonu engellenir (Benet 1979, Freestone ve ark. 1988, Alvan ve ark. 1990, O'Grady ve ark. 1990). Ayrıca bu ilacın diüretik etkisinin oluşmasında böbreklerde yapmış olduğu hemodinamik değişiklikler de önemlidir. Çünkü furosemid bazı medütörlerin (PGE2 gibi) sentezini arttırmak suretiyle böbrek damarlarında vazodilatasyona neden olur ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı artar. Furosemid yukarıda belirtilen mekanizmaların etkisiyle böbreklerden idrar, sodyum ve klorun atılımını artırır (Data 1978, Benet 1979, Oyekan ve ark. 1984, Brater 1986, Karahan 1995).

Aspirin ve indometazin gibi steroid olmayan analjezik antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle prostaglandinlerin sentezini engelleyerek furosemidin diüretik etkisini inhibe ederler (Data 1978, Planas ve ark. 1983, Brater 1986, Karahan 1995).

Furosemid distal tubut ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliklerini azaltır ve suyun reabsorpsiyonunu engeller. Bu etkisini adenilat siklaz aktivitesini inhibe etmek suretiyle siklik adenozin monofosfat (sAMP) düzeyini azaltarak yapar (Brater 1992, Russo ve ark. 1992).

Furosemid insan ve hayvanlarda yaygın olarak kullanılan en kuvvetli diüretiklerden biridir. Bu ilacın diüretik olarak tercih edilmesinin nedeni sağlıklı kişilerde ve ödemli hastalarda etkili olmasının yanısıra, hemodializ esnasında oluşan nörolojik lezyonlar, halsizlik, kramplar ve kas ağrıları gibi yan etkileri önlemesidir (Planas ve ark. 1983, Pirinççi 1985, Prandota 1991, Russo ve ark. 1992).

Furosemid hem böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer gibi organların fonksiyonlarının bozulmasına bağlı oluşan ödemlerin tedavisinde ve hem de veteriner hekimlikte meme ödemlerinin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun yanısıra bu ilaç hiperkalseminin tedavisinde ve zehirlenmelerde toksik maddelerin eliminasyonlarını kolaylaştırmak için de kullanılır (Suki ve ark. 1970, Vestweber ve ark. 1989, Alvan ve ark. 1990, Stevenson ve ark. 1990, Russo ve ark. 1992). Ayrıca halter, güreş ve boks gibi sporları yapanlar ile yarış

atlarında doping maddelerinin idrardaki konsantrasyonlarını azaltmak ve kısa sürede kilo kaybı sağlamak için suistimal amacıyla da kullanılır (Freestone ve ark. 1988, Singh ve ark. 1990, Saugy ve Meuwly 1991).

İnsan ve hayvanlarda furosemidin alınmasına bağlı olarak bazı yan ve toksik etkiler görülür. Elektrolit kaybı ve hipovolemi en çok görülen yan etkilerdir. Elektrolit kaybı hiponatremi, hipokloremik alkaloz ve hipokalsemi şeklindedir. Ayrıca bu ilaç hiperürisemi ve hiperglisemiye de neden olabilmektedir (Suki ve ark. 1970, Freestone ve ark. 1988, Vestweber ve ark. 1989, Alvan ve ark. 1990, Stevenson ve ark. 1990). Furosemidin yüksek dozlarda parenteral yolla kullanılmasına bağlı olarak ototoksik etkisi de ortaya çıkabilir. Bu toksik etki özellikle furosemidin aminoglikozid grubu antibiyotiklerle birlikte kullanılmasına bağlı olarak ve böbrek yetmezliklerinde çok görülür (Stevenson ve ark. 1990, Prandota 1991).

Bu çalışmada amaç; furosemidin farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinden yola çıkarak, basit, ucuz ve duyarlı bir metotla ticari preparatlarda furosemid düzeylerinin tespit edilmesidir.

Materyal ve Metot

Materyal olarak, furosemidin piyasada bulunan 3'ü tablet, 2'si solüsyon (ampul) olmak üzere 5 değişik preparatı kullanıldı. Analiz edilen furosemid preparatları şunlardır.

Tabletler : 1. Lasix tablet 2. Lizik tablet 3. Desal tablet

Solüsyonlar : 1. Lasix ampul 2. Desal ampul

Farmasotik preparatlarda furosemid düzeylerinin belirlenmesinde Sastry (1988) tarafından önerilen metot laboratuvar şartlarımıza uyarlanarak kullanıldı.

Aygıtlar :

1. Spektrofotometre : Spectronic 21 D, MILTON ROY.

2. pH Metre : Digital, Model 701, ORION RESEARCH.

3. Su Banyosu : KOTTERMAN.

4. Rutin Laboratuvar Malzemeleri.

Reaktifler :

1. MBTH (3-Methyl-2-benzothiazolinone hidrazone, SIGMA) Solüsyonu (%0.2) : 0.2 gr MBTH tartıldı ve distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

2. Demir (III) Klorid (FeCl₃, MERCK) Solüsyonu (% 0.8) : 0.8 gr Demir (III) Klorid tartıldı ve distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. (Taze olarak hazırlanmalıdır.)

3. Sodyum Hidroksit (NaOH, MERCK) Solüsyonu (0.1 M) : 1 gr NaOH tartıldı ve distile su ile 250 ml'ye tamamlandı.

4. Sulandırılmış Hidroklorik Asit (HCl, MERCK): Bir miktar HCl asit alınarak 100 ml'ye sulandırıldı.

5. Furosemid : (C₁₂ H₁₁ ClN₂ O₅S, MERCK).

6. Stok Furosemid Solüsyonu (250 µg/ml) : 50 mg furosemid tartıldı. Bu en düşük miktarda 0.1 M NaOH ile çözdürüldü. Daha sonra pH'sı sulandırılmış HCl asit ile 7.0-7.5 arasında ayarlandı ve

distile su ile 200 ml'ye tamamlandı.

7. Standart Furosemid Solüsyonları (25-125 µg/ml.) : 50 ml'lik balonlar alındı. Herbirine stok furosemid solüsyonundan 0, 5, 10, 15, 20 ve 25 ml konuldu ve distile su ile 50 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan bu solüsyonlar sırasıyla 0, 25, 50, 75, 100 ve 125 µg/ml furosemid ihtiva eder.

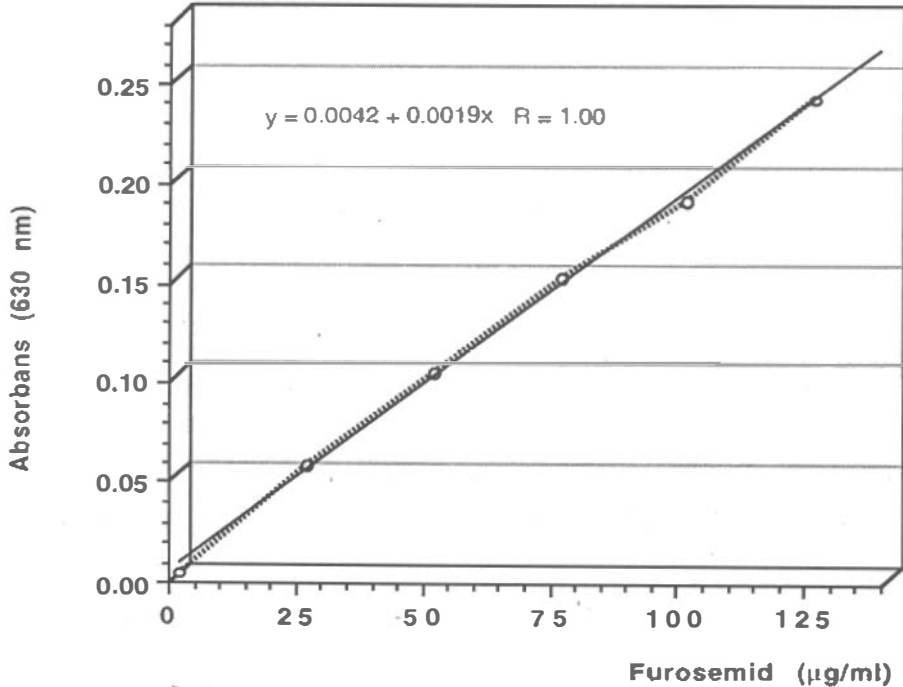
Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması :

25 ml'lik balonlar alındı. Herbirine standart furosemid solüsyonlarından sırasıyla 1'er ml konuldu. Bunların herbirinin üzerine 1 ml Fe(III)Cl solüsyonu ve 5'er ml distile su ilave edildikten sonra, su banyosunda 85°C'de 5 dakika ısıtıldı. Bunu takiben üzerlerine 1'er ml MBTH solüsyonu ilave edildi ve 85°C'de 5 dakika tekrar ısıtıldı. Solüsyonlar oda ısısına getirildikten sonra distile su ile 25 ml'ye tamamlandı. Daha sonra solüsyonların absorbanları 630 nm'de okundu. Okunan absorban değerlerine göre kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 2).

Tayin İşlemi :

A. Tabletlerde :

10 tablet tartıldı ve toz haline getirildi. 50 mg furosemide denk gelecek miktarda toz alındı. Bu alı-



Şekil 2. Furosemid için hazırlanan kalibrasyon eğrisi.

nan numune en düşük miktarda 0.1 M NaOH ile çözdürüldü ve bunun pH'sı sulandırılmış HCl asit ile 7.0-7.5'a ayarlandıktan sonra distile su ile 200 ml'ye tamamlandı. Standart solüsyona benzer olarak hazırlanan bu solüsyondan 10 ml alınarak tekrar 50 ml'ye sulandırıldı. Hazırlanan bu son solüsyonun ml'sinde 50 µg furosemid ihtiva etmesi gerekir.

Bundan sonra tayin işlemine geçildi. Tayin işlemi kalibrasyon eğrisinin hazırlanmasındaki işlemle aynı şekilde yapıldı. Bu işlemler her numune için 5 kez tekrar edildi. Bunların ortalaması alınarak önce hazırlanan solüsyonun ne kadar furosemid ihtiva ettiği ve bundan hesaplama yoluyla preparatın kaç mg furosemid ihtiva ettiği belirlendi.

B. Solüsyonlarda :

Furosemid solüsyonu içeren ampullerden 10 adetinin içeriği bir behere aktarıldı. Bundan 50 mg lurosemide denk gelecek hacimde alındı. Distile su ile 200 ml'ye tamamlanarak standart solüsyona benzer solüsyon hazırlandı. Bundan sonraki işlemlere tabletlerde yapıldığı şekilde devam edildi ve sonuç olarak preparatın kaç mg furosemid ihtiva ettiği belirlendi.

Bulgular

Furosemid için hazırlanan kalibrasyon eğrisi Şekil 2'de sunulmuştur. Analizi yapılan tablet örneklerinde lurosemid düzeyleri sırasıyla; 38.25±1.26, 39.04±1.61 ve 42.61±3.37 mg, solüsyon örneklerinde ise 17.98±0.51 ve 19.27±0.18 mg olarak belirlendi. Tablet ve solüsyon örneklerinde ortalama furosemid miktarları sırasıyla 39.96±1.89 ve 18.62±0.64 mg olarak tespit edildi. Tabellerde ve solüsyonlarda bulunan miktarlar ve % ortalamaları Tablo 1'de gösterildi.

Analizleri yapılan tablet örneklerinin ikisinde bulunması gereken miktarlardan daha düşük, birinde ise daha yüksek lurosemid düzeyleri belirlendi. Solüsyon örneklerinin her ikisinde de bulunması gereken miktarlardan daha düşük lurosemid düzeyi tespit edildi.

Tablo 1. Furosemid içeren preparatlarda bulunması gereken ve belirlenen etken madde düzeyleri.

Preparat İsmi	Belirlenen Mik. (mg)	Belirlenen Oran %
40 mg. tablet		
Lasix tablet	38.25±1.26	95.6
Lizik tablet	39.04±1.61	97.6
Desal tablet	42.61±3.37	106.5
Ortalama	39.96±1.89	99.9
20 mg. tablet		
Lasix ampul	17.98±0.51	89.9
Desal ampul	19.27±0.18	96.5
Ortalama	18.62±0.64	93.1

Tartışma ve Sonuç

Ülkemizde ilaç firmaları tarafından üretilen furosemid preparatlarındaki etken madde miktarlarının tayiniyle ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Furosemidin diüretik amaç için hazırlanmış birçok preparatı mevcuttur. İnsan ve hayvanlarda lurosemidin çeşitli amaçlar için kullanılması sırasında ya diüretik etkide istenilen sonucun alınamaması ya da yan ve toksik etkilerinin oluşması sıklıkla görülmektedir. Bu noktadan hareketle lurosemidin piyasada bulunan preparatları spektrofotometrik yöntemle analiz edilerek içerdikleri furosemid düzeyleri belirlendi.

Farmasotik preparatlardaki ve biyolojik sıvılardaki furosemid düzeylerinin belirlenmesinde kromatografik ve spektrofotometrik esaslara dayalı birçok metotlar kullanılmaktadır (Roth ve ark. 1981, Szantho ve Kurch 1986, Singh ve ark. 1990, Saugy ve Meuwly 1991). Ancak bu metotların duyarlılıkları ve kullanılan örneklerin değişkenliği farklı olmaktadır. Bu çalışmada spektrofotometrik metod hassas olması, hızlı ve güvenilir bir sonuç alınması bakımından diğer metotlara tercih edilmiştir. Furosemidin kullanılmasına bağlı olarak oluşan yan ve toksik etkilerin tedavisinde başanya ulaşılabilmesi için hızlı, pratik ve doğru bir leşhis metodunun geliştirilmesi gereklidir. Farmasotik preparatlardaki lurosemid düzeylerinin spektrofotometrik olarak tespit edilmesi duyarlılık ve pratikliği bakımından uygundur (Sastry 1988, Kaojajern ve ark. 1990).

İlaç firmaları tarafından piyasaya sürülen furosemid preparatlarının içerdikleri etken madde miktarlarının genellikle prospektüslerinde belirtilen mik-

tarlardan daha düşük olduğu belirlendi. Buna karşın furosemidin tablet şeklindeki preparatlarından bir tanesinde prospektüsünde belirtilen miktardan daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 1). Lizik ve Lasix tablet ile Desal ampul gibi furosemid preparatlarının istenilen farmakolojik etkiyi gösterebilmesi için normal terapötik dozlardan daha yüksek dozlarda verilmesi gerekir. Çünkü bu preparatlardaki furosemid miktarları prospektüslerinde belirtilen miktarlardan daha az düzeydedir. Böyle preparatların kullanılmasıyla istenilen farmakolojik etki elde edilemeyebilir.

İnsan ve hayvanlarda furosemidin terapötik dozlarda uzun süre ya da yüksek dozlarda alınmasına bağlı olarak yan ve toksik etkiler oluşur. Görülen en önemli yan ve toksik etkiler hiponatremi, hipokloremik alkaloz, hipokalsemi, hiperürisemi, hiperglisemi, hipovolemi ve ototoksitesite gibi belirtilerdir (Suki ve ark. 1970, Benet 1979, Pirinççi 1985, Vestweber ve ark. 1989, Stevenson ve ark. 1990, Brater 1992, Karahan 1995). Tablo 1 incelendiğinde, miktarı fazla olan Desal tablet gibi furosemid preparatlarının terapötik dozlarda uzun süreli kullanıldıklarında ya da Lizik tablet, Lasix tablet, Desal ampul ve Lasix ampul gibi miktarları az olan preparatlarla istenilen farmakolojik etkiyi elde etmek için çok yüksek dozlarda kullanıldıklarında zehirlenmelere ve yukarıda ifade edilen toksik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler.

Bazı araştırmacılar (Oyekan ve ark. 1984, Brater 1986, Ujhely 1991, Karahan 1995) aspirin ve indometazin gibi steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak furosemidin diüretik etkisinde azalmaların oluştuğunu belirlemişlerdir. İnsan ve hayvanlarda değişik amaçlar için hem furosemid ve hem de steroid olmayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçlar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Data ve ark. 1978, Benet 1979, Freestone ve ark. 1988, Brater 1992, Russo ve ark. 1992). Bu nedenle furosemidin aspirin ve indometazin gibi ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda bu ilaçlarla etkileşmelerin oluşacağı ve furosemidin diüretik etkisinin inhibe edileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak; ülkemizin ekonomik durumu, döviz darlığı ve ilaçların hammaddelerinin dışarıdan

temini gibi unsurlar göz önüne alındığında ülke yöneticilerinin ilaç piyasalarını çok sıkı kontrol etmeleri, özellikle doktor ve veteriner hekimlerin furosemidin farmakolojik ve toksikolojik etkileri ile ilgili bilgileri bu ilacı kullanacak hasta ve hasta sahiplerine titizlikle açıklamaları gerekir.

Kaynaklar

- Atvan, G., Helleday, L., Lindholm, A., Sanz, E. and Villen, T. (1990). Diuretic Effect and Diuretic Efficiency After Intravenous Dosage of Furosemide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 29, 215-219.
- Benet, L.Z. (1979). Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Furosemide in Man: A Review. *J.Pharm. Biopharm.*, 7, 1, 1-27.
- Brater, D.C. (1986). Drug-Drug and Drug-Disease Interactions with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, 80, (Suppl 1A), 62-77.
- Brater, D.C. (1992). Clinical Pharmacology of Loop Diuretics in Health and Disease. *Drugs*, 41, (Suppl.3), 14-22.
- Data, J.L., Rane, A., Gerkens, G.R., Wilkinson, G.R. and Nies, A.S. (1978). The Influence of Indomethacin on the Pharmacokinetics, Diuretic Response and Hemodynamics of Furosemide in the Dogs. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 206, 2, 431-443.
- Freestone, J.F., Carlson, G.P., Harrold, D.R. and Church, G. (1988). Influence of Furosemide Treatment on Fluid and Electrolyte Balance in Horses. *Am. J. Vet. Res.*, 49, 11, 1899-1902.
- Kaojajern, S., Utisvannakul, A., Podarasert, A. and Kositchaiwat, U. (1990). Bioavailability and Pharmacokinetics of Furosemide Marketed in Thailand. *J. Med. Assoc. Thai.*, 73, 4, 191-196.
- Karahan, İ. (1995). Furosemidin Diüretik Etki Gücü Üzerine Aspirinin Etkilerinin Araştırılması. *Doğa, Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 19, 205-215.
- O'Grady, S.M., Musch, M.W. and Field, M. (1990). Diuretic Compounds Structurally Related to Furosemide. *Methods in Enzym.*, 191, 781-792.
- Oyekan, A., Laniyonu, A. and Ashorobi, R. (1984) Interaction Between Furosemide and Aspirin. *Gen. Pharmacol.*, 2, 163-166.

Pirinçci, İ. (1985). Benzotiyadiazin Grubundan Hidroklorotiyazid (Esidrex) ile Modern Diüretik İlaçlardan Furosemid (Lasix)'in Beyaz Farelerde Diüretik Etki Güçleri ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması Üzerine Araştırmalar. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 32, 1, 131-146.

Planas, R., Arroyo, V. and Rimola, A. (1983). Acetylsalicylic Acid Suppresses the Renal Hemodynamic Effect and Reduces the Diuretic Action of Furosemide in Cirrhosis with Ascites. Gastroenterol., 84, 247-252.

Prandota, J. (1991). High Doses of Furosemide in Children with Acute Renal Failure. A Preliminary Retrospective Study. Int. Ur. Neph., 23, 4, 383-392.

Roth, J., Rapaka, R.S. and Prosad, V.K. (1981). An HPLC Procedure for the analysis of Furosemide in Pharmaceuticals-Analysis of Furosemide Tablets and Furosemide İnjection. Anal. Letters, 14, 1013-30.

Russo, D., Memoli, B. and Andreucci, V.E. (1992). The Place of Loop Diuretics in the Treatment of Acute and Chronic Renal Failure. Clin. Nephrol., 38, (Supp1), S69-S73.

Sastry, C.S.P. (1988). Spectrophotometric Methods for the Determination of Some Diuretics Using 3-Methyl-2-benzothiazolinone Hydrazone. Analyst, 113, 255-258.

Saugy, M. and Meuwly, P. (1991). Rapid High Per-

formance Liquid Chromatographic Determination with Fluorescence Detection of Furosemide in Human Body Fluids and Its Confirmation by Gas Chromatography Mass Spectrometry. J. Chrom., 564, 567-568.

Singh, A.K., McArdle, O., Ashraf, M., Mishra, U. and Gordon, B. (1990). Evaluation of HPLC, ELISA and PCFIA Methods for the Screening, Quantitation and Pharmacokinetic Study of Furosemide in Horses. Sci. Int., 47, 1-5.

Stevenson, A.J., Weber, M.P., Todi, F. (1990). The Influence of Furosemide on Plasma Elimination and Urinary Excretion of Drugs in Standardbred Horses. J. Vet. Pharmacol. Ther., 13, 93-104.

Sukı, W.N., Yıum, J.J., Minden, M.V. and Hebert, C.S. (1970). Acute Treatment of Hypercalcemia with Furosemide. New Eng. J. Med., 283, 16, 836-840.

Szantho, V.P. and Kurcz, M. (1986). HPLC Determination of Furosemide in Blood. Chromatography, 85, 401-411.

Ujhely, M. (1991). Loop Diuretics: A Practical Guide to Their Use and Selection. Conn. Med., 55, 3, 162-65.

Vestweber, J.G.E., Al-Anı, F.K. and Johnson, D.E. (1989). Udder Edema in Cattle: Effects of Diuretics (Furosemide, Hydrochlorothiazide, Acetazolamide and 50 % Dextrose) on Serum and Urine Electrolytes. Am. J. Vet. Res., 50, 8, 1323-1328.