

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE QUIMICA.

ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS DE NITROFURANTOINA.

TESIS.

QUE PARA OBTENER EL TITULO:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

RODRIGUEZ SAENZ, RICARDO.

1979.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1979

Rodriguez Schez Ricardo

Aspectos biotermaceuticos de Nitrofurantoina.

126 P.

ASESOR Garcia Carlos Roman

63

TESIS 1979

CLAS M. t.

ADQ

FECHA 300

PROB

9

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS ASESORES

Y A MIS AMIGOS .

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICOQUIMICAS DE LA NITROFURANTOINA
- III. ANALISIS CUANTITATIVO DE LA NITROFURANTOINA
- IV. ASPECTOS FARMACOLOGICOS
- V. ASPECTOS FARMACEUTICOS DE LA NITROFURANTOINA
- VI. USO CLINICO Y EFICACIA TERAPEUTICA DE LA NITROFURANTOINA
- VII. CONCLUSION
- VIII. BIBLIOGRAFIA.

I. INTRODUCCION.

I. INTRODUCCION.

Las propiedades terapéuticas de los fármacos se hallan en estrecha relación con sus propiedades fisicoquímicas. En el caso de la Nitrofurantoína (NTF), estas últimas revelan un alto potencial para que el fármaco, en sus diferentes formas farmacéuticas, presente problemas de Biodisponibilidad (BDP).

La NTF tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana; es eliminada en una elevada proporción en forma inalterada y biológicamente activa, en la orina, lo que la hace adecuada para ser usada en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario.

El consumo de la NTF se lleva a cabo en gran escala en nuestro país como lo muestran los datos de importación (179) y de manufactura de productos farmacéuticos (128,3,9); así mismo este fármaco se halla dentro del cuadro básico de medicamento del I.M.S.S., lo que refleja la importancia a nivel nacional de la NTF en el tratamiento de las enfermedades infecciosas del tracto urinario. La frecuencia de tales padecimientos es significativa en la población, principalmente femenina.

Dada la importancia de la Nitrofurantoína (NTF) como un agente quimioterapéutico, se realiza la presente monografía cuyo propósito ha sido recopilar, analizar y discutir literatura de interés biofarmacéutico que posteriormente resulte de utilidad en situaciones concretas de investigación biofarmacéutica o farmacocinética.

Con este objeto se presenta en el capítulo II los aspectos químicos y --- fisicoquímicos de la NTF. En el capítulo III los métodos analíticos para la determinación de la NTF tanto en las diferentes formas farmacéuticas -

como en fluidos biológicos. En el capítulo IV los aspectos de interés -- farmacológico; en el V se atiende principalmente al efecto de la formu-- lación sobre la biodisponibilidad (BDP) de la NTF. En el capítulo VI se - presentan tópicos de interés en el uso clínico de la NTF; en el capítulo- VII las conclusiones obtenidas en ésta monografía y finalmente en el ca - pítulo VIII se anexa la bibliografía consultada.

II. PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICOQUIMICAS DE LA NITROFURANTOINA.

- 2.1 ORIGEN
- 2.2 ASPECTOS QUIMICOS
 - 2.2.1 NOMBRE QUIMICO Y SINONIMOS
 - 2.2.2 FORMULA DESARROLLADA
 - 2.2.3 FORMULA CONDESADA
 - 2.2.4 ANALISIS ELEMENTAL, PESO MOLECULAR
 - 2.2.5 SINTESIS
 - 2.2.6 REACTIVIDAD
 - 2.2.7 IDENTIFICACION
 - 2.2.7.1 REACCIONES DE COLORACION
 - 2.2.7.2 PUNTO D E FUSION
 - 2.2.7.3 OTRAS CARACTERISTICAS
 - 2.2.7.4 ESPECTRO DE ABSORCION U.V.
 - 2.2.7.5 ESPECTRO DE ABSORCION I_r.R.
 - 2.2.7.6 IDENTIFICACION DE IMPUREZAS
- 2.3 ASPECTOS FISICOQUIMICOS
 - 2.3.1 DESCRIPCION
 - 2.3.2 TAMAÑO DE CRISTAL
 - 2.3.3 SOLUBILIDAD
 - 2.3.4 FACTORES QUE AFECTAN SU SOLUBILIDAD
 - 2.3.5 pKa
 - 2.3.6 COEFICIENTE DE PARTICION
- 2.4 ESTABILIDAD Y PRODUCTOS DE DEGRADACION

2.1 ORIGEN

Los nitrofuranos tienen una historia en la que intervinieron tanto el descubrimiento fortuito como la investigación y los cuidadosos estudios de desarrollo. El reconocimiento de los nitrofuranos como una clase distinta de agentes antimicrobianos clínicamente útiles data de las investigaciones de Dodd y Stillman en 1944 (J. Pharm. Exp. Ther. 82:11,1944). El furfural, producido a partir de olotes de maíz, es el prototipo de los diversos derivados del furano con propiedades antimicrobianas. La nitración del furfural se realizó en 1930 (147). La nitración de furanos permanecía limitada a unos cuantos derivados estables en ácido, los cuales podían nitrarse fácilmente con ácido nítrico fumante (147).

En 1944 Dodd y Stillman op cit., reportaron sus hallazgos sobre la actividad de 42 derivados del furano, la mayoría de los cuales no se habían estudiado previamente. Lo más importante de sus investigaciones se puede resumir de la manera siguiente:

- 1) La presencia de un grupo nitro en la posición 5 de la molécula, confería acción bacteriostática sobre tales derivados.
- 2) La acción bacteriostática de los 5-nitrofuranos era efectiva tanto contra organismos gram-positivo como gram-negativo
- 3) Además de ser bacteriostáticos, varios de los 5-nitrofuranos mostraron ser bactericidas en concentraciones elevadas (147)

La patente número 2 610 181 US de Hayes perteneciente a los laboratorios Eaton para la síntesis de la Nitrofurantoína (NTF), apareció en 1952 (129). En ese mismo año se demostró la efectividad de NTF contra un amplio número de bacterias y protozoarios. Se encontró que teniendo acción antibacteriana, el fármaco no revelaba potencial como agente ---

- antifúngico (135). Tras la expiración de la patente, en 1969, los productos de NTF son asequibles a muchos laboratorios fabricantes (55).

2.2 ASPECTOS QUIMICOS

2.2.1 NOMBRE QUIMICO Y SINONIMOS

NITROFURANTOINA : NTF

1- (5-nitro-2-furanil)metilén amino-2,4- imidazolidindiona;

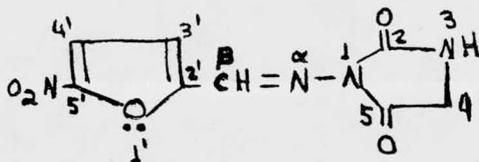
N-(5-nitro-2-furfurilidén)-1-aminohidantoina;

1- (5'-nitrofurfurilidén)amino imidazolidín-2,4-diona (129,30).

Los nombres comerciales más importantes son Furdantina y Macrofantina-

En la referencia 129 se proporcionan otros nombres de la NTF.

2.2.2 FORMULA DESARROLLADA



2.2.3 FORMULA CONDENSADA : $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} & \text{O} \\ 8 & 6 & 4 & 5 \end{matrix}$

2.2.4 ANALISIS ELEMENTAL; PESO MOLECULAR

C 40.34% ; H 2.54% ; N 23.53% ; O 33.59%

238.16

2.2.5 SINTESIS

Generalmente, en las condiciones que se usa normalmente para las reacciones de benceno y sus derivados el anillo de furano se destruye y se ---

Para la obtención del monohidrato de NTF, el producto se lava con alcohol isopropílico, centrifugando y secando con aire (143).

La NTF también se puede obtener por la reacción de aminohidantoína, obtenido electrolíticamente, y el diacetato de 5-nitrofurfural (19).

Para la reacción de obtención de las sales de los metales alcalinos de NTF sirven como vehículos un alcohol, dioxano, dimetilformamida (DMF), H_2O y las mezclas de éstos. Los reactivos catiónicos pueden ser los alcoholóxidos o hidróxidos de Na y K. El mejor rendimiento se obtiene con una suspensión de NTF en MeOH agregando una solución de NaOMe en MeOH. Los cristales obtenidos de la sal alcalina de NTF tienen un E (1%, 1 cm) de 664 a 3675 Å (75). Lentamente y con agitación se agrega una solución de KOH en EtOH a una solución filtrada de NTF. En forma similar se obtienen las sales sódicas análogas (92).

2.2.6 REACTIVIDAD

Desde que Dodd y Stillman op cit., reportaron que la actividad antimicrobiana de los nitrofuranos se perdía en ausencia del grupo nitro, se ha puesto mayor atención a la reducción de los nitrofuranos (28). La polarografía de la NTF en soluciones amortiguadoras de pH 1.81 a 11.98, muestra dos ondas polarográficas para la reducción del grupo nitro y una tercera a pH bajo debida a un grupo amino (210). En el rango de pH de 1-14, la NTF muestra dos estados de reducción y un tercero a pH bajo. El primer estado corresponde a la reducción del NO_2 a hidroxilamina; el segundo a la reducción de $C=N$, probablemente seguido por el rompimiento del anillo de furano (191). En el rango de pH de cero a 14, la NTF en solución existe en cuatro formas iónicas diferentes (30).

2.2.7 IDENTIFICACION

2.2.7.1 REACCIONES DE COLORACION

Al disolver NTF en una solución de NaOH se desarrolla un color amarillo fuerte que pasa a naranja-rojo fuerte (40). Se pueden diferenciar nitrofuraldéido, NTF y furazilidina con la ayuda de pentaciano-nitrosilferrato disódico y una solución etanólica de KOH (73).

2.2.7.2 PUNTO DE FUSION

La temperatura de fusión de NTF está entre 260 y 262 °C y la temperatura de descomposición se halla en el rango de 270-272 °C (129).

2.2.7.3 OTRAS CARACTERISTICAS

Por cromatografía en capa fina y con luz U.V. de 254 nm, la NTF aparece como una mancha de café oscuro a negro. A 350 nm la NTF es prácticamente invisible (140).

A partir de soluciones etanólicas de NTF, se desarrollan cromatogramas en capa fina, sobre Al2O3 en un sistema de EtOH-CHCl3-BuOH. Las manchas se detectan bajo luz U.V. o bien con NaOH etanólica fluoresce en etanólica. Se ha separado a la NTF de la furazolidona eluyendo a la NTF con EtOH al 70% y determinando a 385 nm (139).

La NTF se separa de mezclas de nitrofuranos por cromatografía en capa fina usando como fase móvil un sistema dioxano-benceno. Las manchas se detectan con NaOH etanólica o con luz U.V. después de tratar con fluoresceína alcohólica en NaOH. El valor R.f para NTF es 0.37. El eluyente y la longitud de onda adecuados son DMF en agua, =367 nm (21).

Cohen (42), estudió un grupo de derivados de nitrofurano entre ellos NTF por cromatografía en papel usando nueve sistemas de disolventes.

Mediante cromatografía ascendente en papel se puede separar e identificar NTF en mezcla con cloranfenicol (I), NTF (II) y sulfisoxazol (III) - extrayendo con EtOH, aplicando sobre papel tratado con fluoeresceína; - utilizandocomo disolvente una mezcla BuOH-NH₃, se detecta con luz U.V.; el (II) y (III) se identifican con p-dimetilaminobenzaldehído. Se identifica I con el mismo reactivo después de reducir con SnCl₂ (116).

Se puede identificar en mezclas de 5-nitrofuranos de dos componentes por los cambios de color de sus soluciones en DMF o MeCO después de una adición gradual de solución alcohólica de KOH (60). La NTF también se puede separar e identificar por electroforésis (37).

2.2.7.4 ESPECTRO DE ABSORCION U.V.

En el rango de pH de cero a 14 y en el rango de U.V. de 190 a 370 nm se encuentran tres bandas básicas de absorción de la NTF; la primera a 370 nm y la tercera a 230 nm se deben a una transición II-II* que involucra el sustituyente nitro del anillo de furano. La segunda banda, 260-280 nm se debe a la porción conjugada C=N-N (30). La NTF en solución de DMF--- acetato de sodio presenta un máximo de absorción a 266 y 367 nm con un $E(1\%, 1\text{ cm}) = 765$ (40). La absorción de luz en el rango de 220 a 400 nm de la solución de NTF en DMF, agua, acetato de sodio y ácido acético muestra dos máximos a 266 y 367 nm; la extinción a 367 nm es 0.92 (25).

En medio acuoso presenta máximos a 370 y 266 nm y un mínimo a 307 nm (4)

En presencia de KOH los máximos de absorción de NTF en DMF y agua y su correspondiente E son:

a 260 nm 13200 y a 365 nm 17300. En presencia de álcali la absorción máxima se traslada hacia longitudes de onda más grandes (60).

2.2.7.5 ESPECTRO DE ABSORCION INFRA-ROJO

En pastilla de KBr los principales picos son:

A 1345 o 1716 cm^{-1}

B 1239

C 1200 o 1435 "

como se muestra en la Figura No 1 (40).

En pastilla de NaCl la NTF muestra picos a: 1343, 1435, 1525, 1724 y 1785 cm^{-1} (4)

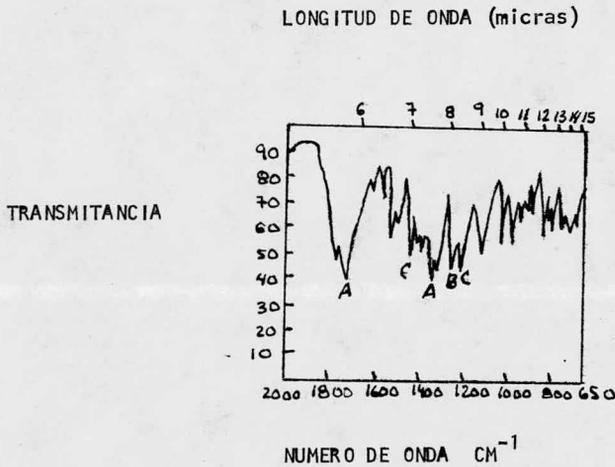


Fig. No. 1 . Espectro I.R. de NTF en pastilla de KBr (40).

A 3.05 micras la banda corresponde al grupo NH; la de 5.6-5.75 al -----
C=O hidantoina; la de 6.6-7.45 al alfa-nitrofurano; la de 10.4 micras -
al furano 2,5 disustituido; la de 8.05 al C-O-C asimétrico y la de ----
9.8 micras al C-O-C simétrico (69).

2.2.7.6 IDENTIFICACION DE IMPUREZAS

El diacetato de nitrofurfural es intermediario en la síntesis de NTF, --- éste, como posible impureza de NTF se puede identificar por medio de una - reacción colorida con clorhidrato de fenilhidracina, después de realizar-- una cromatografía en capa fina (25).

2.3 ASPECTOS FISICOQUIMICOS

2.3.1 DESCRIPCION

Cristales en forma de agujas amarillo-naranja recristalizada de ácido---- acético diluído (129); cristales o polvo fino color amarillo limón sin o- lor y de sabor amargo (203).

2.3.2 TAMAÑO DE CRISTAL

La NTF se presenta como cristal en las siguientes dimensiones:

- a) grueso, malla 50-80 (300-180 u)
- b) mediano, malla 80-200 (180-75u)
- c) fino, malla 200-micronizado (75 - 10 u o menor)

La NTF cristaliza de agua en forma microcristalina (m.c., 20-40 u) con -- una molécula de agua de cristalización. De metanol cristaliza en forma -- m.c. anhidra (10-20u). De un sistema de DMF y nitrometano cristaliza en - forma de paralelepípedo con base rectangular de dimensiones variables (-- 400-500 u), que dependen del tiempo de cristalización (20).

2.3.3 SOLUBILIDAD

La solubilidad de NTF en agua (mg/100 ml) por medio de polarografía es de 19.33 (190). La solubilidad de NTF en varios disolventes se muestra en -- la Tabla I (147).

Tabla I . Solubilidad de NTF en varios disolventes (147).

Disolvente	Solubilidad a 25°C mg/100 ml
Acetona	510.0
Etanol 47.5 %	18.9
70 %	71.2
95 %	51.0
Glicerina	60.0
Caldo cerebro-corazón pH 7	51.5
Aceite de cacahuete	2.07
Polietilenglicol 300	1510.0
Propilenglicol 20%	156.0
Orina pH 3.6	15.1
5.95	18.0
6.8	31.7
7.3	90.0
Dimetilformamida (DMF)	8000.0
Agua pH 4.8 (4.8)	12.4
7.0	20.1

2.3.4 FACTORES QUE AFECTAN SU SOLUBILIDAD

Stoll (189), encontró que a pH 7.4 la velocidad de disolución de un sistema coprecipitado NTF-ácido desoxicólico era seis veces mayor que la velocidad de disolución de una mezcla física NTF-ácido desoxicólico 1:5. No se encontraron diferencias estadísticas entre las velocidades de disolución de la mezcla física 1:5, NTF pura y la forma precipitada de NTF, como se muestra en la Tabla 11. Como puede observarse en la Fig. No. 2, a pH 1.2 el sistema coprecipitado 1:5 mostró una velocidad de disolución inicial mayor que la de NTF pura, pero, después de 35 min. dicha velocidad era más lenta, que la del compuesto puro.

Tabla 11. Constantes de la velocidad de disolución de NTF *in vitro*, a partir de sistemas de NTF en soluciones amortiguadoras a pH 7.4, a 37 C (189).

Sistema	* Rango de tamaño de malla	* Constante de velocidad de disolución ($\text{min.}^{-1} \times 10^2$)
NTF	100-120 (125-149 u)	14.4
NTF	70-80 (177-210u)	9.15
NTF	40-50 (297-420 u)	3.55
NTF cristalizada	40-50 (297-420)	3.36
Mezcla 1:5 de NTF - ác. desoxicólico	40-50 (297-420)	3.20
Coprecipitado de NTF ác. desoxicólico	40-50 (297-420)	17.6

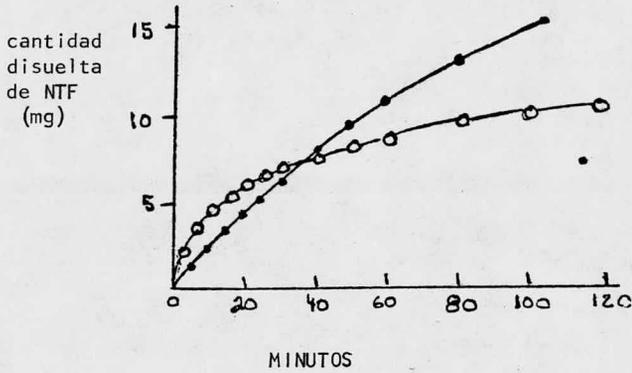


Fig. No. 2 . Perfil de disolución de NTF (●) y un coprecipitado en proporción molar 1:5 NTF -ácido desoxicólico (o), en amortiguador de HCl pH 1.2, a 37 C (189).

La solubilidad de NTF en medio acuoso es ligeramente mayor en el rango de pH de 2-3 que a pH 5 como se vé en la Fig. No. 3 (38)

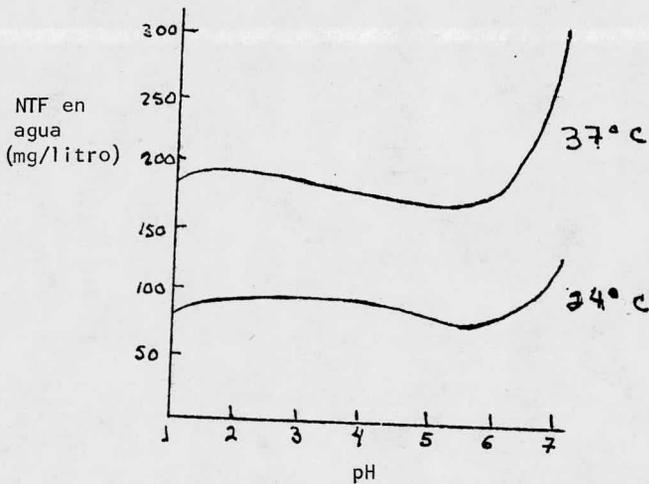


Fig. No. 3 . Efecto del pH sobre la solubilidad de la NTF en agua (38).

Al usar normalmente la NTF en los padecimientos indicados se alcanzan con centraciones urinarias de éste fármaco sobre el nivel saturación; sin em-- bargo no hay reportes de incidencia de cristaluria asociada a la terapia-- con NTF. Esto sugiere que el contenido normal de la orina afecta la solu-- bilidad de NTF. La concentración de urea en orina es de 2% aproximadamen-- te. La adición de urea a un medio acuoso promueve la solubilidad de NTF hasta una concentración de urea máxima y a partir de ésta la solubilidad de NTF disminuye notablemente, pudiendo llegar hasta niveles por debajo - de la solubilidad de NTF en agua destilada. La solubilidad de NTF --- depende de la temperatura y se ha observado que es mayor a 37°C (2.25% -- de urea), que a 30°C (con 2.0% de urea), como se puede ver en la Fig. --- No. 4 (35).

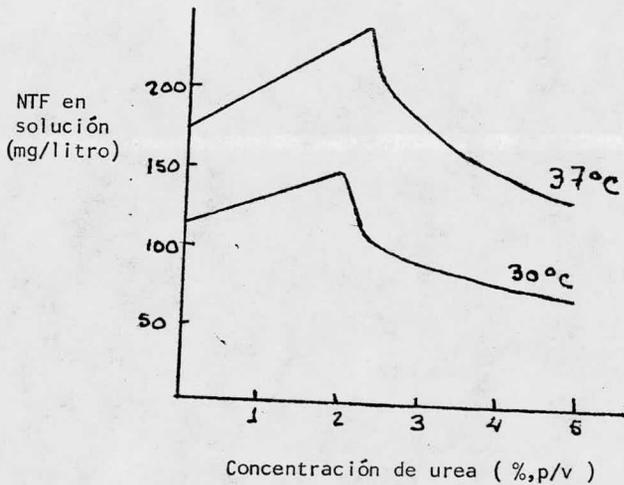


Fig. No. 4 . Solubilidad de la NTF en soluciones acuosas de urea - a 30 y 37°C (35)

La solubilidad de NTF en soluciones de creatinina al 1.6 % ,también aumenta de 80 a 190 y de 170 a 330 mg/litro en comparación con su solubilidad en agua destilada a 24 y 37°C respectivamente. La temperatura, pH y urea parecen no interferir el efecto solubilizante de creatinina. Por otra parte,el máximo efecto solubilizante de la urea se incrementa al añadir creatinina (38). Asimismo los polimeros lineales polietilenglicol y povidona producen un aumento en la solubilidad acuosa de NTF (80)

2.3.5 pKa

La NTF es un ácido débil que tiene un pKa de 7.2 en medio acuoso (129). La variación de la absorbancia de la NTF con el pH,muestra que hay dos valores de pKa correspondientes a la protonación del átomo de nitrógeno en la posición alfa, pK1 3.5 y en la posición 1, pK2 7.8 (30).

2.3.6 COEFICIENTE DE PARTICION

La extracción de NTF con nitrometano es máxima en rangos de pH de 2-3 y de 7-9.5 . En ambos rangos de pH el porcentaje promedio de extracción es del orden de 40% con nitrometano y del 75% con acetato de etilo. En el rango de pH de 4 a 6.5, el porcentaje de extracción se reduce a 25% al usar nitrometano, llegando a menos del 20 % a valores de pH mayores de 10. De estos datos y de los valores de pKa se puede concluir que las formas H_3A^{2+} y HA de la NTF son las especies extraídas en mayor grado y que las especies H_2A^+ y A^- son extraíbles pero en menor proporción (30). En general, la NTF se extrae de soluciones ácidas o alcalinas con disolventes orgánicos (40).

2.4 ESTABILIDAD Y PRODUCTOS DE DEGRADACION

La NTF anhidra forma un monohidrato cristalino amarillo pálido en forma

DE rizo al estar en contacto con la humedad. Esta estructura es dife---
rente del monohidrato cristalino usual (prisma elongado amarillo claro),-
Al estar en suspensión al 4% en carboximetil celulosa (CMC)al 0.75% hay
un aumento en la viscosidad debida,quizás, a la formación de la masa cris-
talina en forma de rizo. La DL50 de ésta preparación es de 780 mg/kg per-
os, mientras que una suspension similar en CMC sódica dá una DL50 de 300
mg/kg y una suspensión del monohidrato común, en CMC, muestra una DL50 de-
380 mg/kg. Sin embargo, 24 hrs. después, el nuevo monohidrato produce más
muertes en los animales de prueba que el monohidrato usual. Los comprimi-
dos del monohidrato de NTF prismas son estables y no endurecen con el ---
transcurso del tiempo como sucede con los comprimidos hechos con NTF anhi-
dra, debido a la lenta formación del monohidrato anómalo (183).

Al estudiar la estabilidad de NTF a 445 nm en soluciones acuosas de NH₃--
Na₂CO₃ y NaOH, se encontró la máxima estabilidad de NTF en soluciones ---
acuosas 0.1 y 0.01 N de NH₃ . La luz del día prácticamente no afecta su -
estabilidad. En soluciones de NaOH es mucho más sensible a la luz y menos
estable . En soluciones de Na₂CO₃ su estabilidad es intermedia (57).

Se recomienda un tiempo de vida media de 5 años para suspensiones y com-
primidos cuando se guardan a temperatura ambiente y en recipientes de ---
vidrio (69).

III. ANALISIS CUANTITATIVO DE LA NITROFURANTOINA

3.1 EN MATERIA PRIMA

3.1.1 METODO ESPECTROFOTOMETRICO

3.1.2 METODO CONDUCTIMETRICO

3.2 EN PRODUCTO TERMINADO

3.2.1 METODO POLAROGRAFICO

3.2.2 ESPECTROFOTOMETRICO

3.2.3 POTENCIOMETRICO

3.2.4 GRAVIMETRICO

3.2.5 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDO A ALTA PRESION

3.3 EN FLUIDOS BIOLOGICOS

3.3.1 METODO MICROBIOLOGICO

3.3.2 METODO COLORIMETRICO

3.3.3 METODO POLAROGRAFICO

3.3.4 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDO A ALTA PRESION

3.1 EN MATERIA PRIMA

Existen varios métodos para la cuantificación de la NTF en materia prima. A continuación se mencionan algunos de ellos.

3.1.1 MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

Se determina NTF en materia prima disolviendo en dimetil formamida (DMF)- y agua y diluyendo con una solución de acetato de sodio-ác. acético. Se determina la extinción de ésta solución a 367 nm usando un blanco apropiado. Se calcula el contenido de NTF tomando como valor de E (1%,1cm) - 765, a 367 nm (25). En otro método, se determina al mismo tiempo las absorbancias tanto de una solución del problema como de una solución patrón de NTF USP a 367 nm, usando agua como blanco (203).

3.1.2 MÉTODO CONDUCTIMÉTRICO

Los derivados de 5- nitrofurano que contienen el anillo de hidantoina, disueltos en solución acuosa de acetona, se pueden titular conductimétricamente con una solución de NaOH (59).

3.2 EN PRODUCTO TERMINADO

Para poder llevar a cabo el control de calidad del contenido y su variación en producto farmacéutico, es importante la determinación cuantitativa de los principios activos. A continuación se presentan varios métodos reportados en la literatura para analizar NTF en estos productos.

3.2.1 MÉTODO POLAROGRAFICO

Ya que la corriente de difusión id es proporcional a la concentración, se puede llevar a cabo la determinación polarográfica de algunos nitroheterociclos disolviendo en acetona y midiendo polarográficamente. Para NTF a pH 6.78, los valores de E 1/2 son -0.25 y -0.96 v. (210).

En la USP XIX (203), se describe un método polarográfico para determinar

el contenido de NTF tanto en suspensión oral como en comprimidos ;se usa un electrodo saturado de calomel como electrodo de referencia y un electrodo de gota de mercurio como electrodo de prueba y se determina la altura de la corriente de difusión a -0.60 volts.

3.2.2 ESPECTROFOTOMETRICO

Se puede determinar espectrofotométricamente la NTF contenida en comprimidos disuelta en DMF (25).

La NTF se extrae de preparaciones de comprimidos, cremas o ungentos con etanol, se valora a 236,277 y 386 nm. Para la determinación se usa la longitud de onda máxima (220).

3.2.3 POTENCIOMETRICO

La NTF se determina por titulación potenciométrica en acetona con solución alcohólica de KOH y un electrodo indicador de bismuto. El error es menor o igual al 1% (58).

3.2.4 GRAVIMETRICO

La NTF en mezcla con fenazopiridina se precipita como lasal de plata con una solución de NH_4OH y se determina gravimétricamente (29).

3.2.5 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDO A ALTA PRESION

Se determina ampicilina como posible contaminante de NTF en cápsulas y comprimidos por medio de cromatografía de líquido a alta presión (22).

3.3 EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

Para llevar a cabo estudios de biodisponibilidad (BDP), o de farmacocinética es necesario contar con un método analítico adecuado para la determinación de NTF en fluidos biológicos. Dicho método debe :

a) Detectar las concentraciones de NTF en fluidos biológicos resultantes-

de la administración de dosis de relevancia terapéutica o farmacológica--

b) Proporcionar resultados con reproducibilidad estadística, bajo las condiciones mencionadas para tal procedimiento.

c) Determinar específicamente concentraciones de NTF en presencia de sus metabolitos o de otros fármacos en los fluidos mencionados, en las relaciones de concentraciones de relevancia terapéutica.

3.3.1 METODO MICROBIOLOGICO

Los ensayos biológicos para NTF en orina o suero se llevan a cabo mediante técnicas de inhibición del desarrollo bacteriano usando un microorganismo susceptible como *S. faecalis* ATCC 10541. Se obtienen ensayos satisfactorios con concentraciones de NTF de 0.4 a 2.4 mcg/ml y usando una concentración de inóculo de 0.03 ml/100 ml (71)¹

3.3.2 METODO COLORIMETRICO

a) Se puede determinar NTF en plasma mediante la formación y estimación colorimétrica de la fenilhidrazona del 5-nitro-2-furfuraldehído, en un rango de concentraciones de 3 a 10 mcg/ml. Se añade fenilhidracina a la muestra acidulada conteniendo NTF, con calentamiento; el compuesto colorido se separa con tolueno y se determina su absorbancia a 430 nm, usando tolueno puro como blanco. El color producido es estable a temperatura ambiente bajo condiciones normales de luz y periodos cortos de tiempo. Las recuperaciones de cantidades conocidas de NTF en plasma en un rango de 1 a 5 mcg/ml son del 92 al 100%. Se ha demostrado que los siguientes compuestos no interfieren con la determinación: clorotetraciclina, oxitetraciclina, cloranfenicol, estreptomina, penicilina, bacitracina, nicarbacin, sulfaquinoxalina, nitrofenida, ácido arsánico, ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarsenico, ácido p-aminobenzoico, tiouracilo y fenotiacina (31).

b) La NTF forma un compuesto colorido con cloruro de bencetonio; dicho compuesto se puede extraer de soluciones acuosas con cloroformo para eliminar sustancias interferentes, v gr, de orina. La determinación se realiza midiendo la extinción de la solución clorofórmica a 400 nm. La recuperación promedio en orina es de 97.35%. Una dilución previa a la extracción elimina la interferencia de las sales naturales de la orina en la extracción directa de NTF. El compuesto de NTF-cloruro de bencetonio es sensible a la luz; sí, se expone a la luz la absorbancia disminuye hasta 50.5% del original (219).

c) La determinación de NTF en orina puede llevarse a cabo mediante una extracción directa de la forma no ionizada del fármaco con nitrometano, adicionando hidróxido de hiamina 10-X al extracto para producir un color visible y se procede a la determinación espectrofotométrica de la concentración de NTF. La sensibilidad del método es de 5 mg/litro con recuperaciones de 99-101% ;se obtiene una curva patrón lineal a concentraciones menores de 100 mg/litro en DMF. La determinación del problema se realiza añadiendo HCl y nitrometano a una muestra de orina, se mezcla y centrifuga .Se lee la absorción del complejo NTF-Hiamina a 400 nm, A 1% =794, dentro de los siguientes 30 min., utilizando nitrometano tratado en la misma forma como blanco. La absorbancia del complejo en nitrometano aumenta 2% en una hora y 10% entres horas. Mediante éste método solo se mide NTF y no sus metabolitos. La extracción de NTF en orina es mejor a pH menor de 5 (43). La presencia de los siguientes antibacterianos no interfiere el procedimiento analítico de nitrometano-hiamina para NTF en orina: sulfato de polimixina ,clorhidrato de tetraciclina , cloranfenicol ,colimistato-sódico, etilssuccinato de eritromicina, sulfisoxazol , sulfato de kanamicina, mandelato de metenamina, ác. nalidíxico, sulfato de neomicina, penicilina G-potásica, oxacilina, sulfato de estreptomycin y oxitetraciclina (45).

El analgésico fenazopiridina y sus metabolitos interfieren con la determinación de NTF en orina. Sin embargo, el método de nitrometano-hiamina se puede modificar para determinar NTF en orina de sujetos humanos tratados concomitantemente con NTF y fenazopiridina. La muestra de orina en ag agua y amortiguador de glicina se extrae con xileno, descartando la capa orgánica superior que contiene la fenazopiridina. La capa acuosa se acidu la y se extrae con nitrometano. El nitrometano se pasa a través de una columna de Al2O3 para eliminar los metabolitos de fenazopiridina, eluyendo con nitrometano. Se forma el complejo colorido agregando reactivo de hiamina al eluato y se lee la absorbancia del complejo a 400 nm. Se grafica contra la cantidad de fármaco presente para obtener la concentración de NTF en orina. La relación es lineal a concentraciones menores de 50 mcg/ml para NTF. El método es específico para NTF en presencia de fenazopiridina y sus metabolitos (94).

d) Determinación cuantitativa de NTF en sangre total y plasma. El fluj do se mezcla con agua y sulfato de amonio, se agrega nitrometano, después de centrifugar se remueve la capa de nitrometano y se agrega reactivo de hiamina. La absorbancia del complejo se mide a 400 nm. La sensibilidad del método es de 2 mg/litro con recuperaciones de 95-100%. La curva de concentración-absorbancia es lineal a concentraciones menores de 60 mg/litro. La NTF es estable en nitrometano durante 2 hrs.; no obstante, hay una pérdida aparente de 6% después de 24 hrs. a temperatura ambiente y sin exposición a la luz. Bajo condiciones similares no hay pérdida apreciable de NTF en solución saturada de sulfato de amonio. Por medio de cromatografía en capa fina y el espectro de absorción U.V. se encontró que el método es específico para analizar NTF en plasma y sangre total. Este procedimiento también se puede usar para medir NTF en linfa y fluido prostático (44).

e) En el método mejorado de nitrometano-hiamina para la determinación de NTF en sangre total (122); se requieren volúmenes más pequeños de sangre hasta de 0.8 ml, presentando una sensibilidad hasta de 0.2 mcg/ml. -- Además la solución a leer es más estable. Se detecta 70-72% de 1 a 4 mcg de NTF por ml de sangre. En términos generales el procedimiento es el -- siguiente: se mezcla sangre con nitrometano y se agrega sulfato de amonio; se centrifuga y se separa la capa de nitrometano. Se mezcla con hiamina metanólica y se determina la absorción del complejo a 400 nm antes de un minuto, usando nitrometano como blanco. Se prepara una curva patrón en el rango de 0-2 mcg/ml . La relación es lineal a concentraciones hasta de 9 mcg/ml . La eficiencia de la extracción es del 71% . La concentración óptima de hiamina para la lectura es 10^{-3} mol/litro. El problema de la probable inversión de fases se supera agregando nitrometano directamente a la sangre y precipitando las proteínas con sulfato de amonio. La -- sensibilidad aumenta porque permite el uso de menor cantidad de nitrometano, aumentando la concentración del extracto (122).

La adición de hidróxido de hiamina 10-X al nitrometano también produce -- aumento de la absorbancia a 400 nm; esto sugiere que el aumento de la absorbancia , que complica el análisis de NTF en sangre y orina depende de -- los reactivos o del producto de la reacción llamado ácido metazónico. Se ha observado (87) que al preparar ác. metazónico a temperatura ambiente , éste toma una coloración café y absorbe a 400 nm, en contraste con el á -- ác. metazónico recién preparado el cual es transparente a ésta longitud de onda. La congelación no detiene ésta degeneración ; en pocos días produce -- una coloración roja y en unas semanas forma una resina café. Se sugiere -- que la descomposición del ácido metazónico puede dificultar el procedimiento analítico de Conklin-Hollifield para la determinación espectrofotométrica

métrica de NTF . En el método usado en sangre el problema es más agudo - ya que la proporción hidróxido de hiamina a nitrometano es mayor y la -- concentración de fármaco es menor (87).

La Asociación Farmacéutica Americana recomienda el método de nitro-metano hiamina para determinar NTF en orina, para ser usado preferentemente en -- los estudios de biodisponibilidad de NTF (50).

3.3.3 METODO POLAROGRAFICO

En la cuantificación de NTF en orina por reducción en un electrodo rota-- toriode platino, se determinan las curvas corriente-voltaje poniendo la- solución de prueba en la celda de electrólisis; previamente se dearea-- dicha solución de prueba con nitrógeno y luego se examina catódicamente-- el voltage a 5 mV/seg. con el lectrodo rotatorio a 1800 rpm. La concentraa ción se determina sobre una curva de calibración de corriente limitante-- contra concentración de NTF . La curva corriente -voltaje depened del pH- y la molaridad del sistema empleado como amortiguadór. La onda potencial- media es -0,53V vs el electrodo de calomel. Se obtiene un coeficiente de- regresión de 0.98cuando la corriente limitante se determina a concentra-- ciones de 0,5 a 15 mcg/ml. Los siguientes fármacos no interfieren en la- determinación: aspirina,acetaminnfen, codeina,diazepam, clordiazepoxido, fnitoina, fenobarbital,quinidina y tolbutamida. El método permite un rá-- pido análisis, no requiere de extracciones ni adición de reactivos y ---- solo se necesita una corriente polarográfica directa (120).

3.3.4 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDO A ALTA PRESION

Este método ofrece varias ventajas sobre todos los anteriores y es adecuado para determinar bajas concentraciones de NTF en plasma y orina. La preparación de las muestras es fácil ya que solo requiere la adición de patrones internos y no es necesario extraer. Se añade furazolidona como patrón interno a las muestras plasmáticas conteniendo NTF. Las proteínas se separan precipitando con metanol. Se utilizan muestras de 15 a 60 microlitros y mediante un detector de U.V.- visible se lee a 365 nm. Se usa como fase móvil una mezcla de metanol-acetato de sodio. El método también es aplicable para cuantificar NTF en orina, inyectando la muestra con la cantidad apropiada de patrón interno. El rango de concentraciones en que se trabaja es de 0.5 a 10 mg/litro en plasma y de 10 a 200 mg/litro en orina. Este método solo requiere de 0.2 ml de fluido biológico y muestra una relación lineal en el rango de 0.02 a 200 mg/litro; se puede realizar en 9 min. en orina y 24 min. en plasma. La reproducibilidad es satisfactoria ya que el coeficiente de variación es menor de 2%. Es más sensible ya que se detectan 0.02 mg/litro de NTF, mientras que, en el método mejorado de Hämäläinen la sensibilidad es 0.2 mg/litro. Se determinó la especificidad analizando muestras de plasma y orina de una paciente que recibía: codeína, dextropropoxifeno, gel de hidróxido de aluminio, bisacodil, ácido ascórbico, un multivitamínico y oxicodona, los cuales no afectaron el análisis. Se encontró que los fluidos biológicos que van a ser analizados para NTF deben conservarse en congelación (4).

IV ASPECTOS FARMACOLOGICOS

- 4.1 FARMACODINAMIA
 - 4.1.1 EFECTO TERAPEUTICO
 - 4.1.2 MECANISMO DE ACCION
 - 4.1.3 EFECTOS TOXICOS
 - 4.1.3.1 MUTAGENESIS, CARCINOGENESIS
 - 4.1.3.2 EFECTO SOBRE ENZIMAS
 - 4.1.3.3 EFECTO SOBRE ESPERMATOGENESIS
 - 4.1.3.4 EFECTO SOBRE SANGRE Y SUERO
 - 4.1.4 INTERACCION CON OTROS FARMACOS
 - 4.1.5 FACTORES QUE AFECTAN SU ACTIVIDAD
 - 4.1.6 FARMACODINAMIA CLINICA
- 4.2 FARMACOMETRIA
- 4.3 FARMACOCINETICA
 - 4.3.1 VIA DE ADMINISTRACION
 - 4.3.2 ABSORCION
 - 4.3.3 DISTRIBUCION
 - 4.3.4 METABOLISMO
 - 4.3.5 EXCRECION
 - 4.3.5.1 EXCRECION RENAL
 - 4.3.5.1.1 FACTORES QUE AFECTAN SU EXCRECION RENAL
 - 4.3.5.2 EXCRECION BILIAR Y FECAL
 - 4.3.5.3 EXCRECION LACTEA Y SALIVAL
 - 4.3.5.4 OTRO TIPO DE EXCRECION
 - 4.3.6 BIODISPONIBILIDAD (BDP).

IV ASPECTOS FARMACOLOGICOS

La farmacología comprende la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, asociación, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción y usos terapéuticos y de otra índole de los fármacos; el campo de la farmacología es evidentemente muy extenso (81). En esta sección del presente trabajo se presentan y discuten solo aquellos aspectos de relevancia biofarmacéutica

4.1 FARMACODINAMIA

El estudio de los efectos fisiológicos y bioquímicos de los fármacos y su mecanismo de acción se llama farmacodinamia (81).

4.1.1 EFEECTO TERAPEUTICO

La farmacoterapia comprende el uso de fármacos y medicamentos en el tratamiento y prevención de padecimientos. Muchos fármacos estimulan o deprimen la función bioquímica o fisiológica del hombre, en forma bastante reproducible, para aliviar los síntomas o alterar favorablemente el curso de la enfermedad. A la inversa, los agentes quimioterapéuticos o quimioterápicos son útiles para el tratamiento porque solo tienen efectos mínimos en el ser humano, pero pueden destruir o eliminar parásitos. La utilidad terapéutica de una sustancia se basa en su capacidad para producir efectos deseables y solo efectos secundarios o de toxicidad tolerables (81). La NTF se ha clasificado como un agente quimioterapéutico anti-septico de las vías urinarias; es eficaz contra muchas cepas de la mayor parte de los microorganismos patógenos comunes de vías urinarias (81). Carroll et al (36), encontraron que la NTF puede ser útil en el tratamiento de infecciones de vías urinarias causadas por *E. coli*, *A. aerogenes*,

Proteus, Alcalógenes, *S. faecalis* y stafilococos. A concentraciones menores de 100 mcg/ml, la NTF no es activa contra bacilo tuberculoso, ni contra organismos anaerobios formadores de esporas. Los niveles mínimos bactericidas están por debajo de las concentraciones urinarias de 40 mg/100-ml. La NTF no afecta a los virus de vaccinia, linfogranuloma venereum, psitacosis, ornitosis, pneumonitis felina, influenza, newcastle, herpes simplex, sarcoma roux orickettsial pox. La NTF no inhibió el desarrollo de monilia, epidermofiton, actinomices, nocardia, blastomices, coccidiodes e histoplasma; por tanto la NTF no resulta promisorio como agente antifúngico, (135). Se encontró acción inhibitoria in vitro de NTF contra los protozoarios *E. histolítica*, *T. vaginalis*, *T. bovis*, *L. tropica*, *L. donovani*, *T. cruzi* y *Ballantidium coli* (135).

En la Tabla III se puede observar la sensibilidad in vitro de 55 clases de organismos aislados de infecciones agudas o crónicas del tubo genitourinario ante la NTF (145).

Tabla III . Sensibilidad in vitro de organismos aislados de infecciones del tubo urinario ante la NTF (145).

ORGANISMO	* NUMERO DE CEPAS	* CONCENTRACION INHIBIDORA (MG/100 ml)	* CONCENTRACION BACTERICIDA (mg/100 ml).
Strept. pyogenes	1	5	5
M. pyogenes (aureus, albus)	7	10	20
E. coli	19	10 (16 cepas) 20 (1 cepa)	20 (16 cepas) 30 (1 cepa) resistentes 2 <u>ce</u> pas.
A. aerogenes	9	10	20 (4 cepas) 30 (1 cepa) resistentes 4 <u>ce</u> pas.

Paracolibactrum sp	5	10	20(2 cepas) resistentes 3 c cepas
Strept.sp. hemol.	2	30(1 cepa)	(1 no acc. bact (1 resist. comp
Alcaligenes fae.	2		resistente
Proteus sp.	4		resistente
Ps. aeruginosa	5		resistente
Corynebact. sp.	1		resistente a 30 mg/100 ml

La acción in vitro de la NTF sobre la respiración y proliferación de Staphilococos y colibacterias a concentraciones de 10^{-4} a 10^{-6} g/ml, muestra que a concentraciones menores el compuesto es bacteriostático y a más altas es bactericida. La actividad depende del número de gérmenes y la presencia o ausencia de inhibidores (176). En la Tabla IV se observa el -- espectro antimicrobiano de NTF (147)

Tabla IV . Espectro antimicrobiano in vitro de NTF (147).

ORGANISMO	RANGO DE MINIMA INHIBICION (mg% / 24 hrs) NTF
A. aerogenes	(3) 2 - 10
A. faecalis	0.6
B. abortus	0.6
C. diphteriae	(2) 0.2 - 10
Erwinia amylovora	1.67
carotovora	1.67

<i>Erysipelothrix insidiosa</i>	(4) 0.53 - 2.12
<i>E. coli</i>	(2) 0.31 - 1.4
<i>K. pneumoniae</i>	0.6
sp.	(5) 3.0 - 12.0
<i>Prteus</i>	
<i>mirabilis</i>	2.5
<i>morganii</i>	2.5
<i>rettgeri</i>	2.5
<i>vulgaris</i>	(2) 1.25 - 10.0
<i>Pseudomonas</i>	
<i>aeruginosa</i>	(2) 10
<i>syringae</i>	13.4*
<i>Salmonella</i>	
<i>choleraesuis</i>	0.5
<i>enteritidis</i>	1.29
<i>paratyphi</i>	1.3
<i>schottmuelleri</i>	1.29
<i>typhimurium</i>	1.44
<i>typhosa</i>	(3) 1.0 - 2.0
<i>Shigella</i>	
<i>dysenteriae</i>	0.4
<i>especies</i>	0.8
<i>Staphylococcus</i> sp.	(5) 0.62 - 1.33
<i>agalactiae</i>	2.7 - 3.0
<i>dysgalactiae</i>	(3) 0.19 - 1.29
<i>faecalis</i>	10.0

Staphilococcus

mitis	2.5
pyogenes	(2) 0.47 - 0.8
uberis	1.0 - 1.3

* lectura de 48 hrs

Sanford (174), informa que la NTF fue inefectiva, in-vitro, a bajas concentraciones, pero efectiva a las concentraciones que se pueden lograr en orina, contra Klebsiella, Enterobacter y Serratia. En los estudios, de Konicova (112), se indujo una pielonefritis aguda en ratas inoculando E. coli en la uretra; en algunas ratas se dañó un riñón antes de aplicar la bacteria. Se encontró que la NTF por vía oral produjo efectos terapéuticos favorables en 43% de los riñones predañados y en 91% de los intactos, 18 hrs. después de la infección. Así, se observó que la NTF es adecuada para tratar infecciones parenquimatosas leves o inflamaciones del tubo urinario.

Katz y col. (104), encontraron que la concentración de NTF EN FLUIDO LINFÁTICO renal de perros, era 2 a 3 veces mayor que la concentración en plasma, 1.5 a 2 hrs. después de la infusión de NTF por tubo gástrico. Obtuvieron la máxima actividad microbiológica contra E. coli en linfa renal, de 1.5 a 2 hrs. después de administrar NTF. La concentración mínima inhibidora de NTF en sangre contra E. coli fue de 0.7 mcg/ml. Las concentraciones en linfa capsular renal exceden 2 mcg/ml y llegan hasta 12.5 mcg/ml. Los niveles antibacterianos en linfa de hilio renal, 1.5 a 2 hrs. después de la infusión eran de 13 mcg/ml; 4 hrs después la concentración de NTF en linfa era de 10.4 mcg/ml. La NTF administrada a animales no específicos a razón de 10 mg/kg, 2 veces al día, da una buena -----

actividad antimicrobiana. La toxicidad depende del animal. Se observó--- que generalmente las terneras fueron las más sensibles (107).

Se ha encontrado que la NTF activa la fagocitosis al ser administrada par--- rateralmente a cerdos (109). La NTF es especialmente efectiva contra--- organismos multirresistentes (88), y no se ha observado el desarrollo - de formas resistentes de E. coli a NTF in vitro (147). Por otro lado, se puede usar como desinfectante y para pruebas bactericidas en medios --- ricos en proteínas por su baja toxicidad a leucocitos (102).

En 1967 (16), se probaron ácido nalidíxico y NTF contra 888 patógenos - urinarios establecidos, mediante la técnica de discos de papel impregnados , a concentraciones de 30 mcg ác. nalidíxico y 200 mcg NTF/ disco. Se --- encontró que el ác. nalidíxico es más efectivo que la NTF excepto contra E. coli, la cual es igualmente sensible a ambos fármacos (16).

4.1.2 MECANISMO DE ACCION

Se piensa que la NTF actúa inhibiendo la acetilcoenzima A y con ello la - síntesis bacteriana de carbohidratos. Este mecanismo posiblemente puede--- trastornar el metabolismo de carbohidratos en nervios humanos (137).

Posiblemente la inhibición ocurre en la formación anaerobica de acetil-- coenzima A a partir de piruvato en los primeros pasos del ciclo de Krebs- (147). Se ha publicado (212) que la NTF podría inhibir la inicia---- ción de la traducción del RNA mensajero preformado. Esto significa que la NTF tiene una tremenda secuencia pferencial por la región de iniciación sobre el RNA mensajero.

Ray et al (161), encontraron que la NTF inhibe la incorporación de lisin na en las fracciones subcelulares de músculo esquelético de ratón -----

y fibrosarcoma. Así, la NTF parece afectar directamente la formación de proteínas. A concentración mayor de 10 mcg/ml, la NTF inhibe la síntesis de proteínas, y gr,90% a 30 mcg/ml en mitocondrias aisladas de hígado de cabra y de rata. Se observó la inhibición aún en ausencia de ATP; esto sugiere que la NTF no actúa disminuyendo la fuente trifosfato de nucleótido, sino por acción directa sobre la síntesis de proteínas o la membrana mitocondrial (82). La NTF tampoco inhibe a la monoaminoxidasa (50).

4.1.3 EFFECTOS TOXICOS DE NTF

4.1.3.1 MUTAGENESIS CARCINOGENESIS

Mediante estudios in vitro se encontró que no es probable que la NTF sea un fármaco carcinogénico (28). En un estudio acerca de una correlación entre la carcinogenicidad de los nitrofuranos y su acción destructiva de las glándulas sebáceas de piel de ratón, se encontró que la NTF no es -- carcinogénica y no afecta a las glándulas aún a dosis de 5 mg/ratón (195). La NTF tampoco resultó carcinogénica en pruebas realizadas en --- ratas (41).

Un método para detectar fármacos potencialmente mutagénicos consiste en probar la no disgregación y el intercambio cruzado inducido por fármacos en diploides de *Asp. nidulans*. La NTF es mutagénica con éste método (17). La acción mutagénica de NTF sobre un fago de estafilococ es comparable a la del ácido nalidíxxico (74).

4.1.3.2 EFECTO SOBRE ENZIMAS

La NTF inhibe la glutatión-reductasa en hígado fetal. Sin embargo, las dosis reportadas como necesarias para la inhibición enzimática son mayores a las terapéuticamente efectivas (125). In vitro, la NTF inhibe la actividad de la glutatión-reductasa en hemolizados preparados de eritrocitos de : humanos normales, humanos sensibles a primaquina, ratas, ratones, conejos, perros, pollos, cuyos y monos (33). La administración de NTF en la dieta no afecta la actividad de la glutatión-reductasa en hemolizados de rata in vitro. El efecto inhibitor es reversible mediante diálisis (33).

4.1.3.3 EFECTO SOBRE ESPERMATOGENESIS

La administración oral diaria de dosis terapéuticas (10 mg/kg) o tóxicas (85 mg/kg) de NTF a ratas, durante un mes, reduce la espermatogénesis y la función androgénica del testículo (114). La administración diaria de dosis terapéuticas y tóxicas, durante 20 días, inhibe la función endocrina de los testículos y reduce el peso de las vesículas seminales en la rata (217). La administración oral prolongada de NTF afecta particularmente el proceso y los últimos estados del ciclo espermatogénico-epitelial . También reduce el contenido de ácido nucleico de los espermatozoides y espermatidas. Al suspender el fármaco, se logra la restauración solo después de un ciclo completo de espermatogénesis en ratas (218). Se encontró que la NTF no tiene efecto sobre la reactividad a norepinefrina en los vasos deferentes; esto sugiere que la NTF afecta más bien la espermatogénesis que el transporte de espermatozoides (89).

Albert et al (2), sugieren que clínicamente la irrigación de -----

Los vasos con NTF puede ser útil para lograr inmediata azoospermia ----- postvasectomia, ya que a ciertas concentraciones la NTF sódica puede inmo-
bilizar espermatozoides sin efecto tóxico sobre tejidos.

4.1.3.4 EFECTO SOBRE SANGRE Y SUERO

La NTF administrada a cerdos durante seis días (10 y 25 mg/kg), tiene poe
co efecto sobre el contenido total de proteínas séricas y disminuye li-
geramente la concentración de albúminas y de alfa y gama globulinas (--
199). La NTF a 26.5 micromolar produce de un 42 a 50 % de inhibición -
de la agregación de plaquetas inducido por ADP en plasma rico en plaque-
tas (168). La NTF mostró un efecto inhibitor sobre la agregación de --
plaquetas plasmáticas, en sujetos sanos, relacionado con el logaritmo de -
la concentración sérica; también se observó que, con concentraciones sé-
ricas elevadas se retarda el tiempo de coagulación sanguínea (170).
Rossi et al (169), explican que el efecto inhibitor de NTF sobre la ---
agregación de plaquetas se debe a la presencia simultanea de un grupo--
nitro sobre el anillo defurano y el arreglo específico de los grupos ---
cetónicos en el anillo de imidazol.

En la sección 6.3 (incidencia de efectos tóxicos y secundarios) se docu-
mentan algunos otros efectos tóxicos de la NTF.

4.1.4 INTERACCION CON OTROS FARMACOS

Dos o más fármacos presentan aditividad cuando la potencia de la mezcla-
de fármacos es igual a la suma de las potencias parciales de sus compo-
nentes; presentan sinerginismo cuando la potencia es mayor que la suma -
de las potencias parciales. En 1959 (221), se encontró un sinergismo --
máximo contra *Proteus vulgaris* en mezclas de aproximadamente -----

30 % NTF, 10% cloranfenicol y 60% eritromicina. La NTF presenta un efectosinérgico sobre cocos gram positivo en mezclas con la enzima lisosima (165).

Las diluciones seriadas y las pruebas de difusión en agar de sulfadiazina y NTF, así como una combinación de ambos en 566 cepas de 10 diferentes especies de bacterias, no mostró sinergismo. En general la mínima concentración inhibidora correspondía a la del componente más efectivo, sulfadiazina (84). La NTF muestra efecto sinérgico bacteriostático en combinación con penicilina o estreptomina sobre *M. pyogenes* var. *aureus* y *Sal. Typhosa* (135). Así mismo, se encontró que no hay interferencia mutua en la cinética, ni en las cantidades en fluidos biológicos, entre NTF- sulfadiazina en combinación terapéutica (27).

4.1.5 FACTORES QUE AFECTAN SU ACTIVIDAD

La actividad antibacterial de NTF sobre *E. coli*, *S. aureus* y *P. vulgaris* se incrementa conforme el pH del medio baja (pH ácido); esto se puede explicar en base a que la NTF se encuentra en su forma no ionizada y más activa. La *Ps. aeruginosa* se vuelve susceptible a la NTF en presencia de 1% de urea en un medio con pH 6. El uso de NH_4Cl al 2% como acidificante urinario y la ingestión de una dieta con alto contenido en proteínas para incrementar la excreción de urea en ratas en estudio, no afectan la concentración urinaria de NTF, ni la cantidad total de NTF excretada; no hubo indicio de cristaluria o patología renal (155).

4.1.6 FARMACODINAMIA CLINICA

Reckendorf et al (162), estudiaron la tolerancia y farmacodinámia de la NTF sódica por vía parenteral en 120 pacientes. Se tomaron tanto muestras sanguíneas como urinarias. A las 3 hrs. post-administración de una dosis I.M. de 90 mg se observa, Fig. No. 5, la caída exponencial de los niveles urinarios, mientras que, la infusión de NTF sódica en 500 ml de solución de electrolitos durante 3 hrs., mostró la ventaja de producir un nivel terapéutico constante mayor como se muestra en la Fig. No. 6.

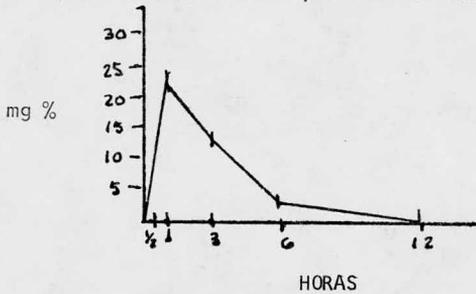


Fig. No. 5 . Concentración urinaria después de la inyección I.M. de 90 mg de NTF (furadantina), promedio de 51 casos (% total de la dosis excretado inalterado en orina 36.4%) (162).

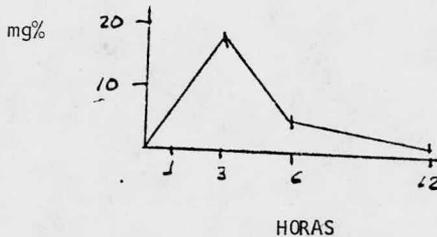


Fig. No. 6 . Concentración urinaria de NTF después de la infusión I.V. de 180 mg de NTF en un intervalo de tres horas (13 casos) --- (162).

Por determinaciones hechas en 69 pacientes se encontró una vida media -- biológica $t_{1/2}$, para NTF de 19.7 minutos (Fig. No. 7)

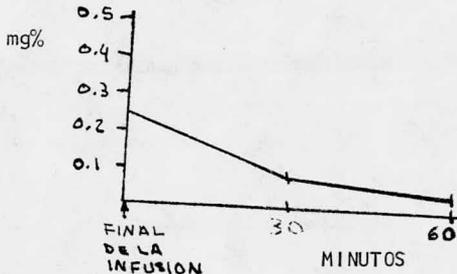


Fig. No. 7 Concentración sanguínea después de infusión I.V. de -- NTF , 180 mg en 3-4 hrs (69 casos) (162).

Debido a sus bajas concentraciones en plasma y altas concentraciones en orina, solo se puede utilizar a la NTF en el tratamiento de infecciones de vías urinarias. A partir de los datos farmacodinámicos se puede recomendar el siguiente uso clínico de NTF :

1. Una infusión de 180 mg de NTF (227 mg NTF. Na) en 500 ml de solución , durante 3 hrs., dos veces al día, produce altas concentraciones en orina
2. Se administrarán inyecciones ^A I.M. de 90 mg 2-3 veces /día, cuando la infusión no se pueda administrar por algún motivo. El número de inyecciones depende de la infección. Probablemente las infecciones por --- Aerobacter y proteus necesiten concentraciones urinarias más altas que e. coli.
3. No se recomienda utilizar NTF en infecciones fuera de las vías urinarias, ya sean sistémicas o de algún otro tipo o sitio.

4. Después de un tratamiento parenteral por varios días se recomienda cambiar a administración oral. Los efectos colaterales relativamente bajos (nausea, vómito, después de la administración I.M. dolor), en el 8% de los casos indican mayor tolerancia a la NTF por vía parenteral que por vía oral; entonces, el preparado debe administrarse en infecciones rebeldes -- que requieren un nivel urinario constante o bien cuando la administración oral no es tolerada. Además, es posible determinar una dosificación más adecuada en la fase postoperatoria, que no se puede hacer con una administración oral (162).

El nivel plasmático de NTF a los 30 min. después de la administración I.M. de NTF sódica (180 mg) era de 3.28 mcg/ml; en 4 hrs. declinó hasta 1 mcg/ml y casi a cero en 7 Hrs. La máxima concentración urinaria se alcanza aproximadamente 1 hr. después de la inyección. No se encontró una correlación entre la concentración plasmática o urinaria y la función renal. Después de la administración oral o parenteral de NTF, el 30% ó 40% de la dosis administrada se excreta en la orina como fármaco activo; el resto se inactiva rápidamente. La concentración urinaria de NTF después de una inyección I.M. fue similar a la obtenida después de administración oral o I.V. . La NTF tiene un alto grado de actividad contra: Enterococos, estafilococos y E. coli; actividad moderada contra otras enterobacterias como proteus y cepas de Aerobacter y Klebsiella y actividad pobre contra las comunmente encontradas Pseudomona sp. y B. anitratum -- (51).

4.2 FARMACOMETRIA

El tratamiento de las enfermedades con medicamentos requiere de una condición esencial : la dosificación. El cometido fundamental de la farmacometría es el de establecer con toda exactitud la relación precisa entre dosis ponderal y actividad biológica. Sin embargo, no se trata solo de --- medir el parámetro que está en relación directa con el efecto terapéutico , sino tambien los correspondientes a las acciones secundarias y colaterales, ya que de otra forma no se podría asegurar la tolerancia de la dosis administrada (204).

En la Tabla V, se muestran algunas dosis en diferentes especies animales, las cuales representan una ayuda para llegar a establecer dosis en humanos (147).

Tabla V. Dosis letal media y dosis máxima tolerada para NTF en diferentes especies animales (147).

ESPECIE ANIMAL	VIA	DL50 (mg/kg)	DOSIS MAXIMA TOLERADA (mg/kg)
Ratones	oral	895	360
Hamsters	oral		mayor de 460
Perros	oral		mayor 10-menor de 25
Perros	I.V.		7

Se han recomendado las siguientes dosis para ser usadas en humanos (167).

NIÑOS :

peso (kg)

menor de 7

7 mg / kg / día en 4 dosis fraccionada

7- 10 Kg	12.5 mg, 4 veces al día
11-22	25.0 mg, " "
23-33	50.0 mg, " "
34 o mayor	75.0 mg, " "

ADULTOS :

En promedio 100 mg, 4 veces al día.

Administración de NTF sódica :

Con un peso mayor de 54.5 Kg, dosis de 227 mg de NTF.Na equivalente a 180 mg de NTF base en 500 ml de disolvente, dos veces al día por administración I.V. a una velocidad no mayor de 60 gotas por minuto. Con un peso menor de 54.5 Kg deben administrarse 6.6 mg por Kg de peso (167).

4.3 FARMACOCINETICA

Para producir sus efectos característicos, un fármaco debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa. Si bien la concentración que un fármaco alcanza es función de la dosis administrada, también depende de la magnitud y velocidad de los procesos de absorción, distribución, unión y localización en tejidos, inactivación y excreción. Las relaciones entre estos procesos y la concentración de fármaco en la biofase se ilustran en la Fig. No. 8 (81).

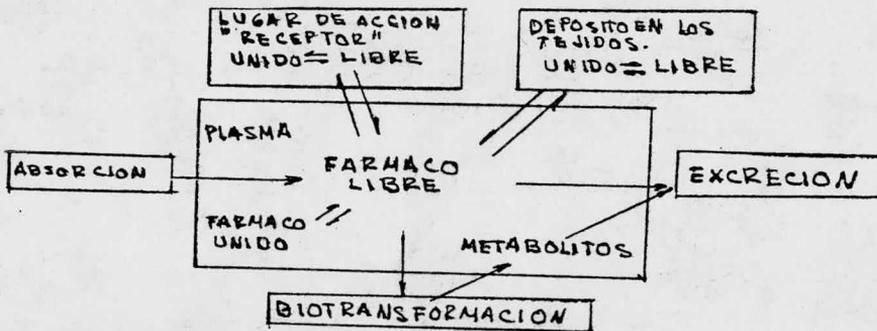


Fig. No. 8 ESQUEMA FARMACOCINETICO GENERAL (81).

Para describir la cinética de absorción y excreción de NTF parece apropiado un modelo de un compartimiento y aparentemente su desaparición sigue una cinética de primer orden (50).

En la tabla VI se presenta un resumen de algunos datos farmacocinéticos-- de la NTF.

Tabla VI . Algunos parámetros de importancia en el uso clínico de la ---- NTF (164).

$t_{1/2}$ ó $t_{1/2 B}$ (hrs.)	$k_{el.}$ ó k_B (hr^{-1})	f_e	$u.p.$ (%)	pKa	$v.c.a.$	D_m (mg)	t (hrs)
0.33	2.1	0.4	25- 60	7.2	P.O - I.V.	50- 100	6

donde :

- $t_{1/2}$ ó $t_{1/2 B}$: vida media biológica
- $k_{el.}$ ó k_B : constante de velocidad de eliminación
- f_e : fracción de fármaco excretado inalterado en orina
- $u.p.$: unión a proteínas
- $v.c.a.$: vía común de administración
- D_m : dosis de mantenimiento
- t : intervalo de dosificación (164).

4.3.1 VIA DE ADMINISTRACION

La NTF generalmente se administra por vía oral, aunque puede requerirse -- administración parenteral cuando la infección del tracto urinario es re-- sistente a fármacos alternativos en los ensayos de sensibilidad in vitro--

(136). Como se ha mencionado en la sección 4.1.6 la NTF se puede administrar como NTF.Na por vía I.V. e I.M. en solución de electrolitos (162)

4.3.2 ABSORCION DE NTF

La Fig. No. 9, muestra los resultados obtenidos por Buzard et al (32) en sus estudios de la absorción de NTF, en diferentes segmentos aislados del tubo gastrointestinal de ratas. La NTF se absorbe rápidamente en el intestino delgado y en pocos minutos proporciona altos niveles plasmáticos. En el colon ocurre una ligera absorción; no se ha demostrado absorción de NTF en el estómago o ciego. Debido a que la solubilidad de NTF decrece -- conforme baja el pH, el hecho de que la NTF no aparezca en plasma cuando se pone en estómago aislado, puede ser resultado de la acidificación de la solución por el jugo gástrico y precipitación subsecuente de la NTF.

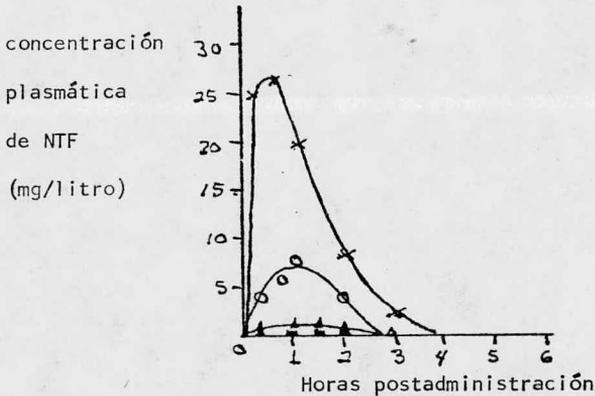


Fig. No. 9 Absorción de NTF a partir de segmentos aislados de tubo gastrointestinal de rata, después de la administración de dosis de 100 mg/Kg en el estómago y 25 mg/Kg en otros sitios. -X- intestino delgado, -O- --- colon, -▲- ciego, -■- estómago (32).

En los estudios de Stoll (189), se demostró el incremento de la absorción in vivo de fármacos con velocidad de disolución limitada, con un sistema - coprecipitado de NTF-ácido desoxicólico (1:5), que mostró un incremento - significativo tanto en la cantidad inicial como en la cantidad total de - NTF excretada en forma inalterada en orina, cuando se comparó con una mezcla física 1:5 de NTF-ácido desoxicólico o NTF pura (189).

La absorción rectal es mucho más pobre que la absorción gastrointestinal. La administración de 400 mg de NTF en una base de supositorio de polietilén glicol-polisorbato 80 y en una de polietilén glicol-sílice, proporciona concentraciones urinarias adecuadas de NTF. Las personas que no toleran - la administración oral por indisposición gástrica, podrían recibir terapia rectal. En la Fig. No. 10 se muestra la absorción comparativa de NTF a -- partir de cápsulas y supositorios (152).

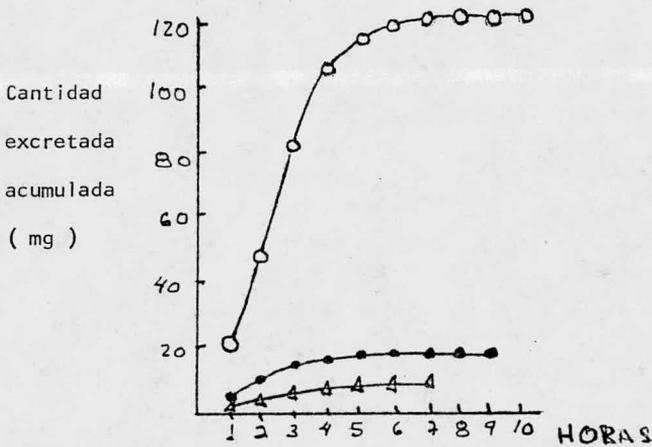


Fig. No. 10 . Cantidad acumulativa de NTF excretada en orina en función - del tiempo, después de administraciones oral y rectal: ○ 400 mg p.o. en -- cápsula; ● 65 mg p.oral en cápsula y ▲ 400 mg rectal en aceite de teobroma (152).

Los estudios de Seager (178), muestran que cuando se administra NTF suspendida en metilcelulosa, la concentración de NTF en orina alcanza niveles menores y la máxima concentración se retarda 1 hr. comparada con lo obtenido cuando se administra en suspensión acuosa. La cantidad de fármaco excretado en 6 hrs. se reduce significativamente y la biodisponibilidad del fármaco disminuye. La metil celulosa modifica la absorción de la NTF en el tubo G.I. como se puede observar en la figura 11 .

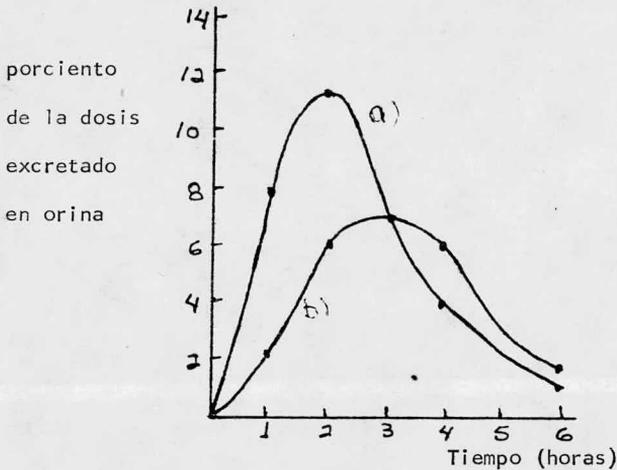


Fig. No. 11 . Velocidad de excreción de NTF después de la ingestión oral de NTF suspendida en : (a) agua y (b) solución de metilcelulosa(178).

Bates et al (11), reportan que en sujetos en ayuno se absorbe menor cantidad de NTF en el tubo G.I. y a una velocidad más lenta; los niveles corporales de NTF son menores cuando se administra NTF macrocristal que cuando se administra NTF microcristal. La absorción de NTF muestra un incremento en los niveles corporales máximos, encontrados después de la administración de NTF en forma de macrocristal en presencia de alimentos en el tubo G.I. . La comida no afecta los niveles corporales de NTF micro-

-cristal. Se ha encontrado un incremento en la duración de las concentraciones urinarias terapéuticas al administrar las formas farmacéuticas orales con una comida consistente en 2 oz. de hojuelas de maíz, 3 rebanadas de pan tostado con mantequilla y 240 ml de leche (11).

4.3.3 DISTRIBUCION

La unión a proteínas, el grado de ionización y la liposolubilidad son -- los principales factores que regulan la transferencia de fármacos. A pH - 7.4 la NTF tiene una baja solubilidad en lípidos y aproximadamente la mitad del fármaco se encuentra en su forma no ionizada. Los valores que representan la unión de NTF a proteínas plasmáticas son muy variables. En - esencia, aunque una cantidad sustancial de NTF puede estar asociada a proteínas poco después de su administración, aparentemente la unión es fácil - mente reversible (49). Una evidencia indirecta de que la NTF se puede - distribuir en fluidos intra y/o extracelulares es la demostración de que - los niveles máximos en plasma son solo un 25% de los niveles teóricos a - encontrar si la dosis total se confinara en el volumen sanguíneo (32). Aparentemente la transferencia de NTF a través de las membranas corporales ocurre por difusión, con la excepción de la secreción activa en los - túbulos renales y el transporte biliar del fármaco (49).

Milroy et al (134), desarrollaron una técnica para introducir cánulas - a los vasos linfáticos sobre la superficie peritoneal de la vejiga urinaria de perros. Se demostró el movimiento de la NTF , desde el lumen de la vejiga, hacia los sistemas linfático y sanguíneo del perro. Por tanto , el sistema linfático de la vejiga juega un papel importante en el transporte de sustancias que han atravesado el epitelio de la vejiga.

Kurz (113),mostró que cuando se incuban cortes de hígado de rata con NTF,el fármaco ocupa el espacio extracelular y también penetra a las células hepáticas; el fármaco no se adsorbe en la superficie de los cortes. La NTF no se distribuye en suero,membrana muerta,placenta,ni tejidos em-brionarios como se demostró mediante la determinación del fármaco al practicar abortos legales (110).

Dessi y col. (52),reportaron un 38.8% de NTF unido a proteínas de suero de bovino. El por ciento promedio encontrado unido a fracciones de una sol la proteína fue : albumina 2.6 , alfa-globulina 2.6, beta-globulina 22.2, gama-globulina 4.7 y glucoproteína 0.17 ; los valores por ciento promedio de NTF unido a albúmina humana fueron alrededor de 22.6 . La concentra --ción de NTF en linfa renal y periférica depende directamente de su concentración en plasma sanguíneo (97). Bruce y col. (26),encontraron concenttraciones antibacterianas de NTF en fluido prostático. Paul et al (154) - reportaron un promedio de 53% de NTF unida a proteínas plasmáticas de rata,tras administración I.P. . Así como concentraciones de 2.1 mg/litro -- en fluido cerebrospinal de perro,después de una dosis de 10 mg/Kg por -- via I.V. (154).

No hay reportes de incorporación de la NTF a eritrocitos humanos; Conklin (50) reporta que la NTF atravieza fácilmente la membrana alveolar y que ,en comparación con sus niveles séricos,la NTF alcanza altas concentraciones en fluido seminal humano durante régimenes terapéuticos de dosifica-ción oral.

Perry et al (158),encontraron niveles de NTF en suero materno en el rango de 2.8 a 9.8 mcg/ml. Después de un período de 30 mins. de la adminis---tración se encontró el fármaco en suero de cordón en concentraciones de -

2.5 mcg/ml . Entonces desaparecía rápidamente de la circulación fetal y no se detectaba después de una hr. ,excepto para 2 infantes de pacientes atípicas. Se encontró muy poca o nula NTF en líquido amniótico de 15 min. a 21 hrs después de infusión (158).

4.3.4 METABOLISMO

La NTF se excreta en gran cantidad en forma inalterada en orina (50);sin embargo,la ruta metabólica que sigue la NTF no se ha aclarado del todo. - Se ha puesto atención a la probable reducción del fármaco como una via de eliminación ;en los primeros trabajos no fue posible demostrar la formación de aminofurantoína por reducción de la NTF . Mediante el método colorimétrico del p-dimetilaminobenzaldehído,se demostró que la aminofurantoína se descompone a una velocidad apreciable bajo las condiciones empleadas - y por eso,sí ésta se forma por la acción de la nitro-reductasa sobre la - NTF ,probablemente sea convertida inmediatamente a otro producto de degradación. Por tanto,no sorprende que no se detecte la aminofurantoína en -- orina de personas que reciben NTF,aunque el pH urinario (ácido con NH_4Cl) favorece la excreción de cualquier sustancia básica (201).

Se ha encontrado que el oxígeno inhibe muchas nitro-reductasas . El radical anión nitroaromático,primer intermediario de la actividad de la nitro reductasa,no se detecta en incubaciones microsomales aerobicas (119).

La degradación de la NTF en los tejidos puede significar que los nitrofuranos son metabolizados por una enzima común a la mayoría de los tejidos; o que son susceptibles a la acción de varios tejidos. Ciertos nitrofuranos como NTF ,NF-189 y furaltadona son metabolizados por el tejido de ___ glándula mamaria. La falta de acumulación de NTF en los tejidos se debe-

- en gran parte a la rápida degradación en estos sitios. La NTF no se destruye fácilmente cuando se incuba con sangre de glándula mamaria, pero sí cuando se incuba con una suspensión fecal (154).

Buzard et al (32), demostraron la reducción de la NTF mediante la incubación con intestino, hígado, riñón y cortes de músculo de rata, acompañada de la desaparición del pico de máxima absorción a 375 nm y un cambio del segundo máximo de 270 a 282 nm. Los intentos por recuperar la NTF de los cortes de tejido, después de la incubación, fueron infructuosos. Se estima que los tejidos de rata son capaces de destruir la NTF a velocidades entre 1.6 y 7.1 mcg/g/min, a temperatura corporal.

La NTF causa toxicidad pulmonar en algunos individuos y es un potente agente mutagénico en *S. typhimurium* TA 100. Se ha postulado la reducción del grupo nitroaromático a un derivado nitroso o hidroxilamino, como un mecanismo mediador de la toxicidad. Se examinó el metabolismo de NTF bajo condiciones anaeróbicas en tejidos de ratas libres de gérmenes, ratas aclimatadas libres de gérmenes y ratas convencionales. La velocidad de desaparición de NTF en homogenados totales de ratas convencionales fue : en hígado (H) 0.21 ± 0.01 , en riñón (R) 0.09 ± 0.01 , pared de intestino delgado (PID) 0.18 ± 0.02 , contenido de intestino delgado (CID) 0.0 y contenido de ciego y colon (CC) 0.39 ± 0.02 nmoles de NTF/mg proteína-min.

No se encontraron diferencias significativas en el metabolismo en tejidos de ratas libres de gérmenes y de ratas aclimatadas libres de gérmenes con el de ratas convencionales, excepto que no se detectó metabolismo en CC de ratas libres de gérmenes; esto podría indicar que en CC el metabolismo se debe a las bacterias y no al tejido. En H se forman tres metabolitos, determinados por cromatografía de líquido a alta presión, mientras que en --

- R y PID solo se forman los metabolitos 1 y 2 . Las bacterias de CC ___
 forman el,metabolito 1 y un nuevo metabolito 4 (5).

Aufrere et al (6) han reportado que no se conoce el grado de reducción -
 del grupo nitro in vivo, ya que, con excepción del contenido de ciego y --
 colon, todos los tejidos están perfundidos con sangre oxigenada. Los in --
 vestigadores indican que el M-1 es el principal producto de degradación -
 y el encontrado en mayor grado en los tejidos mencionados; M-4 es un pro-
 ducto de la actividad bacteriana y no se han identificado M-2 y M-3 . Se-
 calculó una Km aparente de 59 micromolar y una Vmax. de 0.49 nmol de NTF-
 metabolizada/mg de proteína/minuto. Las concentraciones de NTF usadas -
 (39- 157 micromol) incluyeron a la Km. Por otro lado, estos investigado--
 res han comprobado la formación de los mismos metabolitos de NTF en huma-
 nos . En la fig. No. 12 se muestran las fórmulas estructurales de los me-
 tabolitos M-1 y M-4 de la NTF (6).

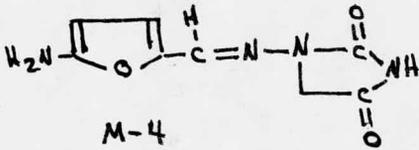
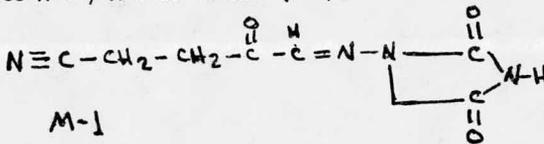


Fig. No. 12 . Formulas estructurales de los metabolitos M-1 y M-4.

M-1 : 1- { [(3-ciano-1-oxopropil) metilén] amino } -2,4-imidazolidindiona.

M-4 : 1- { [(5-amino-2-furanil) metilén] -amino } -2,4-imidazolidindiona (6)

Aufrere et al (6), sugieren que la xantinoxidasa puede estar involucrada en el metabolismo de la NTF. Es poco probable que los metabolitos de NTF tengan actividad farmacológica y no han aparecido reportes acerca de esto Schmidt (175), encontró que el tejido de conejo degrada rápidamente a la NTF, la degradación de NTF en hígado y tejido intestinal, no es tan efectiva en humanos en relación a tejidos animales. Pugh y col. (160), reportan haber encontrado NTF en orina, como un metabolito, después de la administración de nifuradeno, otro agente antibacteriano del tracto urinario.

4.3.5 EXCRECION

4.3.5.1 EXCRECION RENAL

La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de NTF, eliminándose así hasta un 50% de la dosis en ratas. En humanos también es la vía de eliminación más importante; sin embargo, aunque la concentración de NTF en orina es muy elevada, no hay reportes de incidencia de cristalluria asociada a la terapia con NTF ya que, como se ha demostrado (35), la urea y creatinina aumentan la solubilidad acuosa de NTF. La degradación enzimática por los tejidos corporales o la flora intestinal probablemente eliminan el resto. Se observó (32), que la NTF se absorbe de vejiga a sangre cuando se ligan urétere y uretra. La vida media plasmática $t_{1/2}$ en rata aumenta de 25 a 70 min. con los ureteres ligados o nefrectomía bilateral (32).

Cuando se administra una dosis oral de 25 mg/kg a ratas, se excreta el 52% de la dosis en orina (154).

Paul et al (53), reportan que la NTF no inhibe la depuración de inulina (velocidad de filtración glomerular), en un rango de depuración de 6.5-9 ml/Kg/min. en base a que los cocientes de depuración NTF/inulina mostraron una relación curvilínea con los niveles plasmáticos del fármaco. Así, conforme aumenta la dosis, aumenta la velocidad de excreción de NTF en orina hasta una concentración plasmática de 13 mg/litro. A estas concentraciones en plasma, la velocidad de excreción de NTF es mayor de la que se podría esperar por filtración glomerular; esto sugiere la secreción tubular de NTF, ya que la concentración plasmática de NTF siguió aumentando. Sin embargo, se redujo la secreción tubular del fármaco, hasta que a la máxima concentración estudiada de 24 mg/l., la velocidad de excreción de NTF era menor de la esperada, indicando que también ocurre la reabsorción tubular de NTF. Por tanto la excreción renal de NTF sufre filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. Woodruff y col (216) estudiaron el mecanismo de excreción renal de la NTF en perros anestesiados por colección directa de orina proveniente de catéteres uretrales. Se aplicó el método de análisis de detención de flujo (stop flow), con un período de oclusión del ureter, para determinar en que parte de la nefrona se excreta la NTF. En la Fig. No. 13, se observa que la concentración de NTF decae repentinamente en el sitio del túbulo distal. La curva de concentración urinaria de NTF en el segmento del túbulo distal decrece en la misma área que lo hace el sodio, indicando la reabsorción tubular de NTF. La NTF presenta su mínima concentración urinaria en una área próxima a la profundidad distal, en donde la reabsorción de sodio es máxima y no alcanza los niveles control hasta que ha aparecido un volumen acumulado de orina de 16 ml. Por tanto, el sitio nefrótico de la reabsorción de

NTF se localiza en el túbulo distal con una posible extensión del área de reabsorción dentro de un segmento más proximal. El porcentaje de NTF reabsorbido fue entre 5 y 34% y resultó ser proporcional al nivel de NTF en plasma. Se encontró una relación entre el pH urinario y el CO₂ plasmático con el grado de reabsorción tubular, pero no con la concentración en plasma. La reabsorción fue mayor a pH ácido. Ocurren mayores concentraciones de NTF en orina alcalina que en orina a pH ácido (216).

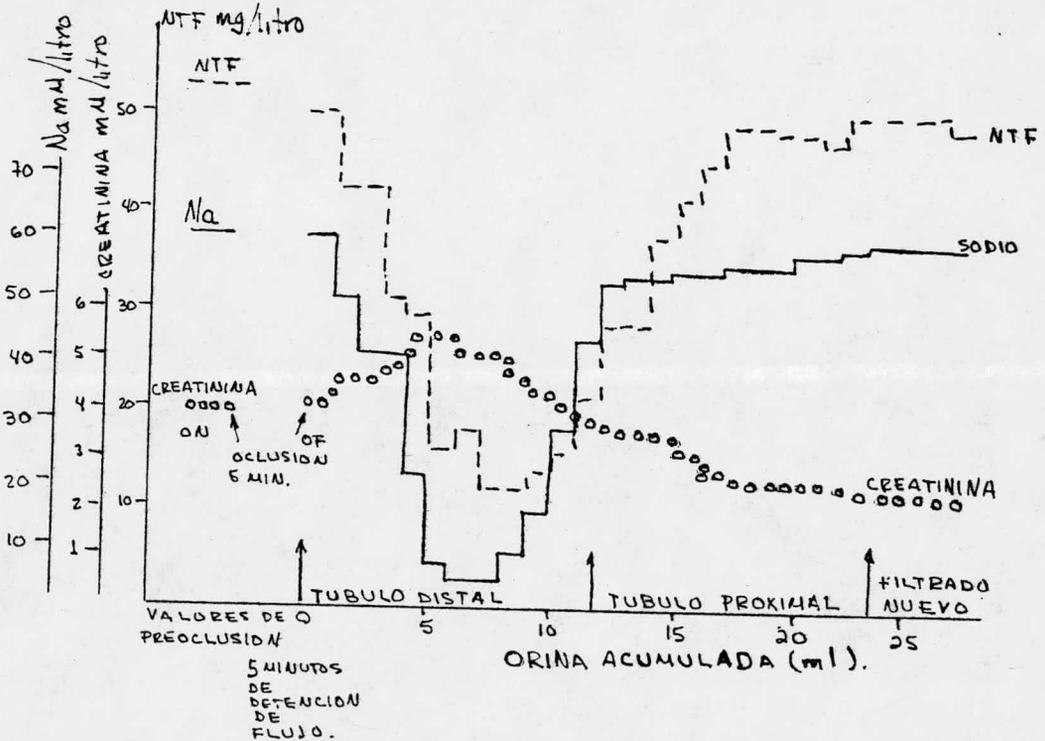


Fig. No. 13 . Modelo de detención de flujo (stop flow), para la determinación simultánea de la depuración de creatinina, NTF y sodio (216).

No se encontraron gradientes significativos de concentración de NTF en tejido renal de ratas polinefríticas; esto puede limitar su efectividad como quimioterápico en el tratamiento de polinefritis (215).

Los resultados muestran que la NTF administrada por vía I.M. como sal sódica, es eliminada a través de la orina en mayor cantidad que la NTF administrada oralmente, alcanzando su máxima concentración en la tercera hora (76).

4.3.5.1.1 FACTORES QUE AFECTAN SU EXCRECIÓN RENAL

Las variaciones en el flujo urinario y la administración de ác. p-aminohipúrico (PAH) (secreción tubular como medida de la circulación plasmática renal), no afectan la depuración de NTF. Paul y col. (153), encontraron que dicha depuración se incrementó por la administración de acetazolamida (diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica, inhibidor de la acidificación normal de la orina) y se redujo ligeramente con la administración de probenecid (inhibidor del sistema de secreción tubular de ácidos).

Después de una infusión de 180 mg NTF/500 ml de solución de electrolitos en sujetos sanos, la recuperación de NTF es de 34-60%, con niveles urinarios máximos de 11-48 mg%. En pacientes con función renal reducida, la recuperación es del 6-21%, con niveles urinarios máximos de 4-12 mg%. Después de la administración oral de 400 mg de NTF m.c., la excreción en sujetos sanos es de 5-21 mg% y en pacientes de 6.4. -16.3 mg% ; con la administración de NTF M.C. la excreción en sujetos sanos y en pacientes es de 4-29% y de 1.6 a 2.9%, respectivamente. La excreción fue de 0.05 - 0.15% en un caso de descompensación ventricular (133).

Setnikar et al (181),estudiaron la excreción de NTF en ratas después de administrar varias dosis por vías I.V.,oral y rectal. La excreción -- total estaba en el rango de 20 a 40% ; las concentraciones urinarias -- fueron altas en las primeras 3 hrs. disminuyendo posteriormente. También estudiaron la excreción urinaria de NTF después de administrar directamente en el estómago y en los intestinos delgado y grueso;la excreción -- total fue de 17 y 26% de la dosis,dentro de las porciones de yeyuno y -- colon; se alcanzaron concentraciones máximas entre 130 y 210 mcg/ml en -- las primeras 6 hrs. Se concluyó que la excreción de NTF es similar cuando se administra por vía I.V. y oral y es menor por administración rec-- tal.

Veronese y col (208),estudiaron la posible interferencia de varios --- fármacos sobre la excreción urinaria de NTF en ratas : fenobarbital (in-- ductor de enzimas microsomales); probenecid (inhibidor deo sistema de -- secreción tubular de ácidos) ; quinina (inhibidor del sistema de secre-- ción de bases) ; e hidroclorotiazida (diurético). Se encontró que estos-- compuestos no alteran de manera importante la excreción renal de NTF ad-- ministrada oralmente.

Las concentraciones urinarias de NTF en pacientes con enfermedad renal - crónica son menores que en pacientes con función renal normal. La excre-- ción de NTF está en funciónde la depuración de creatinina. Este hallazgo indica que la terapia con NTF no es el tratamiento de elección en pa-- cientes con función renal severamente reducida (79).

La combinación de NTF y sulfanilamido-5,6-dimetoxipirimidina, no modifi-- ca la depuración renal de NTF (93),

Conklin et al (48), reportaron que una dosis I.V. de 6 mg/Kg satura el mecanismo de excreción urinaria en perros.

La C.M.I. para *E. coli in vitro* es de 20 mg/litro de NTF; de estos datos se estimó que una velocidad de excreción urinaria de al menos 0.2 mg/hr. es efectiva contra *E. coli* (47).

4.3.5.2 EXCRECION BILIAR Y FECAL

Cuando se remueve completamente el tracto G.I. disminuye la velocidad de eliminación de NTF y se observa una $t_{1/2}$ de aproximadamente 94 min. La NTF puede pasar de sangre a lumen intestinal por difusión simple (32). Paul et al (154), reportaron datos de excreción biliar en pollo, ratón, rata y humano, reportando en ésta última especie un promedio de excreción biliar de 38.5 mg/l. después de una dosis oral de 10 mg/Kg NTF. Una cantidad sustancial se excreta en bilis de perro por un mecanismo activo, después de la administración I.V. de 1.5 a 24 mg/Kg de NTF sódica. Se encontró una proporción de 200 entre NTF biliar/NTF sanguínea. Se observó un efecto hidrocolerético relacionado directamente con la cantidad de NTF administrada. La relación de la excreción biliar y el efecto colerético es lineal con la dosis; en el rango de 1.5 a 12 mg/Kg, el flujo biliar se incrementó de 1.6 ml/0.5 hr a 5-10 ml/0.5 hr. La dosis mínima que produce efecto colerético es de 0.09 mg/Kg. Se estimó que una dosis de 24 mg/Kg I.V. satura el mecanismo hidrocolerético y el sistema de excreción biliar; ambos se reducen a un quinto y un décimo con falla hepática inducida por CCl₄ (48).

El 2% de una dosis de 25 mg/Kg de NTF por vía oral, se excreta en heces de rata (154).

4.3.5.3 EXCRECION LACTEA Y SALIVAL

La secreción de NTF en leche de perro 4 hrs. después de la administración oral de una dosis de 20 mg/Kg, fue de 2.33 mg/l. y 0.37 mg/litro. En leche de rata, 16 hrs después de una dosis de 100 mg/Kg p.o., fue 5 mg/litro (154).

Buzard y col. (32), encontraron NTF en saliva de perro después de administración oral o i.v.

4.3.5.4 OTRO TIPO DE EXCRECION

Perry et al (157), determinaron la vida media de NTF en suero materno graficando las curvas de desaparición en 13 pacientes, en las cuales se obtuvieron al menos 2 niveles arriba de 1 mcg/ml ; dicha vida media fue de 32 ± 16 min.

4.3.6 BIODISPONIBILIDAD (BDP)

Aunque la excreción urinaria de NTF mc es mayor que la de NTF M.C. ambas proporcionan cantidades de fármaco adecuadas para efectividad potencial antibacteriana (46).

Se descubrió que el tamaño de cristal óptimo promedio para su eficacia es de aproximadamente 150 mallas (dentro de 80 a 200 mallas), o su área superficial equivalente, que reduce la émesis en perros y permite una amplia excreción urinaria . Los estudios en perros muestran que la NTF M.C. provoca mucho menor émesis que la NTF m.c. . El porcentaje máximo de excreción urinaria, disminuye conforme se incrementa el tamaño de cristal de NTF. Así mismo, aumenta el tiempo de aparición de la excreción urinaria a máxima y la concentración máxima en orina es menor con NTF M.C. La excreción urinaria de NTF se vé seriamente comprometida con un tamaño---

de cristal mayor de 50 mallas. En la Fig. No. 14 se puede observar la relación tamaño de cristal-excreción urinaria de NTF (156).

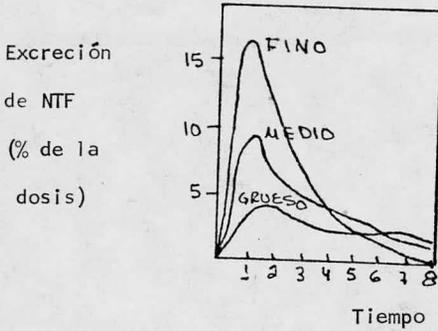


Fig. No. 14 Efecto del tamaño de cristal de NTF oral sobre la velocidad de recuperación urinaria en rata. Cristal grueso 50-80mallas (300--180 u),Medio 80 - 200 mallas (180 - 75 u) y Fino de 200 mallas a micro--nizado (75-10 u o menor) (156).

La excreción urinaria en perros es mayor para NTF m.c. que para NTF M.C. ;la absorción es más lenta para NTF M.C. ;sin embargo,ambas formas cristalinas son bien absorbidas (47). El recubrimiento ogrageado de comprimidos de NTF proporciona una excreción urinaria más alta que cuando no se recubre (188).

La eliminación total de NTF en orina 24 hrs. después de una dosis de 100 mg en sujetos sanos,fue de 32 mg para NTF M.C. (200-400u) y de 43.2 para NTF m..c. (80 u) (68). Se observa un aumento en la biodisponibilidad de NTF en sujetos alimentados comparada con los sujetos en ayuno de --- 80 y 30% de NTF M.C. y NTF m.c. respectivamente (11).

V ASPECTOS FARMACEUTICOS DE NTF

- 5.1 FORMAS FARMACEUTICAS
- 5.1.1 FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACION ORAL
- 5.1.2 OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS
- 5.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS.
EFECTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA.
- 5.3 BIODISPONIBILIDAD (BDP) A PARTIR DE LA FORMA FARMACEUTICA
RELACION DISOLUCION - BDP.
- 5.4 REGLAMENTACION.

V ASPECTOS FARMACEUTICOS

Es importante documentar el efecto que tiene la formulación de la forma farmacéutica, para su administración en humanos, sobre la farmacología --- del principio activo (

5.1 FORMAS FARMACEUTICAS

En el curso de los capítulos anteriores se ha mencionado brevemente la existencia de diferentes formas farmacéuticas de NTF; en ésta sección se recordará las principales presentaciones de la NTF para su administración a pacientes con infecciones en las vías urinarias.

5.1.1 FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACION ORAL

Comprimidos de NTF m.c., cápsulas de NTF M.C., suspensión; estas formas --- farmacéuticas son administradas por la vía más cómoda tanto para el paciente como para el médico.

5.1.2 OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS

NTF sódica solución inyectable para administración I.V. e I.M., la cual--- se administra bajo condiciones especiales, v gr imposibilidad para dosifi--- car oralmente y en infecciones severas del tracto urinario que requieren rápidos niveles urinarios del fármaco. También se ha intentado producir supositorios para su administración rectal con el fin de evitar altera--- ciones del tubo G.I. (152). La adición de regaliz desglucirrinizado--- a comprimidos que contienen NTF elimina casi por completo las altera--- ciones del tubo G.I., sin afectar su acción antibacteriana (206).

Cuando la NTF finamente pulverizada se mezcla con una sustancia inerte--- soluble en agua ,v gr lactosa y se forma un granulado con PVP, metil-----

celulosa o acetato de polivinilo, se logra una forma farmacéutica, que puede ser como comprimido o cápsulas, de absorción retardada (85).

Se puede lograr una preparación analgésica antiséptica combinando ác. acetilsalicílico y NTF en proporción 4:1 . La preparación es útil en el tratamiento de síndromes de infección dolorosa (13).

5.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS.

EFECTO DEL PROCESO DE MANUFACTURA.

Fauli y col. (65) estudiaron las características de los comprimidos --- obtenidos variando la fuerza de compresión, la cantidad de principio activo y usando gelatina como aglutinante. Estos investigadores encontraron que la cantidad de NTF afecta la densidad aparente del granulado. Se observó una relación lineal entre la fuerza de compresión del punzón superior y la altura del comprimido, para el granulado inerte (0% NTF), 50 - y 94% de NTF y una relación log-log para los granulados con 25 y 75% -- de NTF . Encontraron una relación lineal directa entre la fuerza de compresión y la dureza medida con el aparato stokes en los granulados: inerte y el granulado con 25% de NTF ; así mismo, en la dureza medida con el aparato heberlein, se observó una relación log-log en el granulado inerte y una relación lineal directa en los granulados con 25 y 50% de NTF . Además, encontraron una relación lineal entre la fuerza de compresión y el tiempo de desintegración del comprimido, en todos los casos excepto para el granulado con 94% NTF ; la relación entre fuerza de compresión y porosidad total del comprimido fue similar a la observada con el tiempo de desintegración. La friabilidad fue menor al 1%.

Solanas et al (185), estudiaron la compresión de un granulado de NTF en

el cual no se incluye desintegrante, observándose un tiempo de desintegración mayor mayor al límite de 30 min. permitido por la USP XVIII. Sin embargo, este valor disminuye al agregar desintegrante (3% de formalín-caseína o metilén caseína), reduciéndose el tiempo de desintegración hasta el 60%; bajo la misma fuerza de compresión, las características físicas de los comprimidos obtenidos con ambos granulados son similares.

Las pruebas de disolución realizadas por Hossie et al (96), mostraron diferencias intra y entre lote. Además, demostraron que las pruebas de disolución de la USP XVIII (a 100 rpm, t 60% mayor de 60 min.) para NTF, no reflejan ni la velocidad de absorción, ni la biodisponibilidad de el fármaco, a partir de 19 lotes comerciales (10 fabricantes), de comprimidos de 100 mg de NTF. Solo un lote tenía una BDP de 80% o era más-bajo que el producto del innovador, mientras que 10 de los lotes fallaron la prueba de disolución. Además, 13 lotes no pasaron la prueba de desintegración de la USP y 12 lotes fallaron ambas pruebas. Parece improbable que el ajustarse a estas pruebas de la USP XVIII reduzca las variaciones, ya que , no hay un límite superior para el tiempo de disolución.

Generalmente hay poca información acerca del efecto de la formulación de comprimidos sobre el tiempo de disolución. En la investigación de Dingwall (53) se estudió el efecto de la concentración de aglutinante, la presencia de desintegrante, el secado en horno de charolas ó a presión reducida y la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución medida por la prueba de disolución de la USP XVIII .El efecto retardador sobre la velocidad de disolución estaba en el siguiente orden, a un nivel de significancia de 1 % :

concentración de aglutinante >> fuerza de compresión > desintegrante inter_ no ; el efecto del método de secado solo fue significativo a un nivel - de significancia de 5% . Los mismos autores (53) mencionan que los compri_ midos secados por metodo de secado en aerosol (spray dried) liberan 90%- en 10 min.

Bates et al (12), estudiaron el efecto de pH sobre la velocidad de di_ solución de la NTF m.c. en suspensión y en comprimidos y de NTF M.C. en cápsulas los resultados encontrados se muestran en la tabla VII.

Tabla VII . Efecto del pH sobre la velocidad de disolución de la NTF a - partir de formas farmacéuticas comerciales a 37°C (12).

FORMA FARMACEUTICA	VIDA MEDIA DE DISOLUCION (T50 min.)	
	pH 1.12	pH 7.20

SUSPENSION ACUOSA		
NTF m.c.	12.5	2.64
COMPRIMIDOS		
NTF m.c.	77.9	167.0
CAPSULAS		
NTF M.C.	212.0	160.0

La velocidad de disolución de NTF m.c. en suspensión y de NTF M.C. en - cápsula, fue mayor a pH 7.2. que a pH 1.12 . En contraste, la NTF m.c. -- en comprimidos se disolvió a pH 1.12 a una velocidad dos veces más gran_ de que la observada a pH 7.2 . SE puede explicar éste efecto del pH, en - base a las diferencias observadas en las características físicas del com_ primido cuando se expone a ambos medios. El medio de disolución -----

- de amortiguador de fosfatos pH 7.2, sugerido por la USP XVIII, resultó ineficaz para discernir las diferencias en la velocidad de disolución -- dependientes del tamaño de partícula y la incidencia de efectos laterales de NTF m.c. y NTF M.C. (12).

Shah (182), estudió el efecto del agente suspensor sobre el comportamiento de disolución de NTF en formulaciones de suspensiones, por medio de la técnica de disolución por diálisis. Se usó metilcelulosa como agente suspensor en tres grados de viscosidad. La metilcelulosa causa una reducción en la velocidad de dialisis de la NTF tanto en solución como en suspensión

Sin embargo, el máximo efecto retardador se observa cuando se usa metilcelulosa como agente suspensor para preparar dispersiones del fármaco. - La velocidad de diálisis de la suspensión del fármaco en la solución de metilcelulosa es menor que la de la dispersión del fármaco en agua.

Estudios in vivo e in vitro muestran que un copolímero de acetato de polivinilo con 8% de ácido crotonico resulta una matriz adecuada para prolongar la liberación de la NTF. La excreción urinaria se prolongó de 7 hrs, a partir de comprimidos convencionales, a 24 hrs. a partir de estos comprimidos de liberación controlada. El tiempo promedio para la excreción del 50% de NTF se incrementó 2,24 veces (61).

Mendes y col. (126), desarrollaron 52 combinaciones de NTF para evaluar el efecto del tipo de la forma farmacéutica, el tamaño de partícula y el proceso de manufactura, sobre la disponibilidad in vitro, determinada mediante los procedimientos y condiciones oficiales (USP XIX); se encontraron velocidades de disolución hasta 66 veces mayores. El análisis estadístico de la velocidad de disolución indica que no hay diferencias significativas que resultaran

de las diferencias en el tamaño de partícula, en el método de procesamiento o en la fuerza de compresión. La elección del diluyente y la forma farmacéutica influyen significativamente sobre la velocidad de disolución. Basados en estas evaluaciones *in vitro*, se seleccionaron seis formulaciones que presentaban un amplio rango de velocidad de disolución, para la determinación de su bioequivalencia en un diseño cruzado completamente al azar en cinco voluntarios de sexo masculino, a una dosis de 100 mg. En vista de que se ha encontrado que la BDP (biodisponibilidad) de la NTF es mayor cuando se administra con alimentos (11), el fármaco se administró con un desayuno ligero. Todas las formulaciones en las que se disolvía al menos el 25% en 60 min. fueron bioequivalentes; las formulaciones que produjeron menos del 25% de disolución mostraban una BDP inferior. Por eso, la especificación de la USP XIX, 3er suplemento, parece capaz de eliminar formulaciones con un potencial de baja o pobre BDP (127). Se encontró una correlación *in vitro-in vivo*, que se muestra en la Fig. No. 15 . Esta correlación parece útil para comparar tanto diferentes formulaciones entre sí, como diferentes lotes de una misma formulación (127).

Newton (141), evaluó el porcentaje de fármaco liberado *in vitro* a partir de cápsulas de gelatina dura, en función del fármaco, el diluyente, cantidad de diluyente y la presencia o ausencia del 1% de estearato de Mg (lubricante) o lauril sulfato de sodio (humectante). El promedio de fármaco liberado variaba en el orden:

tetraciclina > oxitetraciclina > nitrofurazona > NTF ; la liberación del fármaco era mayor con 80% que con 20% de diluyente; aún así, los tres diluyentes (primogel, lactosa y almidón) no mostraban un orden consistente

de efectividad.

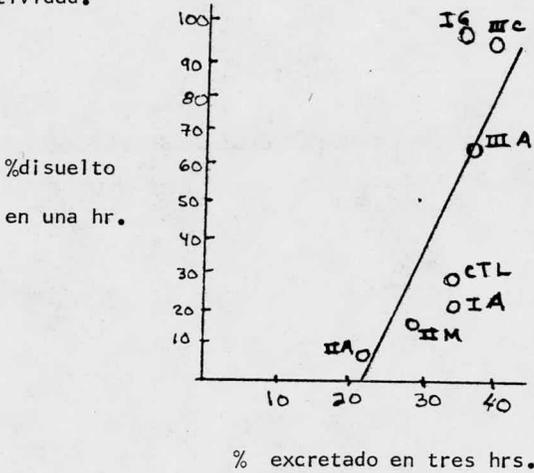


Fig. No. 15 . Correlación lineal de la excreción en orina después de tres hrs. contra % disuelto en una hr. ,en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, de 7 formulaciones de NTF : CTL furadantina control de eato n; IA, IG masticables; II A , II M deglutibles; III A , III C cápsulas _ (127).

Sutton y col (192), estudiaron por medio de diálisis el perfil de disolución de cada uno de varios productos comerciales de NTF, a P pH de - 7.2 , 4.7 , y 1.2 . Las velocidades de disolución de los comprimidos de - NTF encontradas,eran complejas y dependientes del producto. La liberación en función del pH puede no corresponder a un cambio en la BDP en todos -- los casos,pero ello representa un problema potencial que debe ser considerado por el formulador.

La NTF formulada en cápsulas de gelatina blanda muestra una disolución -- in vitro más rápida y mayor dispersión en fluido gástrico, a 37°C, que --

cuando se formula en comprimidos. El uso de vehículos, solubilizantes y --
tensoactivos adecuados también ayuda a elevar la solubilidad, dispersión--
y absorción potencial de éste fármaco relativamente insoluble (95).

5.3 BIODISPONIBILIDAD (BDP) DE NTF A PARTIR DE LA FORMA FARMACEUTICA RELACION DISOLUCION - BDP.

La BDP se define como la medida de la cantidad relativa de fármaco admi --
nistrado que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual
el fármaco aparece en el torrente sanguíneo. Se considera como circula --
ción sistémica a la sangre venosa y arterial durante la fase absorptiva --
después de la administración p.o. ; se excluye la sangre de la vena por --
ta (164).

Se puede estimar el porciento de BDP de una dosis oral comparando la canti --
dad total de fármaco excretado en la orina después de la dministración --
oral, (A ex) oral, con la cantidad de fármaco excretado después de la
administración I.V. (A ex) I.V. . Requiere la colección de orina -
durante 7 a 10 vidas medias biológicas del fármaco para asegurar la co --
lección de aproximadamente 99% del fármaco excretado inalterado v gr ((-
78) :

$$\% \text{ BDP} = \frac{\text{A ex oral}}{\text{A ex I.V.}} \times 100$$

La formulación farmacéutica de la NTF influye en la velocidad y el grado --
de absorción . Mc Gilveray (124) et al, reportaron resultados obtenidos --
en un estudio de BDP de 18 lotes de comprimidos de 100 mg de NTF de dife --
rentes fabricantes canadienses . En la Tabla No. VIII se presentan los --
resultados obtenidos para los primero seis lotes; -----

se encontraron diferencias significativas en la BDP de la NTF de algunos de estos lotes. El resto de los productos no mostraron fallas de BDP.-

Tabla VIII . Cantidad de NTF excretada en 14 hrs (Ae) y BDP (124).

FORMULACION	A e (mg)	BDP *
A control	32.6	100
B	22.3	66.5 **
C	29.3	91.6
D	25.8	80.8
E	33.7	104.5
F	34.0	106.8
G	34.6	108.9

$$* \quad \text{BDP} = \frac{\text{Ae prueba}}{\text{Ae control}} \%$$

** Diferencia significativa con el control (A).

En dicha investigación (124), se estudió la relación entre BDP y tiempo de disolución. Los límites establecidos por la USP XVIII son : no más de 30 min. para desintegración y el tiempo requerido para que se disuelva el 60% de NTF (T 60%) no debe ser menor de un hr. Las formulaciones con --- una BDP mayor que el control (E,F, y G) liberaron el fármaco rápidamente y dieron un T 60% menor de 60 mins. Sin embargo, dichas especificaciones - pueden llevar a formulaciones que muestren una BDP menor que el control; B y D fueron tales formas farmacéuticas. El producto B mostró un T 30% -- de 55 min. y un tiempo de desintegración de 7 min. y el D un T 60% ----

En la Fig. No. 17 ,se observa que los otros dos lotes eran comparativa - mente disponibles. En el caso de la NTF se ha demostrado la necesidad de desarrollar una correlación in vitro-in vivo para el control de la uni- formidad de lote a lote (54).

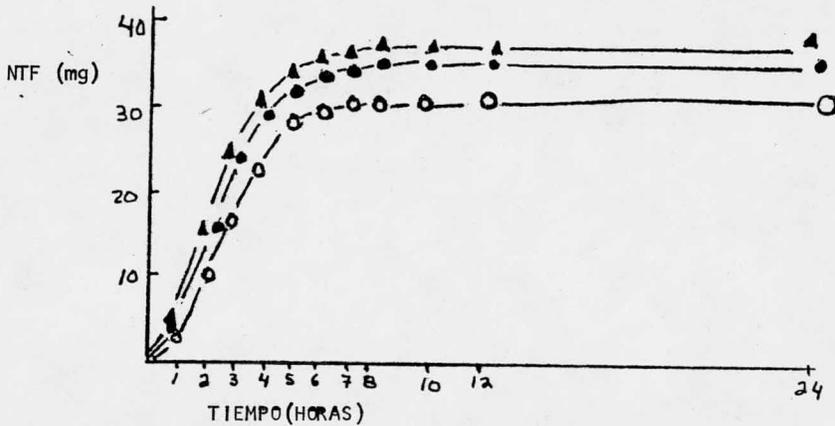


Fig. No. 17 . Promedio de la cantidad acumulada de NTF excretada (0 - 24 hrs) por 15 voluntarios sanos después de una sola dosis de 100 mg de NTF como : A comprimido químicamente equivalente lote 1 ●
 B " " " " " 2 ○
 C " de patron reconocido lote 674 700 (54). ▲

En la determinación comparativa de niveles de excreción urinaria de NTF - en humanos, después de la Administración oral de 100 mg del patrón USP de - referencia y de furadantina, se encontró una diferencia no significativa - entre los porcentos de NTF recuperada en orina después ddee 24 hrs, -- a partir del producto de prueba y del de referencia; de acuerdo con estos resultados no se esperarían diferencias en la eficacia clínica (205).

Frigerio y col. (70), compararon la BDP de NTF a partir de una nueva formulación de un comprimido de 50 mg, con tres formulaciones comerciales de NTF m.c. ,conteniendo la misma cantidad de principio activo. Doce adultos voluntarios recibieron las 4 formulaciones diferentes (3 + control) - en un diseño al azar. Cada sujeto en ayunas recibió 100 mg de NTF con 100 ml de H₂O .Se colectaron muestras de orina durante las siguientes 8 hrs. y se determinó el contenido de NTF . Encontraron que la BDP de la formulación experimental era menor que la de los productos comerciales. Además ,encontraron diferencias de BDP entre las tres formulaciones comerciales, que se correlacionaron con la dureza, tiempo de desintegración y velocidad de disolución del comprimido,mostrando que hay una relación entre las propiedades físicas y la BDP del comprimido de NTF (70).

Meyer y col. (130),evaluaron in vitro e in vivo 14 lotes de productos comerciales de 50 y 100 mg de NTF. Todos los productos cumplían con las especificaciones de la USP XVIII. A partir de un estudio de excreción urinaria en 14 voluntarios,se observaron diferencias significativas en la BDP. Compararon la cantidad acumulada de fármaco excretado y la duración de los niveles terapéuticos urinarios. Sin embargo, no se observó una correlación útil entre el grado de excreción urinaria y las características de desintegración o de disolución de los productos en estudio (130,131)

Albert et al (1),en 10 sujetos de prueba evaluaron la BDP de la NTF en comprimidos y en cápsulas de gelatina con formulación especial. No observaron diferencias significativas en la eficiencia relativa de absorción entre los comprimidos y la cápsula. Sin embargo, cuando se compararon las velocidades de absorción,las cápsulas aparecieron ligeramente superiores a los comprimidos de NTF (1).

En los estudios de Mattok y col. (121),el uso de las pruebas de disolu_ ción y desintegración de la USP XVIII no indicó la BDP de 19 formulacio-- nes comerciales de NTF .Dichas pruebas revelaron grandes diferencias entre e intra lotes. Cambios frecuentes en la formulación,sin estudios de BDP,- pueden resultar en un producto con BDP limitada (121).

Una cápsula de 50 mg de NTF proporciona altas velocidades de eliminación y concentraciones urinarias constantes con intervalos de dosificación de 4 hrs.; una preparación de liberación controlada de 75 mg NTF/unidad --- proporciona concentraciones urinarias efectivas durante un largo perío - do, sin proporcionar concentraciones iniciales máximas (177).

En el caso de la NTF se ha tratado de obtener una velocidad de disolución menor a partir del cristal grande para reducir la velocidad de absorción y así minimizar los efectos colaterales .En los estudios de Borsa et al - (20),se administró NTF M.C. y NTF m.c. a 23 sujetos sanos,en una dosis oral de 100 mg . En la Fig. No. 18 se muestra la curva de excreción acumu- lativa contra tiempo,donde se observa un valor asintótico de 41 mg para NTF m.c. y de 30 mg para NTF M.C. correspondiendo a una BDP relativa de NTF M.C. de 0.75 con respecto a NTF m.c. . En la fig. No 19 se muestra - la velocidad de excreción en función del tiempo donde la velocidad máxima para NTF M.C.,resulta muy baja .Como se ve en la Fig. No. 20, la absor--- ción es completa 4 hrs. después de la administración ;las dos curvas tie- nen un desfase de casi 1 hr y son analíticamente diferentes. La --- observación de menor BDP de la NTF M.C. ,confirmada en la concentración - urinaria por el menor tiempo de permanencia de la concentración de 100 - mcg/ml, implica una acción menor de la NTF M.C. sobre *P. vulgaris* . Por---

otro lado, la forma de NTF resulta igualmente eficaz sobre *E. coli*, tomando como concentración inhibitoria 30 mcg/ml y 75 mcg/ml para algunas cepas -- resistentes; en este caso la dosis resulta excesiva, por lo que resultaría suficiente 50-60 mg de NTF M.C., o 40 mg de NTF m.c. (20).

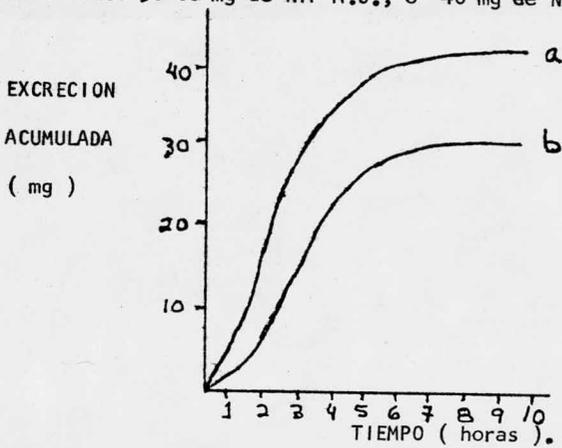


Fig. No. 18 . Curva de excreción acumulativa contra tiempo para las dos formas cristalinas de NTF (20)

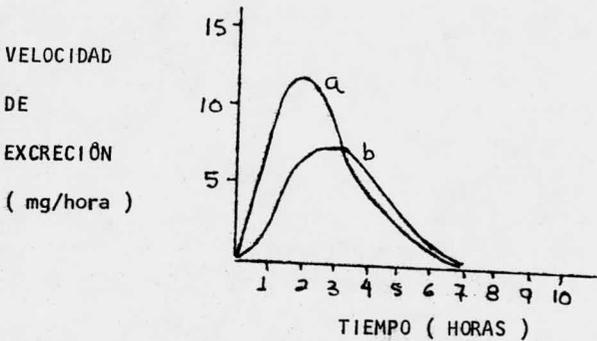


Fig. No. 19 . Gráfica de la velocidad de excreción urinaria contra tiempo para NTF menor de 10 u (a) y NTF 80-180 u (20).

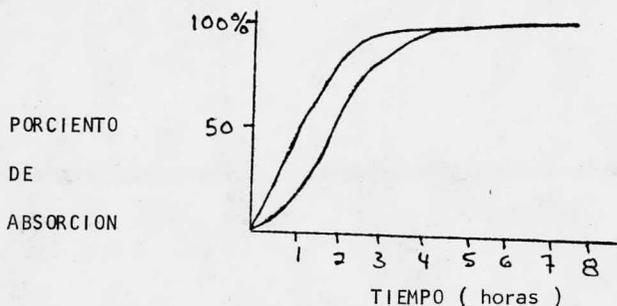


Fig. No. 20 . Absorción porcentual de las dos formas cristalinas de NTF (20).

5.4 REGLAMENTACION

Debido a que la biodisponibilidad (BDP) y los efectos adversos de la NTF están determinados por las velocidades de disolución y absorción del fármaco, se incluyó en la USP XVIII una especificación para la velocidad de disolución de NTF en comprimidos, conservando la prueba de desintegración. La especificación dice "El tiempo requerido para que se disuelva el 60% de la cantidad en la etiqueta de C8H6N4O5 en comprimidos no es menor de 1 hr usando una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 como medio de disolución ---- " (202). Como en el resto de los casos, las especificaciones de disolución establecen que una cierta cantidad de fármaco debe disolverse dentro de ciertos límites de tiempo máximo, ésta especificación parece permitir la disolución y absorción lentas para minimizar las reacciones adversas de NTF, disminuyendo la velocidad de aparición del fármaco en la sangre o la presencia de fármaco disuelto en el tracto G.I. . Se retiene un tiempo de desintegración de 30 min. en la -----

monografía de los comprimidos ,mientras que en monografías donde se especifica un requerimiento de disolución, ésta prueba se ha quitado. Probablemente la prueba de desintegración se ha mantenido para asegurar la BDP Sin embargo, se ha encontrado (124), que algunos comprimidos con tiempos de desintegración rápidos (7 y 1.3 min),presentaban tiempos de disolución muy grandes (T 30% 55 min y un T60% de 140 min.) y una BDP relativamente pobre. Estos comprimidos habrían pasado los requerimientos de la USP donde, en efecto, no hay un límite superior para el tiempo de disolución. Bien pudiera ser que ésta prueba "negativa" de disolución tuviera un efecto adverso sobre el control de la BDP . En estudios más profundos se encontró que, los métodos de disolución de la USP y otros métodos eran H' no confiables para predecir la BDP de comprimidos de NTF (12). ---- Bates et al (10), reportaron inconsistencias en el fundamento racional de las especificaciones de la velocidad de disolución para NTF, de la USP. Puntualizaron que aparece como inconsistencia en el compendio, por un lado ,conocer los potenciales efectos colaterales de NTF en la forma farmacéutica de comprimidos y por otro lado no proporcionar una especificación -- para la suspensión oral de NTF .Además, encontraron que el amortiguador de fosfatos pH 7.2 sugerido por la USP ,era insuficiente para discernir las diferencias en la velocidad de disolución dependientes del tamaño de partícula y la incidencia reportada de los efectos laterales de NTF m.c. en comprimidos y las cápsulas de fármaco macrocristalino. Se han propuesto nuevas especificaciones para la monografía de NTF en la USP XIX; estas --- incluyen la eliminación del requerimiento de la prueba de desintegración y cambiar los de disolución para establecer " Entre el 25% y el 60% de la cantidad marbetada de C8H6N4O5 en los comprimidos -----

se disuelve en 1 hr. medida exactamente, usando amortiguador de fosfatos - pH 7.2 como medio de disolución ---". Sin embargo, hasta que se encuentre una prueba de disolución adecuada que se correlacione con los datos in vivo, los fabricantes deberían obtener y proporcionar datos de BDP para determinar y demostrar que la BDP de sus formas farmacéuticas es adecuada. La FDA ha retirado varios lotes de comprimidos de NTF, puestos en el mercado. Dos de estos retiros se debieron a que los comprimidos no pasaban la prueba de desintegración de la USP y un tercero porque los estudios de BDP revelaban valores bajos de excreción urinaria, v gr valores de excreción de 2.2 y 14.3% comparado con recuperaciones de 32% en el NDA original (new drug application). La equivalencia de los productos comerciales que contienen el mismo principio activo ahora se debate en relación con tópicos tales como nombre de marca vs productos genéricos, derogación de las leyes de antisustitución y programa de seguridad de la salud nacional con el costo máximo permisible del producto final (54 ,-- 132).

En México la NTF no tiene fecha de caducidad en sus productos comerciales y tampoco se piden estudios de BDP en humanos.



VI USO CLINICO Y EFICACIA TERAPEUTICA

- 6.1 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES
- 6.2 EFICACIA TERAPEUTICA
- 6.3 INCIDENCIA DE EFECTOS TOXICOS Y SECUNDARIOS
- 6.4 FALLAS TERAPEUTICAS
- 6.5 COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE NTF CON OTROS FARMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL MISMO PADECIMIENTO

6.1 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La NTF está específicamente indicada para el tratamiento rutinario de las infecciones bacterianas agudas y crónicas de las vías urinarias, incluyendo los casos refractarios y los causados por organismos de los géneros *Proteus*, *Aerobacter* y *Pseudomona*; además está indicada en el tratamiento de la prostatitis aguda y crónica. El mayor tamaño de los cristales elimina la intolerancia gastrointestinal (g.i. ó G.I.), que presentan algunos pacientes. Su administración está indicada en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario como pielitis, pielonefritis, cistitis y prostatitis. Su administración está contraindicada durante el embarazo, en casos de anuria, oliguria y menos de 3 meses de edad (167). El uso de NTF está indicado solo en el tratamiento o profilaxis de las infecciones del tracto urinario (209).

El primer reporte de uso clínico de NTF se debe a Norfleet (145), consistente en la administración sistemática de NTF por vía oral, a 50 pacientes ambulantes con infecciones agudas o crónicas del tracto urinario.

Sachs y col (173), reportaron que la recuperación de NTF en orina, se relacionó linealmente con la depuración de creatinina. En vista de estos y otros estudios se recomienda que la NTF esté contraindicada en pacientes azotémicos (azotemia: nitrógeno sanguíneo uréico de 45 mg/100 ml).

La base para utilizar clínicamente a la NTF es su excreción urinaria en un porcentaje de 12.4 a 30.2% después de la administración oral de 300 mg (18).

La NTF muestra efecto bacteriostático (a bajas concentraciones) y bactericida (a altas concentraciones) sobre la mayoría de los microorganismos causantes de procesos inflamatorios del tracto urogenital; -----

su actividad no se inhibió por la presencia de sangre, pus y orina, y el pH no afectó su actividad. No tiene efecto acumulativo en ratones. La dosis terapéutica es de 0.3 a 0.6 g/día (91).

El efecto emético de NTF se puede eliminar usando el macrocristal, mayor de 37 u, con una área superficial de $120-1000 \text{ cm}^2/\text{g}$ (146).

Los resultados de Felts et al (66), sugieren que cuando la función renal está seriamente comprometida (depuración de creatinina menor de $80 \text{ ml}/\text{min}$), se puede usar NTF a dosis menores sin afectar la función periférica nerviosa, pero sin lograr niveles antimicrobianos efectivos en la orina. Si se aumenta la dosis, se pueden prever efectos neurológicos laterales.

Se recomienda la acidificación de la orina, en pacientes con función renal normal, para la terapia de período largo con NTF, mediante el uso concomitante de ácidos orgánicos o metenamina (105)

Stamey (187), reporta que aún cuando una concentración de 5 mcg/ml de NTF libre, rara vez resulta bactericida para *E. coli*, una concentración de 50 mcg/ml destruye aproximadamente el 80% de *E. coli*.

Después de administrar la NTF a 300 mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática, se encontró que dicho fármaco fue efectivo contra 51 de 53 clases de microorganismos estudiados, con una buena tolerancia al mismo (56).

6.2 EFICACIA TERAPEUTICA

La NTF es eficaz contra muchas cepas de los microorganismos patógenos corrientes de vías urinarias, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y estafilococos, al igual que contra enterococos, estreptococos, clostridios y *B. subtilis*.

Sin embargo, las especies de *Proteus*, *Pseudomonas* y *Alcaligenes* son, a menudo, más resistentes que susceptibles. La NTF es bacteriostática en concentraciones de 5 a 10 mcg/ml y bactericida en concentraciones de 100 mcg/ml, pero se desconoce si ocurre acción bactericida in vivo. La actividad antibacteriana es más alta en la orina ácida (81).

Norfleet y col. (145), administraron sistemáticamente NTF oral a 50 --- pacientes ambulatorios con infecciones agudas o crónicas del tracto genito urinario, v gr piuria, cistitis, pielonefritis o uretritis. No ocurrió ningún caso de sensibilización durante dichos estudios. En pocos casos las pruebas in vitro mostraron resistencia bacteriana y solo 4 de los 50 pacientes no mostraron mejoría (.

Otros investigadores (86), administraron NTF sódica por vía I.V. a 10 pacientes con infección del tracto urinario. Las dosis diarias hasta de 720-mg no produjeron actividad antibacteriana significativa en el torrente sanguíneo, pero proporcionaron concentraciones hasta de 240 mcg/ml en orina. - Esos niveles de fármaco fueron suficientes para suprimir todos, excepto uno (*Proteus*), de los organismos infectantes. En el mismo estudio (86), un paciente con acidosis tubular renal no excretó la NTF biológicamente activa en la orina. Además, observaron que los efectos tóxicos se limitaron a una elevación transitoria en la floculación de cefalina en un paciente y un corto período de glucosuria y cetonuria en otro paciente con diabetes controlada. Debe investigarse más ampliamente la posible hepatotoxicidad de la NTF. De sus resultados (86), propusieron la siguiente indicación para la administración I.V. de NTF: en pacientes con enfermedad aguda con náusea o vómito e infección del tracto urinario. No hay evidencia de que la NTF se deba usar en otras infecciones sistémicas.

Mintzer et al (135), en 20 casos clínicos de cistitis y pielonefritis --- encontraron: 17 curaciones clínicas comprobadas en el laboratorio; dos casos de infecciones por *A. aerogenes* y por *A. aerogenes*, *E. coli* y *estreptococos sp.* en los que no hubo cambio y un caso de cistitis por *E. coli* y *A. aerogenes* de falla terapéutica con la NTF.

Trafton et al (200), observaron que en 30 de 36 casos de infecciones crónicas del tracto urinario y en 12 de 13 casos de infecciones postoperativas -- agudas y subagudas, se efectuó un mejoramiento sintomático con la terapia -- con NTF; además, 25 de los 47 organismos aislados se eliminaron sin recurrencia durante el periodo de estudio y 7 organismos más se eliminaron de 2,5 a 7 meses después del tratamiento. Siete de los 10 organismos encontrados en las infecciones postoperativas desaparecieron después del tratamiento -- La NTF acaba con la mayoría de las cepas de *E. coli*, *A. aerogenes*, *Proteus sp.*, *S. faecalis* y *Micrococcos sp.* encontradas en infecciones crónicas. La NTF no eliminó dos cepas encontradas de *Ps. aeruginosa*. Quince de 60 pacientes reportaron disturbios gastrointestinales como reacciones al fármaco. Cuatro de 11 pacientes que recibieron un segundo tratamiento, demostraron reducción en la tolerancia al fármaco (200).

Kalowski et al (103), presentan una comparación doble ciego de los efectos laterales G.I. y de la eficacia de la forma macrocristalina NTF MC, -- con los de NTF m.c. , en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (94 pacientes, dosis de 100 mg NTF oral). La proporción de la curación --- entre las dos formas no fue significativamente diferente. Sin embargo, 39% de los pacientes presentaron efectos laterales con NTF m.c. y solo 17% --- con NTF M.C.; ésta diferencia es significativa. El 16 % de los pacientes -- que recibían NTF m.c. y 4% de los que recibían NTF M.C. -----

se retiraron del estudio por laseveridad de los efectos laterales. Por lo tanto, la forma de NTF M.C. presenta mucho menos reacciones adversas que la NTF m.c. No hay diferencia en el porcentaje de recuperación urinaria entre NTF M.C. y NTF m.c.

Ciento dos mujeres con función renal normal, que padecían infecciones recurrentes del tracto urinario, participaron en estudios de baja dosificación de NTF por la noche para prevenir la recurrencia de la infección. En el primer estudio se usaron 50-100 mg de NTF y en el doble ciego, 50 mg. En el primer estudio el fármaco se administró por períodos hasta de 5 años -- y en el doble ciego hasta por 1 año. Quince de las 52 mujeres en el primer ensayo presentaban pielograma intravenoso anormal; el resto era normal. Ambos ensayos muestran el éxito de estos tratamientos en cuanto a reducir la recurrencia de las infecciones, a la aceptación por los pacientes y a que casi está exento de efectos laterales (8).

Johnson et al (101), mostraron que la hipogamaglobulinemia no interviene en la cronicidad de las infecciones del tracto urinario.

Sourander (186), reporta que durante un año administró una dosis de mantenimiento de 100 mg de NTF a pacientes hospitalizados. El 63% mostraron orina libre de bacteriuria durante 108 días. Takala (1(194), informa que después de un cernimiento de 1312 mujeres, se trató a 47 de ellas que padecían bacteriuria, con una terapia sistemática de 2 semanas; el 77% de tales pacientes fueron curados. Durante el año siguiente (de mantenimiento) la infección en el tracto urinario recurrió en el 68% de los casos curados; - de éste modo, solo 24% de los pacientes resultaron curados.

6.3 INCIDENCIA DE EFECTOS TOXICOS Y SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea. La frecuencia es menor si el fármaco se administra con leche u otros alimentos o se utiliza en dosis más pequeñas. Sin embargo, los mismos efectos -- a veces se observan después de administración I.V. . A veces ocurren reacciones de hipersensibilidad, ictericia, colestática, daño hepatocelular, neuromonitis alérgica, fibrosis pulmonar intersticial y trastornos neurologicos (polineuropatía) (81).

Cinco pacientes desarrollaron polineuropatía periférica después de un tratamiento con NTF. Cuatro de ellos tenían historia de daño renal. Los síntomas fueron parestesia, debilidad muscular y deterioro sensorial confinados a las extremidades. Con un régimen de 300 mg/día se alcanzan niveles sanguíneos de NTF de 5.1 - 6.5 mcg/ml, en pacientes con niveles de nitrógeno--uréico sanguíneo hasta de 45 mg%, comparado con 1.8 - 2.2 mcg/ml en pacientes con niveles normales de nitrógeno. La neuropatía es reversible descontinuada la NTF, antes de severa debilidad muscular. Se encontró que la NTF no afectó a los nervios craneanos (171).

Toole et al (198), encontraron que la NTF puede causar cambios en las velocidades de conducción de los nervios motores y sensoriales en personas normales (.

Una dosis de 67-100 mg/Kg/día , de NTF en perros causó -- la muerte de los animales en el día 8 y 17, y a dosis de 20-50 mg/Kg/día - , durante 107 días, indujo ataxia y debilidad muscular. La autopsia de los - perros reveló una neuropatía distal dominante con intoxicación crónica (- 196).

Según Best (15), la NTF aparece asociada a nueve reportes de discracias -- snagíneas ;sin embargo, en la mayoría de estos casos, también se administraban otros fármacos de toxicidad conocida. SE registró anemia hemolítica en 3 casos en que solo se recibía NTF. En los demás casos la NTF estaba asociada a anemia aplástica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis e hipoplasia eritroide.

En otro reporte (108), se presenta un caso de reacción anafiláctica causada por NTF en una mujer blanca. Aparentemente, la mujer formó anticuerpos en una primera exposición, que fueron sensibilizados en una segunda exposición a NTF. La reacción anafiláctica aguda se presentó cuando la paciente se expuso a NTF por tercera vez.

En una mujer negra embarazada, cuyos eritrocitos eran deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, se indujo anemia severa, hemólisis marcada y er eritropiesis megaloblástica, inmediatamente después de la administración de NTF, (159).

Exall et al (64), observaron que la NTF produjo anemia hemolítica severa en dos pacientes negros. La reexposición indujo nueva hemólisis en un paciente. Un cernimiento al azar de 296 sujetos negros, mostró la presencia de anomalía eritrocítica en 7.8% de los casos predominando en individuos del sexo masculino .

Se ha encontrado (100), que la NTF inhibe a la G-6-PD y a la 6-fosfogluconato deshidrogenasa derivada de levaduras o preparada cruda como hemolizado eritrocitos. Ocurre tanto el tipo de inhibición competitiva como el de no competitiva, de ambas enzimas. Una mujer de 54 años con cistitis recibió NTF en 3 ocasiones. Cuatro días después de discontinuar el fármaco, se notó ictericia producida por NTF. -----

Bioquímicamente la ictericia mostró todas las características de una obstrucción intrahepática o colestasis (63).

Major y col. (118), describen los hallazgos clínicos y bioquímicos en --- dos pacientes que desarrollaron daño hepático mientras tomaban NTF . La principal anomalía bioquímica fue la elevación de los valores de transaminasa-sérica. Los autores indican que los efectos son reversibles al descontinuar la NTF . Además cuando se readministró la NTF a un paciente, hubo recurrencia de hipertransaminasemia. Se encontró daño hepatocelular; sin embargo; no parece haber relación entre la dosificación y la ocurrencia de - enfermedad asociada a NTF.

Otro reporte (184), describe el caso de un paciente que desarrolló colestasis intrahepática asociada a NTF. La reexposición causaba ictericia con marcado daño x celular hepático.

Buzard et al (34), estudiaron la transferencia de NTF a través de la placenta de cobayos, conejos, perros y ovejas. La NTF penetró en alto grado en la circulación fetal; el movimiento transplacentar de NTF se debe tanto a las características fisicoquímicas de NTF como a la estructura morfohistológica de la placenta. Pero según Perry (157), requiere un conocimiento de la transferencia de agente antimicrobiano a través de la placenta humana para evaluar su valor en el tratamiento de infecciones intrauterinas -- y toxicidad potencial sobre el feto. Encontraron que la NTF no es secretada en forma significativa por el riñón fetal. Por lo que es poco probable que pueda ocurrir toxicidad fetal debida a NTF.

Perry et al (158), estudiaron los recién nacidos de 101 mujeres embarazadas que recibían NTF por vía oral. Cinco infantes en el grupo de NTF y --- 10 en el de control se diagnosticaron con anemia fisiológica del nacimien---

to. En el grupo de NTF :un infante tenía el paladar y un labio hendidos - ;otro hernias inguinales bilaterales; y otro dactilismo; tales "anormalidades" caían dentro de los rangos esperados. En éste pequeño número de pa---cientes se muestra que la NTF no tiene efecto adverso sobre el feto humano. Esto puede deberse a la falta de toxicidad del fármaco ó al hecho de que - muy poca NTF pase a través de la placenta humana.

Back et al (7), han visto dos casos de mujeres con afecciones de la funci_ón pulmonar y daño hepático y anticuerpos autoinmunes, después de una lar---ga terapia con NTF. Se encontraron anticuerpos específicos contra citoplas_{ma} tiroide, glomerulo y músculo liso. También hubo un incremento de la IgG sérica. Después de discontinuar la NTF ambas pacientes se empezaron a recu_{per}ar sin terapia esteroïdal.

Mediante biopsia pulmonar (166), se comprobaron 5 casos de neumonitis --o fibrosis intersticial, ó ambas, después de una larga terapia con NTF. La forma aguda de neumonitis se caracteriza por: el repentino acceso de tos--dispnea y fiebre, y la rápida desaparición de los síntomas cuando se des--continúa el fármaco.

Wilson et al (214), z reportaron que después de 7 días de tratamiento --con NTF, una paciente experimentó fiebre, malestar, dispnea, tos, dolor de cabe_{ce}za y palpitaciones. Las radiografías toráxicas iniciales revelaban infiltrados bilaterales intersticiales bacilares. La enfermedad debe sospecharse en cualquier paciente que durante el curso de la terpia con NTF desa---rrolle un infiltrado bacilar pulmonar o síntomas de edema pulmonar, sin evi---dencia objetiva de insuficiencia cardíaca general.

En la publicación de Ngan et al (142), se describen 2 casos de reacción--pulmonar asociada a NTF. -----

Se sugiere que éste tipo de reacciones son esencialmente una respuesta inmunológica con formación de edema, mencionan que de 32 casos reportados, - incluyendo estos dos, 18 presentaban eosinofilia y 10 erupción cutánea. -- Cuatro casos encontrados por auscultación torácica tenían respiración difi- cil con presión sanguínea muy reducida.

Koch et al (111), estudiaron la incidencia de reacciones a fármacos indi- viduales y el tipo de reacciones encontradas en 2118 cursos de terapia con sulfas y NTF; las reacciones tóxicas fueron más comunes con NTF (5.1%), que con sulfonamidas. La proporción de reacciones tóxicas debidas a NTF -- dependía notablemente del peso del paciente : 14.5% para pacientes con un peso menor de 54.5 Kg, 95% para pacientes entre 54.5 y 68.1 Kg y 2.6% para pacientes de más de 68.1 Kg. Las reacciones tóxicas a NTF aumentaron con el aumento de la dosis media diaria. El marcado incremento en la frecuenci a de náusea y vómito con el incremento de dosis diaria por peso corporal, - sugiere que tales reacciones son el resultado de una acción de NTF sobre - el sistema nervioso central, más que sobre el tubo G.I. Las mujeres tuvie-- ron proporciones de reacciones tóxicas a NTF mucho más altas que los hom-- bres. Esto se explica en parte por la falla de ajustar la dosificación --- del fármaco al menor peso de las mujeres.

6.4 FALLAS TERAPEUTICAS

Por más de 20 años la NTF se ha usado exitosamente en el tratamiento de -- las infecciones del tracto urinario. Sin embargo, no todos los pacientes -- responden a ésta terapia debido a frecuentes recurrencias causadas por bac- terias fecales y su uso está limitado a aquellos pacientes sin fallas ---- renales, dado el peligro de una neuropatía periférica (115).

6.5 COMPARACION DE EFECTIVIDAD DE NTF CON OTROS FARMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL MISMO PADECIMIENTO.

Olbing y col (148), reportaron que 76 niños con destrucción focal de parénquima renal o anomalías del tracto urinario fueron tratados diariamente con 2-3 mg/Kg de NTF, o con 5-8 mg/Kg de sulfametoxidiazina (11). Un grupo control no recibió tratamiento a largo plazo. Cincuenta y ocho niños recibieron NTF y 18 de ellos recibieron tratamiento con el fármaco (11). Después del tratamiento ocurrieron cambios nefríticos en 24 de los tratados con NTF y en 14 de los niños que recibían el fármaco (11). De estos últimos, 9 de ellos permanecieron libres de posterior ataque, después de cambiar a NTF. Estos resultados sugieren que en el tratamiento de severa pielonefritis crónica recurrente debe preferirse NTF a II.

En 55 pacientes del sexo femenino con infecciones del tracto urinario (90% debidas a E. coli), se encontró que el tratamiento con un compuesto alcalino solo no tenía efecto sobre la bacteriuria. La NTF producía una proporción de 100% de esterilidad en 5 días; sulfonamida + alcali 85% y estreptomina + alcali 88%. Hubo una proporción total de recurrencia del 53% en los primeros seis meses debida principalmente a reinfección. La terapia con sulfonamida parece estar asociada con una menor recurrencia que NTF o estreptomina (106).

Después de una experiencia en el hospital " 20 de Noviembre" (151) del Distrito Federal, se recomienda que como rutina siempre se trate de curar la pielonefritis con quimioterápicos y solo en casos delicados y graves recurrir a los antibioticos específicos del tipo de los aminoglucósidos -- polimixinas o cefalosporinas.

VII

CONCLUSION

VII CONCLUSION.

La NTF es un fármaco quimioterápico usado en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Es un derivado del nitrofurano cuya síntesis química ha llegado a ser relativamente fácil lo cual ha permitido producir en gran escala medicamentos con este fármaco; en nuestro país, el consumo total se hace del producto de importación y el mercado nacional al público, de éste fármaco, lo domina el innovador.

La NTF es un ácido débil, presenta una solubilidad acuosa muy baja y la velocidad de disolución se ve afectada por el tamaño de partícula y aumenta conforme el pH del medio se vuelve alcalino. Practicamente no presenta problemas de estabilidad en su forma sólida.

El análisis cuantitativo de NTF en fluidos biológicos se realiza rápidamente y con una alta sensibilidad, reproducibilidad y especificidad óptimas mediante cromatografía de líquido a alta presión; sin embargo por cuestiones de tipo económico se recomienda por la A.Ph.A., el método espectrofotométrico nitrometano-hiamina para ser usado en estudios biofarmacéuticos.

La NTF posee un espectro de acción antimicrobiana muy amplio cuyo mecanismo de acción no ha sido aclarado del todo. Puede presentar efecto sinérgico sobre algunos microorganismos al estar en combinación con otros fármacos antimicrobianos; su actividad biológica es mayor en un medio de pH ácido.

La velocidad de eliminación de NTF en el cuerpo humano es muy alta, con una constante de 2.1 hr^{-1} y presenta un $t_{1/2}$ de 0.3 hrs. en plasma.

Debido a sus bajas concentraciones en plasma y altas concentraciones en

orina, la NTF solo se puede utilizar en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias.

Las concentraciones de NTF en fluidos biológicos, en humanos, a las cuales aparecen efectos tóxicos y terapéuticos están cercanas; a dosis normales de 4-7 mg/Kg se pueden presentar efectos tóxicos.

La absorción del fármaco se lleva a cabo principalmente en la parte alta del intestino delgado y se absorbe en menor grado cuando se administra en forma de NTF microcristalina (NTF MC). Así mismo, la presencia de comida en el estómago aumenta la cantidad de NTF absorbida.

La NTF se distribuye tanto en fluidos intra como extra celulares y la unión a proteínas es fácilmente reversible.

Se han encontrado dos metabolitos de NTF, aunque la ruta metabólica que sigue el fármaco aún no ha sido establecida.

La excreción renal de NTF es la principal vía de eliminación y sufre tanto filtración glomerular como secreción y reabsorción tubulares. También se excreta por otras vías como bilis, leche y saliva.

Aunque la excreción del fármaco microcristalino es mayor que la de NTF microcristalina ambas proporcionan niveles adecuados para su efectividad antibacteriana (se requieren niveles de 32 mcg/ml para eliminar el 90% de las cepas de *E. coli* y 75 mcg/ml para cepas resistentes). Un tamaño mayor de 300 micras puede comprometer seriamente la excreción urinaria de NTF y consecuentemente el efecto terapéutico.

Por sus propiedades tanto fisicoquímicas como farmacológicas la NTF tiene problemas potenciales de BDP y tiende a presentar bioinequivalencia. La formulación farmacéutica de la NTF es difícil y muchos productos comerciales presentan bioinequivalencia.

Además, los métodos de disolución de la USP y otros métodos no son confiables para predecir la biodisponibilidad (BDP) de los productos comerciales de NTF; por ésta razón, hasta que se haya mostrado una prueba de disolución adecuada, que correlacione los datos in vivo-in vitro, los fabricantes deberían obtener y proporcionar datos de BDP para determinar y demostrar que la disponibilidad de sus formas farmacéuticas es adecuada. El uso clínico indica que la NTF es el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, aunque se han reportado efectos como discrasias sanguíneas, toxicidad hepática y pulmonar, reacciones alérgicas y trastornos neurológicos asociados a la terapia con NTF; estos son poco frecuentes y se presentan con mayor probabilidad en personas con fallas en la función renal; los otros efectos como náusea y vómito, se eliminan fácilmente administrando la forma de NTF macrocristal o administrando el fármaco junto con alimentos; sin embargo, todos estos efectos de la NTF deben ser evaluados cuidadosamente.

Como conclusión, dada la importancia de la NTF y su alto potencial de bioinequivalencia, se propone el inicio de un proyecto de investigación encaminado a estudiar la bioequivalencia de los productos de NTF en el comercio nacional. Puede también estudiarse su comportamiento in vitro (pruebas de disolución) hasta llegar a establecer una prueba cuyos resultados presenten correlación satisfactoria in vitro - in vivo y pueda ser utilizada para predecir la BDP de la NTF en humanos.

VIII BIBLIOGRAFIA

- 1) Albert S.K., (1974). Bioavailability studies of Acetaminophen and Nitrofurantoin. *J. of Clinical Pharmacology* V.14, No 5-6, p.264
- 2) Albert P.S., et al (1975). The nitrofurans and spermimmobilizing agents. *Fertil Steril* 26 (6) 485-91
- 3) Anuario de la industria química mexicana en 1976(1977). La Industria Química de productos para uso medicinal. A.N.I.Q.A.C., p. 285-87,293
- 4) Aufrere M.B., et al ((1977)). High-performance liquid-chromatographic assay for Nitrofurantoin in Plasma and Urine. *Clinical Chemistry* - V. 23, No 12, p. 2207-12
- 5) Aufrere M.B., et al (1977). Reductive metabolism of Nitrofurantoin. *Pharmacologist* V. 19, No. 2, p. 160
- 6) Aufrere M.B. ,et al (1978). Reductive metabolism of Nitrofurantoin in the rat. *Drug Metabolism and Disposition* V. 6, No. 4, p.403-11
- 7) Back O., et al(1974). Nitrofurantoin induced pulmonary fibrosis and lupus syndrome. *The Lancet*, May., p.930
- 8) Bailey R.R. ,et al (1971). Prevention of urinary tract infection with low-dose Nitrofurantoin. *The Lancet* Nov., P. 1112
- 9) Banco Nacional de Comercio Exterior S.A. (1977). Comercio Exterior Las transnacionales y la Industria Farmacéutica en México y en otros países. V.27, No. 8, P. 913

- 10) Bates R.T., et al (1973). Inconsistencies in the rationale underlying official USP dissolution rate specifications for Nitrofurantoin. *J. Pharm. Sci.* V. 62, No. 12, p. 2057
- 11) Bates R.T. et al (1974). Effect of food on Nitrofurantoin absorption. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* V. 16, No. 1, Part 1, - p. 63
- 12) Bates R.T., et al (1974). pH Dependent dissolution rate of Nitrofurantoin from commercial suspensions, tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.* V. 63, No. 4, p. 643
- 13) Beaune G.L., (1978). Analgesic antibacterial pharmaceutical composition. *Ger. Offen.* 2733505, 09 Feb., *Fr. Appl.* 76/23,776, 03 Aug. -- 1976, 19 pp.
- 14) Bender R.C. et al (1951). Metabolism of the nitrofurans II. Incubation of furacin with mammalian tissues. *J. of Biol. Chem.* V. 191, - No. 1, p. 217
- 15) Best R.W. (1963). Drug associated blood dyscrasias. *J. American Med Assoc.* V. 185, No. 4, p. 286/140
- 16) Bissessar R. et al, (1970). A comparison of the in vitro sensitivity of Furadantin and Nalidixic acid on urinary pathogens. *W. I. -- Med. Jour.* XIX, p. 48

- 17) Bignami M., et al (1974). Nondisjunction and crossing over induced by pharmaceutical drugs in *Asp. nidulans*. *Mutat. Res.* 26(3),159-70
- 18) Blugers A., et al (1961). Experimental basis for clinical use of -- nitrofurans having a wide antibiotic spectrum. *Uroliya* 26, No. 5, p. 52-4
- 19) Bofill J.A. et al (1962). N-(5-Nitrofurfurilidene)-1-amino hydantoin. *Belg.* 616 308 Apr. 30. *Span. Appl.* Aug. 17, 1961, 5 pp.
- 20) Borsa M., et al (1976). Nitrofurantoin dimensioni dei cristalli e -- biodisponibilita. *Boll. Chem. Farm.* V. 115, p. 483-88
- 21) Borttoletti B., et al (1968). Separation, identification and quantitative determination of five nitrofurans by thin layer chromatography. *Farmaco. Ed. Prat.* 23(7) 371-6
- 22) Bracey A. (1973). Detection of ampicilin contamination in Nitrofurantoin preparations by high pressure liquid chromatography. *J. Pharm. Sci.* V. 62, No. 10, p. 1695
- 23) Brauer W.R. (1959). Mechanism of bile secretion. *J.A.M.A.* V. 169, No. 13, p. 150/1462
- 24) Bridges J.W. et al (1977). Nitrofurantoin progress in drug metabolism. *J. Wiley & sons. Intersci. Public.* V. 2, P.283-6

- 25) British Pharmacopoeia . (1973). Nitrofurantoin. Medicines Commission. London H.M.S.O. p. 321-322
- 26) Bruce L.D. et al (1967). Antibacterial concentration in prostatic fluid. (Nitrofurantoin). J.Urol. 97(3) 505-7
- 27) Bruhl P. et al (1973). Experimentelle untersuchungen zur pharmakokinetik von sulfadiazine-Nitrofurantoin bei normaler nierenfunktion. Int. J. of Clin. Pharmacology Ther. and Toxicology V. 8, ---- No. 1, p. 69-84
- 28) Bryan G.T. (1978). Nitrofurans. Carcinogenesis. V. 4 Ed. Raven Pres
- 29) Bukowska H. et al (1962). Nitrofurantoin detrmintion in tablets - in the presence of Phenazopyridine. Acta Polon Pharm.19(5)417-20
- 30) Burmicz J.S. et al (1976). An ultraviolet spectral and polarographic study of Nitrofurantoin an urinary tract antibiiotic. - Analyst V. 101 ,Dec.,p 986-91
- 31) Buzard J.A. et al (1956) Colorimetric detrmintion of nitrofurazone- Nitrofurantoin and Furazolidone in plasma. Antibiotics and Chemothe rapy V. VI, No. 42, p. 702
- 32) Buzard J.A. et al (1961). Studies on the absorption,distribution - and elimination of Nitrofurantoin in the rat. J. Pharmac. Exper.-- T Ther. 131,38-43

- 33) Buzard J.A. et al (1960). Inhibition of glutation reductasa by Nitrofurantoin. J. Lab. Clin. Med. 56, 884-90
- 34) Buzard J.A. et al (1964). Placental transfer of Nitrofurantoin and furaladone. Am. J. Physiol. 206(1) 189-92
- 35) Cadwallader (1975). Nitrofurantoin solubility in aqueous urea solutions. J. Pharm. Sci. V. 64, No 5, p.886
- 36) Carroll G. et al (1954). Furadantin. The journal of Urology. V 71, No. 5,p. 650
- 37) De Carnevale B. et al (1969). Analytical study of nitrofurans. Rev. Asoc. Bioquim. Argen. 34(182-183),95-8
- 38) Chen L.K. et al (1976). Nitrofurantoin solubility in aqueous urea and creatinine solutions. J. Pharm. Sci. V.62,No 6,p. 868
- 39) Cho J.M. et al (1973). Compendial dissolution tests;merits of sequential over standar inspection plans. J. Pharm. Sci. V.62,----- No. 1, p. 174
- 40) Clark E.G.C. (1974). Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press london p. 444-45,749

- 41) Cohen S.M. et al (1973). Carcinogenicity of 5-Nitrofurans, 5-nitroimidazoles, 4-nitrobenzenes and related comp. J. Nat. Cancer Inst. --- 51 (2), 403-17
- 42) Cohen V. et al (1966). Paper chromatography of nitrofur derivative s. J. Chromatog. 23(3), 446-56
- 43) Conklin J.D. et al (1965). A new method for the determination of - Nitrofurantoin in urine. Clinical Chemistry V.11, No 10, p.925-31
- 44) Conklin J.D. et al (1966). A quantitative procedure for the determi nation of Nitrofurantoin in whole blood and plasma. Clinical Che--- mistry V.12, No 10, p. 690
- 45) Conklin J.D. (et al (1966). The specificity of the nitromethane - hyamine procedure for the determination of Nitrofurantoin in urine. Scientific Notes V.12, No. 9, p. 632
- 46) Conklin J.D. et al (1969). Urinary drug excretion in man during ora l dosage of different Nitrofurantoin formulations. Clinical Phar- macology and Therapeutics V. 10, No.4, p.534-39
- 47) Conklin J.D. et al (1969). Urinary drug e xcretion in dogs during therapeutics doses of different Nitrofurantoin dosage forms. J. -- Pharm. Sci. V. 58, No. 11, p,140-50

- 43) Conklin J.D.,etal (1971). Excretion of Nitrofurantoin in dog hepatic bile. Br. J. Pharmac. V. 43,p. 140-50
- 49) Conklin J.D. (1971). Biopharmaceutics of Nitrofurantoin . En; Bioavailability of drugs. Ed. Brodie B.B., Heller W.M. p.178-81 Washi.
- 50) Conklin J.D. (1978). The pharmacokinetics of Nitrofurantoin and -- its related Bioavailability. Antibiotics and Chemother.V. 25,p 233
- 51) Cox E.C. et al (1971). Clinical effectiveness of intramuscular sodium Nitrofurantoin againts urinary tract infection. The Journ. of Urology V. 105,Jan.,p.113
- 52) Dessi P. etal (196†). The drug protein bond behavior of nitrofurans Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 37,761-2
- 53) Dingwall A. et al(1975). Some factors affecting dissolution of Nitrofurantoin tablets. J. Pharm. Pharmacol. 27,57p
- 54) Disanto R.A. et al (1976). Clinical bioavailability of Nitrofurantoin a case of bioinequivalence. Int. J. Clin. Pharmacol. and Biopharmacy V. 13, No.3, p.220-27
- 55) Dittert L.W. et al] (19). Nitrofurantoin. The bioavailability of - drugs products. p.23-26
- 56) Doshi J.N. et al (1968). Incidencia de la bacteriuria asintomática del embarazo y el papel de Furadantina en su tratamiento. Bombay Hospital Jour. V. 10 ,No 3, p1-6

- 57) Dynakowski L. et al (1971). Determination of stability of Nitrofurantoin in basic solutions. Farm. Pol. 27(2),175-82
- 58) Egerts V. et al (1962). Determination of 5-nitrofurans. V Potentiometric detrm. of Nitrofurantoin. Latvijas Psr. Zinatnu Akad. Vestis Khim. Ser. No. 1, 39-43
- 59) Egerts V. et al (1963). Determination of 5-nitrofurans. Latvijas.-Psr. Zinatnu Akad. Vestis Khim. ser. 2,177-80
- 60) Egerts V. et al (1963). Determination of 5-nitrofurans. Latvijas Psr. Zinatnu Akad. Vestis, Khim. Ser. 5, 531-40
- 61) Elkhoully A.E. et al (1974). Release studies of Nitrofurantoin from poly(vinylacetate)crotonic acid copolimers. Can. J. Pharm. Sci. 9 (2) 54-7
- 62) Engel J.J. et al (1975). Cholestatic hepatitis after administration of furan derivatives. Archives of Internal. Medicine V. 135,--may., p. 733-35
- 63) Ernaelsteen D. et al (1961). Jaundice due to Nitrofurantoin. Gastroenterology V. 41, No. 6, p.590
- 64) Exall L.K. et al (1957). Mechanism of the hemolytic anemia induced by Nitrofurantoin. Bull. Johns Hopkins Hosp. 101,245-57

- 65) Fauli C. et al (1975). Comprimidos de Nitrofurantoina influencia de la tecnología y de los componentes de granulados en la física de compresión. Cien. & Ind. Farm. V. 7, No. 11, p.334
- 66) Felts HJ. et al (1971). Neural hematologic and bacteriologic effects of Nitrofurantoin in renal insufficiency. The Amer. Jour. of Med. V. 51, sep. , p. 331
- 67) Fincher H.J. et al (1968). Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. J. Pharm. Sci. V. 57, No. 11, p 1825
- 68) Forn j. et al (1974). Estudio comparativo de la excreción urinaria de Nitrofurantoina en el hombre administrada en forma de microcristales o de macrocristales. Revista Clínica Española Tomo 133, No. 2, p. 155
- 68) Frahm J.L. et al (1975). Gas-liquid Chromatographic determination of nifursol in frozen turkey to ten parts per billion . Journal of the A.O.A.C. v. 58, No 4, P.694
- 69) Cadwallader D.E. et al (1976). Nitrofurantoin. En : Analytical Profiles of Drugs Substances. V. 5, Ed. by K. Florey . Academ. Press N.Y. p. 345- 373
- 70) Frigerio G. et al (1973). Biodisponibilità di diverse formulazione di Nitrofurantoina in compresse. Bull. Chim. Farm. 112(6), 412-21

- 71) Gang M.D. et al (1972). Turbidimetric method for assay of nitrofur--
ran compounds. *J. Pharm. Sci.* V.61, No. 3, p.462
- 72) Gavin J.J. et al (1966). The aerobic degradation of 1-(5-nitrofur--
furylideneamino)-2-imidazolidinone (NF 246) by *E. coli*. *Archives*
of Biochemistry and Biophysics 113,399-404
- 73) Gerlach H. (1966). Identification and differentiation of therape--
utic 5-nitro-2-furaldehyde derivatives *Pharm. Zentralhalle* 105(8)
526-9
- 74) German A et al (1971). Mutagenic action of Nitrofurazone, Nitrofu---
rantoine, Ananovobiocin on *Staphylococcus typhimurium* phage compared to the
action of Mitomycin; General methods for studying mutagenic substances.
C.R. Acad. Sci. ser. D. 272(6), 886-9
- 75) Gever G. et al (1959). Alkali metal salts of Nitrofurantoin. Nor---
wich Pharm. Co. US 3007846 appl. Mar 4
- 76) Giachini G. et al (1961). Blood levels and urinary concentrations
in man after intramuscular administration of sodium salt of --
N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-aminohydantoin. *The Journal of Uro--*
logy V. 85, No. 2, p.189

- 77) Gibaldi M. et al (1967). Establishment of sink condition in dissolution rate determination. *J. Pharm. Sci.* V. 56, No. 10, p. 1238
- 78) Gibaldi M. (1976). *Biopharmaceutics. En :The Theory and Practice-- of Industrial Pharmacy.* Lachman L. et al, 2nd Ed. Lea & Febiger---- Philadelphia.
- 79) Goff B.J. et al (1968). Urinary excretion of Nalidixic acid, Sul--- famethizole and Nitrofurantoin in patients with reduced renal function. *The J. of Urology* V. 99, Apr. p. 371
- 80) Goneidi A.S. et al (1978). Solid dispersions of Nitrofurantoin,-- Ethotoin and Coumarin with polyethylene glycol 6000 and their --- coprecipitates with povidone 25000. *J. Pharm. Sci.* 67(1), 114-16
- 81) Goodman L.S. et al (1978). *Bases Farmacológicas de la Terapéu---- tica.* Ed. Interamericana 5a ed.
- 82) Gosmami B.B. et al (1974). Inhibition of mitochondrial protein synthesis by Nitrofurantoina in rat and goat liver. *Biochem. Pharmacol.* 23(2) 470-2
- 83) Grimm H. (1974). Untersuchungen mit Sulfadiazin, Nitrofurantoin und der Kombination beider Wirkstoffe im Reihenverdünnungs- und Agar-Diffusionstest. *Int. Jour. Clin. Pharmacol. Ther. an Tox.* V. 9-- No. 3, p. 232-42

- 84) Grimm H. (1975). Fehlermöglichkeiten bei resistenz bestimmungen von Kombination spraparaten, dargestellt am beispiel sulfadiazin-Nitrofurantoin, *Arztliche-Laboratorium V.* 21,p.59-63
- 85) Gropenbaecher G. et al (1971). Stable drugs with controled resorption. *Ger. Offen.* 1,931 910,07 jan,Appl 24 jun 1969,11p.
- 86) Halliday A. et al (1962). Sodium Nitrofurantoin administered intravenously. *The New England J. of Medicine V.*266, No 9,p 247
- 87) Harrison J. et al (1973). The spectrophotometric determination of Nitrofurantoin in blood and urine. *Analyst* 98(1163),146
- 88) Hein H. et al (1969). Nitrofurantoin tests on microorganisms infecting the urinary tract. *Arzneim. Forsch.* 19(9), 1579-84
- 89) Hepperlen T.W. (1976). Effects of prostaglandins, Nitrofurantoin and *E. coli* on response of human vas deferents to norepinephrine. *Fertil. Steril.* 27(3),275-81
- 90) Hillers S. et al (1955). Nitrofurans., voprosy ispolsovan pentozan so dershya syrya, trudy vsesoyuz. *Soveschnya, Riga* 451-85
- 91) Hillers S. et al (1957). Furadonin a new chemotherapeutic preparation for the treatment of infectious inflammatory diseases of the urogenital tract. *Med. Nauka Prktike, Riga, Akad. Nauk. Latv SSR* 69

- 92) Hillers S. et al (1967). Sodium and potassium salts of 1 -B-(5-ni--tro-2-furyl)-acrilidenamine - hydantoins. Fr. 1529664. 21 Jun. -- 1968, Appl. 22 Mar. 4pp. (Academ. of Sc. Latvian SSR.)
- 93) Hitzenberger G. et al (1969). Question of influence of long acting sulfonamides on protein binding and renal clearance of Nitrofu----rantoin. Progr. Antimicrob. Anticancer chemother., Proc. Int. Congr. Chemother., 6th, 2, 890-1 (pub. 1970).
- 94) Hoolifield R.D. et al (1970). A method for determining Nitrofurantoin in urine in the presence of Phenazopyridine hydrochloride -- and its metabolites. Clinnical Chemistry V. 16, No 4, p.335
- 95) Hom F.S. et al (1971). Enhanced dissolution rates for a series of drugs as a function of dosage form design. Lex. Sci. 8(1)18-26
- 96) Hossie D.R. et al (1973). Compendial dissolution characteristics - of commercial formulations. Canadian J. of Pharm. Sci. V. 8, ---- No. 2, P.37-42
- 97) Hubman R. et al (1967). Concentration in the renal lymph of Kelfi zin and othe-r substances with different mechanism of renal --- excretion . Conv. Farm. Italia, Simp. Kelfizina, 32nd, 37th 63-68
- 98) Instituto Mexicano del Seguro Social (1973). Antimicrobianos de uso frecuente en Urología y Nefrología. Cuadro Básico de Medicamentos p. 7, 152, 4a ed. México.

- 99) Isidore A.F. et al (1960). Nitrofurantoin (furadantin) in the bi-
liary tract. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1, 156-62
- 100) Jane F.D. et al (1960). Inhibition of glucose-6-phosphate dehy--
drogenase by hemolysis-inducing drugs. *J. Lab. Clin. Med.* 55,757
- 101) Johnson S.H. et al (1959). Prophylactic treatment of chronic Uri-
nary tract infection with Nitrofurantoin; one to follow up studies
J. Urol. 82,162-4
- 102) Joyce A.M. et al (1959). Oscillation of the intraleucocytic gra-
nules as a criterion of survival of the leucocyte and of the -
cytotoxic agents. *J. Pathol. Bacteriol.* 77,219-30
- 103) Kalowski S. et al (1974). Crystalline and macrocrystalline Nitro-
furantoin in the treatment of urinary tract infections. *The New-
England J. of Medicine* V. 290, No 2 ,p.385
- 104) Katz Y.J. et al (1965). Microbiologic activity of renal lymph --
containing antibacterials activity of *E. coli* in a medium of ---
Nitrofurantoin. *Progress in Pyelonephritis* by Kass H.E., F.a. -
Davis, Phil. USA. p. 742-51
- 105) Kaye D. (1972). Urinary tract infections and its mangement. *The-
C.V. Mosby Co. St. Louis USA* p. 191-92,218

- 106) Kennedy A.C. et al (1969). Comparative study of the treatment -- of urinary infection. Scot. Med. J. 14(3),71-5
- 107) Khomenko V.S. (1975). Sensitivity of animals to Nitrofur--
ran preparations. Veterinariya (2),106-7
- 108) Khorsandian R. et al (1963). Anaphilatic reaction caused by tre--
atment with Nitrofurantoin. J.A.M.A. V. 184, No. 6, p.500/162
- 109) Kirznere I. et al (1957). The influence of Furadonin upon phagocy--
tosis. Latvijas PSR Zinatnu Akad. vestis No 12,119-24
- 110) Kobyletzki V.D. et el (1971). Pharmacokinetic studies with Nitro--
furantoin, sulfamidine and sulfamethoxypyridazine during early----
pregnancy. Acta Pharm. Hung. 41(3), 97-102
- 111) Koch W.J. et al (1971). Adverse reactions to Sulfisoxazol, Sulfa--
methoxazol and Nitrofurantoin. Arch. Inter. Med. V. 128, sep. 399
- 112) Konickova L. et al (1968). Antibacterial activity of Nitrofurant--
oin in acute ascending E. coli pyelonephritis of rats. Arzneimittel--
Forsch. 18(6) 720-2
- 113) Kurz H. et al (1966). Permeations of poisons into the liver, pro--
perties of the cell membrane. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.--
254(1), 33-44

- 114) Kushniruk Y.I. (1974). Effect of Furadonin on the function of the testicle. *Urologiya*. 8,141-3
- 115) Levy B.S. (1977). Fecal flora in recurrent urinary tract infections. *The New England J. of Med.* V.296, No 14, p. 813
- 116) Lombardi N.M. et al (1968). Use of paper chromatography for the separation of Nitrofurantoin in Pharmaceuticals preparations. *Chromatography Sc.* 8(28) 154-9
- 117) Lovering G.E. et al (1973). Dissolution testing formulations containing a fraction of tablets having unusually long dissolution times. *Drug Research Lab. & Food Directorato Oct.*
- 118) Major L.I. et al (1974). Hepatic injury associated with Nitrofurantoin therapy. *Digestive Deseases V. 19, No. 11, p. 987*
- 119) Mason R.P. et al (1975). Role of catalytic superoxide formation in the oxigen inhibition of nitroreductase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 57(4) 1267-74
- 120) Mason W.D. et al (1976). Determination of Nitrofurantoin in urine by reduction at rotating platinum electrode. *J. Pharm. Sci.* V.65, No. 4, p.599

- 121) Mattok L.G. et al (1972). In vivo-in vitro studies of Nitrofurantoin tablets. Canadian J. of Pharm. Sci. V.7, No 3, p.84
- 122) Mattok L.G. et al (1970). Improved nitromethane-hyamine method for the chemical determination of Nitrofurantoin in whole blood. Clinical Chemistry V.16, No. 10, p.820
- 123) Mc Gilveray J.I. et al (1971). Study of bioavailability and dissolution rates of commercial tablets of Nitrofurantoin. J. of Pharm. Pharmacol. V. 23, p.246 S
- 124) Mc Gilveray J.I et al (1973). The comparison of bioavailabilities of commercial Nitrofurantoin tablets. Rev. Can. Biol. V.32, p.99-106, Suppl. Automne.
- 125) Meisel M. et al (1977). Study of the susceptibility of the carbohydrate metabolism enzyme system to drugs in the human fetal liver. Zentralab. Pharm. Pharmakother. Laboratorium Diagn. 116 (5) 527-9
- 126) Mendes R.W. et al (1978). Effect of formulation and process variables on Bioequivalency of Nitrofurantoin I. Preliminary studies. J. Pharm. Sci. V.67, No. 11, 1613-1616
- 127) Mendes R.W. et al (1978). Effect of formulation and process variables on Bioequivalency of Nitrofurantoin II In vivo- in vitro correlation. J. Pharm. Sci. V. 67, No. 11, 1616-1619

- 128) Mercado Farmaceutico(1972-1976). Antisépticos y antiinfectivos --
urinarios. serie histórica p.111-113. México.
- 129) Merck Index (1976). An encyclopedia of chemical Drugs. Nitrofu---
rantoin. Merck and Co. Imc. 19 th ed. Rahway N.J. USA p. 857
- 130) Meyer C.M. et al (1973). Nitrofurantoin bioavailability studies
Tennessee Drug Quality Assurance Program.Univ. Tenn. Medical Units
Oct. p. 1p- 72 Memph. Tenn. 38163
- 131) Meyer C.M. et al (1974). Bioavailability of 14 Nitrofurantoin -
products.J. Phar, Sci. V.63,No. 11,p. 1693
- 132) Meyer C.M. et al (1975). Inequivalence of Nitrofurantoin products
J.A..M.A. V. 232,No. 10,1009
- 133) Meythaler Ch. et al (1966). Thin-layer chromatographic study of
urinaryexcretion of Nitrofurantoin.Arrzneimittel-Forsch. 16-----
(7), 800-4
- 134) Milroy E.G. et al (1974). Bladder lymphatics drug transport.----
Invest. Urol. 12 (1),69-73
- 135) Mintzer S. et al (1953). Treatment of urinary tract infection ---
with a new antibacterial nitrofurantoin. Antibiotics and Chemothera--
py V. 3, No.2. p.151

- 136). Morselli P.L. (1977). Nitrofurantoin. En: Drug dispositi-----
on during development. S.P. Books Divis, of Spectrum Pub. Inc. --
N.Y. p. 236-39
- 137) Murdoch J. et al (19). Antibacterial drugs today. Infectious ---
diseases Unit. City Hosp. G^Reenbank Drive, Edinburgh E.H. 10 55B --
(Scotland) p.47-49
- 138) Nakamura K. (1966). Gas chromatography of some Nitrofuran deriva--
tives. Yakugaku Zasshi 86(5) 404-9
- 139) Narbutt. et al (1973). Distribution, Identification and determina--
tion of 5-Nitrofuran derivatives in mixtures. Farm. Pol. 29(1)55
- 140) Neidlein R. et al (1966). Thin layer chromatographic separation of--
several bacteriostatically active pharmaceuticals. Pharm. ZTG. ---
111 (24) 874-75
- 141) Newton J.M. et al (1974). The influence of additives on the in ---
vitro release of drugs from hard gelatin capsules. J. Pharm. Sci.
26, Suppl. 30-36p
- 142) Ngan H. et al (1971). Nitrofurantoin lung. British J. of Radiology
V. 44, No.517, p.21-23
- 143) Nitrofurantoin (1963). Chemical manufacturing manual from 5-nitro-
furfural diacetate and semicarbazido acetic acid. The Norwich Phar
macal Co. N.Y. USA

- 144) Niz Ramos s. et al (1975). Bacteriuria asintomática y pielonefritis durante el embarazo. Ginecología y Obstetricia de México. V. 37 año XXX, No. 223, p. 237
- 145) Norfleet M.C. et al (1953). Furadantin in infections of the genito-urinary tract. The J. of Urology V. 70, No. 1, p. 113
- 146) Norwich Pharmacal Co. Crystalline Nitrofurantoin. Meth. App 6506 369 (C.L. A61K) Feb 28 1966; US Appl. Aug 25 1964 5pp
- 147) Norwich Pharmacal Co. USA (1958). The Nitrofurans. Eaton laboratories, Norwich N.Y.
- 148) Olbing H. et al (1970). Prospective study of Nitrofurantoin and Sulphamethoxydiazine in the long term treatment of children with severe chronic recurrent pyelonephritis. Devt. Med. Wochenschr. 95(49) 2469-73
- 149) Olivard J. et al (1976). Metabolic and photochemical hidroxilation of 5-nitro-2-furancarboxaldehyde derivatives. J. of Medical Chemistry V. 19, No. 5, p. 729
- 150) Olivard J. et al (1962). The metabolism of 5-nitro-2-furaldehyde-acetylhydrazone. J. of Medical and Pharmaceutical Chem. V. 5, No. 3, p. 524

- 151) Pagola J.G. et al (1976). Los antimicrobianos y la salud pública. Salud Pública de México(. V.XVIII, No. 4, p.715
- 152) Parrot EL. et al (1977). Rectal absorption of Nitrofurantoin. J.-- Pharm. Sci. V. 66, No. 7 p,955
- 153) Paul M.F. et al (1959). Renal excretion of Nitrofurantoin. Am. J. of Physiol. V. 197, No.3 , p.580-84
- 154) Paul M.F et al (1960). Studies on the distribution and excretion of certain nitrofurans. Antibiotics and Chemotherapy. V. X, No. 5, p. 287-302
- 155) Paul M.F. et al (1967). Effect of pH and of Urea on Nitrofurantoin activity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. V. 125, p. 941
- 156) Paul E.H. et al (1967). Laboratory studies with Nitrofurantoin -- relationship between crystal size, urinary excretion in the rat --- and man, and emesis in dogs. J. Pharm Sci. V. 56, No 7, p.882
- 157) Perry J.E. et al (1967). Transfer of Nitrofurantoin across the hum an placenta. Texas Report of Biology and Medicine V. 25, p 265-69
- 158) Perry J.E. et al (1967). Effect of Nitrofurantoin on Human fetus. Texas Report of Biol. and Med. V. 25, p.270-72

- 159) Pritchard A.J. et al (1965). Severe anemia with hemolysis and megaloblastic erythropoiesis, a reaction to Nitrofurantoin administered during pregnancy. J.A.M.A. V. 194, No. 4, p. 457
- 160) Pugh D.F. et al (1972). Metabolism of 1- (5-nitrofurfurilidene)--amino -2-imidazolidinone. J. MED. Chem. 15(3) 270-3
- 161) Ray B.K. et al (1976). Effects of rifampicin and Nitrofurantoin --
¹⁴an C-aminoacids incorporation by different subcellular fractions from mouse skeletal muscle and fibrosarcoma. Curr. Sci. 45(4)139
- 162) Reckendorf H.K.R. et al (1963). Diepharmakodynamischen grundlagen der oralen und parenteralen Furadantin therapy in der klinik .- Med. Welt. 1: 816
- 163) Remington (1965). Pharmaceutical Science, 13a ed. Mack Pub. Co. - Pennsylv. U.S. , p. 129
- 164) Ritschel W.A. (1976). Handbook of Basic Pharmacokinetics. Drug --- Intelligence Pub. Inc. Illinois.
- 165) Ritzerfeld W. et al (1968). Antibacterial activity of Chloramphenicol and Nitrofurantoin in the presence of Lysosyme. Arch. Hyg. B Bakteriolog. 152(5-6) 477-81
- 166) Rosenow C.E. et al (1968). Chronic Nitrofurantoin pulmonary disease reaction. The New England J. Of Med. V. 279, No 23, p.1258

- 167) Rosenstein E. et al (1977). Diccionario de Especialidades Farmaceuticas. 24a Ed. PLM. México p. 387,404,398,401,554,708,856,906
- 168) Rossi E.C. et al (1973). Inhibition of primary ADP-induced platelet aggregation in normal subjects after administration of Nitrofurantoin. *J. of Clin. Invest.* 52(10), 2457-66
- 169) Rossi E.C. et al (1975). Molecular components of Nitrofurantoin -- critical to its inhibitory effect upon platelet aggregation. *Mol. Pharmacol.* 11(6), 751-8
- 170) Rossi E.C. et al (1975). The effect of certain alkyl-substituted-analogs of Nitrofurantoin upon platelet aggregation. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* 357,324-8
- 171) Rubenstein J.C. et al (1964). Periferal polyneuropathy caused by Nitrofurantoin. *J.A.M.A.* V. 87, No. 9, p. 647/87
- 172) Ryan J.J. et al (1975). A screening method for determining Nitrofurantoin drug residues in animal tissues. *J. of A.O.A.C.* V. 58, No 6, p. 1227
- 173) Sachs J. et al (1968). Effect of renal function on urinary recovery of orally administered Nitrofurantoin. *The New Eng. J. of Med.* V. 278, No. 9, p. 1032

- 174) Sanford P. et al (1969). Sensitivity tests of *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Serratia*. *J. Infec. Dis.* 3: 119(4-5), 380-90
- 175) Schmidt F.H. et al (1966). The decomposition of Nitrofurán derivatives by mammalian tissue. *Klin. Wochschr.* 44(11) 653-4
- 176) Schoog M. et al (1966) Studies on the action of Nitrofurán derivatives. *Arzneimittel-Forschun.* 6, 450-4
- 177) Schwartlander V.D. et al (1972). Experimentelle Untersuchungen zur Ausscheidung von Nitrofurantoin im Harn gesunder Versuchspersonen. *Arzneimittel -Forsch. (drug-res.)* V. 22, No. 5, p. 877
- 178) Seager H. (1968). The effect of methyl cellulose on the absorption of Nitrofurantoin from the gastrointestinal tract. *J. of Pharmacy and Pharmacology* V. 20, p. 968-69
- 179) Secretaría de Industria, y Comercio, Dirección General de Estadística. Anuario Estadístico del Comercio Exterior de los E.U. Mexicanos. p 159-60(1972); p 156-57(1973); p 148(1974); p 94(1975); p 90(1976).
- 180) Secretaría de Salubridad y Asistencia (1974). Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Nitrofurantoina. p. 1002. 4a Ed. Méx
- 181) Setnikar I. et al (1973). Urinary excretion of Nifurpipone., and Nitrofurantoin in the rat. Abstracts VIII. Internat. Congress of Chemotherapy V. A, p. A-298, Athens sep.

- 182) Shah N.B et al (1976). Effect of polimers on dissolution from ---- drug ssuspensions. J. Pharm. Sci. V. 65, No 11, p 1618
- 183) Simoons J.R. et al (1960). Nitrofurantoin monohydrate. Pharm. ---- Weekblad 95, 613-16
- 184) Sirkka j. (1967). Liver disease deu to Nitrofurantoin. Gastroente- rology 53(2), 306-11
- 185) Solanas P.J. et al (1975). Influencia del disgregante en el tiempo de disgregacion, disolución de comprimidos de Nitrofurantoina. -- Cien, & Ind. Farm. V. 7, No. 1, p. 23
- 186) Sourander L. et al (1975). Effect of long term treatment of urina- ry tract infection with a single dose in the evening. Chemothera-- py V. 12. p. 52-55
- 187) Stamey T.A. et al (1972). Urinary Infections. The Williams Co. and Wilkins Baltim USA p. 277-79
- 188) Stoffels G. et al (1968). Urinary excretion of Nitrofurantoin ---- after administration of a new commercial pill. Arznim. Forsch. -- 18 (3) 360-2

- 189) Stoll G.R. et al (1973). In vitro dissolution and in vivo absorption of Nitrofurantoin from deoxicolic acid coprecipitates. J. --- Pharm. Sci. V. 62, No. 1, p. 65
- 190) Stradins J. et al (1958). Determination of solubility of Nitrofurans in water by polarography. Latvijas Akad. Vestis. No. 1, 113
- 191) Stradins J. et al (1959). Polarographic reduction of some 5-nitro furan derivatives which are used as chemotherapeutic media. Latvijas PSR. Zinatnu Akad. vestis No. 12, 71-8
- 192) Sutton J.B. et al (1977). pH dependent drug release from certain commercial tablets. Am. J. Hosp. Pharm. 34(12) 1323-6
- 193) Swirska A. et al (1955). Nitrofurantoin preparation. Przemyst --- Chem. 11(34) 306-8
- 194) Takala J. et al (1977). Screening for and treatment of bacteriuria in a middle age female population, results of short term Nitrofurantoin therapy a one year follow up. Acta Med. Scand. V. 202--- p. 75-79
- 195) Takizawa H. et al (1975). Correlation between the carcinogenicities of Nitrofuran derivatives and their destructive actions on sebaceous glands of mouse skin. J. Natl. Cancer Inst. 54(2) 348-56

- 196) Tateishi J. et al) (1975). Neurotoxicity with Nitrofurantoin. ---
Shinkei Kenkyu no Shimpo 19 (2) 348-56
- 197) Taylor J.D. et al (1951). Metabolism of the Nitrofurans. III. ----
Studies with xanthine oxidase in vitro. J.of Biol. Chme. V. 191,-
no. 1,p.223
- 198) Toole F.J. et al (1968). Neural effects of Nitrofurantoin. Arch.
Neurol. V. 18, Jun. p.680
- 199) Toporina A.N. et al (1970). Effect of furagin and furadonin on ---
serum proteins of young pigs. Nauch. Tr. Kharkov. Zoovet.Inst. ---
No. 5, 11-16
- 200) Trafton M.H. et al (1955). Furadantin in the urinary tract infectio
tions. The New Eng. J. of Med. V. 252, No. 10, p. 383
- 201) Umar Mt. et al (1968) Quantitative method for determining Amino--
furantoin. J. Pharm. & Pharmac. V. 20, No., p.845-49
- 202) U.S.P. XVIII (1970)Nitrofurantoin. 18th ed. Mack. Pub. Co.,Easton-
Pennsylvania
- 203) United States Pharmacopeia XIX (1975). Nitrofurantoin. 19 ed. ---
Mack Pub. Co., Easton Pennsylvania, p. 341

- 204) Valdecasas F.G. et al (1976). Bases Farmacológicas de la terapeuti
ca Medicamentosa. Ed. Salvat Barcelona.
- 205) Vangard Labs. Biofacts. Nitrofurantoin urinary excretions study of
Nitrofurantoin tablets 100mg. 3015 Daimler Irvine Complex, Cali---
fornia 92705
- 206) Vanloon G. :Antibacterial Nitrofurantoin. Ger. offen. 2037719,18--
mar. 1971, US. appl. 12 sep. 1969, 11p
- 207) Veronese M. et al (1974). Urinary excretion in the rat of Nifur---
pipone and of Nitrofurantoin administered by differents routes.
Arzneim.-Forsch. V. 24, No. 1, p. 39-43
- 208) Veronese M. et al (1975). Effects of different drugs on the uri---
nary excretion of Nifurpipone and of Nitrofurantoin in the rat.---
Arzneimittel-Forschung. V. 25, No. 9, p. 1417-20
- 209) Veterans Adm. Ad Hoc. (1977). Interdisciplinary advisory committee-
on antimicrobial drug usage Nitrofurantoin. J.A.M.A. V. 237, ----
No. 17, p. 1860
- 210) Vignoli L. et al (1963). Polarographic study of some nitrated ---
heterocyclic compounds. Chim. Anal. 45, 439-45
- 211) Vignoli L. et al (1963). Polarographic study of some nitrated ---
heterocyclic compounds. Chim. Anal. 45(10) 499-505

- 212) Wagner E. et al (1977). Messenger selective inhibitor for the initiation of translation in *E. coli* Nitrofurantoin. *Lett.* 83(2)337
- 213) Westlake J.W. (1972). Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials. *J. Pharm. Sci.* V. 61, No. 8,-- p. 1340-41
- 214) Wilson S.E. et al (1968). Nitrofurantoin pneumonia radiology ser--- vice. *Martin Army Hosp. Fort. Benning Georgia* 31905 V. 103, No. 3 p.540
- 215) Winifred R.S. et al (1963). Renal handling of Nitrofurantoin in -- hydropenic rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 114,739-42
- 216) Woodruff M.W. et al (1961). The renal transport of Nitrofurantoin. *J.A.M.A.* V. 175, No. 13, 98/1132
- 217) Yunda I.F. et al (1973). Influence of antibacterial preparations-- on the endocrine function of testicle. *Klin. Khir.* 10,37-40
- 218) Yunda I.F. et al (1974). Effect of Nitrofurantoin preparations on spermatogenesis. *Byull, Eksp. Biol. Med.* 77(5), 68-70
- 219) Zaar B. et al (1958). Determination of N-(5-nitro-2-furfurilidene)-1-aminohydantoin in urine. *Scandinav. J. Clin. & Lab. Investiga-- tion* V. 10, p. 432-34

- 220). Zyzynski W. (1961). Spectrophotometric determination of Nitrofur--
fural derivatives in pharmaceuticals. Acta Polon. Pharm. 18,365-70
- 221) Zwartvoorspij J.A. et al (1959). The simultaneous action of two --
or more antibacterial agents. The action of the combination Nitro
furantoin-Chloramphenicol-Erythromycin on *Proteus vulgaris*. -----
Antibiotics and Chemotherapy V. IX, No. 1, p. 27