ニトロフラン化合物の生物学的研究

第3報 各種化合物の生物学的性質の比較

Biological Studies on Nitrofurane Compounds

III. Comparative Studies on Biological Properties of Some Nitrofurane Compounds

服 部 哲 也*

Tetsuya HATTORI

ニトロフラン化合物の生体内消長に関しては Paul et al⁴⁾, Buzard et al⁵⁾ 等を始めとしてかなり多くの報告がある¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。然しその大部分が Nitrofurantoin に関するもので、比較的高い濃度が予測される尿中、胆汁中などの濃度測定に於て時に Cup 法を用いている他は全て化学的定量法を使用して測定している。一方、我が国に於てはこの方面の研究は少く、柴田⁷⁾、藤田¹⁶⁾ 等が夫々 Nitrofurazone 及び Guanofuracin についてその血中、尿中濃度を比色定量法にて測定し、又、春日⁸⁾ が Nitrofurazone について重層法にて体液内濃度を測定している程度である。

斯様に一般に使用されている化学的定量法によつて生体内濃度測定結果をそのまま本化合物の生体内抗菌力、即ち治療の効果と関連づけることは些か危険であると考ええる。その理由は、他の薬剤についても認められている如く、化学的定量法では生体内に於て不活性化された物質をも同時に定量してしまう可能性が大きいからである。この点、生物学的定量法の成績の方が斯かる誤差がなく、より正確な生体内効力を示唆するものと考ええる。然るに、上記の如くニトロフラン化合物の生体内消長に関する研究に於て主として化学的定量法が用いられていたのは、之に適した生物学的微量定量法が確立されていなかったためではないかと考えられる。

著者は40数種類のニトロフラン化合物の中より *in vitro* 抗菌力試験によつて有望と思われる15種の化合物を選び、これらについて前二報記載の比濁法によりその生体内消長を比較検討したのでここに報告する。

実験方法及び材料

供試化合物： 実験に供したニトロフラン化合物の略名並びに化学構造は表1に示す通りである。

試験管内抗菌力： 通常の倍数稀釈法により *E. coli* NIHJ 株に対する各化合物の最少発育阻止濃度を測定

した。肉エキス0.5%、ペプトン0.5%、食塩0.25%、pH 7.2 の培地を用い、37°C、18時間培養後判定した。又、前報の比濁法により NF-3 を標準とし、その力価を1とした場合の他の化合物の力価を測定した。

血中濃度： 実験動物としては白色家兎を用いた。使用前に前報で述べた如く血清の個体差試験を行い、薬剤の抗菌力に拮抗作用のない血清を有する家兎のみを使用した。静脈注射の場合は、試料5mg を dimethylformamide 1ml に溶解し之を0.9%食塩水にて稀釈して200mcg/ml 又は500mcg/ml 溶液としたものを1ml/kg の割合にて耳静脈に投与し、注射5分後及び1時間後にその血中濃度を測定した。経口投与の場合は、試料100mg/kg の量を約20ml の水に懸濁しカテーテルにて胃内に投与し1, 2, 4, 6, 8, 24時間後に採血した。血中濃度測定法は前報の通りで、血清中の薬剤濃度を測定した。

消化管内濃度： 試料100mg を約20ml の水に懸濁し、家兎の胃内又は十二指腸内に投与した。後者の場合は開腹して直接十二指腸に注射器にて注入した。投与4時間後、瀉血により家兎を屠殺し、直ちに各消化器官を摘出して薬剤濃度を測定した。

消化管水浮遊液中の安定性： 前報に於て述べた方法に準じて家兎の10%消化管水浮遊液を調製し、この5ml 中に100mcg/ml 濃度の試料の蒸溜水々溶液1ml を加え、37°C 恒温水槽中に一定時間放置後、その液中の薬剤濃度を前報の方法に従つて測定した。

尿中濃度： 試料100mg/kg を家兎の胃内に投与し一定時間経過毎にカテーテルを用いて採尿し、前報の方法に従つて薬剤濃度を測定した。

実験結果および考察

試験管内抗菌力： *E. coli* に対する各化合物の抗菌力は表1に示す通りである。最少発育阻止濃度からみても又、比濁法による比較力価からみても化合物間の抗菌力の大小は同一傾向を示しているが、後者の場合にはより精細な比較がなし得る。

* 藤沢薬品工業株式会社研究所

1960年10月14日受付

表1 供試ニトロフラン化合物の E. coli に対する抗菌力

供 試 ニ ト ロ フ ラ ン 化 合 物			最少発育 阻止濃度	比濁法に よる比較 力価
群 別	略号 (一般名又は 商品名)	化 学 構 造		
I Acid amide 型	NF-2 (Z-furan)	$R^*CH=CH-CONH_2$	mcg/ml 2	0.5
	NF-24	$R-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	0.5	2.8
	NF-25	$R-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	0.25	5.0
	NF-26	$R-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	0.25	4.5
	NF-4	$R-CH=C-CONH_2$	0.125	10.0
II Amino-oxazolidone 型	NF-3 (Furazolidone)	$R-CH=N-N$	2	1
	NF-29	$R-CH=CH-CH=N-N$	0.25	4.4
	NF-30	$R-CH=CH-CH=CH-CH=N-N$	0.25	5.8
III Morpholino-methyl-oxazolidone 型	NF-13 (Furaltadone)	$R-CH=N-N$	4	0.4
	NF-33	$R-HC=CH-CH=N-N$	1	1.6
	NF-34	$R-CH=CH-CH=CH-CH=N-N$	0.5	3.2
	NF-14	$R-CH=C-CH=N-N$	1	2.3
IV Oxim 型	NF-35	$R-CH=NOH$	80	0.06
	NF-16	$R-CH=CH-CH=NOH$	4	0.3
	NF-17	$R-CH=CH-CH=CH-CH=NOH$	4	0.6

化学構造と抗菌力との関係をみると、2位の側鎖末端基が同一系統の場合には—C=C—共軛二重結合の数が多くなるにつれ抗菌力が増大して居り、この結果は生垣⁴⁷⁾、徳永¹⁸⁾等の成績と一致するものである。但しNF-26の如く二重結合が4個になると抗菌力は頭打ち乃至下降の傾向をみせるようである。又、NF-4、14の如く側鎖の分枝の影響もかなり著しいものがある。次に末端基の構造と抗菌力の関係をみると、acid amide型は別としてaminooxazolidone型>morpholinomethyl-oxazolidone型>oxim型の順に抗菌力が弱くなる傾向がみられる。

血中濃度： 結果は表2に示す通りである。静脈注射の実験ではNF-3、25の化合物の場合を除き血清中より検出不能であつた。いま家兔の血流量を50ml/kgとし⁴⁹⁾、投与された薬剤が全て血液中に均一に分散し全く不活化を受けなければ200mcg/kgの投与量では4mcg/ml、500mcg/kgでは10mcg/mlの血清中濃度を示すはずである。実測値の之等の値に対する比率が表2の回収率であつて、検出し得たNF-3、25でもその回収率は夫々12%、1.4%で甚だ低かつた。前報で述べたin vitroに於ける回収実験でも100%の回収率を示さなかつた点を考え合せると、上記の静注による血中濃度が不

表2 血 清 中 濃 度

群別	供試化合物 略名	静注後の血清中濃度				胃内投与後の血清中濃度							最低可測濃度
		投与量	5分	1時間	回収率 (5分後)	投与量	1時間	2	4	6	8	24時間	
I	NF-2	500mcg/kg	0	0	0	100mcg/kg	0	0	0	0	0	0	0.5mcg/ml
	NF-24	200	0	0	0								0.3
	NF-25	200	0.05mcg/ml	0	1.4%	100		0	0	0	0	0	0.2
	NF-4	500	0	0	0	100	{0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.03
II	NF-3	500	1.2mcg/ml	0	12%	100	{0.35mcg/ml 0.70	0.40 0.70	0.30 0.90	0.30 0.68	0 0	0 0	0.3
	NF-29	200	0	0	0	100	{0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.2
	NF-30	500	0	0	0	100		0	0	0	0	0	0.2
III	NF-13	500	0	0	0	100	{1.9mcg/ml 3.5	2.5 4.2	3.0 3.0	3.0 3.2	1.0 0	0 0	0.6
	NF-33	500	0	0	0	100		1.7	1.2	1.3			0.5
	NF-14	500	0	0	0	100	0.5	0.4	0.5	0.5	0.8		0.4
IV	NF-16	500	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	1.0
	NF-17					100		2.6mcg/ml	2.3	1.6	1.5		0.5

良であつたのは臓器への速かな拡散又は速かな排泄によるよりも寧ろ血液によつて一部不活性化されたためではないかと考える。Paul et al²¹⁾はニトロフラン化合物は血液によつて分解されないと報告しているが之は化学的定量法を用いたためではないかと思われる。

次に胃内に薬剤を投与した場合は、実験に供した11化合物中5化合物に於て血清中濃度を測定し得た静脈注射の場合に比し検出率が良好であつたのは投与量が遙かに大量であつたためと思われる。然しacid amide型の4化合物では全く血中濃度を測定し得なかつたので、最も抗菌力の強いNF-4について前報と同一方法で血液試料に於ける回収率試験を行つてみた。結果は表3の如くで50~60%の回収率を示し、前報のNF-3の成績に比

表3 NF-4の血液試料に於ける回収率

実験方法	薬剤添加濃度 (A)	測定濃度 (B)	回収率 (B/A×100)
1*	0.5mcg/ml	0.3mcg/ml	60 %
	1.0	0.65	65
	2.0	1.1	55
2**	0.5mcg/ml	0.15mcg/ml	30 %
	1.0	0.53	53
	2.0	>0.6	—

* 培地中に血清1%添加して測定。

** 培地中に血清10%添加して測定。

し少々低い程度であつた。従つて先の血中濃度陰性は定

量法の欠陥によるものではないと考える。尚、化学構造との関係を見ると morpholinomethyloxazolidone 群が最も吸収良好であり、又、同一群中の化合物については概ね側鎖の $-C=C-$ 共軛二重結合の数が少ない方が吸収良好であつたことは興味深い点である。

消化管内濃度：NF-3, 4, 13 に就て行つた結果は表4に示す通りである。総測定量の投与量に対する比率、即ち回収率は $NF-18 > NF-3 > NF-4$ の順で明らかに差異があり、殊に薬剤の吸収部位と考えられる十二指腸以後の含量ではその差が一層顕著になっている、この結

表4 100mg/家兎 経口投与4時間後の消化管内濃度

供試化合物	投与場所	各消化管内の薬剤量							回収率
		胃	十二指腸空腸	回腸前部	回腸後部	盲腸	大腸	総計	
NF-4	胃	12.75mg	0.54	0	0	0	0	13.29mg	13.3%
	十二指腸	9.22	0	0	0	0	1.50	10.72	10.7
NF-3	胃	39.9	5.60	1.96	0	0	0	47.5	47.5
	十二指腸	7.60	0	15.50	0	0	1.87	24.97	25
NF-13	胃	29.58	5.44	13.80	9.31	10.35	8.40	76.88	76.9
	十二指腸	33.60	3.26	12.10	11.70	17	8.95	86.65	86.7

果は薬剤を胃内に投与した場合でも十二指腸内に投与した場合でも同様であつた。従つて、NF-4 又は NF-3 の胃内投与の場合に十二指腸以後の薬剤含量が少ないのは、薬剤が胃内より移行しなかつたために明らかなである。又、回収率と前記胃内投与時の血中濃度との間には平行関係が認められ、従つて、NF-4 又は NF-3 が NF-13 より速かに吸収されたために回収率が不良であつたとは考え難いのである。

消化管水浮遊液中の安定性：先ず NF-4 について行つた結果は表5に示す通りであつて胃では安定であるが回腸、盲腸、大腸は速かに不活性化されるようである。

表5 NF-4 の消化管水浮遊液中の安定性

器 官	残 存 率*			
	0 時間	1	2	4 時間
胃	112%	108	109	105
十二指腸空腸	106%	32	25	15
回腸	68%	0	0	0
盲腸	60%	0	0	0
大腸	50%	0	0	0
胆汁**	54%	39	17	13

* 37°C にて一定時間経過後の測定値の添加量に対する比である。

培地中消化管水浮遊液の濃度を 0.01% として測定した。

** 胆汁は 2% 液を使用した。培地中濃度は 0.002% である。

次に各化合物について、胃、回腸の水浮遊液中の安定性を 37°C, 2 時間後の残存率によつて比較検討した。結果は表6に示す如くで、実験 No. により即ち家兎によつて残存率の絶対値にかなりブレが認められるが、1, 2 の例外を除き両実験値は平行的に推移しているの、各化合物の安定性の比較が可能であると考えられる。これら安定性と化学構造との関係を見ると、胃では oxim 型が少々安定性が不良である他は概ね安定であり、回腸では morpholinomethyl-oxazolidone 型 $\approx$ oxim 型 $>$ amin-oxazolidone 型 $>$ acid amide 型の順で安定性が良い傾向を示している。又、同一群中の化合物についてみると、側鎖の $-C=C-$ 共軛二重結合数が少い程安定である如き傾向が認められる。

Bender et al²⁰⁾ は生体内の各種組織が Nitrofurazone を分解することを報じて居り、Paul et al²¹⁾ も Nitrofurantoin, Furazolidone, Furaltadone 等のニトロフラン化合物が動物の組織又は糞便により分解されることを述べている。著者は未だ消化管の影響を検討したのみであるが、供試した化合物については略々同様な結果が得られた訳である。本化合物が全身性化学療法剤として余り繁用されなかつたのは之迄考えられてきた毒性や副作用よりも寧ろ生体内の安定性が悪い生体内に於て抗菌力を充分発揮することが出来なかつたことがその一因ではなかつたかと考えられる。

上記の消化管内安定性と先の血中濃度、消化管内濃度の結果を総括してみると、相互にかなり密接な関係が認められ、消化管内特に回腸内安定性の良好なものが経口

表 6 各種化合物の消化管水浮遊液中の安定性

群別	略 名	供 試 化 合 物 化 学 構 造	残 存 率			
			胃	回	腸	
			No. 1	No. 2	No. 1	No. 2
I	NF-2	*** $R-CH=CH-CONH_2$	54%	120%	94%	0%
	NF-24	$R-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	74		23	
	NF-25	$R-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	42	30	0	0
	NF-26	$R-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	44		4	
	NF-4	$R-CH=C-CONH_2$	70	130	4	0
II	NF-3	$R-CH=N-N$	65	108	32	0
	NF-29	$R-CH=CH-CH=N-N$	55	72	2	0
	NF-30	$R-CH=CH-CH=CH-CH=N-N$	52	126	18	73
III	NF-13	$R-CH=N-N$	38	106	70	132
	NF-33	$R-CH=CH-CH=N-N$	55	136	14	48
	NF-34	$R-CH=CH-CH=CH-CH=N-N$	44	92	4	0
	NF-14	$R-CH=C-CH=N-N$	49		7	
IV	NF-16	$R-CH=CH-CH=NOH$	28	0	70	123
	NF-17	$R-CH=CH-CH=CH-CH=NOH$	52	95	30	61

* 10% 消化管水浮遊液中にて 37°C, 2 時間後の残存率である。

** 異なる家兎について異なる日に実験を繰返した。

*** $R=NO_2-$

投与後の消化管内濃度も高く且つ血中濃度も検出されている。この結果は、本化合物の場合経口投与後の血中濃度が消化管からの吸収性の良否以外に消化管内の安定性に大きく左右されることを明らかに示している。以上の成績から腸管のみでなく内部臓器の感染症に対する化合物をスクリーニングする場合、本報で行った如き消化管水浮遊液中の安定性試験は効果的な方法と考えられる。更に興味あることは、之等の生物学的性質と本化合物の側鎖の化学構造との間にかなり明瞭な関係が認められることで、実験に供した化合物の範囲内では morpholino-methyl-oxazolidone 型 $\geq$ oxim 型 $>$ oxazolidone 型

$>$ acid amide 型の順に、又、同一群の化合物中では $-C=C-$ 共轭二重結合の数が少ない方が生物学的性質が良好であつた。この結果は今後の本化合物合成研究に一つの示唆を与えるものと考ええる。

尿中濃度：NF-3, 4, 13 について実験を行つた結果は表7に示す通りである。NF-3 及び NF-4 では尿中に検出し得なかつたが、薬剤投与後の尿はいずれの化合物の場合にも著しい黄褐色を帯びていたので、NF-3, 4 の場合にも薬剤の不活性化物質が大量に尿中に排泄されているものと推察される。一方、NF-13 では投与4時間後に 55mcg/ml の濃度が測定されて居り、之は同時

表7 100mg/kg 経口投与後の尿中濃度

供試化合物	尿中濃度			総排泄量	排泄率	最低可測濃度
	2時間	4時間	6時間			
NF-4	0	0	0	0	0	0.2mcg/ml
NF-3	0	0	0	0	0	2mcg/ml
NF-13	10mcg/ml (60mcg)*	55 (522.5)	55 (522.5)	1105mcg	0.41 %	4mcg/ml

* () 内数字は排泄量を示す。

間の血中濃度の約10倍に相当するものと思われる。それにも拘らず6時間後迄の総排泄量は投与量の0.4%にすぎなかつた。前述の尿試料の著しい着色から考えると総排泄量が少いのは尿中への薬剤の排泄が遅いためとは考え難い。

次に尿中より検出し得た NF-13 について、尿試料に於ける回収率を前報の NF-3 と同一方法で測定した。結果は表8に示す如くで、NF-3 の場合と同様に略々100%の回収率を示した。

表8 NF-13 の尿試料に於ける回収率

薬剤添加濃度 (A)	測定濃度 (B)	回収率 (B/A $\times$ 100)
5mcg/ml	4.5mcg/ml	90 %
10	11	110 %
20	21.4	107 %

総括

15種類のニトロフラン化合物について肉エキス培地を用いて倍数稀釈法及び比濁法により E. coli に対する抗菌力を試験した。従来の市販品よりも抗菌力の強い化合物がかなり認められたが、化学構造と抗菌力との関

係は略々従来の知見と一致する結果であつた。

次に E. coli を試験菌とする一比濁法を使用して家兎についてニトロフラン化合物の生体内安定性及びに吸収、排泄を検討した。

500mcg/kg の静脈注射では大多数の化合物に於て血中濃度が検出されず、NF-3 に於て注射5分後に約1mcg/ml の血中濃度が得られた程度である。一方 100mg/kg の経口投与では acid amide 型の化合物はいずれも血中濃度が検出されなかつたが、oxazolidone 型の NF-3 で 0.5~1mcg/ml, morpholinomethyloxazolidone 型の NF-13 で 3~4mcg/ml, oxim 型の NF-17 で 2mcg/ml 程度の血中濃度を測定し得た。

経口投与した場合、消化管内に於て速かに不活性化される化合物のあることを認めた。又、消化管水浮遊液中に於ける安定性が不良である化合物があり、その不活性化の程度は消化器官の種類により、又、化合物の化学構造により明らかな差異が認められた。100mg/kg 経口投与した場合の尿中濃度については検討した3化合物の中、最も血中濃度の高かつた NF-13 に於て約 50mcg/ml の濃度が測定された。

経口投与後の血中濃度、尿中濃度、経口投与時の消化管内濃度及び消化管水浮遊液中の安定性の間には相互に

密接な関係が認められ、生体内に於てニトロフラン化合物が効力を発揮するためには消化管内に於て安定であることが最も重要な因子の一つであることを認めた。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った国立予防衛生研究所化学部長水野伝一博士に厚く謝意を表する。又本報の発表を許可された藤沢薬品工業株式会社々長藤沢友吉氏に謝意を表すると共に、終始御鞭撻頂いた研究所長小原正郎博士、及び実験に種々御協力頂いた唐崎正博士並に菊地、田端の諸氏に感謝する。

ニトロフラン化合物の試料は上野製薬株式会社、及び当社研究所 杉原明氏より提供されたものである。記して之等の諸氏に御礼を申し述べる。

文 献

- 1) Dodd, M. C. & Stillman, W. B.: The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J. Pharm. Exp. Therap.* 82: 11, 1944.
- 2) 西海枝東雄: ニトロフルフロール概説, 薬学研究, 20: 24, 1948.
- 3) 木村廉他: ニトロフルフロール誘導体の抗菌性, 日本細菌学雑誌, 3: 133, 1948.
- 4) Paul, H. E. et al: Metabolism of the nitrofurans, I. Ultraviolet absorption studies of urinary end-products after oral administration. *J. Biol. Chem.* 180: 345, 1949.
- 5) Buzard, J. A. et al: Colorimetric determination of nitrofurazone, nitrofurantoin, and furazolidone in plasma. *Antib. & Chemo.* 6: 702, 1956.
- 6) 高木誠司, 宇野豊三: 5ニトロフラン誘導体の分析, 薬学研究, 20: 28, 1948.
- 7) 柴田清人: 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone の研究, 抗菌性物質研究, 2: 300, 1949.
- 8) 春日齊: フラシン療法の基礎的研究, 第2報, 体液中のフラシンの定量について, 日本医科大学雑誌, 17: 490, 1950.
- 9) 菅沼仁: 重層法によるフラシンの定量法について, 抗菌性物質研究, 3: 130, 1950.
- 10) Mintzer, S. et al: Treatment of urinary tract infection with a new antibacterial nitrofurantoin. *Antib. & Chemo.* 3: 151, 1953.
- 11) Carroll, G. et al: Furadantin: Human blood level and urinary concentration. *South. Med. J.* 48: 149, 1955.
- 12) Twiss, J. R. et al: The biliary excretion of furadantin, *Gastroenterology.* 30: 820, 1956.
- 13) Lippmann, R. W. et al: A theory concerning recurrence of urinary infection: Prolonged administration of nitrofurantoin for prevention, *J. Urol.* 80: 77, 1958.
- 14) Friedgood, C. E.: Intravenous nitrofurantoin in the treatment of systemic infections caused by antibiotic-resistant bacteria, *New York State J. Med.* 58: 2044, 1958.
- 15) Paul, M. F. et al: Renal excretion of nitrofurantoin, *Am. J. Physiol.* 197: 580, 1959.
- 16) 藤田幸雄他: グアノフラシンの吸収排泄及び泌尿器科領域に於ける応用について, 臨皮泌, 5: 31, 1957.
- 17) 生垣賢: ニトロフラン誘導体の抗菌作用に関する研究, 薬学研究, 22: 293, 1950.
- 18) 徳永徹: ニトロフラン, ピロン, オメガ環状脂肪酸及びベンゾチアゾールなどの誘導体の抗菌作用に関する研究, 福岡医学雑誌, 49: 2368, 1958.
- 19) 佐藤: 犬及び家兎の全血流量, 日本医事新報, No 1641: 97, 1955.
- 20) Bender, R. C. et al: Metabolism of the nitrofurans, II. Incubation of furacin with mammalian tissues, *J. Biol. Chem.* 191: 217, 1951.
- 21) Paul, M. F. et al: Studies on the furans, *Antib. & Chemo* 10: 287, 1960.

Summary

The activities of 15 nitrofuran compounds against *E. coli* were tested with the aid of serial dilution method and turbidity method using meat extract medium and, as a result, some of them were found to possess stronger activity than nitrofuran compounds available commercially. The correlation between the *in vitro* activity and chemical structure was similar as that showed by other authors in the past.

The absorption, excretion, and stability in the gastrointestinal organs were tested by using the turbidimetric assay method reported previously.

Most compounds tested were not detectable in serum following the intravenous administration of 200 or 500mcg/kg. into rabbit. Among these, furazolidone was found to be a compound showing the highest serum concentration of 1mcg/ml after 5 minutes of administration. The serum concentrations following oral administration of 100mg/kg to rabbits varied from none with acid amide type compounds, to 0.5-1mcg/ml with furazolidone of aminooxazolidone type compounds, to about 2mcg/ml with NF-17 of oxim type compounds, and up to 3-4mcg/ml with furaltadone of morpholinomethylazolidone type compounds.

The urine concentrations following oral administration of 100mg/kg to rabbit were determined on 3 compounds. Only furaltadone showed urine concentration of about 50mcg/ml after 4 and 6 hours of administration and about 0.14 per cent of the administered dose was recovered in the urine collected for a 6 hour period.

The stability of nitrofuran compounds in the saline suspensions of the rabbit gastrointestinal organs varied considerably according to the type of chemical structure and the organs used. In general, oxim type compounds were relatively unstable in the stomach while acid amide type compounds were highly, unstable in the intestine. Besides, it has been found that nitrofuran compounds in the same type showed a tendency to become unstable in the intestine according as the conjugated double bond of side chain increased in number.

It has been noted that there was a close correlation between the concentrations in blood, urine, and gastrointestinal tracts after oral administration and the stability in the saline suspensions of gastrointestinal organs, that is, it is needless to say that one of the most important conditions in which nitrofuran compounds display their systemic antimicrobial activities after oral administration is that nitrofuran compounds must be stable in the gastrointestinal tracts.

Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.