

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

### Часть II. Химические и физико-химические методы в количественном анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда

*А.Б. Коноваленко, О.О. Новиков*  
Кафедра фармации БелГУ

В литературе приводятся предложения по предварительному восстановлению нитро- нитрозо- и других соединений с последующим анализом по Кьельдалю, обеспечивающих достоверные результаты при аналитическом определении ароматических нитросоединений, производных гидразина, азотсодержащих гетероциклических соединений и др. [28]. Примером является модифицированная методика Кьельдаля для количественного определения производных 5-нитрофурана, основанная на предварительном восстановлении нитрогруппы кислотой йодистоводородной [38]. Методика отличается большой трудоемкостью и сложностью выполнения в присутствии возможных примесей.

Разработана методика количественного определения 5-нитрофуранов с использованием в качестве титранта раствора церия сульфата: анализируемый порошок 5-нитрофурана растворяли при нагревании в водном растворе натрия гидроксида, добавляли разбавленную кислоту серную и избыток водного раствора церия сульфата, кипятили, смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток церия сульфата оттитровывали иодометрическим способом. Относительная ошибка метода не превышает  $\pm 0,6\%$  [54].

Для экспрессного определения содержания фурацилина в его растворах (1:5000) предложен иодометрический метод, на основании которого было разработано количественное определение фурацилина в субстанции и в лекарственных формах [11,22]. Недостатком метода является то, что для получения удовлетворительных результатов следует строго соблюдать соотношения количеств иода и фурацилина, так как большой избыток йода обуславливает возникновение и протекание побочных реакций.

Предложен способ определения производных 5-нитрофурана, заключающийся в нагревании анализируемого соединения до  $100^{\circ}\text{C}$  в 50% растворе кислоты серной и железа хлорида, прибавлении 3% растворов аминазина и метилпиридинийхлорида и титровании полученной смеси раствором натрия нитрита 0,05М [28].

Наличие имидного водорода в гидантоиновой группе соединений позволяет применить алкалометрические методики для определения соединений, содержащих эти группы (фурадонин, фурагин). Присутствие нитрофурановой группы в молекуле усиливает кислотные свойства имидного водорода, и в результате нейтрализации образуются достаточно стабильные соли щелочных металлов, постоянные даже в водных растворах. Так как растворы нитрофурановых соединений этого типа окрашены, алкалометрическое титрование в присутствии обычных цветных индикаторов, как, например, фенолфталеина, в данном случае невозможно [64]. Для определения этих соединений пригодными оказались электрохимические методы, как, например, потенциометрическое или кондуктометрическое титрование [22].

При проведении потенциометрического титрования, использующего скачкообразное изменение электродного потенциала в процессе титрования, важными моментами являются подбор оптимального для данной системы электрода, а также оптимальной среды [39].

Фармакопеей Скандинавии для количественного определения фурадонина предложена методика, основанная на титровании препарата в диметилформамиде с диоксаном раствором лития метилата в присутствии индикатора тимолового синего [61]. Этот же метод был принят Международной Фармакопеей [19]. Однако фиксирование точки эквивалентности по этому методу сопряжено со сложностью из-за накладки собственной окраски препарата.

Ацидиметрия применима для определения солей щелочных металлов гидантоиновых производных 5-нитрофурана, т.е. растворимых форм препаратов фурадонина и фурагина (применяемый в медицинской практике солафур). Установление точки эквивалентности лучше всего осуществлять потенциометрическим методом или методом высокочастотного титрования. Ошибка потенциометрического титрования не превышает  $\pm 0,7\%$ , а для высокочастотного метода - не более  $\pm 1,5\%$  [25]. Однако данный метод возможно использовать только для определения нативных форм соединений.

В практике фармацевтического анализа все более широкое распространение получают физико-химические методы анализа, которые характеризуются специфичностью, высокой чувствительностью и воспроизводимостью результатов [2,3,32]. Для количественного определения производных 5-нитрофурана используют электрохимические, спектральные и хроматографические методы анализа [5,7,30,52].

Полярографические методики предложены различными авторами для определения количественного содержания миллиграммовых и сантиграммовых количеств фурацилина, фурадонина, фуразолидона водных растворах, в лекарственных формах, для определения растворимости этих препаратов в воде, для изучения динамики их выделения из организма, для определения нитрофуранов в бактериальных культурах, кормах, в волокнистых материалах медицинского назначения, для изучения метаболизма 5-нитрофуранов [10,13,56,57]. В приложении к Фармакопее США (1962 г.) предложено заменить спектро-фотометрические методики контроля чистоты фурадонина на полярографические в связи с большей чувствительностью [28]. Подробно полярографическое поведение нитрофуранов изучалось в Институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР, начиная с 1956 г. Основные теоретические результаты исследований изложены в ряде работ [14,32,35]. Кроме методов классической полярографии, для определения 5-нитрофурановых соединений использована также дифференциальная катодно-лучевая, проточно-инъекционная и дифференциально-импульсная полярография [9,43,63]. Вопросы полярографического определения препаратов 5-нитрофуранового ряда рассмотрены во многих статьях [48,49,51]. В работах отдельных авторов показана возможность количественного полярографического определения полупродуктов синтеза 5-нитрофуранов [34,46,59]. Однако, метод полярографии предполагает сложное аппаратное обеспечение и пробоподготовку. Кроме того, для достижения необходимой степени чувствительности требуется наличие металлического ртутного электрода, несмотря на токсичность ртути.

Разработаны методики потенциометрического определения 5-нитрофурановых препаратов на висмутовом, сурьмяном и стеклянном электродах в различных растворителях. Относительная ошибка методов не превышает  $\pm 1\%$  [39]. Методы кондуктометрии и потенциометрии используются для фиксирования точек эквивалентности при различных способах титрования производных 5-нитрофурана [22].

За последние десятилетия спектроскопические методы заняли одно из ведущих мест в органическом анализе как средство идентификации и изучения структуры сложных молекул, а также как способ количественного определения органических веществ [17,24]. ИК-спектры 5-нитрофурановых соединений помимо частот, характерных для фуранового цикла, имеют также частоты, обусловленные валентными колебаниями нитрогруппы: симметричные частоты при  $1340-1370\text{ см}^{-1}$ , антисимметричные - при  $1505-1535\text{ см}^{-1}$  [26].

УФ-спектры 5-нитрофурановых соединений на протяжении многих лет изучались рядом авторов [8,40]. Исследования электронных спектров 5-нитрофурановых соединений в основном проводились в двух направлениях. С одной стороны, изучались характерные особенности этих спектров, служившие основанием для уточнения строения соединений этого ряда, выяснения взаимного влияния различных функциональных групп в молекуле, характеристики сопряженной  $\pi$ -электронной системы в молекуле. Так, показано, что в спектрах производных 5-нитрофурана в растворе ацетона и этиленгликоля и в водном растворе диметилформамида происходит батохромный сдвиг, зависящий от концентрации гидроксида калия, создаваемой в этих растворах [21]. Так как электронные спектры различных 5-нитрофурановых препаратов, имеющих одинаковое число винилиденовых групп в боковой цепи, отличаются друг от друга очень мало, то для идентификации препарата они неприменимы. Однако, наличие характерных максимумов в спектре неизвестного раствора может свидетельствовать о том, что в растворе содержится какой-то препарат 5-нитрофуранового ряда. При рациональном выборе среды и, в частности, добавки определенного количества щелочи в ряде случаев удается осуществить и идентификацию 5-нитрофурановых препаратов [28].

С другой стороны, изучение проводилось для создания удобных и надежных методик определения концентраций более широко применяющихся препаратов этого ряда в различных объектах [4,26]. Сравнивались возможности фотометрического и полярографического определения 5-нитрофуранов [15,53].

Широко использованы возможности УФ-спектрофотометрии. Работы авторов посвящены спектрофотометрическому определению производных 5-нитрофурана в лекарственных формах [1,6,29]. Так, количественное определение фурагина в таблетках рекомендуют проводить с использованием в качестве растворителя смеси диметилформамида и диоксана (1:1), измерение оптической плотности проводят при 403 нм. Относительная ошибка предложенной методики составляет  $\pm 2,6\%$  [16]. Для извлечения фурацилина и фуразолидона из лекарственных форм предложено использовать растворитель диэтиленгликоль, фурадонина - этанол. Для измерения оптической плотности определенный объем полученных растворов разбавляется буферным раствором Бриттона-Робинсона, имеющим рН 10. При таком значении рН среды удается произвести не только количественное определение, но и идентификацию каждого из вышеуказанных производных 5-нитрофурана, так как их максимумы поглощения достаточно удалены друг от друга [67]. Разработана методика определения фуразолидона в присутствии некоторых примесей, которые могут загрязнять фуразолидон при его производстве [20]. УФ-спектрофотометрия как один из методов количественного определения препаратов производных 5-нитрофурана включена в зарубежные фармакопеи [41,45]. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области использована для определения содержания фурацилина, фуразолидона, фурадонина, фурагина в объектах биологического происхождения [10,18,65]. Этот же метод использован для анализа 5-нитрофуранов в кормах [31]. Кроме перечисленных, существуют и другие ссылки об использовании УФ-спектрофотометрии в анализе соединений группы 5-нитрофурана [60,66]. Однако использование в аналитических целях УФ-области спектра требует высокой степени очистки проб от балластных соединений, что, зачастую, трудно достижимо.

Видимая область спектра также использована для анализа 5-нитрофуранов с применением различных цветореагентов. Так, предложено определение фурадонина в видимой области спектра по реакции образования комплекса с солями кобальта [44]. Предел обнаружения - 0,1 мг/50 мл. Разработана методика фотометрического определения 5-нитрофуранов по реакции их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином [23]. Методика рекомендована для определения 5-нитрофуранов в лекарственных формах. Относительная ошибка определения составляет  $\pm 4,23\%$ . Описана методика количественного спектрофотометрического определения фурадонина в лекарственных формах, основанная на реакции взаимодействия его с мочевиной с образованием продукта жел-

того цвета. Оптическую плотность полученного окрашенного раствора измеряют при 400 нм [47]. Предложена методика количественного определения производных 5-нитрофуранового ряда основанная на реакции с гидроксиламином гидрохлоридом в щелочной среде и взаимодействии образующейся кислоты гидроксамовой в солянокислой среде с железом (III) хлоридом [28]. Сообщают о возможности количественного фотометрического определения фурадонина основанном на использовании в качестве реагента раствора карбазола в кислоте серной [41].

Для количественного определения фурадонина, как в чистом виде, так и в объектах биологического происхождения, получил широкое распространение экстракционно-фотометрический метод, в основе которого лежит та же реакция взаимодействия его с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде, в результате чего образуется 5-нитро-2-фурфурилиден-/2,4-динитро-/фенилгидразон, который после подщелачивания экстрагируют толуолом. Слой толуола, окрашенный в интенсивный голубой цвет, фотометрируют при длине волны 690 нм [33,62]. Экстракционно-фотометрический метод использован и в анализе фурацилина [37].

Существенным недостатком большинства фотометрических методик, предложенных для количественного определения 5-нитрофуранов, является то, что они отличаются большим количеством операций, окраски получаемых окрашенных соединений недостаточно стабильны. Так, в принятой ГФ X издания методике для количественного определения фурадонина, основанном на измерении светопоглощения окрашенных растворов, образующихся при взаимодействии его с водным раствором натрия гидроксида, оптическая плотность получаемого окрашенного раствора достигает максимального значения только через 20 минут, а стабильность его оптической плотности наблюдается в течение не более 4 минут [12].

В анализе 5-нитрофурановых соединений широко применялась колоночная хроматография на алюминия оксиде. Этим способом исследователи пытались освободиться от примесей, находящихся в таких нестандартных средах, как ткани организма, корма и др., и, зачастую, искажающих результаты количественного определения фурацилина и фуразолидона в этих объектах. Принцип метода сводится к тому, что диметилформамидный экстракт препарата пропускают через слой алюминия оксида, а затем 5-нитрофурановое соединение элюируют либо диметилформамидом (фуразолидон), либо спиртом (фурацилин). Такая обработка пробы обеспечивает наиболее корректные результаты при последующем количественном определении содержания препарата [36,58].

Описан метод количественного определения производных 5-нитрофурана в лекарственных формах с помощью жидкостного хроматографа ALC/GPC-201. Хроматографирование осуществляли в колонке, наполненной Lichrosorb RP 18, в качестве подвижной фазы использовалась смесь четыреххлористого углерода и диметилформамида, взятых в объемном соотношении 9:1 [55]. Гораздо чаще метод жидкостной хроматографии используется с целью количественного определения 5-нитрофурановых производных и их возможных его метаболитов в объектах биологического происхождения [27,42,50].

Таким образом, для целей количественного анализа соединений группы 5-нитрофурана предложен целый ряд методик, основанных на различных методах. Однако все они не лишены ограничений в использовании. Это определяет необходимость дальнейшей разработки альтернативных методик, пригодных для решения конкретных аналитических задач.

#### Литература

1. Анисимова, Л.Г. Фотометрическое определение фурацилина / Л.Г.Анисимова, О.А.Татаев, К.Н.Богдасаров // Фармация, 1967.- N 6. - С. 43-47.
2. А.С. SU 1122947 СССР 5 G 01 N 21/78. Способ определения гетероциклических азотсодержащих оснований / Э.В.Марек, И.В.Колмогорова, Л.П.Шевченко. - N3626809/23-04; Заявл. 18.07.83; Опубл. 07.11.84.- Бюл. N41.

3. А.С. SU 1695192 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 21/78. Способ количественного определения гидантоина и его производных / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков. – N 4771998/28-25 (151401); Заявл. 19.12.89; Оpubл. 30.11.91. - Бюл. N44.
4. А.С. SU 1695194 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 21/73. Способ количественного определения лекарственных препаратов на основе производных 5-нитрофурана / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков. - N 4782488/04 (008534); Заявл. 16.01.90; Оpubл. 30.11.91. - Бюл. N44.
5. А.С. SU 1697000 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 31/20. Способ качественного определения производных 5-нитрофуранов / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков. – N 4799352/04 (000529); Заявл. 02.04.90; Оpubл. 07.12.91. - Бюл. N45.
6. А.С. SU 1698716 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 21/78, G 01 N 33/52. Способ количественного определения фурагина / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик. - N 4767309/25 (136172); Заявл. 09.11.89; Оpubл. 15.12.91. - Бюл. N46.
7. А.С. SU 1786405 СССР А1 МКИ 5 G 01 N21/78. Способ количественного определения фурагина / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик. - N 4875806/25 (104051); Заявл. 22.10.90; Оpubл. 07.01.93. - Бюл. N 1.
8. Буряк, В.П. Спектральные характеристики лекарственных средств, содержащих замещенный гетероатом кислорода в молекуле / В.П.Буряк // Фармацевтический журн. –1978 - №6. - С. 52-55.
9. Гавар, Р.А. Электрохимическое генерирование и изучение анион-радикалов нитрофуранового ряда: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Рига, 1967. – 22 с.
10. Гиллер, С.А. Динамика выделения из организма некоторых новых препаратов нитрофуранового ряда /С.А.Гиллер, Я.П.Страдынь, Н.С.Ратерберг // Изв. АН Латв. ССР. - 1959. - №3. - С. 107-114.
11. Государственная фармакопея СССР. - 9-е изд.- М., 1961. – 911 с.
12. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд.- М., 1968 - С. 319-326.
13. Горшевикова, Э.В. Полярографический метод определения соединений 5-нитрофуранового ряда в волокнистых материалах медицинского назначения / Э.В.Горшевикова, Л.Я. Павлиенко // Фармация. – 1981. - N 2. - С. 26-28.
14. Казанджиева, П. Применение полярографии при анализе лекарственных форм. 1 сообщение. Полярографическое определение хлорамфеникола и тилозина в комбинированных лекарственных формах / П.Казанджиева, Н.Ниньо, Й.Неделчев // Фармация. – 1986. - N 14. - С. 6-17.
15. Квач, А.С. Фотометрический метод оценки качества лекарственных средств группы 5-нитрофурана / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков // Методы контроля лекарственных средств: Международный науч. симп. (27-31 мая 1991 года).- Ашхабад, 1991. - С. 39.
16. Коваленко, Л.И. Количественное спектрофотометрическое определение фурагина и фурадонина / Л.И.Коваленко, М.К.Моралева // Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики /1-й Московский мед. ин-т. – М., 1972. - С. 80-81.
17. Коренман, И.М. Фотометрический анализ / И.М.Коренман. - М.: Химия, 1975. – 359 с.
18. Лейнь, В.В. Количественное определение препаратов нитрофуранового ряда в плазме крови у гинекологических больных с воспалительными процессами женских половых органов / В.В.Лейнь // Вопросы охраны материнства и детства. - Рига, 1972. - С.32-35.
19. Международная фармакопея. Том 3. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов / ВОЗ. – 3-е изд. – М., 1990. - С. 251.
20. Методы количественного определения N-(5-нитрофуридилден-2-(3-амино-2-оксазолидона) (фуразолидона) в присутствии некоторых примесей / С.А.Гиллер, В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская и др. // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1962. - N4.- С. 577-581.
21. Методы количественного определения 5-нитрофуранов. VII. Спектрофотометрическое определение / В.Э.Эгерт, С.А.Гиллер, А.А. Лиелгалве и др. // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1963. - N5.- С. 531-540.
22. Методы аналитического определения соединений 5-нитрофуранового ряда / В.Э.Эгерт, Я.П.Страдынь, А.А.Лиелгалве и др. – Рига: Зинатне, 1968. - 174 с.
23. Моралева, М.К. Фотометрическое определение производных 5-нитрофурана с 2,4-динитрофенилгидразином / М.К.Моралева, Л.Е.Коваленко, О.А.Горелова // Некоторые проблемы биофармации, фармакокинетической чувствительности: Докл. науч. конф. / 1-й ММИ. – М., 1973. - С. 79-81.
24. Муравьев, И.А. Новая лекарственная форма фурагина и метод ее анализа / И.А.Муравьев, Л.В.Мелберг, В.А.Шидловска // Фармация. - 1976. - N2. - С. 15-16.
25. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. I. Электрохимические методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2605-В99. – 10 с.
26. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. II. Спектральные методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2606-В99. – 31 с.
27. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. III. Хроматографические методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2607-В99. – 10 с.

28. Новиков, О.О. Фармацевтический и биофармацевтический анализ лекарственных препаратов 5-нитрофуранового ряда / О.О.Новиков, И.П.Павлик, Н.А.Алябьев. – Курск: Изд-во КГМУ, 1998. - 116 с.
29. Определение новокаина и фурацилина в многокомпонентной коллагеновой губке / Т.С.Дмитриенко, А.В.Суранова, А.И.Лутцева и др. // Фармация. - 1986. - N3. - С. 41-43.
30. Определение содержания фурагина и фурадонина в воздухе рабочей зоны производственных помещений.: Метод. указания / Сост.: Квач А.С., Новиков О.О., Павлик И.П.- М., 1990. - 7 с.
31. Погорельий, А.С. Фармакокинетика нитрофуранов у кур: Дис. ... канд. ветерин. наук. - Белая церковь, 1986. - 197 с.
32. Рейхман, Г.О. Полярографическое исследование нитропроизводных фуранового ряда: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. - Рига, 1971. – 22 с.
33. Сонин, Б.В. К вопросу количественного определения фурацилина и фурадонина в организме крыс / Б.В.Сонин // Сборник научных работ Киргизского медицинского института. - 1965. - N36. - С. 157-162.
34. Страдынь, Я.П. Полярографическое окисление некоторых производных 5-нитрофурана, употребленных как медицинские химиотерапевтические средства / Я.П.Страдынь // Вестн. АН Латв. ССР, Сер. Химия. - 1959. - N12. - С. 71-78.
35. Страдынь, Я.П. Полярографическое изучение некоторых органических соединений: Автреф. дис. ... канд. хим. наук. - Рига, 1960. - 25 с.
36. Хроматополярографический метод разделения нитрофурановых соединений / В.Кемуля, Д.Сыбильска, И.К.Тутане и др. // Тез. докл. Всесоюзн. симпозиума по методам анализа лек. средств, 15-17 дек. 1969. - Рига, 1969. - С. 54-55.
37. Шорманов, В.К. Экстракционно-фотометрическое определение фурацилина / В.К.Шорманов // Научные труды НИИ фармации. - 1992. - Т.30.- С. 45-47.
38. Эгерт, В.Э. Модифицированный метод Кьельдаля для определения производных 5-нитрофурфузола / В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская, С.А.Гиллер // Изв. АН Латв. ССР. - 1961. - N1. - С. 55-60.
39. Эгерт, В.Э. Методы количественного определения 5-нитрофуранов. IV. Потенциометрическое определение N-(5-нитрофурфурилен-2)-1 аминогидантоина (фурадонина) / В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская, С.А.Гиллер // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1962.- N1. - С. 32-39.
40. Эйдус, Я.А. Строение и спектры 5-нитрофуранов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - М., 1965. – 22 с.
41. Arzneibuch der DDR. - Berlin, 1985. – S. 322-327.
42. Aufreere, M.B. High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Nitrofurantoin in Plasma and Urine / M.B.Aufreere, V.Hoener, M.Vore // Clinical Chemistry. - 1977. - Vol.23/ - N11. - P. 2207-2212.
43. Britton, H.F.S. The use of the antimonimonous oxide electrode in the concentration of hydrogenous and potentiometric titrations The Prideaux-Ward inversal buffer mixtura / H.F.S.Britton, R.A.Robinson // J.Chem.Soc. - 1931. - N5. - P. 458.
44. Bult, A. De kobalt (II) amine-reaktie in de geneesmiddelanalyse / A.Bult, H.B. // Pharmaceutisch Weekblad. - 1974. - Vol.109. - N17. - P. 389-403.
45. Ceskoslovensky Lekopis.- Praha, 1987.- P.632.
46. Chodkowski, J. Polarography of nitrofurantoin derivatives / J.Chodkowski, D.Gralcuska-Ludvicka // Polish Journal of Chemistry (Formerly roczniki chemii). - 1980. - Vol.54. – N7. - P. 567-580.
47. Chowdary, K.P.R. A new spectrophotometric method for the estimation of nitrofurantoin / K.P.R.Chowdary, K.V.P.Murty // Indian J. Pharm. Sci. - 1984. - Vol.46. - N6. - P. 212-213.
48. Electrochemical, UV-visible and EPR studies on nitrofurantoin: nitro radical anion generation and its interaction with glutathione / L.J.Nunez-Vergara, J.C.Sturm, C.Olea-Azar and all. // Free Radic Res. - 2000. - N5. - P. 399-409.
49. Fogg, A.G. Heductive ampermetrik determination of nitrofurantoin and acetazolamide at a sesile mercury drop electrode using flaw injektion analysic / A.G.Fogg, A.B.Chawji // Analyst. - 1988.- Vol.113 - N5. - P. 727-730.
50. Georghiov, P.E. The chemistri of the chromatopik acid metod for the analisis of formaldehyde / P.E.Georghiov, C.K.J.Ho // Can. J. Chem. - 1989. - Vol.67. – N7. - P. 871-876.
51. Ghawji, A.B. Reduction in Size by Electrochemical Pre - treatment at High Negative Potentials of the Background Currents Obtained at Negative Potentials at Glassy Carbon Electrodes and its Application in the Reductive Flou Injection Amherometric Determination of Nitrofurantoin /A.B.Ghawji, A.G.Fogg // Analist. - 1986. - Vol.111. N11. - P. 157-161.
52. Harrison, J. Jhe spectrophotometric determination of nitrofurantoin in blood an urine / J.Harrison, D.A.Levis, R.J.Ancill // Analyst. - 1973. - N98. - P. 146.
53. Horvath, G. Beitrage zur instrumentellen Analytic der Nitrofuranderivate, mit besonderer Berücksichtigung des Furidins / G.Horvath, G.Milch // Pharmaseutische Zenralhalle. Bd.- 1965. - T.104, Heft. 9/10. - P. 647-650.
54. Кока, І.П. Титриметричне визначення деяких похідних нітрофурану та піримідину з використанням сульфату церію (IV) як окислювача / І.П.Кока // Фармац. журн. - 1982. - N3 - С. 53-55.

55. Liquid chromatography in pharmaceutical analysis. Determination of dantrolene sodium in a dosage form / S.J.Saxena, I.L.Honigberg, J.T.Stewart et al // J.Pharm.Sci. - 1977. - Vol.66. - N2. - P. 286-288.
56. Marciszewski, H. Polarographic determination 5-nitrofurans derivatives / H.Marciszewski // Dissertationes Pharm. - 1959. - N11. - P. 321-326.
57. Morales, A. Voltammetric behaviour of nitroderivatives of biological importance / A.Morales, R.Richter, M.J.Toral // Analist. - 1987. - Vol.112. - N7. - P. 963-970.
58. Munoz, M.S. Sobre la determinacion espectrofotometrica de furazolidona on alimentos /on mezda on nitrofurazona on alimentos / M.S.Munoz // Anales Real Acad. Farm. - 1962. - N28.- P. 181.
59. Pasich, J. Oznaczenie furazolidonu metoda spectro-fotometryczna i polarograficzna / J.Pasich, M.Lehmann // Farmacia Polska. - 1959. - N19-20. - P. 321-326.
60. Pharmacopoeia of Japan. - Tokyo, 1973. - P. 534.
61. Pharmacopoea Nordica. - Denmark, 1963. - Vol.11. - P. 446.
62. Renal tubular transport of nitrofurantoin / J.A.Buzard, R.C.Bender, E.C.Nohle et al. // Amer J. Physiol. - 1962. - N202. - P. 1136-1140.
63. Surmann, P. Simultanbestimmung von Nitrofurantoin and Phenazopyridin in tabletton /P.Surmann, P.Aswakun // Arch. Pharm. - 1985. - Vol.318. - N1. - P. 14-21.
64. Veibel, S. Analytik organischer Verbindungen / S.Veibel. - Berlin, 1960. - 342 s.
65. Vignoli, L. Ultraviolet spectrophotometry of certain nitrated heterocyclic drags with trichomonacide properties / L.Vignoli // Bull Soc. Pharm. Marscille. - 1964. - Vol.13. - N49. - P. 45-53.
66. Wriach, J. Srectrophotometric determination of a mixture of nitrofurans of farmaceutical interest / J.Wriach // Jalenika Acta (Madrid). - 1960. - N13. - P. 415-421.
67. Zyzynski, W. Srectrophotometric determination of nitrofurfural derivatives in pharmaceuticals / W.Zyzynski //Acta Poloniae Pharmaceutica. - 1961. - N18. - P. 365-370.

УДК 547.722.5:615.07

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

### Часть III. Анализ лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда и их метаболитов в объектах биологического происхождения

*О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко*  
Кафедра фармации БелГУ

В комплексе исследований, связанных с биофармацевтическими и клиническими аспектами использования препаратов 5-нитрофуранового ряда, фармацевтическая химия дает возможность идентифицировать и количественно определять 5-нитрофурановые соединения и их метаболиты в организме, в биологических средах [7]. Для этого успешно применялось выделение 5-нитрофурановых препаратов и их метаболитов при помощи хроматографии или путем экстракции органическим растворителем [13,20,29,33,43].

В ранних работах, посвященных изучению 5-нитрофурановых препаратов в живом организме, определено незначительное количество 5-нитрофуранового препарата, выделяемого с мочой в неизменном виде. Концентрация препарата при контакте с живыми тканями, бактериальными культурами и энзимными системами быстро убывает, что может быть зарегистрировано только спектрофотометрическим или полярографическим путем [5,44]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при прохождении через организм животного некоторых простейших производных 2-нитрофурана значительная часть их выделяется с мочой в виде кислоты 5-нитропирозлизовой [36]. При использовании хроматоспектрофотометрии среди продуктов метаболизма не были найдены 5-нитрофурфурол и кислота 5-нитропирозлизовая, однако их образование в незначительных количествах определено на основании факта, что 5-нитро-2-фурфурилиденсемикарбазон может гидролизываться в желудке [34]. Установленные факты дополняются и оспариваются рядом авторов [10,25,38,42].