

никотиновая кислота, амид никотиновой кислоты, а также слизь и различные сахара. Данное сырье используется прежде всего как горечь. В корне горечавки нет в больших количествах дубильных веществ, что позволяет избегать вяжущего и раздражающего желудок эффекта, проявляется только тонизирующий эффект горьких веществ.

#### ИМБИРЬ

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale* ROSC.) относится к семейству имбирных. Точное происхождение кустов имбиря и добываемой из его корней пряности неизвестно. Но достоверно то, что он был известен в Китае еще 3 000 лет назад. Античные врачи использовали имбирь как лекарство против различных болезней; от вздутия живота до укусов змей. Сегодня имбирь культивируется почти во всех тропических регионах - на Ямайке, в Бразилии, центральной Африке и юго-восточной Азии. Пряность имбиря добывают из корня куста, имеющего южноазиатское происхождение. Но самый лучший имбирь добывают на Ямайке. Осенью растение теряет свои листья, именно в это время собирают корень, бросают в кипящую воду и сушат на солнце. Имбирь имеет незаурядно большое количество эфирного масла (1,5-4%); основными составными частями являются (-) цингиберен и аг-куркумен, (3-бисабол, а-фарнесол, нерал и гераниал.

Хочется подчеркнуть наличие нелетучих гингеролов, которые по эффективности и химической структуре подобны аспирину и ответственны за болеутоляющее действие имбиря. В одном из исследований в университете Майами экстракт имбиря способствовал уменьшению болей у пациентов с артритом в коленных суставах. А в традиционной китайской медицине корень имбиря уже с давних пор используется как средство против мигрени. Кроме того, гингеролы в желудочно-кишечном тракте являются антагонистами гормона серотонина. Поэтому имбирь причисляют к вспомогательным средствам против тошноты, метеоризма, спазмов кишечника. Спазмолитический эффект осуществляется за счет линалола (он содержится также в базилике),

Гингеролы вместе с шонгаодами относятся к острым веществам, которые даже при варке улетучиваются в незначительном количестве. Они усиливают слюно- и потоотделение, а также способствуют интенсивному ощущению тепла, раздражая тепловые рецепторы в желудке. Имбирь повышает тонус кишечной мускулатуры и активизирует перистальтику.

#### ГОРЬКИЙ ТРАВЯНОЙ ТОНИК – ПРОВЕРЕННОЕ СРЕДСТВО

Горький травяной тоник (Шведская горечь) представляет собой традиционное лекарственное средство, достойное внимания и проверенное временем.

Благодаря антиоксидантному действию, горький травяной тоник «Доктор Тайсс Шведская горечь» – это эффективное натуральное средство при отсутствии аппетита, ощущении переполнения желудка, спазмах, синдроме раздражения желудка, а также для очищения крови, нормализации функций печени и желчного пузыря.

УДК 547.722.5:615.07.

### АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

#### Часть I. Номенклатура и идентификация лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда (обзор литературы)

*О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко*

Кафедра фармации БелГУ

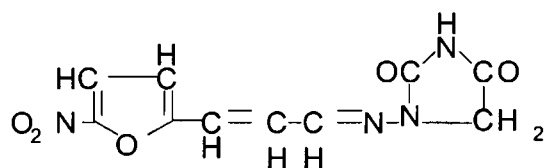
В течение последних десятилетий в научной литературе опубликовано большое количество работ, посвященных 5-нитрофурановым соединениям [2,4,8,9]. Интерес к 5-нитрофурановым соединениям обусловлен, прежде всего, тем, что они обладают бактериостатическими и бактерицидными свойствами, которые впервые были установлены в

1944 г., отличающимися по механизму действия на микроорганизмы от антибиотиков и сульфаниламидных препаратов [37].

Экспериментальное изучение производных 5-нитрофурана в СССР в основном проводилось в Академии наук Латвийской ССР, где было синтезировано и изучено более 300 производных нитрофурана [21]. Синтез и клиническое изучение 5-нитрофурановых производных продолжается и в настоящее время [22]. При активном производстве и использовании существующих (таблица 1), ведется создание новых лекарственных форм 5-нитрофуранов [39].

В связи с широким внедрением 5-нитрофурановых соединений в медицинскую и ветеринарную практики аналитические методы их определения имеют большое значение. Они необходимы широкому кругу фармацевтов, клиницистов, ветеринарных врачей, работников контрольно-аналитических лабораторий и других специалистов, применяющих эти препараты.

В группу 5-нитрофурана входят следующие отдельные лекарственные соединения, используемые в моно- и поликомпонентных препаратах:



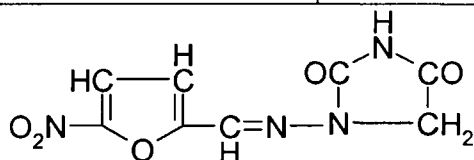
фурагин (N-[β-(5'-нитро-2'-фурфурил) акрилиден]-1-аминогидантоин);

Таблица 1

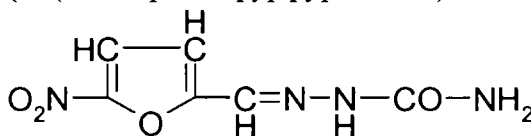
**Производители и лекарственные формы соединений группы 5-нитрофурана в соответствии с регистром лекарственных средств России 1997/1998 [20]**

№ п/п	Препарат, НД	Производители	Лекарственные формы	Страница регистра
1	2	3	4	5
1	Фурагин, ФС 42-1977-96	Дальхимфарм	таблетки 0,05 г	321
		Олайнфарм, Латвия	- // -	350
		Тюменский ХФЗ	- // -	371
2	Фурагин растворимый 10% с натрия хлоридом, ВФС 42-1389-83	Олайнфарм, Латвия	порошок-субстанция	350
3	Фурадонин, ГФ Х, ст. 299	Акрихин	таблетки 0,1 г	302
		Борисовский ЗМП, Беларусь	таблетки 0,05 г	314
		Марбиофарм	таблетки 0,05 г	334
		Олайнфарм, Латвия	таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,1 и 0,05 г, кишечнорастворимые таблетки, покрытые оболочкой 0,1 г	350
4	Фуразолидон, ГФ Х, ст. 301	Тюменский ХФЗ	таблетки 0,05 г	371
		Акрихин	таблетки 0,05 г	302
		Борисовский ЗМП, Беларусь	таблетки 0,05 г	314
		Боршаговский ХФЗ	таблетки 0,05 г	316
		Ирбитский ХФЗ	таблетки 0,05 г	326
		Марбиофарм	таблетки 0,05 г	334
		Олайнфарм, Латвия	таблетки 0,05 г	350
Тюменский ХФЗ	таблетки 0,05 г	371		

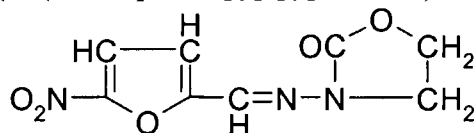
1	2	3	4	5
5	Фурацилин, ФС 42-2522-88	Акрихин Борисовский ЗМП, Беларусь Борщоговский ХФЗ Дальхимфарм	мазь «Фастин-1»  таблетки 0,1 г мазь 2% таблетки 0,2 г для наружного применения порошок-субстанция	302  314 316 321 331
		Кристалл Лубныфарм, Беларусь	паста, фурапласт, мазь «Фастин-1»  порошок-субстанция, таблетки	332
		Олайнфарм, Латвия	0,1 г, таблетки 0,2 г для наружного применения мазь 2%	350 358
		Санитас Татхимфармпрепараты	таблетки 0,2 г для наружного применения таблетки 0,2 г	366
		Тюменский ХФЗ	для наружного применения	371



фурадонин (N-(5'-нитро-2'-фулфурилиден)-1-аминогидантоин);

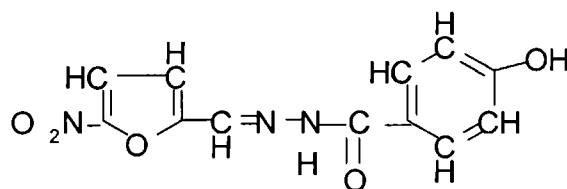


фурацилин (N-(5'-нитро-2'-фулфурилиден) семикарбазон);



фуразолидон (N-(5'-нитро-2'-фулфурилиден)-3-амино-2-оксазолидон) [12].

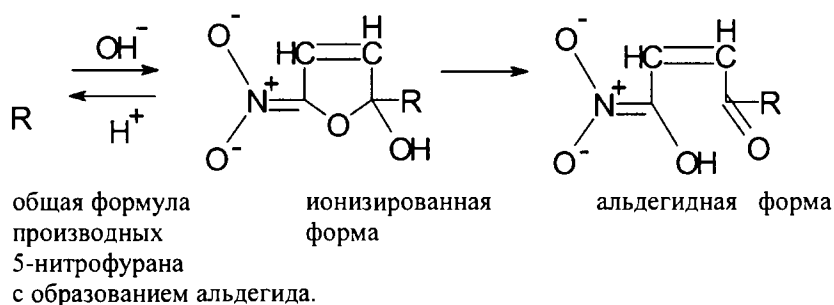
Кроме того, существуют 5-нитрофурановые составляющие комплексных препаратов импортного производства эрсефурил и макмирор. 5-нитро-фурановым компонентом эрсефурила является нифуроксазид:



нифуроксазид (4-гидроксибензойной кислоты [(5-нитро-2-фуранил) метиле]н] гидразид).

Надо отметить, что фурагин и фурадонин рассматриваются в аналитических целях и как производные гидантоина.

Для испытания подлинности препаратов нитрофуранового ряда одни авторы рекомендуют общую цветную реакцию с водным раствором натрия гидроксида [171]. Предполагают, что при этом происходит расщепление фуранового цикла по схеме:



Более характерными по мнению других авторов являются реакции данной группы препаратов со спиртовым раствором калия гидроксида в среде диметилформамида или со смесью ацетона и калия гидроксида [15]. Другой реакцией, характерной для всех 5-нитрофурановых соединений, является образование аммиака при обработке их щелочных растворов цинковой пылью при нагревании.

Все производные 5-нитрофурфузола и его винилогов при взаимодействии с фенолгидразином, димедоном или 2,4-динитрофенилгидразином образуют соответствующие гидразоны, которые могут быть идентифицированы по температуре плавления [29]. Рядом исследователей предложено идентификацию 5-нитрофуранов проводить на основе реакции взаимодействия 2,4-динитрофенилгидразина с продуктом гидролитического расщепления фуранового цикла, наиболее легко протекающего в растворах кислоты серной [13]. Реакция взаимодействия фурадонина с 2,4-динитрофенилгидразином использована также для обнаружения его в извлечениях из биоматериала [34].

Разработан метод идентификации фурадонина, основанный на взаимодействии продукта восстановления его с *n*-диметиламинобензальдегидом. Образующееся в результате реакции основание Шиффа окрашено в красный цвет [55]. Фурадонин определяют по синей окраске слоя толуола, которая возникает при экстракции продукта взаимодействия фурадонина с 2,4-динитрофенилгидразином в среде кислоты серной концентрированной [46]. Кроме того, предложено устанавливать полноту фурадонина по характерной окраске, возникающей при взаимодействии его с водным раствором метаклортетраметиламиногидроксида [53].

Для определения фурадонина в порошках предлагается реакция образования комплекса с меди сульфатом в пиридине. Продукт реакции экстрагируют хлороформом, который окрашивается при этом в зеленый цвет [10].

Описаны реакции идентификации 5-нитрофуранов, основанные на взаимодействии их с пергидролем и 30% раствором натрия гидроксида, с 5% раствором натрия нитропрussa. По мнению авторов, предложенные реакции пригодны для идентификации 5-нитрофурановых препаратов в порошках и таблетках. Чувствительность реакции 1 мг определяемого соединения в пробе [28].

Для идентификации 5-нитрофурановых препаратов нашли применение также реакции осаждения их солями ртути, кобальта, никеля [17]. Также предложено проводить идентификацию 5-нитрофуранов по температурам плавления препаратов, а также продукта их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде [49].

В анализе лекарственных соединений широко используются хромогенные реакции. К ним относятся реакции образования полиметиновых красителей, азокрасителей, индофеноловых или азометиновых красителей [18,24,25]. Полиметиновые красители образуются при окислительном расщеплении пиридинового или фуранового циклов до глутаконового альдегида, который затем конденсируется с соединениями, содержащими первичную или вторичную ароматическую аминогруппу [15].

Физико-химические методы идентификации препаратов 5-нитрофуранового ряда также получили широкое распространение [5,6,16].

Отмечено, что в УФ-спектрах растворов лекарственных производных 5-нитрофурана, в этаноле наблюдаются интенсивные полосы поглощения с максимумами в области 333-385 нм [3].

Описаны УФ-спектры ряда производных 5-нитрофурана и, по мнению авторов, для аналитических целей приемлемым является максимум в коротковолновой области спектра [44]. Строение и электронные спектры 5-нитрофуранов в различных системах растворителей исследованы в других работах и представлены в атласе электронных спектров органических соединений [30,31]. Нитрофурал, фурадонин, фуразолидон и фурагин идентифицировали спектрофотометрически по реакции их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином и определяли содержание в них свободных альдегидов [50].

Наиболее полную информацию о структурных элементах молекулы можно получить из инфракрасных спектров веществ. Поэтому метод ИК-спектроскопии находит все более широкое применение в фармацевтическом анализе для идентификации лекарственных соединений [14]. Отдельные полосы поглощения в ИК-спектрах характерны для конкретных производных 5-нитрофурана [11]. Метод ИК-спектроскопии принят рядом зарубежных фармакопей для подтверждения подлинности фурадонина [32,51,52].

Делались попытки использовать спектрофотометрические методы для идентификации возможных метаболитов фурадонина, выделенных из биоматериала. Однако эти попытки успехом не увенчались, что, по мнению авторов, связано с трудностью подготовки извлечения из биологического материала к анализу, а также с нестабильностью предполагаемых метаболитов в биологических средах [33].

Некоторые авторы для идентификации фурадонина, фурагина, фуразолидона и фурацилина рекомендуют использовать метод парамагнитного резонанса, который трудно реализуем в условиях практических лабораторий [7].

Одними из наиболее широко используемых для идентификации лекарственных соединений являются методы хроматографии.

Хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента (ТСХ) используется при обнаружении 5-нитрофурановых производных в чистом виде, в лекарственных формах, в их смесях, а также для определения полупродуктов их синтеза или побочных продуктов, содержащих в молекуле нитрофурановый цикл [5,32]. Однако применение бумажной хроматографии в анализе 5-нитрофурановых соединений описано лишь в нескольких работах. В одной из них ее использовали для отделения сопутствующих веществ, искажающих результаты количественного определения фурацилина в кормах. Применяя систему амиловый спирт-вода (1:1), авторы идентифицировали фурацилин по желтому пятну с  $R_f=0,3$  в присутствии пигментов и рибофлавина. Детекция проводилась в ультрафиолетовом свете [42].

Для формирования тонкого слоя рекомендуют использовать силикагель, алюминия оксид, смесь алюминия оксида с крахмалом (85:15) и другие сорбенты [15,23]. В качестве подвижной фазы применяют смеси различных спиртов, водных растворов кислот или оснований со спиртами [10,51,52]. Расположение пятен 5-нитрофуранов на пластинках определяют без проявления, по люминисценции, возникающей в ультрафиолетовом свете, а также по окраске, возникающей после обработки их 50% раствором щелочи, после проявления их парами иода или раствором хлороводородного фенилгидразина [35,38,48]. Например, фурацилин, фуразолидон и фурагин идентифицировали в мазях и суппозиториях методом восходящей ТСХ в незакрепленном слое оксида алюминия, используя в качестве подвижных фаз смеси этанола с ацетоном (1:1), ацетон, смесь ацетона с этилацетатом (7:3), этилацетат, хлороформ. Расположение пятен компонентов анализируемой смеси определяли без проявления, по окраске, возникающей после обработки пластин 50% раствором щелочи или по люминисценции, возникающей

при просматривании пластинок в УФ-свете [1]. Открываемый минимум фурагина составляет около 5 мкг. Методика отличается значительной трудоемкостью.

На стадии государственного контроля коллективом авторов была проведена оценка уровня требований и методик анализа, включенных в зарубежные фармакопеи на препараты 5-нитрофуранового ряда, в сравнительном аспекте с фармакопеями СССР 1968 г. и ЧСФР 1987 г. [15]. На основании проведенных исследований рассмотрен и предложен набор подвижных фаз и сорбентов, позволяющих выбрать оптимальные условия проведения анализа в зависимости от стоящих задач: для идентификации и разделения или для определения чистоты исследуемых лекарственных веществ. Установлено, что чувствительность обнаружения 5-нитрофурурола при использовании в качестве реагента раствора фенилгидразина 0,4% составила 0,01 мкг, при просматривании хроматограмм в УФ-свете при длине волны 254 нм - 0,02 мкг. Поэтому в дальнейшем для обнаружения примеси нитрофурурола в исследуемых препаратах был использован указанный выше реагент.

Имеются сообщения, в которых обнаружение 5-нитрофуранов методом тонкослойной хроматографии сочетается со спектрофотометрическими или полярографическими методами дальнейшего их обнаружения и количественного определения [26,41]. Однако, эти методики сложны в исполнении.

Следует отметить, что метод газожидкостной хроматографии не нашел широкого применения в анализе производных 5-нитрофурана, что связано с большими трудностями перевода их в газообразное состояние из-за высокой температуры плавления. Тем не менее, фурадонин определяют с помощью газожидкостной хроматографии в нативном виде или после перевода его в летучие производные под действием химических реагентов [48].

По мнению ряда авторов, более перспективным для идентификации 5-нитрофуранов является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), проводимый на колонках, заполненных прямофазными или обращеннофазными сорбентами [43,45,56]. Детекцию в большинстве случаев осуществляют с помощью УФ-детекторов [57].

Хроматографический метод анализа использовался также для обнаружения производных 5-нитрофурана и их возможных метаболитов в объектах биологического происхождения. Так, фурагин был идентифицирован после его выделения из крови и мочи методом тонкослойной хроматографии, а затем количественно определен фотометрическим методом [27]. В целом ряде работ обнаружение и количественное определение производных 5-нитрофурана в объектах биологического происхождения проводят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [36,40,47,54]. Однако это связано с трудностями в пробоподготовке.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что для идентификации соединений группы 5-нитрофурана предложено крайне малое количество цветореагентов, что не позволяет достичь необходимого уровня селективности. Использование инструментальных методов анализа не полностью решает данную проблему, так как методики зачастую связаны с длительной очисткой проб и, чаще всего, базируются на детекции в УФ-спектре. Последняя не решает проблемы селективности анализа изучаемой группы соединений. Поэтому разработка методик идентификации лекарственных соединений группы 5-нитрофурана до сих пор является актуальной задачей фармацевтического анализа.

#### Литература

1. Андреева, А.Т. Исследование некоторых ветеринарных лекарственных соединений, производных 5-нитрофурана / А.Т.Андреева, И.В.Ажгихин, Я.М.Ветра // Фармация. - 1973. - N.1. - С. 20-26.
2. Беленький, Л.И. Активность и селективность при электрофильном замещении пятичленных гетероциклов / Л.И.Беленький // Теоретические и прикладные вопросы химии гетероциклов. - Рига: Зинатне, 1985. - С. 5-23.
3. Буряк, В.П. Спектрофотометрический анализ многокомпонентных смесей, содержащих производные 5-нитрофурана / В.П.Буряк // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1981. - С. 185.

4. Вентер, К.К. О повышении безопасности производства 5- нитрофурфуролдиацетата / К.К.Вентер, М.А.Трушуле, Г.Ф.Кумеров // Хим.-фармац. журн.- 1989.- N 12.- С. 1506-1512.
5. Дмитриенко, Т.С. Анализ и стандартизация ряда лекарственных препаратов производных 5-нитрофурана: Дис. ... канд. фармац. наук. – М., 1990. – 156 с.
6. Изучение УФ-характеристик производных 5-нитрофурана и разработка методик оценки их качества / Т.Н.Боковикова, Т.С.Дмитриенко, Г.А.Нестерова и др. // Фармация. - 1991. - N3. - С. 27-30.
7. Карташов, В.А. Вариант экстракционно-фотометрического метода определения азотсодержащих органических оснований / В.А.Карташов, Л.Е.Кудрикова, Е.Ю.Кузьмина // Фармация. - 1984. - N4. - С. 37-40.
8. Квач, А.С. Количественное определение фурфурола, 5-нитрофурфурола и 5-нитрофурфуролдиацетата / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик // Опыт работы научно-технической общественности Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева по созданию экологически чистых регионов: Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. семинара. - Тула, 1990. - С. 73-74.
9. Квач, А.С. Количественное фотометрическое определение фурадонина и фурагина / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик // Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фармацевт. фак-та Курского мед. ин-та.- Курск, 1991. – Часть 2. - С. 39.
10. Международная фармакопея. Том 3. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов / ВОЗ. – 3-е изд. – М., 1990. - С. 251.
11. 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.
12. Методы аналитического определения соединений 5-нитрофуранового ряда / В.Э.Эгерт, Я.П.Страдынь, А.А.Лиелгалве и др. – Рига: Зинатне, 1968. - 174 с.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Опыт применения некоторых новых лекарственных препаратов для лечения взрослых больных с острыми кишечными инфекциями / В.П.Машилов, Л.И.Авдеева, Т.И.Калужина и др. // Терапевт. архив. – 1990. - №1. – С. 89-92.
17. Полюдек-Фабини, Р. Органический анализ: Пер. с нем. / Р.Полюдек-Фабини, Т.Бейрих. - Л.: Химия, 1981. - С. 243-246.
18. Пономарев, А.А. Синтезы и реакции фурановых веществ / А.А.Пономарев. - Саратов, 1960. - 243 с.
19. Пономарев, А.А. Нитрофураны / А.А.Пономарев. - Саратов, 1968. - С. 8-14.
20. Регистр лекарственных средств России 1997-1998 / Изд. пятое, перераб. и доп. – М.: Ремако, 1997/1998. – 880 с.
21. Синтез и противомикробная активность гетрилдразонов 5-нитрофурфурола / Л.Н.Вострова, М.В.Гренадерова, В.С.Недзвецкий и др. // Хим.-фармац. журн. - 1989. - N 5.- С. 84-87.
22. Сухова, Н. Новый антимикробный препарат – хинифурил / Н.Сухова, Э.Лукевиц // Хим.-фармацевт. журн. - 1991.- N12. - С. 75-77.
23. Тонкослойная хроматография препаратов нитрофуранового ряда / А.А.Лиелгалве, В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская и др. // Всесоюзн. симпозиум по методам анализа лек. средств (15-17 дек. 1969): Тез. докл. - Рига, 1969. - С. 86-87.
24. Файгль, Ф. Капельный анализ неорганических веществ: Пер.с англ. / Ф.Файгль, В.Арнер. - М., 1976. - Т.1. - С. 122.
25. Физико-химические методы анализа / Практ. рук. Под редакцией В.Б.Алесковского. – Л.: Химия, 1988. – 372 с.
26. Хроматополярнографический 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.
27. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения фурагина в биологических объектах / М.Я.Паберза, В.Я.Паринов, А.П.Гилев и др. // Хим.-фармац. журн. - 1979. - N5. - С. 108-111.
28. Царева, В.А. Цветные реакции на фурадонин, фуразолидон и фурацилин / Н.И.Царева, Н.И.Вестфаль // Аптечное дело. - 1965. - N3. - С. 60-61.

29. Эгерт, В.Э. Методы анализа лекарственных средств 5-нитрофуранового ряда: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - Рига, 1967. - 24 с.
30. Эйбус, Я.А. Электронные спектры для некоторых производных 5-нитрофурилполиенов / Я.А.Эйбус // Физические проблемы спектроскопии АН СССР: Матер. 13-го совещания. - Л., 1960.- С. 276-279.
31. Эйбус, Я.А. Строение и спектры 5-нитрофуранов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - М., 1965. - 22 с.
32. British Pharmacopoeia. - London, 1980. - Vol.1. - 307 p.
33. Burmier, P. An ultraviolet spectral and polarographic study of nitrofurantoin, urinary-tract antibiotic / P.Burmier // Analyst (London). - 1976. - N1.- P. 986-991.
34. Buzard, J.A. Colorimetric Determination of Nitrofurazone, Nitrofurantoin and Furazolidone in Plasma / J.A.Buzard, D.M.Vrablic, M.F.Paul // Antibiotics and Chemotherapy.- 1956. - N6.- P. 702.
35. Cosi, J. Seraration and determination of chloramfenikol and sulfamethoxypiridazine in the pusence of nitrofurantoin and nicotinamide / J.Cosi, M.Pacciani // Farmaco (Pavia) Ed.Prat. - 1966. - Vol.26. - N7. - P. 380-386.
36. Determination of Furazolidone in Pig andn Poultry Feeds by High - Perfomans Liquid Chromatography / A.D.Jones, E.C.Smith, S.G.Sellings et al. // Analyst. - 1976. - Vol.103. - N8. - P. 1262-1264.
37. Dodd, M.C. The in vitro bacteriostatic action of some simpl Furan derivatives / M.C.Dodd, W.B.Stillman // J.Pharmac. exp. ther. - 1944. - N8. - P. 1-18.
38. Enrigues, M. Cromatografia en placadelgada de compuestes furanicos / M.Enrigues, I.Castro, M.Cabrera // Rev. JDIDCA. - 1983. - N 2. - P. 521-544.
39. Eyjolfsoon, R. Nitrofurantoin: particle size and dissolution / R.Eyjolfsoon // Drug Dev. Ind. Pharm. - 1999. - N1. - P. 105-106.
40. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Furazolidone in Feed and Feed Premixcs / R.L.Smallidge, N.W.Roue, N.D.Wadgaonkar et al // J. Association of Officinal Analytical Chemists. - 1981.- Vol.64. - N5. - P. 1100-1104.
41. Horvath, G. Beitrage zur instrumentellen Analytic der Nitrofuranderivate, mit besonderer Berucksichtigung des Furidins / G.Horvath, G.Milch // Pharmaseutische Zenralhalle. Bd.- 1965. - T.104, Heft. 9/10. - P. 647-650.
42. Jgelten, V. Paper chromatographs of nitrofuran derivates / V.Jgelten // J.Chromatography. - 1966. - Vol.23. - N3 - P. 446-456.
43. Katogi, Y. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolite, 5-hydroxydantrolene in human plasma high performance liquid chromatography / Y.Katogi, N.Tamaki, M.Adachi // J. of Chromatography. - 1982. - N228. - P. 404-408.
44. Курінна, Н.В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану. Кількісне визначення фуразоліну та нітрофурилену / Н.В.Курінна // Фармац. журн.- 1971. - N1. - С. 37-43.
45. 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.
46. Metabolic Degradation of the Nitrofurans / H.E.Paul, V.R.Ells, F.Kopko et al. // J. of Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 1960. - Vol.2.- N6. - P. 563-584.
47. Nagato, T. Determination of nitrofurans in cultured fishes by High - Perfomance Liquid Chromatography / T.Nagato // Shokuhin Eiseigaki Jasshi. - 1982. - Vol.23. - N3. - P. 278-282.
48. Nakamura, K. Gaschromatography of Some Nitrofuran Derivatives / K.Nakamura, Y.Utsui, Y.Ninomiya // YAKUGAKU ZASSHI. - 1966. - Vol.86. - N5. - P. 404-409.
49. Narbutt-Merihg, A.B. Badanie Rozktapu Pochodnych 5-Nitrofuranu stosowanych Jako Srodki Lecznicze / A.B.Narbutt-Merihg, A.Weglowska // Acta Polon. Pharm. - 1980. - Vol.37. - N3. - P. 301-311.
50. Nitrofurandrugs as common subversive substrates of Trypanosoma cruzilipoamide dehydrogenase and trypanothione reductase / K.Blumenstiel, R.Schoneck, V.Yardley and all // Biochem. Pharmacol. - 1999. - Dec.; 58(11). - P. 1791-1799.
51. Pharmacopeia of the United States XXI. - New York. - 1985. - P. 452,734.
52. Pharmacopoea Hungarica.- 7 Ed. - Budapest, 1986. - Vol.11.- P. 1234.
53. Raman, C.R. Colorimetric determination of nitrofurantoin in dosage forms / C.R.Raman // Indian J. Pharm. - 1977. - Vol.39.- N4. - P. 83-85.
54. Robert, L. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Furazolidone in Feed Premixcs / L.Robert, W.Norman // J. Assoc. of Anal.Chem. - 1981. - Vol.64. - N5. - P. 1100-1104.
55. Umar, M.T. Quatitative method for determining aminofurantoin / M.T.Umar, M.Mitard, J.W.Gordon // J.Pharm. Pharmacol. - 1968. - Vol.20. - N11. - P. 845-849.
56. Van der Kleyn, P. Determination of nitrofurantoin (Furadantine) and hydroxymet-hylnitrofurantoin (Uzfadyn) in plasma and wrine of by means of High - Perfomance Liquid Chromatographic / P.Van der Kleyn, T.B.Vree, Y.A.Hekster et al. // Journal of Chromatography. - 1979. - N62. - P. 110-116.



## 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 алкалиметрические 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, алкалиметрическое 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].