

ФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

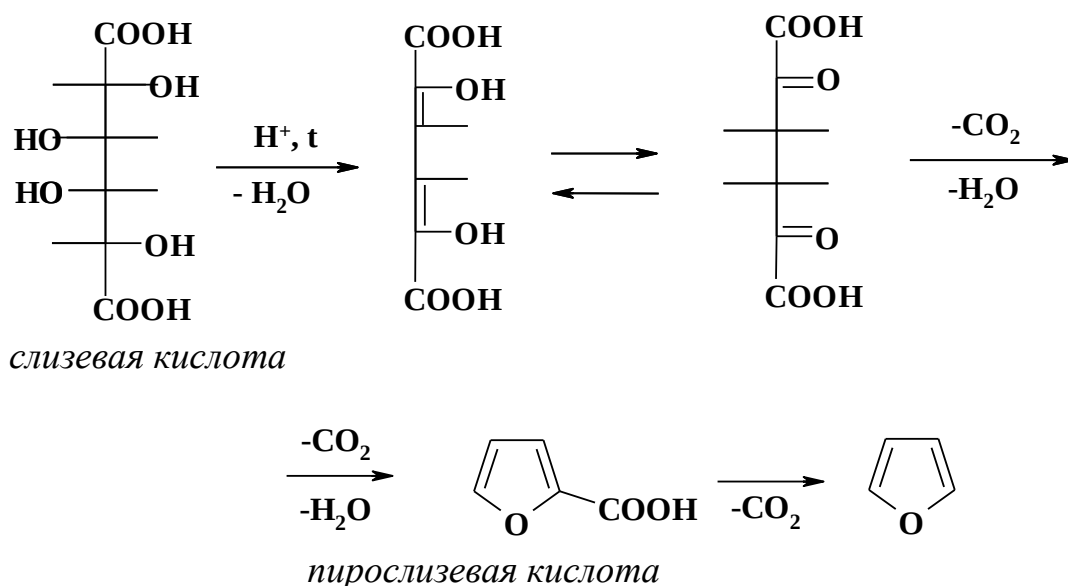
ПАРАМОНОВА М.П.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОИЗВОДНЫЕ 5–НИТРОФУРФУРОЛА

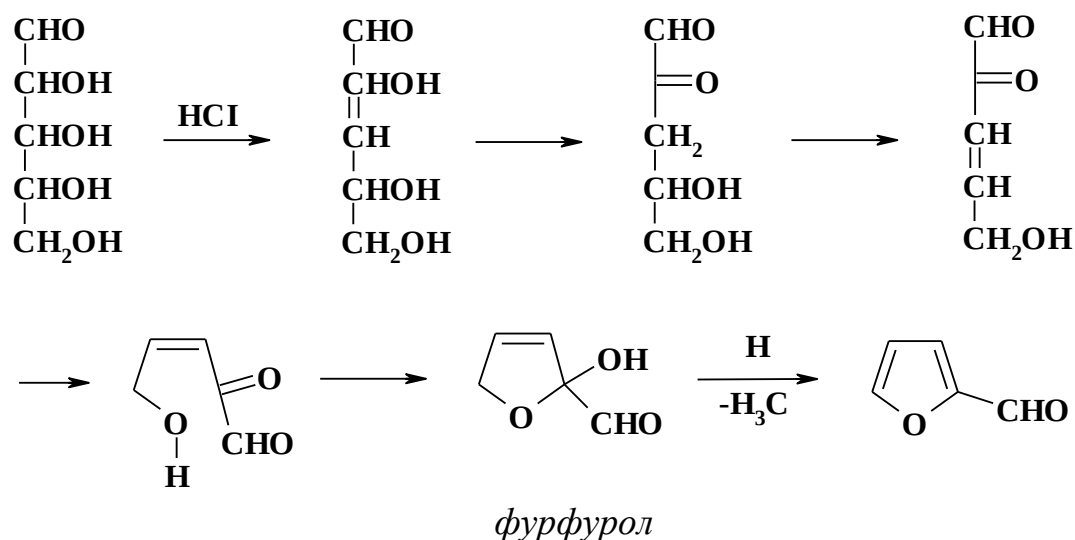
Занятие 16
VI семестр

Общий метод получения 5-нитрофурфурола.

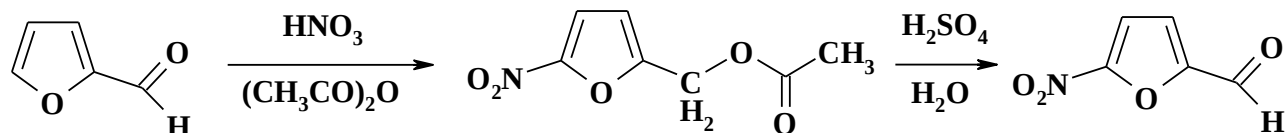
Общий метод получения 5-нитрофурфурола состоит из нескольких этапов. Фуран получают методом декарбоксилирования пироглизовой кислоты.



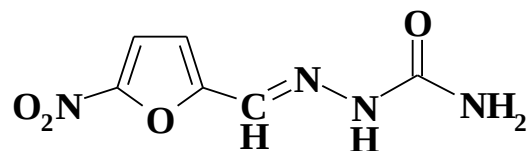
Промышленным способом получения фурфурола (фуран-2-карбальдегида) является кислотный гидролиз полисахаридов, в состав которых входят пентозы – пятиатомные сахара, содержащиеся в различном растительном сырье. Так, фурфурол получают из шелухи семян подсолнечника, кукурузных початков, соломы, отрубей, вследствие чего он и получил свое название (латинское *furfur* – отруби).



5-нитрофурфурол получают нитрованием фурфурола ацетилнитратом (азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида), с последующим получением семикарбазона 5-нитрофурфурола

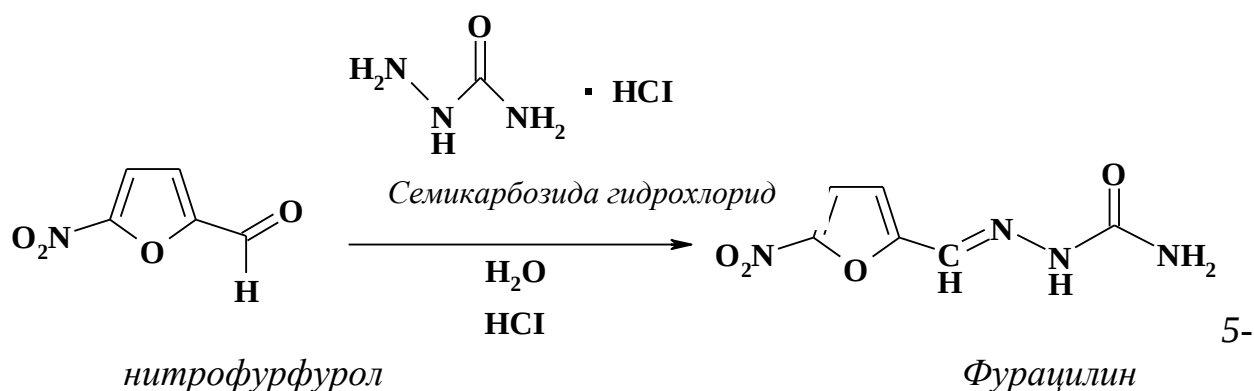


Фурацилин (Furacilinum) (Нитрофурал)



Получение.

Для синтеза фурацилина на 5-нитрофурфурол действуют гидрохлоридом семикабазида:



Физические свойства.

Фурацилин – представляет собой желтый или зеленовато-желтый порошок, без запаха, горького вкуса. Плавится при температуре 227-232 °С с разложением. Фурацилин очень мало растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире.

Подлинность.

Для испытания подлинности фурацилина используют методы и реакции характерные для идентификации производных 5-нитрофурана. Химические реакции идентификации основаны на их гидролитическом расщеплении, окислительно-восстановительных, кислотно-основных свойствах, образовании ацисолей (нитрогруппа). УФ- и ИК-спектметрия, реакция образования гидразонов, реакция с тяжелыми металлами и реакция образования оснований Шиффа [10].

1. ИК-спектметрия.

Для испытания подлинности используют ИК-спектры фурацилина. Препарат спрессовывают в виде таблеток с бромидом калия и снимают спектр в области 1900-700 см⁻¹. ИК-спектры должны полностью совпадать с ИК-спектрами ГСО. ИК-спектр фурацилина имеет полосы поглощения при 971, 1020, 1205, 1250, 1587, 1724 см⁻¹ [10, 19].

2. УФ-спектметрия.

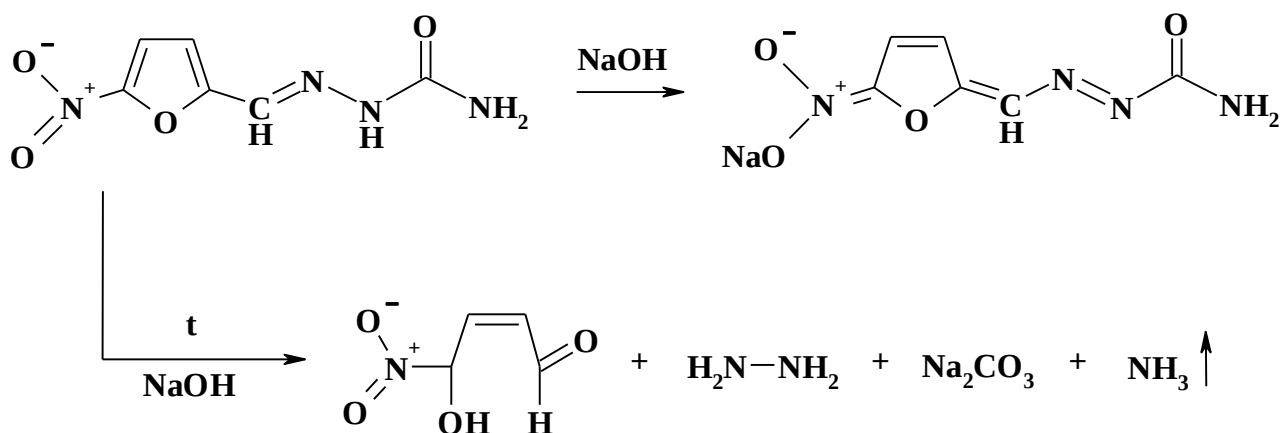
Для определения подлинности фурацилина используют УФ-спектры его 0,0006% растворов в смеси диметилформамида с водой (1:50). Максимумы

поглощения такого раствора в области 245-450 нм находятся при 260-375 нм, а минимум – при 306 нм. Максимумы второй полосы поглощения (365-375 нм) более специфичны для производных 5-нитрофурана, так как обусловлены наличием различных электронодонорных групп в положении 2 фуранового цикла.

3. Реакция с раствором NaOH.

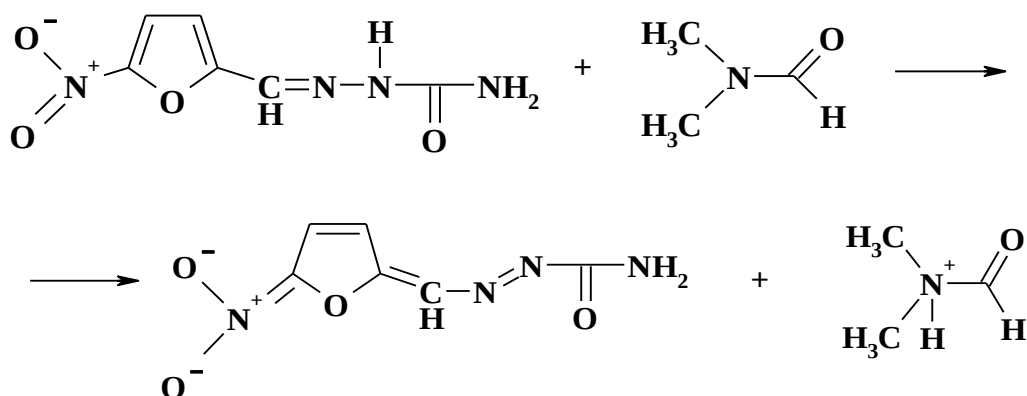
Подлинность фурацилина устанавливают по цветной реакции с водным раствором гидроксида натрия. Структура образующихся продуктов находится в зависимости от условий проведения реакции, температуры, растворителя и концентрации реактива. Фурацилин при использовании разбавленных растворов щелочей образует ацисоль, окрашенную в оранжево-красный цвет. При кипячении препарата происходит разложение с выделением аммиака, который обнаруживают по посинению красной лакмусовой бумаги.

Схема реакции с раствором гидроксида натрия:



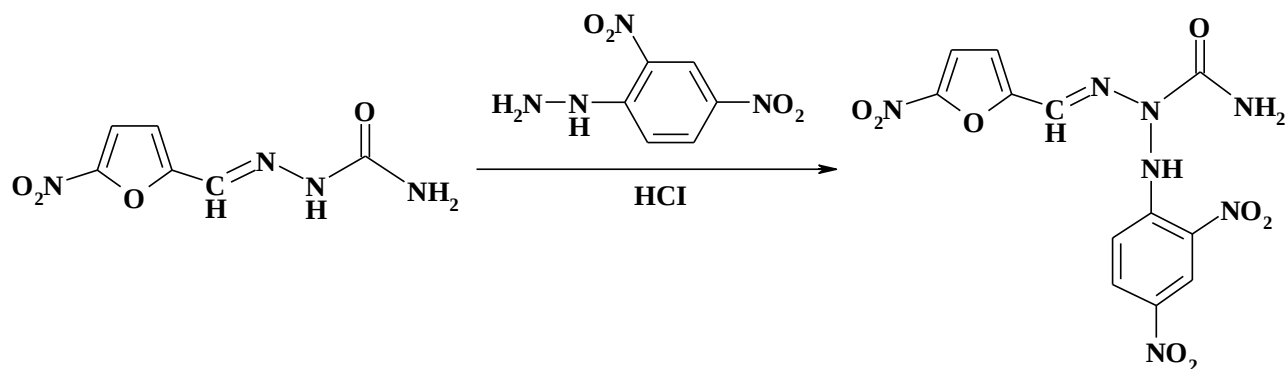
4. Реакция с неводными растворителями.

С неводными растворителями основного характера фурацилин дает окрашенные в желтый цвет соединения:



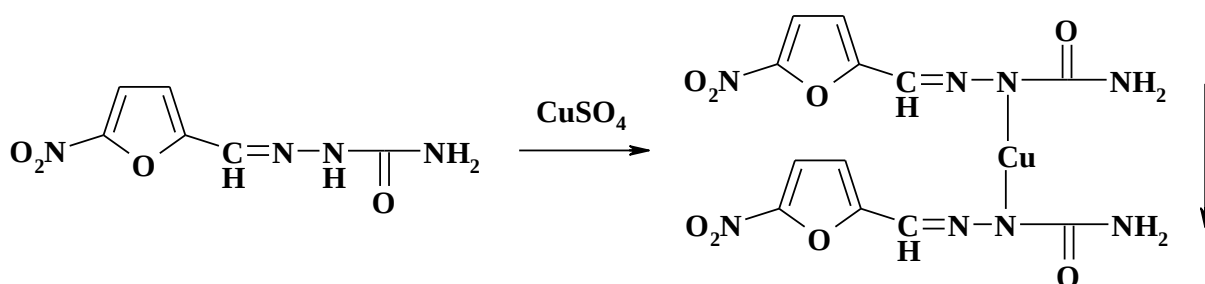
5. Реакция образования гидразонов.

Фурацилин идентифицируют с помощью общей реакции образования 2,4-динитрофенилгидрозонов (температура плавления 273 °С). Он выпадает в осадок при кипячении раствора лекарственного вещества в диметилформамиде с насыщенным раствором 2,4-динитрофенилгидразина и 2 М раствора хлороводородной:



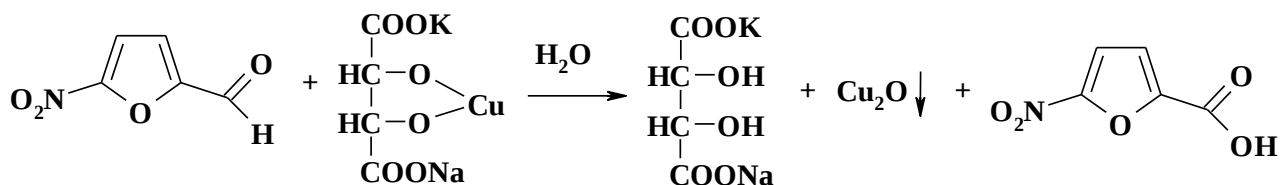
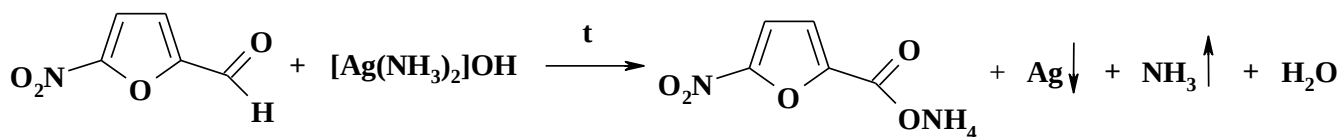
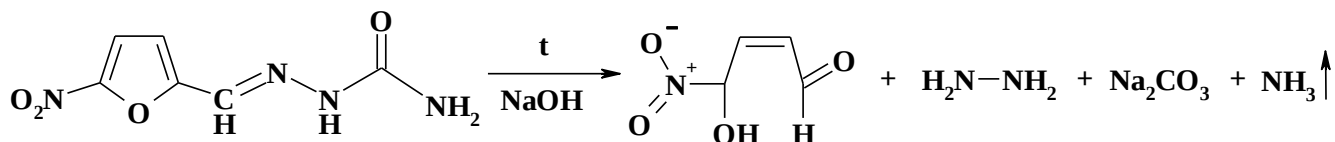
6. Реакция с тяжелыми металлами.

Препарат образует в слабощелочной среде с солями тяжелых металлов (Co^{2+} – оранжево-красное, Cu^{2+} – темно-красное и др.) окрашенные нерастворимые комплексные соединения.



7. Окислительно-восстановительные реакции.

Окислительно-восстановительные реакции (образование серебряного зеркала, с реактивом Фелинга) могут быть выполнены после щелочного гидролиза, сопровождающегося образованием альдегидов:



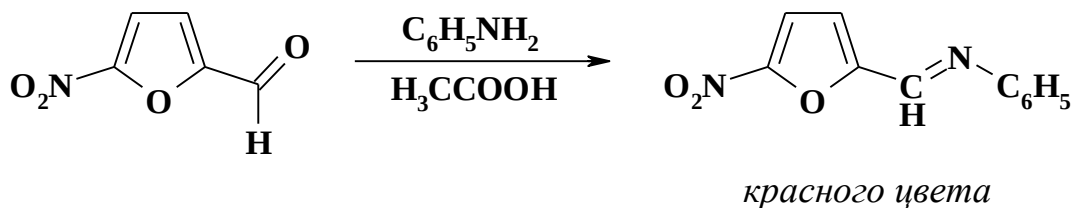
8. Реакция с раствором нитропруссид натрия.

Раствор фурацилина в диметилформамиде после добавления свежеприготовленного 1%-ного раствора нитропруссид натрия и 1 М раствора гидроксида натрия дает красное окрашивание.

9. Реакция образования оснований Шиффа.

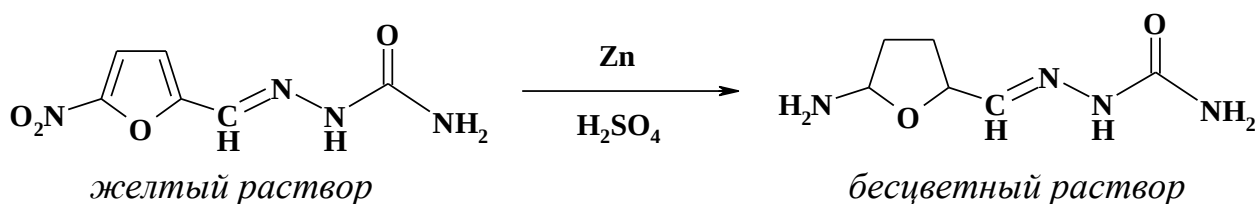
Фурановый цикл под действием нуклеофильного агента расщепляется, а при подкислении выделяется фурфурол, которые обнаруживают по покраснению

фильтр бумаги, смоченной 10% раствором анилина в 10% растворе кислоты уксусной, за счет образования оснований Шиффа.



10. Реакция восстановления.

При восстановлении спиртового раствора фурацилина цинком в присутствии разведенной серной кислоты происходит обесцвечивание раствора вследствие восстановления нитрогруппы и двойных связей [12]:



Доброкачественность.

При испытаниях на чистоту устанавливают допустимое содержание посторонних примесей (от 0,4 до 1%) .

В фурацилине устанавливают отсутствие примеси семикарбазида, являющегося одним из исходных продуктов синтеза, который обнаруживают в водном фильтрате с реактивом Фелинга [21].

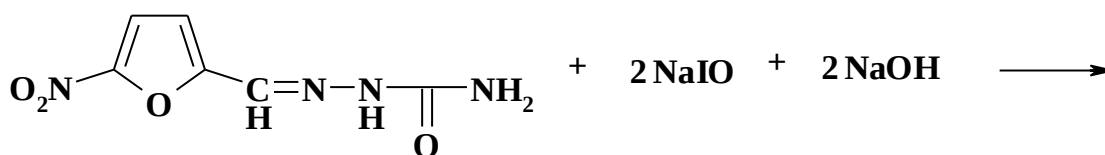
Так же в препарате определяется потеря в массе при высушивании [7].

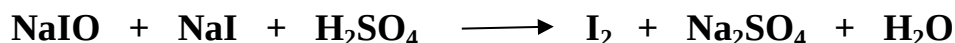
Количественное определение.

Для определения количественного содержания фурацилина используют различные методы: йодометрия, броматометрия, УФ-спектрометрия и фотоколориметрия.

1. Йодометрическое титрование.

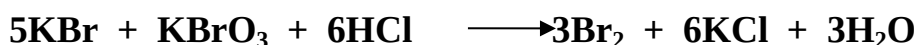
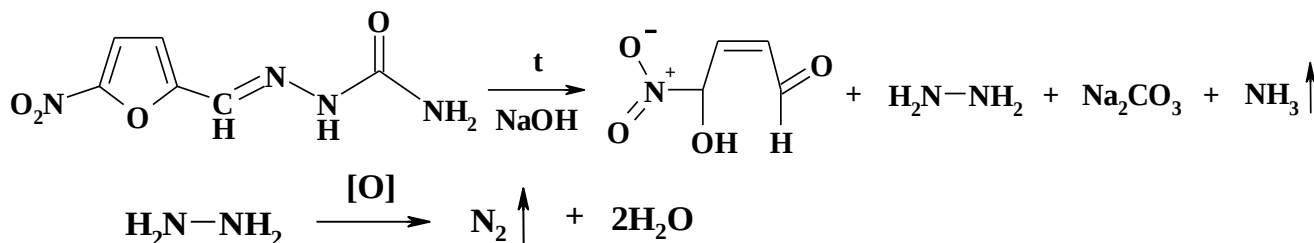
Количественное определение проявляющих восстановительные свойства фурацилина выполняют йодометрическим методом, основанным на окислении йодом в щелочной среде, с последующим титрованием выделившегося йода из микробюретки 0,01 н раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал) [7, 21].





2. Бромидброматометрическое титрование.

Известен способ определения фурацилина бромидброматометрическим методом, основанным на окислении гидразиновой группы препарата в присутствии концентрированных кислот при температуре 80-90 °С после предварительного щелочного гидролиза. Не вступивший в реакцию бром переводят эквивалентно в йод и оттитровывают тиосульфатом натрия в присутствии крахмала [21]:



3. УФ-спектрофотометрия.

Количественное спектрофотометрическое определение фурацилина выполняют при 375 нм, рассчитывая его содержание с использованием стандартного образца фурацилина [12].

4. Фотоколориметрия.

Количественное определение фурацилина можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций с едкой щелочью в различных растворителях.

Хранение.

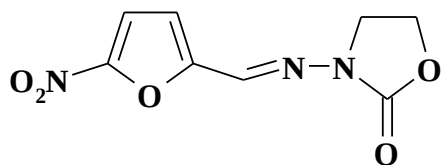
Фурацилин хранят по списку Б в прохладном месте в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Форма выпуска и применение:

Применяется в виде порошка и таблеток по 0,1 г для приема внутрь и по 0,02 г для приготовления раствора (для наружного применения), 0,2% мазь .

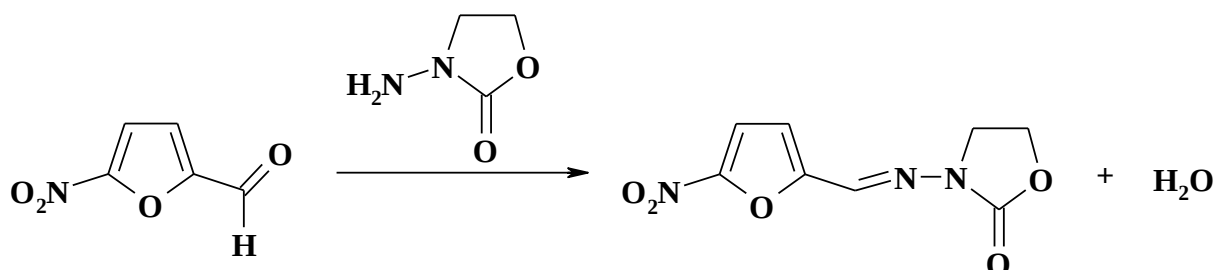
Фурацилин назначают наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов (в виде 0,02% водных, 0,066% спиртовых растворов и 0,2% мази) и внутрь (по 0,1 г) для лечения бактериальной дизентерии.

Фуразолидон (Furazolidonum)



Получение.

Фуразолидон синтезируют аналогично конденсацией 5-нитрофурала с 3-аминооксазолидоном-2 [2]:



Физические свойства.

Фуразолидон – желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 252-258 °С (с разложением). Практически не растворим в воде, очень мало в спирте [3].

Подлинность.

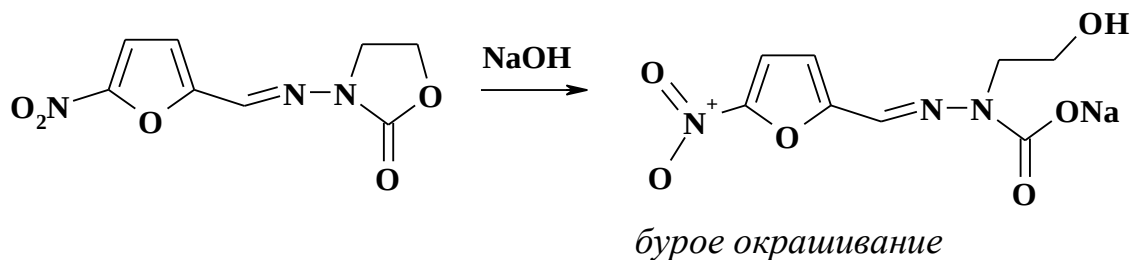
При определении подлинности используют: ИК-спектры, реакцию образования ацисоли, реакцию образования оснований Шиффа, реакцию с неводными растворителями, реакцию с раствором КОН, реакцию образования гидразонов, реакцию с раствором нитропруссид натрия, реакцию восстановления [10].

1. ИК-спектроскопия.

Для испытания подлинности фуразолидона используют ИК-спектры. Препарат спрессовывают в виде таблеток с бромидом калия и снимают спектры в области 1900-700 см⁻¹. ИК-спектры должны полностью совпадать с ИК-спектром ГСО.

2. Реакция образования ацисоли.

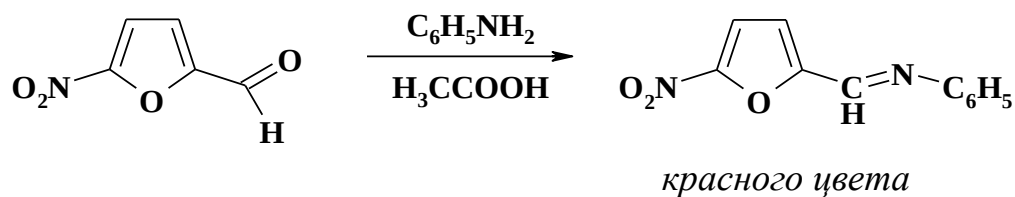
Раствор фуразолидона при нагревании приобретает бурое окрашивание за счет разрыва лактонного цикла и образования ацисоли:



3. Реакция образования оснований Шиффа.

Фурановый цикл под действием нуклеофильного агента (ОН⁻) расщепляется, а при подкислении выделяется фурфурол, который обнаруживают

по покраснению фильтр бумаги, смоченной 10% раствором анилина в 10% растворе кислоты уксусной, за счет образования оснований Шиффа.



4. Реакция с неводными растворителями.

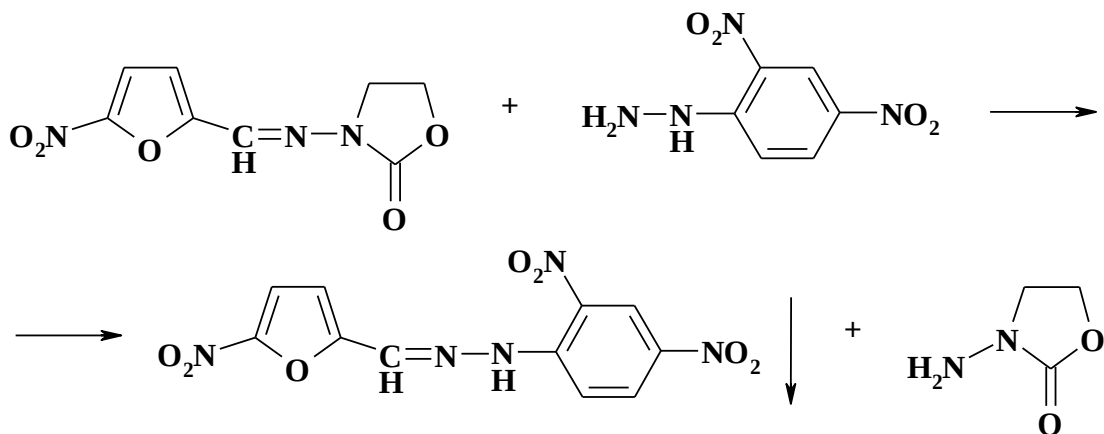
Фуразолидон при взаимодействии с едкими щелочами в среде неводных растворителей основного характера, например диметилформамида, дает окрашенные продукты. В качестве реактива используют водно-спиртовой раствор гидроксида калия. Фуразолидон приобретает красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в темно-синее, а затем в фиолетовое или красно-фиолетовое.

5. Реакция с раствором КОН.

Фуразолидон со спиртовым раствором гидроксида калия в сочетании с ацетоном образует постепенно появляющееся красное окрашивание, переходящее в бурое

6. Реакция образование гидразонов:

Фуразолидон идентифицируют с помощью общей реакции образования 2,4-динитрофенилгидрозонов. Он выпадает в осадок при кипячении раствора лекарственного вещества в диметилформамиде с насыщенным раствором 2,4-динитрофенилгидразина и 2 М раствора хлороводородной кислоты:

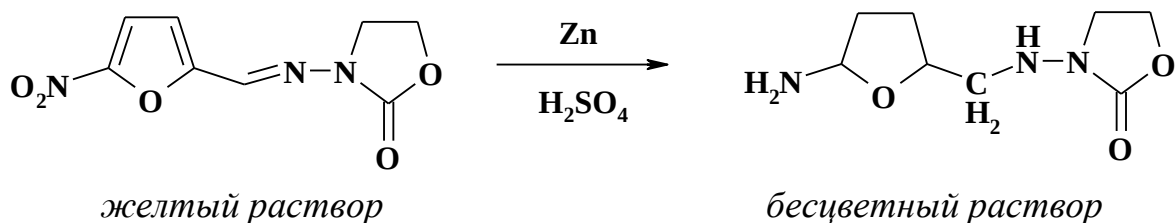


7. Реакция с раствором нитропруссид натрия.

Раствор фуразолидона в дифенилформамиде после добавления свежеприготовленного 1%-ного раствора нитропруссид натрия и 1 М раствора гидроксида натрия (через 5 минут) – дает оливково-зеленое окрашивание .

8. Реакция восстановления.

При восстановлении спиртового раствора препаратов цинком в присутствии разведенной сенной кислоты происходит обесцвечивание раствора вследствие восстановления нитрогруппы и двойных связей.



Доброкачественность.

При испытании на чистоту препарата устанавливают допустимое содержание посторонних примесей (от 0,4 до 1%).

Так же определяют потерю в массе при высушивании.

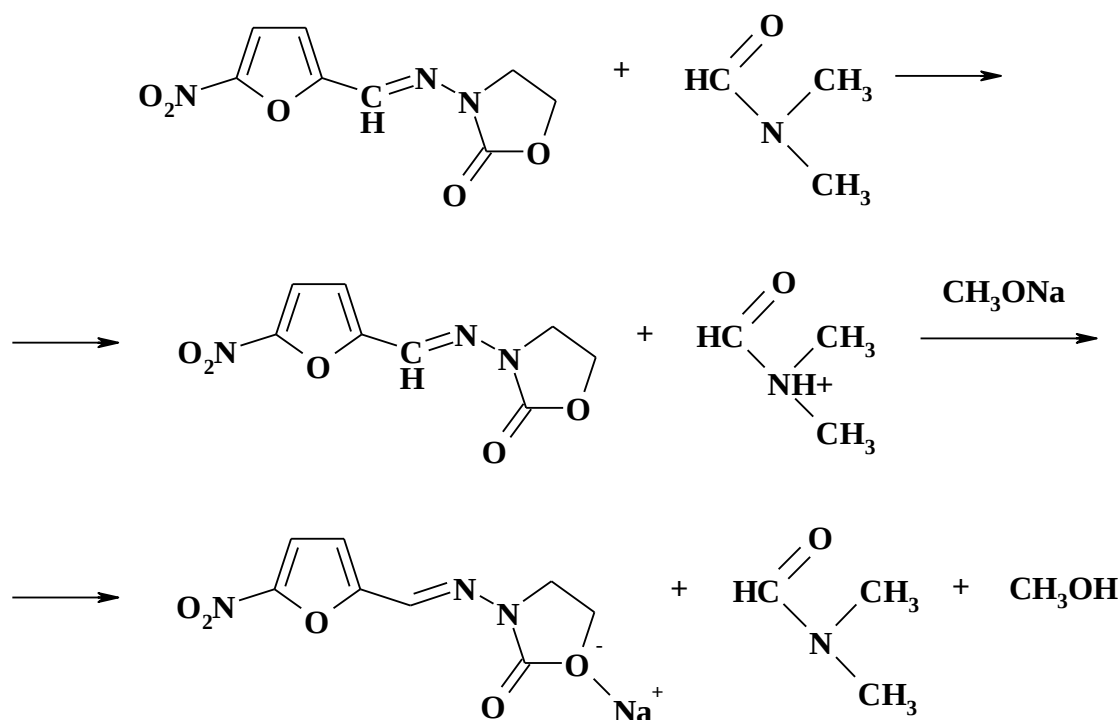
Количественное определение.

1. УФ-спектрофотометрия.

Количественное спектрофотометрическое определение фуразолидона выполняют при 367 нм (растворитель 0,5% раствор диметилформамида в воде). Содержание рассчитывают по ГСО фуразолидона или по величине удельного показателя поглощения.

2. Неводное титрование.

Фуразолидон определяют методом титрования в неводной среде ДФМА и диоксана. Титрант - натрия метилат, индикатор – тимоловый синий:



3. Фотоколориметрия.

Количественное определение фуразолидона можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций с едкой щелочью в различных растворителях.

Хранение.

Хранят в прохладном месте в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Форма выпуска и применение.

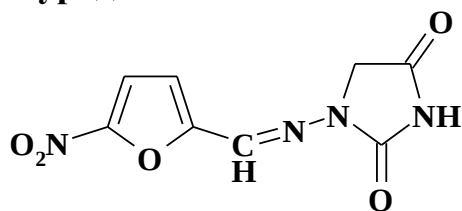
Применяют в виде таблеток по 0,05 г в упаковке по 20 штук.

Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Кроме того, обладает противотрихомонадной активностью. Препарат также эффективен при лямблиозе. Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны к фуразолидону возбудители дизентерии, брюшного тифа и паратифов. По сравнению с фурацилином и фурадонином, фуразолидон более активен в отношении грамотрицательных бактерий, он также менее токсичен. Относительно слабо влияет на возбудителей гнойной и анаэробной инфекций. Одной из положительных особенностей фуразолидона является то, что устойчивость к нему микроорганизмов развивается медленно. Он эффективен в отношении к антибиотикам и сульфаниламидам [14].

Раствор фуразолидона (1:25000) можно применять для лечения ожогов и раневых инфекций местно в виде орошения и влажновысыхающих повязок. При приеме фуразолидона внутрь относительно часто появляются тошнота, рвота, снижается аппетит. В отдельных случаях возможны аллергические реакции (экзантемы и энантемы)

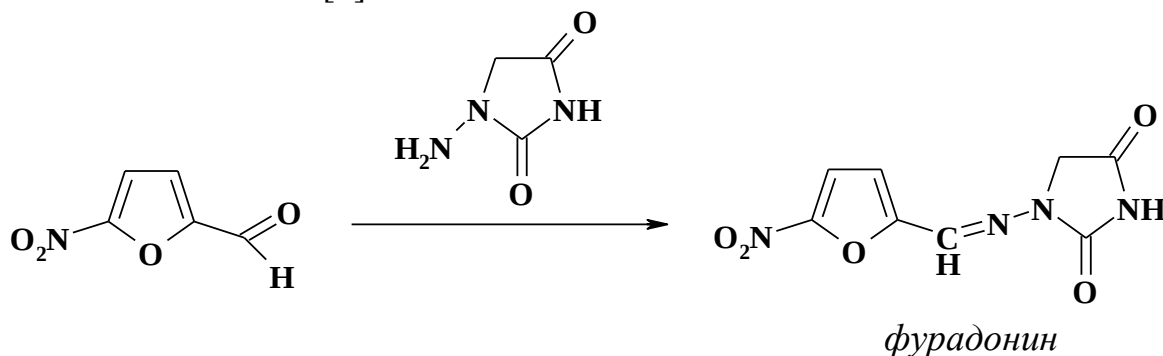
Для применения при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей выпускаются гранулы фуразолидона (*Granulae Furazolidoni pro in fantibus*). Гранулы желтого или зеленовато-желтого цвета со слабым специфическим запахом [13].

Фурадонин Furadoninum



Получение.

Фурадонин синтезируют конденсацией 5-нитрофурана с 1-аминогидантоином [2]:



Физические свойства.

Фурадонин - желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень мало растворим в воде и 95% спирте, мало растворим в ацетоне. Температура плавления 258-263 °С (с разложением).

Подлинность.

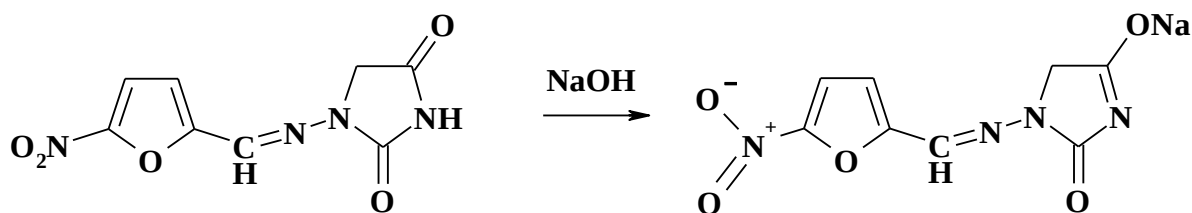
Для определения подлинности используют: ИК-спектрометрию, реакцию с раствором NaOH, реакцию с ацетоном, реакцию образования гидразонов, реакцию с солями тяжелых металлов, реакцию восстановления, реакцию образования оснований Шиффа.

1. ИК-спектрометрия.

Для испытания подлинности фуразолидона используют ИК-спектры. Препарат спрессовывают в виде таблеток с бромидом калия и снимают спектры в области 1900-700 см⁻¹. ИК-спектры должны полностью совпадать с ИК-спектром ГСО.

2. Реакция с раствором NaOH.

Подлинность фуразолидона устанавливают по реакции с водным раствором гидроксида натрия. Структура образующихся продуктов находится в зависимости от условий проведения реакции, температуры, растворителя и концентрации реактива. Фуразолидона при использовании разбавленных растворов щелочей образует ацисоль, окрашенную в оранжево-красный цвет.

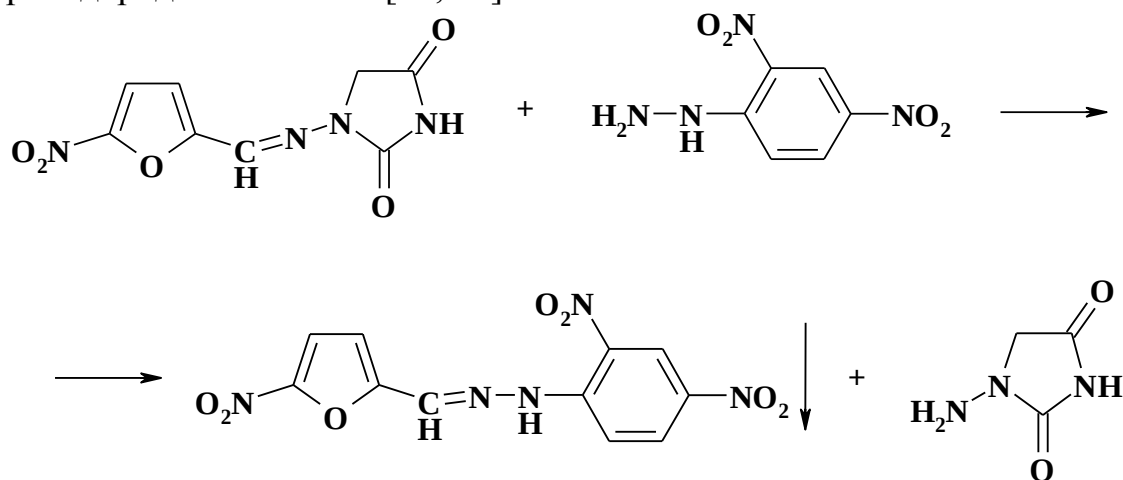


3. Реакция с ацетоном.

Взаимодействие препарата в сочетании с ацетоном. Появляется зеленовато-желтое окрашивание, переходящее в бурое с выпадением бурого осадка [12].

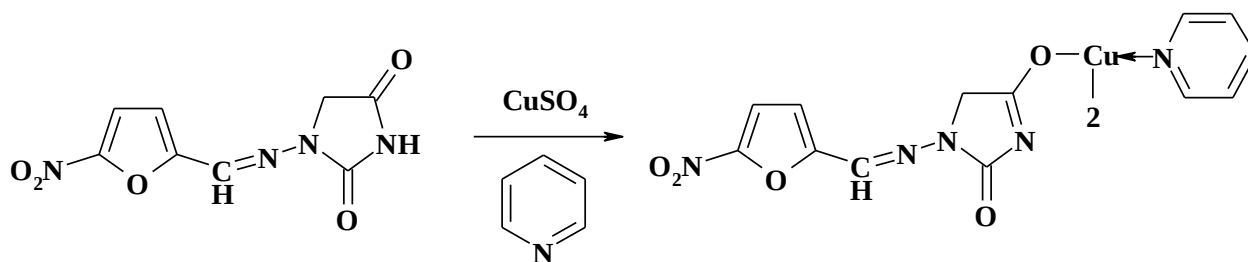
4. Реакция образование гидразинов.

Идентифицируют фурадонин с помощью общей реакции образования 2,4-динитрофенилгидрозна (температура плавления 273 °C). Он выпадает в осадок при кипячении раствора лекарственного вещества в дифенилформамиде с насыщенным раствором 2,4-динитрофенилгидразина и 2 М раствора хлороводородной кислоты [12, 19]:



5. Реакция с солями тяжелых металлов.

Фурадонин образует в слабощелочной среде окрашенные нерастворимые комплексные соединения солями серебра, меди, кобальта и других тяжелых металлов. При добавлении к раствору фурадонина (в смеси диметилформамида и воды) 1%-ного раствора сульфата меди, нескольких капель пиридина и 3 мл хлороформа, после встряхивания хлороформный слой приобретает зеленое окрашивание.

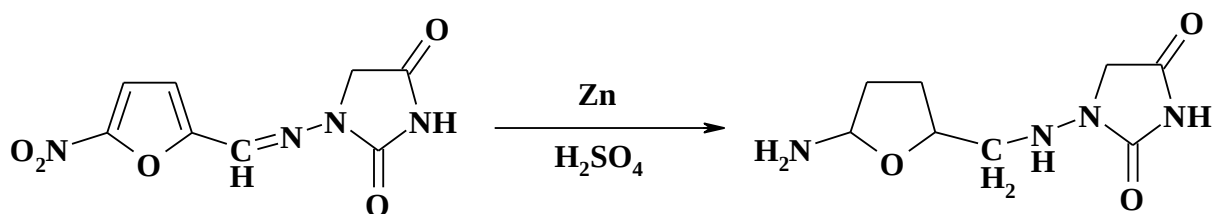


6. Реакция с раствором нитропруссид натрия.

Раствор фурадонина в диметилформамиде после добавления свежеприготовленного 1%-ного раствора нитропруссид натрия и 1 М раствора гидроксида натрия дает желтое окрашивание.

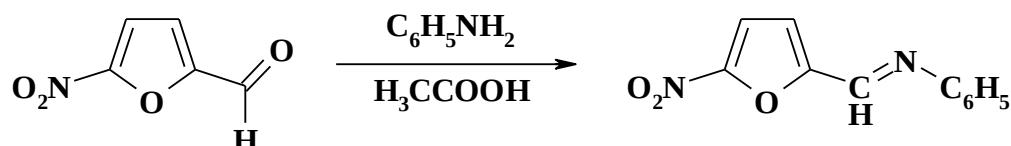
7. Реакция восстановления.

При восстановлении спиртового раствора препаратов цинком в присутствии разведенной серной кислоты происходит обесцвечивание раствора вследствие восстановления нитрогруппы и двойных связей.



8. Реакция образования оснований Шиффа.

Фурановый цикл под действием нуклеофильного агента (ОН) расщепляется, а при подкислении выделяется фурфурол, который обнаруживают по покраснению фильтр бумаги, смоченной 10% раствором анилина в 10% растворе кислоты уксусной, за счет образования оснований Шиффа.



Доброкачественность:

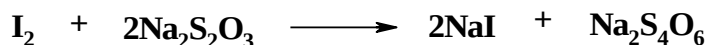
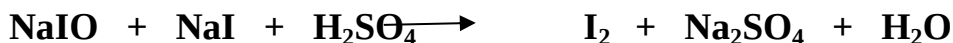
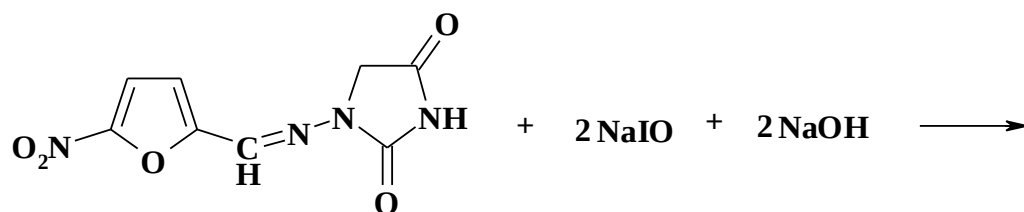
При испытаниях на чистоту устанавливают в фурадонине допустимое содержание посторонних примесей (от 0,4 до 1%).

Количественное определение.

1. Фотоэлектроколориметрия. основана на использовании цветных реакций с едкой щелочью в различных растворителях.

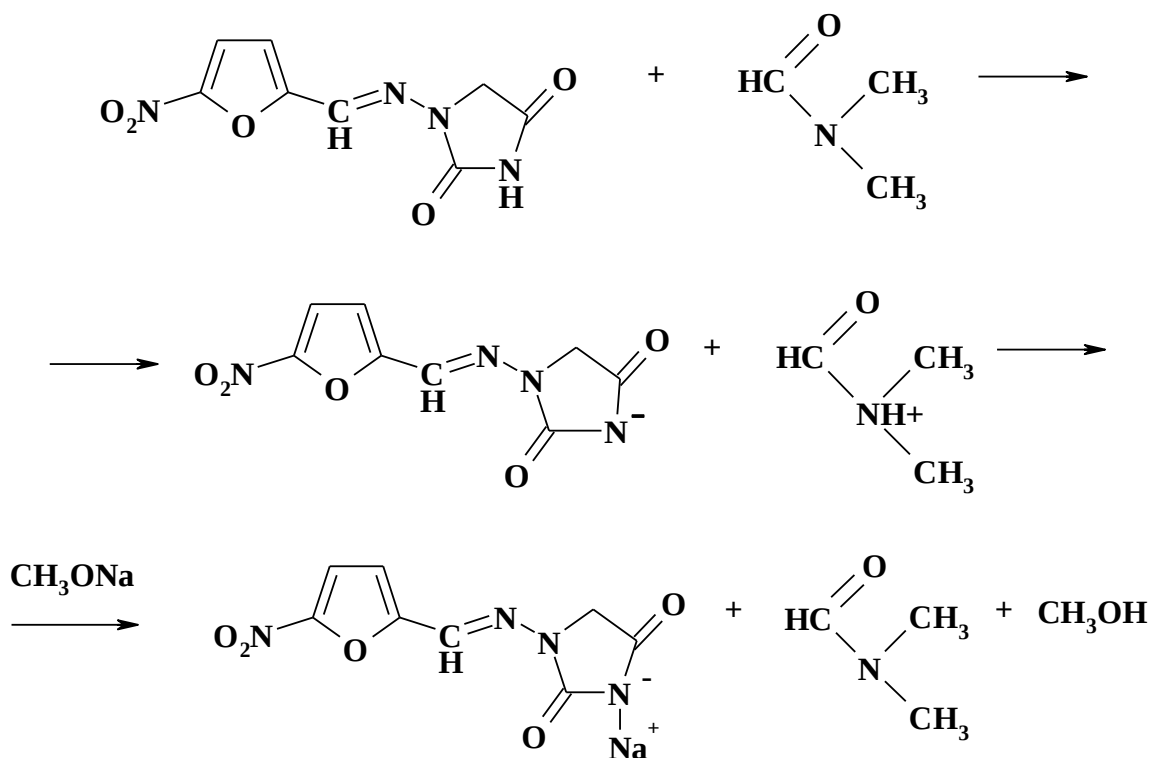
2. Йодометрия.

Количественное определение проявляющего восстановительные свойства фурадонины выполняют йодометрическим методом, основанным на окислении йодом в щелочной среде, с последующим титрованием выделившегося йода из микробюретки 0,01 н раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал).



3. Неводное титрование.

Фурадонин определяют методом титрования в неводной среде ДФМА и диоксана. Титрант - натрия метилат, индикатор – тимоловый синий:



Хранение.

Фурадонин хранят в прохладном месте в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги .

Форма выпуска и применение.

Применяют в виде таблеток по 0,05 г таблетки фурадонина, растворимые в кишечнике, по 0,1 г таблетки желтого цвета с оранжеватым или зеленоватым оттенком с риской (в упаковке по 20 штук); таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,03 г для детей.

Фурадонин назначают внутрь для лечения инфекционных заболеваний мочевых путей (по 0,1-0,15 г).