

DOI: 10.21802/artm.2025.4.36.42
УДК 615.2:615.07:543.42:543.257.1

ВИВЧЕННЯ ПОХІДНИХ НІТРОФУРАНУ У СКЛАДІ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Н.І. Рушчак, У.Б. Сікорин, А.О. Стецьків, Л.М. Гавришук

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0000-0003-1050-2613, Scopus ID: 58918332600, e-mail: rushchaknadiy@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5492-2025, e-mail: sykorin@ukr.net
ORCID: 0000-0001-5166-5633, Scopus ID: 6506514434, e-mail: andrijstetskiy69@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2261-5474, Scopus ID: 57216391213, e-mail: lhavryshchuk@ifnmu.edu.ua

Резюме. У статті наведено результати фармацевтичного аналізу похідних нітрофурану, що входять до складу лікарських форм. Нітрофурани є групою синтетичних антимікробних засобів, що характеризуються широким спектром дії: пригнічують ріст багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій та деяких найпростіших. Представниками є нітрофурал, нітрофурантоїн, фуразидин, ніфуроксазид, фуразолідон. Ключовим елементом активності є нітрогрупа в п'ятому положенні фуранового кільця; тип замісників і приєднані гетероцикли визначають спектр дії та фармакокінетику. Їх класифікують за хімічною структурою: похідні з первинною нітрофурановою структурою (нітрофурал) – для місцевого застосування; з азометиною групою (нітрофурантоїн, фуразидин) – для інфекцій сечовивідних шляхів; з гетероциклічними замісниками (ніфуроксазид) – для кишкових інфекцій; інші замісники (фуразолідон) мають протипротозойну активність, але застосування обмежене побічними ефектами.

Об'єктами досліджень були таблетки й порошки фурациліну різних виробників. У роботі використано титриметричні методи (йодометрія) та спектрофотометрію. Хімічний метод дав достатню точність отриманих результатів аналізу; за допомогою спектрофотометрії, на основі закону Бугера-Ламберта-Бера, кількісно визначати концентрацію за калібрувальним графіком.

Результати кількісного визначення нітрофуралу методом спектрофотометрії вказують на чутливість, простоту та відтворюваність цього методу. Серед викликів аналізу – труднощі підготовки неоднорідних форм та можливі інтерференції допоміжних речовин, що вимагає захищених умов і валідації методик. Рекомендовано впровадження методик контролю якості на виробництві та їх періодичну перевірку.

Ключові слова: похідні нітрофурану, фармацевтичний аналіз, нітрофурал, лікарські форми, експрес-аналіз, кількісне визначення.

Вступ. Протимікробні препарати (антимікробні засоби) мають широке застосування в сучасній медицині, охоплюючи лікування як інфекційних, так і онкологічних захворювань. Така різноманітність дії пояснюється тим, що ця група включає різні класи лікарських засобів, зокрема антибіотики, сульфаніламіди, протитуберкульозні, антигельмінтні, протигрибкові, протівірусні, антибластомні (протипухлинні) препарати.

Похідні нітрофурану є важливою групою синтетичних антимікробних засобів, які широко застосовуються в медицині. Їх ефективність зумовлена здатністю пригнічувати ріст і розмноження багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також деяких найпростіших. До цієї групи належать такі відомі препарати, як нітрофурал, нітрофурантоїн, фурагін та фуразолідон [1-3]. Вони відрізняються високою активністю проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також антипротозойною (діють на трихомонади, лямблії) і частково протівірусною та протигрибковою дією. Завдяки низькій токсичності їх застосовують як антисептики (наприклад, нітрофурал) і хіміотерапевтичні засоби. Ключові сфери

застосування: лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та кишкових інфекцій [4].

Особливості похідних нітрофуранів:

1. Через особливості фармакокінетики (швидке виведення) вони можуть поступатися в ефективності новітнім препаратам.
2. Мікроорганізми повільно розвивають стійкість до нітрофуранів.

Препарати нітрофуранового ряду представлені в широкому спектрі лікарських форм, включаючи таблетки, капсули, порошки, мазі та розчини.

Хоча переважна більшість похідних нітрофурану призначена для перорального застосування, деякі з них випускаються також у формах для зовнішнього використання, а в окремих випадках – і у вигляді ін'єкційних препаратів (рис. 1) [2, 5].

Для забезпечення якості, безпечності та ефективності похідних нітрофурану важливим є фармацевтичний аналіз цих сполук у складі лікарських форм, однак аналіз похідних нітрофурану має певні особливості, пов'язані з фізико-хімічними властивостями.

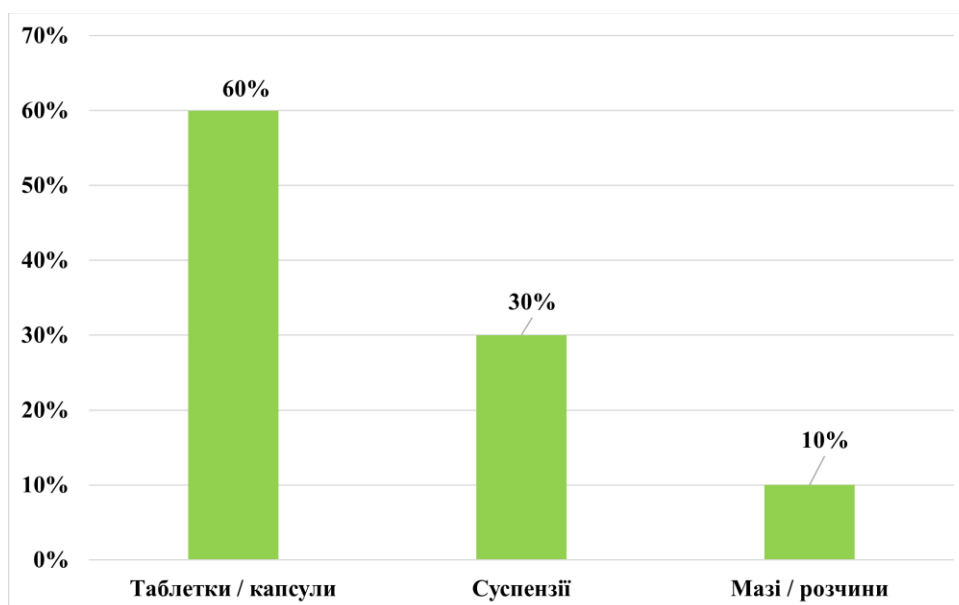


Рис. 1. Моніторинг асортименту похідних нітрофурану за формою випуску, які зареєстровані в Україні

Ключові закономірності між хімічною структурою та фармакологічною дією похідних нітрофуранів:

✓ *нітрогрупа*: наявність нітрогрупи ($-\text{NO}_2-$) у п'ятому положенні фуранового кільця зумовлює антимікробну активність цих сполук.

✓ *замісники*: тип та розташування інших хімічних груп (замісників) у фурановому кільці значно впливають на властивості препарату. Це визначає спектр його антимікробної дії, а також швидкість всмоктування, метаболізм, шляхи виведення, розподіл по тканинах, побічну дію.

✓ *гетероцикли*: приєднання гетероциклічних фрагментів до основної структури може розширити спектр дії нітрофуранів, надаючи їм додаткову активність, наприклад, проти грибків та найпростіших [6, 7].

Фармацевтичний аналіз похідних нітрофурану ускладнюється їх нестабільністю та різноманітністю лікарських форм. Основними викликами є:

- фотодеградація: необхідність захисту від світла на всіх етапах аналізу.

- складнощі пробовідбору та підготовки зразків, особливо для неоднорідних форм (мазі, порошки).

- можлива інтерференція: вплив інших компонентів лікарської форми (наповнювачі, стабілізатори) на результати.

Класифікацію похідних нітрофурану за хімічною структурою наведено в табл. 1 [8, 9].

Як видно з неї нітрофурани належать до групи синтетичних антимікробних засобів та характеризуються широким спектром дії.

Нітрофурани діють цілеспрямовано, атакуючи інфекцію в певній зоні. Зокрема, нітрофурал (нітрофуразон, фурацилін) з первинною структурою має широкий спектр антимікробної дії. Похідні з азометиновою групою (нітрофурантоїн, фуразидин) ефективні переважно для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Похідні з різними

гетероциклічними замісниками (ніфуразолідон) є більш спеціалізованими, наприклад, для лікування кишкових інфекцій.

Деякі похідні, наприклад, фуразолідон, мають специфічні властивості (антибактеріальна, протипротозойна дія), але їх застосування може бути обмежене через потенційні побічні ефекти [10].

Таким чином, модифікація хімічної структури нітрофурану дозволяє створювати препарати з цілеспрямованою біологічною дією, що робить їх ефективними інструментами в лікуванні різноманітних інфекційних захворювань.

Метою дослідження є систематизація та обґрунтування методів фармацевтичного аналізу похідних нітрофурану в складі лікарських форм, а також визначення чинників, що впливають на точність і відтворюваність результатів.

Об'єкти і методи дослідження. Для дослідження було обрано лікарські форми, що містять похідні нітрофурану, зокрема фурацилін (нітрофурал) у формі порошків, щоб приготувати розчини для зовнішнього застосування, та фурацилін у формі таблеток різних виробників (табл. 2).

Для кількісного визначення використано титриметричні методи (йодометрію, зворотне титрування, метод 1) та інструментальні (спектрофотометрію, метод 2).

Метод 1. Йодометричний метод аналізу є надійним хімічним методом визначення вмісту фурациліну в зразках [11]. Процес починається з підготовки досліджуваного розчину. Для цього приблизно 0,1 г подрібненого порошку таблеток поміщали у мірну колбу на 500 мл. До нього додавали 4 г хлориду натрію та 300 мл води, а потім нагрівали на водяній бані при температурі 70–80 °C до повного розчинення. Після охолодження розчин доводили водою до мітки і ретельно перемішували.

Таблиця 1

Класифікація похідних нітрофуралу за хімічною структурою

Група	Представники	Хімічна структура	Біологічна дія
Похідні з первинною нітрофурановою структурою	Нітрофурал (Фурацилін)	Містить нітрофуранове кільце з альдегідною групою	Мають широкий спектр антимікробної дії проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також деяких грибів і найпростіших
Похідні з азометиновою групою	Нітрофурантоїн (Фурадонін), Фуразидин (Фурагін)	Характеризуються наявністю азометинової ($-\text{CH}=\text{N}-$) групи, що зв'язує нітрофуранове кільце з іншими гетероциклічними або аміногрупами	Застосовуються переважно для лікування інфекцій сечовідних шляхів. Мають виражену антибактеріальну дію щодо багатьох грамнегативних та грампозитивних бактерій, що є частими збудниками урологічних інфекцій
Похідні з різними гетероциклічними замісниками	Фуразолідон	Містить оксазолідонове кільце, приєднане до нітрофуранового фрагмента	Має антибактеріальну та протипротозойну дію. Однак, його застосування обмежене через можливі побічні ефекти, включаючи можливий вплив на серцево-судинну систему
Похідні з іншими типами замісників	Ніфуроксазид	Нітрофуранове кільце пов'язане з фенільною групою	Мають ширший спектр дії, включаючи антибактеріальну, протигрибкову та протипротозойну активність. Ніфуроксазид застосовується для лікування гострих кишкових інфекцій бактеріальної етіології

Таблиця 2

Об'єкти дослідження

Назва	Форма випуску	Склад	Виробник
Фурацилін (Беркана класичний)	Таблетки	20 мг нітрофуразону (нітрофурал); допоміжні речовини: натрію хлорид, повідон, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат	ТОВ Харківська ФФ, Україна
Фурацилін	Таблетки	20 мг нітрофуразону (нітрофурал); допоміжні речовини: кислота стеаринова, картопляний крохмаль	ПАТ «Галичфарм» та ПАТ «Київмедпрепарат», Україна
Фурацилін	Порошок для приготування розчину (1 саше)	20 мг нітрофуралу (нітрофуразону); допоміжні речовини: натрію хлорид, повідон	ТОВ «Тернофарм», Україна
Фурацилін	Порошок для розчину (1 саше)	20 мг нітрофуралу; допоміжні речовини: натрію хлорид, повідон	ТОВ «Істок-Плюс», Україна

Для проведення титрування у конічну колбу ємністю 50 мл вносили 5 мл 0,1 М розчину йоду. Потім додавали 0,5 мл розчину 10 % натрію гідроксиду та 5 мл підготовленого досліджуваного розчину. Через 1–2 хвилини у суміш додавали 2 мл розведеної сірчаної кислоти. Йод, який не прореагував, відтитрували з мікробюретки за допомогою 0,1 М розчину тіосульфату натрію. Як індикатор використовували крохмаль, а титрування продовжували до повного знебарвлення розчину. Паралельно проводили контрольний експеримент без додавання зразка. Вміст фурациліну розраховували за допомогою спеціальної формули:

$$X = \frac{(V_k - V) \times K \times T \times 100}{m_n}$$

де V_k – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування контрольного дослідження, мл;
 V – об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування у досліді з наважкою фурациліну, мл;
 K – коефіцієнт поправки до молярності 0,1 М розчину натрію тіосульфату;
 T – титр 0,1 М розчину натрію тіосульфату за фурациліном, г/мл;
 m_n – маса наважки досліджуваного зразка, г.

Визначення нітрофуранових похідних методом спектрофотометрії ґрунтується на вимірюванні оптичної густини розчину. Цей метод дозволяє кількісно визначити концентрацію речовини в розчині, оскільки оптична густина є прямо пропорційною концентрації та довжині світлового шляху згідно із законом Бугера-Ламберта-Бера [12, 13].

Основні етапи кількісного визначення включають:

✓ побудова калібрувального графіка: готують серію стандартних розчинів нітрофурану з відомою концентрацією; вимірюють оптичну густина кожного стандартного розчину при λ_{\max} ; будують графік залежності оптичної густини (A) від концентрації (C).

✓ підготовка зразка: готують розчин досліджуваного зразка в тому ж розчиннику, що і стандартні розчини; за необхідності, проводять розведення, щоб концентрація потрапила в діапазон лінійності калібрувального графіка.

✓ вимірювання та розрахунок: вимірюють оптичну густина досліджуваного розчину; визначають концентрацію нітрофурану в зразку за допомогою калібрувального графіка або використовуючи рівняння регресії, отримане під час його побудови [12, 13].

Методика кількісного визначення нітрофурану

1. Підготовка зразка (випробовуваний розчин): точну наважку взірця нітрофурану масою 0,0200 г розвели в 50 мл теплої води. Після охолодження розчин кількісно перенесли в мірну колбу об'ємом 100,0 мл та довели об'єм дистильованою водою до мітки. Відібрали 1,0 мл розчину та перенесли у мірну колбу на 25,0 мл. Довели об'єм до мітки водою.

2. Підготовка стандарту (розчин порівняння): точно зважили 0,0200 г стандартного зразка (СЗ) нітрофурану, розчинили зважену наважку в 50 мл води з підігрівом, після охолодження перенесли розчин у мірну колбу на 100,0 мл і довели об'єм водою до мітки. З цього розчину відібрали 1,0 мл та перенесли у мірну колбу на 25,0 мл. Довели об'єм до мітки 0,1 М розчином гідроксиду натрію.

3. Вимірювання: Як компенсаційний розчин використовували чистий розчинник (вода і 0,1 М розчин NaOH), вимірювали оптичну густина досліджуваного та стандартного розчинів на спектрофотометрі. Вимірювання проводили при довжині хвилі: 375 нм.

Враховуючи необхідність розробки чутливого у використанні методу для кількісного визначення нітрофурану в лікарських засобах промислового виробництва, нами запропоновано застосування спектрофотометричного аналізу (метод стандарту при $\lambda = 375$ нм) [14]. Оскільки розведення було однакове, розрахунок кількісного вмісту обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A_x \times m_{\text{ст}} \times 100\%}{A_{\text{ст}} \times m}$$

де A_x – оптична густина досліджуваного розчину;
 $A_{\text{ст}}$ – оптична густина стандартного розчину;
 $m_{\text{ст}}$ – маса стандартного взірця нітрофурану (0,0200 г);
 m – маса наважки, г.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати кількісного визначення вмісту нітрофурану у досліджуваних лікарських формах наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати кількісного вмісту нітрофурану в досліджуваних зразках

Лікарський засіб	Кількісний вміст (метод 1), %, $x \pm \Delta x$	Кількісний вміст (метод 2), %, $x \pm \Delta x$
Фурацилін (таблетки) Беркана класичний <i>Виробник Харківська ФФ ТОВ</i>	99,00±0,01	99,52±0,01
Фурацилін (таблетки) <i>Виробник ПАТ «Галичфарм»</i>	100,50±0,01	99,51±0,01
Фурацилін (порошок для приготування розчину для зовнішнього застосування) <i>Виробник ТОВ «Тернофарм»</i>	98,50±0,01	100,51±0,01
Фурацилін (порошок для розчину для зовнішнього застосування) <i>Виробник ТОВ «Істок-Плюс»</i>	100,70±0,01	100,52±0,01

Результати досліджень кількісного вмісту нітрофурану свідчать, що метод спектрофотометрії дозволяє точно та швидко визначити кількісний вміст нітрофурану в лікарських формах. Встановлено, що кількісний вміст нітрофурану коливається в межах від 99,51 – 100,52 % в залежності від досліджуваної лікарської форми. Метод простий у виконанні та забезпечує відтворюваність результатів для досліджуваних речовин [15].

Висновки. Фармацевтичний аналіз похідних нітрофурану є багатограним процесом, що вимагає застосування специфічних аналітичних підходів. Враховуючи особливості їх хімічної структури та фотохімічну нестабільність, критично важливим є дотримання відповідних умов проведення аналізу. Для відповідності європейським стандартам якості

лікарських засобів, було запропоновано вдосконалений спектрофотометричний метод. Він полягає у кількісному визначенні нітрофурану у досліджуваних зразках при довжині хвилі 375 нм, що дозволяє уникнути недоліків застарілих методик і забезпечити точність та селективність аналізу. Отримані дані підтверджують необхідність точного дотримання методичних рекомендацій, викладених у нормативній документації, для гарантування якості та безпеки лікарських засобів на основі похідних нітрофурану.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Aryayev ML, Bebeshko VH, Bukhtiarova TA, et al. Derzhavnyy formulyar likarskykh zasobiv. K. 2014; (7).
2. Derzhavnyy reyestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyy resurs]/MOZ Ukrainy. K. 2016. Rezhym dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua>
3. Arzamastsev AP. Farmatsevychna khimiya. 3-tye vyd. Kyiv: HEOTAR-Media. 2006. 335 p.
4. Khranivska VO, Nizhnyk HP, Mulenko SM. Farmatsevychna khimiya: pidruchnyk. Kyiv: Medytsyna. 2015. 352 p.
5. Rizak HV. Konspekt lektsiy z farmatsevychnoyi khimiyi: dlya studentiv IV kursu med. f-tu spets. «Farmatsiya». CH. 2. Uzhhorod: FOP Sabov A. M. 2022. 170 p.
6. Chernykh VP, Bezuhlyy PO, Hryshchenko IS. Ukrayinska farmatsevychna entsyklopediya. Kharkiv: Vyd-vo NFaU. 2010. 1650 p.
7. Rizak HV. Kurs lektsiy z farmatsevychnoyi khimiyi dlya studentiv med. f-tu spetsialnosti «Farmatsiya». Kn. 3. Uzhhorod: V-vo FOP Sabov A.S. 2022. 196 p.
8. Berest HH, Yerenko OK, Malyuhina OO, Duyun IF. Farmatsevychnyy analiz likarskykh zasobiv: navch. posib. do seminar. zanyat provizoriv-interniv spets. «Zahalna farmatsiya». Zaporizhzhya: ZDMU. 2019. 166 p.
9. Bezuhlyy PO, Hrytsenko IS, Ukrainets IV, ta in. Farmatsevychna khimiya: pidruchnyk dlya stud. vyshch. farmats. navch. zakl. i farmats. f-tiv vyshch. med. navch. zakl. III-IV rivniv akredytatsiyi. Vinnytsya: Nova knyha. 2011. 560 p.
10. Rizak HV. Konspekt lektsiy z farmatsevychnoyi khimiyi dlya studentiv IV kursu med. f-tu. CH. 1. Uzhhorod: V-vo FOP Sabov A.M. 2021. 126 p.
11. Yarnykh TH, Tykhonov OI, Hrytsenko IS, Khokhlenkova NV, ta in. Ekstemporalna retseptura (tekhnolohiya, analiz, zastosuvannya): Metodichni rekomendatsiyi. KH. 2015. 370 p.
12. Rennie A. Beer-Lambert Law. Edinburgh Instruments. 2021. Available from: <https://www.edinst.com/resource/the-beer-lambert-law/>
13. Jain N, Jain R, Jain DK, Maheshwari RK, Jain S. Novel UV-spectrophotometric method for quantitative estimation of furazolidone using mixed hydrotropic agent. Pak J Pharm Sci. 2013; 26(1):159-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261742/>
14. Abd-Alrassol KS, Sattar M, Mosa MN. Spectrophotometric determination of nitrofurantoin in its bulk and pharmaceutical formulations. Sys Rev Pharm 2020; 11(10):243-251. Available from: <https://www.sysrevpharm.org/articles/spectrophotometric-determination-of-nitrofurantoin-in-its-bulk-and-pharmaceutical-formulations.pdf#:~:text=compared%20to%20a%20reagent%20blank,Capsule%20of>
15. Barkovskyy VV, Barkovska NV, Lopatin OK. Teoriya ymovirnostey ta matematychna statystyka. 5-te vydannya. Kyiv: Tsentr uchbovoyi literatury. 2018. P. 315-336.

UDC 615.07+547.77+615.2

STUDY OF NITROFURAN DERIVATIVES IN THE COMPOSITION OF READY-MADE MEDICINESN.I. Rushchak, U.B. Sikoryn, A.O. Stetskiy,
L.N. Havryshchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis, and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-1050-2613,
Scopus ID: 58918332600,
e-mail: rushchaknadiy@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5492-2025,
e-mail: sykorin@ukr.net
ORCID: 0000-0001-5166-5633,
Scopus ID: 6506514434,
e-mail: andrijstetskiy69@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2261-5474,
Scopus ID: 57216391213,
e-mail: lhavryshchuk@ifnmu.edu.ua

Abstract. This article contains the results of a pharmaceutical-analytical study of a systematic series of nitrofurans derivatives. Special attention was paid to methodological problems and practical aspects of the quantitative analysis of these compounds in drugs that are actively traded. In the development of the antibiotic furan series – nitrofurans derivatives, the appearance of further molecules was associated with a critical, in addition to a qualitative change, like the original active compounds. Nitrofurans – nitrofurazone, nitrofurantoin, furazidone, nifuroxazide, and furazolidone are synthetic multi-activity agents, the most critical factor for the manifestation of which is the presence of the nitro group in position 5 of the furan ring, and it also creates the nitrofurans ring. The second most important factor is the nature of a different substituent and heteroaryl fragment. Because nitrofurans are used for topical, urinary, intestinal, and systemic applications, and display high photolability and sensitivity to hydrolytic and oxidative degradation, their analysis requires tailored analytical protocols and special handling of samples.

The main experimental objects were nitrofurazone tablets and powdered preparations from different manufacturers. Two complementary analytical approaches were validated and compared: a classical iodometric titration and a UV-visible spectrophotometric method based on the BOUGUER-LAMBERT-BEER law. Optimized sample preparation protocols were designed for solid and heterogeneous samples to enhance extraction efficiency and ensure analyte concentrations fall within the linear calibration range. For spectrophotometry, measurements were performed at ~375 nm after selecting optimal solvents and extraction conditions. The iodometric method demonstrated acceptable trueness and precision in simple matrices, while spectrophotometry offered higher sensitivity, operational simplicity, and reproducibility when interferences were controlled.

Results showed that the measured nitrofurans content depends on both the analytical technique and the sample matrix: spectrophotometry was more responsive to minor deviations from label claims, whereas titration served as a robust orthogonal confirmation. Significant sources of analytical uncertainty included photodegradation during

handling, incomplete extraction from complex dosage forms (such as ointments, coated tablets, and powders), and excipient-related spectral interferences. Therefore, the study emphasizes the importance of light-protected sampling, matrix-specific preparation, and comprehensive method validation (including linearity, detection limits, accuracy, precision, and robustness) tailored to each dosage form.

Based on the findings, practical recommendations are provided for routine quality control and regulatory monitoring: implement protected conditions for storage and analysis, employ a combination of titrimetric and spectrophotometric assays (or chromatographic

confirmatory methods where available) for increased reliability, validate procedures for each formulation type, and perform periodic verification of in-process and finished product testing. The article also discusses implications for manufacturers and regulators regarding method selection, stability testing, and the need for harmonized analytical protocols to ensure the safety and efficacy of nitrofurantoin-containing medicines.

Keywords: nitrofurantoin derivatives, pharmaceutical analysis, nitrofurantoin, dosage forms, rapid analysis, quantitative determination.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 20.10.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.12.2025 р.