

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Facultatea de Farmacie

Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică

Elena DONICI

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE
DIN GRUPUL NITROFURANULUI

Recomandare metodică

SRL "Foxtrot"
Chisinau, 2023

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității
al USMF ”Nicolae Testemițanu”

(proces verbal nr. 7 din 30.06.2023)

Autor:

Elena Donici, dr. șt. farm., asist. univ.

Recenzenți:

Valica Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ., șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”;

Uncu Livia, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Tipărit la: SRL "Foxtrot"

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Donici, Elena.

Substanțe medicamentoase din grupul nitrofuranului: Recomandare metodică / Elena Donici; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Facultatea de Farmacie, Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică. – Chișinău: [S. n.], 2023 (Foxtrot). – 32 p.: tab.

Bibliogr.: p. 32 (11 tit.). – [100] ex.

ISBN 978-9975-89-284-1.

615.3(076)

D 67

CUPRINS

PREFAȚĂ	4
ABREVIERI	5
INTRODUCERE	6
SUBIECTE PENTRU PREGĂTIREA INDIVIDUALĂ A STUDENTULUI ÎN BAZA MATERIALULUI TEORETIC	8
MATERIAL INFORMATIV	9
Istoricul obținerii nitrofuranilor	9
Sinteza derivaților de nitrofuran	10
Proprietăți fizico-chimice	11
Proprietăți chimice și metode de analiză	14
Relații structură-activitate a derivaților 5- nitrofuranului	18
Mecanismul de acțiune și utilizarea derivaților de 5- nitrofuran	19
LUCRUL PRACTIC AL STUDENȚILOR	23
SARCINI PENTRU LUCRUL INDIVIDUAL	30
BIBLIOGRAFIE	32

PREFAȚĂ

Utilizarea derivaților de 5-nitrofuran în domeniul medicinei datează cu anii 40 ai sec. XX și prezintă o serie de avantaje: posedă activitate față de germenii cu rezistență la alte antimicrobiene; cresc rezistența nespecifică a organismului; reduc rezistența microorganismelor la fagocitoză; inhibă producerea toxinelor de către microorganismele; își păstrează eficacitatea în prezența lichidelor biologice (sânge, ser, urină etc.) și produselor de distrucție tisulară; rezistența se dezvoltă lent; sunt comparativ ieftine; rar provoacă disbacterioză și candidoză.

Recomandarea metodică *Substanțe medicamentoase din grupul nitrofuranilor* este concepută ca material didactic pentru studenții programului de studii 0916. Farmacie, rezidenților de la specializările farmaceutice, masteranzilor, doctoranzilor, farmaciștilor, dar poate fi drept suport și pentru specialiști din domenii conexe sau oricine este interesat de această temă.

ABREVIERI

- a. – anul
- DAN – Documente Analitice de Normare
- DMFA – dimetilformamidă
- ed. – ediția
- etc. – etcetera
- sec. – secol
- UV-Vis – ultraviolet-vizibil

INTRODUCERE

În prezent mai mult de jumătate de substanțe medicamentoase folosite în medicină le revin compușilor heterociclici, printre care se includ și derivații furanului:



Scopul lucrării. De a putea efectua analiza calității substanțelor medicamentoase, derivați ai furanului în corelație cu structura chimică, care determină obținerea lor, metodele de analiză, păstrarea și utilizarea în medicină.

Durata minimă recomandată

Pentru studierea temei se acordă 1 lucrare de laborator (4 ore).

Etapale studierii temei:

- Controlul și corecția însușirii materialului după subiectele pentru pregătirea de sine stătătoare.
- Lucrul practic al studenților.
- Recapitularea materialului la tema.

Obiectivele temei:

1. Pe baza datelor bibliografice și documentației analitice de normare de a însuși analiza substanțelor medicamentoase din grupul studiat prin aprecierea comparativă a proprietăților fizice, fizico-chimice și chimice.
2. De a deprinde aprecierea calității substanțelor medicamentoase, derivați ai 5-nitrofuranului în corespundere cu prevederile DAN.

3. De a acumula deprinderi în efectuarea reacțiilor generale și particulare de identificare a substanțelor medicamentoase studiate.
4. Reieșind din proprietățile fizice și chimice ale preparatelor medicamentoase din grupul nitrofuranului, a putea determina impuritățile și argumenta prezența lor.
5. A putea efectua dozarea substanțelor medicamentoase din grupul nitrofuranului în corespundere cu cerințele DAN.
6. A putea stabili condițiile de conservare a preparatelor medicamentoase în dependență de structura lor chimică și proprietăți.

SUBIECTE PENTRU PREGĂTIREA INDIVIDUALĂ A STUDENTULUI ÎN BAZA MATERIALULUI TEORETIC

1. Caracteristica generală a compușilor heterociclici. Principiile de clasificare.
2. Premizele istorice și biochimice de creare a substanțelor medicamentoase, derivați ai compușilor heterociclici.
3. Metodele de obținere a substanțelor medicamentoase derivați ai 5-nitrofuranului.
4. Proprietățile fizice și chimice (acido-bazice, oxido-reducătoare etc.) a derivaților 5-nitrofuranului.
5. Metodele de analiză a substanțelor medicamentoase: nitrofurul (furacilină), nitrofurantoină (furadoinină) și furazolidonă.
6. Mecanismul de acțiune derivaților 5-nitrofuranului.
7. Condițiile de păstrare și utilizare a substanțelor medicamentoase, derivați ai 5-nitrofuranului.

MATERIAL INFORMATIV

Istoricul obținerii nitrofuranilor

5-nitrofuranii sunt derivați ai furanului, la care atomul de hidrogen de regulă este substituit în poziția 5 de către grupa nitro. În anii 40 ai sec. XX s-a stabilit că, compușii ce conțin grupa nitro manifestau acțiune antimicrobiană. Aceasta s-a demonstrat pentru derivații nitrofuranilor, nitroimidazolului și cloramfenicolului.

Primii reprezentanți ai derivaților șirului furanic au fost obținuți în primii ani de dezvoltare a chimiei organice: acidul furancarmonic descris de Scheele în anul 1780 și furfurotul elaborat de Debereiner în anul 1832, însă substanțele medicamentoase efective al acestui șir au fost descoperite mult mai târziu. Chimistul francez Marquis pentru prima dată în anii 1901-1905 a încercat să introducă grupa nitro în furan și în derivații lui acidofobi. Deși derivații de 5-nitrofuran se studiau în calitate de remedii antimicrobiene încă din secolul XVIII, abia în anul 1944 s-a constatat că, doar compușii ce conțin grupa nitro în poziția 5 a inelului furanic manifestă activitate terapeutică.

Pentru prima dată în practica medicală medicamentele nitrofuranice au fost utilizate în unitățile militare din Normandia (a. 1944). Substanțele medicamentoase din acest grup sunt solicitate până în prezent datorită mecanismului de acțiune ce diferă de cel al antibioticelor și sulfanilamidelor. În legătură cu aceasta preparatele din rândul 5-nitrofuranului s-au

dovedit a fi efective în tratarea proceselor infecțioase, provocate de tulpinile microorganismelor rezistente la acțiunea antibioticelor și sulfanilamidelor. Totodată s-a demonstrat, că rezistența microorganismelor față de compușii 5-nitrofuranului se dezvoltă lent.

Sinteza derivaților de nitrofuran

Sinteza substanțelor medicamentoase din grupul nitrofuranului se realizează din furfurool, care de regulă se obține din materie primă economic accesibilă (știulete de porumb, coaja semințelor de floarea-soarelui și alte reziduri agro-gospodărești). În toate cazurile de sinteză a compușilor șirului 5-nitrofuranului, furfuroolul se nitrează cu acidul azotic în prezența anhidridei acetice, care apără grupa aldehidică de oxidare. Totodată, furanul este instabil la acțiunea acizilor, râncezește, din care cauză nitrarea și sulfonarea furanului în condiții obișnuite este imposibilă.

Sinteza derivaților 5-nitrofuranului schematic poate fi reprezentată astfel: furfuroolul se nitrează în mediul anhidridei acetice și în cele din urmă se obține 5-nitro-2-furfuroldiacetat, iar hidroliza acestuia din urmă conduce la formarea 5-nitro-2-furfurool, care se condensează cu bazele (carbazide, derivații hidrazinei etc.) pentru obținerea derivaților corespunzători (figura 1).

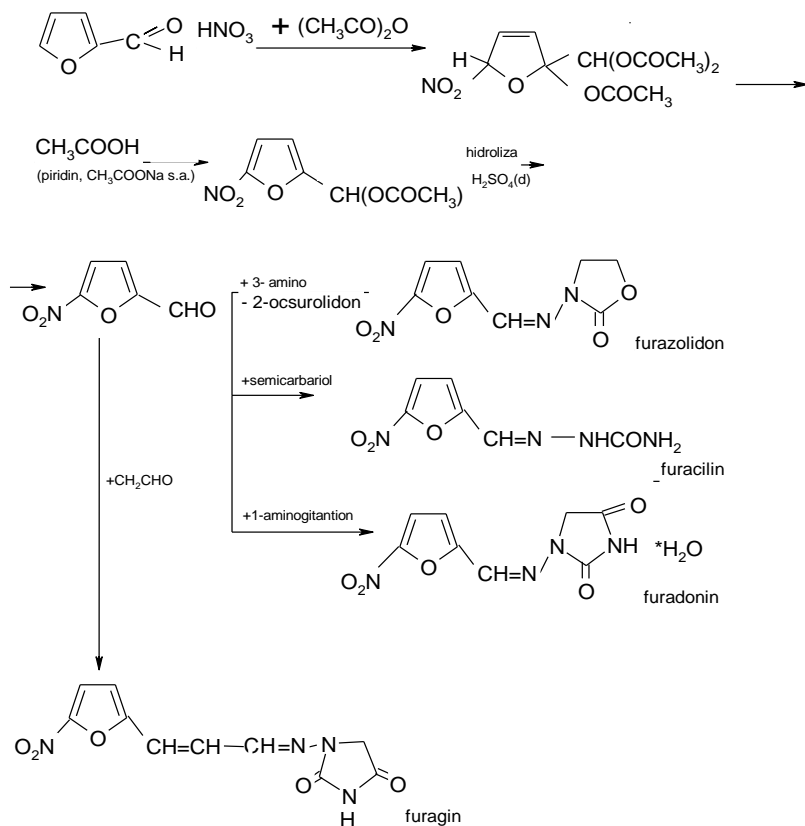


Figura 1. Schema generală de obținere a derivaților 5-nitrofuranului

Proprietăți fizico-chimice

Majoritatea preparatelor chimioterapeutice a șirurului 5-nitrofuranului după structura sa se consideră a fi substituții 5-nitro-2-furfurilidehidrazonei (figura 2):

- Furacilină, *N*-(5-nitro-2-furfuriliden) semicarbazona
- Furadonină, *N*-(5-nitro-2-furfuriliden)-l-aminogidantion

- Furagină, *N*-(*b*-(5-nitro-2 furil)acriliden)-*l*-aminogidantion
- Furazolidonă, *N*-(5-nitro-2 furfuliden)-3-amino-2-oxazolidon

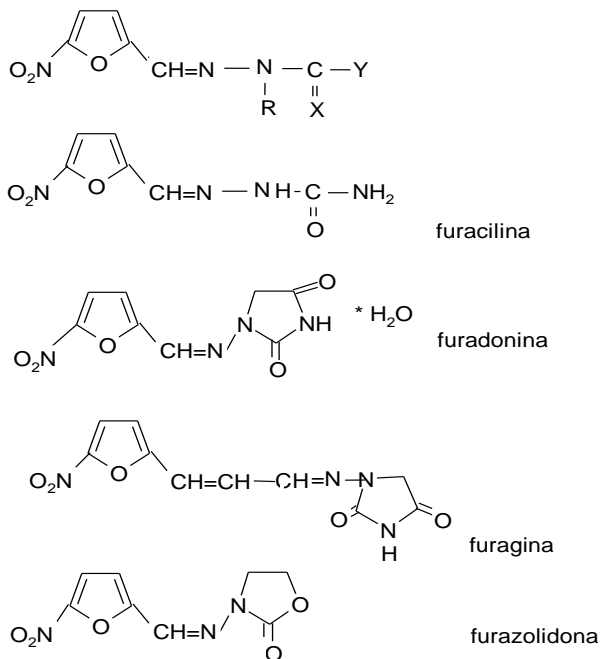
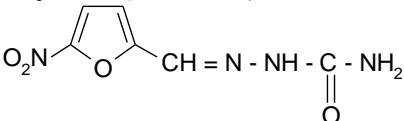
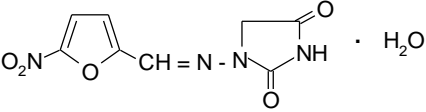
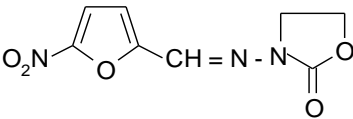


Figura 2. Formula generală și unii derivați ai 5-nitro-2-furfurilidehidrazonei

Derivații 5-nitrofuranului prezintă compuși cristalini, colorați în dependență de lungimea lanțului lateral de la galben-pal până la roșu-întunecat sau brun. Toți 5-nitrofuranii, de regulă sunt puțin solubili în apă, bine solubili în polietilenglicol și propilenglicol, foarte bine se dizolvă în dimetilsulfoxid și dimetilformamidă. În alcool metilic și alcool etilic compușii 5-nitrofuranului se dizolvă mult mai bine decât

în apă, iar în eterul etilic și eterul benzilic este mai puțin solubil (tabelul 1).

Tabelul 1. Substanțele medicamentoase, derivați de 5-nitofuran

Denumirea română, latină și chimică. Formula de structură	Descrierea, solubilitatea
<p>Nitrofuralum <i>Nitrofuratul (Furacilină)</i></p>  <p>semicarbazona 5-nitrofurfulolului</p>	<p>Pulbere microcristalină, galbenă sau galbenă-verzuie, fără miros.</p> <p>Foarte puțin solubilă în apă, puțin solubilă în alcool 95%, solubilă în alcali.</p> <p>$M_r=198,14$.</p>
<p>Nitrofurantoinum <i>Nitrofurantoin (Furadonin)</i></p>  <p>N-(5-nitro-2-furfuraliden)-1-aminohidantoin</p>	<p>Pulbere microcristalină, galbenă sau galben-oranj, fără miros.</p> <p>Foarte puțin solubilă în apă, puțin solubilă în alcool 95%, puțin solubil în acetonă.</p> <p>$M_r=238,16$.</p>
<p>Furazolidonum <i>Furazolidon</i></p>  <p>N-(5-nitro-2-furfuraliden)-3-aminooxazolidonă-2</p>	<p>Pulbere microcristalină, galbenă sau galben-verzuie, fără miros.</p> <p>Practic insolubilă în apă și eter, foarte puțin solubilă în alcool 95%.</p> <p>$M_r=225,16$.</p>

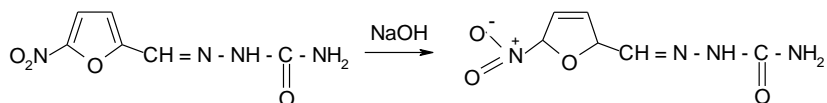
Soluțiile apoase ale derivaților 5-nitrofuranului sunt stabile în mediul slab acid, neutru și slab bazic. În mediul bazic la pH 10,0 are loc descompunerea acestora până la 5-nitro-2-furfurool, care este instabil în mediu bazic la pH 9,0. Se presupune, că la început are loc disocierea acidă a moleculei cu formarea anionului de structură chinoidă, apoi se deschide ciclul furanic și compușii formați de tipul semialdehidei maleinice sunt predispuși la condensare, fapt care duce la formarea compușilor colorați.

Proprietăți chimice și metode de analiză

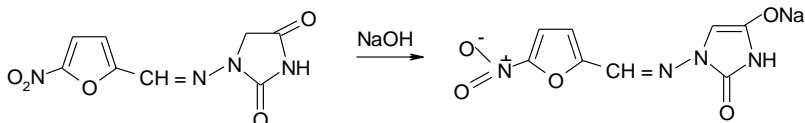
Derivații 5-nitrofuranului sunt substanțe cu caracter acid: nitrofurul (furacilina) și nitrofurantoina (furadonina) sunt –NH-acizi, iar furazolidona –CH-acid. Gruparea nitro, fiind un puternic acceptor de electroni, mărește proprietățile acide. La nitrofurul proprietățile acide sunt condiționate de atomii de hidrogen din grupa imidă, iar la nitrofurantoină – de tautomeria ceto-enolică și lactim-lactamică din nucleul hidantoinei.

Identitatea substanțelor medicamentoase, derivați de 5-nitrofuran se determină prin reacția de culoare cu soluția de hidroxid de sodiu, la interacțiunea căroră, în condiții obișnuite se formează săruri fără distrugerea ciclului furanic.

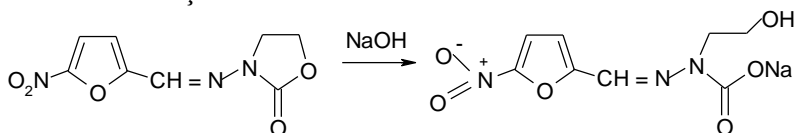
Astfel, nitrofurul (furacilina) în soluții diluate de baze la temperatura camerei formează o colorație roșie-oranj:



Nitrofurantoina (furadonina) în soluții diluate de baze la temperatura camerei formează în rezultatul transformărilor tautomerice a restului de hidantoină o sare, colorată în roșu-închis:



Soluția de furazolidon în aceleași condiții, dar la încălzire, va forma o culoare roșie-brună datorită deschiderii ciclului lactonic și formarea sării:



Derivații de nitrofuran pot fi deosebiți între ei prin colorația diferită a produșilor de interacțiune cu soluțiile alcoolice de alcali în mediu de solvenți anhidri cu caracter bazic (dimetilformamida) (tabelul 2 și tabelul 3).

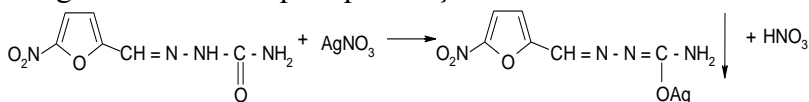
Tabelul 2. Rezultatele reacției cu soluția alcoolică de hidroxid de potasiu în mediu anhidru

Substanța medicamentoasă	Rezultatele interacțiunii cu	
	DMFA	DMFA și soluție alcoolică de hidroxid de potasiu
<i>Nitrofurarul (Furacilină)</i>	colorație violetă	colorație violet-roșietică pe pereții eprubetei
<i>Nitrofurantoina (Furadonină)</i>	colorație galbenă	colorație galben-brună
<i>Furazolidonă</i>	colorație galbenă	colorație violetă, dar pe pereții eprubetei-indigo

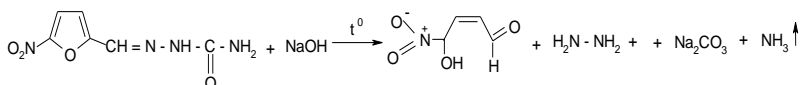
Tabelul 3. *Rezultatele interacțiunii derivaților 5-nitrofuranului cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu și soluție alcoolică de hidroxid de potasiu în prezența acetonei*

Substanța medicamentosă	Rezultatele interacțiunii cu:	
	Hidroxid de sodiu	Soluția alcoolică de hidroxid de potasiu în prezența acetonei
<i>Nitrofurarul (Furacilină)</i>	colorație brună	colorație roșie-închisă
<i>Nitrofurantoină (Furadonină)</i>	colorație roșie-oranj	colorație galben-verzuie ce trece în brun sub formă de precipitat
<i>Furazolidon</i>	colorație roșie întunecată	colorație roșie, ce apare în timp și trece în brun

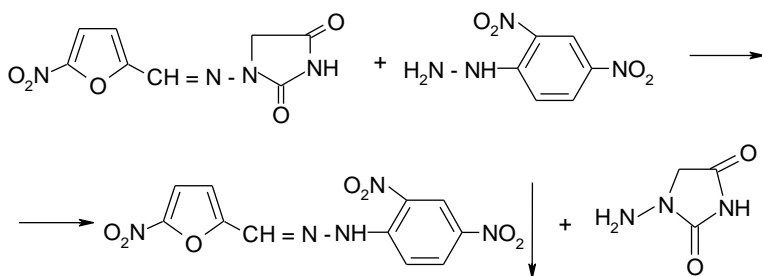
Derivații 5-nitrofuranului formează compuși colorați cu sărurile metalelor grele: nitrat de argint, sulfat de cupru (II), clorură de cobalt. De exemplu, nitrofurarul (furacilina) cu ionii de argint formează un precipitat roșetic:



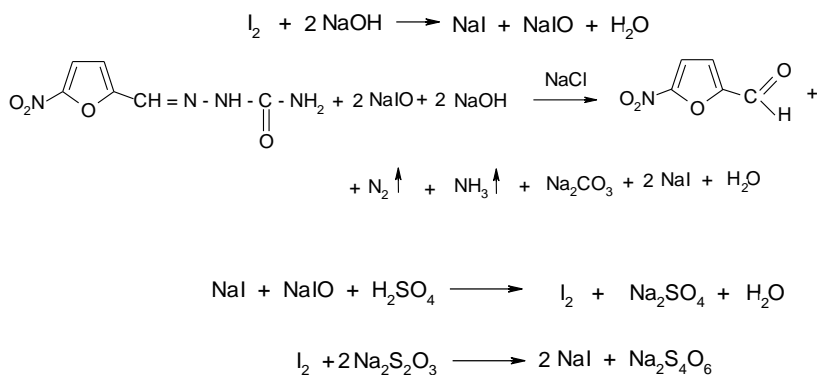
Descompunerea hidrolitică. La acțiunea cu soluțiile alcaline la încălzire are loc deschiderea ciclului furanic, alte transformări fiind individuale, în dependență de caracterul substituentului. De exemplu, la încălzirea nitrofuranului (furacilinei) cu soluții alcaline se formează hidrazina, carbonat de sodiu și amoniac, care poate fi determină prin înălbăstirea hârtiei roșie de turnesol:



Formarea hidrazonelor. Toți derivații 5-nitrofuranului la interacțiunea cu fenilhidrazina sau 2,4-nitrofenilhidrazina formează hidrazone, care pot fi identificate prin temperatura de topire. Astfel, la fierberea soluției substanței medicamentoase din grupul furanilor cu dimetilformamidă, soluție saturată de 2,4-dinitrofenilhidrazină și soluție de acid clorhidric 2 mol/l, se formează un precipitat cu temperatura de topire 273⁰C:



Proprietățile reducătoare ale nitrofuranului (furacilinei) se folosesc pentru determinarea cantitativă prin metoda iodometrică în mediu bazic:



Nitrofurantoina și furazolidona, ce posedă proprietăți slab acide pot fi dozate prin metoda de neutralizare anhidră în mediu anhidru (dimetilformamidă). Se titrează cu soluția de metoxid de sodiu 0,1 mol/l (indicator – albastru de timol).

Determinarea cantitativă a derivaților 5-nitrofuranului se poate efectua și prin metoda fotocolorimetrică, bazată pe reacțiile de culoare a substanțelor medicamentoase cu soluții alcaline.

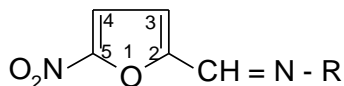
Relații structură-activitate a derivaților

5-nitrofuranului

5-nitrofuranii sunt activi față de microorganismele care pot prezenta rezistență la alte preparate antibacteriene. Spectrul de acțiune al nitrofuranilor include:

- bacteriile gram-pozitive: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (*S.pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus anthracis*;
- bacteriile gram-negative: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus spp.*;
- protozoarele: *Trichomonas vaginalis*, *Lambliia intestinalis*, *Entamaeba hystolytica*;
- fungii: *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*

Astfel, pentru a exercita efectul terapeutic, derivații 5-nitrofuranului trebuie să conțină următoarele elemente structurale:



1. prezența grupării nitro aromatice în poziția 5 dă un efect antibacterian; se manifestă în legătură cu viruși, protozoare, bacterii gram-pozitive, gram-negative. Astfel, după mecanismul de acțiune, derivații 5-nitrofuranului sunt asemănători antibioticelor, dar au o toxicitate mai scăzută și sunt mai stabile în timpul depozitării.
2. transferul grupei nitro într-o altă poziție duce la scăderea activității;
3. introducerea a 2 grupări nitro duce de asemenea la scăderea activității;
4. un rol important pentru exercitarea acțiunii antibacteriene o are gruparea azometinică - CH = N - ;
5. transferul radicalului din poziția 2 în oricare altă poziție, duce la pierderea activității;
6. alungirea lanțului lateral duce la o creștere a activității și o scădere a toxicității substanței medicamentoase.

Mecanismul de acțiune și utilizarea derivaților de 5-nitrofuran

Deși mecanismul de acțiune al derivaților de 5-nitrofuran nu este elucidat complet, s-a stabilit că, derivații de 5-nitrofuran sunt reduși în celulele bacteriilor sensibile de către nitroreductaze specifice, care acționează în prezența cofactorilor NADH și NADPH pentru a genera o hidroxilamină

printr-un nitrozo intermediar. Hidroxilamina poate fi metabolizată în continuare pentru a forma: un ion de nitreniu, o formă a aminei sau nitrili nesaturați și apoi saturați cu lanț deschis (figura 3).

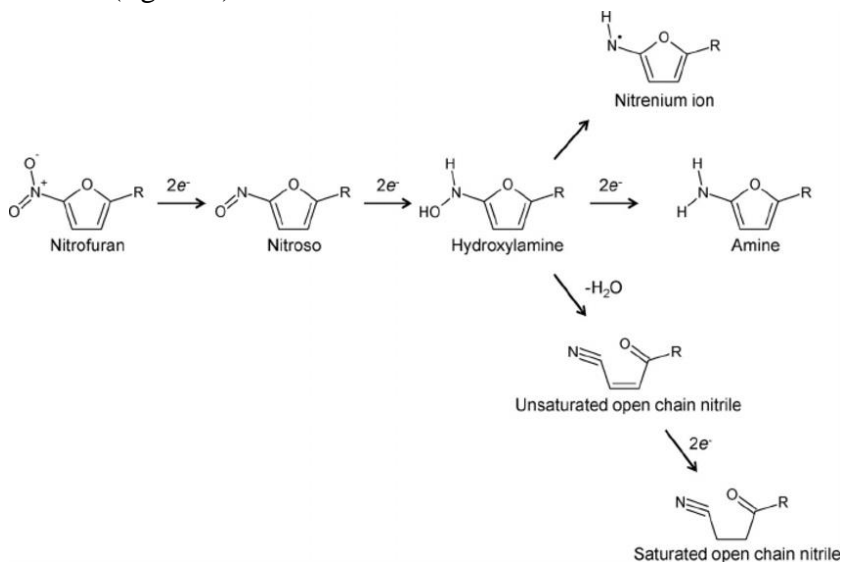


Figura 3. Metabolizarea derivaților de 5-nitrofuran

În urma reducerii se formează o serie de intermediari foarte reactivi, care atacă enzimele bacteriene cu dereglarea funcției membranei citoplasmatică și efect bactericid. Nitrofuranii, precum și metaboliții lor, pot forma complexe cu acizii nucleici, fapt ce duce la inhibiția sintezei acizilor nucleici (preponderent ADN), proteinelor și respectiv la efect bacteriostatic.

Nitrofuranii, fiind acceptori ai oxigenului, dereglează procesele respirației tisulare. Se mai consideră că pot inhiba un șir de enzime, inclusiv acetilcoenzima A, glutationreductaza, piruvatoxidaza, aldehiddehidrogenaza.

Nitrofurul (Furacilină) este o substanță antibacteriană care acționează asupra diferitelor bacterii gram-pozitive și gram-negative (stafilococi, streptococi, bacilul dizenteric, *Escherichia coli*, *Salmonella paratypha*, agent cauzal al gangrenei gazoase etc.).

Este indicat extern pentru tratamentul și prevenirea proceselor purulent-inflamatorii și intern pentru tratamentul dizenteriei bacteriene: răni purulente, escare și ulcere, arsuri de gradul II și III, în osteomielită după operație, în infecții anaerobe, în otită cronică, în conjunctivită și blefarită.

Nitrofurul este utilizat sub formă de soluție apoasă 0,02% (1:50 000), soluție alcoolică 0,066% (1:1500) și unguent 0,2%.

Nitrofurantoin (Furadonin) este indicat în tratamentul infecțiilor urinare acute necomplicate (cistite, pielonefrite) și pentru profilaxia de durată a infecțiilor urinare recurente produse de germeni sensibili.

În cazul asocierii cu antiacide gastrice, acestea se vor administra la 2 ore după nitrofurantoină. Nitrofurantoina nu se asociază cu acidul nalidixic și cu acidul oxolinic, deoarece le antagonizează acțiunea.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală. În timpul tratamentului se recomandă evitarea consumului de

băuturi alcoolice. Nitrofurantoina poate colora urina în galben-brun.

Furazolidon este un antiseptic intestinal activ față de numeroase tulpini de colibacili patogeni, salmonelle, shigelle, enterococi, stafilococi, precum și față de Trichomonas, Giardia și Entamoeba.

Furazolidonul se indică în toxiinfecțiile alimentare (salmoneloze), dizenterii bacilare, enterite infecțioase ale sugarului, lambliază, dizenterie amoebiană.

Prezentare farmaceutică: Comprimate de furazolidon 100mg sau 25 mg; suspensie pentru uz pediatric de furazolidon 0,5g/100 g.

LUCRUL PRACTIC AL STUDENȚILOR

Sarcina 1. De apreciat calitatea substanțelor medicamentoase după indicii: „Descriere” și „Solubilitate”.

Notă. Solvenții se aleg corespunzător prevederilor DAN.

Sarcina 2. De apreciat calitatea substanțelor medicamentoase

1. Nitrofurul (Furacilină)

1.1. Identificare.

1.1.A. Reacția cu hidroxid de sodiu: 0,01 g substanță medicamentoasă se dizolvă în amestec de 5 ml apă și 5 ml soluție hidroxid de sodiu 30%; apare colorație roșie-oranj. La încălzirea soluției obținute se degajă amoniac, care se determină după miros sau prin înălbăstirea hârtiei roșii de turnesol umedă, introdusă în vapori lichidului care fierbe.

1.2. Dozare.

1.2.A. Metoda iodometrică: circa 0,1 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se transferă într-un balon cotate cu volumul de 500 ml, se adaugă 4 g clorură de sodiu, 300 ml apă purificată și se dizolvă la încălzire pe baie de apă la 70-80°C. Soluția răcită se aduce până la cotă cu apă purificată și se amestecă (soluția A). La 5 ml soluție iod 0,01 mol/l, luată în balonul cu volumul de 50 ml, se adaugă 0,1 ml soluție de hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și 5 ml soluție A. Peste 1-2 minute se adaugă 2 ml soluție acid sulfuric diluat și iodul eliminat se titrează cu soluție tiosulfat de sodiu 0,01 mol/l (indicator-amidon).

Paralel se efectuează proba de control.

1 ml soluție iod 0,01 mol/l corespunde la 0,0004954 g $C_6H_6N_4O_4$, care în preparat trebuie să fie nu mai puțin de 97,5% și cel mult de 102,0%.

1.2.B. Metoda fotocolorimetrică: circa 0,02 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se dizolvă în 70-80 ml apă purificată într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, la încălzire pe baia de apă la 70-80°C. După răcire volumul se aduce cu apă până la cotă. La 0,5 ml soluție obținută se adaugă 7,5 ml apă, 2 ml soluție hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și se amestecă. Peste 20 minute se citește absorbanta soluției obținute la fotocolorimetru la lungimea de undă circa 450 nm în cuva cu grosimea stratului 3 cm. În calitate de soluție de referință se folosește apa purificată. Paralel se efectuează reacția cu 0,5 ml soluție standard de furacilină 0,02% și se măsoară absorbanta.

Conținutul de $C_6H_6N_4O_4$ la recalculare în substanța uscată trebuie să fie nu mai puțin de 98% și cel mult de 102,0%.

1.2.C. Metoda spectrofotometrică UV-Vis. Circa 0,75 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se transferă într-un balon cotate cu volumul 250 ml, se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă. Se aduce volumul soluției până la cotă cu apă purificată și se amestecă. 5 ml soluție obținută se ia în balonul cotate cu volumul 250 ml, se aduce volumul soluției până la cotă cu apă purificată și se amestecă. Se citește absorbanta soluției obținute la spectrofotometru la lungimea de

undă 375 nm în cuva cu grosimea stratului 1 cm. În calitate de soluție de referință se folosește apa purificată.

Paralel se determină absorbanta probei standard de nitrofurul.

Conținutul de $C_6H_6N_4O_4$ la recalculare în substanța uscată trebuie să fie nu mai puțin de 98% și cel mult de 102,0%.

2. Nitrofurantoin (Furadonin)

2.1. Identificare.

2.1.A. Spectrul UV-Vis al soluției substanței medicamentoase, pregătită pentru determinarea cantitativă, în regiunile 220 nm și 400 nm are două maxime de absorbție, la 266 nm și 367 nm.

$Raportul = \frac{A_{\lambda 367nm}}{A_{\lambda 266nm}}$ trebuie să fie de la 1,36 până la 1,42.

2.1.B. Reacția cu hidroxid de sodiu: 0,01 g substanță medicamentoasă se dizolvă într-un amestec format din 5 ml apă purificată și 5 ml soluție hidroxid de sodiu 30%; apare colorație roșie-întunecată.

2.1.C. Reacția cu dimetilformamidă: 0,01 g substanță medicamentoasă se dizolvă în 3 ml dimetilformamidă; apare colorație galbenă, care după adăugarea a două picături soluție hidroxid de sodiu 1 mol/l în alcool 50% trece în galben-cafeniu.

2.2. Dozare.

2.2.A. Metoda fotolorimetrică. Circa 0,1 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se transferă într-un balon cotate

cu volumul 100 ml, se adaugă 50 ml apă purificată și 2,5 ml soluție hidroxid de sodiu 1mol/l, se dizolvă la amestecare, se aduce volumul soluției până la cotă cu apa purificată și se amestecă bine. 0,6 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml și se aduce până la cotă cu apă purificată. Peste 20 minute de la momentul adăugării soluției hidroxid de sodiu 1 mol/l se determină absorbanta soluției obținute la fotocolorimetru în cuva cu grosimea stratului 1 cm și la lungimea de undă 360 nm. În calitate de soluție de referință se folosește apă purificată.

Conținutul $C_8H_6N_4O_4 \cdot H_2O$ la recalculare în substanța uscată trebuie să fie nu mai puțin de 98% și nu mai mult de 102,0%.

2.2.B. Metoda de neutralizare în mediu anhidru. Circa 0,4 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se dizolvă într-un amestec format din 10 ml dimetilformamidă și 10 ml dioxan. Se adaugă 0,1 ml indicator: soluție albastru de timol în dimetilformamidă și se titrează cu soluție metoxid de sodiu 0,1 mol/l până la colorație violetă.

1 ml soluție metoxid de sodiu 0,1 mol/l corespunde la 0,02382 g $C_8H_6N_4O_5$, care în preparat trebuie să fie nu mai puțin de 99,0% și cel mult 101,0%.

2.2.C. Determinarea spectrofotometrică UV-Vis. Circa 0,12 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se transferă într-un balon cotate cu volumul 1000 ml, se dizolvă în 50 ml dimetilformamidă și se aduce până la cotă cu apă purificată. 5 ml soluție obținută plasează într-un balon cotate cu volumul de

100 ml și se aduce până la cotă cu o soluție, care conține acetat de sodiu 1,8% și acid acetic 0,14%. Se determină absorbanta soluției obținute la lungimea de undă 367 nm.

În calitate de soluție de referință se folosește soluția de acetat de sodiu 1,8% și acid acetic 0,14%.

Conținutul de $C_8H_6N_4O_5$ la recalculare în substanța uscată trebuie să fie nu mai puțin de 98,0% și cel mult de 102,0%.

3. Furazolidon

3.1. Identificare.

3.1.A. Reacția cu hidroxid de sodiu: 0,05 g substanță medicamentoasă se amestecă cu 20 ml apă purificată și 5 ml soluție hidroxid de sodiu 30% și se încălzește; apare colorație brună.

3.1.B. Reacția cu dimetilformamidă: 0,01 g substanță medicamentoasă se dizolvă în 3 ml dimetilformamidă; apare colorație galbenă. Se adaugă 2 picături soluție hidroxid de sodiu 1 mol/l în alcool etilic 50%. Apare colorație violetă, iar la umectarea pereților eprubetei cu această soluție, culoarea devine albastră. 1 ml soluție se diluează cu apă până la 10 ml; apare colorație galbenă. După adăugarea câtorva picături de soluție hidroxid de sodiu 1 mol/l în alcool etilic 50% culoarea soluției nu se schimbă.

3.2. Dozare.

3.2.A. Metoda fotocolorimetrică. Circa 0,1 g substanță medicamentoasă (masă exactă) se transferă într-un balon cotate cu volumul 50 ml, se adaugă 30 ml dimetilformamidă și se

amestecă. După dizolvarea substanței medicamentoase se adaugă soluție alcoolică de hidroxid de sodiu 0,05 mol/l, se amestecă, se răcește și se aduce până la cotă cu dimetilformamidă. 0,6 ml soluție obținută se plasează într-un balon cotat cu volumul 100 ml, se aduce până la cotă cu apă purificată. Peste 20 minute de la momentul adăugării soluției alcoolice hidroxid de sodiu 0,05 mol/l, se citește absorbanta soluției la fotocolorimetru în cuva cu grosimea stratului 0,5 cm la lungimea de undă 360 nm.

Conținutul $C_8H_7N_3O_5$ la recalculare în substanța uscată trebuie să fie nu mai puțin de 98,0% și cel mult de 102,0 %.

Notă. Rezultatele obținute la efectuarea sarcinilor 1-2 de prezentat în tabelul 4.

Tabelul 4. Rezultatele obținute la efectuarea sarcinilor

Denumirea substanțelor medicamentoase în limba latină, română; denumirea rațională; formula de structură; descriere (pentru substanțe analizate)	Identificarea substanțelor medicamentoase: tehnica de lucru (condiții, efectul analitic); chimismul reacțiilor (pentru substanțe analizate)	Determinarea cantitativă: metoda de lucru, chimismul reacțiilor pentru metode chimice de analiză sau postulate pentru metode fizico-chimice; formula de calcul pentru determinarea conținutului substanței active; concluzia despre calitatea substanței analizate în baza rezultatelor obținute.

Sarcina 3. De efectuat reacția de interacțiune a derivaților 5-nitrofuranului cu sărurile metalelor grele

Tehnica de lucru: 0,05 g substanță medicamentoasă se dizolvă în 8 ml soluție hidroxid de sodiu 0,1% și soluția obținută se împarte în 3 eprubete, la care se adaugă 2-3 picături soluție de sulfat de cupru (în I eprubetă), soluție de clorură de cobalt (în a II-a eprubetă) și soluție de nitrat de argint (în a III-a eprubetă). Rezultatele obținute introduc în tabelul 5.

Tabelul 5. Rezultatele obținute la efectuarea sarcinii 2

Substanța medicamentoasă	Reactivii și rezultatele obținute		
	Soluție de sulfat de cupru	Soluție de clorură de cobalt	Soluție de nitrat de argint

Control de recapitulare

1. Controlul cunoștințelor teoretice.
2. Controlul lucrului practice efectuat în cadrul lucrării de laborator.

SARCINI PENTRU LUCRUL INDIVIDUAL

1. Alcătuirea și formarea dării de seamă pentru sarcinile practice executate în cadrul lucrării de laborator.
2. Întrebări pentru rezolvare individuală:
 - 2.1. Explicați ce proprietățile chimice au derivații 5-nitrofuranului și indicați grupele funcționale care asigură aceste proprietăți.
 - 2.2. Se poate diferenția furacilina de alți derivați ai 5-nitrofuranului? Argumentați.
 - 2.3. Explicați esența metodei de obținere a derivaților de 5-nitrofuran. Scrieți chimismul reacțiilor chimice de obținere a nitrofurului (furacilinei), nitrofurantoinii (furadoninei) și furazolidonei.
 - 2.4. Explicați prin ce diferă identificarea nitrofurului (furacilinei) prin reacția cu hidroxid de sodiu în condiții obișnuite de reacția cu hidroxid de sodiu la încălzire. Scrieți chimismul reacțiilor chimice.
 - 2.5. Scrieți chimismul reacțiilor chimice utilizate la depistarea impurității specifice de *semicarbazidă* în nitrofur (furacilină). Explicați care este sursa acestei impurități în substanța medicamentoasă.
3. Rezolvarea problemelor de calcul:
 - 3.1. Scrieți chimismul reacției de dozare a nitrofurului prin metoda iodometrică.
De calculat titrul, masa molară echivalentă a nitrofurului, volumul teoretic soluției 0,01 mol/l

tiosulfat de sodiu, care s-a consumat la titrarea excesului soluției iod 0,01 mol/l pentru determinare cantitativă a nitrofuranului, dacă masa probei luată pentru analiză a fost 0,1081 g. Conținutul procentual al preparatului după DAN trebuie să fie nu mai puțin de 99,8 %.

3.2. Explicați esența metodei fizico-chimice spectrofotometrice UV-Vis.

Calculați concentrația nitrofurului (furacilinei), dacă 0,041 g probă s-a dizolvat în 200 ml apă purificată. La 2 ml soluție obținută s-a adăugat soluție de hidroxid de sodiu și s-a adus până la 50 ml. S-a determinat absorbanta soluției obținute, fiind de 0,491, la fotocolorimetru în cuva cu grosimea stratului 10 mm (absorbanta specifică este 499,71).

3.3. Explicați esența principală a determinării cantitative a furadoninei prin metoda fotocolorimetrică (scrieți chimismul reacției).

Calculați concentrația nitrofurantoină în hidroxid de sodiu 0,01 mol/l, dacă 0,1001 g de substanță medicamentoasă s-a dizolvat în 200 ml apă purificată. La 1,5 ml soluție obținută s-a adăugat soluție de hidroxid de sodiu 0,01 mol/l și apă purificată până la 50 ml și s-a determinat absorbanta soluției obținute, fiind de 0,520, la fotocolorimetru în cuva cu grosimea stratului 10 mm (absorbanta specifică este 519,67).

Bibliografie

1. Arieșan V., Danciu F., Pitea M., Lupuțiu G. ș.a. *Lucrări practice de Chimie Farmaceutică, partea II, fascicula II*. Ed. Litografia I.M.F., Cluj-Napoca, 1980
2. Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Oprean R. *Analiza și controlul medicamentelor, Bazele teoretice și practice*. Ed. Intelcredo, 2002
3. Donici E. *Elaborarea, analiza și standardizarea formelor farmaceutice combinate cu conținut de izohidrafural*. Teză de doctor în științe farmaceutice. Chișinău; 2020, 279 p. CZU: 615.281:615.454.1.07.
4. Farmacopeea Română. Ediția X-a – București: Editura medicală, 1993.–1315 p.
5. Hațieganu, E., Dumitrescu, D., Strecoza, C. Chimie farmaceutică. – București: Editura Medicală, vol. 1, 2009. – 663 p.
6. Valica V., Uncu L., Donici E., Treapițina T., Mazur E., Ștefanet T. Chimie farmaceutică; sub redacția: Vladimir Valica. Volumul I., Chișinău: Garomont-Studio, 2022 -330 p. –ISBN 978-9975-162-37-1.
7. European Pharmacopoeia- 10th Edition
8. Guay D.R., An Update on the Role of Nitrofurans in the Management of Urinary Tract Infections, In: *Drugs*, 61(3), 2001, p. 353-364.
9. Gyeresi A., Kelemen H., Hancu G., Szekely P. *Lucrări practice de chimie farmaceutică: Analize monografice comentate*. Ed. Litografia U.M.F., Târgu Mureș, 2008.
10. Osker C.C., Fitzpatrick P.M., Nitrofurantoin: Mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 33(1), 1994, p. 23–30.
11. Pires J.R., Saito C., Gomes S.L. et al., Investigation of 5-Nitrofurans Derivatives: Synthesis, Antibacterial Activity, and Quantitative Structure–Activity Relationships, In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(22), 2001, p. 3673-3681.